

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2014.07.001

• 特约综述 •

## 转移性骨癌痛的新机制：癌细胞产生的内源性 甲醛激活外周神经纤维上的辣椒素受体\*

童志前<sup>1,4,#</sup> 李艳<sup>1,5,#</sup> 刘佳<sup>1,6,#</sup> 刘风雨<sup>1,#</sup> 韩颖<sup>1,7</sup> 万有<sup>1,2,3,Δ</sup><sup>1</sup>北京大学神经科学研究所, 北京 100191; <sup>2</sup>北京大学基础医学院神经生物学系, 北京 100191;<sup>3</sup>教育部/国家卫生与计划生育委员会神经科学重点实验室(北京大学), 北京 100191;<sup>4</sup>首都医科大学北京脑重大疾病研究院, 北京 100054; <sup>5</sup>The Department of Anesthesia and Pain Medicine Research, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA;<sup>6</sup>山东省医疗器械产品质量检验中心, 济南 250101; <sup>7</sup>北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

**摘要** 近十年来, 我们实验室从局部肿瘤细胞产生甲醛的角度(相对于环境中的甲醛污染物, 我们称之为内源性甲醛), 探讨转移性骨癌痛的新机制。在转移性骨癌痛模型中, 浸润入骨髓中的肿瘤细胞, 通过丝氨酸羟甲基转移酶 1 (serine hydroxymethyltransferase 1, SHMT1)、SHMT2 及赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine-specific histone demethylase 1, LSD1) 的催化产生甲醛。此内源性甲醛能激活伤害性感觉神经纤维上的辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1), 导致骨癌痛; 另一方面, 在癌细胞骨转移的情形下, 骨质破坏增加的同时激活了成骨细胞, 这些激活的成骨细胞释放出 I 型胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-I, IGF-I), 后者通过其受体介导的信号传导通路, 上调外周神经纤维上的 TRPV1 受体。这样, 升高的内源性甲醛激活 TRPV1 受体, 导致转移性骨癌痛的发生。这为我们深入理解转移性骨癌痛的机制以及潜在的临床干预措施, 提供了一个新视角。

**关键词** 骨癌痛; 甲醛; 辣椒素受体; I 型胰岛素样生长因子

### NEW MECHANISMS OF METASTATIC BONE CANCER PAIN: CANCER TISSUE DERIVED ENDOGENOUS FORMALDEHYDE ACTIVATION ON TRPV1 RECEPTOR

TONG Zhi-Qian<sup>1,4,#</sup>, LI Yan<sup>1,5,#</sup>, LIU Jia<sup>1,6,#</sup>, LIU Feng-Yu<sup>1,#</sup>, HAN Ying<sup>1,7</sup>, WAN You<sup>1,2,3,Δ</sup><sup>1</sup>Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100191; <sup>2</sup>Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191; <sup>3</sup>Key Laboratory for Neuroscience, Ministry of Education/National Health and Family Planning Commission, Beijing 100191; <sup>4</sup>Laboratory of Brain Disorders, Ministry of Science and Technology, Capital Medical University, Beijing 100054; <sup>5</sup>The Department of Anesthesia and Pain Medicine Research, the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, USA; <sup>6</sup>Shandong Quality Inspection Center for Medical Devices, Jinan 250101; <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034)

**Abstract** In the past ten years, the serial investigations in our group focused on the role of cancer cells-derived endogenous formaldehyde in bone cancer pain. We found that cancer cells produced formaldehyde through demethylation by serine hydroxymethyltransferase (SHMT1 and SHMT2) and lysine-specific

\* 基金项目: 国家自然科学基金委项目 (81171042, 81070893, 81221002, 81230023, 31371119), 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (20110001110058), 国家外国专家局高等学校学科创新引智计划 (B07001), 北京市教育委员会北京市优秀博士学位论文指导教师基金, 教育部科学技术研究重点项目 (109003)。

# 对本文同等贡献, 共同第一作者。

Δ 通讯作者 ywan@bjmu.edu.cn

histone demethylase 1 (LSD1). When the cancer cells metastasized into bone marrow, the elevated endogenous formaldehyde induced bone cancer pain through activation on the transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) in the peripheral nerve fibers. More interestingly, TRPV1 expressions in the peripheral fibers were up-regulated by the local insulin-like growth factor I (IGF-I) produced by the activated osteoblasts. In conclusion, tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain via TRPV1 activation.

