

上海十院研究发现常用静脉麻醉药丙泊酚或致肿瘤侵袭转移增加

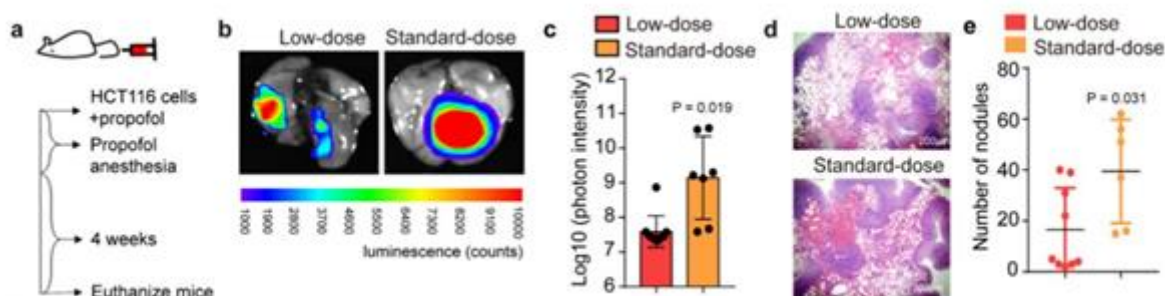
2021年07月16日

作者：陶婷婷

麻醉药物广泛应用于外科手术或相关临床检查，然而长久以来麻醉药物对患者脑功能和肿瘤复发转移的影响一直存在争议。上海市第十人民医院精神心理科主任、同济大学医学院麻醉与脑功能研究所常务副所长申远教授与美国哈佛大学麻省总院老年麻醉实验室主任谢仲淙教授的合作团队，历经两年的探索研究，通过一系列体内、体外实验，从分子、蛋白、组织等多层面证实，常用静脉麻醉药丙泊酚或使肿瘤侵袭/转移增加。相关论文于2021年7月15日在《先进科学》在线发表，该发现对于麻醉学、肿瘤学和外科学等领域均具有非常重要的临床意义。

该团队近年来一直致力于探索麻醉药与阿尔兹海默症神经病理机制以及肿瘤发生、发展之间的关联。在前期细胞毒理的实验中，研究人员观察到临床广泛使用的静脉麻醉药丙泊酚可使肿瘤细胞对血管内皮的黏附能力显著增高。循环肿瘤细胞被认为是手术后肿瘤转移复发的主要因素，而循环肿瘤细胞和血管内皮细胞的黏附可以促使肿瘤细胞突破血管侵袭到组织中。因此，这一发现立即引起了研究团队的兴趣和重视：丙泊酚如果能增强肿瘤细胞的黏附能力，那么它究竟能否影响循环肿瘤细胞从而促进肿瘤的侵袭转移呢？麻醉、肿瘤和脑功能之间究竟存在着怎样的相互作用呢？带着这一系列的疑问，研究人员开启了为期二年的探索过程。

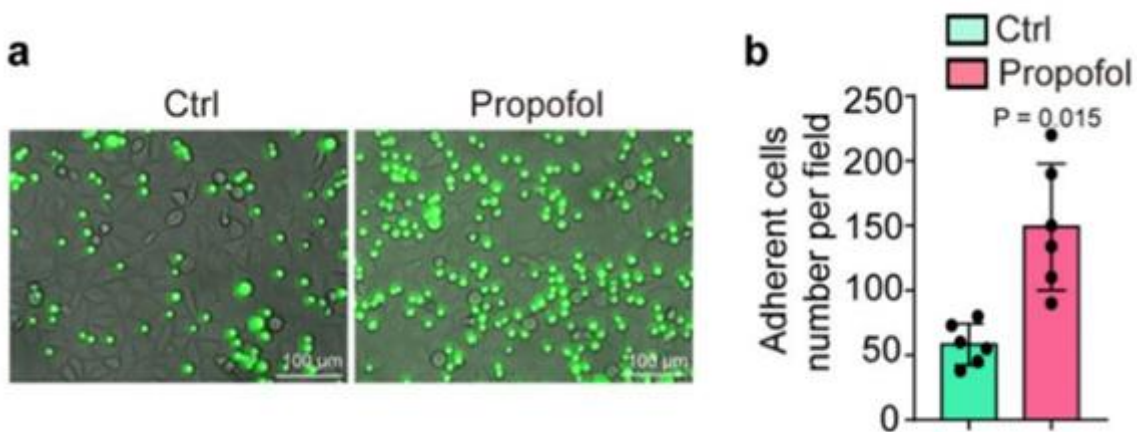
研究人员以结肠癌细胞为主要研究对象，通过对小鼠尾静脉注射结肠癌细胞的同时注射丙泊酚进行建模，模拟临床围术期中丙泊酚与血管内循环肿瘤细胞接触的过程。小鼠实验结果进一步说明，丙泊酚有可能增加结肠癌细胞的侵袭转移潜能，造成肺部远处转移。



标准剂量丙泊酚促进结肠癌细胞在小鼠肺部的转移

丙泊酚是一种 γ -氨基丁酸 A受体（GABAAR）激动剂。那么，丙泊酚促进结直肠癌肺转移的作用是否是通过激动GABAAR实现的呢？研究团队紧接着使用另一种GABAAR特异性激动剂Muscimol体外预处理肿瘤细胞后再注射入体内，同样也在小鼠肺部也发现了肿瘤转移灶的增加，初步锁定了GABAAR在其中的作用。

