

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.006

• 综 述 •

癌痛信号分子对肿瘤微环境的重塑作用 *

林凤池¹ 李未鹏¹ 宋 鹏² 苏海翔^{3△} 王 涛^{3△}(¹ 甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730000; ² 甘肃中医药大学附属医院实验与成果转化中心, 兰州 730000;³ 中山大学附属肿瘤医院甘肃医院转化医学研究中心, 兰州 730050)

摘 要 癌痛是一个全球性的健康问题, 随着对癌痛分子机制的深入了解, 研究者发现癌痛不仅是肿瘤的结果, 同时还对肿瘤的发展具有促进作用。癌痛伴随降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、内皮素 B 受体 (endothelin B receptor, ETBR)、原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin-receptor kinase A, TrkA)、电压门控钠离子通道 1.3 (voltage-gated sodium channel 1.3, Nav1.3)、Nav1.7、Nav1.9、P 物质 (substance P, SP)、神经激肽-1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK-1R)、瞬时受体电位通道蛋白 A1 (transient receptor potential A1, TRPA1) 和瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 等多种“癌痛信号分子”的激活, 可通过影响肿瘤微环境中细胞外基质机械强度、酸碱度、钙离子浓度以及活性氧含量等, 为肿瘤的增殖、侵袭和转移提供有利条件; 同时, 肿瘤微环境中的多种细胞也会通过释放化学信号、产生机械刺激增强癌痛信号分子的作用。本文总结了癌痛信号分子在重塑肿瘤微环境中的关键作用以及促进肿瘤恶性进展的过程, 揭示“肿瘤-癌痛-肿瘤微环境-肿瘤进展”的交互机制, 为癌痛的有效管理和肿瘤治疗策略的创新提供重要的理论支撑和研究方向。

关键词 癌痛; 肿瘤; 肿瘤微环境; 疼痛应激; 疼痛感知

The remodeling effect of cancer pain signaling molecules on the tumor microenvironment *

LIN Feng-chi¹, LI Wei-peng¹, SONG Peng², SU Hai-xiang^{3△}, WANG Tao^{3△}(¹ School of Basic Medical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;² Experiment and Achievement Transformation Center, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ³ Translational Medicine Research Center, Sun Yat-sen University Cancer Center Gansu Hospital, Lanzhou 730050, China)

Abstract Cancer pain is a global health issue. With a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying cancer pain, researchers have found that cancer pain is not only a consequence of tumor development but also plays a role in promoting tumor growth. Cancer pain is accompanied by the activation of various "cancer pain signaling molecules" such as calcitonin gene related peptide (CGRP), endothelin B receptor, (ETBR), tropomyosin-receptor kinase A (TrkA), voltage-gated sodium channel 1.3 (Nav1.3), Nav1.7, Nav1.9, substance P (SP), neurokinin-1 receptor (NK-1R), transient receptor potential A1 (TRPA1) and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). These molecules can influence the mechanical strength of the extracellular matrix, pH, Ca²⁺ concentration, and reactive oxygen species content in the tumor microenvironment, providing favorable conditions for tumor proliferation, migration, and invasion. Simultaneously, various cells in the tumor microenvironment can enhance the effects of cancer pain signaling molecules by releasing chemical signals and generating mechanical stimulation. This review summarizes the crucial role of cancer pain signaling molecules in remodeling the tumor microenvironment and promoting the malignant progression of tumors. It reveals the interactive mechanism of tumor-cancer pain-tumor microenvironment-tumor progression, providing important theoretical

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82260859); 甘肃省科技计划项目 (22YF7FA099、18JR2FA010); 甘肃省中医药科研课题 (GZKP-2021-21); 兰州市科技计划项目 (2022-3-39、2018-1-122)

△ 通信作者 苏海翔 13909311822@163.com; 王涛 eyre922@163.com



support and research directions for the effective management of cancer pain and the innovation of tumor treatment strategies.

