

# 罗哌卡因的抗肿瘤作用机制及控释体系应用

沈 阳<sup>1</sup>, 赵艺清<sup>1</sup>, 饶 静<sup>1</sup>, 辛 亮<sup>1</sup>, 华晓彤<sup>1</sup>, 徐瑞芬<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研工部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院麻醉科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

## 摘 要

恶性肿瘤病死率逐年增高, 对人类的生活造成了难以预计的影响。目前针对恶性肿瘤仍以手术切除为主, 辅助以放疗、化疗等, 但仍存在肿瘤复发及转移等问题。围术期手术操作及麻醉可通过多种因素对肿瘤的预后造成影响, 包括改变肿瘤局部微环境变化、提升炎症及应激水平、抑制免疫等促进恶性肿瘤进展, 增加术后肿瘤复发及转移风险。近年来研究发现, 罗哌卡因(Ropivacaine, RVC)能够通过多种途径影响肿瘤进展, 抑制肿瘤活性及转移。文中就罗哌卡因对肿瘤的影响及药物递送体系的应用予以综述, 旨在探讨围术期罗哌卡因及其控释体系在肿瘤中的作用。

## 关键词

罗哌卡因, 恶性肿瘤, 缓释

# Anti-Tumor Mechanism of Ropivacaine and Application of Controlled Release System

Yang Shen<sup>1</sup>, Yiqing Zhao<sup>1</sup>, Jing Rao<sup>1</sup>, Liang Xin<sup>1</sup>, Xiaotong Hua<sup>1</sup>, Ruifen Xu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Research and Engineering Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Jul. 19<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

The mortality rate of malignant tumors continues to rise annually, posing significant and unpredictable impacts on human life. Currently, the mainstay of treatment for malignant tumors involves surgical resection, coupled with radiotherapy, chemotherapy, and other modalities. None-

\*通讯作者。

文章引用: 沈阳, 赵艺清, 饶静, 辛亮, 华晓彤, 徐瑞芬. 罗哌卡因的抗肿瘤作用机制及控释体系应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 937-944. DOI: 10.12677/acm.2024.1472098

theless, challenges such as tumor recurrence and metastasis persist. Perioperative surgical interventions and anesthesia can influence tumor prognosis through a range of factors, including alterations in the local tumor microenvironment, elevation of inflammatory and stress levels, and suppression of the immune system, all of which can contribute to the progression of malignant tumors and increase the risk of postoperative tumor recurrence and metastasis. Recent research has revealed that ropivacaine (Ropivacaine, RVC) can impact tumor progression through various pathways, inhibiting tumor activity and metastasis. This review aims to provide a comprehensive overview of the effects of ropivacaine on tumors and the application of drug delivery systems, particularly exploring the role of perioperative ropivacaine and its controlled release system in tumor management.

## Keywords

Ropivacaine, Neoplasms, Delayed-Action Preparations

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

恶性肿瘤是我国的重大公共卫生问题，对我国居民的身体健康、国民经济和社会发展造成了巨大负面影响。据相关统计，2020 年中国恶性肿瘤新发病例数和死亡病例数约为 457 万和 300 万，占据该年全球癌症发病和死亡总数的 23.7% 和 30.2%，高于该年中国人口占全球人口总数比例的 18.6% [1]。恶性肿瘤的治疗包括手术、化疗、放疗、激素治疗、靶向治疗和姑息治疗。其中，手术是目前主要的治疗方法，但仍存在肿瘤的复发及转移等问题。一方面，手术操作增加肿瘤细胞脱落进入血液和淋巴循环的概率，抑制其凋亡，增强其侵袭能力[2]。另一方面，手术引起的免疫、内分泌和炎症系统的显著变化促进了癌症的进展[3]。手术相关的心理因素(紧张、焦虑、恐惧等情绪)会导致应激并升高应激激素水平，降低宿主的免疫反应，增加转移风险[4]。越来越多的证据表明麻醉及其他围手术期因素可能会对恶性肿瘤手术后患者的远期结局造成影响。局部麻醉药作为一种手术患者常用的镇痛药物，其抗肿瘤特性也受到越来越多的研究。一些回顾性的研究表示：区域麻醉的使用能够改善癌症手术患者的预后[5]。罗哌卡因，是一种新型的长效酰胺类局麻药，因其具有长效、运动与感觉分离阻滞、循环及中枢神经系统毒性低等特点而被广泛应用于外科手术。罗哌卡因局部浸润麻醉联合全身麻醉可减少挥发性麻醉药及阿片类镇痛药的使用剂量，从而减轻挥发性麻醉药及阿片类镇痛药物对机体免疫系统的抑制，保留免疫细胞对肿瘤细胞的识别及杀伤，减少肿瘤细胞的扩散及复发。此外，罗哌卡因的使用，可以为手术患者提供强效镇痛的同时，减少对患者运动功能的影响，并减少患者的应激激素水平，改善应激。但是临床应用的罗哌卡因几乎都是盐酸及甲磺酸形式，存在分子量小、水溶性高、吸收和清除速度快等特点，限制了其体内抗肿瘤活性。利用药物递送体系实现罗哌卡因控释效果，可实现药物的长效、按需释放，从而满足临床抗肿瘤需求。

