

# $\beta$ 肾上腺受体阻滞剂在肿瘤治疗中的研究进展

李锦琼, 何丽娟, 李永萍

大理大学第一附属医院, 云南 大理  
Email: 173844678@qq.com

收稿日期: 2021年6月21日; 录用日期: 2021年7月11日; 发布日期: 2021年7月26日

## 摘要

$\beta$ 肾上腺受体是儿茶酚胺类物质, 主要包括 $\beta$ 1-AR、 $\beta$ 2-AR、 $\beta$ 3-AR, 临床上主要用于心血管方面疾病。现研究发现其表达于多种肿瘤细胞, 对肿瘤细胞增殖、迁移、侵犯等具有促进作用, 可利用 $\beta$ 受体阻滞剂进行抗肿瘤靶向或协同治疗抑制肿瘤细胞生物学行为, 为肿瘤治疗带来新的方向和希望。

## 关键词

肿瘤,  $\beta$ 肾上腺素受体,  $\beta$ 受体阻滞剂

# Progress in Studies of $\beta$ Adrenal Receptor Blockers in Tumor Therapy

Jinqiong Li, Lijuan He, Yongping Li

The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan  
Email: 173844678@qq.com

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2021; accepted: Jul. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Jul. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Beta-adrenergic receptors are catecholamines, mainly including  $\beta$ 1-AR,  $\beta$ 2-AR, and  $\beta$ 3-AR, and are clinically used mainly for cardiovascular diseases. The present study found that it is expressed in a variety of tumor cells, and has a promoting effect on tumor cell proliferation, migration, invasion, etc., can use  $\beta$ -blockers for anti-tumor targeting or synergistic therapy to inhibit the biological behavior of tumor cells, bringing new directions and hopes for cancer treatment.

## Keywords

### Tumor, $\beta$ -Adrenergic Receptor, $\beta$ -Receptor Blocker

Copyright © 2021 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

$\beta$  肾上腺素受体阻断剂(Beta blockers), 是一类在临床上用来治疗心律不齐、冠心病二级预防和在某些情况下用来治疗高血压的药物。在心血管系统疾病中广泛应用,  $\beta$  肾上腺素受体阻断药非竞争性阻断交感神经系统中内源性儿茶酚胺肾上腺素和去甲肾上腺素的作用, 尤其是肾上腺素  $\beta$  受体。有些药物阻断所有  $\beta$ -肾上腺素能受体, 有些则为竞争性阻断[1] [2] [3]。目前  $\beta$  肾上腺素受体阻滞剂在临床中应用种类较多, 主要应用有美托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔等。

儿茶酚胺是影响肿瘤进展的主要因素。它可以通过由癌细胞表达的肾上腺素能受体(ADR)来调节多种细胞信号传导途径。激活的 ADR 增强癌细胞的增殖和侵袭能力, 改变肿瘤微环境中的细胞活性, 调节癌症与其微环境之间的相互作用以促进肿瘤进展。儿茶酚胺类物质对肿瘤细胞的增殖和凋亡具有促进作用, 对血管生成、肿瘤细胞转移和肿瘤相关的免疫应答也具有促进能力[4],  $\beta$  受体目前在肿瘤细胞表达成为近年研究热点, 但其确切的机制尚未清楚, 有待于进一步研究, 结合其肿瘤细胞表面表达的特点, 为  $\beta$  受体阻滞剂在临床上抗恶性肿瘤治疗提供新的思路 and 方向。确切机制需进一步探讨和研究, 目前就  $\beta$  受体阻滞剂治疗恶性肿瘤做综述。

