肿瘤精准医学与转化研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003640

# 利多卡因对不同肿瘤治疗的辅助作用:基础与临床证据

赵家慧,韩永正,李 民,刘 畅
(北京大学第三医院麻醉科,北京 100191)

【摘 要】利多卡因作为一种酰胺类局部麻醉药物,围术期广泛用于癌症患者。本文从基础研究和临床研究方面系统总结了利多卡因对临床中常见肿瘤如乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等方面的影响,并综述其在这4种癌症患者围术期治疗的临床应用。探索利多卡因对不同肿瘤的作用机制,并根据不同肿瘤的治疗特点,设计个体化的给药方案或通过新制剂的合成,优化癌症患者围术期治疗策略,将为利多卡因在辅助围术期肿瘤治疗提供理论依据。

【关键词】利多卡因;肿瘤;增殖;侵袭转移;化疗;围术期
【中图分类号】R982 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-06-02

# Role of lidocaine in assisting the treatment of different types of tumor: basic and clinical evidence

*Zhao Jiahui, Han Yongzheng, Li Min, Liu Chang*
(*Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital*)

【**Abstract**】Lidocaine, as an amide local anesthetic, is widely used in cancer patients in the perioperative period. This article summarizes the effect of lidocaine on cell proliferation, invasion, and metastasis of common tumors in clinical practice based on both basic and clinical studies, including breast cancer, gastric cancer, colon cancer, and lung cancer, and it also reviews the clinical application of lidocaine in the perioperative treatment of patients with these four types of cancer. It is necessary to explore the mechanism of action of lidocaine in various types of cancer, develop individualized administration regimens based on the treatment characteristics of different tumors, and optimize perioperative treatment strategies for cancer patients through novel formulations, which may provide a theoretical basis for lidocaine in assisting tumor therapy in the perioperative period.

【**Key words**】lidocaine; tumor; proliferation; invasion and metastasis; chemotherapy; perioperative period

癌症是世界第二大死亡原因,目前主要的治疗方法为手术配合放化疗[1]。基础和临床的研究证据表明,围术期镇静镇痛药物的选择可能会改变残留肿瘤细胞的活性,从而影响癌症转移复发[2]。酰胺类局部麻醉药利多卡因除抑制电压门控性钠通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)发挥镇痛作用外,还可通过抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭、诱导多种肿瘤细胞(包括乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌等)凋亡。部分临床研究结果提示,利多卡因围术期应用可能对肿瘤患者预后有益[3],在胃癌和结肠癌加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)指南中推荐围术期静脉应用利多卡因减少术后疼痛及术后阿片类药物的使用[4-5]。荟萃分析结果显示利多卡因在胃癌、结直肠癌、肺癌及其他腹部大手术中具有抗炎作用,诱导免疫反应,以达到手术炎症反应和免疫调节之间的平衡,减轻手术以及肿瘤细胞本身对免疫功能造成的负面影响[6]。本文对目前利多卡因应用较多的乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌的基础和临床的证据进行总结。

作者介绍:赵家慧,Email:2480708735@qq.com,
研究方向:利多卡因的抗肿瘤作用。
通信作者:刘 畅,Email:changliu@bjmu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82071411);北京大学第三医院院临床重点资助项目(编号:BYSYZD 2022026)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241206.1504.016 (2024-12-09)

## 1 乳腺癌

### 1.1 基础研究

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症[7]。利多卡因在乳腺癌中的基础研究证据表明利多卡因能够抑制乳腺癌细胞的增殖和生长、侵袭和转移、促进细胞凋亡。电压依赖性阴离子选择性通道1(voltage dependent anion channel 1, VDAC1)是电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channels, VDACs)蛋白家族成员之一,位于线粒体外膜,在调节线粒体能量代谢和线粒体介导细胞凋亡中起着关键作用[8]。研究结果显示利多卡因(1 mmol/L、3 mmol/L)能够显著抑制MCF-7细胞中VDAC1的表达,通过降低凋亡抑制蛋白淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, bcl-2)的表达水平,增加

