

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤微环境中CXC型趋化因子及其受体的研究进展

薛昭君, 贾原, 张俊萍(山西医科大学附属白求恩医院 肿瘤中心, 山西 太原 030032)



**张俊萍** 硕士、主任医师、硕士生导师。现任山西科学技术学科带头人, 山西医科大学附属白求恩医院肿瘤中心副主任、胸部肿瘤科主任。中国医药生物技术协会理事、医药生物技术临床应用专业委员会常委, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会常委, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员, 中国临床肿瘤学会理事、免疫治疗专业委员会常委, 中国抗癌协会化疗专业委员会委员, 中国医师协会肿瘤分会常委, 中国老年学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会常委;《中国肿瘤生物治疗杂志》、《肿瘤研究与临床杂志》编委; 山西省医师协会肿瘤分会副主任委员, 山西省抗癌协会理事、肿瘤转移防治专业委员会主任委员、生物免疫治疗专业委员会和老年肿瘤专业委员会副主任委员, 山西省老年医学学会胸部肿瘤分会副会长。在国内外期刊发表论文60余篇。主持并完成科技项目5项, 获山西省科技进步二等奖2项、三等奖2项, 获发明专利2项。

**[摘要]** 趋化因子是一种可以由肿瘤细胞和基质细胞产生的小分子分泌蛋白, 趋化因子受体在肿瘤细胞和基质细胞表面也均有表达, 趋化因子和其相配对的同源受体结合通过直接和间接方式调控肿瘤生长, 包括激活信号通路直接调控肿瘤细胞的增殖与转移、作用于血管内皮细胞间接调控肿瘤及协调免疫细胞在组织内的迁移和定位后影响免疫反应调控肿瘤。趋化因子分为CXC、CC、CX3C及C四大类, 研究较多的亚型为CXC和CC。鉴于CXC趋化因子及其受体在恶性肿瘤中作用广泛, 且与免疫系统关系密切, 有望成为一个有潜力的治疗靶标, 其与免疫检查点抑制剂联合作用于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 改善肿瘤免疫反应。本文对CXC亚型的趋化因子/趋化因子受体轴研究进展进行综述, 包括促肿瘤轴CXCR2/CXCLs、CXCR4/CXCL12和抑肿瘤轴CXCR3/CXCL9-11的基本生物学特性、对肿瘤的直接作用、对TME的间接作用、靶向治疗以及这3个轴所包含的受体及配体的预测预后意义。

**[关键词]** CXC趋化因子; 趋化因子受体; 肿瘤微环境; 肿瘤; 免疫治疗; 预测

**[中图分类号]** R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0715-10

## Research progress on CXC chemokines and their receptors in tumor microenvironment

XUE Zhaojun, JIA Yuan, ZHANG Junping (Cancer Center, Shanxi Bethune Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

**[Abstract]** Chemokines are small secreted proteins produced by cancer and stromal cells. Chemokine receptors are also expressed on the surface of tumor cells and stromal cells. Chemokines bind to their homologous receptors to regulate tumor growth directly and indirectly, including direct regulation of tumor proliferation and metastasis by activating signal pathway, indirect regulation of tumor through acting on vascular endothelial cells and regulating immune response by coordinating the migration and localization of immune cells in tissues. Chemokines can be divided into four categories: CXC, CC, CX3C and C, among which CXC and CC are the most studied subtypes. In view of the fact that CXC chemokines and their receptors play a wide range of roles in malignant tumors and are closely related to the immune system, they are expected to become potential therapeutic targets, to improve tumor immune response by combining with immune checkpoint inhibitors to act in tumor microenvironment (TME). This paper reviews the research progress on chemokine/chemokine receptor axis of CXC subtypes, including the basic biological characteristics of tumor-promoting axis CXCR2/CXCLs, CXCR4/CXCL12 and tumor-suppressing axis CXCR3/CXCL9-11, their direct effect on tumor, indirect effect on TME, targeted therapy and prognostic significance of the receptors and ligands contained in these three axes.

**[Key words]** CXC chemokine; chemokine receptor; tumor microenvironment; tumor; immunotherapy; forecast

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 715-724. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.001]

**[基金项目]** 山西省自然科学基金资助项目(No.201901D111421)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No.201901D111421)

**[作者简介]** 薛昭君(1991-),女,硕士生,主要从事实体肿瘤的基础和临床研究,E-mail: 283967904@qq.com

**[通信作者]** 张俊萍(ZHANG Junping, corresponding author), E-mail: 13994204099@163.com

趋化因子是一类能趋化细胞定向移动的小分子分泌蛋白,由70~100个氨基酸组成。根据靠近分子氨基酸(N端)的前两个半胱氨酸(C)间是否插入其他氨基酸,将它们分成4类:CXC类(插入1个氨基酸)、CC类(不插入氨基酸)、CX3C类(插入3个氨基酸)、C类(N端仅一个C)。趋化因子受体是G蛋白偶联的穿膜受体,基于配体分为CXCR、CCR、CX3CR和CR 4类。趋化因子与趋化因子受体结合非一一对应,它们共同构成复杂的网络系统,在肿瘤中起重要作用。趋化因子通过直接和间接作用影响肿瘤发生发展<sup>[1]</sup>。近年来的研究立足于趋化因子系统介导肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞的招募,形成具有免疫抑制或免疫促进的TME,影响肿瘤进展<sup>[2]</sup>。基于目前一些研究,将CXC亚型大致分为两大类:一类为促肿瘤型,包括CXCR2/CXCL1~3、5~8及CXCR4/CXCL12<sup>[3]</sup>轴;另一类为抗肿瘤型,包括CXCR3/CXCL9~11<sup>[4]</sup>。本文主要围绕这两大类趋化因子/趋化因子受体轴的生物特性、对肿瘤的直接作用、对TME的间接作用及靶向治疗等方面进行综述。

## 1 CXCR2/CXCLs及CXCR4/CXCL12轴促进肿瘤进展

### 1.1 生物学特性

CXCR2及CXCR4均属于趋化因子受体亚家族,是一种G蛋白偶联受体,包含7个穿膜区、一个胞外N端和一个胞内C端。CXCR2基因编码序列位于2q34-35,包含3个外显子和2个内含子。CXCR2主要表达在T细胞、单核细胞、单核样细胞、滑膜成纤维细胞、中性粒细胞等细胞表面,也可以表达在肿瘤细胞表面。CXCR2的配体有CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7和CXCL8,这些配体可由肿瘤细胞、内皮细胞、间充质干细胞、肿瘤相关成纤维细胞、髓样细胞和中性粒细胞产生<sup>[5]</sup>。

CXCR4编码基因位于人染色体2q21,其编码35个氨基酸残基,编码序列高度保守。CXCR4在体内大部分组织及器官中均有表达,包括免疫细胞、脑、心、肝、肺等及胶质瘤、肝癌、胆管癌、胰腺癌、甲状腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、睾丸癌等多种肿瘤。CXCL12是CXCR4唯一的配体,由基质细胞持续分泌,对淋巴细胞有强烈的趋化作用<sup>[6]</sup>。

### 1.2 促癌作用

多项研究表明,肿瘤细胞以自分泌或旁分泌方式直接促进肿瘤细胞增殖和转移。QI等<sup>[7]</sup>研究表明,CXCL3在宫颈癌组织中高表达,且CXCL3和CXCL5的表达呈正相关,在体外,高表达CXCL3或外源性CXCL3处理的宫颈癌细胞系均表现出明显的增殖和迁移活

