

非可控性炎症与肿瘤 ——古老的科学问题，新的研究前沿

李桂源^{1,2)}

《非可控性炎症与肿瘤专刊》特邀编辑

¹⁾中南大学肿瘤研究所，卫生部癌变原理重点实验室，长沙 410078；

²⁾中南大学湘雅三医院，非可控炎症与肿瘤湖南省重点实验室，长沙 410013)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00013

炎症(inflammation)是机体对病原体感染以及各种组织损伤等产生的一种防御反应，是最常见而又最重要的基本病理生理过程之一^[1]。炎症与肿瘤发生发展的关系是一个古老的科学问题，早在 1863 年，德国著名病理学家 Rudolf Virchow 就证实了肿瘤组织中有大量的白细胞浸润，从而提出肿瘤起源于慢性炎症这一假说^[2]，但这一假说当时并未引起足够的重视。直到 21 世纪初，炎症与肿瘤的关系才重新引起研究者的极大兴趣^[3]，科学家们发现慢性炎症参与了恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移等全部病理过程^[4]，炎症也被称为恶性肿瘤的第七大生物学特征^[5]。

大量流行病学资料表明，15%~20%的肿瘤发生与慢性感染有关，如幽门螺旋杆菌感染与胃癌及胃黏膜淋巴瘤，乙型和丙型肝炎与肝癌，人乳头瘤病毒感染与宫颈癌，EB 病毒感染与鼻咽癌^[6]和 Burkitt 淋巴瘤，华支睾吸虫感染与胆管癌等，一些非感染性炎症同样可增加罹患肿瘤的风险，如反流食管炎与食管癌，炎性肠道疾病与结肠癌，前列腺炎与前列腺癌等^[7]。

炎症反应涉及宿主对病原体感染或机体对各种组织损伤产生的一系列复杂应答事件，通过机体微环境中多种细胞和因子的相互作用，调控机体多种生理与病理信号网络。炎症对肿瘤的发生发展过程表现出高度的两面性^[8]，一般情况下，炎症因素(如感染或组织损伤)消除后，炎症反应随即终结，之后转变成为一种高度活跃、精细调控的平衡状态，这种炎症称为“可控性炎症”(resolving

inflammation)，可控性炎症不仅可以保护机体，清除感染和损伤，也可以通过诱导损伤细胞的凋亡，避免受损细胞累积最终诱变为恶性肿瘤。但是，在某些因素的存在下，如持续或低强度的刺激、靶组织处于长期或过度变态反应时，炎症无法从抗感染、修复组织损伤模式下转变成为稳定的平衡状态，导致炎症反应持续进行，这种炎症被称为“非可控性炎症”(nonresolving inflammation)^[9]。长期慢性的非可控性炎症可以诱导肿瘤的发生，并在肿瘤发病进程和转归中起到重要作用^[10]。

非可控性炎症导致的 DNA 损伤被认为是诱导肿瘤发生的主要机制。正常的可控性炎症是自限的，在促炎细胞因子分泌之后，将有抗炎细胞因子的产生。然而，在非可控性炎症中，刺激因子持续存在，且控制炎症反应的正常调控机制通常也发生了改变，促炎因子会直接或间接诱导上皮细胞的增殖和炎症细胞的聚积，在增殖的上皮中反复的组织损伤和组织再生使炎症细胞释放活性氧和活性氮等物质，活性氧和活性氮与 DNA 相互作用，导致 DNA 损伤，诱发点突变、染色体片段缺失或重排。另一方面，炎症细胞释放的炎症因子还可以抑制 p53 等抑瘤基因的活性，炎症组织中 p53 功能的失活能促进细胞增殖、抑制细胞凋亡，并形成一個对 DNA 损伤缺乏反应的环境，增加潜在瘤基因突变的机会^[11]。

肿瘤组织中免疫细胞浸润是一个普遍现象。浸润的白细胞，如中性粒细胞、肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等，在肿瘤

及其支持性间质中形成了有益于肿瘤发生发展的炎症微环境。以前, 炎症浸润被认为有助于宿主抗肿瘤应答, 目前的研究表明, 肿瘤部位的炎症浸润并非是对抗肿瘤的, 相反有助于肿瘤的生长和转移, 并产生抗肿瘤免疫抑制作用^[12]。