## 2. 罗哌卡因对肿瘤的影响

### 2.1. 直接抗肿瘤作用

#### 2.1.1. 罗哌卡因抑制肿瘤细胞增殖

细胞周期进展是癌症的标志之一，细胞周期蛋白(Cyclin-D1, Cyclin-E, Cyclin-B2)，作为细胞周期的关

键调节因子,在不同的癌症中出现失调,包括乳腺癌,食管癌,膀胱癌,皮肤癌和肺癌[6]-[8]。Vanessa [9]等利用细胞模型发现罗哌卡因能够显著降低 MDA-MB-231 (三阴性乳腺癌)和 A375 (黑色素瘤) Cyclin-D1、Cyclin-E、Cyclin-B2 水平,通过进一步研究发现,肿瘤细胞经罗哌卡因处理后, P53 磷酸化(活性形式)显著增加,这通常与细胞周期停滞相关。同时,经处理后 p27 显著增加。p27 是调节 G0 进入 S 期的肿瘤抑制因子,提示细胞在有丝分裂前细胞周期被阻断。Le 等人发现,罗哌卡因通过将细胞周期停止在 G2 期来抑制肝癌(hepatic cell carcinoma; HCC)细胞的增殖[10]。它降低了关键细胞周期调节因子的 mRNA 丰度,例如参与 G2-M 过渡阶段的细胞周期调节因子,即 Cyclin-A2 (下降 63%)、Cyclin-B1 (下降 64%)。同时还降低了 MKI-67 (marker of proliferation Ki-67)的表达(降低 61%), MKI-67 是细胞增殖的核标志物。以上结果表明,罗哌卡因通过诱导细胞周期阻滞抑制肿瘤细胞增殖。MicroRNAs (miRNAs)是一类非编码 RNA 分子,通过与互补靶 mRNA 结合,导致 mRNA 的翻译抑制或降解,在细胞分化、增殖和存活中发挥核心作用[11]。大量证据表明 miRNA 及其生物发生机制与癌症的发生发展有关,如肿瘤抑制 miRNA 的失调、具有致癌功能的 miRNA miR-21luopaikayin 的失调、miRNA 在癌症中的治疗性调节等[12]。miRNA 可以通过靶向 3'非翻译区(3'-untranslated region; 3'-UTR)调控表达。罗哌卡因通过调节多种 miRNA 及其下游信号通路和靶点对癌症进展产生影响。yes 相关蛋白(yes-associated protein; YAP)作为一种转录共激活因子,在多种癌症模型中异常表达。多项调查已经确定, YAP 有助于乳腺癌的进展[13] [14]。在乳腺癌患者的肿瘤组织中, miR-27b-3p 的表达与 YAP 的表达呈负相关[10]。罗哌卡因通过增强 miR-27b-3p 表达降低 YAP 水平从而抑制肿瘤细胞增殖并增强其凋亡。应用 miR-27b-3p 抑制剂后这一效果减弱,这一作用被使用 siRNA 敲低 YAP 后逆转。此外, Zhang 等人的研究表明,罗哌卡因抑制 PI3K/AKT 信号通路的同时,诱导了 miR-520a-3p 在胃癌中靶向 WEE1 蛋白激酶的表达[15]。WEE1 蛋白激酶是一种很有前景的靶向治疗蛋白激酶,可调节细胞中 DNA 修复的 G2-M 细胞周期检查点阻滞[16]。罗哌卡因可以通过阻滞细胞周期和调控多种基因表达及下游信号通路抑制肿瘤细胞增殖。