性,裸鼠体内进一步验证了CXCL3过表达与细胞移植瘤的发生有关。作者进一步探究机制表明,CXCL3过表达影响细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路相关基因的表达,包括ERK1/2、Bcl-2和Bax,外源性阻断ERK1/2可减弱CXCL3诱导的增殖和迁移效应。此外,CXCR2也可以激活PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B通路<sup>[8]</sup>及JAK2-STAT3通路<sup>[9]</sup>进行转录调控肿瘤细胞增殖。龙萍等<sup>[10]</sup>、孙延平等<sup>[11]</sup>发现,沉默人子宫内膜癌和结肠癌细胞CXCR4的表达后,细胞的增殖、侵袭及迁移能力显著下降,同时诱发细胞周期出现S期阻滞。在转移方面,CHAO等<sup>[12]</sup>研究表明CXCR2/CXCL1轴通过旁分泌方式在骨肉瘤肺转移中起关键作用,具体机制为人肺动脉内皮细胞分泌高水平的CXCL1,骨肉瘤细胞表达CXCR2受体,CXCL1通过与CXCR2受体结合启动FAK/PIK/AKT/NF- $\kappa$ B信号级联反应,上调血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,进而促进骨肉瘤细胞的肺转移。

### 1.3 促进肿瘤血管生成

CXC表达的改变可以引起肿瘤中的异常血管生成。CXC型趋化因子根据第1个半胱氨酸前有无3个氨基酸序列,即谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(“ELR”基序)进一步分类。早在1995年,STRITER等<sup>[13]</sup>发现,ELR<sup>+</sup>CXC(包括CXCL1~3、5~8)具有血管生成特性,能在体外诱导内皮细胞趋化,并在大鼠角膜模型中形成新生血管,是血管生成的有力促进因子;ELR<sup>-</sup>CXC(包括CXCL4、9~11)具有血管抑制特性,甚至在有血管生成趋化因子和成纤维细胞生长因子的情况下也能抑制新生血管形成,是血管生成的有力抑制因子。CXCL12是一种特例,作为一种ELR<sup>+</sup>趋化因子与其受体CXCR4作用介导血管生成。大鼠体外细胞模型研究<sup>[14]</sup>表明,乳腺癌和结肠癌细胞通过上调CXCL12,显著刺激了内皮细胞的迁移、侵袭和管状形成,促进了血管生成。在卵巢癌细胞模型<sup>[15]</sup>中,发现脂联素(一种由脂肪组织分泌的细胞因子)可以上调CXCL1,进而诱导卵巢癌细胞血管生成,这一过程不依赖于血管内皮生长因子(VEGF)。CXCL8的血管生成作用在多个研究中也证实,包括在乳腺癌细胞<sup>[16]</sup>、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞<sup>[17]</sup>、黑色素瘤细胞<sup>[18]</sup>及结直肠癌细胞<sup>[19]</sup>模型中,CXCL8与VEGF协同促进肿瘤新生血管形成,且在体内下调CXCL8或者CXCR2时,可显著降低肿瘤微血管密度。这种促肿瘤血管形成也与激活PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK等常见信号通路促进细胞增殖分化有关。

### 1.4 对免疫微环境的作用

CXCR2/CXCR4轴形成免疫抑制的微环境参与肿

瘤免疫调节。目前研究CXC介导的形成具有免疫抑制作用发挥促肿瘤生长的细胞有肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、髓源性抑制细胞(MDSC)、调节性T(Treg)细胞、肿瘤相关中性粒细胞(TAN)、浆细胞样树突状细胞(pDC)及B细胞类<sup>[1,20]</sup>。多种肿瘤的体内体外试验已经证明,CXCR2/CXCL1-2-5-8及CXCR4/CXCL12的高表达与TAM、MDSC、Treg、TAN等浸润有相关性,发挥促肿瘤作用。

**1.4.1 TAM与CXCR2/CXCR4轴** 基于体外模型巨噬细胞被鉴定分为M1(抗肿瘤)及M2(促肿瘤)型,TAM被认为是M2型<sup>[21-22]</sup>。XU等<sup>[23]</sup>研究表明,CXCR2/CXCL8信号介导胶质瘤微环境中TAM表型的转化(M1→M2),且M2巨噬细胞标志物CD206在胶质瘤患者组织中高表达。LE NAOUR等<sup>[24]</sup>及ZENG等<sup>[25]</sup>在卵巢癌模型中发现,CXCR2/CXCL1-2-8信号及CXCR4/CXCL12信号介导M2巨噬细胞极化促进肿瘤进展,当阻断CXCR2或CXCR4受体时,M2型向M1型转化并发挥抗肿瘤作用。进一步研究M2巨噬细胞如何发挥促肿瘤作用,研究者<sup>[26-28]</sup>在胃癌、膀胱癌、前列腺癌及黑色素瘤模型中发现,巨噬细胞可以分泌CXCR2配体(包括CXCL1、2、7、8),形成自反馈环激活CXCR2/STAT3、EGF和ERK1/2通路,促进上皮间质转化(EMT)、刺激抑炎因子如IL-6表达间接促进肿瘤生长,另外发现趋化因子的分泌可以被炎症因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 诱导。在肝癌模型中,WEI等<sup>[29]</sup>研究表明M2巨噬细胞可以产生大量IL-6、IL-10降低抗肿瘤免疫反应间接促进肿瘤生长。基于以上研究,考虑在不同肿瘤TME中,促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1等可以诱导肿瘤细胞、巨噬细胞、间质细胞产生CXCR2配体,可引起巨噬细胞表型发生转化,刺激IL-6、IL-10产生增多,发挥促肿瘤作用。

**1.4.2 MDSC与CXCR2/CXCR4轴** MDSC代表髓系细胞的异质性群体,包括单核细胞MDSC(M-MDSC)和粒细胞MDSC(PMN-MDSC)。M-MDSC主要是处于不同成熟阶段的巨噬细胞,PMN-MDSC主要是处于不同成熟阶段的中性粒细胞<sup>[30]</sup>。与肿瘤关系密切的主要是M-MDSC,MDSC聚集于肿瘤后,分化为成熟髓细胞的能力降低,并过多产生一氧化氮、精氨酸酶1及抑制性细胞因子,能显著抑制T细胞增殖及活化,从而抑制免疫功能正常发挥<sup>[31]</sup>。MARIGO等<sup>[32]</sup>研究表明,MDSC可以破坏CD8<sup>+</sup>T细胞的启动,并能长期耐受同种异体移植,而肿瘤诱导的MDSC和骨髓来源的MDSC的免疫调节活性完全依赖于C/EBP $\beta$ 转录因子。进一步研究MDSC如何被招募至TME,LI等<sup>[33]</sup>发现蛋白激酶受体相互作用蛋白3(RIP3)是TNF诱导的细胞凋亡转变为坏死的核心调节因子。研究<sup>[34]</sup>发现,在肝癌患者中RIP3缺乏促进CXCR2/CXCL1诱导MDSC募集,并减少

IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润淋巴细胞(IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞)的浸润,促进了免疫逃逸和进展,当拮抗CXCR2时显著抑制MDSC的募集和肝癌的生长。另外,TAN等<sup>[35]</sup>利用溶瘤病毒治疗间皮瘤过程中发现,肿瘤细胞产生CXCL5,可以招募CXCR2<sup>+</sup>PMN-MDSC到TME中,并产生IL-10限制DC激活来阻止抗肿瘤T细胞免疫,当使用特异性抗体耗尽PMN-MDSC或阻断IL-10受体时,会诱导有效的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)抗肿瘤。SHI等<sup>[36]</sup>发现,在乳腺癌及黑色素瘤模型中CXCL1和CXCL2在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的存在下特异性地促进M-MDSC的扩增,当使用克隆载体shRNA沉默CXCL1或CXCL2表达时,会显著降低骨髓中M-MDSC的产生、改善宿主的免疫监视。ZENG等<sup>[25]</sup>在卵巢癌模型中发现,特异性CXCR4拮抗剂AMD3100可以减少瘤内MDSC,同时减少IL-10和IL-6的生成。基于以上研究,考虑CXCR2/CXCR4轴可以募集MDSC,一方面MDSC本身可以通过代谢产物直接抑制T细胞增殖活化;另一方面使DC受到抑制,间接抑制CTL浸润促进肿瘤发展,这一过程涉及IL-10、IL-6的分泌增多。

