

- 12 Asakura H, Kashio Y, Nakamura K et al. Selective eosinophil adhesion to fibroblast via FN-gamma-induced Galectin-9. *J Immunol* 2002; 169: 5912-5918.
- 13 Kagoshita T, Kashio Y, Yamauchi A et al. Possible role of Galectin-9 in cell aggregation and apoptosis of human melanoma cell lines and its clinical significance. *Int J Cancer* 2002; 99: 809-816.
- 14 Irie A, Yamauchi A, Kontani K et al. Galectin-9 as a prognostic factor with antineoplastic potential in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2962-2968.
- 15 Liang M, Ueno M, Oomizu S et al. Galectin-9 expression links to malignant potential of cervical squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 899-907.
- 16 Nagahara K, Arikawa T, Oomizu S et al. Galectin-9 increases Tim-3+ dendritic cells and CD8+ T cells and enhances antitumor immunity via Galectin-9-Tim-3 interactions. *J Immunol* 2008; 181: 7660-7669.
- 17 Seki M, Oomizu S, Sakata KM et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol* 2008; 127: 78-88.
- 18 Wang F, He W, Yuan J et al. Activation of Tim-3-Galectin-9 pathway improves survival of fully allogeneic skin grafts. *Transpl Immunol* 2008; 19: 12-19.
- 19 Wang F, He W, Zhou H et al. The Tim-3 ligand Galectin-9 negatively regulates CD8+ alloreactive T cell and prolongs survival of skin graft. *Cell Immunol* 2007; 250: 68-74.
- 20 Naka EL, Ponzio VG, Cenedeze MA et al. Detection of the Tim-3 ligand Galectin-9 inside the allograft during a rejection episode. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 658-662.
- 21 Sehrawat S, Suryawanshi A, Hirashina M, Rouse BT. Role of Tim-3/Galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology shifting the balance toward regulators. *J Immunol* 2009; 182: 3191-201.
- 22 Zhu G, Anderson AG, Schubart A et al. The Tim-3 ligand Galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005; 6: 1245-1252.
- 23 Kato S, Ishii N, Nobumoto A et al. Galectin-9 inhibits CD44-hyaluronan interaction and suppresses a murine model of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 27-35.
- 24 Monney L, Sebastes CA, Gaglia JL et al. Th1-specific cell surface protein TIM-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002; 415: 536-541.
- 25 Anderson AG, Anderson DE, Bregoli L et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007; 318: 1141-1143.
- 26 Zhang W, Gao L, Qi S et al. Blocking of CD44-hyaluronic acid interaction prolongs rat allograft survival. *Transplantation* 2000; 69: 665-667.
- 27 Firan M, Dhillon S, Estess P, Siegelman MH. Suppressor activity and potency among regulatory T cells is discriminated by functionally active CD44. *Blood* 2006; 107: 619-627.
- 28 Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 33-45.

(本文编辑 朱立新)

肝癌复发转移微环境研究进展

邱斌玉, 温浩, 张金辉

【关键词】 肝癌; 研究

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2010)01-0062-05

肝癌细胞是环境序贯作用下由一群正常细胞转化来的遗传不均一的细胞群^[1];是一种微环境和免疫疾病^[2],反映了作为由肝癌细胞和间质成分构成的微环境在肝癌研究中的日益重要性。肝癌微环境由肝癌细胞和其周围淋巴细胞、肝星状细胞、Kupffer细胞、纤维母细胞、上皮细胞、固有及特异性免疫细胞、肿瘤血管和淋巴管结构的组成细胞、组织特异性的间叶细胞及它们的表达产物、代谢物质等成分构成,经典的肝小叶结构和这些细胞群以及它们释放的物质共同组成了肝脏的组织结构微环境。肝癌组织中,除肝癌细胞以外的所有成分统称为肝癌间质,微环境中肝癌细胞与间质间

