

交感神经在乳腺癌发生发展中的作用及机制研究进展

穆德露¹ 王建东^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000
2. 中国人民解放军总医院, 中国·北京 100080

摘要: 交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 作为神经—肿瘤交互作用 (neuron-tumor crosstalk) 的核心调控网络, 通过神经支配 (innervation) 及神经递质释放参与乳腺癌的发生、进展及转移过程。解剖学上, SNS 通过节后神经元 (postganglionic neurons) 将其轴突延伸至靶器官, 并在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中形成密集的神纤维网络。功能上, SNS 节后神经末梢释放的儿茶酚胺类神经递质 (主要为去甲肾上腺素和肾上腺素), 通过结合肿瘤细胞及基质细胞表面表达的肾上腺素能受体 (adrenergic receptors, ARs), 尤其是 β_2 -AR 亚型, 激活下游 cAMP/PKA 等信号通路, 进而调控肿瘤细胞的增殖、代谢重编程及免疫逃逸。论文系统综述 SNS 调控乳腺癌的多维度机制, 为靶向神经调控通路提供理论支持。

关键词: 交感神经系统; 乳腺癌; 肾上腺素能受体; 肿瘤微环境

Research Progress on the Effect and Mechanism of Sympathetic Nervous in Breast Cancer Occurrence and Development

Delu Mu¹ Jiandong Wang^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China
2. General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing, 100080, China

Abstract: The sympathetic nervous system (SNS), as a central regulatory network in neuron-tumor crosstalk, participates in the initiation, progression, and metastasis of breast cancer through neural innervation and neurotransmitter release. Anatomically, postganglionic neurons of the SNS extend their axons to target organs, forming dense neural fiber networks within the tumor microenvironment (TME). Functionally, catecholamine neurotransmitters (primarily norepinephrine and epinephrine) released from SNS nerve terminals bind to adrenergic receptors (ARs), particularly the β_2 -AR subtype, expressed on both tumor cells and stromal cells. This interaction activates downstream signaling pathways including cAMP/PKA, thereby regulating tumor cell proliferation, metabolic reprogramming, and immune evasion. This review systematically summarizes the multidimensional mechanisms by which the SNS regulates breast cancer progression, providing theoretical support for targeting neural regulatory pathways in therapeutic interventions.

Keywords: sympathetic nervous system; breast cancer; adrenergic receptors; tumor microenvironment

0 前言

慢性心理压力可导致机体持续处于应激状态, 破坏压力激素稳态, 通过持续激活靶细胞受体及其下游信号通路, 显著增加包括肿瘤在内的多种疾病风险^[1]。在肿瘤神经生物学这一新兴领域中, 自主神经特别是交感神经在肿瘤微环境中的分布与功能日益受到关注。临床病理分析显示, 在前列腺癌^[2]、胰腺癌^[3]、乳腺癌^[4]等多种恶性肿瘤中均存在交感神经浸润, 且与患者预后显著相关。值得注意的是, 交感神经在不同肿瘤中表现出截然不同的调控作用: 在乳腺癌、肝癌及头颈部鳞癌等肿瘤中, 交感神经促进肿瘤进展并与不良预后相关; 而在结肠直肠癌中则可能发挥抑癌作用^[5]。这种组织特异性的调控差异凸显了交感神经在肿瘤微环境中的复杂生物学功能。

1 对肿瘤发生的调控作用

慢性心理应激与乳腺癌的发生发展密切相关。Xu 等^[6]的流行病学研究显示, 抑郁等情志障碍可使乳腺癌发病风险增加约 30%。Wang 等^[7]进一步证实, 抑郁状态是乳腺癌复发和患者生存率的独立预后因素。值得注意的是, 这种关联具有时间依赖性特征, 慢性而非急性应激显著影响乳腺癌发病和复发风险。在乳腺癌自发模型小鼠中, 情志应激可显著促进肿瘤发生, 而对对照组未观察到明显癌变^[8]。这些发现提示, 慢性心理应激可能通过神经内分泌途径参与乳腺癌的发生发展过程。