MCF7乳腺癌细胞$G_2$/M期细胞比例，促进细胞凋亡和自噬[9]。微小核糖核苷酸（microRNA，miRNA）是天然的具有转录后调节功能的非编码小RNA，利多卡因（0.01~0.2 mmol/L）上调miRNA的家族成员miRNA-495-3p抑制成纤维细胞生长因子9（fibroblast growth factor 9，FGF9）的表达，抑制人乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[10]。动物实验结果表明荷瘤小鼠瘤周注射0.5%（21.3 mmol/L）利多卡因能够增加裂解Casepase-7表达、DNA链断裂增加，诱导肿瘤细胞凋亡[11]。腹腔注射利多卡因（100 mg/kg）可提高MDA-MB-231乳腺癌模型小鼠的存活率，抑制肿瘤生长[12]。此外，利多卡因还可增加乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性。利多卡因通过上调视黄酸受体β2（regulation of retinoic acid receptorβ2，RARβ2）和Ras相关区域家族1A（ras association domain family 1A，RASSF1A）去甲基化，增加乳腺癌细胞对顺铂的敏感性[13]。同时，利多卡因与多柔比星、帕博西尼在乳腺癌细胞中也具有协同作用[14]。以上研究结果提示，将利多卡因与化疗药物联合应用是乳腺癌治疗的潜在方向。

### 1.2 临床研究

在乳腺癌患者中的临床研究结果提示，利多卡因可提高乳腺癌患者围术期生存率和免疫能力。利多卡因可以通过局部注射，直接进入肿瘤微环境并对肿瘤细胞发挥抑制作用。2023年的1项临床研究表明，术前5~7 min在乳腺癌患者肿瘤周围注射0.5%利多卡因能够提高患者无病生存期（disease-free survival，DFS）（86.6% vs. 82.6%；*HR*=0.74；95%CI=0.58~0.95；*P*=0.017）和5年总生存（overall survival，OS）率（90.1% vs. 86.4%；*HR*=0.71；95%CI=0.53~0.94；*P*=0.019）[15]。Wei QF等[16]的研究结果表明静脉给予利多卡因[麻醉诱导时1.5 mg/kg，随后2 mg/（kg·h）直至术毕]的患者术前30 min至术后48 h内的自然杀伤细胞（natural killer cell，NK cell）（*F*=7.675；*P*=0.008）、$CD^{3+}$T细胞、$CD^{4+}$T细胞百分比以及$CD^{4+}/CD^{8+}$值明显升高（*P*<0.05），免疫细胞功能恢复的时间缩短，提示围术期静脉泵注利多卡因可改善乳腺癌患者术后细胞免疫功能。

### 1.3 局限性

当前许多基础研究和临床试验的数据显示，对于乳腺癌手术患者而言，在围术期间局部浸润和静脉给予利多卡因可能具有明显的临床益处，可减轻乳腺癌患者术后疼痛、提高免疫能力、延长患者生存期。然而，目前尚缺乏关于如何最优化和规范利多卡因应用的具体指南或共识。在临床实践中，利多卡因不同剂量、给药方式，以及治疗持续时间等因素可能会对患者的临床结局产生明显影响。此外，尚未就利多卡因在特定人群（如老年患者或存在特定合并症的患者）中的安全性和有效性达成一致意见。

## 2 胃 癌

### 2.1 基础研究

胃癌是全球第五大常见癌症和第三大常见癌症死亡原因，每年有77万人因胃癌死亡[17]。基础研究表明，利多卡因可以通过多种途径作用于胃癌细胞，影响胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭。0.5~10 mmol/L浓度下的利多卡因呈时间剂量依赖性直接抑制胃癌细胞增殖[18-20]，增加BAX表达水平，降低BCL2水平，诱导细胞凋亡[18]。miR-145是miRNA家族的一员，是一种抗癌基因，miR-145可以抑制癌细胞的生长，迁移和侵袭，并通过靶向肿瘤中异常表达的各种基因来抑制肿瘤发生[21]。利多卡因（10 mmol/L）可通过上调miR-145，抑制MEK/ERK和NF-κB通路的激活，抑制MKN45细胞生长、迁移和侵袭[19]。有研究表明利多卡因（5、10 mmol/L）可通过上调胃癌细胞中circ_ANO5和白血病抑制因子受体（leukemia inhibitory factor receptor，LIFR）的表达，抑制胃癌细胞的迁移和侵袭[22]。利多卡因还可增强胃癌细胞对化疗的敏感性。Zeng W等[20]发现利多卡因（10 mmol/L）可协同顺铂抑制胃癌细胞，在用5-FU处理的胃癌细胞中也观察到这种协同抑制作用。利多卡因（0.1 mmol/L）还可通过下调miR-10b表达，降低顺铂耐药胃癌细胞MGC-803/DDP耐药性[23]。

