

· 综 述 ·

炎症信号网络及其关键分子事件在胃癌进化发育中的作用

蔡 慧¹, 丁一波¹, 马立业², 杜 琰³, 曹广文¹

[摘要] 胃癌在全世界范围的发病率居男性第四位和女性第五位,且大部分新病例发生在东南亚国家,为重要公共卫生问题。尽管外科手术为主的综合治疗是目前胃癌治疗有效手段,但不同国家术后 5 年生存率差异性很大。胃癌的发生、发展及转移是一个复杂的生物学过程,受到遗传、环境、饮食等多种因素的影响,体现了“变异-选择-适应”的进化过程。胃癌术后复发和转移是患者死亡的主要原因,其分子机制尚不明确,但这一过程可能与胃癌发生的机制相似,通常由宿主免疫系统失衡,炎症相关信号网络在癌旁组织中激活引起。胃癌的炎症相关恶性转化大多是由病原体感染驱动的,是多种细胞、基因、非编码 RNA 等共同参与的生物学过程。以免疫调控的炎症网络为切入点,运用系统生物学方法,结合流行病学队列研究,从胃癌预后相关高通量基因标志谱中挖掘、整合和评价关键分子事件,开发有效性更高的预测预后标志群,同时结合临床及病理学信息进行预测,对于加快胃癌的个体化治疗、改善病人预后具有重要意义。

[关键词] 胃癌;炎症;关键分子;进化

[中图分类号] R735.2;R735.3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.03.021

目前,在全世界范围内胃癌的发病率居男性第四位和女性第五位。尽管目前在全球范围内胃癌的发病率呈逐年下降趋势,但每年仍有超过 100 万例新诊断病例,其中约 70% 的胃癌新发病例发生在中国、日本等东南亚国家^[1]。以外科手术为主的综合治疗是目前胃癌治疗最有效的手段,但是有一部分病人在切除原位癌之后仍会复发或转移。欧美与东亚尤其是日本的胃癌术后 5 年生存率差异性很大。据统计,美国胃癌病人的 5 年生存率约为 26%,欧洲病人的 5 年生存率在 30% 左右^[2];若能早期诊断,5 年生存率能达到 63%。在日本,由于早期诊断如内镜尤其是超声胃镜早期筛查的普及,治疗服务开展较好,胃癌的 5 年生存率接近 60%^[3]。我国是胃癌高发区,尽管近年来发病率和死亡率均有降低,但由于我国人口的基数大、人口尤其是老龄化人口的持续增加,胃癌仍旧是我国的重大公共卫生问题^[4]。胃癌居我国全部恶性肿瘤发病率和死亡率的第二位,每年新发胃癌患者 67 万,是世界水平的 2 倍多^[4]。目前我国胃癌发病率呈年轻化趋势,青年人胃癌的恶性程度更高,预后更差。

1 炎症相关因素影响胃癌的进化发育

胃癌的发生发展是一个复杂的生物学过程,在不同人群中的研究显示,环境因素如幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染、EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 感染等,遗传因素如基因突变、表观遗传修饰、家族遗传等都可引起宿主持续性炎症反应,从而影响胃癌预后^[5-7],且胃癌患者预后差异较大。临床常用的 TNM 分期系统 (T:肿瘤大小及局部浸润范围, N:淋巴结受累情况, M:远处转移) 无法准确预测胃癌的复发和转移。胃癌术后复发和转移是大多数胃癌患者死亡的根本原因,但目前尚无确切技术方法及有效标志物预测胃癌患者的不良预后,而且胃癌复发转移相关分子机制也不明确。在胃癌转移相关研究领域,虽然诸多分子标志物如 *HER2*、*HER3*、*uPAR*、*CA IX*、*maspin*、*PRKCA*、*mucin*、*Tensin4*、*TROP2*、*osteopontin*、*SLPI*、*PRL-3* 和 *Mac-2BP* 等在患者预后方面的潜能已被研究, *TIP30*、*PCDH10*、*MAL*、*ZIP kinase* 和 *CACNA2D3* 等基因的启动子或第一外显子甲基化已经证明与胃癌患者的预后相关^[8],但利用单个分子来预测胃癌的转移及预后是不可靠的,临床应用中尚没有预测胃癌复发转移的生物标志物。有效联合多种分子遗传标志,同时结合病理学信息来预测和诊断胃癌转移及预后将更加高效。因此,探索胃癌复发转移过程中的关键信号网络调控机制及关键分子标志群变化规律,有助于准确评估可能发生复发转移的胃癌患者,对临床开展胃癌患者的个体化治疗、提高生存

基金项目: 国家 973 计划资助项目 (2015CB554003)

作者单位: 1. 200433 上海,第二军医大学流行病学教研室; 2. 200433 上海,第二军医大学附属长海医院普外科; 3. 200011 上海,复旦大学附属妇产科医院

通讯作者: 杜 琰, E-mail: sophiedu_61@163.com

引用格式: 蔡 慧, 丁一波, 马立业, 等. 炎症信号网络及其关键分子事件在胃癌进化发育中的作用 [J]. 东南国防医药, 2016, 18(3): 290-293.

