

丙泊酚对肿瘤细胞作用的研究进展

高雨彤 余相地

由于人口的增长和老龄化以及已确定危险因素的日益普遍,肿瘤的发病率正在上升。尽管肿瘤治疗取得了重大进展,肿瘤仍旧是发病和致死的主要原因。外科摘除手术是大多数实体瘤的主要治疗方法。但是对于肿瘤患者的麻醉操作指南有限。越来越多的证据表明麻醉药影响术后患者的长期预后尤其是肿瘤复发率^[1]。为了选择合适的麻醉药并且为患者实施适当的麻醉管理,深入了解麻醉药对肿瘤患者长期预后的影响十分必要。

丙泊酚是一种广泛使用在肿瘤摘除手术中的静脉麻醉药,具有诱导平稳、麻醉恢复快的特点。丙泊酚除了具有多种麻醉优势外,还具有多种非麻醉作用,其中包括抗肿瘤作用。大量研究表明丙泊酚能够抑制多种人类恶性肿瘤,例如乳腺癌^[2]、胶质瘤^[3]和胰腺癌^[4]。丙泊酚对肿瘤的扩散有重要影响,然而这些现象背后的分子机制是复杂的。丙泊酚通过直接或间接的方式影响潜在的恶性肿瘤。一方面,丙泊酚直接影响关键的 RNAs 和信号通路,对肿瘤的发展有影响。另一方面,丙泊酚调节人体免疫功能,影响免疫抑制的程度。因此,本篇综述将讨论丙泊酚对肿瘤进展的影响,其中包括丙泊酚对 miRNAs、lncRNAs、信号通路和免疫系统的调节。

丙泊酚对肿瘤进展的直接影响

丙泊酚和 miRNAs miRNAs 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,其主要通过在转录后水平结合靶 miRNAs 的 3' 端翻译区(UTR)负调节基因的表达^[5]。miRNAs 的失调在肿瘤进展中的作用已被证实。丙泊酚具有抗肿瘤作用的部分原因是其对 miRNAs 表达和转移的调控。

丙泊酚调节体外 miRNAs 的表达 丙泊酚通过上调 miRNA-133a 的表达抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭^[6]。Su 等^[7]发现丙泊酚能够上调 miRNA-let7i 的表达并且诱导体外上皮性卵巢癌细胞凋亡。

miRNAs 对基质金属蛋白酶(MMPs)表达的调控是影响肿瘤发展的重要机制。深入的研究表明,丙泊酚诱导 miRNAs 的表达减少了 MMP-2、MMP-9 和 MMP-13 等 MMPs 的表达,这些 MMPs 在肿瘤转移过程中发挥重要作用^[8]。丙

泊酚上调 miR-218 和 miR-451 的表达水平,下调 MMP-2 的表达,抑制体外肿瘤细胞的增殖^[9]。同样,Zhang 等^[10]研究丙泊酚部分通过 miR-199a 下调 MMP-9 的表达从而降低了肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的侵袭能力。在骨肉瘤细胞中,丙泊酚通过上调 miR-143 从而下调 MMP-13 的表达水平^[11]。这些研究表明丙泊酚诱导的 miRNAs 能够结合在 MMPs mRNAs 的 3' 端 UTR 抑制其转录。

许多 miRNAs 参与调控内源性和外源性凋亡通路。除了 MMPs,丙泊酚还可以通过 miRNAs 上调与凋亡相关的蛋白。丙泊酚通过上调 miRNA-486 的表达从而上调 FOXO1 和 3(forkhead box, class O 1 and 3)、Bim(Bcl-2 interacting mediator of cell death)和 caspase-3 等蛋白的表达,诱导肺癌细胞凋亡^[12]。caspase-8 和 caspase-9 作用于不同的凋亡通路。丙泊酚通过上调 miRAN-199a 活化 caspase-8 和 caspase-9,这一现象表明内源性和外源性凋亡通路都与丙泊酚诱导的体外凋亡有关。

miRNAs 的低表达也与丙泊酚的抗肿瘤潜能有关。miR-21 在胰腺癌早期会过表达^[13]。Liu 等^[14]研究丙泊酚能够阻断 miR-21 的表达并且抑制胰腺癌细胞的侵袭。可能的分子机制是丙泊酚下调 miR-21 和 Slug 的表达,导致依赖于 Slug 的 PUMA(p53 pro-apoptotic target gene)和钙黏蛋白的表达增加。PUMA 和钙黏蛋白的活化与诱导细胞凋亡和抑制肿瘤细胞转移有关。因此,丙泊酚通过 miR-21/Slug/E-cadherin 和 miR-21/Slug/PUMA 两条信号通路诱导胰腺癌细胞的凋亡和抑制其侵袭。

