

# Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis

Tamas A. Gonda, Shuiping Tu and Timothy C. Wang\*

Division of Digestive and Liver Diseases; Department of Medicine; Irving Cancer Research Center; Columbia University; New York, NY USA

## 慢性炎症、肿瘤微环境与癌变

丁燕 南娟 翻译 刘谦 校对

天津医科大学总医院, 天津市肺癌研究所, 天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室

【关键词】 慢性炎症; 肿瘤微环境; 骨髓源细胞; 胃癌; 肌成纤维细胞; 髓源性抑制细胞  
【中图分类号】 R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2009.09.021

Translated with permission from the copyright holder © Landes Bioscience  
译者已获得版权所有者 © Landes Bioscience 许可

某些肿瘤发生前或发生时常有慢性炎症。抗炎疗法在癌症的预防及治疗中也显现出一定的疗效。创伤愈合演变为癌症前兆的具体机理已成为当前研究的热点。已有研究证实, 炎症介质、炎症相关基因多态性与癌变之间存在病原学关系。潜在的炎症过程可通过不同的机理影响肿瘤间室与癌症分期, 而癌症动物模型有助于阐明该机理的多样性。本综述重点讨论慢性炎症、肿瘤干细胞和肿瘤微环境之间的相互作用, 总结已有的关于骨髓源细胞募集的机理, 并探讨炎症相关肿瘤的遗传学及表观遗传学的改变。

对浸润性免疫细胞界定的完善, 炎症在肿瘤中的确切作用开始得以阐明, 这纠正了人们最初的矛盾认识: 炎症对某些肿瘤具有保护性<sup>[2-4]</sup>而对其它肿瘤不利<sup>[5]</sup>。总的来说, 慢性炎症似乎总是先刺激而后抑制肿瘤的发展<sup>[6]</sup>。有证据表明, 大多数的肿瘤可从免疫细胞中获益并依赖免疫细胞。慢性炎症的持续存在启动、维持、促进肿瘤生长中发挥重要作用<sup>[7]</sup>, 因此调节免疫反应仍将是治疗干预的理想目标<sup>[8]</sup>。本文将关注于肿瘤微环境中细胞组分间的相互作用及炎症介质在癌变过程中的作用。同时本文也将重点讨论已逐渐被认可的炎症在骨髓源干细胞向肿瘤微环境募集中的作用。

### 前言

自从对肿瘤生物学有了初步的认识, 人们就一直猜测慢性炎症与癌变存在相关性<sup>[1]</sup>。且该重要关联已得到大量流行病学、基因相关及分子生物学的证实。随着

### 炎症与肿瘤的背景

尽管有证据表明慢性炎症在多种肿瘤的启动、进展及转移潜能中起着病原学作用<sup>[9,10]</sup>, 但该重要关联的作用机制尚未被完全阐明<sup>[11,12]</sup>。在一些类型肿瘤中, 已发现癌症与感染具有相关性(乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、幽门螺杆菌、华支睾吸虫、曼氏血吸虫)。而在另一些肿瘤中, 炎症的病因学表现为非传染性或特发性的(PID、IBD、BE、慢性胰腺炎)<sup>[13]</sup>。在一些情况下, 特别是病毒感染时, 病原对上皮细胞的恶性转化具有直接作用; 但更有力的证据表明: 感染所致的炎症作为首要介质广泛参与癌变过程。顺理成章, 根除感

\*Correspondence to: Timothy C. Wang; 1130 St. Nicholas Avenue; Room 925; New York, NY 10032 USA; Tel.: 212.851.4581; Fax: 212.851.4590; Email: tcw21@columbia.edu  
Cell Cycle 8:13, 1-9; 2009  
Previously published online as a Cell Cycle E-publication:  
<http://www.landesbioscience.com/journals/cc/article/8985>

染（即，根除胃MALT淋巴瘤及胃癌中的幽门螺杆菌）及各种抗炎疗法（即，COX-2抑制剂）可成功阻止癌症进展甚至治愈某些癌症。然而，显然并非所有的炎症都具有致瘤性。例如，一些肿瘤的适应性免疫反应在免疫监视中发挥一定作用<sup>[14]</sup>。在该领域中尚待解决的一个基本问题是特异免疫及炎症细胞在上皮的恶性转化中如何发挥作用。广义地讲，有两种可能，一是肿瘤改变免疫反应，使之变成促致瘤炎症（例如，活性氧或细胞因子可进一步促进肿瘤生长）；二是持续的慢性炎症在组织干细胞向肿瘤细胞转化过程中发挥积极首要的作用。最近有证据表明这两种模型可能都是正确的。此外，慢性炎症和肿瘤源信号具有募集骨髓源细胞（BMDC）的作用，BMDC可以产生基质甚至肿瘤细胞，进而促进肿瘤进展（图1）。

**肿瘤启动与免疫相** 肿瘤的进展不仅与肿瘤细胞的生长和播散有关，而且与基质、血管、浸润炎症细胞的生长和播散相关，正是这些不同类型细胞之间的相互作用促进肿瘤生长。起初有研究认为急性炎症能够抑制甚至消除隐匿性癌<sup>[15]</sup>。然而急性炎症反应是自限性的，在某些情况下会演变为与肿瘤启动相关的慢性炎症反应。尽管机体对病原的反应与对肿瘤的反应有些相似，但抗肿瘤反应通常较弱且不足以清除肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。其原因可能在于：初始信号未被识别为与外源性病原同样危险的信号<sup>[16]</sup>；“宿主”进一步下调了其感知到的自身免疫反

应<sup>[6]</sup>；微环境阻止免疫系统到达肿瘤细胞<sup>[17]</sup>。新近发现NFκB和STAT3通路是促炎细胞因子及与肿瘤增殖和慢性炎症持续相关的重要介质释放的主要调控器<sup>[11,18,19]</sup>。这些通路的活化会形成恶性循环，由此促致瘤炎症会导致细胞因子的进一步释放。

