

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.30

❖ 论著 ❖

右美托咪定对 p38MAPK/NF-κB 通路介导的卵巢癌细胞免疫功能的影响

刘维鹏, 刘杨, 党庆庆, 蔺晓银

(延安市人民医院麻醉科, 陕西 延安 716000)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定 (DEX) 对 p38 MAPK/NF-κB 通路介导的卵巢癌 (OC) 细胞免疫功能的影响。**方法:** 将 50 只成年雌性 SD 大鼠随机分为 5 组: 对照组、模型组 (右腋下注射 0.5 mL 的 OC 细胞)、0.2-DEX 组 (注射 OC 细胞 + 腹腔注射 0.2 g/kg DEX)、1-DEX 组 (注射 OC 细胞 + 腹腔注射 1.0 g/kg DEX) 和 5-DEX 组 (注射 OC 细胞 + 腹腔注射 5.0 g/kg DEX), 每组各 10 只。检测各组大鼠的肿瘤抑制率、脾淋巴细胞转化率及增殖、血清 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞分布、T 淋巴细胞周期和凋亡、炎症因子释放和 p38MAPK/NF-κB 信号通路活性。**结果:** 与对照组相比, 模型组瘤重显著增加 ($P < 0.05$), 肿瘤抑制率无显著变化, 脾淋巴细胞转化率、淋巴细胞在 24 h、48 h 和 72 h 的增殖、血清 CD4⁺ 百分率、CD8⁺ 百分率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 0.2-DEX 组、1-DEX 组和 5-DEX 组瘤重均显著降低 ($P < 0.05$), 肿瘤抑制率、脾淋巴细胞转化率、淋巴细胞在 48 h 和 72 h 的增殖、CD4⁺ 百分率、CD8⁺ 百分率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著增加 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组 G0/G1 期 T 细胞百分比、T 淋巴细胞凋亡率、血清 IL-2 和 TNF-α 的含量、T 淋巴细胞中 p38 和 NF-κB p65 的相对表达量显著增加 ($P < 0.05$), S 期 T 细胞百分比显著降低 ($P < 0.05$), G2/M 期 T 细胞百分比无显著变化。与模型组相比, 0.2-DEX 组、1-DEX 组和 5-DEX 组 G0/G1 期 T 细胞百分比、T 淋巴细胞凋亡率、血清 IL-2 和 TNF-α 的含量、T 淋巴细胞中 p38 和 NF-κB p65 的相对表达量显著降低 ($P < 0.05$), S 期 T 细胞百分比显著增加 ($P < 0.05$), G2/M 期 T 细胞百分比无显著变化。除炎症指标和 p38MAPK/NF-κB 信号通路外, 以上指标检测结果显示 DEX 均具有一定量效关系, 总体上 5 μg/kg DEX 作用效果最佳。**结论:** DEX 可改善 OC 大鼠的免疫功能, 其机制可能与 p38MAPK/NF-κB 信号通路介导的炎症途径有关, 高剂量 DEX 作用效果最佳。

【关键词】 右美托咪定; p38MAPK/NF-κB 通路; 卵巢癌细胞; 免疫功能

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A

Effect of dexmedetomidine on immune function of ovarian cancer cells mediated by p38MAPK/NF-κB pathway

