

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.06.020

CXCL12/CXCR4 轴在肿瘤生长和转移中的作用及其机制

陈晓¹, 赵亮¹综述, 郭振红²审阅(1. 第二军医大学 研究生管理大队, 上海 200433; 2. 第二军医大学 免疫学研究所暨 医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 近年来,趋化因子在肿瘤生长和转移中的作用引起人们的强烈关注。在多种肿瘤中(包括乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌等)发现,CXCL12/CXCR4 分子对能够促进肿瘤细胞的生长,抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤血管生成,影响某些肿瘤的靶向转移,增强肿瘤细胞的黏附和迁移能力,影响肿瘤细胞的分泌行为,提示该轴可能成为抗肿瘤药物的新靶点,具有潜在的临床应用前景。

[关键词] 趋化因子;趋化因子受体;转移;肿瘤生长

[中图分类号] R392.11; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)06-0683-04

Roles of CXCL12/CXCR4 axis in tumor growth and metastasis and related mechanisms

CHEN Xiao¹, ZHAO Liang¹, GUO Zhen-hong²(1. Postgraduate School, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Immunology, Second Military Medical University & National Key Laboratory of Medical Immunology, Shanghai 200433, China)

[Abstract] In recent years, the role of chemokines in tumor growth and metastasis have been attracting greater attention worldwide. Studies on breast cancer, prostate cancer and pancreatic cancer have revealed that CXCL12/CXCR4 axis can increase the growth, inhibit the apoptosis, promote the angiogenesis, affect the targeted metastasis, enhance the adhesion and migration, and regulate the cytokine secretion of tumor cells, which indicates CXCL12/CXCR4 axis may be a new target for antitumor drugs and plays a potential role in clinical tumor therapy.

[Key words] chemokine; chemokine receptor; metastasis; tumor growth

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(6): 683-686]

趋化因子是细胞因子超家族中一大类具有化学趋化作用的分泌型小分子蛋白质(相对分子质量为 8 000 ~ 14 000)。迄今已发现了 50 余种趋化因子,根据近氨基端半胱氨酸的数量、位置和排列方式,趋化因子被分为 CC、CXC、C、C3XC 四类。趋化因子受体为 G 蛋白偶联的 7 次跨膜蛋白,相应地分为 CCR、CXCR、CR 和 C3XCR 四类。趋化因子在血管生成、造血系统与淋巴系统的发育成熟、肿瘤的侵袭和转移等方面发挥着重要的作用。本文就 CXCL12 及其受体 CXCR4 在肿瘤生长、侵袭和转移中的作用简要综述。

1 CXCL12/CXCR4 生物轴

CXCL12/CXCR4 生物轴是指趋化因子 CXCL12 与其特异性受体 CXCR4 相互作用构成的与细胞间信息传递、细胞迁移关系密切的分子对。CXCL12

又称基质细胞源性因子 1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1),属于趋化因子 CXC 亚家族,最初由骨髓来源的基质细胞系克隆得到,随后被鉴定为前 B 细胞生长刺激因子(pre-B-cell growth-stimulating factor, PBSF)^[1]。成年人体内 CXCL12 主要由骨髓基质细胞分泌,在造血、发育、B 细胞的生长分化中发挥重要作用^[1-2]。CXCL12/CXCR4 在肿瘤的发生、发展和转移中的作用引起人们关注。实验证实, CXCR4 受体在乳腺癌^[3]、胰腺癌^[4]、前列腺癌^[5]、黑

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872303)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30872303)

[作者简介] 陈晓(1987-),男,山东省东营市人,硕士生,主要从事免疫生物治疗方面的研究。E-mail: sirchenxiao@126.com

[通信作者] 郭振红(GUO Zhen-hong, corresponding author),E-mail: zhenhongguo09@gmail.com

素瘤^[6]、结直肠癌^[7]、肝癌^[8]、卵巢癌^[9]、恶性胶质瘤^[10]等多种肿瘤细胞表面都有表达,可促进肿瘤细胞生长、抑制肿瘤细胞凋亡、促进新血管形成、增加肿瘤细胞的侵袭、促进肿瘤细胞向某些特异性器官转移等。

2 CXCL12/CXCR4 轴促进肿瘤细胞生长

肿瘤的发生、生长、转移是一个多层次、多过程、有序的变化,其中肿瘤细胞的生长是肿瘤细胞转移的前提。CXCL12 可以通过激活 CXCR4 直接促进肿瘤细胞的生长。Kollmar 等^[11]发现,局部应用 CXCL12 后,肿瘤生长速度明显大于对照组,肿瘤细胞中细胞核增殖抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)阳性率由原来的 40% 增长至 70%。Ingrid 等^[12]发现,阻断 CXCR4 的表达后,结肠肿瘤细胞虽然也能在小鼠肺部聚集,但其生长速度明显减慢;未阻断 CXCR4 表达的结肠肿瘤细胞注射入小鼠体内后, CXCR4 表达水平迅速上调,小鼠出现肺部转移灶。Orimo 等^[13]报道,人乳腺癌组织肿瘤相关基质细胞可以通过旁分泌 CXCL12 直接作用于肿瘤细胞表面 CXCR4,促进肿瘤细胞的生长。

