浙江理工大学学报,第55卷,第4期,2026年7月
Journal of Zhejiang Sci-Tech University
DOI:10.3969/j.issn.1673-3851(n).2026.04.016

阿瑞匹坦在恶性肿瘤治疗中的研究进展

饶　梦,李王丹,刘晨光
(浙江理工大学生命科学与医药学院,杭州 310018)

摘　要:阿瑞匹坦作为神经激肽受体-1(Neurokinin 1 receptor, NK-1R)的高选择性拮抗剂,目前已在临床广泛应用于预防化疗所致恶心呕吐。近年来研究发现,NK-1R及其内源性配体P物质(Substance P, SP)在多种恶性肿瘤中异常表达与活化,参与调控细胞增殖、凋亡、侵袭及转移等关键生物学过程。阿瑞匹坦除了传统的止吐应用外,其在抗肿瘤领域的潜在价值正日益受到关注。总结SP/NK-1R信号通路在肿瘤发生发展中的核心作用,归纳了阿瑞匹坦在肺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、乳腺癌及甲状腺癌等多种实体瘤中,通过调控PI3K/AKT/mTOR与MAPK/ERK等关键通路,发挥抑制肿瘤增殖、诱导细胞死亡及阻滞转移的相关分子机制。该综述聚焦阿瑞匹坦在"老药新用"策略下由止吐适应证向肿瘤治疗领域拓展过程中的现存挑战与未来研究方向,重点解析其实现抗肿瘤效应的关键转化路径,旨在为后续临床开发及作用机制研究提供理论支撑与创新视角。

关键词:阿瑞匹坦;NK-1R;P物质;恶性肿瘤;靶向治疗
中图分类号:R730.53　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1673-3851(2026)07-0537-12
引文格式:饶梦,李王丹,刘晨光. 阿瑞匹坦在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2026,55(4):537-548.
Reference Format: RAO Meng, LI Wangdan, LIU Chenguang. Research progress on aprepitant in the treatment of malignant tumors[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University,2026,55(4):537-548.

Research progress on aprepitant in the treatment of malignant tumors

RAO Meng, LI Wangdan, LIU Chenguang
(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Aprepitant is a highly selective neurokinin 1 receptor (NK-1R) antagonist. It is widely used in clinical practice to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. Recent studies have found that NK-1R and its endogenous ligand, substance P (SP), are abnormally expressed and activated in many malignant tumors. They participate in key biological processes such as cell proliferation, apoptosis, invasion, and metastasis. Based on this, the potential value of aprepitant in the field of oncology, beyond its traditional antiemetic use, is gaining increasing attention. This review systematically explained the central role of the SP/NK-1R signaling pathway in tumor development and progression. It summarized the molecular mechanisms by which aprepitant inhibits tumor growth, induces cell death, and blocks metastasis in various solid tumors including lung, colorectal, liver, gastric, esophageal, breast, and thyroid cancers. The drug primarily acts by interfering with key pathways such as PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK. This review focuses on the existing challenges and future research directions in the expansion of aprepitant from antiemetic therapy to oncology treatment, with an emphasis on elucidating the key translational pathways underlying its antitumor effects, aiming to provide theoretical support and innovative perspectives for subsequent clinical development and mechanistic studies.

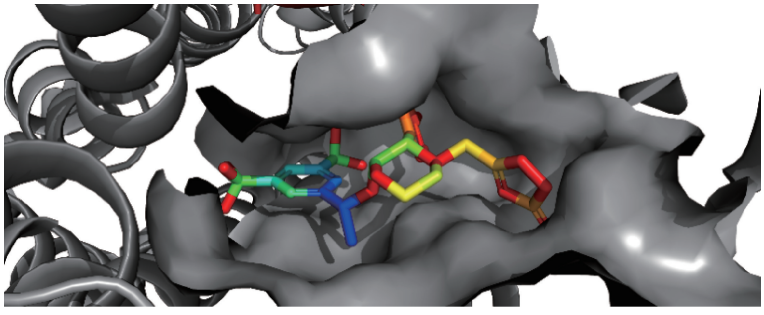
Key words: aprepitant; NK-1R; substance P; malignant tumors; targeted therapy

收稿日期:2026-02-20　　网络出版日期:2026-05-08
基金项目:浙江理工大学科研启动项目(21042289-Y)
作者简介:饶　梦(2000—　),女,安徽池州人,硕士研究生,主要从事抗肿瘤药物方面的研究。
通信作者:刘晨光,E-mail:cgliu@zstu.edu.cn

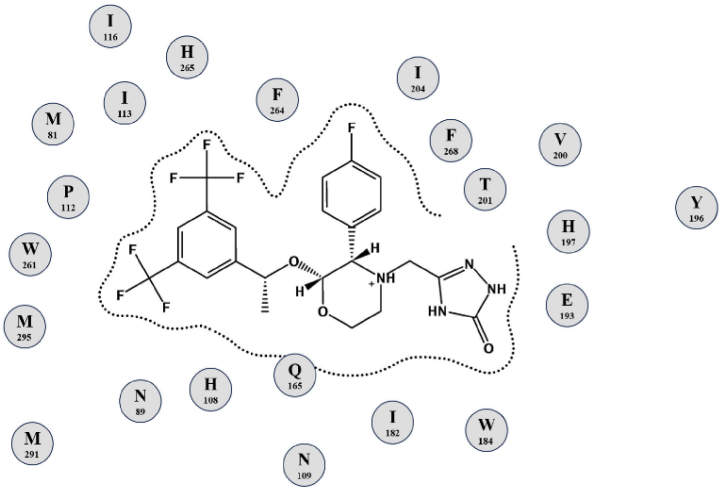
0 引 言

恶性肿瘤目前仍是全球公共卫生面临的重大挑战,其发病率和致死率持续居高不下,给社会带来沉重的疾病与经济负担[1]。因此,充分挖掘现有药物的抗肿瘤潜力并拓展其临床应用,对改善恶性肿瘤患者的疗效与预后,具有重要的科学价值与临床转化意义。

阿瑞匹坦是一种对神经激肽-1 受体(Neurokinin 1 receptor, NK-1R)具高度选择性的拮抗剂,2003 年获美国食品药品监督管理局批准上市,成为首个用于预防化疗所致恶心呕吐(Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)的 NK-1R 拮抗剂[2]。阿瑞匹坦的作用机制基于与 NK-1R 的特异性结合,其吗啉环定位于 NK-1R 的 F268 与 Q165 残基之间,并与 I182 形成相互作用,负责锚定与基础结合;且 NK-1R 上 H197、V200、T201、I204 和 H265 等残基共同构成一个亲脂性结合口袋,不仅增强了阿瑞匹坦的亲和力,更是阿瑞匹坦诱导受体构象锁定、实现长效不可逆拮抗的关键结构基础(见图 1)[3]。目前,阿瑞匹坦药物已被纳入标准三联止吐方案,与 5-羟色胺 3 受体(5-Hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT_3R)拮抗剂与地塞米松(Dexamethasone, DEX)联合应用于临床止吐治疗[4]。



(a) 阿瑞匹坦与NK-1R蛋白结合口袋的整体构象



(b) NK-1R结合口袋中与阿瑞匹坦发生相互作用的关键氨基酸残基

图 1 阿瑞匹坦在 NK-1R 的结合位点[3]

