

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1472

• 综 述 •

有氧运动对肿瘤微环境影响的研究进展

周小涵综述, 易成审校

Research Progress on Efficacy of Aerobic Exercise Training on Tumor Microenvironment

ZHOU Xiaohan, YI Cheng

Department of Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding Author: YI Cheng, E-mail: yicheng6834@163.com



Abstract: In recent years, exercise has been demonstrated to play an important role in the genesis and progression of tumor as a non-drug treatment. There has been an increased interest in the regular exercise training as adjunctive therapy of cancer. As the survival places of tumor cells, tumor microenvironment also plays a crucial role in tumor progress. In order to introduce exercise as a candidate treatment in cancer control, clarifying the mechanism by which exercise affects tumor microenvironment is required. This review summarizes the advances in the mechanism of aerobic exercise in hypoxia, tumor-associated macrophages and chronic inflammation responses of tumor microenvironment.

Key words: Aerobic exercise; Microenvironment; Hypoxia; Tumor-associated macrophages; Chronic inflammation

摘 要: 近年来研究表明运动可作为一种新的非药物干预手段, 影响肿瘤发生发展的各个阶段。规律的运动训练已成为肿瘤辅助治疗中的研究热点。肿瘤微环境作为肿瘤细胞赖以生存的场所, 在肿瘤发展过程中也起到至关重要的作用。阐明运动对微环境的影响机制, 可为今后运动疗法的临床应用提供有力证据。本文将有氧运动训练对肿瘤微环境中的缺氧状态、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和慢性炎症反应三方面的积极影响及所涉及的相关机制研究进展作一综述。

关键词: 有氧运动; 肿瘤微环境; 缺氧; 肿瘤相关巨噬细胞; 慢性炎症反应

中图分类号: R730.1 **文献标识码:** A

0 引言

随着发病率及死亡率的上升, 癌症已成为世界范围内主要的死亡原因。据统计, 2015年中国新发癌症约4 292 000例, 因癌症死亡的约2 814 000例^[1]。流行病学研究证实, 长期的体力活动具有抗癌特性, 可延长肿瘤患者的生存期, 并改善其预后^[2]。但当存在高危因素或已被诊断癌症后, 有氧运动作为一种非药物干预手段的治疗作用往往被忽视。过去二十年里, 人们开始研究规律的运动训练对肿瘤的治疗作用。运动疗法——现作为一种应用于肿瘤患者的非药物干预手段, 被称为运动肿瘤学^[3]。肿瘤微环境是指由细胞外基质、基质细胞(成纤维细胞、浸润性免疫细胞、脂肪细胞等)、肿瘤血管和淋巴管相互作用形成的肿瘤细胞生长的特殊环境。随着研究的深入, 发现宿主微环境通过特异因子的作用影响着肿瘤细胞的生物学特性^[4]。当前

研究认为运动对癌症患者的肿瘤微环境以及肿瘤细胞存在多项干预机制, 可以通过调节宿主——肿瘤之间的相互作用从而调节肿瘤的生长进程, 而这种调节作用是相互、复杂、多面、重叠的^[5]。本文将重点总结规律的有氧运动对肿瘤微环境中的缺氧状态、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)以及慢性炎症反应的影响。

1 有氧运动与肿瘤缺氧微环境

恶性肿瘤在生长过程中, 由于组织增殖过快造成了局部组织缺氧以及能量代谢不平衡。缺氧是大多数实体瘤微环境的特征之一, 在肿瘤的发生发展中起重要作用^[6]。当肿瘤细胞数量增加, 直径超过1 mm时, 原有血管中氧的扩散范围已不能满足肿瘤自身生长的需要, 从而造成肿瘤的缺氧微环境^[7]。缺氧可以诱导肿瘤细胞的恶性转变。如低氧可诱导新生血管形成、增加糖酵解、激活生长因子、抑制凋亡, 同时可诱导黏附分子表达下调, 使肿瘤细胞游动性增加, 促使肿瘤的侵袭和转移。这些缺氧区域距离血管远, 药物运输不良, 从而导致化疗抵抗。缺氧诱导因子

收稿日期: 2016-11-28; 修回日期: 2017-02-29

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院肿瘤中心

通信作者: 易成, E-mail: yicheng6834@163.com

作者简介: 周小涵(1994-), 女, 硕士在读, 主要从事腹部肿瘤的研究

(HIF-1), 是肿瘤为适应缺氧而产生的一种核转录因子, 可提高血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子表达, 诱导多种耐药转运体的激活, 与恶性肿瘤的不良预后相关。HIF-1通过上调VEGF的蛋白表达, 在肿瘤血管生成、肿瘤细胞生长转移的过程中显示出叠加和协同作用, 使肿瘤恶性程度增加^[8]。由于缺氧的不良后果, 找到提高局部血流量和血液灌注的方法有很大的临床意义。

