

# 研究方案

项目名称（中文）：术中硬膜外阻滞与舒芬太尼靶控输注对开放性肝叶切除术患者术中应激水平、免疫格局及预后影响

项目名称(英文): Effect of Intraoperative Epidural Block and Sufentanil TCI on Stress Response, Immune Function and Prognosis in Patients Undergoing Open Hepatic Lobectomy

研究单位：复旦大学附属中山医院

研究负责人：方芳

申办者：复旦大学附属中山医院

## 一、 研究背景

开放性肝叶切除术的手术过程较为复杂，创伤大，这种强应激刺激可引起术中机体出现一系列变化，反映在血流动力学、激素及免疫代谢改变等各方面，而这种变化可以导致各种术后并发症，影响患者预后。因此将围术期应激水平控制到合适的水平具有非常重要的临床意义。

应激可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴，增加皮质醇（Cor）、促肾上腺皮质激素（ACTH）、胰高血糖素等激素的释放<sup>[1]</sup>，导致机体内分解能力大于合成，影响术后机体恢复能力。同时，激活交感系统，致血压升高，心率加快，造成患者血流动力学较大的波动，对于术前合并心血管疾病的患者造成负性影响。术中应激亦可刺激免疫细胞，从而使其释放 IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子，而这种物质来源于人体肌肉代谢分解<sup>[2]</sup>，加重组织器官损伤。于此同时急性期蛋白的产生也与应激有关，参与患者发热、炎症的产生。此外，手术和麻醉应激所致的交感系统活性上调会抑制患者的免疫功能，表现为具有阳性免疫调节作用的 CD4<sup>+</sup>T 细胞数量下降，负性免疫调节作用的 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量增加，致患者术中及术后免疫功能紊乱和炎症反应加重<sup>[3]</sup>。因此，术中过度应激所致机体内环境的改变可以影响患者术后恢复，增加患者住院时间，甚至影响远期死亡率。

通过控制术中应激水平可以减轻手术创伤所致的应激反应和免疫格局紊乱。术中硬膜外阻滞是目前在开放性肝叶切除术中常用的一种椎管内阻滞方式，通过在胸段硬膜外间隙使用局部麻醉药物以阻断大部分来自手术部位至中枢神经系统的冲动传递，抑制相关应激反应，从而使血流动力学更加平稳，并且可以维持较低的中心静脉压从而减少术中出血，降低肺部并发症发生率，减少肠梗阻风险<sup>[4]</sup>，并且与全身麻醉联合应用可明显减少全身麻醉药物及硬膜外局麻药的用量<sup>[5]</sup>，患者苏醒迅速、完全、舒适，利于术后镇痛<sup>[6]</sup>。国内 2017 年肝切除术后加速康复中国专家共识认为，在不合并凝血功能障碍的情况下，中胸段硬膜外麻醉有利于患者术后康复、减少并发症、缩短住院时间，是开放性肝叶切除术较理想的麻醉选择。<sup>[7]</sup>2016 年欧洲 ERAS 学会指南指出，对于开放性肝切除术中使用硬膜外

阻滞的使用仍存在争议，部分术前凝血功能正常的患者，在接受肝叶切除术后的第 1 至 4 天仍可能出现凝血功能异常，包括血小板数量下降、凝血酶原时间延长等，甚至在某些病例中，这种凝血功能改变可延长至术后第 7 天<sup>[8]</sup>，增加了术后硬膜外血肿的风险<sup>[4]</sup>，并且导致需要延迟拔除硬膜外导管<sup>[9]</sup>或在拔除硬膜外导管前需使用冰冻血浆或血小板以改善患者凝血功能<sup>[10]</sup>。对于术前即存在凝血功能障碍的病人，硬膜外阻滞的使用更存在禁忌性和限制性。