## 2. $\beta$ 肾上腺素受体分类及作用机制

儿茶酚胺类物质主要包括  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体, 目前已知  $\beta$  受体主要用  $\beta_1$  受体、 $\beta_2$  受体、 $\beta_3$  受体。 $\beta_1$  和  $\beta_3$  主要分布在心肌细胞上,  $\beta_1$  受体激动后可对心肌产生正性作用, 导致心肌兴奋产生一系列反应, 如: 收缩加剧、心脏射血速度加快、心率上升等, 阻断剂: 普萘洛尔、阿替洛尔;  $\beta_3$  受体激动后可产生负性肌力作用, 可能参与了心衰的病理生理过程。目前认为  $\beta_3$  受体通过抑制性 G 蛋白引起负性变力效应, 也可能是通过一氧化氮途径介导。目前在肿瘤细胞中应用较多的是  $\beta_2$  肾上腺受体, 它分布在支气管平滑肌、血管平滑肌以及心肌等分布, 作用为介导支气管平滑肌的松弛、扩张血管。 $\beta$  肾上腺素受体可通过与 GS 蛋白结合, 激活腺苷酸环化酶(AC), 使三磷酸腺苷(ATP)向环磷酸腺苷(CAMP)转化, 引起细胞内 CAMP 水平升高, CAMP 激活 PKA 途径, 从而发挥生物学效应。

## 3. $\beta$ 肾上腺素受体阻滞剂在肿瘤中的研究进展

### 3.1. 血管瘤

普萘洛尔作为  $\beta$ -肾上腺素能受体(AR)的非选择性阻断剂, MARIA 等医生使用普萘洛尔眼周婴儿血管瘤, 9 名眼周婴儿血管瘤患儿接受普萘洛尔, 治疗后发现血管瘤颜色衰减和体积缩小[5]。利用小鼠异种移植血管瘤模型中, 显示普萘洛尔主要通过作用于  $\beta_2$ -AR, 以剂量和时间依赖的方式降低血管瘤细胞中 HIF-1 $\alpha$  的表达。观察到 HIF-1 $\alpha$  的过度表达明显地消除了普萘洛尔对血管内皮生长因子(VEGF)表达和细胞生长的抑制作用。普萘洛尔抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)和抗凋亡蛋白 Bcl-2。此外,

HIF-1 $\alpha$  的过度表达逆转普萘洛尔对 STAT3 信号传导的抑制作用。HIF-1 $\alpha$  的过度表达显著减弱普萘洛尔的治疗效果, 并抑制普萘洛尔诱导的血管瘤细胞凋亡。表明普萘洛尔可以通过以 HIF-1 $\alpha$  依赖性方式抑制 VEGF 和 STAT3 信号传导途径而使婴儿血管瘤退化[6]。血管瘤消退机制主要是普萘洛尔阻断血管瘤表面的  $\beta_1$  受体和  $\beta_2$  受体, 促进  $\beta_2$  受体与 Gi 藕连, 通过 BCL-2/BAX 和 FAS/Fas 配体两条信号通路, 激活 caspase-3, 促进肿瘤细胞凋亡; 另外通过协同抑制  $\beta_1$  受体与 Gs 的藕连, 通过 G 蛋白/AC/cAMP/PKA 信号通路对 ERK/MAPK 信号通路的激活, 抑制 VEGF 的分泌, 引起血管瘤的缩小[7]。

### 3.2. 结直肠癌

已经显示应激上调的儿茶酚胺激活的  $\beta_1$ -和  $\beta_2$ -肾上腺素能受体( $\beta_1/2$ -AR)可加速癌症例如结直肠癌(CRC)的进展[8]。众所周知,  $\beta$  受体是 G 蛋白偶联受体, 它们的激活会引起复杂的细胞内信号转导参与肿瘤的发生发展过程, 如花生四烯酸级联的激活和其他途径, 通过第二信使的环磷酸腺苷(cAMP) [9] [10]。 $\beta_2$ -AR 拮抗作用通过抑制  $\beta_2$ -AR 反式激活的 EGFR-Akt/ERK1/2 信号通路选择性地抑制伴随活性  $\beta_2$ -AR 信号传导的直肠癌的生长[11]。使用普萘洛尔可抑制 SW 480 结肠癌细胞的增殖和迁移[12]。

