

# 认识癌症与炎症间的因果关系及其意义

黄建<sup>①</sup>

**摘要:**炎症是指机体对组织细胞损伤的反应,而癌症是指所有恶性肿瘤的总称。表面上看,两者是截然不同的。近年研究表明,大约 1/5 的癌症患者有长期慢性炎症刺激,因而提出“癌症相关性炎”的概念。显然,炎症是因,癌症是果。但是,4/5 的癌症患者并找不到慢性炎症背景,然而,其癌症组织内也有炎细胞浸润,此种情况癌症应为因,但机理基本上不清楚。癌症与炎症的因果关系主要包括上述两种情况,阐明其机理对患者的防治均有重要意义。

**关键词:**炎症,癌症,发病机理

**中图分类号:**R730.231;R364.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2013)10-0078-03

**Understanding Causal Relationship between Cancer and Inflammation and Its Significance** HUANG Jian. Department of Social Science, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

**Abstract:** Inflammation is a response of tissues or cells to an injury. Cancer is a general term of all malignant tumors. Obviously, they are totally different terms. However, recent researches indicate that about 1/5 of cancer patients have a chronic inflammatory disease and the term “cancer-associated inflammation” was born. In this situation, inflammation is a cause and cancer is its result. However, no any chronic inflammatory disease was found in the rest 4/5 of the patients. Importantly, however, different inflammatory cells were frequently found in these cancer tissues, which were seen as the cause, but the mechanisms are basically unclear. Scientific study on relationship between inflammation and cancer should include the above two situations and it is very important for the prevention and treatment of the patients to reveal related mechanisms.

**Key Words:** inflammation, cancer, pathogenesis

“炎症”与“癌症”对社会公众而言都是十分熟悉的医学术语。在医科或生命科学院校,炎症与癌症不仅是本科教学的重点内容,也是日常医疗工作经常面对的临床问题,同时,也是科学研究的两大热点领域。打开各种版本的相关医学教科书,都能读到炎症与癌症的经典概念<sup>[1]</sup>。简而言之,炎症是指机体对组织细胞损伤的反应,而癌症则是指所有恶性肿瘤的总称。显然,这是两个完全不同的医学科学术语或概念。长期以来,甚至可以追溯到现代医学教育的源头,凡是涉及到炎症与癌症的教学,几乎都是如此传授的。虽然 Virchow 在 100 年前就指出两者间的联系,但是并没有引起人们的广泛关注<sup>[2]</sup>。直到最近几年,炎症与癌症间的关联才备受关注,并且产生了新的医学概念,称之为“癌症相关性炎(cancer-associated inflammation)”或“炎症相关性癌(inflammation-associated cancer)”<sup>[3]</sup>。从此概念出发,人们自然要问,究竟是炎症引起了癌症?还是癌症引起了炎症?显然,这属于哲学因果论的研究领域。综合文献资料,我们认为,“癌症相关性炎”应当包括两个疾病过程:一是部分癌症是由长期的慢性炎症刺激恶性转化而来,炎症是始动因素,癌症是结果;而另一种情况是,也有相当一部分癌症,其始动原因及机理目前并不清楚,但是在“癌症微环境”中存在许多或者大量炎细

胞,可以理解为癌症在前,炎症在后。现将两种情况的因果关系及科学意义分析如下。

## 1 长期慢性炎症刺激是部分癌症发生的始动因素

大量的流行病学研究表明,人类的许多常见癌症与长期的慢性炎症刺激有关。这里举两个非常经典而精彩的例子。溃疡病是人类最常见的疾病之一,是指发生在胃及十二指肠的慢性消化性溃疡,简称溃疡病,并且认为溃疡病与人胃癌的发生关系密切。长期以来,医学界的传统理论认为,胃酸的异常分泌导致了溃疡病的发生,“无酸即无溃疡”的理论长期主导这一领域。1984 年,澳大利亚两位学者 Warren 和 Marshall 在世界著名医学杂志 Lancet 报告了他们的发现,他们在溃疡病及慢性胃炎患者的胃黏膜中成功培养了一种特殊的弯曲杆菌,认为溃疡病的发生与这种细菌有关<sup>[4]</sup>。后来世界各地的大量研究发现<sup>[5-6]</sup>,胃癌患者的胃黏膜中也存在这种细菌,表明胃癌的发生与之有关,这就从根本上颠覆了胃癌发生的理论:不是“无酸即无溃疡”而是与细菌感染导致的慢性炎症刺激有关,细菌感染才是胃癌发生的原因。因此,胃癌的治疗与预防必须考虑抗菌因素。更加奇特的是,胃可发生一种淋巴瘤,称作为黏膜相关淋巴瘤,其本质也是癌症。研究发现,这种淋巴瘤也与弯曲杆菌的感染有关,抗菌杀灭弯曲杆菌后这种淋巴瘤可以随之消失,这又是一例炎症与癌症间存在因果关系的实例<sup>[7-8]</sup>。由于改变了人类对溃疡病病因学的传统

