

# 手术应激促进肿瘤转移复发机制及潜在治疗策略的研究进展



乞超<sup>1</sup>, 刘子龙<sup>2</sup>

1. 武汉市第一医院药学部 (武汉 430022)
2. 华中科技大学同济医学院法医学系 (武汉 430030)

**【摘要】**手术应激是促进肿瘤转移复发的关键因素之一, 针对手术应激促进肿瘤转移复发的机制采取相应的治疗策略对改善肿瘤患者术后预后具有重要意义。本文对循环肿瘤细胞的脱落及定植、术后免疫微环境改变、术后机体内分泌激素水平变化等可能影响手术应激诱导肿瘤转移复发的机制进行总结, 并概述术后机体激素水平和细胞因子调控、免疫治疗、肿瘤疫苗等相关的治疗策略, 以期为肿瘤术后的转移复发的治疗提供参考。

**【关键词】**手术应激; 肿瘤; 复发; 转移; 治疗策略

**【中图分类号】**R 730.7 **【文献标识码】**A

## Research progress on the mechanism and potential treatment strategies of surgical stress promotes tumor recurrence and metastasis

QI Chao<sup>1</sup>, LIU Zilong<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, China

2. Department of Forensic Medicine, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: QI Chao, Email: chaoqiq@163.com

**【Abstract】**Surgical stress is one of the key factors that promote tumor metastasis and recurrence. Adopting corresponding treatment strategies based on the mechanism of surgical stress promoting tumor metastasis and recurrence is of great significance for improving the postoperative prognosis of tumor patients. This article summarized the mechanisms that may affect surgical stress-induced tumor metastasis and recurrences, such as shedding and colonization of circulating tumor cells, changes in postoperative immune microenvironment and postoperative endocrine hormone levels. It also outlined the treatment strategies related to postoperative hormone levels and cytokine regulation, immunotherapy, and tumor vaccines to provide references for the treatment of tumor metastasis and recurrence after surgery.

**【Keywords】**Surgical stress; Tumor; Recurrence; Metastasis; Treatment strategies

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406100

基金项目: 武汉市科技局知识创新专项 (2023020201010181); 湖北省中医药管理局 2023~2024 年度中医药科研项目 (ZY2023Q018)

通信作者: 乞超, 博士, 助理研究员, Email: chaoqiq@163.com

恶性肿瘤是危害人类健康的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织统计,在全球范围内,实体瘤是第二大死因,其主要包括肺癌、肝癌、结直肠癌、胃癌及乳腺癌。对于大多数实体肿瘤,手术切除是最主要的治疗手段,但行肿瘤切除术患者的5年复发率仍较高,且可能会对一线治疗产生显著耐药性<sup>[2]</sup>,例如,有研究数据显示20%~50%接受手术切除的早期肺腺癌患者会出现转移或复发灶<sup>[3]</sup>。自1913年临床首次观察到手术影响肿瘤转移现象以来,越来越多的研究表明在围手术期的诸多因素中,手术应激是促进肿瘤转移复发的关键因素之一,其诱导的肿瘤转移复发可能与循环肿瘤细胞的脱落、转移及定植<sup>[4]</sup>、机体的免疫抑制<sup>[5]</sup>、术后机体内分泌激素水平的改变<sup>[6]</sup>等因素有关。基于现有发病机制,目前已有研究尝试通过调控术后机体激素水平以及免疫微环境两个方面对手术应激促进肿瘤转移复发进行干预。本研究对手术应激促进术后肿瘤转移复发的机制和治疗策略进行概述,以期对肿瘤术后的转移复发的预防和治疗提供参考。

## 1 手术应激促进肿瘤转移复发的相关机制

当行手术切除肿瘤后,机体会产生包括神经、炎症和促血管生成等一系列病理生理反应,这些反应既可促进伤口愈合,同时也会促进肿瘤的转移复发<sup>[3]</sup>。手术切除促进肿瘤转移复发的机制是多方面的,目前的主流观点包括以下四个方面。

### 1.1 循环肿瘤细胞

在手术切除过程中,会有少量肿瘤细胞脱落进入血管和淋巴循环,这类细胞被称为循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞进入循环系统后,需抵抗宿主免疫系统的杀伤,存活下来的肿瘤细胞会通过循环系统到达血供丰富的部位定植、存活、增殖成为新的转移灶。虽然肿瘤细胞进入循环后在免疫系统的自主防御下很难形成转移灶,但手术切除引发的炎症反应和内皮细胞损伤可能会导致肿瘤细胞间质压力失调,形成间质水肿。同时,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、前列腺素和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等淋巴管生成相关因子也会受此影响,表达上调<sup>[8]</sup>,从而促使淋巴管生成