### 2.1.2. 罗哌卡因抑制肿瘤细胞转移和侵袭

罗哌卡因可以抑制肿瘤细胞的转移和侵袭, T. Piegeler 等[6]通过电压钳记录法和侵袭法分别检测罗哌卡因对重组钠通道蛋白 1.5 亚型(Nav1.5)通道和人结肠腺癌细胞(SW620)细胞转移潜能的影响, 结果发现, 2.5  $\mu\text{M}$  和 3.9  $\mu\text{M}$  罗哌卡因浓度依赖性的阻滞幼稚型和成熟型 NaV1.5 通道, 罗哌卡因的浓度达到 3.8  $\mu\text{M}$  时, NaV1.5 通道活性降低, 而结肠癌 SW620 细胞侵袭力也随之减弱, 这进一步证明罗哌卡因可通过抑制细胞膜上的离子通道活性抑制肿瘤侵袭。此外, Tobias 等[17]发现罗哌卡因(100 M)处理人非小细胞肺癌细胞(NCI-H838)使基础 Src 活性降低 62%, 同肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )共孵育后显著降低 Src 活化和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)磷酸化, Src 蛋白酪氨酸激酶可调节内皮细胞的通透性, 参与癌细胞从上皮到间质转化和外渗的信号传导[18] [19], 并通过磷酸化与局部黏附和肌动蛋白捆绑相关的蛋白来调节细胞迁移所需的细胞骨架变化。ICAM-1 是白细胞粘附和肿瘤侵袭所必需的细胞表面受体。且进一步研究发现, 罗哌卡因对 Src 活化和 ICAM-1 磷酸化的抑制作用与电压门控钠通道 (Voltage-gated sodium channels; VGSCs)的抑制无关, 这表明罗哌卡因可不依赖于电压门控性钠通道抑制肿瘤细胞转移。

基质金属蛋白酶(Matrix-metalloproteinases, MMP)是癌细胞侵袭、转移的关键, 恶性细胞释放的 MMPs 可降解细胞外基质并破坏基膜, 从而使癌细胞能够出入循环系统, 促进肿瘤的生长和转移。Tnf- $\alpha$  诱导的恶性细胞表达 MMPs 是 src 依赖的, 罗哌卡因能显著抑制 NCI-H838 非小细胞肺癌(NSCLC)细胞中 MMP-9 分泌, 并通过介导 tnf-a 诱导的 Akt、FAK (focal adhesion kinase)和 caveolin-1 活化/磷酸化, 减弱 src 依赖性炎症信号事件从而进一步抑制肿瘤细胞侵袭[6]。

### 2.1.3. 罗哌卡因促进肿瘤细胞死亡

近年来,越来越多的研究表明自噬与肿瘤的关系。自噬包括几个连续的步骤:起始、膜成核、延伸以形成自噬体(成熟),以及与溶酶体融合形成自噬溶酶体以降解和再循环。罗哌卡因通过诱导自噬介导细胞毒性,以剂量依赖的方式增加了MDA-MB-231细胞中LC3B II(微管相关蛋白1轻链3B II,即自噬延伸标志物)I的比例,诱导肿瘤细胞凋亡,同时抑制细胞增殖,发挥显著抗肿瘤效果[20],在诱导肿瘤细胞凋亡的同时,还通过与抗癌药物5'-氮杂-2'-脱氧胞苷联合发挥协同去甲基作用,抑制肿瘤生长。除了通过自噬诱导肿瘤细胞凋亡,罗哌卡因还能够与caspase-3(cysteine aspartic acid specific protease)相互作用,促进细胞质caspase-3向细胞核迁移,从而增加HCC细胞中线粒体相关凋亡蛋白的表达,呈剂量依赖性及时间依赖性破坏线粒体结构和功能,最终促进肝癌细胞凋亡[21]。铁死亡是Dixon等首次提出的一种新的细胞死亡途径[22],其特征是铁依赖性脂质过氧化物的积累[23]。 $\text{Fe}^{2+}$ 水平与铁死亡(调节细胞死亡和抑制卵巢癌细胞生长的新机制)密切相关,研究发现,在人卵巢癌细胞系SK-OV-3和OVCAR-3中 $\text{Fe}^{2+}$ 水平随着罗哌卡因浓度的提升而升高,在罗哌卡因浓度为20  $\mu\text{M}$ 时, $\text{Fe}^{2+}$ 水平增加近两倍,在促进卵巢癌细胞铁死亡的同时,还通过灭活PI3K/AKT信号通路抑制卵巢癌细胞的干细胞性,从而加速细胞凋亡[24]。

