

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.009

文章编号: 1005-8982(2020)15-0050-05

右美托咪定对肿瘤作用的研究进展

刘晓田, 郑永锋, 马晓冬, 谢云斌, 程应湘, 邵东华

(江苏大学附属人民医院 麻醉科, 江苏 镇江 212002)

摘要: 手术是目前治疗多数实体肿瘤的首选方法, 围手术期麻醉药的使用对肿瘤发展及预后产生极大的影响。右美托咪定是目前临床常用的麻醉药物之一, 广泛应用于全身麻醉和区域阻滞。研究发现, 右美托咪定在体内外可促进乳腺癌、肺癌和胃肠道肿瘤的进展, 也有数据提示右美托咪定可抑制卵巢癌、骨肉瘤的生长。探究右美托咪定对肿瘤的作用可以指导临床用药, 规避临床风险。该文对右美托咪定对肿瘤的影响及机制作一综述。

关键词: 右美托咪定; 肿瘤; $\alpha 2$ 肾上腺素受体; 免疫

中图分类号: R614

文献标识码: A

Research progress of dexmedetomidine on cancer

Xiao-tian Liu, Yong-feng Zheng, Xiao-dong Ma, Yun-bin Xie, Ying-xiang Cheng, Dong-hua Shao

(Department of Anesthesiology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University,
Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

Abstract: Surgery is currently the preferred treatment for most solid tumors. Many factors in the perioperative period, such as the use of anesthetics, would have a great impact on the development and prognosis of tumor. Dexmedetomidine is one of the most common anesthetics used in clinical general anesthesia and regional block. Studies found that dexmedetomidine might promote the progression of breast, lung and gastrointestinal cancer in vitro and in vivo, yet data also suggested that dexmedetomidine could inhibit the growth of ovarian cancer and osteosarcoma. Exploring the effect of dexmedetomidine on cancer can better guide clinical medications and circumvent risks. This review would briefly introduce the clinical pharmacology of dexmedetomidine and summarize the recent trends concerning the effect of dexmedetomidine on tumor.

Keywords: dexmedetomidine; neoplasms; receptors, adrenergic; immunity

近年来, 肿瘤的发病率和病死率均呈上升趋势。目前, 大多数实体肿瘤患者首选治疗方法是手术, 手术中各个环节都可能影响肿瘤患者预后。麻醉作为肿瘤手术的一个重要部分, 对肿瘤发展、预后产生重要影响。麻醉药物能改变残余肿瘤细胞的生物性状, 致其对放疗耐受, 或使肿瘤细胞突破宿主防御, 进入循环系统, 形成远处转移^[1-2]。右美托咪定(Dexmedetomidine)作为常用镇静药物, 对多种肿瘤的生长转移有重要影响, 研究右美托咪定对肿瘤的作用

将为肿瘤患者麻醉用药提供新的思路。

1 右美托咪定

右美托咪定分子式 $C_{13}H_{16}N_2$, 化学名为 5-[(1S)-1-(2,3-二甲苯基)乙基]-1H-咪唑, 固体, 易溶于水, 是一种高选择性 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂。右美托咪定激动蓝斑核 $\alpha 2$ 受体产生镇静催眠作用, 使患者处于自然睡眠状态, 易被唤醒, 不产生明显的呼吸抑制, 具有神经保护作用, 利于患者接受脑电图和“唤醒测

收稿日期: 2019-06-14

[通信作者] 邵东华, E-mail: 13805281211@163.com; Tel: 13805281211

试”^[3]。右美托咪定能镇痛、抗焦虑、抑制应激反应、减轻血流动力学波动, 兼具减少唾液分泌、抗寒战和利尿作用。右美托咪定与镇静镇痛类药物具有协同效应, 联合运用可减少麻醉药物的用量。