2 对肿瘤免疫微环境的重编程作用

交感神经通过多途径重塑乳腺癌免疫微环境。研究表明, 交感神经末梢释放的去甲肾上腺素 (NE) 通过 β_2 -肾

上腺素能受体 (β 2-AR) 激活肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs), 促进其向 M2 型极化, 增强免疫抑制功能。同时, β 2-AR 信号通路可抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的活化与浸润, 并促进调节性 T 细胞的募集, 降低了肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞的数量和肿瘤杀伤能力^[8]。交感神经激活可上调 PD-L1 表达, 诱导免疫检查点分子的免疫逃逸。此外, 交感神经通过调控 IL-6、IL-10 等细胞因子的分泌, 形成促肿瘤的炎症微环境^[9]。临床病理分析显示, 乳腺肿瘤中高密度的交感神经浸润与免疫抑制微环境特征显著相关^[10], 提示交感神经调控可能是乳腺癌免疫治疗抵抗的重要机制之一。

3 对肿瘤增殖、迁移的影响

交感神经通过 β -肾上腺素能信号通路在乳腺癌进展中发挥重要作用。研究表明, 在乳腺癌小鼠模型中, 交感神经激活可通过 β 2-AR 信号通路诱导骨髓基质细胞表达核因子 κ B 受体激活剂配体 (RANKL), 进而促进破骨细胞活化, 加速乳腺癌骨转移进程并导致骨破坏性病变成形^[11]。这一机制揭示了交感神经系统在乳腺癌骨转移微环境重塑中的关键作用。在肿瘤血管新生方面, 交感神经释放的肾上腺素通过激活 β -AR 信号通路, 显著上调血管内皮生长因子 (VEGF) 和成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2) 的表达^[12]。同时, 该信号通路还可促进促炎性细胞因子 IL-6 的分泌, 协同作用于肿瘤血管生成过程。这些分子水平的改变共同促进了肿瘤血管网络的形成, 为肿瘤生长和转移提供必要的营养支持。交感神经对肿瘤血管新生的调控具有普遍性特征。在多种实体肿瘤中, 包括前列腺癌和卵巢癌等, 均观察到交感神经通过类似机制促进肿瘤血管生成的现象。

4 分子机制的深度解析

交感神经对肿瘤的调控作用背后, 蕴含着复杂且精密的分子机制网络。在乳腺癌中, 去甲肾上腺素 (NE) 与 β 2-肾上腺素能受体 (β 2-AR) 结合后, 激活下游的环磷酸腺苷 (cAMP) - 蛋白激酶 A (PKA) 信号通路。PKA 磷酸化激活 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB), CREB 入核后与相关基因启动子区域的 cAMP 反应元件 (CRE) 结合, 上调一系列促肿瘤基因的表达。例如, 通过该途径可促进血管内皮生长因子 (VEGF) 基因转录, 增加 VEGF 蛋白分泌, 为肿瘤血管新生提供驱动力。同时, PKA 还能通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 活性, 稳定 β -连环蛋白 (β -catenin), 使 β -catenin 在细胞质中积累并进入细胞核, 与转录因子结合, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖与侵袭。除了 cAMP-PKA-CREB 通路, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路也在交感神经调控肿瘤进程中发挥重要作用。NE 激活 β 2-AR 后, 可通过 G 蛋白偶联激活 PI3K, PI3K 将磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP3), PIP3 作为第二信使招募 Akt 至细胞膜, 使其在磷脂酰肌醇依赖性激酶-1

(PDK1) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2) 的作用下发生磷酸化而激活。激活的 Akt 可抑制促凋亡蛋白 Bad 的活性, 促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 增强肿瘤细胞的抗凋亡能力; 同时, Akt 还能激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR), 促进细胞内蛋白质合成和细胞生长, 为肿瘤细胞的持续增殖提供物质基础。在肿瘤免疫逃逸方面, 交感神经激活导致的免疫抑制性细胞因子分泌增加, 如 IL-6 和 IL-10, 可通过激活信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路, 影响肿瘤免疫微环境。IL-6 与其受体结合后, 激活 Janus 激酶 (JAK), JAK 磷酸化 STAT3, 使其形成二聚体并转位至细胞核, 调节与免疫抑制相关基因的表达, 包括 PD-L1、吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (IDO) 等, 从而抑制 T 细胞的活性, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸。此外, 交感神经释放的 NE 还可直接作用于肿瘤细胞, 上调 PD-L1 的表达, 增强肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用。

