

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.020

瑞芬太尼联合右美托咪定对乳腺癌根治术患者镇痛效果及围术期 T 淋巴细胞亚群的影响 *

魏大明 王守义 阙红波 赵艳 戴红
(安徽中医药大学第三附属医院麻醉科 安徽合肥 230001)

摘要 目的:研究瑞芬太尼联合右美托咪定在乳腺癌根治术患者手术过程中的镇痛效果,以及围手术期对患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**收集 2018 年到 2020 年进行根治术手术的 68 例乳腺癌患者作为研究对象,随机数表法分为对照组和研究组,各 34 例。对照组给予瑞芬太尼进行麻醉诱导的维持,研究组患者给予瑞芬太尼和右美托咪定进行麻醉诱导和维持。比较两组患者麻醉时间、手术时间、手术出血量,术后苏醒时间、拔管时间以及不良反应发生率,并比较两组患者手术后 2 h、8 h 和 24 h VAS 和 Ramsay 评分以及麻醉诱导前、术中 1 h 和术后 24 h 外周血 T 淋巴细胞亚群变化。**结果:**两组患者年龄、麻醉时间、手术时间、手术出血量以及手术后 2 h、8 h 和 24 h VAS 和 Ramsay 评分无显著差异($P>0.05$);研究组患者术后苏醒时间、拔管时间以及不良反应发生率均显著低于对照组患者($P<0.05$)。麻醉诱导前,两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例无显著差异($P>0.05$);手术中 1 h 和术后 24 h,研究组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例均高于对照组患者,而外周血 CD8⁺ 细胞比例低于对照组患者,差异均显著具体统计学意义($P<0.05$)。**结论:**乳腺癌根治术患者使用瑞芬太尼联合右美托咪定进行麻醉诱导和维持不会影响患者镇痛效果,但可以降低患者术后不良反应发生率,并影响患者围术期 T 淋巴细胞免疫功能。

关键词:乳腺癌;根治手术;T 淋巴细胞;右美托咪定

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)06-1093-05

Remifentanyl Combined with Dexmedetomidine on the Analgesic Effect of Breast Cancer Patients Undergoing Radical Mastectomy and the Influence of Perioperative T Lymphocyte Subsets*

WEI Da-ming, WANG Shou-yi, QUE Hong-bo, ZHAO Yan, DAI Hong

(Department of Anesthesiology, The Third Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230001, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of remifentanyl combined with dexmedetomidine on the analgesic effect and T lymphocyte subsets in breast cancer undergoing radical mastectomy. **Methods:** A total of 68 breast cancer patients who undergoing radical mastectomy from 2018 year to 2020 year were selected in our study. We used the random number table method to divide them into the control group and the study group. Patients in control group was given remifentanyl for anesthesia induction and maintenance, and Patients in research group was given remifentanyl and dexmedetomidine for anesthesia induction and maintenance. We compared the anesthesia time, operation time, surgical blood loss, postoperative wake-up time, extubation time, and incidence of adverse reactions in the two groups of patients. And we also compared the VAS and Ramsay scores at 2 h, 8 h and 24 h after surgery, as well as the T lymphocyte subsets in peripheral blood before induction of anesthesia, at 1 hour during operation and at 24 hours after surgery. **Results:** There was no significant difference between the two groups of patients in age, anesthesia time, operation time, surgical blood loss, and VAS and Ramsay scores at 2 h, 8 h and 24 h after surgery($P>0.05$); The postoperative recovery time, extubation time and the incidence of adverse reactions in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Before induction of anesthesia, there was no significant difference in the ratio of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood between the two groups ($P>0.05$); At 1h during operation and 24 h after operation, the ratio of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ cells in the peripheral blood of the study group was higher than that of the control group, while the ratio of CD8⁺ cells in the peripheral blood was lower than that of the control group. The difference was significant and statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The use of remifentanyl combined with dexmedetomidine for induction and maintenance of anesthesia in patients undergoing radical mastectomy will not affect the patient's analgesic effect, but it can reduce the incidence of postoperative adverse reactions and affect the patient's perioperative T lymphocytes Immune Function.

