

炎症是肿瘤“元凶”还是“帮凶”？

■本报记者 张思玮

肿瘤似乎像一个人类永远猜不透的对手。任凭你使出浑身解数，它依然神出鬼没。

目前，虽然人类在肿瘤预防与诊治方面取得了长足进步，但是仍对其发生发展的具体机制知之甚少。多数观点认为，肿瘤的发生是一个多因素参与、多基因改变、多步骤演进的复杂过程。

近些年，随着基因组学、分子生物学的发展，越来越多的研究表明，炎症与肿瘤之间存在密切联系。“长期的慢性炎症刺激，可能会导致组织的进一步增生，进而引发肿瘤。”中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科主任医师周海涛告诉《中国科学报》，慢性炎症可能参与肿瘤形成、发展、侵袭、转移等过程。

比如，肝炎病毒与肝癌、肠炎与肠癌、人乳头状瘤病毒(HPV)与宫颈癌、幽门螺杆菌与胃癌及黏膜相关性淋巴瘤、人疱疹病毒4型(EBV)与鼻咽癌等都存在一定关系。

近日，《eLife》杂志在线发表了中国科学院生物物理研究所卜鹏程课题组与杜克大学 Xiling Shen 课题组关于 miR-34a 对于炎症诱导的结肠癌发生的保护作用的最新研究成果，再一次证实炎症与肿瘤的关联。

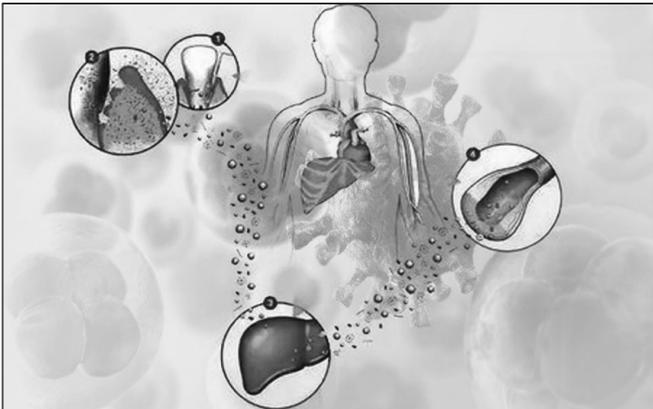
慢性炎症人群更易患肠癌

数据允许显示，结直肠癌是世界第三大高发、第二大致命的恶性肿瘤。2018年，全世界新增结直肠癌病例超过180万，超过82万的患者死于结直肠癌。而结直肠癌转移后，患者的5年生存率低于10%。

“结直肠癌发病年龄主要集中在60~74岁，占总体发病人数的41.22%，而45岁以上发病的患者占所有结直肠癌新发病例的93.25%。”周海涛告诉记者，特别是最近10年，我国结直肠癌的发病率上升趋势比较明显，呈现出男女老少、东多西少、城市多农村少的特点。虽然通过手术、药物治疗能够短期延长结直肠癌患者的生命，但仍有一部分患者确诊时就是中晚期，直接影响其生活质量。

通常在结直肠癌患者中，1%~2%是由非特异性炎症引起，而多数肠癌与炎症性肠病存在密切联系。“有研究表明，慢性炎症人群结直肠癌的发病率是非慢性炎症人群的2~3倍。”卜鹏程说。

这一点也得到了周海涛的印证。他



“类似于肠炎性肠癌，其他炎症诱导性肿瘤中都会有不同类型免疫细胞的浸润，研究这些肿瘤中富集的不同免疫细胞的功能、免疫细胞和上皮细胞的相互作用将对肿瘤发生的理解和治愈有很大帮助。”

认为，非特异肠炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病都已经被认为是一种癌前病变。

“尽管散发性肠癌和肠炎相关性肠癌都伴随着基因突变或者由基因突变引起，但二者的突变的基因和基因突变的顺序不尽相同。”卜鹏程告诉《中国科学报》，大部分散发性结直肠癌发生于腺瘤，APC基因的突变促进腺瘤的发生，p53和KRAS的进一步突变促进了腺瘤向肠癌的转化和向远端器官的转移。而肠炎相关性肠癌 APC 突变相对较少，且主要发生在后期。

但其背后的机理，尤其是非编码RNA在该过程的功能和机制，尚有的科学研究仍不清楚。

miR-34a 缺失的风险

早在2016年，卜鹏程团队发现当葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠发生肠炎时，miR-34a 的缺失能够显著促进肠干细胞增殖。

