

炎症因子与肿瘤关系及其机制研究进展

徐 贺¹, 冶占明¹, 李 金¹, 张春泽¹, 王海久^{1,2*}

¹青海大学附属医院, 肝胆胰外科, 青海 西宁

²青海省包虫病重点实验室, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月2日; 录用日期: 2021年10月27日; 发布日期: 2021年11月3日

摘 要

炎症与肿瘤之间的关系密不可分, 越来越多的证据表明炎症是肿瘤进展的关键组成部分, 癌症多是由于感染部位慢性刺激和炎症而产生的。值得注意的是, 炎症细胞在肿瘤微环境中起到了重要协调作用, 是肿瘤过程中不可或缺的参与者, 在促进肿瘤增殖、生存以及迁移等方面扮演了重要角色。此外, 肿瘤的易感性和严重程度可能与炎症因子基因的功能多态性有关, 炎症因子或许在肿瘤的免疫方面起着重要作用, 因此探讨炎症指标与肿瘤之间的联系对深入了解肿瘤有着重大意义。

关键词

炎症指标, 肿瘤, 机制, 相关性

Research Progress on the Relationship between Inflammatory Factors and Tumor and Its Mechanism

He Xu¹, Zhanming Ye¹, Jin Li¹, Chunze Zhang¹, Haijiu Wang^{1,2*}

¹Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

²Key Laboratory of Hydatid Diseases of Qinghai, Xining Qinghai

Received: Oct. 2nd, 2021; accepted: Oct. 27th, 2021; published: Nov. 3rd, 2021

Abstract

The relationship between inflammation and tumors is inextricably linked, and there is growing evidence that inflammation is a key component of tumor progression. Cancer is often caused by

*通讯作者。

文章引用: 徐贺, 冶占明, 李金, 张春泽, 王海久. 炎症因子与肿瘤关系及其机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4871-4876. DOI: 10.12677/acm.2021.1111715

chronic irritation and inflammation at the site of infection. It is noteworthy that inflammatory cells play an important coordinating role in the tumor microenvironment and are indispensable participants in the tumor process, playing an important role in promoting tumor proliferation, survival and migration. In addition, the susceptibility and severity of tumors may be related to the functional polymorphism of inflammatory factor genes, which may play an important role in tumor immunity. Therefore, it is of great significance to explore the relationship between inflammatory indicators and tumors for further understanding of tumors.

Keywords

Inflammatory Indicators, Tumors, Mechanisms, Correlations

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2020 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)发布的全球癌症统计数据显示,全球新发恶性肿瘤达 1930 万人,死亡人数约为 1000 万人[1],与发展中国家相比,发达国家恶性肿瘤的发生率与死亡率相对较高。此外,有研究表明中国的癌症谱正在从发展中国家转变为发达国家,肝癌、胰腺癌、胃癌和乳腺癌的发病率迅速增加,食管癌和前列腺癌的发病率也很高[2],因此,癌症正在成为一种全球负担。

1863 年 Rudolf Virchow 首次提及炎症与癌症的联系,某些刺激物及其引起的组织损伤和炎症会促进细胞增殖,肿瘤微环境中存在的炎性细胞和细胞因子在肿瘤的生长、转移和免疫等方面存在着重大作用[3],这种想法的提出将炎症与癌症联系在一起,在过去的几十年中,我们通过不断研究进一步地验证了这种想法。John I. Gallin 指出人体受到伤害后,机体主要通过激活粘附分子,促进血管内皮细胞滚动等方式将中性粒细胞运送到伤口[4],此外,趋化细胞因子对特定白细胞群具有相对高度的特异性[5] [6],它能够招募下游效应细胞,并决定炎症反应的自然演变,通过促炎细胞因子 TNF- α 控制炎症细胞的状态,并介导炎症过程的许多方面。然而,任何因子的失调都可能会导致异常,并最终导致发病,这与肿瘤进展的过程有一定的相似。

