

公示内容

项目名称：乳腺癌骨转移痛的调控机制及干预策略研究

项目完成人：蒋国勤；魏金荣；胡淑芬；钱蕴珠；张海龙；徐广银；冯启艳

完成单位：苏州大学附属第二医院（核工业总医院）；苏州大学；苏州大学附属第四医院（苏州市独墅湖医院）

项目简介：

乳腺癌骨转移引发的癌性疼痛（CIBP）是临床难题，约 45% 的 CIBP 患者难以通过现行治疗方案获得有效镇痛。本研究团队历时十年，对外周背根神经节-脊髓中枢的多维度调控网络进行了系统研究，并探索了相应的干预方法，取得了如下的研究成果：

一、关键分子改变的系统发现：聚焦外周背根神经节至中枢；

项目组聚焦 CIBP 相关分子靶点，探索参与骨癌痛的神经敏化、炎症放大等多级调控网络：**1) 外周背根神经节：**首次发现 NF- κ B/p65 介导的 P2X3 受体启动子去甲基化，导致 DRG 神经元敏化和痛觉过度，研究成果发表在疼痛领域顶级期刊 PAIN 上 (Zhou Y et al., PAIN, 2015)；揭示 TET1 通过去甲基化上调 TRPV4 表达，并推动痛觉通路活化 (Xu ZH et al., Brain Sci, 2023)；发现二甲双胍通过抑制 TGF β RI-TRPV1 通路，SOCS3 通过抑制 JAK/STAT 通路 (Wei J et al., Mol Pain, 2017) 降低外周炎症反应，达到镇痛效果 (Zhou F et al., Heliyon, 2024)；**2) 脊髓与中枢免疫调节：**揭示 VDAC1 激活 TLR4-微胶质免疫反应是脊髓层面的核心致痛机制之一 (Kong X et al., Neurosci Bull, 2017)；**3) 非编码 RNA 调控：**构建 CIBP 相关 lncRNA-mRNA 调控网络，识别多种上调或下调的关键 lncRNA (Wei J et al., BBRC, 2021)。阐明 lncRNA NONRATT021203.2 通过 CXCL9 促进炎症放大，而 NONRATT014888.2 通过抑制 Npr3 加重痛觉过敏 (Sun R et al., 2020; Dou Q et al., 2023)。本项目取得了一系列首创性和原创性的研究成果，十余篇论文发表在 Pain、Neuroscience Bulletin 等学术期刊，累计被引用 150 次，其中他引 114 次，相关成果多次在国内学术会议上推广介绍。

二、深入机制研究：构建“神经—表观遗传—情绪”多层级研究体系；

在分子机制发现的基础上，建立起涵盖 DRG—中枢—情绪环的多层级机制研究体系，包过 **1) 表观遗传机制研究：**团队系统解析了 DNA 甲基化、lncRNA 调控与转录激活在骨癌

痛神经元功能重塑中的重要作用，率先提出 CIBP 为一种慢性表观遗传性神经功能紊乱；2）**中枢调节环路机制的拓展：**项目聚焦前扣带皮层（ACC），利用光遗传学、化学遗传学与在体钙成像等前沿技术，证实 ACC 脑区在 CIBP 相关情绪-痛觉共病机制中的整合调控作用（Ba F et al., 2025； Dai JH et al., *Mol Pain*, 2025）。项目完成人在该领域获国家自然科学基金面上项目 1 项，省级课题 2 项，苏州市重点项目 1 项，阐明了骨癌痛的表现调控新机制。

三、临床转化研究：探索创新干预靶点与药物递送方案；

项目在机制研究基础上，积极推动临床应用转化，初步实现了从靶点识别到药物筛选与干预系统的构建：1）**靶向干预策略探索：**基于 SOCS3、TRPV1、TRPV4、TGFβRI 等分子靶点，开展了系列药物干预实验，筛选出具有良好镇痛效果和神经保护作用的候选药物组合（如二甲双胍、TRPV 拮抗剂等）；2）**药物递送与应用开发：**构建基于骨靶向纳米递送系统的药物传输平台，有效提升局部药效和组织靶向性（Cheng X et al., 2020）。开发可植入式生物活性支架，兼具骨修复与局部缓释功能，提高骨再生率并延长疼痛缓解周期。获得国家发明专利 3 项，新型实用专利 1 项。

