

β 受体阻滞剂协助恶性肿瘤免疫治疗的研究进展

张志馨¹, 程丽敏^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肛肠科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

β 受体阻滞剂是传统的心血管疾病治疗药物, 包括普萘洛尔、卡维地洛、阿替洛尔等。近年来, 随着 β 肾上腺素在恶性肿瘤免疫微环境中发挥的作用的研究显露出新的发现, β 受体阻滞剂在癌症治疗中的使用方式找到了新方向。在动物试验和体外实验中发现, β 受体阻滞剂作为免疫治疗的协助用药, 可以作用于免疫微环境, 增加细胞毒性免疫细胞数量, 从而达到延长和增强免疫治疗的效果, 如普萘洛尔可减少癌细胞上响应干扰素 γ (IFN- γ) 表达的程序性死亡配体1 (PD-L1), 使得细胞毒性T淋巴细胞(CD8+T)浸润增加。在可供试验的数类药品中, β 3受体阻滞剂表现出较大的潜力, β 3-肾上腺素能受体参与介导从免疫活性肿瘤微环境到免疫抑制性肿瘤微环境的转变, 因此 β 3-肾上腺素能受体阻断可减少肿瘤的生长, 从而诱导免疫耐受的逆转。但是此类效果受到多种因素的影响, 主要是肿瘤类型的不同, 临床实践的效果仍需进一步探索。

关键词

β 受体阻滞剂, 免疫治疗, 恶性肿瘤, 研究进展

Research Progress of β -Blockers Assisting Immunotherapy for Malignant Tumors

Zhixin Zhang¹, Limin Cheng^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Anorectal Department, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张志馨, 程丽敏. β 受体阻滞剂协助恶性肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2697-2706. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34383

Abstract

Beta-blockers are traditional cardiovascular disease treatment drugs, including propranolol, carvedilol, atenolol and so on. In recent years, with the discovery of new research on the role of β -epinephrine in the immune microenvironment of malignant tumors, the use of β -blockers in cancer treatment has found a new direction. It has been found in animal experiments and *in vitro* experiments that beta-blockers, as adjuvant drugs for immunotherapy, can act on the immune microenvironment and increase the number of cytotoxic immune cells, thereby prolonging and enhancing the effects of immunotherapy. Propranolol, for example, reduces PD-L1 on cancer cells in response to IFN- γ expression, resulting in increased CD8 T cell infiltration. Among the several classes of drugs available for testing, β 3-receptor blockers show greater potential. β 3-adrenergic receptors are involved in mediating the transition from the immunoreactive tumor microenvironment to the immunosuppressive tumor microenvironment, so β 3-adrenergic receptor blocking can reduce tumor growth and induce reversal of immune tolerance. Thus, the effect of immunotherapy can be prolonged and enhanced, but its effect is affected by many factors, mainly the different tumor types, and the effect of clinical practice still needs to be further explored.

Keywords

Beta-Blockers, Immunotherapy, Malignant Tumors, Research Progress

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. 引言

长久以来, β 受体阻滞剂被广泛应用于心血管疾病、高血压等疾病, 在恶性肿瘤的常规一线及二线中, 很少会考虑 β 受体阻滞剂的使用, 除非是在常规治疗均失败的情况下, 作为一种剑走偏锋的尝试, 或者患者在恶性肿瘤的基础上亦同时患有心血管疾病, 另外少数情况用以减轻癌症治疗药物的副作用, 比如乳腺癌患者使用曲妥珠单抗和含蒽环类药物治疗后, 使用 β 受体阻滞剂联合血管紧张素 I 转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断药可明显减轻上述抗肿瘤药的心脏毒性[1]。

现代基于基因工程癌症特异性的效应细胞突破了免疫细胞上的检查点抑制(checkpoint inhibitor, CPI)分子, 由此发展出免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)等药物, CPI 疗法的基本机制是释放对自发诱导的 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞反应的抑制, 从而实现更有效的抗肿瘤免疫反应。由此产生的是程序性死亡因子 1 (programmed death 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)疗法, 因为 PD-1 通常由活化的 T 和 NK 细胞表达, 而 PD-L1 通常由癌细胞或先天免疫系统细胞表达。在恶性肿瘤生长的过程中, NK 细胞等免疫细胞显示出细胞数量减少、细胞毒性功能受损和免疫反应的协调效应受阻, 因此如何保护免疫细胞并增加其数量是辅助免疫治疗的重要环节。近来的相关研究将焦点放在了 β 肾上腺素能受体上。在许多恶性肿瘤(包括乳腺癌、前列腺癌和皮肤癌)中直接在肿瘤细胞上检测到 β 肾上腺素能受体, 并且与肿瘤复发、转移和不良临床结果有关。比如在单因素和多因素分析中, β 2 肾上腺素能受体是肝细胞癌无复发生存期和总生存期的极好预测因素[2]。正常口腔粘膜中 β 2 肾上腺素能受体表达阴性, 在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中, 去甲肾上腺素以剂量依赖性方式诱导 OSCC 细胞的迁移活性[3]。

