

# 神经系统在胃癌中的研究进展

王少红<sup>1</sup> 沈存芳<sup>2\*</sup>

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院肿瘤内科 青海西宁 810000

**摘要:**近年来,神经系统与肿瘤微环境的相互作用成为癌症研究的热点领域。研究表明,神经系统通过神经递质、神经营养因子和神经肽等分子机制参与胃癌的发生、发展和转移。交感神经和副交感神经在胃癌中发挥不同的调控作用,影响肿瘤生长和患者预后。基于神经系统与胃癌相互作用的研究,已开发出多种潜在的治疗策略,包括神经阻断疗法、神经递质调节和神经免疫调节等。深入理解神经系统在胃癌中的作用机制,将为胃癌的预防、诊断和治疗提供新的思路和方法。本文综述了神经系统在胃癌中的研究进展。

**关键词:**胃癌;神经系统;肿瘤微环境;神经递质;治疗策略

## 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是世界范围内常见的恶性肿瘤,根据国际癌症研究机构的统计数据:2022年全球胃癌新发病例约96.8万例,因胃癌死亡病例约66.0万例,发病率与死亡率均居于全球第5位。超过70%的胃癌新发病例发生在亚洲,约50%的病例发生在亚洲东部,主要集中在中国。中国胃癌发病例数和死亡例数分别占全球胃癌发病和死亡的37.0%和39.4%。其死亡率占全球癌症的第3位<sup>[1]</sup>。免疫系统已成为肿瘤生物学中密集研究-的主题,目前临床数据已表明癌症免疫疗法的有效性。与其他各种实体瘤相似,胃癌的发生是一个复杂的多因素过程,受肿瘤微环境(TME)调节<sup>[2]</sup>。TME是一个复杂的系统,涉及各种细胞类型,如肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞。这些成分之间的相互作用在肿瘤的发生、生长、侵袭、转移和治疗反应中起着至关重要的作用<sup>[3][4]</sup>。虽然免疫、内皮和上皮细胞在癌症研究中得到了广泛的研究,并导致了靶向治疗的重大进展<sup>[5]</sup>,然而,神经系统在癌症的发生、转移和复发中也起着不可或缺的作用,近年来,“神经-癌细胞串扰”引起了研究人员的关注和兴趣<sup>[6]</sup>。神经系统通过释放刺激癌症和基质细胞中的受体的各种神经递质,在调节TME内的肿瘤生长和转移中起着关键作用<sup>[7]</sup>。此外,肿瘤细胞还可以改变神经功能并利用神经促进肿瘤进展<sup>[7][8]</sup>。至于胃癌,越来越多的证据揭示了神经系统与胃癌相互作用的存在及其机制。虽然一些发现仍有争议,但目前的信息足以证明神经系统在胃癌的发生发展中起着

重要作用。本综述旨在阐明神经系统在胃癌中的作用机制及治疗进展。

## 一、神经系统与胃癌的关联

### (一) 神经系统与肿瘤微环境的相互作用

#### 1. 肿瘤神经支配的机制

人们普遍认为血管生成有助于胃癌的发病机制。循环和肿瘤微环境中高浓度的血管内皮生长因子(VEGF)可能表明肿瘤侵袭性增强和GC患者生存率降低。随后,发现淋巴管生成参与胃癌进展的调节。与新生血管和淋巴管生成类似,神经生成也参与并在胃癌的进展中起作用。与中枢神经系统相反,周围神经可以广泛再生。研究证明肿瘤细胞可分泌神经营养分子,促进近端神经细胞轴突向肿瘤内扩张。这些浸润的神经细胞和轴突通过释放神经递质促进癌细胞的迁移,然后促进肿瘤侵袭和转移,这表明神经系统在癌症进展中起着重要作用。众所周知,胃肠道隐窝受肠神经系统(ENS)的支配,以维持胃肠道的稳态。最近的进展表明,迷走神经支配对于胃肿瘤发生是必不可少的,并且能够调节胃干细胞扩增和肿瘤进展。此外, Hayakawa等人最近的一份报告揭示了胃癌中神经发生的潜在精确分子机制。他们证明,在胃粘膜内, Delk 1+簇细胞在早期癌变过程中不受控制地扩增并释放大量乙酰胆碱(ACh),然后ACh刺激胃上皮的胆碱能神经并诱导NGF的过表达,并进一步扩增肠神经并促进肿瘤发生。因此, ACh-NGF正反馈环可以被认为是胃肿瘤微环境中存在异常神经支配的基础<sup>[9]</sup>。最

