

炎症微环境与肿瘤关系的研究进展

Research progress on the relationship between inflammatory microenvironment and tumors

张昭¹ 阿合提别克²(通讯作者)

ZHANG Zhao¹ Ahiti Buick¹(corresponding author)

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830000; 2.新疆医科大学第二附属医院普外科 乌鲁木齐 830000)

General Surgery Department of the Second Clinical School of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000

摘要:近年来,我们对癌症的认识发生了根本性的变化。从过去认为癌症是一个基因突变性疾病,到现在认为是一个复杂的生态系统,其中涉及到广泛的非癌细胞及其内部相互作用。我们意识到基因改变是必然的,但对于癌症的发生和发展是有限的。在显微镜下观察到的肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)是一个高度结构化的生态系统,包含癌细胞被多种非癌细胞类型包围、共同嵌入、血管化的整体。TME 包括丰富多样的免疫细胞、癌症相关成纤维细胞(CAFs)、内皮细胞(EC)和其他因组织而异的细胞类型, TME 细胞及其分泌分子在癌症的发病机制中起关键作用,在以后的研究中,可能通过改变肿瘤微环境,限制肿瘤的发展和转移,成为新的治疗靶点。

关键词:肿瘤微环境; 研究进展

Abstract:In recent years, our understanding of cancer has undergone fundamental changes. From the past, cancer was considered a genetic mutation disease, to now it is considered a complex ecosystem involving a wide range of no cancer cells and their internal interactions. We realize that genetic changes are necessary, but their impact on the occurrence and development of cancer is limited. The tumor microenvironment (TME) observed under a microscope is a highly structured ecosystem that includes cancer cells surrounded by multiple non cancer cell types, co embedded, and vascularized as a whole. TME includes a rich variety of immune cells, cancer-related fibroblasts (CAF), endothelial cells (EC), and other cell types that vary depending on the tissue. TME cells and their secreted molecules play a crucial role in the pathogenesis of cancer. In future research, they may become new therapeutic targets by changing the tumor microenvironment, limiting tumor development and metastasis.

Keywords: Tumor microenvironment; Research progress

肿瘤是一种由细胞 DNA 突变、积累引起的疾病。有 5%–10% 的肿瘤可能归因于遗传缺陷, 90%–95% 的肿瘤可能与环境、生活方式有关。肿瘤中的非癌细胞, 如基质细胞和免疫细胞, 在肿瘤进展和治疗中发挥关键作用。在肿瘤的发现与治疗中, 人们的注意力往往集中在肿瘤细胞上, 忽略了肿瘤细胞周围的微环境对其的影响。肿瘤与其周围细胞之间的动态平衡和相互作用可能与肿瘤的发生、发展、转移密切相关。

炎症为肿瘤提供微环境(Tumor Microenvironment, TME), 包括所有非癌性宿主肿瘤中的细胞, 成纤维细胞、内皮细胞、神经元、脂肪细胞、适应性细胞和先天免疫细胞及其非细胞成分, 包括细胞外基质和可溶性产物, 如趋化因子、细胞因子、生长因子和细胞外囊泡等。通过对肿瘤微环境的认识, 一些炎症细胞、免疫细胞都可能参与肿瘤发展和转移, 若能明确其参与机制, 有望通过改变肿瘤微环境限制肿瘤的发生发展, 也可用来预测癌症患者的复发及预后。

TME 的组成和功能状态可以根据需要而变化, 即使是同一癌症。16–18 患者年龄、性别、生活方式、身体质量指数和微生物群均可以影响 TME。不同的器官有其独特的固有免疫和基质细胞类型, 以及炎症类型。很多因素都可以决定这些细胞的功能状态。例如功能不同的巨噬细胞群体在不同的器官中均有发现。

1 免疫细胞与肿瘤的关系

CD8⁺T 细胞是抗肿瘤免疫反应中强大的效应细胞。CD8⁺T 细胞可以通过与癌细胞的 T 细胞受体(TCR)结合, MHC 来特异性识别它们癌细胞表达的肽复合物。TCR 参与后, CD8⁺T 细胞通过颗粒酶和穿孔素介导的细胞凋亡或通过 FASL–FAS 破坏靶细胞介导的细胞死亡^[1,2]。在肿瘤中, 可以发现许多不同的 CD8⁺T 细胞状态。肿瘤内 CD8⁺T 细胞的功能失调或耗尽, 可能在释放针对癌症的 CD8⁺T 细胞反应。