## 2.2. 间接抗肿瘤作用

### 2.2.1. 罗哌卡因增强常规抗肿瘤药物治疗效果

尽管传统的抗肿瘤药物具有杀死残留肿瘤细胞的功效,但也已知与许多副作用相关,如恶心、呕吐和免疫抑制,这些副作用可以抵消其抗肿瘤活性的益处并限制化疗的疗效[25][26]。目前关于罗哌卡因在肿瘤治疗中的研究提示,罗哌卡因的抗肿瘤作用并不是独立的,其也可以用作化疗增敏剂或联合化疗药物增强抗肿瘤效果。有研究[27]发现罗哌卡因对人肝癌细胞系HepG2和BEL-7402具有生长抑制和去甲基化作用,罗哌卡因和顺铂联合处理的HepG2和BEL-7402细胞活力明显低于局麻药和顺铂单独处理。并通过上调Ras相关区域家族1A(Ras association domain family 1A; RASSF1A)的表达和去甲基化来增强顺铂对其细胞的细胞毒性,RASSF1A是一种经典的肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes; TSG),可诱导细胞死亡。同时,有研究[28]表明异常表达的miRNA参与HCC的耐药,并可作为药物反应的预测性生物标志物,罗哌卡因联合索拉非尼能够显著抑制HepG2和Huh7细胞中miR-224的表达,miR-224负调控HOXD 10(Homeobox D10, miR-224的靶基因)的表达,从而减弱肝癌细胞的增殖和转移行为[29],且在本研究中,罗哌卡因和索拉非尼联合应用在抑制肝癌细胞恶性行为方面优于单独应用,这为临床上减少索拉非尼的用量,降低患者不良反应和耐药的发生,改善患者预后提供了可能。

### 2.2.2. 罗哌卡因通过调节免疫、抗炎等作用发挥抗肿瘤作用

手术打击和麻醉药物的使用会引起涉及免疫系统、内分泌系统和自身代谢反应的改变,包括应激激素的增加和免疫功能的抑制,机体下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统激活,增加免疫抑制细胞因子及其可溶性,进一步造成肿瘤的淋巴和血液扩散。临床常用的麻醉药可分为局部麻醉药和全身麻醉药,全身麻醉药包括吸入麻醉药和静脉麻醉药。而含氟醚的吸入麻醉药在作用于中枢神经系统受体产生麻醉、镇静作用的同时,还对位于免疫细胞表面的受体如 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 离子通道蛋白、Toll样受体(Toll like receptor; TLR)、整合素亚基 $\beta 2$ (integrin beta-2; ITGB2)、Ras1蛋白(Ras-proximate-1; Rap 1)等产生定向作用,促进免疫细胞如NK细胞、巨噬细胞等脱颗粒,从而降低其对肿瘤细胞的杀伤能力,抑制抗肿瘤作用[30][31]。中性粒细胞、巨噬细胞和T细胞等免疫细胞可以分泌内源性阿片肽(endogenous opioid peptide; EOP),与外周阿片受体结合,缓解炎症和神经病理性疼痛[32]。同时,具有免疫活性的细胞的膜表面表达阿片受体,可降低NK细胞、巨噬细胞和B/T细胞亚群的功能。已有研究证实,阿片类镇痛药抑制T淋巴细胞增殖,



损害 T 细胞杀伤功能,影响抗体的产生[33] [34]。临床上广泛应用的阿片类镇痛药,如芬太尼和舒芬太尼,可以抑制机体的细胞及体液免疫,以及 NK 细胞和巨噬细胞的活性和抗体的产生[35]。罗哌卡因可通过阻断局部神经信号传导,降低术后应激反应水平,减弱应激对免疫系统的抑制作用。同时,行周围神经阻滞或椎管内麻醉可降低手术损伤引起的刺激传导,进而减轻由于 HPA 激活而产生的免疫抑制[36]。联合全身麻醉时可减少麻醉药物及阿片类镇痛药的用量[37],从而保留患者免疫系统对肿瘤的识别及杀伤。