### 3.3. 胃癌

$\beta_2$ -AR 激动剂异丙肾上腺素上调胃癌细胞中 CD44 和 CD44v8-10 的表达水平。癌症干细胞相关标志物 CD44 在胃癌组织中高水平表达, 与体内和体外上皮-间质转化(EMT)相关表型的发生密切相关。结合人胃癌细胞系的实验观察, 我们发现  $\beta_2$ -AR 信号可以启动 EMT [13]。在 mRNA 和蛋白质水平上导致间充质标志物如  $\alpha$ -SMA, 波形蛋白和蜗牛的表达增加, 相反, 上皮标志物 E-钙粘蛋白和  $\beta$ -连环蛋白的表达减少。异丙肾上腺素刺激  $\beta_2$ -AR 受体激活下游靶点 STAT3, 其作为正调节剂并介导胃癌细胞中向间充质细胞类型的表型转换。我们的数据提供了机制的理解复杂的信号级联涉及压力相关激素及其对 EMT 的影响。根据我们的观察, 针对  $\beta_2$ -AR-STAT3 信号传导的药理学干预可能潜在地用于改善与胃癌发展和进展相关的应激影响[14]。

### 3.4. 乳腺癌

杨国清等使用免疫组化方法检测 33 例乳腺癌患者乳腺癌组织和 10 例正常乳腺组织  $\beta_2$ -AR, 实验结果两组之间具有显著差异性, 证实乳腺癌组织中  $\beta_2$ -AR 表达率高, 与乳腺癌的发生具有紧密的关系[15]。

Lucia Gargiulo 等人证实了 MCF-7 乳腺癌细胞表达  $\beta_2$ -AR, 使用异丙肾上腺素的  $\beta$ -肾上腺素能刺激诱导培养基中生长的乳房细胞的分化, 以及体内小鼠乳腺上皮的分支。异丙肾上腺素显著增加小鼠乳腺和 MCF-10A 细胞中 ER $\alpha$ 、Ephrine-B1 和成纤维细胞生长因子的表达。在低分化小鼠导管癌中, 异丙肾上腺素也降低肿瘤生长并诱导肿瘤分化。这项研究强调儿茶酚胺通过  $\beta$ -AR 活化似乎参与乳腺发育, 诱导成熟的胆管形成。推测使用  $\beta$  受体阻滞剂能抑制乳腺癌细胞的增殖[16]。临床前资料已开始探讨  $\beta$ -肾上腺素受体与乳腺癌发生的机制性病理生理。使用 MDA-MB-468 人乳腺癌细胞进行的研究表明, 在去甲肾上腺素的作用下, 这些细胞对迁移有促进作用。对去甲肾上腺素本身有趋化作用, 表明去甲肾上腺素对转移性的发展有直接作用[17]。在另一项涉及同一类型乳腺癌细胞的实验中,  $\beta_2$ -肾上腺素能激活环磷酸腺苷(cAMP)途径, 上调粘附受体, 下调抑癌基因, 进一步诱导转移性肿瘤细胞[18]。在乳腺癌细胞中, 肾上腺素可保护癌细胞免受凋亡。激活  $\beta_2$ -肾上腺素能受体, 进一步介导 G 蛋白偶联受体和次级信使的激活, 特别是 cAMP, 促凋亡蛋白 bcl-2 相关死亡启动子失活[19]。