率、改善预后具有重要科学意义。

2 非可控性炎症在胃癌进化过程中的作用

在癌症发生发展过程中,存在“变异-选择-适应”的进化过程。胃癌是炎症相关肿瘤,非可控性炎症在胃癌的恶性转化中扮演了重要角色。非可控性炎症,即持续低强度的病原体感染以及各种组织损伤等刺激,使靶组织处于长期或过度反应时,炎症无法从抗感染、组织损伤模式下转变成为平衡稳定的状态,导致炎症反应的持续进行^[9]。肿瘤恶性转化相关的炎症通常是由外界病原体感染驱动的,在由病原体与宿主的相互作用等组成的肿瘤微环境中,关键信号网络处于动态平衡中。如出现影响关键信号网络的体细胞变异^[9]、基因表达及翻译后修饰改变、非编码 RNA 调控改变等,造成持续性炎症反应,就有可能促进肿瘤的恶性进展,导致患者不良预后。而规律性服用非甾体抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs),可显著降低胃癌的发病风险^[10]。宿主慢性炎症相关因素包括系统炎症反应和局部炎症反应(如肿瘤中浸润着的各种免疫细胞及其亚群)均可预测胃癌预后。目前研究涉及的范围较广但往往局限于单个或几个分子,包括肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor infiltrating macrophage, TIM)、转录因子(transcription factors)、细胞因子(cytokines)、趋化因子(chemokines)、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)家族等,这些研究较多集中于亚洲人群^[11]。

实施根治性手术的胃癌患者的复发通常为晚期复发,或者可以理解为“肿瘤再生”,这一过程与胃癌发生的机制相似,通常由宿主免疫系统失衡,炎症相关信号网络在癌旁组织中激活,为残胃炎炎症恶性转化提供重要的“滋生土壤”作用。已有研究^[12]证实 HP 感染所造成的慢性炎症为胃癌的发生提供了滋生土壤,驱动了“胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠化生-组织坏死增生-胃癌”这一动态过程,同时也为术后胃癌患者提供肿瘤再生的微环境,并与胃癌的复发转移密切相关^[13]。

3 免疫系统相关的重要信号途径通过促进炎症影响胃癌进化过程

有研究报道认为宿主免疫系统在炎症相关肿瘤的发生发展过程中扮演了重要的角色^[14]。在正常情况下 CD8⁺T 在肿瘤细胞中发挥着抑制肿瘤生长的作用,且队列研究也证明 CD8⁺T 细胞应答特征

性的组织病理学及遗传学特征,并为炎症相关肿瘤的预后预测提供重要信息。感染和炎症因子可以活化肿瘤细胞中的 NF- κ B 及 STAT3 信号途径,进而促进肿瘤生长和细胞增殖^[11]。已有报道称 HP 感染后,其细胞毒素相关抗原 A(cytotoxin-associated antigen A, CagA)可活化 STAT3 信号途径并直接作用使再生性胰岛衍生素 3- γ (Regenerating islet-derived, REG3 γ)表达量升高,进而使得 HP 操控宿主免疫反应,实现免疫逃逸,进一步维持持续性炎症状态^[15],STAT3 的持续激活预示着胃癌患者的不良预后^[16]。S1PR2、LPAR2、SSTR1、TP53、GPR78、RETARIDA1、FAT4、MAP2K4、AMPK α 2、CDH1 等突变与胃癌预后、治疗效果显著相关,并表现出一定的人群特征^[17-18]。此外,宿主的遗传易感性也与胃癌的预后相关,一些与炎症相关的基因,如 TNF- α 、IL-1 α 、TLR9 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)能够通过影响基因表达和(或)功能而影响胃癌的预后。

