

环境致癌物诱导慢性炎症致肺癌 发生发展的研究进展*

吕建祎 张敏 金红蕾 竹俊兰 危金龙 代佳 黄海山** 高基民**

(温州医科大学检验医学院/生命科学学院, 浙江省模式生物技术与应用重点实验室, 温州 325035)

摘要 近年来, 由于工业发展负面影响造成的环境污染及吸烟等不良嗜好导致吸入人体肺部的致癌物急剧增加, 致使肺癌的发病率及死亡率逐年升高, 已跃居各癌症之首。研究表明, 环境致癌物诱导肺部慢性炎症与肺癌的发生发展之间存在着紧密联系, 环境致癌物如砷、镍及苯并芘等暴露可激活 NFAT、NF- κ B、AP-1 等转录因子, 调控炎症因子如 TNF α 及 COX-2 等的表达, 且这些炎症因子的释放又可正反馈激活转录因子, 促进更多的炎症因子产生, 进而形成炎症因子产生回路, 维持肺部炎性微环境, 从而促进肺癌的发生发展。本文就环境致癌物诱导肺部炎症导致肺癌发生发展的分子机制及其相关信号通路进行了综述。

关键词 环境致癌物, 炎症, 恶性转化, 肺癌

学科分类号 Q26, R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00386

肺癌是常发生于支气管黏膜上皮组织的恶性疾病, 亦称支气管肺癌, 包括非小细胞肺癌(NSCLC, 约占 85%)和小细胞肺癌(SCLC)^[1], NSCLC 源自肺上皮细胞^[2], 而 SCLC 则源于神经内分泌细胞^[3]。目前, 因环境污染及吸烟等因素导致肺癌的发病呈逐年上升的态势, 依据世界卫生组织癌症研究中心(IARC)的调查报告, 肺癌已经成为全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 每年因肺癌死亡的人数约 140 万^[4-5], 而根据我国卫生部 2008 年公布的调查结果, 在过去的 30 年里, 肺癌死亡率上升了 4.65 倍, 肺癌取代肝癌成为我国首位恶性肿瘤死亡原因, 每年因肺癌死亡的人数约 60 万, 且据 IARC 预测, 至 2025 年我国每年因肺癌死亡人数将达百万^[6]。肺癌的治疗给我国患者家庭、医护人员和社会都带来了沉重的经济与工作负担, 相关治疗费用保守估计每年逾百亿元^[6]。肺癌防治面临前所未有的严峻形势, 缓解这一态势是科研工作者迫在眉睫的任务, 而深入剖析肺癌的发病机制, 是解决这一难题的基本前提。

已有的研究表明, 导致肺癌发生的原因众多, 主要与致癌物暴露及遗传因素有关, 而随着肺癌发

病率的逐年增高, 致癌物暴露可能起着越来越重要的作用。致癌物致使肿瘤发生, 在造成细胞 DNA 损伤的同时, 也可以诱导慢性炎症, 而且研究也发现约 20% 的癌症与慢性炎症有关^[7]。因此, 致癌物导致慢性炎症进而促进恶性肿瘤发生发展已成为一个新的重要研究领域。炎症是具有血管系统的活性组织, 能对内部或者外部环境刺激作出防御反应。通常炎症反应对机体是有利的, 具有消除损伤因子、再生和修复组织等重要生理功能。但在某些情况下, 如发生长期的慢性炎症时, 炎症又是潜在有害的。研究表明, 慢性炎症与肺癌、胃癌、结肠癌、肝癌、前列腺癌等癌症均存在密切联系。非甾体抗炎药对许多癌症(如肺癌、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等)的发生有抑制效应, 进一步验证了慢性炎症对肿瘤发生发展的促进作用^[8]。

* 国家自然科学基金(9102970, 81229002)资助项目。

** 通讯联系人。

高基民. Tel: 0577-86689748, E-mail: jimingao64@163.com

黄海山. Tel: 0577-86699341, E-mail: haishanhuang80@gmail.com

收稿日期: 2013-08-22, 接受日期: 2013-12-19

炎症细胞和炎症调节因子可通过复杂的信号传导途径加速血管生成、促进肿瘤生长增殖、侵袭和新陈代谢,促进肺癌等多种癌症的发生发展.炎症起始在巨噬细胞和肥大细胞的调控作用下,组织中的中性粒细胞会最先迁移到炎症部位.随着炎症的发展,各种细胞如巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞和其他炎症细胞会被激活,释放多种炎症因子、造成局部低氧等,从而形成一个有利于细胞恶性转化并增殖的炎症微环境.在肺癌的慢性炎症微环境形成过程中,环境致癌物起到了重要的作用,因长时间暴露能诱导慢性肺部炎症,并最终导致肺癌发生发展.

本文就环境致癌物诱导慢性肺部炎症微环境形成的分子机制,以及该炎症微环境致肺癌发生发展的分子机制进行论述.

1 环境致癌物诱导肺部炎症反应的分子机制

随着我国经济的发展、城市化进程的不断扩大,环境污染日趋严重,许多致癌物质能够通过空气、食物和水等方式进入人体,造成机体损伤甚至致癌. IARC 发布的关于人类化学致癌物质研究报告表明,约有 90% 恶性肿瘤的发生发展与环境中化学致癌物质密切相关.环境致癌物可分为化学致癌物、物理致癌物、生物致癌物三类,其中以化学致癌物种类最多、影响范围最广.大量研究结果显示,化学致癌物可以通过呼吸道、消化道和皮肤吸收等途径进入人体,从而在多种组织、器官中诱发炎症,导致肿瘤的发生发展.研究人员对化学致癌物中的苯并芘、镍、砷等环境致癌物诱导慢性肺部炎症的分子机制进行了初步的探索,发现炎症的产生与氧化应激、DNA 损伤修复抑制、表观遗传效应及调控信号通路下游转录因子等有关.以下分别简单介绍主要化学致癌物诱导炎症反应相关的信号转导机制.

1.1 苯并芘及其代谢产物诱导炎症反应相关的信号转导机制

苯并芘(benzo(a)pyrene, B[a]P)是多环芳烃类化合物的一种,具有较强的致癌作用,其中含有 5 个苯环的苯并芘已被国际癌症研究机构归入致癌物的第一组(明确对人类有致癌作用),其在环境中分布广泛,存在于工业活动中煤炭、石油等矿石燃料不完全燃烧产生的烟气及其香烟烟雾等.人类每天都会通过吸烟或者被污染的食物、空气和水等途径,摄入一定量的苯并芘.苯并芘能够通过体内

细胞色素 P450 和过氧化物酶发生反应,生成具有高度毒性的中间产物,如 7,8-二氢二羟-环氧化苯并芘(B[a]PDE),通过共价键结合或者氧化反应,造成 DNA 不可逆的损伤^[8].而最近的研究发现,苯并芘及 B[a]PDE 等也能够诱导生物有机体产生炎症反应,进而表现出较强的致癌性^[9].