为了进一步研究 miR-34a、肠炎和肠干细胞之间的关系以及更好地模拟人

体的肠炎，他们利用类柠檬酸杆菌(Citrobacter rodentium)感染小鼠产生肠炎。6个月后，多于50%的 miR-34a 缺失小鼠发生了肠癌，而野生型小鼠没有肠癌的发生。

“此外，我们发现 miR-34a 缺失的肠癌中，肠癌干细胞快速扩增，并招募了大量的 TH17 细胞在干细胞周围。”卜鹏程说，TH17 是一种 CD4 辅助性 T 细胞，在自身免疫疾病、炎症和肿瘤的发生发展中有重要作用。

那么，TH17 细胞为什么会在 miR-34a 缺失的肠癌中大量富集呢？通过一系列的探索研究，他们发现 miR-34a 通过靶向 T 细胞中 IL6R 和 IL23R 的表达抑制 TH17 细胞的分化和增殖，通过靶向肠上皮细胞中 CCL22 的表达抑制 TH17 细胞向结肠上皮细胞的浸润。

进一步研究发现，TH17 细胞通过分泌 IL-17 激活下游 STAT3 信号通路促进肠干细胞的增殖，IL-17 的中和抗体可以抑制柠檬酸杆菌介导 miR-34a 缺失小鼠肠干细胞的增殖和肠癌的发生。临床标本的实验表明：IL-17 能够促进

人源结肠类器官的生长，Th17 的浸润和 miR-34a 表达呈负相关。

“这项研究不仅发现非编码 RNA 同时调控免疫细胞和肠上皮细胞，免疫细胞和肠上皮细胞的作用促进肠癌的发生，同时还发现 Th17 细胞作为壁龛促进肠干细胞的增殖，丰富了之前肠干细胞需要潘氏细胞作为壁龛，促进自我更新的认知。”卜鹏程说，类似于肠炎性肠癌，其他炎症诱导性肿瘤中都会有不同类型免疫细胞的浸润，研究这些肿瘤中富集的不同免疫细胞的功能、免疫细胞和上皮细胞的相互作用将对肿瘤发生的理解和治愈有很大帮助。

周海涛也肯定了此项研究的意义，并表示研究成果真正走向临床还有一段距离。

慢性炎症并不都诱发肿瘤

“目前，我们检测临床样本数目还是比较少，而且肠癌组织没有分期。未来将与中国人民解放军总医院第七医学中心展开合作，检测 TH17 细胞肠炎以及肠癌的早期、晚期的浸润程度和 miR-34a 的表达，TH17 细胞在肠癌中浸润程度，miR-34a 的表达与肠癌患者存活时间的关系。”谈到未来工作，卜鹏程表示，还将利用临床样本培养肠组织类器官，研究肠道菌群、免疫细胞和肠上皮细胞的相互作用以及肠炎向肠癌的转化。

此外，研究还发现，抗体中和 IL-17A 能够降低小鼠肠癌的发生，然而 IL-17A 本身是一种具有抗菌作用及招募中性粒细胞清除细菌的细胞因子，不是很好的肠癌药物靶点。”卜鹏程说。

“希望我们通过基础研究能够探索出肠炎向肠癌转化的药物靶点。”卜鹏程说。当然，并不是说所有的慢性炎症都是肿瘤的诱发因素。“比如，被幽门螺杆菌感染更不容易患上过敏、哮喘的发病风险与湿疹的发病率相对较低，甚至还能预防炎症性肠病的发生等。”北京友谊医院副院长张澍田在接受采访时指出，幽门螺杆菌对人体可能存在保护作用。

“除了重视炎症，我们还应该关注肥胖、烟草等这些非感染性慢性炎症与肿瘤发生的密切关系。”周海涛说。

相关论文信息：

DOI: 10.7554/eLife.39479.001

DOI: 10.1016/j.stem.2016.01.006

揭开脂肪抗菌秘密

■本报记者 李惠钰

皮肤是人体最大的器官，也是人体抵御外界感染性病原体的重要物理屏障及免疫屏障。但提到免疫，人们往往会想到传统的免疫细胞，包括 T 细胞和中性粒细胞等，但最新研究发现，皮下脂肪细胞也具有非常重要的免疫功能。

近日，厦门大学医学院教授张凌娟与美国加州大学圣地亚哥分校教授理查德·加洛合作，在《细胞》杂志子刊 Immunity 在线发表研究论文，揭示了老化过程中皮肤如何丢失脂肪细胞并导致天然免疫抗菌能力下降的机制。

