

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.001

· 专家论坛 ·

## 肝癌发生过程中的免疫调控:防御还是协同?

钱旻,杜冰(华东师范大学生命科学学院,上海 200062)



**[作者简介]** 钱旻,博士、教授、博士生导师,现任华东师范大学生命科学学院生命医学系主任、生命医学研究所副所长,兼任中国免疫学会理事、上海市免疫学会理事和副秘书长、上海科技发展重点领域技术预见专家、《现代免疫学》杂志编委。曾先后获得上海市优秀青年教师、上海市曙光学者、上海市育才奖、华东师范大学师德标兵等称号。主要从事微环境对肿瘤发生发展的影响、肝癌靶向治疗和固有免疫的调控机制等研究。近年来,作为负责人承担国家自然科学基金以及上海市科研重点课题等16个科研项目,作为学术骨干参与国家“863”计划、“973”计划以及“九五”国家攻关计划项目等研究,作为第二责任人负责建立上海市研发公共服务平台“细胞信号网络研究技术平台”。在 *J Immunol*、*Mol Cancer Res*、*Int J Cancer* 等学术刊物上发表论文100余篇,主编或参编学术专著4部,申请中国发明专利

17项,其中已获国家授权专利5项。E-mail: mqian@bio.ecnu.edu.cn

**[摘要]** 原发性肝癌是一种严重威胁我国人民身体健康的致死性疾病。以往的肝癌治疗主要针对癌细胞本身,但近年来的研究表明,免疫系统尤其是肿瘤微环境对于肝癌的发生、发展具有十分重要的调控作用。本文瞄准肝癌发生过程中免疫调控这一研究热点,对肿瘤微环境中的淋巴细胞、炎症细胞、细胞因子、趋化因子等关键要素在肝癌发生、发展过程中所发挥的重要调控作用进行初步探讨,尝试从分子和细胞水平阐述免疫系统对于肝癌发生、发展的双向调控作用,并对这些关键因子的抗肿瘤作用和潜在的药物开发前景进行评价,希望为肝癌的发病机制研究以及肝癌免疫治疗药物的研发提供一定的线索。

**[关键词]** 肝癌;免疫调控;癌症发生;肿瘤微环境

**[中图分类号]** R730.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)06-0581-07

## Immune regulation in hepatocellular carcinogenesis: Defense or synergy?

QIAN Min, DU Bing (School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

**[Abstract]** Primary liver cancer is one of the most common and aggressive malignant diseases in China. The traditional therapeutic strategies to liver cancer most focus on cancer cells only, but more and more researches have shown that the immune system and tumor microenvironment are also important to hepatocellular carcinogenesis. In this paper, we focus on the immune regulation to liver cancer and mainly talk about the function of tumor microenvironment, such as lymphocytes, inflammatory cells, cytokines and chemokines in hepatocellular carcinogenesis. We attempt to briefly elucidate the double-edged regulation functions of immune system on liver cancer in cellular and molecular levels. Meanwhile, we also emphasize the anti-tumor effects and potential clinical applications of these immune regulators. We believe that the further understanding of immune regulation in liver cancer will help us to discover the mechanism of carcinogenesis and explore new drug for liver cancer immunotherapy.

**[Key words]** liver cancer; immune regulation; carcinogenesis; tumor microenvironment

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(6): 581-587]

原发性肝癌是世界尤其是我国最为常见的恶性肿瘤之一。据国际癌症研究理事会(International Agency for Research on Cancer, IARC)2011年的最新统计,仅2008年1年就新增肝癌患者748 300人,因肝癌而死亡的人数达695 900人,尤为严重的是其中约50%的患者和病死者都发生在中国<sup>[1]</sup>。虽然肝癌在男性和女性中的发病率仅分别排名第5和第7位,但肝癌的病死率却在所有癌症中排名第3

**[基金项目]** 上海市科委生物医药领域重点科技攻关专项资助(No. 074319104);上海市教委和上海市教育发展基金会“晨光计划”项目资助(No. 2008CG27)。Project supported by the Key Science and Technology Program in Biological Pharmaceutical Medicine of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (No. 074319104), and the “Chen-guang” Project from Shanghai Municipal Education Commission and Shanghai Municipal Education Development Foundation (No. 2008CG27)

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20111111.1120.010.html>

位<sup>[2]</sup>。造成肝癌治愈率低、病死率高的原因有多种,其中肝癌细胞的耐药性、缺乏有效的治疗靶标以及肝癌所引起的肝功能损伤是其主要原因<sup>[3]</sup>。

