

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.040

肝癌细胞与巨噬细胞的正反馈环关系:肝癌系统治疗新思路*

向阳林¹,胡杰俊²综述,游 逾¹,龚建平^{1△}审校

1. 重庆市两江新区第二人民医院外科,重庆 401123;2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科,重庆 400010

关键词:肝癌; 巨噬细胞; 肿瘤微环境

中图分类号:R602

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0996-04

肝癌是最常见的六大肿瘤之一,在致死性肿瘤中,肝癌的病死率位居世界第 3 位,且每年有 60 万人因肝癌而死亡^[1-2]。在我国,导致肝癌发生的主要原因是乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)的感染,慢性酒精性肝炎等^[3-4]。由于慢性炎症导致了不可逆转的肝组织损伤,并最终导致了肝癌的发生^[5]。早期肝癌患者可以采取手术切除、肝移植、局部物理治疗等治疗方法,而对于晚期肝癌患者和术后复发的患者来说,系统治疗只能使有限的患者受益^[6],术后 5 年复发率高达 70%^[7]。因此,探索新的治疗方法使更多进展期肝癌患者和术后复发患者获益具有重要的意义。

巨噬细胞是构成肿瘤基质中白细胞浸润的主要成分。这些细胞几乎完全来自循环中的单核细胞,并且响应于环境信号^[8]。正常情况下,基质参与维持组织稳态,然而,当细胞开始癌变时,其周围的基质会以支持癌症发展的方式发生变化^[9]。巨噬细胞是自身免疫防御中的关键参与者,并且被认为构成肿瘤微环境^[10]。巨噬细胞被肿瘤细胞来源的细胞因子或者表面受体等吸引,激活和极化,分化成肿瘤相关巨噬细胞,从而促进肿瘤的生长、转移和血管的生成^[11-12]。这在肿瘤细胞与巨噬细胞之间形成了一个复杂的正反馈环,共同促进肿瘤的发生、发展。

因此,通过干预这条肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤细胞之间的正反馈环,可以调节肿瘤的生长、侵犯、转移,为肝癌的系统治疗提供新的思路。

1 肝癌细胞对巨噬细胞的趋化作用

有研究证实,肝癌细胞对肿瘤相关巨噬细胞具有非常活跃的招募功能,并且能使 M1 细胞向 M2 细胞转换^[13]。有病理结果研究显示,肿瘤相关巨噬细胞的密度越高,患者的预后越差^[14-15]。

趋化因子 CCL2 是参与肝脏发病过程的多功能因子,主要由肝星状细胞、肝细胞和库普弗细胞分泌。CCR2 是唯一已知的 CCL2 受体,在肝脏内的单核细胞和巨噬细胞上表达^[16]。HOOTH 等^[17]发现 CCL2 在肝癌细胞中高表达,并且高表达的 CCL2 可作为肝

癌患者的独立预后因素,同时,通过小鼠肝癌模型证实,给予小鼠 CCR2 的拮抗剂 RDC018 来阻断 CCL2/CCR2 轴,与给予小鼠安慰剂和抗癌药物索拉非尼相比,能明显抑制肿瘤的生长;在机制研究中发现,CCL2/CCR2 轴的治疗性阻断能抑制炎症单核细胞的募集,以及肿瘤相关巨噬细胞的浸润和 M2 细胞的极化。SHOJAE 等^[18]的研究证明,Yes 相关蛋白(YAP)在肝癌细胞株中高表达,通过增强肿瘤细胞白细胞介素(IL)-6 的表达和分泌,然后作用于肿瘤相关巨噬细胞的 STAT3 信号通路,使 STAT3 磷酸化,从而增强肿瘤细胞对肿瘤相关巨噬细胞的趋化能力,大量的巨噬细胞募集在肝癌细胞周围发挥其促瘤作用。该作者发现,采用 YAP 抑制剂他汀类药物能够阻断这种机制;此外,作者还做了预后分析,低表达 IL-6、YAP 的肝癌患者预后明显好于高表达 IL-6、YAP 的肝癌患者。已有研究表明,阻断 IL-6 信号传导是一种有潜力的治疗策略,可以阻止炎症相关性疾病中巨噬细胞的聚积^[19]。这些结果提示,对于那些术后病理活检显示肿瘤周围有大量巨噬细胞浸润的肝癌患者,可以采用 IL-6 抑制剂辅助治疗。CHEN 等^[20]通过二乙基亚硝胺诱导产生肝癌起始癌细胞,他们发现肿瘤起始细胞(TICs)中 YAP 的表达明显升高,YAP 作为转录共激活因子,增强细胞因子 CCL2 和 Csf1 的表达。CCL2 作用于 TICs 相关巨噬细胞(TICAMs)上的 CCL2 受体募集肿瘤相关巨噬细胞。TICAMs 在肿瘤微环境中通过抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞 P53 依赖的免疫清除作用,而使 TICs 发生免疫逃逸,不被免疫系统清除。TICAMs 对 TICs 起到了重要的保护作用,TICs 继续向肝癌细胞的方向发展,从而促进了肝癌的发生。