近, Lu等人表明, 来自胃癌患者的一部分癌症干细胞(CSC)能够产生参与肿瘤神经发生和肿瘤生长的神经元。此前, Mori等人已经在121例原发性胃癌中的34例(28%)中发现了神经浸润, 并证明了其在肿瘤浸润深度、肿瘤大小、分期和GC患者可治愈性方面的重要性。总之, 神经支配作为神经侵犯的逆过程, 在胃肿瘤的发生中是复杂而不可缺少的。

## 2. 神经纤维对肿瘤细胞的影响

过去几十年的研究表明, 神经递质可能作为化学引诱剂引导癌细胞向神经纤维侵袭。在多种胃肠道肿瘤中观察到神经周浸润, 这基本上代表了神经纤维对肿瘤细胞的趋化作用。有研究揭示了各种神经通路的关键参与, 例如胰腺癌PNI中的P物质(SP)/NK 1 R、NGF和 $\beta$ -肾上腺素能信号。研究表明, 神经纤维和神经递质可通过诱导细胞骨架重塑和上皮-间质转化增加GI癌细胞的移动性<sup>[10]</sup>。在这方面, 神经受体可能激活一些参与细胞骨架重塑和细胞迁移的关键信号, 如Kras-MAPK、MMP和STAT 3, 并可能驱动肿瘤细胞沿着神经递质梯度定向迁移。

## (二) 神经递质、神经营养因子和神经肽在胃癌中的作用

### 1. 经典神经递质的作用

神经递质负责通过激活其各自的受体在神经元之间以及神经元和效应器之间传递信息。神经递质作为内源性化学信使, 调节多种生理功能, 因此许多研究非常重视神经递质对肿瘤细胞的影响。神经递质通过自分泌和旁分泌方式与癌细胞反应。迄今为止, 已有研究表明多种神经递质与胃癌的发生、发展密切相关。去甲肾上腺素/肾上腺素(NE/E)通过作用于 $\alpha$ -和 $\beta$ -肾上腺素受体发挥作用。去甲肾上腺素/肾上腺素主要通过 $\beta$ 2-AR结合并进一步激活多条下游信号转导通路参与胃癌的进展。NE可诱导上皮-间质转化(EMT), 并进一步促进GC的侵袭和转移<sup>[11]</sup>, 这是通过激活 $\beta$ 2-AR-HIF-1 $\alpha$ -Snail信号通路、 $\beta$ 2-AR/STAT 3-CD 44信号通路和 $\beta$ 2-AR-MMP-7信号通路介导的<sup>[12]</sup>。最近有报道阐明异丙肾上腺素可诱导骨膜蛋白的表达, 而骨膜蛋白的表达与胃癌中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(SMA)的表达显著相关, 提示NE/E可能参与胃癌平滑肌的调节。Lu等的报道指出, 异丙肾上腺素可能通过激活胃癌中的plexin-A1/VEGFR 2信号通路促进肿瘤血管生成。作为中枢和外周神经系统中的一种重要神经递质, 乙酰胆碱(Ach)介

导许多生理功能, 如肌肉收缩、自主控制、学习和记忆。最近的许多研究发现, Ach还参与了一些非神经元生物学过程, 包括炎症性疾病、功能性肠病以及癌症。最近, 有报道显示胃癌细胞可以自动合成和释放Ach, 外源性Ach促进GC细胞增殖, 且呈剂量依赖性。此外, 发现M3受体和胆碱乙酰转移酶(ChAT)(乙酰胆碱合成所必需的酶)在人GC组织和细胞中共表达。Ach在胃癌的发生、发展过程中起着重要作用。最近的一份报告表明, 乙酰胆碱能够刺激GC细胞的干细胞特性, 其中可能涉及毒蕈碱和烟碱受体以及氮能途径。