LIU Wei-peng, LIU Yang, DANG Qing-qing, LIN Xiao-yin

(Department of Anesthesiology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of dexmedetomidine (DEX) on p38MAPK/NF-κB pathway-mediated ovarian cancer (OC) cellular immune function. **Methods:** 50 adult female SD rats were randomly divided into 5 groups: control group, model group (0.5 mL OC cells were injected into the right axilla of rats), 0.2-DEX group (injected OC cells + intraperitoneal injection of 0.2 g/kg DEX), 1-DEX Groups (injected OC cells + intraperitoneal injection of 1.0 g/kg DEX) and 5-DEX group (injected OC cells + intraperitoneal injection of 5.0 g/kg DEX), 10 cases in each group. The tumor inhibition rate, spleen lymphocyte transformation rate and growth, serum CD4⁺ and CD8⁺ T cell distribution, T lymphocyte cycle and apoptosis, inflammatory factor release and p38MAPK/NF-κB signaling pathway activity were measured in each group. **Results:** Compared with the control group, the tumor weight of the model group were significantly increased ($P < 0.05$), there was no significant change in tumor inhibition rate, the spleen lymphocyte transformation rate, lymphocyte growth at 24h, 48h and 72h, serum CD4⁺ percentage, CD8⁺ percentage and CD4⁺ The /CD8⁺ ratio were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the model group, the tumor weights of the 0.2-DEX group, 1DEX group and 5-DEX group were significantly decreased ($P < 0.05$), tumor inhibition rate, spleen lymphocyte transformation rate, lymphocyte growth at 48h and 72h, CD4⁺ percentage, CD8⁺ percentage, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the percentage of T cells in the G0/G1 phase, the apoptosis rate of T lymphocytes, the content of serum IL-2 and TNF-α, and the relative expression of p38 and NF-κB p65 in T lymphocytes were significantly increased ($P < 0.05$), the percentage of T

作者简介: 刘维鹏 (1984 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: liuweipeng199010@163.com

通讯作者: 蔺晓银。Email: 422921136@qq.com

cells in S phase were significantly decreased ($P < 0.05$), and there was no significant change in the percentage of T cells in G2/M phase. Compared with the model group, percentage of T cells in G0/G1 phase, T lymphocyte apoptosis rate, serum IL-2 and TNF- α levels, and the relative expression of p38 and NF- κ B p65 in T lymphocytes in the 0.2-DEX group, 1DEX group, and 5-DEX group were significantly decreased ($P < 0.05$), the percentage of T cells in S-phase were significantly increased ($P < 0.05$), there was no significant change in the percentage of T cells in G2/M phase. Except for the inflammatory index and p38MAPK / NF- κ B signaling pathway, DEX had a certain dose-effect relationship in the test results of the above indexes. In general, 5 μ g / kg DEX had the best effect. **Conclusion:** DEX can improve the immune function of OC rats, and its mechanism may be related to the inflammatory pathway mediated by p38MAPK/NF- κ B signaling pathway. In this study, the high-dose of DEX group has the best effect.

【Key words】 Dexmedetomidine; p38MAPK/NF- κ B pathway; Ovarian cancer cells; Immune function

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是常见的妇科恶性肿瘤之一,死亡率在所有妇科肿瘤中最高^[1]。OC患者的预后较差,易复发,且化疗时易产生耐药性^[2]。OC早期常无明显症状,晚期的临床症状主要包括消化不良、腹部不适、饱腹感和腹胀等症状,但以上均属于非特异性症状,可能会导致延迟诊断^[3]。铂类化疗的最佳减量化疗仍然是OC治疗的基石,但是目前研究已经表明OC经化疗后极易复发^[4]。此外,晚期OC患者极易出现化疗抗性,进而导致OC的进展和高死亡率。因此,寻找早期诊断方法和治疗策略对于提高OC患者总体生存率至关重要。有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路在多种恶性肿瘤(包括OC)的细胞增殖和凋亡中具有重要意义。化学抗性和细胞损伤主要由MAPK信号传导途径介导^[5],据报道,磷酸化的MAPK可以增加对癌细胞对化疗药物的抗性^[6]。p38 MAPK在MAPK家族介导的信号通路中发挥重要作用。研究显示,p38 MAPK信号通路与OC细胞的侵袭和增殖有关^[7]。核因子- κ B(Nuclear factor- κ B)调控多种基因的表达,在多种细胞过程起至关重要作用,其激活可能影响多种癌症的进展和对化学疗法的反应^[8]。研究表明,p38 MAPK依赖的NF- κ B信号通路与OC的侵袭之间存在关联^[9]。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高度选择性的 α 2-肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛和心血管稳定作用,并在抗炎、抗氧化和抗凋亡中起至关重要的作用^[10],但关于DEX和p38/NF- κ B信号传导途径之间的相互作用目前相关研究仍较少。本研究旨在评估DEX与p38/NF- κ B信号通路之间的相关性,并探讨DEX对OC大鼠模型免疫力和肿瘤增殖的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

50只成年雌性Sprague-Dawley(SD)大鼠购自西安交通大学动物实验中心,适应性饲养一周后,将所有大鼠随机分为5组:对照组、模型组、0.2DEX组、1DEX组和5DEX组,每组各10只。

