

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.01.019

结直肠癌相关炎性因子的研究进展

Inflammatory cytokines involved in colitis associated carcinoma: A progress

陈宣辰¹,程军²综述;张意³审阅(1.第二军医大学 研究生管理大队 临床十队,上海 200433;2.第二军医大学 研究生管理大队 学员八队,上海 200433;3.第二军医大学 基础医学部 免疫学教研室,上海 200433)

[摘要] 肿瘤细胞及其周围免疫细胞分泌的炎性因子可激活炎症相关信号通路,诱导肿瘤免疫抑制微环境的形成,参与结直肠癌的发生、进展和转移的过程。与结直肠癌存在密切联系的炎性因子主要有 TNF- α 、IL-6、IL-8、TGF- β 、PGE2 等。TNF- α 激活炎症信号转录因子 NF- κ B 和 AP-1,进而启动血管形成因子 IL-8,促进肿瘤血管生成和肿瘤播散。结肠癌细胞分泌 IL-6,激活下游 Stat3,刺激自身癌细胞增殖和拮抗凋亡;IL-6 还可以通过增强 T 细胞介导的免疫炎症反应,促进结直肠癌发展。IL-8 诱导肿瘤血管增生,介导炎症反应,促进肿瘤侵袭和转移。TGF- β 一方面抑制结直肠癌生长,促进肿瘤细胞凋亡;另一方面 TGF- β 信号通路失活则有助于肿瘤生长,同时 TGF- β 可以刺激肿瘤血管形成,促进肿瘤转移。PGE2 全方位地参与结肠癌发生、发展进程,诱导肿瘤生长微环境形成,促进结直肠癌发展和扩散。

[关键词] 结直肠癌;炎性因子;TNF- α ;IL-6;IL-8;TGF- β ;PGE2

[中图分类号] R730.2;R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)01-0103-04

许多肿瘤的发生、发展都伴有慢性炎症的发展过程,在结、直肠癌中,炎症与肿瘤的发生、发展密切相关。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)等炎症性肠炎(inflammatory bowel disease, IBD)患者发展成为结肠、直肠癌的危险性大大增加。20%的溃疡性结肠炎患者在发病后的30年进展为结直肠癌(colitis associated carcinoma, CRC)^[1]。此外,在没有IBD发病基础的原发性结直肠癌中,研究发现,肿瘤组织中也伴有大量炎性细胞的浸润,以及炎性因子表达的上升^[2]。目前,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎性因子与结直肠癌病理进展的关系最引人关注,它们可作为结直肠癌临床预后判断的指标,同时也是肿瘤免疫与生物治疗的靶点,本文主要对这些炎性因子和结直肠癌关系的研究进展作一综述。

1 TNF- α

TNF是诱导肿瘤细胞凋亡的重要因子,在体外可诱导多种肿瘤细胞凋亡,但是研究^[3]发现,TNF- α 在体内的主要作用并不是杀伤肿瘤,而是作为炎性因子促进肿瘤的发展。在大量的结直肠癌患者体内发现TNF- α 水平的高表达,而在切除原发肿瘤病灶

之后,该水平则能较快地回归正常,其原因可能是结直肠癌刺激机体免疫系统,引起患者TNF- α 水平升高,而手术后因切除了肿瘤,阻断或减少了肿瘤对淋巴细胞的刺激,使淋巴细胞产生TNF- α 减少,这些都说明了TNF- α 与结直肠癌的高度相关性。在结肠炎相关结肠癌小鼠模型中,Popivanova等^[4]发现,化学药物氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)和葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠癌小鼠结肠黏膜下层和固有层TNF- α 的表达水平显著增高。肿瘤坏死因子受体I型(tumor necrosis factor receptor I, TNFR I)缺陷的小鼠,结肠癌的发生率显著降低,静脉输注中性抗体阻断TNF- α 信号也可显著降低结肠癌的发病率、抑制肿瘤的生长^[4]。结直肠癌患者的TNF- α 和其他早期促炎因子IL-6等主要由结直肠癌黏膜固有层巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)产生,TNF- α 的促肿瘤进展效应主要是通过激活核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和活化蛋白1(activator protein 1, AP-1)两种炎症信号通路关键因子^[5-6],进而启动促血管生成因子IL-8、肿瘤转移相关蛋白-基

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 30801000)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30801000)

