

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.013

· 综述 ·

SP/NK-1R 系统及其在儿童神经母细胞瘤免疫治疗中的研究进展

Progress on SP/NK-1R system and its application in immunotherapy of children neuroblastoma

李苏曼 综述, 鹿洪亭 审阅 (青岛大学附属青岛市妇女儿童医院 儿童外科中心, 山东 青岛 266000)

[摘要] 神经母细胞瘤是儿童最常见的实性颅外恶性肿瘤, 常常发生转移性扩散, 晚期预后差。靶向免疫治疗(如靶向GD2和B7-H3)在神经母细胞瘤治疗中的效果已在临床对照试验中得到证实, 美国FDA已批准靶向GD2的dinutuximab和naxitamab用于治疗儿童神经母细胞瘤。最近一些研究表明, P物质(SP)通过神经激肽1受体(NK-1R)激活一系列信号通路, 介导多种肿瘤的发生发展。SP通过NK-1R在神经母细胞瘤细胞中发挥以下作用: 促进细胞有丝分裂、促进细胞迁移(侵袭和转移)、抗凋亡和增加糖酵解效率(肿瘤细胞因此增加代谢), 而NK-1R拮抗剂会诱导肿瘤细胞的凋亡。因此, SP/NK-1R有成为神经母细胞瘤新的治疗靶点的潜力。

[关键词] P物质; 神经激肽1受体; 神经母细胞瘤; 肿瘤免疫治疗; 儿童

[中图分类号] R739.4; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)11-1141-07

神经母细胞瘤是儿童最常见的实性颅外恶性肿瘤, 约占所有儿童恶性肿瘤的8%; 死亡率高, 占儿童癌症相关死亡人数10%以上。神经母细胞瘤是唯一通过随机对照临床试验证明靶向免疫治疗有效的儿童实体肿瘤, 研究人员在持续探索新的更为有效的靶点。P物质(substance P, SP)是一种广泛分布于全身的十一肽, 属于速激肽家族(包括神经激肽A、神经激肽B等), 其生物学作用(如疼痛、炎症、心血管系统的调节、有丝分裂等)主要通过神经激肽1受体(neurokinin-1 receptor, NK-1R)介导。SP/NK-1R系统能够诱导正常细胞及肿瘤细胞的有丝分裂, 抑制肿瘤细胞凋亡, 并且调控其迁移, 从而参与癌症进展、脑转移^[1-3]。本文对SP/NK-1R系统的生物学功能、在癌症进展中的作用以及在儿童神经母细胞瘤免疫治疗中的研究进展作一综述

1 SP/NK-1R系统概述

1.1 SP/NK-1R系统的生物学特性

SP在哺乳动物中枢和外周神经系统中广泛存在, 在人类干细胞、起源于人类间充质干细胞的神经细胞、神经祖细胞中均有表达SP^[4-5]。SP对NK-1R具有极高的亲和力, 是NK-1R的天然配体。SP的生物学作用(如疼痛、炎症、心血管系统的调节、有丝分裂等)主要通过NK-1R介导, 同时其他神经激肽受体可能也参与其中^[1]。SP与NK-1R结合后被内化为核内体, 随后SP被降解, NK-1R再循环到细胞表面。SP与NK-1R结合可产生第二信使(通过刺激腺苷酸环化酶积累cAMP, 通过磷脂酶C刺激磷脂酰肌醇转换, 导致钙动员; 通过磷脂酶A2动员花生四烯酸), 触

发参与细胞兴奋性和调节细胞功能的效应机制^[1]。

1.2 SP/NK-1系统的功能

SP是一种神经活性物质, 在神经系统中发挥神经递质或神经调质的作用, 与NK-1R结合后可影响多种生物学功能, 包括心血管系统的调节、动脉系统的扩张、神经元的存活和退化、呼吸机制的调节、感觉知觉、运动控制、胃运动、唾液分泌和排尿等^[6-8]。SP也与炎症、疼痛和抑郁有关^[9]。此外, SP在一些细胞中是重要的运动调节因子, 如介导人外周血白细胞的趋化能力、SP的羧基端序列诱导人单核细胞趋化, 且对嗜酸性粒细胞具有趋化作用^[10], 并以剂量依赖的方式刺激自然杀伤细胞的迁移^[11]。最近在人类胚胎肾(HEK)293细胞中进行的一项研究^[12]表明, SP激活NK-1R后可诱导细胞形状的快速变化, 包括形成膜泡, 但该效应与凋亡无关, 是Rho激活的Rock系统的结果, 导致肌凝蛋白调节轻链(MLC)磷酸化水平升高, 而膜泡在细胞运动、细胞扩散和癌细胞侵袭中起重要作用^[13]。在生理浓度下, SP和NK-1R对骨髓来源的树突状细胞(这是首选的免疫治疗方案的靶点)发挥抗凋亡作用, 在体外和体内均可促进树突状细胞的存活, 并诱导强烈的细胞免疫^[14]。研究^[15-16]

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(No. ZR2020MH213)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2020MH213)