随着对 NK-1R 生物学功能研究的深入,阿瑞匹坦的潜在治疗价值已突破其传统止吐的应用范畴。研究发现,该药物在抗肿瘤领域展现出多种机制介导的显著活性,涉及抑制肿瘤转移、抗血管生成、诱导免疫原性细胞死亡及氧化还原调节等途径[5-7],并且阿瑞匹坦在镇痛、抗炎等方面对于肿瘤治疗亦具有潜在应用价值[8-9]。这些非肿瘤领域的药理效应可通过改善肿瘤微环境中的炎症与疼痛状态,间接增强抗肿瘤治疗的整体获益,进一步拓展了其临床转化潜力。

神经激肽是一类广泛分布于神经系统、免疫系统、心血管系统、肌肉组织、结缔组织和体液中的神经肽类物质[10]。其中,P 物质(Substance P, SP)与 NK-1R 所构成的信号系统,在多种人类疾病的病理生理过程中扮演重要角色。该系统不仅参与调控恶心呕吐、抑郁、焦虑和瘙痒等生理与病理反应,还在肿瘤的发生、发展、侵袭与转移中发挥关键作用[11-13]。本文系统综述了阿瑞匹坦通过靶向阻断 NK-1R 调控下游分子通路,在细胞水平抑制肿瘤细

胞增殖、迁移和侵袭能力的核心机制,并梳理了其在多种实体瘤治疗中的研究进展,旨在阐明该药物的学术价值与临床转化意义。本综述首先揭示了 SP/NK-1R 信号轴作为潜在抗肿瘤靶点的科学内涵,阐明了阿瑞匹坦通过诱导凋亡、抑制侵袭及调节肿瘤微环境等多重机制发挥抗肿瘤作用的共性规律;其次,阿瑞匹坦作为已上市的经典止吐药物,将其应用范围延伸至肿瘤治疗领域,有助于规避从头开发新药的高昂成本;最后,探索阿瑞匹坦与化疗、靶向治疗及免疫治疗的联合应用模式,为实现协同增效、逆转耐药及优化肿瘤综合治疗策略提供新的思路。基于上述分析,深入总结阿瑞匹坦在肿瘤治疗领域的研究现状与进展,对于推动其临床转化、筛选潜在获益人群以及提升肿瘤患者的整体疗效具有重要的前瞻性意义,为未来提升治疗效果提供了新的策略方向。

1　SP/NK-1R 作用机制

NK-1R 属于 G 蛋白偶联受体超家族(G protein-coupled receptor, GPCR),与内源性配体 SP 结合后,可激活多条下游信号通路,调控肿瘤细胞的增殖与存活[14],具体而言:a)受体激活磷脂酶 C(Phospholipase C, PLC),催化磷脂酰肌醇二磷酸(Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)水解生成三磷酸肌醇(Inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)和甘油二酯(Diacylglycerol, DAG)。其中,IP3 诱导细胞内钙离子释放,DAG 则激活蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC),二者协同调控细胞增殖与存活信号[9-10]。b)NK-1R 亦可激活腺苷酸环化酶(Adenylyl cyclase, AC),促使细胞内环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平升高,激活蛋白激酶 A(Protein kinase A, PKA),干扰基因转录(见图 2)[15]。值得补充的是,肿瘤细胞能够持续激活 SP/NK-1R 通路,促进细胞增殖、抑制凋亡、增强侵袭能力、诱导上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)并促进血管生成,驱动肿瘤恶性进展[10-11]。

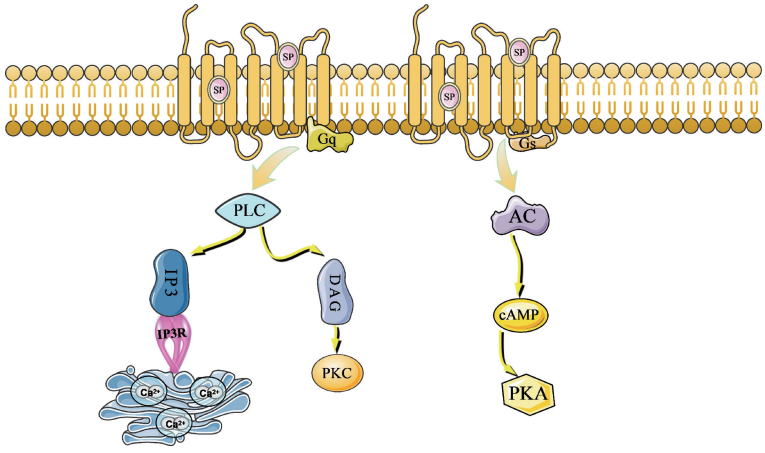


图 2　SP/NK-1R 信号通路示意图[15]

2　阿瑞匹坦在恶性肿瘤治疗中的止吐作用研究进展

目前,化疗仍然是肿瘤治疗的主要方式之一[16]。在临床实践中,CINV 导致患者营养状况恶化、治疗依从性下降及生活质量降低,限制了其整体的抗肿瘤疗效[17],说明 CINV 的规范化防治应当成为癌症全程管理体系中的重要组成部分。临床用于预防 CINV 的药物主要有 NK-1R 拮抗剂、皮质类固醇、抗组胺药、抗胆碱剂、5-HT_3R 拮抗剂和多巴胺 D2 受体(Dopamine D2 receptor, D2R)拮抗剂(见表 1),分别作用于 NK-1R、糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)、组胺 H1 受体(Histamine H1 receptor, H1R)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体(Muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)、D2R 与 5-HT_3R 靶点[18]。多项临床研究已证实,以阿瑞匹坦为核心的联合止吐方案在多种临床情境中具有良好的疗效,该类药物通过联合 5-HT_3R 拮抗剂及皮质类固醇等具有不同作用机制的止吐药物,可有效预防妇科腹腔镜手术及大剂量化疗联合自体干细胞移植等所致恶心呕吐的发生[19-20]。此外,该联合方案在延迟性 CINV 的临床管理中也展示出确切的应用价值,可有效减轻化疗后 24 h 的呕吐风险[21]。

延迟性 CINV 的确切致病机制尚未完全阐明,但现有研究表明,NK-1R 所介导的信号通路在该过程中发挥了关键性作用[28]。Higa 等[29]通过分析接受高致吐风险化疗患者的血清样本发现,SP 的释放呈现时间依赖性特征,在顺铂剂量≥75 mg/m^2 的

患者中,血清 SP 浓度在化疗后 24 h 内未见明显波动,但在 24 h 后显著升高,其变化模式与延迟性呕吐的发生高度一致,且与急性期 SP 水平变化存在极显著差异,这为 SP 介导延迟性 CINV 而非急性呕吐提供了直接的生化证据。3 项大型Ⅲ期随机双盲对照研究一致显示,在顺铂(≥70 mg/m^2)为基础化疗的患者中,阿瑞匹坦联合 5-HT$_3$R 拮抗剂及 DEX 的方案,其延迟期(24～120 h)完全缓解率显著优于标准双药联合方案,052 研究中 2 组分别为 75.0%和 56.0%,054 研究中为 67.7%和 46.8%;后续的多周期扩展研究发现,阿瑞匹坦的疗效可持续维持至第 6 周期化疗,说明了其未出现快速耐受现象[29-30]。综上所述,SP/NK-1R 被认为是延迟性 CINV 的核心机制之一,阿瑞匹坦通过靶向该通路,在强化延迟期呕吐控制、维持多周期疗效及改善生活质量方面均具有确切的临床优势。

表 1 常见止吐药分类

止吐药物类别	代表药物	作用机制
NK-1R 拮抗剂	阿瑞匹坦、福沙匹坦	竞争性地与 NK-1R 结合,阻断 SP 与其受体结合[22]
皮质类固醇	地塞米松	激活其内的 GR[23]
抗组胺药	苯海拉明	阻断 H1R[24]
抗胆碱剂	东莨菪碱	竞争性拮抗 mAChR[25]
5-HT$_3$R 拮抗剂	昂丹司琼	阻断外周和中枢的 5-HT$_3$R,抑制迷走传入神经兴奋[26]
D2R 拮抗剂	甲氧氯普胺	竞争性阻断 D2R[27]