**1.4.3 Treg与CXCR2/CXCR4轴** Treg细胞通常作为免疫系统中的主要抑制成分,通过抑制各种免疫反应来维持自身耐受和免疫稳态<sup>[2]</sup>。Foxp3是Treg细胞的主要转录因子,已经证明Treg细胞被募集到TME以逃避免疫监视,并与肿瘤不良预后有关<sup>[37]</sup>。KRYCZEK等<sup>[38]</sup>发现,TGF- $\beta$ 诱导人外周血中CXCL8<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg细胞亚群在结肠癌微环境中选择性地增加,且表现出幼稚的表型,可以抑制效应细胞因子IFN- $\gamma$ 和IL-2的表达。LV等<sup>[39]</sup>研究196例NSCLC恶性胸腔积液患者发现,CXCL1水平升高与Treg细胞募集相关,Treg数量增加与患者的生存呈负相关;进一步使用肺癌模型证明miR-141可以下调CXCL1在肺癌细胞中的表达。ZENG等<sup>[25]</sup>基于卵巢癌细胞系及动物模型的研究表明,AMD3100在体外和体内直接下调肿瘤细胞中CXCL12和CXCR4的表达,减少瘤内CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞,使Treg细胞向CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>辅助性T细胞转化,增加CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>T细胞浸润及效应T细胞(CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>细胞)的功能,双重阻断CXCL12-CXCR4和程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)通路,具有协同效应抑制肿瘤生长的作用。基于以上研究,考虑CXCR2/CXCR4配体可募集Treg细胞,通过影响效应T细胞,包括IFN- $\gamma$ 和IL-2效应分子的减少,发挥促肿瘤作用。

**1.4.4 TAN与CXCR2/CXCR4轴** 在TME中,TAN通过对肿瘤细胞的直接作用以及通过趋化因子系统引起TME的变化间接影响肿瘤细胞。ZHOU等<sup>[40]</sup>研究表明,在肝癌模型中TAN分泌TGF- $\beta$ 2,并触发miR-301b-3p

的表达,从而抑制LSAMP和CYLD的基因表达,使多种干细胞相关基因转录物的表达增加,从而增加肝癌细胞的干细胞特性。这些TAN诱导的肝癌干细胞样细胞通过NF- $\kappa$ B信号通路,分泌更高水平的CXCL5,并募集更多的TAN浸润,促进肿瘤发展,即TGF- $\beta$ 2/miR-301b-3p/CYLD/NF- $\kappa$ B/CXCL5信号通路在肝癌肿瘤干细胞样细胞和TAN之间形成正反馈环的作用,并且这一结果在临床肝癌标本中得到验证,并发现可以预测患者的预后。以上研究表明,CXCR2配体募集TAN,与肿瘤的干性有关,参与肿瘤的进展,涉及TGF- $\beta$ 分泌增多。

**1.4.5 pDC与CXCR2/CXCR4轴** DC分为髓样DC(mDC,发挥抗肿瘤作用)和浆细胞样DC(pDC,发挥促肿瘤作用)。pDC表达CXCR4,肿瘤和基质细胞产生CXCL12介导pDC运输到肿瘤<sup>[2]</sup>。WEI等<sup>[41]</sup>基于卵巢癌体内外研究表明,pDC可以诱导IL-10<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Treg细胞产生IL-10显著抑制mDC介导的肿瘤相关抗原特异性T细胞效应功能。表明pDC参与促肿瘤反应。

**1.4.6 B细胞与CXCR2/CXCR4轴** B细胞表达CXCR4,并可能被CXCL12招募到TME中。在小鼠研究<sup>[42]</sup>表明,B细胞可能通过IL-10和TGF- $\beta$ 表达来负调节肿瘤免疫并促进肿瘤进展。仍需进一步验证。

## 1.5 CXCR2/CXCR4轴相关的靶向治疗

CXCR2/CXCR4轴及其反应配体在肿瘤发展过程中被上调,与肿瘤的进展和转移密切相关,阻断CXCR2/CXCL和CXCR4/CXCL12信号通路可能是治疗各种肿瘤的一种潜在方法。关于CXCR2和CXCR4受体抑制剂的临床前研究及临床研究集中于联合治疗,CXCR2/CXCR4轴的直接促肿瘤增殖作用为其和化疗联合提供了理论依据;促进血管生成作用为其和抗血管生成抑制剂联用提供了理论基础;最主要的是它们能通过募集抑制性免疫细胞形成免疫抑制的TME促肿瘤生长,这些抑制性免疫细胞会影响T细胞的浸润、增殖及活化,而免疫检查点抑制剂如PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂主要通过解除T细胞失活状态,调动人体自身的免疫功能实现抗肿瘤作用,此类治疗成功的一个基本前提就是肿瘤浸润性淋巴细胞向TME的充分运输,这就为两者的拮抗剂联合治疗提供了理论依据,有望改善PD-1/PD-L1抑制剂的治疗有效率。

### 1.5.1 CXCR2轴

(1)临床前研究 在乳腺癌模型<sup>[43]</sup>中,CXCR2基因敲除可以增强紫杉醇在小鼠体内的抗肿瘤活性,同时显著抑制小鼠的自发性肺转移,其可能机制是在最初的化疗中幸存下来的恶性肿瘤细胞表达更高水平的CXCL1,激活CXCR2信号通路介导化疗耐药。在胃癌模型<sup>[44]</sup>中,CXCR2抑制剂Repertaxin能抑制人

胃癌细胞的恶性生物学行为,并能增强5-氟尿嘧啶的疗效,可能与CXCR2轴直接调控肿瘤细胞的增殖与分化有关。在黑色素瘤<sup>[45]</sup>模型中,CXCR2抑制剂Navarixin与MEK抑制剂协同作用可以有效降低肿瘤生长,其可能机制是在MAPK通路拮抗剂抑制其信号的情况下,黑色素瘤微环境中CXCR2及其配体CXCL1、CXCL8相互作用上调Bcl-2、NF- $\kappa$ B水平,提高了黑色素瘤细胞的存活率。在卵巢癌模型<sup>[46]</sup>中,抗血管生成药索拉非尼治疗耐药时,CXCL8明显升高;CXCR2抑制剂SB225002与索拉非尼联合应用可协同抑制体外肿瘤细胞生长,改善了索拉非尼的疗效,其可能机制为抗血管生成治疗选择性地激活了代偿性促血管生成通路CXCR2/CXCL8,进而导致耐药性。

STEELE等<sup>[47]</sup>在胰腺癌模型的研究中发现,CXCL5在肿瘤中高表达,与突变型KRAS的表达相关,且受NF- $\kappa$ B活化的调控;CXCL2在间质中高表达,通过基因消融抑制CXCR2可以防止中性粒细胞在胰腺癌中聚集,可以消除转移并改善活化的和功能性的T细胞浸润,当联合抑制CXCR2和PD-1时可以显著延长小鼠的生存期。