1.2 模型建立

大鼠低分化的NUTU-19上皮OC细胞株购自上海通蔚生物科技有限公司。除对照组外,其余4组大鼠均在右腋下注射0.5 mL的NUTU-19 OC细胞,密度为 2×10^7 个细胞/mL,以此建立OC大鼠模型。OC大鼠模型建立成功的标准^[11]:体重降低,身体活动减少,毛发变干。当肿瘤长至 $0.4 \times 0.4 \text{ cm}^2$ 时,给予0.2DEX组、1DEX组和5DEX组大鼠分别腹腔注射0.2 g/kg、1.0 g/kg和5.0 g/kg的右美托咪定(DEX),购自上海经科化学科技有限公司,1次/d,持续2周。对照组和模型组同时时间点腹腔注射同体积的生理盐水。

1.3 肿瘤抑制率计算

2周DEX注射结束后第3天,所有大鼠经断头处死,分离肿瘤组织,称重。各个DEX组的肿瘤抑制率(%)=(模型组平均肿瘤重量-DEX组平均肿瘤重量)/对照组平均肿瘤重量 100% 。每组重复3次。

1.4 MTT检测

采用MTT法检测各组大鼠脾淋巴细胞的转化率及增殖情况。取大鼠的脾脏组织,切片并磨碎后加入至PBS缓冲液中,过200目筛网,经1500 rpm离心10 min,弃上清。将沉淀加入至在10 mL的 NH_4Cl 中,37 $^\circ\text{C}$ 孵育10 min。用PBS洗2次,之后重悬于2 mL的RPMI1640完全培养基中。将上述分离的脾淋巴细胞的浓度调整为 2×10^6 个细胞/mL,接种于96孔板中,每孔100 μL ,每组设6个复孔。其中前3个孔加100 μL 的植物血凝素(PHA)液,作为实验孔。后3孔加100 μL 的培养液,作为对照孔。至于培养箱中培养48 h后每孔加20 μL 的MTT溶液(5 mg/mL),继续培养4 h后去上清,加入200 μL DMSO,混匀10 min,用酶标仪在490 nm处检测吸光值(OD),计算刺激指数(SI)用以反映脾淋巴细胞转化率,公式为:SI(%)=OD_{实验孔}/OD_{对照孔} $\times 100\%$ 。

采用上海碧云天公司的MTT试剂盒检测上述脾淋巴细胞的增殖情况,严格按照试剂盒操作。用酶标仪在570 nm处检测OD值。

1.5 流式细胞术

断头取血后,经 10 000 rpm 离心 5 min,弃上清, PBS 洗 2 次。加 70% 的乙醇 5 mL,混匀后于 4 °C 静置 48 h,离心后弃去上清, PBS 洗 2 次,加 5 μL 的水解酶 RNase(10 mg/mL),37 °C 孵育 1 h 后加入碘化丙啶(PI,100 μg/mL)染液,室温避光孵育 30 min 后,用流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺ 的百分率,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

收集上述细胞,用 PBS 洗,将沉淀重悬于 PBS 中,调整细胞浓度为 1 × 10⁵ 个细胞/mL,并固定于 1 mL 75% 预冷的乙醇中,置于 4 °C 1 h。之后采用上海碧云天公司的细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒对各组大鼠 T 细胞进行染色,用流式细胞仪在 488 nm 处检测红色荧光并分析细胞周期。

取上述用 PBS 重悬的 T 淋巴细胞,采用上海碧云天公司的 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒对各组大鼠 T 淋巴细胞进行染色,用流式细胞仪分别在 525 nm(FITC)和 620 nm(PI)处检测并分析细胞凋亡率。

1.6 ELISA

断头取血后制备成血清,采用 IL-2 和 TNF-α ELISA 试剂盒检测各组大鼠血清中 IL-2 和 TNF-α 的含量,试剂盒购自上海碧云天公司。

1.7 Western blotting

分离各组大鼠的卵巢组织和 OC 组织,T 淋巴细胞取 1.5 部分用 PBS 重悬的 T 淋巴细胞。采用 RIPA 裂解液提取组织和细胞中的总蛋白,BCA 试剂盒进行总蛋白定量。取 20 g 的总蛋白加入上样缓冲液中,用 10% SDS-PAGE 胶分离总蛋白,经转膜后,用 5% BSA 封闭 45 min,加入一抗,p38 和 NF-κB p65 抗体均购自上海碧云天公司,4 °C 孵育过夜,

