

炎症与肿瘤微环境在肿瘤发生中的作用

杨晓宇 苏秀兰

摘要 炎症为肿瘤的发生提供可能的条件,目前已经有充足的证据支持这一科学假设。在免疫应答的精确过程中发生的任何误差所导致的炎症都会进一步扰乱细胞微环境,进而导致肿瘤相关基因和一些关键的细胞蛋白翻译后修饰的改变,包括细胞周期, DNA 修复和细胞凋亡蛋白。肿瘤微环境与炎症过程的相互作用所涉及的机制和分子可能成为抗癌干预治疗的有力靶目标。本文综述了炎症与微环境在肿瘤进程中的作用,为深入理解炎症与肿瘤间的相关性提供科学数据。

关键词 炎症 肿瘤微环境 炎性因子 免疫抗炎治疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.003

研究证实,肿瘤微环境中存在的炎性细胞和免疫调节分子(尤其是调节性 T 细胞, T_{REG}) 影响肿瘤的进展和转移^[1]。红、肿、热、痛被认为是炎症发生时的标志性特征。直到 1863 年有科学家提出了炎症与肿瘤之间可能存在联系的假说,认为轻微的慢性炎症反应是引起大多数慢性疾病的原因,其中也包括肿瘤^[2]。虽然这一概念被长时间质疑,但是目前已有实验和临床研究证实了这一假说并被普遍接受。据统计,约 15% ~ 20% 的肿瘤死亡与潜在感染和炎症反应有关。尽管过去认为,肿瘤中的白细胞浸润是抵御肿瘤发展的内在防御机制表现。然而,越来越多的证据表明,白细胞浸润可以促进肿瘤的表型的发生,如血管生成、生长和侵袭,其发生机制与炎性细胞分泌了能够刺激肿瘤细胞增殖和侵袭的细胞因子、生长因子、趋化因子和蛋白酶相关。

一、慢性炎症——肿瘤的诱因

非癌细胞可能会影响炎症反应引起的肿瘤的生长和形成,炎症参与并为癌症的发生提供必要条件。流行病学研究已证实,通过检测参与炎症反应的促炎因子和抗炎因子以及一些其他因子对于明确慢性炎症在肿瘤发生过程中的作用,具有一定的临床应用价值。

炎症过程与肿瘤之间有着微妙的联系,包括人们熟知的肠道疾病(克罗恩病,尤其是溃疡性结肠炎)和结肠癌、乙型和丙型肝炎病毒或酒精性肝脏疾病和肝癌、慢性食管炎导致的 Barrett's 食管和食管癌、人

类乳头瘤病毒感染引起的宫颈感染和宫颈癌、前列腺炎和前列腺癌、胰腺炎和胰腺癌、胃部感染幽门螺杆菌时会增加 75% 的胃癌患病风险^[2,3]。尽管物理、化学和感染等因素引起的组织损伤最终引发炎症,机体的免疫系统可以有效清除损伤介质并启动组织修复炎性损伤,从而消除炎症^[3]。但是,在精准的免疫应答过程中任何误差所引发的炎症都会继续扰乱细胞内环境,从而导致肿瘤相关基因的改变或关键细胞信号蛋白翻译后修饰的改变,其中包括细胞周期蛋白、DNA 修复和凋亡蛋白的表达发生改变。在众多的炎性因子中,单核炎性细胞(MIC)和髓源性抑制细胞(MDSCs)常出现在肿瘤发生、发展的早期阶段,并与增生和免疫抑制密切相关,而且 MIC 本身具备驱动肿瘤发生或发展的能力。IFN- γ R、IL-4R 和 IL-13R 可以通过激活 Toll 样受体调节 MDSCs 功能^[4]。此外,巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞可以通过上调某些非特异性炎性因子,如 γ 干扰素,肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL-1 或 IL-6)的表达促进肿瘤的发展。同样,活化的核转录因子 NF- κ B 是炎症和致癌作用间的主要纽带,是促使癌前细胞和肿瘤细胞免于细胞凋亡的关键。上述因素都可以通过直接增加上皮细胞的增殖作为癌变的发起者和推动者而导致疾病发生。另一方面,Toll 样受体(TLR)的表达在不同类型的人类肿瘤中均发现存在异常^[5]。TLRs 被认为是先天性(非特异性)和获得性(特异性)免疫之间的纽带,为免疫系统有效地抵抗病原体作出贡献。作为分子传感器,TLRs 能够发现病原衍生物并与不同受体蛋白结合从而触发特异的信号传导通路,如 IL-1 受体相关激酶家族的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(TBK-1),这些受体蛋白激活的信号通