阿瑞匹坦作为首款上市的 NK-1R 拮抗剂,已被纳入临床肿瘤治疗相关止吐方案的核心药物。一项纳入 150 例初治肺癌患者的临床研究表明,在顺铂化疗患者中,将阿瑞匹坦用药时间从标准方案延长至 6 d,可使无恶心呕吐天数平均延长 21 d[31],表明阿瑞匹坦在 CINV 控制方面具有显著作用。在帕洛诺司琼(Palonosetron)与 DEX 二联方案基础上加用阿瑞匹坦的三联方案,显著提高了接受奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA)+亚叶酸钙(Calcium folinate, CF)+5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)或伊立替康(Irinotecan, IRIN)+CF+5-FU 方案化疗的高危胃肠道癌症女性患者的总体完全缓解率,从 66.7%提升至 87.0%,且在急性期与延迟期 CINV 中表现出一致的改善效果[32]。在三联基础上,研究还考察了四联止吐方案在临床实践中的疗效。一项由日本 15 家医疗机构开展、纳入 500 例女性患者的研究表明,四联方案的完全缓解率达到 58.1%,显著高于三联方案的 35.5%[33]。上述结果证实了阿瑞匹坦在联合止吐策略中的核心地位,并为优化 CINV 临床管理方案提供了依据。

3 阿瑞匹坦在恶性肿瘤治疗中的治疗潜力

中国国家癌症中心 2022 年统计数据显示,全国新发癌症病例约 482.47 万例,死亡病例 257.42 万例,约占全球癌症死亡总数的 1/3。肺癌位居中国发病率首位(占新发病例 22.09%),其次分别为结直肠癌(10.72%)、甲状腺癌(9.66%)与肝癌(7.62%)(见图 3)[34]。面对高发癌种带来的严峻临床挑战,探索新型干预策略具有重要现实意义。值得关注的是,阿瑞匹坦在上述多癌种的临床前研究中已展现出潜在抗肿瘤效应,这一发现为其临床适应证的拓展及转化医学研究提供了重要依据。

3.1 阿瑞匹坦与肺癌

肺癌长期居于全球恶性肿瘤发病率与致死率的首位[35],约占所有新发恶性肿瘤病例的 12.4%,每年死亡病例约 180 万例,占恶性肿瘤相关死亡的 18.7%。过去 10 余年间,针对表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶/C-ros 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶重排等驱动基因的分子靶向药物与免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)等新型治疗手段的应用,显著改善了晚期肺癌患者的生存预后[36]。肺癌治疗过程中获得性耐药的出现,往往成为制约疗效持续性的关键瓶颈,深入解析肺癌演进过程中关键分子通路的调控机制,已成为揭示耐药本质、探索新型治疗策略的重要着力点[37]。研究发现,相较于正常细胞,肺癌细胞中 NK-1R 的表达水平显著上调,为正常水平的 30～60 倍,提示该受体可能在肺癌发生发展中发挥关键作用[38]。

阿瑞匹坦通过竞争性拮抗 SP 与 NK-1R 的结合,诱导该受体功能缺失;NK-1R 功能缺失不仅可抑制肺泡上皮细胞的凋亡进程,还可延缓 DNA 损伤修复,提示其可能通过多重途径影响细胞命运决定[38]。从分子层面分析,该受体阻断后,通过干扰核受体亚家族 4 A 组成员 1 在胞内定位,调节 B 细胞淋巴瘤因子 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋

白表达水平,参与调控非半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(Cysteine-aspartic acid protease, Caspase)依赖的凋亡途径[38-39]。此外,阿瑞匹坦还可以下调 EGFR 的磷酸化水平,抑制细胞外信号调节激酶 1/2(Extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)与蛋白激酶 B(Protein kinase B, AKT)信号通路,抑制肺癌细胞的增殖与克隆形成能力,并减弱其迁移及 EMT 表型[40]。

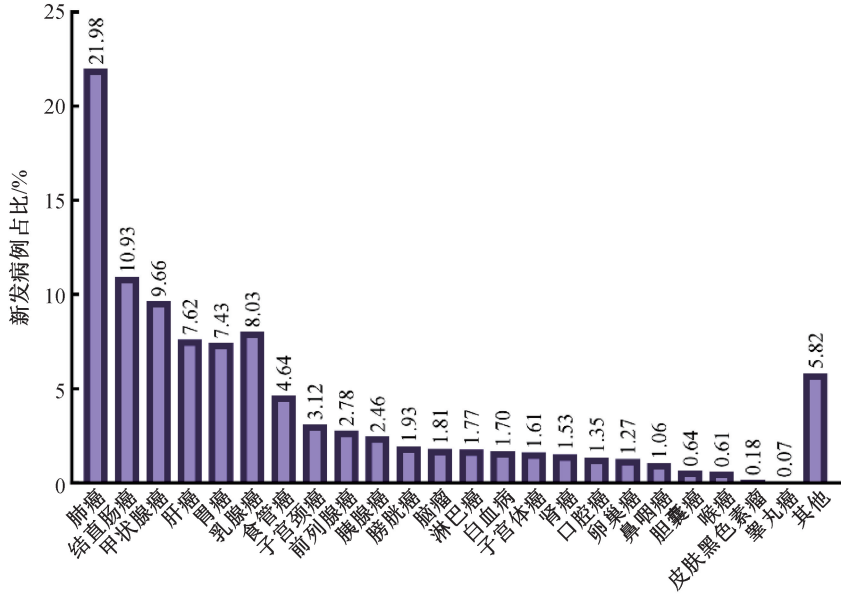


图 3　2022 年中国癌症新发病例占比

阿瑞匹坦在肺癌治疗领域的应用探索日益受到关注。一项来自塞尔维亚的临床报告以非小细胞肺癌鳞状细胞癌患者为研究对象,在放疗基础上联合应用阿瑞匹坦,观察到肿瘤体积持续缩小,且治疗期间患者未出现明显不良反应,表明该药可能具有独立的抗肿瘤活性[41]。与此同时,中国一项注册号为 ChiCTR2400094847 的临床试验正在开展,旨在评估阿瑞匹坦联合化疗及免疫治疗在晚期非小细胞肺癌中的疗效与安全性。上述临床证据尽管尚处初步阶段,但为阿瑞匹坦在非小细胞肺癌中的抗肿瘤作用提供了重要线索,也为其作为辅助治疗策略的可行性奠定了基础。

综上所述,阿瑞匹坦在肺癌细胞中通过竞争性阻断 SP/NK-1R 信号轴,发挥多层面的抗肿瘤效应。值得注意的是,NK-1R 功能的缺失在抑制凋亡的同时还伴随 DNA 损伤修复的延缓,暗示该受体在维持肺癌细胞基因组稳定性方面亦具有潜在作用,这一双重效应值得深入探究。未来的研究或许可以探索阿瑞匹坦与 DNA 损伤类药物联合应用时可能产生的协同效应,为其在肺癌综合治疗中的精准定位提供更为坚实的理论依据。

3.2　阿瑞匹坦与结直肠癌

结直肠癌的发生与发展是一个涉及多重因素交互作用的复杂病理过程,通常与慢性炎症微环境、能量代谢重编程及肠道微生态失衡等密切相关[42]。目前,临床干预主要依赖于手术切除与以氟尿嘧啶类为基础的全身化疗方案,包括一线药物 FOLFOX(OXA+CF+5-FU)、二线药物 FOLFIRI(IRIN+CF+5-FU)及 CapOX(卡培他滨+OXA)等。上述细胞毒性药物对肿瘤细胞的选择性有限,且全身毒副作用显著,使得临床获益率与长期疗效均面临明显制约[43],从分子层面探寻更为特异性的干预靶点成为研究的重要方向。