CD4⁺辅助性 T 细胞影响多种其他免疫细胞; 特别是 CD8⁺T 细胞反应。在癌症中, CD4⁺T 细胞起着双重作用。

特别是 Th1 亚型 CD4⁺T 细胞通过提供抗肿瘤因子发挥抗肿瘤功能, 以及通过生产直接杀死癌症细胞干扰素 γ (IFN γ) 和 TNF- α ^[3]。另一方面, Th2 亚型分泌抗发挥促肿瘤功能的炎症介质。越来越多的证据表明 CD4⁺T 细胞可能在免疫检查点阻断 (ICB) 的疗效中发挥重要作用。

调节性 T 细胞 (Tregs) 是 CD4⁺T 细胞的高度免疫抑制亚群的守门人。Tregs 可细分为胸腺衍生和外周诱导的 Tregs^[4]。在癌症中, Tregs 通过不同的机制抑制抗肿瘤作用。鉴于 Tregs 在预防自身免疫中的关键作用, Treg 靶向癌症疗法正在研究中但面临巨大挑战。

B 淋巴细胞是体液免疫的关键介质。在癌症中, B 细胞可以发挥通过抗体依赖性细胞毒性和补体激活发挥抗肿瘤作用^[5]。B 细胞可以存在于肿瘤内第三淋巴结构 (TLSs) 中, 有助于通过抗原呈递激活 T 细胞。B 细胞还可以通过促进分泌抗炎和促血管生成的炎症和免疫抑制介质, 通过免疫复合物和补体激活。

NK 细胞是具有细胞毒性的先天性淋巴细胞。它们识别并杀死缺乏 MHC I 类表达。肿瘤内 NK 细胞水平可预测改善癌症患者的生存率。NK 细胞具有强大的抗癌能力; 然而, 进展期的肿瘤往往通过几种机制逃避 NK 细胞的清除, 如减少 NK 细胞毒性的受体和免疫抑制性骨髓细胞的动员 Tregs^[6]。因其具有抗癌能力, 可能通过与内源性 NK 细胞结合或通过 NK 基于细胞的细胞疗法用于肿瘤的治疗。

肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 是一种高度可塑的免疫细胞群体, 具有促肿瘤和抗肿瘤功能。TAM 来自卵黄囊来源的组织内巨噬细胞或骨髓来源的浸润巨噬细胞。此外, 多种 TAM 亚群在肿瘤中共存。促肿瘤性 TAMs 的功能包括促进血管生成、免疫抑制、转移形成, 和治疗耐药性, 而 TAM 也可以通过直接对抗进展期癌症细胞的吞噬作用或抗肿瘤免疫反应的激活^[7]。

2 炎症细胞与肿瘤的关系

中性粒细胞是血液中最丰富的免疫细胞。除了他们被招募到原发性肿瘤, 中性粒细胞经常积聚在血液和远处器官携带肿瘤的宿主。取决于来自 TME 的线索及其成熟状态, 中性粒细胞可以发挥抗肿瘤或促肿瘤的功能。它们的积累有助于免疫抑制和细胞外基质 (ECM) 重塑促进转移^[7, 8]。中性粒细胞的多样性和可塑性在癌症是一

个热点研究课题。一方面, 中性粒细胞参与机体防御, 有利于组织损伤后的组织再生和血管生成。另一方面, 中性粒细胞通过多种机制参与发病机制。首先, 募集到病变部位的中性粒细胞释放蛋白酶并产生大量活性氧 (ROS), 导致组织损伤, 使组织更容易感染病原体, 甚至发展为慢性炎症。

单核细胞在血液中循环, 迁移到分化的组织中转化为巨噬细胞和树突状细胞 (DC)。单核细胞存在几种亚型, 包括经典、非经典和中间单核细胞。最近的单细胞 RNA 测序研究证明了额外的单核细胞亚群。在癌症中, 单核细胞发挥促肿瘤和抗肿瘤功能。单核细胞可以产生抗肿瘤介质刺激自然杀伤 (NK) 细胞。然而, 在 TME 中, 他们促进免疫抑制、ECM 重塑、血管生成和癌症细胞内侵袭。此外, 它们分化为支持肿瘤的 TAM。

3 其他细胞与肿瘤的关系

嗜酸性粒细胞因其在过敏性疾病和寄生虫感染中的作用而闻名。近年来, 他们在 TME 中的功能变得越来越明显。通过释放细胞毒性分子, 嗜酸性粒细胞具有直接杀死肿瘤细胞的能力, 但嗜酸性粒细胞也可以调节肿瘤血管系统并调节 TME 的免疫组成^[9, 10]。因此, 它们可以具有促和抗肿瘤功能取决于它们接收的激活信号。此外, 还有嗜酸性粒细胞在促进免疫治疗反应中的作用越来越引起研究人员的兴趣。