[作者简介] 李苏曼(1997—), 女, 硕士生, 主要从事儿童肿瘤相关研究, E-mail: lsm970904@163.com

[通信作者] 鹿洪亭(LU Hongting, corresponding author), 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事儿童肿瘤相关研究, E-mail: luhongting@126.com

发现, NK-1R 广泛分布于哺乳动物中枢神经系统和周围组织、血管内皮细胞、肌肉细胞、胃肠道和泌尿生殖系统、肺、甲状腺以及免疫细胞中。

2 SP/NK-1R 系统与肿瘤

2.1 SP/NK-1R 系统参与肿瘤的生长和发展

肿瘤细胞同时表达 SP 和 NK-1R。SP/NK-1R 系统在癌症中起着重要作用, 其参与了肿瘤的生长与发展(包括实体和非实体肿瘤)^[17-18]。NK-1R 在恶性肿瘤组织中表达水平更高, SP 可通过 NK-1R 在癌细胞中发挥以下作用: 影响有丝分裂、调控迁移(侵袭和转移)、抗凋亡和增加糖酵解率(肿瘤细胞因此获得葡萄糖而增加代谢, 这种机制被称为瓦伯格效应)。综上, SP 对肿瘤细胞生存有促进作用。有研究^[19]已经证明, 癌细胞释放的 SP 可通过一种自分泌机制诱导肿瘤生长, 这种自分泌作用促进 HER2 持续激活, 导致耐药和恶性进展。Hes-1 是 MAPK 通路和 Notch 通路的转录抑制剂, SP 通过丝裂原活化 Hes-1 来促进癌细胞的增殖^[16, 20]。当 NK1R 下调时, Hes-1 产生减少, 肿瘤细胞生长受到抑制^[20]。SP 通过磷酸化和激活 ERK1/2 促进肿瘤细胞的有丝分裂和迁移^[21]。有研究^[22]证明, β -arrestin (ARRB) 对于 NK-1R 介导的癌细胞增殖和 G2/M 期过渡必不可少, ARRB 缺乏则增加了肿瘤细胞对 NK-1R 拮抗剂治疗的敏感性。此外, 在表达 NK-1R 的内皮细胞中, SP 促进这些细胞的增殖, 从而促进血管生成, 增加肿瘤的血供, 也有利于肿瘤的发展^[19]。SP 还调控转录因子和原癌基因(如 AP-1、c-MYC 和 c-FOS), 参与细胞转化和分化、凋亡和细胞周期进展。SP 还能够促进促炎细胞因子的合成, 这些细胞因子被释放到肿瘤微环境中, 放大了 SP 介导的炎症反应^[23]。肿瘤的进展与细胞因子的水平和中性内肽酶的水平有关, 后者可切割 SP, 通过降低肿瘤微环境的 SP 水平抑制癌细胞的侵袭^[24]。综上, SP 促进肿瘤的生长发育和血管生成, 并且 NK-1R 在多种类型的癌细胞中都过表达, 因此其可作为癌症治疗的关键靶点^[25]。这有助于建立不同癌症类型的共同抗癌策略: 使用 NK-1R 拮抗剂作为广谱抗肿瘤药物。此外, 癌细胞中高表达的 NK-1R 可以作为一种潜在的肿瘤生物标志物, 有助于快速诊断和及时治疗。

2.2 SP/NK-1R 系统参与肿瘤细胞的迁移

肿瘤细胞的迁移是肿瘤发生转移和发展的重要条件。目前, 90% 以上癌症患者的死亡原因是肿瘤细胞的迁移^[3]。因此, 抑制这些细胞的迁移应作为癌症治疗的主要目标之一。肿瘤细胞的迁移是由经典的神经递质(多巴胺、去甲肾上腺素)和肽(如 SP)诱导

的, 而 D2 受体、肾上腺素受体或 NK-1R 拮抗剂可抑制肿瘤细胞的迁移^[1]。此外, SP 还控制降解酶如基质金属蛋白酶的合成, 有助于 SP 与 NK-1R 结合后诱导细胞形状的快速变化(包括产生膜泡), 促进细胞运动、细胞扩散和癌细胞浸润, 有助于肿瘤细胞的迁移^[26]。SP 通过增加基质金属蛋白酶的表达促进细胞侵袭, 促进神经突的生长和胰腺癌细胞簇向新生儿背根神经节的迁移, 但这一作用可以被 NK-1R 拮抗剂阻断^[27-28]。有报道称, 通过降低 Akt 或 NF- κ B 的活化可以减弱癌细胞的迁移^[29]。

2.3 SP/NK-1R 系统参与肿瘤的血管生成

SP 可诱导血管新生, 而血管新生是肿瘤发展的标志。在大多数肿瘤的瘤内和瘤周血管中均存在 SP 和 NK-1R 表达。在新生血管形成过程中, NK-1R 的表达增加^[1], 说明 SP/NK-1R 系统能够增加肿瘤血流供养^[30]和促进基质发育, 从而影响肿瘤内部和周围的血管结构和功能^[31], 而 NK-2 和 NK-3 受体激动剂对内皮细胞的增殖没有显著的影响^[17]。