结直肠癌的发生通常归因于经典 Wnt 信号通路的异常激活,其中,β-连环蛋白(β-catenin)的磷酸化修饰与降解是调控该通路活性的关键节点[44-45]。近年来研究发现,SP/NK-1R 系统可能通过调控上述信号轴发挥促癌效应,其活化可有效介导 Wnt 信号的级联反应,参与肿瘤的发生与演进[46-47],这为理解结直肠癌的分子病理机制及探索潜在治疗策略提供新的视角。

阿瑞匹坦通过阻断 SP/NK-1R 信号轴,实现对结直肠癌细胞中经典 Wnt 信号通路的抑制,但该作用并非依赖促进 β-catenin 降解,而是将其滞留于细胞核外,降低 T-细胞因子/β-catenin 转录活性,抑制下游靶基因的表达[48]。Golestaneh 等[49]发现,Wnt 下游效应分子基质金属蛋白酶-2(Matrix metallopeptidase 2, MMP-2)与基质金属蛋白酶-9

(Matrix metalloproteinase 9, MMP-9)在阿瑞匹坦处理后亦显著下调,抑制肿瘤细胞迁移能力,这一机制为理解阿瑞匹坦在结直肠癌中的潜在抗肿瘤作用提供了新的分子依据。

阿瑞匹坦还能够诱导结直肠癌细胞凋亡。一方面,阿瑞匹坦能诱发内质网应激,促使钙离子释放,抑制 ERK-c-Myc 存活信号,并通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶通路上调促凋亡蛋白 C/EBP 同源蛋白的表达,协同促进凋亡进程[46]。另一方面,阿瑞匹坦可抑制 PI3K/AKT 信号通路,降低核因子-κB(Nuclear factor κB, NF-κB)及其下游抗凋亡靶基因的转录水平[50]。此外,阿瑞匹坦还能激活 Caspase-7,诱导聚腺苷二磷酸核糖聚合酶切割,并引发 G2/M 期细胞周期阻滞[48]。上述多靶点机制共同表明了阿瑞匹坦在结直肠癌中的潜在抗肿瘤价值,为其作为靶向治疗药物的进一步开发提供了理论依据。

阿瑞匹坦与其他抗结直肠癌药物联用,能够在增强疗效的同时,降低化疗药物的毒性,改善治疗效果。Alalikhan 等发现[51],阿瑞匹坦可与 5-FU 联合应用产生协同抗肿瘤效应,不仅显著增强对细胞活力的抑制及促凋亡作用,还可调控凋亡与周期相关基因的表达;两者联用在结直肠癌体外和体内模型中协同抑制癌细胞活力、诱导凋亡、上调促凋亡基因 *Bcl-2* 相关 X 蛋白(*Bcl-2* associated X protein, BAX)、p53(Tumor protein p53, p53)和下调抗凋亡基因 *Bcl-2*,在荷瘤小鼠中联合治疗组较单药组更显著地抑制肿瘤生长并延长生存期。未来可进一步探索阿瑞匹坦与 OXA、IRIN 等其他结直肠癌一线化疗药等联合应用,以期通过多通路协同抑制肿瘤增殖与转移,在增强疗效的同时降低化疗相关毒性,为结直肠癌患者提供更优的综合治疗策略。

3.3 阿瑞匹坦与肝癌

肝癌是一种高度恶性的肿瘤,具有进展迅速、预后差等特点,发生发展的分子机制尚未完全阐明[52]。流行病学数据显示,英国肝癌患者确诊后一年生存率仅约 20%[53],当前中国肝癌的治疗策略遵循以手术为基础、综合治疗为辅助的总体原则[54]。在系统治疗领域,肝癌已由既往的靶向治疗阶段迈入靶向治疗与免疫治疗联合应用的时代。新版指南进一步明确了系统抗肿瘤治疗方案的遴选原则。其中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物与甲磺酸阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗被优先推荐为肝癌的一线治疗方案[55]。临床样本分析显示,肝癌患者肿瘤组织中 NK-1R 呈强阳性表达,显著高于对照组[56],关于阿瑞匹坦在肝癌领域的研究仍相对较少,但已初步展现出一定抗肿瘤潜力。

阿瑞匹坦能够同时抑制 RAS/MAPK/ERK 通路中 ERK 的磷酸化水平及 PI3K/AKT/mTOR 通路中 AKT 的活性,干预肿瘤细胞的增殖与存活信号传导[56];同时,阿瑞匹坦对肿瘤微环境的调控作用亦值得关注。肿瘤相关外周神经分泌的 SP 可诱导肝星状细胞向癌相关成纤维细胞转化,后者在促进肝癌细胞耐药与转移中发挥关键作用。阿瑞匹坦通过阻断 SP/NK-1R 信号轴,可有效抑制肝星状细胞的活化过程,干预微环境重塑这一促癌机制[57]。

基于上述多环节调控特性,阿瑞匹坦在联合用药策略中展现出协同增效潜力。研究发现,阿瑞匹坦与索拉非尼联用时,二者可协同抑制血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,并显著下调 MMP-9 水平,增强抗血管生成及抗转移作用[56];与姜黄素联用时,通过阻断肝星状细胞活化与诱导肿瘤细胞凋亡形成机制互补[57]。总体而言,阿瑞匹坦在肝癌治疗中展现出从肿瘤细胞内在信号通路到微环境互作网络的多环节调控能力,其与索拉非尼、姜黄素等药物联用所产生的协同效应,为构建新型联合治疗策略提供了有价值的切入点。Purcell 等[58]在肝母细胞瘤的研究中发现,经典 Wnt 信号通路与 PI3K/AKT/mTOR 信号轴的失调是关键驱动因素[58]。阿瑞匹坦通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号轴,降低下游信号分子 P70 核糖体蛋白 S6 激酶与真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1/2 磷酸化水平,遏制蛋白质合成与细胞生长;同时,阿瑞匹坦还能够抑制经典 Wnt 通路,减少核内 β-Catenin 积累及含富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5、轴蛋白 2 等靶基因表达[47]。

综上所述,阿瑞匹坦在肝癌领域的研究尚处于起步阶段,但现有证据已初步揭示其作为 NK-1R 拮抗剂在肝脏肿瘤中的抗肿瘤潜力。未来应该着力探索其与靶向药物、ICIs 或化疗的联合应用前景,以期在“老药新用”理念指导下,为肝癌这一高度异质性肿瘤的治疗开辟新的策略方向。

3.4 阿瑞匹坦与胃癌

胃癌位居全球恶性肿瘤发病率第 5 位,其较高的致死率使其成为重大的公共卫生挑战。该病的发生涉及多因素的复杂相互作用,而其临床治疗因缺乏可靶向的驱动基因突变与显著的肿瘤异质性而面

临诸多局限[59]。随着分子生物学进展,胃癌的治疗也取得了进步,人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)等生物标志物指导的个体化治疗已广泛应用于临床治疗[60]。治疗模式也从单一手术演变为以手术为核心,融合化疗、放疗、靶向治疗与免疫治疗的多学科综合治疗模式[60]。值得注意的是,ICIs 在晚期胃癌的治疗中占据日益重要的地位,在一线与二线治疗中的应用比例已分别达到 16.17%与 23.28%,标志着治疗范式的进一步革新[61]。