国内外研究^[19]表明,胃癌早期复发转移往往伴随着特定促癌基因突变后高表达、抑癌基因突变后低表达以及其他的体细胞变异引起的调控细胞增殖、侵袭和血管生成等相关功能的信号途径失衡等,如凋亡诱导基因 TRADD 在胃癌复发病例中表达量显著下降;而调控细胞增殖和分化的 c-erbB-2 在胃癌中的高表达与不良预后显著相关。本课题组前期发现与胃癌转移密切相关的转录因子 NR4A2^[8]。NR4A2 在调控慢性炎症中细胞因子的分泌方面具有重要的作用,研究显示选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂通过阻断 NR4A2 与 Wnt/ β -catenin 信号通路,下调骨桥蛋白(osteopontin, OPN)从而降低了 OPN 在肿瘤进展和肿瘤血管生成中的促进作用^[20]。此外,有研究证实一些微小核糖核酸(miRNAs)的表达异常也可影响肿瘤的炎症微环境,进而影响肿瘤的发生、发展及预后,如 miR-21 在胃癌及 HP 感染的胃癌患者中均呈现高表达状态^[21]。针对胃癌相关的 miRNAs 标志群的研究指出,miR-125b、miR-199a 和 miR-100 与胃癌的进展密切相关,而 let-7g 和 miR-433 在胃癌中的低表达以及 miR-214 的高表达预示胃癌患者的不良预后^[22]。

总之,上述现象提示与炎症相关的关键信号途径网络的动态调控与胃癌的恶性进展密切相关,而体细胞变异、基因表达失调、翻译后修饰改变及非编码 RNAs 等都是影响这些关键信号途径网路动态平衡的重要分子事件。因此,胃癌术后复发转移与炎症相关的信号网络失衡导致的持续性炎症相关,

从免疫系统参与的炎症调控网络入手,有望发现胃癌恶性进展过程中的关键信号途径网络及相关分子标志群,以及决定该网络平衡的重要分子事件,从而进行有效的胃癌术后预测并探索生物治疗靶标。

4 关键炎症相关分子可作为胃癌预后诊断的生物学标志

目前发现一些具有潜在价值的生物学标志,如 NF- κ B 信号途径在包括胃癌在内的多个炎症相关肿瘤中活化^[23],NF- κ B 可被 HP 激活,且在原发性胃癌中持续活化。因此,NF- κ B 的激活主要与胃癌的发生及晚期复发(肿瘤再生)所导致的不良预后有关。研究发现,关键炎症分子如 E-Cadherin、MMP-7、MMP-9 的表达与胃癌患者的预后密切相关,这些分子能促进癌细胞对附近组织的浸润,并上调肿瘤血管化的损害程度^[24-25]。非甾体抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)对胃癌的影响是通过 COX-2 介导的依赖性和非依赖性致癌和抑癌通路实现的。规律性服用 NSAIDs 如阿司匹林,可明显降低非贲门部胃癌的发病风险^[26-29]。COX-2 相关的信号通路在胃癌的发生发展中起着重要作用,选择性 COX-2 抑制剂对进展期的胃癌有抑制作用^[30]。此外,COX-2 在胃癌患者中的表达量升高与其术后生存期降低相关^[31]。我们近期通过研究发现 NR4A2 的高表达增加了胃癌细胞的化疗抵抗,并与术后接受化疗患者的不良预后密切相关^[32]。此外 PGE2 可在胃癌细胞中诱导 NR4A2 表达,且诱导作用可被 PKA 通路抑制剂 H-89 所阻断,而诱导后细胞的化疗抵抗作用同样会增强^[32]。上述研究对于深入探讨胃癌恶性进展的分子机制具有很好的启示作用,但目前研究发现的往往是单个或有限的几个基因、蛋白或是 miRNAs 等。然而单个分子标志物的预测价值非常有限,普遍存在敏感性差和特异性低的问题,不仅极大的限制了临床应用,而且难免造成巨大的卫生资源与实验数据的浪费。

随着组织学技术的发展,一批与肝细胞癌、大肠癌等肿瘤预测预后相关的基因标志群(signatures)相继被发现。但前期研究获得与预后预测相关的基因标志群中的共性基因往往较少,基因标志群重复性很差^[33]。我们近期研究发现,在已报道的 16 个与大肠癌预后相关的标志群中仅有 3 个能在验证队列中准确预测预后。而关于胃癌预后预测基因标志群的研究还十分薄弱。尤其目前

相关基因标志群的研究仅有 10 项左右,且这些研究所含的样本量相对较少、代表性不强、且大部分都是在亚洲人群中进行,胃癌预后相关的基因标志群对同一表型的预测能力仍存在很多不确定性,故哪些生物标志群有更好的应用价值等问题尚需进一步探讨。系统生物学是应对这一情况行之有效的,生物信息学能够整合多种不同来源的全基因组范围的高通量信息,构建分子间相互作用网络,确定功能亚网络和节点分子。

