

网络出版时间: 2015-11-18 10:12:35 网络出版地址: http://www.cnki.net/KCMS/detail/34.1065.R.20151118.1012.064.html

骨癌痛病理机制的研究进展

张潇文 综述 周庆辉 审校

摘要 骨癌痛是中晚期癌症常见的并发症之一,早期诊断和治疗对于患者生存质量的提高和寿命的延长尤为重要。骨癌痛发生时肿瘤细胞和相关的基质细胞释放细胞因子,导致细胞外微环境酸化,破骨细胞的功能失调进而引起骨破坏和神经纤维的损伤、破坏、增生和重建,引起一系列包含炎性和神经性成分的复杂症状。目前现有治疗方法还不能完全控制骨癌痛,仍需进一步的机制和药物研究。

关键词 骨癌痛; 病理机制; 破骨细胞; 骨破坏

中图分类号 R 361

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)12-1835-04

骨癌痛是由基础痛、自发痛和事件痛即运动诱发痛组成的复杂疼痛状态。基础痛,是一种随着疾病的进展强度不断增加的持续钝痛,传统的止痛剂通常可以控制。自发痛和事件痛属于暴发痛的范畴,是治疗基础疼痛的止痛方案控制不了的极端的疼痛,这种疼痛发作迅速、持续时间短,现有的止痛方案很难控制^[1],并与剂量依赖的副作用相关。研究人员不断探索骨癌痛治疗的新靶点,一系列诸如核因子- κ B受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)抑制剂、抗神经生长因子(nerve growth factor, NGF)治疗的新方法不断地发展和涌现。由于骨癌痛的病理机制较为复杂,该文选取酸中毒、骨破坏等方面对骨癌痛的病理机制研究进展作一综述。

1 骨癌痛中的酸中毒

来自乳腺、前列腺、甲状腺、肺和肾等其他组织的肿瘤细胞转移到骨,引发一系列如肿瘤生长、骨破坏、编织骨的形成等病理变化会引起疼痛、骨折和多血钙症^[2]。肿瘤细胞自身不破坏骨但是其和相关的基质细胞表达的RANKL,可以和破骨细胞表达的核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nucle-

ar factor κ B, RANK)结合,RANKL/RANK通路的活化促进破骨细胞的增殖和肥大^[3]。破骨细胞在癌症导致的骨破坏中发挥了重要作用,并有助于骨癌痛的形成^[4]。破骨细胞在一定时期是分化、多核的。在破骨细胞矿化的骨表面,组成破骨细胞的单核细胞通过维持细胞外的酸性微环境(pH = 4.0 ~ 5.0)来吸收骨。而且,无论破骨性和成骨性的癌症都以破骨细胞的增殖和肥大为特征^[5-6]。因此,破骨细胞介导的骨重建是细胞外质子的产物^[7],这些质子被看作是伤害感受器的强激动剂^[8]。研究^[8]表明感觉神经元的亚集表达不同的酸敏感离子通道,两种伤害感受器表达的酸敏感离子通道是辣椒素受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和酸敏感离子通道3(acid-sensing ion channel 3, ASIC-3),这两种通道在破骨细胞导致的酸环境pH降至4.0~5.0时发生敏化和激动。由于破骨细胞产生的酸过多,肿瘤基质和肿瘤坏死区域的细胞外pH值比周围正常组织低。由于炎症和免疫细胞侵犯肿瘤基质,这些细胞也释放可以导致酸增多的质子^[9]。破骨细胞通过在其和即将破坏的骨之间构建一个高度酸化的“湾”或“坑”,激活TRPV1或是ASIC3通路,从而促进骨癌痛的发展^[3]。推测破骨细胞导致的酸性微环境通过激活支配骨髓、矿化的骨和骨膜的酸敏感伤害感受器从而引发骨癌痛。