增多,导致循环肿瘤细胞通过淋巴结转移,形成转移灶<sup>[9]</sup>。已有研究报道部分结直肠癌、胰腺癌或卵巢癌患者在接受腹腔镜手术切除后,体内CTCs数量显著增加<sup>[10-11]</sup>,术后数年内即出现体腔扩散<sup>[12]</sup>。有研究显示,CTCs的数量与其预后具有一定的负相关性,即CTCs越多,肿瘤复发可能性显著上升,患者预后越差<sup>[13-14]</sup>。综上所述,肿瘤切除过程中,部分肿瘤细胞脱落进入淋巴及血液循环,形成CTCs,在炎症等微环境下,CTCs可能会逃避免疫系统的识别形成转移灶。

### 1.2 免疫微环境

除产生的CTCs外,肿瘤切除后免疫微环境的改变也是影响肿瘤转移复发的关键因素之一,肿瘤可以通过调控相关信号通路,促进周围血管生成,诱导免疫耐受改善其生存的免疫微环境,同时免疫微环境中的免疫细胞可通过释放各类细胞因子影响肿瘤细胞增殖和发育。Stephen Paget提出的肿瘤转移过程“种子与土壤”学说被认为是解释肿瘤微环境影响肿瘤转移的关键理论之一<sup>[15]</sup>。具体而言,肿瘤微环境是由不同种类的细胞和炎性介质以及细胞外基质组成。其中肿瘤相关成纤维细胞、血管内皮细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞及T细胞等多种免疫细胞是其主要组成部分。当肿瘤被手术切除后,伤口处炎性细胞的浸润增加,分泌的炎性因子增多,进而招募更多的炎性细胞至伤口处,招募的炎性细胞会分泌VEGF和基质金属蛋白酶等细胞因子,刺激休眠肿瘤组织内的血管和淋巴管,使其增殖,导致肿瘤的复发<sup>[16]</sup>,同时释放如白介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子,使肿瘤微环境中的内皮细胞受损,为肿瘤的转移创造理想的生态环境<sup>[17]</sup>。

在细胞层面,手术引起的细胞死亡导致多种细胞因子释放,刺激免疫细胞触发炎症反应通路,最终导致的免疫抑制也是影响术后肿瘤转移的因素之一。已有研究表明,细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)、NK细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)等介导的细胞免疫在机体免疫调控中起关键性作用。在外科创伤后T细胞功能发生障碍,细胞膜受体表达减少,无法识别抗原,导

致宿主防御能力降低。此外,具有肿瘤免疫功能的 CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 及调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 参与了术后免疫调控<sup>[18-19]</sup>。其中 CD8<sup>+</sup>T 在术后面对肿瘤相关抗原时增殖能力显著降低。在肿瘤切除后,机体会出现免疫抑制现象,辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) / 辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 的平衡状态发生改变, Th2 类细胞分泌的具有免疫抑制功能的细胞因子增加,促使肿瘤细胞发生转移。再者, Treg 可通过分泌 IL-10、TGF- $\beta$  和 IL-35 等免疫抑制性细胞因子、颗粒酶和穿孔素,干扰效应 T 细胞的代谢,抑制其生长竞争性,使机体在肿瘤切除术后处于免疫抑制的环境,最终影响肿瘤的转移复发<sup>[20]</sup>。

除 T 细胞外, NK 细胞可通过穿孔素、颗粒酶和死亡受体途径识别并杀伤肿瘤细胞,并通过分泌细胞因子和产生细胞毒素增强机体的免疫应答<sup>[21]</sup>,但 NK 细胞在肿瘤切除术后,产生细胞毒素的功能显著降低,且在前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎性介质的影响下,肿瘤细胞会通过脱落细胞表面的配体逃避包括 NK 细胞在内的免疫细胞的识别<sup>[22]</sup>,抵达远隔部位形成转移灶。有研究者通过动物实验验证了 NK 细胞减少可显著增加肿瘤细胞在肺内的滞留率及转移灶数量<sup>[23]</sup>。此外,类似于 M2 型巨噬细胞的 TAMs 被报道也可促进肿瘤细胞免疫逃逸,抵消化疗的治疗效果,其机制可能与葡萄糖的高摄取有关<sup>[24]</sup>。综上所述,肿瘤切除术后的免疫抑制已在实验动物层面被证明会增加肿瘤转移的发生率<sup>[25]</sup>,并与肿瘤复发及死亡率呈正相关<sup>[26]</sup>。