存在不同层面、不同环节的相互作用,间质可影响癌细胞从发生到转移的全过程,对肝癌起增强或抑制作用,癌细胞可导致间质发生改变,形成一个有利于肝癌生长的微环境。正确认识肝癌微环境,把握肝癌细胞与间质相互作用的机制,对于认识肝癌起始、演进和转移的全过程具有重要意义^[3]。正常的基质、成纤维细胞和细胞外基质可以限制上皮形态的形成和增殖,抑制转化的发生,通过这些机制限制肝癌细胞,但是随着肝癌的进展这种限制被打破,肝癌微环境破坏,新微环境适应,转移灶形成^[4]。

1 肝癌血管微环境

1.1 肝癌血管再生是肝癌浸润、扩散和转移的基础;研究显示门静脉内的微瘤栓是主要的转移形式,门静脉内逆流并不是肝静脉阻塞的结果,而是肝动脉和门静脉在肿瘤内形成的功能性短路^[5]。肝癌血管形成一部分来自于源血管网的过

【作者单位】新疆医科大学第一附属医院肝移植腔镜外科,乌鲁木齐 830054

【通讯作者】温浩。

度生长,另一部分则来自于血管内皮祖细胞形成的新生血管^[1]。内皮细胞和外周细胞在血管生成因子的作用下激活而产生血管生成表型,源血管舒张、通透性增加、内皮细胞伸展、纤维蛋白外渗至源血管周围导致其环境改变,在以基质金属蛋白酶为主的蛋白分解酶作用下基底膜分解,内皮细胞作定向增生、迁移并形成毛细血管芽,外周细胞环绕内皮细胞增生、迁移,继续突起增生形成一条细胞索,数小时后出现管腔,形成新生毛细血管并逐渐连通,形成功能性血管^[6];通过这些不同于正常的肿瘤血管,肿瘤细胞可以顺利进入血循环。Kamchara等^[7]认为机体原发灶内每天约有 10^5 个肿瘤细胞进入血液循环中,多中心原发性肝癌更容易血行播散,采用任何手术方式都不可能完全清除体内所有的癌细胞,残存的癌细胞是否复发转移依机体免疫状态而定。肿瘤主要通过血小板相互作用来促进生存及附着于毛细血管处^[8];癌细胞离开循环系统进入新的靶器官的过程因肿瘤而异,是肿瘤转移的限速环节,进入全身各组织的癌细胞若不能适应新的微环境则将被杀死或进入休眠状态,成为日后复发转移的“种子”,只有那些能较好地适应靶器官环境的癌细胞才能继续生长成转移灶,表现出明显的器官特异性;这种器官靶向性转移取决于两个条件,一是靶器官必需存在有利于播散的肿瘤细胞生长的微环境,二是这些癌细胞必需具有能有效定居、生长于新环境的能力^[1,9]。

1.2 血管生成拟态 (vasculogenic mimicry VM) 该血管管道的特点是管道内没有血管内皮细胞衬覆,肿瘤细胞模仿机体血管生成方式形成瘤细胞条索并围成管道,血液在这些无内皮细胞的管道中流动^[10];这一理论向经典的内皮依赖性肿瘤血管生成理论提出挑战。理论上 VM 可以与机体血液循环相通,肿瘤细胞能得到更好的血液供应,具有 VM 的肿瘤组织很少出现坏死这一现象也间接证实 VM 是一个功能性微循环;VM 中肿瘤细胞与腔内的红细胞接触,可直接进入血流,从而获得更多的转移机会,在一定程度上解释了有 VM 的 HCC 具有更高的侵袭性和转移能力,预后很差^[11]。

