

进循环免疫复合物的运送及清除;另一方面,补体系统功能缺陷,包括组分缺失或功能失常,又会参与组织损伤。C1q 作为补体经典激活途径第一组分的第一个反应亚基,其分子结构、数量及功能正常是维持体内循环免疫复合物正常清除,防止组织免疫性损伤的关键环节之一。C1q 在系统性狼疮肾炎、急性肾小球肾炎、类风湿关节炎、尿毒症、同种异体移植排斥反应等疾病中都有一定的临床意义^[19-20]。而 C1q 联合相关免疫学指标在 HIV/AIDS 患者中的临床意义未见相关的报道,补体 C1q 是否能反映不同病期 HIV/AIDS 患者的病情状态尚无定论,且 HIV/AIDS 的实验室检查尚未形成一个统一的检测系统。笔者正是基于此,拟开展相关研究以阐明 C1q 联合相关免疫学指标在 HIV/AIDS 患者实验室检查中的临床意义,以期为寻求较好的实验室检测指标奠定基础。

参考文献

- [1] Li N, Wang Z, Sun D, et al. HIV among plasma donors and other high-risk groups in Henan, China[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 53(Suppl 1): 41-47.
- [2] 李宁, 王哲, 孙定勇, 等. 河南省艾滋病流行特征分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(1): 43-45.
- [3] Turner D, Wainberg MA. HIV transmission and primary drug resistance[J]. AIDS Rev, 2006, 8(1): 17-23.
- [4] 李宁, 孙定勇, 马彦民, 等. 2008~2009 年河南省新报告 HIV 感染者和 AIDS 患者的死亡情况[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(11): 999-1002.
- [5] Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC, et al. Penicillium mamefeei infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(1): 95-110.
- [6] 黄爱琼, 叶寒辉, 吴秋芳, 等. 艾滋病合并马尔尼菲青霉菌感染 4 例[J]. 中国艾滋病性病, 2008, 14(1): 81.
- [7] 单蔚蓝, 马征, 徐大刚. 高效抗逆转录病毒疗法对机会性致病病原虫的作用[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2006, 33(6): 305-308.
- [8] Peakman M, Mahalingam M, Pozniak A, et al. Markers of immune cell activation and disease progression. Cell activation in HIV disease[J]. Adv Exp Med Biol 1995, 374(1): 17-26.

• 综 述 •

“纳米细菌”及其研究现状

张名均 综述, 张德纯[△]审校

(重庆医科大学病原生物学教研室/分子医学与肿瘤研究中心, 重庆 400016)

关键词: 纳米细菌; 结石; 炎症; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 01. 028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)01-0060-04

自 Kajander 等^[1]在牛血清中发现“纳米细菌”抗原以来,对于“纳米细菌”的研究虽然已较多,但其究竟是最小的具有自我复制能力的有机生物体,还是一种被胎球蛋白包裹的纯粹的纳米羟基磷灰石颗粒尚无定论,主要原因在于目前尚不能确定其全基因组序列^[2]。关于“纳米细菌”与结石和钙化性疾病的相关性研究已取得很大的进展,该颗粒被认为是此类疾病的危险因素。因此“纳米细菌”作为有机生物体的观点似乎更有依

- [9] Flamand L, Crowley RW, Lusso P, et al. Activation of CD8+ T lymphocytes through the T cell receptor turns on CD4 gene expression: implications for HIV pathogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(6): 3111-3116.
- [10] 张岩, 杨琴, 连丽峰, 等. 补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮的相关性[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 211-212.
- [11] Peerschke EI, Ghebrehiwet B. The contribution of gC1qR/p33 in infection and inflammation[J]. Immunobiol, 2007, 212(4/5): 333-342.
- [12] Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation[J]. Eur J Immunol, 2002, 32(6): 1726-1736.
- [13] Tripodo C, Porcasi R, Guarnotta C, et al. C1q production by bone marrow stromal cells[J]. Scand J Immunol, 2007, 65(3): 308-309.
- [14] Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells[J]. J Exp Med, 2001, 194(6): 781-795.
- [15] Flierman R, Daha MR. The clearance of apoptotic cells by complement[J]. Immuno biology, 2007, 212(4/5): 363-370.
- [16] Nauta AJ, Castellano G, Xu W, et al. Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells[J]. J Immunol, 2004, 173(5): 3044-3050.
- [17] Skoberne M, Somersan S, Almodovar W, et al. The apoptotic-cell receptor CR3, but not alpha5beta1, is a regulator of human dendritic-cell immunostimulatory function[J]. Blood, 2006, 108(3): 947-955.
- [18] 陈克敏, 朱锡华. C1q 分子生物学[J]. 国外医学: 分子生物学分册, 1995, 17(5): 193-198.
- [19] 周滨, 张奉春, 董怡. 补体 C1q 及抗 C1q 抗体与系统性红斑狼疮及狼疮肾炎相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(12): 725-728.
- [20] 朱俊, 吴强, 方平, 等. 鼻息肉组织中补体 C3、C4、C1q 的表达及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(12): 31-32.