### 2.2 临床研究

利多卡因在胃癌患者中的临床研究结果显示利多卡因具有减轻炎症反应的作用。1项临床随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）结果表明静脉输注大剂量利多卡因[麻醉诱导前15 min内推注利多卡因1.5 mg/kg，随后以2 mg/（kg·h）持续输注至术毕]与安慰剂对照组相比，大剂量利多卡因组机械通气2 h后、手术结束时、术后24 h、术后72 h的血浆白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、血浆白细胞介素-10（interleukin-6，IL-10）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）水平明显降低（*P*<0.05），机械通气2 h后TNF-α除外（*P*=0.172），$CD4^+$T细胞和$CD4^+/CD8^+$的比例高于安慰剂组（*P*<0.05）[24]。提示静脉输注利多卡因可以促进腹腔镜胃癌根治术患者术后恢复、减轻炎症和免疫抑制。余析桐等[25]对80例在全身麻醉下接受根治性胃切除术联合腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy，HIPEC）的患者进行研究后也显示出类似结果，利多卡因组在术后2 h和术后24 h时血清TNF-α水平明显降低（*P*<0.05）。提示静脉应用利多卡因可减轻胃癌根治术以及HIPEC所引发的炎性反应，改善HIPEC对机体的不良影响。

### 2.3 局限性

当前的基础及临床研究结果初步揭示了在胃癌手术围术期静脉注射利多卡因的潜在益处。这些研究面临多个限制和挑战，其中最主要的是样本量的不足。由于参与者数量有限，目前的证据尚未足以强有力地支持将利多卡因作为普遍应用于胃癌手术的标准实践。未来的研究方向需结合目前国际上对静脉注射利多卡因的专家共识[26]，针对不同的胃癌手术类型以及不同的治疗操作进行探索，进一步确定适当的临床安全剂量。

## 3 结直肠癌

### 3.1 基础研究

结直肠癌是世界上第三大常见癌症，也是导致癌症相关

死亡的第二大原因[27]。miR-520a-3p是1种microRNA，属于miR-520家族的成员之一。它通过与靶基因的结合，调节基因的表达，参与调控细胞生长、凋亡、分化等重要生物学过程[28]。基础研究结果表明利多卡因（0.5、1 mmol/L）通过上调miR-520a-3p，抑制表皮生长因子受体，抑制结直肠癌SW480和HCT116细胞增殖[29]。利多卡因（2~4 umol/L）还可通过激活caspase-8、p53蛋白、热休克蛋白27等凋亡蛋白，抑制结肠癌细胞系HCT-116和RKO细胞的生长[30]。另1项研究结果显示利多卡因（1 mmol/L）诱导HT-29和SW480结肠癌细胞系细胞周期停滞，但对2种细胞系均未显示明显的增殖抑制或凋亡[31]。上述研究结果提示利多卡因对结直肠癌细胞的作用可能因不同细胞系、给药浓度等实验条件变化而不同，需要更多的证据来证明其对结直肠癌的作用。

### 3.2 临床研究

目前已知的临床研究中，利多卡因在结直肠术中主要的给药方式有静脉输注、腹腔输注和局部注射。2019年ERAS协会专家共识中提出了结直肠手术围术期输注利多卡因可减少术后阿片类药物的消耗，促进术后康复速度[5]。Ahn E等[32]的临床研究结果佐证了指南中提出的结论：静脉给予利多卡因可降低芬太尼消耗量，提高患者术后生活满意度评分。除静脉注射外，最新的RCT结果表明，通过腹腔输注利多卡因（2 mg/kg），术后前3 d和总住院期间患者对阿片类药物的需求明显减少（70.9 mg vs. 157.8 mg，$P$<0.05；80.3 mg vs. 187.36 mg，$P$<0.05），同时术后2 h的疼痛评分也明显下降。这些结果显示了腹腔泵注利多卡因作为结肠癌术后多模式疼痛治疗的潜力[33]。阿片类药物的使用会增加结直肠癌患者术后恶心呕吐、药物耐受性提高以及痛觉过敏的风险[34]。上述研究提示，利多卡因可减轻阿片类药物对结直肠癌患者的不良影响。

