

肿瘤微环境与肿瘤的恶变

部明¹/吴家明¹(综述)/陆茵^{1,2,*}(审校)

(1. 南京中医药大学中医药研究院药理毒理研究二室, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210029)

【摘要】肿瘤微环境是一个复杂的综合系统,有别于正常细胞与其周围组织所形成的微环境。组织缺氧和酸中毒、间质高压形成,大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等构成了肿瘤组织代谢环境的生物学特征,这种特性对于肿瘤的增殖、侵袭、迁移、黏附能力及新生血管的形成具有重要影响。目前,虽然已有一些与肿瘤微环境相关的研究方法,但关于肿瘤微环境的研究还处于起步阶段,富于挑战性。因此,本文就近年来肿瘤微环境与肿瘤恶变的研究进展作一综述。

【关键词】肿瘤微环境;恶变;细胞外基质;间质高压;演进;免疫炎症反应

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2008)05-0412-04

微环境是肿瘤在其发生过程中所处的内环境,由肿瘤细胞本身、间质细胞、微血管、组织液及少量浸润细胞等共同组成^[1-2]。本文就近年来肿瘤微环境与肿瘤恶变的研究进展作一综述。

目前关于肿瘤组织微环境与肿瘤恶变的研究主要集中在以下3方面^[3]:①肿瘤细胞与其周围组织中的功能相关的各型细胞如何共同作用促进肿瘤侵袭和转移;②肿瘤细胞与其组织微环境之间双向和动态的关系;③在肿瘤的起始和进展过程中,肿瘤细胞与其细胞外基质之间的相互作用。上述3个方面既有区别又有联系。但是我们认为在肿瘤恶性转化的过程中,是存在于肿瘤微环境中的肿瘤基质以及一些肿瘤细胞外的其他成分分泌或表达的细胞因子、蛋白酶或受体等的相互作用改变了组织间的渗透压,影响肿瘤组织的营养代谢环境,并发挥出免疫炎症作用,促进肿瘤新生血管生成等,从而有利于肿瘤的侵袭和转移。

1 肿瘤微环境的概况

正常细胞与其周围的组织环境之间存在动态平衡,两者共同作用可以调控细胞活性,决定细胞增殖、分化、凋亡以及细胞表面相关因子的分泌和表达^[4]。而肿瘤发生恶变的过程则是不断打破这一平衡的恶性循环过程。肿瘤细胞无限增殖,就需要不停地建立适于自己生长的外部组织环境。而随着恶变的演进,肿瘤外部组织环境中的营养条件已不能满足肿瘤生长的需求;这时肿瘤细胞可以通过诱导血管生成等途径不断构建新的营养代谢网路,促进肿瘤细胞的生长,这一规律贯穿于整个肿瘤进展的过程,是肿瘤不断恶变并发生转移的基础^[5]。

早在1889年 Stephen Paget 提出的“种子与土壤”假说就为肿瘤微环境概念的提出奠定了基础。作为“种子与土壤”假说的扩展, Paget 准确地预测到作为“种子”的肿瘤细胞如果能够定居于

适合其生长的“土壤”,即远端组织器官,肿瘤细胞必须与它周围的影响因子起协同作用^[6]。

肿瘤微环境是一个复杂的综合系统,它由许多基质细胞组成,包括成纤维细胞、免疫和炎症细胞、脂肪细胞、胶质细胞、平滑肌细胞以及一些血管细胞等^[7]。这些细胞可以被肿瘤细胞诱导,在其周围产生大量的生长因子、细胞趋化因子以及基质降解酶,有利于肿瘤细胞的增殖和侵袭。

2 肿瘤微环境与肿瘤恶变

组织缺氧和酸中毒、间质高压形成,大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等构成了肿瘤组织代谢环境的生物学特征,这种特性对于肿瘤的增殖、侵袭、迁移、黏附及新生血管的形成具有重要影响,是肿瘤不断恶变并发生转移的重要原因。

2.1 肿瘤基质影响着肿瘤的恶性表型

肿瘤基质由基底膜、免疫细胞、毛细血管、成纤维细胞以及肿瘤周围的细胞外基质共同构成^[8],其结构与外伤愈合时形成的肉芽组织很相似,所以 Dvorak 等^[9]称肿瘤是“不可治愈的外伤”。机体组织内环境稳态的保持,需要胞外网络提供结构支持以及细胞与细胞之间的持续联系。肿瘤细胞与肿瘤基质之间的相互对话在肿瘤的恶变进程中起到了重要的作用。

