

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

神经和肿瘤发生

张百红, 岳红云

引用本文:

张百红, 岳红云. 神经和肿瘤发生[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(4): 406–408.

ZHANG Baihong, YUE Hongyun. Nerves and Tumorigenesis[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(4): 406–408.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.098>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

碱基切除修复因子SmuG1与肿瘤的研究进展

Research Advances on Base Excision Repair Factor SmuG1 and Tumor

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 750–753 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0236>

非视紫质G蛋白偶联受体激酶对肿瘤的调控作用

Regulation Role of Non-Rhodopsin G Protein-coupled Receptor Kinases on Tumor

肿瘤防治研究. 2019, 46(04): 367–370 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1602>

IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展

Research Advances of IL-8 and Its Receptors in Tumor Progression and Treatment

肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 81–84 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0756>

肿瘤的光遗传学治疗

Optogenetics Therapy of Human Cancers

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1023–1026 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0642>

有氧运动对肿瘤微环境影响的研究进展

Research Progress on Efficacy of Aerobic Exercise Training on Tumor Microenvironment

肿瘤防治研究. 2017, 44(8): 562–565 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1472>



杂志官网



微信公众号

神经和肿瘤发生

张百红¹, 岳红云²

Nerves and Tumorigenesis

ZHANG Baihong¹, YUE Hongyun²

1. Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Ophthalmology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Abstract: Human nerves promote the initiation of a variety of solid tumor via regulating the stem cells, inducing angiogenesis, interacting immune system and modulating microbiota, and axonogenesis further drives the growth of early cancer. Nerves have emerged as an important component of the tumor microenvironment, and the control of nerves and neural signaling will be used as the novel treatment of human cancers. The article reviews the mechanisms of nerves promoting tumorigenesis.

Key words: Cancer; Nervous system; Tumor microenvironment

Funding: Natural Science Foundation of Gansu Province of China (No.1308RJZA181)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 人体神经通过调控干细胞、驱动血管生成、调节免疫系统和影响微生物群启动肿瘤发生, 轴突发生进一步促进早期肿瘤的生长。神经也是肿瘤微环境的重要组成部分, 控制神经纤维和神经信号将成为新的肿瘤治疗策略, 本文系统综述神经对肿瘤发生的影响。

关键词: 肿瘤; 神经系统; 肿瘤微环境

中图分类号: R730

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

神经系统对于肿瘤形成发挥重要作用, 神经是肿瘤发生的主要驱动者^[1]。脊椎损伤致前列腺神经功能丧失患者的前列腺癌发病率明显降低, 去神经也能抑制肿瘤发生, 提示神经依赖对神经发生的重要性^[2-3]。本文系统综述神经对肿瘤发生的影响。

1 神经调控干细胞

神经系统调节多个器官中的干细胞巢, 因此调控干细胞的发育、稳态和可塑, 甚至向肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)转化^[4]。在胃肠干细胞巢中, 神经调节干细胞和CSCs的动力变化, 胃黏膜上皮释放的胆碱能刺激神经生长因子表达, 后者促进了胃CSCs的形成^[5]。Renz等^[6]研究发现胆碱能信号通路通过毒蝇碱受体直接或间接地抑制

胰腺癌发生和“干性”, 其机制是刺激蝇蕈碱受体激活了丝裂原活化蛋白激酶和PI3K/AKT信号通路。新的研究发现, 感觉和副交感神经能够直接刺激CSCs的形成^[7], 形成的CSCs也能吸引周围神经并受神经支配, 二者相互作用共同维持肿瘤的生长。

