

肿瘤微环境在胰腺癌发病机制中的研究进展

段耀强¹, 谭云波², 金礼权^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院普外一科, 云南 大理

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

胰腺癌是世界上致死率最高的恶性肿瘤之一, 其特点是发现晚、治疗难、预后差, 经手术切除及放化疗等辅助治疗后的胰腺癌患者5年生存率仍低于5%。到目前为止胰腺癌发病机理尚不明确, 且早期的临床症状和诊断缺乏特异性, 但在各种恶性肿瘤中, 肿瘤微环境起着很重要的作用。本文中, 我们将从多个方面描述肿瘤微环境在胰腺癌发病机制中的作用, 包括肿瘤相关炎症因子及肠道微生物等多个方面阐述胰腺癌的发病机制进行综述。

关键词

炎症因子, 胰腺肿瘤, 肿瘤微环境, 发病机制, 肠道微生态

Research Progress of Tumor Microenvironment in the Pathogenesis of Pancreatic Cancer

Yaoqiang Duan¹, Yunbo Tan², Liqun Jin^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Oct. 21st, 2022; accepted: Nov. 15th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

Abstract

Pancreatic cancer is one of the malignant tumors with the highest mortality rate in the world. It is characterized by late detection, difficult treatment and poor prognosis. The 5-year survival rate of

*通讯作者。

pancreatic cancer patients after adjuvant treatment such as surgery, radiotherapy and chemotherapy is still less than 5%. Up to now, the pathogenesis of pancreatic cancer is still unclear, and the early clinical symptoms and diagnosis are lack of specificity. However, tumor microenvironment plays an important role in various malignant tumors. In this article, we will describe the role of tumor microenvironment in the pathogenesis of pancreatic cancer from many aspects, including tumor related inflammatory factors and intestinal microbes, and review the pathogenesis of pancreatic cancer.

Keywords

Inflammatory Factors, Pancreatic Tumor, Tumor Microenvironment, Pathogenesis, Intestinal Microecology

Copyright © 2022 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

胰腺癌是消化系统恶性肿瘤中致死率较高的肿瘤之一，其预后极差，而进展期的胰腺癌患者的生存时间更短，约 3~6 个月[1]。2017 年中国国家癌症中心统计数据显示，胰腺癌的发病率在男性恶性肿瘤中占据第 7 位，占女性肿瘤发病率的第 11 位，占有恶性肿瘤相关病死率第 6 位，其发病率和病死率大约相等。胰腺癌预后极差原因在于其缺乏早期特异性诊断标记物和复杂的肿瘤微环境[2]。而后者又由肿瘤细胞、免疫细胞、炎症趋化因子、肠道微生态等多种成分构成，各个组成部分间又相互影响，共同驱使着肿瘤的发生和发展，同时在肿瘤免疫治疗方面也发挥着重要作用[3]，如在慢性炎症中，炎性细胞会产生炎症因子诱导上皮细胞向肿瘤细胞转化，而在肿瘤形成后的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中，肿瘤细胞分泌可溶性的趋化因子，又可以维持炎性环境，如此反复循环，持续刺激正常细胞向着肿瘤细胞的转化，诱导肿瘤的发生，本综述我们将胰腺癌肿瘤微环境研究的最新进展及对胰腺发病机制进行细致且深入的探索。

2. 肿瘤微环境中炎症因子与胰腺肿瘤

炎症反应是人体中微血管系统及组织对各种损伤因子所产生的一系列防御反应，这些炎症反应中，炎性细胞分泌的细胞因子具有至关重要的作用。在慢性炎症和肿瘤中有异常表达，各种炎症因子间相互关联，通过不同的信号通路来促进炎症反应的发展，诱导上皮细胞向肿瘤细胞转化，加快肿瘤的生长。基于炎症因子在慢性炎症和肿瘤之间的发生、发展、浸润转移和肿瘤免疫抑制微环境的多个方面中扮演重要角色，炎症因子可能成为肿瘤治疗的潜力靶点，从多条通路、多个环节来发挥抗肿瘤作用[4]。