2. β 受体阻滞剂与恶性肿瘤

肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)属于 G 蛋白偶联受体超家族, 根据其位置和功能分为 α -AR 和 β -AR。 α -AR 分为两类: α 1-AR, 主要存在于血管中, 激活后会增加血压, 而 α 2-AR 主要位于胰腺等实体器官内, 它们控制胰岛素合成。 β -AR 又可进一步分为三种类型: β 1-AR(存在于心脏、血管、肾脏和睫状肌中)、 β 2-AR(位于肺和睫状肌中)和 β 3-AR(仅存在于平滑肌组织中)。 β -AR 在刺激心血管功能和促进支气管和血管平滑肌松弛方面起着重要作用。 β 受体阻滞剂是靶向 β -AR 的特异性拮抗剂。在各种恶性肿瘤的类型中, 普萘洛尔表现出有效性的相关结局多见于黑色素瘤、乳腺癌和肉瘤患者[4], 而调查 β 受体阻滞剂使用对乳腺癌、胰腺癌和结直肠癌影响的观察性研究得出了一些相互矛盾的结果, 表明 β 受体阻滞剂在恶性肿瘤的治疗中受到多种因素的影响。

2.1. 乳腺癌

在丹麦, 大型队列研究不支持 β 受体阻滞剂的使用对乳腺癌风险的保护作用, 无论 β 受体阻滞剂类型如何[5]。不过, 亦有研究显示 β 受体阻滞剂的使用与早期乳腺癌患者的无复发生存期延长有关[6]。大型统计研究显示, 长期使用 β 受体阻滞剂可以降低乳腺癌特异性死亡率[7], 虽然这一结论受到一些混杂因素影响。已有数据表明, 乳腺癌术前使用普萘洛尔可以下调侵袭性潜能和炎症的生物标志物, 并改善细胞免疫应答的生物标志物[8]。普萘洛尔和 μ -阿片受体拮抗剂纳曲酮共同使用, 在体外培养物中可抑制乳腺癌细胞的细胞生长和进展, 并在大鼠异种移植瘤中抑制体内的乳腺癌细胞。其抗肿瘤活性与直接的细胞内在效应有关, 包括细胞生长停滞增加、凋亡蛋白水平升高、肿瘤细胞产生上皮-间充质转化因子减少, 以及对先天免疫激活和血浆中炎症细胞因子水平降低的影响[9]。

2.2. 卵巢癌

2021 年一项关于卵巢癌中使用 β 受体阻滞剂的最大 meta 分析得出结论, 诊断后 β 受体阻滞剂给药与卵巢癌患者的预后无关[10]。一项卵巢癌的相关研究也显示, 抗高血压药物使用与卵巢癌死亡率之间没有明确关系[11]。然而, 鉴于数据的局限性, 该研究无法确定这种关联是否可能因 β 受体阻滞剂的类型而异, 此结论与部分患者同时使用了钙通道阻滞剂使用或血管紧张素转换酶抑制剂是否有关也需要进一步研究。

2.3. 结直肠癌

尽管前瞻性队列研究显示抗高血压药物不太可能与结直肠癌风险和死亡率相关[12], 术前 β 受体阻滞剂却与择期结肠癌手术后短期和长期死亡率的显著降低有关[13]。此外, β 受体阻滞剂可以通过增强溶瘤病毒介导的对结直肠癌细胞和结直肠肿瘤的杀伤来提高溶瘤病毒的治疗潜力[14]。关键点在于普萘洛尔与 T1012G(溶瘤病毒的一种衍生型)联合处理, 显著增强了人 HCT116 肿瘤模型和小鼠 MC38 肿瘤模型细胞中裂解的 caspase-3 的表达, 进一步抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌, 并且减少 Ki67 并增强裂解的 caspase-3 和 CD31 的表达。另一方案使用 β 受体阻滞剂普萘洛尔和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂依托度酸联合, 使恶性和转移潜力的肿瘤分子标志物显着改善, 包括减少上皮间充质转化, 减少肿瘤浸润 CD14 单核细胞和 CD19B 细胞, 以及增加肿瘤浸润 CD56NK 细胞[15]。

2.4. 肺癌

慢性应激导致儿茶酚胺的产生增加, 包括肾上腺髓质和支配器官和组织的交感神经元的去甲肾上腺

素和肾上腺素。在肺癌的多个异种移植和同基因肿瘤模型中,慢性应激已被证明会增加肿瘤生长速度[16]。肺癌细胞上的 $\beta 2$ -AR 信号转导促进细胞程序,包括增殖、运动、细胞凋亡抵抗、上皮间充质转化、转移以及血管生成和免疫抑制表型的获得[17]。

3. β 受体阻滞剂在肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TME)中的作用研究

3.1. β -AR 与 TME

肿瘤起始发生的确切机制尚不完全清楚,但 miR-337-3p (一种调控细胞信号传导、免疫反应、肿瘤发生发展的微小 RNA)的下调可能在其中起着至关重要的作用,因为这种 microRNA 抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)转录因子的激活。miR-337-3p 的下调能够下调 E-钙粘蛋白的表达,并上调上皮细胞-间充质转化标志物(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT, 如波形蛋白),这是应激诱导的 STAT3 肾上腺素能激活的结果[18]。细胞增殖是癌症进展的关键因素,细胞增殖速率的增加主要与 $\beta 2$ -AR 的激活有关,而 $\beta 2$ -AR 又激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38/MAPK)通路和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor 2, HER2) [19]。