目前关于肝癌的发病机制还存在很多争论,临床统计数据显示,慢性乙肝病毒和丙肝病毒的感染、酒精的长期滥用和黄曲霉素的摄入都与肝癌的发生有着密切的关系,尤其是慢性肝炎在肝癌的发生过程中具有十分重要的促进作用。长久以来,人们对肝癌发病机制的研究主要集中于肝癌细胞,而随着研究的不断深入,人们发现肿瘤微环境以及免疫系统相关的调控机制与肿瘤的发生也有着密切的联系。研究<sup>[4]</sup>表明,肝癌患者体内免疫系统的激活对于抑制肝癌的发生、发展具有正面意义,如 NK 细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的激活以及相关细胞因子的释放可以对肿瘤细胞的生长起到明显的抑制作用。但同时也有数据<sup>[5]</sup>表明,长期慢性炎症可导致大量 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放,以及免疫抑制性细胞的非正常激活,这些因素却在肝癌的发生过程中发挥了一定的促进作用。上述看似相互矛盾却又合理的结果,使我们对肝癌发生过程中免疫调控机制的研究变得更加困难。本文将从细胞和分子两个层面对肝癌发生、发展过程中的免疫调控作用进行简要的论述。

## 1 肝癌发生过程中免疫细胞的调控

### 1.1 淋巴细胞

在肝癌发生过程中涉及的淋巴细胞有多种,其中比较重要的有:肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)、NK、Treg 以及 B 淋巴细胞等。

(1) TIL: TIL 的概念最早是由 Rosenberg 研究组<sup>[6]</sup>在 1986 年提出,他们发现从肿瘤组织中分离获得的一类淋巴细胞在体外用 IL-2 刺激后,输入荷瘤小鼠体内可发挥明显的抑瘤作用,其效果甚至比淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)高 50 ~ 100 倍。临床研究<sup>[7]</sup>也发现, TIL 的存在可以显著降低肝癌术后的复发率,具有非常广阔的临床应用前景。TIL 主要由 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞组成,此外还包括一部分 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 NK。CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞是机体细胞免疫的主要效应细胞,其数目和活性对杀伤肝癌细胞、清除乙肝病毒以及被病毒感染的肝细胞具有重要作用。因此, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在 TIL 中所占的比例较高是肝癌患者预后较好的重要指标之一<sup>[8]</sup>。此外,与原发性肝癌发生具有密切联系的慢性乙肝病毒感染也与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的数量不足或者功能缺陷有关<sup>[9]</sup>。

(2) NK: NK 作为 TIL 中的重要成员之一,能够裂解病毒感染的细胞,通过分泌细胞因子阻止病毒复制,并激活适应性免疫应答。与外周淋巴器官相比,肝脏组织中的 NK 更为丰富,但肝癌患者体内 NK 的细胞毒作用却明显降低<sup>[10]</sup>。临床研究<sup>[11]</sup>也发现,肝癌组织中 NK 的低密度浸润与肝癌患者术后的无瘤生存率和总体生存率降低有着密切的联系;类似的结果在结肠癌、肺癌以及胃癌中均有报道。目前已知 NK 表面存在激活型和抑制型的受体分子,它们分别激活正向和负向的信号通路,共同调控着 NK 的生物学功能。DC 和肝癌细胞分别与 NK 表面的 NKp46 受体以及 NKp30/NKG2D 受体结合,激活 NK 抗肿瘤活性<sup>[12]</sup>。相反,髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)与 NK 表面 NKp30 受体的结合可以抑制 NK 的生物学活性,降低固有性免疫应答,抑制抗肿瘤免疫<sup>[13]</sup>。

(3) Treg: 具有免疫抑制功能的 Treg 的概念最早由 Gershon 和 Kondo<sup>[14]</sup>于 1971 年提出,但限于当时缺乏该细胞表面的特异性分子标志以及分离、培养困难,在很长一段时间内无法确定这一类 T 细胞亚群。2001 年 Brunkow 等<sup>[15]</sup>发现并克隆了 *Foxp3* 基因,将 Treg 的研究推向了一个高潮, *Foxp3* 也成为 Treg 最为重要的分子标志。正常情况下,外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中有 5% ~ 10% 的细胞是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg, 这些细胞在调控免疫耐受中发挥着十分重要的作用。Unitt 等<sup>[16]</sup>深入研究后发现,原发性肝癌患者的 TIL 中约有 8.7% 属于 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg, 而这个比例在非肿瘤组织中仅占 2.4%, 提示 Treg 在肝癌发生过程中发挥着重要作用。从肝癌组织中分离出来的 Treg 能够抑制 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞的增殖,最终导致肝癌病情恶化和较差的预后<sup>[17]</sup>。此外, IL-10、TGF- $\beta$  分泌的增加以及 IL-2、IFN- $\gamma$  分泌的降低也参与了 Treg 抑制免疫、促进肝癌发生的进程<sup>[18]</sup>。

另外, Th17 在自身免疫性疾病中所发挥的重要作用已经被大家所熟知。近年来越来越多的证据也表明, Th17 在肿瘤免疫中具有调控功能,并有可能成为较好的肿瘤治疗靶标。Zhang 等<sup>[19]</sup>对肝癌患者的研究发现, Th17 数目的增加及 IL-17 表达的上调与肝癌患者的生存率下降有着密切联系,这种现象可能是原于 Th17 的促血管新生作用。Treg 以及 Th17 功能的发现使我们对肝癌发生过程中的免疫调控机制有了更加深入的理解,也为建立肝癌免疫疗法、判断肝癌患者预后提供了重要指标。

