

· 综 述 ·

## IL-8 与乳腺癌的研究进展\*

赵晓亮 综述, 孙治君<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺腺外科 400010)

关键词: 白细胞介素 8; 乳腺癌

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)07-0817-02

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年约有 120 万妇女罹患乳腺癌,占有女性肿瘤的 18%,乳腺癌 5 年生存率约 50%~60%,近 50% 患者治疗后复发转移,而晚期乳腺癌患者平均生存时间仅 18~30 个月。侵袭和转移是恶性肿瘤的本质特征,也是肿瘤治疗学面临的最具挑战性的问题,进一步阐明肿瘤转移的分子和细胞机制是制定新的肿瘤治疗方案的理论基础。研究显示,趋化因子及其受体除在聚集不同类型的单核细胞到炎症部位参与机体防御机制、血管生成、造血系统与淋巴系统的发育和成熟等方面发挥着重要的作用外,也可能参与了肿瘤的侵袭和转移。而其中白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是 Yoshimura 等<sup>[1]</sup>于 1987 年发现的第一个趋化性细胞因子,近年来被作为恶性肿瘤相关分子越来越多地引起了研究者的关注,从分子水平探讨乳腺癌的发病机制和治疗靶点,已成为新的研究热点。

## 1 IL-8 结构以及生物学特征

IL-8 又称为趋化因子 CXCL8,是巨噬细胞和上皮细胞等分泌的细胞因子。IL-8 是一种小分子量多肽,分子量约 8 kd,其前体由 99 个氨基酸残基组成,其 N 末端的 22 个氨基酸构成引导序列,由不同的特异性蛋白酶直接酶解前体 N 端的不同部位,产生分子量不同的 IL-8,它的成熟形式有 4 种,分别由 72(占 IL-8 分子的 70%)、77(17%)、70(8%)、69(5%)个氨基酸残基组成,其中 72 个氨基酸的 IL-8 活性最强,即通常所指的成熟 IL-8。人类 IL-8 位于第 4 号染色体上(4q12~q21),编码 IL-8 的基因长 5.2 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。IL-8 是一种二聚体糖蛋白,在体内炎症刺激、免疫应答及创伤愈合等方面具有重要作用。近年研究表明在多种恶性肿瘤组织中如黑色素瘤、胃肠道肿瘤、甲状腺癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌等均检测到 IL-8 的高表达,并发现其与肿瘤的血管生成、生长转移、复发等密切相关。IL-8 通过与其受体 CXCR1 和 CXCR2 结合发挥生物学效应。IL-8 结合趋化因子受体 IL-8 受体  $\alpha$  (IL8RA,又叫 CXCR1)和 IL-8 受体  $\beta$  (IL8RB,又叫 CXCR2)通过中性粒细胞的细胞趋化作用而实现其对炎症反应的调节。目前发现,受体 CXCR1 和 CXCR2 可存在于某些癌细胞及新生血管内皮细胞中,IL-8 与该受体结合后能促进癌细胞增殖,促进血管生长,还能调控血管内皮细胞生长因子分化,因此,认为 IL-8 是肿瘤发生转移过程中的一种重要的因子<sup>[2]</sup>。

## 2 IL-8 与乳腺癌的发生和发展

IL-8 是一个多细胞因子,与乳腺癌的形成与发展有着密切的关系。Bendrik 等<sup>[3]</sup>发现趋化因子 IL-8 在雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌细胞株中过度表达,而在 ER 阳性的乳腺癌细胞株中则表达较低,认为这可能与组蛋白去乙酰基转移酶有关,在细胞转染实验中则证实可能与去乙酰基转移酶抑制核

因子(NF- $\kappa$ B)有关。研究表明组蛋白 NF- $\kappa$ B 途径与 ER 阳性的乳腺癌细胞株中 IL-8 的低表达水平有关<sup>[4]</sup>。IL-8 需要与自身受体结合才能发挥作用。Miller 等<sup>[2]</sup>发现,在所有乳腺癌中均表达 IL-8RA 和 IL-8RB,并在大部分的小血管内皮细胞上也表达这两种受体,提示 IL-8 可通过自分泌和旁分泌两种方式刺激肿瘤血管生成。IL-8 在正常及良性乳腺组织中低表达,而在乳腺癌组织中高表达,提示 IL-8 可作为区别乳腺良恶性肿瘤及恶性度的参考指标<sup>[5]</sup>。