2.1. 细胞因子 TGF- β

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种具有抗炎和免疫抑制作用的多效性细胞因子，主要由肿瘤细胞、Treg 细胞、成纤维细胞产生，可调节 M2 巨噬细胞、活化的 T 淋巴细胞、中性粒细胞等各种细胞的增殖、分化、凋亡、粘附和迁移[5]。但其作用具有两面性，首先，TGF- β 作为一种免疫抑制细胞因子，在肿瘤的早期阶段可以抑制肿瘤细胞周期进程(G1 期)，从而减少肿瘤的发生。但在

后期阶段, 它通过诱导上皮细胞向间充质转化(epithelial-mesenchymal transision, EMT)来增强肿瘤的侵袭和转移[6]。有相关研究指出胰腺癌的特征是富含小血管和细胞外基质蛋白, 而后者由肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)和炎症细胞产生[7]。其次, TGF- β 能够通过增强成纤维细胞或内皮细胞向肌成纤维细胞转化, 也称为 CAFs 的转化, 来促进胰腺癌纤维增生, 还可诱导血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子, 参与胰腺癌进展、侵袭和转移[8]。

2.2. 细胞因子 IL-13

白细胞介素 13 (interleutin-13, IL-13)是人体中重要的细胞因子, 主要由 M2 型巨噬细胞产生。在急性炎症中, 该细胞因子能够促进 2 型辅助性 T 细胞的增殖, 同时活化 B 淋巴细胞发挥体液免疫的作用[9]。在慢性炎症中, M2 型巨噬细胞分泌的众多细胞因子中, IL-13 在恶性肿瘤中的作用尤为重要, 该细胞因子能够促进血管的生成和肿瘤增殖, 并最终导致肿瘤转移[10]。在 IL-13 的受体(IL-13Ra)中存在有三个亚基 IL-13Ra1、IL-13Ra2、IL-4Ra, 其中 IL-13Ra2 被证实存在于人体多种器官中, 如肝脏、肺、脾、胰腺等。在胰腺肿瘤组织和伴有胰腺肿瘤细胞转移的淋巴结和肿瘤浸润的周围神经中, IL-13Ra2 呈现出高表达水平, 而在正常的胰腺组织中, 呈低表达或不表达[11]。有相关研究表明, 在体外实验中 IL-13 通过增强 ASPC-1、Capan-1 和 COLO-357 细胞的生长, s 期细胞的增加和 G0/G1 细胞减少, 来促进胰腺肿瘤细胞的生长[12]。虽然在胰腺肿瘤中具体致癌机制尚不清楚, 但随着研究的不断深入, IL-13 可为胰腺肿瘤的诊疗提供新的思路。

2.3. 细胞因子 IL-8

白细胞介素 8 (interleutin-8, IL-8)是一种炎症趋化因子, 主要由巨噬细胞、免疫细胞、上皮细胞等产生。IL-8 与相对应的受体结合后, 可以激活和吸引中性粒细胞参与机体的炎症反应[13]。在恶性肿瘤中, 如鼻咽癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌等, IL-8 可调节血管内皮的细胞的增殖和分裂, 加快肿瘤血管生成, 提高肿瘤的生长速度和侵袭转移的能力, 以此影响肿瘤的预后[14]。有研究表明发现, IL-8 表达阳性的胰腺肿瘤与阴性对照比较, 肿瘤的生长速度较快、恶性程度更高、侵袭能力更强, 且早期转移率更高, 生存期更短[15]。此外, 在吸烟人群中, 胰腺癌的发病率往往高于不吸烟人群, 这是由于香烟中的尼古丁作用于胰腺肿瘤细胞上的尼古丁受体, 通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)通路诱导 IL-8 的分泌和上调 IL-8 受体, 促使肿瘤细胞的发生、发展和转移[16]。

