

砷化物通过炎症相关信号通路对肿瘤调控的研究进展

张敏¹, 杨晓²

1. 中国科学院肿瘤与基础医学研究所; 中国科学院大学附属肿瘤医院医学检验科; 浙江省肿瘤医院医学检验科, 浙江 杭州 310022
2. 杭州师范大学附属医院医学检验科, 浙江 杭州 310015

摘要:

肿瘤已经成为严重危害人类生存和社会发展的重大疾病,是当今世界共同面临的公共卫生问题之一。研究表明,大约20%的肿瘤与慢性炎症密切相关,使得环境致癌物通过炎症反应导致肿瘤发生发展的机制研究越来越受到学者的关注。砷化物作为一种环境毒物,可以产生急、慢性毒性作用,使得细胞中的炎症细胞因子异常表达,改变细胞微环境,最终导致肿瘤的发生发展。有趣的是,砷类中药及其制剂却能够通过调控炎症信号通路,抑制肿瘤的生长,在治疗白血病等肿瘤研究中显现出良好的应用前景。因此,砷化物具有致癌又治癌两种截然不同的生物学效应。研究表明,砷化物主要通过调控核转录因子B (NF- κ B) 和活化蛋白-1 (AP-1) 等转录因子的数量和活性,影响环氧合酶-2 (COX-2) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症细胞因子的表达,导致细胞凋亡和黏附等生物学行为的改变,从而调控肿瘤的发生发展。为了进一步阐释砷化物通过不同炎症相关信号通路对肿瘤进行调控的分子机制,本文就砷化物在炎症微环境致肿瘤消长过程中的调控作用进行了论述。

关键词: 砷化物; 炎症; 肿瘤; 微环境; 信号转导机制

Research progress on mechanism of inflammatory signaling pathway-driven cancer induced by arsenide ZHANG Min¹, YANG Xiao² (1. Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences/Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences/Department of Clinical Laboratory, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310022, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 310015, China)

Abstract:

Cancer has become one of the most serious diseases which severely harm the health of human beings and the development of human society, and it has been a serious public health problem that the world has to face. Studies show that 20% cancers are related closely with chronic inflammation, and more and more scholars pay attention to the mechanism of environmental carcinogen on tumorigenesis through inflammatory reaction. Arsenide as an environmental carcinogen can generate both acute and chronic toxicity, induce the overexpression of inflammatory cytokines, change cellular microenvironment, and result in tumorigenesis. Interestingly, Chinese traditional arsenic medicine can inhibit tumor growth through regulating inflammatory signaling pathways, and have a good application prospect in tumor therapy, such as leukemia treatment. Therefore, arsenide has two totally different biological effects, carcinogenic and anticarcinogenic. Research indicates that arsenide can regulate the number and activity of transcript factors such as nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and activator protein-1 (AP-1), influence the expressions of inflammatory cytokines such as cyclooxygenase-2 (COX-2) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), lead to changes in bioactivity like cell apoptosis and adhesion, and then regulate tumorigenesis development. In order to further illustrate the molecular mechanism of how arsenide regulates tumorigenesis through different inflammatory signaling pathways, the review summarized evidence linking inflammatory microenvironment to tumor growth and shrinkage regulated by arsenide.

Keywords: arsenide; inflammation; tumor; microenvironment; signal transduction

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19142

基金项目

浙江省自然科学基金项目 (LQ20H260004);
浙江省医药卫生科技计划项目 (2020RC045)

作者简介

张敏 (1986—), 男, 博士, 主管技师;
E-mail: zhangmin@zjcc.org.cn

通信作者

杨晓, E-mail: msy137@126.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-03-14

录用日期 2019-08-20

文章编号 2095-9982(2019)11-1071-08

中图分类号 R73; Q26

文献标志码 A

►引用

张敏, 杨晓. 砷化物通过炎症相关信号通路对肿瘤调控的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (11): 1071-1078.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19142

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YANG Xiao, E-mail: msy137@126.com

Competing interests None declared

Received 2019-03-14

Accepted 2019-08-20

►To cite

ZHANG Min, YANG Xiao. Research progress on mechanism of inflammatory signaling pathway-driven cancer induced by arsenide[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(11): 1071-1078.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19142

砷, 又名砒, 广泛分布于地下水、岩层和煤层中, 是一种类重金属毒物。我国早在公元前5~3世纪的战国时代已经能用砒石、毒砂 (砷黄铁矿) 等含砷

矿物烧制砒霜（三氧化二砷，arsenic trioxide, As₂O₃），并知“人食毒砂而死，蚕食之而不饥”。现代医学认为砷化物在肿瘤进展中发挥一把“双刃剑”的作用，即砷化物能够通过调控机体的生理活动（细胞周期等）参与到细胞凋亡的过程中，使得其用于多种肿瘤（白血病等）和皮肤病（牛皮癣等）的治疗^[1-5]。同时，砷化物经皮肤、呼吸道、消化道等途径进入人体后可以产生急、慢性毒性作用，使得多种炎症细胞因子异常表达，引起炎症反应，最终导致肿瘤的发生发展^[1, 6-8]。流行病学调查数据表明约 20% 的肿瘤，包括肺、肝、结直肠、膀胱等多种癌症的发生发展与炎症密切相关^[6, 9-11]。

