

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.09.024

阿片类药物与肿瘤复发相关机制研究进展

龚 丽,欧阳文,秦 倩

关键词:阿片类药物;肿瘤复发;血管生成;免疫抑制
中图分类号:R730.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)09-1153-03

0 引言

阿片类药物在治疗癌性疼痛和围手术期镇痛中起着重要作用。在北美放射治疗与肿瘤学会年会上指出的过去 200 年来应用于术后止痛及缓解慢性癌痛的阿片类镇痛药在体外竟可促进癌症复发,引起了广泛的关注。近年流行病学研究也提示,阿片类药物在对抗肿瘤转移和复发中扮演了“反面角色”。一项调查显示患者手术中阿片类镇痛药物的使用可能影响前列腺癌的复发。研究者通过对 1994—2003 年间因患侵袭性前列腺癌而接受手术治疗的患者的回顾分析,发现硬膜外镇痛联合全身麻醉与阿片类药物镇痛联合全身麻醉相比,可使前列腺癌的复发率降低 57%^[1]。同样在一项通过对 129 例乳腺癌根治术患者回顾研究发现,接受局部镇痛治疗的患者,其肿瘤复发概率远比接受吗啡镇痛要小,生存期更长^[2]。

进一步证明,阿片受体介导的促肿瘤生成作用可能是观察研究中发现的“阿片类药物与癌症复发、转移相关”的解释,特别是 MOR(阿片类 μ 受体)。向 MOR 敲除的大鼠注射肺癌细胞,大鼠并未生长肿瘤;沉默 siRNA 以抑制肺癌细胞 MOR 表达,能抑制 75%肺转移^[3];而注射肺癌细胞的同时注射阿片类拮抗剂 MNTX 能明显抑制癌细胞的生长增殖^[4]。可见,MOR 在促进肿瘤生长、转移复发中发挥重要作用。

然而相关研究却认为阿片类药物并不能引起肿瘤复发。根据最近发表的临床与实验研究,总结阿片类药物影响肿瘤复发的机制包括血管生成、免疫调节等多方面,以期系统地分析和阐述两者的相互关系。

1 阿片类药物与血管生成

新生血管能提供肿瘤细胞生长所需的营养并促进肿瘤细胞转移到其他部位。如在啮齿类动物中,

阿片类药物能促进内皮细胞的增殖和迁移,进而促进血管新生,并能增加血管通透性,促进血中瘤细胞在体内扩散^[5]。阿片类药物影响血管生成可能通过以下相关机制。

1.1 NO 和 VEGF 介导的内皮迁移

内皮衍生的 NO 是已知重要的内源性血管舒张因子,在生理和应激状态下能调节血管张力及肿瘤血流。血管内皮细胞表达阿片类受体,通过与阿片类药物结合,促进内皮细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 NO 的产生^[6]。同样,阿片类受体 μ_3 也表达于人癌细胞株上,同样可产生类似效应^[7]。这说明 NO 作为肿瘤血管形成的信号转换,与肿瘤生物学行为有直接的关系。

VEGF 作为内皮细胞特异性有丝分裂原,能刺激内皮细胞增殖,对判断肿瘤预后有一定价值^[8]。早就有研究发现,阿片类药物能改善伤口愈合,而阿片类拮抗剂 MNTX 能抑制 VEGF 导致的血管再生^[9]。相关的机制主要为 VEGF 调节的内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达增加^[10]及连续激活的 Akt、RhoA 相关信号途径可致内皮肌动蛋白细胞支架重组^[11]。ICAM-1 的生成增加,能促进内皮细胞活动,相关信号途径则可调控 VEGFR 转录。

1.2 环氧合酶 2(COX-2)

COX-2 由丝裂原、细胞因子、内毒素、细胞因子等诱导表达,易受体内外因素刺激下呈现异常活跃增殖,表现为广泛的促炎和促肿瘤活性^[12],并在许多肿瘤中表达均增高,如直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肺癌等^[13]。COX-2 能促进突变细胞增殖,促进肿瘤进程^[14]。研究发现乳腺癌中 COX-2 表达水平与致癌性转化正性相关,也与肿瘤分化程度、自由生存发展时间密切相关^[15]。

阿片类药物可通过激活 COX-2,增加前列腺素 E2,间接诱导促进血管再生和肿瘤进展^[16]。研究发现,增加的前列腺素 E2 能促进乳腺癌细胞内 VEGF、内皮素-1 和 PDGF 的产生且 COX-2 能通过增加 CD44 的表达促进乳腺癌细胞的侵袭^[17]。反之,用 COX-2 抑制剂则可抑制阿片类药物所致的血管再生^[18]。

然而有研究却认为阿片类药物并不利于血管再

收稿日期:2011-11-28;修回日期:2012-06-28
基金项目:国家自然科学基金资助项目(81172200)
作者单位:410013 长沙,中南大学湘雅三医院麻醉科
通信作者:欧阳文,E-mail:ouyangwen133@vip.sina.com
作者简介:龚丽(1987-),女,硕士,主要从事临床麻醉、免疫与肿瘤复发的研究