肿瘤细胞通过产生大量的生长因子和蛋白水解酶调节着肿瘤基质环境并以旁分泌的形式诱导血管生成^[10]和炎症反应^[11],同时,还可以激活肿瘤基质中的各型细胞而活化肿瘤基质,比如成纤维细胞、平滑肌细胞^[12]和脂肪细胞^[13]等。基质细胞活化后会分泌胰岛素依赖性生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、肝细胞生长因子(HGF)等多种细胞因子,对肿瘤的恶性转化起促进作用。所以,肿瘤基质决定着肿瘤的恶性表型。

收稿日期: 2008-03-20; 修订日期: 2008-05-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371727); 江苏省自然科学基金资助项目(BK2003113)

作者简介: 部明(1982-),男,江苏省徐州人,硕士研究生,研究方向: 肿瘤微环境与肿瘤转移的研究。E-mail: gaoming1982xz@163.com

* Correspondence to: LU Yin, E-mail: luyingreen@126.com, Tel: 025-86798154

目前,肿瘤基质细胞中对成纤维细胞研究较多。在肿瘤的恶性进程中,数量增加的成纤维细胞与上皮细胞、炎性细胞以及从脉管中外渗的血浆蛋白共同作用产生富含纤维连接蛋白和Ⅰ型胶原的细胞外基质,诱导肿瘤血管生成的起始阶段^[14]。另外,成纤维细胞可以被转化生长因子 β (TGF β)以及血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)两条途径激活^[15],转化为癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs),后者可以进一步促进肿瘤的恶性转化。

2.2 间质高压决定着肿瘤微血管的高渗特性

不同于正常的组织,人和动物的肿瘤组织都呈现组织高压状态。研究发现,两种机制促进肿瘤高压的形成^[16]:一是肿瘤组织中缺乏功能性淋巴系统。正常组织中淋巴系统具有调节组织液动态平衡的作用。Diresta等^[17]研究发现,将人工淋巴系统植入肿瘤,可使肿瘤组织的高压水平降低。二是肿瘤血管具有高渗的特性。研究发现肿瘤血管具有不同于正常血管的特点,如内皮细胞不完整或缺失、基底膜中断或缺失、血管形成不均匀分布、毛细血管间距增大、动静脉短路、间质内液体增多以及血液粘度增加等,这些超微结构的改变,使得肿瘤血管的舒缩性能丧失,管壁脆性增高,血管阻力增大,血液浓缩,间质内液体增多,血细胞外渗粘性阻力增大,最终出现肿瘤间质高压。虽然肿瘤血管具有高渗的特性,但是在不同的肿瘤组织之间,同一肿瘤组织的不同进展阶段,这种渗透性的程度都是不同的。

2.3 肿瘤营养代谢的改变影响着肿瘤的演进

肿瘤组织代谢环境的两个基本特征是组织缺氧和酸中毒。早在1955年,Thomlinson等^[18]就发现恶性肿瘤内存在的肿瘤细胞处于低氧状态。恶性肿瘤增长迅速,一方面,肿瘤细胞凋亡的速度明显低于其所对应的正常组织,从而使得它对氧以及其他葡萄糖等能量物质的需求增加;另一方面,肿瘤体积高度膨胀,一部分肿瘤组织逐渐远离具有丰富营养来源的血管而出现血供不足,导致这一部分肿瘤组织缺氧。临床发现,大部分恶性肿瘤生长、发展过程中都存在内部缺氧区域,而且这些区域常常出现坏死,也更容易发生肿瘤转移。肿瘤组织缺氧区域中的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)处于高表达状态。研究发现HIF-1 α 表达与肿瘤的恶性程度及其相关,已成为重要的抗肿瘤转移的靶标。应用HIF-1 α 单克隆抗体进行免疫组化,结果显示,HIF-1 α 在许多肿瘤细胞中表达升高^[19]。Günther G^[20]在有关乳腺癌的研究中发现HIF-1 α 处于高表达,而脑(少突神经胶质细胞瘤)、子宫、口咽、卵巢癌的研究显示,HIF-1 α 的过度表达与病人死亡率明显相关^[21]。此外,HIF-1 α 对血管生成以及肿瘤侵袭、转移都有影响。HIF-1 α 上调会使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达升高^[22]。Kelly等^[23]在心肌缺血研究中发现,HIF-1 α 是调节血管生成的重要因子,控制着多种血管生成生长因子的表达;Melillo G等^[24]研究发现,在肿瘤抑癌基因VHL缺失的4型肾细胞癌中,HIF-1 α 能够增加编码3种转录E-钙粘素抑制物的mRNA的表达,降低肿瘤细胞之间的同型黏附,有利于肿瘤细胞的迁移。