在趋化因子和生长因子的作用下,来自骨髓的外周血单核细胞在肿瘤细胞周围聚集并分化为肿瘤相关巨噬细胞^[21]。肿瘤相关巨噬细胞通过分泌各种因子,形成了一个致瘤微环境,促进实体肿瘤的发生、增殖、转移等^[22]。肿瘤相关巨噬细胞的聚集无论是在肝癌的发生阶段,还是进展阶段都起着非常重要的作

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81702357)。

△ 通信作者,E-mail:gongjianping11@126.com。

用。它的募集机制值得进行深入研究,这为肝癌患者的药物靶向治疗提供了可靠的依据。

2 肝癌细胞促进 M2 型巨噬细胞的极化

巨噬细胞是一种高度可塑的细胞,可以被极化以获得一系列功能性表型。为了应对微环境中的刺激,巨噬细胞可以在表型上极化为两个主要细胞群:M1 型巨噬细胞主要表现为杀伤肿瘤,促进炎症反应的活性;而 M2 型巨噬细胞主要表现为抗炎症,促进肿瘤的活性^[23]。而肿瘤周围的肿瘤相关巨噬细胞往往表现为 M2 型^[24]。

B7-H3(CD276)作为抑制免疫功能的共刺激分子与许多肿瘤的发生、发展有关^[25]。在 TSAI 等^[26]研究中发现,肝癌组织中 B7-H3 的表达明显增高,高表达 B7-H3 的患者总体生存时间明显更短。而造成这一结果的主要原因是肿瘤细胞高表达 B7-H3,通过 B7-H3/STAT3 这一信号通路促进了巨噬细胞向 M2 型细胞的转换,这使得肿瘤细胞发生了免疫逃逸。在 LI 等^[27]研究中证明,肝癌细胞来源的外泌体中含有大量的长链非编码 RNA(LncRNA) TUC339,这种 LncRNA 能被肝癌细胞周围的巨噬细胞摄取。LncRNA TUC339 在巨噬细胞中不仅能降低促炎因子、共刺激因子的表达,而且能促进 M2 型巨噬细胞的极化从而达到促进肿瘤细胞增殖的目的。WANG 等^[28]发现间充质样肝癌细胞分泌大量的结缔组织生长因子(CTGF)可致外周血单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化。相反,来自 M2 型巨噬细胞的趋化因子 18 配体(CCL18)促进肝癌的发展。总之,CTGF 和 CCL18 在肝癌的发生、发展的过程中形成了一个正反馈环。YANG 等^[29]研究发现,肝癌细胞分泌的 Wnt 配体以旁分泌的方式激活巨噬细胞中的经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,Wnt/ β -catenin 信号通路作用于下游的 c-Myc 分子引起 M2 型巨噬细胞的极化,从而导致肿瘤生长、迁移和转移。

以上研究表明,肿瘤细胞都能以某种方式促进 M2 型巨噬细胞的极化,从而促进肿瘤的发生、发展,如果能阻断这些机制或者将 M2 型巨噬细胞转化成 M1 型巨噬细胞,可能为肝癌的免疫治疗提供新的方法。

3 巨噬细胞促进肝癌的发生、发展

有研究证明,在肿瘤细胞的背景下,肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞通常促进癌细胞增殖、免疫抑制和血管生成,以支持肿瘤的生长和转移^[30]。BAR-TNECK 等^[31]研究发现,人 CCR2 阳性的肿瘤相关巨噬细胞在高度血管化的肝癌组织边界累积并表达炎症标志物 S100A9,而 CD163 阳性免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞肝癌中心聚集,在纤维化-癌症小鼠模型中,CCR2 阳性的肿瘤相关巨噬细胞明显表现出促炎和血管生成活性;在纤维化-肝细胞肝癌模型中使用趋化因子 CCL2 拮抗剂抑制 CCR2 阳性的肿瘤

