

## • 综 述 •

## 施万细胞促进头颈癌增殖、侵袭机制的研究进展\*

蔡永鹏<sup>1</sup>综述, 苟黎明<sup>2</sup>, 李 勇<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属永川医院口腔科, 重庆 402160; 2. 重庆医科大学附属口腔医院颌面外科, 重庆 401147)

**[摘要]** 头颈癌存在着广泛的神经周围浸润和肿瘤神经支配, 在促进肿瘤进展的同时带来更差的预后。施万细胞(SCs)是一种神经胶质细胞, 广泛分布于外周神经系统, 参与了神经损伤修复。近年来, 越来越多的研究表明, SCs 在肿瘤微环境(TME)中扮演着重要角色。重编程 SCs 通过与肿瘤和神经进行信号交互, 一方面, 促进神经周围浸润和肿瘤神经支配; 另一方面, 直接作用于 TME 成分并促进肿瘤进展。该文主要讨论了 SCs 与癌症-神经的信号串扰模式, 以及 SCs 相关信号在 TME 中的作用机制, 并探讨了 SCs 相关头颈癌治疗干预的潜在靶点。

**[关键词]** 施万细胞; 头颈癌; 增殖; 侵袭; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.028

**中图分类号:** R739.91

**文章编号:** 1009-5519(2024)17-3006-06

**文献标识码:** A

**Research progress on the mechanism of Schwann cells promoting the proliferation and invasion of head and neck cancer\***

CAI Yongpeng<sup>1</sup>, GOU Liming<sup>2</sup>, LI Yong<sup>2△</sup>

(1. Department of Stomatology, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. The 2nd Department of Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China)

**[Abstract]** There is extensive peripheral nerve infiltration and tumor innervation in head and neck cancer, which promotes tumor progress and brings worse prognosis. Schwann cells (SCs) are a type of glial cells that are widely distributed in the peripheral nervous system and are involved in nerve injury repair. In recent years, more and more studies have shown that SCs play an important role in the tumor microenvironment (TME). Reprogrammed SCs promote peripheral nerve infiltration and tumor innervation through signal interaction with tumor and nerves on the one hand, and directly act on TME components and promote tumor progression on the other hand. This paper mainly discusses the cross-talk patterns of SCs and cancer-nerve signals, as well as the mechanism of action of SCS-related signals in TME, and explore potential targets for therapeutic intervention in SCS-related head and neck cancer.

**[Key words]** Schwann cell; Head and neck cancer; Proliferation; Invasion; Review

肿瘤微环境(TME)由肿瘤细胞及周围组织、细胞、各种信号分子和细胞外基质(ECM)构成<sup>[1]</sup>。在恶性肿瘤中 TME 内各组分相互作用, 对肿瘤细胞的增殖、侵袭发挥着重要的促进作用<sup>[1-2]</sup>。外周神经系统(PNS)作为 TME 的重要组成部分, 近年来, 有研究发现, 其与恶性肿瘤之间存在着密集的信号串扰<sup>[3-4]</sup>; 但绝大多数的研究均集中在神经元本身与肿瘤之间的信号串扰, 而忽略了施万细胞(SCs)等神经胶质细胞这一成分在 TME 中的作用<sup>[5]</sup>。SCs 是外周神经的主要成分, 几乎分布于全身各个解剖部位, 具有促进受损神经修复和再生的重要作用<sup>[6]</sup>。近年来, SCs 被确定为促进肿瘤进展的细胞, 在胰腺癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、头颈癌等多种实体瘤中均能促进肿瘤增

殖、侵袭, 并引起或加重癌症疼痛, 尤其是在胰腺癌进展中的作用与机制受到广泛研究<sup>[7-11]</sup>。头颈部具有丰富的 PNS, 随着相关研究的深入, SCs 在头颈癌微环境中的作用也被相继报道, 现将以 SCs 与头颈癌为主题, 着重介绍 SCs 在头颈癌中的作用, 并探讨 SCs 与头颈癌之间的信号串扰机制, 旨在为头颈癌的研究进展和治疗提供新的理解与启示。