除低氧微环境外,肿瘤细胞的旺盛生长同时伴随着大量酸性代谢产物的外排,从而形成了肿瘤细胞外的酸性环境。肿瘤细胞具有很强的适应性,能迅速适应缺氧环境:三羧酸循环发生障碍,

无氧糖酵解释放大量乳酸,以及肿瘤组织周围不完备的脉管系统,使分解代谢产物不能及时排除,都促成肿瘤组织周围酸性环境的形成,而这种环境有利于肿瘤的转移。1991年Schlappack等^[25]利用实验性动物转移模型,将3种细胞KHT、SCC-VII和B-16首先在一定的酸性条件下培养,然后分别从尾静脉注入C57BL/6小鼠,23 d后发现3组动物肺部的转移结节数与正常培养细胞组有显著性差异;Tarabotti G等^[26]在肿瘤血管生成的研究中发现,肿瘤细胞表面可以向内皮细胞分泌一种转运VEGF的小囊泡,PH值越低越有利于小囊泡对于VEGF的摄取。

2.4 免疫炎症反应参与和调节肿瘤的发展

流行病学专家多年研究慢性炎症与肿瘤的关系,发现在结肠癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、胰腺癌等多种癌症中会联合出现慢性炎症^[27]。肿瘤的恶变中有许多炎症免疫细胞的参与和调节,其中起主要作用的是机体的固有免疫细胞。

固有免疫细胞释放到微环境,在肿瘤恶变中起重要作用。固有免疫细胞主要来源于骨髓,包括巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等,这些细胞释放趋化因子、血管生长因子、基质降解酶等,形成有利于肿瘤生长和侵袭的微环境^[28]。同时,这些炎症细胞可以通过产生活性氧和氮类,形成一种细胞DNA的损伤剂——过氧亚硝酸盐,从而加强肿瘤基因的不稳定性引起基因突变^[29]。乳腺癌及膀胱癌中,趋化因子配体2(chemokine cc-motif ligand 2, CCL2)的表达与预后不良呈正相关^[28];单核巨噬细胞主要的生长和分化因子——集落刺激因子1(colony stimulating factor, CSF1)在子宫、卵巢、前列腺癌中高表达^[30]。近年的研究表明,粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)是主要的广泛存在于各种肿瘤中的造血生长因子,它们不但可以在体内募集单核巨噬细胞、中性粒细胞等到达肿瘤临近的部位促进肿瘤发展进程,还可以诱导肿瘤血管生成,主要的方式为招募正常的内皮祖细胞到达肿瘤组织^[31]。研究发现炎症细胞中,中性粒细胞对于诱导肿瘤血管生成的作用最强,可以通过分泌基质金属蛋白酶9(MMP9)和基质金属蛋白酶13(MMP13)的方式降解重塑基底膜发挥作用^[32]。

2.5 微环境中多因子影响着肿瘤血管生成

“血管生成之父”Folkman^[33]认为,当肿瘤直径长至1~2 mm时,肿瘤组织会诱导血管生成以满足自身无限增殖的营养需求。

目前研究表明,不管是肿瘤增殖的营养和代谢条件,还是作用于血管生成的重要因子都存在于肿瘤微环境中。研究较多的因子是HIF-1,它不仅作用于VEGF,而且对PDGF、白介素-8(interleukin-8, IL-8)等均有作用。

肿瘤微环境也可以直接影响肿瘤细胞自身血管生成因子的表达。如碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达和种植瘤的部位有关,将人肾型细胞癌细胞接种于裸鼠的肾脏,表达的bFGF要比接种于正常皮下的高10~20倍,在肾脏更容易形成血管。另外发现,干扰素(interferon, IFN)是bFGF的一种抑制剂,它在皮下种植瘤周围的内皮细胞和成纤维细胞中高表达,在肾脏周围的组织中却没有表达。这种因部位不同而出现的bFGF表达水平的改变主要是源于其对组织微环境的适应能力^[34]。除此之外,淋巴系统对肿瘤的血管生成也有一定的



影响,如T淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞等。

3 肿瘤微环境模型的研究处于起步阶段

Albini 等^[35]认为肿瘤微环境可以作为化学预防治疗癌症的靶点,化学预防可以在早期对致癌因素进行控制,通过对微环境中多种细胞及细胞因子的干预而影响肿瘤表型。Joyce^[36]认为肿瘤微环境靶点众多,从中挑选最重要的分子靶点是第一步,而弄清微环境中各种因子分子水平的变化将会是确定靶点的关键。

