

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002784

胰腺癌疼痛机制研究进展

杨 伟, 黄 河

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400010)

【摘 要】晚期胰腺癌患者往往伴有中到重度疼痛,很大程度上降低了患者的生活质量甚至缩短生存期。早期的神经浸润是导致患者生存期短和中重度疼痛的主要原因,神经肿瘤微环境中各种炎性细胞的参与,不同程度地促进肿瘤细胞的增殖和迁移,随之分子通路中的疼痛信号物质和疼痛通道大量产生,导致患者重度疼痛。随着对各个信号通路研究的深入,神经生长因子及受体通路、趋化因子、疼痛通道和非编码 mRNA 等都是潜在治疗的靶点。本文对胰腺癌疼痛机制进行总结,为后续机制的研究、治疗靶点的开发提供参考。

【关键词】胰腺癌;疼痛;神经浸润;疼痛物质;治疗靶点

【中图分类号】R735.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-09-12

Research progress on pain mechanism of pancreatic cancer

Yang Wei, Huang He

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Patients with advanced pancreatic cancer are often accompanied by moderate to severe pain, which greatly reduces the quality of life and even shortens the survival time. Early perineural invasion is the main cause of patients' short survival time and moderate to severe pain. The involvement of various inflammatory cells in neurotumor microenvironment promotes the proliferation and migration of tumor cells to varying degrees, and then pain signal substances and pain channels in molecular pathways are multiply produced, resulting in severe pain in patients. With the further study of various signaling pathways, nerve growth factors and receptor pathways, chemokines, pain channels and non-coding mRNA are potential therapeutic targets. In this paper, the pain mechanism of pancreatic cancer is summarized, which provides reference for the subsequent research on the mechanism and development of therapeutic targets.

【Key words】pancreatic cancer; pain; perineural invasion; pain substance; therapeutic target

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一,死亡率极高,生存率极低(确诊后 5 年生存率低于 8%)。据统计,全世界范围内每年因胰腺癌死亡的人数超过 200 000 例,预计在 2030 年胰腺癌将成为美国第 2 大癌症死亡原因^[1]。据我国癌症中心最新数据显示,胰腺癌发病率位居恶性肿瘤第 10 位,居癌症相关死亡率第 6 位;在某些大城市,胰腺癌的发病率已上升至第 7 位,死亡率升至第 5 位^[2]。

胰腺癌主要指胰腺外分泌系统导管上皮的导管腺癌,占 90% 以上。胰腺癌具有高度侵袭性(约 90% 的肿瘤有神经周围浸润),早期病情隐匿,缺乏特异性,80%~86% 的胰腺癌患

者诊断后已经丧失根治手术切除的机会^[3],且化疗有效率低。因此,提高患者的生活质量和延长生存期是胰腺癌治疗的主要目的。疼痛是导致胰腺癌患者生活质量降低和影响生存期的主要因素之一,长期疼痛还会导致体内分泌大量儿茶酚胺,进而降低患者生存期^[4]。因此缓解疼痛、提高生活质量和延长生存期是目前胰腺癌患者治疗的根本目标,其中缓解疼痛是关键环节。胰腺癌顽固性难治性疼痛已经成为临床医生和患者共同面临的棘手问题。本文对胰腺癌引起相关疼痛的发病机制进行综述。

1 胰腺癌的神经浸润

胰腺癌相关性疼痛与神经浸润(perineural invasion, PNI)有着密切的关系。目前对胰腺癌的神经浸润机制研究仍存在很多疑问,普遍认为是多因素造成的,但总体上可分为 2 个

作者介绍:杨 伟, Email: jcyweiii@163.com,

研究方向:慢性疼痛的研究和治疗。

通信作者:黄 河, Email: 13708385559@163.com。

基金项目:重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号:2018ZDXM033)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1729.022.html>

(2021-04-13)