[作者简介] 陈宣辰(1990-),男,浙江省台州市人,临床本科在读。E-mail:lovexuanchen@gmail.com

[通信作者] 张意(Zhang Yi, corresponding author), E-mail: zhangyisimmu@yahoo.com.cn

质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,上调黏附分子 CD44V6 与其配体透明质酸的结合,促进肿瘤的定植^[3]。此外,还有研究^[7]表明, TNF- α 可通过稳定肿瘤上皮细胞间充质转化的相关转录因子 SNAIL,促进肿瘤的转移。TNF- α 的这些特点有效地促进肿瘤的新生血管形成和肿瘤的播散。另外,肿瘤患者血清中白蛋白数量的降低也与 TNF- α 的高表达密切相关,其病理机制可能是在肿瘤的病理生理环境下,人体处于应激状态,从而产生大量的 TNF- α ,作用于肝细胞膜表面抑制白蛋白 mRNA 表达,使白蛋白合成减少;同时高 TNF- α 水平也上调了蛋白质的分解,引起肌肉细胞内支链酮酸脱氢酶活性增加,使支链氨基酸氧化,致蛋白质分解代谢增加,从而导致低白蛋白血症的发生。针对 TNF- α 介导的结肠炎症效应在肿瘤进展中的作用,目前临床上已有 TNF- α 阻断性的药物,作为结肠癌相关性炎症克罗恩病和溃疡性结肠炎的治疗药物^[8]。

2 IL-6 与 IL-8

IL-6 与 IL-8 同为结肠癌肿瘤发展的关键细胞因子,在进展期结肠癌中的表达水平均远远高于正常组织。其中 IL-6 早期主要由黏膜固有层的巨噬细胞和 DC 产生^[9],而后期则是由 T 细胞释放^[10]。在 APCMin⁺ 结肠小鼠模型以及结肠炎相关性结肠癌模型中,都发现 IL-6 可在早期促进癌变细胞的增殖^[9,11]以及肿瘤细胞的生长^[12]。结肠癌患者外周血 IL-6 的水平与癌症患者临床分期、病情进展密切相关^[13],进展期和晚期肝转移患者的 IL-6 显著升高。结肠癌细胞自身分泌 IL-6,其主要通过激活下游 Stat3 转录因子,刺激结肠癌细胞的增殖^[14],同时伴随着 NF- κ B 的持续活化,促进结肠癌细胞的存活,抵抗外界诱导的凋亡。除了对肿瘤细胞的直接促进效应,IL-6 还可通过调节免疫细胞功能,调控结肠炎相关结肠癌的进展。在小鼠结肠炎症模型中,IL-6 结合自身可溶性受体,顺式活化 T 细胞信号,可促进 T 细胞中 BCL-2, BCL-XL 的表达而产生凋亡抵抗,增强 T 细胞免疫介导的结肠炎症^[15],中和阻断 IL-6 信号可抑制结肠炎的病理过程^[15]。此外,新近研究^[16]发现,IL-6 可促进辅助性 T 细胞 17(T help cell 17, Th17)的形成, Th17 细胞可促进和维持 IBD 的状态,促进炎症性辅助 T 细胞的存活,同时抑制调节性 T 细胞(regulatory cell T, Treg)的功能。目前,使用的 Tocilizumab 等 IL-6 阻断性抗体可抑制 IL-6 信号,延缓克罗恩病的进

展^[17]。

IL-8 具有诱导肿瘤血管增生、调节血管增殖能力及渗透性的作用,同多种肿瘤的生长、浸润、转移、扩散以及肿瘤的 TNM 分级都具有显著相关性。其在结肠直肠癌发生、发展中的作用机制可以归纳为:(1)调节肿瘤血管的生成,参与肿瘤的远处浸润。(2)提高 IV 型胶原酶的表达和活性,提高肿瘤的侵袭力,从而影响肿瘤的生长和转移^[18]。(3) IL-8 的自分泌生长作用也能促进肿瘤的发展。(4)趋化中性粒细胞的作用。IL-8 具有强烈的趋化中性粒细胞的作用,可能增加肿瘤微环境局部中性粒细胞的数量,从而使中性粒细胞分泌相关的酶,如明胶酶,其可破坏周围网状组织,从而促进肿瘤的浸润和转移。