Drake et al^[5]发现二磷酸盐的抗骨吸收作用可以同时减少骨癌痛、骨破坏和骨内肿瘤的生长,虽然其有关节痛和下颌关节坏死等副作用,但可以肯定二磷酸盐提高了骨癌痛患者的生存率;二磷酸盐是一类对钙离子通道有高度的亲和性,可以快速与矿化骨基质结合而具有抗骨吸收作用的焦磷酸盐类似物;破骨细胞在破骨细胞-骨界面通过内吞和胞吐作用吸收骨破坏产物(包括和骨结合的二磷酸盐)。另有报道^[10]二磷酸盐进入破骨细胞后参与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的能量代谢(不含氮的二磷酸盐)或是甲戊二羟酸途径(含氮的二磷酸盐),首先引起破骨细胞的功能障碍,最终导致破骨细胞的凋亡。因为支配骨的大量神经纤维表达酸敏通路TRPV1^[9]。二磷酸盐减轻骨癌痛的另

2015-09-08 接收

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81373756)

作者单位: 第二军医大学长海医院中医系,上海 200433

作者简介: 张潇文,女,硕士研究生;

周庆辉,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: jcimzqh@163.com

一种途径可能是减轻破骨细胞所引起的酸中毒,从而减少感觉神经纤维上离子敏感 TRPV1 或是 ASIC3 受体的活化。

另一种减少破骨细胞重吸收的有效方法是干扰 RANKL 与 RANK 结合,这个过程需要破骨细胞的增殖和成熟。目前的一种疗法是阻断破骨细胞的基本调控因子 RANKL,即 anti-RANKL 疗法。Honore et al^[3]在对小鼠的研究中发现用氨基聚明胶阻断 RANKL,减弱了骨癌痛、骨重建和骨内肿瘤的生长,使用骨保护素或是地诺单抗,一种完全人源化的阻断 RANKL 的单克隆抗体干扰 RANKL 与 RANK 的结合,给药 2 d 后破骨细胞几乎完全失活,血浆中骨吸收的标志物明显减少,在小鼠骨癌痛模型中可以看到骨癌痛明显缓解。目前小范围的临床研究^[11]已经证实,当骨髓瘤和乳腺癌转移到骨时,地诺单抗可以显著地减少肿瘤引起的骨重吸收和骨折、疼痛。二磷酸盐或是 RANKL 结合分子通过阻止破骨细胞活动减轻骨癌痛,或是至少可以抑制破骨细胞引起的酸中毒。研究^[3]表明这两类药物可以降低破骨细胞的功能,从而减轻骨癌痛的程度和肿瘤引起的骨折的发生。这些都可以显著提高骨癌痛患者的生活质量。

2 骨癌痛中的骨破坏

除了酸中毒,破骨细胞过度重吸收导致的骨破坏会引起骨的机械不稳定和骨折,进而使支配骨的机械敏感性感觉神经纤维发生机械变形^[12]。阻止破骨细胞重吸收的疗法不仅减少破骨细胞导致的酸中毒,还维持骨的机械强度。在生理条件下,正常骨重建时成骨细胞的骨形成和破骨细胞的重吸收之间保持相对平衡的状态。成骨性或是溶骨性骨破坏的发生随着不同的癌细胞类型而异,都可以损伤骨的微结构和机械强度,在许多转移性的骨癌中会出现成骨性的骨破坏,导致骨折风险的增加^[6]。溶骨性的骨破坏是由于破骨细胞的增殖和肥大引起的,这反过来促进各种酸裂解酶的释放来诱导骨重建,并导致骨降解和肿瘤周围微环境的 pH 值的降低^[8]。成骨和破骨的肿瘤细胞导致的机械强度和矿化骨稳定性的减弱,伴随着显著的骨重建,通常无害的机械压力可以导致支配骨的机械敏感神经纤维的失真和活化。因此,保持骨的稳定性或是复原在生理位置上,会大大地减少骨折引起的疼痛^[13]。