① 第四军医大学社科部 陕西西安 710032

认识及其在临床治疗与预防实践中的划时代意义,2005年,Warren 和 Marshall 获得了诺贝尔医学奖<sup>[9]</sup>。另外一个例子是宫颈癌,是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,每年都要夺去千千万万患者的生命。长期以来,人们并不清楚其发生原因,但能看到宫颈癌的局部组织中存在明显的炎症反应。直到德国科学家 zur Hausen 的研究团队发现,在宫颈癌的组织中存在人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的复制,才将其发生与病毒感染相联系,其疫苗应用大大降低了宫颈癌的发生率,为世界女性带来福音,2008 年, zur Hausen 因此获得了诺贝尔医学奖<sup>[10]</sup>。短短的两三年内,诺贝尔医学奖授予了癌症病因学的重要发现,揭示了人类常见癌症发生的慢性炎症基础,对认识癌症与炎症的因果关系具有非常重要的示范意义。文献报道,人类癌症的发生,大约 1/5 与慢性炎症有关<sup>[2-3]</sup>。若按此数据计算,我国每年癌症新发病例约为 350 万(2013 年 4 月 15 日央视新闻),那么,应有 70 万癌症患者有慢性炎症的基础性疾病。可见,治疗并预防慢性炎症性疾病,对预防癌症的发生具有十分重要的病因学意义。同时,从上述两个精彩实例可以看出,虽然慢性炎症是某些癌症发生的前提或基础,但是,如果仅仅停留在这个层面,对相应癌症的预防仍然没有具体的指导意义,必须探究寻找引起慢性炎症的病原,只有这样才能挖掘出对应的根本原因,才能达到治疗或预防癌症的根本目的。从根除弯曲杆菌或制备 HPV 疫苗预防或治疗胃癌或者宫颈癌的成功实践,有力说明了病原—慢性炎症—癌症的因果关系。参考这一思路,还有一些人类常见的癌症与慢性炎症的因果关联值得进一步探讨。

## 2 认识癌症微环境中的炎症反应是认识癌症病因学的重要方面

前已述及,大约 1/5 的癌症发生可以找到慢性炎症背景,从这个因果关系出发对预防或治疗相应癌症具有重要的实际意义。同时,自然想到,80% 的癌症并不具有这样的因果关系。显然,这 80% 的癌症患者同样应予以关注。那么,这些癌症中存在炎症反应吗? 根据炎症的经典概念,炎症是对组织细胞损伤的反应。假定癌症组织是一种特殊的损伤,那么,机体也理应会对其作出反应。实际上,大量研究表明,机体对癌症的反应的确是显而易见的,具体表现在所谓“肿瘤微环境”中。笔者曾经撰文分析了“肿瘤微环境”中的某些因果关系,特别强调了作为肿瘤间质的外因作用的重要意义<sup>[11]</sup>。然而,这里我们必须强调认识“肿瘤微环境”中癌症组织细胞始动作用的重要意义,以下举例说明这个问题的因果关系及重要意义。乳腺癌是危害女性健康与生命的第一杀手,但是,到目前为止并没有确凿的流行病学研究资料表明,慢性炎症与乳腺癌的发生有关<sup>[12]</sup>。实际上,其他很多癌症的发生也与慢性炎症没有明显的关