相关巨噬细胞浸润,这显著减少了致病性血管的形成和肝的血容量,同时减小了肿瘤组织的体积。肿瘤细胞的上皮-间质转化可以使肿瘤细胞间的黏附力减小,从而促进肿瘤细胞的浸润转移能力^[32]。JORSAL 等^[33]通过共培养 M2 型巨噬细胞和肝癌细胞株发现,M2 型巨噬细胞可以提高肝癌细胞株 Toll 样受体 4(TLR4)的表达。高表达的 TLR4 可以促进 STAT3 的磷酸化激活,从而促进肝癌细胞株的上皮-间质转化,使得肝癌细胞株的迁移、侵袭能力增强,以增加肝癌细胞的恶性程度。LIU 等^[34]研究发现,HBV 感染的肝细胞通过释放 HBV 蛋白可以提高巨噬细胞 IL-23 的表达,IL-23 通过自分泌的方式诱导巨噬细胞表面 IL-23R 的高表达,IL-23R 通过 JAK-STAT3 信号通路诱导巨噬细胞产生大量的血管表皮生长因子以促进间质中血管的生长,大量的血管生成可以支持肿瘤细胞快速的增殖、转移。

以上研究结果均表明,在促进肿瘤增殖、侵袭和转移方面,巨噬细胞(主要是 M2 型巨噬细胞)都发挥着巨大的作用。通过化学药物阻断这些机制,会为未来肿瘤治疗研究提供新的方向。

4 小 结

本文通过检索近几年相关文献,对肝癌细胞与巨噬细胞相互作用进行了简要综述,总结出“肝癌细胞与巨噬细胞间正反馈环”这一重要概念。肝癌细胞或肝癌起始细胞发出信号吸引外周血中的单核细胞围绕自身进行聚集,此时单核细胞就转变为肿瘤相关巨噬细胞。肝癌细胞通过各种机制诱导肿瘤相关巨噬细胞向着促瘤的 M2 型巨噬细胞极化。被诱导了的巨噬细胞又通过分泌细胞因子或者表面分子相互作用等机制促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。这在肝肿瘤细胞与巨噬细胞之间形成了一个正反馈环,共同促进肿瘤的发生、生长和转移。早期肝癌的患者首选的治疗方式仍然是手术切除,但是术后 5 年复发率较高。对于晚期肝癌患者及术后复发的患者,当采取术后辅助治疗以防止复发时,可通过药物来阻断这条肝癌细胞与巨噬细胞之间的正反馈环,可能使失去手术机会或者术后复发的患者从中受益。

参考文献

- [1] DUTTA R, MAHATO R I. Recent advances in hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 173:106-117.
- [2] SORKIN D H, RIZZO S, BIEGLER K, et al. Novel Health Information Technology to Aid Provider Recognition and Treatment of Major Depressive Disorder and Posttraumatic Stress Disorder in Primary Care[J]. *Med Care*, 2019, 57(S6):S190-S196.
- [3] GHASEMI F, ROSTAMI S, MESHKAT Z. Progress in the development of vaccines for hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42):11984-12002.