2 神经驱动血管生成

所有实体瘤都需要血管维持生长。虽然新生血管对于肿瘤至关重要, 但抗血管生成治疗效果一般, 其原因是肿瘤也能通过周围正常组织的血管继续生长^[8], 或者神经不断驱动新的血管生成。神经与血管密切联系, 交感神经通过释放去甲肾上腺素驱动血管生成。Zahalka等^[9]研究显示, 内皮β肾上腺素受体信号通过前列腺间质的肾上腺素能神经来源去甲肾上腺素激活血管生成, 其机制是改变了内皮细胞的代谢。内皮细胞依赖有氧糖酵解生成血管, 编码β2肾上腺素受体的Adrb2基因缺失通过增强内皮的氧化磷酸化抑制血管生成。交感神经也能释放肾上腺素渗入周围组织, 当与肿瘤细胞上的受体结合后激活肿瘤信号通路刺激肿瘤生长; 神经释放的肾上腺素也能激活内皮细胞上的受体, 启动肿瘤新生血管形成^[10]。Amit等^[11]通过比较口腔癌鼠模型三叉神经和内源性神经的转录组学鉴定肾

收稿日期: 2020-08-20; 修回日期: 2020-11-14

基金项目: 甘肃省自然科学基金(1308RJZA181)

作者单位: 1. 730050 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科; 2. 730050 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科

作者简介: 张百红(1970-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床研究

上腺素分化标记, 研究显示p53基因缺失驱动肿瘤相关感觉神经肾上腺素转分化, 去感觉神经或肾上腺素受体阻断可以抑制肿瘤生长。

3 神经免疫相互作用

神经免疫系统的相互作用调节人体的免疫反应, 神经元-巨噬细胞和神经元-淋巴细胞构成的神经免疫细胞单元形成了人体的保护屏障, 维护组织的稳态^[12]。神经失调可能影响免疫系统而促进肿瘤发生, 神经-免疫系统通过神经递质、神经多肽、共同受体和细胞因子双向交流, 共同调控肿瘤的形成。神经也能影响免疫细胞促进肿瘤生长, 包括激活巨噬细胞和抑制T细胞^[10]。交感神经发出的信号能够影响巨噬细胞解构周围组织和刺激新生血管形成。周围神经包含轴突和神经膜细胞, Wolbert等^[13]发现外周神经中还有两类不同于中枢神经系统小胶质细胞的细胞群, 它们可以诱导神经胶质细胞的特异转录反应, 这种反应在周围和中枢神经轴突中也会发生, 提示不同神经系统具有共同的免疫特征。大脑活动可能直接控制淋巴器官的适应性免疫反应。Zhang等^[14]研究显示, 脾脏神经切除影响小鼠T细胞依赖免疫反应过程中浆细胞的形成, 而激活这些神经元可能提高体液反应并调控小鼠行为, 促肾上腺皮质激素释放激素神经元具有经典的垂体-肾上腺免疫抑制和新的脑-脾轴免疫增强双重调节功能, 后者与B细胞表达的 $\alpha 9$ 乙酰胆碱受体密不可分。以上研究均表明神经与人体免疫息息相关^[15]。

4 神经影响微生物群

人类从出生时接触微生物到成长过程中微生物群多样性的形成是建立完善免疫系统和预防肿瘤发生的关键。每一个人都有自己特征性的微生物群, 恢复微生物群多样性是保持宿主免疫稳态的基础。微生物群失调与肿瘤发生密切相关。最新研究发现心搏神经元表达一群免疫相关基因, 它们调节所在微环境中的微生物群, 肠道微生物群也通过肠-脑回路调节交感神经元^[16-17]。微生物群可以调节人体免疫、控制局部炎症反应、靶向肿瘤代谢和转导信号分子, 神经失调可能通过影响微生物群而促进肿瘤发生。不同肿瘤类型都有自己特异的微生物组成^[18], 精准医学的发展要求在基因组的基础上整合微生物组学, 而微生物组学的分析则提供了微生物群的构成和功能信息, 这有助于临床医生的治疗决策。