Keywords cancer pain; tumor; tumor microenvironment; response to pain; sensory perception of pain

癌痛是世界性医学难题,据世界卫生组织估计,2022 年全球癌症总体 5 年存活人数约 5350 万^[1],其中 70%~80% 的癌症病人有中重度疼痛,需要持续的镇痛治疗^[2]。癌痛的形成是一个复杂的过程,肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在其中发挥核心媒介的作用。在 TME 中,肿瘤细胞、正常细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和细胞因子之间存在密切相互作用,通过强化癌痛信号分子的功能与表达,建立了一个复杂的癌痛网络。由于癌痛信号分子在传递癌痛之外也存在广泛的细胞与分子相互作用,癌痛信号分子持续激活的终点可能不仅限于产生癌痛,还包括继发于癌痛的广泛的生物学效应。例如作为一级致癌物的甲醛,能够增加细胞癌变的风险。研究发现,肿瘤细胞能通过丝氨酸羟甲基转移酶 1 (serine hydroxymethyl transferase 1, SHMT1) 和 SHMT2 以及赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine-specific histone demethylase 1, LSD1) 产生大量的内源性甲醛,这些内源性甲醛不仅能够通过激活 TRPV1 引起癌痛,还能进一步促进肿瘤进展,提示 TME 中存在癌症与癌痛共同的促进因素^[3]。因此,癌痛信号分子不仅是治疗癌痛的潜在靶点,也是理解和干预 TME 的重要突破口。通过深入研究这些信号分子对 TME 的作用,有助于更好地管理癌痛,为开发新的抗癌策略提供线索,从而有望改变未来癌症与癌痛治疗的格局。本文总结癌痛信号分子在重塑 TME 中的关键作用以及促进肿瘤恶性进展的过程,揭示“肿瘤-癌痛-肿瘤微环境-肿瘤进展”的交互机制,为癌痛的有效管理和肿瘤治疗策略的创新提供重要的理论支撑和研究方向。

一、癌痛可以影响 TME 的生物物理状态

TME 是一个复杂的系统,主要由肿瘤细胞、免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞及细胞外基质构成。肿瘤细胞自身的代谢和分泌活动,全身和局部组织的代谢、分泌、免疫等改变,以及细胞间的相互作用,在 TME 中共同影响着肿瘤的生长、侵袭和转移。目前对肿瘤的研究大部分集中在分子生物学和细胞生物学层面,大量进入临床的肿瘤治疗药物并非对所有病人都有效,除了肿瘤本身的异质性外,一个重要原因是肿瘤生物物理学研究不足。疼痛作为人体对各种伤害刺激的主观感受,是人体与外部

环境联系的重要纽带,而癌痛则可能是连接肿瘤物理状态与人体生理反应的重要桥梁,并能通过影响 ECM 机械强度、酸碱度 (pondus hydrogenii, pH)、 Ca^{2+} 浓度以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量等重塑 TME,为肿瘤的增殖、侵袭和转移提供有利条件。在生物学层面,肿瘤的快速生长和异常代谢伴随着包括 ROS 在内的各种信号分子的大量分泌;同时,由于肿瘤组织的糖代谢特征为无氧酵解,酵解产生大量的乳酸可以降低 TME 的 pH。与健康组织相比,TME 中 ROS 水平较高而 pH 较低,这两个并存的化学信号与肿瘤的增殖和侵袭能力有密切联系。在物理层面,肿瘤是一个复杂的生态体系,肿瘤细胞通过细胞接触和旁分泌信号传导方式招募和重编程免疫细胞和成纤维细胞等非癌细胞,同时通过重塑血管,与 ECM 共同构建一个有利于肿瘤生长和扩散的 TME^[4]。实体肿瘤的一个特征是瘤组织及其微环境的力学特性发生变化,包括微环境的机械强度变化以及肿瘤细胞的机械压力升高,使得肿瘤变得更加坚硬且具侵袭力。坚硬而生长快速的肿瘤组织在挤压正常组织生存空间的同时,还直接构成了一个防卫屏障,影响抗肿瘤药物向肿瘤组织中的递送,影响药物疗效、产生药物抵抗^[5]。肿瘤细胞发出的机械和化学信号,都能被人体的感受系统捕捉,进而激活疼痛感知与疼痛应激相关蛋白,这一系列的疼痛反应不仅影响病人体验,还可能通过重塑 TME 来促进肿瘤的发展^[6]。所以,癌痛可能是连接肿瘤生物学与肿瘤物理学的一个重要媒介,了解癌痛与肿瘤进展间的关系有助于寻找新型肿瘤诊断和治疗靶点。

