

肿瘤相关巨噬细胞在肝癌细胞生长和转移中的作用

郑乔丹, 吴文苑, 陈月

郑乔丹, 吴文苑, 陈月, 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)检验科 广东省深圳市 518020

郑乔丹, 硕士, 主要从事肿瘤免疫和分子靶向治疗方面的研究.

深圳市科技计划基金资助项目, No. 200802102

作者贡献分布: 本文综述由郑乔丹撰写完成; 陈月对部分内容提出修改意见; 吴文苑审核.

通讯作者: 吴文苑, 主任技师, 518020, 广东省深圳市东门北路1017号, 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)检验科.

wuy_193@yahoo.com

电话: 0755-25533018-2048

收稿日期: 2012-08-22 修回日期: 2012-09-21

接受日期: 2012-10-08 在线出版日期: 2012-10-28

Role of tumor-associated macrophages in the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma

Qiao-Dan Zheng, Wen-Yuan Wu, Yue Chen

Qiao-Dan Zheng, Wen-Yuan Wu, Yue Chen, Department of Laboratory Medicine, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College of Jinan University), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Supported by: the Scientific and Technological Project of Shenzhen City, No. 200802102

Correspondence to: Wen-Yuan Wu, Chief Technician, Department of Laboratory Medicine, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College of Jinan University), 1017 North Dongmen Road, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China. wuy_193@yahoo.com

Received: 2012-08-22 Revised: 2012-09-21

Accepted: 2012-10-08 Published online: 2012-10-28

Abstract

The relationship between tumor-associated macrophages (TAMs) and tumors has become a hot research topic in recent years. New evidence suggests that macrophages play a dual role in tumorigenesis and metastasis. Besides anti-tumor effects, macrophages in the tumor microenvironment can facilitate angiogenesis and extracellular matrix breakdown and remodeling and promote tumor cell mobility. In this article we summarize the role of TAMs in the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in terms of TAM recruitment, inflammation, angiogenesis, and epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Key Words: Tumor-associated macrophages; Hepa-

tocellular carcinoma; Cancer progression

Zheng QD, Wu WY, Chen Y. Role of tumor-associated macrophages in the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(30): 2907-2912

摘要

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)与肿瘤的关系是近年来的研究热点. 既往的研究表明, 巨噬细胞是肿瘤发生和转移过程中的双刃剑, 巨噬细胞除了抗肿瘤作用外, 还可通过血管形成、细胞外基质降解和重构、增强肿瘤细胞的移动性等机制促进肿瘤的发生发展. 本文将从TAM的招募、炎症、血管生成以及上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)等方面对TAM在肝细胞肝癌的发生、肝癌细胞的转移和浸润的等方面的作用进行综述, 探讨临床肝细胞癌诊断治疗的新靶点.

关键词: 肿瘤相关巨噬细胞; 肝癌; 癌症进展

郑乔丹, 吴文苑, 陈月. 肿瘤相关巨噬细胞在肝癌细胞生长和转移中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20(30): 2907-2912

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2907.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类常见的恶性肿瘤之一, 在全球癌症发病率排行榜上列第5位. 自2008年以来, 全球每年约有750 000例新增病例, 死亡人数高达70万, 我国每年死于肝癌的患者占全球肝癌患者死亡数的53%^[1,2].

肿瘤细胞通常处于一个由炎症免疫细胞、基质细胞、血管内皮细胞、细胞因子及趋化因子等共同组成的复杂环境中, 这种微观环境被称为“肿瘤微环境”^[3]. 大量的研究表明, 肿瘤组织的微环境对于肿瘤的进展有十分重要的作用, 而“炎症破坏-组织修复”的恶性循环是促进肿瘤发生发展的重要原因^[4]. 在恶性肿瘤组织中, 有大量的巨噬细胞浸润, 这些巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macro-

■背景资料

既往的研究表明, 巨噬细胞在肿瘤发生和转移过程中具有双向作用, 除了抗肿瘤作用外, 还可通过血管形成、细胞外基质的降解和重构、增强肿瘤细胞的移动性等机制促进肿瘤的发生发展. 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)与肿瘤的关系是近年来的研究热点.