右美托咪定可经黏膜、肌肉、静脉、口服给药, 口服给药由于明显的肝脏首过消除效应, 生物利用度较低, 仅为 16%。右美托咪定血浆蛋白结合率较高, 约为 94%, 易于通过血脑及胎盘屏障^[4]。右美托咪定半衰期比常用的催眠药短, 分布半衰期约为 7 min, 消除半衰期约为 2 h^[5]。静脉给予适当负荷剂量右美托咪定, 10 ~ 15 min 起效; 若未给予负荷量, 其起效和达峰浓度时间均会延缓^[4]。右美托咪定主要在肝脏代谢, 代谢产物经尿液和粪便排出体外, 肝功能受损时其清除率降低。

2 右美托咪定与肿瘤

肿瘤治疗是全人类面临的一个重要难题之一, 生物、化学、遗传、环境等因素均能影响肿瘤的发展和预后。麻醉为肿瘤手术治疗的一个必备环节, 麻醉药的选择与肿瘤进展也密切相关。右美托咪定作为常用麻醉药物之一, 对乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤、卵巢癌等肿瘤的生长或转移有一定的作用, 探究右美托咪定对不同肿瘤的影响可以更好地指导临床用药。

2.1 右美托咪定与乳腺癌

右美托咪定可激活肿瘤细胞 $\alpha 2$ 肾上腺素受体 / 细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路促进乳腺癌生长。XIA 等^[6]发现, 表达肾上腺素受体的乳腺癌细胞 MDA-MB-231 经右美托咪定 (0.1 和 1.0 $\mu\text{mol/L}$) 处理 48 h 后, 其增殖、迁移和侵袭能力增强, $\alpha 2$ 肾上腺素受体表达水平和 ERK 磷酸化水平上调, 具有剂量依赖性。右美托咪定 0.05 mg/(kg·d) 处理小鼠皮下瘤 MDA-MB-231 细胞 4 周, 明显促进肿瘤生长。

右美托咪定可活化肿瘤微环境中间质细胞 $\alpha 2$ 肾上腺素受体促进乳腺癌发展。转移性乳腺癌细胞 4T1 缺乏 α 和 β 肾上腺素受体, 不能对肾上腺素受体激动剂做出反应, 用 4T1 细胞株可消除右美托咪定对肿瘤细胞的直接影响。SZPUNAR 等^[7]用去甲肾上腺素 (0.100、1.00 和 10.00 $\mu\text{mol/L}$)、异丙肾上腺素 (0.100 $\mu\text{mol/L}$)、去氧肾上腺素 (0.780、3.125、12.500 和 50.000 $\mu\text{mol/L}$)、右美托咪定 (0.650、2.600、10.500 和 42.000 $\mu\text{mol/L}$) 处理 4T1 细胞, 除

42.000 $\mu\text{mol/L}$ 的右美托咪定外, 其余处理对细胞增殖和血管内皮生长因子表达均无明显影响。静脉注射异丙肾上腺素 (5 mg/kg)、去氧肾上腺素 (10 mg/kg)、右美托咪定 (10 或 25 $\mu\text{g/kg}$) 治疗小鼠皮下瘤 4T1 细胞, 均不影响肿瘤血管内皮生长因子和 IL-6 分泌。10 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定处理可促进肿瘤生长和肺转移, 上调肿瘤组织 Ki-67 表达, 进一步证实右美托咪定具备促肿瘤作用。二次谐波成像提示右美托咪定可作用于细胞外基质, 改变胶原微观结构, 进而驱动肿瘤生长和转移。

右美托咪定可活化催乳素信号通路促进乳腺癌细胞增殖。乳腺癌细胞 T47D 和 MCF-7 表达催乳素受体, 在经 1 nmol/L 右美托咪定处理 72 h 后, 细胞增殖能力增强, 且催乳素分泌增加。 $\alpha 2$ 肾上腺素受体拮抗剂罗芙素能逆转右美托咪定对催乳素的促分泌作用, 并拮抗其促肿瘤效应^[8]。陆晓英等^[9]取右美托咪定麻醉患者血清培养乳腺癌细胞 MCF-7, 细胞增殖能力增强, 暗示右美托咪定可调控机体内环境促进乳腺癌进展。

