

神經周圍的侵犯的機制

2022/8/11 乳癌論文

導讀： 延續上一篇 2010 年行乳腺癌中間淋巴血管侵犯以及神經元旁邊侵犯，2010 年有文章提到神經周圍的侵犯的機制，他是一個傳播的甚至轉移的途徑。很多許多的神經介質，細胞因子或者趨化因子可以造成癌症的擴散。另外一個文章是 2021 年也是談到神經周圍侵犯的時候是癌細胞跟神經纖維之間的互相作用，效果較差的一個因子。第三篇文章今年的文章是中國山西省的文章，這篇文章非常的重要、非常的複雜。他的表面的題目寫乳癌中如果細胞中神經的密度高的時候，預後，效果比較差。分析癌細胞周圍的神經的比例大概只有 30%，牽涉交感神經系統、副交感神經系統。

細胞因子和生長因子評論

第 21 卷，第 1 期，2010 年 2 月，第 77-82 頁

神經周圍侵襲的分子機制，一種被遺忘的傳播和轉移途徑

侵襲和轉移是癌症進展的關鍵組成部分。炎症介質，包括細胞因子和趨化因子，可以促進腫瘤傳播。一個明顯且很大程度上被遺忘的路徑是神經周圍侵襲（PNI），定義為神經元空間中存在癌細胞。PNI 經常被許多人類癌症使用，特別是胰腺癌和前列腺癌，並且與晚期患者的腫瘤復發和疼痛有關。神經營養因子已被確定為 PNI 的分子決定因素。已提出趨化因子在此過程中的作用；趨化因子 CX3CL1/Fractalkine 吸引受體陽性胰腺腫瘤細胞沿周圍神經擴散。更好地了解惡性細胞的神經嗜性和 PNI 的臨床意義將有助於設計用於控制癌症患者腫瘤擴散和疼痛的創新策略。

從神經活性分子的角度揭示神經周圍侵襲的發病機制

2021，生化藥理學

神經周圍侵襲（PNI）的特點是癌細胞和神經元纖維之間的相遇，並且對惡性腫瘤的預後極差。PNI 背後的确切分子機制仍有待探索。然而，值得注意的是，神經活性分子的參與在這一過程中起主要作用。一個複雜的信號網絡，包括免疫級聯和神經源性分子（如腫瘤衍生的神經營養因子、神經調節劑和生長因子）之間的相互作用，構成了與惡性腫瘤相關的 PNI 的活躍微環境。

討論與 PNI 相關的以下幾點：a) PNI 與神經可塑性機制之間的交流可以解釋癌症患者不良、短期和長期預後的病理生理學；b) 神經活性分子可以顯著改變神經元和癌細胞，從而維持 PNI 進展；c) 最後，仔細操縱神經源性通路和/或它們與 PNI 中涉及的免疫分子的串擾可以為癌症治療提供潛在的突破。

High nerve density in breast cancer is associated with poor patient outcome

2022, FASEB BioAdvances

FASEB BioAdvances 第 4 卷，第 6 期 p。 391-401

乳腺癌中的高神經密度與患者預後不良有關

董力、李娜胡、鄭思敏、拉婷、李元偉、張曉軍、張振華、邢軍、王力、李若琪、朱琴、Rick F. Thorne、於晨鋒、Hubert Hondermarck

首次發布：2022 年 2 月 24 日

這篇文章是癌症、再生和免疫神經科學專集的一部分。

有趣的是，交感神經和副交感神經似乎對乳腺癌的生長有相反的影響

：交感神經刺激加速，而副交感神經刺激減緩了人類乳房的進展癌症異種移植物和小鼠自發性乳腺癌模型。

支持交感神經系統在乳腺癌中作用的有趣臨床證據還來自幾項基於人群的研究，這些研究涉及 β 受體阻滯劑，競爭性拮抗劑可阻斷腎上腺素和去甲腎上腺素與腎上腺素能 β 之間的