Key words: Breast cancer; Radical surgery; T lymphocytes; Dexmedetomidine

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)06-1093-05

* 基金项目:安徽省普通高校重点实验室项目(MZKF202002)

作者简介:魏大明(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:手术麻醉,电话:13956999994, E-mail: weidaming9999@163.com

(收稿日期:2021-07-24 接受日期:2021-08-20)

前言

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一,全球每年约有 220 万例乳腺癌新发病例和 68 万多例患者因乳腺癌而死亡^[1]。在中国,每年有 42 万例乳腺癌新发病例和 12 万例患者死于乳腺癌^[2]。乳腺癌主要有 5 种治疗手段,手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗,其中术前新辅助化疗结合手术治疗已成为进展癌乳腺癌患者的经典治疗策略^[3,4]。乳腺癌根治术是乳腺癌患者首选手术治疗方案,然而手术麻醉过程引起的患者免疫抑制是造成患者术后感染、癌细胞免疫逃逸和残留肿瘤细胞转移的主要原因^[5-7]。因此,开发更好的麻醉方案对提高乳腺癌患者术后生存率,减少复发意义重大。

右美托咪定是有效的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,不仅具有抑制中枢神经较高活性的功效,还具有一定的抗抑郁、抗焦虑和镇痛功能,是手术麻醉过程中常用的辅助药物^[8,9]。T 淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞,在胸腺中分化成熟,是人体重要的免疫细胞,在人体中发挥细胞免疫和免疫调节等功能^[10,11]。研究表明^[12],右美托咪定联合瑞芬太尼用于乳腺癌患者根治术可取得较好的麻醉效果,且可显著降低乳腺癌患者术后不良反应。但右美托咪定复合瑞芬太尼用于乳腺癌根治术患者麻醉对乳腺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚型的影响相关研究较少。本研究通过比较瑞芬太尼单独麻醉以及瑞芬太尼联合右美托咪定麻醉对行乳腺癌根治术患者外周血 T 淋巴细胞亚型的影响,以研究右美托咪定用于改善麻醉引起的乳腺癌根治术患者免疫抑制有效性,为右美托咪定用于乳腺癌根治术患者麻醉提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 -2020 年在我院进行根治性手术治疗的乳腺癌患者 68 例,均为女性,依据随机数表法分为对照组(n=34)和研究组(n=34)。对照组患者年龄 35-64 岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级 I 级和 II 级分别有 16 和 18 人,乳腺癌分期为 I、II 和 III 期分别有 12、13 和 9 人;研究组患者年龄 33-64 岁,ASA 分级 I 级和 II 级分别

有 15 和 19 人,乳腺癌分期为 I、II 和 III 期分别有 10、16 和 8 人。

纳入标准:① 病理确诊为乳腺癌;② 年龄小于 65 周岁;③ ASA 分期 I-II 级;④ 均进行乳腺癌根治术治疗。

排除标准:① 合并其他恶性肿瘤;② 合并心、脑、肝、肾脏等其他组织器官疾病;③ 乳腺癌临床分期 IV 期患者;④ 既往传染病、药物成瘾病史;⑤ 认知功能障碍或其他精神疾病。

1.2 麻醉方法

两组患者术前均禁食,建立麻醉静脉通道后,对照组患者通过静脉注射 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)进行麻醉诱导,持续泵入 0.5-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 瑞芬太尼进行麻醉维持;研究组患者在进行麻醉诱导前 15 min,静脉注射 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司),然后麻醉方式同对照组。两组患者其他麻醉药物使用方法相同。

1.3 观察指标

记录两组患者麻醉开始时间、麻醉结束时间、手术开始时间、手术结束时间以及手术过程中患者出血量,并进行比较。此外,在术后记录患者苏醒时间、拔管时间以及术后不良反应的发生情况。分别在手术后 2 h、8 h 和 24 h 通过视觉模拟评分法(Visual analog scales, VAS)评估患者疼痛情况,并通过 Ramsay 镇静评分量表评估患者镇静情况。

分别在手术前,手术开始 1 h 以及手术后 24 h 采集患者静脉血 5 mL,密度梯度离心法离心分离患者外周血单个核细胞,最后分别加入 CD3-PE 抗体、CD4-TITC 抗体和 CD8-APC 抗体避光孵育半小时,通过流式细胞仪分析 T 淋巴细胞亚型。