炎症可导致血管渗出增加、血管内皮通透性增加,从而利于肿瘤细胞转移形成新转移灶[38]。而炎症细胞因子的分泌也刺激肿瘤周围组织中 MMP-9 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)的产生,破坏血管屏障完整性并通过细胞外基质迁移的 Src 激酶促进癌细胞转移。如上文所述,在临床相关浓度时,罗哌卡因即可减弱 Src 依赖性炎症信号通路的传导,这种抗炎能力也被认为与其抑制肿瘤细胞转移和侵袭的能力密切相关。而在一项溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗中发现,罗哌卡因可以抑制体内炎性白细胞的滚动、粘连和相关的血管通透性增加,并呈剂量依赖性和可逆性的抑制 LTB<sub>4</sub> (Leukotriene B<sub>4</sub>)诱导的血浆漏出[39],这些发现也为罗哌卡因具有抗炎效果及罗哌卡因减轻炎症发生时血管内皮通透性增加、减少血浆渗漏提供了证据。未来可能有助于罗哌卡因在肿瘤治疗中的研究与应用。

### 3. 罗哌卡因控释体系的应用

罗哌卡因单次应用约只能提供 2~4 小时的有效麻醉。此外,其潜在的中枢神经系统和心血管系统毒性也是其应用的一个局限性,近年来,有各种研究尝试将罗哌卡因同其他材料结合构建药物递送体系,以期实现药物递送系统的缓释、长滞留时间、环境响应、高效渗透等功能[40]。通过脂质体包载罗哌卡因得到的纳米剂型罗哌卡因,含 0.75%罗哌卡因脂质体由于罗哌卡因从脂质体中释放缓慢,可改变药代动力学,延长麻醉时间,且对局部组织无明显毒性作用。在 0.75%浓度下,该剂型降低了罗哌卡因的全身暴露。该制剂达到最大血药浓度的时间最长,平均停留时间最长,最大血药浓度低于其他制剂[41]。这为罗哌卡因药物递送体系在肿瘤治疗上的应用提供了支持。罗哌卡因脂质体延长了罗哌卡因对肿瘤细胞的作用时间,从而对肿瘤造成更强的抑制效果,同时其较普通制剂有更长的镇痛时间及效果(约是普通制剂镇痛效果的 3 倍),可降低患者因癌痛或手术切口痛引起的应激水平。此外, Peng [42]等人开发了一种纳米晶体,可负载罗哌卡因联合阿霉素,发挥协同抗肿瘤效果,减少药物的使用剂量,纳米晶体增强细胞对药物的摄取,提高抗肿瘤活性。而罗哌卡因负载 Pluronic F127 水凝胶镇痛可降低高剂量罗哌卡因引起的惊厥发生率,并使延长术后疼痛缓解时间达 16 小时以上。此外,术后使用负载罗哌卡因的水凝胶可通过损害自噬而上调肿瘤细胞中的主要组织相容性复合体 I (MHC class I; MHC I),从而促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,防止肿瘤复发。该研究提供了一种以罗哌卡因为基础的同时进行术后持久镇痛和预防肿瘤复发的方法[43]。罗哌卡因控释体系的应用仍处于科学研究阶段,目前虽然存在应用于临床的制剂,但种类相对较少,也存在药物控释体系的高通量筛选、载体材料长期安全性及稳定性、载药效率低等一系列问题,因此仍需要进行更多的研究以制备符合临床需求的药物递送体系。

### 4. 讨论

目前,恶性肿瘤仍然给世界各地的医患造成了巨大的困扰,严重威胁着人类的健康。手术创伤引起的炎症和疼痛等造成过度应激反应以及常规肿瘤治疗的耐药性等问题均会导致恶性肿瘤治疗效果无法达到预期或复发。因此开发新的肿瘤治疗药物或者综合治疗显得至关重要。罗哌卡因作为临床上使用广泛的局部麻醉药,近年来越来越多的研究发现罗哌卡因对肿瘤细胞的活性具有显著的抑制效果。因此进一步了解罗哌卡因具体的抗肿瘤作用机制,有利于提高恶性肿瘤患者的治疗效果。综上所述,罗哌卡因的

