

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.001

· 专家论坛 ·

癌症进化发育学:基于炎-癌转化研究的新学说

刘文斌,曹广文(第二军医大学海军医学系 流行病学教研室,上海 200433)

[摘要] 慢性炎症恶性转化是绝大多数癌症发生发展的共有过程。根据基因组学、体细胞变异/表观遗传影响的信号通路和流行病学等研究形成的证据链,笔者提出了癌症进化发育(cancer evolution-development, Cancer Evo-Dev)的新理论框架:先天免疫遗传与后天环境暴露的交互作用引发并维持了慢性非可控性炎症;炎症分子持续反式激活胞苷脱氨酶,该类酶被激活后发挥炎-癌转化桥梁的作用,诱导产生大量体细胞突变;绝大多数变异细胞被生存竞争淘汰,少数则通过体细胞变异和炎症相关表观遗传修饰改变了信号转导模式,经去分化过程而获得干性特性,通过并适应了炎症微环境的选择,发展成癌症起始细胞;这一过程遵循“变异-选择-适应”的进化规律。癌症进化发育学的提出不仅有利于阐明炎-癌转化的一般规律,而且对癌症的特异性预防、预测和靶向治疗有重要指导作用。

[关键词] 癌症;炎症;进化;发育;肝细胞癌;结直肠癌;乙肝病毒

[中图分类号] R730.23 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2017)02-0103-09

Cancer evolution-development: novel theory based on studies of inflammation-cancer transformation

LIU Wenbin, CAO Guangwen (Department of Epidemiology, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Malignant transformation induced by chronic inflammation represents a common process of carcinogenesis for the majority of cancers. Authors presented a novel theory framework of cancer evolution-development (Cancer Evo-Dev) based on the evidence chains from genome researches, somatic mutations/epigenetic alterations-related signaling-pathway studies, and epidemiological investigations. The central contents of this theory include the following aspects: the interactions of genetic predispositions of key immune/inflammatory molecules and environmental exposures induce and maintain the chronic non-resolving inflammation. Under the microenvironment of non-resolving inflammation, cytidine deaminases are persistently *trans*-activated by proinflammatory factors and bridge chronic inflammation and cancers by promoting the generation of vast somatic mutations. Most mutant cells are eliminated in the hostile inflammatory microenvironments, only a small percentage of the mutant cells undergo de-differentiation to acquire the characteristics of “stem-ness” via altering signaling-pathways by somatic mutations and inflammation-related epigenetic modifications, and develop into cancer initiating cells. This carcinogenic process follows the evolution regulation of “mutation-selection-adaptation”. Cancer Evo-Dev not only facilitates understanding the basic mechanism of inflammation-cancer transformation, but also contributes to the development of specific prophylaxis, prediction, and targeted therapy of cancers.

[Key words] cancer; inflammation; evolution; development; hepatocellular carcinoma; colorectal carcinoma; hepatitis B virus

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(2): 103-111. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.001]



曹广文 第二军医大学流行病学教研室主任,教授、博士生导师。国家973计划首席科学家,军队重大项目首席科学家,国家杰出青年基金获得者,新世纪百千万人才工程国家级人选。兼任上海市预防医学副会长,中国抗癌协会肿瘤流行病学专业委员会副主任委员。以通信或第一作者发表SCI论文120余篇,主编专著6部;获得国家、国际专利授权11项,国家、军队和上海市重要科技奖项共8项。E-mail: gcao@smmu.edu.cn

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划资助项目(No. 2015CB554000);国家自然科学基金重大研究计划集成资助项目(No. 91529305)。Project supported by the National Key Basic Research Program of China(No. 2015CB554000), and the Major Research Plan of National Natural Scientific Foundation of China(No. 91529305)

[作者简介] 刘文斌(1989-),男,博士生,主要从事癌症进化发育学研究,E-mail: WenbinL_lxb@163.com

[通信作者] 曹广文(CAO Guangwen, corresponding author),主要从事癌症、传染病分子流行病学和癌症进化发育学研究

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170120.1116.004.html>

慢性炎症恶性转化是绝大多数癌症发生发展的共有模式,但其机制尚不明确。癌症进化发育学(cancer evolution-development, Cancer Evo-Dev)是为进一步阐明这一复杂过程而提出的新学说。这一科学理论不仅来源于癌症表型、通路、基因组学和流行病学等多层面研究成果的相互印证,也来源于不同类型癌症研究中发现的共同规律。本文以乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)导致的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)等经典炎-癌转化实例的研究为线索,结合癌症特异性预防、预后预测、基因分型等方面的重要研究成果,梳理了癌症进化发育学说的发展脉络和关键证据,并讨论了其在肿瘤靶向治疗策略中的指导作用。

1 癌症进化发育学的产生与基本理论框架

1976年,综合癌症细胞染色体核型特征和临床治疗差异的研究结果,Nowell等^[1]首先发现肿瘤的发生发展存在类似于生物种群的达尔文进化现象。2006年,Merlo等^[2]进一步从细胞和组织形态学的角度描述了癌症发生过程中突变选择累积的规律,初步探讨了进化现象背后的基因突变和信号通路变化特征。2009年,基于新一代测序技术产生的高通量数据,Stratton等^[3]提出体细胞突变的产生是半随机的,但在癌症发生发展的过程中,体细胞突变的种类和频率会定向累积。2013年,Alexandrov等^[4]在总结癌症基因组单碱基突变模式的过程中,发现了不同环境暴露导致的体细胞突变存在特异性的规律。2014年,笔者以HBV-HCC的系列分子流行病学研究和相关机制研究为基础,阐述了微环境产生并选择病毒和宿主突变,同时突变细胞和病毒也反作用于微环境的复杂关系^[5]。

