

· 综述 ·

麻醉药物与肿瘤转移

夏明 徐建国

肿瘤的发病率和死亡率仍居高不下,手术依然是实体肿瘤治疗的重要方法,然而绝大部分患者死于术后肿瘤的复发和转移。麻醉对肿瘤患者术后转移复发的关系尚存在争议^[1]。本文就近年来进行麻醉药物对肿瘤转移复发的影响等一系列研究作一综述。

全身麻醉药对肿瘤转移的影响

氟醚类吸入性麻醉药 氟醚类吸入麻醉药能以时间依赖性的方式抑制癌细胞的增殖,并诱导这些细胞的晚期凋亡。但他们同时会对自然杀伤(NK)细胞和NK样细胞的细胞毒性有负面影响,如改变细胞因子释放^[2]。将接种A549单细胞悬液的培养板置于密闭有机玻璃箱,通入七氟醚气体干预数小时后,明显抑制了肿瘤细胞增殖并促进了肿瘤细胞凋亡^[3],同时通过p38MAPK通路抑制非小细胞肺癌细胞的侵袭能力^[4],并可增强顺铂对A549细胞的化疗敏感性^[5]。Muller-Edenborn等^[6]发现七氟醚和地氟醚可抑制中性粒细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9的释放,阻止MMP-9达40%^[7],从而抑制结肠癌细胞转移。围术期使用低流量的地氟醚、七氟醚可以减轻对中性粒细胞和T细胞数量的抑制作用,保护免疫功能^[8-9]。异氟醚和七氟醚可以诱导人离体T细胞凋亡,并呈剂量效应依赖^[9]。最新研究表明吸入麻醉药可通过上调肿瘤细胞缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的表达,进而增加血管生成^[10];而人结肠癌细胞暴露于1.2%异氟醚30 min并未引起细胞凋亡^[11]。Kawaraguchi等^[12]测试了异氟醚暴露对人类结肠癌细胞系细胞凋亡的影响,试图阐明在细胞保护中微囊蛋白-1(cav-1)的作用。他们观察到,短暂的异氟醚暴露会导致通过一种cav-1依赖机制抵抗细胞凋亡^[12]。进一步研究发现,大部分吸入麻醉药仅改变乳腺癌细胞和神经母细胞株的体外基因表达^[11]。最近,Jun等^[13]研究了异氟醚对头颈鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响。异氟醚似乎增加了这些细胞的恶性程度。该研究认为异氟醚可能会增强肿瘤的发展,促进头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者的转移,并建议选择全麻。此

外,有研究支持麻醉药的基因毒性,尤其是吸入麻醉药:这种基因毒性可能对术后癌症复发有负面影响^[14]。最新的回顾性临床研究似乎并不支持丙泊酚全麻和七氟醚吸入麻醉对患者的远期预后有明显差异。但其研究有明显的局限性,因此其结论还有待进一步佐证^[15]。

静脉麻醉药 丙泊酚: 丙泊酚既可增加NK细胞活性,亦可明显抑制氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)生成,加强机体对肿瘤免疫反应的保护,对肿瘤产生直接的生物学影响。研究发现丙泊酚能抑制大鼠胰腺癌细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,并能通过抑制核因子- κ 的活性增加化疗药物的敏感性,改善肿瘤预后^[16];丙泊酚还可以抑制MMP,而MMP是涉及基底膜破裂的关键酶,能促进肿瘤转移^[17]。另有研究认为,丙泊酚可抑制HIF-1 α 表达,阻止恶性肿瘤血管生成、细胞增殖及耐药性的产生,抑制肿瘤发展^[18]。因此,丙泊酚对于炎症介质和肿瘤细胞具有较明确的抗转移作用,作为围术期镇静用药对肿瘤患者表现出有利的一面,能降低围术期肿瘤细胞进入循环系统形成微转移的风险。与吸入麻醉药不同,丙泊酚似乎并不能抑制癌细胞的生长,而是抑制癌细胞的侵袭能力。虽然丙泊酚对NK细胞的影响尚不清楚^[2],但似乎对转移的发展有保护作用,因为其刺激NK细胞的活性,并抑制肿瘤细胞中COX-2和PGE2的形成^[19]。有研究认为丙泊酚减少肿瘤术后复发的潜在作用机制包括抑制肿瘤细胞功能,保护机体免疫功能和减少手术应激。但大多数体外研究仅分析丙泊酚对肿瘤细胞的表型影响,丙泊酚对免疫系统的作用也局限于NK细胞。由于大多数临床研究都是回顾性的,不足以指导临床实践的改变。在丙泊酚对肿瘤细胞的直接作用方面,针对乳腺癌的异质性,蛋白质/基因靶点是破译分子机制所必需的。今后还需更多的体内研究及多中心前瞻性临床研究来帮助阐明麻醉药选择对肿瘤患者预后的影响^[20]。