苯并芘是目前最为明确的致肺癌化合物,其诱导炎症微环境产生是一个复杂的调控过程,多种信号通路参与其中.研究发现, NF- κ B 能够介导致癌物调节炎症分子的表达,在炎症过程中起着重要的调节作用, NF- κ B 活化也是肿瘤诱发机制的一部分.人肺支气管上皮 Beas-2B 细胞,在 B[a]P 暴露时能够明显上调胞内诱导型环氧合酶 2(COX-2)的表达,而 COX-2 在炎症反应中起着重要的作用,是调控炎症反应的关键酶.当过表达 IKK-KM 来抑制 NF- κ B 活性时,能够明显降低 B[a]P 诱导的 COX-2 表达水平,且基因敲除 I κ B 激酶 β (IKK β)的小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)也同理降低了 COX-2 的产生.不但如此,我们将小鼠 C141 细胞暴露于 B[a]P 的代谢产物 B[a]PDE 环境中,发现 B[a]PDE 能够通过 IKK β /NF- κ B 信号转导通路,在转录水平和蛋白质水平诱导 COX-2 的表达,从而加速细胞恶性转化^[10].上述研究表明, NF- κ B 是 B[a]P 诱导炎症反应的重要调控分子,其被激活可明显上调炎症因子的表达.

细胞核因子 NFAT(nuclear factor of activated T cells)是一类细胞核转录调控因子,参与调控致癌物诱导的慢性炎症反应. NFAT 家族目前共发现有 5 个成员,分别是 NFATc1、NFATc2、NFATc3、NFATc4 和 NFAT5,前 4 个成员都依赖于钙信号通路调节^[11],进而发生核转位并与 DNA 结合,通过与其他共转录因子的相互协同, NFAT 在肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与 COX-2 的调节中起着重要作用,并参与细胞转化.促炎症因子 TNF- α 是一种涉及到系统性炎症的细胞因子,主要由巨噬细胞分泌,能够被肽聚糖、脂多糖、细菌 DNA CpG 所诱导^[12],在免疫调节基因产物的网络联合反应及其调控中发挥重要作用.研究发现, B[a]PDE 能够显著诱导 NFAT 的转录活性和 TNF- α 的表达,利用 siRNA 技术下调细胞中 NFAT3 表达,则可明显抑制 TNF- α 的诱导表达.因此, NFAT3 的活化在 B[a]PDE 上调 TNF- α 表达,进而诱导细胞炎症反应过程中发挥重要作用^[13].

此外, B[a]P 可以诱导一氧化氮合酶(iNOS)的

表达, iNOS 是一氧化氮合酶中三个亚型之一, 属非钙离子 / 钙调蛋白($\text{Ca}^{2+}/\text{Ca II}$)依赖性酶, 能够催化 L-精氨酸氧化脱氨基反应的进行, 生成瓜氨酸和一氧化氮(NO), 在炎症反应和免疫细胞对病原体的防御过程中发挥重要作用. 研究表明, iNOS 在人类多种肿瘤中过表达, 在癌症发展的多个阶段发挥效应^[14-15]. 小鼠食管上皮细胞 RE-149 受到 B[a]P 刺激后, 可明显诱导 iNOS 的产生, 这一过程被证实是通过 Erk/NF- κ B 信号通路完成的, 且 B[a]P 能够激活肺支气管上皮细胞中相同的信号通路, 故推断在肺部细胞中可能存有同样的调控方式.

1.2 镍及其化合物诱导炎性反应相关的信号转导机制

镍及其化合物是人们日常生活、工业生产中广泛应用的一种金属. 随着我国现代工业特别是汽车工业的迅速发展以及对电力能源的迫切需求, 镍及其化合物的污染变得日趋严重. 镍及其化合物广泛分布于大气、土壤和水源中, 早在 1990 年, IARC 就将镍化合物归为 I 类致癌物^[16]. 研究表明, 镍暴露不仅会引起肺纤维化和不同程度的肾及心血管毒性, 还会促进包括肺上皮细胞在内的多种正常细胞的恶性转化. 镍化合物在某些组织中诱发肿瘤的能力甚至超过一些我们熟知的致癌物, 如苯并芘和 X 射线^[17-19]. 尽管关于镍及其化合物导致细胞转化和肿瘤发生发展的机制尚不完全清楚, 但已有证据表明镍化物能够诱导肺部慢性炎症的产生^[15-16].

低氧可以诱导多种炎性细胞因子如白介素 8 (IL-8) 的产生, 但诱导低氧却是镍化物最大的生物学特性. 哺乳动物的转录因子中, 低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是唯一能够被低氧状态和体内活性氧特异性调控的^[17]. 低氧状态是某些类型癌症的主要推动力, 它能够提高糖酵解的能力, 促进癌症的发生. HIF-1 能够通过促进血管生成, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[20]. 此外, 在缺氧性癌症和基质细胞中, 自分泌和旁分泌的生长 / 存活因子, 如血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、纤维母细胞生长因子 (FGF)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1)、肾上腺髓质素、一氧化氮合酶 (NOS) 等, 能够被 HIF-1 诱导, 这些转录因子与细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成密切相关^[21]. 研究表明, 镍化物能够诱导 Beas-2B 细胞及 C141 细胞中 HIF-1 在转录和蛋白质水平的表达. 例如, 利用难溶的 Ni_3S_2 或者可溶的 NiCl_2 处

理 Beas-2B 细胞及 C141 细胞, 通过活化磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路, 提高 HIF-1 的转录活性^[20], 也可通过 JNK1 经 VHL- 非依赖途径调节 HIF-1 的蛋白稳定性^[22].

镍化合物亦可调控细胞外信号调节激酶 (Erk) / 转录激活因子 (AP-1) 信号通路, 且此通路与氧化应激反应及炎性介质 TNF- α 的诱导密切相关. Ballif B A 等^[23-24] 研究表明, 镍暴露可以导致小鼠成纤维细胞内丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路活性受到抑制. MAPKs 信号通路高度保守, 参与细胞增殖、分化、细胞周期调控、凋亡和转化等多种生理和病理过程. 在哺乳动物细胞内 MAPKs 主要包括 4 个亚家族: Erk1/2, c-Jun N 端激酶 (JNK1、2、3), p38 激酶 (α 、 β 、 κ 、 γ) 和大 MAPK (BMK 或 ERK5). Erk1/2 是最早发现的 MAPKs 家族成员, 其信号转导通路可被受体酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体和多种细胞因子激活, 进而磷酸化核内转录因子 (如: c-fos、stat1/3、Elk-1 和 c-myc 等)^[25]. Erk1/2 的活化与氧化应激下细胞的生存密切相关, 如抑制 Erk1/2 可使抗凋亡因子 Bcl-2、Mcl-1 和 Bcl-X(L) 的表达下调, caspase3、6、8 和 9 的活性则升高, 细胞凋亡明显增加^[26]. 但对人肺支气管上皮细胞, 镍暴露则通过激活 Erk/AP-1 信号通路, 显著增强细胞内 TNF- α 的转录水平, 从而促进细胞炎性反应和肿瘤发生^[27].