相互作用-受體，減少乳腺癌進展並改善患者預後

儘管在理解神經系統在乳腺癌進展中的作用方面取得了這些進展，但關於體內人類乳腺癌神經支配的信息仍然有限。報告的乳腺癌中神經的發病率差異很大，而且普遍較低，頻率範圍從 28% 到 61%，可能否定神經系統在這種疾病中的主要作用。此外，乳腺癌的神經纖維神經支配是否與患者預後相關仍不清楚。在一個患者隊列中對乳腺癌的神經支配進行了免疫組織化學 (IHC) 分析。由許多神經纖維/軸突和孤立的神經纖維組成的神經乾在乳腺癌中的比例明顯高於之前描述的，並且高密度的神經乾或孤立的神經纖維與較差的患者無進展生存期 (PFS) 和總生存期 (OS)。此外，我們證明高神經乾密度可能是患者 PFS 差的潛在預測因素，與淋巴結受累無關。我們的研究結果還表明，浸潤乳腺癌的神經主要來源於交感神經。神經系統與癌細胞以及腫瘤微環境中其他類型細胞之間的主動串擾已在越來越多的癌症中得到證實，例如胰腺癌、胃癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、皮膚癌和乳腺癌。然而，乳腺癌中神經支配的不同發生率，特別是那些表明頻率較低的報告，使人們懷疑神經是否在疾病的發展和進展中起主要作用。我們在這個研究表明，85% 的乳腺癌存在神經，這一比例明顯高於之前觀察到的比例，表明神經支配是乳腺癌的常見事件。該研究與之前的研究之間存在差異的原因尚不完全清楚，但我們使用了每個組織塊的整個切片，而之前的研究使用了組織微陣列 (TMA)，這可能會在組織採樣中產生偏差，因此神經存在的代表性不足。此外，在最初的研究中使用了兩個獨立的泛神經元製造商，它們表現出幾乎相同的表達模式和密度，觀察到的高頻率神經不是由其他類型細胞的非特異性染色引起的。支持神經元參與乳腺癌的頻繁發生，並為神經系統與人類乳腺癌之間的積極相互作用奠定了合理的基礎。

不同類型的神經可能發揮癌症類型特異性功能。例如，副交感神經產生的膽鹼能信號抑制胰腺癌和乳腺癌的生長和進展，但對胃癌有很強的致癌作用。我們發現絕大多數浸潤到乳腺癌組織的神經是交感神經起源的，這與在乳腺癌動物模型中證明的交感神經的促進作用一致。因此，乳腺癌中交感神經密度增加與患者預後不良有關，而 β -受體阻滯劑的攝入可抑制乳腺癌進展。儘管交感神經如何促進乳腺癌進展尚不完全清楚，但它們的存在與乳腺癌微環境中 PD-1 和 PD-L1 等免疫檢查點分子的高表達有關，指向交感神經在調節相互作用中的作用乳腺癌細胞和免疫系統。

這項研究的一個重要發現是，使用泛神經元標記物識別的神經的存在與患者的 PFS 差同樣相關。此外，我們的定量分析顯示，當以高四分位數計數作為截止值時，高密度的神經乾或孤立的神經纖維與患者的 PFS 差和 OS 差相關。先前顯示神經的存在與淋巴結轉移有關，並且我們始終發現高密度的孤立神經纖維與淋巴結受累增加有關。這些結果證實了神經系統在促進乳腺癌進展和進一步表明神經支配狀態的病理學評估可以提供額外的預後信息。然而，這種方法需要一些實際的考慮，因為由於腫瘤尺寸小和樣本取樣的偏差，可能並不總是能觀察到神經乾。另一方面，正如我們在本研究中觀察到的那樣，孤立的神經纖維分散在整個乳腺癌組織中，無論是在腫瘤基質內，還是經常在癌細胞巢周圍或浸潤到癌細胞巢中，這反映了癌細胞在體外誘導的神經突生長。然而，發現神經乾的密度而不是神經纖維的密度可以預測患者 PFS 較差，而與淋巴結受累無關，淋巴結受累是乳腺癌最有力的預後因素。這意味著神經乾和非孤立的神經纖維的相關性更強隨著乳腺癌的進展。事實上，除了淋巴管和血管外，癌細胞還使用神經作為轉移途徑，而眾所周知，PNI 與包括乳腺癌在內的許多癌症類型的不良結果有關。

另一個相關考慮涉及癌症神經科學和心理腫瘤學之間的潛在聯繫，這是另一個快速發展的跨學科領域。許多臨床研究已經建立了心理壓力與乳腺癌進展和治療抵抗之間的聯繫，並與患者預後不良相關。儘管相關的分子機制仍有待完全闡明，但眾所周知，心理壓力會引發神經