抗肿瘤作用机制可能有以下几点：第一，罗哌卡因通过调控多种 miRNA 及其下游信号通路和靶点阻滞细胞周期、下调细胞周期蛋白的表达来抑制肿瘤细胞的增殖。第二，罗哌卡因通过抑制钠离子通道活性抑制肿瘤细胞侵袭，并通过抑制 src 蛋白酪氨酸激酶活性，减少其调节内皮细胞通透性的改变，抑制基质金属蛋白酶分泌破坏基膜，减弱炎症信号时间以抑制肿瘤细胞侵袭。第三，罗哌卡因通过诱导细胞自噬及线粒体损伤及铁死亡途径促进肿瘤细胞死亡，并通过 PI3K/AKT 信号通路加速细胞凋亡。此外，罗哌卡因通过对细胞线粒体膜电位的负性调节，诱导线粒体功能障碍，造成细胞内活性氧(reactive oxygen species; ROS)水平的增多，减弱了癌细胞维持氧化还原反应平衡的能力，使肿瘤细胞在面对外来因素诱导氧化应激失衡时易于发生损伤甚至死亡。第四，罗哌卡因的抗肿瘤作用可能还与其镇痛效果导致应激和炎症反应水平的降低，从而减少手术刺激和一些全身麻醉药物对的免疫抑制有关。罗哌卡因还可通过协同作用提高肿瘤药物治疗效果并逆转癌症耐药等方式发挥抗肿瘤作用。最后，越来越多的研究者通过开发药物递送体系，使用不同的材料负载罗哌卡因以改善其生物利用度及其药代动力学，实现罗哌卡因的缓释、靶向应用。

罗哌卡因的抗肿瘤机制复杂且受多种外在因素影响，目前尚未完全研究清楚，药物递送体系也还在初步研究阶段，其高通量筛选、载体材料长期安全性及稳定性、载药效率低等问题有待进一步改善。但罗哌卡因对恶性肿瘤细胞的抑制效果及改善肿瘤患者的预后是确实的。因此，有待进行更多的研究以明确其抗肿瘤机制及制备性能更优良的药物缓释体系，以期罗哌卡因在恶性肿瘤患者治疗中的应用提供帮助。

## 基金项目

项目名称：双级靶向 NEP1-40 纳米粒调控脑卒中后小胶质细胞功能极化状态及分泌外泌体控制神经炎症的神经保护机制研究。项目编号：2023-JC-YB-658。

## 参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] Neeman, E. and Ben-Eliyahu, S. (2013) Surgery and Stress Promote Cancer Metastasis: New Outlooks on Perioperative Mediating Mechanisms and Immune Involvement. *Brain, Behavior, and Immunity*, **30**, S32-S40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.03.006>
- [3] Gottschalk, A., Sharma, S., Ford, J., Durieux, M.E. and Tiouririne, M. (2010) The Role of the Perioperative Period in Recurrence after Cancer Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, **110**, 1636-1643. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181de0ab6>
- [4] Thornton, L.M., Andersen, B.L. and Blakely, W.P. (2010) The Pain, Depression, and Fatigue Symptom Cluster in Advanced Breast Cancer: Covariation with the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic Nervous System. *Health Psychology*, **29**, 333-337. <https://doi.org/10.1037/a0018836>
- [5] Royds, J., Khan, A.H. and Buggy, D.J. (2016) An Update on Existing Ongoing Prospective Trials Evaluating the Effect of Anesthetic and Analgesic Techniques during Primary Cancer Surgery on Cancer Recurrence or Metastasis. *International Anesthesiology Clinics*, **54**, e76-e83. <https://doi.org/10.1097/aia.0000000000000123>
- [6] Piegeler, T., Schlöpfer, M., Dull, R.O., Schwartz, D.E., Borgeat, A., Minshall, R.D., et al. (2015) Clinically Relevant Concentrations of Lidocaine and Ropivacaine Inhibit TNF $\alpha$ -Induced Invasion of Lung Adenocarcinoma Cells *in Vitro* by Blocking the Activation of Akt and Focal Adhesion Kinase. *British Journal of Anaesthesia*, **115**, 784-791. <https://doi.org/10.1093/bja/aev341>
- [7] Chang, Y., Liu, C., Chen, M., Hsu, Y., Chen, S., Lin, C., et al. (2014) Local Anesthetics Induce Apoptosis in Human Breast Tumor Cells. *Anesthesia & Analgesia*, **118**, 116-124. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182a94479>
- [8] Chang, Y., Hsu, Y., Liu, C., Huang, S., Hu, M. and Cheng, S. (2014) Local Anesthetics Induce Apoptosis in Human Thyroid Cancer Cells through the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway. *PLOS ONE*, **9**, e89563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089563>
- [9] Castelli, V., Piroli, A., Marinangeli, F., d'Angelo, M., Benedetti, E., Ippoliti, R., et al. (2019) Local Anesthetics Coun-