**Key words** Bone cancer pain; Formaldehyde; Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1); Insulin-like growth factor I (IGF-I)

# These authors Contributed equally to this work

随着癌症诊疗技术的进步，癌症病人生存时间的延长，癌症痛成为影响癌症病人生活质量的一个严重问题。大约 30% ~ 50% 的癌症病人和 75% ~ 95% 的晚期癌和转移癌病人都有疼痛的发生。因此，对癌症痛发生机制的研究受到全世界的广泛关注。普遍认为，转移性骨癌痛（以下简称骨癌痛）的发生机制包括：①外周敏化：即初级感觉神经元和神经纤维的兴奋性异常增强；②中枢敏化：一般意义上，主要指第一级感觉神经换元的脊髓背角部位突触传递的增强。目前，越来越多的研究发现，脊髓以上的疼痛相关中枢也参与痛觉敏化，尤其是在慢性痛的情况下。

辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1) 在炎症痛、神经病理痛和骨癌痛中都起着很重要的作用。TRPV1 是一种对辣椒素、伤害性热（大于 43℃）、低 pH 环境、内源性香草素及其他炎症介质敏感的非选择性阳离子受体。该受体在 1997 年克隆成功之后，关于它在急性炎症痛中作用的研究异常活跃。随后发现，TRPV1 在慢性炎症痛、癌症痛中也同样起重要作用。

已有的研究发现，肿瘤细胞本身分泌与肿瘤生长、免疫及炎症相关的因子，如肿瘤坏死因子、白细胞介素 -1、内皮素等。除了这些已知的因子，近几年来我们的研究还发现，代谢与生长非常旺盛的肿瘤细胞，能产生大量的代谢“废物”——甲醛（相对于环境中的甲醛污染物，我们称之为内源性甲醛）。升高的内源性甲醛会导致骨癌痛吗？如果是，甲醛会是通过作用于 TRPV1 导致骨癌痛的发生吗？

癌症研究发现，肿瘤细胞侵蚀局部骨组织出现的破骨过程增强，会反过来激活成骨细胞。我们发现，激活的成骨细胞能释放 I 型胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-I, IGF-I)。并且，TRPV1 受体在转移性骨癌痛的外周感觉神经纤维上表达出现上调。会不会是 IGF-I 上调 TRPV1 的表达？

针对上述两个有趣的科学问题，近十年来，我

们实验室进行了系列研究。目前的实验结果支持我们提出的假说。本文对该系列研究进行简要综述。

### 一、癌细胞产生的内源性甲醛激活外周神经纤维上的 TRPV1 导致骨癌痛

(一) 癌细胞和癌组织分泌的内源性甲醛含量增加<sup>[1-6]</sup>

1. 临床肺癌和乳腺癌病人的肿瘤组织中甲醛含量升高

肺癌病人的肿瘤组织的甲醛含量为  $0.72 \pm 0.06$  mM，最高含量达到 1.01 mM。乳腺癌病人的肿瘤组织中含量为  $0.75 \pm 0.12$  mM（最高含量达到 2.35 mM），该浓度显著高于癌旁组织的  $0.19 \pm 0.06$  mM ( $P < 0.01$ )。