1.4 统计学分析方法

研究数据通过 SPSS20.0 软件进行统计学分析,(均值 \pm 标准差)表示计量资料,两组间差异通过非配对 t 检验进行比较。计数资料以%表示,使用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异显著,具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、麻醉时间和手术时间以及手术过程中的出血量比较无显著差异($P < 0.05$),具体如表 1 所示。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of the two groups of patients

Groups	n	Age (age)	Anesthesia Time (min)	Operation Time (min)	Bleeding volume (mL)
Control	34	52.3 \pm 2.5	109.6 \pm 10.8	93.6 \pm 12.5	58.6 \pm 7.0
Research	34	53.1 \pm 2.8	110.2 \pm 10.3	94.5 \pm 11.2	57.9 \pm 6.5
t		1.243	0.234	0.313	0.427
P		0.218	0.816	0.755	0.671

2.2 两组患者术后苏醒时间、拔管时间及不良反应比较

研究组患者手术后苏醒时间和拔管时间均低于对照组患者,组间差异显著具有统计学意义($P < 0.05$);术后,对照组和研究组出现嗜睡、头晕、寒战、心动过缓以及恶心呕吐等不良反应患者分别有 9 例和 4 例,研究组患者术后不良反应发生率低于对照组患者,组间差异显著具有统计学意义($P < 0.05$)。具体如

表 2 所示。

2.3 两组患者镇痛及镇静效果评分比较

研究组患者在手术后 2 h、8 h 和 24 h 的 VAS 评分均低于对照组患者,但差异不显著($P > 0.05$),并且研究组患者在手术后 2 h、8 h 和 24 h 的 Ramsay 评分与对照组患者相比也无显著差异($P > 0.05$)。具体如表 3 所示。

表 2 两组患者术后苏醒时间、拔管时间及不良反应比较

Table 2 Comparison of postoperative recovery time, extubation time and adverse reactions between the two groups

Groups	n	Awakken Time (min)	Pull out Time (min)	Adverse reactions (n%)
Control	34	8.67± 1.14	12.69± 2.43	9/26.47
Research	34	8.02± 1.35	11.43± 2.31	2/5.89
t		2.145	2.191	5.314
P		0.036	0.032	0.021

表 3 两组患者术后不同时间 VAS 和 Ramsay 评分比较

Table 3 Comparison of VAS and Ramsay scores between the two groups of patients at different times after surgery

Groups	n	VAS score			Ramsay score		
		2 h	8 h	24 h	2 h	8 h	24 h
Control	34	2.63± 0.58	3.13± 0.72	1.92± 0.35	1.98± 0.12	1.69± 0.18	1.99± 0.14
Research	34	2.43± 0.62	2.92± 0.55	1.81± 0.52	1.95± 0.16	1.72± 0.20	1.96± 0.12
t		1.374	1.351	1.023	0.875	0.650	0.949
P		0.174	0.182	0.311	0.385	0.518	0.346

2.4 两组患者 T 淋巴细胞亚群变化比较

研究组患者与对照组患者手术前外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例无显著差异 (P>0.05); 手术中 1 h 和手术后 24 h, 研究组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺

细胞比例均高于对照组患者, 而外周血 CD8⁺ 细胞比例低于对照组患者, 差异均显著具体统计学意义 (P<0.05)。具体如表 4 所示。

表 4 两组患者围术期 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺T 淋巴细胞亚群变化比较

Table 4 Comparison of changes in CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺T lymphocyte subsets between the two groups of patients during the perioperative period

Groups	n	CD3 ⁺ (%)			CD4 ⁺ (%)		
		Preoperative procedure	Interoperative 1 h	Postoperative 24 h	Preoperative procedure	Interoperative 1 h	Postoperative 24 h
Control	34	63.5± 5.2	55.8± 5.9	54.3± 6.5	37.6± 4.8	31.0± 3.2	31.5± 3.6
Research	34	63.7± 5.9	60.2± 5.8	58.3± 6.8	37.4± 4.8	34.3± 3.8	33.9± 4.0
t		0.148	3.101	2.479	0.172	3.873	2.600
P		0.883	0.003	0.016	0.864	<0.001	0.011

