

异丙酚发挥抗肿瘤效应的研究进展

朱敏¹, 李凌海²

1. 湖北省第三人民医院阳逻院区麻醉科, 湖北 武汉 430415;

2. 首都医科大学附属北京胸科医院麻醉科, 北京 101149

摘要: 异丙酚(2,6-二异丙基苯酚)是一种快速、短效静脉麻醉药。因其起效迅速、可控性强、作用时间短、清醒快而完全、副作用少,临床广泛应用于诱导和维持麻醉。近年研究发现,除麻醉效应外,异丙酚还存在其他效应,包括抗癌、免疫调节、血小板抑制、器官保护、减少术后呕吐、控制癫痫持续状态等。近年来,越来越多的文献报道异丙酚可影响肿瘤的生长增殖及转移,但其在各种肿瘤中的作用方式及分子机制尚不清楚。本文就异丙酚在各系统发挥抗肿瘤效应作一综述。

关键词: 异丙酚; 麻醉; 生长; 转移; 抗肿瘤效应

中图分类号: R 614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1574-03

异丙酚(propofol)又称普鲁泊福或丙泊酚。异丙酚是近二十年来应用于临床的一种新型静脉麻醉药,具有起效快、恢复迅速等优点。1984年后经过改良后制成乳剂,使其副作用明显减少,在临床麻醉中得到广泛应用^[1]。由于异丙酚清除率较高,且有较高的脂溶性,连续长时间使用后不会出现明显体内蓄积现象,故近年也被作为主要麻醉维持用药,常与脊髓麻醉和硬脊膜外麻醉同时应用,并和麻醉前给药、吸入麻醉药以及镇痛药同用^[2]。

手术切除是治疗肿瘤的重要手段,可改善肿瘤患者的预后及延长生存期,但并不能预防肿瘤的复发或转移^[3]。外科手术后出现肿瘤复发或转移的原因十分复杂,其不仅受手术操作和肿瘤自身生物学特性的影响,亦与围手术期患者的免疫功能密切相关。肿瘤患者围手术期往往处于免疫功能紊乱和抑制状态,疾病本身、化疗放疗、营养不良以及手术创伤造成的生理心理应激反应都是造成免疫抑制的原因。近年研究显示,围手术期一些麻醉药物可改变机体的免疫能力并影响肿瘤的发展^[4]。如氯胺酮可抑制NK细胞的活性,增加肿瘤术后复发的风险,其机制可能与氯胺酮激活 α 和 β 肾上腺素能受体相关^[5]。体外实验发现吗啡可对抗肿瘤细胞生长和转移,对机体有保护性作用^[6]。此外,吸入性麻醉药可抑制NK细胞和T淋巴细胞的活性,降低围手术期患者机体的免疫功能,增加术后肿瘤复发的风险^[7]。

异丙酚对人外周血淋巴细胞功能无明显抑制作用,不会抑制NK细胞的活化,相反可通过不同的机制产生保护作用,包括抑制环氧化酶2(COX-2)、前列腺素E2(PGE2)的产生,是一种不损害细胞免疫功能的静脉麻醉药^[8]。异丙酚能增强细胞毒性T淋巴细胞活性,使用异丙酚处理体外肿瘤细胞可明显抑制细胞的生长,降低转移,促进凋亡^[9]。通过整理文献,笔者发现异丙酚在多种肿瘤中具有抗肿瘤效应。因此本文就异丙酚在各系统肿瘤的作用方式及分子机制作一综述。