CXCL12/CXCR4 轴还可通过促进肿瘤组织新血管形成,间接促进肿瘤细胞生长。在肾脏发育过程中,基质细胞和足细胞分泌的 CXCL12 作用于内皮细胞,调控肾脏的血管形成^[14]。Darash-Yahana 等^[15]研究前列腺肿瘤细胞后发现,高表达 CXCR4 的肿瘤细胞血管生成数量增加了 4.5 倍。Brand 等^[16]在 HT-29 细胞中的研究发现, CXCL12 能够增强 VEGF mRNA 转录,其转录水平提高了 8 倍, VEGF 蛋白水平增加了 5.8 倍,提示 CXCL12/CXCR 促进新血管生成可能是通过调节 VEGF 的分泌来实现。Cui 等^[17]报道, CXCL12 通过 CXCR4 促进血管与淋巴管的生成,在胰腺癌进展中发挥重要作用。

CXCL12/CXCR4 能够抑制肿瘤细胞的凋亡。Dewan 等^[18]用逐渐减少血清的方法培养 MDA-321 细胞株时发现,若培养液中不加血清, 24 h 后 MDA-321 细胞数量会明显下降,细胞出现凋亡;但补充加入 CXCL12 后, MDA-321 细胞数量几乎没有下降,也没有出现细胞凋亡。最新的研究^[19]发现,骨髓间充质细胞能够通过 CXCL12/CXCR4 轴保护慢性粒细胞白血病肿瘤细胞抵抗伊马替尼诱导的细胞凋亡,干扰 CXCL12/CXCR4 轴能够部分恢复肿瘤细胞对伊马替尼的敏感性,提示 CXCR4 拮抗剂可能是治疗慢性粒细胞白血病的有效手段。

3 CXCL12/CXCR4 与肿瘤的靶向转移

侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特性,是导致患者死亡的主要原因。肿瘤的转移涉及肿瘤细胞的运动(迁移、黏附、侵袭、转移)、新血管生成、特异性转移器官的归巢和免疫逃避这几个关键步骤。肿瘤细胞的转移具有器官特异性,不同类型的肿瘤细胞有其优先转移的位置。如肺癌易转移到肾上腺和脑;乳腺癌常转移到肺、肝、骨、卵巢和肾上腺;甲状腺癌、肾癌和前列腺癌易转移到骨。Müller 等^[3]的研究发现, CXCL12/CXCR4 在决定肿瘤转移部位上起了关键作用:肿瘤细胞倾向于向高分泌 CXCL12 的器官组织转移,阻断 CXCL12/CXCR4 轴可显著抑制乳腺癌向局部淋巴结和肺部的转移。CXCL12/CXCR4 轴不仅在乳腺癌的器官靶向转移中起作用,在其他多种类型的肿瘤转移中也有非常重要的作用。高表达 CXCR4 的胰腺癌细胞系 TD-2 肝转移和肺转移的能力显著增强^[6];阻断 CXCL12/CXCR4 通路后小鼠骨肉瘤和黑素瘤的肺转移明显减少^[20];小鼠 B16 黑素瘤细胞表面 CXCR4 激活后可以增加 $\beta 1$ 整合素与血管内皮细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的亲和力,促进肿瘤细胞的肺转移。最新的一项研究^[21]发现, CXCL12/CXCR4 轴主要介导了慢性淋巴细胞白血细胞归巢至适宜靶器官生长,为疾病进展的关键步骤。

4 CXCL12/CXCR4 影响肿瘤细胞的黏附和迁移

肿瘤细胞穿越血管内皮进行侵袭和转移的过程伴随着黏附与去黏附的交替进行,其间肿瘤细胞形态发生改变,伴随细胞表面黏附分子的变化以及肌动蛋白骨架重排。CXCL12 可以通过上调多种黏附分子的表达,调节肿瘤细胞的黏附。有报道^[22]发现, CXCL12 可以激活造血干细胞表面整合素 LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1)、VLA-4 (very late activation antigen-4)和 VLA-5 (very late activation antigen-5)的表达,增强细胞的黏附能力。在小细胞肺癌中,激活 CXCR4 可以诱导肿瘤相关整合素的表达,促进肿瘤细胞与骨髓基质细胞或细胞外基质蛋白的黏附,保护肿瘤细胞免于化疗药物诱导的凋亡^[23]。最近,对成胶质细胞瘤(glioblastoma, GBM)的研究^[10]发现, CXCL12/CXCR4 轴激活后能够增强胶质瘤细胞的运动能力,促进细胞生长与存活。肿瘤的侵袭和转移与其能力成正相关。肿瘤细胞可以借助阿米巴样运动穿过基底膜。CXCL12/