IL-8 与某些肿瘤生物学因子有关。CD105 是内皮细胞表面与增殖相关膜抗原,主要在处于增殖状态肿瘤血管内皮细胞(即新生血管内皮细胞)上高表达,而在正常组织血管内皮细胞上无表达,多因素分析显示,用 CD105 测定 MVD 值是乳腺癌独立预后指标,能够定量区别肿瘤新生血管和已存在血管<sup>[6]</sup>。IL-8 NH2 末端保守的 ELR 基因序列可有效促进血管生成。在无炎症的情况下 IL-8 在体外可直接诱导内皮细胞趋化效应和增生效应,在体内可直接诱导血管生成,而实体肿瘤生长和转移有赖于血管生成。Xu 等<sup>[7]</sup>通过检测 MIF(巨噬细胞游走抑制因子)在乳腺癌的表达水平提示 IL-8 与肿瘤微血管密度高度相关,MIF 在体外实验中对 VEGF 和 IL-8 的影响提示 MIF 可能与乳腺癌细胞的血管形成作用有关,在乳腺癌的病理发展过程中起着重要的作用。Yuan 等<sup>[8]</sup>发现,肿瘤微血管计数和 IL-8 mRNA 密切相关,IL-8 和 MVD 呈正相关关系,IL-8 表达越高,MVD 值越大,说明 IL-8 在促进肿瘤新生血管生成方面起到重要作用。VEGF 作为血管内皮细胞生长因子,能特异性结合血管内皮细胞,促进血管内皮细胞生长,增加血管通透性,协助肿瘤细胞进入血液系统。Kinoshita 等<sup>[9]</sup>研究发现,乳腺癌中 VEGF 高表达者,易转移复发、预后不良。Perrotte 等<sup>[10]</sup>发现 EGF 或 TGF- $\alpha$  可通过激活 EGFR 信号通路而使 VEGF 和 IL-8 表达上调。随着 EGFR 信号通路的激活,ras 和 raf 也被激活,使 c-fos 和 c-jun 发生磷酸化,引起 AP-1 活性增加,从而触发在启动子区域内含有 AP-1 结合位点基因的转录。VEGF 有 4 个 AP-1 结合位点,IL-8 有 1 个,两者均可刺激新生血管生成,研究结果还发现,IL-8 与 VEGF 呈一定相关关系,提示 IL-8 和 VEGF 可能在促进乳腺癌的血管生成及肿瘤生长中起到协同作用。Anderson 等<sup>[11]</sup>认为 IL-8 是一种促血管生成因子,其产生是由癌细胞与基质中纤维母细胞相互作用的结果。

## 3 IL-8 与乳腺癌临床研究

乳腺癌,尤其是 ER 阴性的乳腺癌,虽然在手术以及辅助治疗上有了很大的进步,但目前仍然是很难治愈的,ER 基因的缺失被认为与肿瘤的进展性发展、复发、转移以及预后不良有关,而其他的一些生物学行为则表明 ER 阴性的乳腺癌细胞

\* 基金项目:重庆市科学技术委员会科技攻关资助项目(CSCT,2008AC5082)。 <sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:sunzhijun888@sina.com。

高表达 IL-8,在 ER 阳性的乳腺癌细胞中则不表达或者低表达<sup>[12]</sup>。Wiley-Liss 等<sup>[13]</sup>发现,使用特异的结合 IL-8 的 RNA 结合体作用于 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 乳腺癌细胞株,发现抑制 IL-8 的活性能够有效抑制癌细胞的侵袭以及减少癌细胞的微血管密度,还可能减少嗜中性粒细胞对乳腺癌细胞的侵袭,而在抑制癌细胞分裂周期则不明显,提示通过抑制 IL-8 活性进而抑制肿瘤的作用可能与嗜中性粒细胞的趋化性有关。此外,IL-8 与肿瘤化疗抗药性之间的关系越来越受到关注。Duan 等<sup>[14]</sup>报道,IL-8 在阿霉素耐药型乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 中的表达明显高于阿霉素敏感型细胞 MCF-7,结果显示乳腺癌组织中 IL-8 表达与 C-erbB-2 表达呈显著的正相关( $P=0.002$ )。C-erbB-2 是与乳腺癌发生发展密切相关的癌基因,其产物过度表达常提示对化疗不敏感。IL-8 与 C-erbB-2 间相互作用的确切机制目前尚不清楚,提示乳腺癌中 IL-8 的表达至少可能部分通过上调 C-erbB-2 的表达,降低乳腺癌患者对化疗的敏感性。Yoo 等<sup>[15]</sup>发现在使用抑制 IL-8 的灭活的腺病毒结合体作用于 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的试验中,发现其有效抑制乳腺癌细胞的生长,提出了可以用 shRNA 特异体来生产有效的抗肿瘤药物。