方面:神经解剖机制和分子机制。周围神经纤维鞘由 3 层组织组成,由外到内分别是外膜、束膜和内膜。神经周间隙位于神经束膜与神经内膜之间,是胰腺癌细胞神经浸润的通道;该间隙有 3 个薄弱处:近神经末端处、血管出入神经处和网状纤维进入处,胰腺癌细胞就通过上述 3 个薄弱处进入神经周间隙^[9]。分子机制研究表明,PNI 与神经营养因子及相应受体、趋化因子及相应受体、细胞黏附分子、轴突导向分子、胶质细胞源性神经生长因子及相应受体和基质金属蛋白酶等信号通路有关^[6]。分子研究还表明 PNI 与胰腺癌患者的重度疼痛有着千丝万缕的联系。肿瘤细胞侵犯并破坏神经鞘,肿瘤细胞与神经细胞之间的分子(如神经生长因子)大量表达,可以进一步促进肿瘤细胞增殖、迁移、转移和疼痛。随着肿瘤的进一步长大,肿瘤血管的新生、肿瘤神经纤维生长都导致疼痛的发生^[7]。

2 神经浸润的疼痛机制

疼痛是神经浸润最常见和最直接的后果。肿瘤细胞的浸润对神经鞘造成损伤,使神经元容易受到肿瘤细胞微环境中各种细胞、分子的刺激引起频繁的神经过度冲动,导致难以缓解的疼痛^[8],并且胰腺癌细胞与神经细胞之间的空隙可以促进肿瘤的生长和转移,进而导致神经元异常肥大,增加对微环境刺激的敏感性^[9-10]。但是,目前对胰腺癌相关性疼痛的具体机制仍存在许多疑问,普遍认为与疼痛相关性通道 TRPV1^[11]、疼痛相关性物质^[7]有着密不可分的关系。

2.1 神经肿瘤微环境

在胰腺癌神经肿瘤微环境中,肿瘤相关的炎性细胞、施万细胞都参与神经浸润、肿瘤细胞迁移、侵袭和疼痛等过程。在转基因胰腺癌小鼠模型中发现,巨噬细胞参与整个过程,同时也伴随肿瘤相关性疼痛的发生^[12]。Miura T 等^[13]临床观察发现,有明显神经浸润的患者较神经浸润程度轻的患者疼痛评分明显升高,进一步实验发现巨噬细胞参与胰腺癌相关性疼痛过程。取患者胰腺癌细胞并移植到小鼠坐骨神经,通过分析巨噬细胞基因表达,证实巨噬细胞参与肿瘤性疼痛过程。但是对于肿瘤相关炎性细胞是如何参与神经浸润、疼痛的机制还需要更多的研究。

肿瘤细胞侵袭神经,导致肿瘤局部复发和疼痛,施万细胞不仅对肿瘤细胞有吸附力^[14],而且活化的施万细胞更是促进胰腺癌细胞向神经迁移、侵袭和参与神经重建等过程^[15-17]。细胞培养实验表明,施万细胞可以通过转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 信号通路促进胰腺癌细胞向神经纤维迁移、侵袭^[15]。有趣的是,在肿瘤缺氧微环境中,肿瘤源性粒细胞和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的过量表达可以促进施万细胞活化并向神经纤维聚集^[17]。最近研究发现施万细胞通过细胞表面的分子蛋白作用促进肿瘤细胞侵袭^[18],Na'ara S 等^[16]进一步发现活化的施万细胞、胰腺癌细胞

可以分泌一种 L1 细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM),L1CAM 通过激活胰腺癌细胞上的 STAT3 信号通路上调基质金属蛋白酶(metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 促进神经浸润发展。同样也发现有髓施万细胞可以通过层粘连蛋白结合整合素(laminin binding A6 integrin, A6B1)促进胰腺癌细胞的侵袭能力,A6B1 受体是异二聚体细胞表面整合素蛋白家族的一员,在细胞迁移、黏附和侵袭中具有独特的结合特异性和功能^[19]。神经浸润带来的疼痛是一个多因素复杂的过程。它是多种细胞、分子共同参与的过程,在肿瘤细胞浸润的神经区域,活化的施万细胞可以释放趋化因子 CCL2。CCL2 与单核细胞表面的受体 CCR2 结合,促进单核细胞向巨噬细胞分化。成熟的巨噬细胞通过分泌一种可能改变神经束膜的基质金属蛋白酶 B 来促进神经浸润和疼痛的过程^[20]。

胰腺癌的有效治疗目前仍然是一大难点,往往确诊时已经发展到晚期。晚期胰腺癌的重度疼痛是降低患者生活质量的因素之一。既然胰腺癌早期就已经发生神经浸润^[9],为何患者却无任何疼痛等不适?德国慕尼黑大学的杰米尔团队在一定程度上回答了这个问题。肿瘤本身及其缺氧的微环境可以激活外周的施万细胞,而激活的胶质细胞可以释放大量的炎性因子,包括白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。在胰腺癌小鼠模型中发现,当抑制 IL-6 的经典途径和减少其信号的转导时,小鼠神经浸润区域的施万细胞也减少,进一步实验证实 IL-6 可以通过经典途径进一步抑制脊髓中枢的星型胶质细胞和小胶质细胞激活,最终抑制疼痛信号的传递^[21-22]。