舒芬太尼作为一种强效的阿片类镇痛药，其起效快，血浆半衰期为 2.5~4h，因此具有镇痛作用强、持续时间长的优点。其对  $\mu 1$  受体选择性高，对  $\delta$  受体亲和力和力低，与瑞芬太尼相比术后不易产生急性疼痛和痛觉过敏现象<sup>[11]</sup>，并且对应激激素的分泌有强抑制作用。其对心血管系统的影响较小，术中血流动力学稳定。对于少于 8 小时的阿片类药物输注，舒芬太尼是较为合适的选择<sup>[12]</sup>。与瑞芬太尼相比，其具有更长的持续输注瞬时半衰期，而靶控输注 (Target-controlled infusion, TCI) 的使用能够使其迅速达到所需的血浆浓度，并在输注终止后使其血浆稳态浓度迅速下降，防止舒芬太尼在组织中过度蓄积，减少延迟苏醒、术后呼吸抑制等并发症的发生<sup>[13, 14]</sup>。对于因术前凝血功能障碍而存在使用术中硬膜外阻滞禁忌的病人而言，舒芬太尼靶控输注可能是一种更为合理的抑制术中强烈应激反应的方式。

术后免疫抑制是目前较为关注的热点，手术及麻醉对于患者的刺激无疑会通过内环境的改变影响患者的免疫系统功能，造成术后免疫抑制状态，包括自然杀伤细胞活性的降低及负性调节 T 细胞的活化及分化等<sup>[15]</sup>。麻醉是减少手术应激的有效方法，但不同的麻醉方式和不同药物的使用也会对患者术后免疫状态产生相异的影响，尤其对于肿瘤患者，术后免疫状态更影响着其术后早期康复和转归。选择何种麻醉方式能够对患者产生最有利的作用，需要进一步去研究和探讨。硬膜外阻滞已被证明可以通过上述途径，抑制刺激传导，从而降低机体应激水平，从而促进免疫水平的恢复<sup>[16]</sup>。而一些研究认为，阿片类药物的使用则被证实会对术后免疫状态造成抑制。其通过作用于中枢神经系统的  $\mu$  受体激活 HPA 轴、交感神经系统，增加皮质醇、儿茶酚胺的分泌，抑制淋巴细胞增殖、使自然杀伤细胞、巨噬细胞活性下降。此外，还可直接作用于免疫细胞表面的  $\mu$  受体，直接抑

制免疫系统的功能<sup>[17]</sup>。然而，不同的阿片类药物对免疫系统的影响也并不相同。目前已被体外及体内试验结果中表明，吗啡、芬太尼、瑞芬太尼存在一定程度的免疫抑制作用<sup>[18]</sup>。而舒芬太尼的使用仍存在争议，考虑到在人类实验中的结果更加复杂，包括术式、失血量、肿瘤类型的不同，对于免疫水平的影响大小及时效亦不同，因此，舒芬太尼对于患者术后免疫格局的影响需要我们去进一步探究。

术后免疫功能的改变反应在淋巴细胞亚群水平及比例的改变，以及辅助性 T 细胞亚群的差异中。抗肿瘤免疫依赖于细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞（CTL）的激活，而手术所引发的免疫抑制会抑制 CTL 的功能，所以术后早期 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平的恢复也至关重要。<sup>[19]</sup>在机体的免疫系统中，辅助性 T 细胞是用于调节炎症反应的重要效应 T 细胞，在协调宿主免疫反应中发挥着核心作用。恰当的选择麻醉方法，可能有助于恢复 Th 细胞亚群术后的紊乱，维持 Th 亚群平衡。在癌症背景下，Th1 细胞通过产生干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 介导抗肿瘤反应，致肿瘤消退<sup>[20]</sup>，而研究显示 Th2、调节性 T 细胞可能起到相反作用。因此，Th1/Th2 细胞比例可能决定着抗肿瘤免疫的方向，从而影响患者的临床结果。而白细胞介素-4(IL-4)、TGF- $\beta$  分别是 Th2、调节性 T 细胞产生的细胞因子，其比例可以间接反应 Th 细胞亚群的变化。

因此，本研究将针对因患肝细胞肝癌拟限期接受开放性肝叶切除术的患者，比较术中舒芬太尼靶控输注对患者免疫格局、应激水平及预后的影响，并由此与硬膜外阻滞进行比较。本研究结果将为优化临床麻醉，改善患者预后提供有力的依据。

