

[6] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, 19(1):1-15.

[7] 朱焯, 杨再兴, 梁艳, 等. 甲状腺球蛋白抗体、微粒体抗体及过氧化物酶抗体检测在诊断甲状腺疾病中的价值[J]. 检验医学, 2008, 5(23):518-519.

[8] 赵树君, 田恩江, 孙富军, 等. 甲状腺过氧化物酶抗体 球蛋白抗体 微粒体抗体在甲状腺自身免疫性疾病中的改变[J]. 中国地方病学杂志, 2007, 3(26):316-319.

[9] Yin X, Latif R, Bahn R, et al. Influence of the TSH receptor gene on susceptibility to Graves' s disease and Graves' ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2008, 18(11):201-206.

[10] Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor : history and relevance[J]. Thyroid, 2010, 20(7):727-736.

[11] Rapoport B, Williams RW, Chen CR, et al. Immunoglobulin heavy chain variable region genes contribute to the induction of thyroid-stimulating antibodies in recombinant inbred mice[J]. Genes & Immunity, 2010, 11(3):254-263.

[12] G. Carayanniotis, G. C. Huang, L. B. Nicholson, et al. Unaltered thyroid function in mice responding to a highly immunogenic thyrotropin receptor; implications for the establishment of a mouse model for Graves' disease[J]. Clin Expe Immunol, 1995, 99:294-302.

[13] Sandrine Marion, Josephine M. Braun, Armelle Roprars, et al. Induction of autoimmunity by immunization of mice with human thyrotropin receptor [J]. Cellular Immunology, 1994, 158: 329-341.

[14] Takai. O, Desai R. K, Sectharamaiah. G. S, et al. Prokaryotic expression of the thyrotropin receptor and identification of an immunogenic region of the protein using synthetic peptides[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 179(1):319-326.

[15] Kosugi. S, Ban. T, Akamizu. T, et al. Identification of separate determinants on the thyrotropin receptor reactive with Graves' thyroid-stimulating antibodies and with thyroid-stimulating blocking antibodies in idiopathic myxedema; these determinants have no homologous sequence on gonadotropin receptors[J]. Mol Endocrinol, 1992, 6(2):168-180.

[16] Shashi K, Jilao F, Yutaka O, et al. Induction of experimental autoimmune Graves' disease in BALB/C mice[J]. The Journal of Immunology, 1999, 163:5157-5164.

[17] Guiji K, De Bellis A, Li AW, et al. Cloning and characterization of the novel thyroid and eye muscles shared protein G2s; autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Graves' hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:1641-1647.

[18] Chang TC, Chang TJ, Huang YS, et al. Identification of autoantigen recognized by autoimmune ophthalmopathy sera with immunoblotting correlated with orbital computed tomography [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1992, 65:161-166.

[19] Gunji K, Kubota S, Stolarski C, et al. Role of eye muscle antibody measurement in diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy: a laboratory update[J]. Endocr Pract, 1998, 4(3):127-132.

[20] Gunji K, Kubota S, Stolarski C, et al. A 63 kD skeletal muscle protein associated with eye muscle inflammation in Graves' disease is identified as the calcium binding protein calsequestrin[J]. Autoimmunity, 1999, 83:605-608.

[21] Dong, M Ludgate, G Vassart, et al. Cloning and sequence of a novel 64 kD autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid disease[J]. The Endocrine Society, 1991, 72(6):1375-1381.

[22] Ross PV, Koenig RJ, Arscott P, et al. Tissue specificity and serologic reactivity of an autoantigen associated with autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77:433-438.

[23] Zhang ZG, Wall JR, Bernard NF. Tissue distribution and quantitation of a gene expressing a 64kDa antigen associated with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1996, 80:236-244.

[24] Kubota S, Gunji K, Ackrell BA J, et al. The 64-kilodalton eye muscle protein is the flavoprotein subunit of mitochondrial succinate dehydrogenase; the corresponding serum antibodies are TAO markers of an immune-mediated damage to the eye muscle in patients with Graves' yperthyroidism [J]. Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:443-447.