(2)临床研究 CXCR1/2的变构抑制剂Reparisin与紫杉醇联合在HER-2转移性乳腺癌中完成了Ib期试验,均未发现G4-5不良事件,也无与研究治疗相关的严重不良反应,Reparisin和紫杉醇相互作用也未影响它们各自的药代动力学谱,预处理人群中应答率为29.6%(8/27例),其中2例患者的持续反应超过12个月<sup>[48]</sup>。随之而来的使用这些药物治疗转移性三阴性乳腺癌的双盲研究(NCT02370238)正在进行中。一项开放式多中心研究使用PD-L1抗体MEDI4736联合CXCR2抑制剂AZD5069与MEDI4736联合白蛋白-紫杉醇及吉西他滨的II期临床对照试验(NCT02583477),已经在转移性胰腺导管腺癌患者中完成了试验,其结果待公布。作者选用这两组对照,可能考虑到CXCR2轴的作用广泛,相比化疗,它除了可以直接调控细胞增殖外,还可以作用于免疫系统,但CXCR2抑制剂能否取得比化疗更好的有效率及较少的不良反应,其结果值得期待。另一项关于CXCR2抑制剂Navarixin联合PD-1抑制剂派姆单抗(pembrolizumab)在成人3种晚期/转移性实体瘤(包括PD-L1阳性的难治性NSCLC、抗去势前列腺癌及微卫星稳定的结直肠癌)的疗效和安全性研究正在招募中(NCT03473925)。

### 1.5.2 CXCR4轴

(1)临床前研究 CXCR4抑制剂在实体瘤中也有很强的抗肿瘤和抗转移作用。在卵巢癌模型<sup>[49]</sup>中,CXCR4拮抗剂AMD3100能增加肿瘤凋亡和坏死,减少

腹腔播散,选择性减少肿瘤内FoxP3<sup>+</sup> Treg,增强T细胞介导的抗肿瘤免疫反应,赋予了小鼠显著的生存优势。在胰腺导管腺癌模型<sup>[50]</sup>中,发现肿瘤中含有癌细胞的区域没有CD8<sup>+</sup> T细胞,癌细胞被CXCL12包裹,且表达成纤维细胞激活蛋白的肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤中CXCL12的主要来源,当给予CXCR4抑制剂AMD3100可诱导T细胞在肿瘤细胞中快速聚集,并与PD-L1抗体协同作用,使肿瘤细胞显著减少。在胶质瘤模型<sup>[51]</sup>中,抗VEGF抗体贝伐单抗、舒尼替尼及B20-4.1.1可增加CXCR4、CXCL12和TGF- $\beta$ 1的表达。当联合CXCR4拮抗剂PRX177561及TGF- $\beta$ 受体抑制剂可抑制肿瘤生长,降低血管密度,并提高小鼠的无病生存期(DSF)和总生存期(OS)。另外,CXCR4拮抗剂POL5551可以使胶质瘤的侵袭性降低16%~39%,并减少肿瘤中免疫阳性的胶质瘤干细胞和巨噬细胞/小胶质细胞<sup>[52]</sup>。在恶性间皮瘤模型<sup>[53]</sup>中,CXCR4拮抗剂AMD3100可以抑制CD8<sup>+</sup> T细胞上PD-1的表达,并可将Treg细胞转化为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>IL2<sup>+</sup>CD40L<sup>+</sup>辅助细胞来调控免疫抑制,而以间皮素为靶点的免疫激活融合蛋白VIC-008可以增强脾和淋巴结中间皮素特异性的CD8<sup>+</sup> T细胞反应,并促进瘤内淋巴细胞的浸润,两者联合治疗显著抑制肿瘤生长并延长实验动物的OS。在乳腺癌模型<sup>[54]</sup>中,CXCR4拮抗剂AMD3465通过STAT3/JAK2/AKT/CXCR4通路可以降低乳腺癌的侵袭力,抑制乳腺肿瘤的形成,减少肿瘤细胞向肺、肝的转移。此外,AMD3465治疗可明显减少转移部位和脾髓系CD11b<sup>+</sup>细胞的浸润。

(2)临床研究 目前在新诊断或复发的成胶质细胞瘤患者中,使用AMD3100的临床试验正在评估每日皮下注射(NCI2012-00149)或2周持续静脉输注(NCI2013-02012)的安全性和有效性。CXCR4拮抗剂USL311单独和与洛莫司汀联合治疗晚期实体瘤和复发/复发性多形性成胶质细胞瘤患者的I/II期试验(NCT02765165)正在进行中。在I期试验(NCT02737072)<sup>[55]</sup>中,CXCR4拮抗剂LY2510924联合PD-L1抑制剂Durvalumab在晚期实体瘤(结直肠癌、肺癌、乳腺癌和前列腺癌)中被发现临床安全和耐受性良好。CXCR4拮抗剂balixafortid与化疗(eribulin)联合在HER-2<sup>+</sup>转移性乳腺癌患者中完成了I期试验(NCT01837095)<sup>[56]</sup>,并在16/54例(30%)患者中显示出客观反应,另有25例(46%)患者表现出疾病稳定。

另外,HSA等<sup>[57]</sup>最近基于CXCL8和IP10的结构,开发了一种新的ELR/CXC趋化因子拮抗剂CXCL8-IP10,在肺癌模型中可以通过G1期阻滞及降低肿瘤细胞侵袭和非锚定非依赖性生长,明显缩

小肿瘤体积并延长荷瘤小鼠的生存期。因此,ELR/CXC趋化因子拮抗作用可能成为肺癌患者的一种有用的治疗方法。

## 2 CXCR3/CXCL9~11轴抑制肿瘤进展

### 2.1 基本生物学特性

CXCR3是CXC趋化因子亚家族的受体之一,CXCR3属于G蛋白耦联受体超家族,由7个穿膜区、3个N-糖基化位点和细胞内羧基末端区受体激酶磷酸化位点组成。其基因定位于染色体Xq13,共编码368个氨基酸。CXCR3的特异性配体为CXCL9、CXCL10和CXCL11,它们均是在研究IFN- $\gamma$ 诱导的免疫应答时发现的,其基因位于4q21上,由3个内含子和4个外显子组成,含有40%以上相同的氨基酸序列,彼此密切相关,通过CXCR3介导在肿瘤进程中发挥重要的作用<sup>[58]</sup>。

人类CXCR3基因被交替剪接可以产生3种具有独特特征的异构体: CXCR3-A、CXCR3-B和CXCR3-ALT,关于CXCR3-ALT的研究较少。CXCR3轴对肿瘤的调控也是通过直接调控(肿瘤细胞分泌CXCR3的配体以自分泌方式直接作用于肿瘤细胞)和间接调控(包括血管反应及免疫系统)进行的。直接调控方面,目前认为CXCR3-A、CXCR3-B发挥相反作用,A亚型促进肿瘤生长、侵袭和转移,而B亚型表现出明显的抗肿瘤特性。在间接调控方面,人血管内皮细胞只表达CXCR3-B,从而发挥抑制血管生成的作用;对于免疫系统,CXCR3-A主要表达于活化的T细胞、NK细胞、DC、巨噬细胞及B细胞表面,在Treg细胞少表达,在静止的T细胞、单核细胞中基本不表达,因此CXCR3配体通过旁分泌方式招募效应性T细胞、Th细胞及NK细胞发挥抗肿瘤作用,而招募Treg细胞发挥促肿瘤作用<sup>[59]</sup>。