元分泌物的改變，而許多神經遞質如多巴胺和去甲腎上腺素可以調節神經元的遷移。乳腺癌細胞。此外，壓力可能通過癌症微環境中的交感神經激活直接刺激血管生成。研究發現，神經支配在乳腺癌中很常見，高神經密度與患者預後不良有關，這支持了以下觀點：是心理壓力和胸悶之間的密切聯繫癌症發病機制和進展。

有趣的是，初潮較晚患者的乳腺癌通常包含更多的神經，這意味著這些患者的預後可能比初潮發生在年輕時的患者更差。然而，初潮早是公認的乳腺癌危險因素，也與淋巴結轉移的風險和患者預後不良有關。ER+ 乳腺癌表現出更高的神經纖維密度，暗示更糟這些患者的結局。然而，ER+ 乳腺癌患者往往具有更好的生存結果，這與治療效果相關的益處和內分泌治療的長期耐受性有關。停經後患者的乳腺癌往往具有高密度神經，提示這些患者的預後較差。事實上，老年乳腺癌患者的生存率通常比年輕時診斷的患者更差。沒有發現不同年齡組之間乳腺癌神經支配的差異。詢問神經的存在是否與乳腺癌對系統治療的反應有關會很有趣。研究結果表明，乳腺癌的神經支配是一種常見事件，並揭示了乳腺癌中高神經密度與患者預後不良之間的相關性。這些發現支持了神經系統在乳腺癌發病機制中發揮積極作用的觀點，並呼籲進一步探索破壞神經對乳腺癌細胞和腫瘤微環境的影響以治療該疾病的方法。

有趣的是，交感神經和副交感神經似乎對乳腺癌的生長有相反的影響

：交感神經刺激加速，而副交感神經刺激減緩了人類乳房的進展癌症異種移植物和小鼠自發性乳腺癌模型。

支持交感神經系統在乳腺癌中作用的有趣臨床證據還來自幾項基於人群的研究，這些研究涉及 β 受體阻滯劑、競爭性拮抗劑可阻斷腎上腺素和去甲腎上腺素與腎上腺素能 β 之間的相互作用-受體，減少乳腺癌進展並改善患者預後

儘管在理解神經系統在乳腺癌進展中的作用方面取得了這些進展，但關於體內人類乳腺癌神經支配的信息仍然有限。報告的乳腺癌中神經的發病率差異很大，而且普遍較低，頻率範圍從 28% 到 61%，可能否定神經系統在這種疾病中的主要作用。此外，乳腺癌的神經纖維神經支配是否與患者預後相關仍不清楚。在一個患者隊列中對乳腺癌的神經支配進行了免疫組織化學 (IHC) 分析。由許多神經纖維/軸突和孤立的神經纖維組成的神經乾在乳腺癌中的比例明顯高於之前描述的，並且高密度的神經乾或孤立的神經纖維與較差的患者無進展生存期 (PFS) 和總生存期 (OS)。此外，我們證明高神經乾密度可能是患者 PFS 差的潛在預測因素，與淋巴結受累無關。我們的研究結果還表明，浸潤乳腺癌的神經主要來源於交感神經。神經系統與癌細胞以及腫瘤微環境中其他類型細胞之間的主動串擾已在越來越多的癌症中得到證實，例如胰腺癌、胃癌、結腸癌、前列腺癌、卵巢癌、皮膚癌和乳腺癌。然而，乳腺癌中神經支配的不同發生率，特別是那些表明頻率較低的報告，使人們懷疑神經是否在疾病的發展和進展中起主要作用。我們在這個研究表明，85% 的乳腺癌存在神經，這一比例明顯高於之前觀察到的比例，表明神經支配是乳腺癌的常見事件。該研究與之前的研究之間存在差異的原因尚不完全清楚，但我們使用了每個組織塊的整個切片，而之前的研究使用了組織微陣列 (TMA)，這可能會在組織採樣中產生偏差，因此神經存在的代表性不足。此外，在最初的研究中使用了兩個獨立的泛神經元製造商，它們表現出幾乎相同的表達模式和密度，觀察到的高頻率神經不是由其他類型細胞的非特異性染色引起的。支持神經元參與乳腺癌的頻繁發生，並為神經系統與人類乳腺癌之間的積極相互作用奠定了合理的基礎。

