

· 综述 ·

麻醉与肺癌细胞复发和转移的研究进展

王晨 吴安石

肺癌已成为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。大多数肺癌患者是通过手术切除原发病灶及淋巴结清扫进行治疗,但是仍有患者术后出现肺癌细胞的复发和转移。围术期创伤应激等因素导致肺癌患者的免疫功能降低,这在一定程度上促进了术后肺癌细胞的复发和转移。不同的麻醉管理方式对肺癌细胞的复发和转移会造成不同的影响,本文对相关研究进展作一综述。

麻醉方式

Xu 等^[2]比较了胸腔镜下非小细胞肺癌根治术患者使用全凭静脉麻醉和全麻联合硬膜外麻醉后对细胞免疫和预后的不同影响,全凭静脉麻醉和全麻联合硬膜外麻醉的患者术后体内 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺等 T 淋巴细胞和 CD56⁺自然杀伤细胞数量都较术前下降,但全麻联合硬膜外麻醉患者术后体内 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞数量多于全凭静脉麻醉患者,提示全麻联合硬膜外麻醉较全凭静脉麻醉对患者的细胞免疫功能影响小。在 3 年的随访中,全凭静脉麻醉和全麻联合硬膜外麻醉的患者术后都存在肺癌细胞的复发和转移,两组患者复发率和转移率均无明显差异。Fu 等^[3]指出全凭静脉麻醉和全麻联合硬膜外麻醉的肺癌根治术患者术后体内 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺CD25⁺细胞都较术前下降,但全麻联合硬膜外麻醉的患者术后体内上述细胞数量多于全凭静脉麻醉的患者,提示全麻联合硬膜外麻醉较全凭静脉麻醉能够维持患者术后更加稳定的免疫功能。Cata 等^[4-5]指出非小细胞肺癌患者开胸术后免疫功能受到抑制,但是免疫功能并不因为使用硬膜外术后镇痛而得到改善。上述研究均未指出全麻联合硬膜外麻醉对肺癌根治术患者术后肺癌细胞复发和转移的影响优于全凭静脉麻醉。在一项纳入 1 729 例非小细胞肺癌开胸手术患者的回顾性队列研究中^[6],研究者发现术后静脉镇痛,胸段硬膜外镇痛和胸椎旁神经阻滞镇痛与肺癌复发无关,但是胸椎旁神经阻滞患者的长期存活率高于另外两种术后镇痛方法的患者,这提示全麻联合区域神经阻滞可能对肺癌患者的总体生存率有益影响,但还需要使用这三种镇痛方法的前瞻性随机对照试验来验证。

麻醉药物

咪达唑仑 Wang 等^[7]在体外培养的人非小细胞肺癌

中发现,咪达唑仑能够抑制肺癌细胞的移行,并通过线粒体通路诱导肺癌细胞的凋亡。将人非小细胞肺癌细胞植入裸鼠体内后,咪达唑仑较生理盐水对照组能够明显减少肺癌细胞在裸鼠体内的生长。咪达唑仑对肺癌细胞复发和转移的影响还需要进一步的体内研究来发现。

阿片类药物 体内和体外研究发现阿片受体的过表达增加了人类细支气管肺泡癌的生长和转移。Singleton 等^[8]在 34 例非小细胞肺癌患者的肺癌细胞标本中发现,肺癌细胞体内淋巴结转移患者阿片受体的表达量是未转移患者的近两倍。在一项纳入 901 例患者的回顾性研究中,Cata 等^[9]发现术中平均使用 10.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 等效剂量的芬太尼是 I 期非小细胞肺癌患者术后 5 年内总生存率的危险因素,术中使用阿片类药物和 I 期非小细胞肺癌患者术后总生存率下降相关,而与 II、III 期非小细胞肺癌患者术后总生存率无关。在一项单中心回顾性的胸腔镜肺叶切除术研究中,Maher 等^[10]发现术后 96 h 内阿片类药物使用增加和术后 5 年内非小细胞肺癌患者的复发率增加相关。在很多回顾性研究中,阿片类药物的使用都对肺癌细胞复发和转移有影响,但还需要大样本前瞻性随机对照研究来证实。

丙泊酚和依托咪酯 Liu 等^[11]将 60 例肺腺癌切除术患者随机分为两组,分别使用丙泊酚靶控输注维持麻醉和依托咪酯持续输注维持麻醉,术后 24 h 两组患者血中 CD4⁺细胞较术前显著减少而 CD8⁺细胞较术前增多,依托咪酯组患者血中 CD4⁺细胞较术前减少程度低于丙泊酚组,提示依托咪酯对肺腺癌患者的免疫功能影响较丙泊酚小,但缺少使用两种静脉麻醉药物患者的长期预后的比较。很多研究都指出丙泊酚能够减少癌症患者的复发和转移^[12],但是丙泊酚对肺癌根治术患者复发和转移影响的研究还较少。