2 肝癌微环境中间质细胞

肝结缔组织由胶原、非胶原基质蛋白及相关细胞组成,前二者合称为细胞外基质 (extracellular matrix ECM) 后者包括肝星形细胞 (hepatic stellate cell HSC)、枯否细胞、内皮细胞、Pit 细胞。它们的支持组织结构,维持组织修复,调节细胞的分化、发育、增生、移行、信息传递、营养代谢及免疫反应等方面均起重要作用。组织微环境中的间质反应在肝纤维化、肝硬化、原发性肝癌的发生、发展中起重要作用,其中, HSC、肝肌纤维母细胞 (myofibroblast MFB) 起了尤为重要的作用。病理状态下, HSC 被激活,增殖变的活跃,细胞中的脂滴减少或消失从而转化为 MFB MFB 表达平滑肌 α 肌动蛋白 (α -smooth muscle actin α -SMA) 分泌促炎性介质和纤维化的细胞因子、黏附因子,合成、分泌金属蛋白酶组织抑制剂增加从而使得 ECM 降解减少。研究发现,原发性肝癌组织中变形的肝血窦癌细胞之间 HSC 数量明显增多,肝癌膜下及坏死灶周边也可见较多的 HSC 肝癌癌巢中的 HSC 紧

贴癌细胞表面,构成癌间质成分^[12];未合并肝硬化的原发性肝癌组织中活化的 HSC 数量明显少于合并肝硬化的 HSC 合并肝硬化的原发性肝癌组织中 III~IV 级者 HSC 活化数量显著高于 I~II 级者。MFB 也是肝癌细胞间质的主要成分,激活、增生的 HSC 转化为 MFB 其分泌的可溶性细胞因子、ECM 及 MFB 本身构成实质细胞的组织微环境,诱导肝干细胞或肝细胞转化为肝癌细胞,分隔肝癌细胞与免疫细胞之间的接触。研究证明, MFB 在肝癌的发生、发展过程中起了下列作用^[13]:合成和表达特殊的 ECM 成分;通过 Rho/Rho-kinase 为媒及 α -SMA 重塑肝再生的肉芽组织与肿瘤的密切结合,使得 MFB 与 ECM 结合,产生特殊的细胞激素。激活的 MFB 可产生集聚蛋白 (Agrin) 健康肝脏集聚蛋白仅微量存在于血管和胆管基膜,肝硬化、肝细胞癌的肿瘤新生血管、增生胆管中集聚蛋白大量增加,提示 MFB 产生的集聚蛋白可能刺激肿瘤血管新生。肝癌灶内的毛细血管内皮存在 CD34+ 内皮细胞,提示衍生的 HSC 参与肝窦毛细血管瘤化、肿瘤血管新生并由此促进肿瘤转移,肝癌细胞反过来又增加了 HSC 的活化、 α -SMA 的表达以及明胶酶的分泌。肝慢性炎性病变时,肿瘤相关 MFB 通过分泌化学因子使白细胞移向病灶,影响该区的免疫作用,所以 MFB 被称为“哨兵细胞”,它同时起着构建微环境和免疫的作用;肿瘤反应性 MFB 降低了肿瘤细胞与免疫细胞的结合从而降低了免疫细胞的杀伤作用^[14,15]。

3 肝癌微环境中免疫细胞及细胞因子

3.1 自然杀伤 (NK) 细胞

NK 细胞活性增强最明显的细胞因子是干扰素, IL-2 则能与 γ 干扰素协同作用以增强 NK 细胞的杀伤活性并诱导其活化与增殖^[16]。肝炎—肝硬化—肝癌是中国肝癌发生的三部曲,当病程进入肝硬化后,由于假小叶的形成,血液循环途径和状态的改变导致组织微环境中不同程度的缺氧;间质中低 pH 值、低氧分压是肿瘤微环境中重要的特性,它们可以增加肿瘤细胞对 NK 细胞介导的溶解的抵抗力和抑制 NK 细胞的细胞毒性,使肿瘤细胞的生存和增殖成为可能^[17],这一连锁式的组织结构微环境的改变促使了肝癌的发生。研究发现:(1) IL-12 和 IL-2 通过增强 NK 细胞介导的 ADCC 作用和直接杀伤肝癌细胞的作用,提高 NK 细胞抗原性肝癌 (HCC) 的免疫反应^[18];(2) 转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 可能通过抑制 NK 细胞的活性而减弱机体的抗肿瘤免疫^[19];(3) 瘦素可通过诱导 NK 细胞增殖和提高其活性来抑制 HCC 细胞的生长^[20];(4) 吡啶胺 2,3 双加氧酶 (IDO) 是一种可催化色氨酸分子氧化裂解的限速酶,具有抗肿瘤作用, NK 细胞表达内源性的吡啶胺 2,3 双加氧酶 (IDO),在效应阶段可以提高细胞毒素的活性,靶细胞表面的受体与配体的交互作用产生的一些阳性和阴性信号可以调节自然杀伤力, NK 细胞的自然杀伤力的调节是通过激活性和抑制性受体配体的结合来进行的, IDO 的抑制剂可以抑制 NK 细胞杀伤 HepG2 的能力,并且呈剂量依赖关系,提示 IDO 可能与这一信号转导过程有关^[21-22];(5) 肝癌微环境