2. 概述

肿瘤微环境中存在着各种样式的白细胞群,主要是由于肿瘤细胞能够产生不同种类的细胞因子及趋化因子,它们对白细胞有着高度的特异性,起到引导及趋化的作用。不同类型的白细胞群,能够产生包括丝氨酸和半胱氨酸蛋白酶以及膜穿透剂等不同的细胞介质,这些介质在肿瘤的形成与发展过程中扮演着重要的角色[7] [8],此外肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤组织中炎症浸润的重要组成部分,它来源于单核细胞,主要由单核细胞趋化蛋白(MCP)趋化而来。TAM 在肿瘤中具有双重作用——尽管它们在 IL-2、IL-12 和干扰素激活后可杀死肿瘤细胞[9] [10],但 TAM 可以产生大量的血管生成因子、淋巴生长因子以及蛋白酶,所有这些都是促进肿瘤进展的介质[11]。IL-10 也是 TAM 重要的组成部分,它能通过多种途径减弱抗肿瘤机制。综上,炎症与肿瘤之间有着密切关联,本篇文章将从不同肿瘤与炎症因子之间的关联进一步阐述。

3. 炎症与胰腺癌

胰腺癌死亡率较高, 早期症状不明显, 一般表现为腹痛和体重减轻, 手术是其治疗的主要方式, 但是术后 5 年的生存率仅有 31.5% [12], 因此早期术前炎症因子检测对患者尤为重要。关于胰腺癌与炎症因子之间的观点并不一致, 邵全年通过对 131 例胰腺癌患者归纳研究表明术前系统免疫炎症指数(SII)是胰腺癌根治术后预后的独立危险因素[13]。此外, 一项来自 2365 名患者的 Meta 分析表明术前系统免疫炎症指数(SII)与胰腺癌术后的预后有着显著的联系, SII 升高有着较差的 OS (HR = 1.50, 95%CI = 1.15~1.96, $p = 0.002$) [14]。另外, 全身性炎症反应指数(SIRI)与胰腺癌也有着密切关联, 通过对 160 名患者分析表明 SIRI 可用于预测胰腺癌切除术后新辅助化疗后患者的生存率[15]。综上, 系统炎症指标对胰腺癌有着一定的联系, SIRI、SII 水平的升高常以中性粒细胞增多为主要特点, 中性粒细胞可通过活性氧等多种细胞因子来形成免疫抑制肿瘤的微环境, 促进胰腺癌的增殖和转移, 而淋巴细胞的降低意味着机体抵抗能力的下降, 对肿瘤细胞的清除能力减少[16], 这进一步对肿瘤的形成起到了重要作用。

4. 炎症与肝癌

肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 发病范围广, 死亡率高, 给人们的生活带来了严重的影响。有研究表明, 近五年肝癌全球发病人数 99.5 万人, 其中亚洲发病人数 73.2 万人, 仅在中国就有 42.3 万人数[17]。近几年, 有相关文献提出 SIRI 在对肿瘤方面存在重要影响, 术前 SIRI 可作为肿瘤预后的可靠预测因子[18]。同时, Atsushi Sasaki 通过对 198 例肝癌患者进行数据分析表明术前外周血单核细胞计数 $> 300/\text{mm}^3$ 的患者相对于术前外周血单核细胞计数 $\leq 300/\text{mm}^3$ 的患者预后较差, 术前外周血单核细胞绝对计数 ($\pm 300/\text{mm}^3$) 可能与肿瘤进展有关, 且是肝细胞癌术后复发的独立危险因素[19]。Motomura 等人的研究表明, 高水平的 NLR (中性粒细胞与淋巴细胞比值) 与肝移植后较短的 RFS 以及较高的 VEGF、IL-8 和 IL-17 表达相关, 后者在肝癌血管生成和炎症中起着重要作用, 这些炎症细胞和细胞因子可促进肿瘤的侵袭和转移[20]。有研究表明, 淋巴细胞在肿瘤微环境中通过组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex, MHC) 传递的抗原对肿瘤细胞起到杀伤作用, 对肿瘤的生长起到了抑制作用[21], 因此, 这也从另一方面证实了高水平的 NLR 患者预后较差。