**慢性炎症中的肿瘤逃逸及肿瘤进展** 恶性肿瘤通常与有效的T淋巴细胞反应及增强的体液免疫反应的抑制有关。肿瘤细胞具有未分化的特质，连同逃避免疫细胞监视的能力以及对宿主免疫的直接抑制作用可能共同导致了机体抗肿瘤反应的不足。尽管有自体同源的效应T细胞的存在，而其却被聚集在肿瘤组织的大量调节性T淋巴细胞所抑制。这些调节性T细胞可被聚集在肿瘤中的树突细胞激活或募集<sup>[20]</sup>。另一些在抑制TILs（肿瘤浸润淋巴细胞）中发挥重要作用的细胞是髓源性抑制细胞（MDSCs）（或者它们的鼠科类似物，CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup>骨髓祖细胞），在荷瘤动物的外周、脾脏及肿瘤组织中均检测到这些细胞的数量增加<sup>[21,22]</sup>。最初的研究认为MDSCs具有免疫抑制作用，而最近的研究发现这些细胞具有促炎性，并能促进血管生成<sup>[22]</sup>。因此，肿瘤相关炎症与促炎信号及抗炎信号皆有关，因而能允许肿瘤生长并逃过免疫监视。

**肿瘤进展、转移潜能与炎症** 一系列的证据表明，炎症在肿瘤细胞的侵袭、转移中起重要作用。最引人注目的发现是上皮肿瘤细胞具有转移并表达特定趋化因

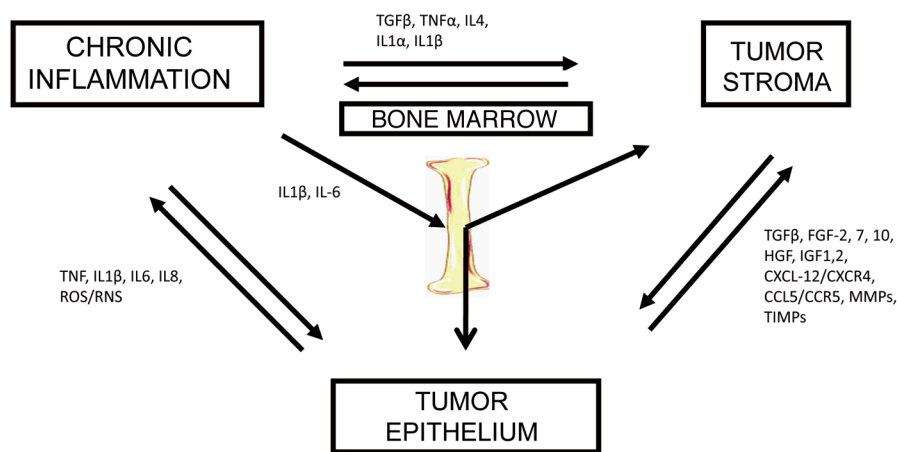


Fig 1 The central role of BMDCs in chronic inflammation related carcinogenesis

In the current model both a direct and indirect (via recruitment of BMDCs) interaction between mediators of chronic inflammation and the tumor cells or tumor stroma is emphasized. Several of the mediators and their role in carcinogenesis are described in the text.

Note: Reprinted with permission from the copyright holder © Landes Bioscience

图1 BMDCs在慢性炎症相关的癌变中所发挥的核心作用

此模式图中描述的是慢性炎症介质与肿瘤细胞或肿瘤基质之间直接或间接的相互作用（通过BMDCs的募集）。几种炎症介质及其在癌变中的作用参见正文。

注：本图得到版权所有© Landes Bioscience 复制许可

子受体的能力<sup>[23]</sup>。这一过程由旁分泌的促炎细胞因子（即，IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$ ）及某些自分泌的细胞因子产物所维持<sup>[24]</sup>。有研究发现，TNF $\alpha$ 的敲除可导致细胞CXCR4和CXCL12的表达降低以及肿瘤转移至腹膜腔的能力下降<sup>[25]</sup>。肿瘤进展继而依赖肿瘤浸润白细胞，尤其依赖肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）。TAMs可分为促炎型M1和抗炎型M2两类，它们在肿瘤组织中的分布决定肿瘤分期及进展能力。在乳腺癌模型中，TAMs的耗竭与常规癌变相关，但减少了转移<sup>[26,27]</sup>。

### 肿瘤免疫反应中的可溶性介质和其它介质

肿瘤细胞（上皮）与肿瘤微环境（TME）的相互作用、相互影响被认为是癌变的必要因素。我们将总结一些公认的介质及其在炎症诱导的癌变、祖细胞募集中的作用。

**氧化应激的作用** 内源性活性氧、活性氮（O<sub>2</sub><sup>-</sup>、NO、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、OH<sup>-</sup>、ONOO<sup>-</sup>、HOCl）的主要来源是天然免疫细胞（巨噬细胞、白细胞）。在炎症的急性期，“呼吸爆发”可引起这些化合物的释放，从而在病原的清除中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。持续的炎症（慢性炎症）使细胞长期暴露于ROS/RNS环境中，这将导致基因组改变（DNA链断裂和碱基修饰）、脂质和蛋白质的过氧化、通过翻译后修饰激活信号传导（即，RNS是MAPK和AP-1信号转导的介质；通过ATM或ATR，NO能诱导p53的翻译后修饰），或特异诱导抗凋亡基因（AIF）<sup>[28-30]</sup>。这些机理使ROS/RNS产物及天然免疫系统与肿瘤的增殖、侵袭、血管生成和转移联系起来。此外，氧化应激还与DNA甲基转移酶（DNMT-1）活性或MBP结合力的受损有关，从而将氧化应激与表观遗传学改变联系起来<sup>[31]</sup>。更新的研究表明，ROS诱导的应激可引起组蛋白去乙酰化酶-1及DNMT-1的募集，从而导致启动子的超甲基化和基因沉默<sup>[32]</sup>。

**特定细胞因子的作用** 如前所述，遗传学研究及动物实验均证实细胞因子在联系慢性炎症与肿瘤中发挥重要作用。细胞因子可被炎症细胞和肿瘤细胞激活，它们对于维持慢性炎症、促进肿瘤细胞进展与微环境增殖、抑制免疫介导的肿瘤监视具有非常重要的作用。总的来说，细胞因子可分为促炎型（即，IL-1、6、8、11、12、18、23，IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 及MIF）和抗炎型（即，IL-4、10，IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 、TGF $\beta$ ）；然而，其中许多分子都具有双重作用。TNF $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 在慢性炎症的启动中是必需的，