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660468)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院

通讯作者:苏秀兰,教授,博士生导师,电子信箱:xlsu@hotmail.com

路直接引起相应的转录因子发生活化,如 NF- κ B 和干扰素调节因子 3 (IRF3),其中 NF- κ B 和 IRF3 能够诱导多种免疫和炎性细胞因子的释放,这也表明它们可以作为治疗炎性疾病的首选目标^[2,6]。在 TLR 缺失的实验模型小鼠中发现,肿瘤诱发率降低或无肿瘤形成。此外,有研究发现,泌尿系统存在的病原体有助于前列腺上皮细胞通过激活 TLRs 发生恶性转化。在男性前列腺癌病理标本中存在细菌和病毒成分^[7]。由此,所有的证据 TLR 活化肿瘤细胞诱发的生物信号可能也是炎症与肿瘤之间的一个分子联系。

二、肿瘤微环境对肿瘤发展和转移的作用

肿瘤体不仅由肿瘤细胞组成,也包括其他类型的细胞,共同构成肿瘤基质。基质细胞包括肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞、周细胞和数量不等的白细胞。这些细胞与细胞外基质 (ECM) 和基膜共同构成的细胞环境称为肿瘤微环境 (TME)。长久以来,TME 被认为在肿瘤的发生和发展中起重要作用,其参与致癌作用的各个方面,包括恶性转化,肿瘤生长,转移和耐药性。TME 不仅从基因 (内源) 或表观 (外源) 层面决定肿瘤的发展,还可以对肿瘤细胞赖以生存的周围环境进行调控,从而影响肿瘤的进展。在浸润性乳腺癌组织中白细胞 (或粒细胞) 可以占到肿瘤总质量的 50%。其中部分中性粒细胞与 T 细胞相互作用对肿瘤进展起一定作用,这类中性粒细胞被称之为肿瘤相关粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs)^[8]。最初,肿瘤细胞和肿瘤微环境中的细胞发生缺氧和坏死,继而通过释放大量的对单核细胞和巨噬细胞具有化学趋向性的生长因子和细胞因子 (包括 CSF-1、TGF- β 等) 从而诱导肿瘤细胞过度增殖,其中 TGF- β 可以促使 TAMs 浸润和上皮-间质转移 (EMT) 的发生,而 TAMs 可以直接产生 TGF- β 1 或促使潜在的 TGF- β s 产生其活性形式^[9]。在人乳腺癌肿瘤中,TGF- β 信号的失活导致 Gr-1⁺CD11b⁺ 髓样细胞 (髓系细胞来源的抑制性细胞, MDSCs) 浸润增加^[8]。值得注意的是,MDSCs 和 TAMs 具有类似的表型,在癌症的发展过程中,在造血和淋巴器官聚集的 MDSCs 形成肿瘤微环境并可能变为 TAMs。此外,巨噬细胞与肿瘤细胞发生相互作用也会导致巨噬细胞源性细胞因子、趋化因子和生长因子的释放,包括 IL-8 和成纤维细胞生长因子,从而促进更多的炎性细胞聚集。最近有研究者通过分析胶质母细胞瘤组织中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 发现,这些巨噬细胞可以大量分泌一种 pleiotrophin (PTN) 蛋白,

而胶质母细胞瘤的肿瘤干细胞 (CSC) 存在大量它的受体 PTPRZI,二者结合能激活一系列信号通路,产生 CSC 并维持其恶性行为,促进肿瘤生长和进展^[10]。