二、通过数据库检索出的癌痛信号分子

疼痛反应是一个庞大且复杂的过程,目前尚未揭示出其完整的信号通路。本文通过基因本体注释 (gene ontology annotations, GOA) 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/GOA/>) 检索了与疼痛反应相关的生物进程。在众多生物进程中,疼痛感知 (sensory perception of pain, GO:0019233) 和疼痛应激 (response to pain, GO:0048265) 两个生物进程在疼痛反应中占据核心地位,因此选取与这两个生物进程交集的基因/蛋白作为基础的癌痛信号分子,分析它们在调控 TME 中的作用。检索发现的信号分子包括降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、内皮



素 B 受体 (endothelin B receptor, ETBR)、原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin-receptor kinase A, TrkA)、P2RX4、电压门控钠离子通道 1.3 (voltage-gated sodium channel 1.3, Nav1.3)、Nav1.7、Nav1.9、P 物质 (substance P, SP)、神经激肽-1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK-1R)、瞬时受体电位通道蛋白 1 (transient receptor potential A1, TRPA1) 和瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)。

三、癌痛信号分子对 TME 的重塑及其机制

1. 癌痛信号能增加 ECM 硬度

肿瘤细胞通常向基质硬度增强的方向发展, 坚硬的肿瘤 ECM 通常对肿瘤侵袭有益。TME 通过高度纤维化及上调细胞骨架蛋白、跨膜蛋白强化自身的同时, 还通过增加 ECM 硬度来强化物理屏障, 抵御机体的各种应激响应行为^[5]。经强化的 TME 不仅会对正常组织造成直接挤压引发疼痛, 还会发出招募局部分子的信号, 如局部黏附激酶、桩蛋白和原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src, 导致整合素聚集, 从而将机械力信号转化为可在细胞内外传递的电化学信号, 这些电化学信号同样可引发疼痛信号的传导^[7,8]。 α -微管蛋白乙酰转移酶 1 (alpha-tubulin N-acetyltransferase 1, α TAT1) 在调节 ECM 硬度和疼痛阈值方面不可或缺。例如在神经性疼痛超敏反应中, lncRNA HAGLR 呈现高表达状态, 上调的 lncRNA HAGLR 能够促进炎症反应和细胞凋亡, 并通过与 miR-182-5p 结合上调 α TAT1 水平, 这一过程进一步激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3), 从而加重神经性疼痛。微管的表达主要受 α TAT1 和组蛋白去乙酰化酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 的调控, 由于微管具有从维持细胞形态到亚细胞转运、细胞信号传导、细胞转移和细胞极性形成等重要功能, α TAT1 表达的上调不仅能够加重疼痛, 还可以通过调控微管结构和维持微管完整性增加 ECM 硬度重塑 TME。正常情况下, α TAT1 可通过影响细胞骨架刚度来设置触觉敏感的阈值, 敲除 α TAT1 可降低包括伤害感受器在内的所有皮肤感受器的机械敏感性, 导致机体对触摸及疼痛反射降低^[9]。相反, 上调 α TAT1 能够增加 ECM 硬度和伤害感受器的机械敏感性, 同时还能够通过调节原癌基因 Wnt-1 及其下游基因的表达增强癌细胞的增殖、侵袭能力^[10]。在各种类型的乳腺癌中, α TAT1 和内质网应激标记基因的表达水平呈负相关, 敲除 α TAT1 可下调部分与肿瘤进展有关的基因, 尤其是局部黏附基因, 有利于增强内质网应激, 抑