总结上述不同研究角度的阶段性理论进展^[5-7],笔者首次提出并逐步完善癌症进化发育学说^[7-10]。其基本框架为:先天遗传因素和后天环境因素交互作用导致的免疫平衡失调引发并维持了慢性非可控性炎症,成为癌症进化发育的基本微环境。该环境中,炎症分子通过反式激活核酸编辑酶及其类似物表达,打破DNA突变和DNA变异修复之间的动态平衡,促进基因组变异的产生和累积。绝大部分变异细胞被微环境选择压力所清除淘汰,而少数变异细胞则通过改变关键信号通路转导模式,进入去分化过程,获得了干性特征,通过并适应了炎症微环境的进一步选择,发展为癌症起始细胞。癌症起始细胞克隆性增殖可以引发癌症,同时在炎症微环境、肿

瘤细胞生存竞争以及治疗压力的作用下还会继续进化,产生具有耐药、复发和转移等恶性潜能的亚群。这一过程遵循“变异-选择-适应”的进化规律。

2 癌症的进化发育现象

2.1 癌症发生的“逆向进化”趋势

自寒武纪生命大暴发以来,生物进化的基本方向是从单细胞生物向多细胞生物、从水生向陆生进化。而人类和几乎所有哺乳动物的胚胎发育过程也演绎了从单细胞生物向多细胞生物、由水生(羊水中生存)向陆生(出生后经肺部进行气体交换)的进化过程。“进化”和“发育”不但形态学上有某些相似性,而且都是由生命活动的最保守基因所主导,如*Hox*、*Hedgehog*和*Myc*等^[11-13]。因此“进化”和“发育”具有一定程度的共同内涵,称为进化发育学(*Evo-Dev*)。人类由受精卵向成熟个体发展的胚胎发育过程中,干细胞向组织特异性细胞分化,形成不同组织和器官。而癌症细胞的发生和发展过程与胚胎发育过程正相反:来源于高度分化组织的变异细胞,经过去分化过程,逐步获得干性特征并发展成肿瘤干细胞,后者造成肿瘤转移和复发。而且癌症细胞的恶性程度越高,优势克隆的扩增、侵袭和转移优势越明显,其表型越接近干细胞特征,提示癌症进化具有逆向性。在癌症发生、转移和复发过程中,*Hox*、*Hedgehog*和*Myc*同样起重要作用^[11-13]。随着新生命的诞生,也就是由“水生”进入“陆生”后,部分胚胎时期起关键作用的蛋白质被封闭,在后续生命过程中不再表达,但在癌症发生后,这些蛋白质重新获得表达,成为癌症标志物。比如癌胚抗原和甲胎蛋白分别是CRC和HCC的经典标志物,均常见于胚胎期组织并与干细胞特性相关。近年来新发现的标志蛋白也具有类似的表达规律。比如干细胞因子SALL4和染色质蛋白HMGAI1,正常生理情况下均在胚胎期表达,又分别在成人的HCC和CRC组织中被再次激活。SALL4负责维持胚胎干细胞多能性和自我更新能力,HMGAI1与胚胎发育相关。两者在肿瘤组织中的再表达,提示癌细胞获得了“干性”特征,这与其预测侵袭表型和不良预后的作用相符合^[14-15]。因此,笔者将癌症发生发展过程解释为一种在炎症环境作用下的“逆向进化发育”过程,从而提出“Cancer Evo-Dev”这一概念。

2.2 癌症进化发育的基因组学证据

癌症进化发育的遗传学基础是体细胞突变的产生、选择和积累。高通量测序技术的突破使体细胞突变的研究范围从既往局限的数个癌基因或抑癌基

因扩展到所有序列。因此癌症基因组的整体分析成为了可能, 癌症进化现象也得到了更深层次和更全面的印证。目前认为绝大多数体细胞突变的产生是半随机的, 根据其在基因组分布和功能上的差异可以分为“驱动突变”和“乘客突变”。“驱动突变”位于对细胞生存和增殖有关键作用的基因组区域, 影响重要基因和非编码 RNA 的功能; 而“乘客突变”则位于基因间区、内含子区或无重要作用的基因编码区。大部分体细胞突变属于“乘客突变”, 对癌症进化发育的作用不明显。而少部分“驱动突变”则有助于变异细胞获得“干性”特征和生存优势, 甚至增加对遗传不稳定性的耐受力。因此在子代细胞克隆性扩增的同时, “驱动突变”不断积累^[3]。其在空间、时间和肿瘤亚型间的分布差异, 体现出微环境的定向选择作用: 首先, 肾癌原发灶和转移灶的多点取样测序研究证明, 不同位置来源的体细胞突变, 经系统聚类后, 按肿瘤分级呈现出典型的进化树关系^[16]。其次, 非小细胞肺癌的外显子组测序发现, 优势体细胞突变的类型会随着癌症进化阶段的推移发生动态变化。尽管某些肺癌患者持续存在吸烟暴露, 但在其癌症组织中, 吸烟相关体细胞突变频率会逐步降低, 同时伴随炎症相关体细胞突变频率的增加^[17]。最后, 不同癌症种类的体细胞突变模式在数量上相差较大, 进化时间越长则突变模式的数量越多, 儿童高发的癌症明显少于成人肿瘤, 如儿童急性淋巴细胞白血病只含有 2 种突变模式, 而成人肝癌则多达 7 种^[4]。

2.3 体细胞突变/表观遗传修饰引发的信号通路模式改变

将遗传学改变与癌症细胞优势表型联系在一起的是复杂的信号通路网络。尽管癌症基因组研究揭示了数量巨大的突变基因, 但目前确定对癌症发生有显著驱动作用的只有 138 条。这些驱动突变基因主要通过影响 12 条通路来赋予生存选择优势, 包括 RAS 通路、PI3K 通路、STAT 通路、MAPK 通路、TGF- β 通路、DNA 损伤修复通路、细胞周期/凋亡调控通路、NOTCH 通路、Hedgehog 通路、APC 通路、染色质修饰通路和转录调控通路等。上述通路主要调控 3 类关键功能: 基因组稳定性、细胞增殖分化以及细胞生存^[18]。驱动突变引发通路异常的方式多样, 包括改变基因表达的水平、基因表达的时空特性、编码蛋白的上下游调控种类以及主要功能。所造成的信号通路网络异常有 6 种基本模式: 通路关闭、通路持续激活、上游调控蛋白改变、下游靶蛋白改变、通路中关键蛋白上产生新激活/调控位点以及多条通路信