1 异丙酚在消化系统肿瘤中的作用

消化系统肿瘤是发病率和病死率较高的恶性疾病可分为肝癌、胃癌、大肠癌、胆囊癌、食管癌、直肠癌、胰腺癌、结肠癌。肿瘤细胞在体内从原发灶向远处转移是肿瘤最重要的生物学特征之一,严重影响临床治疗效果,成为肿瘤患者死亡的主要原因。研究发现,异丙酚对消化系统肿瘤具有抑制作用,体外使用异丙酚可明显降低肿瘤细胞生长,抑制转移,并促进凋亡。Zhang等^[10-11]发现异丙酚通过上调微小RNA-199a的表达诱导肝癌细胞凋亡及抑制细胞粘附;Zhang等^[12]报道异丙酚通过介导巨噬细胞中微小RNA-142-3p的转移发挥抗癌作用。Yang等^[13]研究提示异丙酚通过上调ING3的表达抑制胃癌细胞的生长。Xu等^[14]体外试验发现异丙酚可明显降低大肠癌细胞生长,抑制侵袭,并促进凋亡。Guo等^[15]研究发现异丙酚可明显降低食管癌细胞侵袭及血管生成;Xu等^[16]亦报道异丙酚通过下调ERK-VEGF/MMP-9信号通过抑制食管癌细胞生长、侵袭及血管生成。此外,Chen等^[17]研究发现异丙酚可通过抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体降低胰腺癌细胞的恶性生物学行为;Liu等^[18]提示异丙酚通过影响miR-21/Slug通路抑制胰腺癌细胞的生长及侵袭;Wang等^[19]亦报道异丙酚通过影响miR-133a抑制胰腺癌细胞的生长及侵袭。

2 异丙酚在泌尿系统肿瘤中的作用

泌尿系统肿瘤包括肾、肾盂、输尿管、膀胱、尿道肿瘤。随着生活环境的变化,泌尿系统肿瘤的发病率呈上升态势,其中以前列腺癌和肾癌更为明显。有效的肿瘤治疗,除了外科手术的改进和规范,重视多学科的合作和综合治疗也是十分重要。研究发现,异丙酚对泌尿系统肿瘤具有明显抗肿瘤效应。Huang等^[20]发现异丙酚通过调控缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)抑制前列腺癌细胞的恶性表型。Yoshida等^[21]体外实验报道异丙酚具有抑制肾癌的生长并降低转移;Owusu-Agyemang等^[22]亦发现异丙酚能改善肾癌患者的预后和延长生存期。

3 异丙酚在妇科系统肿瘤中的作用

妇科肿瘤指女性生殖系统肿瘤,是妇科多发病。常见的

妇科肿瘤有外阴肿瘤、阴道肿瘤、子宫肿瘤、卵巢肿瘤和输卵管肿瘤。除滋养细胞细胞肿瘤以化疗为主要治疗手段外,其余妇科恶性肿瘤均将化疗列为辅助治疗方法之一。由于化疗非特异的治疗方法手段,在抑制和杀伤肿瘤细胞的同时,也对生长较快的正常细胞有抑制和杀伤作用,产生毒副作用。在宫颈癌中,异丙酚可通过调控 EGFR/JAK2/STAT₃ 信号增强顺铂的诱导凋亡作用^[23],同时自身亦可通过抑制 HOX 转录反义 RNA (HOTAIR) 介导的 mTOR 通路促进肿瘤细胞的凋亡^[24]。在卵巢癌中,异丙酚可通过调控 miR-9/NF-κB 信号抑制肿瘤细胞的侵袭与生长^[25],亦可通过上调 let-7i 诱导细胞的凋亡^[26]。

4 异丙酚在呼吸系统肿瘤中的作用

呼吸系统常见肿瘤包括肺癌、鼻咽癌、气管肿瘤及肺转移瘤。目前手术联合放化疗依然是呼吸系统肿瘤的首选治疗方案。近年研究发现,异丙酚在呼吸系统肿瘤中亦可发挥抗肿瘤效应。Yang 等^[27]体外细胞功能实验发现异丙酚可通过上调 miR-486 抑制肺癌细胞的生长,并诱导其凋亡;Liu 等^[28]发现异丙酚可增强肺癌患者的免疫功能;叶慧瑾等^[29]报道异丙酚可通过下调基质金属蛋白酶 9 抑制肺癌 A549 细胞的侵袭。

5 异丙酚在神经系统肿瘤中的作用

神经系统肿瘤主要包括神经母细胞瘤、胶质瘤、髓母细胞瘤等。其恶性程度高,极易转移,预后差,生存率极低。有研究报告,手术过程中采用异丙酚麻醉,可改善神经系统肿瘤患者的预后并降低肿瘤复发。如异丙酚联合顺铂治疗胶质瘤,可明显降低顺铂的毒副作用^[30];进一步研究发现,异丙酚可通过上调 miR-218 抑制肿瘤细胞的生长及侵袭^[31]。在神经母细胞瘤中,Wu 等^[32]发现异丙酚具有抑制细胞生长及诱导凋亡而发挥保护作用;进一步研究发现,异丙酚主要调控通过内质网压力介导的凋亡而发挥神经保护作用^[33]。