丙泊酚诱导体内外源性的 miRNAs 的转移 微泡(MVs)又称为外来体,能够将 miRNAs 导入细胞并调节靶基因表达^[15]。在荷瘤小鼠模型中,丙泊酚本身并不能上调 HCC 细胞中 miR-142-3p 的表达。相反,丙泊酚刺激肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)分泌 MVs, MVs 将 miR-142-3p 传递给 HCC 细胞。在 MVs 中的 miR-142-3p 被 HCC 细胞吸收,然后下调 RAC1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)的表达。因此,miR-142-3p 能够下调 RAC1 的表达,抑制 HCC 细胞的侵袭。

总之,丙泊酚通过 miRNAs 抑制肿瘤细胞的恶性转化主要通过两条信号通路:在体外,丙泊酚通过调节 miRNAs 的表达从而下调 MMPs 并且上调与凋亡相关的蛋白的水平。在体内,丙泊酚刺激 TAMs,将 miRNAs 导入肿瘤细胞。丙泊酚通过这些重要的分子机制抑制了肿瘤的进展。

丙泊酚和 lncRNAs lncRNAs 是长度在 200~100 000 个核苷酸的 RNA 分子。lncRNA HOTAIR 在多种人类肿瘤中

DOI: 10.12089/jca.2020.06.025

基金项目:贵州省科技厅基金(黔科合基础[2017]1108)

作者单位:550002 贵阳市,贵州大学医学院 贵州省人民医院麻醉科

通信作者:余相地,Email: xiangdi_yu@sina.com

被检测到,并且 HOTAIR 的过表达与肿瘤患者的生存率低有关^[16]。近期研究报道 HOTAIR 与丙泊酚的抗肿瘤作用有关。在体外,丙泊酚下调 mTOR/p70S6K 的表达水平,降低宫颈癌细胞的存活率,但是 pcDNA-HOTAIR 可以逆转丙泊酚的这种作用。在体内,丙泊酚对肿瘤生长有抑制作用,但对 HOTAIR 过表达组无抑制作用。在体内和体外的实验证据表明,丙泊酚通过抑制宫颈癌细胞中 HOTAIR 介导的 mTOR/p70S6K 信号通路促进细胞凋亡^[17]。

当然,进一步研究丙泊酚和 miRNAs 之间的关系将揭示丙泊酚对人类肿瘤作用的其他机制。

丙泊酚在体外调节信号通路 一些重要的信号通路能够调节肿瘤的发生和发展。研究表明丙泊酚通过以下几条信号通路调节肿瘤的发展过程。

丙泊酚和低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路 肿瘤缺氧被认为是肿瘤微环境的一个特征。高浓度的 HIF-1 α 与肿瘤的临床侵袭性有关,HIF-1 α 可以作为肿瘤患者的一个潜在治疗靶点^[18]。一项使用 HCC 细胞的实验研究表明,丙泊酚能够阻断 HIF-1 α 亚单元的合成,从而以氧分压依赖性的方式可逆地抑制 HIF-1 的活性和 HIF-1 介导的基因表达^[19]。另一个研究证明丙泊酚可以降低 HIF-1 α 蛋白的稳定性,减少其核积累,并且抑制在非小细胞肺癌中 LPS 诱导的 HIF-1 α 靶基因的表达^[20]。

回顾性研究已报道全身麻醉药与更低的长期无癌生存率有关^[21]。异氟醚通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路上调前列腺癌细胞中 HIF-1 α 的表达,导致细胞的侵袭和迁移。所有这些异氟醚诱导产生的作用可以被丙泊酚逆转^[22]。PI3K/AKT/mTOR/ HIF-1 α 信号通路证实了 HIF-1 α 在丙泊酚抗肿瘤作用中的重要性。

丙泊酚和 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路是 MMPs 的关键调节因子之一,其对细胞的增殖、存活和运动性至关重要^[23]。已有研究表明,MAPK 信号通路与丙泊酚的抗肿瘤作用有关。用丙泊酚处理人肺癌细胞可以降低 p-p38 MAPK、MMP-2 和 MMP-9 蛋白水平,从而抑制癌细胞迁移和侵袭^[24]。