此外, 研究发现 IKK β /NF- κ B 信号转导通路对 Beas-2B 细胞内镍诱导的 COX-2 表达起重要的调节作用. 镍暴露的 Beas-2B 细胞内 COX-2 的表达上调可使细胞耐受镍诱导的细胞凋亡, 并且, 镍还能通过 NF- κ B、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 -1 (VCAM-1)、内皮白细胞黏附分子 (EMAM-1)、早期生长应答蛋白 1 (Egr-1) 和 Wilms 肿瘤基因 1 (WT-1) 等调控因子促进炎症的发生发展, 进而导致肿瘤^[28].

1.3 砷及其化合物诱导炎性反应相关信号转导机制

非金属化合物砷存在于地球的地壳, 在环境中广泛分布, 与多种癌症 (皮肤癌、肺癌等) 的发生有关, IARC 于 1987 年将砷定为环境致癌物^[29-30]. 急性高浓度的砷暴露会诱导细胞凋亡, 导致炎症、畸形以及纤维变性等疾病的发生^[31-32]. 尽管砷不具有致突变的能力, 但它能够通过抑制 DNA 损伤修复、姊妹染色单体互换和基因扩增造成 DNA 的损伤^[33]. 同时, 砷能够通过诱导细胞增殖, 并最终发生癌变, 但也有证据表明砷具有诱导细胞炎性反应

的生物学效应。

活性氧(ROS)是砷化物诱导细胞炎性反应的重要介质, 砷化物可诱导 ROS 的积聚, 进而激活 NF- κ B 等信号转导通路, 促进炎性因子如 IL-8 的产生。所有需氧细胞都能产生 ROS, 它是一类具有“双刃剑”效应的胞内产物。一方面, 许多正常的生理、生化、免疫等生命过程需要 ROS 的参与; 另一方面, 过量的 ROS 能够导致细胞氧化损伤, 造成基因突变、染色体畸变等细胞遗传学上的改变等。在 ROS 代谢产物过度积累和 / 或抗氧化酶缺失的情况下, 某些致死链式反应会被启动, 从而导致细胞受损和凋亡^[34]。砷参与调控产生的 ROS 包括超氧化物、单线态氧、过氧自由基、氧化一氮、过氧化氢、二甲砷基氧化砷基和二甲砷基砷基^[35]。低浓度砷($<5 \mu\text{mol/L}$)诱导产生的 ROS 还可提高 AP-1 转录活性^[36], 进一步促进细胞信号转导、转录因子与 DNA 结合, 进而促进炎性因子的表达^[37]。

砷化物具有直接促进原癌基因 c-fos、c-jun 和 AP-1 表达的能力^[38]。DNA 结合蛋白(包括 c-fos、c-jun、AP-1)能够促使细胞内调节炎症反应的功能基因活性在转录水平发生改变。AP-1 对肿瘤的促进作用在各种细胞模型中已经得到充分的阐述^[39-40], 通过对离体肺组织精细切片活性的分析可以发现, 砷处理可以提高 II 型上皮细胞和肺泡巨噬细胞内 AP-1 与 DNA 的结合能力。随着研究的深入, 人们发现砷对 AP-1 的激活可能受到蛋白激酶 C(PKC)和 MAPKs 家族的影响^[41]。同时, PKC 的活化能够激活 MAPKs 信号通路, 包括 JNKs、Erk 和 p38 激酶^[42], 而 MAPKs 家族成员又能提高 AP-1 的转录活性, 促使其与 DNA 的结合, 调控其靶基因的表达。

当肺支气管上皮细胞砷暴露时, COX-2 的表达明显增加, 且这一过程依赖于活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)。因为在 Beas-2B 细胞中, 砷不但可以活化 NFAT, 而且 NFAT 特异性抑制剂, 以及 DN-NFAT 和 siNFAT3 均能显著抑制砷诱导的 COX-2 表达^[43]。另外, 砷也可促进与炎症相关的多种细胞因子如转化生长因子 α (TGF α)和粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)的表达。TGF α 能够由人类癌症细胞和逆转录酶病毒转化的纤维母细胞分泌, 它能够协助如 TGF β 等生长因子促进特定细胞系发生表型的改变; TGF α 还与表皮生长因子(EGF)具有 30% 的同源性, 能够竞争相同的膜结合受体位点, 在很多人类癌症细胞

中, 均能发现 TGF α 和 EGF 的高表达。而 GM-CSF 则能促进炎症细胞聚集, 以维持炎症的微环境^[44]。

2 慢性炎症促进肺癌发生发展的机制及信号通路

早在一个半世纪以前, 人们就开始探索炎症与肿瘤的关系。据报道, 1863 年 Virchow 发现肿瘤的发生与慢性炎症密切相关^[45]。越来越多的研究发现, 肺癌、结肠癌、肝癌、胃癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生都与慢性炎症或持续感染相关。当机体长期暴露于吸入性致癌物中时, 会逐渐导致肺慢性炎症以及组织损伤和防御机制损伤、呼吸道慢性感染和功能紊乱, 增加患肺癌的风险^[46]。慢性呼吸道炎症导致肺部炎症微环境的形成, 使支气管上皮细胞发生表型改变(上皮细胞转化为间质细胞), 并最终诱发肺癌^[47]。例如, 肺结核感染能引起长期的全身和局部肺炎, 最终导致肺瘢痕和空泡的形成, 肺结核会增加患肺癌的风险以及较高的肺癌死亡率^[47]。

慢性炎症向肺癌的发生发展过程中, 有多种重要的关键调控分子参与。细胞因子信号参与肺癌的发生发展主要在两个方面: 一是在炎症发生部位刺激细胞的生长和分化; 二是抑制这些炎性细胞的凋亡^[48-49]。慢性炎症的主要特征是持续的组织损伤, 并诱导细胞增殖。巨噬细胞在慢性炎症微环境中起主导作用^[50-51], 而白细胞产生大量的活性氧和氮以抗感染^[52]。但是, 在组织持续损伤和细胞持续增殖的情况下, 抗感染反应也不断增加, 反而会产生致突变物(如亚硝酸盐), 导致 DNA 突变。巨噬细胞和 T 淋巴细胞释放出的 TNF- α 和巨噬细胞移动抑制因子, 则能加速 DNA 的损伤。移动抑制因子(MIF)削弱了 p53 依赖的保护性反应, 最终导致癌基因突变的积累。