宿主运动过后心输出量增大, 血压升高, 这是由于运动造成的交感神经兴奋引发去甲肾上腺素(NA)的释放, NA引起皮肤黏膜内脏血管收缩, 外周阻力增加, 以保证对心、脑、骨骼肌的血液灌注。由于肿瘤血管多为由小静脉内皮分裂增殖构成的毛细血管, 血管内皮细胞分化不成熟, 无血管平滑肌和收缩成分^[9], 可以假设运动在提高宿主心输出量和血压的同时提高了肿瘤区域的血液灌注, 近年来相关实验研究结果也证实这一假设: McCullough等^[10]是第一个研究运动期间肿瘤缺氧微环境变化的团队。发现有氧运动期间(跑步机运动, 5分钟/天, 第6天)大鼠前列腺移植瘤组织中氧气的运输增加, 微血管中的PO₂大幅度提高, 血液灌注量和未闭血管的数目增加, 微环境缺氧程度降低。Jones等^[11]在小鼠乳腺癌模型中也得出相同结论: 6周自由轮运动后(4~6千米/天), 肿瘤内灌注血管的数目与灌注区域明显增加。Garcia等^[12]研究运动疗法对晚期肿瘤的疗效发现: 跑步机(15米/分钟, 低等强度)运动期间, 大鼠前列腺原发瘤的血液灌注增加, 但转移瘤的血液灌注反而减少。说明运动造成肿瘤区域血流的增减还取决于肿瘤的位置, 并且研究进一步证明这种差异不依赖于小动脉对NA的反应。联系临床实际——有氧运动训练可以通过增加原发肿瘤微环境的血供, 从而增加血液中靶向药物的运送, 改善缺氧微环境, 降低肿瘤细胞的侵袭性^[13]。

2 有氧运动与肿瘤相关巨噬细胞

癌症患者体内肿瘤细胞和间质会分泌相关细胞因子, 招募血液中的单核细胞至肿瘤处, 这类常浸润于肿瘤细胞周围的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞, 是组成肿瘤微环境的重要部分。根据表型和细胞因子TAM被分为两种极化类型, 即经典活化(classically activated)的M1型和选择活化(Alternatively)的M2型。M1型抗原呈递能力强, 可生成NO和活性氧(ROS), 被视为病原微生物和肿瘤细胞的杀伤细胞; M2型抗原呈递能

力弱, 主要促进组织的修复和血管的生成, 在肿瘤发展, 转移过程中起着促进作用^[14]。肿瘤发展的早期阶段, TAM受到IFN- γ 的影响极化为M1表型, 其特征为识别杀伤肿瘤细胞, 并分泌IL-12促进自然杀伤细胞(NK)和辅助T细胞(Th1)的活化。但在肿瘤发展的晚期阶段, 通过肿瘤衍生的免疫抑制细胞因子(TGF- β 和IL-10), TAM最终表现出一种免疫抑制相关的表型(M2)。M2可通过分泌一系列刺激肿瘤细胞增殖和血管生成的细胞因子, 如EGF、VEGF、PDGF、TGF- β , 为肿瘤进一步的侵袭和转移提供了便利条件。研究已证实肿瘤微环境中浸润的大多为M2型巨噬细胞^[15]。所以TAM在肿瘤微环境中的数量、分型、比例与肿瘤的预后存在相关性^[16]。

对注射Ehrlich肿瘤细胞的雄性小鼠进行超过6周的强迫游泳训练(1小时/天, 5天/周, 50%~80%VO_{2max})发现, 运动组的肿瘤体积减小, 肿瘤微环境中TAM的浸润和肿瘤相关中性粒细胞(TAN)的聚集明显减少, 并且延缓疾病进展^[17]。对诱导结肠癌模型的小鼠进行12周中等强度的有氧运动(跑步机, 15米/分钟, 1小时/天, 6天/周)后发现, 结肠组织中大息肉的数目相比于非运动组明显减少, 两类巨噬细胞——M1(IL-12)和M2型(CD206, CCL22, Arg-1)的数目以及mRNA表达都有所降低^[18]。同样, 临床前研究证实: 有氧运动可以调节肿瘤外巨噬细胞的功能和极化分型。具体来说, 对化学诱导乳腺癌的小鼠进行游泳训练后(5天/周, 8周), 收集腹膜液, 分析巨噬细胞及其相关标志物, 发现运动组表现出更高水平的M1型极化(IFN- γ , TNF- α , IL-12水平升高), 静止组的巨噬细胞更偏向于M2型极化(IL-10和TGF- β 水平升高)^[19]。总之, 从目前实验结果看出长期规律的有氧运动可以减少肿瘤细胞对单核巨噬细胞的招募, 改善预后, 今后仍需要大量更具针对性的研究来阐明其中机制, 并明确有氧运动是否能促进TAM由M2向M1型的转换。