2.2 疼痛信号物质

瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是瞬时受体电位 TRP 家族的一员,广泛分布在神经元上。它能对初级传入神经的有害刺激作出反应,并且参与痛觉和炎症反应过程^[11]。胰腺癌相关免疫细胞分泌的神经营养因子,可以增加 TRPV1 离子通道的表达,进一步实验发现非编码 miR-429 可以抑制神经营养因子-3 和 TRPV1 表达,进而抑制疼痛^[23]。TRPV1 作为钾离子和钠离子交换通道,当发生去极化时可以释放降钙素原基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和 P 物质,他们都是参与中枢性疼痛的信号物质^[7]。西安交大的一项研究表明,刺猬因子信号(sonic hedgehog)通路的激活可以促进神经营养因子及其受体的表达,最终增加背根神经节中 CGRP 和 P 物质的表达,促进疼痛^[24]。Schweizerhof M 等^[25]也发现胰腺癌细胞与神经组织之间的粒细胞集落刺激因子及其受体信号通路(granulocyte colony stimulating factor, GCSF/GCSFR)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及其受体信号通路(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF/GM-CSFR α)可以促进 CGRP 的表达,促进其疼痛的发生。早在十多年前就发现神经胶质细胞衍生营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)可以促进 TRPV1 表达,并导致疼痛发

生^[26]。胰腺癌患者标本分析也证实疼痛较重患者 GDNF 表达量明显高于疼痛较轻患者^[27]。青蒿琥酯是 GDNF 家族的一员,在胰腺癌细胞和施万细胞中的表达增加同时增强 TRPV1 的表达,并且神经元中青蒿琥酯的受体 GFR α 3 与 TRPV1 共域化也可能增强 TRPV1 的功能和促进疼痛信号产生^[26,28]。

3 神经浸润引起疼痛信号的传导和处理

PNI 引起疼痛的疼痛信息传导和信息处理包括 4 个阶段^[10]:传导、传输、调制与感知。伤害性信息被编码为电脉冲的传输到疼痛母细胞(定位于背根神经节),进而导致氨基酸(谷氨酸和天冬氨酸)、P 物质、神经激肽分泌;这些介质通过细胞的树突运输到由脊髓后角传入纤维构成的突触^[29-30];然后到达第二传入神经元,第二神经元携带疼痛信号通过上行通路如脊髓丘脑束到达丘脑^[31],导致产生疼痛意识,并且丘脑将这些疼痛信息转发给 3 个专门的大脑区域导致机体对疼痛产生不同的反应:躯体感觉区(体感皮层)、情绪化感觉区域(边缘系统)和思维区域(额叶皮层)。此外,脊髓中的神经细胞还有一个特殊的功能,就是有能力放大或减小疼痛信号。

4 胰腺癌疼痛的治疗靶点

时至今日,对神经生长因子(nerve growth factor,NGF)及其受体 TRKA/P75NTR 信号通路的研究已经表明该信号通路的激活可以促进胰腺癌细胞向神经的浸润、迁移和疼痛^[6-7]。该信号通路在调节疼痛上是重要的因子之一^[32]。此外,它还与 CGRP 和 P 物质等炎性神经肽的表达有关^[33-35]。NGF 信号通路的激活可以促进 DRG 释放 CGRP、P 物质导致疼痛^[33,35],体外细胞实验表明当基因敲除 NGF 或者其相应受体 TRKA/P75NTR、使用拮抗剂时,可以明显降低胰腺癌细胞增殖、迁移^[34]、神经浸润^[35]。最近一项研究表明胰腺癌患者体内的儿茶酚胺大量生成,通过激动 β 受体进而激活 NGF、BDNF 促进肿瘤细胞的增殖、浸润^[4]。因此,抑制该信号通路,对提高患者生活质量,甚至延长生存期存在可能^[4,36-37]。