吸烟引起支气管上皮细胞 DNA 损伤和突变从而诱导慢性肺炎(如 COPD), 随后炎症细胞(如肿瘤相关巨噬细胞、支气管上皮细胞)通过释放多种炎性细胞因子、趋化因子和生长因子来调节肺慢性炎症微环境, 进而促进支气管上皮细胞转化、逐步发展到癌前病变、恶变和癌转移^[53-54]。大量的白细胞和其他类型的免疫细胞渗透到肺癌发生的部位, 建立肿瘤炎性微环境^[51]。其中巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞和淋巴细胞是上皮起源肿瘤的关键细胞^[51, 55]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)通过释放 IL-1 上调纤溶酶原活化

因子、VEGF 和内皮素 2 等血管生成因子的表达, 而 VEGF 和内皮素 2 对 TAM 具有趋化作用, 形成了一个正向反馈环进一步促进肺癌的发生发展^[56-58]; TAM 释放表皮生长因子和其他上皮生长因子受体家族配体促进肿瘤细胞增殖和迁移; 部分巨噬细胞相关炎症因子能增加癌症的易感性. 例如, 活化的炎性肥大细胞产生血管生长因子(如 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子、MMP-9 等), 参与肿瘤血管生成、浸润和迁移^[59]. 另外, TAM 也能诱导 TNF- α 和 iNOS 的产生. 在炎症反应中, TNF- α 可能发起一个由其他炎性细胞因子、趋化因子、生长因子和内皮细胞黏附因子组成的炎症级联, 在组织损伤部位聚集这些活化的细胞, 刺激细胞的转化和组织重构, 从而构建肿瘤细胞、基质以及细胞外基质的相互作用^[60-61].

慢性炎症致肺癌发生发展过程中, 还有许多其他细胞因子参与, 各细胞因子引起信号级联反应, 进一步促进肺部慢性炎症细胞的增殖和组织损伤, 进而诱导癌变. 下文将详细阐述三种主要细胞因子参与的慢性炎症致肺癌发生发展的机制.

2.1 钙调素/NFAT 参与慢性炎症致肺癌的相关信号转导通路

NFAT 最早在激活的 T 细胞中发现, 作为一个可诱导的核因子, 其可结合到白介素 2(IL-2)的启动子区, 促进 IL-2 的转录. NFAT 对细胞因子、生长因子等生理或病理信号发生应答, 调节基因的转录, 参与细胞增殖、分化等过程. NFAT 活化是由钙调素介导的^[62-63], 钙调素是一种钙离子 / 钙调蛋白依赖的磷酸酶, 活化的钙调素可将胞浆中的 NFAT 去磷酸化并使其向细胞核内转位^[64]. NFAT 进入胞核后, 可与 AP-1 蛋白形成异二聚体发挥协同作用, 并结合到相应的 DNA 位点调控 TNF- α 、COX-2 等下游基因的表达^[64].

NFAT 可调节 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、TNF- α 、IFN- γ 、GM-CSF 及 COX-2 等的表达. 在炎症反应中有多种促炎症因子参与, 包括 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF 和 TNF- α ^[16, 65-67]. 抑制 NFAT 的表达会导致肺部炎症减弱. NFAT 参与多种环境致癌物的致癌过程, Beas-2B 细胞和 C141 细胞经 B[a]P 的活性代谢产物 B[a]PDE 处理后, 细胞内 NFAT 的活性明显增强, 而活化的 NFAT 不仅能上调 TNF- α 的表达, 而且还可促进细胞的恶性转化. 同理, TNF- α 处理的细胞内, NFAT 明显活化、COX-2 的表达持续上调^[68].

慢性炎症引发机体产生免疫反应, 转录因子 NFAT 与 TNF- α 、COX-2、ICAM-1、GM-CSF 等炎性细胞因子相应的启动子结合位点结合, 从而激活上述细胞因子表达. COX-2 在人动脉粥样硬化血管的单核 / 巨噬细胞、中层平滑肌细胞和内皮细胞中广泛表达, 产生促炎症作用. COX-2 可通过很多途径促进动脉粥样硬化的发生和发展, 包括增加血管通透性、促进单核细胞黏附、诱导巨噬细胞化学趋化性、促进巨噬细胞迁移等. PGE(前列腺素)是 COX-2 的重要产物之一, 可以通过结合 4 种不同的 G 蛋白偶联受体(EP1、EP2、EP3 和 EP4)来发挥作用. PGE 使内皮细胞舒张从而促进发热、局部红肿, 并促进循环系统淋巴细胞在炎症区域的募集及炎症因子的产生^[69-74]. NFAT 通过上调 COX-2 的表达发挥抗细胞凋亡作用, 而细胞凋亡是机体自我清除癌变细胞的重要途径, 若该途径受到抑制则会导致癌变细胞继续存留在体内最终发展为肿瘤. 因此, 活化 NFAT 上调 COX-2 的表达是环境致癌物致肺癌的可能机制之一^[43].

2.2 IKK/NF- κ B 参与肺癌发生发展的相关信号转导通路

NF- κ B 是炎症诱导肿瘤分子网络中的重要调控因子, 其调控机制一直以来是生物医学研究的热点之一. 其家族包括 5 种结构相关蛋白, 即 p50、p52、p65、Rel B 及 c-Rel. p50/p65 异源二聚体是 NF- κ B 的主要存在形式. NF- κ B 能够调控多种基因的表达, 参与炎症、肿瘤发生和细胞抗凋亡多个生理过程, 是致癌物诱导慢性炎症致肺癌发生的重要调控因子. NF- κ B 能被 TNF- α 激活, 并可通过正反馈激活方式诱导更多 TNF- α 的表达; TNF- α 能激活 NFAT, 进而诱导 COX-2 的表达^[13, 75-78]. COX-2 及其产物 PGE 都是重要的炎性介质. 在许多肿瘤模型中, COX-2 和 PGE 能够产生免疫抑制作用, 抑制巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞的细胞毒性, 降低机体免疫力, 从而使得癌细胞避开免疫监视, 从而促进细胞增殖和抗细胞凋亡, 在肿瘤的发生发展、浸润转移以及新生血管生成的过程中发挥重要作用^[34, 72, 79-81].