号转导的交叉重排^[19]。但是, 多数驱动突变基因在癌症中的突变率并不很高, 达不到指导靶向治疗和预测癌症发生/预后的标准。这些现象提示了在炎-癌转化研究中, 运用系统生物学整体分析通路网络异常改变的重要性。

表观遗传修饰也是癌症进化发育过程中调控关键信号通路的主要方式。特别是儿科肿瘤中, 体细胞突变的发生率和重复率极低, 而表观遗传修饰异常的发生率却为 20% ~ 50%^[20]。参与表观遗传修饰过程的基因有 3 类: (1) 发挥表观遗传修饰功能的基因, 如染色质重塑基因 *ARID1A*、DNA 甲基化基因 *TET1*、组蛋白乙酰化基因 *HDAC2* 及组蛋白甲基化基因 *MLL4*; (2) 表观遗传修饰的靶基因, 比如胰岛素样生长因子基因 *IGF2* 和胚胎期干细胞转录因子 *OCT4*; (3) 在信号通路上处在第一类基因上游的调控基因, 比如慢性炎症通路关键基因 *STAT3* 可以显著调控组蛋白乙酰化复合体的表达水平。表观遗传功能基因的体细胞突变率较高, 如 *TET1* 和 *HDAC2* 突变在 CRC 组织中常见, *MLL4* 突变主要发生在 HCC 中, 而 *ARID1A* 变异则是 CRC 和 HCC 的共性驱动突变基因。与之相反, 表观遗传修饰靶基因的体细胞突变率很低, 但其中很多基因均为癌症发生和胚胎发育的共性分子, 如 *IGF2* 和 *OCT4*^[21]。因此可以认为, 在慢性炎症通路异常激活和表观遗传功能基因驱动突变的交互作用下, 干性通路关键分子的表观遗传修饰发生异常, 从而在细胞可以耐受的范围, 改变细胞基本生命功能, 产生具有干性潜能的突变细胞群, 成为炎症微环境选择压力下的进化基础。

3 以进化角度解释炎-癌转化的深层机制

受限于技术和理论的不完善, 当前炎-癌转化机制研究中存在以下不足: (1) 一些炎-癌共有的信号通路, 在非癌症状态下也常常激活, 其诱导癌症产生的特异性作用不明确; (2) 基于细胞和动物模型的研究不能真实地反映人体炎症微环境的复杂作用, 限制了成果的外推和应用; (3) 孤立的研究某一癌症阶段, 所解释的现象较片面, 缺乏连续性。癌症进化发育学理论可以弥补上述不足, 更好地解释炎症对癌症发生的启动过程, 描述炎症微环境的筛选压力, 阐明变异细胞和病毒对于微环境的反作用, 从而发掘炎-癌转化的深层机制。

3.1 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽是炎症启动癌症进化的核心分子

足量的体细胞突变基数是癌症进化发育的前

提。正常生理状态下, DNA 复制翻译的错误率很低, 而辐射、紫外线、致畸化学物等诱变因素只对个别癌症种类的发生有贡献。作为最普遍的癌前病变, 慢性炎症对基因组的损伤作用可能是癌症进化发育的共性启动机制。慢性炎症诱导突变产生的核心分子是载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽(apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptides, APOBEC)家族。这类酶可以将单链 DNA 和 RNA 上的胞嘧啶转化为尿嘧啶(C→U), 进而导致基因组变异^[5]。

APOBECs 家族中的活化诱导型脱氨酶(activation induced cytidine deaminase, AID)以及 APOBEC3 是固有和获得性免疫反应中的关键分子^[5,22]。IFN- α 、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子可以通过 NF- κ B 和 STAT1 信号通路, 直接上调免疫细胞和组织细胞中的 APOBECs 水平, 而免疫细胞中的 APOBECs 又可以通过外泌体传递到组织细胞^[5,23]。急性炎症状态下, 这种短时间内的 APOBECs 高表达对人体有利。AID 可以促进抗体成熟, 而 APOBEC3 则参与多种致癌性病原体的免疫清除, 如 HBV、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、人类免疫缺陷病毒和幽门螺旋杆菌^[22,24]。APOBECs 功能受尿嘧啶 DNA 转葡萄糖基酶(uracil-DNA glycosylase, UNG)的制衡。UNG 可以识别 APOBECs 诱导的 C→U 突变并将其切除, 进而激活下游修复/切除机制。两者代谢的平衡是 APOBECs 发挥有利效应的基础。在慢性炎症条件下 APOBECs 持续激活, APOBECs-UNG 平衡被打破或者两者突变-切除平衡的水平过高, 超出下游修复机制的代偿水平, 体细胞突变即大量产生, 促进癌症进化发育过程。

APOBECs 诱导体细胞突变产生的普遍性、重要性和持续性得到了广泛的证据支持。基因组研究发现, 造成基因组损伤的不同机制可以产生特异性的突变模式。当前主要的癌症种类中, 半数以上均含有大量 APOBECs 模式的体细胞突变^[4]。而且 RNA 测序和基因表达研究证实, 90% 以上的肿瘤组织中存在 APOBEC3 高表达^[25]。两类证据一起证明了 APOBECs 诱变机制的普遍性。另外, 结构性高表达 AID 的转基因小鼠模型中, TP53 变异显著, 导致 HCC、肺癌和胃癌等多种癌症的发生^[26]。将 AID 转基因鼠的肝细胞移植到肝组织快速再生的模型鼠体内, 会迅速产生 HCC, 证明了其相关突变可以赋予细胞选择性生长优势或进化优势^[27]。人组织的全基因组和外显子组数据表明, APOBECs 突变的分布具有双链不平衡性, 更倾向于积累在编码链上; 膀胱