(收稿日期: 2012-11-08)

石碳酸盐结晶,产生坚硬的矿化外壳覆盖于菌体周围,使其在高温、强酸等许多微生物难以生存的条件下仍然能够存活。DNA 基因序列分析表明“纳米细菌”与蛋白细菌家族 $\alpha 2$ 亚群的布鲁氏菌、巴尔通菌同属,具有相同的 16S rRNA 片段。分类分析表明“纳米细菌”属于真菌属,与衣原体和巴尔通菌存在交叉免疫原性。“纳米细菌”生长缓慢,倍增时间为 1~3 d,且无典型的形态学特征菌体,外附有一层碳酸盐羟基磷灰石外壳,电镜下可见其中有 1 个或多个菌体作为核心(图 1~2)。光镜下为颗粒,不可见^[1]。

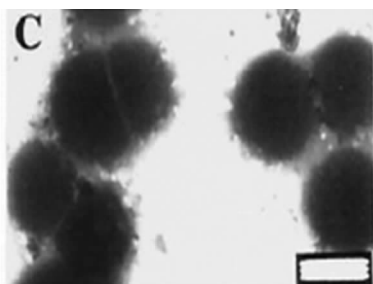


图 1 扫描电镜下的“纳米细菌”

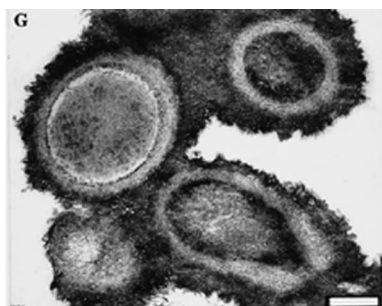


图 2 透射电镜下的“纳米细菌”

2 “纳米细菌”的致病机制

2.1 “纳米细菌”与结石 有研究表明“纳米细菌”与结石的形成有密切的关系。大量“纳米细菌”在人类唾液、牙齿表面、牙菌斑、牙结石和牙髓石、肾结石、胆结石、膀胱结石、尿结石和前列腺结石中被发现^[3-5]，“纳米细菌”致病机制假说被提出。“纳米细菌”通过各种途径进入血液,依靠血液中的钙、磷酸、脂质生长。一方面,某些生理或病理原因导致“纳米细菌”黏附于血管壁,缓慢生长,并利用其独特的生物钙化作用形成钙化斑;另一方面,“纳米细菌”可以黏附于正常机体组织细胞,通过细胞膜上的受体介导入细胞内,分泌内毒素并刺激机体产生一系列炎症介质导致宿主细胞死亡。“纳米细菌”利用机体血液中的钙源发挥生物矿化作用,与炎性介质、基质蛋白一起形成结石的晶核,从而导致结石的形成。

2.2 “纳米细菌”与炎症 人们将成纤维细胞与“纳米细菌”共同培养时,“纳米细菌”在很短的时间内便吸附于细胞膜周围,并逐渐通过受体介导的胞饮作用被转移到细胞内部。细胞感染“纳米细菌”几天后,便开始出现死亡或凋亡^[6]。推测“纳米细菌”可能分泌一些细胞毒素及细胞因子(如内毒素、脂多糖、白细胞介素等),引起被感染组织的炎症,并出现相关的炎症因子,如白细胞介素、热休克蛋白、基质金属蛋白酶等,引起被感染细胞的死亡。Shen 等^[7]将“纳米细菌”经静脉注射兔子进行Ⅲ型前列腺炎动物模型实验,1~2 周,兔子前列腺发生急性炎症,4 周后转为慢性,8 周后测定兔子血中的 IL-1 β 和 TNF- α ,发现 70% 的病例 IL-1 β 和 TNF- α 均高于对照组。Zhou 等^[8]将 48 例慢性骨盆综合症病人随机分为两组,一组采用复方四