### 2. 神经营养因子的作用

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在调节成熟、增殖和分化中起重要作用, 神经元细胞的分化。然而, NGF也是包括GC在内的多种非神经恶性肿瘤发生发展的关键调节因子。最近的一项研究发现, 上调的NGF预测GC患者的生存期较短。另一项研究显示, NGF高亲和力受体TrkA在胃癌中过表达, 高水平TrkA与癌症进展相关变量(包括淋巴结转移、远处转移和复发)显著相关<sup>[13]</sup>。此外, Hayakawa等人提出了一种前馈信号循环, 其中肿瘤源性NGF通过诱导肠道肿瘤神经支配和乙酰胆碱调节的Wnt信号传导促进肿瘤生长。最近的一份报告显示, 在敲除NGF后, GC细胞生长缓慢得多, 这与之前的报告一致, 即NGF在肿瘤中作为致癌基因。脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)最初被鉴定为具有促进神经生长活性的神经分泌蛋白, 因此被归类为神经营养因子家族的成员。然而, 最近的进展已经将BDNF的作用扩展到癌症, 包括非神经源性肿瘤。此外, BDNF的功能是由其高亲和力的原肌球蛋白相关受体激酶B(TrkB)受体介导的。Tanaka等首次揭示了BDNF/TrkB轴在胃癌中的生物学和临床价值。他们发现BDNF在肿瘤的侵袭性前沿高度表达, 并且BDNF的过表达增强了癌细胞在侵袭性前沿的增殖能力和抗失巢凋亡能力。临床上, BDNF的表达与胃癌的血管、淋巴结、腹膜转移及预后不良密切相关。此外, 他们发现BDNF的高亲和力受体TrkB存在于42%(38/90)的胃癌病例中, 与淋巴结转移和患者预后不良密切相关。Choi等人阐明, BDNF/TrkB的共表达升高可通过上调长五聚蛋白3(Plexin 3)水平加强胃癌-成骨细胞生态位相互作用, 并进一步促进晚期胃癌的骨转移。最近, 发现通过mir 774和mir 613抑制BDNF导致抑制胃癌细胞增殖、侵袭和转移<sup>[14][15]</sup>。

### 3. 神经肽的作用

P物质是一种神经肽，广泛分布于肠中枢和外周神经系统的细神经纤维中。P物质及其优选的神经激肽-1 (NK-1) 受体参与调节包括肿瘤发生在内的许多生理和病理过程。许多报告显示NK-1受体在GC细胞和组织中过表达。Feng等的报道阐明，人胃癌中含SP神经与NK-1受体共表达，SP可促进胃癌细胞的增殖、粘附、迁移和侵袭<sup>[16]</sup>。此外，在人GC细胞和组织中存在不同亚型的NK-1受体表达。长期给予SP可促进N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱导的胃癌发生，这可能与其刺激胃窦上皮细胞增殖有关，NK-1受体拮抗剂L733,060通过诱导细胞凋亡抑制GC细胞增殖。此外，人GC中SP阳性神经的数量可能与GC进展有关。最近的一份报告显示，与正常细胞相比，GC细胞中SP的核表达升高，表明SP可能作为表观遗传因子调节GC细胞中的基因表达。