癌、乳腺癌、头颈部癌、肺癌、食管癌和子宫颈癌中 APOBECs 突变的数量优势更明显, 最高可达外显子总突变量的 68%^[28]。这些证据说明, APOBECs 诱导的体细胞突变具有“驱动突变”的潜能。最后, 乳腺癌、膀胱癌、肺癌和头颈部鳞癌的多点测序和突变谱进化树分析表示, APOBECs 突变在各克隆亚型和进化阶段上均持续出现^[29]。而且 APOBECs 的高表达和相关突变与乳腺癌的不良预后相关, 并能增加泌尿系统肿瘤的耐药性风险^[30]。早期的体细胞突变不会显著影响癌症中后期的转归, 因此上述证据说明 APOBECs 保证了体细胞突变产生的持续性。可见, APOBECs 将危险因素暴露、炎症诱变机制、基因组突变规律以及临床转归等研究结果串联起来, 构成了慢性炎症启动癌症进化发育的基本框架。

3.2 慢性炎症提供了癌症进化的微环境

与生物种群的进化规律相似, 癌症进化发育是体细胞突变产生和微环境筛选淘汰共同作用的结果。癌症进化的微环境组成复杂, 不仅有癌细胞及其来源组织细胞, 还有血管内皮细胞、各种免疫细胞、成纤维细胞和病毒等^[31]。现有的细胞和动物模型很难模仿这样复杂的系统。分子流行病学以人群为研究对象, 能整体地阐明多种因素独立及彼此间交互的作用。在癌症进化发育学框架内, 结合机制研究和基因组学进展, 可以进一步阐明炎症微环境的特点和作用。

慢性炎症是癌症进化发育的主要微环境条件, 绝大多数致癌因素直接或间接地通过影响慢性炎症而产生作用。在外源性因素暴露方面: 流行病学研究早期发现的感染、饮酒、吸烟、放射暴露、高脂和高热量饮食等多种癌症危险因素均被证明与炎症相关^[6,25]。长期使用非固醇类抗炎药治疗可以降低 CRC 的发生和复发风险, 通过抗病毒治疗缓解肝脏炎症可以降低 HCC 的发生风险^[32-33]; 近期基因组研究^[17,34]也证实, HPV 感染引发的子宫颈癌或头颈部鳞癌组织中, 以及吸烟引发的肺癌组织中, 炎症导致的体细胞突变模式均占极大比例。在性激素作用差异方面: 雄激素受体通过与 STAT3 炎症通路相互作用, 参与 M2 型巨噬细胞的促癌机制以及肿瘤细胞的血管浸润过程^[35-36]; 雌激素可以通过抑制 NF- κ B 炎症通路的活性而抑制癌症的发生^[37-38]; 使用二乙基亚硝胺诱导小鼠肝癌模型时, 雄性小鼠中的 IL-6 水平显著高于雌性^[39]。在遗传因素方面: 炎症分子遗传易感性通过与环境暴露因素的交互作用维持了慢性炎症状态, 进而促进癌症的进化发育^[40]。炎症通路关键分子 NF- κ B、STAT3 以及人类 II 型白细胞

抗原的单核苷酸多态性与 HBV 感染的慢性化具有显著的统计学关联,并能增加 HCC 发生风险,而且促癌的基因型又往往选择了高危 HBV 突变^[41-43]。与其相似的是趋化因子受体 5 的部分单核苷酸多态基因型可以促进该基因在 CD4⁺T 细胞中表达,并增加 CRC 的发生风险^[44]。可以推测,在免疫相关分子的遗传易感性条件下,功能不全的免疫系统对病原体 and 变异细胞进行持续而低效的免疫攻击,为促癌变异的产生和筛选提供了重要环境。

免疫不平衡是慢性非可控性炎症的主要特点,表现为免疫细胞亚群比例的改变,及其相应炎症因子种类的变化。比如 HCC 肿瘤组织和癌旁组织中 Th1/Th2、Treg/CD8⁺T、中性粒细胞/CD8⁺T 等免疫细胞的比例均出现失调,是影响 HCC 发生和复发的主要因素^[45]。在炎症性肠黏膜组织中会出现自身免疫性疾病早期表达的分子,可以预测 CRC 的发生^[46]。这种免疫不平衡在癌症进化发育过程中可以长期维持甚至加剧。一方面是因为炎症状态与各类免疫细胞自身的物质代谢异常之间存在正反馈,如巨噬细胞的糖代谢模式在促炎因子和趋化因子作用下会发生改变,细胞氧化磷酸化功能降低,氧化中间产物、IL-1 β 、TNF α 的表达增高,有助于促癌炎症状态的维持和遗传损伤的产生^[47]。另一方面,适应环境的肿瘤细胞可以反作用于微环境,如 TGF- β 1、IL-4、IL-6、IL-10 等促炎因子和炎症因子可以诱导 CRC 细胞和间质细胞产生骨蛋白(POSTN)蛋白促进自身增殖;同时,CRC 细胞也可以促进结肠成纤维细胞分泌 POSTN 蛋白在间质组织中积累,募集 M2 肿瘤相关巨噬细胞,继续恶化炎症免疫微环境。与此相一致,CRC 间质组织中的高水平 POSTN 蛋白可以预测不良预后^[48]。类似的现象还有,CRC 组织自身会分泌截短型的变异 IgG 抗体影响周围的免疫环境,卵巢癌组织可以通过干扰 CD8⁺T 细胞的糖代谢而抑制其活性等^[46,49]。这些现象都反映了炎症微环境选择突变细胞,而适应环境的突变细胞反向改变炎症微环境。