体外实验[20] [21]小鼠乳腺癌模型进行体内研究, 发现交感神经系统是乳腺癌转移的一种新的神经调节因子, 对原发性肿瘤的生长没有抑制作用。

W. Kurtis Childers 等利用 meta 分析乳腺癌复发、乳腺癌死亡和全因死亡率的可用风险比(HR), 并使用随机效应荟萃分析进行汇总。共 5 项研究纳入乳腺癌复发 Meta 分析。总共有 22,988 名患者被纳入乳腺癌复发分析。svrensens 等人的研究[22]贡献了 81.5%名参与分析的患者。显著有利于使用  $\beta$ -阻滞剂减少乳腺癌复发。在报告死亡率的 4 项研究中, $\beta$ 受体阻滞剂对风险没有显著影响(HR, 1.02; 95%CI, 0.75~1.37)。这项系统评价和 meta 分析的结果表明, 使用  $\beta$ 受体阻滞剂显著降低乳腺癌女性乳腺癌死亡的风险[23]。

### 3.5. 胰腺癌

薛晶[24]等建立胰腺癌小鼠模型和使用免疫组化方法检测在胰腺癌  $\beta$ -AR, 荷瘤应激组裸鼠血清肾上腺素浓度平均值, 单纯荷瘤组裸鼠血清肾上腺素浓度平均值, 两组差异有显著性, 胰腺癌组织中  $\beta$ -AR 表达高于正常胰腺组织。这项研究说明  $\beta$ -AR 发生发展以及淋巴结的定向转移过程中发挥重要作用。

有学者建立小鼠胰腺癌模型, 研究了慢性听觉应激和抑制应激对肿瘤生长的影响。结果慢性应激荷瘤小鼠循环类固醇水平、肾上腺酪氨酸羟化酶增高、免疫应答水平明显降低、肿瘤中 VEGF 表达增多、微血管密度增加、MMP-9 表达增加、 $\beta$ -儿茶酚胺促进肿瘤细胞增殖。使用  $\beta$ 受体阻滞剂普萘洛尔可使肿瘤转移减少[25]。

### 3.6. 前列腺癌、卵巢癌、肺癌、胶质瘤等

$\beta$ -阻滞剂的有益作用已在包括卵巢癌、前列腺癌和肺癌在内的几种癌症中得到证实, 减少了 54%。与未服用  $\beta$ -阻滞剂的前列腺癌患者相比[26]。服用  $\beta$ -阻滞剂的前列腺癌患者的死亡率有所下降, 服用  $\beta$ -阻滞剂并接受雄激素剥夺治疗的男性患者的死亡率下降, 在前列腺癌裸鼠中, 前列腺癌患者腰椎淋巴结转移的发生随着去甲肾上腺素的暴露而增加, 且随着去甲肾上腺素浓度的增加而增加( $p = 0.032$ ) [27] [28]。非小细胞肺癌患者与未服用  $\beta$ 受体阻滞剂的患者相比, 无远处转移生存率、无病生存率和整体生存率均有提高[29]。

有学者研究去甲肾上腺素对人 U-251 恶性胶质瘤细胞内 GSH 浓度的影响, 谷胱甘肽(GSH)在保护细胞免受氧化损伤中起关键作用。由于神经元依靠从星形胶质细胞提供的 GSH 来维持最佳的细胞内 GSH 浓度, 所以星形胶质细胞的 GSH 浓度对于邻近神经元抗氧化应激的存活是重要的。用去甲肾上腺素处理细胞 24 h 浓度依赖性地增加其细胞内 GSH 浓度[30]。

### 3.7. 白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤

Maher 等研究者发现交感神经系统(SNS)促进了 MLL-AF9 AML 模型中的白血病骨髓浸润, 肾上腺素能信号促进白血病发生由白血病骨髓基质细胞上表达的  $\beta_2$  而非  $\beta_3$  肾上腺素受体转导[31]。Donald 等[32] 在一项体外研究实验中采用 NALM-6 急性淋巴细胞白血病模型, 观察慢性应激对人 B 前细胞 ALL 小鼠模型肿瘤进展的影响, 采用体内生物发光成像技术, 在肿瘤细胞接种后 3 周内用荧光素酶标记的 NALM-6 细胞追踪骨髓定植和全身播散。这项研究显示慢性应激可以通过  $\beta$ -肾上腺素能信号传导途径加速人类前 B ALL 肿瘤负荷的进展, 并且这种作用被  $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂普萘洛尔所阻断。