利多卡因和罗哌卡因 在人肺腺癌细胞的体外研究中发现,酰胺类局麻药利多卡因和罗哌卡因都可以减少肺腺癌细胞的移行,但是酯类局麻药氯普鲁卡因则不具有这种功能,利多卡因和罗哌卡因的作用通过抑制与肿瘤生长和转移相关的重要信号通路来实现,这种信号通路是肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 介导的 Src 蛋白的激活和细胞内黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的磷酸化。Piegeler 等^[13]在后续的体外研究中进一步证实,利多卡因和罗哌卡因都可以抑制人类肺腺癌细胞的生长和转移。Wang 等^[14]也在人类非小细胞肺癌的体外研究中发现,利多卡因和罗哌卡因抑制肺癌细胞生长和转移的机制主要与凋亡通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路有关。这些研究也在一定程度上

解释了全麻复合区域神经阻滞对肺癌患者总体生存率的有益影响。

吸入麻醉药 Liang 等^[15]在胸腔镜肺癌根治术的患者中分别使用异氟醚和七氟醚麻醉,通过检测糖蛋白 II b/III a、CD62P 的数量和血小板聚集率,发现术后七氟醚麻醉组血小板的激活较异氟醚组低,研究者在体外培养的肺腺癌细胞中也发现,七氟醚能通过降低血小板的活性而抑制肺癌细胞的生长,而异氟醚则不具有这样的效应。体内研究还发现,七氟醚预处理小鼠肺癌细胞可抑制其在小鼠体内的肺转移,可能与下调在肿瘤转移中起关键性作用的基质金属蛋白酶 2 和 9 表达有关^[16]。吸入麻醉药对癌细胞复发和转移的影响的研究较多^[17],但对肺癌细胞复发和转移的影响的相关研究还较少,需要更多的高质量研究证实。

非甾体类抗炎药 在一项纳入 347 例非小细胞肺癌患者的回顾性队列研究中^[18],研究者发现患者术后应用非甾体类抗炎药吲哚美辛和布洛芬与较长的总生存率和无瘤生存率有关。还有研究指出围手术期的炎症状态与存活率有关,酮咯酸、双氯芬酸、阿司匹林的应用可能会提高存活率。非甾体类抗炎药的环氧合酶依赖和非依赖性机制在抗肿瘤发生中发挥着重要作用,但是确切的机制仍然是一个有争议的问题,这些复杂的机制还需要进一步的研究来阐明。

术中输血

术中输血也是麻醉科医师肺癌手术中麻醉管理的一部分。Cata 等^[19]在一项回顾性研究中指出,Ⅰ期非小细胞肺癌根治术患者术中或术后 30 d 内输注异体红细胞后,术后生存率下降。另一项回顾性研究指出,虽然围术期输血不影响非小细胞肺癌切除术患者的生存率,但输血以剂量依赖的方式与总生存率和无瘤生存率显著降低相关,避免或尽量减少输血可以提高肺癌切除术后患者的长期生存率^[20]。对于肺癌根治术中是否需要输血,麻醉科医师应根据患者的血红蛋白水平和心功能状态等影响患者氧供和氧耗的因素做出综合判断。

术中体温

随着术后加速康复观念的深入,肺癌根治术中的体温管理也越来越受到麻醉科医师的重视。体外研究中发现低体温(28℃)能够激活人体脂肪细胞,并通过提高脂肪细胞分泌的 TNF- α 或血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平,促进人肺腺癌细胞的增殖。还有体外研究指出 34、37 和 40℃ 这三个温度对人类肺腺癌细胞的影响,轻度低温抑制肺腺癌细胞的增殖,而肺腺癌细胞在发热范围内的高温仍表现出一定的增殖活力^[21]。上述两个体外研究得出低温对肺腺癌细胞增殖的相反结论,关于术中低体温对患者术后肺癌细胞复发和转移的影响,还需要更多循证医学的证据。