炎症是指具有血管系统的活体组织对损伤因子刺激所产生的防御反应。正常情况下，炎症反应对机体是有益的，具有清除损伤因子、修复和再生组织细胞等重要生理功能。但在某些异常情况下，炎症反应能够在机体内形成肿瘤微环境，从而促使肿瘤的发生发展。炎症初始，机体中的中性粒细胞在肥大细胞和巨噬细胞等的调控作用下较早地迁移到炎症组织部位，随着炎症持续时间的延长，多种细胞如树突状细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和其他炎症细胞等会被激活，进而释放出更多的炎症细胞因子。机体在处于炎

症状态时，环氧合酶（cyclooxygenase, COX）-2、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）和白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）等炎症细胞因子能够通过自身及其引发的核转录因子 B（nuclear factor-kappa B, NF-κB）和活化蛋白-1（activator protein-1, AP-1）等级联反应信号通路活化促进细胞增殖，炎症细胞聚集，活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）产物生成等导致 DNA 氧化损伤。并且，具有 DNA 缺陷的细胞会在富含炎症细胞及相关分子的微环境中不断失控性增殖、侵袭和转移，最终导致肿瘤的发生发展^[6, 9-11]。因此，砷化物“致癌又治癌”双重效应与炎症反应的发生发展密切相关。本文就砷化物在炎症微环境致肿瘤消长过程中的调控作用展开论述。

1 砷化物通过炎症反应诱导常见肿瘤及相关分子机制

砷化物在环境中分布广泛，主要存在于土壤、水和食物中。众多研究表明机体长期摄入砷化物可以诱发多种癌症（表 1）。国际癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer, IARC）于 1987 年将砷化物认定为环境致癌物，遗憾的是，砷化物的致癌机制至今尚无定论。

表 1 砷化物诱导组织癌变的炎症信号途径及生物学改变

组织	砷化物	炎症信号途径	生物学改变	参考文献
皮肤	亚砷酸钠	c-Jun/AP-1/Cyclin D1	恶性转化	Zhang 等 ^[12]
		APE/Ref-1/thioredoxin/AP-1/NF-κB/c-Jun/c-fos	减弱氧化应激	Hu 等 ^[13]
	亚砷酸盐	IKKβ/NF-κB/COX-2	抗细胞凋亡	Ouyang 等 ^[14] , Zuo 等 ^[15]
膀胱	亚砷酸钠	COX2, EGR1 和 SOCS3	低甲基化	Phookphan 等 ^[16]
		PI3K (或 MAPK) /COX-2/Cyclin D1 (或 PCNA)	过度增殖	Wang 等 ^[17]
		ROS/MAPK/COX-2	过度增殖, 恶性转化	Wang 等 ^[18]
		AP-1	恶性转化	Simeonova 等 ^[19]
肺	亚砷酸钠	NFAT/COX-2	抗细胞凋亡	Ding 等 ^[20]
		IL-6 (8, 1β), HIF-2α	恶性转化	Xu 等 ^[21]
	三氧化二砷	NF-κB/TNF-α axis, MMP2, MMP9, IL-6 (8, 12)	DNA 损伤	Dutta 等 ^[22]
肝	亚砷酸钠	c-Myc	过度增殖, 恶性转化	Chen 等 ^[23]
		PI3K/COX-2	过度增殖	Lee 等 ^[24]
乳腺	亚砷酸钠	ROS/NF-κB/c-Myc/HO-1	基因组不稳定, 表观遗传变异, 过度增殖	Ruiz-Ramos 等 ^[25-26]
血管	亚砷酸钠	TNF-α/NF-κB/AP-1/VCAM-1	细胞黏附	Tsou 等 ^[27]

近年来，研究人员发现虽然砷化物不具有导致细胞突变的能力，但其能够通过抑制 DNA 损伤修复、基因扩增和姊妹染色单体互换等途径造成 DNA 损伤等不良生物学效应，从而导致炎症、纤维变性和畸形等^[6]。同时，砷化物能够通过调控炎症反应相关的细胞信号通路，刺激炎症基因的异常表达，导致炎症微环境的

形成^[14, 18]。以下将简单介绍砷化物通过不同信号途径形成机体炎症微环境致肿瘤的分子机制。

1.1 通过 COX-2 诱导炎症反应相关信号转导机制

COX 亦称前列腺素过氧化物合成酶，是一类具有环氧合酶和过氧化物酶双重功能的酶类。COX 能够通过诱导花生四烯酸转化为类前列腺素，在机体生理和

病理代谢等过程中发挥重要作用。研究发现 COX 主要有两种亚型, 即 COX-1 和 COX-2。COX-1 作为管家酶, 在几乎所有组织和细胞中恒定表达, 在机体正常生理功能维持过程中发挥辅助作用。COX-2 作为诱导酶在正常组织中表达量较少或几乎不表达, 但当细胞受到炎症刺激时会大量表达。COX-2 对促炎介质等细胞因子产生的快速应答, 被认为在炎症反应发生的过程中发挥重要作用。研究表明 COX-2 能够通过调控细胞增殖、凋亡和核受体介导的信号转导等调控肿瘤的发生发展, 流行病学数据进一步表明非甾体抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 对肿瘤的抑制作用主要是通过调控 COX-1 和 COX-2 表达实现的^[18, 28]。