### 1.3 激素水平

手术造成的组织损伤、麻醉、体温过低、禁食以及围手术期患者焦虑和恐惧可能会导致交感神经被激活<sup>[27-28]</sup>,引起神经信号传导增加,导致腺体分泌肾上腺素和去甲肾上腺素,通过作用于  $\beta$ -肾上腺能受体,改变肿瘤微环境,最终促进肿瘤的转移和复发<sup>[29]</sup>。

此外,术后儿茶酚胺和前列腺素水平的升高也有助于肿瘤远隔转移<sup>[30-31]</sup>。具体而言,术后交感神经系统被激活,会上调循环内儿茶酚胺水平<sup>[23]</sup>,进一步促进肿瘤处淋巴管的收缩,增加淋巴管的通过量<sup>[32]</sup>,术中脱落的肿瘤细胞通过淋巴管转移至远隔部位形成转移灶。除儿茶酚胺外,术后的组织创伤会直接诱导局部的前列腺素释

放,这不仅激活了原有静止的肿瘤干细胞使其快速增殖<sup>[33]</sup>,而且促使非肿瘤干细胞向肿瘤干细胞转化<sup>[28]</sup>,导致肿瘤干细胞数量增加,肿瘤复发风险升高。

### 1.4 其他因素

除上述影响因素之外,麻醉<sup>[34]</sup>、输血<sup>[35]</sup>等因素也可能对术后肿瘤的转移复发产生影响。如麻醉药物七氟醚—芬太尼可能会抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性,从而增强术中的免疫抑制,促进肿瘤的转移复发<sup>[36]</sup>。相较于全身麻醉和大量使用阿片类药物,局部麻醉对肿瘤的复发影响较小<sup>[37]</sup>。除麻醉外,输血也已经被证明可以通过促进 PGE2 的生成引发机体免疫抑制,从而抑制 NK 细胞活性,导致肿瘤细胞的免疫逃逸,形成转移灶<sup>[38]</sup>。

## 2 手术应激促进肿瘤转移复发的潜在治疗策略

现有实验及临床研究已表明手术应激可能会通过循环肿瘤细胞、炎症、激素水平改变及机体免疫抑制促进肿瘤的转移复发。基于上述发病机制,目前已有研究者尝试对使用环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 抑制剂、 $\beta$ -肾上腺素受体阻断剂以调控术后机体的激素水平,以及使用干扰素  $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 和 IL-2、免疫检查点抑制剂程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 和程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、免疫疫苗等方式改善术后免疫微环境等治疗策略进行了探索。

### 2.1 COX抑制剂和 $\beta$ -肾上腺素受体阻断剂

肿瘤切除术后,体内儿茶酚胺和(或)前列腺素水平的升高增加了肿瘤转移复发的风险,因此通过 COX 抑制剂和  $\beta$ -肾上腺素受体阻断剂抑制其升高可能是抑制术后肿瘤转移复发的潜在治疗方案。针对上述观点有临床回顾性研究表明,在术后第一年使用低剂量的 COX 抑制剂—阿司匹林能够显著提高胃癌和食管癌患者的 5 年生存率,但仅对低分期的非播散性恶性肿瘤患者有效<sup>[39]</sup>。在 I 期、II 期原发乳腺癌中,术前 2~4 周使用 COX-2 抑制剂可增加肿瘤细胞的凋亡<sup>[40]</sup>。此外,在一项前列腺癌的研究中,使用 COX-2 抑制剂塞来昔布可通过调控肿瘤组织中微血管的密度及血管生成抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[41]</sup>。另有实验研究表明,使用非选择性的 COX 抑制剂酮咯酸,能够