现有研究表明,NK-1R 具备作为胃肠道肿瘤潜在治疗靶点的理论价值与转化潜力。在胃部病变中,SP/NK-1R 信号系统与多种病理过程密切相关[62]。例如,胆碱能神经功能亢进参与应激性溃疡的形成,胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发生则伴随 SP 局部表达水平的升高,说明该信号通路可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用[63]。

鉴于 SP/NK-1R 信号通路在促进胃癌细胞增殖、抑制凋亡以及重塑肿瘤微环境中的关键作用,目前已获批用于临床止吐治疗的高选择性 NK-1R 拮抗剂阿瑞匹坦,被认为具备潜在抗胃癌活性。这一推测来源于同类拮抗剂 L-732,138 的研究证据,该拮抗剂可通过诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用[62]。基于机制相似性,阿瑞匹坦可能通过阻断致癌信号通路直接诱导肿瘤细胞凋亡,为其与化疗或免疫治疗的联合应用提供理论支撑。需要指出的是,上述抗胃癌潜力目前仍主要基于机制推断,尚缺乏直接的临床前及临床研究数据支撑,其确切疗效、适用人群及最优治疗策略均有待系统评估。由此看来,阿瑞匹坦在胃癌中的药物再利用价值,正成为值得深入探索的研究方向。

3.5　阿瑞匹坦与食管癌

食管癌主要包括食管鳞状细胞癌与食管腺癌 2 种组织学亚型,但具体分子机制及通路间交互作用尚未完全阐明[64]。目前,手术切除仍是食管癌根治性治疗的核心手段,但该病起病隐匿,早期缺乏特异性临床表现,致使多数患者确诊时已处于晚期阶段,错失单纯手术根治的机会。在此背景下,随着分子靶向治疗与免疫治疗的迅速发展,全身性药物治疗在控制肿瘤进展及改善患者预后中的作用日益凸显[65]。

近年来研究发现,NK-1R 在食管癌发生发展中扮演重要角色,NK-1R 高表达与肿瘤大小、肿瘤浸润深度及神经侵犯显著相关,在肿瘤直径大于 5 cm、浸润深度达 T3+T4 期以及存在神经侵犯的患者中,NK-1R 高表达的比例高达 83.3%[66]。内源性配体 SP 可通过调节细胞内钙离子浓度,促进食管鳞状细胞癌细胞的生长、侵袭与迁移[67]。除此之外,SP 还通过激活 NK-1 R/发状分裂相关增强子 1 信号轴,驱动食管鳞状细胞癌细胞增殖[66]。

针对 SP/NK-1R 信号轴在肿瘤发生发展中的促癌效应,阿瑞匹坦作为 NK-1R 的特异性拮抗剂,通过阻断该信号轴展现出抗肿瘤活性。阿瑞匹坦可通过下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,有效抑制肿瘤细胞增殖;该药物还能降低 MMP-9 的表达水平,削弱食管癌细胞的迁移与侵袭能力[68]。此外,阿瑞匹坦通过激活 Caspase-8 和 Caspase-9 依赖的级联反应,不依赖 p53 通路或活性氧(Reactive oxygen species, ROS)水平,诱导细胞周期 G2/M 期阻滞,有效触发肿瘤细胞凋亡,阿瑞匹坦同样可抑制 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路,下调抗凋亡 NF-κB 靶基因的表达[69]。上述发现表明,阿瑞匹坦作为 NK-1R 特异性拮抗剂,在食管鳞状细胞癌中通过干预该受体下游多重信号网络而发挥抗肿瘤作用的分子机制,为其后续深入研究及潜在临床转化奠定了理论基础。

3.6　阿瑞匹坦与甲状腺癌

甲状腺癌是发病率最高的内分泌系统恶性肿瘤,自 20 世纪 80 年代以来,其全球发病率呈现持续上升趋势[70]。手术切除可使多数甲状腺癌患者达到临床治愈,仍有部分病例在病程中发生进展,最终进入晚期阶段。针对晚期甲状腺癌,其治疗策略已由传统的放射性碘治疗逐步转向基于分子变异检测的个体化靶向治疗模式[71]。

早期研究曾报道一例甲状腺髓样癌患者外周血中 SP 水平升高[72]。随后的研究中,27 例甲状腺髓样癌病例中仅 1 例检测到 SP 表达,另一项包含 12 例样本的研究则在其中 10 例中检测到 NK-1R 的表达[73-74]。上述早期检测结果的差异可能与当时技术手段的局限性有关。近年来一项纳入 31 名健康志愿者与 31 名甲状腺癌患者的病例对照研究显示,肿瘤组血浆 SP 水平显著高于对照组,且癌组织中 NK-1R 表达强度明显强于癌旁正常组织[75];在乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌等多种类型甲状腺癌及其转移灶均存在 SP 与 NK-1R 的过表达[76]。

甲状腺癌具有早期侵袭周围结构及快速远处转移的临床特点,其治疗策略需兼顾抑制局部进展与预防远处播散,这可能与甲状腺癌细胞合成、释放 SP 的能力密切相关,后者通过自分泌、旁分泌、胞内

分泌及神经内分泌等多种方式参与肿瘤负荷的调控[76]。阿瑞匹坦通过作用于 NK-1R,下调 VEGF 的生成,抑制肿瘤血管新生,阻断营养供应,并有效阻断 SP 激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路(如 ERK1/2),抑制肿瘤细胞增殖;同时,经由 Rho-Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶信号通路调节细胞骨架,减弱肿瘤细胞的迁移、侵袭与膜泡形成能力,抑制肿瘤进展与转移的过程[77]。上述研究表明,阿瑞匹坦通过抑制肿瘤血管生成与阻断肿瘤细胞迁移等多重途径发挥抗甲状腺癌效应。

目前阿瑞匹坦在甲状腺癌领域的研究仍十分有限,其确切作用机制、体内疗效及临床转化潜力尚有待进一步系统验证与深入探究。未来研究应重点关注 NK-1R 在不同病理类型甲状腺癌中的功能性差异与阿瑞匹坦在预防甲状腺癌转移和克服耐药等方面的潜在价值,为该药物最终向临床转化奠定坚实的理论依据。

3.7 阿瑞匹坦与乳腺癌

乳腺癌是美国女性中第二大常见恶性肿瘤,2023 年估计有 43170 名女性死于该病[78]。癌细胞从原发病灶扩散到远端器官是导致乳腺癌高致死率的主要因素之一[79]。临床研究发现,对比 139 例乳腺癌患者与 92 名健康对照者,病例组血清 SP 水平显著高于对照组[80];NK-1R 在乳腺癌细胞中呈细胞质阳性表达,且在低分化乳腺癌中呈强阳性[81]。

SP/NK-1R 信号轴在乳腺癌进展中的重要作用,体现在其对 HER2 的调控层面。临床病理分析显示,NK-1R 阳性表达与 HER2 状态及肿瘤高增殖指数密切相关,表明其可能参与 HER2 介导的信号传导并反映肿瘤增殖活性[81]。SP 自分泌信号所致的持续性 HER2 激活可能进一步驱动乳腺癌恶性进展及耐药性的产生[80],并且 SP 还通过肉瘤激酶及基质金属蛋白酶依赖的机制反式激活 EGFR 及 HER2 等酪氨酸激酶受体,增强乳腺癌的侵袭性[82]。因此,阿瑞匹坦有望通过拮抗 SP/NK-1R 系统调控 HER2 及其下游通路,但其确切效应尚需更多研究加以验证。