生。Lewis 肺癌细胞裸鼠使用缓慢释放的吗啡片剂显示,吗啡的使用抑制了血管生成诱导因子 HIF-1 α 的生成,进而抑制血管再生^[19]。而高浓度吗啡则可致氧化应激介导的内皮功能障碍^[20]。

所以,阿片类药物能否影响肿瘤患者血管生成仍无定论。关于这一矛盾可能与采用的不同实验方案相关。体外实验使用的是人原始内皮细胞,而体内实验则试验鼠、兔等动物模型;某些阿片类药物作用于人和动物,代谢途径存在差异性;阿片类药物以人相对浓度按照体重折合作用于大鼠,牵扯到种属差异、阿片类受体分布、敏感度差异、血流动力学差异等不同,故得出的结论不一样。由于以上这些因素可能导致了结果的不一致。

2 阿片类药物与免疫抑制

肿瘤细胞具有与正常细胞不同的生物学行为并表达非自身抗原,易诱导机体的免疫应答,发挥免疫监视作用。机体免疫系统的任何成分均有清除肿瘤细胞的效应潜力。且当肿瘤细胞逃离免疫监视进一步发展、转移和复发,机体内原始和适应性免疫细胞可在肿瘤微环境中干扰肿瘤进程^[21]。阿片类药物可以直接影响机体的免疫功能,而免疫功能又在肿瘤转移、疼痛发生发展方面发挥重要作用,镇痛和免疫之间存在密不可分的内在关系。

2.1 阿片类药物与免疫细胞

阿片类受体表达于多种免疫细胞上,如巨噬细胞、T 细胞、脾细胞等。阿片类药物能直接通过与这些免疫细胞上的受体结合,改变免疫细胞表面蛋白表达特点和功能:如降低巨噬细胞趋化性和吞噬作用;抑制 B 细胞增殖和抗体产生^[22]等。

在体外,阿片类成瘾患者全血能刺激白介素 10、 γ 干扰素增加;阿片类成瘾能降低淋巴细胞有丝分裂能力,并促进 TH1 向 TH2 转变^[23]。TH2 在抗肿瘤免疫中促肿瘤进展。这进一步提示慢性阿片类药物作用于肿瘤患者可以通过 TH1 和 TH2 的平衡漂移发挥促肿瘤进程作用。研究发现,大鼠开腹术可使 NK 细胞活性受到抑制,使肿瘤细胞残留率增加,而全身或鞘内给予吗啡镇痛,可减轻手术应激造成的 NK 细胞活性抑制,并可减少由手术应激造成的肿瘤细胞扩散概率^[24]。同样在人类研究中围手术期 NK 活性降低与癌症相关发病率和死亡率升高有关。可见,固有免疫和适应性免疫功能均能被阿片类药物抑制。

相反,有关研究却认为阿片类药物非但不具有免疫抑制效应,甚至还可能有免疫增强作用。阿片类药物镇痛可以改善疼痛所致的免疫抑制,但镇痛药或方法本身又产生新的免疫调节作用。早期研究结果表明,吗啡镇痛可减轻由手术和疼痛应激所造

成的免疫抑制,起到免疫保护作用^[25]。在对大鼠剖腹手术研究中,接受吗啡给药的所有大鼠因手术引起的肿瘤滞留的增加量均有减少,如果术前给予吗啡,此效应更为明显。还有研究认为,合成类阿片类药物,如芬太尼、瑞芬太尼,它们并不能减弱免疫细胞反应。原因是合成类阿片类药物与特异的阿片类受体 μ_3 相互作用减弱。如健康志愿者临床用药浓度的芬太尼能促进 NK 细胞的活性和增殖,以及 CD8⁺ T 细胞增多^[26]。对于这一观点还没得到统一的认识。关于这一矛盾的结论可能因为实验条件的差异所致。动物实验用药或人群滥用药物的种类途径、药物纯度浓度影响及用药持续时间的差异等。

2.2 阿片类药物和神经系统

阿片类药物还可通过神经系统调节免疫反应。HPA 轴即下丘脑-垂体-肾上腺轴是保持机体平衡的主要整合系统,能调节神经内分泌、交感神经系统以及免疫功能。阿片类药物能直接作用于中枢神经系统 HPA 轴,通过促进糖皮质激素释放,影响 ACTH/皮质醇分泌,发挥免疫抑制作用^[27]。如吗啡能激活 HPA 轴抑制循环中 B 细胞 MHC-II 表达^[28]。阿片类药物也可作用于交感神经系统,促生物胺释放至淋巴器官,降低免疫耐受以及抑制淋巴细胞、NK 和巨噬细胞功能,调控肿瘤免疫^[29]。Rahim 等^[30]认为慢性吗啡引起的免疫抑制多与中枢神经系统 HPA 轴相关,而急性吗啡引起的免疫抑制则与交感神经系统相关。

