

N-甲基-D-天冬氨酸受体在胰腺导管腺癌神经侵犯中的作用研究进展

刘常乐¹, 肖 瑞², 王乃赓¹, 任建军^{1*}

¹内蒙古医科大学附属医院肝胆外科, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学分子病理学重点实验室, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月25日

摘 要

胰腺导管腺癌(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)预后极差, 神经侵犯(Perineural Invasion, PNI)是其重要病理特征, 与患者疼痛和不良预后密切相关。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)作为离子型谷氨酸受体的重要成员, 近年来被证实在肿瘤PNI过程中发挥关键作用。该文章综述了NMDAR促进胰腺导管腺癌PNI的主要机制: 激活Ca²⁺信号通路、介导伪突触形成、调控施万细胞代谢重塑。深入研究NMDAR在胰腺导管腺癌PNI中的作用机制, 可为胰腺癌治疗提供新的干预靶点和治疗策略。

关键词

胰腺导管腺癌, N-甲基-D-天冬氨酸受体, 神经侵犯, 治疗靶点

Advances in the Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor in Perineural Invasion of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Changle Liu¹, Rui Xiao², Naigeng Wang¹, Jianjun Ren^{1*}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Key Laboratory of Molecular Pathology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 25, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘常乐, 肖瑞, 王乃赓, 任建军. N-甲基-D-天冬氨酸受体在胰腺导管腺癌神经侵犯中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2219-2223. DOI: 10.12677/acm.2026.1652031

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has an extremely poor prognosis. Perineural invasion (PNI) is a key pathological feature of PDAC and is closely associated with patient pain and unfavorable outcomes. As a crucial member of the ionotropic glutamate receptors, the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) has recently been demonstrated to play a pivotal role in tumor PNI. This article reviews the main mechanisms by which NMDAR promotes PNI in PDAC: activating Ca^{2+} signaling pathways, mediating pseudo-synapse formation, and regulating Schwann cell metabolic remodeling. In-depth investigation into the mechanisms of NMDAR in PNI of PDAC may provide novel intervention targets and therapeutic strategies for pancreatic cancer treatment.

Keywords

Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, N-Methyl-D-Aspartate Receptor, Perineural Invasion, Therapeutic Target

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺导管腺癌(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)是一种预后极差的恶性肿瘤, 5年相对生存率仅约13%, 且发病率和死亡率呈上升趋势[1]。神经侵犯(Perineural Invasion, PNI), 指肿瘤与神经紧密接触且包绕神经周径 $\geq 33\%$, 或肿瘤细胞出现在神经鞘的三层结构中的任何一层[2]。PNI不仅是胰腺癌的重要病理特征, 还与术后生存率呈负相关, 并常导致严重的神经病理性疼痛[3]。

谷氨酸受体分为离子型谷氨酸受体(ionotropic glutamate receptor, iGluR)和代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR), 前者又包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)、红藻氨酸受体(kainate receptor, KAR)和 δ 受体[4]。编码 NMDAR 复合物的基因共有七种: *GRIN1* 基因编码可与甘氨酸或 D-丝氨酸结合的 GluN1 亚基, 四个 *GRIN2* 基因编码可与谷氨酸结合的 GluN2A-D 亚基, 两个 *GRIN3* 基因编码可与甘氨酸结合的 GluN3A-B 亚基。所有功能性 NMDAR 均组装为四聚体复合物, 由两个 GluN1 亚基和两个 GluN2 或在某些情况下由两个 GluN1、一个 GluN2 和一个 GluN3 亚基共同组装而成[5]。

NMDAR 在神经系统中分布广泛, 承担着多种生物学功能。而在肿瘤中, NMDAR 及其亚基也被发现对多种肿瘤有促进作用, 如肺癌[6]、食管癌[7]、胃癌[8]、结肠癌[9]等。现如今, 越来越多的证据表明, NMDAR 在肿瘤 PNI 过程中扮演着重要角色。在这篇综述中, 我们讨论了 NMDAR 在胰腺导管腺癌 PNI 中的作用, 旨在探讨其潜在的作用机制和治疗应用前景, 为未来肿瘤治疗提供新的思路和策略。

