



· 综述 ·

神经与颅外肿瘤生长的研究进展

王 钰¹, 杜岳姗¹ 综述, 范兴文² 审校

1. 复旦大学基础医学院中西医结合系, 复旦大学中西医结合研究院, 针刺原理研究所, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 神经可以支配人体组织, 对运动、感觉和发育等功能起到重要调控作用, 神经调节在肿瘤发生、发展过程中的作用越来越被重视, 脑内神经祖细胞可以直接随血循环迁徙到肿瘤部位, 促进肿瘤生长。本文综述了脑内神经元影响颅外肿瘤的各种途径, 脑内神经元可以通过肿瘤内的神经纤维直接促进肿瘤生长或促进瘤内血管新生, 并且脑内神经元亦可通过内分泌和免疫系统间接影响颅外肿瘤生长进程。基于神经对颅外肿瘤生长的重要调控作用, 近年来, 去神经支配、 β 受体阻滞剂及环境和行为治疗等方法在抑制肿瘤生长的基础研究中取得了良好的效果。通过手术或化学方法去除神经负面效应, 已被证实可以延缓肿瘤的进展。多项研究表明, β 受体阻滞剂可以显著延长肺癌、前列腺癌等癌症患者的生存期。运动和积极心态使得下丘脑分泌的脑源性营养因子对于抑制肿瘤细胞的增殖和扩展起到重要作用。通过对近年来神经在肿瘤发生、发展中的作用及针对肿瘤的相关神经治疗方法进行综述, 为肿瘤的发生、发展机制以及诊断预后提供了新的视角。

[关键词] 神经; 肿瘤; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.12.010

中图分类号: R730.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)12-1215-05

Research progress of nerve and extracranial tumor growth WANG Yu¹, DU Yueshan¹, FAN Xingwen² (1. Department of Integrative Medicine and Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Academy of Integrative Medicine, Institute of Acupuncture Research, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: FAN Xingwen E-mail: wenxingfan@126.com

[Abstract] Nerves can innervate human tissues and play an important role in many functions such as movement, sensation, development, etc. Growing attention has been paid to the role of neuromodulation in tumorigenesis and development, as indicated by the latest research showing direct transfer of intracerebral neural progenitors to the tumor site with the blood circulation to promote tumor growth. This article reviewed the various ways in which neurons in the brain affect extracranial tumors. Intracerebral neurons can either promote tumor growth directly or by generating angiogenesis. Besides, it has also been suggested that neurons in the brain can accelerate the growth of extracranial tumors through the endocrine and immune system. Based on the vital regulatory effect of nerves, methods such as denervation, application of β blockers, and environmental and behavioral treatments have achieved progress in basic experiments in controlling tumor growth. Removal of negative nerve effects through surgical or chemical ways has been proven to delay tumor progression. Numerous studies have also shown that β blockers could significantly prolong the survival time of cancer patients such as lung cancer and prostate cancer. Moreover, exercise and a positive attitude increase hypothalamic secretion of brain-derived nutritional factors, which play an inevitable role in inhibiting the proliferation and expansion of tumor cells. In this article, we provided a new perspective on the mechanism as well as the role of nerves in tumorigenesis and development in recent years, and meanwhile, giving insight into the related neurotherapy for tumors.

[Key words] Neurons; Tumor; Treatment

周围神经是细胞微环境的重要组成部分。几乎所有的人体组织都受神经的支配, 神经将外

周器官与中枢神经系统连接成为统一整体, 不仅对运动、感觉和认知极其重要, 对内脏器官的生

基金项目: 国家自然科学基金(81903252; 81872551)。

通信作者: 范兴文 E-mail: wenxingfan@126.com

理调节也至关重要。在探究神经对肿瘤生长作用的漫长过程中,研究者一直认为神经只起到微弱作用。以往学者们认为肿瘤内的神经来源于肿瘤细胞不断增殖包绕已有的神经^[1]。近年来研究^[2]发现,肿瘤可以促进瘤内神经纤维生长,脑内的神经祖细胞还可以迁徙到肿瘤内,促进肿瘤生长。本文综述了神经在肿瘤发生、发展中的作用,并讨论了基于神经调节的创新肿瘤疗法。