#### 三、神经系统在胃癌发生发展中的作用机制

##### (一) 交感神经和副交感神经在胃癌中的作用

###### 1. 交感神经促进胃癌的机制

交感神经系统通过交感神经末梢的儿茶酚胺神经递质的局部释放和肾上腺的儿茶酚胺的体循环，调节几乎所有人体器官系统的功能。交感神经也存在于肿瘤组织中。肿瘤组织中的交感神经纤维可能是前列腺癌、乳腺癌和肝癌（肝细胞癌）的正调节因子。在这些癌症中，癌组织中交感神经纤维的密度与不良临床结局相关。交感神经纤维也可以是头颈癌的正调节因子，因为口腔/咽喉鳞状细胞癌患者的血浆去甲肾上腺素和肾上腺素浓度增加。相比之下，肿瘤组织中的交感神经纤维可能是胃癌和结直肠癌中的负调节因子，因为肿瘤组织中交感神经的高密度和 $\beta$ -肾上腺素能受体的高表达与人胃癌和结直肠癌中的良好临床预后相关。去甲肾上腺素诱导的恶性转化已在几种癌症中报道。在卵巢癌和胰腺癌中，去甲肾上腺素已显示作用于 $\beta$ -AR，增强MMP-2和MMP-9表达并增加潜在的侵袭性<sup>[17]</sup>。据报道，去甲肾上腺素作用于结肠癌和食管癌中的 $\beta$ -AR，激活STAT 3信号传导并增加迁移能力。在胃癌中，去甲肾上腺素也被报道促进恶性转化。它已被证明通过激活 $\beta$ 2-AR-HIF-1 $\alpha$ -Snail信号通路促进上皮-间质转化。它还导致 $\beta$ 2-AR-STAT 3/ERK-YKL-40信号通路的过度激活，导致癌细胞侵袭和迁移的能力增加<sup>[18]</sup>。

###### 2. 副交感神经抑制胃癌生长的关系

副交感神经释放的乙酰胆碱与胃癌细胞上的毒蕈

碱型乙酰胆碱受体 (mAChR) 结合，抑制细胞增殖和促进凋亡。乙酰胆碱受体 (AChR) 家族蛋白由烟碱型 (nAChR) 和毒蕈碱型 (mAChR) 两种亚型组成，据报道这两种亚型均参与胃肠道肿瘤的进展。nAChR (例如  $\alpha 7$  nAChR) 特别令人担忧，部分原因是它们通过尼古丁介导的传播与吸烟诱导的胃肠道肿瘤发生有关。作为离子型受体，nAChR可作为配体介导的离子通道发挥作用，但也可通过细胞内信号转导器发出信号。通过这些机制，nAChR可能与各种下游信号传导 (如JAK 2/STAT 3和NF- $\kappa$ B信号传导) 偶联，导致攻击性行为。与nAChRs不同，mAChRs属于代谢型G蛋白偶联受体 (GPCR)，主要通过G蛋白和腺苷酸环化酶传递信号。mAChR由五个成员组成，称为m1-5 AChR，所有这些都一定程度上在胃肠道中表达。在这方面，m3 AChR是与GI肿瘤发生功能相关的关键亚型，可能是因为它在干细胞中的优先表达。m3 AChR的基因消融可减弱结肠肿瘤发生，表明该受体具有促肿瘤功能。与这一发现一致，用m3 AChR激动剂卡巴胆碱治疗可激活蛋白激酶级联反应以及胃和结直肠肿瘤细胞的增殖。有研究表明mAChR介导的ERK信号传导和细胞增殖可能涉及EGFR通路的反式激活<sup>[19]</sup>。应该注意的是，虽然AChR途径通常与增强的肿瘤侵袭性相关，但一些研究也揭示了胃肠道肿瘤中胆碱能信号传导的肿瘤抑制功能。

##### (二) 神经浸润与胃癌预后的关系

神经浸润 (Perineural Invasion, PNI) 是指肿瘤细胞侵入神经周围间隙或神经内膜的现象，常见于多种恶性肿瘤，如胰腺癌、前列腺癌、头颈部癌和胃癌等。由于在胃肠道肿瘤中发现了神经浸润，由此推测神经系统参与了胃肠道癌症的进展。事实上，PNI与肿瘤的侵袭性、复发率和不良预后密切相关。PNI使肿瘤细胞沿神经纤维扩散，增加局部复发的风险且PNI可能导致手术切缘残留微小病灶，进而引发复发；多项研究表明，PNI阳性患者的局部复发率显著高于PNI阴性患者。神经浸润与胃癌转移之间可能存在的机制是肿瘤细胞通过神经周围间隙和神经内膜扩散至远处器官且PNI改变肿瘤微环境，促进肿瘤细胞侵袭和转移。神经浸润的分子机制涉及神经与肿瘤细胞的相互作用、细胞外基质 (ECM) 重塑、信号通路激活、上皮-间质转化 (EMT)、神经-肿瘤微环境和血管生成等多个方面。这些机制共同作用，促进肿瘤细胞向神经周围迁移和浸润，进而影响肿瘤的进展和预后。