研究显示,肿瘤中的白细胞浸润被认为是抵御肿瘤发展的内在防御机制表现,而随着研究的进展,则认为肿瘤组织中存在的白细胞使得免疫系统抵抗肿瘤的功能减弱或失活。越来越多的证据表明,白细胞浸润可促进肿瘤的表型产生,如血管生成、生长和侵袭,炎性细胞可能会通过分泌细胞因子、生长因子、趋化因子和蛋白酶来影响肿瘤的发展,进而刺激肿瘤细胞的增殖和侵袭性生长^[11]。这些因子通常由聚集的 MICs 所释放,包括肿瘤坏死因子 (TNF)、血管内皮生长因子 (VEGF)-A 和 -C、肝细胞生长因子 (HGF)、表皮生长因子 (EGF) 家族成员,以及成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子和趋化因子,如趋化因子配体 12 (CXCL12) 和 IL-8^[12]。此外,肿瘤微环境中 MICs 可以产生大量环氧酶-2 (COX-2),大量 COX-2 和前列腺素可以促进肿瘤细胞的增殖、存活、运动和肿瘤血管新生^[13,14]。近年来人们逐渐发现影响肿瘤的不仅是肿瘤细胞,肿瘤微环境中的许多非癌细胞对肿瘤的发生与发展起着重要作用。肿瘤微环境中的关键性因子间充质干细胞 (MSC) 是成熟的祖细胞,在肿瘤转移中起着重要作用^[15]。研究发现 MSC 可使肿瘤细胞中的赖氨酰氧化酶 LOX 基因被激活,该基因的表达能够促使转移能力较弱的原发瘤细胞扩散到肺部和骨骼中^[15]。肿瘤发生与发展的标志之一是肿瘤细胞具有逃避细胞凋亡的能力。研究发现,肿瘤细胞的生存依赖于肿瘤酸性微环境,在酸性环境中,正常细胞可以通过增加细胞死亡信号途径适应酸性应力,而这同样是肿瘤细胞生存和自适应所需要的机制。酸度对乳腺癌和胰腺癌细胞株生存影响尤其显著^[16]。上述分析证实了肿瘤的发展是一个多步骤过程,其发生、发展受到某些物理性质如肿瘤微环境的影响。

三、肿瘤进程中炎性成分的临床意义

不断增加的临床资料显示,白细胞在肿瘤组织中的高浓度浸润与患者的不良预后具有一定的关系,包括乳腺、膀胱、直肠、子宫内膜、黑素瘤等。此外,小鼠肿瘤局部单核细胞的聚集减少会引起 CSF-1 表达减少,进而显著减弱了肿瘤的晚期进程和转移的形成,表明单核细胞在肿瘤发展中起着重要作用。然而,一些类型的肿瘤中炎性细胞的存在是良好预后的指示者,如结肠直肠癌、胃癌或胰腺癌中存在巨噬细

胞益于阻滞肿瘤发展^[11,14]。此外,在脑部肿瘤或帕金森症中,小神经胶质细胞对肿瘤细胞具有一定的吞噬作用^[15]。这些数据表明,至少在某些情况下,炎性细胞可以清除肿瘤细胞就像他们可以破坏正常细胞一样。另一方面,为什么肿瘤局部淋巴浸润的预后意义仍有争议的其中一个原因也许是因为在不同体系中肿瘤浸润的评估标准欠缺标准化,因而不能保证可靠且具有重复性的结果产生。白细胞浸润包括多种形式,例如巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等。