## 二、 研究目的

在多种术中镇痛方案可供选择的情况下，比较术中硬膜外阻滞与舒芬太尼靶控输注对于接受开放性肝叶切除术的患者的免疫格局、应激水平的影响，及术中患者血流动力学变化、术后 PACU 内不良反应的发生情况、术后镇痛情况、术后早期并发症、短期生存率、复发率随访。

## 三、研究概况

### 3.1 整体的研究设计和计划

本研究为前瞻性、单盲、随机、对照、非劣性、单中心研究。

### 3.2 研究人群

#### 3.2.1 入选标准

- ① 因肝癌拟行开放性肝叶切除术的患者
- ② 美国麻醉医师协会（ASA）分级 I-II 级的患者
- ③ 患者自愿受试，签署知情同意书

#### 3.2.2 排除标准

- ① 患者年龄 <18 岁或 >68 岁
- ② 患者为肝癌复发者
- ③ 患者主要脏器有严重的病变
- ④ 患者伴有严重内分泌疾病、免疫系统疾病，或服用免疫抑制剂、激素替代治疗
- ⑤ 患者存在硬膜外阻滞禁忌症
- ⑥ 患者对于治疗过程中使用的药物有过敏
- ⑦ 联合手术（胆囊切除术除外）、急诊手术患者
- ⑧ 妊娠或哺乳期妇女

#### 3.2.3 中途退出标准

- ① 受试者要求终止试验
- ② 研究者从医学角度考虑受试者有必要终止研究

### 3.3 病例数及分组方法

根据计算机产生的随机数字表随机分配入硬膜外阻滞组、舒芬太尼靶控输注组（1: 1 分配比例）。本研究计划纳入 170 名患者，每组 85 例。

### 3.4 研究步骤及相关检查

#### 3.4.1 筛选期

- ① 根据入选标准筛选病例，填写筛选入选表，取得书面知情同意
- ② 采集患者以下基本信息：（术前评估及住院病史摘录取得相关资料）

人口学指标：年龄、性别、身高、体重

生命指标：身高、体重、心率、血压、呼吸频率

既往史：疾病史、重要药物应用史

个人史：烟酒史

辅助检查结果：血常规、出凝血功能、心电图、影像学结果显示肿瘤位置。根据患者术前常规检查结果计算 MELD 评分。（ $R=3.8\ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})]+11.2\ln(\text{INR})+9.6\ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})]+6.4$ (病因：胆汁性或酒精性 0，其他 1)）。记录患者术前肝硬化相关指标：肝脏超声弹性成像结果、异常凝血酶原指标、肝纤维化指标。

患者入手术室后，诱导前将抽取外周血 14ml，拔管后 60 分钟将抽取外周血 7ml，术后 24h 抽取外周血 7ml，术后第 7 天抽取外周血 2ml。其中，其中总量为 10ml 外周血将送至上海元象医疗器械有限公司（上海市徐汇区斜土路 1175 号 405 室）进行检验，总量为 20ml 的外周血将送至复旦大学附属中山医院检验科进行检验。

#### 3.4.2 入选后治疗期

##### 3.4.2.1 麻醉方案

###### 3.4.2.1.1 术前准备

###### **术前禁食禁饮**

无胃肠动力障碍患者，麻醉前 6 小时起禁食固体食物，2 小时起禁饮

###### **术前宣教**

介绍拟定麻醉方案与过程

###### 3.4.2.1.2 手术当日

###### **麻醉前准备**

患者入室后给予咪达唑仑 0.05mg/kg 肌注,对照组患者接受 T8~T9 椎间隙旁正中入路行硬膜外穿刺置管,并开放中心静脉通路及桡动脉穿刺置管。并使用 3ml, 2%的利多卡因确定硬膜外置管成功,测定硬膜外阻滞平面。试验组患者仅开放中心静脉通路及桡动脉穿刺置管。