### 1 外周 SCs 与癌症-神经串扰

SCs 具有多种生理功能, 包括促进神经电生理信号的传递、促进神经修复和神经发育、对神经元提供营养支持、产生 ECM、调节神经肌肉突触活动及呈递抗原等<sup>[12]</sup>; 此外, 还在癌症与神经串扰中扮演着重要角色<sup>[6]</sup>。

\* 基金项目: 重庆市卫生健康委员会 2017 年医学科研计划项目(2017ZDXM019)。

△ 通信作者, E-mail: 500081@hospital.cqmu.edu.cn。

**1.1 PNS 与 SCs 的联系** 周围神经鞘由内至外由 3 层结缔组织组成,即神经内膜、神经束膜和神经外膜。SCs 作为 PNS 的主要支持细胞,参与构成 90% 的神经内膜空间<sup>[13]</sup>。在外周神经形成初期起源于神经嵴的前体 SCs 产生未成熟的 SCs,并包裹延伸的轴突,在这一过程中 SCs 通过与轴突及 ECM 的相互作用完成对大直径( $>1 \mu\text{m}$ )神经轴突的髓鞘化。然而,对无髓鞘的感觉神经而言,往往是许多轴突同时被 SCs 细胞膜包裹着,但不形成髓鞘,而形成称为 Remak 束的结构<sup>[14]</sup>。由于这种密切的相互关联,SCs 在外周神经的发育和损伤修复中具有重要作用。因此,谈及 PNS 时理所当然地不能避开 SCs。

**1.2 癌症-神经串扰** 癌症-神经串扰分为肿瘤神经周围浸润(PNI)和肿瘤神经支配<sup>[15-18]</sup>。许多学者对 PNI 有着不同理解,LIEBIG 等<sup>[19]</sup>认为,PNI 是指肿瘤靠近神经并累及至少 33% 的周长或 3 层神经鞘内任何一层。而近年来,GREGORY 等<sup>[20]</sup>认为,当癌细胞沿神经束膜侵入并迁移至神经内膜就会发生 PNI。针对这一观点认为,SCs 以其形成髓鞘或不形成髓鞘但仍包裹着神经轴突的独特功能和空间位置,正好与 PNI 中癌症细胞建立了联系。PNI 常见于高度神经支配的癌症中,如几乎高达 100% 的胰腺癌、80% 的头颈癌、75% 的前列腺癌、33% 的结直肠癌及肝癌等<sup>[21]</sup>。一方面,PNI 患者更容易表现出剧烈疼痛或麻木等症状;另一方面,PNI 是患者预后不良的标志,常表现为更高的复发率和更低的生存率。而肿瘤神经支配是指肿瘤可以将周围神经募集到 TME,从而通过一系列分子信号途径促进肿瘤进展。癌症可向不同类型的神经(如交感神经和副交感神经)发出信号<sup>[20,22-23]</sup>。既往研究也发现,不同器官的肿瘤在其发展过程中可能会与某种特定类型的神经发生作用。通过体内试验进行交感神经或副交感神经去神经支配后也会表现出不同的促肿瘤或抑肿瘤效果,如在头颈癌小鼠模型中通过切除双侧颈上神经节对舌头进行交感神经切除术,最终抑制肿瘤生长和侵袭;而在胰腺癌中进行副交感神经切断后却显示出促肿瘤的作用<sup>[5]</sup>。虽然 PNI 与肿瘤神经支配在肿瘤和神经间表现出的运动模式不同,但其在肿瘤细胞与神经之间的相互作用结果却很相似<sup>[23]</sup>。虽然近年来神经-肿瘤信号串扰的相关研究不断增加,但因缺乏临床前体外模型用于以生理相关方式对 PNI 和肿瘤神经支配进行机制研究等原因,各类肿瘤的 PNI 和肿瘤神经支配机制依旧没有完全揭开。尽管如此,足量的文献表明,SCs 可与肿瘤细胞通过炎症因子、神经营养因子(NT)、趋化因子、神经递质等细胞产物相互作用,最终影响肿瘤进程。有趣的是,在头颈癌中可同时表现出 PNI 与肿瘤神经支配的作用<sup>[24]</sup>。