其通过NF $\kappa$ B途径的活化与肿瘤密切相关。近期我们实验室研究发现，在没有幽门螺杆菌感染的情况下，仅IL-1 $\beta$ 过表达即可引发胃癌<sup>[33]</sup>。TGF $\beta$ 是另一个具有多重作用的细胞因子，它通过刺激肿瘤相关的炎症并重塑微环境而在肿瘤抑制及肿瘤进展中发挥作用。TGF $\beta$ 的完全清除与肿瘤发生率的增高有关；然而在TGF $\beta$ 高水平情况下，大部分的肿瘤均能生长并发生转移。TGF $\beta$ 还与MDSCs向TME募集有关，其也可减少CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞蓄积，因此炎症环境对于肿瘤生长是有益的。TGF $\beta$ 与IL-6可共同促进T细胞向促炎表型分化。

仅IL-6即可促进结肠和胃的慢性炎症及癌变，这主要与STAT1和STAT3的过度激活有关。最近已证明在结肠癌中IL-6与炎症介导的肿瘤启动和增殖有关<sup>[34]</sup>。有两个研究小组已证实：在小鼠DSS/AOM模型中，IL-6缺失的小鼠并不会患结肠炎相关的恶性肿瘤；在肠上皮细胞中，IL-6的作用由STAT3介导<sup>[35,36]</sup>。重要的是，该模型中IL-6的来源被证明为骨髓源髓细胞。IL-6在肿瘤中的作用不仅局限于肠上皮细胞（IECs），还可激活树突细胞和T淋巴辅助细胞，这有助持续产生细胞因子、进而维系慢性炎症状态和致癌细胞因子环境。

总的来说，这些模型表明细胞因子（IL-1 $\beta$ ）在骨髓源髓细胞的募集中发挥重要作用，而骨髓源髓细胞是IL-6的来源。IL-6诱导上皮细胞的STAT3可导致肿瘤启动。细胞因子及其信号传感器（STAT3/JAK）的抑制剂有望成为有前景的癌症治疗靶点。

**基质重塑蛋白酶** 基质金属蛋白酶（MMPs）对肿瘤微环境中不同细胞组分之间的交互作用及相互调节相当重要。总的来说，基质金属蛋白酶的表达通常与不良预后有关，大部分的基质金属蛋白酶表达于肿瘤相关的基质及免疫细胞中（当然也有另外，如MMP7主要表达于上皮细胞中）。不同系统的研究发现细胞外蛋白酶不仅通过重塑ECM的成分发挥作用，还可以通过调节细胞因子、趋化因子及生长因子发挥作用。MMP9在上皮增殖调节及通过促生长因子（即，VEGF）处理在血管生成中尤为重要。在乳腺癌和皮肤癌中，MMP9的表达与更具浸润和侵袭能力的肿瘤表位有关<sup>[37]</sup>。最近研究表明：MMP9对于骨髓源祖细胞，如内皮祖细胞（EPSc）的募集是必要的；MDSCs诱导的肿瘤内MMP9的表达可恢复受辐射大鼠的血管生成<sup>[38]</sup>。该组中的另一个成员MMP7亦已被证明在肿瘤转移中发挥作用，这一作用可能与其处理RANKL有关，而RANKL在溶骨中发挥作用。在胃癌中，幽门螺杆菌感染可直接诱导MMP7在上皮细胞中

的表达, 而MMP7的表达与上皮及基质的增殖有关<sup>[39]</sup>。尽管MMP9、MMP2的表达或MMP9的比率与其抑制剂TIMP2有关联, 但靶向作用于这些(及其它)MMPs的治疗并未取得预期疗效。未取得预期疗效的原因可能与其在正常组织动态平衡和肿瘤进展中的平衡功能, 或者与在肿瘤不同类型及不同分期其表达不同有关。

### 骨髓源细胞与肿瘤微环境的相互作用

细胞因子及其它的肿瘤源可溶性因子不仅可以募集至肿瘤相关的炎症细胞, 还可以募集至骨髓源祖细胞群, 后者已被逐渐认可。募集至慢性炎症部位的骨髓源细胞呈现出显著的可塑性, 且可分化为不同谱系的细胞。在体外, 这种分化由分泌型因子控制。同样地, 在体内它们的分化由组织(肿瘤)微环境控制。的确, 这种类似于干细胞的属性引起人们的思索: BMDCs可能是肿瘤启动细胞的替代来源, 而非组织干细胞。肿瘤干细胞(CSC)概念的出现源于人们发现只有一部分肿瘤细胞具有自我更新的能力, 而使这一理论得到更好支持的是这些细胞可诱导免疫缺陷小鼠发生肿瘤<sup>[40]</sup>。尽管在许多肿瘤类型中用于界定肿瘤干细胞的细胞表面标记物已被鉴定, 但大多数肿瘤干细胞确切的细胞来源仍未明确。在肿瘤动物模型及包括标记的骨髓移植的肝炎、结肠炎、胰腺炎及胃炎模型中, 我们及其他的研究人员均发现BMDCs可分化为间质肌成纤维细胞、上皮细胞, 而且有利于血管生成。更重要的是, BMDC植入至组织的程度与慢性炎症的程度高度相关。转分化的程度仍然是有争议的, 其如何发生已成为当前研究的热点, 近年的研究指出其发生可能与细胞融合有关<sup>[41]</sup>。慢性炎症不仅可以通过可溶性介质, 而且可以通过可分化为肿瘤及其微环境的细胞的募集而改变肿瘤微环境。

骨髓源细胞由包括造血干细胞和间质干细胞(MSC)在内的异源细胞群组成。MSC被定义为当骨髓被置于培养基中时具有可塑性的干细胞群体。MSCs可分化为脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞和骨髓间质细胞。髓细胞来源于造血干细胞, 在人肿瘤中可以观察到的类型包括巨噬细胞、表达TIE2的单核细胞、血液血管细胞(hemangiocyte)、DCs、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和髓源性抑制细胞(MDSC)。髓细胞是由不同细胞组成的群体, 之所以将它们看成一个群体是由于对肿瘤源信号它们可以作出分化或改变表位的反应。对于荷瘤动物, 其外周循环中MDSCs的数量增加

而且能被特定的趋化因子或细胞因子信号募集到肿瘤部位, 这一点最近引起特别的关注。这些肿瘤源因子由多种具有生物活性的化合物组成, 包括生长因子、细胞因子和趋化因子, 而且其对成髓作用、髓细胞动员及活化均能产生重大的影响<sup>[42]</sup>。