2.4 SP/NK-1R 系统在慢性炎症相关癌症中的改变

慢性炎症可能与罹患癌症的风险增加有关, 因为在炎症过程中, 细胞有丝分裂和突变的发生会增加^[32]。速激肽控制炎症细胞的活动, SP 诱导水肿的形成, SP 和 NK-1R 在炎症发生时表达上调。如在炎症性肠病患者的直肠和结肠中 SP 水平升高、NK-1R 上调^[33]。在大鼠中, NK-1R 拮抗剂已被证实可发挥抗炎作用^[34]。这些数据表明, SP/NK-1R 系统在慢性炎症中上调, 可能促进癌症发展。此外, 有报道^[35]称, NK-1R 片段在结肠炎相关癌症患者的结肠上皮细胞中呈高表达, 而全长的 NK-1R 表达未发生明显改变。因此, NK-1R 的过表达可以作为诊断标志物来识别有肿瘤风险的患者, 并可能作为治疗慢性炎症相关癌症的一个有用的治疗靶点。

2.5 SP/NK-1R 系统通过氧化应激、内质网应激参与肿瘤的发生

SP/NK1R 系统与氧化还原体系之间存在关联。例如, SP 处理后的 MES23.5 神经母细胞瘤细胞内 ROS 水平显著升高^[36]。ROS 是细胞氧代谢的重要组成部分, 能够激活细胞生长和增殖相关信号通路, 在细胞生长过程中发挥重要作用^[37]。高水平 ROS 会对机体造成破坏性影响, 机体产生的抗氧化剂会在 ROS 作用后不久将其清除。当抗氧化系统无法调节 ROS 水平时, 导致氧化应激, 并参与包括肿瘤在内的多种疾病的发病^[38-39]。研究人员在胶质母细胞瘤中发现, SP 激动剂在一定剂量下可以降低过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的活性, 阿瑞吡坦(NK-1R 拮抗剂)则能显著提高 CAT 和 SOD 的酶活性, 抑制 SP 的

氧化作用^[40]。

内质网稳态的破坏会引起内质网应激反应,这是一种促进肿瘤形成、进展和化疗耐药性的促生存适应性反应^[41-42]。通过抑制内质网应激反应而破坏促生存机制或加剧内质网应激从而激活促凋亡信号通路,在癌症治疗中具有潜在的应用价值。有研究^[43]证明,在结肠癌中,NK-1R拮抗剂诱导了持续的内质网应激,通过内质网钙释放、ERKc-Myc信号通路的抑制和PERK-eIF2a-ATF4-CHOP内质网应激通路的激活等机制导致肿瘤细胞死亡。

3 SP/NK-1R系统与儿童神经母细胞瘤的免疫治疗

3.1 神经母细胞瘤的分子学特征

从临床和生物学的角度来看,神经母细胞瘤是一种极具异质性的肿瘤。部分神经母细胞瘤表现出很有侵袭性的行为,预后很差,而另外一些会自行消退。在过去几十年里,研究人员投入大量的精力来识别与临床行为相关的生物和分子标志物,从而预测结果并指导治疗。目前神经母细胞瘤的生物学特性和分子模式已较为清晰^[44]。预测神经母细胞瘤临床行为最重要的生物学特征是基因组中MYCN原癌基因的扩增。MYCN原癌基因位于2号染色体远端短臂(2p24)的一个区域内,在约25%的神经母细胞瘤中有过表达(定义为每个细胞中该基因的拷贝数>10)。约40%的晚期神经母细胞瘤患者发生MYCN原癌基因扩增,而早期患者中仅有5%~10%的人表现出MYCN扩增。这一发现与众所周知的事实相符,即MYCN原癌基因的过表达与肿瘤快速进展和预后差密切相关。在目前的儿童肿瘤组(COG)神经母细胞瘤风险分层中,除INSS I期的肿瘤外,所有出现MYCN原基因扩增的肿瘤都被认为是高危肿瘤,并需要在骨髓治疗后进行加强化疗。

神经母细胞瘤的另一重要生物学特征是其DNA含量。一个正常的二倍体细胞有46条染色体,而在神经母细胞瘤中染色体数量常大于46条。研究^[44]表明,一半以上的神经母细胞瘤是三倍体或近三倍体,包含相应数量的染色体(分别为58和80)。其余的神经母细胞瘤为近二倍体(35~37条染色体)或近四倍体(81~103条染色体)。根据他们的倍性,可以用染色体实际数目与预期数目46的比率来计算DNA指数。该指标表示DNA的含量,与预后和生存率相关,但其相关性要比MYCN基因扩增与预后的相关性小得多。在目前的COG的分期系统中,DNA含量对风险分层的影响很小,仅对一部分婴儿(12~18个月、患有转移性神经母细胞瘤的婴儿以及4期神母的婴儿)的风险分层有潜在影响。