显著延长多种肿瘤手术切除后小鼠的生存期<sup>[42]</sup>。

除 COX 抑制剂外,  $\beta$ - 肾上腺素受体阻断剂也被认为是抑制术后肿瘤转移的潜在治疗药物之一。有临床回顾性研究表明, 使用选择性的  $\beta$ - 肾上腺素受体阻断剂普萘洛尔能够显著改善乳腺癌患者的预后<sup>[43]</sup>。此外, 一项前瞻性非随机研究发现, 普萘洛尔 (每日 80 mg) 用于黑色素瘤切除术后的辅助治疗, 可使黑色素瘤复发率降低 80%<sup>[44]</sup>。除单独用药外, 也有临床研究表明普萘洛尔联合 COX-2 抑制剂可以显著降低乳腺癌患者的转移和复发<sup>[45]</sup>。

## 2.2 细胞因子

目前已有各种人工细胞及细胞因子在实验阶段被证明可以降低术后肿瘤复发的概率。例如, 经人工改造的 NK 细胞、B 细胞和 DC 细胞、Toll 样受体-9 激动剂及 CpG 寡脱氧核苷酸在临床前研究中取得了较好的治疗效果, 被证明可以抑制术后肿瘤的转移<sup>[46]</sup>。其中, 人工合成的 Toll 样受体激动剂主要通过刺激 NK 细胞, 使其快速增殖并发挥功效, 从而显著抑制肿瘤扩散。此外, 人工合成的 Toll 样受体激动剂可以增强 Th1 细胞的免疫功能, 使血浆中 IL-15、IL-6 和 IFN- $\gamma$  水平升高, 对机体产生的副作用较小<sup>[47]</sup>。此外, 有研究表明术前使用 IFN- $\alpha$  和 IL-2 可降低 NK 细胞的免疫抑制, 改善结直肠癌和转移性肝癌患者的预后, 且机体对于 IL-2 的耐受性良好, 不良反应较少, 值得深入研究。

## 2.3 免疫治疗

除放化疗外, 肿瘤免疫治疗是一种新兴的治疗方式, 主要通过增强抗原递呈细胞和 T 细胞对肿瘤抗原的识别, 缓解免疫细胞的抑制作用, 促进抗肿瘤免疫应答<sup>[48]</sup>。免疫检查点抑制剂是一种目前被广泛研究及应用的肿瘤免疫治疗药物, 主要通过缓解肿瘤对 T 细胞的抑制作用, 诱导 T 细胞的活化、增殖和分化, 增强机体的免疫功能, 最终达到杀伤肿瘤的目的<sup>[49]</sup>。PD-1 和 PD-L1 可通过阻断肿瘤的免疫抑制, 使免疫系统中的 T 细胞重新活化, 改善肿瘤切除后的免疫耐受, 以此杀伤肿瘤。目前, 在临床试验中, PD-1 被证明与酪氨酸激酶抑制剂联用可以通过增强患者的免疫功能有效提高肝癌患者术后的生存率, 且安全性较好<sup>[50]</sup>。此外, PD-1/PD-L1 单独或者和其他免疫检查点抑制剂联合应用于非小细胞肺癌脑转移的治疗, 阶段性结果表明 PD-1/PD-L1 对于晚

期非小细胞肺癌患者中枢神经症状的控制具有重要作用<sup>[51]</sup>。

另外, 胸腺法新是一种由多种氨基酸组成的多肽, 是临床较为常用的一种免疫系统调节剂, 主要被应用于治疗慢性乙型肝炎。近年来, 随着肿瘤的免疫治疗被广泛推广, 胸腺法新也正被尝试应用于临床肿瘤的免疫治疗。有临床研究表明经胸腺法新治疗后, 行结直肠癌切除术的患者体内的 CD4<sup>+</sup> 细胞比例显著高于未经胸腺法新治疗组, 表明胸腺法新可以提高结直肠癌切除后患者机体的免疫功能<sup>[52]</sup>。

除上述免疫制剂外, 中医药近年来也被逐渐应用于肿瘤免疫治疗。如有临床回顾性研究表明行膀胱肿瘤切除术的患者经补中益气汤和小蓟饮子序贯治疗后, 复发率降低, 生存期显著延长<sup>[53]</sup>。此外, 有临床研究表明在行甲状腺肿瘤切除术后, 采用中药方剂可以显著降低患者血清中甲状腺球蛋白水平和肿瘤复发率<sup>[54]</sup>。

## 2.4 肿瘤疫苗

手术引起的免疫抑制是术后肿瘤转移的关键因素之一, 控制术后机体的免疫抑制是降低肿瘤转移复发的另外一种潜在治疗策略。目前, IL-2<sup>[55]</sup>、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)<sup>[56]</sup>、IL-1<sup>[57]</sup> 等免疫调节剂已在动物或人身上显示出可改善肿瘤切除术后的免疫抑制, 但上述免疫抑制剂均属于早期的免疫调节剂, 设计研发并不完善, 具有很大的副作用, 并没有被广泛应用于临床治疗。