■同行评议者

唐南洪, 教授, 福建医科大学附属协和医院肝胆外科研究所

■研究前沿

TAM在肝癌进展中的作用及其机制, 以及针对TAM的靶向药物, 如脂质体、索拉非尼等的研究是该研究领域中的重点和热点问题。

phages, TAM), 约占炎症细胞总数的10%-65%^[5]. TAM参与了肿瘤发生、生长、侵袭和转移的过程, 他的高度浸润与肿瘤的不良预后密切相关^[6-8]. 最近的免疫学研究^[9,10]显示, 到达肿瘤环境的单核细胞在不同的肿瘤微环境刺激下发生2种不同性质的极化, 即经典活化型巨噬细胞(M1)和替代性活化型巨噬细胞(M2). TAM被认为是M2型巨噬细胞, 其主要特点是诱导宿主免疫抑制, 刺激血管生成, 分泌肿瘤生长因子和诱导II型炎症反应. 肿瘤微环境的信号及其机制可能在TAM的极化和功能维持中发挥了重要作用. 本文就目前国内外有关TAM在肝癌发生发展中作用机制的研究作一综述, 为寻找肝细胞癌诊断和治疗的新靶点提供线索.

1 肿瘤相关巨噬细胞的招募和极化

TAM与定位在机体组织中的成熟巨噬细胞不同, 他来源于外周血循环中不成熟的单核细胞^[11]. 骨髓中的原始单核细胞与前单核细胞转变成不成熟的单核细胞, 在骨髓中短暂逗留后进入血循环并移行进入全身组织分化为相应的巨噬细胞, 包括肝脏中的Kupffer细胞、肺组织中的肺泡细胞、骨组织中的破骨细胞、脑部小胶质细胞等. 而外周血中不成熟的单核细胞趋化因子CCL2、CCL5、CXCL8和细胞因子^[12]的作用下, 浸润至肿瘤组织并与肿瘤微环境相互作用, 发育、分化为TAM, 在某些肿瘤组织中TAM可占全部浸润白细胞的50%以上^[13]. 大量的研究已经证明, CCL2是巨噬细胞在肿瘤中含量的主要决定因素, 而其他招募TAM的信号分子还包括巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF或CSF-1)、巨噬细胞炎症蛋白1 α (macrophage inflammatory protein 1 Alpha, MIP-1 α)、巨噬细胞转移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、CCL3、CCL4、CCL5、CCL8及血管生成素-2(angiotensin 2, Ang-2)等^[14]. Takai等^[15]研究表明TAM的招募涉及到HCC细胞膜上磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican 3, GPC3)的表达, 并且glypican-3特异地与HCV感染引起的肝癌患者的不良预后有关^[16]. 虽然TAM的招募机制尚未完全明了, 但肝癌组织中各种细胞因子组成的微环境对巨噬细胞的招募和M2表型的极化具有重要作用.