染色体1p和11q上的等位基因缺失,与MYCN基因扩增和肿瘤细胞DNA含量类似,已被确定为神经母细胞瘤的独立预后标志物。1p染色体等位基因缺失约占30%,11q染色体等位基因缺失占40%。1p上1p36.31区域的肿瘤抑制基因CHD5的缺失与临床表现有关。11q缺失与MYCN基因扩增呈负相关,这种负相关本身是预后较差的一个标志。在目前的COG风险分层中,根据1p和11q等位基因状态,中度风险神经母细胞瘤的治疗强度有所不同。

3.2 儿童神经母细胞瘤的靶向免疫治疗

神经母细胞瘤是一种极具异质性的肿瘤,不同神经母细胞瘤患者的预后差别很大,可以自发性、完全性的消退,也有侵袭性、耐药的表型,因此儿童神经母细胞瘤的治疗主要取决于分期和癌症的类型^[44]。目前的分期系统包括国际神经母细胞瘤分期系统(INSS)以及Monclair等人在2009年制定的新分期系统——国际神经母细胞瘤风险分组(INRG)。INSS是一个基于肿瘤的原发器官及转移情况的分期系统,而INRG系统侧重于影像学。虽然INSS在世界各地广泛使用,但这一分期在很大程度上取决于外科医生的经验以及在淋巴结取样方面的准确性。此外,它只能对活检或切除的肿瘤分期而不能对正在观察的肿瘤分期。INRG简单来说是通过观察重要的结构(例如,主要的血管)在影像学上是否被肿瘤包裹进行分期的。INRG应用起来较为烦琐,但图像定义的分期与肿瘤的安全、完整切除密切相关,不仅仅依赖于某个外科医生的经验^[45]。年龄在儿童神经母细胞瘤治疗中也具有独立预后价值。儿童诊断年龄越小,其预后越好,与分期无关。目前儿童肿瘤协会(COG)将发病年龄作为其风险分层体系的一部分。年龄在12~18个月的3期神经母细胞瘤患者,只要没有MYCN扩增,就被认为是中度而不是高风险。这个年龄组中,只要肿瘤具有所有有利的生物学特征,即使是IV期神经母细胞瘤,也会被视为中风险,相比于高风险治疗方案,患儿将接受较低强度的化疗。神经母细胞瘤中最重要的分子生物学指标是上述的DNA含量和MYCN扩增。MYCN扩增与肿瘤进展和预后不良之间有非常高的相关性,肿瘤只要携带MYCN扩增,不考虑分期、年龄、组织学或其他生物标志物,都会被认为是高风险的。唯一的例外是I期肿瘤(局限于原发器官、可完整切除以及无淋巴结转移)。在目前的COG风险分层方案中,DNA含量的预测价值低于MYCN扩增,对风险分层的影响很小,仅对一部分婴儿(12~18个月、患有转移性神经母细胞瘤的婴儿以及4期神母的婴儿)的风险分层有潜在影响^[44]。

目前,儿童神经母细胞瘤的治疗遵循上述的风险分层,治疗方法有单纯的观察或手术、化疗、放疗、骨髓/造血干细胞移植以及靶向免疫治疗。神经节苷脂(GD2)是一种表达在神经母细胞瘤细胞表面的糖-脂分子,通过使用靶向GD2的抗体可以标记神经母细胞瘤细胞,免疫系统可以将这种标记过的细胞识别为外来或危险的细胞,并将其清除。这种靶向治疗和免疫治疗的结合被称为靶向免疫治疗。美国FDA于2015年3月10日宣布批准dinutuximab(抗GD2单克隆抗体)作为高风险神经母细胞瘤患儿综合治疗方案(包括手术、化疗、放射治疗)中的一线治疗药物。在一项纳入226名患有高危神经母细胞瘤儿童的III期临床试验中,患儿在接受多药化疗和手术治疗后肿瘤缩小或消失,随后接受强化化疗和随后的骨髓移植和放疗,上述治疗结束之后,将患儿随机分组,分别口服类视黄酸药物、异视黄酸或dinutuximab与其他刺激免疫系统的分子结合,如白细胞介素-2和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子。这些刺激激素样分子可能增强dinutuximab和异视黄酸的活性,通常与这些药物一起使用^[46]。两年后,在上述研究中,66%接受联合用药的儿童存活,没有肿瘤生长或复发,而对照组(只接受异视黄酸治疗)的儿童只有46%存活。在之后的时间里,联合应用dinutuximab的患者中73%存活,单独应用异维甲酸的患儿中只有58%存活。因此,尽管会发生一些常见的不良反应,包括刺激神经细胞、剧烈疼痛、以及发热、低血压、骨髓抑制等,联合dinutuximab靶向免疫治疗仍是所有高危神经母细胞瘤患儿的标准治疗方案。Dinutuximab是20多年来FDA第一个批准的用于儿童的抗癌新药。FDA最近又批准了naxitamab(人源化抗GD2单克隆抗体)用于治疗(与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子联合)1岁及以上的骨复发或难治性高危神经母细胞瘤患者。靶向治疗通常只有细胞抑制作用,而标准化疗药物具有细胞毒性。因此,有临床效果的靶向治疗必须与化疗联合使用。靶向治疗有希望减少化疗的使用,在这方面,ALK对于神经母细胞瘤的治疗具有重要意义。ALK突变在神经母细胞瘤的发展中起着关键作用,尤其在神经母细胞瘤的家族性病例中。在神经母细胞瘤中,ALK是转录因子MYCN的靶标,可以将MYCN扩增对预后的影响与ALK联系起来,使其成为神经母细胞瘤中更有价值的靶点。最初,研究人员尝试用抗体来靶向ALK,但发现并不成功。新一代的ALK抑制剂本质上抑制了这个受体系统。最著名的抗ALK药物是复方克里唑替尼,在治疗ALK过量表达的患者中很有成效^[47]。神经母细胞瘤中存在许多分子靶点,目前