3 TGF- β

TGF- β 对结肠癌肿瘤的影响是双方面的。TGF- β 可直接抑制肿瘤细胞的生长,促进细胞的凋亡,同时抑制促肿瘤生长因子的生成^[19]。在正常的上皮细胞中,TGF- β 具有普遍的生长抑制效应,在调控细胞生长、胚胎发育、免疫调节和细胞凋亡等方面都有重要作用。但在结肠癌、胃癌等恶性肿瘤中的发生、发展过程中,肿瘤细胞可摆脱 TGF- β 的抑制,甚至被其刺激而生长。目前认为,TGF- β 促进肿瘤发生机制并非直接促进肿瘤细胞增殖,而是肿瘤细胞对 TGF- β 诱导的抑制信号失去敏感性以及抑制免疫应答,刺激肿瘤血管形成,促进肿瘤基质生成等多种生物学作用的结果。在 TGF- β 信号通路失活(Smad3 突变)小鼠体内可自发生成结肠癌^[20]。Yang 等^[21]报道,抑制乳腺癌细胞内 TGF- β 信号可上调基质细胞源性因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和 CXCL52 种趋化因子表达,动员髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)在肿瘤内的浸润,诱导肿瘤免疫耐受微环境的形成,促进肿瘤的生长。该机制可能同样也参与了结肠癌肿瘤内 MDSC 的浸润、免疫耐受微环境的形成。T 细胞 TGF- β 信号的适当激活有助于激发抗肿瘤 T 细胞免疫,干扰胃肠肿瘤的生长。利用 T 细胞内 Smad4 选择性敲除小鼠模型发现, T 细胞内 TGF- β 信号的条件性失活,导致小鼠整个胃肠道都分布有肿瘤^[22]。可见,肠上皮细胞和 T 细胞 TGF- β 信号的失活有助于肿瘤的发生和进展。在肿瘤的转移过程中,TGF- β 发挥了重要的作用。肿瘤分泌的 TGF- β 是结肠癌上皮细胞-间充质转化中的关键细胞因子,介导上皮细胞钙黏蛋白下调^[23]。TGF- β 诱导的信号通路组分的改变,使多种基因突

变导致细胞对 TGF- β 耐受,并且促进其血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生成,该因子可以刺激肿瘤血管生成,对肿瘤的发生发展起了重要的作用。同时,TGF- β 对抗肿瘤免疫细胞抑制的效应,也可帮助结直肠癌细胞的转移^[24]。在体内、外实验研究中,已经证明 TGF- β 能够诱导血管生成。这些研究提示可以使用 TGF- β 或 VEGF 的特异性拮抗剂,来抑制相关肿瘤血管的生成,从而达到治疗肿瘤的效果。

4 PGE2

COX2 是负责肿瘤细胞 PGE2 合成的关键酶,COX2 介导产生的 PGE2 与肿瘤的生物活性密切相关。结直肠癌细胞高表达 PGE2^[25],无远处转移患者外周血中 PGE2 含量随肿瘤的增大而升高,且与肿瘤的大小成正相关,而手术切除原发病灶后,其含量可显著下降。临床使用 COX2 选择性抑制剂 celecoxib 和非选择性抑制剂阿司匹林干扰肿瘤细胞合成 PGE2,都可显著抑制结直肠癌肿瘤的进展^[26]。COX2 介导的 PGE2 生成参与了肿瘤生长进展的各个方面。PGE2 可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)和磷脂酰基醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号途径活化上调肿瘤抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达^[27-28],促进肿瘤的存活,同时 PGE2 还可通过 β -catenin 途径促进肿瘤细胞的增殖。在肿瘤血管形成中,首先是 EP4-EGFR-MAPK 信号通路的激活,从而刺激内皮细胞分泌具有促血管形成作用的 CXCL 类趋化因子,进而诱导出 VEGF 和血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF),通过这两种细胞因子参与肿瘤血管的形成^[29]。研究还发现,PGE2 可以促进癌细胞的转移,在结直肠癌发生肝肺转移的患者体内,其 PGE2 的含量显著高于正常的对照组,提示了 PGE2 参与了肿瘤扩散的病理过程,其机制是 PGE2 通过改变结直肠癌细胞黏附分子表达,并上调 MMP 蛋白^[30],同时,高水平的 PGE2 抑制白细胞介素(interleukin-2, IL-2)的产生和作用,从而抑制 IL-2 介导的以 T 淋巴细胞为中心的肿瘤免疫,使大肠癌患者机体的免疫功能受到抑制,而利于肿瘤的生长、发展和转移。鉴于此,对结直肠癌患者外周血中 PGE2 含量的动态检测有可能被视为是结直肠癌根治术后监测有否复发或转移的一项辅助指标。持续数年应用阿司匹林(≥ 75 mg/d)即可降低结直肠癌发生率和病死率,其中近端结肠癌益处最大,原因是环氧酶能抑制转移的结肠癌产生前列腺素,阻碍

肿瘤生长,减少转移^[31]。此外,还有研究^[32]报道,肿瘤来源的 PGE2 可动员募集 MDSC 在肿瘤内聚集,诱导肿瘤免疫耐受微环境的形成。因此,促炎因子 PGE2 全方位地参与了肿瘤的发生和进展,对结直肠癌进展中具有重要的意义。

