

SP/NK-1R 及其与子宫内膜癌的关系

谭晓瑜¹, 黄金智², 赖锦胜¹, 宋 硕¹, 陈国通¹, 郑楚丽¹, 陈智丹¹

(1. 广东医科大学, 广东 湛江 524001;

2. 广东医科大学附属附属医院妇产科, 广东 湛江 524002)

摘要:随着分子生物学和免疫学的发展,源自中枢组织的 P 物质(SP)因其广泛分布于人体各个组织而成为研究的热点。SP 主要通过与其特异性受体神经激肽 1 受体(NK-1)结合而具有多种生物学活性,比如诱导炎症环境,促进肿瘤细胞的神经向性,诱导肿瘤细胞的增殖、迁移及促进胰岛素抵抗,上述机制与子宫内膜癌的发病及预后关系密切,可作为临床诊治子宫内膜癌的一个新靶点。因此,本文就该因子的生物学功能、在肿瘤方面的作用及其与子宫内膜癌的关系进行综述。

关键词:SP/NK-1R; 肿瘤功能; 子宫内膜癌

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.010

文章编号:1006-1959(2020)07-0029-04

Study on SP/NK-1R and Its Relationship with Endometrial Cancer

TAN Xiao-yu¹, HUANG Jin-zhi², LAI Jin-sheng¹, SONG Shuo¹, CHEN Guo-tong¹, ZHENG Chu-li¹, CHEN Zhi-dan¹

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524002, Guangdong, China)

Abstract: With the development of molecular biology and immunology, substance P (SP) derived from central tissues has become a research focus due to its widespread distribution in various human tissues. SP mainly has a variety of biological activities by binding to its specific receptor neurokinin 1 receptor (NK-1), such as inducing an inflammatory environment, promoting the neurotropy of tumor cells, inducing the proliferation, migration and promotion of tumor cells. Insulin resistance, the above mechanism is closely related to the incidence and prognosis of endometrial cancer, and may become a new target for clinical diagnosis and treatment of endometrial cancer. This article reviews the biological function of the factor, its role in tumors, and its relationship with endometrial cancer.

Key words: SP/NK-1R; Tumor function; Endometrial cancer

P 物质(SP)及其受体 NK-1R(NK-1 receptor)常被用于帮助化疗患者止吐,消炎,辅助癌症止痛治疗等。SP 主要通过与其高亲和力的神经激肽 1 受体(NK-1R)结合来调节生物学活性。SP/NK-1R 系统在许多人类病理生理过程的分子基础中发挥重要作用,例如疼痛,传染性和炎症性疾病等。但其参与癌症的形成却是一个新的研究视角,SP 与其特异性受体 NK-1 受体结合后,通过升高细胞内的钙离子,刺激糖原分解,增强肿瘤细胞的代谢,同时广泛地调节各种免疫细胞和炎症因子,产生炎症内环境,刺激肿瘤细胞的神经向性,在促进肿瘤增殖和转移中产生着明显的影响,本文就该因子的生物学功能及其参与的临床病理疾病、在肿瘤方面的作用及其与子宫内膜癌的关系进行综述。

1 SP/NK-1R 系统生物学特性及其参与的临床病理疾病

1.1 SP/NK-1R 系统的生物学特性 SP 是由 11 个氨基酸残基组成的神经多肽,由 Tac-1 基因编码,属速激肽家族,其最初是作为神经递质及疼痛递质而被人们熟悉,SP 以自分泌或旁分泌方式在中枢及外周

组织中广泛表达^[1],SP 的生物作用由神经激肽受体(NK 受体)介导,该神经激肽受体属于视紫红质样的 G 蛋白偶联受体家族。NK 受体有三种已知类型,即 NK-1R, NK-2R 和 NK-3R,与 SP 的结合亲和力依次为 NK-1R>NK-2R>NK-3R, NK-1R 也广泛分布于哺乳动物中枢神经系统和周围组织中^[2]。