### 3.3 局限性

利多卡因能显著改善患者的术后镇痛效果，有助于减轻术后疼痛，提升患者的舒适度和术后生活质量。除了镇痛效果，研究也强调了肠道功能恢复速度在结直肠癌术后的重要性。正常的肠道功能恢复不仅关系到患者的饮食摄入和营养吸收，还直接影响到康复的全面性和速度。目前尚无研究能够证实利多卡因促进结直肠癌患者围术期胃肠道功能恢复的确切机制，未来的研究可以进一步探索利多卡因在不同给药方式下对患者术后肠道功能恢复的具体影响及其机制。此外，虽有大量基础研究证实了利多卡因的抗肿瘤作用，目前仍缺少大样本的临床研究来验证利多卡因对结肠癌的抑制作用。

## 4 肺 癌

### 4.1 基础研究

在全球范围内，肺癌病例和死亡人数逐年攀升[7]。利多卡因作为围术期常用的局麻药，近年基础研究提示其具有抑制肺癌增殖转移的作用。TNF-α可与TNFR1和TNFR2受体结合，传递信号，促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移[35]。Piegeler T等[36]的研究证实，利多卡因（1~100 μmol/L）可明显抑制肺腺癌细胞NCI-H838中TNF-α诱导的相关蛋白的激活/磷酸化，抑制基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）的分泌，抑制肿瘤细胞侵袭。在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）A549细胞的研究中发现，不同浓度的利多卡因（0.5、2、8 mmol/L）下调增殖相关蛋白表达水平，增加$G_1$期的比例，减少S期和$G_2$/M期的比例，抑制细胞活力、增殖，促进凋亡[37]。利多卡因（100 μmol/L）还可通过抑制CXCL12/CXCR4激活，减少细胞内$Ca^{2+}$依赖性的细胞骨架重塑，导致细胞迁移减慢[38]。在肺癌研究中也观察到了利多卡因与化疗药物的协同作用。利多卡因（10 μmol/L）可以通过下调miR-21，介导PTEN/PI3K/AKT和PDCD4/JNK信号通路，减轻A549/DDP细胞的顺铂耐药性[39]。上述研究提示，利多卡因在实验室条件下对肺癌具有一定的抑制作用，并可减轻化疗耐药，为利多卡因应用于肺癌治疗提供了新思路。

### 4.2 临床研究

利多卡因在肺癌患者中的临床试验结果表明，除镇痛作用外，还具有潜在的抗肿瘤作用。肿瘤组织或血清IL-17水平是NSCLC患者的诊断辅助指标，并与患者预后相关[40]。1项在行VATS患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示，术中静脉注射利多卡因[诱导时1 mg/kg，术中1 mg/（kg·h）直至手术结束]可降低早期NSCLC患者术后血清IL-17水平[（23.0 ± 5.8）pg/mL vs.（27.3 ± 8.2）pg/mL，MD=-4.3 pg/mL，95%CI=-8.4~-0.2 pg/mL，$P$=0.038]及视觉模拟评分（visual analogue scale，VAS）评分（$MD$=-0.7，95%CI=-1.3~-0.1，$P$=0.019），IL-17的明显差异表明静脉注射利多卡因具有潜在的抑制肿瘤作用[41]。也有研究表明，NSCLC患者围术期持续静脉输注利多卡因[麻醉前15 min 8 mg/（kg·h），术中2 mg/（kg·h），术后24 h 1 mg/（kg·h）]和右美托咪定可明显降低术后第1天中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）和肿瘤标志物水平，减少炎症反应，保护细胞免疫功能[42]。

### 4.3 局限性

最新的临床研究揭示了利多卡因在肺癌患者围术期管理中的潜力。利多卡因可能通过减少术后的炎症反应和组织损伤，进而保护肺部免受手术和治疗过程的不良影响。但目前尚缺乏大规模的多中心临床研究，探索利多卡因在肺癌患者围术期应用对患者预后的影响。

## 5 结 语

综上所述，在基础研究方面，利多卡因的抗肿瘤作用已在多种癌症模型中得到了证实，并且在膀胱癌、黑色素细胞瘤、恶性神经胶质瘤、卵巢癌中也表现出了抗肿瘤作用[3]。在临床研究中，目前利多卡因主要通过静脉给药和局部注射2种方式发挥镇痛、增强免疫以及器官保护作用。现将利多卡因在不同肿瘤中的基础和临床研究总结如下（表1）。