研究显示,在不同的肿瘤类型中浸润的白细胞各异。在实体瘤中,被活化的纤维原细胞为肿瘤的发展提供了“沃土”,通常把这类细胞称之为肿瘤相关纤维原细胞(CAFs)。在乳腺癌模型中,TGF- β 和SDF-1分别介导的两条信号通路是纤维原细胞活化的关键。活化的CAF具有表达 α -平滑肌蛋白的肌成纤维细胞特性,能够促进癌症的进展^[16]。目前已知的CAF作用机制有:①CAF产生的TGF- β 促进肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT),从而增加了肿瘤细胞的侵袭和转移能力;②CAF分泌并改变胞外基质,有助于ECM沉积和肿瘤间质扩张;③CAF分泌产生的SDF-1促进了肿瘤细胞生长和内皮祖细胞(EPCs)的聚集,而EPCs在肿瘤血管生成中发挥重要作用;④CAF可以表达促炎因子并介导肿瘤相关炎症,导致巨噬细胞浸润,新生血管形成和肿瘤生长;⑤肿瘤细胞通过旁分泌机制激活邻近CAF的NF- κ B和HIF-1,导致CAF自噬;CAF释放的成分随后为肿瘤细胞代谢提供营养、防止邻近上皮肿瘤细胞死亡。因此,肿瘤微环境中的炎性细胞和免疫调节介质可以使宿主免疫应答向特异性表型转移,进而对肿瘤进程发展产生影响。除了上述的细胞类型外,微环境中的其他类型的细胞在肿瘤的发生和转移中也起到了作用。例如脂肪细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和树突状细胞(DCs)等。DCs在抗肿瘤免疫的诱导和维持中发挥作用。基质中的肥大细胞能够分泌蛋白酶,生长因子和免疫抑制剂,导致MDSCs和调节性T细胞的活化、血管生成和肿瘤的生长。

巨噬细胞是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞群^[17]。循环血中聚集的单核前体细胞最终分化成为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)。一旦进入肿瘤组织,巨噬细胞便可以根据环境刺激和特异性功能的表达不同而分化成为两种表型,M1或M2。M1型通常由微生物产物(如脂多糖、 γ -干扰素)驱动巨噬细胞转变形成,与炎症和微生物的杀伤活性有关,而M2型由

IL-4和IL-13刺激产生,具有较高的噬菌活性,主要与癌症相关的活动有关,包括通过免疫抑制介质[TGF- β 、IL-10家族、前列腺素E₂(PGE₂)]对辅助性T细胞的获得性免疫力抑制,生长和存活因子(EGF、IL-6和CXCL8),分泌血管生成因子(VEGF、TGF- α 或PGE₂),产生能够降解细胞基质的基质金属蛋白酶(MMPs),并吸引更多炎性细胞的趋化因子^[18-21]。

研究发现40%的乳腺癌瘤内基质表现为MICs并与远端转移有关。这些MICs以过量表达金属蛋白酶(MMP)-7、9、11、13和14以及金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1和2为特征,使得MMPs在基质结缔组织和基底膜成分降解过程中起着至关重要的作用,也是肿瘤发生侵袭和转移的关键因素。由于基质金属蛋白酶对分裂生长因子、细胞表面受体和细胞黏附分子、趋化因子/细胞因子具有容纳能力,因此还可以影响体内肿瘤细胞的行为。同时,基质金属蛋白酶也是影响肿瘤细胞外渗到器官实质的主要因子。MMPs还可以降解ECM,导致局部组织重塑,促进肿瘤细胞的侵袭、生长因子和趋化因子的释放以及转移副产物产生。MMPs主要来源于CAF^[16]。此外,通过裂解凋亡因子,MMPs还可以通过抗凋亡细胞的生成来产生一个更具有侵袭性的表现型。肿瘤有关的血管生成也受到MMPs的双向调节,正向调节为它们对促血管生成因子的调动或激活,负向调节以血管生成抑制剂的产生为主。

值得注意的是在炎性过程中起重要作用的一些分子都受到NF- κ B的调控。NF- κ B是一个普遍存在于几乎所有类型细胞或处于休眠期细胞质中的转录因子。已有的研究证实了NF- κ B与肿瘤干细胞的存活有一定关系。肿瘤存活有关的抗凋亡基因产物如Bcl-2、X连锁凋亡抑制蛋白、细胞FLICE抑制蛋白、凋亡抑制蛋白IAP-1和IAP-2以及肿瘤增殖有关的基因产物,如细胞周期蛋白D1、c-Myc和COX-2的表达均受到NF- κ B的调控。此外,有研究结果表明了NF- κ B调节的炎症过程在肿瘤患者的病程进展、诊断、预后、复发和治疗中具有重要的临床意义。