5 轴突促进肿瘤生长

在肿瘤形成的早期阶段, 神经轴突发生促进肿瘤生长。中枢神经系统来源的神经祖细胞透过血脑屏障迁移至血管并侵入前列腺肿瘤中, 形成幼稚的成神经细胞。在前列腺癌鼠模型中, 脑室下区神经祖细胞透过血脑屏障进入血液循环, 然后浸入肿瘤中并产生新的肾上腺素能神经元。显然, 大脑中的神经祖细胞迁移到前列腺肿瘤中并形成神经元^[19]。成神经细胞形成神经元后通过调控肿瘤微环境而促进脑、皮肤、前列腺、胰腺和胃等器官肿瘤生长。肿瘤来源的神经生长因子启动了肿瘤周围神经来源的感觉传入和自主传出神经纤维的轴突发生, 这些支配肿瘤的神经纤维释放分子信号影响肿瘤细胞的生长和播散^[20]。肿瘤释放的外泌体可以诱导肿瘤中神经发生, 外泌体携带的轴突引导分子EphrinB1促进肿瘤轴突发生^[21]。一旦肿瘤轴突发生, 肿瘤细胞则沿着神经播散。研究发现肿瘤细胞具有沿着轴突主动迁移的能力, 这种行为称为神经追踪, 神经周巢是肿瘤微环境的重要组成部分, 它们分泌的分子信号促进了肿瘤细胞的神经追踪^[22]。

多个证据显示前列腺癌中的神经形成和神经信号对肿瘤生长的刺激效应^[23]。Kamiya等^[24]应用基因技术控制人乳腺癌异种移植小鼠的植物神经, 发现肿瘤中交感神经激活促进乳腺癌生长, 相反, 副交感神经激活则抑制肿瘤生长。进一步研究显示, 去肿瘤特异性交感神经能够抑制肿瘤生长, 下调免疫检查点程序性细胞死亡蛋白1、程序性细胞死亡蛋白配体1和FOXP3, 其抑制效果甚至超过了 α 或 β 肾上腺素阻断剂。脑胶质瘤中广泛存在谷氨酸受体和突触结构, 这些突触及其发出的神经电信号在脑胶质瘤发展中发挥重要作用^[25]。Venkatesh等^[26]应用光遗传学控制患者来源脑胶质瘤移植模型的皮质神经活性, 显示突触蛋白neuroigin-3调节神经元活性并促进脑胶质瘤生长, neuroigin-3表达与脑胶质瘤患者的生存期呈负相关。

6 未来方向: 靶向神经治疗

神经也是肿瘤微环境的重要组成部分。缠绕着血管的神经与新生肿瘤血管一起进入肿瘤, 并通过血管提供氧气和营养, 肿瘤细胞也分泌一些分子促进周围神经轴突形成并盘绕着肿瘤。外周神经是肿瘤生长的重要“帮凶”, 它们释放的分子信号促进了肿瘤的发生和生长。控制神经纤维和神经信号将成为新的肿瘤治疗策略^[27]。多个靶向

神经纤维的临床前研究正在开展, 肿瘤信号治疗将开辟肿瘤治疗新时代, 靶向神经治疗将像抗血管生成治疗一样成为肿瘤治疗的主要方法。

靶向神经可能诱导肿瘤微环境正常化而发挥治疗效应。You等^[28]通过偶联 β 阻滞剂心得安的超顺磁性氧化铁纳米颗粒结合磁粒子成像技术不仅可以使前列腺癌神经密度可视化, 还通过纳米颗粒负载神经功能阻断药物, 实现前列腺癌的精准确向治疗。这种纳米颗粒使原位移植前列腺癌小鼠的存活率提高了83.3%, 同时降低肿瘤神经密度和增殖指数2倍以上。Renz等^[29]也发现非选择 β 阻断剂可以提高胰腺癌患者生存期。力遗传学技术使远距离非侵入靶向和控制肿瘤神经成为可能^[30]。

