

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.045

趋化因子 CXCL10 在恶性肿瘤发生、发展中的研究进展*

许锦辉 综述, 杨玲麟, 杨金平, 何 娅, 刘 伟, 张建成[△] 审校

(西南医科大学附属医院肿瘤科, 四川泸州 646000)

[关键词] 趋化因子; CXCL10; IP10; 恶性肿瘤; 发生; 发展

[中图分类号] R73-3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1849-03

趋化因子是一种相对分子质量小的结构相关性蛋白,它通过与靶细胞膜上相应的受体结合引起靶细胞的定向迁移。CXC 趋化因子配体 10(chemokine ligand-10, CXCL10)又称干扰素诱导蛋白(interferon- γ -inducible protein 10, IP-10),是 CXC 趋化因子超家族中的一种,具有调节免疫应答、血管生成、细胞凋亡、细胞周期以及细胞增殖等作用。CXCL10 与多种肿瘤的发生、发展、治疗疗效、预后均有相关性^[1-2]。研究发现 CXCL10 对肿瘤有抑制和促进的双重作用,其机制仍然不完全清楚。本文就 CXCL10 在肿瘤发生发展中的作用进行综述。

1 CXCL10 及其受体的结构及生物学性质

趋化因子是一类小分子蛋白,相对分子质量为(8~10)×10³,属于细胞因子超家族中的一大类。基于在趋化因子分子 N 端的头两个半胱氨酸残基的不同位置,可以把趋化因子分成两类 4 个亚型:主要亚型(CX3C 和 CXC)和次要亚型(CC 和 C)^[3]。CXCL10 是 1985 年 Luster 等^[4]在研究干扰素- γ (IFN- γ)诱发的免疫应答时从 U937 细胞中克隆得到,因其 N 端的 2 个半胱氨酸残基被一个非保守性氨基酸残基分割,把它归类于 CXC 趋化因子。由于它具有炎症趋化作用,因此它也被命名为炎症趋化因子。此外,因为它具有抑制血管的作用,因此也被称为做抗血管生成趋化因子。它对肿瘤具有促进及抑制的双重作用,这可能与它本身的变体结构、受体的亚型、趋化的细胞种类及其靶细胞的种类有关系。

CXCL10 主要通过趋化因子受体 3(chemokine receptor 3, CXCR3)结合发挥生物学效应, CXCR3 有两种变体结构: CXCR3-B 以及 CXCR3-alt,这两种变体都是通过选择性剪接编码原始的 CXCR3 受体(从此被称为 CXCR3-A)mRNA 产生^[5-6]。CXCR3-A 与 CXCL10、CXCL9/Mig 及 CXCL11/I-TAC 等趋化因子结合介导趋化、抗凋亡以及促增殖效应, CXCR3-B 与 CXCL10、CXCL11、CXCL9,以及 CXCL4 结合介导抗增殖,促凋亡作用^[5]。CXCL10 不仅可以与 CXCR3 结合介导细胞凋亡,也可与 TLR4 受体结合,使白激酶 B 以及 Jun 氨基末端激酶的激活,导致 caspase-8、caspase-3 及 p21-活化激酶 2 裂解使细胞凋亡^[7]。激活 CXCR3 受体可以进一步激活 MAPK(ERK1/2、p38、JNK)、PI3K/Akt、ERK1/2、Akt 等信号通路,产生物学效应^[8]。CXCR3-alt 与 CXCL11 结合并引发生物学信号,然而它不会对 CXCL9 及 CXCL10 刺激产生信号^[5]。CXCR3 的 3 种剪接变体为 CXCL10 结合 CXCR3 后所产生不同的及不重复的生物学效应提供了解释,并且解释了 CXCR3 激活后产生的多样性细胞行为的原因。