1.2 SP/NK-1R 系统参与的临床病理疾病 SP 是一种速激肽,临床研究数据表明^[3],速激肽主要由迷走神经 C 纤维产生,迷走神经 C 纤维释放 P 物质,与其特异性受体 NK-1 结合后可诱导气道平滑肌收缩,血浆外渗,粘液分泌过多和炎性细胞浸润进而诱导哮喘发生。另外,SP 通过与其特异性受体 NK-1 结合,刺激肥大细胞释放介体,例如组胺,类胰蛋白酶,细胞因子和生长因子,从而增强肥大细胞引起的皮肤瘙痒,诱导或加重皮肤荨麻疹^[4,5]。SP 在人体中广泛存在, Peng L 等^[6]研究发现,SP 与 NK-1R 结合后,在多个器官的纤维化中,包括心脏,肺,肾和肝纤维化,关节纤维化和伤口愈合过程中起重要作用。SP/NK-1R 系统引起纤维化主要是通过持续性损伤脏器细胞,引发一系列的炎症,导致细胞功能障碍,此时基质金属蛋白酶-1(MMPs-1)活性增强,细胞外基质(ECM)的过度沉积最终导致纤维化,而在伤口愈合方面, Muangman P 等^[7]在观察小鼠伤口愈合反应过程中发现,SP 主要是通过增加炎性细胞密

基金项目:广东省自然科学基金项目(编号:2017A030313559)

作者简介:谭晓瑜(1994.10-),女,广东茂名,本科,住院医师,主要从事妇科肿瘤的研究

通讯作者:黄金智(1975.12-),男,山西长治人,博士研究生,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的研究

度,尤其是巨噬细胞的密度,从而促进伤口创面的修复。有研究表明^[8],SP 是神经源性炎症的关键因素,并且在引起中枢神经系统和外周神经系统中的疼痛感方面具有重要作用。患有纤维肌痛,慢性疼痛障碍的患者,脑脊髓液的 SP 水平明显升高。神经痛主要是在脊髓水平上,通过谷氨酸和 GABA 结合诱导痛觉产生,脊髓背角中 SP 的释放将与谷氨酸相互作用以增强外周伤害性神经递质输入,诱发疼痛感产生,SP/NK-1R 还参与了情感障碍和呕吐等疾病。到目前为止,针对这些适应症的 NK-1 受体的许多拮抗剂的还处于临床研究开发阶段。

2 SP/NK-1R 在肿瘤形成中的作用

2.1 SP/NK-1R 系统介导的周围神经侵袭 Li X 等^[9]研究认为,SP 刺激肿瘤细胞及肿瘤周围组织中过表达的 NK-1R,可能是肿瘤细胞发展 PNI 的分子机制。研究发现,在共培养系统中,SP 能够促进神经突向外生长和胰腺癌细胞发生簇向新生儿背根神经节(DRG)的迁移,并且随着 SP 浓度的升高,神经突向外生长和胰腺癌细胞的神经向性趋势愈加明显,表明了 SP 能够介导癌细胞和神经之间的相互作用,因此,对于肿瘤晚期和复发的患者,可通过检测盆腔 SP 浓度及范围,进而了解是否发生周围神经侵袭(PNI)以及神经侵袭范围的情况,从而采取不同的手术方式,改善不同肿瘤分期患者的临床预后。王文翔等^[10]、王玲玲等^[11]研究发现,子宫肿瘤患者因手术范围扩大,可引起膀胱功能障碍、直肠蠕动紊乱、性功能障碍等术后并发症,而保留盆腔神经的术式可明显减少这些并发症,从而提高患者术后生命质量,但需要强调的是,需充分了解癌症患者周围神经侵袭的情况以及详尽的术前评估,严格选择适宜保留盆腔神经的患者,以保障患者的肿瘤结局和生命安全,若盲目采用保留妇科肿瘤患者的盆腔神经术式,可能是导致肿瘤复发的一个危险因素。

