

- 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。

肿瘤抑制蛋白可以调节炎性介质,这些抑制蛋白包括 VHL、TGF- β 、PTEN^[4],VHL 突变或启动子甲基化与多种肿瘤的发生有关。NF- κ B 主要以异二聚体存在于细胞质中,活化后进入细胞核,进而诱导前转移因子和前血管生成因子的表达,促进恶性细胞的转移^[4],如 CXCR4 恶性细胞从原发肿瘤脱离进入血液或淋巴循环中,与靶器官上趋化因子进行信号耦联,导致恶性细胞在特异的解剖位点定植^[5]。Staller 等^[5]发现 VHL 缺陷的人胚肾细胞系中,趋化因子受体 CXCR4 高表达;相反,VHL 蛋白可以通过促进缺氧诱导因子降解而抑制 CXCR4 的表达,因此 CXCR4 受 VHL 基因负调控。Helbig 等^[6]研究发现,NF- κ B 可直接上调乳腺癌细胞 CXCR4 的表达,而 NF- κ B 抑制因子的过表达则阻止 CXCL12 调节的转移,提示 CXCR4 受 NF- κ B 正调控。小鼠模型研究发现,肿瘤抑制蛋白 TGF- β 是肿瘤刺激炎症因子,在乳腺癌小鼠模型中,TGF- β 2 型受体基因失活可诱导 CXCL5、CXCL12 的释放。

2 炎症与肿瘤相关因子

炎症与肿瘤相关因子包括 NF- κ B、STAT3、信号转导蛋白和细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-23、TNF- α)^[7-8]。NF- κ B 是免疫和炎症过程重要的调节因子,同时也是重要的肿瘤启动子^[7]。通过 TLR-Myd88 信号通路,NF- κ B 既可被微生物或组织损伤激活,也可被 TNF- α 和 IL-1 β 介导的信号通路启动,肿瘤细胞中 NF- κ B 被激活可诱导基因修饰。NF- κ B 在炎症和肿瘤的关系中起重要作用,因此肿瘤和白细胞的相互作用已成为研究重点。早期肿瘤组织中存在炎症微环境,并且与肿瘤相互作用的巨噬细胞可使 NF- κ B 失活,而 NF- κ B 的 p50 蛋白是使 NF- κ B 失活,进而促进肿瘤细胞生长的关键^[9]。NF- κ B 可通过诱导 IL-6、IL-1 和 TNF- α 而作用于免疫系统,进而提高肿瘤细胞生存能力并促进其增殖^[10]。

在肿瘤细胞和免疫细胞中,STAT3 也是重要因子之一,可诱发癌症、抑制凋亡、促进肿瘤细胞增殖和免疫逃避、抑制免疫应答^[11]。NF- κ B、STAT3 通常在肿瘤-炎症中被激活,加速肿瘤的恶化和发展。NF- κ B 促进 B 淋巴细胞和胸腺细胞增殖,STAT3 可激活 T 淋巴细胞增殖,诱导细胞凋亡^[8]。肠细胞中 STAT3 失活可导致慢性炎症和 CAC 的生长,可能与 IL-10 信号通路缺失有关^[12]。肝细胞中 IKK β 或 IKK γ /NEMO 亚单位可促进肝癌的发展,而 IKK β 失活可抑制 IL-6 产生进而预防肝细胞癌的发展^[13]。IL-23 对肿瘤的重要作用机制尚未明确^[14]。IL-23 调节 Th17 的稳定性,促进 IL-22 和 IL-17 表达^[15],调节 FoxP3 的表达,诱导 IL-10 生成^[16]。总之,在慢性感染中,IL-23 调节 Treg 的功能,维持炎症过程,阻止细胞因子的生成。

3 炎症与肿瘤转移

“种子和土壤”学说涉及癌细胞(种子)和特定的器官微环境(土壤),为肿瘤微环境的提出奠定了基础^[17]。癌细胞的转移有赖于其与维持自身平衡的因子相互作用,这些因子可促进肿瘤细胞生长、生存、血管形成、侵犯和转移。肿瘤细胞和炎症微环境的相互作用可促进肿瘤转移。90% 的肿瘤患者的死因与肿瘤转移有关。免疫细胞一般在肿瘤早期产生,并且与肿瘤细胞微环境转移相关。肿瘤细胞不仅通过炎症细胞获取营养因子,在转移过程中还需黏附分子和炎症趋化因子,尤其是在远距离转移过程中^[18]。肿瘤细胞上皮-间质转移可经 TGF β 、IL-1、TNF- α 、IL-6 触发而被 NF- κ B、STAT3 激活。炎症促使各种蛋白酶产生和激活,蛋白酶通过降解细胞外基质使肿瘤细胞更容易侵入。炎症因子促使肿瘤细胞向血管转移,因为