NKT细胞数与癌栓等侵袭转移特性呈负相关,提示NK细胞对肝癌的侵袭转移有抑制作用^[23]; (6)无论是通过基因修饰使HCC细胞表达IL-12^[24],还是用腺病毒载体将酪氨酸激酶-3配体转染到HCC细胞中都可增强机体NK细胞的抗肝癌活性^[25]。

3.2 树突状细胞(DC)

肝癌结节中浸润的形态成熟的DC数目越多,复发转移的风险越低,若同时合并较多的CD8+或记忆T细胞,则复发转移的风险进一步降低,提示DC在抗肿瘤免疫中起了重要作用^[26,27]。肝癌细胞或微环境来源的物质(癌细胞裂解物),可导致由R中心体肌动蛋白(centractin)介导的DC表型和功能异常,是肝癌免疫逃逸的新机制^[28]。Um等^[29]在对肝细胞癌的研究中发现,由于血清甲胎蛋白(AFP)的存在,肿瘤组织中浸润的DC表面不表达CD80/86和CD40不能有效递呈抗原。通过改变DC逆转肝癌细胞对其功能的影响,使其成为细胞疫苗,再输入体内,可以激发机体特异性抗肝癌免疫应答^[30]。一项应用人类白细胞抗原-A24+限制性T细胞表位诱导针对AFP特异性CTL的试验表明,新证实的AFP抗原表位可作为HCC免疫治疗的高效靶点,为应用DC进行免疫治疗HCC提供了新靶标^[31]。

3.3 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)及CD4+T、CD8+T

正常状态下,T细胞各亚群间比例相互协调,维护T细胞发挥正常抗肿瘤免疫^[32]。肝癌微环境中CD8+T细胞的密度随着肿瘤的生长逐渐下降,这提示T细胞的抗肿瘤效应不能有效地控制肝癌的进展。微环境中调节性T细胞与活化的细胞毒性T细胞的力量对比关系,是肝癌术后复发转移及预后的独立预测指标,说明调控微环境使之朝向细胞毒性T细胞主导的方向发展,是降低肝癌术后复发转移的有效策略^[33]。肝癌复发时主要表现为CD3、CD4减少和CD4/CD8下降,明显低于无复发转移患者^[34]。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)在局部抗肿瘤免疫中起着重要的作用,它在患者体内处于机体免疫系统与肿瘤相互作用的最前沿,其组成和功能在一定程度上反映了机体抗肿瘤反应的性质、强度和总体水平。研究显示恶性肿瘤患者的免疫系统在肿瘤局部和全身都处于耐受或缺陷状态,在诱发阶段调节性T细胞诱导TIL发生免疫偏倚,有的则因Treg数量显著增多使TIL几乎无功能,使TIL的抗癌免疫陷入困境^[35]。肿瘤组织和癌旁组织的TIL中CD4/CD8比值的下降表明,愈接近肿瘤部位,细胞免疫受抑制愈明显;HCC局部TIL的这种分布特征改变了组织局部免疫微环境,免疫抑制逐渐加重,免疫监视功能减弱,有利于肿瘤细胞增殖^[36]。肿瘤的免疫治疗包括肿瘤疫苗以及TIL细胞过继免疫治疗已经过大量的试验,但其抗肿瘤作用是有限的^[37]。