尽管如此,肿瘤微环境模型研究尚不成熟,因此也决定了以肿瘤微环境为目标的治疗方法尚需更多的基础和临床试验来解释说明。肿瘤与微环境的研究专家 Bissell MJ 博士^[37]认为,在体外能够成功模拟人体内肿瘤组织环境,建立和发展细胞培养系统是研究肿瘤微环境的关键,同时她发展了三维培养系统,将乳腺癌细胞培养在与正常乳腺组织相似的细胞外基质中,发现细胞可以分化为不同的结构。近年,一种“人化”的乳腺异种移植瘤模型发展起来,它可以同时对体内和体外的内皮细胞以及基质细胞进行研究,并可用于肿瘤与宿主之间关系研究^[38]。此外,微环境中的血管生成模型也有相关报道,如大鼠动脉环(aortic ring assay)及小管形成(Tube formation)模型等^[39-40]。但总体来说,肿瘤微环境模型以及方法的研究还处于起步阶段。

4 结语

总之,宿主微环境通过特异因子的作用影响着肿瘤细胞的生物学特性。对肿瘤细胞之间、肿瘤与微环境的相互作用的信号传导和分子机制的深入研究,将为我们提供更多的信息以研究肿瘤细胞恶性表型的逆转及正常基因表型的维持,为肿瘤的诊断和治疗提供新途径。

参考文献:

- [1] Hede K. Environmental protection: studies highlight importance of tumor microenvironment [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(15):1120-1121.
- [2] Brown JM. Tumor microenvironment and the response to anticancer therapy [J]. Cancer Biol Ther, 2002, 1(5):453-458.
- [3] Mohla S. Tumor microenvironment [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4):801-804.
- [4] Sung SY, Chung LW. Prostate tumor-stroma interaction: molecular mechanisms and opportunities for therapeutic targeting [J]. Differentiation, 2002, 70(9-10):506-521.
- [5] Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2006, 127(4):679-695.
- [6] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6):453-458.
- [7] Sung SY, Hsieh CL, Wu D, et al. Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance [J]. Curr Probl Cancer, 2007, 31(2):36-100.
- [8] Rønnov-Jessen L, Petersen OW, Bissell MJ. Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction [J]. Physiol Rev, 1996, 76(1):69-125.
- [9] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing [J]. N Engl J Med, 1986,

315(26):1650-1659.

- [10] Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6):401-410.
- [11] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917):860-867.
- [12] De Wever, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion [J]. J Pathol, 2003, 200(4):429-447.
- [13] Manabe Y, Toda S, Miyazaki K, et al. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions [J]. J Pathol, 2003, 201(2):221-228.
- [14] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(5):392-401.
- [15] Elnabaa B, Weinberg RA. Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation [J]. Exp Cell Res, 2001, 264(1):169-184.
- [16] Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4):937-949.
- [17] Diresta GR, Lee J, Healey JH, et al. "Artificial lymphatic system": a new approach to reduce interstitial hypertension and increase blood flow, pH and pO₂ in solid tumors [J]. Ann Biomed Eng, 2000, 28(5):543-555.
- [18] Thomlinson R, Gray L. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy [J]. Br J Cancer, 1955, 9(4):539-549.
- [19] Melillo G. Inhibiting hypoxia-inducible factor 1 for cancer therapy [J]. Mol Cancer Res, 2006, 4(9):601-605.
- [20] Gruber G, Greiner RH, Hlushchuk R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in high-risk breast cancer: an independent prognostic parameter? [J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(3):R191-198.
- [21] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages [J]. Am J Pathol, 2000, 157(2):411-421.
- [22] Kitano H. Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(3):227-235.
- [23] Kell BD, Hackett SF, Hirota K, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1 [J]. Circ Res, 2003, 11(93):1074-1081.
- [24] Melillo G, Semenza GL. Meeting report: exploiting the tumor microenvironment for therapeutics [J]. Cancer Res, 2006, 66(9):4558-4560.
- [25] Schlappack OK, Zimmermann A, Hill RP. Glucose starvation and acidosis: effect on experimental metastatic potential, DNA content and MTX resistance of murine tumour cells [J]. Br J Cancer, 1991, 64(4):663-670.
- [26] Tarabozetti G, D'Ascenzo S, Giusti I, et al. Bioavailability of VEGF in tumor-shed vesicles depends on vesicle burst induced by acidic pH [J]. Neoplasia, 2006, 8(2):96-103.
- [27] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease [J].

(下转第 417 页)