尽管有证据表明慢性炎症在多种肿瘤的启

动、进展及转移中起着病原学作用, 但其具体机制尚未被完全阐明^[17]. 在一些类型肿瘤中, 已发现癌症与感染具有相关性, 如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)等^[18]. 临床上大部分肝癌患者有乙型或/和丙型肝炎肝硬化背景. 炎症和肝硬化导致的细胞增殖异常可以促进肿瘤的发生和进展^[19], 其理论主要有2方面: (1)肿瘤细胞募集炎症细胞到肿瘤局部形成炎症微环境. 这个微环境由肿瘤细胞、肿瘤相关的反应性成纤维细胞、浸润性的非肿瘤细胞、可溶性细胞因子以及非细胞的支持物构成; (2)巨噬细胞可受肿瘤微环境因素诱导分化和极化, 成为M2表型巨噬细胞(也就是TAM). 单核细胞向TAM分化的具体机制还未得到完全阐明, Chen等^[20]在LPS存在的状态下, 利用雷帕霉素(rapamycin)阻断或者利用RNA干扰技术敲除降低mTOR受体TSC2以激活mTOR通路, 前者可促进单核细胞分化为M1型巨噬细胞, 后者则促进单核细胞分化为M2型巨噬细胞, IL-12、IL-10的分泌减少. 由此得出结论: TSC2-mTOR通路是单核细胞向M2型巨噬细胞分化至关重要的因素. TAM的分子结构和功能特征为低表达的巨噬细胞分化相关抗原, 如羧肽酶M和CD51, 高表达精氨酸酶I (arginase I)、IL-1、IL-1ra、IL-6、IL-10, 以及表达肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和IL-12. TAMs还表达趋化因子, 包括CCL17和CCL22^[21]. HCC中TAM的极化尚未完全阐明, 之前的研究均直接将泛巨噬细胞CD68作为识别组织中TAM标志. 通过免疫组织化学实验发现, HCC存在于肝窦处, 流式细胞术单色标记CD68检测巨噬细胞的存在和分布, 结果表明癌组织中的巨噬细胞数目少于癌旁组织^[22], 并据此推测巨噬细胞在癌组织中减少, 即CD68表达量降低, 可能与肝小叶结构破坏较多, 不能更多维持正常肝窦环境有关, 这就导致细胞表面共刺激信号缺乏, 不能为T细胞活化提供足够的第二信号, 从而无法诱导抗肿瘤免疫应答, 使肿瘤细胞易于免疫逃逸, 最终导致肿瘤生长加快.

2 肿瘤相关巨噬细胞与免疫

巨噬细胞是介导炎症反应的关键介质, 在固有免疫和适应性免疫应答中都发挥着十分重要的作用. 肿瘤组织中有大量肿瘤相关的炎症免疫细胞浸润, 包括多种T细胞、B细胞、自然杀

伤细胞以及巨噬细胞, 其中巨噬细胞尤其突出. TAM作为肿瘤基质中的主要炎性成分, 对肿瘤环境中的适应性免疫调节可产生多方面的影响. 首先, TAM可降低肿瘤相关的抗原呈递, 降低T细胞的抗肿瘤作用^[23]. 同时还可产生细胞因子和趋化因子招募其他免疫细胞并起协调作用. 有研究发现, 肝癌组织周围的TAM与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的密度呈正相关^[24]. Treg能强烈抑制效应T细胞及单核细胞等炎症细胞的活性^[25,26]. 最新的研究^[27]进一步指出肝癌细胞和TAM相互作用并通过TLR4信号通路来介导Treg抑制肿瘤免疫. 还有研究表明TAM可诱导Treg的分化. 例如, 胞浆中的转录因子Foxp3⁺是自然调节T细胞(naturally occurring regulatory T cell, nTreg)的主要标志, 并参与此类细胞的分化以及肿瘤的发生. Zhou等^[28]指出广泛存在于肿瘤内的Foxp3⁺Treg与高密度的TAM相关, 在小鼠肝癌模型中, 巨噬细胞的清除可减少肝脏内Foxp3⁺Treg的数目, 并与HCC患者的不良预后有关. 程序性死亡配体1(B7 homolog 1, B7-H1)是B7家族中的一个T细胞共刺激分子, 能促进T细胞的增殖和IL-10的产生, 与表达在T细胞表面的受体PD-1分子结合后, 通过B7-H1/PD-1通路传递抑制性信号. 研究表明肝癌患者癌组织周围的TAM和Kupffer细胞表面表达B7-H1, 从而抑制T细胞、B细胞功能, 介导肝癌细胞的免疫逃逸, 促进肿瘤生长^[29,30]. 此外, 还有研究揭示TAM通过与记忆Th17细胞的相互作用可促进记忆性Th17细胞的增殖^[31,32]. Th17细胞(效应/记忆Th17细胞)可通过分泌IL-17参与固有免疫和某些炎症的发生. Zhang等^[33]指出肿瘤组织内的IL-17生成细胞与HCC的不良预后有关. 还有一项研究也表明^[34], 肝癌患者中的IL-17可抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)的功能. 除分泌细胞因子和趋化因子外, TAM还可通过分泌前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2), IL-10, 转化生长因子 β (transforming Growth Factor β , TGF- β)及吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)等代谢产物调节T细胞的作用^[8,35]. 例如: TGF- β 是目前已知最强的一种免疫抑制因子, 可作用于参与天然免疫和获得性免疫细胞的增殖、活化与分化过程. 他可以抑制免疫调节性细胞因子如IL-12的产生, 还可以影响肿瘤反应性CTL的发育, 从而减弱CTL对肝癌细胞的杀伤作用, 参与抗肿瘤免疫反应, 有报道^[36]肝癌患者血清中TGF- β 水平显著增高. 以

上研究反映出了肝癌中TAM对抗肿瘤免疫的抑制作用.