随着生物医学的快速发展, 肿瘤疫苗因其精准的靶向性及较小的副作用, 正在被开发作为一种潜在的免疫抑制调控剂应用于术后肿瘤的转移复发<sup>[58]</sup>。目前, 已有研究者利用 GM-CSF、IL-4 和 TNF- $\alpha$  激活 DC 细胞构建了肿瘤疫苗, 将其与细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK) 相结合以此提高疫苗的靶向性, 而后将其应用于行肿瘤切除术的动物模型, 结果表明该肿瘤疫苗可精确制导至瘤内释放 IL-2、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 激活机体的免疫系统, 使其产生抗肿瘤免疫, 杀伤肿瘤<sup>[59]</sup>。

虽然在理论上免疫调节可以适当改善机体的免疫功能, 减少肿瘤的转移复发, 但在临床试验中取得的效果并不显著<sup>[60]</sup>。目前已有研究者将免

疫调节剂、COX 抑制和  $\beta$  受体阻滞剂联合使用治疗术后肿瘤的转移复发, 结果表明相较于单独用药, 联合用药具有更好的治疗效果<sup>[61]</sup>。因此联合治疗可能较单独使用免疫抑制剂具有更好的治疗前景。

### 3 结语

术后肿瘤的转移复发是目前临床亟待解决的难题。针对手术促进肿瘤转移复发的影响因素, 目前已有临床研究通过改变患者术后体内的激素水平及利用功能化细胞因子等措施对其进行干预, 但治疗效果并不明显。因此, 针对该临床现象, 可以探索以下治疗策略: ①患者术后各项指标趋于稳定后, 尽快进行放化疗, 降低体内残余瘤复发的风险; ②在调控患者术后体内激素水平的同时, 给予一定的免疫治疗, 改善患者体内的免疫微环境, 降低免疫抑制发生的概率; ③以放化疗为主, 免疫治疗为辅, 标本兼顾, 杀伤残余瘤, 调控免疫平衡, 抑制术后转移复发。通过精细操作, 放化疗结合免疫治疗等多种疗法相结合的新型治疗策略以降低肿瘤患者术后转移复发概率也将会成为实体瘤标准化治疗模式的关键组成部分。

### 参考文献

- Luo Y, Yin S, Lu J, et al. Tumor microenvironment: a prospective target of natural alkaloids for cancer treatment[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 386. DOI: [10.1186/s12935-021-02085-6](https://doi.org/10.1186/s12935-021-02085-6).
- Seth R, Tai LH, Falls T, et al. Surgical stress promotes the development of cancer metastases by a coagulation-dependent mechanism involving natural killer cells in a murine model[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1): 158–168. DOI: [10.1097/SLA.0b013e31826fcbdb](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826fcbdb).
- Wu CF, Fu JY, Yeh CJ, et al. Recurrence risk factors analysis for stage I non-small cell lung cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(32): e1337. DOI: [10.1097/MD.0000000000001337](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001337).
- Tang F, Tie Y, Lan TX, et al. Surgical treatment of osteosarcoma induced distant pre-metastatic niche in lung to facilitate the colonization of circulating tumor cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2207518. DOI: [10.1002/advs.202207518](https://doi.org/10.1002/advs.202207518).
- Candeias SM, Gaip US. The immune system in cancer prevention, development and therapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(1): 101–107. DOI: [10.2174/1871520615666150824153523](https://doi.org/10.2174/1871520615666150824153523).
- Yang F, Hua Q, Zhu X, et al. Surgical stress induced tumor immune suppressive environment[J]. *Carcinogenesis*, 2024, 45(4): 185–198. DOI: [10.1093/carcin/bgae012](https://doi.org/10.1093/carcin/bgae012).
- Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 404. DOI: [10.1038/s41392-021-00817-8](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8).
- Han Z, Dong Y, Lu J, et al. Role of hypoxia in inhibiting dendritic cells by VEGF signaling in tumor microenvironments: mechanism and application[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(8): 3777–3793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34522449/>.
- Yang X, Zhang Y, Zhang Y, et al. The key role of exosomes on the pre-metastatic niche formation in tumors[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 703640. DOI: [10.3389/fmolb.2021.703640](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.703640).
- Zhong Y, Ma T, Qiao T, et al. Role of phenotypes of circulating tumor cells in the diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7077–7085. DOI: [10.2147/CMAR.S316544](https://doi.org/10.2147/CMAR.S316544).
- Adachi H, Ito H, Sawabata N. Circulating tumor cells and the non-touch isolation technique in surgery for non-small-cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1448. DOI: [10.3390/cancers14061448](https://doi.org/10.3390/cancers14061448).
- Oosterling SJ, van der Bij GJ, van Egmond M, et al. Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma[J]. *Eur J of Surg Onc*, 2005, 31(1): 29–37. DOI: [10.1016/j.ejso.2004.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.10.005).
- Wang L, Li Y, Xu J, et al. Quantified postsurgical small cell size CTCs and EpCAM<sup>+</sup> circulating tumor stem cells with cytogenetic abnormalities in hepatocellular carcinoma patients determine cancer relapse[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 99–107. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.004).
- Liu X, Taftaf R, Kawaguchi M, et al. Homophilic CD44 interactions mediate tumor cell aggregation and polyclonal metastasis in patient-derived breast cancer models[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 96–113. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-18-0065](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0065).
- Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the