由于 COX-2 在膀胱细胞增生过程中的重要性, 故被临床作为膀胱癌检测的生物标志之一^[17-18]。Wang 等^[17]研究发现, 当人输尿管上皮永生化细胞 (human bladder cell biochemistry Pilon, SV-HUC-1 细胞) 暴露于不同浓度亚砷酸钠 24 h 后, 高浓度亚砷酸钠能够降低细胞活性, 而低浓度亚砷酸钠则是通过调控细胞周期, 进而促进细胞增殖。进一步研究表明亚砷酸钠是通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号途径促进 COX-2 表达, 进而诱导细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达。包括 Cyclins 和 PCNA 等诸多信号蛋白能够作为细胞周期正调控因子, 促进 DNA 复制和细胞增殖^[17, 29]。同时, Wang 等^[18]研究发现亚砷酸钠可以促进 SV-HUC-1 细胞中 ROS 生成, 进而通过激活 MAPKs 信号通路诱导 COX-2 的表达, 从而促使细胞增殖、分化和炎症反应等发生, 最终导致细胞癌变。MAPKs 广泛分布于细胞质内, 在细胞增殖、分化、凋亡等多种生理病理调控过程中发挥重要作用^[30]。研究发现, 在暴露于砷化物的 SV-HUC-1 细胞中出现了有丝分裂紊乱等肿瘤形成的病理特征^[17, 29]。由此推断, 砷化物能够通过诱导 COX-2 表达, 形成炎症微环境, 促进细胞周期调控蛋白的生成, 从而促进膀胱细胞发生炎症增殖甚至癌变。

砷化物通过呼吸系统进入人体后, 可以诱发支气管肺癌^[20, 31]。Ding 等^[20]研究数据表明当人支气管上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, BEAS-2B 细胞) 暴露于 As₂O₃ 时, COX-2 的表达量显著增加, 细胞增殖率明显加快, 且这一过程依赖于活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT)。NFAT 作为一类转录因子家族, 在 T 细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞、

嗜酸性粒细胞等免疫细胞中表达。NFAT 能够与其他转录因子一起发挥协同作用, 调控 COX-2 和 TNF- α 等的表达, 参与到细胞炎症、转化等过程中^[20, 31]。上述研究表明, NFAT 在砷化物通过 COX-2 诱导炎症反应, 促进支气管细胞增殖的过程中发挥重要调控作用。

砷化物作为非金属致癌物之一, 被认为与肝癌的形成息息相关^[24, 32]。流行病学调查数据显示砷化物污染能够提高人肝癌形成的风险^[32]。此外, 怀孕小鼠饮用砷化物污染的水后, 其子代成年后肝癌的发生率升高。砷化物能够诱导大鼠肝上皮细胞 (rat liver epithelial cells, RLE 细胞) 中 COX-2 和前列腺素的分泌, 并且这一效应是通过磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 途径活化实现的。AKT 作为 PI3K 下游信号分子, 能够提高细胞存活率。AKT 能够通过正向调节 NF- κ B 和 NF- κ B 抑制剂即 I κ B 激酶 (IKK) 磷酸化等途径激活 IKK, 在 NF- κ B 依赖的基因转录过程中发挥关键作用。研究指出 PI3K/AKT 信号途径的活化虽然不能直接导致肿瘤的形成, 但其能够通过作用相关信号分子, 增强细胞对营养匮乏或低氧等情况的耐受能力, 抑制细胞凋亡, 从而在砷化物诱导肿瘤发生发展的过程中发挥辅助作用^[33-34]。因此, 砷化物通过 COX-2 致肝脏细胞癌变的过程中, PI3K/AKT 信号通路的活化发挥着重要作用。

幼年时期暴露于砷化物环境中可能提高成人期肿瘤的发生率^[16, 35-36]。研究表明胎儿暴露于砷化物能够促进炎症基因 [包括 COX-2、即刻早期反应因子-1 (early growth response 1, EGR-1) 和细胞因子信号抑制物 2 (suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2) 等] 的表达; 同时, COX-2 等炎症基因表现出明显的低甲基化。体外实验将人淋巴细胞暴露于短期高剂量 (10.0~100.0 μ mol/L) 和长期低剂量 (0.5~1.0 μ mol/L) 砷化物环境并进行相关实验, COX-2 等炎症基因同样呈现低甲基化特征。研究表明, 癌基因的低甲基化改变是肿瘤细胞的一个重要特征^[16]。因此, 幼年时期砷化物暴露能够导致细胞中 COX-2 等炎症基因 mRNA 水平升高和低甲基化, 进而导致成年后基因表型的改变, 与成人期炎症和肿瘤的发生密切相关。