骨肿瘤生长可以导致显著的骨重建,由此导致的骨骼问题成为临床的一大难题。一项影像学研

究^[14]在大鼠骨癌痛模型中用磁共振成像技术 (MRI) 和微型 X 线电脑断层扫描 (μ CT) 来研究疼痛相关行为是否与肿瘤进展和骨重建相关,结果显示,增加的肿瘤体积与机械痛觉超敏的增加和负重赤字正相关;松质骨和皮质骨的骨退化表现为不同的类型,其中松质骨的退化发生得比皮质骨早,同时在皮质骨和松质骨中,骨退化与机械痛超敏和负重赤字正相关,松质骨的体积在肿瘤生长的早期就受到了影响,然而,皮质骨的退化更多的与肿瘤的体积成一定的比例。在临床上,这些成像技术可以在疾病早期观察到肿瘤的进展,从而预测疼痛的发生,特别是在肿瘤生长的早期发现松质骨的破坏可以为骨癌痛潜在患者提前进行预防性治疗。二磷酸盐和 anti-RANKL 疗法能控制破骨细胞导致的酸中毒,减少肿瘤细胞导致的破骨细胞的重建,保护骨的机械强度,减少骨折的发生。这些疗法对于控制癌症的骨转移引起的疼痛非常有效。

3 骨癌痛中的神经性成分和炎性成分

在肉瘤、前列腺癌骨转移和胰腺癌导致的癌痛模型中,在肿瘤细胞侵犯正常组织中,首先接触、损伤和破坏感觉神经纤维末端。肿瘤细胞不断地增殖和坏死,并在新血管营养支持下病理性增生,被侵犯的感觉神经纤维呈现出连续、分散的外观^[15]。肿瘤引起感觉神经纤维从最初的激活到后来的损伤,伴随着持续运动诱发痛行为的增加。在其他外周神经损伤的模型和非癌神经痛的模型中也发现背根神经节中感觉神经元胞体周围卫星细胞的肥大,转录因子 ATF-3 受体功能的上调,巨嗜细胞的渗透等病理性改变^[15]。骨癌痛在加巴喷丁,一种被证实对神经痛有效的疗法,长期服用可以使背角神经元正常化,减弱大鼠骨癌痛的痛行为^[16]的作用下减弱,表明骨癌痛本质上可能是一种神经痛^[14]。

骨由交感和感觉神经元组成的致密的网络所支配,一直以来从密度上看骨膜被认为是骨神经支配最多的地方,但是从总量上考虑,神经纤维最多的地方是骨髓,其次是骨的矿化部分,最后是骨膜^[17]。大小有别、神经化学性质各异、节段性分布不同的神经纤维建立支配骨的神经通路,从骨投射到背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG),同时脊髓背角被证明与伤害性感受功能密切相关^[18]。支配骨和骨髓的有髓鞘和无髓鞘的感觉神经纤维都出现了损伤^[19]。骨中的肿瘤细胞导致骨膜中感觉和交感神经的病理性增生和重建^[20]。高度无序的病理性增

生引起感觉和交感神经纤维密度的增加,并形成神经瘤样物质。这种病理状态与在一定条件下产生自发异位疼痛相似,如复杂区域疼痛综合征。因此,可以推测肿瘤细胞引起的神经瘤样结构可能促进了暴发痛或运动诱发痛的产生^[1 21]。神经瘤的形成不仅有形态学上的变化,同样有感觉和交感神经纤维的重建。在正常的健康骨中,感觉和交感神经纤维是分离的。然而,肿瘤导致的增生引起了两种纤维的混合生长,使交感神经纤维可能引发的伤害性刺激,可以兴奋附近的感觉神经纤维^[1]。另外,病理性增生和神经瘤的形成可能与肿瘤细胞和肿瘤相关基质细胞表达和释放 NGF 有关。用 NGF 特异性抗体治疗可以阻止病理性增生和缓解疼痛^[21],但是对肿瘤的生长和骨破坏没有影响,这显示了 NGF 在骨癌痛的形成中具有重要的作用。