Ras/raf/MEK/ERK 信号通路的抑制可以降低丙泊酚在结肠癌细胞中诱导的 MMP-9 表达的下调^[25]。而 ERK 激活剂对 MAPK 信号通路的激活可显著增加丙泊酚诱导的 MMP-9 的表达并且导致细胞增殖、侵袭及血管生成^[26]。

丙泊酚和 NF- κ B NF- κ B 一直被认为是炎症的主要调节因子,并且能够抑制细胞凋亡。一旦激活 NF- κ B,NF- κ B 将进入细胞核诱导与肿瘤相关的基因转录,例如 MMPs^[27]。NF- κ B/MMPs 信号通路可使癌细胞转移。激活 NF- κ B 会增加 MMPs,从而促进细胞外基质降解并且释放生长因子^[28]。在卵巢癌细胞中,丙泊酚通过抑制 NF- κ B 活性及其下游 MMP-9 的表达上调 miR-9 的表达,从而抑制细胞生长和侵袭^[29]。丙泊酚还可以通过抑制 NF- κ B 信号通路降低乳腺癌细胞中 MMPs 的水平,从而抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[30]。

丙泊酚和 Nrf2 信号通路 大多数研究表明,丙泊酚可以通过不同信号通路抑制癌细胞的恶性转化,并且也是肿瘤摘除手术中最适合患者的麻醉药。然而,也有一些研究结果相反^[31]。20 μ mol/L 丙泊酚能够显著抑制细胞凋亡并且促进胆囊肿瘤细胞的侵袭。丙泊酚通过激活 Nrf2 作用于胆囊肿瘤细胞。Nrf2 属于亮氨酸拉链转录因子基本区域的 cnc 亚家族^[32]。在乳腺癌细胞中也发现同样的现象。用丙泊酚处理 MDA-MB-231 细胞会增加 Nrf2 蛋白的表达,而凋亡细胞的比例、caspase-3 的活性和 p53 的表达会有所降低^[33]。可见丙泊酚主要通过激活 Nrf2 信号通路促进恶性肿瘤表型。

丙泊酚对肿瘤发展的间接影响

除了丙泊酚对关键分子和信号通路的直接作用,丙泊酚还通过其他机制影响肿瘤进展。

细胞免疫对于宿主抵抗肿瘤至关重要。研究表明丙泊酚可以调节人免疫功能,例如通过影响免疫细胞和细胞因子的活性影响人免疫功能。丙泊酚能够促进小鼠和人体内细胞毒性 T 细胞的活性^[34]。在乳腺癌小鼠模型中,丙泊酚没有降低 NK 细胞的活性并且与肺癌细胞转移无关^[35]。

小 结

丙泊酚是一种广泛使用的静脉麻醉药。丙泊酚除了具有镇静催眠的作用,还可能影响肿瘤的发展。然而,丙泊酚与肿瘤之间可能的关系尚未确定。一些研究表明,临床上相关浓度的丙泊酚通过多种信号通路降低癌细胞的恶性程度。有趣的是,与其相反的结果表明丙泊酚可以促进不同类型癌细胞的侵袭。

总之,丙泊酚可以有效影响肿瘤发展过程中的一些生化过程,其中包括调节 miRNAs 和 lncRNAs;调节信号通路,例如 HIF-1 α 、MAPK、NF- κ B 和 Nrf2 信号通路,这些信号通路是细胞增殖、侵袭和凋亡的关键。丙泊酚还可以调节人免疫功能,影响免疫抑制的程度。探索丙泊酚与肿瘤关系的研究同样存在一些局限,例如大多数实验关注于体外肿瘤细胞。探索丙泊酚对癌细胞的作用,在临床意义上还有很长的路要走。还需要进一步的动物实验和前瞻性临床研究来验证丙泊酚的临床相关性。

参 考 文 献

- [1] 郭玉,王嘉锋,邓小明. 围麻醉期影响肿瘤转移和复发的研究进展. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(5): 484-486.
- [2] Song J, Shen Y, Zhang J, et al. Mini profile of potential anticancer properties of propofol. PLoS One, 2014, 9(12): e114440.
- [3] 杨陈祎,王海云,王欣悦,等. 丙泊酚对大鼠脑胶质瘤侵袭力的影响. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(11): 1342-1346.
- [4] Wang ZT, Gong HY, Zheng F, et al. Propofol suppresses proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by upregulating microRNA-133a expression. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 7529-7537.