### (三) 神经相关分子在胃癌转移中的作用

虽然神经营养因子信号似乎在胃癌起始期间促进神经发生,但神经营养因子受体(称为原肌球蛋白相关激酶(Trk))也在胃癌细胞中异常上调。神经营养因子受体的失调通常归因于表观遗传机制,如DNA甲基化。NGF的过表达可能通过原肌球蛋白受体激酶A(TrkA)途径促进肝癌细胞的存活和运动。还观察到NGF-TrkA通路在其他胃肠道肿瘤(如结直肠癌和胰腺癌)中的类似作用。同样,BDNF-TrkB信号传导促进胃癌和胰腺癌的生长和侵袭,并可作为这些恶性肿瘤的治疗靶点。有趣的是,尽管早期研究报告了TrkC在结直肠癌中的条件性肿瘤抑制功能,但细胞培养和异种移植数据表明,TrkC也可能引起肿瘤促进作用。与其在神经发生中的功能相似,TRK通路可激活促有丝分裂通路,如AKT和Ras/MAPK,以驱动GI肿瘤的恶性化。神经细胞黏附分子(NCAM)和L1细胞黏附分子(L1CAM)在胃癌转移中通过调控细胞间黏附、信号传导和血管生成等过程发挥重要作用。神经细胞黏附分子(NCAM)介导肿瘤细胞与周围基质细胞及神经细胞的黏附,促进肿瘤微环境的形成,通过激活FAK、Src和MAPK/ERK信号通路,促进细胞迁移和侵袭,NCAM参与上皮-间质转化EMT过程,使肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力。L1细胞黏附分子通过促进肿瘤细胞穿过血管壁进入血液循环,激活ERK、PI3K/AKT和NF- $\kappa$ B信号通路,促进细胞增殖、迁移和侵袭,促进血管内皮生长因子(VEGF)表达,增强肿瘤血管生成。NCAM和L1CAM通过激活共同的信号通路(如MAPK/ERK和PI3K/AKT),进一步增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力且NCAM和L1CAM共同表达可显著促进胃癌细胞的远处转移。

### 四、基于神经系统的胃癌治疗策略

基于神经系统在胃癌进展中的重要作用,针对神经系统的靶向治疗策略逐渐成为研究热点。目前,主要的治疗策略包括神经阻断疗法和神经调节药物应用。神经阻断疗法通过手术或化学方法阻断肿瘤相关神经,可有效抑制肿瘤生长和转移。例如,腹腔神经丛阻滞术可缓解晚期胃癌患者的疼痛症状,同时可能抑制肿瘤进展。此外,局部应用神经毒素如肉毒杆菌毒素,也可通过阻断神经-肿瘤相互作用抑制胃癌生长。在神经调节药物方面, $\beta$ -肾上腺素能受体拮抗剂和乙酰胆碱受体拮抗剂显示出良好的抗肿瘤潜力。临床前研究表明,普萘洛尔等 $\beta$ 受体阻滞剂可抑制胃癌细胞增殖和转移,增强化

疗药物敏感性。毒蕈碱型乙酰胆碱受体拮抗剂如阿托品也可抑制胃癌细胞生长。此外,针对神经生长因子及其受体的靶向药物也正在开发中,为胃癌治疗提供了新的选择。

### 五、结论与展望

神经系统在胃癌进展中发挥着重要作用,通过神经递质、神经肽和神经生长因子等多种机制参与肿瘤的发生、发展、侵袭和转移过程。神经浸润作为胃癌的重要特征,与患者预后密切相关。交感神经和副交感神经在胃癌中发挥不同作用,为靶向治疗提供了新的思路。基于神经系统的治疗策略,包括神经阻断疗法和神经调节药物应用,显示出良好的临床应用前景。未来的研究应进一步阐明神经系统与胃癌微环境的复杂相互作用,探索更精准的神经靶向治疗策略。同时,开发新型神经调节药物和联合治疗方案,将有助于提高胃癌治疗效果,改善患者预后。此外,深入研究神经系统在胃癌个体化治疗中的作用,有望为胃癌的精准医疗提供新的理论基础和实践指导。