(4) B 淋巴细胞: B 淋巴细胞是体液免疫应答中

重要的效应细胞,同时还可以作为抗原提呈细胞将抗原信号提呈给 T 淋巴细胞,在肝癌发生过程中也具有十分重要的作用。Lin 等<sup>[20]</sup>对 45 名肝癌患者及 46 名健康人的研究发现,虽然肝癌患者外周血中 B、T 淋巴细胞的比例与健康人相比明显下降,但晚期肝癌患者体内的 B 淋巴细胞比例却比早期肝癌患者明显升高。通过对 K14-HPV16 小鼠(通过转基因技术构建的表达 16 型生殖道乳头状瘤病毒的小鼠模型)研究<sup>[21]</sup>发现,B 淋巴细胞可以通过上调固有免疫细胞介导的炎症反应,促进癌症的发生,并且这种作用是通过其所分泌的抗体和细胞因子介导的。该发现打破了适应性免疫系统通过免疫监视阻止肿瘤发生的经典免疫学概念,并为肿瘤免疫治疗的开展提供了一条新的思路。

## 1.2 炎症细胞

炎症细胞泛指在炎症相关免疫应答过程中发挥作用的效应细胞,包括巨噬细胞、DC、中性粒细胞、肥大细胞等。慢性肝炎的发生往往伴随着大量炎症细胞的浸润以及炎性细胞因子的释放,进而引起肝组织的炎症、坏死乃至肝硬化,最后导致肝癌的发生。

(1)巨噬细胞:作为连接固有性免疫应答和适应性免疫应答的重要效应细胞,巨噬细胞不仅能够通过吞噬作用清除入侵机体的病原体,还可以分泌大量的细胞因子以及提呈抗原至 T 淋巴细胞,甚至协助淋巴细胞的激活。根据激活方式的不同,巨噬细胞可以进一步划分为 M1 型(经典激活)和 M2 型(旁路激活)巨噬细胞。其中 M1 型巨噬细胞可以被 LPS 或 IFN- $\gamma$  所激活,发挥促炎作用并诱导 Th1 型免疫应答;相反 M2 型巨噬细胞主要发挥免疫抑制作用,诱导 Th2 型免疫应答。遗憾的是大部分肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)都是 M2 型巨噬细胞,是引起肿瘤细胞免疫逃逸的主要因素之一。在肿瘤发生的早期,慢性炎症部位的巨噬细胞主要为 M1 型,当病情恶化、肿瘤细胞开始浸润并出现血管新生时,肿瘤部位的巨噬细胞转变为以 M2 型为主。Ding 等<sup>[22]</sup>对 137 例肝癌患者肿瘤组织中巨噬细胞数目的研究发现,肿瘤部位较高比例的巨噬细胞浸润往往伴随着肝癌患者较差的预后;进一步研究发现,巨噬细胞可通过多种方式促进肿瘤的发生,其中最为主要方式之一是巨噬细胞通过释放促血管新生因子(如 VEGF、bFGF、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等),加速了肿瘤组织中的血管形成,促进肿瘤组织快速增长。Kimura 等<sup>[23]</sup>通过清除肿瘤组织中的巨噬细胞后发现,肿瘤生长和血管新生都受到

了明显的抑制,肿瘤组织血管的密度下降到对照组的 50%,而这种抑制作用又可以通过 M1 型巨噬细胞的重新引入而得到明显的缓解。因此,肝癌组织中的巨噬细胞在促进血管新生和肿瘤生长中起着重要的作用。

(2)中性粒细胞:中性粒细胞为吞噬性多核细胞,是血液中最丰富的一种淋巴细胞亚群,在急性炎症反应中发挥十分重要的作用。肿瘤组织中高表达 IL-8 是造成中性粒细胞向肿瘤组织迁移、浸润的主要原因,而肿瘤组织中的炎性细胞因子和 NO 的释放,以及肿瘤微环境中的缺氧、酸性环境、高糖等因素也进一步促进了 IL-8 的分泌。中性粒细胞在释放 MMP-9 促进肿瘤血管新生的同时,还可以通过抑制 TIMP 的活性进一步提高 MMP-9 的生物学功能,促进肿瘤的生长<sup>[24]</sup>。体外研究<sup>[25]</sup>表明,炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  的释放可以诱导中性粒细胞脱颗粒、释放 VEGF、促进内皮细胞的增殖和血管形成。肿瘤细胞本身也能促进中性粒细胞释放促血管新生因子,此外, TNF- $\alpha$ 、GM-CSF、PDGF 甚至是 IL-8 本身都可以促进中性粒细胞释放 IL-8 和 CXCL-1,肿瘤微环境中的这些细胞因子和趋化因子相互作用,对中性粒细胞的招募形成了正性调控。目前中性粒细胞在肝癌组织中的富集被认为是肝癌患者预后差的指标之一<sup>[26]</sup>,其促肿瘤血管新生的作用可能是影响患者预后的主要原因。

(3)酸性粒细胞:与中性粒细胞相似,酸性粒细胞同样也可通过释放促血管新生因子(bFGF、IL-6、CXCL8、GM-CSF、PDGF、TGF- $\beta$  以及 MMP-9 等)促进肿瘤组织中的血管新生。虽然在体外实验中发现 IL-5 可以提高 VEGF 的释放,但实际上 IL-5 提高了肝癌小鼠模型中酸性粒细胞的抑瘤作用,而不是促进血管新生作用<sup>[27]</sup>。