- [4] MODY K, ABOU-ALFA G K. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma in an Evolving Landscape[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(2): 3-7.
- [5] DEGROOTE H, VAN DIERENDONCK A, GEERTS A, et al. Preclinical and Clinical Therapeutic Strategies Affecting Tumor-Associated Macrophages in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7819520.
- [6] YARCHOAN M, XING D, LUAN L, et al. Characterization of the Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7333-7339.
- [7] TRUMBO T A, MAURER M C. Thrombin hydrolysis of V29F and V34L mutants of factor X III (28-41) reveals roles of the P(9) and P(4) positions in factor X III activation[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(8): 2859-2868.
- [8] MUKAIDA N, NOSAKA T, NAKAMOTO Y, et al. Lung Macrophages; Multifunctional Regulator Cells for Metastatic Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): E116.
- [9] KHORRAMIZADEH M, SABERI A, Tahmasebi-Birgani M, et al. Impact of Prolonged Fraction Delivery Time Modelling Stereotactic Body Radiation Therapy with High Dose Hypofractionation on the Killing of Cultured ACHN Renal Cell Carcinoma Cell Line[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2017, 7(3): 205-216.
- [10] DU Y, PAN Q, LI J, et al. Synthesis, structure, and photoluminescence property of a new layered zirconium phosphate $\text{[Co(dien)}_2\text{][Zr}_4\text{H}_8\text{P}_5\text{O}_{26}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [J]. *Inorg Chem*, 2007, 46(15): 5847-5851.
- [11] FRANKLIN R A, LI M O. Ontogeny of Tumor-associated Macrophages and Its Implication in Cancer Regulation [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(1): 20-34.
- [12] MANTOVANI A, ALLAVENA P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 435-445.
- [13] TSUBOI T. Can Kampo and Dietary Supplement Address Unmet Need? -A Commentary on Tatsumi et al. and Hoffmann et al. [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2019, 52(6): 280-281.
- [14] DALEY W. Important Considerations When Determining the Cost-effectiveness of Viscosupplements in the Treatment of Knee Osteoarthritis; Letter to the Editor regarding Rosen, J., Sancheti, P., Fierlinger, A. et al. *Adv Ther* (2016) 33:998, doi:10.1007/s12325-016-0331-8 [J]. *Adv Ther*, 2017, 33(12): 2269-2272.
- [15] ZHANG S, CHE D, YANG F, et al. Tumor-associated macrophages promote tumor metastasis via the TGF- β /SOX9 axis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99801-99815.
- [16] ZHANG H, CAO G, KOU C, et al. CCL2/CCR2 axis induces hepatocellular carcinoma invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through activation of the Hedgehog pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 21-30.
- [17] HOOTH M J, NYSKA A, FOMBY L M, et al. Repeated dose toxicity and relative potency of 1, 2, 3, 4, 6, 7-hexachloronaphthalene (PCN 66) 1, 2, 3, 5, 6, 7-hexachloronaphthalene (PCN 67) compared to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) for induction of CYP1A1, CYP1A2 and thymic atrophy in female Harlan Sprague-Dawley rats[J]. *Toxicology*, 2012, 301(1/3): 85-93.
- [18] SHOJAEI S, SINGH I, SOLSKY I, et al. Malignant Pleural Effusion at Presentation in Patients with Small-Cell Lung Cancer[J]. *Respiration*, 2019, 98(3): 198-202.
- [19] KRAAKMAN M J, KAMMOUN H L, ALLEN T L, et al. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(3): 403-416.
- [20] CHEN C, STEPHENSON M C, PETERS A, et al. 31 P magnetization transfer magnetic resonance spectroscopy: Assessing the activation induced change in cerebral ATP metabolic rates at 3 T [J]. *Magn Reson Med*, 2018, 79(1): 22-30.
- [21] KOMISAREK O, BARTKOWSKA P, MATTHEWS-BRZOZOWSKA T, Li-hong P, Shi-jie T, Qin L. Intense pulsed light and laser treatment regimen improves scar evolution after cleft lip repair surgery. *J Cosmet Dermatol*. 2018;1-4. <https://doi.org/10.1111/jocd.12684> [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(6): 2050.
- [22] OSKAR K, PATRYCJA B, MATTEWS-BRZOZOWSKA T, Li-hong P, Shi-jie T, Qin L. Intense pulsed light and laser treatment regimen improves scar evolution after cleft lip repair surgery[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(5): 752-755.
- [23] LI L, SUN P, ZHANG C, et al. MiR-98 modulates macrophage polarization and suppresses the effects of tumor-associated macrophages on promoting invasion and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 95.
- [24] SARADNA A, DO D C, KUMAR S, et al. Macrophage polarization and allergic asthma [J]. *Transl Res*, 2018, 191: 1-14.
- [25] XU F H, YI J Z, WANG F F, et al. Involvement of soluble B7-H3 in combination with the serum inflammatory cytokines interleukin-17, -8 and -6 in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8138-8143.
- [26] TSAI W H, WU C H, YU H J, et al. L-Theanine inhibits proinflammatory PKC/ERK/ICAM-1/IL-33 signaling, apoptosis, and autophagy formation in substance P-induced hyperactive bladder in rats[J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(2): 297-307.
- [27] LI X, LEI Y, WU M, et al. Regulation of Macrophage Activation and Polarization by HCC-Derived Exosomal lncRNA TUC339[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E2958.
- [28] WANG T T, YUAN J H, MA J Z, et al. CTGF secreted by mesenchymal-like hepatocellular carcinoma cells plays a role in the polarization of macrophages in hepatocellular carcinoma progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 111-119.

[29] YANG Y, YE Y C, CHEN Y, et al. Crosstalk between hepatic tumor cells and macrophages via Wnt/ β -catenin signaling promotes M2-like macrophage polarization and reinforces tumor malignant behaviors[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8):793-797.

[30] NGAMBENJAWONG C, GUSTAFSON H H, PUN S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 114:206-221.