表1 利多卡因在不同肿瘤中的基础和临床研究

| 肿瘤 | 研究类型 | 作用 | 剂量 | 机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|---|
| 乳腺癌 | 基础研究 | 促进凋亡 | 0 mmol/L、1 mmol/L、3 mmol/L | 抑制 VDAC1 的表达，降低 bcl-2 的表达水平，增加 $G_2$/M 期细胞比例 | [9] |
| | | 抑制增殖、迁移和侵袭 | 0.01~0.20 mmol/L | 上调 microRNA-495-3p 抑制成纤维细胞生长因子 FGF9 的表达 | [10] |
| | | 促进凋亡 | 21.3 mmol/L | 荷瘤小鼠瘤周注射 0.5% 利多卡因能够增加裂解 Casepase-7 表达、DNA 链断裂 | [11] |
| | | 抑制肿瘤生长 | 100 mg/kg | 腹腔注射可提高 MDA-MB-231 乳腺癌模型小鼠的存活率 | [12] |
| | | 增敏化疗药物 | 0.01、0.1、1 mmol/L | 上调 RARβ2 和 RASSF1A 去甲基化 | [13] |
| | | 提高生存期 | 术前 5~7 min 在肿瘤周围注射针 0.5% 利多卡因 | 提高患者 DFS 和 OS 和整体生存率 | [15] |
| | | 提高免疫力 | 静脉注射[麻醉诱导 1.5 mg/kg，随后 2 mg/(kg·h)直至术毕] | 使患者在术前 30 min 至术后 48 h 的 NK 细胞、$CD3^+$ 细胞、$CD4^+$细胞百分比及 $CD4^+/CD8^+$值明显升高 | [16] |
| 胃癌 | 基础研究 | 抑制胃癌细胞增殖、诱导凋亡 | 0.5、1、5、10 mmol/L；1、5 mmol/L | 增加 BAX 表达水平，降低 BCL-2 表达水平 | [18] |
| | | 抑制胃癌细胞生长、增殖、迁移和侵袭 | 1、5、10 mmol/L；10 mmol/L | 抑制 MKN45 细胞活力，并抑制细胞增殖；上调 miR-145 抑制 MEK/ERK 和 NF-κB 通路的激活 | [19] |
| | | 增敏化疗药物 | 10 mmol/L | 协同增强顺铂对胃癌细胞的抑制作用 | [20] |
| | | 抑制增殖、迁移和侵袭 | 5、10 mmol/L | 上调 circ_ANO5 和 LIFR 的表达 | [22] |
| | | 增敏化疗药物 | 0.1 mmol/L | 下调 miR-10b 表达，降低 MGC-803/DDP 细胞顺铂耐药性 | [23] |
| | 临床研究 | 抗炎作用、提高免疫力 | 麻醉诱导前 15 min 内推注利多卡因 1.5 mg/kg，随后以 2 mg/(kg·h)持续输注至术毕 | 降低机械通气 2 h 后、手术结束时、术后 24、72 h 的 IL-6、IL-10 和 TNF-α 水平，机械通气 2 h 后 TNF-α 除外，升高 $CD4^+$T 细胞和 $CD4^+/CD8^+$的比例 | [24] |
| | | 抗炎作用 | 麻醉诱导前 10 min 内推注 2% 利多卡因 1.5 mg/kg，随后以 1.5 mg/(kg·h)持续输注至灌注结束前 30 min | 降低术后 2 h 和术后 24 h 时血清 TNF-α 水平 | [25] |
| 结直肠癌 | 基础研究 | 抑制细胞增殖 | 0.5、1 mmol/L | 上调 miR-520a-3p 抑制 EGFR 抑制结直肠癌 SW480 和 HCT116 细胞增殖 | [29] |
| | | 抑制细胞生长 | 2~4 μmol/L | 激活 caspase-8、p53 蛋白、热休克蛋白 27 等凋亡蛋白，抑制 HCT-116 和 RKO 细胞的生长 | [30] |
| | | 阻滞细胞周期 | 1 mmol/L | 诱导细胞周期阻滞，但对 HT-29 和 SW480 细胞系均未显示明显的增殖抑制或凋亡 | [31] |
| | 临床研究 | 镇痛 | 插管前静脉输注利多卡因 1.5 mg/kg，术中 2 mg/(kg·h)维持 | 连续输注利多卡因术后 24 h 内具有镇痛效果 | [32] |
| | | 镇痛 | 腹腔内注射 2 mg/kg(建立气腹后) | 腹腔输注利多卡因患者阿片类药物总消耗量减少且术后 2 h VAS 评分明显降低 | [33] |
| 肺癌 | 基础研究 | 抑制迁移和侵袭 | 1~100 μmol/L | 明显抑制 NCI-H838 细胞中 TNF-α 诱导的相关蛋白激活/磷酸化，抑制 MMOL/LP-9 的分泌 | [36] |
| | | 抑制增殖 | 0.5、2、8 mmol/L | 使 $G_1$ 期的比例增加，而 S 期和 $G_2$/M 期的比例减少 | [37] |
| | | 抑制抑制迁移和侵袭 | 100 μmol/L | 抑制 CXCL12/CXCR4 激活，减少细胞内 $Ca^{2+}$依赖性的细胞骨架重塑，导致 A549 细胞迁移减慢 | [38] |
| | | 增敏化疗药物 | 10 μmol/L | 下调 miR-21，介导 PTEN/PI3K/AKT 和 PDCD4/JNK 信号通路，减轻 A549/DDP 细胞的顺铂耐药 | [39] |
| | 临床研究 | 抗肿瘤作用 | 诱导时静脉推注 1 mg/kg，术中 1 mg/(kg·h)泵至手术结束 | 可降低早期 NSCLC 患者术后血清 IL-17、血清皮质醇水平和 VAS 评分 | [41] |
| | | 抗肿瘤作用 | 麻醉前 15 min 8 mg/(kg·h)，术中 2 mg/(kg·h)，术后 24 h 1 mg/(kg·h) | 利多卡因和右美托咪定可明显降低术后第 1 天 NETs 和肿瘤标志物水平 | [42] |