除影响 HER2 信号外,阿瑞匹坦还可通过干预 NK-1R 下游多重信号网络发挥抗乳腺癌效应,减弱转化生长因子-β(Transforming growth factor-β, TGF-β)介导的促增殖作用[83]。*p53* 基因下调可促进巨噬细胞分泌白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)并激活 Wnt/β-catenin 通路,驱动肿瘤发生[84]。

综上所述,阿瑞匹坦通过拮抗 NK-1R,间接调控乳腺癌进展密切相关的信号网络,发挥抑制肿瘤发展的作用。目前相关研究仍较为分散,且缺乏系统性的机制解析及体内外功能验证,特别是阿瑞匹坦在 HER2 阳性及三阴性等不同分子分型乳腺癌中的差异化效应等内容均有待进一步深入探究。期望未来研究能够系统阐明 NK-1R 在乳腺癌信号网络中的功能性定位,为阿瑞匹坦在乳腺癌精准治疗中的合理应用提供更为坚实的理论依据。

4 讨 论

近年来,阿瑞匹坦在肿瘤治疗领域的研究已从其传统的止吐适应证拓展至直接抗肿瘤作用的探索,这主要源于对 SP/NK-1R 轴在肿瘤生物学中关键作用的深入认识。大量证据表明,NK-1R 在多种实体瘤细胞中呈现显著高表达,其被内源性配体 SP 激活后,可触发多条促癌信号通路,包括促进细胞增殖的 MAPK/ERK 通路与介导抗凋亡效应的 PI3K/AKT/mTOR 级联反应[56,68,85]。作为高选择性 NK-1R 拮抗剂,阿瑞匹坦的抗肿瘤作用并非通过单一机制实现,而是通过阻断上述由 SP 介导的多重病理过程,从抑制细胞增殖、诱导凋亡、减少迁移到逆转促血管生成等多个维度发挥综合效应。具体而言,阿瑞匹坦通过干预 MAPK/ERK 通路阻滞肿瘤细胞增殖信号,通过调控 PI3K/AKT/mTOR 级联反应解除抗凋亡屏障,通过阻断 SP 诱导的上皮-间质转化过程削弱肿瘤细胞的侵袭与迁移潜能,同时通过下调肿瘤微环境中 VEGF 的表达限制新生血管生成,上述机制协同作用,从多个层面共同抑制肿瘤的侵袭与转移(见图 4)。

阿瑞匹坦在临床前模型中展现出广谱的抗肿瘤活性,但其从“止吐剂”向“抗肿瘤药物”的角色转变仍面临关键的转化医学挑战。目前认为,实现有效的抗肿瘤效应所需的阿瑞匹坦剂量可能远高于其常规止吐用量,这对药物的安全性、耐受性以及给药策略提出了新要求[86]。此外,阿瑞匹坦与化疗或放疗的联合应用策略显示出巨大潜力,其不仅能通过降低肿瘤细胞的存活分数来发挥化疗增敏和放射增敏作用,还可能通过抑制放疗诱导的炎症反应,在保护正常组织的同时提高治疗指数[87-88]。这种联合治疗的优势在于,阿瑞匹坦可以同时靶向肿瘤细胞和肿瘤微环境中的关键信号节点,在增强传统疗法疗效的同时,对肿瘤的复发和转移潜能进行有效干预。

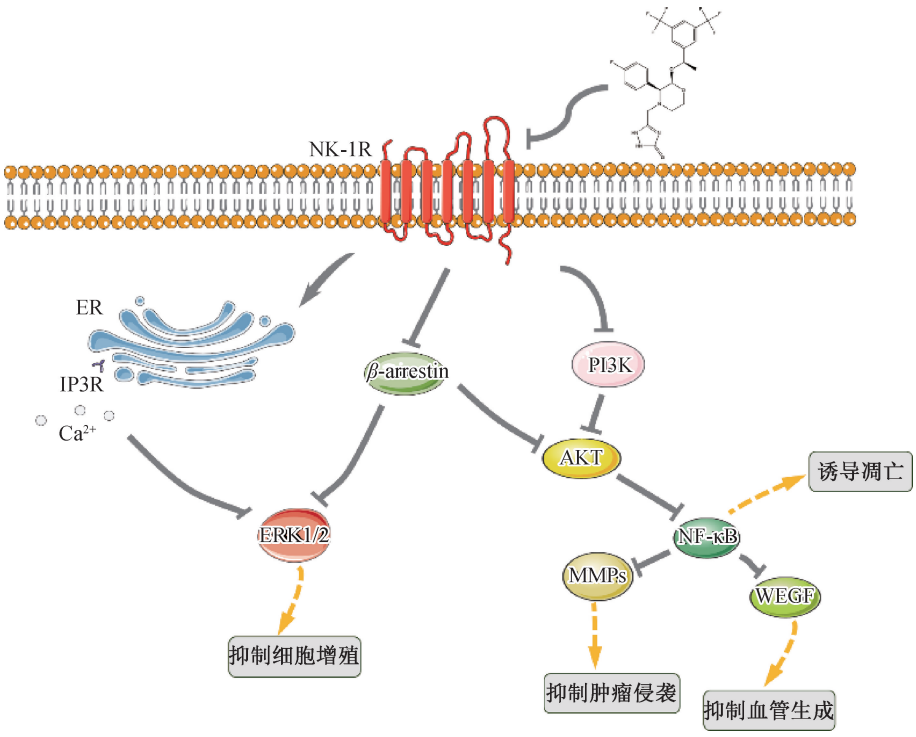


图 4　阿瑞匹坦抗肿瘤分子机制示意图

随着阿瑞匹坦在多类型肿瘤中抗肿瘤活性的不断被证实,其作为“老药新用”候选药物的临床转化价值正受到日益广泛的关注。当前,该领域的研究积累已从单一肿瘤类型的药效验证,逐步扩展至对 NK-1R 信号在肿瘤生物学中共性作用机制的深入理解,这为阿瑞匹坦的跨癌种应用提供了理论基础;但要实现从临床前证据向临床实践的实质性跨越,仍面临若干急需突破的瓶颈。

参考文献:

[1] Yu H J, Liu J H, Liu W, et al. Metal-based nanomedicines for cancer theranostics[J]. Military Medical Research, 2025, 12(1): 41.

[2] Patel L, Lindley C. Aprepitant-a novel NK1-receptor antagonist [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2003, 4(12): 2279-2296.

[3] Schöppe J, Ehrenmann J, Klenk C, et al. Crystal structures of the human neurokinin 1 receptor in complex with clinically used antagonists[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 17.

[4] Inano H, Morimoto Y, Kawamura A, et al. Sustained antiemetic efficacy of fosnetupitant versus aprepitant in carboplatin-based chemotherapy: a retrospective observational study[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2026, 31(2): 301-309.

[5] Enguer Öztürk S, Kaya Tilki E, Dikmen M. Anti-metastatic effects of aprepitant on glioblastoma cells: targeting the substance P/neurokinin-1 pathway[J]. Cancer Medicine, 2025, 14(15): e71148.

[6] Seto Y, Tokeshi S, Inoue D, et al. Diurnal variations of neurokinin-1 receptor defines dosing time-dependent differences in antitumor effects of aprepitant in mice[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2025, 158(3): 193-198.

[7] Rezaei S, Darban R A, Javid H, et al. The therapeutic potential of aprepitant in glioblastoma cancer cells through redox modification[J]. BioMed Research International, 2022, 2022: 8540403.

[8] Abdelzaher W Y, Kelleni M T, Adly M N, et al. Aprepitant alleviates acute lung injury in a rat model of hepatic ischemia-reperfusion via NLRP3/IL-1β signaling pathway[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 40358.