CXCR4 轴可以提高肿瘤细胞的迁移能力,促进肿瘤细胞向四周播散。在人类结直肠癌研究中, Schimanski 等^[24]报道, CXCL12 可以刺激 SW480、SW620 细胞高表达 CXCR4, 细胞表现出较强的迁移能力, 而缺少 CXCR4 表达的 LS174T 细胞受 CXCL12 刺激后迁移能力相对较弱。Müller 等^[3]发现, CXCL12 作用乳腺肿瘤细胞后, 细胞周边出现 F-肌动蛋白 (F-actin) 重分布现象, 20 s 内 F-肌动蛋白数量增加了 2.2 倍, 作用 20 min 后肿瘤细胞形成伪足。因此, CXCL12 作用后细胞内骨架蛋白 F-肌动蛋白束数量和厚度增加、PI-3K 激活、钙流量增加和伪足形成, 细胞迁移能力大大增强, 表达 CXCR4 的肿瘤细胞可有效穿过基质胶层、内皮细胞层、骨髓间质、成纤维细胞单细胞层等^[25]。

5 CXCL12/CXCR4 轴对细胞因子分泌的影响

CXCL12/CXCR4 可以激活 NF- κ B 通路, 影响细胞因子的分泌。肿瘤细胞的侵袭转移能力与其诱导产生降解细胞外基质 (ECM)、基底膜的蛋白酶密切相关, 其中金属基质蛋白酶 (MMPs) 是最为重要的一种。研究^[26-27]发现, CXCL12 刺激后, 细胞会分泌更多的 MMP-2、MMP-9、MMP-13、NO、VGEF。其中 MMP2 和 MMP-9 可以分解构成上皮组织和血管基底膜的 IV 型胶原, 使基底膜产生局部的缺损, 促进肿瘤细胞穿过; 而 NO、VGEF 则能够促进肿瘤新血管生成, 参与肿瘤发生。

6 展望

CXCR4 及其配体 CXCL12 通过不同的机制参与了多种恶性肿瘤的生长、浸润、黏附和转移, 提示 CXCL12/CXCR4 轴可作为新的肿瘤标记物和治疗肿瘤的新靶点, 在肿瘤的诊断和治疗中拥有广阔的应用前景。抑制 CXCL12 的产生和分泌、肿瘤细胞 CXCR4 的表达、阻断 CXCL12 与 CXCR4 的结合或结合后的胞内信号转导通路, 可能成为治疗肿瘤的新策略。

[参考文献]

[1] Ma Q, Jones D, Springer TA. The chemokine receptor CXCR4 is required for the retention of B lineage and granulocytic precursors within the bone marrow microenvironment [J]. *Immunity*, 1999, 10(4): 463-471.

[2] Egawa T, Kawabata K, Kawamoto H, Amada K, Okamoto R, Fujii N, et al. The earliest stages of B cell development require a chemokine stromal cell-derived factor/pre-B cell growth-stimulating factor [J]. *Immunity*, 2001, 15(2): 323-334.

[3] Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.

[4] Saur D, Seidler B, Schneider G, Algul H, Beck R, Senekowitsch-Schmidtke R, et al. CXCR4 expression increases liver and lung metastasis in a mouse model of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(4): 1237-1250.

[5] Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, Mc Cauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1832-1837.

[6] Murakami T, Cardones AR, Hwang ST. Chemokine receptors and melanoma metastasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2004, 36(2): 71-78.

[7] Rubie C, Kollmar O, Frick VO, Wagner M, Brittner B, Graber S, et al. Differential CXC receptor expression in colorectal carcinomas [J]. *Scand J Immunol*, 2008, 68(6): 635-644.

[8] Rubie C, Frick VO, Wagner M, Weber C, Kruse B, Kempf K, et al. Chemokine expression in hepatocellular carcinoma versus colorectal liver metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(41): 6627-6633.

[9] Miyanishi N, Suzuki Y, Simizu S, Kuwabara Y, Banno K, Umezawa K. Involvement of autocrine CXCL12/CXCR4 system in the regulation of ovarian carcinoma cell invasion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, [Epub ahead of print].