TNF- α 可增加血管通透性^[19]。在卵巢癌细胞中,TNF- α 正调控 CXCR4 的功能^[20]。CXCR4 在恶性肿瘤细胞中高表达,原发肿瘤中 CXCR4 表达水平与直肠癌、乳腺癌、肝细胞及食管癌淋巴结转移程度密切相关。其他化学因子受体(CX3CR1、CCR1、CCR7、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR5 和 CXCR7)也在多种肿瘤中表达,并且在器官特异性转移中起重要作用,如 CCR7 的表达与淋巴结转移有关,CCR9 的表达与黑素瘤小肠转移相关。

4 肿瘤、炎症与免疫的关系

肿瘤细胞的增殖受到免疫监视和 T 淋巴细胞、NK 细胞杀伤作用,但肿瘤生存的炎症环境和免疫监视可以共存,因为 NK 细胞和 T 细胞既有免疫监视功能,又能诱导肿瘤的产生。免疫系统不仅包括树突状细胞和巨噬细胞,还包括免疫调节因子和细胞毒性因子,如 IFN-1、IFN γ 、FasL、TRAIL、GM-CSF、IL-12。小鼠经敲除 Rag2 基因后更易继发各种肿瘤,因此免疫系统并非一定具有肿瘤识别和清除作用。当病毒和细菌刺激肿瘤生成时,免疫系统提供的识别和清除能力是相当有限的。在大多数肿瘤中,被肿瘤细胞浸润的淋巴细胞不能抑制肿瘤细胞增殖。肿瘤细胞不断调整宿主的免疫反应和免疫应答,引起免疫原性和同源细胞选择。肿瘤细胞在实现免疫逃避前,会出现肿瘤增殖和免疫破坏的平衡状态,导致肿瘤细胞出现长达 10 年的休眠状态^[21]。肿瘤细胞改变肿瘤抗原表达程序可使其免疫原性降低,进而使免疫微环境变成免疫抑制型环境,打破上述平衡,最终使免疫系统的抗肿瘤作用逐渐变为促进肿瘤生长的作用。

5 小 结

在肿瘤形成过程中,炎症细胞促进肿瘤生长,产生有利于肿瘤生长的微环境,促使基因突变,促进血管生成。在肿瘤微环境中,炎症细胞、炎症趋化因子、细胞因子调节肿瘤生长、转移、分化。在肿瘤形成的末期,肿瘤细胞在炎症中的转移机制包括选择素-配体交联、MMP 的产生及趋化因子的作用,这也可能是肿瘤破坏免疫细胞功能,促进肿瘤增殖的机制。炎症细胞的募集反应不能促进肿瘤的发展,而是表现出抑癌作用。炎症细胞促肿瘤生长的机制包括:产生生长素,促进血管、淋巴管生成,诱导 DNA 损伤,改变细胞外基质成分,包被肿瘤细胞使其通过血管、淋巴管转移及逃避宿主免疫防御。尽管炎症可诱发抗肿瘤反应,但肿瘤患者通常存在免疫系统缺陷,导致无法产生上述抗肿瘤反应。肿瘤发展过程中,在肿瘤微环境中会出现“过多”炎症细胞。慢性炎症、自身免疫性疾病与肿瘤相关的炎症都可促进肿瘤细胞增殖与转移。在炎症引起的肿瘤中,炎症促进肿瘤的生成和早期增殖,肿瘤也可引起炎症,影响肿瘤的末期增殖和转移。综上所述,炎症是肿瘤的一种特征反应,炎症与肿瘤的关系为抗肿瘤转移研究提供了新思路。当然,炎症和肿瘤转移间相互作用的机制有待进一步研究,进而为肿瘤治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Affara NI, Coussens LM. IKK α at the crossroads of inflammation and metastasis[J]. Cell, 2007, 129(1): 25-26.
- [2] Borrello MG, Alberti L, Fischer A, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(41): 14825-14830.
- [3] Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, et al. Chronic pancreati-