- [5] Huang Y, Zou Q, Song H, et al. A study of miRNAs targets prediction and experimental validation. *Protein Cell*, 2010, 1(11): 979-986.
- [6] MacDonagh L, Gray SG, Finn SP, et al. The emerging role of microRNAs in resistance to lung cancer treatments. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(2): 160-169.
- [7] Su Z, Hou XK, Wen QP. Propofol induces apoptosis of epithelial ovarian cancer cells by upregulation of microRNA let-7i expression. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(6): 688-691.
- [8] Abba M, Patil N, Allgayer H. MicroRNAs in the regulation of MMPs and Metastasis. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(2): 625-645.
- [9] Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases; changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 1895-1899.
- [10] Zhang J, Zhang D, Wu GQ, et al. Propofol inhibits the adhesion of hepatocellular carcinoma cells by upregulating microRNA-199a and downregulating MMP-9 expression. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(3): 305-309.
- [11] Ye Z, Jingzhong L, Yangbo L, et al. Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression. *Oncol Res*, 2013, 21(4): 201-207.
- [12] Yang N, Liang Y, Yang P, et al. Propofol inhibits lung cancer cell viability and induces cell apoptosis by upregulating microRNA-486 expression. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(1): e5794.
- [13] Nair VS, Maeda LS, Ioannidis JP. Clinical outcome prediction by microRNAs in human cancer; a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(7): 528-540.
- [14] Liu Z, Zhang J, Hong G, et al. Propofol inhibits growth and invasion of pancreatic cancer cells through regulation of the miR-21/Slug signaling pathway. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4120-4133.
- [15] Morello M, Minciacchi VR, de Candia P, et al. Large oncosomes mediate intercellular transfer of functional microRNA. *Cell Cycle*, 2013, 12(22): 3526-3536.
- [16] Zhang J, Shan WF, Jin TT, et al. Propofol exerts anti-hepatocellular carcinoma by microvesicle-mediated transfer of miR-142-3p from macrophage to cancer cells. *J Transl Med*, 2014, 12: 279.
- [17] Zhang D, Zhou XH, Zhang J, et al. Propofol promotes cell apoptosis via inhibiting HOTAIR mediated mTOR pathway in cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(4): 561-567.
- [18] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10): 721-732.
- [19] Takabuchi S, Hirota K, Nishi K, et al. The intravenous anesthetic propofol inhibits hypoxia-inducible factor 1 activity in an oxygen tension-dependent manner. *FEBS Lett*, 2004, 577(3): 434-438.
- [20] Yang N, Liang Y, Yang P, et al. Propofol suppresses LPS-induced nuclear accumulation of HIF-1 α and tumor aggressiveness in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2017, 37(5): 2611-2619.
- [21] Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence; a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 180-187.
- [22] 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.
- [23] Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 867-882.
- [24] Wu KC, Yang ST, Hsia TC, et al. Suppression of cell invasion and migration by propofol are involved in down-regulation matrix metalloproteinase-2 and p38 MAPK signaling in A549 human lung adenocarcinoma epithelial Cells. *Anticancer Res*, 2012, 32(11): 4833-4842.
- [25] Miao Y, Zhang Y, Wan H, et al. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(9): 583-588.
- [26] Xu YB, Du QH, Zhang MY, et al. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down-regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(18): 2486-2494.
- [27] Oh JH, Kim JH, Ahn HJ, et al. Syndecan-1 enhances the endometrial cancer invasion by modulating matrix metalloproteinase-9 expression through nuclear factor kappaB. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(3): 509-515.
- [28] Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, et al. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett*, 1998, 435(1): 29-34.
- [29] Huang X, Teng Y, Yang H, et al. Propofol inhibits invasion and growth of ovarian cancer cells via regulating miR-9/NF- κ B signal. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(12): e5717.
- [30] Li Q, Zhang L, Han Y, et al. Propofol reduces MMPs expression by inhibiting NF- κ B activity in human MDA-MB-231 cells. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(1): 52-56.
- [31] 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.
- [32] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): 9926-9930.
- [33] Meng C, Song L, Wang J, et al. Propofol induces proliferation partially via downregulation of p53 protein and promotes migration via activation of the Nrf2 pathway in human breast cancer cell line MDA-MB-231. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 841-848.
- [34] 张铁军, 彭伟, 尹芳, 等. 丙泊酚与七氟醚对舌癌根治术患者 NK 细胞和 B 淋巴细胞的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, (2): 114-117.
- [35] Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar 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.

(收稿日期: 2019-02-15)