2. 培养的肿瘤细胞系分泌的甲醛增多

培养的大鼠乳腺癌细胞系 MRMT-1 和小鼠皮肤黑色素瘤，培养基上清中的甲醛在第 2 天明显上升。第 3 天，细胞因生长过度拥挤停止分裂或死亡时，培养基上清中甲醛的含量也随之下落。同样，在人肺癌细胞系 H1299，随着细胞分裂增加，甲醛含量也急剧增加。这说明，随着肿瘤细胞的分裂增殖，分泌的甲醛也增多。

3. 骨癌痛模型大鼠组织中甲醛浓度升高

我们采用高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 方法检测骨癌痛大鼠（胫骨注射 MRMT-1 乳腺癌细胞制备的转移性骨癌痛模型）造模后 14 天内源性甲醛含量的变化。结果发现，在大鼠血浆及所有的检测组织中均发现了内源性甲醛的存在，说明内源性甲醛的存在具有普遍性；造模组大鼠血浆和部分组织中（如脊髓、骨髓等），内源性甲醛含量明显升高。骨髓中含量在对照组为  $0.05 \pm 0.01$  mM，而在骨癌痛模型组为  $0.66 \pm 0.10$  mM ( $P < 0.01$ )。

4. 皮下接种肿瘤细胞后肿瘤组织分泌的甲醛增加

皮下接种乳腺癌 MRMT-1 细胞，肿瘤组织的甲醛含量在接种 7 天时最高，达到  $1.39 \pm 0.39$  mM

( $P < 0.05$ ), 14天和21天下降。

(二) 癌细胞脱甲基代谢中伴随甲醛的产生<sup>[3,4]</sup>

### 1. 丝氨酸羟甲基转移酶 (SHMT1 和 SHMT2)

肿瘤细胞快速生长时, 伴随着活跃的 DNA 甲基化与脱甲基化。大鼠乳腺癌细胞系 MRMT-1 中检测到甲醛合成酶—丝氨酸羟甲基转移酶 1 (serine hydroxymethyltransferase 1, SHMT1) 和 SHMT2 的表达。在骨癌痛模型大鼠骨髓中, SHMT1 和 SHMT2 蛋白随接种时间延长表达增多; 免疫荧光结果表明, SHMT1 和 SHMT2 均来自骨髓中接种后生长的 MRMT-1 肿瘤细胞。

离体培养的 MRMT-1 细胞系给予 SHMT 抑制剂 (甲酰四氢叶酸) 处理后, 细胞胞体本身甲醛含量显著降低, 说明肿瘤细胞 SHMT 催化生成甲醛的途径被抑制。

### 2. 赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine-specific histone demethylase 1, LSD1)

在乳腺癌细胞系、乳腺癌皮下接种模型肿瘤组织及 MRMT-1 转移性骨癌痛模型大鼠骨髓中, 还检测到另一类脱甲基化酶—LSD1 的高表达; 随骨癌痛造模时间增长, 骨髓中 LSD1 的表达量显著升高; 免疫荧光结果表明, LSD1 在骨癌痛模型大鼠骨髓中特异性表达于肿瘤细胞中。

离体培养的 MRMT-1 细胞系给予 LSD1 抑制剂 (优降宁) 处理后, 细胞胞体本身甲醛含量显著降低, 说明肿瘤细胞 LSD1 催化生成甲醛的途径被抑制。

这些实验结果说明: 癌疼痛模型中, 肿瘤细胞通过丝氨酸羟甲基转移酶 (SHMT1 和 SHMT2) 以及赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 (LSD1) 的催化产生内源性甲醛。

(三) 病理浓度的甲醛增强外周神经纤维的兴奋性<sup>[1,2,7,8]</sup>

### 1. 甲醛诱发背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元钙内流增加

因为中、小直径 DRG 神经元上表达的 TRPV1 较多, 我们培养了原代大鼠的 DRG 神经元。采用激光共聚焦钙成像技术, 连续检测甲醛刺激后, 神经元内钙离子浓度变化情况。我们发现, 甲醛能剂量依赖性 (1、10、30、50 和 100 mM) 增加 DRG 神经元的内钙水平。TRPV1 拮抗剂 capsazepin (CPZ) 和褪黑素 (melatonin, MT) 拮抗甲醛的作用。