3.3 HBV 在炎-癌转化过程中的进化

特殊病原体感染是癌症进化发育的启动因素,并接受人体炎症免疫清除压力的筛选。因此,病原体在人体内的数量、相关抗原抗体水平以及变异规律是反映炎症微环境动态变化的重要线索。HBV 在 HCC 发生过程中的进化现象是一个典型例证。

感染初期,免疫反应的清除压力较弱,HBsAg 表现为阳性,病毒以野生基因型为主;随着免疫反应增强,HBsAg 发生血清转换,HBV 变异水平上升。

HBV 变异型一方面体现出免疫逃逸性,比如 CD8⁺ 抗原表位缺失^[50];另一方面体现出癌症相关性变异,比如 HBV 基因组前 S 区和核心启动子区的部分变异,在慢性乙肝-肝硬化-HCC 的进化过程中,这些变异的种类与频率均逐渐积累^[51-53]。HBV 母婴传播的研究^[54]发现,母体内不同基因型的 HBV 中,野生型 HBV 更易感染新生儿。1~15 岁的儿童感染 HBV(绝大多数为野生型)后,HCC 高危变异频率又逐渐升高,但仍低于其母亲(感染时间比其子女平均长 25 年)。HBV 在物种间的进化极为保守,但在人体内却出现上述迅速进化现象,应是慢性炎症环境筛选的结果,但是,此进化枝难以传递下去,表现为“末路变异”特征。

病例对照研究^[55]发现,中国人群中 C 基因亚型的 HBV 更易引发感染慢性化,这一人群中 HCC 发生率也较 B 基因型高。队列研究^[56]显示,乙肝患者基线水平的 A1762T/G1764A、C1653T 和 T1674C/G 变异可以显著预测 HCC 的发生,而 HCC 患者癌旁组织中的 HBV 核心启动子区变异则可预测患者预后。随机对照临床试验^[57]发现,乙肝慢性感染人群的标准抗病毒治疗可以降低 A1762T/G1764A、C1653T 带来的癌症风险,其机制可能是通过抑制高危型病毒解除了维持慢性炎症的刺激源。HBV-HCC 术后的抗病毒治疗可以降低 HCC 复发率,促进肝功能恢复并延长患者生存期。但这种预防效果在基因组中存在末端截短型 HBX 整合的患者中没有体现,这可能与截短型 X 蛋白增强 HCC 增殖与侵袭表型的能力有关^[40]。

4 癌症进化发育学说对靶向治疗策略的指导作用

随着癌症机制研究的深入,信号通路关键分子靶向药物也积累到了一定的水平。但合理的靶向治疗策略仍然面临以下 3 个问题:(1)如何确定对药物敏感且可以获得最大收益的患者群,并制定科学的治疗启动标准;(2)如何评价当前靶向治疗的效果和耐药性情况,及时个性化地调整药物配伍方案;(3)发掘更有效的治疗靶点和药物组合策略。癌症进化发育学的理论思路以整体性、动态性为主要特点,强调以系统生物学的角度整合多种通路网络进行分析,注重慢性炎症环境下的免疫失衡的特征和规律,因此对于解决上述问题有很好的指导作用。

4.1 指导癌症分子分型

癌症是异质性显著的疾病,其准确的亚型分类是科学选用治疗方案的基础。当前的临床分型手段尚停留在组织学水平。但在同样组织学分类的癌症

患者群中,手术或放化疗效果、耐药性、复发率以及预后的情况仍然存在显著差异。说明组织学表象下存在着分子结构的异质性。从癌症进化发育学的角度看,癌症细胞表型出现进化现象的背后是信号通路的改变和驱动突变积累的结果,因此可以从这两方面入手,进一步精确癌症的进化分型。首先,随着表达谱学研究数据的积累,癌症人群得以在基因表达水平上重新分型。基于不同 HCC 基因表达谱数据库的整合研究发现,基因层面的分类标准可以将病理特点相同的 HCC 组织进一步分 3 个亚型,各亚型的功能特点和预后显著有别^[58]。类似的策略在 CRC 上也得到了验证,同样基于大数据的分析,笔者构建了 CRC 发生相关的信号网络,并证明网络的节点分子可以更为敏感地预测患者的预后^[59]。其次,癌症基因组的深度测序研究则在突变水平解释了癌症的异质性,特别是从进化通路角度揭示了患者亚群间的差异,提示了突变水平“同病异治”和“异病同治”的必要性。比如 HCC 患者均存在 *TERT* 突变,但其突变位点和模式在慢性 HBV 感染引发的 HCC 患者和酒精性或 HCV 引发的患者之间存在差异,而且相互排斥、分型界限明显^[60]。

4.2 明确进化阶段和干预节点

对于治疗效果和耐药性的评估也是当前靶向治疗的主要课题,直接关系到后续治疗方案的及时调整。比如索拉非尼治疗 HCC 以及吉非替尼或厄洛替尼治疗 CRC 的过程中,患者均在数月至半年间出现情况好转,但之后往往出现耐药。目前研究^[61]已经发现,靶向药物的耐药与其靶点或代偿分子的体细胞突变有关。从进化发育角度看,这均属于治疗压力改变癌症组织微环境后,变异细胞的再选择和再进化问题。肺癌中也有类似的现象:含有不同体细胞突变的肺癌细胞亚克隆,可以沿不同的进化过程发展出相似的表型,通过抑制生长因子受体的活性以抵抗靶向药物的杀伤作用^[62]。有研究^[63]将患者自身的肿瘤细胞移植到免疫缺陷鼠,对这类人源性肿瘤移植模型进行靶向药物治疗,以动物模型的疗效和耐药情况指导临床药物配伍的调整,收到了较好的效果。这种方案考虑到了微环境筛选对于癌症进化和靶向治疗效果的重要影响,但仍受限于物种间差别。利用人体组织或血液,通过谱学或基因组学筛选,确定治疗时机的策略仍然亟待研究。