### 2.2 抑制血管生成

CXCR3轴有抑制血管生成的作用。ARENBERG等<sup>[60]</sup>在人类NSCLC免疫缺陷小鼠肿瘤模型中发现,在TME中加入CXCL10对肿瘤生长、肿瘤血管生成有明显的抑制作用,进而抑制了肺转移。CXCL9也被报道为体内NSCLC肿瘤生长和转移的内源性抑制因子,其机制是通过基因重组方法构建CXCL9过表达模型,发现CXCL9可以抑制肿瘤来源的血管生成,进而抑制NSCLC的生长和转移<sup>[61]</sup>。在转移性肾细胞癌小鼠模型<sup>[62]</sup>中,也发现将CXCL9注射到肿瘤中可以减少肿瘤相关血管生成,延缓肿瘤的生长。CXCR3轴抑制血管生成可能与血管内皮细胞表达CXCR3-B,并与相应配体结合通过激活腺苷酸环化酶的G- $\alpha$ 亚基抑制内皮细胞的增殖和迁移<sup>[63]</sup>。

### 2.3 对免疫微环境的作用

CXCR3/CXCL9~11轴在推动Th1细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞

和NK细胞进入TME中起关键作用,从而形成T细胞炎性的TME,这些细胞具有较强的抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。就T细胞与CXCR3的关系而言,DE SIMONE等<sup>[64]</sup>研究发现,基于CXCR3的存在与否鉴定了人类CD8<sup>+</sup>T细胞的2个亚群(即CXCR3<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞和CXCR3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞),CXCR3<sup>+</sup>的亚群具有效应性转录谱,体外实验也发现CXCR3<sup>+</sup>T细胞可直接在非特异性抗原激活时产生IL-2和TNF,在体外很容易分化为抗原特异性效应细胞。结果说明了CXCR3与T细胞的紧密联系,且CXCR3在T细胞发挥免疫作用时意义重大。

在直接招募作用方面,DANGAJ等<sup>[65]</sup>发现在卵巢癌肿瘤模型中由IFN- $\gamma$ 诱导的CCL5和CXCL9共表达对于CTL侵入TME具有重要的作用,并对检查点阻断作出反应,具体机制为肿瘤细胞分泌CCL5、招募少量CCR5<sup>+</sup>T细胞进入肿瘤,在肿瘤抗原的刺激下活化分泌IFN- $\gamma$ 并激活抗原提呈细胞(APC)如巨噬细胞及DC,进而APC分泌大量CXCL9,招募大量CXCR3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T和CXCR3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞进入肿瘤发挥抗肿瘤作用;另外发现,CCL5在人类肿瘤中的表达缺失与通过DNA甲基化引起的表观遗传沉默有关。

除了直接招募活化的T细胞外,CXCR3轴还可以使T细胞向着CTL分化发挥抗肿瘤作用。LIU等<sup>[66]</sup>在乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型中发现,低温治疗诱导巨噬细胞极化为M1型,同时CXCL10和IL-6表达上调促进DC迁移和成熟,进而促进CD4<sup>+</sup>T细胞向Th1和CD4<sup>+</sup>CTL的迁移和分化,并减少MDSC的积聚。

进一步研究CXCR3配体的上下游调控作用及与PD-1/PD-L1的相关性。BARREIRA等<sup>[67]</sup>的研究表明,在移植的小鼠黑色素瘤中,肿瘤内基质细胞产生的二肽基肽酶DPP4可阻断并下调CXCL10,导致T细胞浸润减少,增强了肿瘤的生长和转移。LI等<sup>[68]</sup>在肺腺癌模型中的研究表明,糖原分支酶GBE1阻断促进CCL5和CXCL10的分泌,通过IFN-I/STING信号通路将CD8<sup>+</sup>T细胞募集到TME中,同时伴有肺腺癌细胞中PD-L1的上调,阻断GBE1信号转导联合抗PD-L1抗体可抑制体内肿瘤的生长。同样,AYERS等<sup>[69]</sup>从基因表达特征方面准确预测头颈部鳞状细胞癌和胃癌患者中CCL5、CXCL9~11以及许多IFN- $\gamma$ 调节基因高表达对PD-1反应上调。在CXCR3轴招募效应T细胞的同时,伴有肿瘤细胞PD-L1的上调,考虑是肿瘤的一种自我保护机制,以逃避免疫杀伤。

与上述观点不同的是,CHOW等<sup>[70]</sup>最近的研究表明CXCR3基因缺陷或CXCL9缺失的黑色素瘤和结肠癌小鼠模型对抗PD-1治疗的反应很差。研究结论证实,CXCR3及其配体CXCL9/10在PD-1阻断后通过促进治疗前已经存在于肿瘤内的浸润性CD8<sup>+</sup>T细胞活

化和增殖来提高抗PD-1治疗的反应;CXCL9是由肿瘤内CD103细胞产生的,CXCR3表达于CD8<sup>+</sup>T细胞表面,提示CXCR3可能促进TME中DC与T细胞的相互作用;诱导CXCR3配体在无应答的小鼠肿瘤中的表达可以促进对抗PD-1的应答,提示CXCR3及其配体可能是PD-1阻断敏感性的生物标志物,增强该趋化因子系统的瘤内功能或许可以改善临床结果。

基于以上研究,比较肯定的是CXCR3轴可以上调肿瘤内反应性T细胞,进而形成T细胞炎症表型的TME,使“冷”肿瘤向“热”肿瘤转化,发挥抗肿瘤作用,但是其主要发挥招募作用还是活化、增殖作用,不是很明确。免疫系统本身是一个复杂且动态变化的体系,并且可能不同种类肿瘤所形成的免疫反应也不同;另外还存在动物与人体免疫系统的差异,所以某一个临床前试验并不能决定真实的免疫情况,需综合看待及评估。关于CXCR3轴与PD-1/PD-L1的关系,它们的作用对象都是T细胞,CXCR3是为了促进效应T细胞杀伤肿瘤细胞,而PD-1/PD-L1是为了抑制效应T细胞杀伤肿瘤细胞,理论上CXCR3的激动剂和PD-1/PD-L1抑制剂联合会更好地控制肿瘤生长,至于机制上两者联合发挥作用有无先后顺序不能明确,CXCR3轴是不是PD-1/PD-L1抑制剂治疗后T细胞活化的必需条件也不是很明确,需更多的临床试验加以验证。

## 2.4 CXCR3轴相关的靶向治疗

一项Meta分析研究<sup>[71]</sup>通过检查5 953例乳腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤和头颈部肿瘤标本,已显示CXCL9、CXCL10和CXCL11 mRNA表达与肿瘤浸润T细胞和NK细胞的密度呈正相关。基于以上研究取得的成果,临床研究中也探索了增加肿瘤中CXCR3及其配体的表达以促进抗肿瘤免疫反应的治疗方法,这包括联合表观遗传学和免疫治疗剂的试验,例如DNA去甲基化药物azacitidine与抗PD-1/PD-L1联合免疫治疗,以及组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂entinostat和抗PD-1试剂联合治疗<sup>[72]</sup>。另外DPP4抑制剂linagliptin与PD-L1拮抗剂在晚期胃癌患者的Ib/II期临床试验(NCT03281369)正在进行中,结果值得期待。

## 3 CXCR2/CXCR4/CXCR3轴的预后预测意义

### 3.1 CXCR2/CXCR4在多种肿瘤组织中的表达

研究<sup>[1]</sup>表明,许多趋化因子及其受体在原发肿瘤病灶和转移灶中都被检测到。有研究<sup>[73]</sup>报道,采用qPCR和免疫组织化学方法检测40例胃癌组织、胃周淋巴结和正常胃黏膜中CXCR4 mRNA的表达,发现CXCR4在胃癌组织中的表达水平明显高于正常胃黏