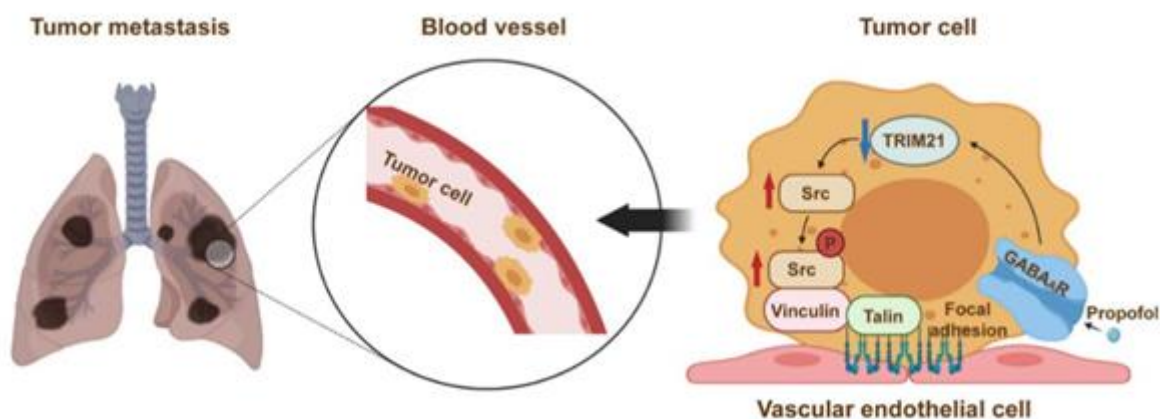
对血管内皮细胞的成功粘附是循环肿瘤细胞发生转移的关键环节。接下来，研究人员采用同样的体外预处理方法观察了更多肿瘤细胞，包括肺癌、子宫内膜癌细胞等，发现相对于对照组，丙泊酚能使更多的肿瘤细胞黏附到血管内皮细胞，并伴随更大的伸展面积和更多的黏着斑形成。反之，使用GABAAR拮抗剂或利用CRISPR/Cas9技术敲除GABAAR部分亚基则可阻断丙泊酚对肿瘤细胞对血管内皮细胞粘附的促进作用。这些数据进一步夯实了丙泊酚通过激动GABAAR而增强了肿瘤细胞对血管内皮细胞的黏附能力，并可能因此增加了肿瘤细胞在肺部的转移定植的科学假说。



丙泊酚能促进肿瘤细胞对血管内皮细胞的黏附能力

研究人员据此进一步锁定了研发抗癌药物的重要靶标、同时也是介导细胞黏附的重要原癌基因——Src激酶。研究证明，丙泊酚促进肿瘤细胞黏附和伸展的效应是通过GABAAR抑制Src泛素化，导致Src表达上调所产生的。由此进一步锁定了同样与肿瘤细胞相关，并与细胞骨架蛋白相互作用的E3泛素连接酶基因TRIM21，发现TRIM21很可能介导了丙泊酚通过GABAAR对Src调控的上游机制。为验证这一关键假说，研究人员通过体内试验进一步证实Src的选择性抑制剂蛋白磷酸化酶2可使丙泊酚或GABAAR激动剂muscimol造成的体外预处理的结肠癌肺细胞在小鼠肺部的转移结节明显减少。

综上所述，本研究通过一系列体内、体外实验，从分子、蛋白、组织等多层面证实，丙泊酚可能通过调节GABAAR/TRIM21/Src信号通路促进肿瘤细胞在肺部的转移。该发现对于麻醉学、肿瘤学和外科学等领域均具有非常重要的临床意义。



丙泊酚可能通过调节GABAAR/TRIM21/Src信号通路促进肿瘤细胞在肺部的转移

与此同时，研究团队也表示，尽管建立了不同剂量标准丙泊酚诱导下的细胞和动物模型，依然无法完全模拟临床麻醉手术过程，尤其是缺乏不使用麻醉药物做对照组的肿瘤切除小鼠模型，即肿瘤自发转移模型。因此，研究者们特别强调本研究的发现并不代表临床上使用丙泊酚一定会导致患者的肿瘤复发转移增加。该研究旨在唤起研究领域的同行们的共同关注，以促进临床环境中对麻醉与肿瘤转移相关性的更多研究。


除上述结果外，该团队近年来在麻醉、肿瘤和脑功能领域持续不断探索，初步发现了麻醉、阿尔兹海默症等疾病与肿瘤发生发展的相互影响，后续研究中将进一步阐明三者之间的相互作用机制，期望最终能将基础科研成果用于临床，改善患者的预后和临床结局。

本研究全部在同济大学医学院麻醉与脑功能研究所实验室进行，主要实验工作由脑功能研究所博士后刘起东博士（现任同济大学助理教授），同济大学硕士研究生盛志豪、博士研究生程淳、中国医学科学院附属肿瘤医院麻醉科主任郑晖教授（均为共同第一作者）完成；哈佛大学附属麻省总医院胸外科Michael Lanuti 副教授、Rong Liu 讲师以及同济大学医学院副院长王平教授参与了本研究部分工作。此外，实验过程中得到了同济大学医学院郑加麟院长，研究生院章小清副院长及康九红教授的大力支持。本文的通讯作者为同济大学附属上海第十人民医院精神科主任、麻醉与脑功能研究所常务副所长申远教授和哈佛大学Henry K. Beecher冠名主任教授谢仲淙。

论文链接：<http://doi.org/10.1002/advs.202102079>

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))