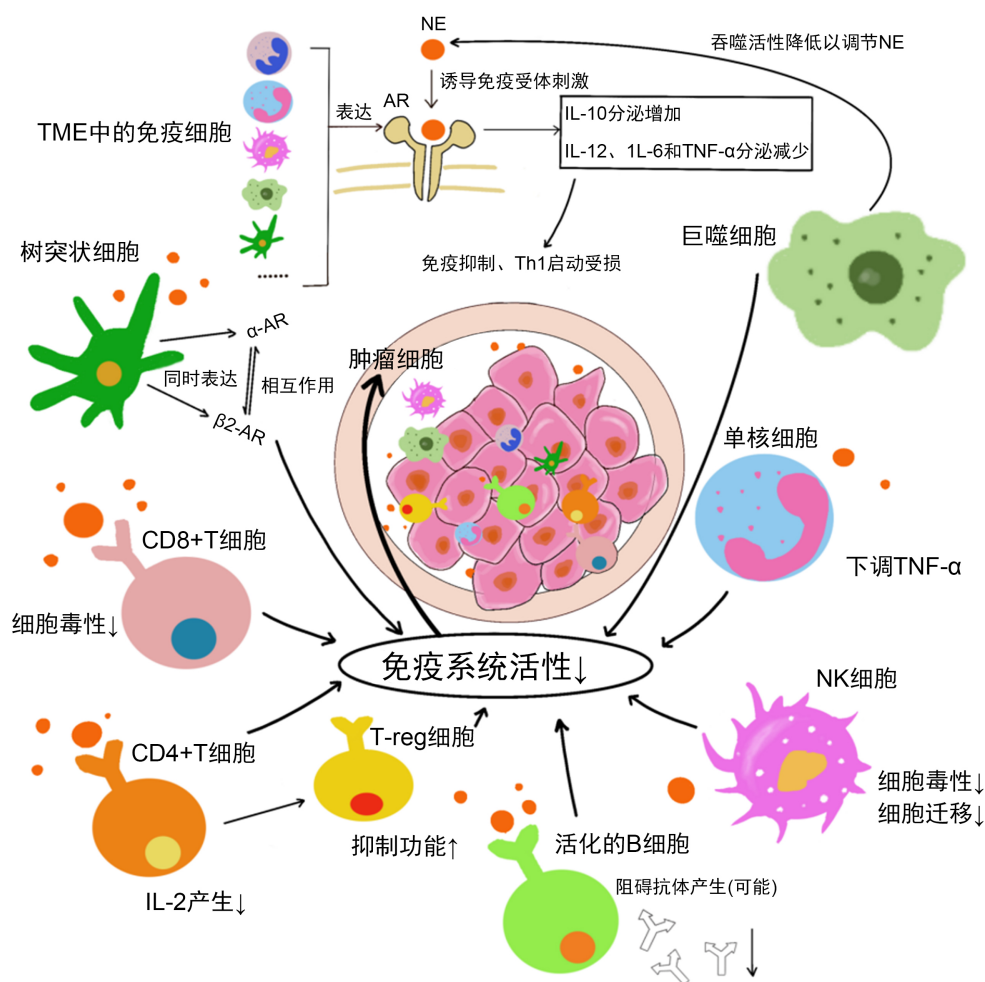


Figure 1. The mechanism of action of AR in TME
图 1. AR 在 TME 中的作用机制

肾上腺素能刺激可激活参与侵袭和细胞迁移的通路,从而增强乳腺癌转移[20]。在起始阶段,肾上腺素能信号传导可能有利于乳腺上皮细胞的肿瘤转化,而在癌症进展过程中,可能有利于乳腺癌细胞的转移潜力。肾上腺素能信号还促进血管生成和淋巴管生成,并且全身性地可能诱导癌前生态位、癌症相关恶病质和免疫系统改变的形成[21]。除正常组织和肿瘤细胞外,AR还表达在各种免疫细胞表面,包括中性粒细胞、单核细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞和成熟树突状细胞,其中 $\beta 2$ -AR是表达最高的AR亚型。通过这些受体,儿茶酚胺能够作用于骨髓中的造血干细胞或祖细胞,从而增加炎症细胞的产生,这些扩大的炎症细胞群反过来可以调节TME并促进肿瘤生长[22]。然而,AR也在TME中存在的免疫细胞上表达。这些AR的激活具有许多不同的效果(见图1)。负责抗原呈递的树突状细胞(dendritic cell, DC)同时表达 α -AR和 $\beta 2$ -AR。 α -AR主要是与免疫反应刺激相关的受体,而与 $\beta 2$ -AR的相互作用通常伴随着免疫系统活性的抑制。去甲肾上腺素(NE)的存在诱导免疫受体刺激,进而导致IL-10分泌增强,IL-12、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)分泌减少,从而导致免疫抑制和T辅助细胞(T-helper cell, Th1)启动受损。NE与CD8+T细胞上的AR结合可抑制细胞毒性,而作用于CD4+T细胞可减少IL-2的产生并增强T-reg细胞的抑制功能。NE作用于活化的B细胞可能会阻碍抗体的产生。对于NK细胞,NE能抑制其迁移和毒性。巨噬细胞也可能通过降低吞噬活性来调节NE,而NE对单核细胞的作用是通过下调TNF- α 导致免疫抑制。其中 $\beta 2$ -AR似乎是参与乳腺癌转移发展的最相关的受体, $\beta 2$ -AR激活导致细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和钙离子水平升高,并降低磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK),从而激活驱动乳腺癌细胞侵袭的正cAMP-钙前馈环[23]。