[9] Yang Y, Zhou W, Xu X, et al. Aprepitant Inhibits JNK and p38/MAPK to attenuate inflammation and suppresses inflammatory pain[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 12: 811584.

[10] Hong X, Ma J, Zheng S, et al. Advances in the research and application of neurokinin-1 receptor antagonists[J]. Journal of Zhejiang University: Science B, 2024, 25(2): 91-105.

[11] Valdivia V, Recio R, Lerena P, et al. Biological evaluation of carbohydrate-based aprepitant analogs for neuroblastoma treatment[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 264: 116021.

[12] Restaino A C, Walz A, Vermeer S J, et al. Functional neuronal circuits promote disease progression in cancer[J]. Science Advances, 2023, 9(19): eade4443.

[13] Rodriguez F D, Covenas R. Association of neurokinin-1 receptor signaling pathways with cancer[J]. Current Medicinal Chemistry, 2024, 31(39): 6460-6486.

[14] Ge H, Yang L, Chen C, et al. Human substance P interactions with G protein-coupled receptor NK1R observed by NMR in solution[J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(48): 44114-44122.

[15] 张渝, 杨昆, 黄江菊. P物质及其受体NK-1R在肿瘤中的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(24): 4194-4198.

[16] Letai A, De T H. Conventional chemotherapy: Millions of cures, unresolved therapeutic index[J]. Nature Reviews Cancer, 2025, 25(3): 209-218.

[17] Filetti M, Lombardi P, Giusti R, et al. Efficacy and safety of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and network meta-analysis[J]. Cancer Treatment Reviews, 2023, 115: 102512.

[18] Grigio T R, Timmerman H, dos Santos N P, et al. Aprepitant and fosaprepitant as a prophylactic antiemetic for preventing postoperative nausea and vomiting after general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis[J]. Clinics, 2025, 80: 100783.

[19] Ham S Y, Shim Y H, Kim E H, et al. Aprepitant for antiemesis after laparoscopic gynaecological surgery: a randomised controlled trial[J]. European Journal of Anaesthesiology, 2016, 33(2): 90-95.

[20] Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase Ⅲ trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(30): 3413-3420.

[21] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会,袁响林. 延迟性恶心呕吐防治中国专家共识(2023年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(5): 442-458.

[22] Muñoz M, Coveñas R. The neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant, a new drug for the treatment of hematological malignancies: Focus on acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(6): 1659.

[23] Ho C M, Ho S T, Wang J J, et al. Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats[J]. Anesthesia & Analgesia, 2004, 99(3): 734-739.

[24] Khan W N, Tobias J D. Diphenhydramine: a review of its clinical applications and potential adverse effect profile[J]. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 2025, 30(2): 182-190.

[25] Renner U D, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2005, 27(5): 655-665.

[26] Ye J H, Ponnudurai R, Schaefer R. Ondansetron: a selective 5-HT_3 receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders[J]. CNS Drug Reviews, 2001, 7(2): 199-213.

[27] Shen T J, Hanh V T, Nguyen T Q, et al. Repurposing the antiemetic metoclopramide as an antiviral against dengue virus infection in neuronal cells[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 606743.

[28] Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 5797.

[29] Higa G M, Auber M L, Altaha R, et al. 5-Hydroxyindoleacetic acid and substance P profiles in patients receiving emetogenic chemotherapy[J]. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2006, 12(4): 201-209.

[30] Stoutenburg J P, Raftopoulos H. Antiemetic studies on the NK1 receptor antagonist aprepitant[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 2004, 2(5): 491-497.

[31] Li Y Y, Sun Y, Liu B, et al. Prolonged administration of aprepitant improves cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Future Oncology, 2022, 18(20): 2533-2543.

[32] Wang D S, Hu M T, Wang Z Q, et al. Effect of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in women a randomized clinical trial[J]. JAMA Network Open, 2021, 4(4): e215250.

[33] Saito M, Iihara H, Shimokawa M, et al. Overall efficacy and safety of olanzapine 5 mg added to triplet antiemetics for an anthracycline-containing regimen in patients with breast cancer: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. The Lancet Oncology, 2025, 26(7): 960-970.

[34] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47-53.

[35] Xi Z, Dai R, Ze Y, et al. Traditional chinese medicine in lung cancer treatment[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 57.

[36] Skoulidis F, Heymach J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2019, 19(9): 495-509.

[37] Jiang C Y, Xie S L, Jia K G, et al. Exploring cellular plasticity and resistance mechanisms in lung cancer: innovations and emerging therapies[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2025, 15(5): 101179.

[38] Muñoz M, González Ortega A, Rosso M, et al. The substance P/neurokinin-1 receptor system in lung cancer: focus on the antitumor action of neurokinin-1 receptor antagonists[J]. Peptides, 2012, 38(2): 318-325.

[39] Lucattelli M, Fineschi S, Geppetti P, et al. Neurokinin-1 receptor blockade and murine lung tumorigenesis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006, 174(6): 674-683.

[40] Zhang X W, Li L, Hu W Q, et al. Neurokinin-1 receptor promotes non-small cell lung cancer progression through transactivation of EGFR[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(1): 41.

[41] Muñoz M, Crespo J C, Crespo J P, et al. Neurokinin-1

receptor antagonist aprepitant and radiotherapy, a successful combination therapy in a patient with lung cancer: a case report [J]. Molecular and Clinical Oncology, 2019, 11(1): 50-54.

[42] Simancas Racines D, Reytor González C, Frias Toral E, et al. Weighty matters: unraveling the impact of obesity on colorectal cancer and nutritional interventions[J]. Seminars in Cancer Biology, 2025, 114: 29-40.

[43] Favier S, Xiong W, Chalabi Dchar M, et al. Exploring and bypassing resistance to targeted therapies in colorectal cancer [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2025, 193: 118741.

[44] Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 144.

[45] Vermeulen L, De Sousa E Melo F, Van Der Heijden M, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment[J]. Nature Cell Biology, 2010, 12(5): 468-476.

[46] 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]. Advanced Science, 2021, 8(21): e2101936.

[47] Ilmer M, Garnier A, Vykoukal J, et al. Targeting the neurokinin-1 receptor compromises canonical Wnt signaling in hepatoblastoma[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2015, 14(12): 2712-2721.

[48] Garnier A, Vykoukal J, Hubertus J, et al. Targeting the neurokinin-1 receptor inhibits growth of human colon cancer cells[J]. International Journal of Oncology, 2015, 47(1): 151-160.

[49] Golestaneh M, Firoozrai M, Javid H, et al. The substance P/neurokinin-1 receptor signaling pathway mediates metastasis in human colorectal SW480 cancer cells[J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(6): 4893-4900.

[50] Ghahremanloo A, Javid H, Afshari A R, et al. Investigation of the role of neurokinin-1 receptor inhibition using aprepitant in the apoptotic cell death through PI3K/Akt/NF-κB signal transduction pathways in colon cancer cells [J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 1383878.

[51] Alalikhan A, Ebrahimi S, Aliee A, et al. The combined anti-tumor effects of 5-fluorouracil and neurokinin receptor inhibitor, aprepitant, against colorectal cancer: In vitro and in vivo study[J]. Medical Oncology, 2024, 41(3): 70.

[52] Lin S, Kuang M. RNA modification-mediated mRNA translation regulation in liver cancer: mechanisms and clinical perspectives [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2024, 21(4): 267-281.

[53] Gravitz L. Liver cancer[J]. Nature, 2014, 516(7529): S1.

[54] 李冬瑞, 杜成旭, 王文斌.《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》更新解读[J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(5): 497-501.

[55]《原发性肝癌诊疗指南》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 中国临床医学, 2024, 31(2): 277-334.