### 参考文献

- [1]李茁钰,刘凯,张维汉,等.全球及中国胃癌的流行病学特点及趋势:2018-2022《全球癌症统计报告》解读[J].中国普外基础与临床杂志,2024,31(10):1236-1245.
- [2]K.L. Mueller, Cancer immunology and immunotherapy. Realizing the promise. Introduction, Science 348 (6230) (2015) 54-55.
- [3]D.Hirata, E. Sahai, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2017, 7,a026781.
- [4]E.Quail, J. A. Joyce, Nat. Med. 2013, 19, 1423.
- [5]R. Baghban, L. Roshangar, R. Jahanban-Esfahlan, K. Seidi, A.Ebrahimi-Kalan, M. Jaymand, S. Kolahian, T. Javaheri, P.Zare, Cell Commun. Signal. 2020, 18, 59.
- [6]P. Jobling, et al., Nerve-Cancer cell cross-talk: a novel promoter of tumor pro-gression, Cancer Res. 75 (9) (2015) 1777-1781.
- [7]S. Faulkner, P. Jobling, B. March, C. C. Jiang, H. Hon-dermarck, Cancer Discov. 2019, 9, 702.
- [8]M. Monje, J. C. Borniger, N. J. D' Silva, B. Deneen, P. B. Dirks, F. Fattahi, P. S. Frenette, L. Garzia, D. H. Gutmann, D. Hanahan, S. L. Hervey-Jumper, H.

- Hondermarck, J. B. Hurov, A. Kepecs, S. M. Knox, A. C. Lloyd, C. Magnon, J. L. Saloman, R. A. Segal, E. K. Sloan, X. Sun, M. D. Taylor, K. J. Tracey, L. C. Trotman, D. A. Tuveson, T. C. Wang, R. A. White, F. Winkler, *Cell* 2020, 181, 219.
- [9] Ke Wang, Xin-hui Zhao, Jun Liu, Rui Zhang, Ji-peng Li, *Nervous system and gastric cancer, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, Volume 1873, Issue 1, 2020, 188313.
- [10] Wan, C.; Yan, X.; Hu, B.; Zhang, X. Emerging Roles of the Nervous System in Gastrointestinal Cancer Development. *Cancers* 2022, 14, 3722.
- [11] T. Shan, et al., Novel regulatory program for norepinephrine-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric adenocarcinoma cell lines, *Cancer Sci.* 105 (7) (2014) 847–856.
- [12] Y. J. Lu, et al., Isoprenaline induces epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells, *Mol. Cell. Biochem.* 408 (1–2) (2015) 1–13.
- [13] A. Kamiya, et al., Prognostic value of tropomyosin-related kinases a, B, and C in gastric cancer, *Clin. Transl. Oncol.* 18 (6) (2016) 599–607.
- [14] A. J. Xu, et al., MicroRNA744 inhibits tumor cell proliferation and invasion of gastric cancer via targeting brain derived neurotrophic factor, *Mol. Med. Rep.* 16(4) (2017) 5055–5061.
- [15] D. Ding, et al., miR-613 inhibits gastric cancer progression through repressing brain derived neurotrophic factor, *Exp. Ther. Med.* 15 (2) (2018) 1735–1741.
- [16] F. Feng, et al., Substance P immunoreactive nerve fibres are related to gastric cancer differentiation status and could promote proliferation and migration of gastric cancer cells, *Cell Biol. Int.* 35 (6) (2011) 623–629.
- [18] Pouya, F. D., Rasmi, Y. & Asl, E. R. Role of Neurotransmitters and Neuropeptides in Breast Cancer Metastasis. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A* 14, 107–116 (2020).
- [19] Itami, T., Kurokawa, Y., Hagi, T. et al. Sympathetic innervation induced by nerve growth factor promotes malignant transformation in gastric cancer. *Sci Rep* 15, 3824 (2025).