3.2. β 受体阻滞剂通过增加免疫细胞数量等方式增强免疫治疗效果

3.2.1. 普萘洛尔

既往有关普萘洛尔这一非选择性 β 受体阻滞剂提出的抗肿瘤作用背后的基本原理有:一是在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性的肺腺癌肿瘤中, β 受体激动剂通过增加IL-6表达和抑制肿瘤抑制因子肝激酶b1(liver kinase b1, LKB1)来刺激肺癌细胞的细胞增殖[24]。慢性肾上腺素能刺激会损害对化疗的反应。儿茶酚胺通过双特异性磷酸酶1(dual-specificity phosphatase 1, DUSP1)过表达抑制化疗诱导的卵巢癌细胞凋亡[25]。二是各种软组织肉瘤类型,如血管肉瘤、脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤,以及其他血管病变都表达 β -AR[26],因此衍生出了在此类难治性癌症中使用 β 受体阻滞剂的思路。三是普萘洛尔可减少肿瘤血管生成并具有免疫刺激作用。

而近年的研究进一步发现, β 受体阻滞剂可减少与转移潜力相关的生物标志物[8],并使中性粒细胞浸润/活化减少、M1巨噬细胞极化增加以及BDCA1⁺经典髓样树突状细胞和BDCA2⁺浆细胞样树突状细胞的募集/激活增加,也就是使TME从炎症向可能支持抗癌免疫的成熟髓系群体转变。以上皮性卵巢癌为例,当小鼠接受普萘洛尔和PD-L1抑制剂的联合治疗时,CD8+T表达上调,即肿瘤中的CD8+T细胞浸润增加。普萘洛尔通过减少干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)的产生,进而减少IFN- γ 介导的PD-L1过表达,协助阻断PD-1/PD-L1通路,恢复免疫细胞活性,显示出对癌症免疫反应的调节,提高了抗肿瘤免疫力[27]。在结直肠癌细胞模型中,普萘洛尔显示出通过降低缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和碳酸酐酶IX的水平来降低肿瘤细胞适应缺氧的能力。此外,普萘洛尔对 β 肾上腺素受体的抑制可增强细胞凋亡,减少线粒体的数量,并降低参与氧化磷酸化的蛋白质的数量(V-ATP5A, IV-COX2, III-UQCRC2, II-SDHB, I-NDUFB8),最终降低癌细胞的转移潜力、活力和增殖力[28]。

3.2.2. $\beta 2$ -AR 阻滞剂

$\beta 2$ -AR在各种人类肿瘤中高度表达,已成为癌症治疗的新型治疗靶点。应激诱导的肾上腺素释放能

够引起 EMT 的激活, 而 $\beta 2$ -AR 的药理学阻断可以抑制肾上腺素诱导的乳腺癌干样性状, 从而抑制肿瘤生长。 β -AR 激活还可以通过激活乳酸脱氢酶/泛素特异性肽酶 28/MYC/SLUG 信号转导轴来促进乳腺癌的生长[20], 以及通过诱导 DNA 损伤来促进肿瘤发展[29]。其中 $\beta 2$ -AR 通过蛋白激酶 A 和 β 抑制蛋白起作用, 触发 DNA 损伤并抑制肿瘤抑制因子 p53 的表达, 因此 $\beta 2$ 受体阻滞剂可以有效阻断这些肿瘤生长和转移进程, 这一效果在动物试验和体外试验中均得到了证实。

3.2.3. $\beta 3$ -AR 阻滞剂

β 肾上腺素能刺激招募和极化巨噬细胞, 从而促进肿瘤进展[30], 基于这一前提的小鼠动物研究发现, $\beta 2$ -AR 和 $\beta 3$ -AR 都在小鼠外周血单核细胞中表达, 但仅 $\beta 3$ -AR 在模拟 TME 的缺氧条件下上调, 并在氧气再暴露后快速下调。SR59230A ($\beta 3$ -AR 阻滞剂)增加了 TME 中的 M1/M2 比率, 此外, SR59230A (而不是普萘洛尔)增加了 N1 细胞的数量, 并降低了中性粒细胞中免疫抑制的标志物精氨酸酶-1 的表达。这在很大程度上证实了中性粒细胞和巨噬细胞的极化受到这两种受体($\beta 2$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体)的影响, 但 $\beta 3$ -AR 具有更大的作用。结论是, $\beta 3$ -AR 阻滞剂通过增加细胞毒性免疫细胞(如 NK 和 CD8 T 细胞)的数量, 以及减少髓源性抑制细胞(Myeloid suppressor cells, MDSC)和 T-reg 细胞亚群, 在调节黑色素瘤免疫耐受方面发挥作用[31]。细胞系实验表明, NA 处理的 A375 黑色素瘤细胞的条件培养基能够诱导巨噬细胞、成纤维细胞、单核细胞和内皮细胞的迁移, 并且这种迁移被 SR59230A 选择性沉默[32]。另外, $\beta 3$ -AR 还通过诱导黑色素瘤和胚胎干细胞中的解偶联蛋白 2 (UPC2)诱导代谢转变, 加速糖酵解并降低线粒体活性。这种 $\beta 3$ -AR/UPC2 信号转导轴导致 ATP 合成显著减少, 线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)增加[33]。