- teract Cell Proliferation and Migration of Human Triple-Negative Breast Cancer and Melanoma Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 3474-3484. <https://doi.org/10.1002/jcp.29236>
- [10] Zhao, L., Han, S., Hou, J., Shi, W., Zhao, Y. and Chen, Y. (2021) The Local Anesthetic Ropivacaine Suppresses Progression of Breast Cancer by Regulating miR-27b-3p/YAP Axis. *Aging*, **13**, 16341-16352. <https://doi.org/10.18632/aging.203160>
  - [11] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
  - [12] Rupaimoole, R. and Slack, F.J. (2017) MicroRNA Therapeutics: Towards a New Era for the Management of Cancer and Other Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 203-222. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>
  - [13] Elster, D., Tollot, M., Schlegelmilch, K., Ori, A., Rosenwald, A., Sahai, E., et al. (2018) TRPS1 Shapes YAP/TEAD-Dependent Transcription in Breast Cancer Cells. *Nature Communications*, **9**, 3115-3116. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05370-7>
  - [14] Wu, L. and Yang, X. (2018) Targeting the Hippo Pathway for Breast Cancer Therapy. *Cancers*, **10**, Article 422. <https://doi.org/10.3390/cancers10110422>
  - [15] Zhang, N., Xing, X., Gu, F., Zhou, G., Liu, X. and Li, B. (2020) Ropivacaine Inhibits the Growth, Migration and Invasion of Gastric Cancer through Attenuation of WEE1 and PI3K/AKT Signaling via miR-520a-3p. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 5309-5321. <https://doi.org/10.2147/ott.s244550>
  - [16] Matheson, C.J., Backos, D.S. and Reigan, P. (2016) Targeting WEE1 Kinase in Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, **37**, 872-881. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.06.006>
  - [17] Piegeler, T., Votta-Velis, E.G., Liu, G., Place, A.T., Schwartz, D.E., Beck-Schimmer, B., et al. (2012) Antimetastatic Potential of Amide-Linked Local Anesthetics. *Anesthesiology*, **117**, 548-559. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3182661977>
  - [18] Kim, M.P., Park, S.I., Kopetz, S. and Gallick, G.E. (2008) Src Family Kinases as Mediators of Endothelial Permeability: Effects on Inflammation and Metastasis. *Cell and Tissue Research*, **335**, 249-259. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0682-9>
  - [19] Guarino, M. (2010) Src Signaling in Cancer Invasion. *Journal of Cellular Physiology*, **223**, 14-26. <https://doi.org/10.1002/jcp.22011>
  - [20] Chen, J., Liu, S., Huang, S. and Wu, Z. (2022) Apoptosis, Proliferation, and Autophagy Are Involved in Local Anesthetic-Induced Cytotoxicity of Human Breast Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15455. <https://doi.org/10.3390/ijms232415455>
  - [21] Wang, W., Zhu, M., Xu, Z., Li, W., Dong, X., Chen, Y., et al. (2019) Ropivacaine Promotes Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells through Damaging Mitochondria and Activating Caspase-3 Activity. *Biological Research*, **52**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0242-7>
  - [22] Dixon, S.J. (2017) Ferroptosis: Bug or Feature? *Immunological Reviews*, **277**, 150-157. <https://doi.org/10.1111/imr.12533>
  - [23] Lei, G., Zhuang, L. and Gan, B. (2022) Targeting Ferroptosis as a Vulnerability in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 381-396. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00459-0>
  - [24] Lu, Y., Mao, J., Xu, Y., Pan, H., Wang, Y. and Li, W. (2022) Ropivacaine Represses the Ovarian Cancer Cell Stemness and Facilitates Cell Ferroptosis through Inactivating the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Human & Experimental Toxicology*, **41**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/09603271221120652>
  - [25] Humber, C.E., Tierney, J.F., Symonds, R.P., Collingwood, M., Kirwan, J., Williams, C., et al. (2007) Chemotherapy for Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Systematic Review of Cochrane Collaboration. *Annals of Oncology*, **18**, 409-420. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl417>
  - [26] Monteran, L., Ershaid, N., Doron, H., Zait, Y., Scharff, Y., Ben-Yosef, S., et al. (2022) Chemotherapy-Induced Complement Signaling Modulates Immunosuppression and Metastatic Relapse in Breast Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5797. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33598-x>
  - [27] Chen, D., Yan, Y., Xie, J., Pan, J., Chen, Y., Li, Q., et al. (2020) Amide-type Local Anesthetics May Suppress Tumor Cell Proliferation and Sensitize Human Hepatocellular Carcinoma Cells to Cisplatin via Upregulation of RASSF1A Expression and Demethylation. *Journal of Cancer*, **11**, 7312-7319. <https://doi.org/10.7150/jca.46630>
  - [28] Pratama, M.Y., Pascut, D., Massi, M.N. and Tiribelli, C. (2019) The Role of MicroRNA in the Resistance to Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 577-577. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.142>
  - [29] Wang, W., Wang, T., Lin, H., Liu, D., Yu, P. and Zhang, J. (2024) Ropivacaine Combined with Sorafenib Attenuates Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation and Metastasis by Inhibiting the miR-224/HOXD10 Axis. *Environmental Toxicology*, **39**, 2429-2438. <https://doi.org/10.1002/tox.24111>