综上所述, 砷化物能够通过 MAPKs、ROS、NFAT 和 AKT 等信号通路调控 COX-2 等炎症细胞因子的数量和活性, 形成炎症微环境, 促使细胞恶性增殖、分化等, 最终导致肿瘤的发生发展。

1.2 通过 TNF- α 诱导炎症反应相关信号转导机制

TNF- α 是一种涉及系统性炎症的细胞因子, 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌, 能够被脂多糖、肽聚糖和细菌 DNA CpG 所诱导。TNF- α 作为主要的促炎细胞因子, 能够诱导细胞发生超微结构的改变和细胞核 DNA 核小体间的断裂, 从而导致正常内皮细胞的凋亡^[37]。

TNF- α 诱导的细胞凋亡主要涉及外部途径和内部途径两条独立的凋亡信号级联。外部途径指的是 TNF- α 与其受体 (TNFR1 和 TNFR2) 结合后形成死亡结构域, 该结构域能够与肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白发生结合, 进而介导 NF- κ B 活化或者诱导细胞程序性死亡。内部途径亦称线粒体途径, 是指 TNF- α 与 ROS 结合后定位于线粒体中, 从而诱导 ROS 生成和细胞死亡的过程。在炎症反应中, 内源性 TNF- α 途径能够诱导 NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 和 ERK 等易位至细胞核, 增强转录因子 NF- κ B、AP-1 等活性, 从而调控细胞增殖、分化等生理活动^[38]。

砷化物能够通过诱导炎症和 DNA 损伤等导致肿瘤的发生发展^[21-22, 27, 39]。Dutta 等^[22] 在长期饮用高浓度砷化物污染地下水的孟加拉邦妇女体内检出了砷化物的存在, 并且在其白细胞和支气管细胞中检出了 TNF- α 的存在。研究发现砷酸钠在低氧条件下能够诱导 BEAS-2B 细胞产生 TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎细胞因子, 利用动物和细胞模型发现砷酸钠可以导致 TNF- α 、NF- κ B、AP-1、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白 2 表达量升高^[21, 27, 39]。此外, Tsou 等^[27] 研究结果表明, 砷化物预处理人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs 细胞) 可以增加 TNF- α 诱导血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达, 同时提高 NF- κ B 和 AP-1 的表达。当分别抑制 NF- κ B 和 AP-1 表达后, TNF- α 诱导 VCAM-1 表达的途径几乎全部被阻断。因此, 砷化物能够通过激活 NF- κ B 和 AP-1 信号转导通路, 提高 TNF- α 诱导 VCAM-1 等的表达水平, 从而活化促炎细胞因子, 导致细胞黏附和血管炎症反应的发生。

1.3 通过 NF- κ B 诱导炎症反应相关信号转导机制

NF- κ B 作为一类转录因子蛋白家族, 包括 5 个结构相关蛋白, 即 Rel、p65、RelB、p50 和 p52。NF- κ B 是能够调控大多数参与各阶段炎症反应和早期免疫反应的信号分子, 包括 COX-2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、趋化因子和集落刺激因子等, 进而诱导炎症反应。并

且, NF- κ B 的活化同样也是肿瘤形成机制的重要组成部分^[13-15, 40]。

研究表明砷化物能够通过 NF- κ B 抑制细胞凋亡等途径参与肿瘤形成。在小鼠表皮细胞 (JB6 Cl41 细胞) 中, 低剂量的砷化物 (5 μ mol/L) 和 / 或紫外线 B (ultraviolet radiation b, UVB) 能够在转录水平和蛋白水平同时显著增加 COX-2 的表达。进一步研究发现, 砷化物能够抑制 UVB 引起的细胞凋亡。更为重要的是, 这一过程是依赖于砷化物对 NF- κ B 信号途径的活化。由于 NF- κ B 的激活涉及 IKK 的磷酸化, 而后者依赖于 IKK 的调控, 研究进一步验证了砷化物是通过 IKK β /NF- κ B 信号途径诱导 COX-2 表达的^[14-15]。因此, 以上结果表明砷化物能够通过 IKK β /NF- κ B 信号途径诱导 COX-2 的表达, 抑制细胞凋亡, 最终诱导肿瘤形成。

砷化物能够通过提高 ROS 的表达水平, 导致机体组织细胞氧化损伤, NF- κ B 信号途径活化甚至肿瘤形成等^[18, 25-26]。砷化物刺激人乳腺癌细胞 (human breast adenocarcinoma cell line, MCF-7 细胞) 后, 能够通过激活膜结合的还原型辅酶 II 氧化酶复合物, 促进 ROS 的生成, 进而释放出超氧阴离子自由基。同时, 砷化物能够通过直接激活 NF- κ B 信号级联反应, 诱导炎症反应的发生, 上调炎症介质 [血红素氧合酶 (heme oxygenase, HO-1) 和 c-Myc 等] 的表达, 生成 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS)。过度表达的 ROS 和 RNS 会诱导硝化应激、氧化应激和 G-T 颠换, 引起生物分子损伤, 导致突变发生率的升高, 基因组不稳定, 表观遗传变异和蛋白质代谢紊乱, 最终导致肿瘤的发生^[25-26]。