制肿瘤增殖^[11]。总体上看, ECM 中 α TAT1 表达上调, 能够增加 ECM 硬度和伤害感受器敏感性, 促进癌细胞的增殖和侵袭, 了解 ECM 和 α TAT1 的相互作用, 将有助于更好地理解癌痛的发生机制。

2. 癌痛信号能降低免疫细胞活性

生物之所以进化出伤害感知能力, 是为了通过设置感觉阈值趋利避害, 在微观层面体现为免疫细胞的激活、募集和炎症因子的分泌等免疫行为, 几乎所有的伤害感受器都与免疫行为密切相关^[12]。CGRP 作为最重要的疼痛介质之一, 在疼痛-炎症-肿瘤关系网络中具有重要作用。CGRP 能够诱导疼痛反应的发生, 慢性疼痛病人因长期疼痛出现痛觉脱敏, 伤害感受的急性预警功能受限, 可能会导致免疫反应下降^[13]。事实上, 不仅限于慢性疼痛, 感染性疾病和肿瘤也常出现这种情况, 如尿道致病性大肠杆菌能直接刺激伤害感受神经元, 引起 CGRP 释放并在感染期产生疼痛, 诱导过度的 M1 巨噬细胞极化以分泌大量促炎因子, 同时使得中性粒细胞募集减少, 导致组织损伤和感染的加剧^[14]。研究表明, CGRP 对免疫反应多为负相调节作用, 能够抑制 Langerhans 细胞的抗原递呈能力, 如限制 Langerhans 细胞将人类免疫缺陷病毒抗原递呈给 T 淋巴细胞^[15]。在肿瘤研究中发现, 添加外源 CGRP 能够促进前列腺癌细胞增殖, 而 CGRP 拮抗剂能够抑制其生长^[16]。有研究通过敲除 CGRP 来反向验证其与肿瘤的关系^[17], 结果显示, 与野生型肿瘤移植小鼠相比, CGRP 敲除的模型小鼠的肿瘤组织中肿瘤浸润性 CD4⁺ T 细胞、细胞毒性 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞显著增加, 而肿瘤大小显著减小。这些研究表明, CGRP 在疼痛-炎症-肿瘤关系中发挥重要作用, 能够诱导疼痛, 并通过影响免疫细胞功能降低机体的免疫监视能力, 促进肿瘤进展。

3. 癌痛信号与 TME 中 pH 的反馈调节作用

(1) 癌痛信号能降低 TME 中的 pH: 细胞间信号转导伴随着多种离子浓度的变化, 这些离子浓度的改变不仅影响细胞内的生理功能, 还与细胞外 pH 的调节密切相关。细胞内外存在 Na⁺ 与 H⁺ 的竞争性交换, 当 Na⁺ 内流增加时, 为了维持电荷平衡, H⁺ 会相应地外流, 导致细胞外 pH 的降低。认识这一现象对于理解细胞生理活动以及某些疾病 (如肿瘤) 的发病机制具有非常重要的意义。作为疼痛信号从外周到中枢神经系统电传输的关键中继站, Nav1.3、Nav1.7 和 Nav1.9 对神经元兴奋性至关重要; 它们通过允许 Na⁺ 在可兴奋和非兴奋细胞中涌



入,影响细胞的膜电位和动作电位的启动、延续,以及细胞的运动、增殖、酸碱平衡以及细胞外蛋白质的水解等重要细胞行为。已知 Nav 在多种类型肿瘤组织中表达上调,与不表达 Nav 的肿瘤细胞相比,Nav 高表达与肿瘤细胞的运动性、增殖速率和转移潜力增加有关;这表明似乎不是特定 Nav 的存在导致肿瘤的发生,而是存在 Nav 使肿瘤细胞能够更好地增殖和转移^[18]。