## 2 SCs 在头颈癌 TME 中的作用

**2.1 SCs 重编程促进头颈癌进展** DVORAK<sup>[25]</sup>认为,癌症表现为无法愈合的伤口,这一概念逐渐被大众所认可。而癌症中描述的神损伤是癌细胞引起

损伤的一部分。在癌症中的神经损伤修复期间会启动一系列的细胞重塑过程,其中便包括 SCs 的重编程。而在最新的研究中发现,TME 中 SCs 的重编程过程在一定程度上能加速多种癌症进展<sup>[9]</sup>。DYA-CHUK 等<sup>[26]</sup>发现,前体 SCs 可分化为多样化的细胞类型,包括未成熟的 SCs,意味着 SCs 具有巨大的可塑性潜力。事实上,SCs 以其自我重新编程和重新编程周围环境的能力而著称<sup>[27-28]</sup>。在周围神经损伤后有髓鞘 SCs 去分化为无髓鞘表型的“修复 SCs”,并且来自 Remak 束的 SCs 也会转化为修复 SCs,其通过基质重塑和释放促炎介质改变局部信号环境,招募巨噬细胞协同消除髓鞘碎片,指导轴突发生,从而帮助神经再生<sup>[28]</sup>。而在此过程中转录组学显示,SCs 中编码髓磷脂的转录因子 Egr2、髓磷脂碱性蛋白、膜相关糖蛋白等结构蛋白的基因下调;同时,形成髓鞘时被下调表达的基因在修复 SCs 中被重新表达,如胶质纤维酸蛋白(GFAP)、p75 神经营养蛋白受体、神经细胞黏附分子(NCAM)、L1 细胞黏附分子(L1CAM)和神经调节蛋白-1(NRG1)基因<sup>[14]</sup>。有趣的是,上述重新表达的基因恰好均与 PNI 有关。在某种程度上可以认为神经损伤修复中的 SCs 重编程与 TME 中的 SCs 重编程类似<sup>[29-30]</sup>。巧合的是,在甲状腺癌、唾液腺癌中发现高表达 GFAP 的 SCs,GFAP+SCs 与癌细胞紧密结合并刺激癌细胞迁移和侵袭<sup>[11]</sup>。有学者通过体外间接共培养实验发现,SCs 可增强头颈鳞癌细胞及唾液腺腺样囊性癌细胞的增殖与迁移能力<sup>[31-32]</sup>。说明 SCs 在 TME 中以一种与神经损伤修复重编程类似的途径促进头颈癌的进展。

**2.2 SCs 通过产生多种 ECM 成分促进头颈癌进展** 癌细胞迁移和侵袭部分取决于 TME 中的基质。癌细胞本身与 TME 中包括 SCs 在内的其他细胞成分均可促进 ECM 修饰。与参与神经损伤修复的 SCs 类似,在 TME 中的 SCs 能产生一系列基质金属蛋白酶(MMP)降解 TME 中的基质,从而达到促进肿瘤侵袭的效果,并增强肿瘤 PNI<sup>[11,15]</sup>。如在胰腺癌中过度表达 MMP-2,在宫颈癌中高表达 MMP-2、MMP-9 和 MMP-12<sup>[33-34]</sup>,在黑色素瘤中高表达 MMP-1 等<sup>[35]</sup>。然而,在头颈癌微环境中的 SCs 是否能产生 MMP 对 ECM 进行修饰尚未见相关文献报道。但 PASCUAL 等<sup>[36]</sup>使用棕榈酸预处理的口腔癌细胞获得了前转移行为并携带此特征的表现遗传记忆。通过大量 RNA 测序分析表明,具有这种前转移记忆的基因主要与刺激瘤内 SCs 和神经支配的神经特征有关。在机制方面,肿瘤相关 SCs 分泌一种特殊的促再生 ECM,其消融可抑制转移的发生。总之,ECM 组成的成分相对复杂,在头颈癌中 ECM 受 SCs 调控从而影响肿瘤进程的机制研究还相对较少见,在此方面还有相当广阔的研究前景。