皮下脂肪天然抗菌

在一个崇尚“一胖毁所有”的审美世界里，任何与“脂肪”有关的物质仿佛都饱受诟病，更别提“臭名昭著”的胆固醇了。实际上，身体内的各种物质都各司其职，即使被很多人厌恶的脂肪，也能在人体中扮演着重要角色。

此前，《科学》杂志就曾报道过一项研究成果，在以小鼠为模型的实验中，美国加州大学圣迭戈分校的研究人员发现，被金黄色葡萄球菌感染的皮肤脂肪组织会迅速胀大并增殖，使得脂肪组织占据更大的面积。这些脂肪组织随即会分泌一类被称为“抗菌肽”的微小蛋白，从而杀灭那些可能分布在人体皮肤上并引起病变的葡萄球菌。

张凌娟也参与到了这项研究中，她告诉《中国科学报》，皮下脂肪细胞作为皮肤的最后一道防线，有很重要的免疫抗菌功能，分化中脂肪细胞释放大量抗菌肽，这是一种人自身抗生素，能有效地抑制细菌生长。

研究还发现，在小鼠和人类的幼年阶段，皮肤中含有大量的未成熟脂肪细胞，这也是婴儿皮肤看上去“Q弹”光滑的“秘密”之一。

“婴儿皮下有很厚的一层不成熟脂肪，不但让婴儿皮肤看起来丰满有弹性，这层脂肪还有很重要的免疫防护功能，尤其是在婴儿的获得性免疫还没有发育完全时，这个脂肪层对保护婴儿皮肤不受某些病原体的感染起了非常重要的作用。”张凌娟说。

可以说，当嗷嗷待哺的婴儿在骨髓和淋巴免疫系统还没有完全发育成熟

的时候，来自皮肤的免疫防御就可以为他们抵挡不少来自外界的“明枪暗箭”。不过，这些未成熟的脂肪细胞会随着年龄的增长逐渐变少。更令人遗憾的是，这不但使皮肤从外观上失去弹性，也失去了来自皮下脂肪细胞的天然抗菌功能，增加了被细菌感染的风险。

那么，脂肪细胞这一重要宿主的天然免疫功能，在发育和老化过程中是如何被调控的，当时还不为人知。而在最新发表的论文里，张凌娟团队揭开了这一谜团。

为何老化消失

“对不同年龄段人皮肤切片的组化分析发现，新生婴儿皮肤里有很厚的脂肪层，但随着年龄的增长，皮下脂肪逐渐消失并被纤维化组织取而代之。”张凌娟说。

在最新发表的论文里，张凌娟团队对不同年龄段的小鼠或人皮肤作了系统的分析，发现老化过程中皮肤脂肪丢失和真皮成纤维细胞失去脂肪分化能力密切相关。

真皮成纤维细胞是皮肤深处的特化细胞，具有强大的分化潜能，可以产生结缔组织并帮助皮肤从损伤中恢复。最新研究揭示了婴儿皮肤的真皮成纤维细胞具有非常高的脂肪细胞分化能力，由婴儿真皮成纤维细胞分化来的脂肪细胞，能有效抑制金黄色葡萄球菌，包括耐甲氧西林金

黄色葡萄球菌的生长；但这一功能随着年龄增长慢慢消失，并在老化后消失殆尽，取而代之的是纤维化功能增加。

“我们发现，TGFβ (转化生长因子β) 是成长及老化过程中让纤维化细胞失去脂肪分化能力的关键因子，在成年或老化小鼠中通过小分子或遗传手段抑制 TGFβ 信号通路，都能有效地恢复成纤维细胞的分化能力，从而恢复皮下脂肪组织的免疫抗菌功能。”张凌娟解释道。

为了研究真皮成纤维细胞在成长及老化过程中这一功能转变的机制，张凌娟团队对不同年龄段提取的真皮成纤维细胞作了系统的转录组基因测序分析，发现 TGF-β 信号通路在成长过程中被激活，TGF-β 2 通过激活下游 TGFBR 和 SMAD2/3 信号通路，直接导致真皮成纤维细胞丧失脂肪分化的功能，取而代之的是纤维化功能的增加。