目前, 肿瘤治疗仍是世界范围内难点问题, 非可控性炎症参与了肿瘤发生发展的全过程, 提示它在肿瘤的防治中具有重要的价值, 肿瘤微环境中的炎症细胞和炎症介质可以作为肿瘤预防和治疗的新靶点, 临床上广泛使用的抗炎药物正逐渐成为肿瘤预防和治疗的有力工具。比如长期使用阿司匹林和非类固醇类抗炎药物可降低 40%~50% 的结肠癌患病风险^[13], 并可以预防肺癌、食道癌和胃癌的发生。阻断炎症反应的关键转录因子 NF- κ B 和 AP-1 可有效阻断肿瘤的侵袭转移。此外, 抑制肿瘤相关性巨噬细胞浸润、应用抗体中和或抑制促炎因子等都可成为肿瘤治疗的新策略^[10]。

非可控性炎症在恶性肿瘤发生发展过程中的重要性已是不争的事实, 科学家们对非可控性炎症在肿瘤发生发展中的分子机制也进行了较多的研究, 然而炎症和肿瘤均是受多种因素调控的复杂病理生理过程, 炎症和肿瘤的关系更是高度复杂, 涉及到的不仅是个别的基因或蛋白, 也不仅是单一的信号通路或代谢途径, 而是由众多的基因、编码和非编码 RNA、蛋白质以及代谢小分子等各种生物分子元件作为“网络节点”, 彼此间通过复杂的相互作用形成多维的和动态的调控网络, 调节炎症在可控性与非可控性之间平衡的走向, 决定炎症及肿瘤发生发展的复杂生物学行为与表征^[14]。因此, 我国政府通过国家自然科学基金委员会及科技部相继启动了针对非可控性炎症与肿瘤相关研究的重大科学研究项目, 特别是国家自然科学基金委员会于 2010 年启动的重大研究计划“非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制”, 以非可控性炎症恶性转化的调控网络及分子机制为研究突破口, 希望充分引导医学科学、生命科学和信息科学等学科的交叉, 引入系统生物学整体性、信息化的研究策略和转化医学的研究理念, 分析动态调控网络的关键节点在非可控性炎症恶性转化中的作用, 发现关键节点的网络动力学多维调控规律, 发展符合临床病理特征与疾病进程的新技术、新方法, 揭示非可控性炎症向肿瘤恶性转化的分子机制与调控规律, 推动人们对炎症向肿瘤转化本质的认识, 为在临床转化

研究中将该转化过程的关键节点作为预测和诊断肿瘤的标志或防治肿瘤的药物靶点奠定基础, 催生新的可用于临床的疾病早期诊断、防治模式与干预策略, 最终经过 5~8 年的努力, 在这一研究领域取得重要突破, 使我国在这一领域的基础研究进入国际前沿。

在国家自然科学基金委等国家重大科学研究计划项目的资助下, 近年来我国科学家在非可控性炎症与肿瘤相关研究领域取得了一些重要进展, 在树突状细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的发育、分化、活化及亚群特性, 病毒感染过程中病毒与宿主免疫细胞的相互作用机制, 以及肿瘤免疫治疗和基因治疗的基础与临床研究等方面, 许多研究成果已经走在世界前沿。根据目前非可控性炎症与肿瘤研究的国际和国内前沿与动态, 本刊特别邀请了 10 位专家对该领域的进展和挑战做了评述, 组织了“非可控性炎症与肿瘤”这个专辑。病毒感染仍然是我国常见恶性肿瘤的主要诱因, 曹广文教授等^[15]从乙型肝炎向肝癌恶性转化过程中乙肝病毒和宿主细胞的“变异-选择-适应”进化过程等角度阐述了肝炎向肝癌恶性转化的机制; 孟颂东教授等^[16]从 microRNA 及相关信号通路的角度介绍了肝炎诱发肝癌的研究进展及对肝癌防治的启示; 曾朝阳教授等^[17]总结了人类鼻咽部分泌的天然免疫蛋白 PLUNC 家族成员在抑制 EB 病毒等致癌微生物导致的鼻咽上皮“炎-癌”演进中的作用和机制; 王晓钧教授等^[18]介绍了天然免疫限制因子 Tetherin 抗病毒机理研究进展; 高基民教授等^[19]介绍了环境致癌物诱导人肺部慢性炎症并导致肺癌的分子机制及相关信号通路; 罗云萍教授^[20]等探讨了慢性炎症对肿瘤干细胞的调控; 周洁教授等^[21]介绍了髓系衍生的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)在非可控性炎症恶性转化过程中发挥免疫抑制作用的途径及机制; 孙倍成教授等^[22]介绍了 STAT3 及其信号通路在非可控性炎症向肿瘤转化过程中的推动作用; 白晓春教授等^[23]介绍了 mTOR 信号通路在介导非可控性炎症促癌效应中的作用、机制及未来的研究方向; 张彩教授等^[24]则为大家提供了炎症小体信号通路负调控机制研究的最新进展。希望通过这些论文与大家共享这一研究领域新的前沿和进展, 给大家带来继续前进的新认识, 共勉同进, 更广泛和深入地促进我国非可控性炎症与肿瘤研究领域的发展和学术交流。