主要知识产权目录：

1. Futing Ba, Jinrong Wei¹, Qi-Yan Feng, Chen-Yang Yu, Meng-Xue Song, Shufen Hu, Guang-Yin Xu², Hai-Long Zhang and Guo-Qin Jiang. GluR2 overexpression in ACC glutamatergic neurons alleviates cancer-induced bone pain in rats. Ba et al. *Molecular Medicine* (2025) 31:130.
2. Xi Cheng, Jinrong Wei, Qi Ge, Danlei Xing, Xuefeng Zhou, Yunzhu Qian* &Guoqin Jiang*. The optimized drug delivery systems of treating cancer bone metastatic osteolysis with nanomaterials. *Drug Delivery*, 2020, 28(1):37-53.
3. You-lang Zhou, Guo-qin Jiang, Jin-rong Wei, Hong-hong Zhang, Wei Chen, Hong-yan Zhu, Shu-fen Hu, Xing-hong Jiang, Guang-yin Xu*. Zhou Y L, Jiang G Q, Wei J, et al. Enhanced binding capability of nuclear factor-κB with demethylated P2X3 receptor gene contributes to cancer pain in rats. *Pain*, 2015, 156(10):1892.
4. Xiang-peng Kong, Jin-rong Wei, Di-yu Wang, Xiao-ju Zhu, You-lang Zhou, Shu-sheng Wang, Guang-Yin Xu*, Guo-Qin Jiang*. Upregulation of spinal voltage-dependent anion channel 1 contributes to bone cancer pain hypersensitivity in rats. *Neuroscience Bulletin*, 2017, 33(6): 711-721.
5. Jin-rong Wei, Meng Li, Die-yu Wang, Hong-yan Zhu, Xiang-peng Kong, Shu-sheng Wang, You-Lang Zhou, Zhong Ju, Guang-Yin Xu* and Guo-Qin Jiang*. Overexpression of suppressor of cytokine signaling 3 in dorsal root ganglion attenuates cancer-induced pain in rats. *Mol Pain*. 2017;13:1744806916688901.
6. 发明专利：一种用于乳腺肿瘤的多角度活检取样装置，ZL202311847283.9, 2024-06-18, 苏州大学附属第二医院，蒋国勤；钟想；缪家树；魏金荣；王迪煜，有效；
7. 发明专利：一种载溶血磷脂酸纳米颗粒的仿生支架的制备方法，ZL202111105274.3，苏

- 州大学附属第二医院, 钱蕴珠;左伟;钱志远;陈佳鸿, 有效;
8. 发明专利: 一种用于骨再生的多功能电纺支架的制备方法, ZL202111105195.2, 2022-12-09, 苏州大学附属第二医院, 钱蕴珠、邢丹蕾、钱志远, 有效;
 9. 国际发明专利: 基于动物体通信的疼痛信号检测装置及其检测方法, 2021/08192, A61B, 苏州大学, 徐广银, 沈碧玉, 胡淑芬, 张海龙, 王健, 孙倩, 李永昌, 有效;
 10. 实用新型专利: 一种用于小鼠颅内超微注射的给药装置, ZL202221929671.2, 苏州大学, 胡淑芬, 徐广银, 位迎雪, 李永昌, 赵伟明, 吕梦丹, 有效。

代表性论文论著目录:

1. Futing Ba^{1†}, Jinrong Wei^{1†}, Qi-Yan Feng¹, Chen-Yang Yu¹, Meng-Xue Song¹, Shufen Hu², Guang-Yin Xu², Hai-Long Zhang^{3*} and Guo-Qin Jiang^{1*} GluR2 overexpression in ACC glutamatergic neurons alleviates cancer-induced bone pain in rats. *Ba et al. Molecular Medicine (2025) 31:130*.
2. Qianshu Dou, Futing Ba, Shufen Hu, Guang-Yin Xu, Jinrong Wei, Guo-Qin Jiang. LncRNA NONRATT014888.2 contributes to cancer-induced bone pain through downregulation of natriuretic peptide receptor 3 in rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 26 November 2023, 149114.
3. Jinrong Wei, Qianshu Dou, Futing Ba, Guang-yin Xu, Guo-Qin Jiang. Identification of lncRNA and mRNA expression profiles in dorsal root ganglion in rats with cancer-induced bone pain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 572:98-104.
4. Rong-Mao Sun, Jinrong Wei, Shu-Sheng Wang, Guang-Yin Xu, Guo-Qin Jiang, *Upregulation of lncRNA-NONRATT021203.2 in the dorsal root ganglion contributes to cancer-induced pain via CXCL9 in rats, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020, 524(4):983-989.
5. Xi Cheng, Jinrong Wei, Qi Ge, Danlei Xing, Xuefeng Zhou, Yunzhu Qian* & Guoqin Jiang*. The optimized drug delivery systems of treating cancer bone metastatic osteolysis with nanomaterials[J]. *Drug Delivery*, 2020, 28(1):37-53.
6. Jin-rong Wei, Meng Li, Die-yu Wang, Hong-yan Zhu, Xiang-peng Kong, Shu-sheng Wang, You-Lang Zhou, Zhong Ju, Guang-Yin Xu* and Guo-Qin Jiang*. Overexpression of suppressor of cytokine signaling 3 in dorsal root ganglion attenuates cancer-induced pain in rats. *Mol Pain*. 2017;13:1744806916688901.
7. Xiang-peng Kong, Jin-rong Wei, Di-yu Wang, Xiao-ju Zhu, You-lang Zhou, Shu-sheng Wang, Guang-Yin Xu*, Guo-Qin Jiang*. Upregulation of spinal voltage-dependent anion channel 1 contributes to bone cancer pain hypersensitivity in rats. *Neuroscience Bulletin*, 2017, 33(6): 711-721.
8. You-lang Zhou, Guo-qin Jiang, Jin-rong Wei, Hong-hong Zhang, Wei Chen, Hong-yan Zhu, Shu-fen Hu, Xing-hong Jiang, Guang-yin Xu*. Zhou Y L, Jiang G Q, Wei J, et al. Enhanced binding capability of nuclear factor- κ B with demethylated P2X3 receptor gene contributes to cancer pain in rats. *Pain*, 2015, 156(10):1892.
9. Yong-Juan Gu, He-Ya Qian, Fang Zhou, Ling Zhang, Long Chen, Yu Song, Ya-Nan Chen, Hai-Long Zhang*, Folic acid relieves bone cancer pain by downregulating P2X2/3 receptors in rats. *Brain Research* 1811 (2023) 148405.
10. Fang Zhou, He-Ya Qian, Ke Wang, Yong-Juan Gu, Pei-Lin Liu, Ling Zhang, Long Chen,

Yu Song, Ya-Nan Chen, Hai-Long Zhang*. Metformin relieves bone cancer pain by reducing TGF β RI-TRPV1 signaling in rats. Heliyon 10 (2024) e34991.

11. Zhen-Hua Xu, Zheng Niu, Yun Liu, Pei-Lin Liu, Xiao-Long Lin, Ling Zhang, Long Chen, Yu Song, Ren Sun and Hai-Long Zhang*. TET1-TRPV4 Signaling Contributes to Bone Cancer Pain in Rats. Brain Science.2023, 13, 644.

推广应用情况:

本项目以乳腺癌骨转移所致骨癌痛为研究核心，已构建包括行为学评估、电生理测定、转录组分析、分子干预验证、神经调控等多维研究平台，具备良好的推广应用基础：

一、临床前研究基础扎实，具备转化潜力

1) 项目构建了成熟稳定的乳腺癌骨痛动物模型（Walker 256），并结合行为学评估、基因干预与脑区调控技术，为临床新药研发提供可靠评价平台；

2) 研究所发现的关键致痛 lncRNA（NONRATT014888.2 等）与 GluR2 通路，为未来 RNA 干扰类药物、AAV 介导基因治疗和靶向中枢神经环路的精准干预提供靶点支撑；

3) 平台已支持多课题开展：依托该研究体系，团队已承担国家自然科学基金、省科技项目及研究生课题，具备持续科研孵化与成果扩展能力。

二、技术成果在基础研究中广泛引用和认可

1) 多篇研究论文均发表于国际主流神经科学与转化医学期刊，在癌痛机制研究与临床前动物模型构建领域产生广泛影响；

2) 构建的 lncRNA-mRNA 共表达网络与 GluR2 介导的 ACC 兴奋机制，为国内外多个研究团队提供了研究框架与靶点参考。

3) 项目成果有望服务于抗癌痛药物靶点筛选与动物实验验证体系建设，适用于制药企业进行机制验证与候选药物评价。