钠氢交换蛋白 1 (sodium hydrogen exchange protein 1, NHE1) 是一种直接受细胞中钠梯度影响的转运蛋白,与 Nav 存在相互作用。局部缺氧及 pH 降低都是 TME 的特征性改变,研究证实,缺氧也能够诱导 Nav 产生特异性靶向持续电流,增强在癌细胞侵入性伪足中 NHE1 的活性,促进癌细胞的侵袭和转移^[19]。Nav 激活的 NHE1 可以提高细胞内 $[Na^+]$ 和细胞外 $[H^+]$,导致 TME 中 pH 降低,细胞外蛋白质水解,有助于肿瘤细胞通过 ECM 入侵;细胞外较低的 pH 值也能够激活 Nav,以正反馈机制增加通过 Nav 的内向 Na^+ 电流,从而增加细胞内 $[Na^+]$ 和细胞外 $[H^+]$,进而调节痛觉感受器的功能,诱导痛觉过敏的产生^[20]。持续兴奋的 Nav 可能是导致 TME 中 pH 降低的原因之一,在这过程中,痛觉感受器被不断激活,导致慢性疼痛,并且还能促进癌细胞侵袭和转移。

(2) TME 中 pH 的降低能放大癌痛信号: TME 的 pH 偏离正常时,会刺激机体的感觉和防御机制。TRPV1、TRPA1、酸感应离子通道是人体对酸敏感的离子通道,同时也在检测有害刺激与疼痛感知方面起关键作用。自 20 世纪末 TRPV1 离子通道被成功克隆以来,科研人员做了大量工作来揭示这种蛋白质的结构和功能。最初报道 TRPV1 能被有害热 ($> 43^{\circ}C$)、激动剂(如辣椒素)和酸性条件 ($pH < 6$) 激活,进而引发疼痛反应^[21]。后续有研究表明,缺氧也可以激活 TRPV1,同时还能降低 TRPV1 对辣椒素的敏感性,导致痛觉过敏^[22]。缺氧、低 pH 值以及存在复杂的外分泌因子恰好是 TME 的特征,这意味着 TME 可能极大地影响 TRPV1 的活性及功能。TRPV1 在乳腺癌、甲状腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤等多种肿瘤中表达上调^[23],证明了 TRPV1 广泛参与肿瘤进程。TRPV1 离子通道的开放促进跨膜 Ca^{2+} 和 Na^+ 内流,特别是作为第二信使的 Ca^{2+} ,与细胞质基质、线粒体、内质网的功能紧密相关,在肿瘤细胞增殖、存活中起着至关重要的作用。TRPV1 通过传导 Ca^{2+} 信号,改变了肿瘤细胞凋亡和增殖信号之间的平衡,使得细胞趋向于增殖;如

果平衡转移到细胞凋亡一边,则可以对抗肿瘤^[24]。因此,调节 TRPV1 介导的增殖-凋亡平衡可能是开发抗肿瘤疗法和克服肿瘤细胞耐药性的一条有前景的途径,这也就能够解释 TRPV1 表达上调对肿瘤增殖的促进作用。但目前关于 TRPV1 的研究报道有不少是相互矛盾的,也有研究表明 TRPV1 表达下调或抑制对肿瘤有促进作用。