续表 4

Continued Table 4

Groups	n	CD8 ⁺ (%)			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		Preoperative procedure	Interoperative 1 h	Postoperative 24 h	Preoperative procedure	Interoperative 1 h	Postoperative 24 h
Control	34	27.3± 1.8	31.5± 2.3	29.9± 1.5	1.38± 0.02	1.03± 0.12	1.04± 0.18
Research	34	26.5± 1.63	27.9± 1.8	27.1± 1.2	1.37± 0.05	1.21± 0.11	1.20± 0.12
t		1.921	7.187	8.499	1.083	6.447	4.313
P		0.059	<0.001	<0.001	0.283	<0.001	<0.001

3 讨论

据 2020 年全球最新癌症数据显示^[2-3]:2020 年全球癌症死亡病例 996 万例, 其中中国癌症死亡人数 300 万, 占癌症死亡总人数 30%。此外, 2020 年全球范围内女性乳腺癌新发 226 万例, 远超女性其他癌症类型, 乳腺癌死亡 68 万, 占女性癌症死

亡病例的 15.5%, 排名第一^[1]。中国人群在遗传、环境以及生活方式等均与欧美地区有很大的差异。与欧美等发达国家相比, 中国乳腺癌发病年龄更早, 并且由于乳腺癌筛查普及率和接受程度较低致使晚期乳腺癌患者增多^[15,16]。乳腺癌起源于乳腺各级别导管和腺泡上皮, 由腺上皮增生到不典型增生逐步发展为原位癌, 早期浸润癌至浸润性癌。尽管乳腺癌的治疗方案包括

手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗方案,但手术治疗是乳腺癌患者的基础治疗方案,而乳腺癌根治术是乳腺癌患者首选手术方案,其可尽最大可能清除乳腺癌肿瘤细胞^[17,18]。

乳腺癌患者接受乳腺根治术治疗过程中其手术麻醉引起的免疫抑制不仅会增加患者术后感染的风险,而且还会增加肿瘤细胞免疫逃逸的风险,增加患者术后复发的概率^[19,20]。右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,起效快,作用时间短、兼具有镇静、镇痛作用、且无呼吸抑制,在麻醉中进行应用,即使患者在睡眠状态下由于外力的刺激而醒来,也可以在较快的速度下进入到睡眠的状态。近来在临床上越来越受到重视,是广泛使用的麻醉辅助药物^[9,10]。本研究发现,额外加用右美托咪定进行麻醉的研究组患者麻醉时间和手术时间以及手术过程中的出血量并未增加,表明右美托咪定并不会影响乳腺癌根治术患者麻醉效果,移小峰^[21]研究发现加用右美托咪定不仅可以显著降低胃癌根治术患者麻醉药物用量,而且可以维持患者术中血流动力学指标稳定,其麻醉药量方面结论与本文存在差异。此外,本研究和李永优^[22]等人的研究均表明:加用右美托咪定麻醉的患者术后不良反应发生率更低,这表明加用右美托咪定进行麻醉不仅可以提高麻醉效果,而且是安全有效的。

此外,本研究还通过 VAS 量表对患者术后不同时间疼痛情况进行评价,通过 Ramsay 镇静评分标准对患者术后不同时间镇静情况进行评价,结果发现:研究组患者在手术后 2 h、8 h 和 24 h 的 VAS 评分和 Ramsay 评分与对照组患者相比也无显著差异,表明加用右美托咪定对患者术后镇痛和镇静效果不产生影响,这与李永优等人^[22]的研究结果一致,其研究发现加用右美托咪定的患者手术后 2 h、8 h 和 24 h 的 VAS 评分和 Ramsay 评分与对照组患者相比也无显著差异,结合其研究分析出现差异的主要原因可能是与由于纳入患者情况的差异引起的。