TBST 洗 3 次。加入二抗,室温摇床孵育 1 h,TBST 洗 3 次。用电化学发光法(ECL)于暗室发光。GAPDH 为内参。采用 Image J 软件分析目的条带。

1.8 统计学分析

用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。所有计量数据均符合正态分布采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较 LSD-*t* 比较。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

实验期间无大鼠死亡。正常组大鼠状态良好,活跃、毛发光滑。模型组毛发失去光泽、粗糙,无食欲,并有不定时的腹泻。肿瘤细胞呈扩张性增长,较硬、可移动,不粘附胸腔,肿瘤块呈圆形、椭圆或分叶状,其中具有丰富的皮下血管网络,表面上有一层薄膜,边界清晰。DEX 组大鼠比模型组大鼠活跃,毛发及饮食状态好,肿瘤大小也比模型组小。在 5DEX 组中最为显著。

2.2 各组大鼠瘤重和脾淋巴细胞转化的比较

如表 1 所示,与对照组相比,模型组瘤重显著增加、脾淋巴细胞转化率显著降低(*P* < 0.05),肿瘤抑制率无显著变化。与模型组相比,0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组瘤重均显著降低(*P* < 0.05),而肿瘤抑制率、脾淋巴细胞转化率均显著高于模型组均显著增加(*P* < 0.05);1DEX 组和 5DEX 组瘤重无显著差异(*P* > 0.05),但均显著高于 0.2DEX 组(*P* < 0.05);三组肿瘤抑制率、脾淋巴细胞转化率 0.2DEX 组 < 1DEX 组 < 5DEX 组,且组间均具有显著差异(*P* < 0.05)。

表 1 各组大鼠瘤重的比较 (*n* = 10)

观察指标	对照组	模型组	0.2-DEX 组	1-DEX 组	5-DEX 组
瘤重(g)	0	0.89 ± 0.14 *	0.73 ± 0.12 *#	0.67 ± 0.15 **	0.55 ± 0.11 **△
肿瘤抑制率(%)	0	0	22.74 ± 4.29 **	35.26 ± 5.04 **△	42.48 ± 5.36 **▲
脾淋巴细胞转化率(%)	1.46 ± 0.38	0.58 ± 0.14 *	0.76 ± 0.15 **	0.96 ± 0.22 **△	1.27 ± 0.31 **▲

* *P* < 0.05,与对照组比较;# *P* < 0.05,与模型组比较;△ *P* < 0.05,与 0.2-DEX 组比较;▲ *P* < 0.05,与 1-DEX 组比较。

2.3 各组大鼠脾淋巴细胞增殖的比较

如图 1 所示,与对照组相比,模型组淋巴细胞在 24 h、48 h 和 72 h 的增殖均显著降低(*P* < 0.05)。与模型组对比,0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组淋巴细胞在 48 h 和 72 h 的增殖均显著增加(*P* < 0.05)。且 72 h 时 0.2-DEX 组和 1-DEX 组 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的百分率相比差异无统计学意义(*P* > 0.05),但均显著低于 5-DEX 组(*P* < 0.05)。

2.4 各组大鼠血清 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞分布及炎

症因子水平的比较

如表 2 所示,与对照组相比,模型组血清 CD4⁺ 百分率、CD8⁺ 百分率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著降低、IL-2 和 TNF-α 的含量均显著增加(*P* < 0.05)。0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组血清 CD4⁺ 百分率、CD8⁺ 百分率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于模型组,IL-2 和 TNF-α 的含量均显著低于模型组(*P* < 0.05)。1-DEX 组和 5-DEX 组 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的百分率相比差异无统计学意义(*P* > 0.05),但均显著

高于 0.2-DEX 组 ($P < 0.05$), 而三组间 CD4⁺/CD8⁺ 和炎症因子水平均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