2. NMDAR 通过 Ca^{2+} 信号通路促进 PNI

NMDAR 的激活可介导 Ca^{2+} 内流, 进而触发下游信号通路, 这一过程被认为是其促进肿瘤 PNI 的关键机制之一[10]。研究表明, 谷氨酸作为神经递质, 可以被神经细胞释放进而升高 PDAC 细胞中 Ca^{2+} 浓度, 激活 CaMKII/ERK 信号通路, 上调己糖激酶 2 表达量, 使糖酵解增强从而促进 PDAC 侵袭和迁移能

力[11]。敲低 GluN2B 或使用 NMDAR 拮抗剂地佐环平(MK-801)可以阻断上述过程[11], 这说明 NMDAR 在促进胰腺导管腺癌 PNI 过程中的重要地位。值得注意的是, 该研究说明了神经细胞在胰腺导管腺癌 PNI 过程中, 并不是“被动”被侵袭的结构, 而是通过释放谷氨酸神经递质, 从而促进肿瘤细胞的生长[11]。

早在 2013 年, 便有学者发现在胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)、胰腺导管腺癌、乳腺癌、卵巢癌和胶质瘤中, NMDAR (尤其是 GluN2B 亚基)在肿瘤边缘和侵袭前沿表达升高[12]。进一步实验证明, PNET 细胞可以通过自分泌谷氨酸的方式激活自身 NMDAR, 进而激活下游 Ca^{2+} 信号通路[12]。这些实验充分证明了 NMDAR 在胰腺导管腺癌 PNI 过程中的作用, 且机制与 Ca^{2+} 信号通路的激活密切相关。

3. 伪突触形成

最近的一项研究结果表明, 胰腺导管腺癌与神经元之间, 可以形成突触样结构, 学者将其命名为伪突触(pseudo-synapses) [13]。曾有实验表明在神经系统肿瘤[14] [15]和乳腺癌脑转移灶[16]中, 神经细胞和肿瘤细胞之间可以形成谷氨酸能突触结构, 但类似结构在外周实体肿瘤中罕有报道。该文章报道了来自神经细胞的谷氨酸可以通过激活 NMDAR 的 GluN2D 亚基促进 Ca^{2+} 内流, 驱动 PDAC 进展[13]。值得注意的是, 该实验通过标记 GluN1 与 SLC17A6 等因子, 在人 PDAC 组织中的神经浸润部位观察到突触前囊泡(含 SLC17A6)与突触后致密区(含 GluN1), 从超微结构直接证明了伪突触的形成[13]。在小鼠荷瘤组织中敲除 GluN2D 后, 伪突触数量明显减少[13]。

在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)PNI 过程中, 也有研究证实存在类似结构[17]。该实验发现突触相关基因在 SCLC 中高表达, 据此推测功能上可能具备与神经元互相作用的能力[17]。接下来, 作者观察到以兴奋性神经元为主的神经元可以与 SCLC 细胞形成突触, 并且该突触不仅仅是结构性突触, 在共培养体系中发现 SCLC 细胞可以产生自发性突触后电位与 NMDAR 介导的突触后电位[17]。后续实验表明, 神经元可以促进 SCLC 细胞增殖, 靶向谷氨酸受体对 RP 小鼠模型具有治疗意义[17]。肿瘤细胞产生的突触后电位证明, 该突触结构无论结构还是功能均接近神经突触, 属于一种“功能性突触(functional synapses)” [17], 暗示了肿瘤细胞与神经细胞之间密不可分的关系, 为肿瘤细胞 PNI 的研究提供了新的思路。

不同于传统意义上的突触结构, 肿瘤细胞代替神经细胞构成了突触后膜。在接受神经递质谷氨酸的同时, 癌细胞可能通过分泌神经营养因子等方式, 反过来促进神经元的存活、生长和功能, 形成双向互动的生态: 神经元直接激活癌细胞, 同时癌细胞也重塑神经网络。伪突触结构进一步证明了 PDAC 细胞与神经组织的密切联系, 且谷氨酸能神经元对于肿瘤细胞的促进作用, 也表明 NMDAR 在胰腺导管腺癌 PNI 过程中的重要作用。

4. NMDAR 通过施万细胞(Schwann Cells, SCs)促进 PNI

作为周围神经中最丰富的胶质细胞, SCs 已被证实胰腺肿瘤 PNI 中起到促进作用[18]。有研究表明, SCs 促进胰腺导管腺癌 PNI 的机制与 NMDAR 有密切关系[19]。不同于上述研究中神经元释放谷氨酸促进肿瘤 PNI 的模式, 该实验表明 PDAC 细胞也可以通过分泌谷氨酸的方式激活 SCs 的 GluN2A, 进而促进 PNI 进程[19]。实验表明, SCs 分泌的谷氨酰胺可以被 PDAC 细胞摄取并促进 PDAC 恶性行为, 而 PDAC 细胞将谷氨酰胺转化为谷氨酸后释放, 通过激活 SCs 的 GluN2A, 进一步促进 SCs 摄取微环境中的谷氨酸, 并转化为谷氨酰胺[19]。