**2.3 SCs 通过多种信号分子重塑 TME 并促进头颈癌进展** SCs 本身是一类神经胶质细胞,但在神经修复环境中却可表现出免疫功能,包括识别抗原、呈递

抗原和传递免疫反应<sup>[37]</sup>。因此,处于不同阶段的 SCs 还可分泌不同类型的信号分子,如 NT、神经相关蛋白、趋化因子、炎症因子等。在复杂的 TME 中通过上述分子信号,一方面,SCs 可通过直接物理接触和旁分泌作用影响肿瘤细胞,促进癌症的上皮细胞-间充质转化(EMT)、增殖、运动和转移<sup>[11]</sup>;另一方面,SCs 通过与 TME 中的其他细胞相互作用抑制 TME 中的免疫微环境,从而促进癌症进展与癌痛的发生、发展<sup>[29-30,38]</sup>。SCs 相关信号分子和其受体存在高表达的现象并可通过不同途径促进肿瘤进展,虽然其中部分信号分子还未被证实由 SCs 分泌,但却为今后的研究提供了一条新思路。

**2.3.1 NT 和神经相关蛋白** SCs 作为神经胶质细胞,既能分泌 NT,也能分泌促进神经生长与存活的相关蛋白,包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和 NCAM1 等信号分子。已有足量研究发现,在不同类型的 TME 中 SCs 可分泌 NT 并促进癌症进展。在头颈癌的研究中相关 NT 和神经营养蛋白也逐渐出现在大众视野。

**2.3.1.1 NGF** NGF 是 NT 家族成员,可激活 2 种类型的膜受体:(1)原肌球蛋白受体激酶 A(TrkA)酪氨酸激酶;(2)p75 神经营养蛋白受体(CD271),该受体属肿瘤坏死因子(TNF)受体家族,是一种低亲和力 NGF 受体,并且可与各类 NT 结合<sup>[39]</sup>。LIN 等<sup>[40]</sup>发现,颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中 NGF 和 TrkA 蛋白表达水平平均比匹配的邻近正常组织更高,经体内外模型验证了旁分泌的 NGF/TrkA 轴通过激活信号传导子与转录激活子 3(STAT3)促进 HNSCC 的 EMT 过程,并赋予了 HNSCC 对表皮生长因子受体(EGFR)靶向治疗耐药性的新证据。此外,在对 HNSCC 标本进行分析时发现,PNI 阳性肿瘤标本 TrkA 基因表达与 PNI 阴性肿瘤标本无差异,但 NGF 基因的表达在 PNI 阳性肿瘤标本中升高,对此进行进一步分析后发现,NGF 的高表达与更大的肿瘤长径、更高的病理分级和 PNI 显著相关。CHUNG 等<sup>[41]</sup>发现,口腔癌细胞中高表达 CD271,通过 NGF 激活 CD271 可导致肿瘤细胞 Slug 基因上调并促进 EMT 过程,最终导致更强的侵袭性和淋巴转移能力。

**2.3.1.2 BDNF** BDNF 也属于 NT 家族成员,通常与其高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)结合。BDNF/TrkB 信号通路在胰腺癌等多种癌症中被证明能促进癌细胞增殖、侵袭和瘤内新血管的形成<sup>[42-43]</sup>。有研究发现,在 HNSCC 中 BDNF 和 TrkB 高表达,通过 BDNF/TrkB 信号能加强肿瘤细胞的侵袭能力<sup>[44]</sup>。此外,BDNF/TrkB 信号也能促进口腔鳞状细胞癌(OSCC)的 PNI 进展。KUPFERMAN 等<sup>[45]</sup>通过对 HNSCC 标本的转录学分析和免疫组织化学分析发现,BDNF 和 TrkB 表达明显上调,进一步使用 HNSCC(其中包括 OSCC)肿瘤细胞进行体外细胞实验,结果显示,肿瘤高表达 TrkB,经 BDNF 处理