3.2.4. 卡维地洛(同时阻断 β -AR 和 $\alpha 1$ -AR)

癌症对化疗药物临床反应低的主要原因之一正是高度免疫抑制的 TME。肿瘤相关 M2 巨噬细胞(M2-type tumor-associated macrophages, M2-TAM)协调免疫抑制, 促进肿瘤进展。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)在靶向治疗方面显示出巨大的潜力, 因为根据其生物学来源, 它们可以呈现不同的治疗特性, 例如增强靶组织中的积累或调节免疫系统。为研究卡维地洛等药物对靶向治疗的影响, 将 EV 从用透明质酸和卡维地洛预处理的 M1 巨噬细胞(M1-EVs)中分离出来, 所得的调节 M1 EV(MM1-EV)进一步加载多柔比星(MM1-doxorubicin, MM1-DOX), 以评估它们在乳腺癌转移性肿瘤生长小鼠模型中的作用, 结果 MM1-DOX 减小了原发肿瘤的大小和转移, 降低了肿瘤中 M2-TAM (CD163)的表达, 导致细胞凋亡增加, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达降低。此外, M2-TAMs 通过刺激癌细胞中的 TGF- β /MMP-2 信号转导轴来增强原发性 TME 的转移, 在这种情况下, 通过 TME 中的 M1-EV 下调 M2-TAM 是一种有前途的策略, 可以阻断促肿瘤信号, 避免肿瘤生长和转移, M1-EVs 对肿瘤有直接影响, 使免疫调节上调, 总的来说, M1-EVs 增强了 DOX 的抗肿瘤作用, 特别是如果与透明质酸和卡维地洛结合在转移性癌症的动物模型中, 其中的关键环节是降低了肿瘤中 M2-TAM [34]。

4. 讨论

4.1. β 受体阻滞剂上调 TME, 增加相关免疫细胞数量和活性, 协助恶性肿瘤免疫治疗

有效的免疫反应可以根除恶性细胞或损害其表型和功能, 然而, 癌细胞已经进化出多种机制, 例如抗原呈递机制的缺陷、阴性调节途径的上调以及免疫抑制细胞群的募集, 逃避免疫监视, 导致免疫细胞的效应功能受阻和抗肿瘤免疫反应的消除[35]。肿瘤细胞在许多肿瘤类型中都表达 β -AR, 这可以影响细胞内信号传导, 参与细胞复制、炎症、血管生成、细胞凋亡、细胞运动、DNA 损伤修复和免疫反应。已

知 β 肾上腺素能和阿片能神经系统活动升高引起的身体压力增加会促进癌症进展。用去甲肾上腺素治疗正常支气管上皮细胞导致受体酪氨酸激酶的激活增加, 并导致细胞转化[36], 这种作用可以被添加 β 受体阻滞剂普萘洛尔或阿替洛尔阻断。近年来的研究揭示了 β 受体阻滞剂通过多种机制来改善恶性肿瘤的治疗和预后, 除了已知的抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和肿瘤组织中血管形成, 最重要的是增强基于 PD-1/PD-L1 等免疫疗法的抗肿瘤活性。在常用的几类药物中, 普萘洛尔、 β_2 -AR 阻滞剂、 β_3 -AR 阻滞剂、卡维地洛等分别表现出了不同程度的抗肿瘤活性, 其中普萘洛尔和 β_3 -AR 阻滞剂的表现较为突出。

4.2. 其他机制

4.2.1. 协助放疗

同步放疗是局部晚期非小细胞肺癌患者的标准治疗方法, 在相关试验中添加普萘洛尔可增强体外克隆形成测定中辐射和顺铂的作用[37]。与单独接受放疗治疗的细胞相比, 用普萘洛尔联合放疗治疗的肿瘤细胞磷酸化 γ H2AX (双链 DNA 断裂的标志物) 水平升高, 这表明 β -AR 阻断可能损害 DNA 双链断裂修复。相关的临床数据也支持其对患者生存率等的改善效果[38]。同时, 对肺癌细胞的研究发现尼古丁和/或脑源性神经营养因子治疗可增加细胞活力并增强顺铂耐药性, 而普萘洛尔治疗则发现相反的效果, 即降低肿瘤细胞对顺铂的耐药性[39]。

化疗药物曲贝替定亦具有免疫调节作用, 基于这一前提, 宫颈癌和卵巢癌细胞系在去甲肾上腺素刺激下, 普萘洛尔增强曲贝替定疗效, 通过参与线粒体、ERK 1/2 激活和增加诱导 COX-2 进一步诱导细胞凋亡。值得注意的是, 曲贝替定和普萘洛尔影响了宫颈癌和卵巢癌细胞系中 PD-1 的表达, 并且两种药物的联合抵消了由 β -AR 激活引起的曲贝替定耐药性[40]。