2.4. 细胞因子 TNF- α

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) TNF- α 是一种由多种炎症细胞分泌的炎症因子, 不仅调控细胞的增殖、转化、及血管生成而且还参与肿瘤的发生的过程[17]。其中三聚体跨膜蛋白 TNF- α (mTNF- α)作为一种可溶性的细胞因子, 可与 TNF- α 转换酶作用后裂解释放。可溶性的 TNF- α 与受体 TNFR1 和 TNFR2 结合后通过调节免疫细胞的发育、细胞因子的稳态来激活炎症反应[18]。在胰腺肿瘤组织中可检测到高水平的 TNF- α , 该细胞因子可激活核因子(nuclear factor-kappa, NF- κ B)通路和转录激活因子 3 (signal transducer and activator3, STAT3), 并激活下游的信号通路来促进胰腺肿瘤的发生, 而在肿瘤形成后, 被激活的 NF- κ B 和 STAT3 又可以调控相关的细胞因子的表达如 TNF- α 、白细胞介素 6 (interleutin-6, IL-6)、白细胞介素 13 (IL-13)等, 而这些细胞因子可以再次诱导 NF- κ B 和 STAT3 的激活来促进胰腺肿瘤的发生和发展[19]。

2.5. 细胞因子 SDF-1

基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1)是一种由肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)分泌

的趋化因子, 又称 CXCL12 (CXC 趋化因子配体 12)。在胰腺癌中, SDF-1 能与肿瘤细胞表面的趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 和趋化因子受体 7 (chemokine receptor 7, CXCR7) 特异性结合, 上调 B 淋巴细胞瘤 (BCL-2) 和生存素 (Survivin 蛋白) 的表达, 通过 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白通路 (Rho-Rock) 改变细胞黏附分子, 来促进上皮间充质转化, 加快胰腺癌的转移进程[20]。其次, SDF-1 能通过 SDF-1/CXCR4/SATB-1 轴激活胰腺组织的正常相关成纤维细胞 (NAFs) 向 CAFs 转化, 同时可通过 SDF-1/CXCR4 轴上调胰腺肿瘤细胞特异 AT 序列结合蛋白 1 (special AT rich sequence binding protein-1, SATB-1) 的表达, 而过表达的 SATB-1 能维持 CAFs 的功能, 形成以 SATB-1 为中心的循环通路, 进而促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[21]。此外, 在胰腺癌的发展过程中, SDF-1 通过 SDF-1/CXCR4 轴以旁分泌的形式激活内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等下游信号通路, 进而促进血管生成及肿瘤生长[22]。

3. 肠道微生态

肠道微生物态是人体内部环境的重要组成部分, 其中肠道微生物群包括生活在人体内和人体外的所有微生物, 包括肠道微生物群 (细菌、真菌和病毒)、肠道上皮细胞 (杯状细胞、潘氏细胞等) 及相关免疫系统组成。其中肠道微生物的数量与人体中的细胞数量几乎一致, 这些微生物中的基因总数大约是人类基因数量的 100 倍[23]。环境因素和遗传因素都影响肠道微生态的组成和稳态。当微生物群处于稳态时, 人体各项机能都是健康的。而微生物稳态的破坏和失调会导致疾病紊乱, 从而导致炎症性肠病、营养不良、代谢性疾病、哮喘和其他疾病[24]。研究发现, 在胰腺肿瘤组织中存在细菌, 而且这些细菌能够通过不同途径促使胰腺癌进一步恶化。其中细菌或病毒所致的肠道炎性微环境起着重要的作用, 炎性微环境中的细胞因子不仅能够诱导癌基因和抑癌基因的激活和突变, 还可以激活炎症因子的下游信号传导通路, 促进胰腺癌的发生和发展[25]。

3.1. 细菌在胰腺癌中的作用

细菌在胰腺癌发病机制中的作用尚未完全明确, 其具体的发生机制还在研究之中。有相关研究发现, 在胰腺癌的患者中, 患有牙周疾病的病人其胰腺癌的发生率是正常人升高, 这是由于这些患者口腔存在牙龈卟啉单胞菌, 高水平的牙龈卟啉单胞菌能够激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号传导通路, 该通路的激活能够诱导大量炎症因子、趋化因子和 miRNA 的异常表达从而促进胰腺恶性肿瘤的发生、发展[26]。在人体胰腺肿瘤中除了存在其他细菌外, 还存在伽玛变形菌 (GP)。该细菌能够将吉西他滨 (20,20-二氟脱氧胞苷) 代谢为其非活性形式 (20,20-二氟脱氧尿苷), 这表明胰腺癌中该细菌的存在可能是肿瘤对吉西他滨产生耐药性的原因[27]。此外, Pushalkar 等人人在 PDAC 小鼠模型中检测到特定的肠道和肿瘤微生物群, 提示细菌可能从肠道转移到肿瘤微环境中。在胰腺癌原位小鼠模型中, 用抗生素消融细菌可以重塑肿瘤微环境, 诱导 T 细胞活化, 改善免疫监测, 并增加对免疫治疗的敏感性。总之, 这些数据表明, 调节肠道和肿瘤微生物群可能成为一种新的策略, 使肿瘤对治疗敏感的方法[28]。