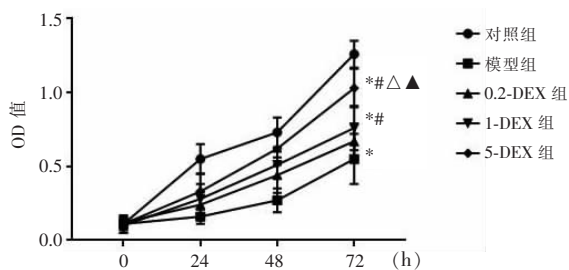


图 1 各组大鼠脾淋巴细胞增殖的比较

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与模型组比较; $\Delta P < 0.05$, 与 0.2-DEX 组比较; $\blacktriangle P < 0.05$, 与 1-DEX 组比较。

2.5 各组大鼠 T 淋巴细胞周期和凋亡的比较

如表 3 所示, 与对照组相比, 模型组 G0/G1 期 T 细胞百分比、细胞凋亡率显著增加 ($P < 0.05$), S 期 T 细胞百分比显著降低 ($P < 0.05$), G2/M 期 T 细胞

百分比无显著变化。与模型组相比, 0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组 G0/G1 期 T 细胞百分比、细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.05$), S 期 T 细胞百分比显著增加 ($P < 0.05$), G2/M 期 T 细胞百分比无显著变化。0.2DEX 组和 1DEX 组各细胞周期和细胞凋亡率差异均不具有统计学意义 ($P > 0.05$), 但细胞周期百分比均显著低于 5-DEX 组, 细胞凋亡率均显著高于 5-DEX 组 ($P < 0.05$)。

2.6 各组大鼠 p38MAPK/NF-κB 信号通路活性的比较

如表 4 所示, 与对照组相比, 模型组 OC 组织和 T 淋巴细胞中 p38 和 NF-κB p65 的相对表达量均显著增加 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组组织和 T 淋巴细胞中 p38 和 NF-κB p65 的相对表达量显著降低 ($P < 0.05$), 而该三组间相比差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠血清 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞分布及炎症因子水平的比较 ($n = 10$)

观察指标	对照组	模型组	0.2-DEX 组	1-DEX 组	5-DEX 组
CD4 ⁺ (%)	78.26 ± 8.51	16.31 ± 3.84 *	34.36 ± 4.39 **	41.82 ± 6.22 ** Δ	44.15 ± 6.04 ** Δ
CD8 ⁺ (%)	28.47 ± 4.92	9.15 ± 2.03 *	15.73 ± 3.16 **	19.34 ± 3.02 ** Δ	20.06 ± 3.37 ** Δ
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.76 ± 0.53	1.53 ± 0.31 *	2.18 ± 0.46 **	2.17 ± 0.40 **	2.20 ± 0.48 **
IL-2 (pg/mL)	51.75 ± 4.89	132.82 ± 12.75 *	95.25 ± 7.46 **	88.53 ± 7.08 **	81.76 ± 6.84 **
TNF- α (pg/mL)	116.88 ± 15.62	220.37 ± 24.95 *	172.41 ± 19.60 * #	165.16 ± 19.01 **	159.87 ± 16.79 **

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与模型组比较; $\Delta P < 0.05$, 与 0.2-DEX 组比较。

表 3 各组大鼠 T 淋巴细胞周期和凋亡的比较 ($n = 10$)

观察指标 (%)	对照组	模型组	0.2-DEX 组	1-DEX 组	5-DEX 组
G0/G1 期	59.36 ± 6.71	88.65 ± 7.39 *	74.22 ± 7.06 *	70.93 ± 6.42 **	68.37 ± 6.65 ** Δ
S 期	36.42 ± 5.27	7.29 ± 1.83 *	21.39 ± 2.06 **	24.74 ± 3.14 **	26.83 ± 3.81 ** Δ
G2/M 期	4.22 ± 0.71	4.06 ± 0.58 *	4.39 ± 0.62 **	4.33 ± 0.77 **	4.80 ± 0.69 ** Δ
细胞凋亡率	8.35 ± 1.47	27.94 ± 4.34 *	20.38 ± 3.96 **	17.63 ± 3.61 **	14.45 ± 3.20 ** Δ

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与模型组比较; $\Delta P < 0.05$, 与 0.2-DEX 组比较。

表 4 各组大鼠 p38MAPK/NF-κB 信号通路活性的比较 ($n = 10$)