5. 炎症与胃癌

胃癌是由于其高发病率和高死亡率, 目前已经成为全球第五大恶性疾病[22] [23], 尽管胃癌的发病率和死亡率相比之间有着明显的降低, 但它仍然是中国男性癌症死亡的第三大常见原因, 也是中国女性癌症死亡的第二大常见原因[24]。目前, 手术仍是胃癌的主要治疗方法, 但胃癌患者的生存率低于 30% [25], 因此早期的炎症指标识别成为了胃癌重要的线索。一项基于 688 例患者的生存分析结果表明, 高 SII 与胃癌患者的不良预后相关。SII 与胃癌患者的肿瘤位置、组织学分级、肿瘤大小、TNM 分期和神经周围浸润有关, 是胃癌患者的独立预后因素。SII 比其他现有的基于炎症的预后指标, 如 NLR、PLR 和 MLR 具有更好的预测能力[26]。此外, 幽门螺旋杆菌(HP)与胃癌之间有着重大联系, Yang 等人通过研究发现 HP 可以通过诱导炎症的产生而引起新的病变, 这与胃癌的发生似乎有着一定的相似性[27], 丁等人通过分析 2273 例胃癌患者的临床资料得出低 SII 组 5 年总生存率、无病生存率分别为 75.66%、67.61%, 均高于高 SII 组(分别为 24.92%、23.31%), 差异均有统计学意义($\chi^2 = 620.700$ 、413.00, P 均 <0.01), 且术前 SII、病理 TNM 分期对胃癌根治术后患者 5 年总生存率、无病生存率的预测能力相似, 但两者联合术前 SII、病理 TNM 分期单独应用有更高的预测能力[28]。这可能是由于 PLT 发挥了重要作用, 研究证实 PLT 可以通过传递生长因子与血管生成因子从而促进肿瘤的生长与转移[29], 同时 PLT 可以通过 GARP-TGF β 轴破坏 T 细胞对癌症的免疫, 从而达到对肿瘤的保护作用[30]。

6. 炎症与乳腺癌

慢性炎症可促进多种恶性肿瘤的恶性转化, 乳腺癌也在其中[31]。然而, 慢性炎症在从正常乳腺组织开始和发展为乳腺癌的作用尚不明确, 需要进一步验证。David 等人的研究表明乳腺癌中存在着炎性过程, 包括淋巴细胞和巨噬细胞浸润、慢性脂肪细胞和成纤维细胞的相互作用等[32], 另外, 基因组异常和细胞损伤相关的微生物群也是炎症发生的不利因素[33]。一项研究结果表明, TAM 与乳腺癌的生长、侵袭和转移以及血管生成和免疫逃避机制有关, 通过与炎症介质的联系促进肿瘤的发生[34], 庞建等人也通过对 231 例乳腺癌患者的调查研究发现新辅助化疗前低 SII 组完全缓解率为 15.7%, 而新辅助化疗前高 SII 组完全缓解率为 6.0% [35]这表明 SII 对预测乳腺癌的预后有着重要意义。同时, 我们还发现健康正常的乳腺组织中存在基因异常和细胞变化, 而浸润性淋巴细胞在这些组织中并不常见, 这或许也是肿瘤发生的另一种可能原因[36]。

7. 展望

综上所述, 本文就炎症与肿瘤之间的联系进行简要介绍, 以及分析了一些常见肿瘤与炎症之间的关系。总之, 随着经济的快速发展与人们生活水平的不断提高, 肿瘤发病率不断上升, 炎症与肿瘤之间的相互作用还需进一步了解潜在的机制, 以便为肿瘤的筛查、诊断、治疗以及预防提供临床依据。