4.3 揭示新的治疗靶点研究方向

首先,多种癌症存在共性体细胞突变模式和干性通路异常,提示不同癌症的进化过程中存在共性交叉点。对这些共性分子事件进行研究,可以揭示

更为高效的治疗靶点。比如胚胎期的干细胞转录因子 OCT4,在 HCC、CRC、乳腺癌、胶质细胞瘤和肾癌等多类型肿瘤的细胞系中表达异常,其表观遗传调控改变是癌症进化发育过程中的共性分子事件。利用不同种类的癌症细胞制作小鼠皮下种植瘤和人源肿瘤异位种植模型后,使用色氨酸诱导的 OCT4 转录抑制剂 ITE 可以显著抑制成瘤率及肿瘤生长速率^[64]。其次,针对“驱动突变”进行靶向治疗,可以更为有效地解决治疗后癌症再进化的问题,并进一步实现个体化用药。核酸治疗手段的进步为这一策略提供了方便,如以反义寡核苷酸技术合成端粒末端的互补碱基序列,可以封闭模板以阻滞端粒酶合成效果。在研药物有 GRN163L,已经证明其可以在肺癌、乳腺癌、慢性淋巴瘤等多种癌症中起效^[65]。最后,针对导致免疫失衡的关键通路进行阻滞,可以解除癌症进化发育的微环境条件。如二甲双胍可以靶向抑制组织腺苷酸活化蛋白激酶,解除免疫细胞能量代谢异常,同时增加 CD8⁺T 细胞的富集,纠正免疫失衡状态从而达到抑制癌症的效果^[66-67]。

5 结 语

癌症的发生发展体现出“变异-选择-适应”的进化规律,其本质是慢性炎症微环境作用下,体细胞突变及其相关生存优势的选择积累。癌症进化发育学理论不仅是目前炎-癌转化研究重要成果彼此印证的结果,也指明了解决目前癌症机制与防治研究中许多瓶颈问题的新方向。功能、表型和临床转归的异质性是肿瘤的重要生物学特点和治疗难点。目前具有统一标准的癌症分类诊断标准尚停留在病理学对组织和细胞形态的描述上,而表达谱和基因组研究已经揭示了同一病理分型的肿瘤存在不同的功能亚型,而不同病理分类甚至不同癌症种类的恶性细胞基因组会体现相似的突变,提示癌症异质性的背后存在进化启动机制不同、选择过程不同、适应性功能改变不同的机制。从进化发育学角度出发,整体研究信号网络和体细胞突变,系统发掘不同进化阶段的变异亚群特征,不仅可以提供更有效的预测靶点,还可以确定更为合理的干预节点,从而进一步提高癌症防治方案的有效性与合理性。

[参 考 文 献]

- [1] NOWELL P C. The clonal evolution of tumor cell populations[J]. Science, 1976, 194 (4260): 23-28.
- [2] MERLO L M, PEPPEL J W, REID B J, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6 (12): 924-935. DOI: 10.1038/nrc2013.

- [3] STRATTON M R, CAMPBELL P J, FUTREAL P A. The cancer genome[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 719-724. DOI: 10.1038/nature07943.
- [4] ALEXANDROV L B, NIK-ZAINAL S, WEDGE D C, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 415-421. DOI: 10.1038/nature12477.
- [5] DENG Y, DU Y, ZHANG Q, et al. Human cytidine deaminases facilitate hepatitis B virus evolution and link inflammation and hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 161-171. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.041.
- [6] HOU X, YANG F, LIU W, et al. Signaling pathways that facilitate chronic inflammation-induced carcinogenesis[J]. *J Cell Signal*, 2015, 1(1): 9. DOI: 10.4172/jcs.1000104.
- [7] JI X, ZHANG Q, DU Y, et al. Somatic mutations, viral integration and epigenetic modification in the evolution of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Genomics*, 2014, 15(6): 469-480. DOI: 10.2174/1389202915666141114213833.
- [8] 曹广文. “癌症进化发育学”理论框架及其在乙肝致癌预防中的作用[J]. *中国科学基金*, 2015, 2015(5): 323-331.
- [9] 曹广文. “癌症进化发育假说”的提出及其对癌症特异性防治的作用[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(4): 349-361. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00349.
- [10] LIU W B, WU J F, DU Y, et al. Cancer evolution-development: experience of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis[J/OL]. *Curr Oncol*, 2016, 23(1): e49-56[2016-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754069/>. DOI: 10.3747/co.23.2836.
- [11] SHAH N, SUKUMAR S. The Hox genes and their roles in oncogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(5): 361-371. DOI: 10.1038/nrc2826.
- [12] LEE R T, ZHAO Z, INGHAM P W. Hedgehog signalling[J]. *Development*, 2016, 143(3): 367-372. DOI: 10.1242/dev.120154.
- [13] KIM J, WOO A J, CHU J, et al. A Myc network accounts for similarities between embryonic stem and cancer cell transcription programs[J]. *Cell*, 2010, 143(2): 313-324. DOI: 10.1016/j.cell.2010.09.010.
- [14] YONG K J, GAO C, LIM J S, et al. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2266-2276. DOI: 10.1056/NEJMoa1300297.
- [15] XING J, CAO G, FU C. HMGAI interacts with beta-catenin to positively regulate Wnt/beta-catenin signaling in colorectal cancer cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(4): 847-851. DOI: 10.1007/s12253-014-9763-0.
- [16] GERLINGER M, ROWAN A J, HORSWELL S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
- [17] DE BRUIN E C, MCGRANAHAN N, MITTER R, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution[J]. *Science*, 2014, 346(6206): 251-256. DOI: 10.1126/science.1253462.
- [18] VOGELSTEIN B, PAPADOPOULOS N, VELCULESCU V E, et al. Cancer genome landscapes[J]. *Science*, 2013, 339(6127): 1546-1558. DOI: 10.1126/science.1235122.
- [19] CREIXELL P, SCHOOF E M, SIMPSON C D, et al. Kinome-wide decoding of network-attacking mutations rewiring cancer signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(1): 202-217. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.056.
- [20] LEE R S, STEWART C, CARTER S L, et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2983-2988. DOI: 10.1172/JCI64400.
- [21] ANDREW P, MICHAEL A, ANITA G, et al. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(5): 284-299. DOI: 10.1038/nrg.2016.13.
- [22] 刘文斌, 邓阳, 于浩义, 等. APOBECs 家族成员在癌症进化发育过程中的核心作用[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(12): 1304-1309. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2014.01304.
- [23] LI J, LIU K, LIU Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN-alpha-induced antiviral activity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 793-803. DOI: 10.1038/ni.2647.
- [24] LUCIFORA J, XIA Y, REISINGER F, et al. Specific and non-hepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. *Science*, 2014, 343(6176): 1221-1228. DOI: 10.1126/science.1243462.
- [25] SWANTON C, MCGRANAHAN N, STARRETT G J, et al. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7): 704-712. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0344.
- [26] MORISAWA T, MARUSAWA H, UEDA Y, et al. Organ-specific profiles of genetic changes in cancers caused by activation-induced cytidine deaminase expression[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(12): 2735-2740. DOI: 10.1002/ijc.23853.
- [27] KIM S K, NASU A, KOMORI J, et al. A model of liver carcinogenesis originating from hepatic progenitor cells with accumulation of genetic alterations[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1067-1076. DOI: 10.1002/ijc.28445.
- [28] ROBERTS S A, LAWRENCE M S, KLIMCZAK L J, et al. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9): 970-976. DOI: 10.1038/ng.2702.
- [29] SWANTON C, MCGRANAHAN N, STARRETT G J, et al. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7): 704-712. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0344.
- [30] FALTAS B M, PRANDI D, TAGAWA S T, et al. Clonal evolution of chemotherapy-resistant urothelial carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1490-1499. DOI: 10.1038/ng.3692.
- [31] HANAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [32] CHEN L P, ZHAO J, DU Y, et al. Antiviral treatment to prevent chronic hepatitis B or C-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Virol*, 2012, 1(6): 174-183. DOI: 10.5501/wjv.v1.i6.174.
- [33] YIN J, LI N, HAN Y, et al. Effect of antiviral treatment with nu-

- cleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655. DOI: 10.1200/jco.2012.48.5896.
- [34] HENDERSON S, CHAKRAVARTHY A, SU X, et al. APOBEC-mediated cytosine deamination links PIK3CA helical domain mutations to human papillomavirus-driven tumor development [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(6): 1833-1841. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.012.
- [35] FANG L Y, IZUMI K, LAI K P, et al. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18): 5633-5646. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3228.
- [36] ZHANG B G, DU T, ZANG M D, et al. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9 [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21): 10584-10595. DOI: 10.18632/oncotarget.2513.
- [37] XU H, WEI Y, ZHANG Y, et al. Oestrogen attenuates tumour progression in hepatocellular carcinoma [J]. *J Pathol*, 2012, 228(2): 216-229. DOI: 10.1002/path.4009.
- [38] YU C P, HO J Y, HUANG Y T, et al. Estrogen inhibits renal cell carcinoma cell progression through estrogen receptor- β activation [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56667 [2016-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584057/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0056667.
- [39] NAUGLER W E, SAKURAI T, KIM S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production [J]. *Science*, 2007, 317(5834): 121-124. DOI: 10.1126/science.1140485.
- [40] 李自雄, 蒲蕊, 杜琰, 等. HBV 变异、体细胞变异及其相关免疫遗传在肝硬化和肝细胞癌发生中的作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(4): 367-371. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00367.
- [41] ZHANG Q, JI X W, HOU X M, et al. Effect of functional nuclear factor-kappaB genetic polymorphisms on hepatitis B virus persistence and their interactions with viral mutations on the risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2413-2419. DOI: 10.1093/annonc/mdu451.
- [42] ZHANG Q, YIN J, ZHANG Y, et al. HLA-DP polymorphisms affect the outcomes of chronic hepatitis B virus infections, possibly through interacting with viral mutations [J]. *J Virol*, 2013, 87(22): 12176-12186. DOI: 10.1128/jvi.02073-13.
- [43] XIE J, ZHANG Y, ZHANG Q, et al. Interaction of signal transducer and activator of transcription 3 polymorphisms with hepatitis B virus mutations in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2369-1377. DOI: 10.1002/hep.26303.
- [44] XING J, LI X, SUI J, et al. C-X-C chemokine receptor type 5 gene polymorphism affects gene expression in CD4⁺T cells and is associated with increased risk of colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 7929-7934. DOI: 10.1007/s13277-014-2069-8.
- [45] CHEN L, ZHANG Q, CHANG W, et al. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(13): 1977-1987. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.015.
- [46] CHANG W, WU L, CAO F, et al. Development of autoantibody signatures as biomarkers for early detection of colorectal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5715-5724. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0199.
- [47] BISWAS S K. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 435-449. DOI: 10.1126/science.1140485.
- [48] XU X, CHANG W, YUAN J, et al. Periostin expression in intratumoral stromal cells is prognostic and predictive for colorectal carcinoma via creating a cancer-supportive niche [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 798-813. DOI: 10.18632/oncotarget.5985.
- [49] ZHAO E, MAJ T, KRYCZEK I, et al. Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 95-103. DOI: 10.1038/ni.3313.
- [50] MAMAN Y, BLANCHER A, BENICHO J, et al. Immune-induced evolutionary selection focused on a single reading frame in overlapping hepatitis B virus proteins [J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4558-4566. DOI: 10.1128/jvi.02142-10.
- [51] YIN J, XIE J, ZHANG H, et al. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(10): 1063-1071. DOI: 10.1007/s00535-010-0253-1.
- [52] LIU S, ZHANG H, GU C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(15): 1066-1082. DOI: 10.1093/jnci/djp180.
- [53] YIN J, XIE J, LIU S, et al. Association between the various mutations in viral core promoter region to different stages of hepatitis B, ranging of asymptomatic carrier state to hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(1): 81-92. DOI: 10.1038/ajg.2010.399.
- [54] LI Z, XIE Z, NI H, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus: evolution of hepatocellular carcinoma-related viral mutations in the post-immunization era [J]. *J Clin Virol*, 2014, 61(1): 47-54. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.010.
- [55] ZHANG H W, YIN J H, LI Y T, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China [J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1713-1720. DOI: 10.1136/gut.2008.157149.
- [56] YIN J, WANG J, PU R, et al. Hepatitis B virus combomutations improve the prediction and active prophylaxis of hepatocellular carcinoma: a clinic-based cohort study [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(10): 978-988. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0160.
- [57] JIN J, LI N, HAN Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleoside analogues on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5896.
- [58] HOSHIDA Y, NIJMAN S M, KOBAYASHI M, et al. Integrative

- transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7385-7392. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.
- [59] CHANG W, GAO X, HAN Y, et al. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma[J]. *Gut*, 2014, 63(9):1457-1467. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305475.
- [60] TOTOKI Y, TATSUNO K, COVINGTON K R, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(12):1267-1275. DOI:10.1038/ng.3126.
- [61] BELMONT P, JIANG P, MCKEE T, et al. Resistance to dual blockade of the kinases PI3K and mTOR in KRAS-mutant colorectal cancer models results in combined sensitivity to inhibition of the receptor tyrosine kinase EGFR[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(351): 107-116. DOI: 10.1126/scisignal.2005516.
- [62] AARON H, MATTHEW J, HANNAH L, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):262-269. DOI: 10.1038/nm.4040.
- [63] HIDALGO M, BRUCKHEIMER E, RAJESHKUMAR N V, et al. A pilot clinical study of treatment guided by personalized tumor-grafts in patients with advanced cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(8):1311-1316. DOI: 10(8):1311-1316. DOI: 10.1158/1535-7163.
- [64] CHENG J, LI W, KANG B, et al. Tryptophan derivatives regulate the transcription of Oct4 in stem-like cancer cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7209[2016-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490363/>. DOI:10.1038/ncomms8209.
- [65] HARLEY C B. Telomerase and cancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(3):167-179. DOI: 10.1038/nrc2275.
- [66] KIM J, LIM W, KIM EK, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrozole versus placebo plus letrozole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR)[J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 170[2016-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984742/>. DOI: 10.1186/1471-2407-14-170.
- [67] EIKAWA S, NISHIDA M, MIZUKAMI S, et al. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): 1809-1814. DOI:10.1073/pnas.1417636112.
- [收稿日期] 2016-12-05 [修回日期] 2016-12-15
[本文编辑] 党瑞山

· 科技动态 ·

细菌与病毒性炎症中饥饿代谢对组织耐受产生不同的效应

机体在急性感染时通常都会出现厌食行为,此种饮食行为的改变对于不同类型感染引起的炎症是至关重要的。来自美国耶鲁大学医学院免疫生物研究所的 Medzhitov 教授及其团队以小鼠为模型,围绕着这种常见的厌食行为展开研究,探讨了细菌与病毒性炎症中厌食后的新陈代谢对组织耐受力的不同影响及其分子机制。

研究者首先利用李斯特菌感染与 LPS 诱导的全身感染的小鼠模型,结合葡萄糖的供给或者葡萄糖的利用抑制展开研究,发现细菌感染小鼠确实出现食量下降的现象,并且小鼠的存活率会在给予葡萄糖后下降,小鼠死前会出现神经元损伤引起的抽搐。研究者认为,这是因为细菌促发的炎症中,葡萄糖的供给会使得脂肪代谢受到抑制,酮体产生减少,而 ROS 的产生过多,ROS 可以通过细胞的氧化应激反应诱导细胞凋亡甚至导致其坏死,从而损伤神经元,这种损伤与炎症反应的强弱没有关系。总之,小鼠在细菌性炎症后出现厌食行为,机体会通过脂肪代谢供能,产生酮体,利于患有细菌性炎症的小鼠存活。

为了进一步研究厌食在病毒触发的炎症中的意义,研究者构建了流感病毒感染以及 Poly(I:C)诱导的全身病毒感染模型,发现与细菌性感染一样,小鼠的食量降低了;而与细菌感染不同的是,进食有助于小鼠在病毒应答中的生存。接着,通过构建 IFN α R^{-/-}与 Ddit3^{-/-}小鼠进行机制研究,发现病毒性炎症能够通过 IFN α R 介导的信号活化内质网应激与未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)。病毒感染后,小鼠出现厌食行为后,内质网应激增强,导致 CHOP 依赖的 UPR 信号促进细胞的凋亡,从而损伤神经元,引起神经系统功能障碍,导致死亡,并且小鼠的死亡也是不依赖于炎症反应的强弱。总之,病毒感染后进食减弱 UPR,使得神经系统出现适应性反应,利于小鼠的生存。

该研究的亮点是在细菌性炎症中,小鼠的厌食行为是通过机体产生酮体抑制 ROS 诱导的神经元损伤,从而对机体产生保护性的效应;而病毒性炎症中的厌食行为会激活 UPR,增加机体神经元损伤,导致小鼠的死亡。此过程是不依赖于炎症反应的强弱,只与组织的耐受性有关。该研究结果对于临床营养支持具有一定的意义。

【林斌 摘译; 钱程 审阅. WANG A, HUEN S C, LUAN H H, et al. Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation[J]. *Cell*, 2016, 166(6):1512-1525. DOI:10.1016/j.cell.2016.07.026】