[25] Hosal BM, Swanson JK, Thompson CR, et al. Significance of serum antibodies reactive with flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase in thyroid associated orbitopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83:605-608.

(收稿日期:2011-10-13)

• 综 述 •

## “炎症与肿瘤”的研究进展及对肿瘤防治的启示

窦莉伶<sup>1</sup>综述, 付春云<sup>2</sup>审校

(广西医科大第四附属医院, 广西柳州 545005)

**关键词:** 炎症; 肿瘤; 研究

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 10. 041

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2012)10-1234-03

自 19 世纪中叶德国病理学家 Rudolf Virchow 提出肿瘤起源于慢性炎症这一假说后<sup>[1]</sup>, 炎症与肿瘤的关系受到国内外学者的高度重视。炎症与肿瘤有着千丝万缕的联系, 根据流行病学研究结果发现高达 15% 肿瘤的发生、发展与感染引起的炎症有关<sup>[2-3]</sup>, 本文就炎症在肿瘤的发生、发展过程中的作用机制及其临床意义作一综述。

### 1 炎症在肿瘤发生、发展过程的作用机制探讨

**1.1 肿瘤微环境的形成** 当机体受到感染或在创伤修复时会持久激活和趋化大量白细胞[如巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)]聚集在损伤部位, 通过释放细胞因子/趋化因子[如白细胞介素(IL)-10、6, 肿瘤坏死因子(TNF)-α]、生长因子[如血小板源性生长因子

(PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、中性蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMP)、弹性蛋白酶、胶原酶、纤溶酶原激活剂、酸水解酶、磷酸酶、脂肪酶、血浆蛋白、补体成分、活性氧代谢物(ROS)及花生酸类等物质,一起组成新的环境,导致正常组织破坏及萎缩,促进肿瘤基质和血管大量生产,对肿瘤的产生、生长、转移起重要作用<sup>[4-7]</sup>。在肿瘤的发生、发展、转移过程中涉及的炎症细胞有很多,其中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)所占比例最大(可占炎症细胞的 50%),作用最为显著。巨噬细胞能分泌乳脂球表皮生长因子 8(milk fat globule EGF factor VIII, MFG-E8),通过激活信号转导子与转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3),介导癌症干细胞的 Sonic Hedgehog 信号通路,导致细胞异常增殖和凋亡障碍,促进肿瘤的形成和发展。此外, MFG-E8 还可以增强对抗癌药物的耐药作用。有研究发现巨噬细胞表达的 EGF 和集落刺激因子受体(colony-stimulating factor CSF-1)与肿瘤细胞表达的 EGF、CSF-1 一起促进恶性肿瘤的转移<sup>[8-9]</sup>。此外肿瘤中的炎症细胞还可以分泌多种细胞因子和细胞毒介导体(包括 ROS、MMP、丝氨酸和胱氨酸蛋白酶等),其不仅促进早期细胞病变,还加速肿瘤细胞的浸润与转移。如炎症细胞分泌 TNF- $\beta$  可以激活组织细胞和吞噬细胞本身的核因子  $\kappa$ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- $\kappa$ B),而 NF- $\kappa$ B 是在肿瘤发生及转移方面极其重要的因素。IL-10 能抑制抗原递呈 DC 诱导调节 T 细胞,削弱细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤免疫, VEGF 可促进肿瘤基质和血管的大量生成,此外 VEGF 还可诱导瘤周淋巴管的形成并导致肿瘤淋巴系统转移的发生。有研究表明 IL-1 表达量增加的个体在受到丙型肝炎病毒感染时,其发生肝癌的概率大大增加,且在胰腺癌的存活率明显降低。TNF 和 IL-10 表达较高者其患胃癌和直、结肠癌的概率也明显增加<sup>[10-11]</sup>。