利益冲突声明

本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突, 特此声明。

作者贡献声明

徐贺选题并撰写和修改文章; 冶占明、李金、张春泽在论文指导中提出了批判性的修改意见, 具有同等贡献; 张春泽、李金、冶占明查阅文献; 王海久, 负责最终定稿。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] Qiu, H., Cao, S. and Xu, R. (2021) Cancer Incidence, Mortality, and Burden in China: A Time-Trend Analysis and Comparison with the United States and United Kingdom Based on the Global Epidemiological Data Released in 2020. *Cancer Communications*, **41**, 1037-1048. <https://doi.org/10.1002/cac2.12197>
- [3] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *The Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [4] Weichman, B.M. (2005) Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. *Agents and Actions*, **25**, 205-206.
- [5] Lira, S.A. and Furtado, G.C. (2012) The Biology of Chemokines and Their Receptors. *Immunologic Research*, **54**, 111-120. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8313-7>
- [6] Homey, B., Müller, A. and Zlotnik, A. (2002) Chemokines: Agents for the Immunotherapy of Cancer? *Nature Reviews Immunology*, **2**, 175-184. <https://doi.org/10.1038/nri748>
- [7] Kuper, H., Adami, H. - O. and Trichopoulos, D. (2001) Infections as a Major Preventable Cause of Human Cancer. *Journal of Internal Medicine*, **249**, 61-74. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00742.x>
- [8] Wahl, L.M. and Kleinman, H.K. (1998) Tumor-Associated Macrophages as Targets for Cancer Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, **90**, 1583-1584. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.21.1583>
- [9] Brigati, C., Noonan, D.M., Albini, A. and Benelli, R. (2002) Tumors and Inflammatory Infiltrates: Friends or Foes? *Clinical and Experimental Metastasis*, **19**, 358-258. <https://doi.org/10.1023/A:1015587423262>
- [10] Tsung, K., Dolan, J.P., Tsung, Y.L. and Norton, J.A. (2002) Macrophages as Effector Cells in Interleukin 12-Induced T