3 有氧运动与慢性炎症反应

1863年Rudolf Virchow观察到肿瘤部位常有炎症细胞的浸润, 提出炎症反应促进肿瘤发展的假说。过去的几十年中, 这一假说已被大量证据支持, 表明各种癌症可由感染和慢性炎症性疾病引发^[20]。慢性低度炎症反应是一种非特异性的持续的炎症反应状态。通常, 炎症反应用来修复组织损伤和清除

病原体。然而如果炎症反应不受调节控制,就会转变为慢性,继而诱导周围组织中细胞的恶性转化。炎症反应对肿瘤发生的影响主要与炎症细胞释放细胞因子有关:如TNF- α 和IL-6可诱导产生损伤DNA的自由基,潜在地导致肿瘤的起始突变;TNF- α 可以通过激活NF- κ B信号通路,促进细胞增长,抑制细胞凋亡;促炎因子IL-8在细胞迁移到其他组织的过程中同样扮演了重要的作用^[21]。目前国际上已逐渐认可通过测定某些特定的炎症因子(如IL-6、IL-10等)的血清水平,来对肿瘤进展和预后做出相关预测^[22]。

无论基础还是临床研究都已验证,规律的有氧运动可以抑制慢性炎症反应,延缓癌症的进展,但其中的机制尚未完全阐明^[22]。多数学者认为可能与长期运动后脂肪组织减少,随之减少脂肪组织所分泌的促炎因子(TNF- α 、IL-6、CRP),并同时减少巨噬细胞在脂肪组织中的富集,甚至改变其极化表型有关^[23-24]。本文回顾了近年来具代表性的不同实验模型中有氧运动对循环中特定细胞因子的影响,并加以分析。

Murphy等^[25]的动物实验:对乳腺癌模型小鼠进行20周跑步机训练后(20米/分钟;70%VO_{2max};60分钟/天;6天/周)发现,相比于对照组,运动组中与乳腺癌进展相关的促炎因子MPC-1、IL-6的循环水平有所降低;脾脏重量变轻(脾脏是免疫组织,通过测量其大小可间接反应全身炎症反应情况^[26]);同时肿瘤数量与体积也有所减少。Glass等^[27]对接受过细胞毒治疗的44名不同种类实体瘤患者进行12周的有氧训练(55%~100%VO_{2max},20~45分钟/次;3次/周),结果显示:促炎因子IL-4,巨噬细胞炎症蛋白 β (MIP-1 β)和TNF- α 的循环水平显著降低。

脂联素、TNF- α 均为脂肪细胞分泌的激素。已知脂联素能抑制脂肪组织分泌TNF- α 并拮抗TNF- α 的作用,具有抗炎作用^[28]。Zhu等^[29]给予乳腺癌小鼠模型12周自由轮运动训练(37米/分钟,3500 m_{max}/天),结果发现小鼠体内脂联素明显升高,但并没有观察到TNF- α 、IL-6等促炎性因子有统计学差异的变化。对17名II~III期结直肠癌患者进行为期12周家庭干预的有氧运动后(远足、游泳、单车等,18~27小时/周),观察到脂联素水平显著增加并伴随TNF- α 水平降低,IL-6水平并没有变化^[30]。Jones等^[31]将20名晚期乳腺癌患者随机分为:新辅助化疗——多柔比星-环磷酰胺(AC)加有氧运动训练组(50%~100%VO_{2max},12周)和单纯使用AC

组。结果显示运动仅使几种循环细胞因子IL-1 β 、IL-2减少,但促炎细胞因子IL-6和TNF- α 并没有变化。目前大部分实验结果显示运动训练后循环水平中炎症因子的变化,鲜有实验进一步探究微环境中的细胞因子是否也存在有相同变化,以及这些变化是否可进一步影响肿瘤的进程,改善肿瘤的预后。虽然目前的实验结果可以看出,有氧运动对循环因子水平存在积极影响,但现有的数据还不足以得出更具体更有意义的结论,未来还需要大量的更具针对性的基础及临床研究。