环素进行抗“纳米细菌”治疗,另一组使用安慰剂,后用 16S rRNA 方法测定,前者的阳性率由 62.5% 下降到 12.5%,有显著疗效,与安慰剂组比较差异有统计学意义。说明“纳米细菌”对抗生素敏感,可能是引起该炎症的致病因子。

2.3 “纳米细菌”与动脉硬化、心脏病 近年来,有学者认为动脉粥样硬化的发生可能与“纳米细菌”的感染有关。众所周知,动脉硬化是一个脂质沉积于动脉壁局部和斑块形成的过程,此过程由一种或多种炎症反应介导。由于“纳米细菌”本身具有矿化能力,一些学者认为其可能参与了动脉粥样斑块的形成。Miller 等^[9]从粥样斑块中培养出“纳米细菌”,从而推断“纳米细菌”与动脉粥样斑块形成有关。Tulunay 等^[10]发现“纳米细菌”抗体滴度是冠状动脉硬化的独立危险因素。Candemir 等^[11]和 Hu 等^[12]发现二尖瓣环钙化与类风湿心脏病均与“纳米细菌”有关。Schwartz 等^[13]对比了盐水和从人肾结石中分离的“纳米细菌”在兔子体内的反应,经静脉注射,采用免疫组化的方法观察颈动脉的变化,发现二者的差异有统计学意义,后者损伤远远大于前者,且有动脉堵塞和高血压发生。

2.4 “纳米细菌”与其他疾病 据文献报道,对有砂砾体的卵巢癌样本和没有砂砾体的样本进行对比检测,发现有砂砾体的样本“纳米细菌”感染率与无砂砾体的样本比较差异有统计学意义,故推测“纳米细菌”的感染促进了恶性卵巢癌砂砾体的形成^[14-15]。另外研究发现在部分感染 HIV 的病人血清中分离出“纳米细菌”,通过影响原始蛋白对 HIV 感染细胞的磷酸钙运输,加速了 AIDS 患者的遗传物质变异^[16]。Tsurumoto 等^[17]从骨关节炎积液成功分离出“纳米细菌”,此法可推广用于尿和血液及环境液体中“纳米细菌”的检测。Lu 等^[18]从钙化的胎盘组织中成功分离了“纳米细菌”,而对照正常胎盘组织则没有分离出“纳米细菌”,说明“纳米细菌”与胎盘钙化显著相关。

3 “纳米细菌”的性质

尽管对于“纳米细菌”的致病机制,相当多的研究证实其与许多疾病的结石和炎症有关,由于其蛋白质的全基因组序列未测定出来,仍有很多学者认为其可能是钙磷在体内一定的 PH 条件下自然沉积形成的物理化学现象。Schlieper 等^[19]认为纳米细菌实际上就是蛋白质与矿物质的复合物。Raoult 等^[20]从生化、培养和测定及 DNA 染色等方面论证了纳米细菌实际上是胎球蛋白与羟基磷灰石的复合物。Wu 等^[21]通过在体外加入钙、磷和 DMEM 共同培养,在合适的条件下合成了形状与体内分离培养“纳米细菌”相似的胎球蛋白矿物质纳米颗粒,因此此类学者认为所谓纳米细菌其实就是体内钙磷与蛋白质的复合物,并非生物体。当然该复合物可以引起体内某些上皮的损伤,与某些疾病有密切的联系。然而 Hudelist 等^[15]成功地从纳米细菌的培养物中提取了 DNA。并用 DNA 特殊染色法发现其外包裹了一层蛋白质复合物。Miller 等^[9]用 5-3H 与纳米细菌培养物共同培养发现纳米细菌有自己独立的核酸代谢系统,可产生 35S-蛋氨酸和 3H-L-天冬氨酸。其核酸翻译延长因子 Tu(EF-Tu)、延长因子 G(EF-G)、多核苷酸转移酶和分子伴侣 GroEL 和 ClpB 都与原核生物相似,证明“纳米细菌”有自己固有的复制系统和生物合成系统。

4 “纳米细菌”与羟基磷灰石的区别

“纳米细菌”与球形的纳米羟基磷灰石具有相似的结构和细胞毒作用^[10]。García-Ruiz 等^[22]合成了一种球状、大小近似于“纳米细菌”的羟基磷灰石颗粒(图 3~4),将其作用于肿瘤细胞后,产生了类似的细胞毒作用,然而两者在机体内的作用机制却不相同。首先,“纳米细菌”与纳米羟基磷灰石相比对正