- 'seed and soil' theory of metastatic dissemination[J]. *Clin Exp Med*, 2006, 6(4): 145–149. DOI: [10.1007/s10238-006-0117-4](https://doi.org/10.1007/s10238-006-0117-4).
- 16 Badodekar N, Sharma A, Patil V, et al. Angiogenesis induction in breast cancer: a paracrine paradigm[J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(7): 860–873. DOI: [10.1002/cbf.3663](https://doi.org/10.1002/cbf.3663).
- 17 Hiller JG, Perry NJ, Pouligiannis G, et al. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 205–218. DOI: [10.1038/nrclinonc.2017.194](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194).
- 18 Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses[J]. *J Anesth*, 2008, 22(3): 263–277. DOI: [10.1007/s00540-008-0626-2](https://doi.org/10.1007/s00540-008-0626-2).
- 19 Zhou L, Li Y, Li X, et al. Propranolol attenuates surgical stress-induced elevation of the regulatory T cell response in patients undergoing radical mastectomy[J]. *J Immunol*, 2016; 3460–3469. DOI: [10.4049/jimmunol.1501677](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501677).
- 20 Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression—implications for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 356–371. DOI: [10.1038/s41571-019-0175-7](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7).
- 21 Papak I, Chruściel E, Dziubek K, et al. What inhibits natural killers' performance in tumour[J]. *Int J of Mol Sci*, 2022, 23(13): 7030. DOI: [10.3390/ijms23137030](https://doi.org/10.3390/ijms23137030).
- 22 Ogasawara M, Yamasaki-Yashiki S, Hamada M, et al. Betulin attenuates TGF- $\beta$ 1-and PGE<sub>2</sub>-mediated inhibition of NK cell activity to suppress tumor progression and metastasis in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(3): 339–353. DOI: [10.1248/bpb.b21-00921](https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00921).
- 23 Goldfarb Y, Sorski L, Benish M, et al. Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4): 798–810. DOI: [10.1097/SLA.0b013e318211d7b5](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318211d7b5).
- 24 Shi Q, Shen Q, Liu Y, et al. Increased glucose metabolism in TAMs fuels O-GlcNAcylation of lysosomal cathepsin B to promote cancer metastasis and chemoresistance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1207–1222. e10. DOI: [10.1016/j.ccell.2022.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.012).
- 25 Tang F, Tie Y, Tu C, et al. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: recent advances and the potential therapies[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1): 199–223. DOI: [10.1002/ctm2.24](https://doi.org/10.1002/ctm2.24).
- 26 Longhini F, Bruni A, Garofalo E, et al. Anesthetic strategies in oncological surgery: not only a simple sleep, but also impact on immunosuppression and cancer recurrence[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 931–940. DOI: [10.2147/CMAR.S237224](https://doi.org/10.2147/CMAR.S237224).
- 27 Desborough JP. The stress response to trauma and surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85(1): 109–117. DOI: [10.1093/bja/85.1.109](https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109).
- 28 Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(3): 403–410. DOI: [10.1097/00000542-200603000-00005](https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00005).
- 29 Conceição F, Sousa DM, Paredes J, et al. Sympathetic activity in breast cancer and metastasis: partners in crime[J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 9. DOI: [10.1038/s41413-021-00137-1](https://doi.org/10.1038/s41413-021-00137-1).
- 30 Wackerhage H, Christensen JF, Ilmer M, et al. Cancer catecholamine conundrum[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(2): 110–122. DOI: [10.1016/j.trecan.2021.10.005](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.10.005).
- 31 Jara-Gutiérrez Á, Baladrón V. The role of prostaglandins in different types of cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1487. DOI: [10.3390/cells10061487](https://doi.org/10.3390/cells10061487).
- 32 Wang C, Shen Y, Ni J, et al. Effect of chronic stress on tumorigenesis and development[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(9): 485. DOI: [10.1007/s00018-022-04455-3](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04455-3).
- 33 Mo S, Ku HJ, Choi SH, et al. 470 nm LED irradiation inhibits the invasiveness of CD133-positive human colorectal cancer stem cells by suppressing the cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 pathway[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3): 1407–1420. DOI: [10.21873/anticancerres.14898](https://doi.org/10.21873/anticancerres.14898).
- 34 Kim R, Kawai A, Wakisaka M, et al. Current status and prospects of anesthesia and breast cancer: does anesthetic technique affect recurrence and survival rates in breast cancer surgery?[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 795864. DOI: [10.3389/fonc.2022.795864](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.795864).
- 35 Tai YH, Wu HL, Mandell MS, et al. The association of allogeneic blood transfusion and the recurrence of hepatic cancer after surgical resection[J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(4): 464–471. DOI: [10.1111/anae.14862](https://doi.org/10.1111/anae.14862).

