



癌痛发生机制的研究进展 *

王 稳 樊碧发[△]

(中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

摘 要 全球癌症负担正在进一步加重, 癌痛是癌症病人主要症状之一, 可严重影响病人的日常活动和生活质量。癌痛病人常表现为多种类型疼痛的混合, 涉及癌细胞、正常组织、肿瘤微环境、神经系统以及免疫系统之间复杂的相互作用, 引起癌痛的原因和机制可随病情的进展而发生变化, 本文就癌痛的原因、机制以及相关的最新研究进展做一综述。

关键词 癌症; 疼痛; 机制

全球癌症负担正在进一步加重, 2018 年《全球癌症报告》显示: 2018 年全球新增 1810 万例癌症病例, 死亡人数达 960 万。其中亚洲占全球癌症新发病例近 50%, 死亡病例约 60%。由于我国人口基数大, 占据了癌症发病人数、死亡人数全球双榜首^[1]。癌症病人中有超过一半经历疼痛, 转移或终末期病人癌痛发生率更高, 有 38.0% 的癌痛病人诉中重度疼痛^[2]。

虽然目前癌痛治疗方法较多, 其中包括药物治疗、微创介入治疗等, 但仍有很多病人的癌痛并未得到有效地控制, 严重影响了癌症病人的生活质量^[3,4]。因此, 癌痛的发生机制一直深受研究者的关注, 为了帮助临床医师进一步认识癌痛的发生和发展, 在临床上有针对性的联合用药, 本文就癌痛的原因、机制以及相关的最新研究进展做一综述。

一、癌痛的原因

癌症病人的疼痛可涉及多方面的原因, 由于疼痛程度和表现方式差异性较大, 大致可分为急性和慢性两种。癌症病人的急性疼痛多与诊断性检查或治疗有关, 少部分与疾病相关(如肿瘤急性内部出血、病理性骨折、中空脏器急性梗阻或穿孔等); 而癌症病人的慢性疼痛常与肿瘤本身或抗肿瘤治疗(如放化疗、手术)有关。当疼痛与肿瘤本身相关时, 常是由于肿瘤直接侵犯了对疼痛敏感的结构, 如肿瘤侵犯骨骼、神经, 空腔脏器梗阻, 器官包膜扩张, 血管畸形或闭塞, 浸润邻近软组织等^[5]。就癌痛病理生理机制而言, 可大致分为伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、精神性疼痛, 临床上以混合性疼痛最为常见^[6]。

二、癌痛的机制及最新研究进展

1. 肿瘤、肿瘤微环境与癌痛

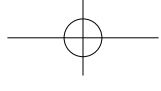
癌细胞几乎肆虐人体每一个部位, 肿瘤组织除特定的肿瘤细胞以外, 还包括肿瘤相关的基质细胞, 后者主要由内皮细胞、成纤维细胞, 以及许多炎症和免疫细胞(如巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞)组成^[7,8]。在肿瘤的发生发展过程中, 肿瘤细胞及其相关的基质细胞可分泌多种活性物质, 其中许多已被证实可直接激活或敏化初级感觉传入神经元, 具有致痛作用。

(1) 酸性物质: 骨骼是肿瘤常见的远处转移部位, 肿瘤细胞通过激活破骨细胞释放一些酸性物质和蛋白酶等来溶解骨骼, 且肿瘤细胞的 pH 值通常较正常细胞低, 故肿瘤细胞和破骨细胞可协同诱导酸性骨微环境^[9]。已知部分的感觉神经表达瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和酸敏感离子通道 3 (acid-sensing ion channel 3, ASIC3), 这两个离子通道对酸性物质较为敏感, 可被细胞外低 pH 激活。研究显示, 在小鼠多发性骨髓瘤模型中, 破骨细胞和多发性骨髓瘤协同诱导酸性骨微环境, 并激活感觉神经元 ASIC3 诱发骨癌痛^[9]。在肺癌模型小鼠中, 酸性肿瘤微环境可激活支配骨的感觉神经上的 TRPV1, 进而促进骨癌痛, 而敲除 TRPV1 可减轻骨癌痛^[10,11]。除了酸性物质可激活 TRPV1, 有研究显示, 肿瘤组织释放的甲醛、谷氨酸等同样可通过激活外周神经纤维上的 TRPV1, 增强痛觉信号的传递、诱导骨癌痛^[12-14]。

(2) 集落刺激因子: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助 (2014-zdsk-002)

[△] 通信作者 樊碧发 fbfl616@yeah.net



GM-CSF) 可通过调节肿瘤与神经的相互作用、周围神经的重构和受损的感觉神经敏化参与骨癌痛的发生。研究表明, GM-CSF 在人类骨肉瘤中高表达, 且骨癌痛大鼠表现出机械痛敏和热痛敏现象, 而拮抗 GM-CSF 可显著减轻痛敏反应, GM-CSF 介导的骨癌痛涉及的潜在机制可能与钠通道和 Jak2/Stat3 通路有关^[15]。