后肿瘤细胞获得了更强的迁移和侵袭能力。通过一系列体内体外实验证实,肿瘤细胞通过 BDNF/TrkB 轴上调细胞内蛋白激酶 B(Akt)信号并进一步引起 EMT,最终导致癌症进展。EIN 等<sup>[31]</sup>通过在二维平面中共培养人 Schwann 细胞和人舌 SCC 进行迁移和侵袭测定,并进行延时成像,结果显示,癌细胞优先向 SCs 迁移,2 种细胞类型在接触后发生显著的嵌入和混合。在共培养中 BDNF 的加入虽然不影响 SCs 或癌细胞的迁移,但增强了细胞类型的嵌入并增加了癌细胞分散。相反,用 TrkB 选择性拮抗剂(ANA-12)抑制 TrkB 会引发 SCs 去分化和激活(上调 GFAP),并增加 SCs 向癌症的迁移。TrkB 的抑制还减少了 SCs 和癌细胞的嵌入,从而导致细胞类型之间形成明确的边界。尽管 TrkB 抑制与 SCs 去分化和预防癌细胞分散之间的关联尚不完全清楚,但这些发现表现出一种可能对 PNI 具有抑制作用的现象,需要进一步研究。

**2.3.1.3 GDNF** GDNF 也是广受研究的一类 NT,可通过与其受体 GDNF 家族受体- $\alpha$ 1(GFR $\alpha$ 1)结合并激活其同源 RET 受体酪氨酸激酶。CHUANG 等<sup>[46]</sup>发现,在 OSCC 组织中 GDNF 的表达高于正常组织,通过一系列受体抑制剂、中和抗体和小干扰 RNA 转染研究证明,GDNF 通过激活 GFR $\alpha$ 1 受体和调控 MMP-9、MMP-13 的分泌促进癌细胞迁移。LIN 等<sup>[47]</sup>通过癌症基因组图谱数据库中大量 HNSCC 的 RNA 测序数据发现,涉及 PNI 的肿瘤比没有 PNI 的肿瘤表达更多的 GDNF mRNA,其还通过在 Matrigel 中将背根神经节与 HNSCC(HN4)细胞进行共培养,结果显示,加入 GDNF 后癌细胞朝神经突迁移。RET 抑制剂治疗可减少癌症沿神经突的侵袭,表明 GDNF 可能在 HNSCC 中通过 GDNF/RET 轴促进肿瘤 PNI。

**2.3.1.4 NCAM1** NCAM1 是一种糖蛋白,能介导细胞与细胞,以及细胞与 ECM 间的相互作用,通过与成纤维细胞生长因子受体 1 结合,诱导神经突生长和神经元迁移。在前列腺癌、胰腺癌、皮肤鳞状细胞癌中均可发现通过 SCs 产生的高水平 NCAM1,并促进 PNI<sup>[11,48-49]</sup>。VURAL 等<sup>[50]</sup>对 66 例 HNSCC 进行 NCAM 的免疫组织化学分析发现,PNI 样本中有 93% 存在 NCAM 表达,而无 PNI 的标本中只有 9 例(36%)表达 NCAM。2 组样本 NCAM 表达率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MCLAUGHLIN 等<sup>[51]</sup>对 76 例 HNSCC 标本进行研究得出的结果与之相同。但 SOLARES 等<sup>[52]</sup>发现,在头颈部皮肤鳞状细胞癌中 NCAM 的表达水平不能预测肿瘤是否发生 PNI。

**2.3.2 其他细胞因子** 随着对 SCs 研究的深入,现已证实 SCs 能产生白细胞介素(如 IL-1、IL-6、IL-8)、TNF- $\alpha$  和趋化因子(如 CCL2、CCL3、CCL5、CCL12)等细胞因子,这些细胞因子通过与 TME 中各类细胞成分之间的信号串扰,进而促进不同类型癌症的进