### 麻醉方案

麻醉诱导使用丙泊酚血浆靶控输注,靶浓度设置为 4  $\mu$ g/ml,瑞芬太尼靶控输注,靶浓度设定为 4ng/ml,肌松药使用罗库溴铵 0.6mg/kg。插管成功后停止丙泊酚、瑞芬太尼输注。术中麻醉维持采用 0.8-1.0MAC 七氟醚,术中根据患者情况追加顺阿曲库铵维持肌肉松弛。

### 气道管理

诱导后经口置入气管导管,设置吸入氧浓度为 50%,潮气量 6-8ml/kg,频率 10-12 次/分,EtCO<sub>2</sub> 维持 30~45mmHg。

### 循环管理

术中维持平均动脉压波动幅度不超过患者基础血压值的 20%。

### 其他管理

- ① 术中体温监测:维持中心体温 36-37° C,使用加热毯等
- ② 预防下肢静脉血栓形成:术中常规使用抗栓气压泵
- ③ 预防术后恶心呕吐:术毕雷莫司琼 0.3mg iv

3.4.2.1.3 术中镇痛管理:根据术前随机分组情况选择如下镇痛方案

#### 舒芬太尼靶控输注组

术中麻醉维持使用 Ce= (0.2~1.0) ng/ml 舒芬太尼靶控输注,根据患者血压波动情况进行浓度调控。术后连接静脉镇痛泵:舒芬太尼 250ug+雷莫司琼 0.6mg,根据患者情况设置背景剂量 0.5-2ml/h,自控剂量 2-4ml/次,锁定时间 8min。

#### 硬膜外阻滞镇痛组

麻醉诱导后予 0.375%罗哌卡因 5ml 硬膜外推注,5min 后追加 5ml 罗哌卡因。术中按需追加罗哌卡因。术后连接硬膜外镇痛泵:罗哌卡因 300mg+吗啡 5mg,根据患者情况设置背景剂量 2-4ml/h,自控剂量 3-5ml/次,锁定时间 10min。

## 3.5 终点指标

主要终点指标:

- ① 免疫格局水平: IL-4、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  (诱导前 10min[T1]、术后 24h[T2]) (每个时间点抽取 5ml 外周血, 共 10ml。), CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞水平 (诱导前 10min[T1]、术后 24h[T2]、术后第七天[T3]) (每个时间点抽取 2ml 外周血, 共 6ml。)
- ② 应激水平: 指尖采血测定血糖水平 (诱导前 10min[T1]、肝脏标本离断后 5min[T2]、拔管后 60min[T3]), 皮质醇 (Cor) (诱导前 10min[T1]、拔管后 60min[T2]) (每个时间点抽取 2ml 外周血, 共 4ml。)
- ③ 炎症因子水平: TNF- $\alpha$ 、IL-6 (诱导前 10min[T1]、拔管后 60min[T2]), (每个时间点抽取 5ml 外周血, 共 10ml)
- ④ 试验组舒芬太尼使用总量。

次要终点指标:

- ① 手术时长: 定义为自切皮开始至缝皮结束。
- ② 患者肝脏肿瘤大小: 根据患者术中切除标本测定获得。
- ③ 患者术前 MELD 评分, 肝硬化相关检查指标。
- ④ 患者心率、有创血压所得平均动脉压、氧饱和度数值 (诱导前 10min、插管后即刻、切皮时、术中每 10min 记录一次直至缝皮结束、拔管后即刻)。
- ⑤ 术中使用血管活性药物剂量: 低血压定义为降低基础平均压的 20%, 持续时间超过 1min 则使用去甲肾上腺素泵注处理, 记录泵注速度及总量。高血压定义为升高基础平均压的 20%, 予调整罗哌卡因或舒芬太尼用量处理。心动过缓定义为心率小于 50bpm 持续时间超过 1min, 予阿托品 0.2mg i.v.处理。
- ⑥ 患者术后在 PACU 的镇痛相关不良反应发生情况: 包括恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制、尿潴留、疼痛情况等。
- ⑦ 手术当天、术后第一天、术后第二天静息及运动 VAS 评分。
- ⑧ 术后第七日晨患者出凝血检查结果。
- ⑨ 患者术后住院时长: 定义为手术日至主治医师判断患者符合出院标准的时长。