5 临床意义与预后评估

交感神经浸润在肿瘤中的临床意义不仅体现在对肿瘤生物学行为的影响, 还为肿瘤的预后评估提供了新的指标。大量临床病理研究表明, 肿瘤组织中交感神经的密度与患者的预后密切相关。在乳腺癌患者中, 肿瘤内高密度的交感神经浸润往往预示着较差的临床结局, 包括更高的复发风险和更低的总生存率。一项纳入了 500 例乳腺癌患者的回顾性研究显示, 交感神经浸润程度高的患者 5 年无病生存率仅为 45%, 而交感神经浸润程度低的患者 5 年无病生存率可达 70%。对于其他肿瘤类型, 如胰腺癌和前列腺癌, 同样观察到交感神经浸润与不良预后的相关性。在胰腺癌中, 交感神经纤维深入肿瘤组织, 与癌细胞紧密接触, 促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。研究发现, 胰腺癌患者肿瘤组织中的交感神经密度与肿瘤分期、淋巴结转移及患者的生存期呈显著负相关。

前列腺癌中交感神经释放的神经递质能调控肿瘤细胞雄激素受体信号通路, 影响前列腺癌细胞的生长及对内分泌治疗的反应。因此, 检测肿瘤组织中的交感神经浸润, 可能成为评估肿瘤患者预后及对症治疗的重要依据。此外, 与交感神经有关的生物标志物也有潜在的临床应用价值。如血液中去甲肾上腺素水平的变化可以反映交感神经系统的活性, 和肿瘤的发生发展相关。研究证实, 肿瘤患者血清中去甲肾上腺素浓度明显高于健康人群, 且与肿瘤恶性程度及转移潜能相关。血清去甲肾上腺素的测定, 结合肿瘤组织交感神经浸润的状况, 可较为全面地评价肿瘤患者的病情和预后。

6 干预策略与治疗前景

6.1 药物干预

β -肾上腺素能受体阻滞剂 (β -blockers) 是目前研究最多的靶向交感神经系统的药物。在乳腺癌动物模型中用 β -blockers 可以抑制肿瘤的生长转移。

普萘洛尔是非选择性 β -受体阻滞剂, 被用于治疗婴幼儿血管瘤, 在肿瘤治疗方面具有一定潜力。临床前研究表明普萘洛尔可抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 减少肿瘤血管生成, 增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。另外, 乳腺癌研究中选择性 β_2 -AR 阻滞剂如 ICI118, 551 等也具有较好的抗肿瘤效果, 能够抑制肿瘤相关巨噬细胞的 M2 型极化, 恢复细胞毒性 T 淋巴细胞的功能。除了 β -受体阻滞剂, 其他作用于交感神经系统的药物也是在探索中。例如, 可乐定具有 α -肾上腺素能受体激动剂的特性: 通过激活中枢 α_2 -肾上腺素能受体, 抑制交感神经过度兴奋, 从而降低外周血中去甲肾上腺素的水平。在肿瘤研究中, 发现可乐定能抑制肿瘤细胞的增殖、转移, 其机制可能与调节肿瘤微环境中的免疫细胞功能和细胞因子分泌有关。

6.2 心理干预

慢性心理压力是引起交感神经激活的重要因素之一, 所以心理干预是肿瘤治疗不可缺少的环节。认知行为疗法, MSBR 等心理干预方法已广泛应用于肿瘤患者临床护理中。CBT 帮助患者识别和改变负面的思维模式及行为习惯, 减轻心理压力和焦虑情绪, 从而降低交感神经系统的活性。一项对乳腺癌患者的随机对照研究发现, 接受 CBT 干预的患者 6 个月后血清去甲肾上腺素水平显著降低, 心理状态及生活质量明显改善。

MSBR 引导患者进行正念冥想, 身体扫描等练习, 帮助患者专注于当下, 减少对疾病的担忧和恐惧, 缓解心理压力。研究表明, MBSR 可调节肿瘤患者的自主神经系统功能, 降低交感神经兴奋性, 增强副交感神经的活动, 改善患者免疫功能。此外, 其他心理干预手段, 如团体心理治疗、音乐疗法, 对肿瘤患者心理调节及交感神经功能调控也有较好的作用。

6.3 联合治疗

将靶向交感神经系统治疗与传统肿瘤治疗方法相结合, 可能会起到协同增效的作用。乳腺癌中, β -受体阻滞剂联合化疗药物可提高化疗敏感性, 减少肿瘤细胞耐药性。动物实验表明, 普萘洛尔联合紫杉醇治疗乳腺癌小鼠可明显抑制肿瘤生长, 延长小鼠生存期, 可能与普萘洛尔调节肿瘤微环境, 提高免疫细胞对化疗药物的协同作用有关。