小鼠的MDSC以Gr-1和CD11b的共同表达为特征, 而且在不同肿瘤模型包括炎症诱导的肿瘤中, MDSC可抑制T细胞的激活<sup>[8-11]</sup>。在野生型裸小鼠的血液及脾脏中, 可以检测到少量的CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>细胞(<5%)。然而, 在荷瘤小鼠病理状态下, 小鼠体内MDSCs的数量会急剧增加<sup>[43,44]</sup>; 在癌症患者的外周血中MDSCs水平也迅速升高<sup>[45,46]</sup>。近期研究<sup>[47]</sup>亦表明MDSCs的水平与肿瘤分期、转移肿瘤负荷及对化疗的反应均有关。肿瘤的趋化信号可明显诱导这些细胞及骨髓中其前体细胞的动员, 也会引起细胞向肿瘤的募集。实验表明外科肿瘤切除术可能会去除肿瘤源因子的来源, 从而使荷瘤宿主的MDSCs的数量完全正常化并重塑正常的成髓作用。

尽管在募集MDSCs过程中发挥作用的溶解性因子尚不能明确界定, 但IL-1 $\beta$ 似乎就是其中一员。研究表明, IL-1 $\beta$ 过表达的异种移植肿瘤呈现更多的MDSCs的蓄积和更快的肿瘤进展速度<sup>[48]</sup>, 而将4T1乳腺癌种植到IL-1R缺失的小鼠体内后, 小鼠呈现MDSCs聚集的延迟和肿瘤生长速度的减慢<sup>[49]</sup>。一旦被动员并募集到肿瘤部位, MDSCs即能促进肿瘤进展<sup>[50]</sup>。在乳腺癌中, MDSCs可通过一个涉及金属蛋白酶活性和异常的TGF $\beta$ 信号转导的过程来促进肿瘤的侵袭和转移。

最近我们研究小组提出了关于募集过程的新观点: 在非常年幼的H/K-ATPase-IL-1 $\beta$ 转基因小鼠体内, 在胃异生发生之前, 仅IL-1 $\beta$ 即可诱导至少一个群的髓细胞(MDSCs)的募集。这可能是一项非常重要的发现, 因为它证明了癌前炎症可单独募集MDSC。有趣的是, 以往认为MDSCs主要参与免疫抑制, 但我们的研究却发现MDSCs的聚集与促炎因子如IL-6、TNF $\alpha$ 和SDF1的生成有关。反过来这些促炎因子继而动员和募集MDSCs及其它的免疫细胞, 包括T细胞、巨噬细胞和肌成纤维细胞向胃的募集, 从而放大促炎反应, 有助于形成异生。

几项最新的研究表明髓源MSCs能够产生肌成纤维细胞或促肿瘤生长的肿瘤相关成纤维细胞(CAF)。已有证据表明, 在多种肿瘤中肌成纤维细胞都是肿瘤发生非常重要的组分, 在弥漫型及肠型胃癌中肌成纤维细胞数量的增加也支持这一观点(图2)。用于鉴定这些细胞的标志物存在多样性, 使得寻找其来源变得比较

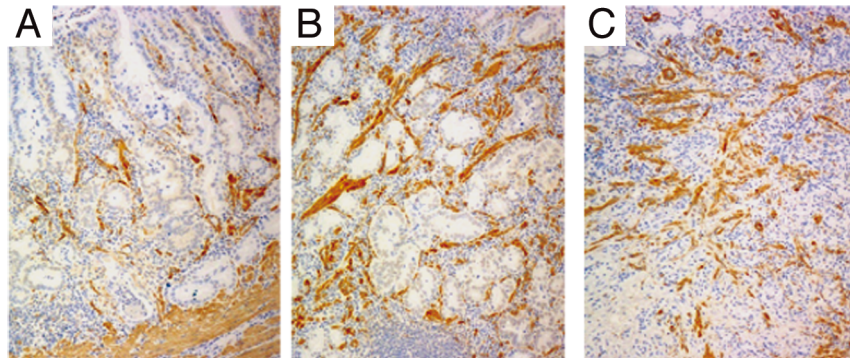


Fig 2 Increase in ASMA positive cells in gastric cancer

(A) Normal gastric epithelium. Majority of ASMA positive cells are found in the muscularis mucosae and in the lamina propria. (B) Intestinal type gastric cancer. Proliferation of ASMA positive cells (CAFs) is seen. (C) Diffuse type gastric cancer. Marked proliferation of CAFs is observed.

Note: Reprinted with permission from the copyright holder © Landes Bioscience

图2 胃癌中ASMA阳性细胞数量增多

(A) 正常的胃上皮。大多数ASMA阳性细胞分布于粘膜肌层和固有层中。(B) 肠型胃癌。可见ASMA阳性细胞(CAFs)的增殖。(C) 弥漫型胃癌。可见被标记的CAF的增殖。

注: 本图得到版权所有© Landes Bioscience 复制许可

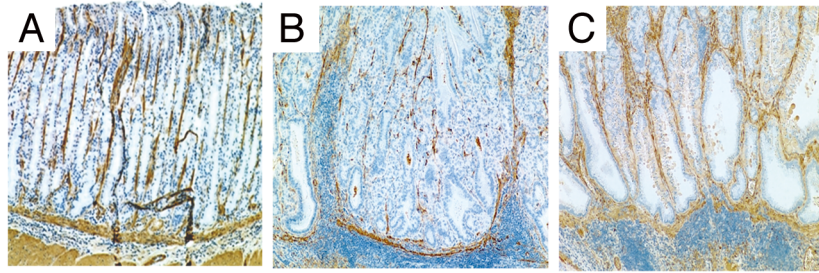
复杂。这些细胞形态典型(纺锤形细胞);能典型地表达一些标志物(ASMA、波形蛋白、paladin 4Ig、S100、podoplanin);缺乏某些上皮标志物(细胞角蛋白)和平滑肌分化(smoothelin)标志物<sup>[51,52]</sup>。然而,这些标记物的表达与细胞的分化状态密切相关,且随慢性炎症和肿瘤进展可发生改变。例如,肝星形细胞在体外培养后肝脏的成肌纤维细胞可表达ASMA,且其表达可被某些物质如甲基转移酶抑制剂5-硫唑嘌呤-2-脱氧胞苷反转或延迟<sup>[53]</sup>。同样地,源自CD34<sup>+</sup>纤维细胞的肿瘤相关成纤维细胞ASMA蛋白表达阴性,但其在肿瘤相关基质的形成中仍然至关重要<sup>[51]</sup>。虽然如此,多种肿瘤(结肠、前列腺、胰腺等)的体内及体外实验均证实,这些不同的基质细胞均可促进肿瘤的启动和进展<sup>[54]</sup>。对异种移植研究发现,肿瘤细胞和肿瘤源成纤维细胞的共同注射可增强致癌作用,更重要的是肿瘤源基质细胞可使上皮细胞转化(被诱导)为肿瘤细胞<sup>[55]</sup>。此外,有证据表明,来自基质细胞及其前体的信号可增强肿瘤的转移潜能<sup>[56]</sup>。肿瘤相关基质在癌变中并不是旁观者,而是独立的促进因素,对于这一结论最有说服力的证据是因为基质细胞与肿瘤上皮细胞的遗传学及表观遗传学改变截然不同。尽管基质的增殖并非肿瘤所特有,且与其它炎症状态也有关(如溃疡的修复和慢性胰腺炎),但某些表观遗传学及遗传学的潜在改变可以区分肿瘤相关的肌成纤维细胞与非肿瘤相关的基质的增殖<sup>[57]</sup>。骨髓源细胞有助于慢性炎症及肿瘤中基质细胞群的形成,而且炎症源信号