(4)肥大细胞:肥大细胞作为 IgE 介导的速发型超敏反应中的主要效应细胞,在诱导、维持自身免疫和免疫耐受相关的固有性和适应性免疫应答中发挥了主要作用。在包括肝癌在内的多种肿瘤组织中,都可以发现肥大细胞数目的增加,并且肥大细胞的存在能够增加肿瘤组织中血管数目,与肿瘤患者预后较差有着密切联系。肿瘤细胞通过释放肥大细胞趋化和激活因子 SCF,将肥大细胞招募至肿瘤组织<sup>[28]</sup>。肿瘤相关的肥大细胞通常以脱颗粒状态存在于肿瘤组织中,除分泌常见的促血管因子外,肥大细胞还可以通过释放肝素、组胺以及蛋白酶等诱导肿瘤血管的新生。临床分析表明,肥大细胞密度较高的肝癌患者不仅临床治疗效果较差,其 5 年肝癌

复发率也相应提高(54.1% vs 39.2%)。Ju等<sup>[29]</sup>研究发现,肥大细胞可能与Treg共同作用造成了肝癌患者较差的预后。

(5)DC:作为专职的抗原提呈细胞,DC可诱导B细胞和T细胞所介导的初次免疫应答和再次免疫应答。Decker等<sup>[30]</sup>研究表明,在体外和体内环境下,DC都具有潜在的抗肿瘤免疫功能。基于DC的肿瘤免疫治疗策略以及DC疫苗已经进入到临床I期乃至III期的研究。Lee<sup>[31]</sup>发现,将体外诱导、培养的DC回输至肝癌患者体内后,其体内的CTL以及NK的活性均明显提高,提示DC在肿瘤免疫治疗中具有较好的应用前景。

## 2 肝癌发生过程中免疫活性分子的调控

### 2.1 炎症细胞因子

慢性肝炎以及肝脏损伤引起的炎症反应会诱导肝脏纤维化,并最终可能导致肝癌的发生。IL-6、TNF- $\alpha$ 以及IL-1都是公认的促进肝癌发生的炎症细胞因子。

(1)IL-6:Kupffer细胞释放的IL-6能够促进肝细胞的增殖,而血清中较高浓度的IL-6往往预示着肝癌患者较差的预后<sup>[32]</sup>。2011年最新统计数据<sup>[1]</sup>表明,在全球范围内,男性肝癌患者的比例远远高于女性肝癌患者,占全部肝癌患者的2/3以上,其主要原因之一可能是雌激素对于IL-6的产生具有抑制作用。最新的研究<sup>[5]</sup>也表明,肥胖所引起的IL-6和TNF- $\alpha$ 释放增加可以通过激活下游STAT3和ERK相关信号通路,诱导肝脏肿瘤的发生。Liu等<sup>[33]</sup>研究发现,利用IL-6封闭抗体能够阻断STAT3相关信号通路的激活,进而抑制IL-6所诱导的肿瘤细胞增殖;同时该课题组还筛选到能够抑制肝癌细胞中STAT3信号通路的小分子化合物FLLL32,FLLL32具有潜在的抗肿瘤应用前景。

(2)TNF- $\alpha$ :TNF- $\alpha$ 的概念最早由Carswell等在1975年提出,早期研究认为,TNF- $\alpha$ 是一种非常有效的抗肿瘤细胞因子;但随着研究的不断深入,人们发现,TNF- $\alpha$ 在肿瘤微环境中的慢性释放与肿瘤相关的炎症反应有着密切联系。其实肿瘤组织中不仅仅是炎症细胞分泌TNF- $\alpha$ ,很多肿瘤细胞本身也会长期、少量地释放TNF- $\alpha$ ,促进肿瘤细胞生长<sup>[34]</sup>。在肝脏组织中,TNF- $\alpha$ 可以激活下游的NF- $\kappa$ B以及Akt信号通路,参与损伤后肝脏的再生过程。肝硬化患者血清中TNF- $\alpha$ 浓度显著升高,其含量与肝癌的恶性程度呈正相关,可作为肝癌早期诊断和恶性程度评价的重要指标之一。血清TNF- $\alpha$ 升高参与

了肝硬化患者高动力性循环(hyperdynamic circulation)、肝性脑病的发生以及细菌感染<sup>[35-36]</sup>。早在1993年Orosz等<sup>[37]</sup>就发现,利用TNF- $\alpha$ 中和抗体可以降低肿瘤细胞的转移。Brown等<sup>[38]</sup>最近的研究也显示,治疗类风湿性关节炎的药物英夫利西(infliximab,针对TNF的单克隆抗体药物)能够延缓肿瘤的恶化,具有潜在的抗肿瘤作用。