四、微环境与肿瘤耐药

对于患有诸如乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌之类的实体瘤患者而言,对化疗药物产生耐药性是几乎不可避免的而且也是致命性的问题。研究显示,位于肿瘤微环境中的正常非癌变细胞——成纤维细胞,

当其接触到化疗药物时,这些细胞遭受 DNA 损伤从而促进一系列几次肿瘤细胞生长的生长因子产生。在正常情况下,成纤维细胞有助于维持结缔组织的结构完整性,而且它们在伤口愈合和骨胶原产生中发挥着关键性作用。损伤 DNA 的抗癌治疗诱导成纤维细胞在肿瘤微环境中快速产生一种被称作 WNT16B 的蛋白,高水平的 WNT16B 蛋白能够刺激肿瘤细胞生长、侵袭周围组织并抵抗化疗药物。这一发现提示了探索阻断肿瘤微环境中的成纤维细胞连锁反应的治疗方法可能在肿瘤耐药方面有所突破。

药物耐受是肿瘤患者治疗过程中的一大挑战。许多研究都集中在药物耐受的细胞自主机制上,而现在更多的研究认为,肿瘤微环境赋予了肿瘤抗药物治疗的先天性耐受。一项共培养试验系统性地测试了 23 种基质细胞影响 45 种肿瘤细胞系和 35 种抗癌药物先天性耐受影响的能力,结果发现基质介导的药物耐受很常见,尤其是对定向药物的耐受。蛋白质组学分析表明肝细胞生长因子(HGF)的基质细胞分泌物会引起 HGF 受体 MET 的活化,有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 3-羟基磷脂酰肌醇激酶(PI_3K)-AKT 信号通路的再活化,引起对 RAF 抑制剂的即时抵抗。免疫组化实验证实 BRAF 突变体黑色素瘤患者中基质细胞表达 HGF,并表明基质细胞中 HGF 的表达与 RAF 抑制剂治疗的先天耐受之间的显著相关性。

双重抑制 RAF 和 HGF 或 MET 能够引起一些药物耐受,这表明 RAF 加 HGF 或 MET 抑制剂结合疗法可以作为 BRAF 突变体黑色素瘤的一种潜在治疗策略。在一类 BRAF 突变体结直肠癌和成胶质细胞瘤细胞系中也发现了类似耐药机制。因此,对肿瘤及其微环境之间相互作用的系统性分析可以揭示药物耐受的潜在机制。

五、肿瘤的免疫治疗与抗炎治疗

肿瘤细胞和正常的宿主细胞在各自分泌的复杂细胞外基质中相互作用。浸润免疫细胞通过 itogenic 生长信号介导增殖信号,而且,肿瘤相关巨噬细胞可通过 CSF1R 信号通路增加转移的可能。刺激肿瘤周围正常的免疫细胞可诱导抗肿瘤免疫反应,但肿瘤可以通过各种自然机制耐受从而逃过免疫监督。细胞毒疗法可以用来刺激乳腺上皮细胞产生包括 CSF1、白介素等巨噬细胞招募因子,共同增强 CSF1 介导的巨噬细胞浸润。近来的研究也表明,通过 CSF1 信号阻滞剂阻断巨噬细胞招募,再联合紫杉醇可以增加小

鼠乳腺癌模型的生存期,可以减少肺转移^[22]。在大多数情况下,获得性免疫反应对肿瘤细胞的影响非常微弱,很大程度上是无效的,因为肿瘤本身或在微环境中可以下调 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞的应答而引发免疫抑制^[23]。也有人认为,提高免疫活性或进行免疫治疗会加剧免疫逃避率并产生肿瘤亚群,这反而会抑制免疫治疗的效果。