3.4 Treg细胞

HCC微环境中Treg的分布具有异质性,癌旁组织中Treg大部分以散在方式分布,而在肿瘤组织中大多Treg呈簇丛状分布,与效应性T淋巴细胞相伴,这些分布在肿瘤组织中的Treg由于与效应性T淋巴细胞的紧密接触,抑制效

应性细胞的功能,从而发挥抗肿瘤免疫作用,提示Treg可能是通过细胞与细胞之间的紧密接触发挥其抑制作用;Treg细胞可抑制CD4+T细胞的增殖,导致T淋巴细胞亚群之间的平衡被破坏^[38]。肝癌微环境中Treg细胞数目增多是肝癌免疫治疗亟待解决的问题之一;通过去除机体Treg细胞可以提高肿瘤疫苗的抗癌效应^[39],进一步了解Treg细胞调节机制或控制Treg细胞增殖的方法可以设计更有效的抗肿瘤免疫疗法。

3.5 原发性肝细胞肝癌微环境中细胞因子

3.5.1 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor VEGF)

VEGF表达密集区大多位于原发性肝癌(PHC)细胞周边和肝癌细胞向周围浸润的区域,即微血管染色密集的区域,说明VEGF在原发性肝癌组织血管中的增殖作用^[40]。可溶性VEGF不仅在肝癌中高表达,外周血中也存在与疾病进程一致的水平改变^[41]。化疗栓塞术后残癌组织存在丰富的肿瘤血供,残癌组织肿瘤细胞VEGF表达明显升高,新生血管生成及VEGF的表达可能在栓塞后残癌组织血供重建中起到重要的作用。

3.5.2 转化生长因子(Transforming growth factor TGF)

乙型肝炎病毒增加了转化生长因子TGF β 的活性^[42],而转化生长因子TGF β 刺激肝星状细胞使其转化为肌成纤维细胞^[43,44],活化的肌成纤维细胞不仅大量分泌细胞因子、趋化因子、I型、III型和V型胶原^[45],更重要的是引起细胞外基质的过度增生和,引起肝纤维化和肝硬化,而肝硬化是肝细胞性肝癌发生的背景。

3.5.5 胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor IGF)

胰岛素样生长因子包括IGF-1和IGF-2两种,其中IGF-2与肝癌的关系更为密切。IGF-2是肝癌细胞加速生长的自分泌/旁分泌生长因子之一,也是IGF基因家族中与肝癌早期癌变关系最为密切的成员^[46]。IGF-2在PHC血清中升高的机理可能与基因过度表达使其产生过多,破坏了细胞因子网络的动态平衡,导致促生长作用加强,细胞增殖失控,发生肿瘤。恶性肿瘤细胞自分泌大量的IGF α 直接作用于自身或邻近细胞表面的IGF-n受体,产生胞浆短路循环,加速或放大细胞持续生长信号的传递^[47],从而使肿瘤细胞无限制分裂增殖。肝细胞肝癌组血清IGFBP-2水平明显高于肝硬化组和健康对照组,可能与肝癌细胞合成释放增加有关;AFP结合血清FBP-2检测可成为肝癌筛查、动态观察的有效手段^[48]。Chiba等^[49]对24例原发性肝细胞癌甲基化的信号进行了检测,包括I型胶原 α 2链基因(COL1A2)、胰岛素样生长因子结合蛋白2基因(IGFBP2)、结缔组织生长因子基因(CTGF)和纤维连接蛋白1基因,研究结果显示在肝癌发生过程中表观遗传改变是一个重要的因素。

3.5.6 肿瘤坏死因子(TNF)

TNF具有多重抗肿瘤作用,研究^[50]显示TNF能诱导人肝癌耐阿霉素细胞系(HepC2/ADM)细胞的多药耐药相关基因(MDRI基因)表达下调,脂质过氧化物酶体增殖物激活受