尽管炎性成分只对整体疼痛状态起到了部分的作用,在临床上非甾体抗炎药也只是作为强止痛药的补充,但是患者往往受益于这种潜在的补充作用。非甾体抗炎药通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)通路产生止痛作用,因而促进前列腺素的产生。肿瘤细胞和巨噬细胞表达高水平的 COX-2^[22]。长期和临时注射 COX-2 抑制剂可以减轻持续性痛和运动诱发痛,同时还可以有效地降低肿瘤的负荷和骨破坏的程度^[23]。毛应启梁等^[24]在大鼠胫骨癌痛模型中发现原本无明显镇痛作用的电针和 COX-2 抑制剂西乐葆合用以后在一定程度上缓解了大鼠的癌痛,提示电针与西乐葆具有协同作用。这一协同作用提示两者合用不仅减少西乐葆的用量,还可以有效增强电针在骨癌痛中的镇痛效果,但是这种协同作用的机制有待于进一步研究。

Zhang et al^[25]应用大鼠胫骨癌痛模型发现应用 Long-Teng-Tong-Luo(7 种中药组成的复合制剂)外敷可以通过降低 DRG 中的瞬时受体电位阳离子通道和脊髓中的白介素 17 受体 A 的功能活动从而抑制癌痛的产生,在未来中医中药对于预防和治疗骨癌痛的作用也值得期待。

4 展望

骨癌痛是一种机制复杂又独特的慢性疼痛。其产生首先由肿瘤细胞和其相关基质细胞及破骨细胞释放细胞因子,使破骨细胞增殖和肥大并维持酸性的微环境,促进破骨细胞对骨的重吸收从而引起骨破坏,进而激活伤害性感受器,随后损伤的感觉神经元进一步增强疼痛;另外,释放的细胞因子 NGF 可

促进神经纤维病理性生长和神经瘤的形成,这些因素都可以促进中枢和外周神经系统的敏化,导致骨癌痛的产生和发展。现有的骨癌痛模型已经基本可以模拟骨癌痛患者的临床状态,不断改进的模型和实验方法不但可以深入研究已得到认可的疗法如二磷酸盐类、RANKL 抑制剂、抗 NGF 治疗等,也为新疗法的研究提供了良好的基础,促进骨癌痛研究更好地发展,最终有效缓解骨癌痛,改善患者的功能状态和生活质量。

参考文献

- [1] Mantyh W G, Jimenez-Andrade J M, Stake J I, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain[J]. *Neuroscience*, 2010, 171(2): 588-98.
- [2] Coleman R E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20): 6243s-9s.
- [3] Honore P, Mantyh P W. Bone cancer pain: from mechanism to model to therapy [J]. *Pain Med*, 2000, 1(4): 303-9.
- [4] Mantyh P W. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(10): 797-809.
- [5] Drake M T, Clarke B L, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice [J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(9): 1032-45.
- [6] Halvorson K G, Sevcik M A, Ghilardi J R, et al. Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer [J]. *Clin J Pain*, 2006, 22(7): 587-600.
- [7] Teitelbaum S L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 427-35.
- [8] Julius D, Basbaum A I. Molecular mechanisms of nociception [J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 203-10.
- [9] Ghilardi J R, Röhrich H, Lindsay T H, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain [J]. *J Neuroscience* 2005 25(12): 3126-31.
- [10] Clézardin P, Ebetino F H, Fournier P G. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity [J]. *Cancer Res* 2005 65(12): 4971-4.
- [11] Body J J, Facon T, Coleman R E, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2006 12(4): 1221-8.
- [12] Jimenez-Andrade J M, Martin C D, Koewler N J, et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture [J]. *Pain* 2007 133(1): 183-96.
- [13] Rubert C K, Henshaw R M, Malawer M M. Orthopedic management of skeletal metastases [M]//Body J J. *Tumor Bone Disease and Osteoporosis in Cancer Patients*. New York: Marcel Dekker, 2000: 305-56.