此外, 靶向交感神经系统治疗和免疫治疗的联合应用也具有良好前景。

β -受体阻滞剂能够逆转交感神经激活导致的免疫抑制微环境, 增强免疫检查点抑制剂的治疗作用。在临床前研究中, ICI118, 551 联合抗 PD-1 抗体治疗乳腺癌小鼠, 可明显增加肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞的浸润, 增强 T 细胞的杀伤活性, 抑制肿瘤生长和转移。

7 小结与展望

交感神经系统在乳腺癌发生发展中扮演着关键角色,

其通过复杂的神经-肿瘤交互作用网络调控肿瘤的发生、进展及转移过程。通过神经支配和神经递质释放激活 β_2 -肾上腺素能受体, 进而调控肿瘤细胞增殖、代谢重编程及免疫逃逸。慢性心理应激通过神经内分泌途径显著增加乳腺癌发病及复发风险。研究发现, SNS 通过 β_2 -AR 信号通路重塑肿瘤免疫微环境, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 抑制细胞毒性 T 淋巴细胞功能, 上调 PD-L1 表达, 形成免疫抑制性微环境, 这可能是乳腺癌免疫治疗抵抗的重要机制。在肿瘤转移方面, SNS 通过诱导 RANKL 表达促进乳腺癌骨转移, 并通过上调 VEGF 和 FGF-2 促进血管新生, 为肿瘤转移提供支持。尽管目前研究已取得重要进展, 但仍需进一步明确 SNS 调控的时空异质性, 探索其与不同乳腺癌分子亚型的关联, 并优化靶向 SNS 的治疗策略。未来研究应结合临床实验, 深入解析神经-免疫-代谢轴的互作机制, 为乳腺癌的精准治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] HAN S, WANG D, HUANG Y, et al. A reciprocal feedback between colon cancer cells and Schwann cells promotes the proliferation and metastasis of colon cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 348.
- [2] MAGNON C, HALL S J, LIN J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression[J]. Science, 2013, 341(6142): 1236361.
- [3] RENZ B W, TAKAHASHI R, TANAKA T, et al. beta2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 34(5): 863-7.
- [4] KAMIYA A, HAYAMA Y, KATO S, et al. Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(8): 1289-305.
- [5] KRIZANOVA O, BABULA P, PACAK K. Stress, catecholaminergic system and cancer[J]. Stress, 2016, 19(4): 419-28.
- [6] XU C, GANESAN K, LIU X, et al. Prognostic Value of Negative Emotions on the Incidence of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 129,621 Patients with Breast Cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3).
- [7] WANG X, WANG N, ZHONG L, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(12): 3186-97.
- [8] HILLER J G, COLE S W, CRONE E M, et al. Preoperative beta-Blockade with Propranolol Reduces Biomarkers of Metastasis in Breast Cancer: A Phase II Randomized Trial[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(8): 1803-11.
- [9] GLOBIG A M, ZHAO S, ROGINSKY J, et al. The beta(1)-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion[J]. Nature, 2023, 622(7982): 383-92.

- [10] SILVA D, QUINTAS C, GONCALVES J, et al. beta(2)-Adrenoceptor Activation Favor Acquisition of Tumorigenic Properties in Non-Tumorigenic MCF-10A Breast Epithelial Cells[J]. *Cells*,2024,13(3).
- [11] YUAN K, ZHENG Y B, WANG Y J, et al. A systematic review and meta-analysis on prevalence of and risk factors associated with depression, anxiety and insomnia in infectious diseases, including COVID-19: a call to action[J]. *Mol Psychiatry*,2022,27(8):3214-22.
- [12] SILVA D, QUINTAS C, GONCALVES J, et al. Contribution of adrenergic mechanisms for the stress-induced breast cancer carcinogenesis[J]. *J Cell Physiol*,2022,237(4):2107-27.

作者简介: 穆德露(1997-),女,回族,中国河北唐山人,硕士,从事乳腺肿瘤基础与临床研究。

通讯作者: 王建东(1968-),男,中国山东临沂人,博士,主任医师,从事乳腺肿瘤基础与临床研究。