1 脑内神经元影响颅外肿瘤的途径

研究者普遍认为,神经在肿瘤发生、发展过程中的作用非常微弱,因此在肿瘤微环境中神经的生长迁移过程常被忽略。在常规组织学检测中可以观察到体积较大的神经干,但很难观察到细小的神经纤维^[3]。而肿瘤微环境中大多数神经是细小的神经纤维,需要利用免疫组化的方法检测特定神经元标志物,如蛋白质基因产物(protein gene product 9.5, PGP9.5)/UCH-L1/PARK5、微管蛋白等才能观察到神经元的细小神经纤维。通过利用不同的神经元标志物对不同类型神经元以及细小神经纤维进行标记,研究者越来越深入地了解神经在人类肿瘤中的分布及作用。

1.1 脑内神经元通过肿瘤内的神经纤维直接影响肿瘤生长

1.1.1 肿瘤内神经纤维的由来

在前列腺癌中可以观察到肿瘤内存在肾上腺素能和胆碱能神经纤维,并且肿瘤的侵袭性随着神经纤维密度的增加而增强^[4-5]。一方面,肿瘤细胞在向外扩张生长的沿途中将已有的神经干包绕,即临床上常见的神经浸润^[6-7]。另一方面,神经轴突分泌神经递质和神经肽,主动吸引肿瘤细胞向神经纤维迁移^[8]。

在胚胎发育及组织再生过程中,组织释放的神经营养生长因子刺激神经末梢,继而刺激轴突形成。神经营养生长因子在轴突发生中起着至关重要的作用。神经营养因子包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经营养蛋白3(neurotrophin-3, NT-3)等,可通过刺激神经末梢中的酪氨酸激酶受体来促进轴突的发生^[9]。轴突引导分子如Robo-Slit或

semaphorin也可能促进肿瘤内轴突的产生^[10-11]。在肿瘤微环境中,神经营养生长因子和癌细胞产生的轴突引导分子均可促进轴突发生。

前述相关研究已经逐渐揭示肿瘤中神经的来源及作用,但早在2008年的一项前列腺癌研究^[12]中,研究者发现了不同于肿瘤周围神经的新生神经元。Magnon团队的最新研究^[2]显示,在前列腺癌的小鼠模型中,小鼠脑室下区的神经祖细胞减少,对这些神经祖细胞标志物研究显示,它们可以通过porous vasculature来突破血脑屏障,随血循环迁徙到远端肿瘤中,并产生新的肾上腺素能神经元,促进肿瘤的生长和转移;移植神经祖细胞到前列腺癌的肿瘤中可促进肿瘤生长和转移,当特异性消除这些神经祖细胞时,小鼠的肿瘤生长进程受阻。有研究^[3]报道,在肠癌、肝癌和肺癌等肿瘤模型上也观察到类似的现象。这些研究^[2-3]结果为颅内神经元调控颅外肿瘤生长的机制研究提供了一种新思路。

1.1.2 神经纤维促进肿瘤生长的机制

(1) 瘤内神经信号直接促进肿瘤生长

在胃癌中,肿瘤细胞释放的NGF可以引起肿瘤微环境中副交感神经密度增加,继而通过胆碱能调节的WNT信号转导通路促进肿瘤细胞生长^[13]。在胰腺癌中,NGF和BDNF的上调可以增加交感神经和去甲肾上腺素的局部积累,从而刺激胰腺癌细胞的生长^[14]。在乳腺癌中,约1/3的浸润性导管癌中会检测到神经,神经密度与肿瘤的侵袭性以及癌细胞释放的NGF有关^[15]。交感神经信号转导通路参与乳腺癌的发展,但其具体机制仍不清楚。在结直肠癌中,NGF诱导的胆碱能神经分布可激活CHRM3,从而增加肠癌细胞的侵袭性。

(2) 瘤内神经促进血管新生

在发育过程中,交感神经是组织血管新生所必需的^[16]。Zahalka等^[17]的研究结果显示,前列腺癌微环境中的肾上腺素能神经释放去甲肾上腺素,继而刺激内皮细胞中ADRB2的表达,ADRB2可诱导内皮细胞代谢变化,从而抑制氧化磷酸化。由于内皮细胞依赖有氧糖酵解来进行