5 小结

目前,我国结直肠癌的患病率逐年增加,已经成为消化道肿瘤中病死率最高的肿瘤之一。全面研究结直肠癌发病机制对于结直肠癌的诊疗愈发显得重要。许多研究表明,结直肠癌在肿瘤的发生、发展和转移进程中同多种炎性因子具有高度相关性,依据现有成果研发的药物应用于临床诊疗中,也取得了较好的效果。相信炎性因子对结直肠肿瘤的作用机制研究将进一步加深我们对肿瘤和其他免疫相关性疾病的认识,有助于降低炎症性肠病向肠道肿瘤的转变概率,更好地提高结直肠癌的诊疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies [J]. World J Gastroenterol, 2008, (14): 3937-3947.
- [2] Ning Y, Manegold PC, Hong YK, et al. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity *in vitro* and *in vivo* in colon cancer cell line models [J]. Int J Cancer, 2011, 128(9): 2038-2049.
- [3] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2009, (9): 361-371.
- [4] Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis [J]. J Clin Invest, 2008, (118): 560-570.
- [5] Kruglov AA, Kuchmiy A, Grivennikov SI, et al. Physiological functions of tumor necrosis factor and the consequences of its pathologic overexpression or blockade: Mouse models [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008, 19(3/4): 231-244.
- [6] Hahn E, Kraus S, Arber N. Role of cyclooxygenase-2 in pathogenesis and prevention of colorectal cancer [J]. Dig Dis, 2010, 28(4/5): 585-589.
- [7] Wu Y, Deng J, Rychahou PG, et al. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion [J]. Cancer Cell, 2009, (15): 416-428.
- [8] Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: A systematic review [J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(2): 156-175.
- [9] Wang X, Jackson LN, Johnson SM, et al. Suppression of neuro-

- tensin receptor type 1 expression and function by histone deacetylase inhibitors in human colorectal cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(8): 2389-2398.
- [10] Hahn E, Kraus S, Arber N. Role of cyclooxygenase-2 in pathogenesis and prevention of colorectal cancer [J]. *Dig Dis*, 2010, 28 (4/5): 585-589.
- [11] 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): 103-113.
- [12] Tian Y, Ye Y, Gao W, et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(1): 13-22.
- [13] Gamero AM, Young MR, Mentor-Marcel R, et al. STAT2 contributes to promotion of colorectal and skin carcinogenesis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(4): 495-504.
- [14] Bromberg J, Wang TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link [J]. *Cancer Cell*, 2009, (15): 79-80.
- [15] Vallance K, Yang J, Li J, et al. Disturbed sleep in pediatric patients with leukemia: The potential role of interleukin-6 (-174GC) and tumor necrosis factor (-308GA) polymorphism [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2011, 38(5): E365-372.
- [16] Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, et al. Cutting edge: Trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4⁺CD25⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2007, (179): 2041-2045.
- [17] Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136 (4): 1182-1197.
- [18] Boleij A, Muijtjens CM, Bukhari SI, et al. Novel clues on the specific association of *Streptococcus gallolyticus* subsp *gallolyticus* with colorectal cancer. [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(8): 1101-1109.
- [19] Yang L, Moses HL. Transforming growth factor beta: Tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9107-9111.
- [20] Ericsson AC, Myles M, Davis W, et al. Noninvasive detection of inflammation-associated colon cancer in a mouse model [J]. *Neoplasia*, 2010, 12(12): 1054-1065.
- [21] Yang L, Huang J, Ren X, et al. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1⁺ CD11b⁺ myeloid cells that promote metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(1): 23-35.
- [22] Li Y, Zhu X, Zeng Y, et al. FMNL2 enhances invasion of colorectal carcinoma by inducing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(12): 1579-1590.
- [23] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [24] Brierie B, Moses HL. Transforming growth factor beta (TGF- β) and inflammation in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, (21): 49-59.
- [25] Oladipo O, Conlon S, OGrady A, et al. The expression and prognostic impact of CXC-chemokines in stage II and III colorectal cancer epithelial and stromal tissue [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104 (3): 480-487.
- [26] Arber N, Spicak J, R  cz I, et al. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(6): 1135-1146.
- [27] Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN, et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 499-508.
- [28] Nakata K, Inagawa H, Soma G. Lipopolysaccharide IP-PA1 from *Pantoea agglomerans* prevents suppression of macrophage function in stress-induced diseases [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(7): 2437-2340.
- [29] Honda T, Inagawa H, Yamamoto I. Differential expression of mRNA in human monocytes following interaction with human colon cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(7): 2493-2497.
- [30] Holla VR, Wu H, Shi Q, et al. Nuclear orphan receptor NR4A2 modulates fatty acid oxidation pathways in colorectal cancer [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(34): 30003-30009.
- [31] Sinha P, Clements VK, Fulton AM, et al. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4507-4513.
- [32] Serfaty L, Bissonnette M, Poupon R. Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2010, 34(10): 516-522.

[收稿日期] 2011-08-18 [修回日期] 2011-11-02

[本文编辑] 韩丹

欢迎登陆《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 www.biother.org