4 结语

越来越多的临床前和临床研究表明,长期规律的有氧运动训练可以从各方面改善肿瘤的进展^[27]。所以,人们开始意识到有氧运动训练作为新的辅助治疗手段在癌症的症状控制以及临床转归中的治疗潜能。目前还需规范实验方法及数据报告标准,因为现有的实验数据很大程度上受到实验方法异质性(如:动物模型,运动时长、强度、方式,样本量大小)的影响,从而排除了一些有意义结论与比较^[32]。加强关于有氧运动对微环境及肿瘤发生发展影响的相关研究,有助于推动运动疗法应用于临床,最终成为抗肿瘤策略的一个有价值的补充。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J clin, 2016, 66(2): 115-32.
- [2] Bigley AB, Simpson RJ. NK cells and exercise: implications for cancer immunotherapy and survivorship[J]. Discov Med, 2015, 19(107): 433-45.
- [3] Jones LW, Alfano CM. Exercise-oncology research: past, present, and future[J]. Acta Oncol, 2013, 52(2): 195-215.
- [4] Nyberg P, Salo T, Kalluri R. Tumor microenvironment and angiogenesis[J]. Front Biosci, 2008, 13:6537-53.
- [5] Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective[J]. Brain, Behav Immun, 2013, 30 Suppl: S75-87.
- [6] Ruan K, Song G, Ouyang G. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer[J]. J Cell Biochem, 2009, 107(6): 1053-62.
- [7] Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression[J]. Nature, 2006, 441(7092): 437-43.
- [8] Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(2): 225-39.
- [9] 朱世能, 陆世伦. 肿瘤基础理论[M]. 2版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 159. [Zhu SN, Lu SL. Basic Oncology[M]. Shanghai:

- 2nd ed. Shanghai Medical University, 2000: 159.]
- [10] McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW, *et al.* Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(4): dju036.
- [11] Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, *et al.* Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer[J]. J Appl Physiol, 2010, 108(2): 343-8.
- [12] Garcia E, Becker VG, McCullough DJ, *et al.* Blood flow responses to mild-intensity exercise in ectopic versus orthotopic prostate tumors; dependence upon host-tissue hemodynamics and vascular reactivity[J]. J Appl Physiol, 2016, 12(1): jap.00266.
- [13] Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism[J]. Cancer J, 2015, 21(2): 111-6.
- [14] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-95.
- [15] Biswas SK, Sica A, Lewis CE. Plasticity of macrophage function during tumor progression: regulation by distinct molecular mechanisms[J]. J Immunol, 2008, 180(4): 2011-7.
- [16] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. Cell, 2010, 141(1): 39-51.
- [17] Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, *et al.* Swim training suppresses tumor growth in mice[J]. J Appl Physiol, 2009, 107(1): 261-5.
- [18] McClellan JL, Steiner JL, Day SD, *et al.* Exercise effects on polyp burden and immune markers in the ApcMin/+ mouse model of intestinal tumorigenesis[J]. Int J Oncol, 2014, 45(2): 861-8.
- [19] Abdalla DR, Aleixo AA, Murta EF, *et al.* Innate immune response adaptation in mice subjected to administration of DMBA and physical activity[J]. Oncol Lett, 2014, 7(3): 886-90.
- [20] Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. Int J cancer, 2007, 121(11): 2373-80.
- [21] Wärnberg J, Cunningham K, Romeo J, *et al.* Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation[J]. Proc Nutr Soc, 2010, 69(03): 400-6.
- [22] Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, *et al.* Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 149185.
- [23] Khoo J, Dhamodaran S, Chen DD, *et al.* Exercise-induced weight loss is more effective than dieting for improving adipokine profile, insulin resistance and inflammation in obese men[J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2015, 25(6): 566-75.
- [24] Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, *et al.* Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice[J]. Exerc Immunol Rev, 2010, 16: 105-18.
- [25] Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, *et al.* Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice[J]. Cytokine, 2011, 55(2): 274-9.
- [26] Bowdler AJ. The Complete Spleen: Structure, Function, and Clinical Disorders[M]. Berlin: Springer, 2nd Edition. 2002: 134-5.
- [27] Glass OK, Inman BA, Broadwater G, *et al.* Effect of aerobic training on the host systemic milieu in patients with solid tumours: an exploratory correlative study[J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 825-31.
- [28] Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, *et al.* Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression[J]. Diabetes, 2003, 52(7): 1779-85.
- [29] Zhu Z, Jiang W, Zacher JH, *et al.* Effects of energy restriction and wheel running on mammary carcinogenesis and host systemic factors in a rat model[J]. Cancer Prev Res, 2012, 5(3): 414-22.
- [30] Lee DH, Kim JY, Lee MK, *et al.* Effects of a 12-week home-based exercise program on the level of physical activity, insulin, and cytokines in colorectal cancer survivors: a pilot study[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(9): 2537-45.
- [31] Jones LW, Fels DR, West M, *et al.* Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer Prev Res, 2013, 6(9): 925-37.
- [32] Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, *et al.* Efficacy and mechanisms of aerobic exercise on cancer initiation, progression, and metastasis: a critical systematic review of *in vivo* preclinical data[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4032-50.

[编辑校对: 周永红]