(3) 内皮素 (endothelin, ET): 内皮素 (ET-1、ET-2、ET-3) 是一种血管活性肽家族, 其受体包括 ETA 和 ETB, 该家族在多种肿瘤中都有高水平的表达。有研究表明, ET-1 在爆发性癌痛中发挥重要作用, 选择性 ETA 受体拮抗剂可以逆转 ET-1 诱导的爆发痛^[16], 且内皮素拮抗剂可增强吗啡对肿瘤引起的热痛敏和触痛敏的阻断作用, 表明内皮素受体可能是未来有效的治疗靶点之一^[17]。

(4) 细胞因子: 在疼痛领域研究最多的细胞因子是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 这些细胞因子由炎症/免疫细胞和一些肿瘤细胞产生释放。在多种癌痛动物模型中可观察到 TNF- α 和 IL-6 表达水平增高, 伴有机机械痛阈和热痛阈降低, 且抑制 TNF- α 和 IL-6 信号可减轻痛觉过敏^[18-20]。

(5) 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF): 既往的研究表明, 绝大多数的人类实体肿瘤存在 NGF 及其受体 TrkA 的过度表达, 而许多肿瘤相关基质细胞 (如巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞、内皮细胞) 都具有表达和释放 NGF 的能力^[21]。NGF 具有营养感觉纤维、调节痛觉的作用。针对 NGF 的抗体已被证明可以有效地减轻神经病理性和炎症性疼痛状态^[22,23]。此外, 有研究表明, 癌痛的进展状态可影响疼痛上行传导通路和下行调控通路的主要功能区连接, 预防性应用抗 NGF 抗体可弱化这种影响^[24]。

2. 肿瘤引起骨的机械不稳定性

虽然肿瘤组织很少受神经支配, 但绝大多数正常组织 (如骨骼) 广泛接受初级感觉神经的支配^[25]。肿瘤快速生长可压迫周围神经, 持续刺激神经引起疼痛。随着骨转移的推进, 骨失去原有结构的完整性, 故不稳定和骨折的风险增加^[26]。此外, 激活的破骨细胞可破坏感觉神经纤维, 引起神经病理性疼痛。

3. 肿瘤诱导的神经损伤、神经纤维芽生和神经瘤样结构形成

癌症引起的疼痛既有伤害感受性成分, 也有神经病理性成分, 而后者产生机制可能与肿瘤诱导的

神经纤维芽生和神经瘤样结构形成有关。Zhu 等^[27] 在外周神经病理性疼痛和癌痛大鼠模型中均观察到同侧脊髓 IV 和 V 板层异常大量的有髓神经轴突芽生。Chartier 等^[28] 采用股骨闭合骨折诱导小鼠骨骼疼痛模型, 在骨折未愈合组小鼠中, 骨折部位附近观察到明显的感觉和交感神经纤维芽生、神经纤维密度增加以及神经瘤样结构形成, 触诊骨折未愈合部位时小鼠均表现出明显的疼痛行为。

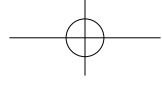
在神经纤维异位芽生和神经瘤样结构形成过程中, Netrin-1、降钙素基因相关肽发挥一定的作用。Wu 等^[29] 的研究显示 Netrin-1 参与有髓传入纤维的芽生和神经病理性疼痛, 而在神经病理性疼痛大鼠模型中, 减少脊髓背角 Netrin-1 及其受体结直肠癌缺失基因 (deleted in colorectal cancer gene, DCC) 的表达、增加受体共济失调基因 (uncoordinated-5H2, UNC-5H2) 的表达可以减轻脊髓背角神经芽生和神经病理性疼痛^[30]。在癌性骨痛模型中, 骨中降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 阳性神经纤维的芽生与背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中感觉神经元胞体内 CGRP 含量的增加有关, 鞘内注射 CGRP 拮抗剂可缓解骨癌痛大鼠患肢的触诱发痛^[31]。

三、结语和展望

癌痛发生机制复杂, 涉及肿瘤微环境、癌性骨痛、癌性内脏痛、癌性神经病理性疼痛和手术及放疗等肿瘤相关治疗引起的疼痛。引起癌痛的原因和机制可随病情的进展而发生变化: 癌痛最初的产生可能与肿瘤相关的诊断及治疗手段有关, 如手术活检、手术切除、放疗有关的毒副作用。早期持续的疼痛可能主要是由肿瘤细胞及其相关基质细胞释放的致痛物质引起的。随着肿瘤的生长, 癌痛不断加剧, 此阶段可能与肿瘤直接损伤感觉神经纤维末梢, 以及肿瘤和基质细胞通过释放多种致痛因子敏化伤害感受器有关。随着病情进一步进展, 往往会出现爆发痛, 可能与肿瘤和基质细胞诱导的感觉和交感神经纤维芽生、神经瘤样结构的形成以及中枢敏化有关。因此, 了解癌痛的发生发展机制, 有针对性的联合用药、为癌痛病人制定个体化的治疗方案是提高临床疗效的有效途径。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.