展。ZHANG 等<sup>[53]</sup>通过体外实验发现,肿瘤相关巨噬细胞通过碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)/磷酸肌醇-3 激酶/Akt/c-Myc/GFAP 途径激活 SCs,活化的 SCs 分泌 IL-33,招募巨噬细胞进入神经周围环境,促进巨噬细胞的 M2 促肿瘤极化。TIAN 等<sup>[54]</sup>通过体内和体外实验发现,基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP1)和趋化因子 CCL7 在胰腺导管腺癌(PDAC)细胞和 SCs 之间形成旁分泌反馈回路。PDAC 细胞来源的 TIMP1 通过 CD63/磷酸肌醇-3 激酶/Akt 信号传导促进 SCs 增殖和迁移;而活化 SCs 分泌的 CCL7 通过趋化因子受体-2 (CCR2)/STAT3 增强 PDAC 细胞的迁移、侵袭和 TIMP1 的表达并促进 PNI 过程。可惜的是,虽然在头颈癌中发现了上述细胞因子对癌症的促进作用,但却少有文献报道此类细胞因子来源于 TME 中的 SCs,仅 SALVO 等<sup>[55]</sup>在口腔癌中发现癌细胞激活的 SCs 可通过分泌 TNF- $\alpha$  和 NGF 促进癌症进展和癌症疼痛。因此,在头颈癌中 SCs 释放的细胞因子信号能否以在其他类别癌症中类似的作用促进癌症进展,尚有待于更深入的研究。

### 3 头颈癌潜在的治疗干预措施

针对以上 SCs 在头颈癌中被阐述的分子与细胞机制,以及神经与肿瘤信号串扰机制,考虑是否可通过化学药物治疗、放疗和新型靶向疗法阻断 SCs 介导的旁分泌途径和神经-肿瘤信号过程。一方面,针对 NT 和神经营养蛋白及其受体的抑制剂可通过阻止 SCs 与癌细胞的信号过程,从而抑制头颈癌的进展和 PNI。另一方面,在与胰腺癌细胞共培养模型中背根神经节暴露于 4 Gy 的单次辐射可显著降低 GDNF 表达并抑制 PNI;小鼠坐骨神经暴露于 8 Gy 的辐射可减少植入胰腺癌细胞的小鼠 GDNF 的表达,在降低 PNI 的同时保留神经功能<sup>[56]</sup>。因此,阐明放疗如何潜在地改变头颈癌的神经微环境以降低 PNI 的发生率也是今后转换研究的一大方向。此外,随着 SCs 与神经、TME 中各类细胞信号串扰机制的深入研究,针对头颈癌的免疫疗法具有巨大的潜力,可能会彻底改变伴 PNI 和肿瘤神经支配一类的头颈癌治疗。

### 4 小 结

近年来,外周神经被逐渐发现与肿瘤的进展密不可分,而 PNS 中大量存在并且富有多种功能的 SCs,开始被意识到与 TME 存在着密集的信号串扰过程。SCs 与 TME 中各组分之间的信号串扰和其导致的神经-肿瘤信号激活是头颈癌的一个不良预后因素,会增加头颈癌患者局部区域复发率,并降低疾病特异性生存率和无复发生存率。对 SCs 促进头颈癌进展的分子机制研究在之前集中于 NT 类配体与肿瘤细胞上对应受体的相互作用,而 SCs 释放的细胞因子(如白细胞介素类炎症因子、TNF 和趋化因子等)在近年来也开始被发现在头颈癌的进展中具有重要的促进作用。因此,深入阐述 SCs 在头颈癌 TME 中的分子和细胞机制,以及放化疗、免疫疗法和靶向治疗等调节神经-肿瘤通信的过程,对改进和发掘新的头颈癌的治

疗方案至关重要。

### 参考文献

- [1] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [2] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959.
- [3] HUTCHINGS C, PHILLIPS J A, DJAMGOZ M B A. Nerve input to tumours: Pathophysiological consequences of a dynamic relationship [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2): 188411.
- [4] SILVERMAN D A, MARTINEZ V K, DOUGHERTY P M, et al. Cancer-associated neurogenesis and nerve-cancer cross-talk[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(6): 1431-1440.
- [5] ZAHALKA A H, FRENETTE P S. Nerves in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 143-157.
- [6] TAVEGGIA C, FELTRI M L. Beyond wrapping: Canonical and noncanonical functions of schwann cells[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2022, 45: 561-580.
- [7] DEBORDE S, GUSAIN L, POWERS A, et al. Reprogrammed schwann cells organize into dynamic tracks that promote pancreatic cancer invasion[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2454-2473.
- [8] ZHANG Y H, SANG R, BAO J Y, et al. Schwann cell-derived CXCL2 contributes to cancer pain by modulating macrophage infiltration in a mouse breast cancer model[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 109: 308-320.
- [9] ZHOU Y, SHURIN G V, ZHONG H, et al. Schwann cells augment cell spreading and metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5927-5939.
- [10] HAN S B, WANG D C, 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.
- [11] DEBORDE S, OMELCHENKO T, LYUBCHIK A, et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1538-1554.
- [12] COLOMAR A, ROBITAILLE R. Glial modula-