2.2 SP/NK-1R 系统的表达及其诱导的细胞功能目前已有许多学者研究发现 SP/NK-1R 系统与肿瘤关系密切,SP 能够促进肿瘤细胞的增殖、浸润及转移和肿瘤血管生成。Feng F 等^[12]、Berger M 等^[13]研究发现,SP/NK-1R 在结直肠癌(CRC)组织中表达显著高于在邻近正常组织,高表达 SP/NK-1R 的患者预后更差,同时,研究发现 SP 物质促进肿瘤的增殖主要是通过升高细胞内钙离子水平,从而增强肿瘤细胞的有丝分裂。此外,SP 与 NK-1 受体结合能刺激糖原分解,生长旺盛的肿瘤细胞利用 P 物质诱导的糖原分解,由此获得葡萄糖能量来增强代谢^[14]。SP 和 NK-1 受体在肿瘤内和肿瘤周围血管中显著表达。有研究发现,SP 能通过诱导内皮细胞提高 NK-1

受体表达直接刺激新生血管形成,且新生血管生成和内皮细胞增殖呈浓度依赖性增加^[15,16]。

2.3 SP/NK-1R 介导的炎症近年来,炎症已经被广泛认为是癌症发展过程中的一个特征性表现。炎症微环境中的炎性细胞及其分泌的炎性因子参与了肿瘤发展的各环节,除了促进肿瘤的诱发和进展外,也为上皮-间质转化、肿瘤浸润和转移提供了基础^[17]。另外,炎症环境产生的活性氧(ROS)及活性氮介质(RNI)可直接引起细胞 DNA 损害,造成基因表达的不稳定性,从而促进肿瘤的发生^[18],如肠道炎症,尤其是溃疡性结肠炎)和结肠癌,慢性食管炎导致的 Barrett's 食管和食管癌,人类乳头瘤病毒感染引起的宫颈感染和宫颈癌等^[19-22]。SP 在炎症的激活中也起着关键作用,关键作用在于与其 NK-1R 受体结合能够广泛地调节各种免疫细胞及促进炎症因子的产生,包括促进免疫细胞的迁移、增殖和激活及产生具有促进作用的促炎因子(例如 IL-6),免疫调节和趋化性质(例如 TNF- α 、活化的核转录因子 NF- κ B)等的细胞因子^[23]。炎症环境通过扰乱细胞内环境,从而导致肿瘤相关基因的改变或关键细胞信号蛋白翻译后修饰的改变,促使癌前细胞和肿瘤细胞免于细胞凋亡^[24]。

2.4 SP/NK-1R 参与糖尿病胰岛素抵抗流行病学证据表明^[25],糖尿病患者某些癌症的发生及死亡风险较非糖尿病患者增加,糖尿病与癌症之间可能存在直接和间接的关联,两者间直接的生物学机制可能是胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症,高浓度胰岛素和 IGF 通过胰岛素/IGF 轴促进癌症的发展。胰岛素抵抗可由胰岛素抵抗激酶来激活,胰岛素抵抗激酶是一组能引起胰岛素底物(IRS)蛋白质信号降解的中介蛋白质。例如:IKB 激酶(又称为 IKK),其是三种同源蛋白质的多聚体(复合物),分别称为 IKK α ,IKK β 和 IKK γ 。其中 IKK β 具有激酶的活性,通过对胰岛素底物-2(IRS-2)的降解和胰岛素底物-1(IRS-1)的色氨酸磷酸化,削弱胰岛素信号,最终引起胰岛素抵抗。此类的激酶还有 c-Jun N 端激酶(JNK),雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR),蛋白激酶 C(PKC)和核糖体 S6 蛋白激酶(S6K)等^[26]。有研究发现^[27,28],SP 是这些激酶的关键激活剂之一,作为一种有效的细胞因子损害胰岛素信号传导,研究表明 SP 可能是这种不利条件发病机制的新参与者,在导致 T2DM 的发展的同时,可能还间接地导致癌症的发生发展。另有研究证明^[29],SP 与糖尿病之间呈负相关,糖尿病患者与非糖尿病患者相比,糖尿病患者血清中含有更低的 SP,出现这种相互矛盾的结果,可能是试验差异因素,也可能是机体的一种自我