原发性肿瘤分泌的产物会在转移部位创造细胞的生长环境,将促进转移的肿瘤细胞抑制,黏附和侵袭,被称为转移前微环境^[21]。对转移前病灶的研究表明,转移前微环境主要由 BMDCs 细胞构成,尤其是炎性细胞。因此,以转移前微环境为靶点的肿瘤免疫治疗也是一种可以尝试的新方法。此外,有效免疫反应过程中的多个步骤或途径会受到肿瘤微环境中免疫抑制细胞因子和趋化因子,如 TGF- β 、IL-6 和 IL-10 的干扰。新近的研究显示,肿瘤细胞通过抑制信使 RNA 衰变(NMD)诱导产生的表达新颖且高效抗原,可以作为新的替代疗法。而 miRNAs 对肿瘤微环境中炎症有一定的调节作用^[24]。目前已在肿瘤细胞中得到证明的是:小干扰 RNA 介导的 NMD 抑制会导致新的抗原决定簇产生和免疫排斥反应^[25]。NMD 诱导产生的抗原是否在不同肿瘤中具有交叉反应是需要探索的问题^[26]。研究显示,黄酮类药物具有有效的抗炎生物活性,类似功效的药物包括类固醇激素(地塞米松、泼尼松),TNF 抑制剂(阿达木单抗、英利昔单抗、依那西普、萨力多胺),蛋白酶体抑制剂(velcade)和 NF- κ B 抑制剂(姜黄素)等^[5]。值得注意的是,来自水果、蔬菜、豆科植物和香料的营养药物可以抑制 NF- κ B 途径激活,进而抑制多种炎症标志物的表达。COX-2 被认为是癌症预防和治疗靶点的因子。COX-2 抑制剂(COXIB),如阿司匹林和塞来昔布。然而,使用 COXIBs 药物出现的心血管并发症,阻碍了 COXIBs 在癌症化疗中广泛应用。异黄酮类药物是新兴的抗细胞因子受体抑制剂,目前已知豆科植物是其有效来源。

针对肿瘤微环境的治疗方法已成为癌症患者的一个重要选择途径^[27]。肿瘤微环境干预可以通过直接靶向肿瘤内浸润细胞和血管实现,包括通过单克隆抗体或由优先杀死肿瘤内的浸润细胞的特定细胞毒性疗法,也可以通过抑制肿瘤新生血管或 TAMs 和 CAFs 生成进行治疗。研究表明,CCL21 是 MDSCs 和调节性 T(Treg)细胞聚集的重要调节者,阻断 CCL21 信号可能是癌症治疗的一个潜在策略。另外,阻断肿

瘤微环境形成发展过程中的信号通路(如 SDF1、VEGF 和 TGF- β 1 信号)或针对特定分子靶点(如赖氨酰氧化酶、聚糖和 NF- κ B),可提高患者的生存率。实体肿瘤晚期患者具有自发的 T 细胞炎症肿瘤微环境。其特点表现为:肿瘤抗原能够被癌症患者 T 细胞识别,这一分子识别促进了疫苗治疗的发展,增加了肿瘤抗原特异性 T 细胞作为一种治疗靶标的可能。此外,它为确定肿瘤抗原特异性 T 细胞在血液和肿瘤部位的数量提供了有利工具^[28,29]。

综上所述,慢性、持续性的炎症有助于肿瘤的发展甚至可以诱发癌变。肿瘤微环境与炎症过程的相互作用所涉及的机制和分子可能成为抗癌干预治疗的有效靶目标,具有临床应用价值。阐明肿瘤微环境中的细胞如何控制并受益于宿主炎性反应,对于开启以肿瘤-宿主相互作用有关的分子机制为目标的治疗策略具有重要的理论意义。