3 肿瘤相关巨噬细胞在肝癌转移中的作用

肿瘤的浸润和转移是复杂的、多步骤的肿瘤细胞与宿主细胞相互作用的连续过程, 包括肿瘤细胞增殖、血管生成、运动、黏附、基底膜(basement membrane, BM)降解、穿透细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和侵袭到远处组织器官并增殖形成转移灶. 许多研究已经证实TAM可促进肿瘤细胞的外周转移, TAM可通过促进肿瘤细胞生长, 诱导血管生成, 增强肿瘤细胞的转移性等方面促进肿瘤细胞转移和侵袭. Gouon-Evans等^[37]的研究发现, 全身清除单核-巨噬细胞的乳腺瘤小鼠模型中肿瘤转移受到抑制. 而Rolny等^[38]的研究证明, 采用抗体中和单核细胞招募因子能抑制TAM在肿瘤组织中的浸润从而抑制肿瘤转移. 此外, TAM分泌的IL-1、TNF及IL-6等细胞因子被认为具有辅助转移的作用. 在肝癌患者的血清中, IL-6水平远远高于正常人^[39], 并且有报道在人肝癌细胞中的IL-6通过STAT3信号通路发挥了抗凋亡的作用^[40], 这些现象可能与能产生IL-6的TAM有关, 但其具体机制需要进一步的研究.

肿瘤细胞与巨噬细胞之间通过旁分泌相互作用可诱导两种细胞都产生侵入性伪足, 增强了其细胞外基质重构活性、侵袭力以及迁移能力, 这对肿瘤细胞突破血管壁的基底膜至关重要^[41]. 由此我们推断巨噬细胞可能增强肿瘤细胞进入血管的能力, 即内渗的能力. 相应的EGFR信号阻滞药物可抑制肿瘤细胞血管内渗的效力, 这就进一步证明了肿瘤细胞与巨噬细胞之间的这个旁分泌回路在肿瘤细胞转移中的作用^[42].

肿瘤细胞迅速生长使供氧需求增加, 必然导致局部低氧、低血糖和血液供应不足甚至坏死, 而低氧和低血糖可以诱导多种促血管内皮细胞生长因子的分泌及炎症分子的表达, 使TAM增加, 引发TAM的促血管生成作用^[14]. Peng等^[43]通过临床研究指出HCC中TAM数量与微血管密度间有高度相关性. 并且肿瘤组织中的TAM被基质中刺激物激活时还可表达一系列促血管生成因子, 如: 生长因子如酸性成纤维生长因子(acidic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor 1, aFGF/FGF1)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor 2, bFGF/FGF2)、VEGF、粒细胞

■创新盘点

一直以来, 由于肝癌中巨噬细胞的特异性标记抗原尚不明确, 在肝癌发展中的作用争议较多, 所以对于巨噬细胞在肝癌进展中作用的文献综述较少, 本文综述了多篇最新研究报道, 从多个方面探讨TAM在肝癌进展中的作用及机制, 使读者对此有更加全面的了解.

■应用要点

本文对TAM在肝癌中的作用的报道作一综述,从TAM的招募、免疫抑制、血管生成与肿瘤转移以及上皮细胞间质转化等方面探讨了TAM在肝癌发生发展过程中的作用及其机制,为TAM靶向的肝癌治疗及术后预防复发的方针研究提供理论指导。

集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生成因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其他单核细胞因子如:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、P物质、前列腺素、干扰素以及胸苷磷酸化酶等酶类^[44], 这些与血管形成有关的细胞因子也可由肿瘤细胞、内皮细胞释放, 共同促进肿瘤组织的血管生成。