防御反应,SP 促进胰岛素抵抗的同时,机体也积极抵抗这种反应,从而出现糖尿病患者血清中的 SP 更低。由此可见,SP 在糖尿病中的发病机制不可一概而论。由于目前关于此方面的研究数据较少,有待进一步的研究为临床诊治癌症探索新的方向。

3 SP/NK-1R 与子宫内膜癌的关系

SP 可作为子宫内膜癌周围神经侵袭情况的研究靶点,为临床评估病情,选择手术治疗方法及判断预后提供新的决策。糖尿病也是子宫内膜癌一个很常见的发病危险因素,SP/NK-1R 参与的糖尿病胰岛素抵抗,可能也是参与促进子宫内膜癌发生的一个重要机制。另外,童邦菊等^[30]研究发现,SP 有明显的促进子宫内膜癌细胞增殖作用,并且随着 SP 浓度的增加,细胞增殖能力逐渐增强,同时还发现实验组中血管内皮生长因子 C(VEGF-C)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达均高于空白对照组,而 NK-1R 拮抗剂可抑制这一功能,说明 SP/NK-1R 系统可通过刺激 VEGF-C 的表达而促进肿瘤血管生成,也可通过诱导 MMP-9 表达增多而促进肿瘤细胞的侵袭,进一步阐明了该系统促进肿瘤侵袭和转移的分子机制,Gharaee N 等^[31]研究也证实了子宫内膜癌患者的血 SP 浓度显著高于子宫平滑肌组,而 NK1R 表达在晚期和分化程度较低的肿瘤中较高。由于样本量较少的限制,SP 以及 NK-1R 拮抗剂对子宫内膜癌细胞增殖和侵袭的具体影响机制的仍需进一步去探索研究,但 SP/NK-1R 系统在促进子宫内膜癌发生发展中的重要作用是肯定的。

此外,SP/NK-1R 介导的炎症可通过各种炎症因子和炎症细胞促进子宫内膜癌的发生、发展。研究发现^[32,33],白细胞介素 6(IL-6)可通过局部雌激素的生物合成来促进子宫内膜癌的进展,还可通过 ERK - NF- κ B 信号通路的自分泌反馈回路直接促进子宫内膜癌的生长,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)也可直接促进子宫内膜癌细胞增殖,另外,子宫内膜癌组织中巨噬细胞、中性粒细胞显著增加,浸润的 CD68⁺、CD163⁺、巨噬细胞可以上调炎症细胞因子 IL17A,IL17A 又会诱导 ER α 表达,最后升高的 ER α 水平会增加子宫内膜癌细胞的雌激素敏感性,进而通过 PI3K/AKT 途径刺激子宫内膜癌细胞的增殖^[34]。另外,肿瘤中的巨噬细胞活化后,表达 Sema4D,募集 C-Met 酪氨酸激酶受体,促进肿瘤血管形成,增强肿瘤的侵袭能力^[35,36]。SP/NK-1R 介导的炎症还能够与 TNF- α 发挥协同作用增加芳香化酶的活性^[37],可见,SP/NK-1R 介导的促炎环境不仅可能直接在子宫内膜癌发生发展中发挥关键作用,也可能在雌、孕激素失衡方面起作用,间接促进子宫内膜的恶性转化。