常细胞的作用不同。文献报道“纳米细菌”对正常细胞具有很强的毒性作用。有专家推断“纳米细菌”可能分泌一些细胞毒素及细胞因子(如内毒素、脂多糖、白细胞介素等),引起被感染组织的炎症,并出现相关的炎症因子,如白细胞介素、热休克蛋白、基质金属蛋白酶等,引起被感染细胞的死亡^[10]。而纯粹的纳米羟基磷灰石没有这些特性。纳米羟基磷灰石常被用作骨的修复材料,与成骨细胞、骨基质干细胞、成纤维细胞,正常的肝细胞具有很好的相容性^[23]。其次,对于肿瘤细胞的作用不同,“纳米细菌”能促进其死亡进而发生钙化,而纳米羟基磷灰石可促进肿瘤细胞的凋亡。这是因为肿瘤细胞比正常细胞有较强的钙摄入能力,纳米羟基磷灰石会导致肿瘤细胞中钙离子的浓度增加,出现毒性,从而抑制其生长^[24];也有人认为肿瘤细胞拥有较强的吞噬能力,因而吞噬纳米羟基磷灰石颗粒进入胞内,进入细胞的纳米羟基磷灰石颗粒与溶酶体结合发生化学反应,导致溶酶体破裂,并释放各种酶,启动细胞凋亡最终导致细胞死亡^[25]。除此之外,有体外实验证明“纳米细菌”对抗生素敏感(复方四环素),而纳米羟基磷灰石没有反应^[8]。

由此可见虽然“纳米细菌”的主要成分是羟基磷灰石,但其对细胞的作用与羟基磷灰石有显著差别。于澄钺等^[26]对比了“纳米细菌”和纳米羟基磷灰石对 HK-2 细胞的作用,发现“纳米细菌”对细胞的损伤作用远远大于纳米羟基磷灰石,并且“纳米细菌”的损伤有晶体的黏附过程,而纳米羟基磷灰石则没有晶体的黏附过程。

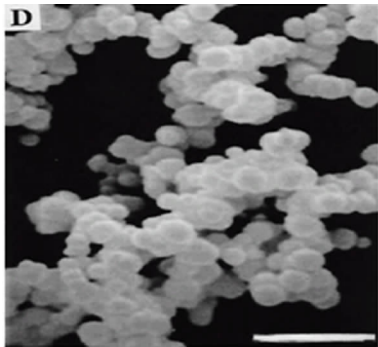


图 3 人体内分离培养的“纳米细菌”

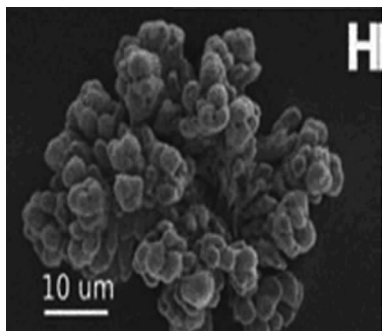


图 4 人工体外合成的羟基磷灰石颗粒

5 “纳米细菌”的检测方法

采用透射电镜扫描(TEM)可观察“纳米细菌”外观形态和内部结构(图 1~3),但需要昂贵的仪器且只能观察形态,并不能反映其生物学特性。有学者采用组化染色测定骨连蛋白证实其羟基磷灰石成分。采用酶联免疫吸附法可检测“纳米细菌”的抗原性质,然而所用抗原、抗体的制备耗时长,结果可靠性也有待证实。提取“纳米细菌”DNA 后检测 16S rRNA 片段,然而目前尚未获得其准确的 DNA 全基因组序列,且在进

行 16S rRNA 分析时可能造成污染。“纳米细菌”培养是最常用的经典方法,但其在普通微生物培养条件下无法生长,需使用细胞培养基(RPMI 1640 或 DMEM),生长环境以含 5% CO₂ 的空气为最佳,加入胎牛血清则更有利于其繁殖,但仍生长缓慢,平均传代时间为 3 d,在培养基中加入碱性磷酸酶可加速其生长^[27]。Tae 等^[5]采用正向引物(5'-acaatggtggtgacagtggg-3')和反向引物(5'-cgggtaaaaccaactcccat-3'),以 PCR 方法检测了慢性前列腺炎患者前列腺分泌物和阴道炎症患者阴道分泌物中的“纳米细菌”。该方法不需进行培养,缩短了检测时间,减少了污染,是一种简单、快速、低成本的检测方法。