3.2. 病毒在胰腺癌中的作用

病毒在胰腺恶性肿瘤发生发展中机制尚不清楚, 但已有大量的研究证实病毒与肿瘤存在着不可或缺的关系, 如慢性病毒性肝炎相关的肝细胞肝癌、与 HPV (人类乳头瘤病毒) 相关的宫颈癌等, 现有研究表明在慢性乙型病毒性肝炎患者中, 胰腺癌的发病几率增加。与慢性病毒性肝炎史的患者相比, 慢性病毒性肝炎是胰腺癌患者长期生存的不利预后因素[29]。病毒在肿瘤的作用已被证实, 但在胰腺恶性肿瘤中该部分的研究较少, 未来需要更多的研究来证实两者的关系。

4. 总结

综上所述,胰腺癌的发生和发展是一个极其复杂的过程,是多种因素共同参与的。肿瘤微环境中的炎性细胞因子及其下游的信号传导通路越来越成为人们研究的热点。其中 CAFs 在肿瘤微环境中的作用最为重要,其可以通过分泌多种生长因子、细胞因子和趋化因子等方式调控胰腺肿瘤相关信号通路促进肿瘤的发生发展,介导肿瘤耐药的形成。肠道微生态是一个极其复杂且多样的系统,随着近年来有关肠道微生态的研究越来越多,人们对肠道微生态与胰腺恶性肿瘤的之间的关系也有着更进一步的认识,肠道微生态有可能作为一个全新的治疗与研究思路,为胰腺癌的早期诊断与治疗提供帮助。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目,项目编号:2200Y865。

参考文献

- [1] Hu, J.X., Zhao, C.F., Chen, W.B., Liu, Q.C., Li, Q.W., Lin, Y.Y. and Gao, F. (2021) Pancreatic Cancer: A Review of Epidemiology, Trend, and Risk Factors. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4298-4321. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4298>
- [2] 杨欢, 王晓坤, 范金虎. 中国胰腺癌流行病学、危险因素及筛查现状[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(10): 909-915.
- [3] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [4] Marozzi, M., Parnigoni, A., Negri, A., et al. (2021) Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8102. <https://doi.org/10.3390/ijms22158102>
- [5] Colak, S. and Ten Dijke, P. (2017) Targeting TGF- β Signaling in Cancer. *Trends in Cancer*, **3**, 56-71. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.11.008>
- [6] Zhang, Y., Alexander, P.B. and Wang, X.F. (2017) TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
- [7] Shadhu, K. and Xi, C. (2019) Inflammation and Pancreatic Cancer: An Updated Review. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **25**, 3-13. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_390_18
- [8] Hu, H.H., Chen, D.Q., Wang, Y.N., et al. (2018) New Insights into TGF- β /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, **292**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- [9] Le Floch, A., Allinne, J., Nagashima, K., et al. (2020) Dual Blockade of IL-4 and IL-13 with Dupilumab, an IL-4R α Antibody, Is Required to Broadly Inhibit Type 2 Inflammation. *Allergy*, **75**, 1188-1204. <https://doi.org/10.1111/all.14151>
- [10] 何晓燕, 熊丽霞. IL-13R α 2 在肿瘤研究中的进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(1): 87-89.
- [11] Shi, J., Song, X., Traub, B., Luxenhofer, M. and Kornmann, M. (2021) Involvement of IL-4, IL-13 and Their Receptors in Pancreatic Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2998. <https://doi.org/10.3390/ijms22062998>
- [12] Fujisawa, T., Shimamura, T., Goto, K., et al. (2020) A Novel Role of Interleukin 13 Receptor alpha2 in Perineural Invasion and Its Association with Poor Prognosis of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 1294. <https://doi.org/10.3390/cancers12051294>
- [13] Ma, Y., Ren, Y., Dai, Z.J., Wu, C.J., Ji, Y.H. and Xu, J. (2017) IL-6, IL-8 and TNF- α Levels Correlate with Disease Stage in Breast Cancer Patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **26**, 421-426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- [14] 王晓倩, 肖乾坤, 陈奎生, 孙淼淼. IL-8 与肿瘤的发生发展及治疗[J]. 河南大学学报(医学版), 2020, 39(6): 436-439. <https://doi.org/10.15991/j.cnki.41-1361/r.2020.06.012>
- [15] 朱文强, 刘荣, 于占阳. 胰腺癌组织中 IL-8 的表达及其临床病理意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008(9): 922-923.
- [16] Underwood, P.W., Zhang, D.Y., Cameron, M.E., et al. (2020) Nicotine Induces IL-8 Secretion from Pancreatic Cancer Stroma and Worsens Cancer-Induced Cachexia. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 329. <https://doi.org/10.3390/cancers12020329>