4 总结

SP 分布于中枢和周围神经系统以及各组织器官中,调节多种生理功能,在人体生理和病理学中发挥重要作用,随着学者们不断探索,发现 SP/NK-1R 系统与肿瘤形成之间有着不可忽略的关联,SP/NK-1R 参与的多种生物学疾病及肿瘤形成的机制已被学者们所认识,目前已知 SP/NK-1R 系统参与的 PNI、诱导肿瘤细胞增殖,迁移及血管生成、炎症、特别是促进胰岛素抵抗的机制均与子宫内膜癌的发生机制密切相关。但 SP/NK-1R 系统与肿瘤之间的具体机制尚未完全明确,关于两者之间关系的研究成果与临床探索较少,SP 能否通过调节 NK-1R 的水平来改善癌症发病率及预后?SP 能否作为判断子宫内膜肿瘤良恶性及预后的标志物?能否针对 SP/NK-1R 系统参与的生物学疾病研发出相应的多靶向的纳米抑制剂?这些问题还需进一步探索,期待未来有更多多中心、大样本、前瞻性研究来指导临床肿瘤的诊治。

参考文献:

- [1]Satake H,Kawada T.Overview of the Primary Structure,Tissue-Distribution,and Functions of Tachykinins and their Receptors[J].Current Drug Targets,2006,7(8):963-974.
- [2]Garcia -Recio S,Gascón P.Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor[J].BioMed Research International,2015(2015):1-14.
- [3]Badri H,Smith JA.Emerging targets for cough therapies;NK1 receptor antagonists[J].Pulmonary Pharmacology & Therapeutics,2019(59):101853.
- [4]Friedman Sheli,Levi -Schaffer Francesca.Substance P and eosinophils:an itchy connection [J].Experimental dermatology,2015,24(12):918-919.
- [5]Stander S,Yosipovitch G.Substance P and neurokinin 1 receptor are new targets for the treatment of chronic pruritus[J].Br J Dermatol,2019,181(5):932-938.
- [6]Peng L,Agogo Go,Guo J.et al.Substance P and fibrotic diseases[J].Neuropeptides,2019(76):101941.
- [7]Muangman P,Tamura RN,Muffley LA.et al.Enhances Wound Closure in Nitric Oxide Synthase Knockout Mice [J].Journal of Surgical Research,2008,153(2):201-209.
- [8]Chang CT,Jiang BY,Chen CC.Ion Channels Involved in Substance P-Mediated Nociception and Antinociception[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20(7):1596.
- [9]Li X,Ma G,Ma Q,et al.Neurotransmitter Substance P Mediates Pancreatic Cancer Perineural Invasion via NK-1R in Cancer Cells[J].Molecular Cancer Research,2013,11(3):294-302.
- [10]王文翔,海静,高玉霞,等.腹腔镜保留盆腔神经的广泛子宫切除治疗子宫肿瘤[J].中华腔镜外科杂志,2016(3):161-164.
- [11]王玲玲,李飞浪,靳凤英.腹腔镜下保留与非保留盆腔神经广泛子宫切除术治疗宫颈癌的临床比较 [J]. 空军医学杂志,

2019,35(2):139-142.

[12]Feng F,Yang J,Tong L.et al.Substance P immunoreactive nerve fibres are related to gastric cancer differentiation status and could promote proliferation and migration of gastric cancer cells [J].Cell Biology International,2011(6):623-629.

[13]Berger M,Neth O,Ilmer M,et al.Hepatoblastoma cells express truncated neurokinin-1 receptor and can be growth inhibited by aprepitant in vitro and in vivo [J].J Hepatol,2014,60(5):985-994.

[14]Medrano S,Gruenstein E,Dimlich RV.Substance P receptors on human astrocytoma cells are linked to glycogen breakdown [J].Neuroscience Letters,1994,167(1-2):14-18.

[15]Munoz M,Covenas R,Esteban F,et al.The substance P/NK-1 receptor system:NK-1 receptor antagonists as anti-cancer drugs[J].J Biosci,2015,40(2):441-463.

[16]Mou XZ,Chen X,Ru G,et al.High expression of substance P and its receptor neurokinin-1 receptor in colorectal cancer is associated with tumor progression and prognosis[J].OncoTargets and Therapy,2016.16(9):3595-3602.