### 2. 全细胞模式检测甲醛诱发 DRG 神经元电流变化

我们采用全细胞模式检测 DRG 神经元上的电流, 发现甲醛 (1、10 和 100 mM) 都能诱发出内向

电流, TRPV1 拮抗剂 (CPZ) 可明显拮抗甲醛的作用。进一步实验发现, 模拟癌症局部的酸化环境 ( $\text{pH} = 6.0$ ), 明显增强甲醛诱发的内向电流。

### 3. 骨癌痛模型大鼠急性分离的 DRG 神经元兴奋性增加

造模后 14 天至 21 天, 采用膜片钳方法, 我们急性分离并记录了造模侧直径小于  $30 \mu\text{m}$ 、辣椒素敏感的 DRG 小神经元的电生理学特性。结果显示: 产生动作电位的电流阈值、动作电位一半幅度时的时程、动作电位宽度、动作电位上升持续时间, 动作电位下降持续时间、后超极化幅度、后超极化恢复 25%、50% 和 75% 所需要的时间、以及长时程阈上刺激诱发动作电位的数量, 以上这些参数均无显著性差异。然而, 细胞膜静息电位、动作电位爆发的阈值、动作电位的幅度、动作电位超射值以及细胞膜输入阻抗有显著差异。因此, MRMT-1 骨癌痛造模组 DRG 神经元兴奋性增加。

(四) 内源性甲醛导致癌疼痛, 是通过激活 TRPV1 而实现<sup>[1-8]</sup>

1. 甲醛通过 TRPV1 受体引起 DRG 神经元钙内流  
如前描述, 在表达 TRPV1 较多的原代培养的大鼠 DRG 神经元上, 采用激光共聚焦技术, 我们发现甲醛能剂量依赖性增加 DRG 神经元的内钙水平。进一步实验发现, TRPV1 受体拮抗剂 (CPZ) 能明显拮抗甲醛引起的内钙增加, 这说明甲醛是通过神经元 TRPV1 途径来激活内钙增加。我们又将 TRPV1 质粒转染到 CHO 细胞和 COS-7 细胞上, 得到了同样的效应。

### 2. 低浓度的甲醛通过激活 TRPV1 受体引起行为学上的痛反应

在大鼠左侧胫骨中, 注射了  $4 \mu\text{l}$  MRMT-1 细胞 ( $4 \times 10^4$ ) 建立骨癌痛模型组, X-放射镜检查发现第 7 天就出现微弱的骨膜破坏。第 14 天, 骨膜破坏加剧。模型组从第 7 天开始出现明显的机械痛敏, 一直延续到 15 天。从第 9 天开始分别注射 TRPV1 拮抗剂 (CPZ 和 MT)、甲醛清除剂谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和白藜芦醇 (resveratrol, Res), 药物组可不同程度的缓解机械痛敏。模型组从第 7 天开始出现明显的热痛敏, 一直延续到 15 天。CPZ、MT 和 GSH 药物组同样有显著的缓解热痛敏的作用。

行为学实验表明, 足底注射 1 mM 和 3 mM 浓度的甲醛 (模拟体内产生的病理浓度内源性甲醛, 这两个浓度远远低于经典的福尔马林痛模型中使用的外源性甲醛浓度 1667 mM), 能够引起大鼠疼痛反应。给予甲醛清除剂 (GSH) 后, 相应病理浓度



