

相关炎症因子在胃癌进展中的研究进展

杜义安, 郭剑民

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:胃癌的发生发展是多因素共同作用的结果,包括环境、生物和遗传因素等,促炎因子以及抗炎因子起着重要的作用。越来越多的研究报道了炎症因子与胃癌易感性存在着重要的联系。相关炎症因子以多种途径促进胃癌的进展,包括直接激活 NF- κ B 刺激肿瘤细胞、上调黏附因子及促进肿瘤周围血管再生,以上途径还可抑制机体免疫,促使肿瘤细胞进展和转移。目前的研究已经发现了许多炎症因子在胃癌的发生发展中起到了重要作用。

关键词:炎症因子;胃癌;肿瘤进展

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)05-0399-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A011

Research Progress in Relevant Inflammatory Factors of Advanced Gastric Cancer

DU Yi-an, GUO Jian-min

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The occurrence and development of gastric cancer is the results of many factors, including environmental, biological and genetic factors. Pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines play an important roles in these processes. More and more studies report that there were important links between inflammatory cytokines and susceptibility to gastric cancer. Inflammatory factors promoted the progress of gastric cancer in a variety of ways, including direct activation of NF- κ B stimulate cancer cells, increasing adhesion molecules and promoting the regeneration of blood vessels around the tumor. These pathways also inhibit the immunity, and cause the progression and metastasis of tumor cells. The current studies have found that many inflammatory cytokines play an important role in the occurrence and development of gastric cancer.

Key words: inflammatory factors; gastric cancer; progress

胃癌是常见的肿瘤,据统计,胃癌发病率位于全球恶性肿瘤的第4位,且死亡率极高,仅次于肺癌^[1],术后5年生存率不到30%,死亡人数占肿瘤死亡人数的23.02%。近年来,胃癌发病率呈逐年上升趋势。对于胃癌发生、发展的分子机制研究显得尤为重要。至今为止,胃癌的发病机制尚未完全阐明,其发生、发展是一个多因素、多阶段、多步骤的过程,是遗传因素、环境因素和生物因素共同作用的结果。大量研究已表明胃癌的发生与幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)感染具有密切的相关性,且在胃癌的进展中起到了重要作用^[2,3]。HP感染后引起炎症,炎症因

子平衡被打破,导致胃黏膜的生理病理发生一系列的改变,对肿瘤的发生和发展起着促进或阻止作用。胃癌与相关炎症因子存在重要联系,从遗传学角度解释胃癌的发生和发展,参与的相关炎症因子有抗炎因子和促炎细胞因子,其中抗炎因子包括 IL-1 α 、TGF- β 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 等;促炎细胞因子包括 TNF α 、INF γ 、CSF、COX-2、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12 等^[4]。炎症因子的多态性可导致胃癌的发生,并且机体免疫细胞可参与抗肿瘤反应。临床研究发现抗炎因子与促炎因子均参与了肿瘤的生长发展,对机体抗肿瘤免疫^[5,6]。因此,对于相关炎症因子在胃癌进展方面的作用进行总结具有一定的意义。

收稿日期:2014-01-20;修回日期:2014-03-10

E-mail: duyajim@126.com

1 细胞因子与胃癌

现代研究表明细胞因子直接或间接促进胃癌发展的机制可能有两种:第一,细胞因子直接对肿瘤进行刺激,引起其发生或增殖。第二,细胞因子通过对机体抗肿瘤免疫进行抑制,从而促进胃癌进展^[7,8]。

1.1 TNF- α 与胃癌进展

TNF- α 已被明确指出其在诸多炎症性疾病中具有重要促进作用,如克罗恩病、类风湿性关节炎、银屑病。TNF- α 促肿瘤作用的证明始于动物实验^[9]。TNF- α 来自白细胞、恶性肿瘤细胞以及其他肿瘤微环境中的细胞中,通过结合 TNF-R1 发挥作用。TNF- α 可上调 NO 信号传导途径,致使 DNA 损伤,并有 DNA 修复抑制作用。TNF- α 还具有血管重构诱导作用,有利于肿瘤生长和转移,同时还可促使细胞因子、基质金属蛋白酶、血管生长因子协同对 DNA 造成损害。在动物试验中,注入大鼠体内的 TNF- α 可促使荧光蛋白标记下的人体胃癌细胞株发生腹膜转移^[10]。