联<sup>[2-3]</sup>。然而十分有趣的是,作为乳腺癌的一种类型,乳腺髓样癌的“肿瘤微环境”中却存在着大量淋巴或淋巴浆细胞样细胞<sup>[12]</sup>,这是慢性炎症中经常出现的细胞成分。乳腺髓样癌具有高组织级别、高增殖活性的病理形态学特征,然而研究发现,这种类型乳腺癌患者的预后却常常较好,这是否表明这些“炎细胞”具有抗肿瘤的作用<sup>[12]</sup>。虽然乳腺髓样癌没有慢性炎症背景,但是癌症组织内却有大量反应性免疫细胞,是什么因素诱导它们聚集在癌症组织之中? 从因果关系分析,最可能的情况应当是癌症细胞通过某种目前尚不清楚的机理诱导并使之聚集,这样看来癌症细胞即是始动因素。即便是考虑机体免疫系统对这种癌细胞的主动识别,也是由于癌细胞的存在所致。显然,此时癌症与炎症的因果关系,与上述情况是截然不同的。这是这一问题好的一面,同时,也能作为一个很有价值的疾病模型,用以探讨肿瘤微环境中的炎细胞的作用及意义。我们仅仅举了乳腺髓样癌一个实例,肿瘤学的临床实践中还有其他实例,比如生殖细胞肿瘤也含有大量淋巴组织<sup>[13]</sup>。现在再看问题的另一面,以往的大量研究表明,许多肿瘤组织中都存在所谓“肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes)”,以往研究认为这种淋巴细胞是机体对肿瘤组织的细胞免疫反应,对机体是有利的。而现在许多文献认为,这些淋巴细胞很可能是肿瘤细胞的帮凶<sup>[14-15]</sup>。与此类似,近年来陆续报道了肿瘤组织中存在的其他细胞,诸如所谓“肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage)”<sup>[16]</sup>、“肿瘤相关纤维母细胞(tumor-associated fibroblast)”<sup>[17]</sup>、“肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil)”<sup>[18]</sup>以及“肿瘤相关嗜酸细胞(tumor-associated eosinophil)”<sup>[19]</sup>等等,人们熟知它们都是炎症病变的主要细胞成分。许多研究表明,这些细胞的出现要么可以刺激肿瘤细胞增殖,要么不利于患者的治疗和预后,应当说这些研究都是很有意义的。然而,绝大多数研究并未能明确肿瘤组织细胞为什么能够及如何使得它们聚集在“肿瘤微环境”中,换言之,其原因与具体机理并不清楚。不难设想,如果这些“肿瘤相关细胞”真的都是肿瘤细胞的帮凶,那么,弄清它们为何而来、如何而来并且针对性地有效阻断,定会改善许许多多癌症患者的治疗现状。回顾上述研究信息,我们必然思考同样或者类似的现象,不同甚至相反的结论。究竟“肿瘤微环境”中的炎细胞是好是坏,对于没有慢性炎症背景的 80% 的癌症病例而言,可能还需要进行大量研究工作,以探明其发生机理,为治疗癌症患者提供理论依据。

## 3 全面认识癌症与炎症因果关系的重要意义

从我们以上的论述与分析不难看出,癌症与炎症的因果关系主要包括两个方面:一是大约有 1/5 的癌症患者有慢性炎症的长期刺激,后者是因,前者(下转封三)

现在很便宜了,才卖 40 元,以前要卖 120 元,因为那 80 元的差价现在都由政府帮你们支付了。”结果患者的情绪反应是很高兴,连声夸奖:“政府和医院真好!”其实两位医生说的都是事实,只是强调的改革制度的侧重点不一样,此典型案例充分说明医师的告知必须要讲究艺术性。

总之,在认知心理学相关理论指导下,医师应根据患者认知水平的不同、心理特点和需求的不同,切实做到全面、客观、有效地履行告知义务,确保患者知情权的实现。从而使患者正确评价疾病事件并产生合理信念,以健康的情绪和积极的行为反应配合医师的诊治,最终促进医患和谐和提高诊疗效果。

#### 参考文献

- [1] 姚树桥,孙学礼. 医学心理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:62-63.
- [2] 姜乾金. 医学心理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:53-54.
- [3] 刘乐,胡蓉. 知情同意书实施现状及存在问题[J]. 中国病

案,2012,13(8):24-26.

- [4] 姜兰姝,杜治政,赵明杰,等. 知情不同意社会心理因素分析:全国 10 城市 4000 名住院患者问卷调查研究报告之九[J]. 医学与哲学:人文社会医学版,2011,32(5):43-45.
- [5] 姚树桥,孙学礼. 医学心理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:61-62.
- [6] 张静,张继旺,王梅红. 论一种“强势”的知情同意权[J]. 医学与哲学:人文社会医学版,2011,32(9):18-21.
- [7] 陈秀丽,陈伟. 医疗机构告知义务的范畴[J]. 中国医院,2012,16(7):38-39.
- [8] 吴薇,王勇,倪杰,等. 律师见证在术前谈话中的实践与体会[J]. 中华医院管理杂志,2012,28(11):846-847.
- [9] 董方,尹梅. 告知癌症患者真实诊断信息的策略[J]. 医学与哲学,2012,33(1B):66-68.