血管新生，去甲肾上腺素诱导的ADRB₂激活促进肿瘤血管新生的爆发，从而加剧肿瘤的进展。有研究^[17]报道，从肾上腺髓质释放出的循环肾上腺素是有作用的，但是随后反对这一假说的证据被提了出来。该研究为此提供了一个清晰的机制，即交感神经通过在微环境中释放去甲肾上腺素激活内皮细胞和血管新生，从而激活肿瘤生长。

交感神经驱动肿瘤血管新生的发现表明，肿瘤血管新生的调控远比以往认为的要复杂。以往研究者普遍认为肿瘤血管新生主要由肿瘤微环境中的癌细胞和免疫细胞分泌的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）来驱动。Zahalka等^[17]提出的新概念是，神经分布也是肿瘤微环境中的一部分并发挥着重要的作用。这可能部分地解释为什么基于抑制VEGF的抗癌策略效果有限^[18]。

1.2 脑内神经元通过内分泌和免疫系统影响颅外肿瘤生长

肿瘤本身及治疗带来的痛苦会引起许多患者产生焦虑、抑郁等负面情绪。焦虑、抑郁、疲劳和睡眠障碍等可使下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴或交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）激活，诱导相关介质（儿茶酚胺、皮质醇和催产素等）的分泌。儿茶酚胺可通过肾上腺素能受体（adrenergic receptor, ADR）调节多种细胞信号转导通路，活化的ADR可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，并调节肿瘤与其微环境之间的相互作用，从而促进肿瘤进展^[19]。另外，其他应激介质，如糖皮质激素和催产素以及它们的同源受体也参与肿瘤的生长和转移^[20-21]。

运动和压力在肿瘤生长中发挥的作用相反，有研究^[22-23]表明，运动可以通过诱导儿茶酚胺水平的变化来预防癌症。有研究^[24]报道，荷瘤小鼠在丰富环境中广泛社交，自由运动，可以刺激下丘脑产生脑源性神经营养因子，进而抑制小鼠肿瘤的生长。其机制是BDNF通过HPA轴和瘦素两条途径抑制肿瘤细胞生长，此外，丰富环境

还可以提高NK细胞数量^[25]。

免疫系统对于肿瘤的发生、发展至关重要。Ben-shaanan等^[26]的研究表明，激活大脑中的奖赏系统可以使肺癌和黑色素瘤荷瘤小鼠的肿瘤体积减小。其作用主要是大脑中的奖赏系统被激活后降低了去甲肾上腺素（noradrenaline, NA）水平，进而减少交感神经活动，从而抑制了肿瘤的生长。

2 靶向神经信号抑制肿瘤生长的新尝试

2.1 去神经治疗

通过手术或化学方法去除神经的负面效应，可以延缓肿瘤的进展，并增强化疗对肿瘤的疗效。在胃癌小鼠模型中，行双边或单侧迷走神经切断术或注射肉毒杆菌毒素均可以显著降低肿瘤的发生，延缓肿瘤的进展，并且增强全身化疗的效果，延长生存期^[27]。在前列腺癌中，以肉毒杆菌毒素为基础的前列腺去神经支配的第一阶段临床试验已经取得结果，该研究^[28]结果显示，注射肉毒杆菌毒素可以降低肿瘤中的神经密度，使前列腺癌细胞凋亡增加。手术和化学去神经支配治疗肿瘤的临床效果令人期待。

2.2 β受体阻滞剂

交感神经对肿瘤血管生成的刺激作用为β受体阻滞剂应用于肿瘤患者提供了理论依据。回顾性研究^[17, 29-33]表明，β受体阻滞剂显著延长了肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌及骨髓瘤患者的生存期。目前，多项前瞻性研究β受体阻滞剂效果的临床试验正在进行中，包括前列腺癌（NCT02944201和NCT03152786）、胃肠道肿瘤（NCT03245554）、乳腺癌（NCT01847001）、黑色素瘤（NCT02962947）等。