6 异丙酚在血液系统肿瘤中的作用

血液系统的恶性肿瘤有白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病等。目前血液系统肿瘤的主要治疗手段是放疗联合化疗。临床化疗药物的副反应较大,降低化疗药物的副反应是目前急需解决的主要问题。研究发现,异丙酚联合一些化疗药物,能明显降低药物的副反应,而不影响药物的抗肿瘤作用。Tian 等^[34]发现联合顺铂应用于白血病治疗可减轻顺铂的副反应。Yuce 等^[35]发现异丙酚可增强白血病患者的免疫功能并减轻炎症反应。在淋巴瘤中,异丙酚联合 1-甲基-4-苯基吡啶离子亦可降低其毒副作用^[36]。

7 异丙酚在其他肿瘤中的作用

研究提示,异丙酚在其他肿瘤中亦具有保护作用。如白建杰等^[37]体外细胞实验发现异丙酚通过下调长片段非编码 RNA H19 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的转移;Meng 等^[38]亦发现异丙酚通过下调 p53 蛋白抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细

胞生长,且通过激活 Nrf2 通路降低其迁移。在骨肉瘤中,异丙酚通过下调转化生长因子 B1 和 miR-143 抑制细胞的生长、侵袭并诱导其凋亡^[39-40]。此外,异丙酚对头颈外科肿瘤患者具有明显保护作用^[41]。

肿瘤形成与各种肿瘤调控因子表达失控密切相关,一些癌基因的激活和抑癌基因的抑制,导致肿瘤细胞增殖失控,凋亡异常及恶性转移等,最终导致肿瘤的发生发展。异丙酚是一种新型静脉麻醉药,因其麻醉之外的抗肿瘤作用,目前在临床得以广泛关注。大量研究表明,异丙酚可以抑制许多肿瘤的发生、生长和转移。异丙酚一方面通过增强免疫细胞的活性来发挥抗肿瘤效应,另一方面通过影响下游信号通过或非编码 RNA 来发挥抗肿瘤作用。异丙酚联合化疗药物将为肿瘤治疗提供新的思路。目前为止,异丙酚在肿瘤中作用研究仍处于探索阶段,面临的困难及问题较多,如研究手段的相对贫乏,大部分研究结果都停留在体外试验阶段及具体分子机制仍不明确等。这些困难仍需后续研究者的不断努力,以便尽早系统完整的揭示异丙酚在肿瘤发生发展中的作用及分子机制,为临床肿瘤提供更加优越的治疗方案。

参考文献

- [1] Marik PE. Propofol; therapeutic indications and side-effects [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 (29): 3639 - 3649.
- [2] Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 605 (1/3): 1.
- [3] Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, et al. Oncological outcomes of lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60 (5): 469 - 476.
- [4] Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, et al. Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2002, 184 (2): 165 - 170.
- [5] 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 [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97 (5): 1331.
- [6] Sueoka N, Sueoka E, Okabe S, et al. Anti-cancer effects of morphine through inhibition of tumour necrosis factor-α release and mRNA expression [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17 (11): 2337 - 2341.
- [7] Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressing effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1995, 17 (6): 529 - 534.
- [8] Kim JD, Ahn BM, Joo BS, et al. Effect of propofol on prostaglandin E2 production and prostaglandin synthase-2 and cyclooxygenase-2 expressions in amniotic membrane cells [J]. *J Anesth*, 2014, 28 (6): 911 - 918.
- [9] Pribudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2012, 73 (1/2): 41.
- [10] Zhang J, Wu GQ, Zhang Y, et al. Propofol induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulation of microRNA-199a expression [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37 (3): 227 - 232.