综上, 砷化物能够通过 NF- κ B 信号途径诱导细胞凋亡程度减低, 氧化损伤程度升高甚至肿瘤生成, 并且与 COX-2 和 ROS 等炎症介质相关。

1.4 通过 AP-1 诱导炎症反应相关信号转导机制

AP-1 是由 c-Fos 和 c-Jun 组成的异二聚体, 作为一种重要的转录调节因子, 能够调控细胞的生长和转化, 调节炎症因子基因的表达, 诱导炎症的发展和持续。AP-1 活化被认为是不同类型肿瘤促进因子共同的作用机制之一^[6, 13]。

研究认为长期砷化物暴露通过激活 MAPKs 等上游基因, 进而活化 AP-1, 诱导 c-fos、c-Jun 和 c-Myc 等即刻早期基因, 减弱氧化应激, 促进细胞增殖^[12-13, 19]。研究发现砷化物能够通过相似途径, 增强 JB6 Cl41 细胞中 AP-1 与 DNA 分子的结合能力, 调控下游靶基因

的表达,诱导细胞发生形态学改变,缩短倍增时间,耐受低浓度血清培养环境等,最终发生恶性转化^[12, 21, 23]。Zhang等^[12]发现砷化物能够通过活化c-Jun/AP-1信号通路,诱导Cyclin D1的表达,导致JB6 Cl41细胞发生转化,在软琼脂培养基上生成细胞菌落。同时,发现Cyclin D1基因调控序列中含有AP-1转录启动子结合位点,AP-1能够通过结合相应位点,进而提高Cyclin D1的转录活性。因此,AP-1或许能够作为一种“前驱基因”,参与到砷化物诱导肿瘤的过程中。

2 砷化物抑制肿瘤发展的分子机制

1931年,Forkier将亚砷酸钾运用于慢性粒细胞白血病的治疗中^[41]。在中国,砷化物用于白血病治疗始于1971年,并于1992年在单一As₂O₃治疗急性早幼粒白血病等抗癌机制和临床治疗研究方面取得了重大突破^[41]。大量研究表明砷化物发挥抗肿瘤作用主要与调控抗凋亡基因与凋亡基因表达诱导细胞凋亡,发挥细胞周期阻滞作用,下调PML/PML-RAR α 与BCL/ABL等融合基因/蛋白,促进细胞分化等机制相关^[41-44]。

砷化物作为有效的化疗制剂,除了能够用于急性早幼粒白血病和多发性骨髓瘤的治疗^[42, 45],还能用于实体瘤(肝癌等)的治疗^[2, 43, 45]。Gao等^[2]研究表明As₂O₃能够通过诱导人肝癌细胞株(liver hepatocellular carcinoma, HepG2细胞)生长抑制及DNA损伤诱导蛋白45 α (growth arrest and DNA damage-inducible protein 45 α , GADD45 α)的表达,进而活化JNKs/AP-1细胞凋亡通路。但在同样砷化物暴露条件下,GADD45 α 在人肝正常细胞HL7702和LO2中没有被诱导表达。Song等^[46]研究表明砷化物能够通过IKK β /NF- κ B p50通路活化GADD45 α /MKK4/JNK凋亡级联途径,促使小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF细胞)凋亡。Chen等^[47]研究表明砷化物能够通过激活NF- κ B和JNKs诱导GADD45 α 的表达,导致BEAS-2B细胞发生凋亡。GADD45 α 在细胞凋亡的调控过程中发挥重要作用。当敲除或敲低GADD45 α 基因后,细胞会进行恶性增殖。并且,在GADD45 α 表达量降低的情况下,肿瘤细胞会发生细胞逃逸,导致肿瘤恶性程度的增加^[2, 46]。因此,砷化物在肝癌等实体瘤中通过多条信号通路上调GADD45 α 表达,诱导细胞凋亡的过程中发挥重要作用。

此外,Song等^[45]发现MEF细胞受到高剂量亚砷酸盐(20 μ mol/L)刺激后,能够通过IKK α 和IKK β

依赖的,NF- κ B转录活性非依赖的信号途径,过表达AP-1,进而诱导细胞凋亡。相关研究同样将MEF细胞暴露于亚砷酸钠环境中,发现p27能够通过抑制p38 β 和p38 δ 调控的环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化,抑制COX-2的表达。同时,p27能够通过JNK2/c-Jun和热休克转录因子1(heat shock transcription factor-1, HSF-1)非依赖途径诱导热休克蛋白(heat shock protein, HSP)27和70表达,发挥抑制肿瘤细胞生长的生物学功能。研究人员认为这可能与p27通过调控相关转录因子活性,发挥抗炎效应和负调控细胞生长周期有关^[48-49]。除此之外,Hu等^[13]将亚砷酸钠短期作用于人成纤维细胞(GM847细胞)后发现无嘌呤无嘧啶核酸内切酶/氧化/还原因子-1(apurinic/apyrimidinic endonuclease/redox factor-1, APE/Ref-1)/硫氧还蛋白表达量增加,AP-1/NF- κ B活性升高,进而调控即刻早期基因c-Jun/c-fos的表达,抑制肿瘤细胞生成,而长期砷化物作用则发挥相反效应。砷化物抑制组织细胞癌变的炎症信号途径及生物学改变见表2。