4.2.2. 降低 β_3 -AR 的抗氧化活性

β -AR 在儿茶酚胺介导的广泛生理反应中起重要作用。体外和体内数据表明, β_3 -AR 通过激活促生存因子在不同细胞中充当抗氧化剂, 并且选择性拮抗剂对它们的抑制可能是一种通过提高细胞内 ROS 浓度和激活凋亡途径来抵消肿瘤进展的新策略。此外, β_3 -AR 拮抗作用抑制 NO 的产生, 从而减少黑色素瘤细胞中的血管生成开关。值得关注的是 SR59230A 表现出强烈的降低癌细胞活力的作用, 这种降低抗氧化活性的作用途径提供了一种新的治疗癌症的策略[41]。

4.2.3. 与神经系统相互作用

自主神经系统和躯体感觉神经系统调节免疫细胞的发育和部署, 具有影响造血以及启动、迁移和细胞因子产生的广泛功能。反过来, 特定的免疫细胞亚群有助于稳态神经回路, 例如控制新陈代谢、高血压和炎症反射的神经回路[42]。自主神经纤维末端与淋巴器官, 在多种疾病(包括癌症)中具有重要的免疫调节作用[43]。然而, 交感神经纤维和副交感神经纤维也可以终止于肿瘤组织, 从而对癌细胞产生直接调节作用[44]。

4.3. β 受体阻滞剂在不同类型肿瘤中有作用差异

β 受体阻滞剂对免疫治疗起协助作用基于肿瘤对 CPI 治疗产生反应, 免疫治疗在不同类型的恶性肿瘤免疫治疗中表现不一, 这可能与免疫微环境的组织特异性相关, 比如脑肿瘤和葡萄膜黑色素瘤浸润免疫细胞最少, 且巨噬细胞为主, 超过了淋巴细胞和 NK 细胞, 对 ICI 耐药, 而肺腺癌、头颈部鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤有最多的免疫细胞浸润, 对免疫治疗有较好的响应, 理论上联合使用 β 受体阻滞剂也能取得较好的反响。从临床实际效果来看, 在黑色素瘤, 头颈部鳞状细胞癌, 非小细胞肺癌, 乳腺癌, 膀胱癌, 尿路上皮癌, 卵巢癌中, 肿瘤中高密度 CD8+T 细胞和记忆性 T 细胞与 Th1 免疫反应和提高整体

生存率和无病生存成正相关。

5. 总结

β 受体阻滞剂作为一类传统的心血管药物,在恶性肿瘤免疫治疗上又展现出了新的潜力,大量研究表明 β 受体阻滞剂作用于TME,增加免疫细胞浸润数量,从而增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力,这些研究提供了一种新的思路,在肿瘤的免疫治疗疗程中适当加入 β 受体阻滞剂,不过当下大部分研究还在动物试验及体外试验阶段,临床试验尚需进一步探索,关于药物类型和剂量的研究也还不明确。深入研究 β 受体阻滞剂的功能和作用对肿瘤性疾病诊断及预后评估具有重要意义,可为肿瘤治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Gao, Y., Wang, R., Jiang, J., Hu, Y., Li, H. and Wang, Y. (2023) ACEI/ARB and β -Blocker Therapies for Preventing Cardiotoxicity of Antineoplastic Agents in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Failure Reviews*, **28**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10328-z>
- [2] Chen, D., Xing, W., Hong, J., Wang, M., Huang, Y., Zhu, C., et al. (2012) The β_2 -Adrenergic Receptor Is a Potential Prognostic Biomarker for Human Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 3556-3565. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2396-1>
- [3] Shang, Z.J., Liu, K. and Liang, D.F. (2009) Expression of β_2 -Adrenergic Receptor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **38**, 371-376. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00691.x>
- [4] Gales, L., Forsea, L., Mitrea, D., Stefanica, I., Stanculescu, I., Mitrica, R., et al. (2022) Antidiabetics, Anthelmintics, Statins, and β -Blockers as Co-Adjuvant Drugs in Cancer Therapy. *Medicina*, **58**, Article No. 1239. <https://doi.org/10.3390/medicina58091239>
- [5] Gottschau, M., Bens, A., Friis, S., Cronin-Fenton, D., Aalborg, G.L., Jensen, M., et al. (2022) Use of β -Blockers and Risk of Contralateral Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **150**, 1619-1626. <https://doi.org/10.1002/ijc.33923>
- [6] Caparica, R., Bruzzzone, M., Agostinetti, E., De Angelis, C., Fède, Â., Ceppi, M., et al. (2021) β -Blockers in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESMO Open*, **6**, Article ID: 100066. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100066>
- [7] Scott, O.W., Tin Tin, S., Elwood, J.M., Cavadino, A., Habel, L.A., Kuper-Hommel, M., et al. (2022) Post-Diagnostic β Blocker Use and Breast Cancer-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **193**, 225-235. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06528-0>
- [8] Hiller, J.G., Cole, S.W., Crone, E.M., Byrne, D.J., Shackelford, D.M., Pang, J.B., et al. (2020) Preoperative β -Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1803-1811. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2641>
- [9] Murugan, S., Rousseau, B. and Sarkar, D.K. (2021) β_2 Adrenergic Receptor Antagonist Propranolol and Opioidergic Receptor Antagonist Naltrexone Produce Synergistic Effects on Breast Cancer Growth Prevention by Acting on Cancer Cells and Immune Environment in a Preclinical Model of Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 4858. <https://doi.org/10.3390/cancers13194858>
- [10] Wen, Z., Gao, S., Gong, T., Jiang, Y., Zhang, J., Zhao, Y., et al. (2021) Post-Diagnostic β Blocker Use and Prognosis of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11 Cohort Studies with 20,274 Patients. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 665617. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.665617>
- [11] Huang, T., Townsend, M.K., Dood, R.L., Sood, A.K. and Tworoger, S.S. (2021) Antihypertensive Medication Use and Ovarian Cancer Survival. *Gynecologic Oncology*, **163**, 342-347. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.09.009>
- [12] Zhang, Y., Song, M., Chan, A.T., Meyerhardt, J.A., Willett, W.C. and Giovannucci, E.L. (2022) Long-Term Use of Antihypertensive Medications, Hypertension and Colorectal Cancer Risk and Mortality: A Prospective Cohort Study. *British Journal of Cancer*, **127**, 1974-1982. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01975-4>
- [13] Ahl, R., Matthiessen, P., Sjölin, G., Cao, Y., Wallin, G., Ljungqvist, O., et al. (2020) Effects of β -Blocker Therapy on Mortality after Elective Colon Cancer Surgery: A Swedish Nationwide Cohort Study. *BMJ Open*, **10**, e036164. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036164>
- [14] Hu, J., Chen, C., Lu, R., Zhang, Y., Wang, Y., Hu, Q., et al. (2021) β -Adrenergic Receptor Inhibitor and Oncolytic Herpesvirus Combination Therapy Shows Enhanced Antitumoral and Antiangiogenic Effects on Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 735278. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.735278>
- [15] Haldar, R., Ricon-Becker, I., Radin, A., Gutman, M., Cole, S.W., Zmora, O., et al. (2020) Perioperative COX2 and β -