- [11] 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 [J]. *HBPD INT*, 2013, 12(3): 305 - 309.
- [12] 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]. *J Transl Med*, 2014, 12: 279.
- [13] Yang C, Gao J, Yan N, et al. Propofol inhibits the growth and survival of gastric cancer cells in vitro through the upregulation of ING3 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 587 - 593.
- [14] Xu YJ, Li SY, Cheng Q, et al. Effects of anaesthesia on proliferation, invasion and apoptosis of LoVo colon cancer cells in vitro [J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(2): 147 - 154.
- [15] Guo XG, Wang S, Xu YB, et al. Propofol suppresses invasion, angiogenesis and survival of EC-1 cells in vitro by regulation of S100A4 expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(24): 4858 - 4865.
- [16] 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 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(18): 2486 - 2494.
- [17] Chen X, Wu Q, You L, et al. Propofol attenuates pancreatic cancer malignant potential via inhibition of NMDA receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 795: 150 - 159.
- [18] 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 [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4120 - 4133.
- [19] Wang ZT, Gong HY, Zheng F, et al. Propofol suppresses proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by upregulating microRNA-133a expression [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 7529 - 7537.
- [20] 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 [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1338.
- [21] Yoshida H, Kudo T, Sawada M, et al. Effects of propofol and ketamine on postoperative hepatic and renal function; comparison between fentanyl and remifentanyl as an adjuvant [J]. *Masui*, 2012, 61(8): 794 - 799.
- [22] Owusu-Agyemang P, Cata JP, Fournier KF, et al. Evaluating the impact of total intravenous anesthesia on the clinical outcomes and perioperative NLR and PLR profiles of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8): 2419 - 2429.
- [23] Li H, Lu Y, Pang Y, et al. Propofol enhances the cisplatin-induced apoptosis on cervical cancer cells via EGFR/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 324 - 333.
- [24] Zhang D, Zhou XH, Zhang J, et al. Propofol promotes cell apoptosis via inhibiting HOTAIR mediated mTOR pathway in cervical cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(4): 561 - 567.
- [25] 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 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(12): e5717.
- [26] Su Z, Hou XK, Wen QP. Propofol induces apoptosis of epithelial ovarian cancer cells by upregulation of microRNA let-7i expression [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(6): 688 - 691.
- [27] Yang N, Liang Y, Yang P, et al. Propofol inhibits lung cancer cell viability and induces cell apoptosis by upregulating microRNA-486 expression [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(1): e5794.
- [28] Liu J, Dong W, Wang T, et al. Effects of etomidate and propofol on immune function in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5748 - 5755.
- [29] 叶慧瑾, 白建杰, 郭培培, 等. 丙泊酚下调水通道蛋白 3 和基质金属蛋白酶-9 表达抑制人肺癌 A549 细胞的侵袭力 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1286 - 1290.
- [30] Zhang Y, Wang X, Wang Q, et al. Propofol depresses cisplatin cytotoxicity via the inhibition of gap junctions [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4715 - 4720.
- [31] Xu J, Xu W, Zhu J. Propofol suppresses proliferation and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-218 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 4815 - 4820.
- [32] Wu GJ, Chen WF, Hung HC, et al. Effects of propofol on proliferation and anti-apoptosis of neuroblastoma SH-SY5Y cell line: new insights into neuroprotection [J]. *Brain Res*, 2011, 1384: 42 - 50.
- [33] Nakajima A, Tsuji M, Inagaki M, et al. Neuroprotective effects of propofol on ER stress-mediated apoptosis in neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 725: 47 - 54.
- [34] Tian X, Yang YH, Wei HY, et al. Rapid sedation induced by fentanyl combined with propofol via an intrathecal chemotherapy injection for leukemia in children [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3687.
- [35] Yuce HH, Altay N, Karahan MA, et al. Propofol and additives in studies evaluating inflammatory responses [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(1): 73.
- [36] Wang S, Song T, Leng C, et al. Propofol protects against the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 309 - 314.
- [37] 白建杰, 林春水, 叶慧瑾, 等. 丙泊酚下调 H19 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1255 - 1259.
- [38] 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 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 841 - 848.
- [39] Ye Z, Jingzhong L, Yangbo L, et al. Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression [J]. *Oncol Res*, 2013, 21(4): 201 - 207.
- [40] Xu YB, Jiang W, Zhao FR, et al. Propofol suppresses invasion and induces apoptosis of osteosarcoma cell in vitro via downregulation of TGF- β 1 expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1430 - 1435.
- [41] Ferrell JK, Cattano D, Brown RE, et al. The effects of anesthesia on the morphoproteomic expression of head and neck squamous cell carcinoma: a pilot study [J]. *Transl Res*, 2015, 166(6): 674.