[31] BARTNECK M, SCHRAMMEN P L, MÖCKEL D, et al. The CCR2+ Macrophage Subset Promotes Pathogenic Angiogenesis for Tumor Vascularization in Fibrotic Livers[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 7(2):371-390.

[32] SCHULZ C A, ENGSTRÖM G, NILSSON J, et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(2):265-273.

[33] JORSAL A, TARNOW L, FLYVBJERG A, et al. Plasma osteoprotegerin levels predict cardiovascular and all-cause mortality and deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy [J]. Diabetologia, 2008, 51(11):2100-2107.

[34] LIU Y, HUYNH D T, YEATES T O. A 3.8 Å resolution cryo-EM structure of a small protein bound to an imaging scaffold[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1864-1868.

(收稿日期:2019-08-22 修回日期:2019-12-29)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.041

COPD 合并骨质疏松症的研究进展

付 明 综述, 王玉波[△] 审校

陆军军医大学第三附属医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400042

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 骨质疏松症; 诊治
中图法分类号:R562 **文献标志码:**A

文章编号:1672-9455(2020)07-0999-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是最常见的呼吸系统疾病,已成为全球第 4 位的致死原因^[1]。骨质疏松症是 COPD 患者常见的肺外表现之一,COPD 患者发生骨质疏松症的概率明显高于健康人群,其发病率与 COPD 的严重程度呈正相关^[2]。因此,COPD 合并骨质疏松症的共病已引起了国内外学者的广泛关注,并进行了相关的研究和探索。本文对该共病的发病机制、诊治等相关措施进行综述。

1 COPD 与骨质疏松症的相关性

骨质疏松症作为一种年龄性疾病,已成为危害老年人健康的常见病。在我国 50 岁以上人群中,骨质疏松症总患病率高达 15.7%(男性为 8.8%,女性为 30.8%)^[3],且预计 2020 年我国骨质疏松症和低骨量患者将达 2.8 亿人。有研究者在 2015 年报道了 1 项基于 LHID 数据库纳入 117 154 例患者的回顾性队列研究,研究表明 COPD 患者骨质疏松症的发生率显著高于非 COPD 患者^[4]。且部分研究发现,骨质疏松症是 COPD 患者死亡的重要原因^[5-6]。

骨质疏松多发于中重度的 COPD 患者^[7]。随着 COPD 患者病情加重,骨密度也显著降低。美国第三次全国健康和营养调查研究指出,9 502 例 COPD 受试者中,不论男女患者,其骨质疏松症发生率随气道阻塞程度增加而升高^[8]。另一项纳入了 136 例日本男性 COPD 患者的横断面研究发现,肺功能损害分级(GOLD)为 3 或 4 级的患者,其各部位骨密度均较 1

级的患者显著降低;且全髋骨密度 Z 值与 CAT 评分呈显著负相关^[9]。我国学者的研究也证实了上述结论^[10]。

2 COPD 患者发生骨质疏松症的危险因素

COPD 患者发生骨质疏松症的风险因素包括一般风险因素和疾病性风险因素^[11]。一般因素包括年龄、吸烟、低体质量、缺乏锻炼等。疾病性因素包括全身炎症性改变、肺功能障碍、使用糖皮质激素及维生素 D 缺乏等。

2.1 吸烟 吸烟是 COPD 和骨质疏松症共同的危险因素。吸烟性骨质疏松症(SIOP)属继发性骨质疏松症,是指长期吸烟所致骨量减少、骨微结构退化,骨脆性增加易发生骨折的一种全身性骨病。其机制主要为烟草中多种物质影响钙的代谢及小肠对钙的吸收,并下调性腺激素水平。另一方面,吸烟会破坏淋巴细胞维持的骨髓内环境稳定,导致骨髓内淋巴细胞减少,使免疫系统发生变化,骨髓内环境的改变诱发骨质疏松症的发生^[12]。基础研究证实,小鼠被动吸烟 14 周后,尿液脱氧吡啶交联及血清碱性磷酸酶的水平显著升高,体内处于高骨转换状态;被动吸烟的小鼠其血清中成骨细胞、破骨细胞被转化后,成骨细胞的分化和生成被显著抑制,并提高了破骨细胞的分化^[13]。

2.2 缺乏锻炼 COPD 患者常因呼吸困难等被迫在室内活动乃至卧床,运动量明显减少。1993 年就有学者指出 COPD 患者 12 min 步行距离越差,其骨矿含

[△] 通信作者, E-mail:wangyubo_110@163.com。