有许多针对这些靶点的抗癌药物正在研究中^[48]。

3.3 SP/NK-1R系统在儿童神经母细胞瘤治疗中的研究进展

有关SP/NK-1R系统在神经母细胞瘤发生和进展中的作用方面的研究较少。2002年,NOWICKI等^[49]研究了神经母细胞瘤中转移性和原发性肿瘤细胞的免疫表型,发现两组肿瘤细胞都有SP高表达。2005年,MUNOZ等^[50]报道了2种神经母细胞瘤细胞系中的NK-1R表达。2017年,HENSSEN等^[51]的研究结果表明,尽管NK-1R在不同神经母细胞瘤细胞系中表达水平不同,但在所有测试的细胞系中均有表达。同时有研究^[52]发现,神经母细胞瘤细胞系中NK-1R呈高表达,与肝母细胞瘤中的研究发现一致,肿瘤细胞主要表达NK-1R的截断变体,并且NK-1R独立于肿瘤亚型,表达水平与INSS、MYCN等临床特征无关。SP/NK-1R系统已成为治疗多种儿童癌症的有效靶点,包括几种类型的白血病、骨肉瘤和肝母细胞瘤^[35,53]。研究^[52]证实,人神经母细胞瘤细胞系,如IMR5、SK-N-be、SY5Y和Kelly均表达NK1R,且在体内外均可被NK-1R抑制剂抑制生长。进一步研究^[54]表明,NK-1R抑制剂可抑制E2F2并诱导TP53信号。在此研究中,研究者使用阿瑞吡坦(一种抑制NK-1R激活的小分子药物)治疗携带神经母细胞瘤异种移植瘤的小鼠,结果其肿瘤负担显著减轻。作者进一步发现,在NK-1R高表达的细胞中,NK-1R拮抗剂通过抑制NK-1R的激活、抑制其下游靶点(如SRC激酶)的磷酸化,影响细胞内依赖钙的信号传导,从而降低细胞活力,抑制细胞生长。另一方面,NK-1R和p-SRC低表达的细胞发生细胞周期阻滞,而对细胞死亡和凋亡没有明显的影响。因此,NK-1R的表达水平可以用于预测NK-1R拮抗剂的治疗效果。加入NK-1R激动剂,如SP,作用是部分可逆的。后者的发现确定了所使用的NK-1R抑制剂的靶向作用是特异性的(已知SP比大多数NK-1R抑制剂具有更强的结合力,包括阿瑞吡坦)。这些数据与最近一些关于肝母细胞瘤和骨肉瘤的研究结果一致^[17]。这些研究表明,NK-1R在神经母细胞瘤中有促进有丝分裂的作用,并且SP/NK-1R有望作为一种新的治疗神经母细胞瘤的靶点。自从2003年以来,NK-1R拮抗剂以阿瑞吡坦复合物的形式被FDA批准用于止吐。阿瑞吡坦是一种小分子药物,从临床角度来看,阿瑞吡坦对化疗相关的恶心和呕吐有强烈的作用。前瞻性随机对照临床试验^[55]证明了NK-1R拮抗剂在各种不同手术中对成人及儿童术后恶心、呕吐有效。迄今为止,还没有NK-1R拮抗剂被批准用于癌症治疗,目前也没有临床试验来评估其治疗癌症的潜力。使用

NK-1R 拮抗剂治疗癌症时, 必须考虑到产生抗癌作用所需的剂量可能是止吐作用所需剂量的数倍。已有研究^[56]用高剂量的NK-1R拮抗剂用于临床治疗, 并发现耐受性良好。虽然阿瑞吡坦是严格口服的, 但其前药福萨吡坦可以安全地静脉应用。神经母细胞瘤晚期的强化治疗通常会削弱患者的胃肠功能, 因此静脉应用此药物具有明显的临床优势, 可以用于晚期癌症治疗、胃肠功能受损的儿童。与恶心、呕吐、抑郁和焦虑一样, 慢性疼痛是晚期神经母细胞瘤抗癌治疗的常见副作用之一, 以阿瑞吡坦为代表的NK-1R拮抗剂已经成功用于慢性疼痛的治疗。探索一种能够同时消除临床抗癌不良反应的神经母细胞瘤治疗策略(包括NK-1R拮抗剂作为靶点的治疗)是很有意义的。