**1.2 癌基因的激活和抑癌基因的灭活** 目前普遍认为一些感染,尤其是病毒感染可将其癌基因插入宿主基因组导致细胞变异。此外炎症过程中产生大量的炎性细胞因子及 ROS 和活性氮类物质(RNS)导致的 DNA 突变、染色体的不稳定性、癌基因的激活和抑癌基因的灭活在肿瘤的发生、发展中也起至关重要的作用。众所周知在紫外线 UV-B 辐射诱导的 ROS 作用下可引起皮肤发生色斑、老化、脱落等炎性反应,长期刺激还可引起皮肤癌。在紫外线诱导小鼠皮肤癌变的动物模型中可观察到 ras 癌基因的激活和抑癌基因 p53 失活。IL-6 能导致 DNA 甲基化包括 LINE-1 (long interspersed element-1) 逆转录转座子和一些重要的抑癌基因如 CHFR、GATA5 和 PAX6 等,对口腔癌等肿瘤的发生、发展有很大促进作用<sup>[12-13]</sup>。p53 基因是人类重要的抑癌基因,在肿瘤发生、发展中起重要作用,其表达产物为基因调节蛋白(p53 蛋白),当 DNA 受到损伤时表达产物急剧增加,可抑制细胞周期进一步运转。一旦 p53 基因发生突变, p53 蛋白失活,细胞分裂失去节制而发生癌变。在慢性炎症产生的大量 ROS 及 T 细胞、巨噬细胞分泌的前炎性细胞因子——巨噬细胞游走抑制因子(MIF)极大地抑制了 p53 基因的功能,尤其是 MIF 通过自分泌方式,在花生四烯酸、环氧合酶(COX)-2 同时表达的情况下通过抑制 p53 基因功能,使其丧失细胞周期关卡的作用,促使正常细胞向恶性细胞转化。

**1.3 NF- $\kappa$ B 信号传导通路** NF- $\kappa$ B 是一种多效性的核蛋白因

子。正常情况下位于胞质中并与抑制物 I $\kappa$ B(inhibitor kappa B, I $\kappa$ B)结合,因而无活性。I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)复合物可被细菌脂多糖(LPS)、双链 RNA、ISS-DNA(immunostimulatory DNA sequences)、负链 RNA 病毒、抗原、TNF- $\alpha$  和 IL-1 等激活,使 I $\kappa$ B 磷酸化,通过泛素-蛋白酶体途径降解,从而释放出 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 失去 I $\kappa$ B 抑制而活化,从细胞质转移到细胞核内,与特定的启动子结合,从而调控各种基因的表达,包括负反馈机制的自身抑制蛋白 I $\kappa$ B $\alpha$ 、 $\beta$ , 抗凋亡基因,黏附分子, MMP, 各种细胞因子和趋化因子, COX-2 和 c-Myc 等。NF- $\kappa$ B 途径是炎性反应的关键信号传导通路。可刺激细胞增殖,抑制肿瘤细胞凋亡。有学者在结肠相关肿瘤的小鼠模型中去除与 NF- $\kappa$ B 信号通路密切相关的介导体 I $\kappa$ B 激酶时小鼠癌症发生率明显降低;而在另一项小鼠实验中通过使用 TNF- $\alpha$  激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,最终导致小鼠肝细胞癌的发生<sup>[14-15]</sup>。在多种肿瘤中 NF- $\kappa$ B 都处于持续性激活状态。NF- $\kappa$ B 信号通路组成持续激活,导致细胞发生一系列改变,如通过间接调节相关细胞因子和细胞周期蛋白高表达,进而加快细胞分裂,促进细胞异常增生; NF- $\kappa$ B 还可通过促进细胞凋亡抑制蛋白表达,上调和增加抗凋亡基因表达而抑制具有潜在恶化细胞凋亡。大量研究表明, NF- $\kappa$ B 信号传导通路可以促进肿瘤的发生, NF- $\kappa$ B 蛋白本身和其调控的蛋白与肿瘤的发生、增殖、抗凋亡、侵袭和转移均密切相关。