在这些细胞的募集中发挥重要作用。在胰腺中,尽管不同的模型均证实慢性炎症可导致5%-6%的BMDCs募集到肿瘤基质,但早期及晚期的异种移植肿瘤模型可分别导致-12%和-40%的BMDCs的募集<sup>[58,59]</sup>。有趣的是,在肿瘤生长的过程中骨髓源上皮细胞和基质细胞的比例是变化的,到后期BMDCs比例会增加。这项结果与肌成纤维细胞能增加肿瘤上皮的侵袭力有关。趋化因子在BMDCs的募集及MSCs向肌成纤维细胞的分化过程中发挥重要作用。在肺中,CXCL2是表达CXCR4纤维细胞的重要的化学趋化物<sup>[60]</sup>。根据我们的经验,仅IL-1β的过表达即可导致ASMA阳性细胞的增殖(图3),且这些细胞中的大多数为BM源性。因而慢性炎症有助于BM源基质细胞的募集、增殖及其与上皮细胞的交互作用。

### 炎症促进癌变的模型——胃癌

在这一部分,我们将详细讨论单一肿瘤(胃癌),在单一肿瘤中炎症可启动癌变。我们将重点强调慢性炎症的重要性及其在骨髓源细胞(BMDC)募集中所发挥的作用。

在幽门螺杆菌被发现之前,慢性胃炎与胃癌的联系就已确立,而且在胃癌变的组织病理学(Correa)模型中有案可稽。研究证实:幽门螺杆菌感染、炎症和宿主因素的协同作用可以为癌变提供必要条件<sup>[61]</sup>。尽管抗生素治疗有可能进一步降低整个社会在胃癌治疗上的负



**Fig 3** Increase in proliferation of ASMA positive cells correlates with IL-1 $\beta$  expression levels and neoplasia

Overexpression of IL-1 $\beta$  is associated with an increased expression of ASMA positive cells. (A) Control (normal). (B) Lower level of IL-1 $\beta$  overexpression (line 42) results in development of metaplasia and atrophy but these animals do not develop dysplasia. Expression of ASMA is increased. (C) Line 19 mice (higher level of overexpression of IL-1 $\beta$ ) results in spontaneous development of dysplasia (in the absence of *Helicobacter* infection) and further increase in ASMA expression.

Note: Reprinted with permission from the copyright holder © Landes Bioscience

**图3** ASMA阳性细胞增殖的增多与IL-1 $\beta$ 表达水平及肿瘤发生相关

IL-1 $\beta$ 过表达与ASMA阳性细胞表达的增加有关。(A)对照组(正常组)。(B) IL-1 $\beta$ 低水平的过表达(line 42)可导致化生和萎缩的发展,但这些动物并不发生异生。ASMA表达增加。(C) Line 19小鼠(IL-1 $\beta$ 高水平的过表达)导致自发异生(在未伴有幽门螺杆菌感染的情况下)并可进一步增加ASMA的表达。

注:本图得到版权所有© Landes Bioscience 复制许可

担,时至今日胃癌仍然是全球发病率居第四位、死亡率居第二位的肿瘤。幽门螺杆菌感染发展成胃癌的途径和机理不仅从临床治疗和公众健康的角度看非常重要,而且对其它炎症相关肿瘤而言,胃癌也可能是阐明宿主-环境相互作用机制的良好模型。

遗传学研究发现编码炎症介质基因的多态性与胃癌发生风险性的增加有关,这一结果很好地证实了炎症反应在胃癌中的核心作用。一项关于肿瘤风险和基因多态性的相关性荟萃统计分析结果显示,在344个癌症相关基因变异体中,胃癌尤为突出,作为单一恶性肿瘤,其慢性炎症介质(IL1RN、TNF $\alpha$ )的基因多态性与癌症风险明显相关<sup>[62]</sup>。特别有说服力的证据是基因多态性与天然免疫系统(即,在+896位上的TLR4)和获得免疫系统(IL-10)介质有关<sup>[12,63,64]</sup>。一些鼠类的研究也表明,癌前病变的诱导首先与炎症反应的类型,其次与幽门螺杆菌感染的菌株有关,这再次证实了相对于细菌因素宿主反应的功能重要性<sup>[65,66]</sup>。现有研究已经超出了炎症与肿瘤简单关联的范畴,而已着重于肿瘤启动和恶性转化的机理研究。炎症的作用不仅在于其对组织和微环境的局部效应,而且可促进对肿瘤生长有利的祖细胞的募集。

细菌与上皮的相互作用(如,通过TLRs)可导致天然免疫反应(树突细胞、巨噬细胞、单核细胞)的激活。这些TLR依赖的反应,其中包括多种趋化因子和细胞因子的释放,可对上皮细胞和微环境产生直接影响。从功能的观点看,随后细胞因子和趋化因子的释放可能是细菌感染和癌前病变的关键联系点。这些介质的可变