除了上述4种常见癌症患者中利多卡因的应用，利多卡因在其他癌症患者中，也有证据表明利多卡因改善患者预后、延长患者OS。Zhang H等[43]对胰腺切除术的2 239例患者进行倾向评分匹配后发现，2组DFS无明显差异（*HR*=0.913；95%CI=0.821~1.612；*P*=0.316）。利多卡因组1年和3年总生存率明显高于非利多卡因组（68.0% vs. 62.6%，*P*<0.001；34.1% vs. 27.2%，*P*=0.011）。多变量分析显示术中输注利多卡因与延长OS相关（*HR*=0.616；95%CI=0.290~0.783；*P*=0.013）。同样，术中静脉注射利多卡因可改善卵巢癌初次减瘤手术患者3年和5年的OS和DFS[44]。此外，Wang HL等[45]的研究结果显示利多卡因可促进根治性子宫切除术的患者淋巴细胞增殖、减少细胞凋亡以及维持Th1/Th2细胞比例，这提示围术期静脉注射利多卡因对细胞介导的免疫反应具有积极作用。为了充分利用利多卡因抗肿瘤和镇痛的双重特性，聚焦于利多卡因新型制剂的研发，通过静脉、局部或腹腔给药的给药方式发挥对肿瘤的辅助作用逐渐成为近年来研究的热点。Yang Y等[46]制备了一种利多卡因纳米颗粒（lidocaine nanoparticles，LNPs），在培养的A375人黑色素瘤细胞中，与盐酸利多卡因相比，LNPs表现出更高的细胞摄取水平，从而增强抑制细胞增殖、迁移和侵袭以及诱导细胞凋亡的功效，LNPs还能明显减慢利多卡因的释放速率。在动物模型中，LNPs可以有效抑制接种A375细胞实体瘤的发展，防止手术切除后肿瘤的复发。

然而，虽有大量临床研究证实利多卡因对癌症患者围术期治疗具有镇痛效果，但仍缺少有力的前瞻性大样本临床研究来支持其抗癌效果。未来研究应基于不同肿瘤的发生发展特点及利多卡因对其的作用机制，建立个体化的利多卡因围术期应用规范，以期辅助肿瘤治疗。总之，在癌症患者围术期用药中，利多卡因作为一种具有经济学效益的安全制剂提供了新思路，并且可能对长期癌症结果有益。

## 参 考 文 献


[1] Murthy SS, Are C. Cancer surgery on the global stage: Updates and progress[J]. J Surg Oncol, 2024, 129(1): 145-149.