氯胺酮: 氯胺酮对巨噬细胞、淋巴细胞和肥大细胞具有免疫调节作用。一项接种乳腺癌大鼠模型的研究表明,氯胺酮,硫喷妥钠和吸入麻醉药可以促进肿瘤转移,并且同NK细胞活性负相关^[21]。在大鼠模型中氯胺酮可抑制树突状细胞介导的T细胞活化,但是其作用浓度是临床作用浓度的2~3倍^[22]。研究发现氯胺酮10 mg/kg即可抑制体外NK细胞活性^[23]。低剂量氯胺酮0.15 mg/kg在择期腹部手术患者全麻诱导前5 min静注,可减少促炎性细胞因子,如IL-6和TNF- α ,同时减少术后NK细胞活性^[24]。此外氯胺酮还可以同时激活 α 和 β 肾上腺素受体,不同肿瘤细胞表面均呈现肾上腺素能受体的高表达,尽管其具体亚型不尽相同,但

DOI: 10.12089/jca.2019.05.026

基金项目:中国博士后基金面上资助(2017M611914);江苏省博士后基金资助(1701044C)

作者单位:221006 徐州市,徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室 徐州医科大学附属医院麻醉科(夏明);东部战区总医院麻醉科(徐建国)

通信作者:夏明, Email: xiaming1980@xzhmu.edu.cn

是其表达还是具有广泛性,肾上腺素受体的激活不仅直接促进肿瘤细胞的凋亡,还可以通过抑制 NK 细胞的免疫活性,从而导致 NK 细胞降低对肿瘤细胞的杀伤能力。研究发现氯胺酮可直接抑制胰腺癌细胞的增殖和凋亡^[25]。但其直接的负性作用仍有较大争议,这可能和氯胺酮的浓度和不同的肿瘤类型有密切关系。

局部麻醉药对肿瘤转移的影响

有研究发现,利多卡因在临床浓度下,通过直接抑制趋化因子受体 4 (CXCR4) 的活性,可抑制趋化因子诱导的乳腺癌细胞迁移^[26]。最新研究表明,临床上常用的局麻药利多卡因和布比卡因,可以抑制细胞生长,并在临床相关浓度下诱导人甲状腺癌细胞的凋亡。另有离体实验表明,利多卡因通过表皮生长因子途径从而抑制了舌癌细胞的凋亡^[27]。利多卡因、布比卡因和罗哌卡因降低了体外间充质高细胞增殖,促发肿瘤转移的转录途径也被抑制^[28]。在某些类型肿瘤细胞株中,局麻药可以改变其 DNA 甲基化状态,并同抑癌基因激活相关,特别是对雌激素受体阳性的乳腺癌细胞作用明显^[29]。局部麻醉可使手术后的应激反应减轻,应激对免疫系统的抑制效应降低。局部麻醉也通过阻滞传入神经的传递,减轻应激引起的对免疫系统的抑制。此外局部麻醉可以发挥节约阿片类药物作用,从而降低了阿片类镇痛药物对人体免疫系统的巨大抑制,进而影响肿瘤的转移和复发。研究发现临床相关浓度的罗哌卡因可以通过下调 TCF-4 和 beta-catenin 蛋白表达水平抑制人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖^[30-31]。上述研究表明多数局麻药都可以抑制肿瘤细胞的增殖和转移,并能诱导其凋亡,并提示在围手术期可以尽量选择应用局麻联合全麻来避免或减少使用阿片类药物,改善镇痛效果的同时保护肿瘤患者免疫系统功能,抑制肿瘤微转移。利多卡因因其巨大的治疗优势、强效的抗炎作用、对固有免疫系统免疫监视的保护作用,或可改善肿瘤患者预后而成为治疗癌症的理想辅助药物。除了已经证明围手术期静脉使用利多卡因有利于术后镇痛和控制炎症反应,利多卡因还可能通过抗肿瘤细胞转移作用提高无瘤生存率和整体存活率。但在临床上对肿瘤患者如何使用,仍需通过进一步的临床研究进行验证及明确^[32]。

小 结

全麻药对肿瘤细胞的影响目前依然存在较大的争议,而酰胺类局麻药对部分肿瘤细胞有明确的抑制作用,尽管其抑制作用对不同肿瘤细胞亚型不具有普遍性,但将酰胺类局麻药用于肿瘤患者的麻醉与镇痛,或以酰胺类局麻药作为肿瘤患者麻醉与镇痛的重要组成部分^[33],仍有望成为肿瘤患者麻醉与镇痛的理想方式,但是其具体给药剂量和给药途径仍需要多中心、大样本、前瞻的队列研究来进行明确。尤其对于那些晚期癌痛患者,需要反复大量使用镇痛药物^[34],麻醉镇痛药物对这类患者免疫系统以及肿瘤细胞的持续影响更为明显,因此酰胺类局麻药将来有望在肿瘤患者的麻醉与镇