膜组织,有淋巴结转移组 CXCR4 mRNA 的表达水平也显著高于无淋巴结转移组,CXCR4 的表达与低分化、高分期和淋巴结转移显著相关。其他相关临床研究<sup>[74-76]</sup>也报道了 CXCR2 与 CXCR4 及其对应配体在 NSCLC、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌组织中高表达,且与肿瘤分期及生存率有关。其中在胰腺导管腺癌患者中发现,CXCR2 信号上调主要是在中性粒/髓系来源的抑制细胞中,在肿瘤细胞中很少,CXCR2<sup>+</sup> TAN 升高与预后不良相关。

### 3.2 CXCR2/CXCR4/CXCR3 轴的预后预测价值

美国马里兰州国家癌症研究所病例对照研究和前列腺、肺、结直肠和卵巢筛查试验表明,高表达 CXCL8 可将肺癌风险提高 45%~86%<sup>[77]</sup>。ZENG 等<sup>[78]</sup>研究评估了 CXC 趋化因子在肾癌中的表达及其预后价值,通过 Oncomine 等 10 个数据库的数据分析表明 CXCL1/2/3/5 基因转录水平低的肾癌患者预后较好;差异表达 CXC 趋化因子主要与趋化因子信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用和 ILK 信号通路有关;SRC 家族的酪氨酸激酶(LCK、LYN 和 FYN)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK1 和 MAPK3)和 CSNK1D 是 CXC 趋化因子的靶标,提示 CXCL1/2/3/5 可能是肾癌预后不良的生物标志物。

在骨肉瘤患者中,采用 Kaplan-Meier 生存分析发现 CXCR3 的低表达与较差的 OS 和无事件生存期(EFS)有关,特别是在女性、15.1 岁以下或者无转移的患者中,COX 多因素分析显示 CXCR3 与预后独立相关,特别是对 OS。细胞黏附、凋亡、代谢、KRAS、p53、NOTCH、活性氧(ROS)、PI3K/AKT/mTOR、VEGF、炎症、免疫相关通路如 IL-6/JAK/STAT3、NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ 、Toll/NOD 样受体、补体等均受 CXCR3 调控。CXCR3 的表达与活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞、M1 型巨噬细胞、浆细胞和 NK 细胞的免疫浸润呈显著正相关,提示 CXCR3 可能是骨肉瘤预后良好的生物标志物<sup>[79]</sup>。

GUO 等<sup>[80]</sup>使用 Oncomine 数据库分析发现,乳腺癌组织中 CXCR3 及 CXCR4 明显过表达。进一步分析 GOBO 数据库中乳腺癌基因表达结果(包括 1 881 个癌组织、51 个乳腺癌细胞系的基因表达数据)发现, CXCR3 和 CXCR4 的转录物表达明显升高。最后,使用 Kaplan-Meier 生存分析(针对 5 143 例乳腺癌患者)显示,CXCR4 的高表达促进了乳腺癌的复发,但对 OS 无影响,而 CXCR3 的高表达与乳腺癌患者的 OS 增加显著相关。可以推测 CXCR4 和 CXCR3 是乳腺癌的两个不同的预后生物标志物。

基于以上研究,考虑 CXCR2/4/3 及其配体可能成为多种类型肿瘤预后的标志物,CXCR2 和 CXCR4 主要是预后不良指标,而 CXCR3 主要是预后良好的指标。

## 4 结 语

综上所述,TME 中 CXC 型趋化因子通过直接及间接作用在肿瘤发生发展中发挥了重要作用。研究热点仍然集中在对免疫系统的作用,CXCR2/4 及其配体主要募集抑制性免疫细胞,诱导炎性细胞因子分泌增多(如 IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ ),减弱效应 T 细胞,从而发挥促肿瘤作用。而 CXCR3 及其配体主要募集活化效应性 T 细胞,增强效应细胞分子分泌(如 IFN- $\gamma$  和 IL-2),发挥抗肿瘤作用;阻断上述两过程的任何环节,均可导致肿瘤进展或消退。基于 CXCR2/4 受体的阻断临床前研究已取得良好的成果,目前进行的一系列临床研究值得关注。针对 CXCR2/4 配体的研究也正在开展中。关于 CXCR3 的研究重点在如何上调 CXCR3 及其配体(包括表观遗传学的调控、IFN- $\gamma$  诱导),以及与 PD-1/PD-L1 联合治疗肿瘤,临床研究结果值得期待。趋化因子系统作为一个大家族在肿瘤免疫反应的每个过程中都发挥着举足轻重的作用,随着人们对趋化因子家族的逐步认识及相关药物的研发,针对趋化因子轴的肿瘤靶向治疗将也会取得长足的进步。

## [参 考 文 献]

- [1] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W P. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-572[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731833/>. DOI: 10.1038/nri.2017.49.
- [2] DEL PRETE A, SCHIOPPA T, TIBERIO L, et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 35: 40-47. DOI:10.1016/j.coph.2017.05.004.
- [3] MOLLICA POETA V, MASSARA M, CAPUCETTI A, et al. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 379[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6414456/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00379.
- [4] D'AGOSTINO G, CECCHINATO V, UGUCCIONI M. Chemokine heterocomplexes and cancer: a novel chapter to be written in tumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2185[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167476/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02185.
- [5] 毕惠娟,王健. CXCR1、CXCR2 及其配体的结构和功能[J]. *免疫学杂志*, 2010, 26(12): 1091-1095. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20100261.
- [6] 李思睿,刘阳,李果,等. CXCR4/CXCL12 轴与肿瘤发生发展中的作用研究进展[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(5): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2018.05.014.
- [7] QI Y L, LI Y, MAN X X, et al. CXCL3 overexpression promotes the tumorigenic potential of uterine cervical cancer cells via the MAPK/ERK pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4756-4765. DOI: 10.1002/jcp.29353.