- ⑩ 术后早期并发症随访：包括患者是否需要进入 ICU 治疗、术后 3 天内行第二次手术、SIRS、肺部并发症、其他脏器功能障碍等。
- ⑪ 术后短期生存率及复发情况：参考术后 3 个月随访结果。

## 四、不良事件观察

### 4.1 不良事件的定义

#### 4.1.1 定义

不良事件：病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。

严重不良事件：临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

#### 4.1.2 程度

轻度：受试者可忍受，不影响治疗，不需要特别处理，对受试者康复无影响。

中度：受试者难以忍受、需要特殊处理，对受试者康复有直接影响。

重度：危及受试者生命，致死或致残，需立即做紧急处理。

### 4.2 不良事件的记录及报告途径

受试者治疗过程中可能发生临床不良事件，一旦发生不良事件（包括重要不良事件），应在病例报告表上详细记录不良事件的发生时间、临床表现、处理经过和持续时间、转归以及与药物的关系；出现实验室检查异常者，须随访患者至检查结果恢复正常，或至用药前水平，或确定与试验药物无关。发生严重不良事件应填写严重不良事件表，并在 24 小时内报告申办者、伦理委员会、CFDA 安监局和卫生行政部门。

## 五、统计分析

### 5.1 样本含量估计

本研究为非劣效设计的随机对照试验，观察的主要指标为患者术前、术后免疫格局的变化，因此拟探讨试验组 IFN- $\gamma$  /IL-4（Th1/Th2）术后 24 小时的效果是否不差于对照组。根据以往的文献资料，术中接受全身麻醉的患者术后 24h 的 IFN- $\gamma$  /IL-4 为  $1.39 \pm 1.00$ ，硬膜外阻滞复合全身麻醉患者术后 24 小时的 IFN- $\gamma$  /IL-4 为

1.75±2.27, 取非劣效性界值( $\delta$ )为0.35。运用NCSS-PASS 11软件, 选择两独立样本均值的非劣效检验的方法, 设置 $\alpha=0.05$ , 把握度 $(1-\beta)=0.8$ , 两组研究对象数量相等, 计算得到样本量为各组77例, 共154例。考虑样本缺失, 增加10%失访率的样本数量, 最终所得各组样本量为85例, 共170例。

## 5.2研究数据的统计与分析

- ① 比较两组研究对象的基本情况, 包括人口学指标、生命指标、既往疾病史与药物史、烟酒史、实验室检查指标与影像学结果等, 连续性变量采用单因素方差分析或非参数检验, 分类变量采用卡方检验。
- ② 采用重复测量方法, 分析心率、有创血压所得平均动脉压、氧饱和度数值、血糖、皮质醇(Cor)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、CD3+、CD4+、CD8+、NK细胞水平连续多次测定值与试验分组的关联性, 分析各指标随手术进行的变化趋势, 比较两组间的差异。同时, 考虑采用手术时长、住院天数、研究对象基本情况、其他终点指标作为协变量, 探索可能的影响因素。
- ③ 计算心率、有创血压所得平均动脉压、氧饱和度数值、血糖、皮质醇(Cor)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、CD3+、CD4+、CD8+在术前术后的变化幅度, 采用线性相关或秩相关分析各个指标变化趋势的两两之间的关联性。

## 六、研究相关伦理学

### 6.1伦理委员会审核

本方案和书面知情同意书及与受试者直接相关的资料必须提交伦理委员会, 获得伦理委员会书面批准后方可正式开展研究。研究者必须至少每年(如果适用)向伦理委员会提交研究年度报告。在研究中止和/或完成时, 研究者必须书面通知伦理委员会; 研究者必须及时向伦理委员会报告所有研究工作中发生的变化(如方案和/或知情同意数的修订), 并且在未获得伦理委员会批准之前不得执行这些变动, 除非是为了消除对受试者明显且直接的风险而做出的变更。在发生这类情况时, 将通知伦理委员会。