体 PPAR- α 基因表达上调,且能增加阿霉素诱导的凋亡细胞的比例及细胞毒作用,分别通过抑制 MDRI表达及促进 PPAR- α 表达而逆转 HepG2/ADM 细胞的耐药性。Jeng 等^[51]研究发现,肿瘤坏死因子 α SNP (tumour necrosis factor- α 308 2 Polymorphism TNF- α SNP)促进慢性肝病患者肝硬化和原发性肝细胞癌发生,其途径可能为 TNF- α SNP 加快肝坏死性炎症和肝纤维化而促进原发性肝细胞癌发生。肿瘤坏死因子受体 6 (TR-6)属于肿瘤坏死因子家族的第三类,在肿瘤的发生发展、肿瘤免疫中发挥重要作用。研究^[52]发现 TR-6 的表达与肿瘤的生长和进展有关,临床分期越靠后,TR-6 的表达越高;有转移复发的 HCC 的 TR-6 表达高,AFP > 400 μ g/L 组、门脉癌栓组、包膜浸润组和多个瘤结组分别高于相应组别,提示 TR-6 与代表肿瘤生物学行为的浸润转移有关,TR-6 高表达者易发生肿瘤细胞的浸润转移,预后差。

通过以上对肝癌微环境中血管、间质细胞、免疫细胞及细胞因子在肝癌的发生、发展、复发、转移过程中的改变的综述,为肝癌的研究提出了一个新的思路。肝癌的很多治疗是以影响或改变微环境为目标,通过改变间质来影响肝癌生物学行为,如抗血管形成可改变微环境的血管状态、免疫治疗可改变免疫微环境。肝癌微环境研究将改变对肝癌的认识,有助于更准确地把握肝癌发生发展的规律,对于提高目前常用抗肿瘤手段的疗效、最终控制肝癌具有十分重要的战略意义。

参考文献

- Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695.
- Prendergast GC, Jaffee EM. Cancer immunologists and cancer biologists: why we didn't talk then but need to now. *Cancer Res* 2007; 67: 3500.
- Abini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 139-147.
- Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(3): 679-687.
- 徐彬,李强,付丽,等.肝细胞癌肝内微转移的研究.中华普通外科杂志,2006; 21(8): 577-579.
- Norio H, Hisashi T, Mitsuo T, et al. Hepatocyte growth factor promotes hepatocarcinogenesis through cMet autocrine activation and enhanced angiogenesis in transgenic mice treated with diethylnitrosamine. *Oncogene* 2002; 21: 1791-1799.
- Kanchara Y, Kanematsu T. Treatment of liver cancer: current status and future perspectives. *Gan to Kagaku Kyoho* 2000; 27(7): 987-992.
- Nash GF, Turner LF, Scully MF, et al. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-430.
- Steg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 2006; 12: 895-904.
- Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 1999; 155: 739-752.
- Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 361-381.