7 结语

神经是肿瘤形成的主要驱动者, 它们通过调控干细胞、驱动血管生成、调节免疫系统和影响微生物群启动肿瘤发生, 而在肿瘤发生的早期阶段又通过神经浸润促进肿瘤生长, 最终形成肿瘤。控制神经纤维和神经信号将成为新的肿瘤治疗策略, 多个靶向肿瘤神经的临床前研究正在开展, 我们期待神经信号治疗将进入肿瘤临床。

参考文献:

- [1] Monje M, Borniger JC, D'Silva NJ, *et al.* Roadmap for the Emerging Field of Cancer Neuroscience[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 219-222.
- [2] Boilly B, Faulkner S, Jobling P, *et al.* Nerve Dependence: From Regeneration to Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 342-354.
- [3] Rutledge A, Jobling P, Walker MM, *et al.* Spinal Cord Injuries and Nerve Dependence in Prostate Cancer[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(12): 812-815.
- [4] Venkatesh H, Monje M. Neuronal Activity in Ontogeny and Oncology[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(2): 89-112.
- [5] Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, *et al.* Nerve Growth Factor Promotes Gastric Tumorigenesis through Aberrant Cholinergic Signaling[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 21-34.
- [6] Renz BW, Tanaka T, Sunagawa M, *et al.* Cholinergic Signaling via Muscarinic Receptors Directly and Indirectly Suppresses Pancreatic Tumorigenesis and Cancer Stemness[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1458-1473.
- [7] Faulkner S, Jobling P, March B, *et al.* Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(6): 702-710.
- [8] Kuczynski EA, Vermeulen PB, Pezzella F, *et al.* Vessel co-option in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(8): 469-493.
- [9] Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, *et al.* Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6361): 321-326.
- [10] Servick K. War of nerves[J]. *Science*, 2019, 365(6458): 1071-1073.
- [11] Amit M, Takahashi H, Dragomir MD, *et al.* Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer[J]. *Nature*, 2020, 578(7795): 449-454.
- [12] Veiga-Fernandes H, Artis D. Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis[J]. *Science*, 2018, 359(6383): 1465-1466.
- [13] Wolbert J, Li X, Heming M, *et al.* Redefining the heterogeneity of peripheral nerve cells in health and autoimmunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(17): 9466-9476.
- [14] Zhang X, Lei B, Yuan Y, *et al.* Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 204-208.
- [15] Obata Y, Pachnis V. Linking neurons to immunity: Lessons from Hydra[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(33): 19624-19626.
- [16] Klimovich A, Giacomello S, Björklund Å, *et al.* Prototypical pacemaker neurons interact with the resident microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(30): 17854-17863.
- [17] Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, *et al.* Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 441-446.
- [18] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. *Science*, 2020, 368(6494): 973-980.
- [19] Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V, *et al.* Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 672-678.
- [20] Cervantes-Villagrana RD, Albores-García D, Cervantes-Villagrana AR, *et al.* Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 99.
- [21] Madeo M, Colbert PL, Vermeer DW, *et al.* Cancer exosomes induce tumor innervation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4284.
- [22] Amit M, Shorook Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(6): 399-408.
- [23] March B, Faulkner S, Jobling P, *et al.* Tumour innervation and neurosignalling in prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(2): 119-130.
- [24] Kamiya A, Hayama Y, Kato S, *et al.* Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(8): 1289-1305.
- [25] Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, *et al.* Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits[J]. *Nature*, 2019, 573(7775): 539-545.
- [26] Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, *et al.* Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroigin-3 Secretion[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 803-816.
- [27] Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 143-157.
- [28] You H, Shang W, Min X, *et al.* Sight and switch off: Nerve density visualization for interventions targeting nerves in prostate cancer[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(6): eaax6040.
- [29] Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, *et al.* beta2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 75-90.
- [30] 周经茂, 张百红. 肿瘤的力遗传学治疗[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(8): 525-528. [Zhou JM, Zhang BH. Physiogenetics therapy for cancer[J]. *Xi Bei Guo Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, 41(8): 525-528.]

[编辑: 周永红; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

张百红: 检索文献, 文章撰写
岳红云: 文章审校