上调(可能是由于基因多态性决定的极化免疫反应)可决定免疫反应的本性和强度以及随后癌症的风险性。然而,细胞因子还可以影响胃的生理(胃酸的分泌)、上皮和基质的生物学以及炎症的区域分布。总的来说,这些炎症分子可通过多种机理促进肿瘤的启动和进展<sup>[64]</sup>。细胞因子在慢性炎症演化为致癌环境的过程中发挥重要作用,而IL-1 $\beta$ 、IL-6可能是其中最核心的炎症介质。即使没有幽门螺杆菌感染,IL-1 $\beta$ 过表达的转基因小鼠仍可发生癌症,这是证明炎症在癌变中发挥重要作用的最佳例子。

**获得性免疫反应**(T细胞和B细胞)通常紧随天然免疫系统的激活而发生,其在很大程度上可以决定幽门螺杆菌感染后胃炎的类型及组织学进展的程度。免疫缺陷的小鼠(Rag2缺失或SCID小鼠)可以容许广泛的幽门螺杆菌感染,但在淋巴细胞缺失的动物体内未见癌前病变。研究发现,T细胞缺乏但B细胞功能仍保存(而不是B细胞缺乏但T细胞功能仍保存)的动物能完全阻止癌前上皮变化的进一步发展<sup>[67]</sup>。更为特殊的是,Th1反应及其伴随介质(IFN $\gamma$ )不仅对于幽门螺杆菌诱导的炎症而且对于萎缩、化生以及SPEM(解痉多肽表达性化生,胃癌的一种可能前驱病变)均非常必要。但Th2反应及其介质(即,IL-4)似乎具有保护作用。幽门螺杆菌相关的毒性因子(CagA和VacA)倾向于影响Th1而非Th2的免疫反应的极化<sup>[68]</sup>。相对于幽门螺杆菌感染盛行但寄生虫感染罕见的国家,在幽门螺杆菌和寄生虫感染(其可诱导Th2优势的免疫反应)均为地方病(在非洲被称为

“enigma” ) 的国家胃癌发生率相对较低, Th1/Th2的极化模式可以很好地解释这种现象。Th1免疫反应对胃炎及化生的发生非常必要, Th1而非Th2的免疫反应与胃癌患者生存期的延长相关, 提示T细胞极化反应在肿瘤发生的后期进展中发挥重要作用。

胃癌中细胞因子释放所导致的一个非常重要的后果是骨髓源细胞的募集。BMDCs可迁移至慢性炎症区域。我们及其他研究小组均发现BMDCs对异生相关的肌成纤维细胞有利, 偶尔也会引起上皮干细胞重新定位。研究发现这一过程为慢性炎症所特有, 因为BMDCs的募集并不出现于急性幽门螺杆菌感染及急性胃部损伤中<sup>[69]</sup>。另一最近的研究发现仅细胞因子的释放即可引起一种特定的BMDCs-髓源性抑制细胞 (MDSCs) 的募集<sup>[33]</sup>。另一项研究强调了该发现的重要意义: 在出现任何明显的组织病理学癌前病变之前, 这些细胞即可被典型地募集到上皮中。这些研究指出IL-1β在胃癌的癌变中发挥核心作用, 并提示在T细胞极化发展之前BMDCs细胞就可以被募集。然而, MDSCs细胞启动癌变的具体机理尚不清楚。我们最近的研究发现, 转基因人IL-1β的过表达可诱导髓源性抑制细胞 (MDSCs) 中NFκB早期的蓄积和激活, 并最终导致胃癌<sup>[33]</sup>。根据MDSCs不仅利于癌症进展也利于早期癌变的理论, 抑制MDSCs的蓄积和活化可显著减慢胃癌组织学进展。我们还发现MDSCs中NFκB的活化可引起IL-6、TNFα和SDF1生成增加。反过来, 这些促炎因子可进一步动员MDSCs、其它免疫细胞及基质细胞包括T细胞、巨噬细胞、肌成纤维细胞募集到胃, 放大炎症反应, 因而有助于异生发生 (图4)。

因此, 针对MDSCs聚集和激活的靶向治疗为癌症防治提供了新的对策。我们的研究也发现使用IL-1受体的天然循环拮抗剂IL-1RA治疗能阻止MDSCs的动员并抑制胃异生的发展<sup>[33]</sup>。阻断MDSCs的募集在癌症的预防和治疗中均发挥作用。例如, 1-25-二羟基维生素D3可抑制荷瘤小鼠体内由GM-CSF诱导的成髓作用, 减少MDSCs的数量并反过来增强树突细胞的抗原递呈能力<sup>[70]</sup>。全反维甲酸 (ATRA) 在降低肿瘤相关的MDSCs募集中具有相似的作用, 这有助于肿瘤疫苗的研发<sup>[71,72]</sup>。

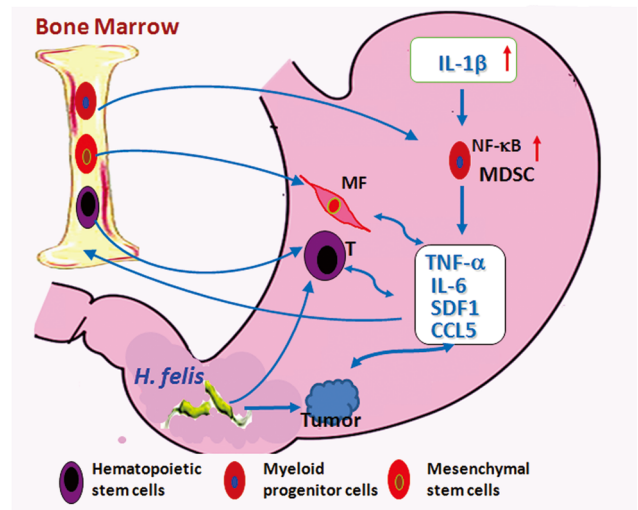
### 炎症的表观遗传学影响

只有强调了表观遗传学改变在癌变中的作用, 关于免疫系统在癌变中作用的讨论才完整。表观遗传学改变是不依赖于DNA序列改变的可遗传的变化, 在肿瘤的启

动和进展中发挥主要作用, 而且其可能先于遗传学改变而发生<sup>[73]</sup>。DNA甲基化和组蛋白修饰是其中两种最主要的机制。老化、免疫紊乱及肿瘤均与表观遗传学改变的蓄积有关, 而且表观遗传学改变可影响肿瘤微环境中的多种细胞。