作为在人体广泛分布的多模态感受器,TRPV1 最基本的功能是感受各种刺激,通过给刺激设置特定的响应阈值来区分有害和无害事件。随着对感受受体研究的深入,发现 TRPV1 以及 TRPA1 离子通道的表达远远不限于皮肤中的感觉神经,也发生在角质形成细胞、肥大细胞、树突状细胞和内皮细胞中,介导免疫与炎症反应^[25]。TRPV1 的活性由激活和失活过程控制,其独特之处在于,激动剂对 TRPV1 的长时间或重复激活可导致持续的不应期状态,称为失活或脱敏,这在生物进化上是两条互补的保护措施,当伤害持续存在且无法避免时,TRPV1 的失活一定程度上能够减轻伤害对机体的影响。无论是 TRPV1 的激活剂还是抑制剂都在实验中体现出一定的抗肿瘤效应,并且很多伤害相关受体(如阿片受体、NK-1R 等)或多或少也呈现出两重性,加之不同肿瘤间 TRPV1 表达差异较大,因此 TRPV1 等伤害受体对肿瘤的作用一直是学术界讨论的焦点。考虑到伤害感受的特殊性,TRPV1 对肿瘤的作用可能不是绝对的非黑即白,正常情况下的 TRPV1 感知刺激信号,抑制 TRPV1 可能会导致感知能力和免疫应答能力下降,过度激活则可能造成疼痛和一系列异常增殖信号,这能很好解释许多研究者在检测肿瘤 TRPV1 表达情况后,针对性地选取激动剂或是抑制剂均能得到抗癌结论。根据相关统计,TRPV1 对肿瘤作用研究中的用法及时长,从 $1 \mu mol/L^{-1} 2 min$ 至 $150 \mu mol/L^{-1} 48 h$ 不等,这似乎不能确定 TRPV1 在用药后处于激活还是失活状态,可能是造成相反研究结论的一个主要原因^[23]。综合上述的研究,TRPV1 在许多肿瘤中表达上调,传递肿瘤组织的伤害性刺激,同时介导肿瘤增殖转移和人体免疫,持续的刺激有可能使机体从抵抗转成适应或耐受。排除肿瘤类型间的异质性,TRPV1 表达下调可能是肿瘤逃避免疫系统监视的方式之一。这意味着 TRPV1 在免疫效应细胞缺乏的“冷肿瘤”和不缺乏免疫性效应细胞的“热肿瘤”中可能会有较大的差异表达,根据不同肿瘤 TRPV1 表达水平,针对性选用激动剂或抑制剂,将其活性控制在合适范围对控制肿瘤生长显得至关重要。



4. 癌痛信号能导致 TME 中 ROS 水平升高

(1) 癌痛信号调控 $[Ca^{2+}]$ 以提高 ROS 水平: ROS 在调节细胞免疫功能、调节代谢中具有重要作用, 肿瘤产生的 ROS 还充当细胞增殖和死亡等各种细胞过程中的信号分子, 并与 Ca^{2+} 信号之间是相互促进的双向关系。 Ca^{2+} 信号可以促进 ROS 的生成, 而 ROS 也可以通过调节各种 Ca^{2+} 通道、泵和交换器的活性来影响 Ca^{2+} 信号。线粒体和内质网是重要的与 Ca^{2+} 和 ROS 稳态相关的细胞器, 与具有出色化学传感能力的 TRPA1 关系密切。TME 中高水平的 ROS 能激活 TRPA1 引发癌痛反应, 细胞内 $[Ca^{2+}]$ 上升可通过激活 Ca^{2+} 介导的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma protein, Ras)-胞外信号调控激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路诱导血管内皮生长因子分泌和细胞增殖促进肿瘤细胞存活^[26]。高水平的 ROS 能氧化 TRPA1 的特异性半胱氨酸残基, 但这似乎没有增加肿瘤细胞的抗氧化能力, 而是通过上调依赖于 Ca^{2+} 的抗凋亡途径 (如产生骨髓白血病细胞分化蛋白 1) 和增加对产生 ROS 药物 (如卡铂) 的耐药性来促进肿瘤细胞存活^[27]。这些研究揭示了一种涉及 TRPA1 的氧化应激防御程序, 有望用于肿瘤靶向治疗。