小 结

随着肺癌发病率的升高,肺癌根治手术的数量也越来越

多,不同的麻醉管理方式可能会对肺癌根治术患者的预后产生不同的影响。本文就麻醉方式、麻醉药物、术中输血和术中体温等麻醉管理方式对肺癌细胞复发和转移的影响作一综述,其中涉及的相关研究多是回顾性研究或体外研究,对临床麻醉工作的指导意义有限,同时由于麻醉管理方式中包括了多种麻醉药物和麻醉技术,很难分离出特定药物的各自贡献以及不同技术之间不可避免的相互作用,因此临床上还需要大样本前瞻性随机对照研究的结果来指导肺癌根治术的麻醉管理方式,并通过基础实验进一步研究麻醉管理方式对肺癌细胞复发和转移影响的机制。通过不断优化麻醉管理方式,最大限度地减少肺癌根治术患者术后肺癌细胞的复发和转移,提高患者的生存率,是麻醉科医师今后努力的方向。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Xu Q, Shi NJ, Zhang H, et al. Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4445-4454.
- [3] Fu S, Qu PS, Cai SN. Effect of anesthetic methods on postoperative CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺ CD25⁺ in patients with lung cancer undergoing radical operation. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6547-6551.
- [4] Cata JP, Bauer M, Sokari T, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Anesth*, 2013, 25(4): 255-262.
- [5] Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, et al. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Clin Anesth*, 2014, 26(1): 3-17.
- [6] Lee EK, Ahn HJ, Zo JI, et al. Paravertebral block does not reduce cancer recurrence, but is related to higher overall survival in lung cancer surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg*, 2017, 125(4): 1322-1328.
- [7] Wang C, Datto T, Zhao H, et al. Midazolam and dexmedetomidine affect neuroglioma and lung carcinoma cell biology in vitro and in vivo. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 1000-1014.
- [8] Singleton PA, Mirzapoiazova T, Hasina R, et al. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth*, 2014, 113 Suppl 1: i103-i108.
- [9] Cata JP, Keerty V, Keerty D, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med*, 2014, 3(4): 900-908.
- [10] Maher DP, Wong W, White PF, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung

- cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*, 2014, 113 Suppl 1: i88-i94.
- [11] Liu J, Dong W, Wang T, et al. Effects of etomidate and propofol on immune function in patients with lung adenocarcinoma. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5748-5755.
- [12] Tavares 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.
- [13] Piegeler T, Schlöpfer M, Dull RO, et al. Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF α -induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br J Anaesth*, 2015, 115(5): 784-791.
- [14] Wang HW, Wang LY, Jiang L, et al. Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): 2748-2757.
- [15] Liang H, Yang CX, Zhang B, et al. Sevoflurane attenuates platelets activation of patients undergoing lung cancer surgery and suppresses platelets-induced invasion of lung cancer cells. *J Clin Anesth*, 2016, 35: 304-312.
- [16] 徐枫, 张涛, 郑雪琴, 等. 七氟醚预处理对小鼠 Lewis 肺癌细胞肺转移的抑制作用. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(1): 71-73.
- [17] Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology*, 2013, 119(3): 593-605.
- [18] Jiang W, Wang L, Zhang J, et al. Effects of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on long-term survival and recurrence of patients with non-small cell lung cancer. *Medicine*, 2018, 97(39): e12442.
- [19] Cata JP, Gutierrez C, Mehran RJ, et al. Preoperative anemia, blood transfusion, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Cell Microenviron*, 2016, 3(1): e1116.
- [20] Latif MJ, Tan KS, Molena D, et al. Perioperative blood transfusion has a dose-dependent relationship with disease recurrence and survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(6): 2469-2477.
- [21] Kalamida D, Karagounis IV, Mitrakas A, et al. Fever-range hyperthermia vs. hypothermia effect on cancer cell viability, proliferation and HSP90 expression. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116021.

(收稿日期:2019-02-03)

· 消息 ·

《临床麻醉学杂志》2020 年度征订通知

《临床麻醉学杂志》系麻醉学和相关学科的专业学术期刊,1985 年 3 月创刊。目前,本刊被国内三大核心数据库收录,包括“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊),中国科学院文献情报中心“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”,北大图书馆《中文核心期刊要目总览》(中文核心期刊)。2014 年 9 月和 2017 年 10 月,本刊分别入选中国科学技术信息研究所“第三届中国精品科技期刊”和“第四届中国精品科技期刊”,即“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。2018 年 11 月,本刊荣获第十届江苏科技期刊“金马奖”十佳精品期刊奖。中国科学技术信息研究所《2019 年版中国科技期刊引证报告(核心版)》显示,本刊 2018 年核心总被引频次为 2 800,核心影响因子为 1.283。

本刊中国标准连续出版物号 CN 32-1211/R,ISSN 1004-5805。2020 年度本刊仍从邮局发行,邮发代号 28-35,大 16 开本,每期 104 页,每月 15 日出版,15 元/期,全年 180 元(含邮费)。请到当地邮局或中国邮政网(<http://bk.11185.cn/index.do>)订阅,或与本刊编辑部联系,地址:南京市鼓楼区紫竹林 3 号《临床麻醉学杂志》编辑部,邮编:210003,电话:025-83472912,Email:jca@lcmzxxz.com。