5 研究展望

胃癌的发生发展是多种因素互相作用的结果,除环境、遗传、饮食因素外,宿主免疫系统失衡所致的非可控性炎症状态为胃癌的恶性进展提供了有利条件。胃癌的炎症相关恶性转化大多是由病原体感染驱动的,是多种细胞、基因、非编码 RNAs 等共同参与的生物学过程。以免疫调控的炎症网络为切入点,结合新一代组学技术及系统生物学技术,发现胃癌恶性进化过程中的关键信号途径网络及相关分子标志群;结合体外功能性的干预技术及多种临床标本检测技术,明确决定该网络动态平衡的关键分子事件,包括体细胞突变、基因表达改变、基因表达修饰变化以及非编码 RNAs 的变化等,对于研究胃癌的发生和发展机制、预测胃癌患者不良预后、发掘新的临床干预靶点具有重要价值。运用系统生物学方法,结合流行病学队列研究,设计一整套全新的生物信息学整合分析策略,从肿瘤炎症分子网络调控领域发现胃癌预后预测标志群,并挖掘核心分子作用网络,开发能有效区分胃癌术后存活 2 年以内和 5 年以上的分子标志群,同时结合临床及病理学信息包括病理分期、组织学类型等进行预测,对于加快胃癌的个体化治疗、改善患者预后具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(11): 1157-1158.
- [3] Cunningham D, Chua YJ. East meets west in the treatment of gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(18): 1863-1865.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] Li WQ, Pan KF, Zhang Y, et al. RUNX3 methylation and expression associated with advanced precancerous gastric lesions in a Chinese population[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(3): 406-410.
- [6] Wang K, Kan J, Yuen ST, et al. Exome sequencing identifies fre-

- quent mutation of ARID1A in molecular subtypes of gastric cancer [J]. Nat genet, 2011, 43(12):1219-1223.
- [7] Zeng HM, Pan KF, Zhang Y, et al. Genetic variants of toll-like receptor 2 and 5, helicobacter pylori infection, and risk of gastric cancer and its precursors in a chinese population[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(12):2594-2602.
- [8] Chang W, Ma L, Lin L, et al. Identification of novel hub genes associated with liver metastasis of gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2009, 125(12):2844-2853.
- [9] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6):871-882.
- [10] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9759):31-41.
- [11] Chang W, Du Y, Zhao X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(16):4578-4588.
- [12] Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation[J]. Digestion, 2012, 85(2):126-130.
- [13] Ferrone C, Dranoff G. Dual roles for immunity in gastrointestinal cancers[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(26):4045-4051.
- [14] de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(1):24-37.
- [15] Lee KS, Kalantzis A, Jackson CB, et al. Helicobacter pylori CagA triggers expression of the bactericidal lectin REG3 γ via gastric STAT3 activation[J]. PLoS One, 2012, 7(2):e30786.
- [16] Xiong H, Du W, Wang JL, et al. Constitutive activation of STAT3 is predictive of poor prognosis in human gastric cancer[J]. J Mol Med, 2012, 90(9):1037-1046.
- [17] Liang H, Kim YH. Identifying molecular drivers of gastric cancer through next-generation sequencing[J]. Cancer Lett, 2013, 340(2):241-246.
- [18] Corso G, Carvalho J, Marrelli D, et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7):868-875.
- [19] Li WQ, Zhang L, Ma JL, et al. Association between genetic polymorphisms of DNA base excision repair genes and evolution of precancerous gastric lesions in a Chinese population[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(3):500-505.
- [20] Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions[J]. Gut, 2012, 61(6):812-818.
- [21] Shiotani A, Murao T, Kimura Y, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 109(9):2323-2330.
- [22] Ueda T, Volinia S, Okumura H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2):136-146.
- [23] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092):431-436.
- [24] 赵海滨, 张伟杰, 周志华, 等. MMP-7、MMP-9、VEGF-C、VEGF-D 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 东南国防医药, 2010, 12(3):197-199.
- [25] 徐桂芳, 张建东, 赵海滨, 等. E-钙粘蛋白和 MMP-9 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 东南国防医药, 2010, 12(4):308-311, 321.
- [26] Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):2952-2957.
- [27] Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2009, 100(3):551-557.
- [28] Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer[J]. Gastroenterology, 2011, 140(6):1807-1816.
- [29] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9759):31-41.
- [30] Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions[J]. Gut, 2012, 61(6):812-818.
- [31] Thiel A, Mrena J, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2011, 30(3-4):387-395.
- [32] Han Y, Cai H, Ma L, et al. Expression of orphan nuclear receptor NR4A2 in gastric cancer cells confers chemoresistance and predicts an unfavorable postoperative survival of gastric cancer patients with chemotherapy[J]. Cancer, 2013, 119(19):3436-3445.
- [33] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5):1501-1512.

(收稿日期:2016-01-13;修回日期:2016-03-14)

(本文编辑:张仲书)