而想要恢复真皮成纤维细胞分化成脂肪细胞的能力，研究人员的思路也很清晰，阻断 TGF-β 通路就行了。

在小鼠模型中，研究人员发现，在成年或老化小鼠使用 TGFBR 小分子化学抑制剂来阻断 TGF-β 信号通路，能帮助真皮成纤维细胞恢复脂肪分化的功能，而增加皮肤对金黄色葡萄球菌的天然免疫抵抗力。研究人员通过遗传技术在小鼠真皮成纤维细胞特异性的抑制 TGFBR 小鼠的途径也取得了同样的结果。

“我们文章阐述了皮下纤维化细胞

如何分化为脂肪细胞，并通过释放抗菌多肽起到免疫抗菌作用，但在成长及老化过程中纤维化细胞逐渐失去这个分化功能，导致皮下脂肪丢失及对细菌的天然免疫抵抗力下降的机制研究。”张凌娟总结道。

为医药研究提供新思路

脂肪细胞很重要，但这并不意味着肥胖就能增强皮肤对细菌的抵抗力，因为只有不成熟的脂肪细胞才有抗菌功能，肥胖让脂肪细胞趋于成熟，反而失去了抗菌功能，并会诱发 II 型糖尿病，这也是张凌娟团队目前正在研究的另一个课题。

“对于年长的人群，抵抗力下降不一定和脂肪丢失有必然的关系，因为其他的免疫细胞，包括中性粒细胞和 T 细胞也有重要免疫抗菌功能，当这些免疫细胞功能受损也会导致免疫力下降。”张凌娟提醒，老年人不能单纯地通过增加脂肪含量来增强抵抗力。

“这个研究不但让我们了解到成长及老化皮下免疫系统的变化，也会为今后研究肥胖、糖尿病、皮肤纤维化和自身免疫性疾病等其他疾病的病理、药理研究，及药物研发提供新思路。皮下脂肪免疫功能的变化或许能成为研究这些疾病的一个重要靶点及突破口，这也是我团队接下来的主演研究思路和方向。”张凌娟说。

除此之外，目前感染性的病原体种类繁多，金黄色葡萄球菌就是皮肤上最常见的致病菌。尤其是近年来肆虐全球的抗药性金黄色葡萄球菌 MRSA，已经是最致命的病原体之一，美国每年因 MRSA 感染的死亡人数超过两万，超过了死于艾滋病的人数。由于近年来抗生素滥用，中国 MRSA 感染人数和死亡人数也不断攀升。张凌娟表示，最新研究成果也意味着，皮肤脂肪细胞的免疫功能调控点，也许能成为治疗金黄色葡萄球菌感染的药物靶点。

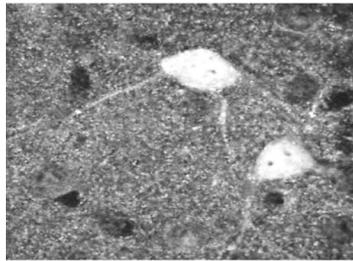
据了解，该项研究工作依托厦门大学药学院和美国 UCSD 皮肤医学院共同完成，并得到了厦门大学“双一流”启动基金的支持。

相关论文信息：

DOI: 10.1016/j.immuni.2018.11.003

新发现

研究发现大脑可塑性机制



“科学家首次以一种特定分子作为目标，该分子作用于单一类型的神经元连接，从而调节大脑功能，恢复了大脑自我连接的能力。”

前不久，美国塔夫斯大学医学院与耶鲁大学医学院的科学家共同发现，一种新的分子机制对于大脑功能的成熟具有至关重要作用，同时，它还可用于恢复老年人大脑的可塑性。与之前研究不同的是，这是科学家首次以一种特定分子作为目标，该分子作用于单一类型的神经元连接，从而调节大脑功能，恢复了大脑自我连接的能力。

前不久，美国塔夫斯大学医学院与耶鲁大学医学院的科学家共同发现，一种新的分子机制对于大脑功能的成熟具有至关重要作用，同时，它还可用于恢复老年人大脑的可塑性。与之前研究不同的是，这是科学家首次以一种特定分子作为目标，该分子作用于单一类型的神经元连接，从而调节大脑功能，恢复了大脑自我连接的能力。研究人员称，这项老鼠实验可能有助于增强人们对人类疾病的理解，相关成果发表在1月8日出版的《细胞报告》杂志上。

童年时期人类大脑具有很强的可塑性，所有早期哺乳动物大脑不同区域在响应外部刺激重建神经连接时，会出现一个“关键时期”，破坏这种精确的发育过程会造成严重伤害，出现涉及破坏关键时期的自闭症等。