的甲醛就不再能引起疼痛反应，说明内源性产生的病理浓度的甲醛能够导致疼痛。

## 二、IGF-I 上调外周神经的 TRPV1 表达，加剧骨癌痛

(一) 骨癌痛大鼠 DRG 中、小直径神经元和外周神经纤维上 TRPV1 表达增加<sup>[7,8]</sup>

为了观察骨癌痛模型大鼠 DRG 的 TRPV1 表达量是否上调，采用免疫组织化学方法，检测造模之后不同时间点 DRG 神经元上 TRPV1 表达的变化。结果发现，MRMT-1 活细胞组（癌痛组）大鼠，造模侧 TRPV1 表达阳性的 DRG 神经元数量和比例明显高于对照侧。通过对 TRPV1 染色阳性的神经元面积统计，发现造模后增加的染色阳性神经元主要表达在面积为 300 ~ 400 μm<sup>2</sup> 的小直径 DRG 神经元上。

我们检测外周端神经纤维 TRPV1 表达，也得到了与 DRG 检测同样的结果。骨癌痛组与对照组比较，造模后第 28 天 TRPV1 蛋白在外周端神经纤维明显增加。结果表明，在骨癌痛组，TRPV1 不仅在 DRG 合成增加，并且经神经纤维向外周运输也是增加的。

(二) 癌疼痛模型大鼠 DRG 神经元 TRPV1 电流增加<sup>[5-8]</sup>

### 1. 急性分离的 DRG 神经元中 TRPV1 介导的辣椒素电流的变化

我们记录了造模后 14 天至 21 天造模侧急性分离的、直径小于 30 μm 的 DRG 神经元。实验结果显示，用 1 μM 辣椒素灌注产生内向电流，在骨癌痛组，辣椒素引起的内向电流的密度明显增加，说明癌痛组 DRG 神经元细胞膜上 TRPV1 表达量增加或功能增强。

### 2. 甲醛上调原代培养 DRG 神经元上 TRPV1 表达

为了寻找转移性癌痛组 DRG 神经元上的 TRPV1 上调的原因，我们首先研究内源性升高甲醛的直接作用。在原代培养的 DRG 神经元，采用甲醛（0.03、0.1 和 0.3mM）进行孵育，然后用 RT-PCR 和 Western Blot 方法检测 TRPV1 的 mRNA 和蛋白表达。结果发现，0.1 mM 甲醛处理组，TRPV1 表达在处理 48 小时和 72 小时出现了明显的升高。

(三) 局部骨髓腔内产生的 IGF-I 上调外周感觉神经 TRPV1 的表达<sup>[7,8]</sup>

### 1. 骨癌痛大鼠造模后胫骨 IGF-I 表达增加

我们从接种 MRMT-1 癌细胞的胫骨髓腔的局部微环境角度，进一步研究 TRPV1 上调的机制。

在骨癌痛模型中，可以观察到明显的骨破坏后的再生现象，也就是说成骨细胞是激活的。IGF-I

是骨骼组织中含量最多的生长因子。IGF-I 通过发挥全身或局部调节因子的作用，调节成骨细胞功能。有文献报道，IGF-I 具有促进神经再生的作用。在本实验环境中，我们还能见到明显的神经再生现象。