细胞外基质降解是血管生成的必要条件, 肿瘤组织中的TAM除产生促血管生成因子外还可通过释放相关蛋白水解酶来促进血管生成。金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是其中的一类, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类以锌为辅助因子的蛋白酶家族, MMP产生的调节主要发生在转录水平, 他们通过对BM、ECM的降解和增强肿瘤血管生成的作用而促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 其活性受到特异性抑制剂TIMP的调节^[45,46]。TAM被证明是MMP-9的主要来源, 与多种人类癌症的转移潜能相关, 肿瘤细胞外周的酸性微环境可以上调细胞MMP-2的分泌及激活, 并促进肝癌细胞HCCLM3的体外侵袭和迁移能力, 提示肿瘤外周酸性微环境对肝癌细胞HCCLM3的转移具有促进作用^[47]。此外, TAM还可表达CXCL8刺激血管生成^[48]。TAM还能分泌半胱氨酸型溶酶体蛋白酶及多种生长因子刺激肿瘤细胞的生长, TAM正是通过以上的机制影响着血管生成的各个阶段。

4 TAMs在肝癌EMT中的作用

上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)是具有极性的上皮细胞通过特定程序转换成为具有活动能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程, 他存在于人体多个生理和病理过程中。EMT在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、多种纤维化疾病中发挥了重要作用, 与肿瘤细胞的局部浸润和远处迁移更是关系密切。肿瘤微环境中的间质信号作用于肿瘤细胞表面特异性受体, 通过信号通路的逐级传递, 引

起基因表达的改变, 这就导致细胞表型转化, 使上皮细胞极性消失, 并失去紧密连接和黏附连接, 从而增强了肿瘤细胞的浸润性和迁移能力, 促进了肿瘤的侵袭和转移。研究表明EMT存在于包括肝脏在内的不同类型癌细胞, EMT的发生涉及到多个信号转导通路和复杂的分子机制, 与钙连接素、生长因子、转录因子和微环境等密切相关。目前关于TAM对肿瘤细胞EMT的机制研究主要集中在TAM所分泌的炎症因子, 细胞因子及蛋白酶上。例如, TAM产生的炎症因子TNF- α 与受体TNFR结合后, 通过NF- κ B及Akt信号通路抑制GSK-3 β 的表达, 从而引起锌指蛋白转录因子Snail上调, Snail可以在转录水平抑制钙黏附蛋白E-cadherin的表达, 介导EMT, 促进肿瘤的侵袭和复发转移, 研究发现^[49]16%-23%的肝细胞肝癌组织中Snail表达过度且肝癌组织分化程度低。此外, TAM分泌的炎性细胞因子IL-6也对肿瘤细胞的EMT起着十分重要的作用^[50], IL-6与IL-6相应受体结合后, 与gp130发生同二聚体化, 激活胞质内Jak激酶, 使STAT3磷酸化并转入核内诱导Snail, 并下调E-cadherin的表达。此外, TAM分泌的细胞因子如TGF- β 、EGF及VEGF等也可促进EMT的发生。有研究表明TGF- β 对于HCC的EMT的十分必要^[51], TGF-主要通过 β -整合素信号传导途径发挥作用, 促进Smad3分子依赖的细胞转录过程, 也可通过非Smad分子依赖的P38MAP激酶途径及GTP酶介导的信号传导途径发挥作用, 参与EMT的诱导机制。同时EGF^[52]及IL-1 β ^[53]也可协同TGF- β 诱导肿瘤细胞发生EMT, 而TAM分泌的VEGF可以下调Smad7, 使E-cadherin下调^[54]并上调波形蛋白(vimentin)使肿瘤细胞发生转化。此外, TAM分泌的MMP-9和MMP-2可降解E-cadherin, 促进肿瘤EMT的发生^[55]。根据以上研究我们认为TAM可能有助于肝癌细胞的EMT。

5 结论

TAM在包括肿瘤血管生成、抗肿瘤的免疫抑制、肿瘤细胞外渗及EMT在内的肿瘤的发生、发展、侵袭及转移的各个阶段都具有十分重要的作用。肿瘤组织中TAM水平与癌的侵袭密切相关。因此, TAM及其相关细胞因子的研究有望成为判断肝癌侵袭性的指标之一。