2.2 右美托咪定与肺癌

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤, 右美托咪定能促进肺癌进展。WANG 等^[10]发现, 右美托咪定能作用于肺癌 A549 的肾上腺素受体, 上调增殖相关蛋白 Ki-67、细胞周期蛋白 (Cyclin D)、抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达, 促进肺癌细胞增殖 (2.9 倍) 和转移 (2.2 倍)。右美托咪定能促进单核骨髓源性抑制细胞扩增, 加速肺癌术后残余肿瘤细胞转移^[11]。髓源性抑制细胞包括粒细胞髓源性抑制细胞和单核细胞髓源性抑制细胞, 是骨髓起源的未成熟状态免疫抑制细胞, 可抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生, 参与肿瘤转移微环境的形成, 通过多种途径促进肿瘤的进展^[12-14]。肺癌患者肿瘤切除前采用右美托咪定麻醉, 术后外周骨髓源性抑制细胞异常集聚, T 细胞增殖受限, 血管内皮生长因子分泌增加, 这种调节作用依赖于单核细胞髓源性抑制细胞 $\alpha 2$ 肾上腺素受体的表达。小鼠 Lewis 肺癌经右美托咪定 10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 处理后, 小鼠肺表面转移瘤和单核细胞髓源性抑制细胞数量增加^[11]。

右美托咪定可影响肺癌患者预后。右美托咪定能降低肺癌根治术患者血清中炎症因子 IL-1、IL-10、TNF- α 的水平, 保护肺功能, 对肺癌患者预后积极意义^[15]。然而, CATA 等^[16]分析 1 404 例 I ~ III a 期非小细胞肺癌手术患者资料, 发现使用右美托咪定患

者 5 年生存率降低,提示右美托咪定可能会促进肺癌进展。

2.3 右美托咪定与胃肠道肿瘤

胃肠道肿瘤是全世界常见的肿瘤之一,其发病率和病死率位居前列。用不同剂量右美托咪定处理胃癌细胞 SGC-7901,可促进细胞侵袭和迁移,且具有剂量依赖性^[17]。LAVON 等^[18]用右美托咪定(3.0 和 12.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$)预处理小鼠后,将结肠癌细胞 CT26 注入小鼠脾脏复制转移瘤模型,小鼠肠道肿瘤的肝转移数量也明显增加。然而, DENG 等^[19]的研究显示右美托咪定对结直肠癌转移无明显作用。DENG 等发现依托咪酯(2、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)可活化 PI3K(phosphatidylinositol-3-kinase)/Akt(protein kinase B)信号通路,促进结直肠癌肿瘤细胞 SW480 和 HCT116 迁移,诱导肿瘤细胞上皮间质转化。丙泊酚(2 和 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$)能下调 PI3K/Akt 信号通路抑制结直肠癌肿瘤细胞迁移。右美托咪定(100 和 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$)不影响结直肠癌肿瘤细胞的迁移,且干扰依托咪酯和丙泊酚对肿瘤细胞的作用。

右美托咪定能改善胃肠道肿瘤手术患者的免疫功能。DONG 等^[20]发现,右美托咪定能减少胃癌根治术患者血清中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B 和 CRP 的释放,下调 NF- κ B 的表达,保护 T 淋巴细胞。对直肠癌根治术患者,右美托咪定能抑制围手术应激反应,减少阿片类药物的用量,降低炎症因子 IFN- γ /IL-10 比值,增加 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比例,保护机体免疫功能^[21]。

2.4 右美托咪定与卵巢癌

近年来,卵巢癌发病率及死亡人数逐年增加,其发病率、病死率居所有妇科恶性肿瘤的第 3 位和第 1 位^[22]。右美托咪定可增强抗肿瘤免疫并拮抗 p38MAPK/NF- κ B 信号通路,抑制卵巢癌生长^[23]。NF- κ B 及 MAPK 信号在多种肿瘤中(包括卵巢癌)持续活化,通过调控肿瘤微环境促进肿瘤进展和化疗耐受^[24-26]。CAI 等^[23]将卵巢癌细胞 NUTU-19 注入大鼠腋下,复制卵巢癌模型。腹腔注射不同浓度(0.2、1.0 和 5.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$)右美托咪定,发现右美托咪定处理组肿瘤体积和质量减小,组织呈现不同程度的染色质迁移及斑片状坏死,p38 和 NF- κ B65 mRNA 和蛋白质表达下调。此外,右美托咪定还能降低血浆 IL-2 和 TNF- α 水平,促进淋巴细胞增殖,抑制其凋亡,并升高外周血 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值。