- [8] ZHANG Z Q, TAN X, LUO J, et al. GNA13 promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating CXC chemokines via the NF- $\kappa$ B signaling pathway in colorectal cancer cells[J/OL]. *Cancer Med*, 2018, 7(11): 5611-5620[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6246959/>. DOI:10.1002/cam4.1783.
- [9] 龙萍, 刘萍萍, 孙凤仪, 等. RNA干扰CXCR4和CXCR7对子宫内膜癌HEC-1-A细胞生物学行为的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(3): 315-321. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.3.006.
- [10] 孙延平, 许超, 徐燕, 等. CXCR4小干扰RNA对人大肠癌细胞SW480迁移能力的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(6): 557-560. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2008.06.011.
- [11] BURGER M, HARTMANN T, BURGER J A, et al. KSHV-GPCR and CXCR2 transforming capacity and angiogenic responses are mediated through a JAK2-STAT3-dependent pathway[J]. *Oncogene*, 2005, 24(12): 2067-2075. DOI:10.1038/sj.onc.1208442.
- [12] CHAO C C, LEE C W, CHANG T M, et al. CXCL1/CXCR2 paracrine axis contributes to lung metastasis in osteosarcoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): E459[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072404/>. DOI:10.3390/cancers12020459.
- [13] STRIETER R M, POLVERINI P J, KUNKEL S L, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 27348-27357. DOI: 10.1074/jbc.270.45.27348.
- [14] AL-ABBOODI M, AN R, WEBER M, et al. Tumor-type-dependent effects on the angiogenic abilities of endothelial cells in an in vitro rat cell model[J]. *Oncol Rep*, 2019: 350-360. DOI:10.3892/or.2019.7143.
- [15] OUH Y T, CHO H W, LEE J K, et al. CXC chemokine ligand 1 mediates adiponectin-induced angiogenesis in ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2019, 42(4): 1010428319842699. DOI: 10.1177/1010428319842699.
- [16] CHELOUCHE-LEV D, MILLER C P, TELLEZ C, et al. Different signalling pathways regulate VEGF and IL-8 expression in breast cancer: implications for therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(16): 2509-2518. DOI:10.1016/j.ejca.2004.05.024.
- [17] MASUYA D, HUANG C, LIU D, et al. The intratumoral expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 associated with angiogenesis in nonsmall cell lung carcinoma patients[J]. *Cancer*, 2001, 92(10): 2628-2638. DOI:10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2628::aid-cnrcr1616>3.0.co;2-f.
- [18] SINGH S, VARNEY M, SINGH R K. Host CXCR2-dependent regulation of melanoma growth, angiogenesis, and experimental lung metastasis[J/OL]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 411-415[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2652477/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3378.
- [19] NING Y, MANEGOLD P C, HONG Y K, et al. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models[J/OL]. *Int J Cancer*, 2011, 128(9): 2038-2049[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039715/>. DOI:10.1002/ijc.25562.
- [20] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480600/>. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.217.
- [21] UNVER N. Macrophage chemoattractants secreted by cancer cells: Sculptors of the tumor microenvironment and another crucial piece of the cancer secretome as a therapeutic target[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 13-18. DOI:10.1016/j.cytogfr.2019.05.010.
- [22] LIN Y X, XU J X, LAN H Y. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626377/>. DOI:10.1186/s13045-019-0760-3.
- [23] XU Y W, LIAO C P, LIU R L, et al. IRGM promotes glioma M2 macrophage polarization through p62/TRAF6/NF- $\kappa$ B pathway mediated IL-8 production[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(2): 125-135. DOI: 10.1002/cbin.11061.
- [24] LE NAOUR A, PRAT M, THIBAUT B, et al. Tumor cells educate mesenchymal stromal cells to release chemoprotective and immunomodulatory factors[J/OL]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(3): 202-215[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181721/>. DOI:10.1093/jmcb/mjz090.
- [25] ZENG Y, LI B H, LIANG Y Y, et al. Dual blockade of CXCL12-CXCR4 and PD-1-PD-L1 pathways prolongs survival of ovarian tumor-bearing mice by prevention of immunosuppression in the tumor microenvironment[J/OL]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6596-6608[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463916/>. DOI: 10.1096/fj.201802067RR.
- [26] ZHOU Z J, XIA G G, XIANG Z, et al. A C-X-C chemokine receptor type 2-dominated cross-talk between tumor cells and macrophages drives gastric cancer metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11): 3317-3328. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3567.
- [27] MIYAKE M, FURUYA H, ONISHI S, et al. Monoclonal antibody against CXCL1 (HL2401) as a novel agent in suppressing IL6 expression and tumoral growth[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 853-867[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376461/>. DOI:10.7150/thno.29553.
- [28] KLOSS L, DOLLT C, SCHLEDZEWSKI K, et al. ADP secreted by dying melanoma cells mediates chemotaxis and chemokine secretion of macrophages via the purinergic receptor P2Y12[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 760[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779894/>. DOI:10.1038/s41419-019-2010-6.
- [29] WEI Y, LAO X M, XIAO X, et al. Plasma cell polarization to the immunoglobulin G phenotype in hepatocellular carcinomas involves epigenetic alterations and promotes hepatoma progression in mice[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1890-1904.e16. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.250.
- [30] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [31] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 208-220[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775398/>. DOI:10.1016/j.it.2016.01.004.
- [32] MARIGO I, BOSIO E, SOLITO S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor[J]. *Immunity*, 2010, 32(6): 790-802. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.010.
- [33] ZHANG D W, SHAO J, LIN J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis[J]. *Science*, 2009, 325(5938): 332-336. DOI: 10.1126/science.1172308.
- [34] LI Y M, LIU Z Y, WANG J C, et al. RIP 3 deficiency recruits myeloid-derived suppressor cells to hepatocellular carcinoma through the CXCL 1-CXCR 2 axis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5):1564-1581. DOI:10.1002/hep.30676.
- [35] TAN Z W, LIU L, CHIU M S, et al. Virotherapy-recruited PMN-MDSC infiltration of mesothelioma blocks antitumor CTL by IL-10-mediated dendritic cell suppression[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1518672[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>



- PMC6287797/. DOI:10.1080/2162402X.2018.1518672.
- [36] SHI H F, HAN X Q, SUN Y Y, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 and CXCL2 produced by tumor promote the generation of monocytic myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3826-3839[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6272093/>. DOI:10.1111/cas.13809.
- [37] TAO H, MIMURA Y, AOE K, et al. Prognostic potential of FOXP3 expression in non-small cell lung cancer cells combined with tumor-infiltrating regulatory T cells[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(1): 95-101. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.06.002.
- [38] KRYCZEK I, WANG L, WU K, et al. Inflammatory regulatory T cells in the microenvironments of ulcerative colitis and colon carcinoma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(8): e1105430[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007964/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1105430.
- [39] LV M, XU Y J, TANG R J, et al. MiR141-CXCL1-CXCR2 signaling-induced Treg recruitment regulates metastases and survival of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 3152-3162. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0448.
- [40] ZHOU S L, YIN D, HU Z Q, et al. A positive feedback loop between cancer stem-like cells and tumor-associated neutrophils controls hepatocellular carcinoma progression[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1214-1230. DOI:10.1002/hep.30630.
- [41] WEI S, KRYCZEK I, ZOU L H, et al. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8<sup>+</sup> regulatory T cells in human ovarian carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5020-5026. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4043.
- [42] AFFARA N I, RUFFELL B, MEDLER T R, et al. B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas[J/OL]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 809-821[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063283/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.026.
- [43] SHARMA B, NAWANDAR D M, NANNURU K C, et al. Targeting CXCR2 enhances chemotherapeutic response, inhibits mammary tumor growth, angiogenesis, and lung metastasis[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(5): 799-808[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653628/>. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-12-0529.
- [44] WANG J P, HU W M, WANG K S, et al. Repertaxin, an inhibitor of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2, inhibits malignant behavior of human gastric cancer MKN45 cells in vitro and in vivo and enhances efficacy of 5-fluorouracil[J/OL]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1341-1352[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777600/>. DOI:10.3892/ijo.2016.3371.
- [45] YOUNG H L, ROWLING E J, BUGATTI M, et al. An adaptive signaling network in melanoma inflammatory niches confers tolerance to MAPK signaling inhibition[J/OL]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1691-1710[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460994/>. DOI:10.1084/jem.20160855.
- [46] DEVAPATLA B, SHARMA A, WOO S. CXCR2 inhibition combined with sorafenib improved antitumor and antiangiogenic response in preclinical models of ovarian cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139237[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587670/>. DOI:10.1371/journal.pone.0139237.
- [47] STEELE C W, KARIM S A, LEACH J D G, et al. CXCR2 inhibition profoundly suppresses metastases and augments immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 832-845[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912354/>. DOI:10.1016/j.ccell.2016.04.014.
- [48] SCHOTT A F, GOLDSTEIN L J, CRISTOFANILLI M, et al. Phase I b pilot study to evaluate reparixin in combination with weekly paclitaxel in patients with HER-2-negative metastatic breast cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5358-5365[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600824/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2748.
- [49] RIGHI E, KASHIWAGI S, YUAN J P, et al. CXCL12/CXCR4 blockade induces multimodal antitumor effects that prolong survival in an immunocompetent mouse model of ovarian cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5522-5534[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959864/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3143.
- [50] FEIG C, JONES J O, KRAMAN M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50): 20212-20217[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864274/>. DOI: 10.1073/pnas.1320318110.
- [51] GAGNER J P, SARFRAZ Y, ORTENZI V, et al. Multifaceted C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4) inhibition interferes with anti-vascular endothelial growth factor therapy-induced glioma dissemination[J/OL]. *Am J Pathol*, 2017, 187(9): 2080-2094[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809520/>. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.020.
- [52] GRAVINA G L, MANCINI A, MARAMPON F, et al. The brain-penetrating CXCR4 antagonist, PRX177561, increases the antitumor effects of bevacizumab and sunitinib in preclinical models of human glioblastoma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 5[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217647/>. DOI:10.1186/s13045-016-0377-8.
- [53] LI B H, ZENG Y, REEVES P M, et al. AMD3100 augments the efficacy of mesothelin-targeted, immune-activating VIC-008 in mesothelioma by modulating intratumoral immunosuppression[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 539-551. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0530.
- [54] LING X Y, SPAETH E, CHEN Y, et al. The CXCR4 antagonist AMD3465 regulates oncogenic signaling and invasiveness in vitro and prevents breast cancer growth and metastasis in vivo[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58426[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590173/>. DOI:10.1371/journal.pone.0058426.
- [55] GALSKY M D, VOGELZANG N J, CONKLING P, et al. A phase I trial of LY2510924, a CXCR4 peptide antagonist, in patients with advanced cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3581-3588. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-2686.
- [56] PERNAS S, MARTIN M, KAUFMAN P A, et al. Balixafortide plus eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: a phase 1, single-arm, dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 812-824. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30147-5.
- [57] HSU S Y, YU H Y, LEE W C, et al. A novel CXCL8 analog is effective in inhibiting the growth via cell cycle arrest and attenuating invasion of Lewis lung carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 7611-7621[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ar>