观察指标	对照组	模型组	0.2-DEX 组	1-DEX 组	5-DEX 组
OC 组织 p38	0.91 ± 0.22	2.36 ± 0.32 *	1.82 ± 0.48 **	1.78 ± 0.21 **	1.70 ± 0.53 **
OC 组织 NF-κB p65	0.74 ± 0.21	2.15 ± 0.33 *	1.84 ± 0.44 **	1.72 ± 0.50 **	1.69 ± 0.16 **
T 淋巴细胞 p38	0.57 ± 0.14	2.09 ± 0.58 *	1.74 ± 0.33 **	1.68 ± 0.42 **	1.61 ± 0.51 **
T 淋巴细胞 NF-κB p65	0.88 ± 0.23	2.31 ± 0.81 *	1.79 ± 0.55 **	1.71 ± 0.50 **	1.64 ± 0.11 * #

* $P < 0.05$, 与对照组比较; # $P < 0.05$, 与模型组比较。

3 讨论

研究表明, DEX 可通过激活 $\alpha 2B$ -肾上腺素受体/ERK 信号通路促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。本研究结果显示, DEX 可显著降低 OC 大鼠的瘤重, 增加肿瘤抑制率, 提示 DEX 对 OC 肿瘤

的增殖具有抑制作用。

脾脏是机体重要的外周免疫器官, 脾淋巴细胞转化百分率是反映机体细胞免疫的基本指标^[13]。本研究显示, DEX 可显著增加 OC 大鼠脾淋巴细胞转化率, 提示 DEX 对 OC 大鼠的免疫功能具有改善作用。为进一步研究 DEX 对 OC 大鼠免疫功能的

影响,我们采用 MTT 法检测 DEX 对脾淋巴细胞增殖的作用,结果显示,DEX 可显著增加 OC 大鼠脾淋巴细胞的增殖。这些结果均表明 DEX 对 OC 大鼠的免疫功能具有改善作用。

研究报道,DEX 可能通过下调 NF- κ B 的表达显著降低接受根治性切除术胃癌患者的炎症因子的释放,此外 DEX 也可缓解 CD3⁺ 和 CD4⁺ 亚群的降低,以此缓解胃癌患者的免疫功能损伤^[14]。因此为探讨 DEX 改善 OC 大鼠免疫功能的具体机制,我们检测各组大鼠 T 细胞亚群、T 细胞周期及凋亡以及炎症因子释放的变化。结果显示,DEX 可显著增加 OC 大鼠血清中 CD4⁺ 百分率、CD8⁺ 百分率和 CD4⁺/CD8⁺ 比值,降低 G0/G1 期 T 细胞百分比,增加 S 期 T 细胞百分比,降低 OC 大鼠 T 细胞的凋亡率,降低 OC 大鼠血清 IL-2 和 TNF- α 的含量。先前的研究表明,p38 MAPK 信号传导途径可诱导 IL-1 β 和 TNF- α 等多种炎症因子的释放,随后参与细胞增殖、分化、并继续在细胞凋亡中发挥重要作用。DEX 可保护正常细胞免于凋亡,进而在抗癌治疗中起至关重要的作用^[15]。而 NF- κ B 通路主要涉及机体防御反应、组织损伤及应激、细胞分化和凋亡以及肿瘤增殖抑制过程的信息传递。与模型组相比,0.2DEX 组、1DEX 组和 5DEX 组组织和 T 淋巴细胞中 p38 MAPK 和 NF- κ B p65 的相对表达量显著降低 ($P < 0.05$)。因此我们推测,DEX 可能通过促进 p38 MAPK 和 NF- κ B p65 的降解,从而抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路的活化,进一步导致其调控的下游炎症反应相关信号分子传递中断,因此 OC 大鼠炎症因子的抑制,进而降低 T 淋巴细胞的凋亡,从而调控 T 淋巴细胞亚群的分布,最终改善 OC 大鼠的免疫功能。这与临床研究结果一致,DEX 可改善围手术期肿瘤患者的细胞免疫功能^[16]。围手术期使用 DEX 可能会干扰 IL-12 和 IL-23 的合成和分泌,抑制人脐血来源树突状细胞的成熟和功能,进而影响手术后肿瘤的转移和复发^[17]。