[2] Xie S, Li L, Meng FQ, et al. Regional anesthesia might reduce recurrence and metastasis rates in adult patients with cancers after surgery: a meta-analysis[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 19.

[3] Zhou DP, Wang L, Cui QB, et al. Repositioning lidocaine as an anticancer drug: the role beyond anesthesia[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 565.

[4] Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations[J]. Br J Surg, 2014, 101(10): 1209-1229.

[5] Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations: 2018[J]. World J Surg, 2019, 43(3): 659-695.

[6] Castro I, Carvalho P, Vale N, et al. Systemic anti-inflammatory effects of intravenous lidocaine in surgical patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12(11): 3772.

[7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[8] Shoshan-Barmatz V, Nahon-Crystal E, Shteinfer-Kuzmine A, et al. VDAC1, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. PMS, 2018, 131, 87-101.

[9] Long D, Fang X, Yuan P, et al. Lidocaine promotes apoptosis in breast cancer cells by affecting VDAC1 expression[J]. BMC anesthesiology, 2022, 22(1): 273.

[10] Lin LZ, Pan Y, Quan MM, et al. Study on lidocaine inhibiting proliferation, migration and invasion of breast cancer cells by modulating the microRNA-495-3p/fibroblast growth factor 9 axis[J]. Ijps, 2021, 83(5): 931-938.

[11] Chang YC, Liu CL, Chen MJ, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells[J]. Anesth Analg, 2014, 118(1): 116-124.

[12] Chamaraux-Tran TN, Mathelin C, Aprahamian M, et al. Antitumor effects of lidocaine on human breast cancer cells: an *in vitro* and *in vivo* experimental trial[J]. Anticancer Res, 2018, 38(1): 95-105.

[13] Li KH, Yang JX, Han XC. Lidocaine sensitizes the cytotoxicity of cisplatin in breast cancer cells *via* up-regulation of RARβ2 and RASSF1A demethylation[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12): 23519-23536.

[14] Han BS, Jung KH, Lee JE, et al. Lidocaine enhances the efficacy of palbociclib in triple-negative breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(7): 3083-3098.

[15] Badwe RA, Parmar V, Nair N, et al. Effect of peritumoral infiltration of local anesthetic before surgery on survival in early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(18): 3318-3328.

[16] Wei QF, Xia M, Zhang Q, et al. Effect of intravenous lidocaine infusion on perioperative cellular immunity and the quality of postoperative recovery in breast cancer patients: a randomized controlled trial[J]. Gland Surg, 2022, 11(3): 599-610.

[17] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[18] Ye L, Zhang Y, Chen YJ, et al. Anti-tumor effects of lidocaine on human gastric cancer cells *in vitro*[J]. Bratisl Lek Listy, 2019, 120(3): 212-217.

[19] Sui HY, Lou AF, Li ZS, et al. Lidocaine inhibits growth, migration and invasion of gastric carcinoma cells by up-regulation of miR-145[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 233.

[20] Zeng W, Xing ZT, Tan MY, et al. Lidocaine suppresses the malignant behavior of gastric cancer cells *via* the c-Met/c-Src pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 424.

[21] 郑海艺，王国栋，张元民. MiR-145传导通路与肿瘤的研究进展[J]. 中国临床实用医学，2019，10(5)：74-77.
Zheng HY, Wang GD, Zhang YM. Research progress of miR-145 conduction pathway and tumor[J]. China Clin Pract Med, 2019, 10(5): 74-77.

[22] Guan EJ, Liu HR, Xu N. Lidocaine suppresses gastric cancer de-

velopment through Circ_ANO5/miR-21-5p/LIFR axis[J]. Dig Dis Sci, 2022,67(6):2244-2256.

[23] Zhang XM, Gu GF, Li XF, et al. Lidocaine alleviates cisplatin resistance and inhibits migration of MGC-803/DDP cells through decreasing miR-10b[J]. Cell Cycle, 2020, 19(19):2530-2537.

[24] Lü XL, Li XX, Guo KD, et al. Effects of systemic lidocaine on postoperative recovery quality and immune function in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1861-1872.