因此，我们检测了造模后动物胫骨的 IGF-I 含量变化。IGF-I 的染色深度随着骨癌痛造模后时间的延长染色增加，表明 IGF-I 表达明显增加。

### 2. IGF-I 上调原代培养 DRG 神经元的 TRPV1 表达

胫骨 IGF-I 分泌增加，增加的 IGF-I 与 TRPV1 的增加之间是否有关系呢？也就是说，在 DRG 神

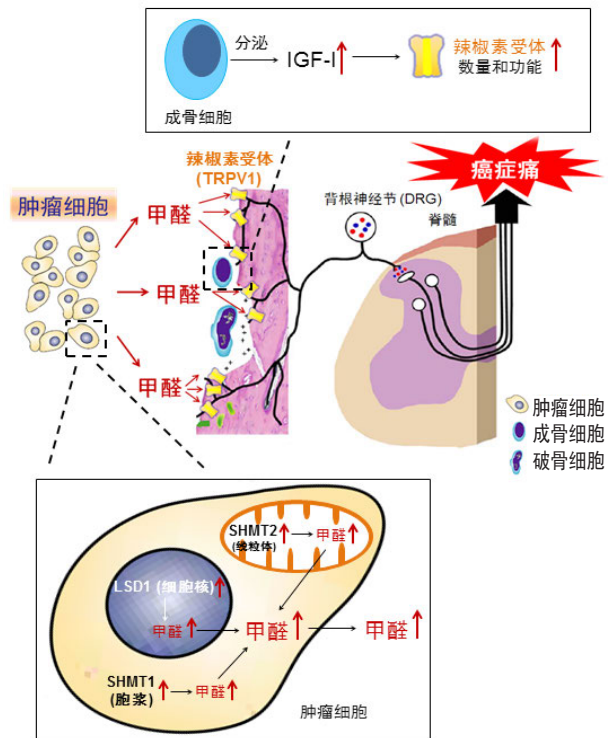


图 1 转移性骨癌痛的新机制。一方面，转移性骨癌痛模型中，浸润入骨髓中的肿瘤细胞，通过丝氨酸羟甲基转移酶（SHMT1 和 SHMT2）及组蛋白去甲基化酶（LSD1）的催化产生甲醛。此内源性甲醛能激活伤害性感觉神经纤维上的辣椒素受体（TRPV1），导致癌疼痛；另外一个方面，在癌细胞骨转移的情形下，骨质破坏增加的同时激活了成骨细胞，这些激活的成骨细胞释放出 I 型胰岛素样生长因子（IGF-I），IGF-I 上调了外周神经纤维上的 TRPV1。因此，升高的内源性甲醛，作用于功能增强的 TRPV1，从而加剧转移性骨癌痛的发生。

**Fig.1** New mechanisms of metastatic bone cancer pain. Cancer cells produced formaldehyde through demethylation by serine hydroxymethyltransferase (SHMT1 and SHMT2) and lysine-specific demethylase 1 (LSD1). When the cancer cells metastasized into bone marrow, the increased endogenous formaldehyde induced cancer pain through activation on the transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) in the peripheral nerve fibers. On the other hand, TRPV1 expressions in the peripheral fibers were up-regulated by the local insulin-like growth factor I (IGF-I) produced by the activated osteoblasts. In conclusion, tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain via TRPV1 activation.

经元上, IGF-I 对 TRPV1 是否有作用呢? 原代培养 DRG 神经元上, IGF-I (30 和 100 ng/ml) 处理组在 12、48 和 72 小时的时间点, TRPV1 总蛋白表达量明显增加。以处理后 72 小时为观察点, IGF-I (3、30 和 100 ng/ml) 上调 TRPV1 呈现浓度依赖性反应。不仅如此, 全细胞膜片钳记录显示, IGF-I 孵育的原代培养 DRG 神经元辣椒素电流也是增加的。这说明 IGF-I 上调的 TRPV1 蛋白质不仅是表达量的增加, 而且有功能的增强。

### 3. IGF-I 上调原代培养 DRG 神经元 TRPV1 的细胞内信号传导机制

IGF-I 与受体结合后发挥作用, 其可能的下游信号通路包括 PKC、PI(3)K 和 MAPK 通路。其中 MAPK 通路下游又有三个分支通路 (ERK, P38 和 JNK)。根据前面的实验结果, IGF-I (30 ng/ml) 分别在 12 小时和 72 小时能够明显上调 TRPV1 表达。选取 30 ng/ml 浓度的这两个时间点的原代培养 DRG 神经元, 分别加入了 IGF-I 可能上调 TRPV1 信号通路的抑制剂 [PKC 抑制剂、PI(3)K 抑制剂和 MAPK 三条信号通路的抑制剂]。