- Cell-Dependent Tumor Rejection. *Cancer Research*, **62**, 5069-5075.
- [11] Schoppmann, S.F., Birner, P., Stöckl, J., Kalt, R., Ullrich, R., Caucig, C., Kriehuber, E., Nagy, K., Alitalo, K. and Kerschjoch, D. (2002) Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and Are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis. *The American Journal of Pathology*, **161**, 947-956. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64255-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64255-1)
- [12] Chu, L.C., Goggins, M.G. and Fishman, E.K. (2017) Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal*, **23**, 333-342. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000290>
- [13] 邵全年, 周辉年, 李向阳, 肖竞英, 焦作义. 基于术前系统免疫炎症指数及控制营养状况评分对胰腺癌根治术后列线图预后预测模型的构建及评价[J/OL]. 中国普外基础与临床杂志, 2021: 1-7[2021-10-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1505.R.20210818.1107.002.html>
- [14] Shui, Y., Li, M., Su, J., Chen, M., Gu, X. and Guo, W. (2021) Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of 2,365 Patients. *Aging*, **13**, 20585-20597. <https://doi.org/10.18632/aging.203449>
- [15] Kim, J.S. and Kang, C.M. (2021) A Systemic Inflammation Response Index (SIRI) Correlates with Survival and Predicts Oncological Outcome in Resected Pancreatic Cancer Following Neo-Adjuvant Chemotherapy. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **25**, Article No. S358. <https://doi.org/10.14701/ahbps.EP-159>
- [16] Masateru, Y., Tsuyoshi, K., Shintaro, K., Michinori, H., Sho, O., Naruhiko, H., Megumi, Y. and Hideki, O. (2019) Verification of Inflammation-Based Prognostic Marker as a Prognostic Indicator in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **3**, 667-675. <https://doi.org/10.1002/ags3.12286>
- [17] 南月敏, 高沿航, 王荣琦, 李文刚, 赵素贤, 杨明. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(2): 305-318.
- [18] 张劲夫, 范正军, 梁润威, 孙涛, 乔兵兵. 术前 SIRI 和 PLR 对肝癌切除术后病人生存预测价值分析[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(2): 210-218.
- [19] Atsushi, S., Yukio, I., Kohei, S., Toshifumi, M., Masayuki, O. and Seigo, K. (2006) Prognostic Value of Preoperative Peripheral Blood Monocyte Count in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Surgery*, **139**, 755-764. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.10.009>
- [20] Xiao, G.-Q., Liu, C., Liu, D.-L., Yang, J.-Y. and Yan, L.-N. (2013) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts the Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 8398-8407. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8398>
- [21] Farhood, B., Najafi, M. and Mortezaee, K. (2019) CD8⁺ Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Immunotherapy: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8509-8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>
- [22] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. and Bray, F. (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [23] Fock, K.M. (2014) Review Article: The Epidemiology and Prevention of Gastric Cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **40**, 250-260. <https://doi.org/10.1111/apt.12814>
- [24] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., Jemal, A., Yu, X.Q. and He, J. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [25] Siegel Rebecca, L., Miller Kimberly, D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [26] Shi, H., Jiang, Y., Cao, H., Zhu, H., Chen, B., Ji, W. and Nicolazzo, C. (2018) Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 1787424. <https://doi.org/10.1155/2018/1787424>
- [27] Yang, H., Wei, B. and Hu, B. (2021) Chronic Inflammation and Long-Lasting Changes in the Gastric Mucosa after *Helicobacter pylori* Infection Involved in Gastric Cancer. *Inflammation Research*. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01501-x>
- [28] 丁平安, 杨沛刚, 张志栋, 田园, 王冬, 赵雪峰, 檀碧波, 刘羽, 李勇, 赵群. 系统性免疫炎症指数与胃癌根治术后患者预后的相关性研究[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(8): 534-540.
- [29] Folkman, J. (2007) Angiogenesis: An Organizing Principle for Drug Discovery? *Nature Reviews Drug Discovery*, **6**, 273-286. <https://doi.org/10.1038/nrd2115>
- [30] Rachidi, S., Metelli, A., Riesenberger, B., Wu, B.X., Nelson, M.H., Wallace, C., et al. (2017) Platelets Subvert T Cell Immunity against Cancer via GARP-TGF β Axis. *Science Immunology*, **2**, Article No. eaai7911. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aai7911>

-
- [31] Zhang, K., Ping, L., Ou, X., Bazhabayi, M. and Xiao, X. (2021) A Systemic Inflammation Response Score for Prognostic Prediction of Breast Cancer Patients Undergoing Surgery. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 413. <https://doi.org/10.3390/jpm11050413>
- [32] Danforth David, N. (2021) The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 3918. <https://doi.org/10.3390/cancers13153918>
- [33] Chang, S.-L., André, T., Francine, D., Caroline, D. and Nunzio, V. (2021) Associations of Biomarkers of Inflammation and Breast Cancer in the Breast Adipose Tissue of Women with Combined Measures of Adiposity. *Journal of Obesity*, **2021**, Article ID: 3620147. <https://doi.org/10.1155/2021/3620147>
- [34] Göbel, A., Dell'Endice, S., Jaschke, N., Pählig, S., Shahid, A., Hofbauer Lorenz, C. and Rachner Tilman, D. (2021) The Role of Inflammation in Breast and Prostate Cancer Metastasis to Bone. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5078. <https://doi.org/10.3390/ijms22105078>
- [35] 庞健, 王守满, 廖立秋, 刘祥彦. 全身免疫炎症指数与三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的相关性[J/OL]. 中南大学学报(医学版), 2021: 1-8[2021-10-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1427.R.20210927.1707.002.html>
- [36] Liu, Q., Tan, Q., Zheng, Y., Chen, K., Qian, C., Li, N., Wang, Q. and Cao, X. (2021) Withdrawal: Blockade of Fas Signaling in Breast Cancer Cells Suppresses Tumor Growth and Metastasis via Disruption of Fas Signaling-Initiated Cancer-Related Inflammation. *The Journal of Biological Chemistry*, **296**, Article No. 100757. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100757>