- tion of synaptic transmission at the neuromuscular junction[J]. *Glia*, 2004, 47(3):284-289.
- [13] WHALLEY K. *Glia*: Schwann cells provide life support for axons[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(11):698-699.
- [14] MA K H, SVAREN J. Epigenetic control of schwann cells[J]. *Neuroscientist*, 2018, 24(6): 627-638.
- [15] DEBORDE S, WONG R J. How schwann cells facilitate cancer progression in nerves[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(24):4405-4420.
- [16] CHEN S H, ZHANG B Y, ZHOU B, et al. Perineural invasion of cancer: A complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(1):1-21.
- [17] CEYHAN G O, DEMIR I E, RAUCH U, et al. Pancreatic neuropathy results in “neural remodeling” and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(10):2555-2565.
- [18] LUCIDO C T, WYNJA E, MADEO M, et al. Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1):228-235.
- [19] LIEBIG C, AYALA G, WILKS J A, et al. Perineural invasion in cancer: A review of the literature[J]. *Cancer*, 2009, 115(15):3379-3391.
- [20] GREGORY E, DUGAN R, DAVID G, et al. The biology and engineered modeling strategies of cancer-nerve crosstalk[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2):188406.
- [21] BAPAT A A, HOSTETTER G, VON HOFF D D, et al. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10):695-707.
- [22] ENTSCHLADEN F, PALM D, LANG K, et al. Neoneurogenesis: Tumors may initiate their own innervation by the release of neurotrophic factors in analogy to lymphangiogenesis and neoangiogenesis[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 67(1):33-35.
- [23] VERMEER P D. Exosomal induction of tumor innervation[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14):3529-3535.
- [24] BAKST R L, GLASTONBURY C M, PARVATHANENI U, et al. Perineural invasion and perineural tumor spread in head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5):1109-1124.
- [25] DVORAK H F. Tumors: Wounds that do not heal-redux[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(1):1-11.
- [26] DYACHUK V, FURLAN A, SHAHIDI M K, et al. Neurodevelopment. Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors[J]. *Science*, 2014, 345(6192): 82-87.
- [27] MILICHKO V, DYACHUK V. Novel glial cell functions: Extensive potency, stem cell-like properties, and participation in regeneration and transdifferentiation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:809.
- [28] JESSEN K R, ARTHUR-FARRAJ P. Repair schwann cell update: Adaptive reprogramming, EMT, and stemness in regenerating nerves[J]. *Glia*, 2019, 67(3):421-437.
- [29] SHURIN G V, KRUGLOV O, DING F, et al. Melanoma-Induced reprogramming of schwann cell signaling aids tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10):2736-2747.
- [30] ZHANG S H, SHURIN G V, KHOSRAVI H, et al. Immunomodulation by schwann cells in disease [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(2):245-253.
- [31] EIN L, BRACHO O, MEI C, et al. Inhibition of tropomyosine receptor kinase B on the migration of human Schwann cell and dispersion of oral tongue squamous cell carcinoma in vitro [J]. *Head Neck*, 2019, 41(12):4069-4075.
- [32] SHAN C, WEI J H, HOU R, et al. Schwann cells promote EMT and the Schwann-like differentiation of salivary adenoid cystic carcinoma cells via the BDNF/TrkB axis[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):427-435.
- [33] CHEN G Q, ZHENG Z, SUN H, et al. Dedifferentiated schwann cells promote perineural invasion mediated by the PACAP paracrine signaling in cervical cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(23):3692-3705.
- [34] HUANG T, FAN Q, WANG Y W, et al. Schwann Cell-Derived CCL2 promotes the perineural invasion of cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:19.
- [35] FERDOUSHI A, LI X, GRIFFIN N, et al. Schwann cell stimulation of pancreatic cancer cells: A proteomic analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1601.
- [36] PASCUAL G, DOMÍNGUEZ D, ELOSUABAYES M, et al. Dietary palmitic acid promotes a prometastatic memory via Schwann cells[J]. *Nature*, 2021, 599(7885):485-490.
- [37] MAN L L, LIU F, WANG Y J, et al. The