新近研究发现肿瘤发生是以上皮、基质、血管结构和免疫细胞的遗传学及表观遗传学转化的显著差异为特征的。通过对比肿瘤细胞各组分与正常细胞相应组分, 研究发现呈现表达差异的基因大多数是可溶性介质或其受体。因此, 炎症不仅可以促使DNA损伤, 而且可通过增加细胞因子、活性氧的释放以及加重相关缺氧进而导致表观遗传学改变的增加并形成恶性循环。

显然, 癌症是一种遗传学疾病, 即使并非全部但绝



**Fig 4** The role of BMDCs in IL-1β induced gastric carcinogenesis. Overexpression of IL-1β induces early accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and activates NFκB in MDSC, resulting in increased production of IL-6, TNFα and SDF1. These pro-inflammatory factors in turn further mobilize and recruit MDSCs and other immune cells including in T cells, macrophages and myofibroblasts into the stomach, resulting in amplification of the pro-inflammatory response in a manner that could contribute to the development of dysplasia. In addition myeloid cell derived cytokines also directly affect tumor proliferation.

Note: Reprinted with permission from the copyright holder © Landes Bioscience

**图4** BMDCs在IL-1β诱导的胃癌变中的作用

IL-1β过表达可以导致髓源性抑制细胞 (MDSCs) 的早期蓄积并可激活MDSC中的NFκB, 最终导致IL-6、TNFα、SDF1生成的增多。这些促炎因子反过来会进一步动员MDSCs及其它的免疫细胞 (包括T细胞、巨噬细胞以及成肌纤维细胞) 并使其向胃募集, 这可导致促炎反应的放大并有利于组织发生异生。此外, 髓源性细胞因子亦可直接影响肿瘤的增殖。

注: 本图得到版权所有© Landes Bioscience 复制许可

大多数癌症与遗传学改变如致癌基因的点突变或抑癌基因的缺失有关。然而过去对遗传学改变的研究多局限于上皮组分,最近的研究显示肿瘤微环境(TME)中的基质细胞在基因表达上也呈现多种相同的特征性改变<sup>[57]</sup>。一个重要有争议的主题是TME是受完全不同的还是平行的遗传学改变影响。虽然一些研究小组已经表征了基质的一些特定突变(p53、PTEN、FGFR1),然而其它实验小组并不能重复他们的发现<sup>[74,75]</sup>。在胃癌相关的成纤维细胞的SNP芯片分析中,我们未观察到任何遗传学改变<sup>[76]</sup>。另一方面,表观遗传学改变上皮细胞中罕见,而普遍存在于TME中。表观遗传学改变,尤其是甲基化的改变,可以解释为什么基质细胞可维持表达差异,即使其从肿瘤环境中移除后,差异仍存在(这一点在乳腺癌、前列腺癌和胃癌的许多研究中已得到证实)。表观遗传学改变是由于变化的肿瘤干细胞群增多还是被炎症信号所诱导亦或是与病原直接相互作用的结果,有待进一步研究。

在显微切割的胰腺癌上皮中许多基因发生了DNA甲基化改变。甲基化改变不仅发生在癌前和癌性上皮中,而且在与慢性炎症相关的非肿瘤组织中也可以观察到。在这些区域中DNMT1的表达也相应地增加。研究发现促炎细胞因子如IL-6可直接改变DNMT1的表达<sup>[77]</sup>。最近关于胃癌的一项研究显示, DNMT1的表达与预后及肿瘤扩散有关<sup>[78]</sup>。某些病原,如幽门螺杆菌感染,与启动子超甲基化增加相关。我们最近的一项研究发现上皮组分和基质均可发生低甲基化。在IL-1 $\beta$ 转基因小鼠模型的胃上皮中,基质的低甲基化可能先于甲基化的缺失而发生。用免疫组织化学的方法将5-甲基胞嘧啶染色,我们发现低甲基化是肿瘤上皮和周围基质的一个特点,但它在很大程度上不侵犯肿瘤浸润白细胞。我们可以设想对于TME中的某些成纤维细胞来说,甲基化改变不同且具有特异性;炎症可通过旁分泌介质在甲基化过程中发挥作用。

## 结语

自从Virchow最初发现慢性炎症与癌变之间存在关联以来,至今很多相关机理还尚未明确。慢性炎症在肿瘤形成的三个阶段(启动、增殖和进展)中均发挥作用。目前研究的重点已经从浸润免疫细胞的性质研究转移到细胞因子及其它可溶性介质在肿瘤启动中所发挥的主要作用上。可以明确的是,在肿瘤微环境中细胞的遗传学

及表观遗传学改变中炎症均发挥重要作用,且炎症与癌变之间的分子联系也比较明确。然而越来越被认可的是肿瘤干细胞可从骨髓募集到肿瘤部位,这些细胞具有自我更新和肿瘤启动作用,并可分化为基质和上皮组织;而且这一过程可以被早期的炎症介质所增强,这些早期的炎症介质可以真正解释炎症在肿瘤中的致病作用。关于干预骨髓源细胞募集或针对肿瘤微环境中特定组分的治疗的进一步研究可能会引起癌症治疗模式的改变,并可使我们对癌变有更深入的理解。

## 参考文献

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357:539-45.
2. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:203-13.
3. Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, et al. CD8<sup>+</sup> T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:3491-4.
4. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77:1303-10.
5. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960-4.
6. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008; 27:5904-12.
7. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 2007; 121:2373-80.
8. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:24-37.
9. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248:171-83.
10. Fidler IJ. Modulation of the organ microenvironment for treatment of cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1588-92.
11. Karin M, Greten FR. NF $\kappa$ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:749-59.
12. Hold GL, El-Omar ME. Genetic aspects of inflammation and cancer. *Biochem J* 2008; 410:225-35.
13. Quante M, Wang TC. Inflammation and stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23:350-9.
14. Raulet DH. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. *Nat Immunol* 2004; 5:996-1002.
15. Nauts HC, McLaren JR. Coley toxins—the first century. *Adv Exp Med Biol* 1990; 267:483-500.



16. Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:114-9.
17. Zhang B. Targeting the stroma by T cells to limit tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68:9570-3.
18. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441:431-6.
19. Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, et al. NFkappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature* 2008; 453:807-11.
20. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:227-35.
21. Talmadge JE, Donkor M, Scholar E. Inflammatory cell infiltration of tumors: Jekyll or Hyde. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26:373-400.
22. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:618-31.
23. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410:50-6.
24. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an auto-crine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67:585-92.
25. Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood* 2006; 107:1761-7.
26. Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW. Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 2001; 193:727-40.
27. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436-44.
28. Wu WS. The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:695-705.
29. Azad N, Rojanasakul Y, Vallyathan V. Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11:1-15.
30. Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambs S, Nagashima M, Bennett WP, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60:3333-7.
31. Shahrzad S, Bertrand K, Minhas K, Coomber BL. Induction of DNA hypomethylation by tumor hypoxia. *Epigenetics* 2007; 2:119-25.
32. Lim SO, Gu JM, Kim MS, Kim HS, Park YN, Park CK, et al. Epigenetic changes induced by reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma: methylation of the E-cadherin promoter. *Gastroenterology* 2008; 135:2128-40.
33. Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, et al. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14:408-19.
34. Bromberg J, Wang TC. Inflammation and Cancer: IL-6 and STAT3 Complete the Link. *Cancer Cell* 2009; 15:79-80.
35. Bollrath J, Phesse TJ, von Burstin VA, Putoczki T, Bennecke M, Bateman T, et al. gp130-Mediated Stat3 Activation in Enterocytes Regulates Cell Survival and Cell Cycle Progression during Colitis-Associated Tumorigenesis. *Cancer Cell* 2009; 15:91-102.
36. Grivennikov S, Karin E, Terzc J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15:103-13.
37. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
38. Ahn GO, Brown JM. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells. *Cancer Cell* 2008; 13:193-205.
39. McCaig C, Duval C, Hemers E, Steele I, Pritchard DM, Przemek S, et al. The role of matrix metalloproteinase-7 in redefining the gastric micro-environment in response to *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006; 130:1754-63.
40. Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007; 17:191-203.
41. Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H, et al. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:6321-5.
42. Gabrilovich D. Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:941-52.
43. Melani C, Chiodoni C, Forni G, Colombo MP. Myeloid cell expansion elicited by the progression of spontaneous mammary carcinomas in c-erbB-2 transgenic BALB/c mice suppresses immune reactivity. *Blood* 2003; 102:2138-45.
44. Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med* 2006; 203:2691-702.
45. Young MR, Lathers DM. Myeloid progenitor cells mediate immune suppression in patients with head and neck cancers. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21:241-52.
46. Almand B, Clark JI, Nikitina E, van Beynen J, English NR, Knight SC, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J Immunol* 2001; 166:678-89.
47. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, Garrett-Mayer E, Cole DJ, Montero AJ. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:49-59.
48. Song X, Krelin Y, Dvorkin T, Bjorkdahl O, Segal S, Dinarello CA, et al. CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup> immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1beta-secreting cells. *J Immunol* 2005; 175:8200-8.
49. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. *Cancer Res* 2007; 67:10019-26.

50. Bunt SK, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol* 2006; 176:284-90.
51. De Wever O, Demetter P, Mareel M, Bracke M. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int J Cancer* 2008; 123:2229-38.
52. Desmouliere A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004; 48:509-17.
53. Mann J, Oakley F, Akiboye F, Elsharkawy A, Thorne AW, Mann DA. Regulation of myofibroblast transdifferentiation by DNA methylation and MeCP2: implications for wound healing and fibrogenesis. *Cell Death Differ* 2007; 14:275-85.
54. Hu M, Polyak K. Microenvironmental regulation of cancer development. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:27-34.
55. Direkze NC, Hodiwala-Dilke K, Jeffery R, Hunt T, Poulson R, Oukrif D, et al. Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts. *Cancer Res* 2004; 64:8492-5.
56. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449:557-63.
57. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their micro-environment. *Trends Genet* 2008.
58. Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57:1113-20.
59. Ishii G, Sangai T, Oda T, Aoyagi Y, Hasebe T, Kanomata N, et al. Bone-marrow-derived myofibroblasts contribute to the cancer-induced stromal reaction. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:232-40.
60. Barth PJ, Westhoff CC. CD34<sup>+</sup> fibrocytes: morphology, histogenesis and function. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2:221-7.
61. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680-7.
62. Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *JAMA* 2008; 299:2423-36.
63. El-Omar EM, Ng MT, Hold GL. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer. *Oncogene* 2008; 27:244-52.
64. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48:743-7.
65. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005; 128:1567-78.
66. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:60-9.
67. Roth KA, Kapadia SB, Martin SM, Lorenz RG. Cellular immune responses are essential for the development of *Helicobacter felis*-associated gastric pathology. *J Immunol* 1999; 163:1490-7.
68. D'Elis MM, Amedei A, Benagiano M, Azzurri A, Del Prete G. *Helicobacter pylori*, T cells and cytokines: the "dangerous liaisons". *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44:113-9.
69. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568-71.
70. Young MR, Ihm J, Lozano Y, Wright MA, Prechel MM. Treating tumor-bearing mice with vitamin D3 diminishes tumor-induced myelopoiesis and associated immunosuppression, and reduces tumor metastasis and recurrence. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 41:37-45.
71. Kusmartsev S, Su Z, Heiser A, Dannull J, Eruslanov E, Kubler H, et al. Reversal of myeloid cell-mediated immunosuppression in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:8270-8.
72. Nefedova Y, Fishman M, Sherman S, Wang X, Beg AA, Gabrilovich DI. Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2007; 67:11021-8.
73. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:143-53.
74. Campbell IG, Qiu W, Polyak K, Haviv I. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N Engl J Med* 2008; 358:1634-5.
75. Patocs A, Zhang L, Xu Y, Weber F, Caldes T, Mutter GL, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med* 2007; 357:2543-51.
76. Jiang L, Gonda TA, Gamble MV, Salas M, Seshan V, Tu S, et al. Global hypomethylation of genomic DNA in cancer-associated myofibroblasts. *Cancer Res* 2008; 68:9900-8.
77. Hodge DR, Cho E, Copeland TD, Guszczynski T, Yang E, Seth AK, Farrar WL. IL-6 enhances the nuclear translocation of DNA cytosine-5-methyltransferase 1 (DNMT1) via phosphorylation of the nuclear localization sequence by the AKT kinase. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4:387-98.
78. Kanai Y. Alterations of DNA methylation and clinicopathological diversity of human cancers. *Pathol Int* 2008; 58:544-58.

( 本文编辑 孙丹 )