(3)IL-1:IL-1最早由Gery等在1972年发现,能促进小鼠胸腺细胞对植物凝集素的有丝分裂反应。传统认为IL-1包括3个相互竞争或拮抗的蛋白,它们分别是IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-1Ra(IL-1R拮抗剂,已被美国FDA批准用于类风湿性关节炎的治疗)。其中IL-1Ra能够竞争性结合IL-1受体,抑制IL-1的活性。IL-1的分布与其生物学功能有着非常密切的联系,一般认为细胞膜相关的IL-1 $\alpha$ 是一种免疫调节因子,而细胞质内的IL-1 $\alpha$ 可以通过调节基因表达、细胞增殖和分化,维持细胞的稳定。免疫系统激活所引起的炎症反应一般只会释放少量的IL-1(主要是IL-1 $\beta$ ),而由组织损伤和肿瘤浸润所引发的炎症反应往往引起大量IL-1的释放。可以确定的是,环境或肿瘤细胞中过度表达的IL-1 $\beta$ 能够促进肿瘤发生以及肿瘤细胞转移,这一点与肿瘤细胞相关的IL-1 $\alpha$ 能够提高机体抗肿瘤免疫功能恰好相反<sup>[39]</sup>。肿瘤组织中过量表达的IL-1 $\beta$ 还会进一步促进炎症反应的发生以及血液系统的变化,并导致肿瘤细胞介导的免疫抑制。相反,肿瘤组织中IL-1 $\alpha$ 数量相对较少,对肿瘤发生和转移作用的调控也不明显。因此可以利用IL-1Ra对IL-1 $\beta$ 的竞争性抑制作用,抑制肿瘤组织中过度激活的IL-1 $\beta$ ,从而抑制肿瘤血管新生、肿瘤转移和免疫抑制等。另外,由于其较好的免疫促进作用及其安全性,IL-1 $\alpha$ 也可以被用来提高肿瘤疫苗的效果,具有非常好的应用前景<sup>[40]</sup>。

### 2.2 趋化因子

趋化因子是相对分子质量在8 000~10 000的一类小分子蛋白,结构上具有保守的半胱氨酸残基。趋化因子在胚胎发育、伤口愈合、血管新生、淋巴器官发育、炎症反应乃至肿瘤发生中都具有十分重要的作用。目前关于趋化因子在肝癌发生中作用的研究主要集中在CXCL12-CXCR4以及CCL20-CCR6。Sutton等<sup>[41]</sup>发现,CXCL12-CXCR4具有促进肝癌细胞增殖、浸润和转移等功能。Mavier等<sup>[42]</sup>的研究表明,CXCL12-CXCR4对于肝脏干细胞的分化、增殖有明显促进作用,而这种细胞的异常分化与肝癌的发生有着密切的联系。CXCL12-CXCR4信号的激活也

能够提高 MMP-9 以及 MMP-2 的表达,参与肿瘤细胞的浸润<sup>[43]</sup>。临床研究<sup>[44]</sup>表明,CXCR4 的过表达与肿瘤的恶化、向淋巴组织的转移,甚至与肿瘤患者生存率的下降明显相关。近年来对 CCL20-CCR6 的研究日渐深入。Fujii 等<sup>[45]</sup>发现,CCL20-CCR6 可以提高 MAPK 的磷酸化,促进肝癌细胞的生长;随后 Rubie 等<sup>[46]</sup>发现,CCL20 在肝癌组织中的表达也显著上升,提示趋化因子 CCL20 与肝癌的发生相关,但其调控肿瘤细胞生长和恶化的分子机制还有待进一步研究。

不仅对肝癌细胞,趋化因子对肝癌组织中免疫细胞也有十分重要的调控作用。临床组织标本研究<sup>[47]</sup>表明,趋化因子 IP-10( interferon-inducible protein-10 )和 Mig( monokine induced by interferon-gamma )的高表达与肝癌组织中淋巴细胞的浸润密切相关。Liu 等<sup>[48]</sup>研究表明,肿瘤细胞分泌的 CXCR3 能够降低淋巴细胞表面 CXCR3 受体的敏感性,从而造成免疫细胞的功能失调和肿瘤细胞的免疫逃逸。针对 CXCL12-CXCR4 的促肿瘤特性,Nagamine 等<sup>[49]</sup>发现,褐藻糖胶( fucoidan )能够下调 CXCL12 的表达,抑制肝癌细胞系 Huh7 的增殖,提示趋化因子受体作为抗肿瘤治疗的靶点具有潜在的应用前景。

### 2.3 生长因子

TGF- $\beta$  在肝癌发生过程中的作用一直是研究的热点,TGF- $\beta$  在肝组织中的高表达与肝脏纤维化和肝癌的发生有着密切的联系。TGF- $\beta$  在肝癌发生中的作用具有双重性,肝癌发生前期 TGF- $\beta$  可以通过阻滞细胞周期相关蛋白和 c-Myc 的活性,抑制肿瘤细胞增殖;同时,TGF- $\beta$  还可以通过下调抗凋亡蛋白的表达,促进肿瘤细胞凋亡,最终抑制肿瘤的发生。肝脏星型细胞的 EMT( epithelial-mesenchymal transition )过程是肝癌发生的重要原因之一,其中 TGF- $\beta$  和  $\beta$ -catenin 信号通路在该过程中发挥了重要的促进作用。与慢性肝炎和肝硬化患者相比,肝癌患者血清中 TGF- $\beta$  含量明显升高,并且肝癌的恶性程度和转移特性也与 TGF- $\beta$  的含量直接相关<sup>[50]</sup>。因此,肝癌组织和血清中 TGF- $\beta$  的含量已经成为肝癌患者预后和治疗效果评价的重要指标。