6 小 结

尽管“纳米细菌”的研究如火如荼,然而由于其 DNA 全基因组序列尚未明确,因此其到底是生物体还是体内的物理化学现象尚无定论。无论它是哪种粒子,都与体内很多结石和钙化性疾病显著相关^[28]。研究人员可以从以下几方面着手研究“纳米细菌”:(1)建立可靠的方法进行全基因组序列测定;(2)扩大样本量进行“纳米细菌”致病机制研究,通过动物实验观察其在体内的免疫反应,包括抗体的产生、抗原的递呈及免疫因子、炎症因子的产生等;(3)建立新的能快速、准确检测“纳米细菌”的方法,尤其要寻找更好的培养条件,加快“纳米细菌”生长速度,采用时时照相技术捕捉“纳米细菌”的繁殖进程中的分裂过程;(4)扩大样本量,建立“纳米细菌”与疾病相关的诊断标准和治疗方法。

参考文献

- [1] Kajander EO, Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extra-cellular calcification and stone formation[J]. Proc Natl Acad Sci, 1998, 95(14): 8274-8279.
- [2] Cisar JO, Xu DQ, Thompson J, et al. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization[J]. Proc Natl Acad Sci, 2000, 97(21): 11511-11515.
- [3] Shiekh FA, Charlesworth JA, Sung-Hoon K, et al. Proteomic evaluation of biological nanoparticles isolated from human kidney stones and calcified arteries[J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(10): 4065-4072.
- [4] Kumon H, Matsumoto A, Uehara S, et al. Detection and isolation of nanobacteria-like particles urinary stones: long-withheld data [J]. Int J Urol, 2011, 18(6): 458-465.
- [5] Tae HK, Hye RK, Soon CM. Detection of Nanobacteria in Patients with Chronic Prostatitis and Vaginitis by Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Korean [J]. Urol, 2011, 52(3): 194-199.
- [6] Kajander EO. Nanobacteria-propagating calcifying nanoparticles [J]. Lett Appl Microbiol, 2006, 42(6): 549-552.
- [7] Shen X, Ming A, Li X, et al. Nanobacteria: a possible etiology for type III prostatitis [J]. J Urol, 2010, 184(1): 364-369.
- [8] Zhou Z, Hong L, Shen X, et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis [J]. Urology, 2008, 71(6): 1091-1095.
- [9] Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1): 1115-1124.
- [10] Tulunay KC, Sinan EF, Hasan T, et al. Anticalcifying nanoparticle antibody titer is an independent risk factor for coronary artery calcification [J]. Coron Artery Dis, 2011, 22(6): 394-400.
- [11] Candemir B, Ertas FS, Kaya CT, et al. Association between antibodies against calcifying nanoparticles and mitral annular calcifica-

- tion[J]. J Heart Valve Dis, 2010, 19(6): 745-752.
- [12] Hu YR, Zhao Y, Sun YW, et al. Detection of nanobacteria-like material from calcified cardiac valves with rheumatic heart disease[J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(5): 286-292.
- [13] Schwartz MA, Lieske JC, Kumar V, et al. Human-derived nanoparticles and vascular response to injury in rabbit carotid arteries: proof of principle[J]. Int J Nanomedicine, 2008, 3(2): 243-248.
- [14] Sedivy R, Battistutti WB. Nanobacteria promote crystallization of psammoma bodies in ovarian cancer [J]. APMIS, 2003, 111(10): 951-954.
- [15] Hudelist G, Singer CF, Kubista E, et al. Presence of nanobacteria in psammoma bodies of ovarian cancer: evidence for pathogenetic role in intratumoral biomineralization[J]. Histopathology, 2004; 45(6): 633-637.
- [16] Sommer AP. Primordial proteins and HIV-Part II [J]. Proteome Res, 2005, 4(3): 1022-1024.
- [17] Tsurumoto T, Zhu D, Sommer AP. Identification of nanobacteria in human arthritic synovial fluid by method validated in human blood and urine using 200nm model nanoparticles[J]. Environ Sci Technol, 2008, 42(9): 3324-3328.
- [18] Lu H, Guo YN, Liu SN, et al. Isolation, cultivation and identification of nanobacteria from placental calcification[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 25(11): 2182-2185.
- [19] Schlieper G, Krüger T, Heiss A, et al. A red herring in vascular calcification: “nanobacteria” are protein-mineral complexes involved in biomineralization[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11): 3436-3439.
- [20] Raoult D, Drancourt M, Azza S, et al. Nanobacteria are mineralo-
- fetuin complexes[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2): e41.
- [21] Wu CY, Martel J, Young D, et al. Fetuin-A/Albumin-Mineral Complexes Resembling Serum Calcium Granules and Putative Nanobacteria; Demonstration of a Dual Inhibition-Seeding Concept [J]. PLoS One, 2009, 4(11): e8058.
- [22] García-Ruiz JM, Melero-García E, Hyde ST, et al. Morphogenesis of self-assembled nanocrystalline materials of barium carbonate and silica[J]. science, 2009, 323(16): 362-365.
- [23] 田昂, 王超, 薛向欣, 等. 纳米羟基磷灰石对人脑胶质母细胞瘤 U87 细胞活性抑制效应的研究(英文)[J]. 无机材料学报, 2010, 25(1): 101-106.
- [24] 李妍, 石华山, 李戈. 纳米羟基磷灰石在肿瘤领域的应用现状[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 200, 12(32): 6393-6396.
- [25] Sommer AP. Cytotoxicity of calcium phosphate crystals and human-derived nanoparticles: an overlooked link[J]. Circ Res, 2010, 106(10): e10.
- [26] 于澄钊, 黄晓波, 陈亮, 等. 纳米细菌对肾小管上皮细胞的损伤及晶体滞留的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(4): 436-442.
- [27] Hunter LW, Shiekh FA, Pisimisis GT, et al. Key role of alkaline phosphatase for development of human-derived nanoparticles in vitro[J]. Acta Biomater, 2011, 7(3): 1339-1345.
- [28] Kutikhin AG, Brusina EB, Yuzhalin AE. The role of calcifying nanoparticles in biology and medicine[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7(10): 339-350.