**1.4 ROS 和 RNS** 在慢性感染过程中,中性粒细胞和其他炎症细胞可产生大量的 ROS 和 RNS 用于对抗感染,但同时也会导致 DNA 氧化损伤(包括点突变、缺失、基因重排等),破坏 DNA 修复及癌症倾向的翻译后修改,这种损伤被巨噬细胞及 T 淋巴细胞分泌 MIF 加强。增加一氧化氮(NO)水平导致 p53 基因突变<sup>[16]</sup>。NO 还可以诱导 COX-2 引起体内前列腺素合成增量,通过诱导基因突变、促进血管新生、促进有丝分裂、抑制细胞凋亡和机体抗肿瘤免疫调节等多种机制参与肿瘤发生、发展<sup>[17]</sup>。有 DNA 损伤或发生了基因突变的增殖细胞在富含炎症细胞和多种生物因子的微环境中细胞凋亡减少,失控性增殖,持续血管生成,修复程序混乱,最终癌变。肿瘤细胞还能够通过炎症和肿瘤间的某些关联,扩大其在宿主体内的增殖、侵袭和转移。

正常条件下细胞在 DNA 分子损伤后即启动修复途径。当损伤超过修复能力细胞周期关卡将引导细胞凋亡或进入不可逆 G<sub>0</sub> 期。但当细胞处于慢性炎症所致的持续氧化应激状态下时 RNS 通过对 DNA 损伤修复的关键酶(如 8-羟基鸟嘌呤-DNA 糖苷酶、8-氧化鸟嘌呤-DNA 糖基化酶)的某些关键氨基酸进行氧化、亚硝基化等翻译后修饰,可使其失活,从而阻止或削弱 DNA 修复能力,加重 DNA 损伤。

**1.5 免疫功能紊乱** 慢性炎症也可通过先天、后天性免疫在局部产生免疫抑制环境,该环境有利于肿瘤细胞生长。肿瘤患者免疫抑制与 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞膜上的  $\zeta$  链下调有关<sup>[18]</sup>,  $\zeta$  链是 TCR(T cell receptor)复合物成分之一。参与 TCR 信号传导,对 T 细胞和 NK 细胞功能具有重要意义。 $\zeta$  链的下调是肿瘤细胞免疫逃逸的重要原因之一。

DC 能激发初始 T 细胞免疫反应,是目前所发现的最重要的抗原呈递细胞。肿瘤患者大多局部 DC 功能低下,数量减少,容易产生免疫耐受,是肿瘤细胞逃脱免疫防御的原因之一。肿瘤患者体内低密度 DC 常与其高表达的 VEGF-C 呈负相关, Chen 等<sup>[19]</sup>用针对 VEGF-C 的小干扰 RNA 处理小鼠乳腺癌,

发现处理组较未处理组 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 CD11b-D11c<sup>+</sup> DC 密度显著增高。由此可见肿瘤细胞中高表达的 VEGF-C 降低了 DC 功能,从而造成免疫抑制,持续免疫抑制状态导致免疫系统对肿瘤细胞无反应,大大增加了肿瘤发生率。

## 2 抗炎与肿瘤防治

对肿瘤与炎症关系的探讨不仅有利于阐明肿瘤的病因和发病机制,同时也可作为肿瘤的预防和生物治疗提供新途径。非甾体抗炎药(NSAIDs)主要用于伴有疼痛的炎症。有研究发现服用 NSAIDs 可以极大减少癌症的发生,尤其是消化道癌症,同时还可以抑制肿瘤复发,促进肿瘤消退<sup>[20-21]</sup>。在临床实验中使用 COX-2 特异性酶抑制剂可以显著降低结肠癌患病风险及复发率,并对于肺癌、食管癌、胃癌均有一定预防作用<sup>[22-23]</sup>。使用 F101 和 CF102 等 A3AR 选择性受体激动剂可抑制多种肿瘤如黑色素瘤、淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌等<sup>[24]</sup>。基于对炎症与肿瘤关系的探讨,有助于在炎症阶段尽可能地寻找到合适的方法以阻断肿瘤的发生、发展,对于预防肿瘤的发生有重要的意义。目前临床上已经开始试验使用某些抗炎药物如趋化因子拮抗剂、糖皮质激素、非类固醇类抗炎药等辅助抗癌治疗。此外在“炎症促进肿瘤”过程中起到关键作用的细胞及细胞因子如肿瘤相关性巨噬细胞、TNF、NF- $\kappa$ B 等都为将来肿瘤的治疗提供了新靶点。随着人们对炎症与肿瘤关系研究的不断深入,将有更多新的、有效的肿瘤治疗策略和途径诞生,炎症为肿瘤的防治提供了广阔的前景。

## 参考文献:

[1] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002,420:860-867.