前文已描述有实验表明肿瘤细胞自身释放谷氨酸激活 NMDAR 的现象[12], 而该文章中描述的肿瘤细胞与 SCs 间“谷氨酰胺 - 谷氨酸代谢环路” [19], 也充分表明 NMDAR 在胰腺导管腺癌的 PNI 过程以

及肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)重塑过程中有着重要的作用。实际上, 多篇文章曾报道 NMDAR 在肿瘤 TME 重塑过程中的重要作用[20]-[22], 也暗示了 NMDAR 作为肿瘤治疗靶点的巨大潜力。

5. 总结与展望

随着对肿瘤神经互作机制认识的深入, NMDAR 已成为胰腺导管腺癌 PNI 过程中的关键驱动因子。针对 NMDAR 的研究不仅仅揭示了胰腺癌 PNI 的分子机制, 更加为进一步的治理提供了新的思路。已有研究证明, 靶向 NMDAR 可以改善 TME, 对恶性肿瘤有治疗意义[23], 而其对于胰腺导管腺癌 PNI 的作用, 显示了其在 PDAC 治疗中的巨大价值。本综述系统阐述了 NMDAR 促进 PNI 的三条核心通路: 激活 Ca^{2+} 信号级联驱动糖酵解与侵袭、介导伪突触结构实现神经元-肿瘤直接对话、通过施万细胞谷氨酰胺-谷氨酸代谢环路重塑促侵袭微环境。然而, 该领域仍存在若干亟待解答的问题, 如伪突触的具体电生理特性——其是否能产生可传播的动作电位或仅介导局部 Ca^{2+} 瞬变? 突触后电活动如何偶联至转录调控网络进而影响增殖-侵袭表型转换? NMDAR 作为促进胰腺导管腺癌 PNI 的关键受体, 其机制仍然留有很大的空白待研究, 回答这些问题, 将推动针对 NMDAR 的精准干预策略从基础研究向临床转化迈进。

基金项目

内蒙古卫健委首府人才基金(2023SGGZ050); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2022MS08049); 内蒙古自治区科技计划(2022YFSH0098); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目-重点项目(NJZZ22685)。

参考文献

- [1] 吴启街, 梁晨, 虞先濬. 2025 年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2026, 36(1): 1-26.
- [2] Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J.A., Berger, D.H. and Albo, D. (2009) Perineural Invasion in Cancer. *Cancer*, **115**, 3379-3391. <https://doi.org/10.1002/cncr.24396>
- [3] Li, J., Kang, R. and Tang, D. (2021) Cellular and Molecular Mechanisms of Perineural Invasion of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Communications*, **41**, 642-660. <https://doi.org/10.1002/cac2.12188>
- [4] Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., Menniti, F.S., Vance, K.M., Ogden, K.K., et al. (2010) Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacological Reviews*, **62**, 405-496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
- [5] Narasimhan, K.K.S. and Dravid, S.M. (2026) GluN2D NMDARs: Bridging Physiology and Pathology. *Biological Psychiatry*.
- [6] Chen, Z., Song, Y., Li, P. and Gao, W. (2023) GRIN2D Knockdown Suppresses the Progression of Lung Adenocarcinoma by Regulating the E2F Signalling Pathway. *Cellular Signalling*, **107**, Article ID: 110685. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110685>
- [7] Wang, L.L., Li, J., Xue, H., et al. (2024) The Promoting Effects of Grin2d Expression in Tumorigenesis and the Aggressiveness of Esophageal Cancer. *Histology and Histopathology*, **39**, 659-670.
- [8] Liu, B., Sun, Y., Wang, W., Ren, J. and Wang, D. (2024) BHLHE40-Mediated Transcriptional Activation of GRIN2D in Gastric Cancer Is Involved in Metabolic Reprogramming. *Functional & Integrative Genomics*, **24**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1007/s10142-024-01495-9>
- [9] Sirinyildiz, F. and Unay, S. (2024) N-Methyl-D-Aspartate Receptors and Thymoquinone Induce Apoptosis and Alteration in Mitochondria in Colorectal Cancer Cells. *Medical Oncology*, **41**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02348-y>
- [10] Reiner, A. and Levitz, J. (2018) Glutamatergic Signaling in the Central Nervous System: Ionotropic and Metabotropic Receptors in Concert. *Neuron*, **98**, 1080-1098. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.018>
- [11] Li, F., He, C., Yao, H., Zhao, Y., Ye, X., Zhou, S., et al. (2023) Glutamate from Nerve Cells Promotes Perineural Invasion in Pancreatic Cancer by Regulating Tumor Glycolysis through HK2 mRNA-m6A Modification. *Pharmacological Research*, **187**, Article ID: 106555. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106555>
- [12] Li, L. and Hanahan, D. (2013) Hijacking the Neuronal NMDAR Signaling Circuit to Promote Tumor Growth and