- HMGB1 signaling pathway activates the inflammatory response in Schwann cells [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(10):1706-1712.
- [38] MARTYN G V, SHURIN G V, KESKINOV A A, et al. Schwann cells shape the neuro-immune environs and control cancer progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68 (11): 1819-1829.
- [39] HUANG E J, REICHARDT L F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24:677-736.
- [40] LIN C Z, REN Z H, YANG X, et al. Nerve growth factor (NGF)-TrkA axis in head and neck squamous cell carcinoma triggers EMT and confers resistance to the EGFR inhibitor erlotinib[J]. *Cancer Lett*, 2020, 472:81-96.
- [41] CHUNG M K, JUNG Y H, LEE J K, et al. CD271 confers an invasive and metastatic phenotype of head and neck squamous cell carcinoma through the upregulation of slug[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3):674-683.
- [42] SCLABAS G M, FUJIOKA S C, SCHMIDT C, et al. Overexpression of tropomyosin-related kinase B in metastatic human pancreatic cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 440-449.
- [43] OYAMA Y, NAGAO S, NA L, et al. TrkB/BDNF signaling could be a new therapeutic target for pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(8):4047-4052.
- [44] DUDÁS J, RIML A, TUERTSCHER R, et al. Brain-Derived neurotrophin and TrkB in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):272.
- [45] KUPFERMAN M E, JIFFAR T, EL-NAGGAR A, et al. TrkB induces EMT and has a key role in invasion of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (14): 2047-2059.
- [46] CHUANG J Y, TSAI C F, CHANG S W, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces cell migration in human oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49 (12): 1103-1112.
- [47] LIN C Z, CAO W, REN Z H, et al. GDNF secreted by nerves enhances PD-L1 expression via JAK2-STAT1 signaling activation in HNSCC[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (11): e1353860.
- [48] BRUGIÈRE C, EL BOUCHTAOUI M, LEB-  
OEUF C, et al. Perineural invasion in human cutaneous squamous cell carcinoma is linked to neurotrophins, Epithelial-Mesenchymal transition, and NCAM1[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(9):2063-2066.
- [49] LI R L, WHEELER T, DAI H, et al. Neural cell adhesion molecule is upregulated in nerves with prostate cancer invasion[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(5):457-461.
- [50] VURAL E M, HUTCHESON J A, KOROURIAN S O, et al. Correlation of neural cell adhesion molecules with perineural spread of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122(5):717-720.
- [51] MCLAUGHLIN R B J, MONTONE K T, WALL S J, et al. Nerve cell adhesion molecule expression in squamous cell carcinoma of the head and neck: A predictor of propensity toward perineural spread [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(5):821-826.
- [52] SOLARES C A, BROWN I, BOYLE G M, et al. Neural cell adhesion molecule expression: No correlation with perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck*, 2009, 31(6):802-806.
- [53] ZHANG B, GUO X F, HUANG L Y, et al. Tumour-associated macrophages and Schwann cells promote perineural invasion via paracrine loop in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(4):542-554.
- [54] TIAN Z F, OU G S, SU M X, et al. TIMP1 derived from pancreatic cancer cells stimulates Schwann cells and promotes the occurrence of perineural invasion[J]. *Cancer Lett*, 2022, 546: 215863.
- [55] SALVO E, TU N H, SCHEFF N N, et al. TNF $\alpha$  promotes oral cancer growth, pain, and Schwann cell activation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1840.
- [56] BAKST R L, LEE N, HE S B, et al. Radiation impairs perineural invasion by modulating the nerve microenvironment[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6):e39925.

(收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-06-13)