参 考 文 献

- [1] 李桂源. 现代肿瘤学基础. 北京: 科学出版社, 2011: 190-206
- [2] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*, 2001, **357**(9255): 539-545
- [3] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, **420**(6917): 860-867
- [4] Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis. *Nature*, 2009, **457**(7225): 36-37
- [5] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, **454**(7203): 436-444
- [6] Zeng Z, Huang H, Zhang W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: advances in genomics and molecular genetics. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 966-975
- [7] Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*, 2006, **124**(4): 823-835
- [8] Hagemann T, Balkwill F, Lawrence T. Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell*, 2007, **12**(4): 300-301
- [9] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*, 2010, **140**(6): 871-882
- [10] Elinav E, Nowarski R, Thaiss C A, *et al.* Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(11): 759-771
- [11] Grivennikov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, **140**(6): 883-899
- [12] Wu Y, Zhou B P. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle*, 2009, **8**(20): 3267-3273
- [13] Baron J A, Sandler R S, Bresalier R S, *et al.* A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 2006, **131**(6): 1674-1682
- [14] Guven Maiorov E, Keskin O, GURSOY A, *et al.* The structural network of inflammation and cancer: merits and challenges. *Semin Cancer Biol*, 2013, **23**(4): 243-251
- [15] 李自雄, 张琪, 林吉, 等. 乙型肝炎病毒所致非可控性炎症恶性转化的可能机制. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 9-16
- Li Z X, Zhang Q, Lin J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 9-16
- [16] 彭正, 李长菲, 郝军莉, 等. 慢性感染非可控炎症引发肝癌的机制与治疗策略. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 17-23
- Peng Z, Li C F, Hao J L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 17-23
- [17] 魏芳, 李夏雨, 李小玲, 等. PLUNC 蛋白家族在抑制鼻咽上皮“炎-癌”演进中的作用和机制. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 24-31
- Wei F, Li X Y, Li X L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 24-31
- [18] 尹鑫, 魏萍, 王晓钧. 天然免疫限制因子 Tetherin 的抗病毒机理研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 32-40
- Yin X, Wei P, Wang X J. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 32-40
- [19] 吕建伟, 张敏, 金红蕾, 等. 环境致癌物诱导慢性炎症致肺癌发生发展的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 41-51
- Lü J W, Zhang M, Jin H L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 41-51
- [20] 陈翀, 罗云萍. 慢性炎症对肿瘤干细胞的调控. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 52-57
- Chen C, Luo Y P. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 52-57
- [21] 雷爱华, 周洁. MDSCs 与肿瘤免疫耐受关系的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 58-68
- Lei A H, Zhou J. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 58-68
- [22] 侯嘉杰, 孙倍成. STAT3: “炎症与肿瘤”的网络推手. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 69-78
- Hou J J, Sun B C. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 69-78
- [23] 林骏, 白晓春. mTOR 信号通路与“炎-癌”转变. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 79-86
- Lin J, Bai X C. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 79-86
- [24] 于馨, 张彩. 炎症小体信号通路的负调控. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(1): 87-95
- Yu X, Zhang C. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(1): 87-95