- Adrenergic Blockade Improves Biomarkers of Tumor Metastasis, Immunity, and Inflammation in Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer*, **126**, 3991-4001. <https://doi.org/10.1002/cncr.32950>
- [16] Nilsson, M.B., Sun, H., Diao, L., Tong, P., Liu, D., Li, L., *et al.* (2017) Stress Hormones Promote EGFR Inhibitor Resistance in NSCLC: Implications for Combinations with β -Blockers. *Science Translational Medicine*, **9**, eaao4307. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4307>
 - [17] Nilsson, M.B., Le, X. and Heymach, J.V. (2019) β -Adrenergic Signaling in Lung Cancer: A Potential Role for β -Blockers. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **15**, 27-36. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09891-w>
 - [18] Du, P., Zeng, H., Xiao, Y., Zhao, Y., Zheng, B., Deng, Y., *et al.* (2020) Chronic Stress Promotes EMT-Mediated Metastasis through Activation of STAT3 Signaling Pathway by miR-337-3p in Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 761. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02981-1>
 - [19] Ouyang, X., Zhu, Z., Yang, C., *et al.* (2019) Epinephrine Increases Malignancy of Breast Cancer through p38 MAPK Signaling Path-Way in Depressive Disorders. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 1932-1946.
 - [20] Cui, B., Luo, Y., Tian, P., Peng, F., Lu, J., Yang, Y., *et al.* (2019) Stress-Induced Epinephrine Enhances Lactate Dehydrogenase A and Promotes Breast Cancer Stem-Like Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1030-1046. <https://doi.org/10.1172/jci121685>
 - [21] Silva, D., Quintas, C., Gonçalves, J. and Fresco, P. (2022) Contribution of Adrenergic Mechanisms for the Stress-Induced Breast Cancer Carcinogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, **237**, 2107-2127. <https://doi.org/10.1002/jcp.30707>
 - [22] Maestroni, G.J.M. (2019) Adrenergic Modulation of Hematopoiesis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **15**, 82-92. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09840-7>
 - [23] Pon, C.K., Lane, J.R., Sloan, E.K. and Halls, M.L. (2015) The β_2 -adrenoceptor Activates a Positive Camp-Calcium Feedforward Loop to Drive Breast Cancer Cell Invasion. *The FASEB Journal*, **30**, 1144-1154. <https://doi.org/10.1096/fj.15-277798>
 - [24] Park, P.G., Merryman, J., Orloff, M., *et al.* (1995) β -Adrenergic Mitogenic Signal Transduction in Peripheral Lung Adenocarcinoma: Implications for Individuals with Preexisting Chronic Lung Disease. *Cancer Research*, **55**, 3504-3508.
 - [25] Kang, Y., Nagaraja, A.S., Armaiz-Pena, G.N., Dorniak, P.L., Hu, W., Rupaimoole, R., *et al.* (2016) Adrenergic Stimulation of DUSP1 Impairs Chemotherapy Response in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 1713-1724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1275>
 - [26] Porcelli, L., Garofoli, M., Di Fonte, R., Fucci, L., Volpicella, M., Strippoli, S., *et al.* (2020) The β -Adrenergic Receptor Antagonist Propranolol Offsets Resistance Mechanisms to Chemotherapeutics in Diverse Sarcoma Subtypes: A Pilot Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 10465. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67342-6>
 - [27] Falcinelli, M., Al-Hity, G., Baron, S., Mampay, M., Allen, M.C., Samuels, M., *et al.* (2023) Propranolol Reduces IFN- γ Driven PD-L1 Immunosuppression and Improves Anti-Tumour Immunity in Ovarian Cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, **110**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.02.011>
 - [28] Barathova, M., Grossmannova, K., Belvoncikova, P., Kubasova, V., Simko, V., Skubla, R., *et al.* (2020) Impairment of Hypoxia-Induced CA IX by β -Blocker Propranolol—Impact on Progression and Metastatic Potential of Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8760. <https://doi.org/10.3390/ijms21228760>
 - [29] Hara, M.R., Kovacs, J.J., Whalen, E.J., Rajagopal, S., Strachan, R.T., Grant, W., *et al.* (2011) A Stress Response Pathway Regulates DNA Damage through β_2 -Adrenoreceptors and β -Arrestin-1. *Nature*, **477**, 349-353. <https://doi.org/10.1038/nature10368>
 - [30] Dal Monte, M., Casini, G., Filippi, L., Nicchia, G.P., Svelto, M. and Bagnoli, P. (2013) Functional Involvement of β_3 -Adrenergic Receptors in Melanoma Growth and Vascularization. *Journal of Molecular Medicine*, **91**, 1407-1419. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1073-6>
 - [31] Calvani, M., Bruno, G., Dal Monte, M., Nassini, R., Fontani, F., Casini, A., *et al.* (2019) β_3 -Adrenoceptor as a Potential Immuno-Suppressor Agent in Melanoma. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 2509-2524. <https://doi.org/10.1111/bph.14660>
 - [32] Dal Monte, M., Calvani, M., Cammalleri, M., Favre, C., Filippi, L. and Bagnoli, P. (2018) β -Adrenoceptors as Drug Targets in Melanoma: Novel Preclinical Evidence for a Role of β_3 -Adrenoceptors. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 2496-2508. <https://doi.org/10.1111/bph.14552>
 - [33] De Giorgi, V., Geppetti, P., Lupi, C. and Benemei, S. (2019) The Role of β -Blockers in Melanoma. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **15**, 17-26. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09876-9>
 - [34] Jorquera-Cordero, C., Lara, P., Cruz, L.J., Schomann, T., van Hofslot, A., de Carvalho, T.G., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles from M1-Polarized Macrophages Combined with Hyaluronic Acid and a β -Blocker Potentiate Doxorubicin's Antitumor Activity by Downregulating Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer. *Pharmaceutics*, **14**, Article No. 1068. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051068>