2.5 右美托咪定与其他肿瘤

右美托咪定(1、10 和 100 ng/ml)处理骨肉瘤细胞 MG630,可上调 miR-520-3p,下调 AKT、p-AKT、p-mTOR、p-ERK1/2 蛋白表达,抑制细胞活力和迁移,促进细胞凋亡^[27]。对食管癌根治术患者,右美托咪定可降低围手术期血清肾上腺素和去甲肾上腺素的水平,抑制应激反应,减少阿片类药物用量,降低慢性疼痛的发生率^[28]。

3 右美托咪定对免疫细胞的作用

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的生态小室,肿瘤微环境中的树突状细胞、T 细胞、NK 细胞与肿瘤细胞相互作用,可影响肿瘤生长、转移、突变及耐药。右美托咪定可调控树突状细胞、T 细胞、NK 细胞的生物功能和表型,探究右美托咪定对这些免疫细胞的作用,可深刻理解右美托咪定促/抗肿瘤机制,为肿瘤治疗提供新的思路。

3.1 右美托咪定与树突状细胞

树突状细胞是一种重要的抗原呈递细胞,可活化 T 细胞,启动适应性免疫反应。树突状细胞分为未成熟的树突状细胞和成熟的树突状细胞,前者介导肿瘤耐受,后者增强抗肿瘤免疫。在乳腺癌患者中,淋巴结转移灶成熟树突状细胞数目明显少于非转移淋巴结^[29]。成熟的树突状细胞可分泌免疫刺激因子 IL-12 和 IL-23^[30],分别增强 NK 细胞、CD8⁺T 淋巴细胞的细胞毒作用^[31],促进 Th17 细胞募集免疫细胞至肿瘤部位发挥抗肿瘤免疫作用^[32]。成熟的树突状细胞还可激活细胞毒性 T 淋巴细胞直接杀死肿瘤细胞^[33]。通过调控树突状细胞的表型和功能,围手术期使用右美托咪定可影响机体的抗肿瘤免疫应答。①右美托咪定抑制人脐带血树突状细胞的成熟,减少 IL-12 和 IL-23 分泌,阻碍机体抗肿瘤免疫;②右美托咪定作用于树突状细胞 α 2 肾上腺素受体,调控 ERK1/2 和 Akt 等下游分子,阻碍树突状细胞的成熟,抑制细胞毒性 T 细胞增殖及细胞毒效应^[34];③右美托咪定降低胶原蛋白酶的活力,抑制鼠树突状细胞迁移;④右美托咪定抑制树突状细胞内卵清蛋白水解,降低 I-Ab 和 CD86 表达,干扰抗原呈递^[35]。

3.2 右美托咪定与 T 细胞

T 细胞是细胞免疫的主要执行者,分为调节 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和辅助 T 细胞,辅助 T 细胞又可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞,Th1 细胞在抗肿瘤免疫中

起主导作用, 且 Th1/Th2 比值增大有助于机体对抗肿瘤。右美托咪定可抑制小鼠巨噬细胞分泌 IL-12, 降低 Th1/Th2 比值和细胞毒性 T 细胞活力, 干扰抗肿瘤免疫^[36]。右美托咪定通过抑制树突状细胞迁移, 抗原提呈及 I-Ab、CD86 蛋白表达, 影响 T 细胞增殖和功能^[35]。也有研究显示, 结肠癌患者围手术期使用右美托咪定对患者 T 细胞具备一定的保护作用^[37]。