- tis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(3): 291-302.
- [4] Balkwill F. Cancer and the chemokine network[J]. *Nature Rev Cancer*, 2004, 4(7): 540-550.
- [5] Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, et al. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL[J]. *Nature*, 2003, 425(6955): 307-311.
- [6] Helbig G, Christopherson KW 2nd, Bhat-Nakshatri P, et al. NF-kappaB promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24): 21631-21638.
- [7] Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression[J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 431-436.
- [8] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells; role of STAT3 in the tumour microenvironment[J]. *Nature Rev Immunol*, 2007, 7(1): 41-51.
- [9] Biswas SK, Gangi L, Paul S, et al. A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages; defective NF- κ B and enhanced IRF-3/STAT1 activation[J]. *Blood*, 2006, 107(5): 2112-2122.
- [10] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy[J]. *Nature Med*, 2007, 13(9): 1050-1059.
- [11] Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity[J]. *Nature Med*, 2005, 11(12): 1314-1321.
- [12] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 103-113.
- [13] Maeda S, Kamata H, Luo JL, et al. IKKb couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis[J]. *Cell*, 2005, 121(8): 977-990.
- [14] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461-465.
- [15] Wang L, Yi T, Kortylewski M, et al. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7): 1457-1464.
- [16] Kortylewski M, Xin H, Kujawski M, et al. Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 114-123.
- [17] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis; the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 453-458.
- [18] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer; the good, the bad and the ugly[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- [19] Grivennikov SI, Kuprash DV, Liu ZG, et al. Intracellular signals and events activated by cytokines of the tumor necrosis factor superfamily; from simple paradigms to complex mechanisms[J]. *Int Rev Cytol*, 2006, 252(2): 129-161.
- [20] Kulbe H, Hagemann T, Szlosarek PW, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α regulates chemokine receptor expression on ovarian cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10355-10362.
- [21] Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state[J]. *Nature*, 2005, 450(7171): 903-907.

(收稿日期: 2012-10-28)

• 综 述 •

Hic-5/ARA55 蛋白的研究进展

李 波¹综述, 雷小峰²审校

(1. 泸州医学院附属医院肝胆外科, 四川泸州 646000; 2. 日本国昭和大学生化学教研室, 日本东京 142-8555)

关键词: Hic-5/ARA55 蛋白; 黏着斑; 核输出信号

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 01. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)01-0065-04

Hic-5/ARA55 基因最早是作为转化生长因子 β 1 诱导基因(TGF- β 1)和过氧化氢诱导的克隆从小鼠成骨细胞 MC3T3 中分离出来, 属于 LIM 结构域蛋白家族, 与桩蛋白具有高度同源性。Hic-5/ARA55 蛋白主要位于细胞黏着斑, 可以穿梭于细胞质和细胞核的蛋白质, 在黏着斑作为调节分子与多种蛋白质相互作用, 在细胞核作为一个辅助调节因子, 选择性与核受体和靶基因启动子相互作用。Hic-5/ARA55 在多种组织中表达, 是细胞骨架蛋白的关键调节蛋白之一和整合素信号通路中关键分子。

1 Hic-5/ARA55 的结构和功能

Hic-5/ARA55 基因编码一个长约 55×10^3 的多肽, 有 4 个 LD 模体和 4 个 LIM 结构域, 结构类似桩蛋白, 与桩蛋白具有 55% 的氨基酸相同序列, 相似性为 72%。Hic-5/ARA55 根据细胞类型和细胞接收信号不同表达于黏着斑或细胞核内, 主

要局限于黏着斑^[1]。在黏着斑, Hic-5/ARA55 通过富亮氨酸的 LD 模体和/或双锌指 LIM 结构域与众多蛋白质反应^[2]。在细胞核 Hic-5/ARA55 C 末端的 4 个 LIM 结构域以锌指方式特异性结合于 DNA, 富有高比例的 G+A 和长的 A/T 片段。LIM 结构域为蛋白质-蛋白质和蛋白质-核酸反应相互作用的接口^[3]。Hic-5/ARA55 和桩蛋白都能与黏着斑激酶 (FAK)、黏着斑激酶相关非激酶 (FRNK) 和组蛋白联系, 对整合素装配进行调节, 调节黏着斑的动力, 二者在功能上可能是重迭。但是, Hic-5/ARA55 与桩蛋白在生理反应上功能可能是相反, 各自调节不同功能, Hic-5/ARA55 与细胞生长停滞和衰老有关, 过度表达的 Hic-5/ARA55 诱导细胞衰老, 在 Ras 转化细胞以及从人肿瘤分离出的细胞缺乏 Hic-5/ARA55 表达。而桩蛋白与细胞生长有关, 在 v-src、BCR-Abl 或 v-crk 转化细胞已经证实存在桩蛋白表达; 其表达与 Ras-MAP 激酶途径有