- 36 Cho JS, Lee MH, Kim SI, et al. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective randomized study[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(10): 970–976. DOI: [10.7150/ijms.20064](https://doi.org/10.7150/ijms.20064).
- 37 Grandhi RK, Perona B. Mechanisms of action by which local anesthetics reduce cancer recurrence: a systematic review[J]. *Pain Med*, 2020, 21(2): 401–414. DOI: [10.1093/pm/pnz139](https://doi.org/10.1093/pm/pnz139).
- 38 Dianat-Moghadam H, Mahari A, Heidarifard M, et al. NK cells-directed therapies target circulating tumor cells and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 41–53. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.021).
- 39 Liu JF, Jamieson GG, Wu TC, et al. A preliminary study on the postoperative survival of patients given aspirin after resection for squamous cell carcinoma of the esophagus or adenocarcinoma of the cardia[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(5): 1397–1402. DOI: [10.1245/s10434-009-0382-z](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0382-z).
- 40 Donlon NE, Davern M, Hayes C, et al. The immune response to major gastrointestinal cancer surgery and potential implications for adjuvant immunotherapy[J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2022, 175: 103729. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2022.103729](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103729).
- 41 Sooriakumaran P, Coley HM, Fox SB, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of celecoxib in patients with localized prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1483–1488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443354/>
- 42 Panigrahy D, Gartung A, Yang J, et al. Preoperative stimulation of resolution and inflammation blockade eradicates micrometastases[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2964–2979. DOI: [10.1172/JCI127282](https://doi.org/10.1172/JCI127282).
- 43 Childers WK, Hollenbeak CS, Cheriya P.  $\beta$ -blockers reduce breast cancer recurrence and breast cancer death: a Meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(6): 426–431. DOI: [10.1016/j.clbc.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.07.001).
- 44 De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S, et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): e172908. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.2908](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2908).
- 45 Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Perioperative COX-2 and  $\beta$ -Adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4651–4661. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0152](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152).
- 46 Karime C, Wang J, Woodhead G, et al. Tilsotolimod: an investigational synthetic toll-like receptor 9 (TLR9) agonist for the treatment of refractory solid tumors and melanoma[J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2022, 31(1): 1–13. DOI: [10.1080/13543784.2022.2019706](https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2019706).
- 47 Yin W, Li Y, Song Y, et al. CCRL2 promotes antitumor T-cell immunity via amplifying TLR4-mediated immunostimulatory macrophage activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(16): e2024171118. DOI: [10.1073/pnas.2024171118](https://doi.org/10.1073/pnas.2024171118).
- 48 Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: progress, challenges, and prospects[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 320. DOI: [10.3390/cells11030320](https://doi.org/10.3390/cells11030320).
- 49 Hayase E, Jenq RR. Role of the intestinal microbiome and microbial-derived metabolites in immune checkpoint blockade immunotherapy of cancer[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 107. DOI: [10.1186/s13073-021-00923-w](https://doi.org/10.1186/s13073-021-00923-w).
- 50 崔丽敏, 赵冀安. PD-1 抗体联合治疗对肝切除术后难治性复发肝癌患者生存率及免疫功能的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(2): 36–39, 52. [Cui LM, Zhao JA. Effects of PD-1 antibody combined therapy on survival rate and immune function of patients with refractory recurrent liver cancer after hepatectomy[J]. *Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2022, 34(2): 36–39, 52.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-140X.2022.02.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-140X.2022.02.008).
- 51 Eguren-Santamaria I, Sanmamed MF, Goldberg SB, et al. PD-1/PD-L1 blockers in NSCLC brain metastases: challenging paradigms and clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4186–4197. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-0798](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0798).
- 52 陈建红, 唐成武. 胸腺法新对结肠癌术后化疗患者免疫功能及生活质量的影响[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(6): 82–85. [Chen JH, Tang CW. Effect of thymalfasin on immune function and quality of life in patients of colorectal cancer with postoperative chemotherapy[J]. *China Modern Doctor*, 2018, 56(6): 82–85.] DOI: [CNKI:SUN:ZDYS.0.2018-06-024](https://doi.org/CNKI:SUN:ZDYS.0.2018-06-024).
- 53 陈小均, 孔涛, 王成李, 等. 非肌层浸润性膀胱癌经