作者简介:王秋芬(1973-),女,浙江龙泉人,硕士,讲师,研究方向:医学伦理学。

收稿日期:2013-06-12

修回日期:2013-09-27

(责任编辑:邹明明)

(上接第 79 页)是果;另一方面是,其余 4/5 的癌症患者没有明显的慢性炎症背景,但其癌症组织中常常存在各种各样的“炎细胞”,前者是因,后者是果。应当说,不同的因果关系决定了不同的研究思路与干预策略。对于有慢性炎症背景的癌症类型,研究恶性转化的分子机理自然非常重要<sup>[20]</sup>,但是,寻找、揭示导致慢性炎症病变的致病原因同样格外重要,因为一旦明确致病病因,便能进行针对性的干预,达到有效预防或治疗的效果。除了前面讲过的胃癌与宫颈癌外,人类还有其他癌症可以划入此类,比如甲状腺癌、肠癌等等。而对于没有慢性炎症背景的大多数癌症类型而言,问题或许显得更加复杂:哪种癌如何具体引起哪种主要细胞反应?其分子机理如何?恐怕必须选择非常合适的疾病模型加以研究。显然,对于两种因果关系的深入研究,对阐明癌症发生的病因学与临床治疗都有十分重要的理论意义与实际意义。

#### 参考文献

- [1] Rubin E, Reiser H M. Essentials of Rubin's Pathology[M]. 5th. Lippincott Williams & Wilkins, 2008:18-71.
- [2] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255):539-545.
- [3] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203):436-444.
- [4] Marshall B J, Warren J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984, 1(8390):1311-1315.
- [5] Ferreira A C, Isomoto H, Moriyama M, et al. Helicobacter and gastric malignancies[J]. Helicobacter, 2008, 13 (Suppl 1):28-34.
- [6] Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M. Animal models of stomach carcinogenesis[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(5):636-648.
- [7] Fischbach W. Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving treatment[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(1):71-77.
- [8] Zucca E, Cavalli F. Are antibiotics the treatment of choice for gas-

tric lymphoma? [J]. Curr Hematol Rep, 2004, 3(1):11-16.

- [9] Parsonnet J. Clinician—discoverers: Marshall, Warren, and H. pylori [J]. N Engl J Med, 2005, 353(23):2421-2423.
- [10] Jonsson R. The Nobel prize in physiology or medicine for 2008[J]. Scand J Immunol, 2008, 68(6):553.
- [11] 黄建,王燕,傅智勇,等. 应当重视肿瘤微环境中外因的研究[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版, 2009, 30(1):60-61.
- [12] Malyuchik S S, Kiyamova R G. Medullary breast carcinoma[J]. Exp Oncol, 2008, 30(2):96-101.
- [13] Parker C, Milosevic M, Panzarella T, et al. The prognostic significance of the tumour infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(15):2014-2019.
- [14] Talmadge J E. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: Mechanisms and clinical impact[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(2):131-138.
- [15] Eir6 N, Vizoso F J. Inflammation and cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2012, 4(3):62-72.
- [16] Mantovani A, Germano G, Marchesi F, et al. Cancer—promoting tumor—associated macrophages: new vistas and open questions[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(9):2522-2525.
- [17] Kunz-Schughart L A, Knuechel R. Tumor—associated fibroblasts (part II): Functional impact on tumor tissue [J]. Histol Histopathol, 2002, 17(2):623-637.
- [18] Gregory A D, Houghton A M. Tumor—associated neutrophils: new targets for cancer therapy[J]. Cancer Res, 2011, 71(7):2411-2416.
- [19] Gatault S, Legrand F, Delbeke M, et al. Involvement of eosinophils in the anti—tumor response [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(9):1527-1534.
- [20] 应力,程现昆,夏星海,等. 从系统论分析慢性炎症向肿瘤的恶性转化[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版, 2011, 32(1):55-56.

作者简介:黄建(1975-),男,河南偃师人,讲师,研究方向:医学与哲学以及医学伦理学。

收稿日期:2013-07-02

修回日期:2013-09-27

(责任编辑:高峰)