另一种靶向SP/NK-1R系统的方法是靶向NK-1R的天然配体SP, 从而间接靶向NK-1R。这一概念已在部分实验中得到证实, 在乳腺癌和其他恶性细胞的实验环境中, 使用靶向SP的特异性抗体处理细胞后, 细胞存活率降低而凋亡增加, 这与直接使用NK-1R拮抗剂观察到的情况类似^[57]。

4 小 结

尽管神经母细胞瘤的研究取得了重大进展, 高风险神经母细胞瘤的预后仍然较差。SP/NK-1系统已被证实在多种肿瘤的进展中有重要作用, 包括许多儿童肿瘤。SP对NK-1R过表达的肿瘤细胞可能起着有丝分裂原的作用, 而NK-1R拮抗剂也诱导了肿瘤细胞的凋亡。因此, SP/NK-1R系统是一种很有前途的抗癌靶点。虽然对于神经母细胞瘤中SP/NK-1R系统的研究有限, 但新的证据表明, NK1R在神经母细胞瘤中独立于其亚型表达, NK-1R拮抗剂可能是治疗儿童神经母细胞瘤的一个新的、有前景的靶点。因此, 未来深入研究SP/NK-1R系统对于神经母细胞瘤的靶向免疫治疗具有重要意义。

[参考文献]

- [1] MUÑOZ M, COVEÑAS R. Glioma and neurokinin-1 receptor antagonists: a new therapeutic approach[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(1): 92-100. DOI: 10.2174/1871520618666180420165401.
- [2] ISORNA I, ESTEBAN F, SOLANELLAS J, et al. The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: an immunohistochemical study[J/OL]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(2): 3117 [2021-06-21]. <https://ejh.it/index.php/ejh/article/view/3117>. DOI:10.4081/ejh.2020.3117.
- [3] LEWIS K M, HARFORD-WRIGHT E, VINK R, et al. Walker 256 tumour cells increase substance P immunoreactivity locally and modify the properties of the blood-brain barrier during extravasation and brain invasion[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(1): 1-12. DOI:10.1007/s10585-012-9487-z.
- [4] MAENO H, KIYAMA H, TOHYAMA M. Distribution of the substance P receptor (NK-1 receptor) in the central nervous system [J]. *Mol Brain Res*, 1993, 18(1/2): 43-58. DOI:10.1016/0169-328X(93)90172-L.
- [5] PARK S W, YAN Y P, SATRIOTOMO I, et al. Substance P is a promoter of adult neural progenitor cell proliferation under normal and ischemic conditions[J]. *J Neurosurg*, 2007, 107(3): 593-599. DOI:10.3171/JNS-07/09/0593.
- [6] SAMSAM M, COVEÑAS R, AHANGARI R, et al. Simultaneous depletion of neurokinin A, substance P and calcitonin gene-related peptide from the caudal trigeminal nucleus of the rat during electrical stimulation of the trigeminal ganglion[J]. *Pain*, 2000, 84(2/3): 389-395. DOI:10.1016/s0304-3959(99)00240-7.
- [7] HÖKFELT T, PERNOW B, WAHREN J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides[J]. *J Intern Med*, 2001, 249(1): 27-40. DOI: 10.1046/j.0954-6820.2000.00773.x.
- [8] QUARTARA L, MAGGI C A. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles[J]. *Neuropeptides*, 1998, 32(1): 1-49. DOI:10.1016/S0143-4179(98)90015-4.
- [9] VARTY G B, COHEN-WILLIAMS M E, HUNTER J C. The antidepressant-like effects of neurokinin NK1 receptor antagonists in a gerbil tail suspension test[J]. *Behav Pharmacol*, 2003, 14(1): 87-95. DOI:10.1097/00008877-200302000-00009.
- [10] DUNZENDORFER S, MEIERHOFER C, WIEDERMANN C J. Signaling in neuropeptide-induced migration of human eosinophils [J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 64(6): 828-834. DOI:10.1002/jlb.64.6.828.
- [11] FEISTRITZER C, CLAUSEN J, STURN D H, et al. Natural killer cell functions mediated by the neuropeptide substance P[J]. *Regul Pept*, 2003, 116(1/2/3): 119-126. DOI: 10.1016/s0167-0115(03)00193-9.
- [12] MESHKI J, DOUGLAS S D, LAI J P, et al. Neurokinin 1 receptor mediates membrane blebbing in HEK293 cells through a Rho/Rho-associated coiled-coil kinase-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(14): 9280-9289. DOI:10.1074/jbc.m808825200.
- [13] FACKLER O T, GROSSE R. Cell motility through plasma membrane blebbing[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(6): 879-884. DOI: 10.1083/jcb.200802081.
- [14] JANELSINS B M, MATHERS A R, TKACHEVA O A, et al. Proinflammatory tachykinins that signal through the neurokinin 1 receptor promote survival of dendritic cells and potent cellular immunity[J]. *Blood*, 2009, 113(13): 3017-3026. DOI: 10.1182/blood-2008-06-163121.
- [15] WHITTY C J, WALKER P D, GOEBEL D J, et al. Quantitation, cellular localization and regulation of neurokinin receptor gene expression within the rat substantia nigra[J]. *Neuroscience*, 1995, 64(2): 419-425. DOI:10.1016/0306-4522(94)00373-d.
- [16] JAVID H, ASADI J, ZAHEDI AVVAL F, et al. The role of substance P/neurokinin 1 receptor in the pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma through constitutively active PI3K/Akt/NF-κB signal transduction pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(3): 2253-2263. DOI:10.1007/s11033-020-05330-9.
- [17] MU OZ M, COVE AS R. The Neurokinin-1 Receptor Antagonist