[10] do Carmo A, Patricio I, Cruz MT, Carvalheiro H, Oliveira CR, Lopes MC. CXCL12/CXCR4 promotes motility and proliferation of glioma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(1): 56-65.

[11] Kollmar O, Rupertus K, Scheuer C, Junker B, Tilton B, Schilling MK, et al. Stromal cell-derived factor-1 promotes cell migration and tumor growth of colorectal metastasis [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(10): 862-870.

[12] Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3833-3839.

[13] Orimo A, Gupta PB, SgROI DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion [J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348.

[14] Takabatake Y, Sugiyama T, Kohara H, Matsusaka T, Kurihara H, Koni PA, et al. The CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis is essential for the development of renal vasculature [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1714-1723.

[15] Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R, Zeira E, Pal B, Karplus R, et al. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis [J]. *FASEB J*, 2004, 18(11): 1240-1242.

[16] Brand S, Dambacher J, Beigel F, Olszak T, Diebold J, Otte JM, et al. CXCR4 and CXCL12 are inversely expressed in colorectal cancer cells and modulate cancer cell migration, invasion and MMP-9 activation [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 310(1): 117-130.

[17] Cui K, Zhao W, Wang C, Wang A, Zhang B, Zhou W, et al. The CXCR4-CXCL12 pathway facilitates the progression of pancre-

atic cancer via induction of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. J Surg Res, 2010, [Epub ahead of print]

[18] Dewan MZ, Ahmed S, Iwasaki Y, Ohba K, Toi M, Yamamoto N. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2006, 60(6): 273-276.

[19] Vianello F, Villanova F, Tisato V, Lymperi S, Ho KK, Gomes AR, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells non-selectively protect chronic myeloid leukemia cells from imatinib-induced apoptosis via the CXCR4/CXCL12 axis [J]. Haematologica, 2010, 95 (7): 1081-1089.

[20] Kim SY, Lee CH, Midura BV, Yeung C, Mendoza A, Hong SH, et al. Inhibition of the CXCR4/CXCL12 chemokine pathway reduces the development of murine pulmonary metastases [J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(3): 201-211.

[21] Vaisitti T, Aydin S, Rossi D, Cottino F, Bergui L, D' Arena G, et al. CD38 increases CXCL12-mediated signals and homing of chronic lymphocytic leukemia cells [J]. Leukemia, 2010, 24 (5): 958-969.

[22] Peled A, Kollet O, Ponomaryov T, Petit I, Franitza S, Grabovsky V, et al. The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34(+) cells; Role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice [J]. Blood, 2000, 95(11): 3289-3296.

[23] Hartmann TN, Burger JA, Glodek A, Fujii N, Burger M. CXCR4 chemokine receptor and integrin signaling co-operate in mediating adhesion and chemoresistance in small cell lung cancer (SCLC) cells [J]. Oncogene, 2005, 24(27): 4462-4471.

[24] Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, Jayasinghe C, Gonner U, Wilsberg V, et al. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 1743-1750.

[25] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 [J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(3): 171-179.

[26] Tan CT, Chu CY, Lu YC, Chang CC, Lin BR, Wu HH, et al. CXCL12/CXCR4 promotes laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma metastasis through MMP-13-dependent invasion via the ERK1/2/AP-1 pathway [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(8): 1519-1527.

[27] Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Reza R, Marquez LA, Christofidou-Solomidou M, et al. The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells [J]. Stem Cells, 2001, 19(5): 453-466.

[收稿日期] 2010 - 07 - 22 [修回日期] 2010 - 10 - 08

[本文编辑] 王 莹

• 读者 • 作者 • 编者 •

正确使用数的修约规则

在生物医学领域的各种研究中,对实验检测和计算所得的数据往往都要进行修约。过去习惯使用“四舍五入法”进行数的修约,该方法是不正确的,我们应将其废除。根据国家标准《出版物上数字用法的规定》,数的修约应遵照“四舍六入”的法

则进行,下面作一介绍。

- (1) 数的修约规则的简明口诀: 4 舍 6 入 5 看后, 5 后有数便进 1, 5 后为 0 看左数,左数奇进偶舍弃。
- (2) 数的修约操作示例见表 1。

表 1 数的修约操作示例

口 诀	示 例	
	已知数	修约数(设保留 1 位小数)
4 舍 6 入 5 看后	5.741 8	5.7
	5.761 8	5.8
5 后有数便进 1	5.751 8	5.8
5 后为 0 看左数		
左为奇数要进 1	5.750 0	5.8
左为偶数则舍弃	5.650 0	5.6
	5.050 0	5.0(0 为偶数)
无论舍弃多少位	5.745 46	5.7(不是由 5.7455→
均须一次修完毕		5.746→5.75→5.8)

(本刊编辑部)