#### 4 IL-8 与乳腺癌预后

Lin 等<sup>[16]</sup>发现 IL-8 同影响乳腺癌预后的一些临床预后指标如淋巴结转移和 TNM 分期等相关。IL-8 同淋巴结转移个数呈正相关,淋巴结转移越多,IL-8 阳性表达越强,并且 TNM 分期较晚病例 IL-8 表达水平高, $P=0.024$ ,说明 IL-8 在乳腺癌进展及侵袭转移中发挥促进作用,这与 IL-8 促进肿瘤血管生成、促胶原酶活性以及抑制肿瘤细胞凋亡等机制有关。De Larco 等<sup>[17]</sup>发现 IL-8 高表达同乳腺癌的转移能力呈正相关,淋巴结转移越多,转移能力越强,IL-8 表达强度越高。Lin 等报道,血清 IL-8 水平升高可加速乳腺癌患者的临床进程,认为 IL-8 对乳腺癌复发后的生存率具有独立的预后意义,研究结果显示 IL-8 表达阳性组与阴性组的 5 年总生存率分别为 87.54%、91.41%,差异无统计学意义( $P=0.856$ ),而 IL-8 表达阳性组的 5 年无瘤生存率明显低于阴性组( $P=0.031$ ),提示 IL-8 可以作为评估乳腺癌患者预后的参考指标之一。

#### 参考文献:

- [1] Yoshimura T, Matsushima K, Oppenheim JJ, et al. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin-1 (IL-1)[J]. *J Immunol*, 1987, 139: 788.
- [2] Miller U, Kurtzman SH, Wang Y, et al. Expression of interleukin-8 receptors on tumor cells and vascular endothelial cells in human breast cancer tissue [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(1): 77.
- [3] Bendrik C, Dabrosin C, Estradiol I, et al. IL-8 secretion of normal human breast tissue and breast cancer in vivo[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 371.
- [4] Chavey C, Mühlbauer M, Bossard C, et al. Interleukin-8 expression is regulated by histone deacetylases through the nuclear factor-kappa B pathway in breast cancer[J]. 2008, 74(5): 1359.
- [5] Green AR, Green VL, White MC, et al. Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: Identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumors[J]. *Int J Cancer*, 1997, 72(6): 937.
- [6] Kumar S, Ghellal A, Li C, et al. Breast carcinoma: vascular density determined using CD 105 antibody correlates with tumor prognosis[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(4): 856.
- [7] Xu X, Wang B, Ye C, et al. Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis in human [J]. *breast cancer*, 2008, 261(2): 147.
- [8] Yuan A, Yang PC, Yu CJ, et al. Interleukin 8 messenger ribonucleic acid expression correlates with tumor progression, tumor angiogenesis, patient survival, and timing of relapse in non-small-cell lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(5): 1957.
- [9] Kinoshita J, Kitamum K, Kabashima A, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 66(2): 159.
- [10] Perrotte P, Matsumoto T, Inome K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(2): 257.
- [11] Anderson IC, Marl SE, Broderick RJ, et al. The angiogenic factor interleukin-8 is induced in non-small cell lung cancer/ pulmonary fibroblast coculture[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 269.
- [12] Kamali-Sarvestani E, Aliparasti MR, Atefi S, et al. Association of interleukin-8 (IL-8 or CXCL8) -251T/A and CXCR2 +1208C/T [J]. gene polymorphisms with breast cancer, 2007, 54(6): 484.
- [13] Wiley-Liss, Yao C, Lin Y, et al. Interleukin-8 modulates growth and invasiveness of estrogen [J]. receptor-negative breast cancer cells, 2007, 121(9): 1949.
- [14] Duan Z, Feler AJ, Pensén RT, et al. Discovery of differentially expressed genes associated with paclitaxel resistance using cDNA array technology: analysis of interleukin (IL)-6, IL-8, and monocyte chemotactic protein 1 in the paclitaxel-resistant phenotype[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 3445.
- [15] Yoo JY, Kim JH, Kim J, et al. Short hairpin RNA-expressing oncolytic adenovirus-mediated inhibition of IL-8: effects on antiangiogenesis and tumor growth inhibition[J]. 2008, 15(9): 635.
- [16] Lin Y, Huang R, Chen L, et al. Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109: 507.
- [17] De Larco JE, Wuertz BR, Rosner KA, et al. A potential role for interleukin-8 in the metastatic phenotype of breast carcinoma cells [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(2): 639.