施万细胞释放的 CCL2 与单核细胞上的同源 CCR2 受体结合后,可以促进神经浸润和疼痛^[20]。在建立坐骨神经挤压伤小鼠模型后,就检测到大量的 CCL2 和其 mRNA,并证实它是导致小鼠触觉异常时间延长的关键分子,鞘内注射拮抗剂可以得以改善^[38]。靶向抑制 CCL2/CCR2 通路在一定程度上缓解胰腺癌疼痛成为可能。进一步深入研究也发现在胰腺癌细胞中过量表达 CX3CL1/CX3CR1,并且参与神经浸润过程^[39]。

神经营养因子可以促进胰腺癌中的 TRPV1 通道表达,造成肿瘤相关性疼痛^[23,26,28]。TRPV1 拮抗剂能否缓解胰腺癌相关性疼痛值得期待^[40]。研究发现非编码 mRNA 是各种慢性疼痛的基因靶点^[41]。有趣的是,在神经母细胞瘤中发现 miR-1246 调控着疼痛相关通道 TRPV1 的表达^[42],miR-429 也在一定

程度上调控 TRPV1 的表达^[23],短链非编码 mRNA 是否能成为治疗靶点,还需要更多的研究。

5 总 结

对于晚期胰腺癌疼痛的治疗,目前的止痛方式主要还是以癌痛三阶梯疗法为主,但是长期使用阿片类药物也会带来严重的并发症,所以新型止痛药物仍然值得研发。当然胰腺癌疼痛机制还需更多基础实验的探索,目前的研究也让我们对胰腺癌神经浸润疼痛机制有了一定程度的认识,肿瘤-神经微环境、分子通路中的疼痛通道和疼痛物质的产生机制都是值得深究的方向,但想要更清楚地认识还任重而道远。总之,目前的研究表明神经生长因子及受体通路、趋化因子、疼痛通道和非编码 mRNA 都是潜在治疗的靶点。

参 考 文 献

- [1] Kamisawa T,Wood LD,Itoi T,et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016,388(10039):73-85.
- [2] Chen W,Zheng R,Zhang S,et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013;an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res,2017,29(1):1-10.
- [3] Seufferlein T,Bachet JB,Van Cutsem E,et al. Pancreatic adenocarcinoma:ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol,2012,23 S 7:vii33-vii40.
- [4] Renz BW,Takahashi R,Tanaka T,et al. β 2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer[J]. Cancer Cell,2018,33(1):75-90.e7.
- [5] Nagakawa T,Kayahara M,Ueno K,et al. Clinicopathological study on neural invasion to the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer[J]. Hepatogastroenterology,1992,39(1):51-55.
- [6] Gasparini G,Pellegatta M,Crippa S,et al. Nerves and pancreatic cancer:new insights into a dangerous relationship[J]. Cancers(Basel), 2019,11(7):893.
- [7] Bapat AA,Hostetter G,Von Hoff DD,et al. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Cancer,2011,11(10):695-707.
- [8] Liebig C,Ayala G,Wilks JA,et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature[J]. Cancer,2009,115(15):3379-3391.
- [9] Ceyhan GO,Michalski CW,Demir IE,et al. Pancreatic pain[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2008,22(1):31-44.
- [10] Loeser JD,Melzack R. Pain:an overview[J]. Lancet,1999,353(9164):1607-1609.
- [11] Davis JB,Gray J,Gunthorpe MJ,et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia[J]. Nature,2000,405(6683):183-187.
- [12] Lindsay TH,Jonas BM,Sevcik MA,et al. Pancreatic cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature,macrophage infil-