参考文献

- Diller ML, Kudchadkar RR, Delman KA, *et al.* Balancing inflammation: the link between Th17 and regulatory T cells [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016(3):1-8
- Dmitrieva OS, Shilovskiy IP, Khaitov MR, *et al.* Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer [J]. *Biochemistry*, 2016, 81(2):80-90
- Westbrook AM, Szakmary A, Schiestl RH. Mouse models of intestinal inflammation and cancer [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(9):1-22
- Baniyash M. Myeloid - derived suppressor cells as intruders and targets: clinical implications in cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(7):1-11
- Nayely LL, Gutierrez - Grijalva EP, Ambriz - Perez DL, *et al.* Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation - related diseases [J]. *Int J Mole Sci*, 2016, 17(6):921-936
- Panday A, Inda ME, Bagam P, *et al.* Transcription factor NF- κ B: an update on intervention strategies [J]. *Archi Immunol Et Ther Exp*, 2016, 64(6):1-21
- Dev K, Seema D. From inflammation to prostate cancer: the Role of Inflammasomes [J]. *Adv Urol*, 2016, 2016(1):1-5
- Mario OM, Giovanni SC, Pedro BB, *et al.* Interplay between cellular and molecular inflammatory mediators in lung cancer [J]. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016(2):1-11
- Yan Y, Zhang J, Li JH, *et al.* High tumor - associated macrophages infiltration is associated with poor prognosis and may contribute to the phenomenon of epithelial - mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9(1):3975-3983
- Yu S, Ping YF, Zhou W, *et al.* Tumour - associated macrophages secrete pleiotrophin to promote PTPRZ1 signalling in glioblastoma stem cells for tumour growth [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1-41
- Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(20):4794-4801
- Ribeiro AL, Kaid C, Pbg S, *et al.* Inhibition of lysyl oxidases impairs

migration and angiogenic properties of tumor - associated pericytes [J]. *Stem cells international*, 2017, 2017(1):1-10

- Morrow RJ, Etemadi N, Yeo B, *et al.* Challenging a misnomer? The role of inflammatory pathways in inflammatory breast cancer [J]. *Mediat Inflamm*, 2017, 2017(2):1-15
- Steele CW, Gill NAK, Jamieson NB, *et al.* Targeting inflammation in pancreatic cancer: clinical translation [J]. *World J Gastrointes Oncol*, 2016, 8(4):380-388
- Li Z, Zheng Z, Jun R, *et al.* Chronic inflammation links cancer and Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8(8):1-7
- Kuzet SE, Gaggioli C. Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3):1-13
- Postnatally, However. Macrophages: regulators of the inflammatory microenvironment during mammary gland development and breast cancer [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016(4):1-13
- Fan Zhang, Hongsheng Wang, Xianfeng Wang, *et al.* TGF- β induces M2 - like macrophage polarization via SNAIL - mediated suppression of a pro - inflammatory phenotype [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):52294-52306
- Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, *et al.* Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):1-5
- Rivasfuentes S, Salgadoaguayo A, Pertuz BS, *et al.* Role of chemokines in non - small cell lung cancer: angiogenesis and inflammation [J]. *J Cancer*, 2015, 6(10):938-952
- Rutkowski MR, Svoronos N, Perales - Puchalt A, *et al.* The tumor macroenvironment: cancer - promoting networks beyond tumor beds [J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128(5):235-262
- Pakula H, Xiang D, Li Z. A Tale of Two signals: AR and WNT in development and tumorigenesis of prostate and mammary gland [J]. *Cancers*, 2017, 9(2):1-34
- Fallahisichani M, Becker V, Izar B, *et al.* Adaptive resistance of melanoma cells to RAF inhibition via reversible induction of a slowly dividing de - differentiated state [J]. *Mol Systems Biol*, 2017, 13(1):1-24
- Spranger S, Dai D, Horton B, *et al.* Tumor - residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5):711-716
- Zhang J, Yao H, Song G, *et al.* Regulation of epithelial - mesenchymal transition by tumor - associated macrophages in cancer [J]. *Am J Translat Res*, 2015, 7(10):1699-1711
- Lingling Guo, Yongsheng Zhang, Lifeng Zhang, *et al.* MicroRNAs, TGF- β signaling, and the inflammatory microenvironment in cancer [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(1):1-11
- Yu J, Bi X, Yu B, *et al.* Isoflavones: anti - inflammatory benefit and possible caveats [J]. *Nutrients*, 2016, 8(6):361-377
- Jaureguiamezaga A, Vermeire S, Prenen H. Use of biologics and chemotherapy in patients with inflammatory bowel diseases and cancer [J]. *Ann Gastroenterol Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2016, 29(2):127-137
- Scarfò I, Maus MV. Current approaches to increase CAR T cell potency in solid tumors: targeting the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):28-36

(收稿日期:2017-09-05)

(修回日期:2017-09-14)