肥大细胞是粒细胞, 通过快速介导宿主防御和维持体内平衡脱颗粒组胺、细胞因子和趋化因子。他们在过敏和自身免疫中发挥作用, 但它们也可以浸润肿瘤。肥大细胞同时发挥促和抗肿瘤活性取决于微环境刺激^[11]。他们可以直接对抗肿瘤细胞, 也可以调节其他免疫群体的募集和活性。

利用单细胞技术和多细胞技术, 对癌症演变的分析表明, 低级别的病变的特征是幼稚 T 细胞的流入, 表明免疫系统在肿瘤早期阶段发挥主要作用^[12]。然而, 随着病变进入进展期, 活化的 T 细胞和骨髓细胞的积聚, 以及参与免疫抑制的基因的上调。乳腺导管原位癌 (DCIS) 的免疫细胞较正常乳腺组织显示增加, 并且 DCIS 中 CD8⁺/CD4⁺比率降低^[13]。进展期 DCIS 对浸润性导管癌的侵袭通过抑制免疫环境为特征的活化的 CD8⁺T 细胞减少, PD-L1 和 CTLA4 增加表达, 调节性 T 细胞 (Tregs)

增加,多样性 T 细胞受体 (TCR) 在头部和颈部癌症较少。早期肿瘤疾病与相关淋巴结中的免疫细胞刺激中性粒细胞,中性粒细胞在肿瘤晚期转为免疫抑制性中性粒细胞。对患者标本的分析表明,随着肿瘤病变的进展,早期病变由适应免疫系统向免疫抑制的 TME 转变^[14]。

综上所述:目前,许多研究利用上述构成的复合炎症指标用于预测肿瘤患者的预后,例如中性粒细胞与淋巴细胞比值、纤维蛋白原、白蛋白、C 反应蛋白等。相关研究已证明肿瘤微环境中的炎症细胞、免疫细胞与癌症的 OS、PFS 等密切相关。由于目前对外周血中的细胞成分如何影响癌症预后的潜在机制仍不清楚,限制了我们对肿瘤微环境作用的深入研究。肿瘤微环境易受其他因素的影响,因此,需要更严谨的基础研究和更高质量的试验进一步研究。未来,如果能够通过改变肿瘤微环境最大限度地控制肿瘤的发展和转移,将有助于延长癌症患者的预后、生存时间,甚至指导临床靶向用药。

参考文献

- [1]Philip M, Schietinger A. CD8(+) T cell differentiation and dysfunction in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 209–23.
- [2]van der Leun A M, Thommen D S, Schumacher T N. CD8(+) T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 218–32.
- [3]Borst J, Ahrends T, Babala N, et al. CD4(+) T cell help in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10): 635–47.
- [4]Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression – implications for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356–71.
- [5]Laumont C M, Banville A C, Gilardi M, et al. Tumour-infiltrating B cells: immunological mechanisms, clinical impact and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 414–30.
- [6]Chan I S, Ewald A J. The changing role of natural killer cells in cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(6).
- [7]Guc E, Pollard J W. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade [J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 885–902.
- [8]Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485–503.
- [9]Blomberg O S, Spagnuolo L, Garner H, et al. IL-5-producing CD4(+) T cells and eosinophils cooperate to enhance response to immune checkpoint blockade in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(1): 106–23 e10.
- [10]Grisaru-Tal S, Rothenberg M E, Munitz A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(9): 1309–16.
- [11]Majorini M T, Colombo M P, Lecis D. Few, but Efficient: The Role of Mast Cells in Breast Cancer and Other Solid Tumors [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(8): 1439–47.
- [12]Rozenblatt-Rosen O, Regev A, Oberdoerffer P, et al. The Human Tumor Atlas Network: Charting Tumor Transitions across Space and Time at Single-Cell Resolution [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 236–49.
- [13]Mascaux C, Angelova M, Vasaturo A, et al. Immune evasion before tumour invasion in early lung squamous carcinogenesis [J]. *Nature*, 2019, 571(7766): 570–+.
- [14]Pylaeva E, Korschunow G, Spyra I, et al. During early stages of cancer, neutrophils initiate anti-tumor immune responses in tumor-draining lymph nodes [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(7): 111171.

通讯作者:阿合提别克、男、1964年、普外科主任医师、硕士、研究方向:消化道疾病, Email: ahet050@sina.com