精氨酸加压素致心律失常的机制研究进展

刘衍恭, 刘刚 综述 郑明奇 审校

摘要 精氨酸加压素(AVP)是一种由下丘脑的视上核和室旁核的神经细胞分泌的9肽激素,其拥有着广泛的心血管作用,并在心血管疾病中发挥着重要作用。其促进水重吸收利尿作用和收缩血管维持血压作用已广为所知,并部分用于临床治疗。此外在动物实验中观测到长期使用AVP拮抗剂能够改善心室重构、降低心律失常发生的现象,但具体机制仍不明确。AVP具有可以通过介导其受体(V_{1a}受体)激活L型钙通道、通过IP₃受体抑制KCNQ钾通道及ATP敏感性钾通道以及升高细胞内游离钙浓度等诸多作用,而此类作用多可见于心律失常的发生发展。现就AVP致心律失常的发生机制研究作一综述。

关键词 精氨酸加压素; 心律失常; 离子通道

中图分类号 R 331.3 + 8

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2015)12 - 1838 - 05

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)亦称

为抗利尿激素,是一种由下丘脑视上核和室旁核分泌的9肽激素,拥有着广泛的心血管作用,并参与多种心血管疾病的发生发展。除调节水钠潴留及血管收缩作用,AVP还同时具有直接调控心肌细胞,参与心肌肥大^[1]、心肌纤维化^[2]、心律失常^[3]等作用。Van Kerckhoven et al^[3]观测到长期使用V_{1a}受体拮抗剂可降低心律失常的发生,多种研究^[3-7]也证实AVP具有部分可导致心律失常的作用,如促进心肌纤维化,以及调节L型钙通道、KCNQ钾通道、ATP敏感性钾通道(adenosine triphosphate-sensitive potassium channel, K_{ATP})等离子通道功能、升高细胞内游离钙浓度([Ca²⁺]_i)等诸多可能诱发心律失常的作用。但AVP在心律失常中的具体作用仍少有研究及叙述。该文主要阐述了AVP可能参与心律失常的相关机制。

1 AVP的生理特性

现已知的AVP受体有三类:V_{1a}受体、V₂受体、V_{1b}受体(也称V₃受体)。其均为G蛋白偶联受体。V₂受体主要位于肾集合管细胞的基底外侧膜,

2015 - 05 - 22 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81100127)

作者单位: 河北医科大学第一医院心内一科, 石家庄 050031

作者简介: 刘衍恭, 男, 硕士研究生;

郑明奇, 男, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者,

E-mail: mzheng2020@163.com

[14] Doré-Savard L, Beaudet N, Tremblay L, et al. A micro-imaging study linking bone cancer pain with tumor growth and bone resorption in a rat model [J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(2): 225 - 36.

[15] Peters C M, Ghilardi J R, Keyser C P, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain [J]. Exp Neurol 2005, 193(1): 85 - 100.

[16] Donovan-Rodriguez T, Dickenson A H, Urch C E. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain [J]. Anesthesiology, 2005, 102(1): 132 - 40.

[17] Jimenez-Andrade J M, Mantyh W G, Bloom A P, et al. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain [J]. Bone, 2010, 46(2): 306 - 13.

[18] Ivanusic J J. Size, neurochemistry and segmental distribution of sensory neurons innervating the rat tibia [J]. J Comp Neurol, 2009, 517(3): 276 - 83.

[19] Peters C M, Ghilardi J R, Keyser C P, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain [J]. Exp

Neurol 2005, 193(1): 85 - 100.

[20] Jimenez-Andrade J M, Ghilardi J R, Castañeda-Corral G, et al. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain [J]. Pain 2011, 152(11): 2564 - 74.

[21] Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? [J]. Lancet Neurol, 2003, 2(11): 687 - 97.

[22] Chen E P, Smyth E M. COX-2 and PGE 2-dependent immunomodulation in breast cancer [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2011, 96(1-4): 14 - 20.

[23] Fox A, Medhurst S, Courade J P, et al. Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat [J]. Pain 2004, 107(1-2): 33 - 40.

[24] 毛应启梁, 任典襄, 米文丽, 等. 电针联合西乐葆缓解大鼠胫骨癌痛 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(8): 830 - 5.

[25] Zhang R X, Wang J Y, Dong C S, et al. Topical Long-Teng-Tong-Luo gel inhibits bone cancer pain by suppressing transient spinal receptor potential cation channels and cytokines [J]. J Integr Med, 2014, 12(3): 257 - 8.