- Kollet O, Shvitiel S, Chen YQ, et al. HGF, SDF-1 and MM-9 are involved in stress-induced human CD34+ stromal cell recruitment to the liver. *J Clin Invest* 2003; 112(2): 160-169.
- Desmollere A, Gayot C, Gabbiani G. The stromal reaction: myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *In t. Dev B iol* 2004; 48(5/6): 509-517.
- Ueberhan E, Low R, Ueberhan U, et al. Conditional tetracycline-regulated expression of TGF- β 1 in liver of transgenic mice leads to reversible interstitial fibrosis. *Hepatology* 2003; 37(5): 1067-1078.
- Hallett WH, Murphy WJ. Natural killer cells: biology and clinical use in cancer therapy. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 12-21.
- Jurisc V. Characteristics of natural killer cell. *Srp Arh Cebk Lek* 2006; 134: 71-76.
- Fink T, Ebbesen P, Koppelhus U, et al. Natural killer cell mediated basal and interferon enhanced cytotoxicity against cancer cells is significantly impaired under in vivo oxygen conditions. *Scand J Immunol* 2003; 58(6): 607-612.
- Sawayama T, Sakaguchi K, Senda T, et al. Effects of pulsing procedure of interleukin-12 in combination with interleukin-2 on the activation of peripheral blood lymphocytes derived from patients with hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 285-292.
- Okunoto K, Hattori E, Tamura K, et al. Possible contribution of circulating transforming growth factor- β to immunity and prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2004; 24: 21-28.
- Elinav E, Abd-Elhadi A, Pappo O, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006; 44: 529-536.
- Ishio T, Goto S, Tahara K, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase suppresses N K cell activity and accelerates tumor growth. *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology* 2003; 3: 336-345.
- Kai S, Goto S, Tahara K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is necessary for cytolytic activity of natural killer cells. *Scand J Immunol* 2004; 59: 177-182.
- 邱大鹏,邱双健,吴志全,等. NKT 细胞在肝癌组织中的分布状况与肝癌局部免疫的研究.中国临床医学,2004; 11: 567-569.
- Peron JM, Couderc B, Rochaix P, et al. Treatment of murine hepatocellular carcinoma using genetically modified cells to express interleukin-12. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 388-396.
- Wang H, Dai J, Hou S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with adenoviral vector-mediated Flt3 ligand gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2005; 12: 769-777.
- 蔡晓燕,邱双健,吴志全,等.肝癌局部树突状细胞和记忆 T 淋巴细胞与患者预后的关系.中华医学杂志,2005; 85: 671-675.
- Cai XY, Gao Q, Qiu SJ, et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of human hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 293-301.
- 翁永强,邱双健,汤钊猷,等.负载肝癌细胞裂解物树突状细胞-entractin 表达下调与其功能异常相.中华医学杂志,2007; 87: 2050-2053.
- Um SH, Mulholland G, Alisa A, et al. Alpha-fetoprotein impairs APC function and induces their apoptosis. *J Immunol* 2004; 173(3): 1772-1778.
- Reinhard G, Marten A, Kiske SM, et al. Generation of dendritic cell based vaccines for cancer therapy. *BR J Cancer* 2002; 86(12): 1529

— 1533.