3.3 右美托咪定与 NK 细胞

NK 细胞可直接杀伤肿瘤细胞, 在机体抗肿瘤免疫应答中起重要作用。右美托咪定也可抑制 NK 细胞的细胞毒作用, 阻碍 NK 细胞对抗肿瘤^[38]。然而, YANG 等^[39]发现, 在乳腺癌根治术中使用右美托咪定, 明显上调 NK 细胞水平, 暗示右美托咪定在一定条件下可促进机体抗肿瘤免疫应答。

4 展望

肿瘤转移是一个复杂的过程, 肿瘤细胞与原发灶分离, 突破宿主防御, 进入循环系统, 形成新生血管并建立独立血供, 在远处生长形成转移灶。围手术期的各种因素包括手术、麻醉药物、输血、心理因素、体温等对肿瘤的生长转移均可产生影响。麻醉药物右美托咪定可促进乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤进展, 在卵巢癌、骨肉瘤中右美托咪定也能发挥抑癌作用, 产生这种差异可能是因为不同肿瘤具备不同的生物特性。右美托咪定与肿瘤术后复发与转移之间是否存在因果关系, 仍需通过前瞻性随机临床试验加以验证。笔者相信, 随着对右美托咪定与肿瘤作用及相关机制研究的深入开展, 将更好地指导临床用药, 进一步提高肿瘤患者的生存率。

参 考 文 献:

- [1] BUGGY D J, BORGEAT A, CATA J, et al. Consensus statement from the BJA Workshop on cancer and anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1): 2-3.
- [2] TEDORE T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115 (suppl_2): ii34-45.
- [3] MASON K P, LUBISCH N, ROBINSON F, et al. Intramuscular dexmedetomidine: an effective route of sedation preserves background activity for pediatric electroencephalograms[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(5): 927-932.
- [4] 吴新民, 薛张纲, 马虹, 等. 右美托咪定临床应用专家共识 (2018)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 820-823.
- [5] ROBACK M G, CARLSON D W, BABL F E, et al. Update on pharmacological management of procedural sedation for children[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(suppl_1): S21-S35.
- [6] XIA M, JI N N, DUAN M L, et al. Dexmedetomidine regulate the malignancy of breast cancer cells by activating alpha 2-adrenoceptor/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(16): 3500-3506.
- [7] SZPUNAR M J, BURKE K A, DAWES R P, et al. The antidepressant desipramine and alpha2-adrenergic receptor activation promote breast tumor progression in association with altered collagen structure[J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(12): 1262-1272.
- [8] CASTILLO L F, RIVERO E M, GOFFIN V, et al. Alpha2-adrenoceptor agonists trigger prolactin signaling in breast cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2017, 34: 76-85.
- [9] 陆晓英, 刘艳, 孙佳昕, 等. 全身麻醉中应用右美托咪定的患者血清对乳腺癌细胞增殖能力的影响 [J]. *上海医学*, 2018, 41(5): 275-279.
- [10] WANG C Y, DATOO T, ZHAO H L, et al. Midazolam and dexmedetomidine affect neuroglioma and lung carcinoma cell biology in vitro and in vivo[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 1000-1014.
- [11] SU X S, FAN Y D, YANG L, et al. Dexmedetomidine expands monocytic myeloid-derived suppressor cells and promotes tumour metastasis after lung cancer surgery[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 347.
- [12] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 108-119.
- [13] IBANEZ-VEA M, ZUAZO M, GATO M, et al. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: current knowledge and future perspectives[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(2): 113-123.
- [14] YIN Z N, LI C X, WANG J J, et al. Myeloid-derived suppressor cells: roles in the tumor microenvironment and tumor radiotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(5): 933-946.
- [15] GUO Y B, XU J D, JI X X, et al. Protective effect of dexmedetomidine against perioperative inflammation and on pulmonary function in patients undergoing radical resection of lung cancer[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2017, 37(12): 1673-1677.
- [16] CATA J P, SINGH V, LEE B M, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(3): 317-323.
- [17] 童建华, 姬宁宁, 段满林, 等. 右美托咪定对胃腺癌 SGC-7901 细胞生长和转移的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(11): 1096-1098.
- [18] LAVON H, MATZNER P, BENBENISHTY A, et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast lung and colon cancers[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(1): 188-196.
- [19] DENG F L, OUYANG M W, WANG X F, et al. Differential role of intravenous anesthetics in colorectal cancer progression: implications for clinical application[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 77087-77095.