TGF- $\beta$  不仅参与了肿瘤发生和肿瘤血管新生,而且在细胞外基质分泌、免疫抑制功能中都发挥了十分重要的作用。因此,抑制 TGF- $\beta$  信号通路的研究对于肝癌的预防和治疗具有重要意义。Li 等<sup>[51]</sup>发现,TGF- $\beta$ R1( transforming growth factor- $\beta$  receptor type 1 )激酶抑制剂 LY2109761 在肝癌动物模型中具有明显的抗肿瘤作用;另外,LY2109761 也能显著

抑制体外培养肝癌细胞的迁移和侵袭<sup>[52]</sup>。在抑制肿瘤血管新生方面,LY2109761 也具有十分明显的作用,其效果甚至比 VEGF 的抗体 bevacizumab 的作用还要明显<sup>[53]</sup>。

相应的,体内其他的一些生长因子如 PDGF、VEGF、FGF 以及 HGF 都参与了肝癌的病理过程。Campbell 等<sup>[54]</sup>发现,过表达 PDGFC( platelet derived growth factor C )可以激活 ERK 和 Akt 信号通路,引起肝脏星型细胞的激活、增殖和组织纤维化,并最终导致肝癌的发生。VEGF 是促进正常组织和肿瘤组织中血管新生的重要因子,而肝脏组织炎症反应中激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路能够显著上调 VEGF 的表达,参与促进肝癌血管新生<sup>[55]</sup>。不仅如此,VEGF 还可以通过激活 Akt/mTOR 信号通路,促进肝癌细胞的增殖<sup>[56]</sup>。FGF 是另一种在组织再生、伤口修复和血管新生中发挥重要作用的生长因子,FGF 的异常表达可通过激活 ERK 和 Akt 信号通路,促进肝癌的发生和血管内皮细胞的增殖<sup>[57]</sup>。HGF 则主要表达在肝脏星型细胞和成肌纤维细胞中,Neadu 等<sup>[58]</sup>发现,肝癌组织基质中的成肌纤维细胞可以通过分泌 HGF 提高肝癌细胞的浸润能力,具有促肝癌细胞转移的作用。

### 3 结 语

近年来,越来越多的科学家将目光集中到了肿瘤发生过程中的免疫调控,免疫细胞和免疫因子不仅调节机体的抗肿瘤免疫,同时也对肿瘤细胞本身,尤其对肿瘤细胞增殖、转移、浸润以及肿瘤血管新生等恶性病理变化起到了重要的调控作用。人们逐渐发现,免疫系统这把双刃剑在肿瘤发生过程中的重要作用,很多对免疫细胞、免疫因子功能的传统认识已经被逐步改变甚至被推翻,许多在肿瘤组织中活性增加的免疫细胞或者表达升高的免疫因子已经被发现能直接促进肿瘤的发生和恶化,因此如何维持免疫系统的平衡、驱邪扶正成了肿瘤免疫治疗的重要方向之一。肝脏作为人体重要的代谢器官,具有十分独特的免疫调控功能,而肝炎所引发的免疫应答与肝癌之间的密切联系,也使研究肝癌发生、发展过程中的免疫调控具有更加现实的意义。本文仅仅对肝癌发生、发展过程中免疫细胞和免疫分子的调控机制进行了初步的探讨,仍然有很多未知的领域需要免疫学家去探索。相信随着对肝癌发生过程中免疫调控机制研究的不断深入,肝癌免疫治疗也将逐步走出目前的困境,真正地走向临床应用,为广大肝癌及肝炎患者带来福音。