DEX 作为 α 2-肾上腺素能受体激动剂,可通过抑制 HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B 信号传导途径,进而下调循环中的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平^[18]。另有研究也报道,DEX 通过抑制血清中 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子的释放,进而抑制 NF- κ B 炎症信号^[19]。我们的研究显示,DEX 可显著降低 OC 大鼠组织和 T 淋巴细胞中 p38 和 NF- κ B p65 的相对表达量,提示 DEX 的抗炎作用可能与抑制 NF- κ B p65 信号通路有关。这与之前的研究结果一致,DEX 具有抗炎活性,并且可通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低 TNF- α 以及其他因子的释

放^[20-21]。此外,DEX 在神经性疼痛中的治疗效果也可能有助于抑制促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的释放^[22]。p38 MAPK 作为 NF- κ B 信号通路的上游调控途径,在 DEX 的抗炎活性中也具有重要的作用。但本研究还存在一定的不足之处,关于 p38 MAPK/NF- κ B 在 DEX 抗炎活性中的调节作用未用体外实验证明,本研究可为 DEX 在 OC 免疫及炎症的影响方面提供新的思路及依据。

总之,DEX 可改善 OC 大鼠的免疫功能,其机制可能与 p38MAPK/NF- κ B 信号通路介导的炎症途径有关。但目前尚不清楚哪种机制参与 DEX 围手术期的有效性,仍需要进一步的研究以鉴定出有效的 OC 靶向治疗方法,但我们的研究结果可能会为继续寻找用于 OC 治疗的分子提供理论依据。

参考文献

- [1] Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 12389 - 12405.
- [2] Xu L, Zhang X, Li Y, et al. Neferine induces autophagy of human ovarian cancer cells via p38 MAPK/ JNK activation [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8721 - 8729.
- [3] Cheaib B, Auguste A, Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(1): 4 - 16.
- [4] Aravantinos G, Pectasides D. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7(1): 57.
- [5] 陆晓青,余晓,朱晓萍,等. 双酚 A 通过 MAPK 及 PI3K 信号通路诱导卵巢癌细胞迁移的研究 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2016, 10(5): 411 - 415.
- [6] 彭铮,史惠蓉,谢娅,等. 二甲双胍通过抑制 p38MAPK 信号通路逆转卵巢癌细胞对顺铂的耐药性 [J]. *肿瘤*, 2015, 35(2): 129 - 138.
- [7] Zhang J, Zhou S, Tang L, et al. WAVE1 gene silencing via RNA interference reduces ovarian cancer cell invasion, migration and proliferation [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 354 - 361.
- [8] White KL, Rider DN, Kalli KR, et al. Genomics of the NF-kappaB signaling pathway: hypothesized role in ovarian cancer [J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(5): 785 - 801.
- [9] Yan H, Xin S, Wang H, et al. Baicalein inhibits MMP-2 expression in human ovarian cancer cells by suppressing the p38 MAPK-dependent NF-kappaB signaling pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(6): 649 - 656.
- [10] Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced cognitive impairment through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptosis in aging rat [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17281 - 17288.
- [11] 时晓霞,唐德才,尹刚,等. 黄芪、莪术配伍对人卵巢癌 HO-8910 原位移植瘤组织中 MMP-2、FGF-2、BCL-2 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6): 1312 - 1315.
- [12] Xia M, Ji NN, Duan ML, et al. Dexmedetomidine regulate the ma-