- icles/PMC6754332/. DOI:10.2147/OTT.S215824.
- [58] BIKFALVI A, BILLOTTET C. The CC and CXC chemokines: major regulators of tumor progression and the tumor microenvironment [J/OL]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C542-C554[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7099520/>. DOI: 10.1152/ajpcell.00378.2019.
- [59] REYNDERS N, ABOUD D, BARAGLI A, et al. The distinct roles of CXCR3 variants and their ligands in the tumor microenvironment [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(6): E613[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627231/>. DOI:10.3390/cells8060613.
- [60] ARENBERG D A, KUNKEL S L, POLVERINI P J, et al. Interferon-Gamma-inducible protein 10 (IP-10) is an angiostatic factor that inhibits human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumorigenesis and spontaneous metastases[J/OL]. *J Exp Med*, 1996, 184(3): 981-992[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2192788/>. DOI:10.1084/jem.184.3.981.
- [61] ADDISON C L, ARENBERG D A, MORRIS S B, et al. The CXC chemokine, monokine induced by interferon-Gamma, inhibits non-small cell lung carcinoma tumor growth and metastasis[J]. *Hum Gene Ther*, 2000, 11(2): 247-261. DOI:10.1089/10430340050015996.
- [62] PAN J D, BURDICK M D, BELPERIO J A, et al. CXCR3/CXCR3 ligand biological Axis impairs RENCA tumor growth by a mechanism of immunoangiostasis[J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1456-1464. DOI:10.4049/jimmunol.176.3.1456.
- [63] KIM S, BAKRE M, YIN H, et al. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7): 933-941. DOI:10.1172/jci0214268.
- [64] DE SIMONE G, MAZZA E M C, CASSOTTA A, et al. CXCR3 identifies human naive CD8<sup>+</sup> T cells with enhanced effector differentiation potential[J/OL]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3179-3189[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6900484/>. DOI:10.4049/jimmunol.1901072.
- [65] DANGAJ D, BRUAND M, GRIMM A J, et al. Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T cell engraftment and immune attack in solid tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 885-900. e10[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6961655/>. DOI:10.1016/j.ccell.2019.05.004.
- [66] LIU P, JIA S G, LOU Y, et al. Cryo-thermal therapy inducing M1 macrophage polarization created CXCL10 and IL-6-rich pro-inflammatory environment for CD4<sup>+</sup> T cell-mediated anti-tumor immunity [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 408-420. DOI: 10.1080/02656736.2019.1579373.
- [67] BARREIRA DA SILVA R, LAIRD M E, YATIM N, et al. Dipeptidylpeptidase 4 inhibition enhances lymphocyte trafficking, improving both naturally occurring tumor immunity and immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(8): 850-858. DOI:10.1038/ni.3201.
- [68] LI L F, YANG L, CHENG S Q, et al. Lung adenocarcinoma-intrinsic GBE1 signaling inhibits anti-tumor immunity[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 108[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585057/>. DOI:10.1186/s12943-019-1027-x.
- [69] AYERS M, LUNCEFORD J, NEBOZHYN M, et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade[J/OL]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2930-2940[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531419/>. DOI:10.1172/JCI91190.
- [70] CHOW M T, OZGA A J, SERVIS R L, et al. Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1498-1512. e5[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527362/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.04.010.
- [71] STOLL G, POL J, SOUMELIS V, et al. Impact of chemotactic factors and receptors on the cancer immune infiltrate: a bioinformatics study revealing homogeneity and heterogeneity among patient cohorts[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(10): e1484980[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169589/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1484980.
- [72] DUNN J, RAO S. Epigenetics and immunotherapy: The current state of play[J]. *Mol Immunol*, 2017, 87: 227-239. DOI:10.1016/j.molimm.2017.04.012.
- [73] ZHAO B C, WANG Z J, MAO W Z, et al. CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(19): 2389-2396[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103791/>. DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2389.
- [74] CAO Y, HUANG H T, WANG Z X, et al. The inflammatory CXC chemokines, GRO $\alpha^{high}$ , IP-10 $^{low}$ , and MIG $^{low}$ , in tumor microenvironment can be used as new indicators for non-small cell lung cancer progression[J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(4): 361-374. DOI: 10.1080/08820139.2017.1280052.
- [75] ZHUO C H, WU X Y, LI J, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180580. DOI: 10.1042/bsr20180580.
- [76] NYWENING T M, BELT B A, CULLINAN D R, et al. Targeting both tumour-associated CXCR2<sup>+</sup> neutrophils and CCR2<sup>+</sup> macrophages disrupts myeloid recruitment and improves chemotherapeutic responses in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Gut*, 2018, 67(6): 1112-1123[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969359/>. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313738.
- [77] PINE S R, MECHANIC L E, ENEWOLD L, et al. Increased levels of circulating interleukin 6, interleukin 8, C-reactive protein, and risk of lung cancer[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(14): 1112-1122[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139587/>. DOI:10.1093/jnci/djr216.
- [78] ZENG Q Q, SUN S L, LI Y X, et al. Identification of therapeutic targets and prognostic biomarkers among CXC chemokines in the renal cell carcinoma microenvironment[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1555[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012904/>. DOI:10.3389/fonc.2019.01555.
- [79] TANG Y, GU Z Q, FU Y W, et al. CXCR3 from chemokine receptor family correlates with immune infiltration and predicts poor survival in osteosarcoma[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20192134 [2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851512/>. DOI:10.1042/BSR20192134.
- [80] GUO K B, FENG G, YAN Q Y, et al. CXCR4 and CXCR3 are two distinct prognostic biomarkers in breast cancer: Database mining for CXCR family members[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 4791-4802[2020-04-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854604/>. DOI:10.3892/mmr.2019.10784.

[收稿日期] 2020-05-12

[修回日期] 2020-06-10

[本文编辑] 党瑞山