研究报告第一作者、塔夫斯大学医学院研究科学家 Adema Ribic 说：“众所周知，大脑抑制性神经细胞的成熟控制关键时期可塑性的开始，但是这种可塑性是如何随着大脑成熟而减弱的原因尚不清楚。我们有证据表明，一组叫作 SynCAMs 的分子可能参与该过程。”

该研究聚焦于视觉皮层，这是负责处理视觉场景的大脑部分，其中的可塑性已在许多物种中得到了验证。研究人员使用了先进的病毒工具和电生理学技术，这样能够测量清醒状态下小鼠的神经细胞(神经元)对视觉刺激的自由反应。他们发现移除大脑中的 SynCAM 1 分子，将增强幼年及成年老鼠视觉皮层的可塑性。进一步研究表明，SynCAM 1 分子控制一种特殊

类型突触——位于大脑皮层下方的视丘脑和皮层中抑制性神经元之间的长距突触。

SynCAM 1 分子被认为是丘脑和抑制性神经元之间形成突触所必需的物质，而突触的形成反而抑制神经元成熟，并积极限制临界期可塑性。Adema Ribic 将抑制神经元比作控制大脑可塑性的拨号控制，随着大脑不同区域功能的成熟，早期发育需要可塑性，成熟功能被类似 SynCAM 1 的分子“黏合”到位。

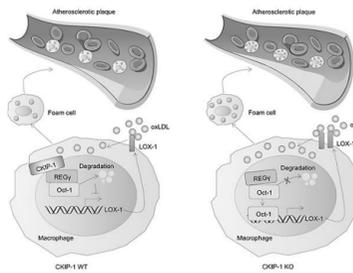
研究报告资深作者 Thomas Biederer 说：“研究发现了控制大脑可塑性的基本机制，但最令我们兴奋的是，研究可以表明成年人大脑的一个进程能够积极地抑制可塑性。因此成熟大脑发生改变非常有限，并不仅仅是年龄发育过程会造成严重伤害，而是由 SynCAM 1 分子机制直接影响的。”

此项研究聚焦于单个分子和突触类型来诱导增强可塑性，能够支持减少潜在副作用的治疗开发。例如抗抑郁药可能恢复可塑性，但也会产生其他方面的效果。“我们最新研究发现了一种方法，可以在时间和空间上以一种可控的方式提高可塑性。结合基因操控的最新方法，这可能会被证明是一种解决儿童疾病和成年人脑损伤的新途径。”Adema Ribic 说。

对于未来，研究人员称，还需要确定这种可塑性机制是否适用于人类和老鼠，并能被反复激活。虽然啮齿类动物和人类之间存在明显的主要差异，但对于多个物种的研究显示，大脑可塑性的一般机制是相似的。(刘奕洋)

相关论文信息：DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.069

科学家揭示 动脉粥样硬化调控新机制



CKIP-1 分子通过促进 Oct-1 蛋白降解抑制泡沫细胞形成与动脉粥样硬化，发挥保护作用。

抑制巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取进而抑制泡沫细胞的形成。

结合生物信息学分析和体内外生化实验，研究人员发现 CK-1P-1 特异下调脂蛋白摄取过程中发挥重要作用的清除受体 LOX-1 的表达，但不影响清除受体 CD36 和 SR-A 的表达。机制研究表明，CKIP-1 通过偶联蛋白酶激活因子 REG γ 促进对 LOX-1 上游转录因子 Oct-1 的降解，从而抑制 LOX-1 的转录，通过此机制，CKIP-1 抑制泡沫细胞的形成。

在高脂诱导的动脉粥样硬化小鼠模型中，敲除 CKIP-1 可显著促进动脉粥样硬化斑块的形成并增加斑块的不稳定性和炎症反应，并通过骨髓移植构建嵌合小鼠模型验证 CKIP-1 缺陷引发的动脉粥样硬化过程加重主要依赖于骨髓细胞的效应。因此，CKIP-1 是动脉粥样硬化发生早期应激响应的关键分子，它的上调对机体发挥了保护作用。

总的来说，该研究发现了 CKIP-1 在调控巨噬细胞功能和动脉粥样硬化过程发挥重要生物学功能，并揭示了清除受体 LOX-1 及其转录因子 Oct-1 新的调节机制，有助于加深对动脉粥样硬化发生机理的认识，为探索动脉粥样硬化过程防治新思路提供了科学依据。

在这项研究中，研究人员首先发现 CKIP-1 在心脏泡沫细胞形成过程中被显著诱导表达，提示其可能参与泡沫细胞的调控，进一步的研究揭示 CKIP-1