2.3 环境及行为治疗

情绪能够影响肿瘤生长已得到基础研究和临床研究数据的支持。研究^[34]结果显示，对转移性乳腺癌患者进行抗抑郁治疗，可提高患者的生存率。此外，适当锻炼、充分社交、良好心态，可以使下丘脑分泌更多的BDNF，从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移^[35]，因此组建癌症患者康复俱乐部，指导患者在常规抗肿瘤治疗后进行身心康复训练，具有重要意义。

3 展望

神经在调控肿瘤发生、发展中的作用为肿瘤神经生物学领域提供了更多的研究基础,也为肿瘤的研究和治疗开辟了一条新的道路。但是肿瘤神经调控的具体界定范围及其作用机制仍需要更深入的研究和探讨。目前,肿瘤研究的重心正逐步从癌细胞转变为肿瘤微环境,而神经作为肿瘤微环境中的重要组成部分,其在肿瘤发生过程中的作用越来越受到重视。神经可以直接或间接地调节肿瘤细胞的生长及血管生成。此外,神经可调控人体的各项生理活动,在此背景下,深入研究神经在调节肿瘤的发生、发展及转移中的作用机制,将为研究者提供全新理解肿瘤生物学的机会,更为肿瘤的诊断、预后和治疗提供新的视角。而如何将肿瘤神经调控的理念转化为临床获益将是研究者们面临的巨大挑战。

[参 考 文 献]

- [1] LIEBIG C, AYALA G, WILKS J A, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature [J] . *Cancer*, 2009, 115(15): 3379–3391.
- [2] 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.
- [3] BOILLY B, FAULKNER S, JOBLING P, et al. Nerve dependence: from regeneration to cancer [J] . *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 342–354.
- [4] MAGNON C, HALL S J, LIN J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression [J] . *Science*, 2013, 341(6142): 1236361.
- [5] OLAR A, HE D D, FLORENTIN D, et al. Biologic correlates and significance of axonogenesis in prostate cancer [J] . *Hum Pathol*, 2014, 45(7): 1358–1364.
- [6] MARCHESI F, PIEMONTE L, MANTOVANI A, et al. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis [J] . *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 77–82.
- [7] ZAHALKA A H, FRENETTE P S. Nerves in cancer [J] . *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 143–157.
- [8] WANG K, ZHAO X H, LIU J, et al. Nervous system and gastric cancer [J] . *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188313.
- [9] KEEFE K, HEIKH I, SMITH G. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord Injury [J] . *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 548.
- [10] ROS O, BARRECHEGUREN P J, COTRUFO T, et al. A conserved role for Syntaxin-1 in pre- and post-commissural midline axonal guidance in fly, chick, and mouse [J] . *PLoS Genet*, 2018, 14(6): e1007432.
- [11] PINHO A V, VAN BULCK M, CHANTRILL L, et al. ROBO2 is a stroma suppressor gene in the pancreas and acts via TGF- β signaling [J] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5083.
- [12] AYALA G E, DAI H, POWELL M, et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7593–7603.
- [13] 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.
- [14] BRESSY C, LAC S, NIGRI J, et al. LIF drives neural remodeling in pancreatic cancer and offers a new candidate biomarker [J] . *Cancer Res*, 2018, 78(4): 909–921.
- [15] 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.
- [16] JAMES J M, MUKOUYAMA Y S. Neuronal action on the developing blood vessel pattern [J] . *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(9): 1019–1027.
- [17] ZAHALKA A H, ARNAL-ESTAPÉ A, MARYANOVICH M, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer [J] . *Science*, 2017, 358(6361): 321–326.
- [18] ITATANI Y, KAWADA K, YAMAMOTO T, et al. Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer—alterations to anti-VEGF pathway [J] . *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1232.
- [19] SHIN K J, LEE Y J, YANG Y R, et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer [J] . *Curr Pharm Des*, 2016, 22(16): 2389–2402.
- [20] BORTOLATO B, HYPHANTIS T N, VALPIONE S, et al. Depression in cancer: the many biobehavioral pathways driving tumor progression [J] . *Cancer Treat Rev*, 2017, 52: 58–70.
- [21] SHIN K J, LEE Y J, YANG Y R, et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer [J] . *Curr Pharm Des*, 2016, 22(16): 2389–2402.
- [22] PAPASTERGIOU D, KOKARIDAS D, BONOTIS K, et al. Exercise, supportive group therapy, and mood profile of Greek cancer patients: intervention effect and related comparisons [J] . *Support Care Cancer*, 2018, 26(10): 3571–3578.
- [23] DETHLEFSEN C, HANSEN L S, LILLELUND C, et al. Exercise-induced catecholamines activate the hippo tumor suppressor pathway to reduce risks of breast cancer development [J] . *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4894–4904.
- [24] CAO L, LIU X L, LIN E J, et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition [J] . *Cell*, 2010, 142(1): 52–64.
- [25] GAROFALO S, D'ALESSANDRO G, CHECE G, et al. Enriched environment reduces glioma growth through immune and non-immune mechanisms in mice [J] . *Nat Commun*, 2015, 6: 6623.
- [26] BEN-SHAANAN T L, SCHILLER M, AZULAY-DEBBY H, et al. Modulation of anti-tumor immunity by the brain's reward system [J] . *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2723.
- [27] ZHAO C M, HAYAKAWA Y, KODAMA Y, et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis [J] . *Sci Transl Med*, 2014,