不同類型的神經可能發揮癌症類型特異性功能。例如，副交感神經產生的膽鹼能信號抑制胰腺癌和乳腺癌的生長和進展，但對胃腺癌有很強的致癌作用。我們發現絕大多數浸潤到乳腺癌組織的神經是交感神經起源的，這與在乳腺癌動物模型中證明的交感神經的促進作用

一致。因此，乳腺癌中交感神經密度增加與患者預後不良有關，而 β -受體阻滯劑的攝入可抑制乳腺癌進展。儘管交感神經如何促進乳腺癌進展尚不完全清楚，但它們的存在與乳腺癌微環境中 PD-1 和 PD-L1 等免疫檢查點分子的高表達有關，指向交感神經在調節相互作用中的作用乳腺癌細胞和免疫系統。

這項研究的一個重要發現是，使用泛神經元標記物識別的神經的存在與患者的 PFS 差同樣相關。此外，我們的定量分析顯示，當以高四分位數計數作為截止值時，高密度的神經乾或孤立的神經纖維與患者的 PFS 差和 OS 差相關。先前顯示神經的存在與淋巴結轉移有關，並且我們始終發現高密度的孤立神經纖維與淋巴結受累增加有關。這些結果證實了神經系統在促進乳腺癌進展和進一步表明神經支配狀態的病理學評估可以提供額外的預後信息。然而，這種方法需要一些實際的考慮，因為由於腫瘤尺寸小和樣本取樣的偏差，可能並不總是能觀察到神經乾。另一方面，正如我們在本研究中觀察到的那樣，孤立的神經纖維分散在整個乳腺癌組織中，無論是在腫瘤基質內，還是經常在癌細胞巢周圍或浸潤到癌細胞巢中，這反映了癌細胞在體外誘導的神經突生長。然而，發現神經乾的密度而不是神經纖維的密度可以預測患者 PFS 較差，而與淋巴結受累無關，淋巴結受累是乳腺癌最有力的預後因素。這意味著神經乾和非孤立的神經纖維的相關性更強隨著乳腺癌的進展。事實上，除了淋巴管和血管外，癌細胞還使用神經作為轉移途徑，而眾所周知，PNI 與包括乳腺癌在內的許多癌症類型的不良結果有關。

另一個相關考慮涉及癌症神經科學和心理腫瘤學之間的潛在聯繫，這是另一個快速發展的跨學科領域。許多臨床研究已經建立了心理壓力與乳腺癌進展和治療抵抗之間的聯繫，並與患者預後不良相關。儘管相關的分子機制仍有待完全闡明，但眾所周知，心理壓力會引發神經元分泌物的改變，而許多神經遞質如多巴胺和去甲腎上腺素可以調節神經元的遷移。乳腺癌細胞。此外，壓力可能通過癌症微環境中的交感神經激活直接刺激血管生成。研究發現，神經支配在乳腺癌中很常見，高神經密度與患者預後不良有關，這支持了以下觀點：是心理壓力和胸悶之間的密切聯繫癌症發病機制和進展。

有趣的是，初潮較晚患者的乳腺癌通常包含更多的神經，這意味著這些患者的預後可能比初潮發生在年輕時的患者更差。然而，初潮早是公認的乳腺癌危險因素，也與淋巴結轉移的風險和患者預後不良有關。ER+ 乳腺癌表現出更高的神經纖維密度，暗示更糟這些患者的結局。然而，ER+ 乳腺癌患者往往具有更好的生存結果，這與治療效果相關的益處和內分泌治療的長期耐受性有關。停經後患者的乳腺癌往往具有高密度神經，提示這些患者的預後較差。事實上，老年乳腺癌患者的生存率通常比年輕時診斷的患者更差。沒有發現不同年齡組之間乳腺癌神經支配的差異。詢問神經的存在是否與乳腺癌對系統治療的反應有關會很有趣。研究結果表明，乳腺癌的神經支配是一種常見事件，並揭示了乳腺癌中高神經密度與患者預後不良之間的相關性。這些發現支持了神經系統在乳腺癌發病機制中發揮積極作用的觀點，並呼籲進一步探索破壞神經對乳腺癌細胞和腫瘤微環境的影響以治療該疾病的方法。