(收稿日期: 2012-09-08)

• 综 述 •

炎症与肿瘤的关系研究进展

夏 娟, 李 冬, 郑伟萍, 沈 晓, 张 敏 综述, 万海英 审核
(上海市同济医院检验科, 上海 200065)

关键词: 炎症; 肿瘤; 肿瘤微环境

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 01. 029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)01-0063-03

1863 年, Rudolf Virchow 观察到肿瘤组织中存在炎症细胞, 并首先提出炎症和肿瘤存在关联的假设。慢性炎症和肿瘤之间因果联系的临床证据主要来源于流行病学研究, 通过抑制癌前病变患者或肿瘤易感者的慢性炎症, 可降低癌症发病和(或)复发的风险^[1]。流行病学研究及分子生物学研究均证明肿瘤和炎症存在着联系; 从流行病学角度分析, 慢性炎症患者更易继发各种肿瘤, 大约 15%~20% 的肿瘤患者都存在潜在的炎症。目前大量研究着眼于阐明肿瘤微环境中的肿瘤细胞和炎症细胞间的相互作用及其与肿瘤转移的关系。本文就炎症和肿瘤的关系最新研究进展作一综述。

1 炎症与致癌基因

炎症和癌基因关系密切。RET/PTC 基因重排是甲状腺乳头状癌的主要致病机制, 可以促进肿瘤的发展, 甲状腺细胞中 RET 基因被激活进而活化转录程序的现象亦存在于炎症过程中。RET 被激活可以引起一系列因子的活化, 如 CSFs, IL-1 β , COX2, CCL2, CCL20, CXCL8, CXCR4。RET 激活的炎性

因子亦可出现在肿瘤患者中, 其浓度在淋巴结转移患者中高于在非淋巴结转移患者。基因与肿瘤的发展密切相关, 也可以促进炎症微环境的构建^[2]。尽管蛋白酪氨酸激酶编码的致癌基因与炎症有关系, 但在肿瘤微环境中各种炎性因子对肿瘤发展的影响目前尚未明确。RAS 基因是重要的致癌基因, RAS-RAF 信号通路的活化可诱导肿瘤促炎因子和细胞因子的表达^[3]。MYC 基因在多种肿瘤中过表达, 与肿瘤表型关系密切, 可以促进细胞增殖, 诱导细胞微环境重塑。在此过程中, 炎性细胞和炎性介质具有重要作用。RAS 基因和 MYC 基因是主要的促肿瘤组织微环境结构的基因, 炎症具有促进肿瘤发展的风险, 但炎症与致癌基因相互作用的机制尚未明确。这种相互作用可能发生在胰腺癌中。胰腺癌一般是由胰腺炎和 K-RAS 基因突变共同导致。在小鼠模型中, 成年鼠可以抵抗 K-RAS 突变引起的胰腺癌^[3]。慢性胰腺炎和 K-RAS 基因突变可导致胰腺上皮细胞和导管癌。尽管 RAS-RAF 可以引起肿瘤促炎症反应, 但外部的炎症环境是导致胰腺癌的必要条件。