李婷等使用噻吗洛尔药物可抑制 RPMI 8226 多发性骨髓瘤细胞株增殖, 加快凋亡, 其机制可能与上调 Bax、Caspase-9 表达, 及抑制 Bcl-2 有关[33]。也有研究[34]示多发性骨髓瘤细胞具有儿茶酚胺的关键酶, 可合成儿茶酚胺, 肾上腺素受体等激活骨髓瘤细胞增殖, 普萘洛尔可促进多发性骨髓瘤细胞凋亡。

在一项 B 细胞淋巴瘤的 E $\mu$ -myc 小鼠模型实验研究者发现长期  $\beta$ 肾上腺素受体高表达信号传导对淋巴瘤进展和抗肿瘤免疫力的影响,  $\beta$ -AR 信号传导显著抑制抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖, 慢性  $\beta$ -AR 信号传导对 CD8<sup>+</sup>T 细胞具有免疫抑制作用, 降低了 CD8<sup>+</sup>T 细胞靶向免疫疗法的功效[35]。

#### 4. $\beta$ 肾上腺素受体肿瘤细胞表达情况及主要作用机制

综上所述,  $\beta$ -AR 在多种肿瘤细胞株中证实存在表达, 如乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、结直肠癌、黑色素瘤、血管瘤、宫颈癌和多发性骨髓瘤等中,  $\beta$ -AR 的敏感性与相关组织有关系。

$\beta$ -AR 对肿瘤生物学行为[36]主要有: (1) 促进肿瘤细胞增生; (2) 促进肿瘤细胞转移; (3) 诱导肿瘤细胞逃逸。

#### 5. 讨论

目前  $\beta$  受体阻滞剂在治疗肿瘤方面具体机制尚未确切, 有待于进一步考证, 但结合体外实验, 证实  $\beta$  受体在多种肿瘤细胞表达, 可为将来肿瘤靶向治疗提供新的方向。结合上述  $\beta$  受体阻滞剂在肿瘤中的应用,  $\beta$  受体阻滞剂在阻止交感神经对肿瘤的增殖、转移、侵犯、血管增生等方面具有潜在的应用价值。