NF- κ B 通过调节炎症分子(如 TNF- α 、COX-2 和 iNOS)的表达, 在炎症过程中起着非常重要的调节作用^[75-76, 82-83]. 此外, NF- κ B 的活化也可以诱发肿瘤^[77-78, 84-85]. B[a]P 是一种强致癌化合物, 通过作用于支气管上皮细胞诱导肺慢性炎症、进而促进肺癌的发生发展. 活化的 NF- κ B 进入细胞核与其靶

基因的转录调控区域结合，启动包括生长因子在内的与肿瘤发生密切相关基因的表达^[86-87]。已有动物实验表明，在骨髓细胞和上皮细胞中，抑制 IKK β 的表达可以抑制肿瘤的发生。

环境致癌物暴露活化早期的 NF- κ B，进而导致早期相对低水平的 TNF- α 和 COX-2 表达；炎症反应又可激活 NF- κ B，进而持续激活与肿瘤发生相关基因的表达。在 COX-2 的转录起始上游区含有 NF- κ B 等转录因子的结合位点^[88-90]。而这些转录因子大部分都通过炎性刺激或致癌过程参与 COX-2 的上调，故 COX-2 的上调使得突变细胞的生存延长便于后续遗传改变的积累，从而增加致癌性。Yoon 等^[91]还证实，NF- κ B 可以调控 COX-2 在肺癌细胞中的表达。

2.3 VEGF 参与肺癌发生发展的相关信号转导通路

血管生成是肿瘤生长和转移的前提，而血管内皮生长因子(VEGF)是血管形成的重要分子^[92]。越来越多的证据显示，VEGF 在肿瘤的发生发展过程中起着促进作用^[93]。VEGF-C 属于 VEGF 家族成员，是迄今为止发现的第一个淋巴管生成因子。它是一种特异性的血管和淋巴管内皮细胞调节因子，通过与其受体(VEGFR)结合后能诱导血管和淋巴管内皮细胞生长^[94]。VEGF 的启动子区有 AP-1 的结合位点，可以被活化的 AP-1 识别并结合。一些体外研究初步显示，AP-1 可能影响 VEGF 表达^[93, 95]。Bancroft 等^[96]的研究表明，激活 AP-1 可诱导肿瘤细胞中 VEGF 的表达，这依赖于 MEK/ERKs/AP-1

信号转导通路的活化。Shih 和 Claffey^[97]报道，TGF β 可通过活化 HIF-1 和 AP-1 诱导 VEGF 的表达。

在慢性肺部炎症状态下，VEGF 以旁分泌方式促进肺部血管通透性增加，增强刺激因素对内皮细胞的作用，促进血浆蛋白的外渗，形成新生血管的临时基质，有利于血管生成。在肺癌组织中，VEGF 及其受体高表达，它们刺激血管内皮细胞增生，诱导新生血管形成，为肿瘤的生长提供营养，促进肿瘤细胞的失控增殖，参与肿瘤细胞的生长、浸润与转移。

VEGF 与其受体结合后，通过多种作用机制促进肺癌的发生发展^[98-101]。VEGF 可直接刺激肺血管内皮细胞分化增殖和迁移，促进血管的构建及生长，加快基底膜降解，诱导内皮细胞膜成窝，促进内皮细胞移动，这不仅有利于血管生成，而且有利于癌细胞脱落进入肺血管或向邻近纤维蛋白和结缔组织基质扩散，为肿瘤的浸润及转移创造条件。VEGF 还可增加微血管，特别是毛细血管后静脉和小静脉的通透性，是已知最强的血管渗透剂。此外，VEGF 也可促进内皮细胞表达血浆蛋白溶酶激活物(PA)及血浆纤溶酶原激活物抑制剂，以及诱导组织因子、间质胶原酶和蛋白水解酶等在内皮细胞的表达，从而改变细胞外基质，诱导新血管形成。

除上述三个主要信号通路外，还有很多其他细胞因子参与，共同形成一个网络，在慢性炎症致肺癌发生发展过程中发挥作用(图 1)。总之，在慢性炎症的环境中，持续的组织损伤和细胞增殖以及活

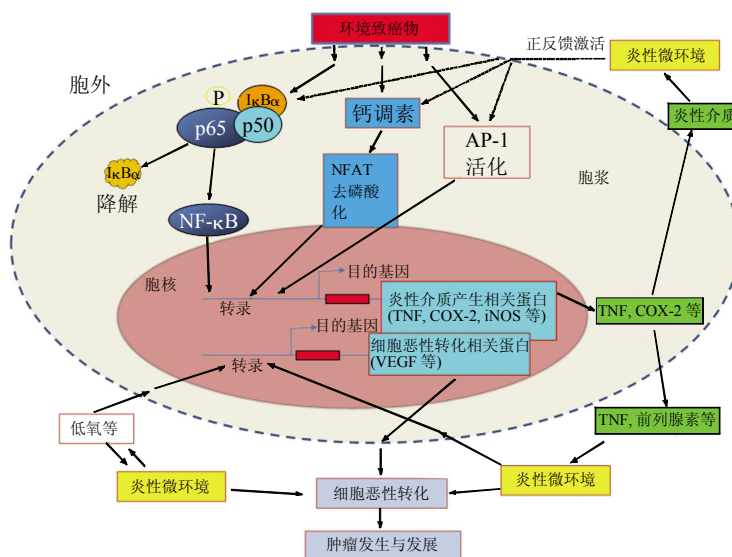


Fig. 1 Environmental and chemical carcinogens-induced chronic inflammatory signaling to lung cancer

图 1 环境致癌物诱导慢性炎症致肺癌发生发展的分子机制

肺部细胞在环境致癌物暴露后，胞内多种信号通路被激活产生炎症介质，形成局部炎性微环境，进而导致正反馈激活炎症反应通路，并激活恶性转化相关基因，诱导正常细胞恶性转化，导致肺癌的发生发展。

性氧和氮造成了一个癌变微环境^[102], 炎性细胞渗透入肺癌发生部位, 这些炎性细胞及其炎性介质持续存在以维持该微环境, 并且, 肿瘤细胞也能分泌细胞因子和趋化因子, 进一步促进慢性炎症的发展^[99].

3 展 望

2008 年以来, 肺癌发病率急剧上升, 甚至取代肝癌, 成为中国恶性肿瘤患者的头号死因, 在过去的 30 年里给医疗保健工作带来严峻的挑战, 也给社会带来了巨大的经济负担^[103], 肺癌的预防和治疗变得刻不容缓. 除了遗传因素和吸烟外, 如图 1 所示环境污染诱发慢性炎症是肺癌发生发展的重要因素. 对肺癌的预防, 通过健康教育, 提高认识, 远离吸烟, 可以降低 80% 以上的肺癌. 对肺癌的治疗, 目前已有手术、化疗、放疗等治疗手段, 但总体结果仍不理想, 迫切需要开发新型疗法. 了解环境致癌物诱发慢性炎症从而导致肺癌发生发展的机制对肺癌的预防和治疗非常关键, 我们需从分子水平上寻找与慢性炎症和肺癌发生关系密切的靶分子及其信号通路^[104]. 从通路着手, 利用特异性抑制剂可以特异、有效地阻断环境致癌物诱发慢性炎症导致肺癌的信号通路, 达到预防和治疗的三重目的. 如 Cai 等^[105]已发现环境致癌物镍诱导支气管上皮细胞炎症调节因子 COX-2 过量表达的分子机制, 以 COX-2 为靶点, 寻找其通路相关的特异性抑制剂, 可以有效抑制 COX-2 的产生, 进而抑制镍诱导肺癌的发生. 又如 Yan 等^[68]发现, TNF- α 诱导 COX-2 产生需要 NFAT 的活化, TNF- α 和 COX-2 的积累会引发慢性炎症从而促进细胞的恶性转化, 以 TNF- α 或 / 和 NFAT 为靶点, 寻找其特异性抑制剂, 可以有效抑制环境致癌物通过 TNF- α 诱导的慢性炎症, 以期抑制细胞的恶性转化, 达到防治作用^[68]. 我们相信, 通过对肺癌发生发展的相关信号通路深层分子机制的研究, 可望准确有效地防治肺癌, 产生巨大的社会和经济效益.