- [30] Yuki, K. and Eckenhoff, R.G. (2016) Mechanisms of the Immunological Effects of Volatile Anesthetics: A Review. *Anesthesia & Analgesia*, **123**, 326-335. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001403>
- [31] Yuki, K., Hou, L., Shibamura-Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S. and Soriano, S.G. (2021) Mechanistic Consideration of the Effect of Perioperative Volatile Anesthetics on Phagocytes. *Clinical Immunology*, **222**, Article ID: 108635. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108635>
- [32] Plein, L.M. and Rittner, H.L. (2017) Opioids and the Immune System—Friend or Foe. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 2717-2725. <https://doi.org/10.1111/bph.13750>
- [33] Lysle, D.T., Coussons, M.E., Watts, V.J., et al. (1993) Morphine-Induced Alterations of Immune Status: Dose Dependency, Compartment Specificity and Antagonism by Naltrexone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **265**, 1071-1078.
- [34] Eisenstein, T.K., Meissler, J.J., Rogers, T.J., et al. (1995) Mouse Strain Differences in Immunosuppression by Opioids in Vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **275**, 1484-1489.
- [35] Connolly, C. and Buggy, D.J. (2016) Opioids and Tumour Metastasis: Does the Choice of the Anesthetic-Analgesic Technique Influence Outcome after Cancer Surgery? *Current Opinion in Anaesthesiology*, **29**, 468-474. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000360>
- [36] Xuan, W., Hankin, J., Zhao, H., Yao, S. and Ma, D. (2014) The Potential Benefits of the Use of Regional Anesthesia in Cancer Patients. *International Journal of Cancer*, **137**, 2774-2784. <https://doi.org/10.1002/ijc.29306>
- [37] Kochhar, A., Banday, J., Ahmad, Z., Panjiar, P. and Vajifdar, H. (2020) Cervical Epidural Analgesia Combined with General Anesthesia for Head and Neck Cancer Surgery: A Randomized Study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **36**, 182-186. [https://doi.org/10.4103/joacp.joacp\\_72\\_19](https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_72_19)
- [38] McDowell, S.A.C. and Quail, D.F. (2019) Immunological Regulation of Vascular Inflammation during Cancer Metastasis. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01984>
- [39] Martinsson, T., Oda, T., Fernvik, E., et al. (1997) Ropivacaine Inhibits Leukocyte Rolling, Adhesion and CD11b/CD18 Expression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **283**, 59-65.
- [40] 龙凯, 曹佩, 季天骄. 药物控释体系用于局部麻醉的研究进展[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(3): 363-369.
- [41] Bezu, L., Wu Chuang, A., Sauvat, A., Humeau, J., Xie, W., Cerrato, G., et al. (2022) Local Anesthetics Elicit Immune-Dependent Anticancer Effects. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004151. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004151>
- [42] Peng, F., Liu, J., Chen, J., Wu, W., Zhang, Y., Zhao, G., et al. (2023) Nanocrystals Slow-Releasing Ropivacaine and Doxorubicin to Synergistically Suppress Tumor Recurrence and Relieve Postoperative Pain. *ACS Nano*, **17**, 20135-20152. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c05831>
- [43] Zhao, M., Zhu, S., Zhang, D., Zhou, C., Yang, Z., Wang, C., et al. (2023) Long-lasting Postoperative Analgesia with Local Anesthetic-Loaded Hydrogels Prevent Tumor Recurrence via Enhancing CD<sup>8</sup><sup>+</sup>T Cell Infiltration. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01803-8>