[17]Karin M,Clevers H.Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration[J].Nature,2016,529(7586):307-315.

[18]Hurting SD,Berger NA.Energy Balance,Host-Related Factors,and Cancer Progression [J].Journal of Clinical Oncology,2010,28(26):4058-4065.

[19]刘华,杨春娟,吴高松,等.NF- κ B 信号介导的慢性炎症与癌症形成的关系[J].实用药物与临床,2017,20(2):221-223.

[20]陈志浩,李政奇,王贵齐.食管腺癌发生发展与慢性炎症的相关性研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):721-726.

[21]陶华,韦燕珍,王兴民,等.血生物指标在宫颈慢性炎症及其病变中的作用分析研究[J].生殖医学杂志,2017,26(10):1006-1010.

[22]Westbrook AM,Szakmary A,Schiestl RH.Mouse models of intestinal inflammation and cancer [J].Archives of Toxicology,2016,90(9):2109-2130.

[23]Mashaghi A,Marmalidou A,Tehrani M,et al.Neuropeptide substance P and the immune response [J].Cellular and Molecular Life Sciences,2016,73(22):4249-4264.

[24]Dmitrieva OS,Shilovskiy IP,Khaitov MR,et al.Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer[J].Biochemistry(Moscow),2016,81(2):80-90.

[25]廖二元.胰岛素、胰岛素样生长因子与肿瘤[J].中国糖尿病杂志,2011,19(3):235-237.

[26]袁敏生,徐刚,钱立荣,等.胰岛素抵抗酶[J].中国糖尿病杂志,2001,9(5):303-305.

[27]Patro -Malysza J,Kimber -Trojnar Z,Skorzynska -Dziduszko K,et al.The impact of substance P on the pathogenesis of insulin resistance leading to gestational diabetes[J].Curr Pharm Biotechnol,2014,15(1):32-37.

[28]Nead KT,Sharp SJ,Thompson DJ,et al.Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer:A Mendelian Randomization Analysis [J].J Natl Cancer Inst.2015,107(9):178.

[29]Wang LH,Zhou SX,Li RC,et al.Serum Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide and Substance P are Decreased in Patients with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease.Journal of International Medical Research[J].2012,40(1):134-140.

[30]童邦菊,卢美松,邓锁,等.P 物质在子宫内膜异位症中的表达及其意义[J].现代生物医学进展,2015,15(4):679-681,717.

[31]Gharaee N,Pourali L,Jafarian AH,et al.Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in endometrial cancer [J].Molecular Biology Reports,2018,45(6):2257-2262.

[32]Qi C,Bin-Ya L,Fang-Yuan W,et al.Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK - NF- κ B signaling pathway [J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2014,446(1):167-172.

[33]Harriet O.Smith,Nicole D,et al.The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma[J].Molecular Oncology,2013,7(1):41-54.

[34]Ning C,Xie B,Zhang L,et al.Infiltrating Macrophages Induce ER α Expression through an IL17A-mediated Epigenetic Mechanism to Sensitize Endometrial Cancer Cells to Estrogen [J].Cancer Research,2016,76(6):1354-1366.

[35]张琳.M2 样肿瘤相关巨噬细胞对胶质瘤血管拟态的影响及机制研究[D].山东大学,2017.

[36]Sierra JR,Corso S,Caione L,et al.Tumor angiogenesis and progression are enhanced by Sema4D produced by tumor-associated macrophages [J].Journal of Experimental Medicine,2008,205(7):1673-1685.

[37]Irahara N,Miyoshi Y,Taguchi T,et al.Quantitative analysis of aromatase mRNA expression derived from various promoters (I.4, I.3,P II and I.7)and its association with expression of TNF- α ,IL-6 and COX-2 mRNAs in human breast cancer [J].Int J Cancer,2006,118(8):1915-1921.

收稿日期:2020-01-09;修回日期:2020-01-21

编辑/李国苗