参 考 文 献

- [1] Pass D P, Carbone D H, Johnson, *et al.* Principles and practice of lung cancer. 4th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 287-324
- [2] Cheng S, Gao Y, Dong X, *et al.* Molecular and cytogenetic alterations in early stage of carcinogenesis of human lung. *Cancer Lett*, 2001, **162**(Suppl): S5-S10
- [3] Vendramini-Costa D B, Carvalho J E. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des*, 2012, **18**(26): 3831-3852
- [4] American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society, 2011
- [5] World Health Organization website. Cancer: fact sheet no. 297 [EB/OL]. 2013-1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>
- [6] The Ministry of Health of the People's Republic of China. Third national retrospective pot-check of death-causation. 1st. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008: 22
- [7] Greenberg A K, Tsay J C. Chemoprevention of lung cancer: prospects and disappointments in human clinical trials. *Cancers (Basel)*, 2013, **5**(1): 131-148
- [8] De Marzo A M, Platz E A, Sutcliffe S, *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**(4): 256-269
- [9] Smerdová L, Ne a J, Svobodová J, *et al.* Inflammatory mediators accelerate metabolism of benzo [a] pyrene in rat alveolar type II cells: The role of enhanced cytochrome P450 1B1 expression. *Toxicology*, 2013, **314**(1): 30-38
- [10] Ouyang W, Ma Q, Li J, *et al.* Benzo[a]pyrene diol-epoxide (B[a] PDE) upregulates COX-2 expression through MAPKs/AP-1 and IKKbeta/NF-kappaB in mouse epidermal Cl41 cells. *Mol Carcinog*, 2007, **46**(1): 32-41
- [11] Pan MG, Xiong Y, Chen F. NFAT gene family in inflammation and cancer. *Curr Mol Med*, 2013, **13**(4): 543-54
- [12] Locksley R M, Killeen N, Lenardo M J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001, **104**(4): 487-501
- [13] Ouyang W, Hu Y, Li J, *et al.* Direct evidence for the critical role of NFAT3 in benzo[a]pyrene diol-epoxide-induced cell transformation through mediation of inflammatory cytokine TNF induction in mouse epidermal Cl41 cells. *Carcinogenesis*, 2007, **28**(10): 2218-2226
- [14] Tanaka H, Kijima H, Tokunaga T, *et al.* Frequent expression of inducible nitric oxide synthase in esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Oncol*, 1999, **14**(6): 1069-1073
- [15] Wilson K T. Angiogenic markers, neovascularization and malignant deformation of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*, 2002, **15**(1): 16-21
- [16] Doll R. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health*, 1990, **16**(1 Spec No): 1-82
- [17] Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2002, **42**(1): 35-56
- [18] Miao Y, Ouyang L, Zhou S, *et al.* Electrocatalysis and electroanalysis of nickel, its oxides, hydroxides and oxyhydroxides toward small molecules. *Biosens Bioelectron*, 2013, **53**(10): 428-439
- [19] Salnikow K, Costa M. Epigenetic mechanisms of Nickel carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2000, **19**(3): 307-318
- [20] Semenza G L. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible

- factor 1. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2011, **76**(10): 347–353
- [21] Garayoa M, Martf nez A, Lee S, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) up-regulates adrenomedullin expression in human tumor cell lines during oxygen deprivation: a possible promotion mechanism of carcinogenesis. Mol Endocrinol, 2000, **14**(6): 848–862
- [22] Zhang D, Li J, Costa M, *et al.* JNK1 mediates degradation HIF-1alpha by a VHL-independent mechanism that involves the chaperones Hsp90/Hsp70. Cancer Res, 2010, **70**(2): 813–823
- [23] Ballif B A, Blenis J. Molecular mechanisms mediating mammalian mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK cell survival signals. Cell Growth Differ, 2001, **12**(8): 397–408
- [24] Ligterink W, Hirt H. Mitogen-activated protein [MAP] kinase pathways in plants: versatile signaling tools. Int Rev Cytol, 2001, **201**: 209–275
- [25] Johnson G L, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. Science, 2002, **298**(5600): 1911–1912
- [26] Boucher M J, Morisset J, Vachon P H, *et al.* MEK/ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-X(L), and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells. J Cell Biochem, 2000, **79**(3): 355–369
- [27] Ding J, Huang Y, Ning B, *et al.* TNF-alpha induction by nickel compounds is specific through ERKs/AP-1-dependent pathway in human bronchial epithelial cells. Curr Cancer Drug Targets, 2009, **9**(1): 81–90
- [28] Lu H, Shi X, Costa M, *et al.* Carcinogenic effect of nickel compounds. Mol Cell Biochem, 2005, **279**(1–2): 45–67
- [29] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl, 1987, **7**: 1–440
- [30] Wang J P, Qi L, Moore M R, *et al.* A review of animal models for the study of arsenic carcinogenesis. Toxicol Lett, 2002, **133**(1): 17–31
- [31] Pedlar R M, Ptashynski M D, Evans R, *et al.* Toxicological effects of dietary arsenic exposure in lake whitefish (*Coregonus clupeaformis*). Aquat Toxicol, 2002, **57**(3): 167–189
- [32] Lage C R, Nayak A, Kim C H. Arsenic ecotoxicology and innate immunity. Integr Comp Biol, 2006, **46**(6): 1040–1054
- [33] Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri A K. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. Environ Int, 2013, **53**(3): 29–40
- [34] Fang J, Nakamura H, Iyer A K. Tumor-targeted induction of oxystress for cancer therapy. J Drug Target, 2007, **15**(7–8): 475–486
- [35] Pi J, Horiguchi S, Sun Y, *et al.* A potential mechanism for the impairment of nitric oxide formation caused by prolonged oral exposure to arsenate in rabbits. Free Radic Biol Med, 2003, **35**(1): 102–113
- [36] Wijeweera J B, Gandolfi A J, Parrish A, *et al.* Sodium arsenite enhances AP-1 and NFkappaB DNA binding and induces stress protein expression in precision-cut rat lung slices. Toxicol Sci, 2001, **61**(2): 283–294
- [37] Brown M, Bellon M, Nicot C. Emodin and DHA potently increase arsenic trioxide interferon-alpha-induced cell death of HTLV-I-transformed cells by generation of reactive oxygen species and inhibition of Akt and AP-1. Blood, 2007, **109**(4): 1653–1659
- [38] Habib G M. Arsenite causes down-regulation of Akt and c-Fos, cell cycle dysfunction and apoptosis in glutathione-deficient cells. J Cell Biochem, 2010, **110**(2): 363–371
- [39] Eckert R L, Adhikary G, Young C A, *et al.* AP1 transcription factors in epidermal differentiation and skin cancer. J Skin Cancer, 2013, **2013**(5): 537028–537036
- [40] Huang C, Ma W Y, Li J, *et al.* Requirement of Erk, but not JNK, for arsenite-induced cell transformation. J Biol Chem, 1999, **274**(21): 14595–14601
- [41] Huang C, Ma W Y, Li J, *et al.* Transactivation of AP-1 in AP-1-luciferase reporter transgenic mice by arsenite and arsenate. Anticancer Res, 2001, **21**(1A): 261–267
- [42] Chen N Y, Ma W Y, Huang C, *et al.* Activation of PKC is required for arsenite-induced signal transduction. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2000, **19**(3): 297–305
- [43] Ding J, Li J, Xue C, *et al.* Cyclooxygenase-2 induction by arsenite is through a nuclear factor of activated T-cell-dependent pathway and plays an antiapoptotic role in Beas-2B cells. J Biol Chem, 2006, **281**(34): 24405–24413
- [44] Huang C, Ke Q, Costa M, *et al.* Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. Mol Cell Biochem, 2004, **255**(1–2): 57–66
- [45] Balkwill F, Mantovani A. Mantovani, Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet, 2001, **357**(9255): 539–545
- [46] Engels E A. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, **8**(4): 605–615
- [47] Engels E A, Shen M, Chapman R S, *et al.* Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. Int J Cancer, 2009, **124**(5): 1183–1187
- [48] Pollard J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. Nature Reviews Cancer, 2004, **4**(1): 71–78
- [49] Hudson J D, Shoaibi M A, Maestro R, *et al.* A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity. J Experimental Medicine, 1999, **190**(10): 1375–1382
- [50] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature, 2002, **420**(6917): 860–867
- [51] Nathan C. Points of control in inflammation. Nature, 2002, **420**(6917): 846–852
- [52] Verma G, Marella A, Shaquiquzzaman M, *et al.* Immunoinflammatory responses in gastrointestinal tract injury and recovery. Acta Biochim Pol, 2013, **60**(2): 143–149
- [53] Solinas G, Germano G, Mantovani A, *et al.* Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. J Leukoc Biol, 2009, **86**(5): 1065–1073
- [54] Witz I P. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor

- microenvironment. *Cancer Res*, 2008, **68**(1): 9–13
- [55] Macarthur M, Hold G L, El-Omar E M. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2004, **286**(4): G515–G520
- [56] Pal H C, Sharma S, Strickland L R, *et al.* Delphinidin reduces cell proliferation and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells by targeting EGFR/VEGFR2 signaling pathways. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77270
- [57] Leek R D, Hunt N C, Landers R J, *et al.* Macrophage infiltration is associated with VEGF and EGFR expression in breast cancer. *J Pathology*, 2000, **190**(4): 430–436
- [58] Grimshaw M J, Wilson J L, Balkwill F R. Endothelin-2 is a macrophage chemoattractant: implications for macrophage distribution in tumors. *Eur J Immunol*, 2002, **32**(9): 2393–2400
- [59] Lin E Y, Pollard J W. Role of infiltrated leucocytes in tumour growth and spread. *British J Cancer*, 2004, **90**(11): 2053–2058
- [60] Cai X, Lu W, Yang Y, *et al.* Digitoflavone inhibits I κ B α kinase and enhances apoptosis induced by TNF α through downregulation of expression of nuclear factor κ B-regulated gene products in human pancreatic cancer cells. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77126
- [61] Jaiswal M, LaRusso N F, Burgart L J, *et al.* Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer research*, 2000, **60**(1): 184–190
- [62] Rincón M, Flavell R A. Transcription mediated by NFAT is highly inducible in effector CD4+ T helper 2 (Th2) cells but not in Th1 cells. *Mol Cell Biol*, 1997, **17**(3): 1522–1534
- [63] Shaw J P, Utz P J, Durand D B, *et al.* Identification of a putative regulator of early T cell activation genes. *Science*, 1988, **241**(4862): 202–205
- [64] Serfling E, Berberich-Siebelt F, Chuvpilo S, *et al.* The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1498**(1): 1–18
- [65] Kiani A, Rao A, Aramburu J. Aramburu, Manipulating immune responses with immunosuppressive agents that target NFAT. *Immunity*, 2000, **12**(4): 359–372
- [66] Chen J, Amasaki Y, Kamogawa Y, *et al.* Role of NFATx (NFAT4/NFATc3) in expression of immunoregulatory genes in murine peripheral CD4+ T cells. *J Immunology*, 2003, **170**(6): 3109–3117
- [67] Pfeifhofer C, Kofler K, Gruber T, *et al.* Protein kinase C θ affects Ca²⁺ mobilization and NFAT activation in primary mouse T cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2003, **197**(11): 1525–1535
- [68] Yan Y, Li J, Ouyang W, *et al.* NFAT3 is specifically required for TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and transformation of Cl41 cells. *J Cell Sci*, 2006, **119**(Pt 14): 2985–2994
- [69] Takai E, Tsukimoto M, Kojima S. TGF- β 1 downregulates COX-2 expression leading to decrease of PGE2 production in human lung cancer A549 cells, which is involved in fibrotic response to TGF- β 1. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e76346
- [70] Abdullah M, Rani A A, Sudoyo A W, *et al.* Expression of NF- κ B and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones*, 2013, **45**(3): 187–192
- [71] Elzagheid A, Emaetig F, Alkikhia L, *et al.* High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2013, **33**(8): 3137–3143
- [72] Wang D, Dubois R N. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene*, 2010, **29**(6): 781–788
- [73] Buskens C J, Van Rees B P, Sivula A, *et al.* Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 2002, **122**(7): 1800–1807
- [74] Steele V E, Hawk E T, Viner J L, *et al.* Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. *Mutat Res*, 2003, **523**(3): 137–144
- [75] Tak P P, Firestein G S. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*, 2001, **107**(1): 7–11
- [76] Gasparian A V, Yao Y J, Kowalczyk D, *et al.* The role of IKK in constitutive activation of NF- κ B transcription factor in prostate carcinoma cells. *J Cell Sci*, 2002, **115**(Pt 1): 141–151
- [77] Pikarsky E, Porat R M, Stein I, *et al.* NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004, **431**(7007): 461–466
- [78] Gu X, Ke S, Liu D, *et al.* Role of NF- κ B in regulation of PXR-mediated gene expression: a mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 by proinflammatory agents. *J Biol Chem*, 2006, **281**(26): 17882–17889
- [79] Prescott S M, Fitzpatrick F A. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1470**(2): M69–78
- [80] Klein R D, Van Pelt C S, Sabichi A L, *et al.* Transitional cell hyperplasia and carcinomas in urinary bladders of transgenic mice with keratin 5 promoter-driven cyclooxygenase-2 overexpression. *Cancer Res*, 2005, **65**(5): 1808–1813
- [81] Ivanov V N, Hei T K. Dual treatment with COX-2 inhibitor and sodium arsenite leads to induction of surface Fas Ligand expression and Fas-Ligand-mediated apoptosis in human melanoma cells. *Exp Cell Res*, 2006, **312**(8): 1401–1417
- [82] Perkins N D. The Rel/NF- κ B family: friend and foe. *Trends Biochem Sci*, 2000, **25**(9): 434–440
- [83] Freed B M, Ouyang Y, McCue J M. Mechanisms of altered transcription by cigarette smoke. *Toxicol Sci*, 2001, **59**(1): 1–2
- [84] Deng J, Fujimoto J, Ye X F, *et al.* Knockout of the tumor suppressor gene Gprc5a in mice leads to NF- κ B activation in airway epithelium and promotes lung inflammation and tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, **3**(4): 424–437
- [85] Hoesel B, Schmid J A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*, 2013, **12**(8): 86–100
- [86] Huang Y, Davidson G, Li J, *et al.* Activation of nuclear factor- κ B and not activator protein-1 in cellular response to nickel compounds. *Environ Health Perspect*, 2002, **110**(Suppl 5):