- Invasion. *Cell*, **153**, 86-100. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.051>
- [13] Ren, L., Liu, C., Çifcibaşı, K., Ballmann, M., Rammes, G., Mota Reyes, C., *et al.* (2025) Sensory Neurons Drive Pancreatic Cancer Progression through Glutamatergic Neuron-Cancer Pseudo-synapses. *Cancer Cell*, **43**, 2241-2258.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.09.003>
- [14] Venkataramani, V., Tanev, D.I., Strahle, C., Studier-Fischer, A., Fankhauser, L., Kessler, T., *et al.* (2019) Glutamatergic Synaptic Input to Glioma Cells Drives Brain Tumour Progression. *Nature*, **573**, 532-538. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1564-x>
- [15] Venkataramani, V., Yang, Y., Schubert, M.C., Reyhan, E., Tetzlaff, S.K., Wißmann, N., *et al.* (2022) Glioblastoma Hijacks Neuronal Mechanisms for Brain Invasion. *Cell*, **185**, 2899-2917.e31. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.054>
- [16] Zeng, Q., Michael, I.P., Zhang, P., Saghafinia, S., Knott, G., Jiao, W., *et al.* (2019) Synaptic Proximity Enables NMDAR Signalling to Promote Brain Metastasis. *Nature*, **573**, 526-531. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1576-6>
- [17] Sakthivelu, V., Schmitt, A., Odenthal, F., Ndoci, K., Touet, M., Shaib, A.H., *et al.* (2025) Functional Synapses between Neurons and Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **646**, 1243-1253. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09434-9>
- [18] Cai, Z., Yao, H., Chen, J., Ahmed, A.A., Li, C., Hu, X., *et al.* (2024) Schwann Cells in Pancreatic Cancer: Unraveling Their Multifaceted Roles in Tumorigenesis and Neural Interactions. *Cancer Letters*, **587**, Article ID: 216689. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216689>
- [19] Tian, Z., Su, M., Yu, M., Huang, E., Hu, B. and Chen, Y. (2025) KRAS/ACTN4/p65-NR2A Axis Mediates Glutamine-Glutamate Metabolic Coupling between Schwann Cells and Pancreatic Cancer Promoting Perineural Invasion. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.10.030>
- [20] Chen, J., Sun, H., Wang, R., Zhang, Y., Li, W., Wang, Y., *et al.* (2025) Glutamate Promotes CCL2 Expression to Recruit Tumor-Associated Macrophages by Restraining EZH2-Mediated Histone Methylation in Hepatocellular Carcinoma. *OncoImmunology*, **14**, Article ID: 2497172. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2025.2497172>
- [21] Xia, J., Zhang, L., Zhu, W., Tu, J., Peng, X., Deng, Q., *et al.* (2025) Tumor Cell-Derived N-Acetyl-Aspartyl-Glutamate Reshapes the Tumor Microenvironment to Facilitate Breast Cancer Metastasis. *Science Bulletin*, **70**, 1126-1138. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.12.039>
- [22] He, X., Hu, Y., Zhao, Z., Lu, T., Li, Q., He, K., *et al.* (2026) GRIN3A Defines an Immunosuppressive Niche in Advanced Prostate Cancer. *Medical Oncology*, **43**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1007/s12032-026-03244-3>
- [23] Yuan, D., Hu, J., Ju, X., Putz, E.M., Zheng, S., Koda, S., *et al.* (2023) NMDAR Antagonists Suppress Tumor Progression by Regulating Tumor-Associated Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **120**, e2302126120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2302126120>