表2 砷化物抑制组织细胞癌变的炎症信号途径及生物学改变

组织	砷化物	炎症信号途径	生物学改变	参考文献
肝	三氧化二砷	JNKs/AP-1/GADD45 α	诱导细胞凋亡	Gao等 ^[2]
肺	亚砷酸盐	NF- κ B/JNKs/p53/GADD45 α		Chen等 ^[47]
皮肤	亚砷酸盐	IKK α /IKK β /AP-1		Song等 ^[45]
		IKK β /NF- κ B p50/GADD45 α /MKK4/JNK		Song等 ^[46]
	亚砷酸钠	p27/p38/CREB/COX-2	抗炎效应	Che等 ^[48]
		p27/JNK2/c-Jun和HSF-1/HSP27/HSP70	负调控细胞生长周期	Liu等 ^[49]
		APE/Ref-1/thioredoxin/AP-1/NF- κ B/c-jun/c-fos	增强氧化应激	Hu等 ^[13]

3 展望

IARC基于全球185个国家和地区2008—2012年数据推算,2018年全球36种癌症新发病例数约1810万,死亡病例数约960万^[50]。同时,恶性肿瘤在我国居民全死因中的比例呈上升趋势,从20世纪70年代中期的11%上升到2004年的22%^[6]。肿瘤形成的诱因有许多种,包含内在的遗传因素和外在的环境刺激等,其中炎症与20%的肿瘤,包括肺、肝、结直肠、膀胱等多种癌症的发生发展密切相关^[9-11]。砷化物作为环境致癌物之一,能够通过调控炎症细胞因子的数量及其活性对细胞微环境产生影响,在肿瘤发生发展的过程中发挥重要作用。同时,砷类中药及其制剂通过

发挥细胞凋亡等功效,在治疗白血病等肿瘤的体内外研究中均显现出了良好的应用前景。因此,为了了解砷化物通过炎症相关信号通路产生“致癌又治癌”两种截然不同效应的具体原因,我们需要从分子水平上寻找与砷、炎症和肿瘤三者密切相关的炎症信号分子及其作用机制。在炎症相关信号通路中寻找突破点,利用特异性抑制剂可以有效、特异地阻断砷化物诱导炎症致癌的信号通路,达到预防肿瘤的目的,如 Zhang 等^[12]研究发现砷化物能够通过活化 c-Jun/AP-1/Cyclin D1 信号通路导致 JB6 Cl41 细胞发生恶性转化,以 c-Jun 为靶点,当利用稳定表达 c-Jun 显性负性突变体 TAM67 时,发现下游 AP-1 诱导的细胞转化程度明显降低。又如 Ding 等^[20]研究发现 As₂O₃ 诱导 BEAS-2B 细胞 NFAT/COX-2 表达进而促进细胞增殖的机制,以 NFAT 为靶点,利用 NFAT 特异性抑制剂、siNFAT3 和 DN-NFAT 等途径均能显著降低 COX-2 的表达量,进而抑制砷化物诱导肿瘤的发生。我们相信,通过对砷化物在炎症微环境致肿瘤消长过程中调控作用分子基础的阐明,将有助于砷化合物在临床上更为安全有效地展开应用,产生巨大的经济和社会效益。