(2) 高水平 ROS 能放大癌痛信号: SP/NK-1R 是研究疼痛的经典靶点, 处于多种伤害感觉受体的下游, NK-1R 拮抗剂早已被实验证明有抗癌和镇痛双重功效。伤害感觉受体 TRPV1 和 TRPA1 感知环境信息, 通过 Ca^{2+} 和 ROS 的相互作用进行交叉通信, 并刺激 SP 释放。一方面, SP 通过与 NK-1R 结合, 将初级传入伤害感觉纤维的伤害性信号传输到脊髓的二级伤害性神经元; 另一方面, SP 又可以通过致敏 TRPV1 介导疼痛发生^[28]。ROS 在这一系列反应中充当第二信使, SP 激活 NK-1R 促进 ROS 生成和 Ca^{2+} 内流, 而 ROS 水平上升不仅促进了肿瘤细胞的生存, 还可以调节前馈信号中的 SP 生成, 进一步放大癌痛感受^[29]。也就是说 ROS 不仅可以作为下游信号分子, 还可以影响 SP 的合成和释放, 形成一个正反馈回路, 进一步增强 SP/NK-1R 信号通路的活性, 这种正反馈机制可以解释特定情况下 ROS 水平持续升高会导致癌痛症状的加重。为了深入探讨 SP/NK-1R 与 ROS 在癌痛中的关系, 有研究者对此进行了反向验证^[30], 发现在给予 NK-1R 拮抗剂后, 肿瘤细胞中 ROS 的水平显著降低, 通过抑制 ROS

的产生或利用抗氧化剂能够显著降低 SP/NK-1R 信号通路的活性, 从而进一步减轻癌痛。这些发现不仅为研究者提供了对癌痛机制的全新认识, 而且为开发新型抗癌镇痛药物提供了方向。

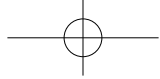
四、讨论

癌痛可能是连接肿瘤生物学与肿瘤物理学的重要媒介之一, 在 TME 的重塑中发挥着重要作用, 这种重塑为肿瘤的增殖、侵袭、转移提供了有利条件。癌痛信号重塑 TME 的作用机制复杂且多样, 除了对微环境的物理特性进行重塑外, 还能通过影响 TME 中各种细胞的生理状态和功能来发挥作用。以癌痛信号分子为例, 它们能够通过调节 ECM 的机械强度, 影响肿瘤细胞的生长和扩散, ECM 强度的增加使得肿瘤组织具有更强的侵袭性, 挤压正常组织的生存空间, 同时影响肿瘤治疗药物的递送和疗效; 癌痛信号分子还参与调节 pH 和 ROS 等其他 TME 因素, 进一步调节肿瘤的生物行为。同时, TME 中各种细胞释放的化学信号和机械刺激, 这些信号在激活癌痛信号分子的同时, 两者还可能一起促进肿瘤的生长和扩散, 影响肿瘤对治疗的敏感性。肿瘤引起的癌痛反应及其信号分子反过来帮助肿瘤细胞塑造了一个有利于其生长的微环境, 也就是说可能存在一个“肿瘤-癌痛-TME-肿瘤进展”的恶性循环。近年来, 尽管在癌痛-TME 研究方面有一些进展, 但仍有许多问题需要进一步深入, 如癌痛信号分子到底有哪些、癌痛信号分子网络的结构和相互作用、各种癌痛信号分子的作用机制到底是什么、不同类型的 TME 如何影响癌痛信号分子的传递和作用、如何通过调节 TME 来有效控制癌痛并抑制肿瘤的生长和扩散等, 对这些问题的深入研究将为破解肿瘤-癌痛这一全球性健康难题提供新的思路和策略。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] WHO. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services[EB/OL]. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
- [2] Caraceni A, Hanks GW, Kaasa S, *et al*. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):e58-e68.
- [3] 刘风雨, 万有. 诺贝尔生理学或医学奖的明星分子 TRPV1 受体参与慢性疼痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(10):733-736.