- [20] DONG W, CHEN M H, YANG Y H, et al. The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(15): 3510-3515.
- [21] ZHANG Y S, JIN L J, ZHOU X, et al. Effect of dexmedetomidine on stress reactions and cellular immune function of patients in perioperative period following radial resection for rectal carcinoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1): 139-145.
- [22] MOMENIMOVAHED Z, TIZNOBAIK A, TAHERI S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors[J]. *Int J Womens Health*, 2019, 11: 287-299.
- [23] CAI Q H, TANG Y, FAN S H, et al. In vivo effects of dexmedetomidine on immune function and tumor growth in rats with ovarian cancer through inhibiting the p38MAPK/NF-kappa B signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1830-1837.
- [24] LI Q W, ZONG Y, LI K, et al. Involvement of endothelial CK2 in the radiation induced perivascular resistant niche (PVRN) and the induction of radioresistance for non-small cell lung cancer (NSCLC) cells[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 22.
- [25] MORTEZAEI K, NAJAFI M, FARHOOD B, et al. NF-kappaB targeting for overcoming tumor resistance and normal tissues toxicity[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17187-17204.
- [26] PASCUAL M, MENA-VARAS M, ROBLES EF, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint and p53 loss facilitate tumor progression in activated B-cell diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2019, 133(22): 2401-2412.
- [27] WANG X Y, XU Y G, CHEN X L, et al. Dexmedetomidine inhibits osteosarcoma cell proliferation and migration and promotes apoptosis by regulating miR-520a-3p[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3): 495-502.
- [28] LI C S, LIU S F, ZHOU Y, et al. Effect of dexmedetomidine on perioperative stress and postoperative pain in patients with radical resection of esophageal cancer under combined thoracoscope and laparoscope[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(46): 3778-3783.
- [29] MANSFIELD A S, HEIKKILA P, von SMITTEN K, et al. Metastasis to sentinel lymph nodes in breast cancer is associated with maturation arrest of dendritic cells and poor co-localization of dendritic cells and CD8⁺T cells[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(4): 391-398.
- [30] DUDEK A M, MARTIN S, GARG A D, et al. Immature semi-mature and fully mature dendritic cells: toward a DC-cancer cells interface that augments anticancer immunity[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 438.
- [31] VIGNALI D A, KUCHARO V K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(8): 722-728.
- [32] GUERY L, HUGUES S. Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 314620.
- [33] CHEN X, KUNDA P E, LIN J, et al. SYK-targeted dendritic cell-mediated cytotoxic T lymphocytes enhance the effect of immunotherapy on retinoblastoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(4): 675-684.
- [34] CHEN G, LE Y, ZHOU L, et al. Dexmedetomidine inhibits maturation and function of human cord blood-derived dendritic cells by interfering with synthesis and secretion of IL-12 and IL-23[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153288.
- [35] UESHIMA H, INADA T, SHINGU K. Suppression of phagosome proteolysis and Matrigel migration with the alpha2-adrenergic receptor agonist dexmedetomidine in murine dendritic cells[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(5): 558-566.
- [36] INADA T, SHIRANE A, HAMANO N, et al. Effect of subhypnotic doses of dexmedetomidine on antitumor immunity in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2005, 27(3): 357-369.
- [37] WANG K, LI C W. Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors T lymphocyte subsets and expression of NF-kappaB in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving radical surgery of colon carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7153-7157.
- [38] JANG Y, YEOM M Y, KANG E S, et al. The antinociceptive effect of dexmedetomidine modulates spleen cell immunity in mice[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(3): 226-233.
- [39] YANG X H, BAI Q, LV M M, et al. Effect of dexmedetomidine on immune function of patients undergoing radical mastectomy: a double blind and placebo control study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1112-1116.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘晓田, 郑永锋, 马晓冬, 等. 右美托咪定对肿瘤作用的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(15): 50-54.