### 6.2知情同意

#### 6.2.1获得知情同意的程序

研究者必须向受试者或其法定代理人提供易于理解的并且经伦理委员会批准的知情同意书，并给与受试者或其法定代理人充分的时间考虑本项研究，在从受试者获得签署的书面知情同意书之前，受试者不得入组。在受试者参与期间，将向受试者提供所有更新版本的知情同意书以及书面信息。知情同意书应作为临床试验的重要文档保留备查。

## 七、 保密措施

通过本项目研究的结果可能会在医学杂志上发表，但是我们会按照法律的要求为患者的信息保密，除非应相关法律要求，患者的个人信息不会被泄露。必要时，政府管理部门和医院伦理委员会及其有关人员可以按规定查阅患者的资料。

## 八、 研究项目的预期进度和完成日期

自2020年4月起开始进入病例收集期，至2021年11月完成病例收集，至2022年2月完成病例随访及记录，并总结研究结果生成报告。

## 九、 参考文献

1. 徐海栋, et al., *麻醉对术中应激反应的影响*. 临床医学, 2001. **21**(10): p. 40-42.
2. Munteanu, A., et al., *Assessing immunological surgical stress markers in patients undergoing digestive surgery for pancreatic, hepatic and gastric tumors*. J BUON, 2018. **23**(6): p. 1655.
3. 王思, et al., *盐酸右美托咪定对老年肺癌手术患者应激反应、炎症因子及免疫功能的影响*. 医学临床研究, 2019. **36**(8): p. 1611-1613.
4. Tzimas, P., et al., *Epidural anaesthesia and analgesia for liver resection*. Anaesthesia, 2013. **68**(6): p. 628-35.
5. Li, Y., S. Zhu, and M. Yan, *Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery*. Anesth Analg, 2008. **106**(5): p. 1562-5, table of contents.
6. 李敏, *肝脏部分切除术丙泊酚瑞芬太尼靶控输注的临床应用研究*. 2005, 复旦大学.
7. 中华医学会外科学分会外科手术学学组, 中国医疗保健国际交流促进会, and 加速康复外科学分会肝脏外科学组, *肝切除术后加速康复中国专家共识(2017 版)*. 临床肝胆病杂志, 2017. **33**(10): p. 1876-1882.

8. Agarwal, V. and J.V. Divatia, *Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies*. Korean J Anesthesiol, 2019. **72**(2): p. 119-129.
9. Tsui, S.L., et al., *Delayed epidural catheter removal: the impact of postoperative coagulopathy*. Anaesth Intensive Care, 2004. **32**(5): p. 630-6.
10. Melloul, E., et al., *Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations*. World J Surg, 2016. **40**(10): p. 2425-40.
11. 胡利国, et al., *瑞芬太尼联合舒芬太尼在老年患者全麻中的镇痛作用*. 临床麻醉学杂志, 2013. **29**(2): p. 133-136.
12. Gepts, E., et al., *Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil*. Anesthesiology, 1995. **83**(6): p. 1194-204.
13. Vasian, H.N., et al., *Total Intravenous Anesthesia-Target Controlled Infusion for colorectal surgery. Remifentanil TCI vs sufentanil TCI*. Rom J Anaesth Intensive Care, 2014. **21**(2): p. 87-94.
14. Derrode, N., et al., *Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study*. Br J Anaesth, 2003. **91**(6): p. 842-9.
15. Page, G.G., *Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management*. AACN Clin Issues, 2005. **16**(3): p. 302-9; quiz 416-8.
16. Zhou, D., et al., *Effects of anesthetic methods on preserving anti-tumor T-helper polarization following hepatectomy*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(24): p. 3089-98.
17. Odunayo, A., et al., *Immunomodulatory effects of opioids*. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2010. **20**(4): p. 376-85.
18. Schneemilch, C.E., et al., *Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(8): p. 616-23.
19. Garner, H. and K.E. de Visser, *Immune crosstalk in cancer progression and metastatic spread: a complex conversation*. Nat Rev Immunol, 2020.
20. Zhu, J. and W.E. Paul, *Heterogeneity and plasticity of T helper cells*. Cell Res, 2010. **20**(1): p. 4-12.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-23-711>

---