## [ 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 ] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [ J ]. *Int J Cancer*, 2010, 127( 12 ): 2893-2917.
- [ 3 ] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6( 9 ): 674-687.
- [ 4 ] Chew V, Tow C, Teo M, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients [ J ]. *J Hepatol*, 2010, 52( 3 ): 370-379.
- [ 5 ] Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression [ J ]. *Cell*, 2010, 140( 2 ): 197-208.
- [ 6 ] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes [ J ]. *Science*, 1986, 233( 4770 ): 1318-1321.
- [ 7 ] Wada Y, Nakashima O, Kutami R, et al. Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration [ J ]. *Hepatology*, 1998, 27( 2 ): 407-414.
- [ 8 ] Cai XY, Gao Q, Qiu SJ, et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of human hepatocellular carcinoma [ J ]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132( 5 ): 293-301.
- [ 9 ] Sobao Y, Tomiyama H, Sugi K, et al. The role of hepatitis B virus-specific memory CD8 T cells in the control of viral replication [ J ]. *J Hepatol*, 2002, 36( 1 ): 105-115.
- [ 10 ] Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver [ J ]. *Immunol Rev*, 2000, 174: 5-20.
- [ 11 ] 周玲燕, 周嘉, 刘彦, 等. 自然杀伤细胞在原发性肝细胞肝癌中的浸润及其与预后的关系 [ J ]. *癌症*, 2009, 28( 11 ): 1198-1202.
- [ 12 ] Wai LE, Garcia JA, Martinez OM, et al. Distinct roles for the NK cell-activating receptors in mediating interactions with dendritic cells and tumor cells [ J ]. *J Immunol*, 2011, 186( 1 ): 222-229.
- [ 13 ] Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor [ J ]. *Hepatology*, 2009, 50( 3 ): 799-807.
- [ 14 ] Gershon RK, Kondo K. Infectious immunological tolerance [ J ]. *Immunology*, 1971, 21( 6 ): 903-914.
- [ 15 ] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse [ J ]. *Nat Genet*, 2001, 27( 1 ): 68-73.
- [ 16 ] Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A, et al. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: The role of T-regulatory cells [ J ]. *Hepatology*, 2005, 41( 4 ): 722-730.
- [ 17 ] Zhou J, Ding T, Pan W, et al. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients [ J ]. *Int J Cancer*, 2009, 125( 7 ): 1640-1648.
- [ 18 ] Pang YL, Zhang HG, Peng JR, et al. The immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58( 6 ): 877-886.
- [ 19 ] Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients [ J ]. *J Hepatol*, 2009, 50( 5 ): 980-989.
- [ 20 ] Lin JC, Shih YL, Chien PJ, et al. Increased percentage of B cells in patients with more advanced hepatocellular carcinoma [ J ]. *Hum Immunol*, 2010, 71( 1 ): 58-62.
- [ 21 ] de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent [ J ]. *Cancer Cell*, 2005, 7( 5 ): 411-423.
- [ 22 ] Ding T, Xu J, Wang F, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection [ J ]. *Hum Pathol*, 2009, 40( 3 ): 381-389.
- [ 23 ] Kimura YN, Watari K, Fotovati A, et al. Inflammatory stimuli from macrophages and cancer cells synergistically promote tumor growth and angiogenesis [ J ]. *Cancer Sci*, 2007, 98( 12 ): 2009-2018.
- [ 24 ] Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, et al. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104( 51 ): 20262-20267.
- [ 25 ] Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: Potential implications for tumor progression [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 19 ): 8896-8904.
- [ 26 ] Li YW, Qiu SJ, Fan J, et al. Intratumoral neutrophils: A poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following resection [ J ]. *J Hepatol*, 2011, 54( 3 ): 497-505.
- [ 27 ] Kataoka S, Konishi Y, Nishio Y, et al. Antitumor activity of eosinophils activated by IL-5 and eotaxin against hepatocellular carcinoma [ J ]. *DNA Cell Biol*, 2004, 23( 9 ): 549-560.
- [ 28 ] Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, et al. The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant [ J ]. *Blood*, 1992, 79( 4 ): 958-963.
- [ 29 ] Ju MJ, Qiu SJ, Gao Q, et al. Combination of peritumoral mast cells and T-regulatory cells predicts prognosis of hepatocellular carcinoma [ J ]. *Cancer Sci*, 2009, 100( 7 ): 1267-1274.
- [ 30 ] Decker WK, Xing D, Shpall EJ. Dendritic cell immunotherapy for the treatment of neoplastic disease [ J ]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12( 2 ): 113-125.
- [ 31 ] Lee DH. Dendritic cell-based vaccine and immune monitoring for hepatocellular carcinoma [ J ]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14( 1 ): 11-14.
- [ 32 ] Wong VW, Yu J, Cheng AS, et al. High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B [ J ]. *Int J Cancer*, 2009, 124( 12 ): 2766-2770.
- [ 33 ] Liu Y, Fuchs J, Li C, et al. IL-6, a risk factor for hepatocellular carcinoma: FLLL32 inhibits IL-6-induced STAT3 phosphorylation in human hepatocellular cancer cells [ J ]. *Cell Cycle*, 2010, 9