阿片类药物与肿瘤复发是否存在因果联系,前期的相关性研究还存在某些方面的不足。一方面缺乏前瞻性随机对照试验,缺乏大规模随机对照试验的支撑,只在体外和动物实验中得出,而且体外和动物实验的结果在大规模人群试验中往往难以被重复。另一方面目前大部分的实验研究没有把疼痛强度、手术创伤和术中输血等混杂因素造成的免疫抑制同时加以分析,因此,以后的研究可以着眼于对造成免疫抑制的多因素同时进行分析,排除各种混杂因素从而更客观确切地评价镇痛对免疫功能的影响。

3 结语

总之,阿片类药物与肿瘤复发相关性如何有待进一步研究证明,它为我们开辟了麻醉与肿瘤生物学行为的又一新领域。同时,在临床上它适用于围手术期及中晚期癌症患者的镇痛,过分强调阿片类药物促肿瘤复发作用,将会影响临床对吗啡等阿片类镇痛药物的应用,从而危害患者的利益,而如何调整阿片类药物的剂量以将不良肿瘤预后降至最低,这也为我们提供了又一课题。

参考文献:

- [1] Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence; a retrospective analysis[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 180-7.
- [2] Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(4): 660-4.
- [3] Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression; a laboratory investigation[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3): 558-67.
- [4] Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(8): 1237-42.
- [5] Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells[J]. *J Pain Res*, 2009, 2: 59-66.
- [6] Hsiao PN, Chang MC, Cheng WF, et al. Morphine induces apoptosis of human endothelial cells through nitric oxide and reactive oxygen species pathways[J]. *Toxicology*, 2009, 256(1-2): 83-91.
- [7] Stefano GB, Kream RM, Mantione KJ, et al. Endogenous morphine/nitric oxide-coupled regulation of cellular physiology and gene expression: implications for cancer biology [J]. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18(3): 199-210.
- [8] O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, et al. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(1): 244-9.
- [9] Singleton PA, Mambetsariev N, Lennon FE, et al. Methylnaltrexone potentiates the anti-angiogenic effects of mTOR inhibitors[J]. *J Angiogenesis Res*, 2010, 2(1): 5.
- [10] Min TJ, Kim JI, Kim JH, et al. Morphine postconditioning attenuates ICAM-1 expression on endothelial cells[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(2): 290-6.
- [11] Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, et al. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis; role of receptor transactivation[J]. *Microvasc Res*, 2006, 72(1-2): 3-11.
- [12] O'Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues[J]. *FEBS Lett*, 1993, 330(2): 156-60.
- [13] Secchiero P, Barbarotto E, Gonelli A, et al. Potential pathogenic implications of cyclooxygenase-2 overexpression in B-chronic lymphoid leukemia cells[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(6): 1599-607.
- [14] Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer[J]. *J Cellular Physiology*, 2002, 190(3): 279-86.
- [15] Nakanishi Y, Kamijo R, Takizawa K, et al. Inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) suppressed the proliferation and differentiation of human leukaemia cell lines[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(12): 1570-8.
- [16] Amano H, Ito Y, Suzuki T, et al. Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12): 2318-24.
- [17] Krcova Z, Ehrmann J, Krejci V, et al. Tpl-2/Cot and COX-2 in breast cancer [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008, 152(1): 21-5.
- [18] Farooqui M, Li Y, Rogers T, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(11): 1523-31.
- [19] Koodie L, Ramakrishnan S, Roy S. Morphine suppresses tumor angiogenesis through a HIF-1alpha/p38MAPK pathway[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 984-97.
- [20] Lam CF, Liu YC, Tseng FL, et al. High-dose morphine impairs vascular endothelial function by increased production of superoxide anions[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 532-7.
- [21] Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, et al. Natural immunity to cancer in humans [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 215-22.
- [22] Stefano GB, Burrill JD, Labur S, et al. Regulation of various genes in human leukocytes acutely exposed to morphine: Expression microarray analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(5): 35-42.
- [23] Azarang A, Mahmoodi M, Rajabalian S, et al. T-helper 1 and 2 serum cytokine assay in chronic opioid addicts[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2007, 18(4): 210-4.
- [24] Welden B, Gates G, Mallari R, et al. Effects of anesthetics and analgesics on natural killer cell activity[J]. *AANA J*, 2009, 77(4): 287-92.
- [25] Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine; impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery[J]. *Br J Anaesth*, 1998, 81(2): 216-23.
- [26] Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans[J]. *Anesth Analg*, 2002, 94(1): 94-9.
- [27] Hall DM, Suo JL, Weber RJ. Opioid mediated effects on the immune system: Sympathetic nervous system involvement[J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 83(1-2): 29-35.
- [28] Nugent AL, Houghtling RA, Bayer BM. Morphine suppresses MHC-II expression on circulating B lymphocytes via activation of the HPA[J]. *Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6(1): 130-41.
- [29] Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses[J]. *Anesth*, 2008, 22(3): 263-77.
- [30] Rahim RT, Meissler JJ Jr, Adler MW, et al. Splenic macrophages and B cells mediate immuno-suppression following abrupt withdrawal from morphine [J]. *J Leuk Biol*, 2005, 78(6): 1185-91.

[编辑: 安 凤; 校对: 黄国玲]