[2] Siobhan S, Elizabeth A. Inflammation and Prostate Cancer: A Focus on Infections[J]. Current Urology Reports, 2008,9:243-249.

[3] Okada F. Inflammation and free radicals in tumour development and progression[J]. Redox rep, 2002,7:357-368.

[4] Mbeunkui F, Johann DJ. cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship[J]. Cancer Chemother pharmacol, 2009, 63(4): 571-582.

[5] zhang X, Nie D, chakrabary S. Growth factors in tumor microenvironment[J]. Front Biosci, 2010, 15: 151-165.

[6] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and Immunity in the Tumor Environment[J]. Dig Dis, 2010, 28: 574-578.

[7] Duan RD, Nilsson A. Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development[J]. Progress in lipid research, 2009, 48: 62-72.

[8] Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, et al. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy [J]. Exp Med, 2001, 193: 727-740.

[9] Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, et al. Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(30): 12425-12430.

[10] Paola A, Cecilia G, Maria GB, et al. Pathways connecting inflammation and cancer[J]. Current Opinion in Genetics & Develop-

ment, 2008, 18: 3-10.

[11] Lin HL, Lin HC, Lin CC, et al. Increased risk of colorectal cancer among patients with biliary tract inflammation: A 5-year follow-up study[J]. International Journal of Cancer, 2011, 128: 447-452.

[12] Tawara K, Oxford JT, Jorcyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies[J]. Cancer Manag Res, 2011, 3: 177-189.

[13] Saito S, Kato J, Hiraoka S, et al. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: Correlation with inflammatory status[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(9): 1955-1965.

[14] van Kempen LC, de Visser KE, Coussens LM. Inflammation, proteases and cancer[J]. European Journal of Cancer, 2006, 42: 728-734.

[15] Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. Ik $\kappa$ Beta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer[J]. Cell, 2004, 118: 285-296.

[16] Goswami B, Rajappa M, Sharma M, et al. Inflammation: its role and interplay in the development of cancer, with special focus on gynecological malignancies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18: 591-599.

[17] Lee JM, Peeble KA, Yanagawa J, et al. Inflammation in lung carcinogenesis: New targets for lung cancer chemoprevention and treatment[J]. Oncology/Hematology, 2008, 66: 208-217.

[18] Baniyash M. Chronic inflammation, immunosuppression and cancer: new insights and outlook[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16: 80-88.

[19] Chen Z, Varney ML, Backora MW, et al. Down-regulation of vascular endothelial cell growth factor-C expression using small interfering RNA vectors in mammary tumors inhibits tumor lymphangiogenesis and spontaneous metastasis and enhances survival [J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 9004-9011.

[20] Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6: 130-140.

[21] Lejeune FJ, Monnier Y, Ruegg, C. Complete and long-lasting regression of disseminated multiple skin melanoma metastases under treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. Melanoma Res, 2006, 16: 263-265.

[22] GARCIA-RODRIGUEZ L A, HUERTA-ALVAREZ C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Epidemiology, 2001, 12: 88-93.

[23] John A, Baron, Robert S, et al. A Randomized Trial of Rofecoxib for the ChemoPrevention of Colorectal Adenomas [J]. Gastroenterology, 2006, 131: 1674-1682.

[24] Cohen S, Stemmer SM, Zozulya G, et al. CF102 an A3 adenosine receptor agonist mediates anti-tumor and anti-inflammatory effects in the liver [J]. Journal of Cellular Physiology, 2011, 226(9): 2438-2447.