#### 参考文献

- [1] Freemantle, N., Cleland, J., Young, P., *et al.* (1999) Beta Blockade after Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta Regression Analysis. *BMJ (Clinical Research ed)*, **318**, 1730-1737. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
- [2] Cruickshank, J.M. (2017) The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **956**, 149-166. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_36](https://doi.org/10.1007/5584_2016_36)
- [3] Lindholm, L.H., Carlberg, B., Samuelsson, O. (2005) Should Beta Blockers Remain First Choice in the Treatment of Primary Hypertension? A Meta-Analysis. *The Lancet (London, England)*, **366**, 1545-1553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67573-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67573-3)
- [4] Antoni, M.H., Lutgendorf, S.K., Cole, S.W., *et al.* (2006) The Influence of Bio-Behavioural Factors on Tumour Biology: Pathways and Mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, **6**, 240-248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>
- [5] Ginguerra, M.A., Saito, O., Fernandes, J., *et al.* (2018) Clinical and Radiological Evaluation of Periocular Infantile Hemangioma Treated with Oral Propranolol: A Case Series. *American Journal of Ophthalmology*, **185**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.10.021>
- [6] Li, P., Guo, Z., Gao, Y., *et al.* (2015) Propranolol Represses Infantile Hemangioma Cell Growth through the Beta2-Adrenergic Receptor in a HIF-1alpha-Dependent Manner. *Oncology Reports*, **33**, 3099-3107. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3911>
- [7] 刘超, 刘少华, 王丽丽, 等.  $\beta$  肾上腺素受体在婴幼儿血管瘤发病机制中作用的探讨[J]. *口腔医学*, 2011, 31(7): 434-5.
- [8] Yao, H., Duan, Z., Wang, M., *et al.* (2009) Adrenaline Induces Chemoresistance in HT-29 Colon Adenocarcinoma Cells. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **190**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.12.009>
- [9] Jobling, P., Pundavela, J., Oliveira, S.M., *et al.* (2015) Nerve-Cancer Cell Cross-Talk: A Novel Promoter of Tumor Progression. *Cancer Research*, **75**, 1777-1781. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3180>
- [10] Zhang, D., Ma, Q.Y., Hu, H.T., *et al.* (2010) beta2-Adrenergic Antagonists Suppress Pancreatic Cancer Cell Invasion by Inhibiting CREB, NFkappaB and AP-1. *Cancer Biology & Therapy*, **10**, 19-29. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.1.11944>
- [11] Chin, C.C., Li, J.M., Lee, K.F., *et al.* (2016) Selective beta2-AR Blockage Suppresses Colorectal Cancer Growth Through Regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 Signaling, G1-Phase Arrest, and Apoptosis. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 459-472. <https://doi.org/10.1002/jcp.25092>
- [12] Masur, K., Niggemann, B., Zanker, K.S., *et al.* (2001) Norepinephrine-Induced Migration of SW 480 Colon Carcinoma Cells Is Inhibited by Beta-Blockers. *Cancer Research*, **61**, 2866-2869.
- [13] Shan, T., Cui, X., Li, W., *et al.* (2014) Novel Regulatory Program for Norepinephrine-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Adenocarcinoma Cell Lines. *Cancer Science*, **105**, 847-856. <https://doi.org/10.1111/cas.12438>
- [14] Lu, Y.J., Geng, Z.J., Sun, X.Y., *et al.* (2015) Isoprenaline Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **408**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2477-0>
- [15] 杨国清. 乳腺癌中  $\beta_2$  肾上腺素受体的表达及其与 Her-2、K-ras 基因的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏

- 州大学, 2014.
- [16] Gargiulo, L., May, M., Rivero, E.M., *et al.* (2017) A Novel Effect of Beta-Adrenergic Receptor on Mammary Branching Morphogenesis and Its Possible Implications in Breast Cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **22**, 43-57. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9371-1>
- [17] Drell, T.L.T., Joseph, J., Lang, K., *et al.* (2003) Effects of Neurotransmitters on the Chemokinesis and Chemotaxis of MDA-MB-468 Human Breast Carcinoma Cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, **80**, 63-70. <https://doi.org/10.1023/A:1024491219366>
- [18] Draoui, A., Vandewalle, B., Hornez, L., *et al.* (1991) Beta-Adrenergic Receptors in Human Breast Cancer: Identification, Characterization and Correlation with Progesterone and Estradiol Receptors. *Anticancer Research*, **11**, 677-680.
- [19] Lang, K., Drell, T.L.T., Lindecke, A., *et al.* (2004) Induction of a Metastatogenic Tumor Cell Type by Neurotransmitters and Its Pharmacological Inhibition by Established Drugs. *International Journal of Cancer*, **112**, 231-238. <https://doi.org/10.1002/ijc.20410>
- [20] Sastry, K.S., Karpova, Y., Prokopovich, S., *et al.* (2007) Epinephrine Protects Cancer Cells from Apoptosis via Activation of cAMP-Dependent Protein Kinase and BAD Phosphorylation. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 14094-14100. <https://doi.org/10.1074/jbc.M611370200>
- [21] Slotkin, T.A., Zhang, J., Dancel, R., *et al.* (2000) Beta-Adrenoceptor Signaling and Its Control of Cell Replication in MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, **60**, 153-166. <https://doi.org/10.1023/A:1006338232150>
- [22] Sorensen, G.V., Ganz, P.A., Cole, S.W., *et al.* (2013) Use of Beta-Blockers, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Risk of Breast Cancer Recurrence: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **31**, 2265-2272. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.9190>
- [23] Childers, W.K., Hollenbeak, C.S. and Cheriya, P. (2015) beta-Blockers Reduce Breast Cancer Recurrence and Breast Cancer Death: A Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer*, **15**, 426-431. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.07.001>
- [24] 薛晶. 心理应激对胰腺癌浸润、转移的影响及  $\beta_2$  肾上腺素受体的检测[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2011.
- [25] Partecke, L.I., Speerforck, S., Kading, A., *et al.* (2016) Chronic Stress Increases Experimental Pancreatic Cancer Growth, Reduces Survival and Can Be Antagonised by beta-Adrenergic Receptor Blockade. *Pancreatology*, **16**, 423-433. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.005>
- [26] Diaz, E.S., Karlan, B.Y., Li, A.J. (2012) Impact of Beta Blockers on Epithelial Ovarian Cancer Survival. *Gynecologic Oncology*, **127**, 375-378. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.102>
- [27] Grytli, H.H., Fagerland, M.W., Fossa, S.D., *et al.* (2013) Use of Beta-Blockers Is Associated with Prostate Cancer-Specific Survival in Prostate Cancer Patients on Androgen Deprivation Therapy. *The Prostate*, **73**, 250-260. <https://doi.org/10.1002/pros.22564>
- [28] Palm, D., Lang, K., Niggemann, B., *et al.* (2006) The Norepinephrine-Driven Metastasis Development of PC-3 Human Prostate Cancer Cells in BALB/c Nude Mice Is Inhibited by  $\beta$ -Blockers. *International Journal of Cancer*, **118**, 2744-2749. <https://doi.org/10.1002/ijc.21723>
- [29] Wang, H.M., Liao, Z.X., Komaki, R., *et al.* (2013) Improved Survival Outcomes with the Incidental Use of Beta-Blockers among Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Definitive Radiation Therapy. *Annals of Oncology*, **24**, 1312. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds616>
- [30] Yoshioka, Y., Kadoi, H., Yamamuro, A., *et al.* (2016) Noradrenaline Increases Intracellular Glutathione in Human Astrocytoma U-251 MG Cells by Inducing Glutamate-Cysteine Ligase Protein via  $\beta_3$ -Adrenoceptor Stimulation. *European Journal of Pharmacology*, **772**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.12.041>
- [31] Hanoun, M., Zhang, D., Mizoguchi, T., *et al.* (2014) Acute Myelogenous Leukemia-Induced Sympathetic Neuropathy Promotes Malignancy in an Altered Hematopoietic Stem Cell Niche. *Cell Stem Cell*, **15**, 365-375. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.06.020>
- [32] Lamkin, D.M., Sloan, E.K., Patel, A.J., *et al.* (2012) Chronic Stress Enhances Progression of Acute Lymphoblastic Leukemia via  $\beta$ -Adrenergic Signaling. *Brain Behavior & Immunity*, **26**, 635-641. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.013>
- [33] 李婷, 郭鹏翔, 雷霆雯, 等. 噻吗洛尔对人多发性骨髓瘤细胞株 RPMI 8226 增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药, 2016, 56(27): 24-27.
- [34] 刘扬.  $\beta$  肾上腺素能受体通路对多发性骨髓瘤细胞的体外作用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [35] Nissen, M.D., Sloan, E.K. and Mattarollo, S.R. (2017) Beta-Adrenergic Signaling Impairs Anti-Tumor CD8<sup>+</sup> T Cell

Responses to B Cell Lymphoma Immunotherapy. *Cancer Immunology Research*, **6**, 98-109.  
<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0401>

- [36] 李婷, 郭鹏翔, 王季石.  $\beta$  肾上腺素能受体在肿瘤中的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(13): 2557-2560.