T 淋巴细胞是胚肝或骨髓始祖 T 细胞在胸腺内微环境作用下发育分化成熟的淋巴细胞,简称 T 细胞,是人体免疫系统的关键组成部分,它通过对相关抗原做出恰当的活化反应,进而统领协调机体免疫系统的各种免疫反应,保证机体有效清除入侵病原体或病变细胞,并避免自身免疫性疾病发生^[23-25]。CD 是白细胞分化抗原的简称,CD3 是 T 淋巴细胞表面的一类抗原,CD3⁺ 是指成熟的 T 淋巴细胞;CD3 和 T 细胞受体(TCR)结合,可以向 T 淋巴细胞内传递抗原信号^[26,27]。CD4⁺ 淋巴细胞,即辅助性 T 细胞(Helper T cells,Th),具有协助体液免疫和细胞免疫的功能^[28,29];CD8⁺ 淋巴细胞,即细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T cells,Tc),具有杀伤靶细胞的功能,通过 MHC I 与抗原直接结合而被激活分泌细胞因子^[30]。本文研究发现,术前两组患者各类型 T 淋巴细胞亚型比较无显著差异,而术后 1 h 和 24 h:研究组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比例均高于对照组患者,而外周血 CD8⁺ 细胞比例低于对照组患者,表明:右美托咪定对患儿围术期免疫功能抑制较轻,且术后免疫功能的恢复速度较快,与解静^[31]的研究结论一致。

综上所述,加用右美托咪定对乳腺癌根治术患者进行麻醉不仅可以增强瑞芬太尼的麻醉效果,还可以降低患者术后不良反应的发生率,通过调节 T 淋巴细胞亚型而改善患者免疫抑制

状态,但并不影响患者术后镇痛和镇静效果,值得于临床推广。

参考文献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30
- [2] Wei Y, Lv J, Guo Y, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Soy intake and breast cancer risk: a prospective study of 300,000 Chinese women and a dose-response meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(6): 567-578
- [3] Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty RH, et al. Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(4): 209-216
- [4] Malliappan SP, Kandasamy P, Chidambaram S, et al. Breast Cancer Targeted Treatment Strategies: Promising Nanocarrier Approaches[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(11): 1300-1310
- [5] Qiu H, Xu WH, Kong J, et al. Effect of breast-conserving surgery and modified radical mastectomy on operation index, symptom checklist-90 score and prognosis in patients with early breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19279
- [6] Ishibashi N, Nishimaki H, Maebayashi T, et al. Partial chest wall radiation therapy for positive or close surgical margins after modified radical mastectomy for breast cancer without lymph node metastasis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(1): 28-33
- [7] Xu A J, Barrio A, Braunstein L Z, et al. Outcomes of Inflammatory Breast Cancer Patients treated with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Modified Radical Mastectomy and Postmastectomy Radiation[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2020, 108(3): e35
- [8] Marinkovic M, Djordjevic N, Djordjevic L, et al. Assessment of the quality of life in breast cancer depending on the surgical treatment[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(6): 3257-3266
- [9] Li R, Lai I K, Pan J Z, et al. Dexmedetomidine Exerts an Anti-inflammatory Effect via α_2 Adrenoceptors to Prevent Lipopolysaccharide-induced Cognitive Decline in Mice [J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(2): 393-407
- [10] Aggarwal A, Jain A, Tusha J, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine in Management of Alcohol Withdrawal: Evidence from a Meta-analysis[J]. *Chest*, 2020, 157(6): A126
- [11] Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 55-70
- [12] Ando M, Ito M, Srirat T, et al. Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity[J]. *Immunol Med*, 2020, 43(1): 1-9
- [13] Liu C, Wang W, Shan Z, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant for patients undergoing breast cancer surgery: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(50): e23667
- [14] Nair AS, Saifuddin MS, Naik V, et al. Dexmedetomidine in cancer surgeries: Present status and consequences with its use [J]. *Indian J Cancer*, 2020, 57(3): 234-238
- [15] Hong A, Chua J, Cheng M, et al. Breast cancer subtypes in Australian Chinese women[J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(12): 2516-2520
- [16] Hou C, Zhong X, He P, et al. Predicting Breast Cancer in Chinese Women Using Machine Learning Techniques: Algorithm Development[J]. *JMIR Med Inform*, 2020, 8(6): e17364
- [17] Cui X, Zhu C, Chen P, et al. Effect of pectoral nerve block type II under general anesthesia on the immune function of patients with breast