- 尿道膀胱肿瘤切除术后应用中药序贯疗法的效果观察[J]. 北京中医药, 2023, 42(12):1382-1385. [Chen XJ, Kong T, Wang CL, et al. Study on the efficacy of sequential Chinese medicine therapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 42(12): 1382-1385.] DOI: [10.16025/j.1674-1307.2023.12.028](https://doi.org/10.16025/j.1674-1307.2023.12.028).
- 54 李敏献, 赵刚. 中药方剂联合腹腔镜甲状腺肿瘤切除术对甲状腺肿瘤患者的临床效果研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1335-1337. [Li MX, Zhao G. Chinese decoction and laparoscopic resection of thyroid cancer in patients with thyroid cancer[J]. Chines Archives of Traditional Chinese Medicine, 2014, 32(6): 1335-1337.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2014.06.026](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2014.06.026).
- 55 Hernandez R, Pöder J, LaPorte KM, et al. Engineering IL-2 for immunotherapy of autoimmunity and cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(10): 614-628. DOI: [10.1038/s41577-022-00680-w](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00680-w).
- 56 Yan WL, Shen KY, Tien CY, et al. Recent progress in GM-CSF-based cancer immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2017, 9(4): 347-360. DOI: [10.2217/imt-2016-0141](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0141).
- 57 Zhang W, Borchering N, Kolb R. IL-1 signaling in tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1240: 1-23. DOI: [10.1007/978-3-030-38315-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38315-2_1).
- 58 Meng Z, Zhang Y, She J, et al. Ultrasound-mediated remotely controlled nanovaccine delivery for tumor vaccination and individualized cancer immunotherapy[J]. Nano Lett, 2021, 21(3): 1228-1237. DOI: [10.1021/acs.nanolett.0c03646](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c03646).
- 59 Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 86. DOI: [10.1186/s40425-018-0398-7](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7).
- 60 Goldfarb Y, Levi B, Sorski L, et al. CpG-C immunotherapeutic efficacy is jeopardized by ongoing exposure to stress: potential implications for clinical use[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(1): 67-76. DOI: [10.1016/j.bbi.2010.07.242](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.07.242).
- 61 Avraham R, Benish M, Inbar S, et al. Synergism between immunostimulation and prevention of surgery-induced immune suppression: an approach to reduce post-operative tumor progression[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(6): 952-958. DOI: [10.1016/j.bbi.2010.03.010](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.010).

收稿日期: 2024 年 06 月 26 日 修回日期: 2024 年 08 月 27 日  
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 乞超, 刘子龙. 手术应激促进肿瘤转移复发机制及潜在治疗策略的研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(9): 1041-1048. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406100](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406100)  
Qi C, Liu ZL. Research progress on the mechanism and potential treatment strategies of surgical stress promotes tumor recurrence and metastasis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(9): 1041-1048. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406100](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406100)