有研究表明 TNF- α 水平在胃癌患者和正常人中不同^[11]。国外文献中表明^[12],Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者血清 TNF- α 水平高于 I~II 期患者。目前研究仍未表明 TNF- α 具有胃癌预测价值,一些研究中矛盾的结论可能由于 TNF- α 检测敏感性或较短的半衰期所导致。TNF- α 与胃癌存在一定的相关性,有研究表明,TNF- α +252G/A 杂合子可能与胃癌易感性相关,但仍然缺乏定论,因此需要进行进一步的临床研究。

1.2 IL-1 与胃癌进展

IL-1 为一种重要的细胞因子,其存在可导致促炎因子高表达。文献报道外源性 IL-1 α 会导致胃癌细胞株癌细胞生长,但其刺激作用会受 IL-1 受体拮抗剂或抗 IL-1 α 抗体所抑制^[13]。临床检验发现 T₂₋₄ 期胃癌患者相较于 T₁ 期患者具有更高的 IL-1 表达,并且有研究证实 IL-1 水平与肝转移有密切的关系^[14];酶联免疫吸附实验检测,胃癌患者若存在肝转移则会表现出明显的 IL-1 α 浓度升高,可认为 IL-1 α 为一种胃癌肿瘤细胞以及血管再生诱导物质,可以诱导肿瘤的发展^[15]。

IL-1 β 与 IL-1 α 相似,通过活化络氨酸激酶通路对胃癌细胞株进行刺激,促进胃癌细胞株增殖,并受到受体介导,且依赖于剂量,而且其促进肿瘤细胞增殖作用可被粒细胞—巨噬细胞刺激因子中和,提示

其促生长作用为粒细胞—巨噬细胞刺激因子自分泌所致。IL-1 β 基因多态性也可提高胃癌癌前病变以及胃癌的发生风险,在临床研究发现,IL-1 β 与 C 反应蛋白的协同作用可缩短胃癌患者生存期^[16]。

1.3 IL-6 与胃癌进展

IL-6 是一种可由多种细胞产生的多效细胞因子,在调节固有免疫应答、刺激 B 细胞分化为浆细胞中起到重要作用。IL-6 具有促进胃癌细胞生长作用^[17],而且这种生长作用可被 IL-6 抗体所抑制。IL-6 可通过与胃癌细胞分泌的 IL-6 受体结合直接作用于癌细胞,也可通过肝细胞生长因子,加速肿瘤侵袭、转移。文献研究证实 IL-6 血清浓度与浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分期、血行转移、肝转移和不良预后等密切相关^[18]。

1.4 IL-10 与胃癌进展

IL-10 又被称为细胞因子合成抑制因子,对 T 细胞、巨噬细胞和促炎细胞因子的基因合成与表达具有抑制作用,并对抗原呈递细胞功能有抑制作用,但其直接致癌作用目前尚缺乏深入的研究。文献表明 IL-10 在进展期胃癌患者单核细胞内的水平比正常人更高,与早期胃癌患者进行对比,两者 IL-10 水平有统计学差异^[19]。IL-10 水平与胃癌的不良预后确切相关。IL-10 的促癌作用可能是通过对机体抗肿瘤免疫功能的抑制作用,从而促进胃癌进展,并且与胃癌的预后密切相关。

1.5 IL-18 与胃癌进展

IL-18 最早在 20 世纪 80 年代被描述,当时被视作为 IFN 的诱导因子,并且可诱导 Th1 介导免疫应答。现研究证明 IL-18 受体在胃癌组织高表达。IL-18 对胃癌具有增殖促进作用,且呈剂量依赖性,但在直肠癌组织中并未观察到相似结果。将胃癌细胞用 IL-18 预处理后,并且与细胞因子活化后的外周血杀伤淋巴细胞一起培养,发现淋巴细胞分泌抗肿瘤因子减少,因此可初步确定 IL-18 是通过抑制抗肿瘤因子从而起到促进肿瘤发生、进展的作用。

胃癌患者的 IL-18 可降低机体对肿瘤细胞的敏感性,减弱自身的抗肿瘤免疫,从而促进肿瘤细胞的增殖。在临床研究中也发现,行胃癌根治术后患者 IL-18 血清浓度高者相较于低浓度的患者术后存活率更低^[20]。