6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*

- 2011; 61: 69-90
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917
- 3 Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008; 27: 5904-5912
- 4 Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727-739
- 5 Whitworth PW, Pak CC, Esgro J, Kleinerman ES, Fidler IJ. Macrophages and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 8: 319-351
- 6 Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42: 717-727
- 7 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444
- 8 Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002; 23: 549-555
- 9 Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008; 13: 453-461
- 10 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896
- 11 Mantovani A. Tumor-associated macrophages in neoplastic progression: a paradigm for the in vivo function of chemokines. *Lab Invest* 1994; 71: 5-16
- 12 Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 315-322
- 13 Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-78
- 14 Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood* 2004; 104: 2224-2234
- 15 Takai H, Kato A, Kato C, Watanabe T, Matsubara K, Suzuki M, Kataoka H. The expression profile of glypican-3 and its relation to macrophage population in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009; 29: 1056-1064
- 16 Yorita K, Takahashi N, Takai H, Kato A, Suzuki M, Ishiguro T, Ohtomo T, Nagaike K, Kondo K, Chijiwa K, Kataoka H. Prognostic significance of circumferential cell surface immunoreactivity of glypican-3 in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011; 31: 120-131
- 17 Hold GL, El-Omar EM. Genetic aspects of inflammation and cancer. *Biochem J* 2008; 410: 225-235
- 18 Quante M, Wang TC. Inflammation and stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 350-359
- 19 Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 1-18
- 20 Chen W, Ma T, Shen XN, Xia XF, Xu GD, Bai XL, Liang TB. Macrophage-induced tumor angiogenesis is regulated by the TSC2-mTOR pathway. *Cancer Res* 2012; 72: 1363-1372
- 21 Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol* 2009; 30: 475-487
- 22 Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* 2003; 38: 1188-1198
- 23 Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Exp Oncol* 2010; 32: 153-158
- 24 Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, Xiao YS, Gao Q, Zhou J, Li YW, Tang ZY. Peritumoral activated hepatic stellate cells predict poor clinical outcome in hepatocellular carcinoma after curative resection. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 498-510
- 25 Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-352
- 26 Smyth MJ, Teng MW, Swann J, Kyriakoudis K, Godfrey DI, Hayakawa Y. CD4+CD25+ T regulatory cells suppress NK cell-mediated immunotherapy of cancer. *J Immunol* 2006; 176: 1582-1587
- 27 Yang J, Zhang JX, Wang H, Wang GL, Hu QG, Zheng QC. Hepatocellular carcinoma and macrophage interaction induced tumor immunosuppression via Treg requires TLR4 signaling. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2938-2947
- 28 Zhou J, Ding T, Pan W, Zhu LY, Li L, Zheng L. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2009; 125: 1640-1648
- 29 Wu K, Kryczek I, Chen L, Zou W, Welling TH. Kupffer cell suppression of CD8+ T cells in human hepatocellular carcinoma is mediated by B7-H1/programmed death-1 interactions. *Cancer Res* 2009; 69: 8067-8075
- 30 Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, Zheng L. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med* 2009; 206: 1327-1337
- 31 Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, Huang E, Finlayson E, Simeone D, Welling TH, Chang A, Coukos G, Liu R, Zou W. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; 114: 1141-1149
- 32 Kuang DM, Peng C, Zhao Q, Wu Y, Chen MS, Zheng L. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells. *Hepatology* 2010; 51: 154-164
- 33 Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, Li L, Wu C, Li SP, Zheng L. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009; 50: 980-989
- 34 Zhao Q, Xiao X, Wu Y, Wei Y, Zhu LY, Zhou J, Kuang DM. Interleukin-17-educated monocytes suppress cytotoxic T-cell function through B7-H1 in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2314-2322
- 35 Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, Sozzani S, Ruco L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today* 1992; 13: 265-270
- 36 Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A, Davies S,

■名词解释

上皮细胞间质转化(EMT): 具有极性的上皮细胞通过特定程序转换成为具有活动能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程, 他存在于人体多个生理和病理过程中。

同行评价

该综述选题较新颖, 参考文献的选取较全面, 对临床有一定指导作用.