蛋白表达结果显示, IGF-I (30 ng/ml) 孵育原代培养的 DRG 神经元 12 小时, 除 PI(3)K 信号通路的抑制剂之外, 其余抑制剂均可抑制 TRPV1 的表达上调。而 IGF-I (30 ng/ml) 孵育原代培养的 DRG 神经元 72 小时, 除 ERK 信号通路的抑制剂之外, 其余抑制剂均可抑制 TRPV1 的表达上调。这些结果说明, 不同时期, IGF-I 通过不同的信号传导通路上调 TRPV1。

### 三、总结

如附图所示, 转移到骨髓腔内的癌细胞产生病理浓度的甲醛, 通过激活神经纤维末梢上的辣椒素受体 (TRPV1), 引起感觉神经纤维的兴奋性增高而

导致骨癌痛。这些甲醛的产生来自于癌细胞系高表达的甲醛合成酶类: 丝氨酸羟甲基转移酶 (SHMT1 和 SHMT2) 和赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 (LSD1)。另一方面, 癌细胞骨转移之后, 在局部导致破骨作用的同时激活了成骨细胞, 后者释放出来的 I 型胰岛素样生长因子 (IGF-I), 通过细胞内的信号传导通路上调 TRPV1 的表达, 从而加剧癌疼痛。

### 参考文献

- [1] Tong ZQ, Luo WH, Wang YQ, *et al.* Tumor tissue-derived formaldehyde and acidic microenvironment synergistically induce bone cancer pain. *PLoS ONE*, 2010, 5: e10234.
- [2] 童志前. 内源性甲醛参与骨癌痛的神经生物学机制研究 (博士学位论文). 北京: 北京大学. 2007.
- [3] Liu J, Liu FY, Tong ZQ, *et al.* Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in the breast cancer cells contributes to the production of endogenous formaldehyde in metastatic bone cancer pain model of rats. *PLoS ONE*, 2013, 8: e58957.
- [4] 刘佳. 转移性骨癌痛中肿瘤细胞产生内源性甲醛及其机制 (博士学位论文). 北京: 北京大学. 2012.
- [5] Han Y, Li Y, Xiao X, *et al.* Formaldehyde up-regulates TRPV1 through MAPK and PI3K signaling pathways in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci Bull*, 2012, 28: 165 ~ 172.
- [6] 韩颖. 内源性甲醛上调辣椒素受体参与大鼠转移性骨癌痛 (博士后出站报告). 北京: 北京大学. 2010.
- [7] Li Y, Cai J, Han Y, *et al.* Enhanced function of TRPV1 via up-regulation by insulin-like growth factor-1 in a rat model of bone cancer pain. *Eur J Pain*, 2014, 18: 774 ~ 784.
- [8] 李艳. I 型胰岛素样生长因子 (IGF-I) 上调 TRPV1 参与大鼠骨癌痛 (博士学位论文). 北京: 北京大学. 2011.

## · 消 息 ·

### 疼痛学习班招生通知

中华疼痛医学网培训部将于 2014 年 8 月举办“首届疼痛常用治疗技术学习班”。本届学习班的重点是疼痛常用的治疗技术。第一期培训内容: 交感神经介入治疗技术, 并结合临床病例照片和视频资料给予展示。本期培训聘请的是疼痛学术界专家樊碧发、刘延青等知名教授授课, 并配合门诊及手术室现场观摩。为了保证学习效果, 将严格控制学员人数, 每期 30 ~ 50 人, 每期培训为期 3 天。培训期满经考核合格后颁发结业证书。

报到时间: 2014 年 8 月 2 日下午 12:00 ~ 20:00

培训日期: 2014 年 8 月 3 ~ 4 日

报名方式: 010-83192082 18801393575 010-83192080 (FOX) Email: 2850809229@qq.com 联系人: 安静

报到地点: 北京惠侨饭店 (北京朝阳区惠新东街 19 号近北土城东路 地铁十号线惠新西街南口)