1.6 TGF 与胃癌进展

TGF 与 IL-10 有相似的作用功能,是一种抗炎细胞因子以及 T 细胞增殖功能的调节因子,具有强大的免疫抑制作用。TGF 在胃癌患者中阳性率约为 22.00%,并且大部分位于肿瘤细胞的细胞质中。除了对免疫功能有抑制作用外,TGF 还具有其他作用,例如抑制胃癌细胞凋亡,并可通过细胞外信号调节激酶通路对胃癌的侵犯以及转移起到促进作用,而且 TGF 与肝细胞生长因子可增加肿瘤的侵袭能力;反之,对 TGF 通路的破坏可抑制肿瘤血管的再生,从而抑制肿瘤的生长。文献表明胃癌组织中 TGF 的高表达往往预示着胃癌的不良预后^[21]。TGF 表达与血管内皮生长因子的表达有密切的相关性。

TGF 还具有另外一项重要的作用,即诱导以及活化 T 细胞,从而抑制 CD8⁺以及 CD4⁺细胞介导的免疫应答。胃癌患者调节性 T 细胞数量增多^[22],并且与正常人比较,胃癌患者肿瘤浸润淋巴细胞中的调节性 T 细胞明显增高,同样的增高表现在外周血中,同时在食管癌患者中也有同样的表现。当胃癌患者外周血中调节性 T 细胞升高,往往提示预后不佳。根据目前研究得出结论,TGF 对肿瘤是促进还是抑制作用仍然取决于肿瘤的类型以及分期,同时也取决于抗炎作用以及免疫抑制诱导作用。

2 趋化因子家族作用胃癌机制

趋化因子在一些研究中被证实具有恶性肿瘤生长转移促进作用。在胃癌相关研究中发现,IL-8 可导致有丝分裂,促进细胞粘附,上调血管内皮生长因子与基质金属蛋白酶-9 的水平。一些研究中发现,相较于正常胃黏膜,肿瘤细胞中的 IL-8 表达也增多,而 IL-8 的表达与肿瘤的血供一致。在动物实验中,将 IL-8 基因转染的胃癌细胞注入裸鼠胃壁内,会增加成瘤潜力以及血管生成潜力^[23]。

CCL5 也是一种可促进胃癌细胞增殖的趋化因子,促进胃癌细胞增殖,并且该作用呈剂量依赖性。CCL5 主要由肿瘤浸润淋巴细胞合成,并非癌细胞合成。这一假说受到了许多研究者的支持,即趋化因子及其受体通过旁分泌或者自分泌方式促进肿瘤的生长,并且增加血管再生能力而促进肿瘤转移。

3 T 细胞、外周血单核细胞 IL-12 与胃癌

在对进展期胃癌患者研究中发现胃癌患者的外周血 T 细胞增殖能力出现减弱,且细胞因子的产生能力也出现减弱。并且在胃癌组织、幽门螺旋杆菌相关性胃炎中,控制细胞因子的产生以及效应 T 细胞增殖的调节性 T 细胞的数量明显增加。相关文献中报道,进展期胃癌患者中外周血单核细胞产生 IL-12 明显减少,尤其是在有远处转移的患者中更为明显^[24]。上述结果均表明 IL-12 减少以及调节性 T 细胞的增多均可导致 T 细胞抗肿瘤功能削弱,从而促进胃癌进展。

4 小 结

临床研究表明持续存在的炎性反应会对肿瘤介导的免疫抑制有加强作用,导致肿瘤的迅速发展,发生局部浸润和远处转移。因此,通过降低肿瘤引起的炎症,或降低类似促炎细胞因子的炎症因子水平,可使机体固有免疫恢复正常;还可提高肿瘤抑制因子的水平,从而对抗肿瘤,抑制肿瘤机体活动。

胃癌的常规治疗在不断进步,根治手术、放化疗以及新型靶向治疗等治疗领域均取得了较大的进展,部分胃癌患者可获得长期存活。以细胞因子为基础进行研究,并实施于临床,是恶性肿瘤的一种新兴治疗方法。但不得不承认,胃癌抗炎、促炎治疗仍然具有其两面性,结果仍然尚未可知。肿瘤细胞源细胞因子以及机体正常细胞产生的细胞因子在不同分期胃癌中的不同特异性作用仍然未能完全清楚,但可以预见细胞因子调节将可能成为胃癌免疫疗法中新的治疗方法之一。

参考文献:

- [1] Zhang T,Zheng Z,Liu Y,et al. Overexpression of methionine adenosyltransferase II alpha(MAT2A) in gastric cancer and induction of cell cycle arrest and apoptosis in SGC-7901 cells by shRNA-mediated silencing of MAT2A gene[J]. Acta Histochemica,2013,115(1):48-55.
- [2] Eid R,Moss SF. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer [J]. N Engl J Med,2002,346(1):65-67.
- [3] Chung HW,Lim JB. Role of the tumor microenvironment

- in the pathogenesis of gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1667–1680.
- [4] Ruan J, Song H, Qian Q, et al. HER2 monoclonal antibody conjugated RNase-A-associated CdTe quantum dots for targeted imaging and therapy of gastric cancer [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 7093–7102.
 - [5] Kumagai T, Ishino T, Nakagawa Y, et al. Acidic sphingomyelinase induced by electrophiles promotes proinflammatory cytokine production in human bladder carcinoma ECV-304 cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 519(1): 8–16.
 - [6] Park HS, Kim YJ, Ko SY, et al. Benign regional lymph nodes in gastric cancer on multidetector row CT [J]. *Acta Radiologica*, 2012, 53(5): 501–507.
 - [7] Kumano S, Okada M, Shimono T, et al. T-staging of gastric cancer of air-filling multidetector-row CT: comparison with hydro-multidetector-row CT[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11): 2953–2960.
 - [8] Liu P, Wang H, Wang Q, et al. cRGD conjugated mPEG-PLGA-PLL nanoparticles for SGC-7901 gastric cancer cells-targeted delivery of fluorouracil [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2012, 12(6): 4467–4471.
 - [9] Lundberg P, Yang HJ, Jung SJ, et al. Protection against TNF-dependent liver toxicity by intraperitoneal liposome delivered DsiRNA targeting TNF in vivo[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 194–199.
 - [10] Liu J, Yan J, Jiang S, et al. Site-specific ubiquitination is required for relieving the transcription factor Miz1-mediated suppression on TNF- α -induced JNK activation and inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(1): 191–196.
 - [11] Yuan H, Qian H, Liu S, et al. Therapeutic role of a vaccine targeting RANKL and TNF- α on collagen-induced arthritis[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(32): 8177–8185.
 - [12] He C, Yin L, Tang C, et al. Multifunctional polymeric nanoparticles for oral delivery of TNF- α siRNA to macrophages[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2843–2854.
 - [13] Cohen I, Rider P, Carmi Y, et al. Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(6): 2574–2579.
 - [14] Furuya Y, Ichikura T, Mochizuki H. Interleukin-1 α concentration in tumors as a risk factor for liver metastasis in gastric cancer[J]. *Surg Today*, 1999, 29(3): 288–289.
 - [15] Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, et al. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: local control and survival results[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 258–263.
 - [16] Fettelschoss A, Kistowska M, LeibundGut-Landmann S, et al. Inflammasome activation and IL-1 target IL-1 for secretion as opposed to surface expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(44): 18055–18060.
 - [17] Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Szmitkowski M. The role of interleukin-6 and C-reactive protein in gastric cancer[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2010, 29(174): 382–386.
 - [18] Kobayashi T, Kakui M, Shibui T, et al. In vitro selection of a peptide inhibitor of human IL-6 using mRNA display[J]. *Mol Biotechnol*, 2011, 48(2): 147–155.
 - [19] Noguchi S, Hattori M, Sugiyama H, et al. *Lactobacillus plantarum* NRIC1832 enhances IL-10 production from CD4⁺ T cells in vitro [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(10): 1925–1931.
 - [20] Zheng S, Sanada H, Dohi H, et al. Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(5): 942–946.
 - [21] Kang SW, Do HJ, Han IB, et al. Increase of chondrogenic potentials in adipose-derived stromal cells by co-delivery of type I and type II TGF receptors encoding bicistronic vector system[J]. *J Control Release*, 2012, 160(3): 577–582.
 - [22] Peng CW, Tian Q, Yang GF, et al. Quantum-dots based simultaneous detection of multiple biomarkers of tumor stromal features to predict clinical outcomes in gastric cancer [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(23): 5742–5752.
 - [23] Han CY, Umamoto T, Omer M, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 10379–10393.
 - [24] Li W, Zhao H, Qian W, et al. Chemotherapy for gastric cancer by finely tailoring anti-Her2 anchored dual targeting immunomicelles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(21): 5349–5362.