- Aprepitant, a New Drug for the Treatment of Hematological Malignancies: Focus on Acute Myeloid Leukemia [J]. 2020, 9(6).
- [18] 谭晓瑜, 黄金智, 赖锦胜, 等. SP/NK-1R 及其与子宫内膜癌的关系 [J]. 医学信息, 2020, 33(7): 29-32. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.010.
- [19] DAVOODIAN M, BOROUMAND N, MEHRABI BAHAR M, et al. Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in breast cancer[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1): 1285-1293. DOI:10.1007/s11033-019-04599-9.
- [20] WANG F, LIU S, LIU J, et al. SP promotes cell proliferation in esophageal squamous cell carcinoma through the NK1R/Hes1 axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(4): 1210-1216. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.05.092.
- [21] KAST R E. Glioblastoma: synergy of growth promotion between CCL5 and NK-1R can be thwarted by blocking CCL5 with miraviroc, an FDA approved anti-HIV drug and blocking NK-1R with aprepitant, an FDA approved anti-nausea drug[J]. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(6): 657-663. DOI:10.1111/j.1365-2710.2009.01148.x.
- [22] ZHANG Y X, LI X F, YUAN G Q, et al. β -arrestin 1 has an essential role in neurokinin-1 receptor-mediated glioblastoma cell proliferation and G(2)/M phase transition[J]. J Biol Chem, 2017, 292(21): 8933-8947. DOI:10.1074/jbc.M116.770420.
- [23] GE C, HUANG H, HUANG F, et al. Neurokinin-1 receptor is an effective target for treating leukemia by inducing oxidative stress through mitochondrial calcium overload[J]. PNAS, 2019, 116(39): 19635-19645. DOI:10.1073/pnas.1908998116.
- [24] JAVID H, MOHAMMADI F, ZAHIRI E, et al. The emerging role of substance P/neurokinin-1 receptor signaling pathways in growth and development of tumor cells[J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 415-421. DOI:10.1007/s13105-019-00697-1.
- [25] MUÑOZ M, ROSSO M, COVEÑAS R. Neurokinin-1 receptor antagonists against hepatoblastoma[J/OL]. Cancers, 2019, 11(9): 1258 [2021-06-21]. <https://doi.org/10.3390/cancers11091258>. DOI: 10.3390/cancers11091258.
- [26] 张渝. P物质及其受体NK-1R在鼻咽癌组织中的表达及意义[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [27] LI X, MA G, MA Q, et al. Neurotransmitter substance P mediates pancreatic cancer perineural invasion via NK-1R in cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(3): 294-302. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-12-0609.
- [28] MA J, YUAN S F, CHENG J X, et al. Substance P promotes the progression of endometrial adenocarcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(5): 845-850. DOI: 10.1097/igc.0000000000000683.
- [29] DENG X T, TANG S M, WU P Y, et al. SP/NK-1R promotes gallbladder cancer cell proliferation and migration[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7961-7973. DOI:10.1111/jcmm.14230.
- [30] ZICHE M, MORBIDELLI L, PACINI M, et al. Substance P stimulates neovascularization in vivo and proliferation of cultured endothelial cells[J]. Microvasc Res, 1990, 40(2): 264-278. DOI: 10.1016/0026-2862(90)90024-L.
- [31] MUÑOZ M, COVEÑAS R. Neurokinin receptor antagonism: a patent review (2014-present)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30(7): 527-539. DOI:10.1080/13543776.2020.1769599.
- [32] SUVAS S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis[J]. J Immunol, 2017, 199(5): 1543-1552. DOI:10.4049/jimmunol.1601751.
- [33] SINGH S, KUMARAVEL S, DHOLE S, et al. Neuropeptide substance P enhances inflammation-mediated tumor signaling pathways and migration and proliferation of head and neck cancers [J]. Indian J Surg Oncol, 2021, 12(suppl 1): 93-102. DOI:10.1007/s13193-020-01210-7.
- [34] BANG R, SASS G, KIEMER A K, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96, 345 and L-733, 060 protect mice from cytokine-mediated liver injury[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 305(1): 31-39. DOI:10.1124/jpet.102.043539.
- [35] LORESTANI S, GHAREMANLOO A, JANGJOO A, et al. Evaluation of serum level of substance P and tissue distribution of NK-1 receptor in colorectal cancer[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(5): 3469-3474. DOI:10.1007/s11033-020-05432-4.
- [36] WANG S Y, CHEN L, XUE Y, et al. Substance P prevents 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cytotoxicity through inhibition of apoptosis via neurokinin-1 receptors in MES23.5 cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8085-8092. DOI:10.3892/mmr.2015.4464.
- [37] REDZA-DUTORDOIR M, AVERILL-BATES D A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(12): 2977-2992. DOI:10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
- [38] EBRAHIMI S, HASHEMY S I. MicroRNA-mediated redox regulation modulates therapy resistance in cancer cells: clinical perspectives[J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(2): 131-141. DOI: 10.1007/s13402-018-00421-z.
- [39] EBRAHIMI S, SOLTANI A, HASHEMY S I. Oxidative stress in cervical cancer pathogenesis and resistance to therapy[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 6868-6877. DOI:10.1002/jcb.28007.
- [40] KORFI F, JAVID H, ASSARAN DARBAN R, et al. The effect of SP/NK1R on the expression and activity of catalase and superoxide dismutase in glioblastoma cancer cells[J/OL]. Biochem Res Int, 2021, 2021: 6620708 [2021-06-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33976938/>. DOI:10.1155/2021/6620708.
- [41] OAKES S A. Endoplasmic Reticulum stress signaling in cancer cells [J]. Am J Pathol, 2020, 190(5): 934-946. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.01.010.
- [42] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic Reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2): 71-88. DOI:10.1038/s41568-020-00312-2.
- [43] SHI Y, WANG X, MENG Y, et al. A novel mechanism of endoplasmic Reticulum stress-and c-myc-degradation-mediated therapeutic benefits of antineurokinin-1 receptor drugs in colorectal cancer[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2021: e2101936 [2021-06-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34605226/>. DOI: 10.1002/adv.202101936.
- [44] DAVIDOFF A M. Neuroblastoma[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(1): 2-14. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009.
- [45] MONCLAIR T, BRODEUR G M, AMBROS P F, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 298-303. DOI:10.1200/jco.2008.16.6876.
- [46] HANK J A, SURFUS J, GAN J, et al. Treatment of neuroblastoma patients with antiganglioside GD2 antibody plus interleukin-2

- induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro[J]. *J Immunother Emphas Tumor Immunol*, 1994, 15(1): 29-37. DOI:10.1097/00002371-199401000-00004.
- [47] WOOD A C, KRYTSKA K, RYLES H T, et al. Dual ALK and CDK4/6 inhibition demonstrates synergy against neuroblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2856-2868. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1114.
- [48] ESPOSITO M R, AVEIC S, SEYDEL A, et al. Neuroblastoma treatment in the post-genomic era[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 14 [2021-06-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178969/>. DOI:10.1186/s12929-017-0319-y.
- [49] NOWICKI M, MIŚKOWIAK B. Comparison of the cell immunophenotype of metastatic and primary foci in stage IV-S neuroblastoma[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2002, 40(3): 297-303.
- [50] MUÑOZ M, ROSSO M, COVEÑAS R. Triple negative breast cancer: how neurokinin-1 receptor antagonists could be used as a new therapeutic approach[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(5): 408-417. DOI:10.2174/1389557519666191112152642.
- [51] HENSSEN A G, ODESKY A, SZYMANSKY A, et al. Targeting tachykinin receptors in neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 430-443. DOI:10.18632/oncotarget.13440.
- [52] JAVID H, MOHAMMADI F, ZAHIRI E, et al. The emerging role of substance P/neurokinin-1 receptor signaling pathways in growth and development of tumor cells[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4): 415-421. DOI:10.1007/s13105-019-00697-1.
- [53] LINDSTRÖM E, VON MENTZER B, PÅHLMAN I, et al. Neurokinin 1 receptor antagonists: correlation between in vitro receptor interaction and in vivo efficacy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1286-1293. DOI:10.1124/jpet.107.124958.
- [54] THERNEAU I W, MARTIN E E, SPRUNG J, et al. The role of aprepitant in prevention of postoperative nausea and vomiting after bariatric surgery[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(1): 37-43. DOI: 10.1007/s11695-017-2797-0.
- [55] 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. DOI:10.1016/j.jhep.2013.12.024.
- [56] 黄慧, 郝伟, 向小军. SP/NK1R 系统在物质依赖中的研究进展[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2019, 28(1): 1-5. DOI:10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.01.001.
- [57] MAYORDOMO C, GARCÍA-RECIO S, AMETLLER E, et al. Targeting of substance P induces cancer cell death and decreases the steady state of EGFR and Her2[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4): 1358-1366. DOI:10.1002/jcp.22848.

[收稿日期] 2021-06-21

[修回日期] 2021-11-16

[本文编辑] 黄静怡