- [2] van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, *et al.* Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and Meta-analysis[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(6):1070-90 e9.
- [3] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 癌症疼痛管理药学专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):801-807.
- [4] 刘楹子, 杨晓秋. 鞘内镇痛在难治性疼痛治疗中的应用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(1):50-56.
- [5] Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP task force on cancer pain. International association for the study of pain [J]. *Pain*, 1999, 82 (3):263-274.
- [6] Portenoy RK. Treatment of cancer pain [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9784):2236-2247.
- [7] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-74.
- [8] Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4):239-252.
- [9] Hiasa M, Okui T, Allette YM, *et al.* Bone pain induced by multiple myeloma is reduced by targeting V-ATPase and ASIC3[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6):1283-1295.
- [10] Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, *et al.* Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(3):274-285.
- [11] Zhang S, Zhao J, Meng Q. AAV-mediated siRNA against TRPV1 reduces nociception in a rat model of bone cancer pain[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(11):972-979.
- [12] Wan Y. New mechanism of bone cancer pain: Tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain via TRPV1 activation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 904:41-58.
- [13] Fazzari J, Linher-Melville K, Singh G. Tumour-derived glutamate: Linking aberrant cancer cell metabolism to peripheral sensory pain pathways[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(4):620-636.
- [14] 童志前, 李艳, 刘佳, 等. 转移性骨癌痛的新机制: 癌细胞产生的内源性甲醛激活外周神经纤维上的辣椒素受体 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(7):449-453.
- [15] Zhang F, Wang Y, Liu Y, *et al.* Transcriptional regulation of voltage-gated sodium channels contributes to GM-CSF-induced pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(26):5222-5233.
- [16] Tang Y, Peng H, Liao Q, *et al.* Study of breakthrough cancer pain in an animal model induced by endothelin-1[J]. *Neuroscience letters*, 2016, 617:108-115.
- [17] Kopruszinski CM, Dos Reis RC, Gambeta E, *et al.* Blockade of endothelin receptors reduces tumor-induced ongoing pain and evoked hypersensitivity in a rat model of facial carcinoma induced pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818:132-140.
- [18] Scheff NN, Ye Y, Bhattacharya A, *et al.* Tumor necrosis factor alpha secreted from oral squamous cell carcinoma contributes to cancer pain and associated inflammation[J]. *Pain*, 2017, 158(12):2396-409.
- [19] Chen J, Cong X, Zhan X, *et al.* Effects of parecoxib on pain threshold and inflammatory factors IL-1beta, IL-6 and TNF- in spinal cord of rats with bone cancer pain[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(6):528-531.
- [20] Remeniuk B, King T, Sukhtankar D, *et al.* Disease modifying actions of interleukin-6 blockade in a rat model of bone cancer pain[J]. *Pain*, 2018, 159(4):684-698.
- [21] Demir IE, Tieftrunk E, Schorn S, *et al.* Nerve growth factor & TrkA as novel therapeutic targets in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(1):37-50.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, *et al.* The efficacy of nerve growth factor antibody in a mouse model of neuropathic cancer pain[J]. *Exp Anim*, 2016, 65(4):337-343.
- [23] Guedon JM, Longo G, Majuta LA, *et al.* Dissociation between the relief of skeletal pain behaviors and skin hypersensitivity in a model of bone cancer pain[J]. *Pain*, 2016, 157(6):1239-1247.
- [24] Buehlmann D, Ielacqua GD, Xandry J, *et al.* Prospective administration of anti-nerve growth factor treatment effectively suppresses functional connectivity alterations after cancer-induced bone pain in mice[J]. *Pain*, 2019, 160(1):151-159.
- [25] Seifert P, Spitznas M. Tumours may be innervated[J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(3):228-231.
- [26] Figura N, Smith J, Yu HM. Mechanisms of, and adjuvants for, bone pain[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(3):447-458.
- [27] Zhu YF, Kwiecien JM, Dabrowski W, *et al.* Cancer pain and neuropathic pain are associated with A beta sensory neuronal plasticity in dorsal root ganglia and abnormal sprouting in lumbar spinal cord[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1744806918810099.
- [28] Chartier SR, Thompson ML, Longo G, *et al.* Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain[J]. *Pain*, 2014, 155(11):2323-2336.
- [29] Wu CH, Yuan XC, Gao F, *et al.* Netrin-1 contributes to myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(8):5640-5651.
- [30] Li HP, Su W, Shu Y, *et al.* Electroacupuncture decreases Netrin-1-induced myelinated afferent fiber sprouting and neuropathic pain through mu-opioid receptors[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:1259-1268.
- [31] Hansen RR, Vacca V, Pitcher T, *et al.* Role of extracellular calcitonin gene-related peptide in spinal cord mechanisms of cancer-induced bone pain[J]. *Pain*, 2016, 157(3):666-676.