参考文献

- [1] ZHANG J, ZHANG Y, WANG W, et al. Double-sided personality : effects of arsenic trioxide on inflammation [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (4) : 1128-1134.
- [2] GAO M, DONG W, HU M, et al. GADD45 α mediates arsenite-induced cell apoptotic effect in human hepatoma cells via JNKs/AP-1-dependent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109 (6) : 1264-1273.
- [3] CICCONI L, FENAUX P, KANTARJIAN H, et al. Molecular remission as a therapeutic objective in acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (8) : 1671-1678.
- [4] SONG P, HAI Y, MA W, et al. Arsenic trioxide combined with transarterial chemoembolization for unresectable primary hepatic carcinoma : a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (18) : e0613.
- [5] HOONJAN M, JADHAV V, BHATT P. Arsenic trioxide : insights into its evolution to an anticancer agent [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2018, 23 (3) : 313-329.
- [6] 吕建祯, 张敏, 金红蕾, 等. 环境致癌物诱导慢性炎症致肺癌发生发展的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41 (1) : 41-51.
- [7] 杨欢, 王素华, 苏鑫, 等. 亚砷酸钠对雄性大鼠炎症因子和氧化应激的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2017, 34 (6) : 542-544.
- [8] ZHOU Q, XI S. A review on arsenic carcinogenesis : epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 99 : 78-88.
- [9] FERRUCCI L, FABBRI E. Inflammageing : chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (9) : 505-522.
- [10] BHATELIA K, SINGH K, SINGH R. TLRs : linking inflammation and breast cancer [J]. *Cell Signal*, 2014, 26 (11) : 2350-2357.
- [11] ZAMBIRINIS CP, PUSHALKAR S, SAXENA D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome [J]. *Cancer J*, 2014, 20 (3) : 195-202.
- [12] ZHANG D, LI J, GAO J, et al. c-Jun/AP-1 pathway-mediated Cyclin D1 expression participates in low dose arsenite-induced transformation in mouse epidermal JB6 Cl41 cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 235 (1) : 18-24.
- [13] HU Y, JIN X, SNOW ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF- κ B DNA binding activity and related gene expression [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 133 (1) : 33-45.
- [14] OUYANG W, ZHANG D, MA Q, et al. Cyclooxygenase-2 induction by arsenite through the IKK β /NF κ B pathway exerts an antiapoptotic effect in mouse epidermal Cl41 cells [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115 (4) : 513-518.
- [15] ZUO Z, OUYANG W, LI J, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) mediates arsenite inhibition of UVB-induced cellular apoptosis in mouse epidermal Cl41 cells [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12 (6) : 607-616.
- [16] PHOOKPHAN P, NAVASUMRIT P, WARAPRASIT S, et al. Hypomethylation of inflammatory genes (COX2, EGR1, and SOCS3) and increased urinary 8-nitroguanine in arsenic-exposed newborns and children [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 316 : 36-47.
- [17] WANG F, WANG C, LIU S, et al. Inflammatory cytokine COX-2 mediated cell proliferation through increasing Cyclin D1 expression induced by inorganic arsenic in SV-HUC-1 human uroepithelial cells [J]. *Toxicol Res*, 2015, 4 (5) : 1400-1408.
- [18] WANG H, XI S, XU Y, et al. Sodium arsenite induces cyclooxygenase-2 expression in human uroepithelial cells through MAPK pathway activation and reactive oxygen species induction [J]. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27 (3) : 1043-

- 1048.
- [19] SIMEONOVA PP, WANG S, KASHON ML, et al. Quantitative relationship between arsenic exposure and AP-1 activity in mouse urinary bladder epithelium [J]. *Toxicol Sci*, 2001, 60 (2) : 279-284.
- [20] DING J, LI J, XUE C, et al. Cyclooxygenase-2 induction by arsenite is through a nuclear factor of activated T-cell-dependent pathway and plays an antiapoptotic role in Beas-2B cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (34) : 24405-24413.
- [21] XU Y, ZHAO Y, XU W, et al. Involvement of HIF-2 α -mediated inflammation in arsenite-induced transformation of human bronchial epithelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272 (2) : 542-550.
- [22] DUTTA K, PRASAD P, SINHA D. Chronic low level arsenic exposure evokes inflammatory responses and DNA damage [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218 (6) : 564-574.
- [23] CHEN H, LIU J, ZHAO C Q, et al. Association of c-myc overexpression and hyperproliferation with arsenite-induced malignant transformation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 175 (3) : 260-268.
- [24] LEE KM, HWANG MK, LEE DE, et al. Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58 (9) : 5815-5820.
- [25] RUIZ-RAMOS R, LÓPEZ-CARRILLO L, ALBORES A, et al. Sodium arsenite alters cell cycle and MTHFR, MT1/2, and c-Myc protein levels in MCF-7 cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 241 (3) : 269-274.
- [26] RUIZ-RAMOS R, LÓPEZ-CARRILLO L, RIOS-PEREZ AD, et al. Sodium arsenite induces ROS generation, DNA oxidative damage, HO-1 and c-Myc proteins, NF- κ B activation and cell proliferation in human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Mutat Res*, 2009, 674 (1-2) : 109-115.
- [27] TSOU TC, YEH SC, TSAI EM, et al. Arsenite enhances tumor necrosis factor- α -induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 209 (1) : 10-18.
- [28] 骆冰, 何承勇, 林忠宁. 环氧合酶-2 参与环境因素诱导毒性损伤的研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2016, 33 (7) : 711-716.
- [29] BENDRIS N, LEMMERS B, BLANCHARD JM. Cell cycle, cytoskeleton dynamics and beyond : the many functions of cyclins and CDK inhibitors [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14 (12) : 1786-1798.
- [30] SUI X, KONG N, YE L, et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344 (2) : 174-179.
- [31] MOGNOL GP, CARNEIRO FR, ROBBS BK, et al. Cell cycle and apoptosis regulation by NFAT transcription factors : new roles for an old player [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (4) : e2199.
- [32] WANG W, CHENG S, ZHANG D. Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality : a meta-analysis [J]. *Environ Res*, 2014, 135 : 120-125.
- [33] LI H, ZENG J, SHEN K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290 (6) : 1067-1078.
- [34] FAES S, DORMOND O. PI3K and AKT : unfaithful partners in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9) : 21138-21152.
- [35] TSUJI JS, PEREZ V, GARRY MR, et al. Association of low-level arsenic exposure in drinking water with cardiovascular disease : a systematic review and risk assessment [J]. *Toxicology*, 2014, 323 : 78-94.
- [36] STEA F, BIANCHI F, CORI L, et al. Cardiovascular effects of arsenic : clinical and epidemiological findings [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21 (1) : 244-251.
- [37] FUJIKI H, SUEOKA E, SUGANUMA M. Tumor promoters : from chemicals to inflammatory proteins [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139 (10) : 1603-1614.
- [38] SINGHIRUNNUSORN P, MOOLMUANG B, LIRDPRAPAMONGKOL K, et al. Arsenite exposure potentiates apoptosis-inducing effects of tumor necrosis factor- α - through reactive oxygen species [J]. *J Toxicol Sci*, 2018, 43 (2) : 159-169.
- [39] SMEESTER L, BOMMARITO PA, MARTIN EM, et al. Chronic early childhood exposure to arsenic is associated with a TNF-mediated proteomic signaling response [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 52 : 183-187.
- [40] 裴炜炜, 陶立静, 聂继华, 等. 氢暴露致小鼠肺组织线粒体转录因子A及核因子- κ B表达的改变 [J]. *环境与职业医学*, 2016, 33 (4) : 385-389.
- [41] 陈源汉, 李明芬, 傅红春. 三氧化二砷对恶性肿瘤的治疗作用 [J]. *感染、炎症、修复*, 2002, 3 (3) : 185-187.
- [42] LIU S, CAI X, XIA L, et al. Chloroquine exerts antitumor effects on NB4 acute promyelocytic leukemia cells and functions synergistically with arsenic trioxide [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (2) : 2024-2030.