- 835–839
- [87] Karin M, Greten F R. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*, 2005, **5**(10): 749–759
- [88] Gorgoni B, Caivano M, Arizmendi C, *et al.* The transcription factor C/EBPbeta is essential for inducible expression of the cox-2 gene in macrophages but not in fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, **276**(44): 40769–40777
- [89] Hogan P G, Chen L, Nardone J, *et al.* Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev*, 2003, **17**(18): 2205–2232
- [90] Riedl K, Krysan K, Pold M, *et al.* Multifaceted roles of cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Drug Resist Updat*, 2004, **7**(3): 169–184
- [91] Yoon J M, Lim J J, Yoo C G, *et al.* Adenovirus-uteroglobin suppresses COX-2 expression *via* inhibition of NF-kappaB activity in lung cancer cells. *Lung Cancer*, 2005, **48**(2): 201–209
- [92] Fujimoto J, Toyoki H, Sakaguchi H, *et al.* Clinical implications of expression of cyclooxygenase-2 related to angiogenesis in ovarian cancer. *Oncol Rep*, 2006, **15**(1): 21–25
- [93] Fakih M. The evolving role of VEGF-targeted therapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, **13**(4): 427–438
- [94] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, *et al.* A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *The EMBO J*, 1996, **15**(2): 290–298
- [95] Garcí a-Román J, Zentella-Dehesa A. Vascular permeability changes involved in tumor metastasis. *Cancer Lett*, 2013, **335**(2): 259–269
- [96] Bancroft C C, Chen Z, Yeh J, *et al.* Effects of pharmacologic antagonists of epidermal growth factor receptor, PI3K and MEK signal kinases on NF-kappaB and AP-1 activation and IL-8 and VEGF expression in human head and neck squamous cell carcinoma lines. *Int J Cancer*, 2002, **99**(4): 538–548
- [97] Shih S C, Claffey K P. Role of AP-1 and HIF-1 transcription factors in TGF-beta activation of VEGF expression. *Growth Factors*, 2001, **19**(1): 19–34
- [98] He Y, Kozaki K, Karpanen T, *et al.* Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J National Cancer Institute*, 2002, **94**(11): 819–825
- [99] Mattila M M, Ruohola J K, Karpanen T, *et al.* VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors. *International J Cancer*, 2002, **98**(6): 946–951
- [100] Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen M J, *et al.* Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer research*, 2001, **61**(5): 1786–1790
- [101] Karpanen T, Alitalo K. Lymphatic vessels as targets of tumor therapy. *J Experimental Medicine*, 2001, **194**(6): F37–F42
- [102] Fitzpatrick F A. Inflammation, carcinogenesis and cancer. *International Immunopharmacology*, 2001, **1**(9): 1651–1667
- [103] She J, Yang P, Hong Q, *et al.* Lung cancer in China: challenges and interventions. *Chest*, 2013, **143**(4): 1117–1126
- [104] Choong N W, Salgia R, Vokes E E. Key signaling pathways and targets in lung cancer therapy. *Clin Lung Cancer*, 2007, **8**(Suppl 2): S52–60
- [105] Cai T, Li X, Ding J, *et al.* A cross-talk between NFAT and NF-kappaB pathways is crucial for nickel-induced COX-2 expression in Beas-2B cells. *Curr Cancer Drug Targets*, 2011, **11**(5): 548–559

Advances on Molecular Mechanism of Chronic Inflammation-driven Lung Cancer Induced by Environmental Carcinogens*

LÜ Jian-Yi, ZHANG Min, JIN Hong-Lei, ZHU Jun-Lan, WEI Jin-Long,
DAI Jia, HUANG Hai-Shan**, GAO Ji-Min**

*(Zhejiang Provincial Key Laboratory for Technology & Application of Model Organisms, School of Life Sciences,
Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)*

Abstract Air pollution from rapid industrialization in China and cigarette smoking led to increased environmental exposure to carcinogens, such as Benzo(a)pyrene (B[a]P), nickel, arsenic, can increase the risk for lung cancer. And lung cancer has replaced liver cancer as the leading cause of death among the patients with malignant tumors in China. According to recent studies, carcinogens play major roles in the development of lung cancer and chronic inflammation mediates the carcinogenesis partly. Carcinogen exposure could activate the transcription factor such as NFAT, NF- κ B, AP-1 that will enhance inflammation factor transcription and then increase their release. Moreover, this process will be promoted by creating a positive regulatory loop due to sustained activation of transcription factor from the stimulation of inflammation factor release. The chronically inflammatory microenvironment induced by carcinogen will cause the initiation and development of lung cancer. The review summarizes the cellular and animal evidences linking chronic inflammation induced by environmental carcinogens to lung cancer.

Key words carcinogens, inflammation, transformation, lung cancer

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00386

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (9102970, 81229002).

**Corresponding author.

HUANG Hai-Shan. Tel: 86-577-86699341, E-mail: haishanhuang80@gmail.com

GAO Ji-Min. Tel: 86-577-86689748, E-mail: jimingao64@163.com

Received: August 22, 2013

Accepted: December 19, 2013