- [4] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor micro-environment: from cancer initiation to metastatic out-growth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- [5] Beshay PE, Cortes-Medina M, Menyhert MM, *et al.* The biophysics of cancer: emerging insights from micro-and nanoscale tools[J]. *Adv Nanobiomed Res*, 2021, 2(1):2100056.
- [6] Balood M, Ahmadi M, Eichwald T, *et al.* Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance[J]. *Nature*, 2022, 611(7935):405-412.
- [7] Shi Q, Boettiger D. A novel mode for integrin-mediated signaling: tethering is required for phosphorylation of FAK Y397[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(10):4306-4315.
- [8] Lawson CD, Burridge K. The on-off relationship of Rho and Rac during integrin-mediated adhesion and cell migration[J]. *Small GTPases*, 2014, 5:e27958.
- [9] Morley SJ, Qi Y, Iovino L, *et al.* Acetylated tubulin is essential for touch sensation in mice[J]. *eLife*, 2016, 5:e20813.
- [10] Oh S, You E, Ko P, *et al.* Genetic disruption of tubulin acetyltransferase, α TAT1, inhibits proliferation and invasion of colon cancer cells through decreases in Wnt1/ β -catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(1):8-14.
- [11] Ko P, Choi J, Song S, *et al.* Microtubule acetylation controls MDA-MB-231 breast cancer cell invasion through the modulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):6018.
- [12] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1):5-19.
- [13] Nicholas MK, Vlaeyen JWS, Rief W, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1):28-37.
- [14] Gao Z, Liu Y, Zhang L, *et al.* Nociceptor neurons are involved in the host response to escherichia coli urinary tract infections[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:3337-3353.
- [15] Granstein RD, Wagner JA, Stohl LL, *et al.* Calcitonin gene-related peptide: key regulator of cutaneous immunity[J]. *Acta Physiol*, 2015, 213(3):586-594.
- [16] Zhu W, Sheng D, Shao Y, *et al.* Neuronal calcitonin gene-related peptide promotes prostate tumor growth in the bone microenvironment[J]. *Peptides*, 2021, 135: 170423.
- [17] McIlvried LA, Atherton MA, Horan NL, *et al.* Sensory neurotransmitter calcitonin gene-related peptide modulates tumor growth and lymphocyte infiltration in oral squamous cell carcinoma[J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2022, 6(9):e2200019.
- [18] Angus M, Ruben PC. Voltage gated sodium channels in cancer and their potential mechanisms of action[J]. *Channels (Austin)*, 2019, 13(1):400-409.
- [19] Lucien F, Brochu-Gaudreau K, Arsenault D, *et al.* Hypoxia-induced invadopodia formation involves activation of NHE-1 by the p90 ribosomal s6 kinase (p90RSK)[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28851.
- [20] Leslie TK, Brackenbury WJ. Sodium channels and the ionic microenvironment of breast tumours[J]. *J Physiol*, 2022, 601(9):1543-1553.
- [21] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, *et al.* The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli[J]. *Neuron*, 1998, 21(3):531-543.
- [22] Kim KS, Yoo HY, Park KS, *et al.* Differential effects of acute hypoxia on the activation of TRPV1 by capsaicin and acidic pH[J]. *J Physiol Sci*, 2012, 62(2):93-103.
- [23] Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, *et al.* Inflammation, Cancer and immunity-implication of TRPV1 channel[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1087.
- [24] Zhai K, Liskova A, Kubatka P, *et al.* Calcium entry through TRPV1: a potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells[J]. *Int J MolSci*, 2020, 21(11):4177.
- [25] Gouin O, Herondelle KL, Lebonvallet N, *et al.* TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(1674-800X):644-661.
- [26] Derouiche S, Mariot P, Warnier M, *et al.* Activation of TRPA1 channel by antibacterial agent triclosan induces VEGF secretion in human prostate cancer stromal cells[J]. *Cancer Prevention Res*, 2017, 10(1940-6215):177-187.
- [27] Takahashi N, Chen H, Harris IS, *et al.* Cancer cells co-opt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative-stress tolerance[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6):985-1003.
- [28] Linley JE, Ooi L, Pettinger L, *et al.* Reactive oxygen species are second messengers of neurokinin signaling in peripheral sensory neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(24):E1578-E1586.
- [29] Ebrahimi S, Alalikhani A, Aghaee-Bakhtiari SH, *et al.* The redox modulatory effects of SP/NK1R system: Implications for oxidative stress-associated disorders[J]. *Life Sci*, 2022, 296:120448.
- [30] Korfi F, Javid H, Darban RA, *et al.* The effect of SP/ NK1R on the expression and activity of catalase and superoxide dismutase in glioblastoma cancer cells[J]. *Biochem Res Int*, 2021, 2021:6620708.