- [43] XIA Y, LIU X, LIU B, et al. Enhanced antitumor activity of combined megestrol acetate and arsenic trioxide treatment in liver cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (4) : 4047-4055.
- [44] BURNETT AK, RUSSELL NH, HILLS RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17) : results of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (13) : 1295-1305.
- [45] SONG L, LI J, HU M, et al. Both IKK α and IKK β are implicated in the arsenite-induced AP-1 transactivation correlating with cell apoptosis through NF- κ B activity-independent manner [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314 (11-12) : 2187-2198.
- [46] SONG L, LI J, ZHANG D, et al. IKK β programs to turn on the GADD45 α -MKK4-JNK apoptotic cascade specifically via p50 NF- κ B in arsenite response [J]. *J Cell Biol*, 2006, 175 (4) : 607-617.
- [47] CHEN F, LU Y, ZHANG Z, et al. Opposite effect of NF- κ B and c-Jun N-terminal kinase on p53-independent GADD45 induction by arsenite [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (14) : 11414-11419.
- [48] CHE X, LIU J, HUANG H, et al. p27 suppresses cyclooxygenase-2 expression by inhibiting p38 β and p38 δ -mediated CREB phosphorylation upon arsenite exposure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (9) : 2083-2091.
- [49] LIU J, ZHANG D, MI X, et al. p27 suppresses arsenite-induced Hsp27/Hsp70 expression through inhibiting JNK2/c-Jun- and HSF-1-dependent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (34) : 26058-26065.
- [50] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6) : 394-424.

(英文编辑：汪源；编辑：宋琪，丁瑾瑜；校对：韩凤婵)

· 告知栏 ·

欢迎订阅 2020 年《环境与职业医学》杂志

《环境与职业医学》杂志 (www.jeom.org) 创刊于 1984 年, 系由上海市疾病预防控制中心、中华预防医学会主办, 国内外公开发行的专业性学术期刊 (ISSN 2095-9982, CN 31-1879/R)。目前已入选中国科学引文数据库 (CSCD-C) 源期刊、中文核心期刊 (预防医学、卫生学类核心期刊)、中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊 (A), 并被多家国际知名数据库如: 乌利希国际期刊指南、英国国际农业与生物科学研究中心、英国全球健康及美国剑桥科学文摘 (自然科学) 等收录。

本刊内容主要介绍国内外劳动卫生与职业病防治工作, 环境危害因素及其治理, 以及有关职业和环境卫生学的学术研究、科研成果及实践经验, 包括职业与环境流行病学、环境检测、毒理学、环境生态学和职业病临床、应急救援、卫生管理、环境污染与治理、职业病防治实践等方面的论著、实验研究、调查研究、综述、短篇报道、病例报告等。可供广大疾病控制、卫生监督、厂矿劳动安全、职业卫生与职业病防治、环境保护、环境科学研究等相关单位专业人员, 医学院校教学和科研等人员参考。

本刊为月刊, 大 16 开, 96 页, 每月 25 日出版, 定价每期 20 元, 全年 240 元 (含包装及平邮邮资, 需挂号或速递者邮资另计)。由邮局及自办结合发行, 邮发代号: 4-568, 邮局可办理 2020 年征订工作。

汇款可通过如下两种方式,

1. 银行汇款

户名: 上海市疾病预防控制中心; 账号: 3166 3803 0016 65382; 开户行: 上海银行白玉支行。

2. 邮局汇款

上海市延安西路 1326 号 (生物大厦) 22 楼《环境与职业医学》杂志编辑部, 邮编: 200052。

读者如需单行本或合订本, 可直接向编辑部联系邮购。

对历年本刊所出的专题专刊 (含会议论文集), 需要者亦可联系邮购。

联系人: 高老师; 电话: 021-61957517; E-mail: zazhi2@scdc.sh.cn