[25] 余析桐，居 霞，王胜斌，等. 右美托咪定复合利多卡因术中静脉输注对胃癌根治术联合腹腔热灌注化疗患者白细胞介素-6和肿瘤坏死因子-α的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志，2020，41(6)：574-578.

Yu XT, Ju X, Wang SB, et al. The effect of dexmedetomidine combined with lidocaine during intravenous infusion on interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in patients undergoing radical gestrectomy for gastric cancer combined with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2020, 41(6):574-578.

[26] Foo I, MacFarlane AJR, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety[J]. Anaesthesia, 2021, 76(2):238-250.

[27] Baidoun F, Elshiwy K, Elkeraie Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9):998-1009.

[28] Zhang R, Liu R, Liu C, et al. A novel role for miR-520a-3p in regulating EGFR expression in colorectal cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(4):1559-1574.

[29] Qu XF, Yang L, Shi QQ, et al. Lidocaine inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by upregulating mir-520a-3p and targeting EGFR[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(12):1974-1979.

[30] Tat T, Jurj A, Selicean C, et al. Antiproliferative effects of propofol and lidocaine on the colon adenocarcinoma microenvironment[J]. J BUON, 2019, 24(1):106-115.

[31] Bundscherer AC, Malsy M, Bitzinger DI, et al. Effects of lidocaine on HT-29 and SW480 colon cancer cells *in vitro*[J]. Anticancer Res, 2017, 37(4):1941-1945.

[32] Ahn E, Kang H, Choi GJ, et al. Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Int Surg, 2015, 100(3):394-401.

[33] MacFater WS, Xia WS, Barazanchi AWH, et al. Intravenous local anesthetic compared with intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic colectomy: a double-blind randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2022, 275(1):30-36.

[34] Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia[J]. CNS Drugs, 2019, 33(10):943-955.

[35] Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2719.

[36] Piegeler T, Schläpfer M, Dull RO, et al. Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNFα-induced invasion of lung adenocarcinoma cells *in vitro* by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(5):784-791.

[37] Zhang L, Hu R, Cheng YY, et al. Lidocaine inhibits the proliferation of lung cancer by regulating the expression of GOLT1A[J]. Cell Prolif, 2017, 50(5):e12364.

[38] Xing BC, Yang LL, Cui YN. Lidocaine inhibited migration of NSCLCA549 cells *via* the CXCR4 regulation[J]. Cancer Biomark, 2022, 33(3):317-330.

[39] Yang Q, Zhang Z, Xu HX, et al. Lidocaine alleviates cytotoxicity-resistance in lung cancer A549/DDP cells *via* down-regulation of miR-21[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 456(1/2):63-72.

[40] Ge W, Li YA, Ruan YT, et al. IL-17 induces NSCLC cell migration and invasion by elevating MMP19 gene transcription and expression through the interaction of p300-dependent STAT3-K631 acetylation and its Y705-phosphorylation[J]. Oncol Res, 2024, 32(4):625-641.

[41] Hou YH, Shi WC, Cai S, et al. Effect of intravenous lidocaine on serum interleukin-17 after video-assisted thoracic surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:3379-3390.

[42] Ren BQ, Cheng MQ, Liu C, et al. Perioperative lidocaine and dexmedetomidine intravenous infusion reduce the serum levels of NETs and biomarkers of tumor metastasis in lung cancer patients: a prospective, single-center, double-blinded, randomized clinical trial[J]. Front Oncol, 2023, 13:1101449.

[43] Zhang H, Yang L, Zhu XQ, et al. Association between intraoperative intravenous lidocaine infusion and survival in patients undergoing pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective study[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(2):141-148.

[44] Zhang H, Gu JH, Qu MD, et al. Effects of intravenous infusion of lidocaine on short-term outcomes and survival in patients undergoing surgery for ovarian cancer: a retrospective propensity score matching study[J]. Front Oncol, 2021, 11:689832.

[45] Wang HL, Yan HD, Liu YY, et al. Intraoperative intravenous lidocaine exerts a protective effect on cell-mediated immunity in patients undergoing radical hysterectomy[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):7039-7044.

[46] Yang Y, Sun JX, Peng F, et al. Enhanced antitumor activity of lidocaine nanoparticles encapsulated by a self-assembling peptide[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:770892.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

赵家慧，韩永正，李 民，等. 利多卡因对不同肿瘤治疗的辅助作用：基础与临床证据[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(5)：579-584.