- 6(250): 250ra115.
- [28] COARFA C, FLORENTIN D, PUTLURI N, et al. Influence of the neural microenvironment on prostate cancer [J] . Prostate, 2018, 78(2): 128-139.
- [29] NILSSON M B, LE X N, HEYMACH J V. β -adrenergic signaling in lung cancer: a potential role for beta-blockers [J] . J Neuroimmune Pharmacol, 2020, 15(1): 27-36.
- [30] LU H, LIU X J, GUO F F, et al. Impact of beta-blockers on prostate cancer mortality: a meta-analysis of 16, 825 patients [J] . Onco Targets Ther, 2015, 8: 985-990.
- [31] CHILDERS W K, HOLLENBEAK C S, CHERIYATH P. β -blockers reduce breast cancer recurrence and breast cancer death: a meta-analysis [J] . Clin Breast Cancer, 2015, 15(6): 426-431.
- [32] WATKINS J L, THAKER P H, NICK A M, et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer [J] . Cancer, 2015, 121(19): 3444-3451.
- [33] HWA Y L, SHI Q, KUMAR S K, et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation [J] . Am J Hematol, 2017, 92(1): 50-55.
- [34] GIESE-DAVIS J, COLLIE K, RANCOURT K M S, et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis [J] . J Clin Oncol, 2011, 29(4): 413-420.
- [35] CAO L, LIU X, LIN E J, et al. Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition [J] . Cell, 2010, 142(1): 52-64.

(收稿日期: 2021-01-01 修回日期: 2021-06-30)

《中国癌症杂志》近5年被收录情况（截至2021年12月）

《中国癌症杂志》（ISSN 1007-3639, CN 31-1727/R）1991年创刊，是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊，月刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙、沈镇宙教授，主编为邵志敏教授。其宗旨是“服务读者，成就作者”。

《中国癌症杂志》此前已被诸多数据库收录，如《中文核心期刊要目总览》（第5~7版）、中国科技论文统计源期刊数据库、《中文生物医学期刊文献数据库-CMCC》及《中国生物医学期刊引文数据库-CMCI》、《中国生物文献数据库》、美国《化学文摘》（CA）、WHO西太平洋地区医学索引（WPRIM）等数据库收录、《复旦大学学位与研究生教育国内期刊指导目录》（A类）。

《中国癌症杂志》近5年收录情况（截至2021年12月）如下：

- ① 2017年10月入选“第4届中国精品科技期刊”，即“中国精品科技期刊顶尖学术论文（F5000）项目来源期刊”。
- ② 2018年12月被《中文核心期刊要目总览》（第8版）收录。
- ③ 2018年被日本科学技术振兴机构数据库（JST）收录。
- ④ 2020年12月被荷兰SCOPUS数据库收录。
- ⑤ 2020年12月入选“第5届中国精品科技期刊”，即“中国精品科技期刊顶尖学术论文（F5000）项目来源期刊”。
- ⑥ 2021年9月被荷兰EMBASE数据库收录。
- ⑦ 2021年5月被《中文核心期刊要目总览》（第9版）收录
- ⑧ 2021年11月被美国EBSCO数据库收录。

《中国癌症杂志》编辑部