- 31 Mizukoshi E, Nakamoto Y, Tsuji H, et al. Identification of alpha-fetoprotein-derived peptides recognized by cytotoxic T lymphocytes in HLA-A24+ Patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2006; 118(5): 1194—1204.
- 32 Nakagawa R, Serizawa I, Motoki et al. Antitumor activity of alpha-galactosylceramide KRN-7000 in mice with the melanoma B-16 hepatic metastasis and immunohistological study of tumor infiltrating cell. *Oncol Res* 2000; 12(2): 51—58.
- 33 Gao Q, Qiu SJ, Fan J, et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2586—2593.
- 34 Liu ZX, Govindarajan S, Okamoto S, et al. NK cells cause liver injury and facilitate the induction of T cell-mediated immunity to a viral liver infection. *J Immunol* 2000; 164(12): 6448—6480.
- 35 傅志旋, 陈晓耕, 刘振华. 肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤免疫困境. *国外医学. 肿瘤学分册*, 2004; 31(3): 183—186.
- 36 陈中, 晏建军, 倪家连, 等. 肝癌微环境中 CD4+CD25+Treg 细胞与肿瘤免疫细胞的关系. *中国肿瘤* 2007; 6(6): 461—463.
- 37 Kono K, Takahashi A, Ichihara F, et al. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: A randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8(6): 1767—1771.
- 38 Jordan MS, Riley MP. CD4 T cell responses to a self peptide. *Eur J Immunol* 2000; 30: 136—144.
- 39 Yu P, Lee Y, Liu W, et al. Intratumor depletion of CD4+ cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors. *J Exp Med* 2005; 201(5): 779—791.
- 40 杨秉辉, 夏景林. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志*, 2001; 9(6): 324.
- 41 梁军, 于丽, 沈方臻. 肝癌中血管生成 VEGF 及其受体水平与预后的关系. *中国肿瘤临床*, 2004; 31(4): 197—200.
- 42 Pan J, Clayton M, Feitelson MA. Hepatitis B virus X antigen promotes transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) activity by up-regulation of TGF-beta1 and down-regulation of alpha2-macroglobulin. *Gen Virol* 2004; (85)275—282.
- 43 Mikula M, Porell V, Fischer AN, et al. Activated hepatic stellate cells induce tumor progression of neoplastic hepatocytes in a TGF-beta dependent fashion. *J Cell Physiol* 2006; 209(2): 560—567.
- 44 Gotmann J, Fischer AN, Zoja M, et al. A crucial function of PDGF in TGF-beta mediated cancer progression of hepatocytes. *Oncogene* 2006; 25(22): 3170—3185.
- 45 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(5): 392—401.
- 46 杨冬华. 加强人胰岛素样生长因子 n 基因启动子与肝细胞癌变关系的研究. *中华内科杂志*, 1999; 38(2): 79—80.
- 47 Kim KW, Bae SK, Lee OH, et al. Insulin like growth factor I induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58(2): 348—351.
- 48 杨帆. 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 水平与肝癌关系的研究. *中华普通外科杂志* 2008; 1; 23(1): 51—53.
- 49 Chiba T, Yokosuka O, Fukai K, et al. Identification and investigation of methylated genes in hepatoma. *Eur J Cancer* 2005; 41(8): 1185—1194.
- 50 王其, 陈孝平, 海山, 等. 肿瘤坏死因子 alpha 对人肝癌多药耐药逆转作用的实验研究. *中华外科杂志*, 2007; 5; 45(9): 602—604.
- 51 Jeng JE, Tsai JF, Chuang LY, et al. Tumor necrosis factor-alpha 308.2 polymorphism is associated with advanced hepatic fibrosis and higher risk for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2007; 9(11): 987—992.
- 52 陈昱, 李信, 柳亮, 等. 肿瘤坏死因子受体 6 在肝癌组织及肝癌细胞系中的表达研究. *中华普通外科杂志*, 2008; 1; 23(1): 44—46.

(本文编辑 朱立新)

组蛋白脱乙酰基酶抑制剂抗肿瘤机制及其临床意义的研究进展

耿广勇, 汤志刚

【关键词】 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂; 肿瘤; 临床意义

【中图分类号】 R 730.5 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2010)01-0066-04

真核生物染色体的基本单位核小体, 由核心的 4 种组蛋白 (H2A, H2B, H3 和 H4) 各 2 个分子构成的八聚体, 及其在其表面盘绕的 DNA 的 146 个碱基对构成。组蛋白氨基端富含赖氨酸残基, 对其中保守位点的乙酰化修饰可以影响 DNA 与转录调节复合物的结合, 调控 DNA 的复制和修复、基因表达、染色质组装和细胞有丝分裂^[1]。组蛋白的乙酰化状态由两类酶来决定, 即组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases

HAT) 和组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylase HDAC)^[2]。这两类酶对组蛋白乙酰化作用调控的失衡, 可导致染色质结构改变, 使调节细胞周期、细胞分化、凋亡的基因转录失衡, 从而导致细胞的恶变。HDACIs 作为一类新型、有效的抗肿瘤化合物, 可促进组蛋白乙酰化, 激活某些基因转录, 诱导细胞生长停滞、促进细胞分化和凋亡^[3]。现对 HDACIs 抗肿瘤机制及临床应用的最新研究进展综述如下。

1 HDACIs 的特点和分类

根据化学结构的不同, HDACIs 可以分为几类^[4]: 羟肟酸类, 如 suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)、trichostatin A (TSA)、苯苄吡咯烷等; 短链脂肪酸类, 如 4-丁酸苯酯和丙

【基金项目】安徽省教育厅自然科学基金项目 (KJ2008B066)

【作者单位】安徽医科大学附属省立医院普外科, 合肥 230001

【通讯作者】汤志刚。