- lignancy of breast cancer cells by activating alpha2-adrenoceptor/ERK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(16):3500-3506.
- [13] 官佳懿,张永红,崔德凤,等. 绿原酸对小鼠脾脏淋巴细胞体外增殖和分泌功能的影响[J]. *中国农学通报*,2013,29(29):27-31.
- [14] Dong W, Chen MH, Yang YH, *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.
- [15] Wang L, Liu H, Zhang L, *et al.* Neuroprotection of Dexmedetomidine against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Involved in Inhibition of NF-kappaB and Inflammation Response[J]. *Biomol Ther (Seoul)*,2017,25(4):383-389.
- [16] Wu L, Lv H, Luo W, *et al.* Effects of dexmedetomidine on cellular immunity of perioperative period in children with brain neoplasms[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(2):2748-2753.
- [17] 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.
- [18] Zhang JJ, Peng K, Zhang J, *et al.* Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF-small ka, CyrillicB signaling pathway[J]. *PLoS One*,2017,12(2):e0172006.
- [19] Wang Y, Wu S, Yu X, *et al.* Dexmedetomidine Protects Rat Liver against Ischemia-Reperfusion Injury Partly by the alpha2A-Adrenoceptor Subtype and the Mechanism Is Associated with the TLR4/NF-kappaB Pathway[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(7):995.
- [20] Chen W, Liu B, Zhang F, *et al.* The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(3):4601-4605.
- [21] Zhang J, Wang Z, Wang Y, *et al.* The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats[J]. *BMC Anesthesiol*,2015,15:68.
- [22] Farghaly HS, Mahmoud AM, Abdel-Sater KA. Effect of dexmedetomidine and cold stress in a rat model of neuropathic pain: Role of interleukin-6 and tumor necrosis factor - alpha[J]. *Eur J Pharmacol*,2016,776:139-145.

(收稿日期:2020-03-24)

学术编辑:林菁艳)

(上接第 865 页)

参考文献

- [1] 张晶虹,张立军,栗光明. 促甲状腺素抑制法与甲状腺全切除术加双侧中央清扫在乳头状甲状腺癌中的治疗效果观察[J]. *贵州医药*,2017,41(7):702-703.
- [2] 周悦,闫爽. 肥胖与甲状腺癌的关系[J]. *医学综述*,2017,23(8):1520-1523,1528.
- [3] Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, *et al.* Influence of thyroid-stimulating hormone suppression therapy on bone mineral density in patients with differentiated thyroid cancer: a Meta-analysis[J]. *Journal of Bone Metabolism*,2019,26(1):51-60.
- [4] 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*,2012,39(17):1249-1272.
- [5] Ozawa H, Sekimizu M, Ito F, *et al.* Lenvatinib administration for elderly patients (over 80 years old) with advanced thyroid cancer[J]. *Japanese Journal of Head and Neck Cancer*,2018,44(1):46-50.
- [6] 宋凡,易红良. 女性甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2018,53(5):397-400.
- [7] Imam S, Dar P, Paparodis R, *et al.* Nature of coexisting thyroid autoimmune disease determines success or failure of tumor immunity in thyroid cancer[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*,2019,7(1):22-26.
- [8] 韩森,周长明,赵康. 甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗与甲状腺激素替代治疗的疗效对比[J]. *实用癌症杂志*,2018,33(9):1550-1552.
- [9] 何强. 促甲状腺激素抑制治疗对分化型甲状腺癌术后的疗效及安全性分析[J]. *实用癌症杂志*,2017,32(3):511-513.
- [10] Gunda V, Gigliotti B, Ndishabandi D, *et al.* Combinations of BRAF inhibitor and anti-PD-1/PD-L1 antibody improve survival and tumour immunity in an immunocompetent model of orthotopic murine anaplastic thyroid cancer[J]. *British Journal of Cancer*,2018,119(10):1223-1232.
- [11] 孟昭忠,李闯,王超. 促甲状腺激素抑制疗法对老年甲状腺癌患者免疫功能、预后及血清 CD44V6、TSGF 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*,2018,38(5):1086-1089.
- [12] 胡锐,李春燕,童彦初. 左旋甲状腺素片对老年甲状腺癌患者的临床疗效及对血清 sIL-2R CD44V6 TSGF 水平及 p27 表达的影响[J]. *河北医学*,2018,24(9):1437-1440.
- [13] 陈蓉. Galectin-3 与 CD44v6 检测运用于甲状腺癌鉴别诊断中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*,2017,24(5):564-567.
- [14] 唐霞琳,张健,陶世冰. 分化型甲状腺癌术后相关激素水平及 TSH 抑制治疗合适介入时间的研究[J]. *实用癌症杂志*,2018,33(11):1873-1875,1884.
- [15] 贾浩,刘晓莉. 分化型甲状腺癌患者促甲状腺激素抑制治疗中骨代谢变化的研究现状[J]. *中国普通外科杂志*,2017,26(5):643-647.

(收稿日期:2019-12-09)

学术编辑:李素平)