- tration, neuronal innervation, body weight and disease progression[J]. Pain, 2005, 119(1-3): 233-246.
- [13] Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, et al. Neural invasion spreads macrophage-related allodynia via neural root in pancreatic cancer[J]. Anesth Analg, 2018, 126(5): 1729-1738.
- [14] Demir IE, Boldis A, Pfitzinger PL, et al. Investigation of Schwann cells at neoplastic cell sites before the onset of cancer invasion[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(8): dju184.
- [15] Roger E, Martel S, Bertrand-Chapel A, et al. Schwann cells support oncogenic potential of pancreatic cancer cells through TGF β signaling[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 886.
- [16] Na'ara S, Amit M, Gil Z. L1CAM induces perineural invasion of pancreas cancer cells by upregulation of metalloproteinase expression[J]. Oncogene, 2019, 38(4): 596-608.
- [17] Wang H, Jia R, Zhao T, et al. HIF-1 α mediates tumor-nerve interactions through the up-regulation of GM-CSF in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2019, 453: 10-20.
- [18] Deborde S, Omelchenko T, Lyubchik A, et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1538-1554.
- [19] Sroka IC, Chopra H, Das L, et al. Schwann cells increase prostate and pancreatic tumor cell invasion using laminin binding A6 integrin[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(2): 491-499.
- [20] Bakst RL, Xiong H, Chen CH, et al. Inflammatory monocytes promote perineural invasion via CCL2-mediated recruitment and cathepsin B expression[J]. Cancer Res, 2017, 77(22): 6400-6414.
- [21] Hughes PA. Sleeping in on pancreatic cancer pain: Schwann cell secreted IL-6 pushes snooze on the pain alarm[J]. Gut, 2016, 65(6): 897-898.
- [22] Nilius B, Owsianik G, Voets T, et al. Transient receptor potential cation channels in disease[J]. Physiol Rev, 2007, 87(1): 165-217.
- [23] Liu D, Song L, Dai Z, et al. MiR-429 suppresses neurotrophin-3 to alleviate perineural invasion of pancreatic cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(4): 1077-1083.
- [24] Han L, Jiang J, Xue M, et al. Sonic hedgehog signaling pathway promotes pancreatic cancer pain via nerve growth factor[J]. Reg Anesth Pain Med, 2020, 45(2): 137-144.
- [25] Schweizerhof M, Stösser S, Kurejova M, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain[J]. Nature Med, 2009, 15(7): 802-807.
- [26] Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia *in vivo*[J]. J Neurosci, 2006, 26(33): 8588-8599.
- [27] Wang K, Demir IE, D'Haese JG, et al. The neurotrophic factor neurturin contributes toward an aggressive cancer cell phenotype, neuropathic pain and neuronal plasticity in pancreatic cancer[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(1): 103-113.
- [28] Ceyhan GO, Giese NA, Erkan M, et al. The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion[J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 274-281.
- [29] Besson JM. The neurobiology of pain[J]. Lancet, 1999, 353(9164): 1610-1615.
- [30] Millan MJ. The induction of pain: an integrative review[J]. Prog Neurobiol, 1999, 57(1): 1-164.
- [31] Bradley EL 3rd, Bem J. Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis[J]. World J Surg, 2003, 27(11): 1241-1248.
- [32] Denk F, Bennett DL, McMahon SB. Nerve growth factor and pain mechanisms[J]. Annu Rev Neurosci, 2017, 40: 307-325.
- [33] Severini C, Passeri PP, Ciotti MT, et al. Nerve growth factor derivative NGF61/100 promotes outgrowth of primary sensory neurons with reduced signs of nociceptive sensitization[J]. Neuropharmacology, 2017, 117: 134-148.
- [34] Bapat AA, Munoz RM, Von Hoff DD, et al. Blocking nerve growth factor signaling reduces the neural invasion potential of pancreatic cancer cells[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165586.
- [35] Saloman JL, Singhi AD, Hartman DJ, et al. Systemic depletion of nerve growth factor inhibits disease progression in a genetically engineered model of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pancreas, 2018, 47(7): 856-863.
- [36] Lei Y, Tang L, Xie Y, et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15130.
- [37] Lei Y, Tang L, Xie Y, et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15130.
- [38] Van Steenwinckel J, Reaux-Le Goazigo A, Pommier B, et al. CCL2 released from neuronal synaptic vesicles in the spinal cord is a major mediator of local inflammation and pain after peripheral nerve injury[J]. J Neurosci, 2011, 31(15): 5865-5875.
- [39] Celesti G, Di Caro G, Bianchi P, et al. Early expression of the fractalkine receptor CX3CR1 in pancreatic carcinogenesis[J]. Br J Cancer, 2013, 109(9): 2424-2433.
- [40] Premkumar LS. Targeting TRPV1 as an alternative approach to narcotic analgesics to treat chronic pain conditions[J]. AAPS J, 2010, 12(3): 361-370.
- [41] López-González MJ, Landry M, Favereaux A. MicroRNA and chronic pain: from mechanisms to therapeutic potential[J]. Pharmacol Ther, 2017, 180: 1-15.
- [42] Zhang D, Xu H, Wang Y, et al. ¹²⁵I radiation downregulates TRPV1 expression through miR-1246 in neuroblastoma cells[J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 243-252.

(责任编辑:唐秋姗)