痛中发挥更为积极的作用。所以麻醉在改善患者中远期预后中所起的作用比麻醉在加速康复外科中的短期效应理应有意义,是将来重点研究的方向之一。

参 考 文 献

- [1] Perry NJS, Buggy D, Ma D. Can Anesthesia influence cancer outcomes after surgery? *JAMA Surg*, 2019, 154(4): 279-280.
- [2] Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, et al. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol*, 2010, 19(2): 63-81.
- [3] Liang H, Gu MN, Yang CX, et al. Sevoflurane inhibits proliferation, induces apoptosis, and blocks cell cycle progression of lung carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(12): 3415-3420.
- [4] Liang H, Gu M, Yang C, et al. Sevoflurane inhibits invasion and migration of lung cancer cells by inactivating the p38 MAPK signaling pathway. *J Anesth*, 2012, 26(3): 381-392.
- [5] Liang H, Wang HB, Liu HZ, et al. The effects of combined treatment with sevoflurane and cisplatin on growth and invasion of human adenocarcinoma cell line A549. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(6): 503-509.
- [6] Müller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology*, 2012, 117(2): 293-301.
- [7] Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 499-508.
- [8] Pribudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73(1-2): 41-51.
- [9] Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, et al. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer*, 2012, 130(6): 1237-1250.
- [10] Yuki K, Astrof NS, Bracken C, et al. Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1. *Anesthesiology*, 2010, 113(3): 600-609.
- [11] Huitink JM, Heimerikx M, Nieuwland M, et al. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg*, 2010, 111(6): 1411-1415.
- [12] Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 499-508.
- [13] Jun R, Gui-he Z, Xing-xing S, et al. Isoflurane enhances malignancy of head and neck squamous cell carcinoma cell lines: a preliminary study in vitro. *Oral Oncol*, 2011, 47(5): 329-333.
- [14] Schifilliti D, Mondello S, D'Arrigo MG, et al. Genotoxic effects of anesthetic agents: an update. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(6): 891-899.
- [15] Yoo S, Lee HB, Han W, et al. Total intravenous anesthesia ver-

- sus inhalation anesthesia for breast cancer surgery: a retrospective cohort study. *Anesthesiology*, 2019, 130(1): 31-40.
- [16] Du QH, Xu YB, Zhang MY, et al. Propofol induces apoptosis and increases gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cells in vitro by inhibition of nuclear factor- κ B activity. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(33): 5485-5492.
- [17] Bajwa SJ, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3): 528-534.
- [18] Huang H, Benzonana LL, Zhao H, et al. Prostate Cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1338-1349.
- [19] Inada T, Kubo K, Kambara T, et al. Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anesth*, 2009, 56(3): 222-229.
- [20] Li R, Liu H, Dilger JP, et al. Effect of propofol on breast cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiology*, 2018, 18(1): 77.
- [21] Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhbar G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg*, 2003, 97(5): 1331-1339.
- [22] Garib V, Lang K, Niggemann B, et al. Propofol-induced calcium signalling and actin reorganization within breast carcinoma cells. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(8): 609-615.
- [23] Forget P, Collet V, Lavand'homme P, et al. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(3): 233-240.
- [24] Ohta N, Ohashi Y, Fujino Y. Ketamine inhibits maturation of bone marrow-derived dendritic cells and priming of the Th1-type immune response. *Anesth Analg*, 2009, 109(3): 793-800.
- [25] Malsy M, Gebhardt K, Gruber M, et al. Effects of ketamine, s-ketamine, and MK 801 on proliferation, apoptosis, and necrosis in pancreatic cancer cells. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 111.
- [26] D'Agostino G, Saporito A, Cecchinato V, et al. Lidocaine inhibits cytoskeletal remodelling and human breast cancer cell migration. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4): 962-968.
- [27] Zhou LW, Ding HL, Li MQ, et al. Effect of tramadol on perioperative immune function in patients undergoing gastric cancer surgeries. *Anesth Essays Res*, 2015, 7(1): 54-57.
- [28] Lucchinetti E, Awad AE, Rahman M, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology*, 2012, 116(4): 841-856.
- [29] Lirk P, Berger R, Hollmann MW, et al. Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 200-207.
- [30] 夏明, 王少华, 童建华, 等. 不同浓度罗哌卡因对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和细胞周期的作用研究. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(7): 680-683.
- [31] 姬宁宁, 夏明, 花景煜, 等. 罗哌卡因对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生长、凋亡诱导和周期阻滞的影响. *实用医学杂志*, 2017, 33(21): 3527-3530.
- [32] Chamaroux-Tran TN, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery-potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med*, 2017, 4: 235.
- [33] 许彦劫, 夏明. 非阿片类麻醉药与肿瘤转移的研究进展. *医学研究生学报*, 2019, 31(2): 221-224.
- [34] 夏明. 吗啡与肿瘤转移: 从实验室到临床 // 夏明, 徐建国, 段满林. 吗啡与肿瘤转移—基础研究和临床试验. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1-3.

(收稿日期: 2018-10-14)