- Gibbs P, Morris LS, Coleman N, Alexander GJ. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: the role of T-regulatory cells. *Hepatology* 2005; 41: 722-730
- 37 Gouon-Evans V, Lin EY, Pollard JW. Requirement of macrophages and eosinophils and their cytokines/chemokines for mammary gland development. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 155-164
- 38 Rolny C, Capparuccia L, Casazza A, Mazzone M, Vallario A, Cignetti A, Medico E, Carmeliet P, Comoglio PM, Tamagnone L. The tumor suppressor semaphorin 3B triggers a prometastatic program mediated by interleukin 8 and the tumor microenvironment. *J Exp Med* 2008; 205: 1155-1171
- 39 Hsia CY, Huo TI, Chiang SY, Lu MF, Sun CL, Wu JC, Lee PC, Chi CW, Lui WY, Lee SD. Evaluation of interleukin-6, interleukin-10 and human hepatocyte growth factor as tumor markers for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 208-212
- 40 Liu Y, Fuchs J, Li C, Lin J. IL-6, a risk factor for hepatocellular carcinoma: FLLL32 inhibits IL-6-induced STAT3 phosphorylation in human hepatocellular cancer cells. *Cell Cycle* 2010; 9: 3423-3427
- 41 Yamaguchi H, Pixley F, Condeelis J. Invadopodia and podosomes in tumor invasion. *Eur J Cell Biol* 2006; 85: 213-218
- 42 Wyckoff J, Wang W, Lin EY, Wang Y, Pixley F, Stanley ER, Graf T, Pollard JW, Segall J, Condeelis J. A paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 7022-7029
- 43 Peng SH, Deng H, Yang JF, Xie PP, Li C, Li H, Feng DY. Significance and relationship between infiltrating inflammatory cell and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma tissues. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6521-6524
- 44 Marconi C, Bianchini F, Mannini A, Mugnai G, Ruggieri S, Calorini L. Tumoral and macrophage uPAR and MMP-9 contribute to the invasiveness of B16 murine melanoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25: 225-231
- 45 Naylor MS, Stamp GW, Davies BD, Balkwill FR. Expression and activity of MMPs and their regulators in ovarian cancer. *Int J Cancer* 1994; 58: 50-56
- 46 Wang FQ, So J, Reierstad S, Fishman DA. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer* 2005; 114: 19-31
- 47 Raghunand N, Gatenby RA, Gillies RJ. Microenvironmental and cellular consequences of altered blood flow in tumours. *Br J Radiol* 2003; 76 Spec No 1: S11-S22
- 48 Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elnor VM, Elnor SG, Strieter RM. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258: 1798-1801
- 49 Olmeda D, Jordá M, Peinado H, Fabra A, Cano A. Snail silencing effectively suppresses tumour growth and invasiveness. *Oncogene* 2007; 26: 1862-1874
- 50 Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, Li C, Deng CX, Mueller SC, Ransom HW, Rashid A, He AR, Mendelson JS, Jessup JM, Shetty K, Zaslloff M, Mishra B, Reddy EP, Johnson L, Mishra L. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF-beta and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2445-2450
- 51 Hotz B, Visekruna A, Buhr HJ, Hotz HG. Beyond epithelial to mesenchymal transition: a novel role for the transcription factor Snail in inflammation and wound healing. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 388-397
- 52 Xu Z, Jiang Y, Steed H, Davidge S, Fu Y. TGFβ and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401: 376-381
- 53 Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res* 2009; 10: 100
- 54 Gonzalez-Moreno O, Lecanda J, Green JE, Segura V, Catena R, Serrano D, Calvo A. VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop. *Exp Cell Res* 2010; 316: 554-567
- 55 Zuo JH, Zhu W, Li MY, Li XH, Yi H, Zeng GQ, Wan XX, He QY, Li JH, Qu JQ, Chen Y, Xiao ZQ. Activation of EGFR promotes squamous carcinoma SCC10A cell migration and invasion via inducing EMT-like phenotype change and MMP-9-mediated degradation of E-cadherin. *J Cell Biochem* 2011; 112: 2508-2517

编辑 田滢 电编 闫晋利