- [17] Walsh, M.C., Lee, J. and Choi, Y. (2015) Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 (TRAF6) Regulation of Development, Function, and Homeostasis of the Immune System. *Immunological Reviews*, **266**, 72-92. <https://doi.org/10.1111/imr.12302>
- [18] 马玉, 李研, 骆亚莉, 王碧雯, 周啸天, 周世琴, 周雯. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1419-1423. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.12.027>
- [19] Wang, Y., Wang, X., Zhao, H., Liang, B. and Du, Q. (2012) Clusterin Confers Resistance to TNF-Alpha-Induced Apoptosis in Breast Cancer Cells through NF-kappaB Activation and Bcl-2 Overexpression. *Journal of Chemotherapy*, **24**, 348-357. <https://doi.org/10.1179/1973947812Y.0000000049>
- [20] 于彪, 刘晴, 吴晓明. SDF-1/CXCR4 在肿瘤相关成纤维细胞中的作用[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(9): 1256-1260. <https://doi.org/10.16352/j.issn.1001-6325.2020.09.023>
- [21] Freitas, C., Desnoyer, A., Meuris, F., Bachelerie, F., Balabanian, K. and Machelon, V. (2014) The Relevance of the Chemokine Receptor ACKR3/CXCR7 on CXCL12-Mediated Effects in Cancers with a Focus on Virus-Related Cancers. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **25**, 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.04.006>
- [22] Wei, L., Ye, H., Li, G., *et al.* (2018) Cancer-Associated Fibroblasts Promote Progression and Gemcitabine Resistance via the SDF-1/SATB-1 Pathway in Pancreatic Cancer. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1065. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1104-x>
- [23] Sun, T., Xue, M., Yang, J., *et al.* (2021) Metabolic Regulation Mechanism of Fucoidan via Intestinal Microecology in Diseases. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **101**, 4456-4463. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11202>
- [24] Tang, W.H., Kitai, T. and Hazen, S.L. (2017) Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, **120**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [25] 王沛, 李淑萍. 肠道微生态与胰腺癌关系的研究进展[J]. 肿瘤, 2019, 39(5): 414-418.
- [26] 罗丹阳, 高益鸣. 口腔菌群与胰腺癌的相关性研究进展[J]. 外科理论与实践, 2021, 26(1): 84-86. <https://doi.org/10.16139/j.1007-9610.2021.01.018>
- [27] Larsen, N., Vogensen, F.K., van den Berg, F.W., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [28] Pushalkar, S., Hundeyin, M., Daley, D., *et al.* (2018) The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discovery*, **8**, 403-416. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1134>
- [29] Dumitrascu, T. and Pineau, P. (2018) Is Hepatitis B Virus a Player in Pancreatic Cancer? *Chirurgia (Romania)*, **113**, 344-352. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.3.344>