- cancer[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(4): 938-944
- [18] X Li, Du G, Liu W, et al. Music intervention improves the physical and mental status for patients with breast cancer: A protocol of randomized controlled trial[J]. *Medicine*, 2020, 99(49): e23461
- [19] Xc A, Cz B, Peng C A, et al. Effect of pectoral nerve block type II under general anesthesia on the immune function of patients with breast cancer[J]. *Am J Surg*, 2020, 220(4): 938-944
- [20] Aghamelu O, Buggy P, Smith G, et al. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 65(3): 313-319
- [21] 移小峰, 巫绍汝, 彭艳. 右美托咪定对老年胃癌根治术患者围术期血流动力学及术后镇静镇痛的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(05): 637-640
- [22] 李永优. 右美托咪定复合瑞芬太尼静脉麻醉对乳腺癌根治术患者血流动力学及麻醉质量的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(5): 767-770
- [24] Khedri M, Samei A, Fasihi-Ramandi M, et al. The immunopathobiology of T cells in stress condition: a review[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(5): 743-752
- [25] Tao J, Han D, Gao S, et al. CD8⁺T cells exhaustion induced by myeloid-derived suppressor cells in myelodysplastic syndromes patients might be through TIM3/Gal-9 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 1046-1058
- [26] Frank AM, Braun AH, Scheib L, et al. Combining T-cell-specific activation and in vivo gene delivery through CD3-targeted lentiviral vectors[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(22): 5702-5715
- [27] Rana J D, Marati R V, Harrison C A, et al. Total CD3 T Cells Are Necessary and Sufficient to Induce Colitis in Immunodeficient Mice With Dendritic Cell-Specific Deletion of TGFβR2: A Novel IBD Model to Study CD4 and CD8 T-Cell Interaction [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(2): 229-241
- [28] Brightman SE, Naradikian MS, Miller AM, et al. Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(4): 625-633
- [29] Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves From Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4⁺T-Regulatory Cells [J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1279-1293
- [30] Raskov H, Orhan A, Christensen JP, et al. Cytotoxic CD8⁺T cells in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 359-367
- [31] 解静. 盐酸右美托咪定对新生儿围术期应激反应和免疫功能的影响[D]. 河北: 河北医科大学, 2016

(上接第 1185 页)

- [20] Ji H, Cui X, Yang Y, et al. CircRNA hsa_circ_0006215 promotes osteogenic differentiation of BMSCs and enhances osteogenesis-angiogenesis coupling by competitively binding to miR-942-5p and regulating RUNX2 and VEGF [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 10275-10288
- [21] 陈伟健, 晋大祥, 谢炜星. Runx2 基因参与骨代谢相关通路的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4): 557-560
- [22] 孙涛, 和红兵. 富血小板纤维蛋白在牙周组织再生中的研究进展[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(9): 808-810
- [23] You JS, Kim SG, Oh JS, et al. Effects of Platelet-Derived Material (Platelet-Rich Fibrin) on Bone Regeneration [J]. *Implant Dent*, 2019, 28(3): 244-255
- [24] 赵斌, 张云鹏, 徐欣. 炎症微环境下芦丁对牙周膜干细胞成骨分化能力的影响[J]. *上海口腔医学*, 2019, 28(4): 356-361
- [25] 许晶晶, 罗子源, 雷蕾. 富血小板纤维蛋白提取液对经 TNF-α 刺激下人牙周膜细胞的影响 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2017, 33(2): 223-228
- [26] 杨詠嘉, 黄元瑾, 陈宇雄. LPS 介导的 NF-κB 信号通路在人牙周膜细胞促炎因子表达调控中的作用及机制研究 [J]. *广东医学*, 2018, 39(14): 2096-2101
- [27] 黄奕智, 郭俊, 杨健. 富血小板纤维蛋白对牙周膜成纤维细胞成骨能力影响的实验研究[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(1): 41-45
- [28] Sha YL, Liu S, Yan WW, et al. Wnt/β-catenin signaling as a useful therapeutic target in hepatoblastoma [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9): BSR20192466
- [29] Ardeshiryajimi A, Golchin A, Khojasteh A, et al. Increased osteogenic differentiation potential of MSCs cultured on nanofibrous structure through activation of Wnt/β-catenin signalling by inorganic polyphosphate [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S943-S949
- [30] 毛杰, 周翊飞, 吴晓玲, 等. 雌激素介导下 Wnt/β-catenin 信号通路调控人牙周膜干细胞的成骨分化[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(13): 2087-2092