- ( 17 ): 3423-3427.
- [ 34 ] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9( 5 ): 361-371.
- [ 35 ] Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha correlate with severity of hepatic encephalopathy due to chronic liver failure [ J ]. *Liver Int*, 2004, 24( 2 ): 110-116.
- [ 36 ] Wang SS, Lee FY, Chan CC, et al. Sequential changes in plasma cytokine and endotoxin levels in cirrhotic patients with bacterial infection [ J ]. *Clin Sci ( Lond )*, 2000, 98( 4 ): 419-425.
- [ 37 ] Orosz P, Echtenacher B, Falk W, et al. Enhancement of experimental metastasis by tumor necrosis factor [ J ]. *J Exp Med*, 1993, 177( 5 ): 1391-1398.
- [ 38 ] Brown ER, Charles KA, Hoare SA, et al. A clinical study assessing the tolerability and biological effects of infliximab, a TNF-alpha inhibitor, in patients with advanced cancer [ J ]. *Ann Oncol*, 2008, 19( 7 ): 1340-1346.
- [ 39 ] Apte RN, Dvorkin T, Song X, et al. Opposing effects of IL-1 alpha and IL-1 beta on malignancy patterns. Tumor cell-associated IL-1alpha potentiates anti-tumor immune responses and tumor regression, whereas IL-1 betapotentates invasiveness [ J ]. *Adv Exp Med Biol*, 2000, 479: 277-288.
- [ 40 ] Apte RN, Krelin Y, Song X, et al. Effects of micro-environment and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour-invasiveness and tumour-host interactions [ J ]. *Eur J Cancer*, 2006, 42( 6 ): 751-759.
- [ 41 ] Sutton A, Friand V, Brulé-Donneger S, et al. Stromal cell-derived factor-1/chemokine ( C-X-C motif ) ligand 12 stimulates human hepatoma cell growth, migration, and invasion [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5( 1 ): 21-33.
- [ 42 ] Mavier P, Martin N, Couchie D, et al. Expression of stromal cell-derived factor-1 and of its receptor CXCR4 in liver regeneration from oval cells in rat [ J ]. *Am J Pathol*, 2004, 165( 6 ): 1969-1977.
- [ 43 ] Chu H, Zhou H, Liu Y, et al. Functional expression of CXC chemokine receptor-4 mediates the secretion of matrix metalloproteinases from mouse hepatocarcinoma cell lines with different lymphatic metastasability [ J ]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39( 1 ): 197-205.
- [ 44 ] Schimanski CC, Bahre R, Gockel I, et al. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4 [ J ]. *Br J Cancer*, 2006, 95( 2 ): 210-217.
- [ 45 ] Fujii H, Itoh Y, Yamaguchi K, et al. Chemokine CCL20 enhances the growth of HuH7 cells via phosphorylation of p44/42 MAPK *in vitro* [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322( 3 ): 1052-1058.
- [ 46 ] Rubie C, Frick VO, Wagner M, et al. Enhanced expression and clinical significance of CC-chemokine MIP-3 alpha in hepatocellular carcinoma [ J ]. *Scand J Immunol*, 2006, 63( 6 ): 468-477.
- [ 47 ] Hirano S, Iwashita Y, Sasaki A, et al. Increased mRNA expression of chemokines in hepatocellular carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes [ J ]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22( 5 ): 690-696.
- [ 48 ] Liu YQ, Poon RT, Hughes J, et al. Desensitization of T lymphocyte function by CXCR3 ligands in human hepatocellular carcinoma [ J ]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11( 2 ): 164-170.
- [ 49 ] Nagamine T, Hayakawa K, Kusakabe T, et al. Inhibitory effect of fucoidan on Huh7 hepatoma cells through downregulation of CXCL12 [ J ]. *Nutr Cancer*, 2009, 61( 3 ): 340-347.
- [ 50 ] Shirai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Plasma transforming growth factor-beta 1 in patients with hepatocellular carcinoma. Comparison with chronic liver diseases [ J ]. *Cancer*, 1994, 73( 9 ): 2275-2279.
- [ 51 ] Li HY, McMillen WT, Heap CR, et al. Optimization of a dihydropyridopyrazole series of transforming growth factor-beta type I receptor kinase domain inhibitors: Discovery of an orally bioavailable transforming growth factor-beta receptor type I inhibitor as antitumor agent [ J ]. *J Med Chem*, 2008, 51( 7 ): 2302-2306.
- [ 52 ] Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, et al. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells [ J ]. *Hepatology*, 2008, 47( 5 ): 1557-1566.
- [ 53 ] Mazzocca A, Fransvea E, Lavezzari G, et al. Inhibition of transforming growth factor beta receptor I kinase blocks hepatocellular carcinoma growth through neo-angiogenesis regulation [ J ]. *Hepatology*, 2009, 50( 4 ): 1140-1151.
- [ 54 ] Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102( 9 ): 3389-3394.
- [ 55 ] Liu LP, Liang HF, Chen XP, et al. The role of NF-kappa B in hepatitis B virus X protein-mediated upregulation of VEGF and MMPs [ J ]. *Cancer Invest*, 2010, 28( 5 ): 443-451.
- [ 56 ] Yang JC, Teng CF, Wu HC, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor-A in ground glass hepatocytes and its implication in hepatitis B virus hepatocarcinogenesis [ J ]. *Hepatology*, 2009, 49( 6 ): 1962-1971.
- [ 57 ] Lai JP, Chien JR, Moser DR, et al. hSulf1 sulfatase promotes apoptosis of hepatocellular cancer cells by decreasing heparin-binding growth factor signaling [ J ]. *Gastroenterology*, 2004, 126( 1 ): 231-248.
- [ 58 ] Neaud V, Faouzi S, Guirouilh J, et al. Human hepatic myofibroblasts increase invasiveness of hepatocellular carcinoma cells: Evidence for a role of hepatocyte growth factor [ J ]. *Hepatology*, 1997, 26( 6 ): 1458-1466.

[ 收稿日期 ] 2011 - 09 - 11 [ 修回日期 ] 2011 - 10 - 02

[ 本文编辑 ] 王莹