[56] Sedky H E, Elwany Y N, Alfy E S E, et al. Combined neurokinin-1 receptor antagonist and sorafenib is a promising approach for hepatocellular carcinoma therapy[J]. Egyptian Liver Journal, 2024, 14(1): 57.

[57] Li Y, Wu J, Lu Q, et al. GA&HA-modified liposomes for co-delivery of aprepitant and curcumin to inhibit drug-resistance and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. International Journal of Nanomedicine, 2022, 17: 2559-2575.

[58] Purcell R, Childs M, Maibach R, et al. Potential biomarkers for hepatoblastoma: results from the SIOPEL-3 study[J]. European Journal of Cancer, 2011, 48(12): 1853-1859.

[59] Wang Y, Jin R U, Xu J, et al. Harnessing technologies to unravel gastric cancer heterogeneity[J]. Trends in Cancer, 2025, 11(8): 753-769.

[60] Sun Y, Puspanathan P, Lim T, et al. Advances and challenges in gastric cancer testing: the role of biomarkers[J]. Cancer Biology & Medicine, 2025, 22(3): 212-230.

[61] Chen Y, Jia K, Xie Y, et al. The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China: a comprehensive nationwide cohort analysis[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2025, 18(1): 42.

[62] Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. The NK-1 receptor antagonist L-732, 138 induces apoptosis in human gastrointestinal cancer cell lines[J]. Pharmacological Reports, 2017, 69(4): 696-701.

[63] Nakamura M, Overby A, Uehara A, et al. Significance of cholinergic and peptidergic nerves in stress-induced ulcer and MALT lymphoma formation [J]. Current Pharmaceutical Design, 2017, 23(27):3993-3996.

[64] Wang Y, Sun H, Li G, et al. Impact of maternal and offspring smoking and breastfeeding on oesophageal cancer in adult offspring[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 938.

[65] Yang H, Li X, Yang W. Advances in targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer[J]. Chinese Medical Journal, 2023, 136(16): 1910-1922.

[66] Wang F, Liu S, Liu J, et al. SP promotes cell proliferation in esophageal squamous cell carcinoma through the NK1R/Hes1 axis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 514(4): 1210-1216.

[67] Dong J, Feng F, Xu G, et al. Elevated SP/NK-1R in esophageal carcinoma promotes esophageal carcinoma cell proliferation and migration[J]. Gene, 2015, 560(2): 205-210.

[68] Zheng Y, Sang M X, Liu F, et al. Aprepitant inhibits the progression of esophageal squamous cancer by blocking the truncated neurokinin-1 receptor[J]. Oncology Reports, 2023, 50(1): 131.

[69] Javid H, Afshari A R, Avval F Z, et al. Aprepitant promotes caspase-dependent apoptotic cell death and G2/M arrest through PI3K/Akt/NF-κB axis in cancer stem-like esophageal squamous cell carcinoma spheres [J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 8808214.

[70] Wan Y, Li G, Cui G, et al. Reprogramming of thyroid cancer metabolism: from mechanism to therapeutic strategy[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 74.

[71] Cherifi F, Awada A. Molecular oncology of iodine refractory thyroid cancer current therapies and perspective[J]. Critical Reviews in Oncology Hematology, 2025, 209: 104679.

[72] Skrabanek P, Cannon D, Dempsey J, et al. Substance P in medullary carcinoma of the thyroid[J]. Experientia, 1979, 35(9): 1259-1260.

[73] Holm R, Sobrinho Simões M, Nesland J M, et al. Medullary carcinoma of the thyroid gland: an immunocytochemical study[J]. Ultrastructural Pathology, 1985, 8(1): 25-41.

[74] Hennig I M, Laissue J A, Horisberger U, et al. Substance P receptors in human primary neoplasms: tumoral and vascular localization[J]. International Journal of Cancer, 1995, 61(6): 786-792.

[75] 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]. Molecular Biology Reports, 2019, 46(1): 1285-1293.

[76] Isorna I, González Moles M Á, Muñoz M, et al. Substance P and neurokinin-1 receptor system in thyroid cancer: potential targets for new molecular therapies[J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(19): 6409.

[77] Isorna I, Esteban F, Solanellas J, et al. The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: an immunohistochemical study[J]. European Journal of Histochemistry, 2020, 64(2): 139-147.

[78] Calonge N, Petitti D B, Dewitt T G, et al. Screening for breast cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. Annals of Internal Medicine, 2009, 151(10): 716-726.

[79] Liang Y R, Zhang H W, Song X J, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets[J]. Seminars in Cancer Biology, 2020, 60: 14-27.

[80] Garcia Recio S, Fuster G, Fernandez Nogueira P, et al. Substance P autocrine signaling contributes to persistent HER2 activation that drives malignant progression and drug resistance in breast cancer[J]. Cancer Research, 2013, 73(21): 6424-6434.

[81] Mehboob R, Gilani S A, Hassan A, et al. Prognostic significance of substance P/neurokinin 1 receptor and its association with hormonal receptors in breast carcinoma[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 5577820.

[82] Garcia Recio S, Pastor Arroyo E M, Marín Aguilera M, et al. The transmodulation of HER2 and EGFR by substance p in breast cancer cells requires c-Src and metalloproteinase activation[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129661.

[83] Wang L, Wang N, Zhang R, et al. TGFβ regulates NK1R-Tr to affect the proliferation and apoptosis of breast cancer cells[J]. Life Sciences, 2020, 256: 117674.

[84] Wellenstein M D, Coffelt S B, Duits D E M, et al. Loss of p53 triggers Wnt-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis[J]. Nature, 2019, 572(7770): 538-542.

[85] Lim J E, Chung E, Son Y. A neuropeptide, substance P, directly induces tissue-repairing M2 like macrophages by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway even in the presence of IFNγ[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 9417.

[86] Muñoz M, Rosso M. The NK-1 receptor antagonist aprepitant as a broad spectrum antitumor drug[J]. Investigational New Drugs, 2010, 28(2): 187-193.

[87] Robinson P, Coveñas R, Muñoz M. Combination therapy of chemotherapy or radiotherapy and the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant: a new antitumor strategy? [J]. Current Medicinal Chemistry, 2023, 30(16): 1798-1812.

[88] Coveñas R, Rodríguez F D, Robinson P, et al. The repurposing of non-peptide neurokinin-1 receptor antagonists as antitumor drugs: an urgent challenge for aprepitant[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(21): 15936.

团队介绍

浙江理工大学靶向药物研发团队由教育部长江学者特聘教授、浙江理工大学生命科学与医药学院付彩云教授组建。团队依托全国巾帼建功先进集体、浙江省巾帼科技创新工作室以及重大疾病靶向治疗新技术和应用浙江省工程研究中心平台，专注于肿瘤诊治新靶标发掘和新药物研发领域，致力于推动创新药物的研发和临床应用的发展。团队包括教授1名，特聘教授1名，副教授1名，特聘副教授2名，讲师1名，博士后2名，硕博研究生30余名。刘晨光，特聘副教授，多伦多大学访问学者。2016年毕业于中国药科大学获得理学学士学位，2021年毕业于华侨大学获得工学博士学位。团队围绕肿瘤诊治新靶标发掘与新药物研发领域，承担了包括国家自然科学基金和浙江省自然科学基金重大项目在内的国家级和省部级项目19项、企业合作项目10余项；发表SCI论文50余篇，5篇被遴选为封面论文，2篇入选ESI高被引论文和ESI热点论文；在肿瘤靶向治疗药物研发、肿瘤标志物鉴定领域获授权发明专利10项。

(责任编辑:张会巍)