- [35] Khong, H.T. and Restifo, N.P. (2002) Natural Selection of Tumor Variants in the Generation of “Tumor Escape” Phenotypes. *Nature Immunology*, **3**, 999-1005. <https://doi.org/10.1038/ni1102-999>
- [36] Jang, H., Boo, H., Lee, H.J., Min, H. and Lee, H. (2016) Chronic Stress Facilitates Lung Tumorigenesis by Promoting Exocytosis of IGF2 in Lung Epithelial Cells. *Cancer Research*, **76**, 6607-6619. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-0990>
- [37] Chaudhary, K.R., Yan, S.X., Heilbroner, S.P., Sonett, J.R., Stoopler, M.B., Shu, C., *et al.* (2019) Effects of β -Adrenergic Antagonists on Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 575. <https://doi.org/10.3390/jcm8050575>
- [38] Wang, H.M., Liao, Z.X., Komaki, R., Welsh, J.W., O'Reilly, M.S., Chang, J.Y., *et al.* (2013) Improved Survival Outcomes with the Incidental Use of β -Blockers among Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Definitive Radiation Therapy. *Annals of Oncology*, **24**, 1312-1319. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds616>
- [39] Ray, R., Al Khashali, H., Haddad, B., Wareham, J., Coleman, K., Alomari, D., *et al.* (2022) Regulation of Cisplatin Resistance in Lung Cancer Cells by Nicotine, BDNF, and a β -Adrenergic Receptor Blocker. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 12829. <https://doi.org/10.3390/ijms232112829>
- [40] Di Fonte, R., Strippoli, S., Garofoli, M., Cormio, G., Serrati, S., Loizzi, V., *et al.* (2023) Cervical Cancer Benefits from Trabectedin Combination with the β -Blocker Propranolol: *In Vitro* and *Ex Vivo* Evaluations in Patient-Derived Organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1178316. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1178316>
- [41] Calvani, M., Subbiani, A., Vignoli, M. and Favre, C. (2019) Spotlight on ROS and β 3-Adrenoreceptors Fighting in Cancer Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 6346529. <https://doi.org/10.1155/2019/6346529>
- [42] Ordoñas-Montanes, J., Rakoff-Nahoum, S., Huang, S., Riols-Blanco, L., Barreiro, O. and von Andrian, U.H. (2015) The Regulation of Immunological Processes by Peripheral Neurons in Homeostasis and Disease. *Trends in Immunology*, **36**, 578-604. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.007>
- [43] Zhang, S.H., Shurin, G.V., Khosravi, H., Kazi, R., Kruglov, O., Shurin, M.R., *et al.* (2019) Immunomodulation by Schwann Cells in Disease. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 245-253. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02424-7>
- [44] Restaino, A.C. and Vermeer, P.D. (2021) Neural Regulations of the Tumor Microenvironment. *FASEB BioAdvances*, **4**, 29-42. <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00066>