2 CXCL10 与肿瘤发生、发展相关性

2.1 CXCL10 对肿瘤的抑制作用

2.1.1 CXCL10 与肿瘤细胞增殖与凋亡 CXCL10 可与癌细胞的 CXCR3 受体结合直接发挥抗增殖作用。Giuliani 等^[1]研究发现骨髓瘤可以自分泌的方式分泌 CXCL10,它与表达于骨髓瘤细胞上的 CXCR3B 受体结合,发挥显著的抗增殖效应并缩短肿瘤细胞的生存时间,然而另一方面 CXCL10 激活骨髓瘤细胞上的 CXCR3A 受体,可以减弱 FAS(CD95)介导的凋亡作用。除此之外, CXCL10 可以干扰致癌因子的表达促使癌细胞凋亡。Zhang 等^[9]发现 CXCL10 可以通过抑制乳头瘤病毒致癌因子 E6 和 E7 的表达,从而促使肿瘤细胞持续高水平的表达 P53,导致 HeLa 细胞凋亡。

2.1.2 CXCL10 与肿瘤血管生成 CXCL10 是有效血管生成阻断剂,可通过多种方式抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用。CXCL10 与 CXCR3 受体结合,抑制黑色素瘤血管生成作用,降低肿瘤内血管密度,增加癌细胞凋亡,使癌组织坏死^[10]。与全身用药比较,肿瘤内部注射 CXCL10 可以明显提高单核细胞招募以及抑制血管生成,并且 CXCL10 联合顺铂可使肿瘤细胞凋亡增加,提高对肿瘤的抑制^[2]。Aronica 等^[11]发现雌激素促进肿瘤发展的作用与血管内皮细胞生长因子(VEGF)有关系, CXCL10 可以通过抑制 VEGF 的表达,抑制雌激素所致的促肿瘤生长作用。

2.1.3 CXCL10 与免疫调节 CXCL10 通过调节免疫发挥抗肿瘤作用,它可以招募多种免疫细胞直接杀伤肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用。Liu 等^[12]发现食管鳞状细胞癌细胞可以分泌 CXCL10 蛋白,它可以招募 CD8⁺ T 进入食管鳞状细胞癌组织中造成癌组织损伤,该类癌症患者的总生存率得到提高。Wennerberg 等^[13]发现相比于 CXCL10 表达阴性的黑色素瘤, NK 细胞具有更强的向表达 CXCL10 表达阳性的黑色素瘤转移能力,结果使肿瘤负荷降低并增加生存时间。肿瘤部位 CXCL10 的表达缺陷可能是肿瘤能成功免疫逃逸的主要机制之一。

2.1.4 CXCL10 与细胞周期调控 CXCL10 可以通过调控细胞周期的作用抑制肿瘤细胞。Yang 等^[14]在研究 CXCL10 与宫颈癌 HeLa 细胞株放射敏感性关系时发现,与单纯 CXCL10 治疗或放疗比较, CXCL10 基因治疗联合放疗 HeLa 细胞凋亡率明显增加,转染了 CXCL10 基因的 HeLa 细胞的 G₁ 延长, S 缩短, p27^{Kip1} 呈正向调节, cyclin E 呈负向调节。结果表明, CXCL10 增加 HeLa 细胞放射效应的作用是通过细胞周期再分布完成。这一特性也为 CXCL10 与其他具有细胞周期特异性的治疗手段的联合应用提供了新的思路。

CXCL10 对肿瘤的抑制能力可以反映在患者肿瘤的分期

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81201784)。 作者简介:许锦辉(1989—),在读硕士研究生,主要从事肿瘤化疗研究。 [△] 通讯作者, E-mail: zhangjianwen66@126.com。

上,研究表明它的表达量和卵巢浆液性肿瘤的分期呈相反关系,与分期更晚的肿瘤相比,CXCL10 在 I 期肿瘤患者的表达量更高,这可能是因为 CXCL10 在肿瘤早期高表达可以更好地抑制肿瘤的进展,而肿瘤的进展可能与 CXCL10 的表达被阻滞有关^[15]。

2.2 CXCL10 对肿瘤的促进作用

2.2.1 CXCL10 抑制肿瘤相关免疫

以往认为 CXCL10 在肿瘤中的高表达是一种良性预后的标准,然而近期越来越多的证据表明它也可以通过多种因素促进肿瘤的发展。CXCL10 不仅可以趋化免疫细胞拮抗肿瘤,也可以抑制免疫促进肿瘤发展。Mulligan 等^[16]研究了家族性乳腺癌 CXCL10 表达与肿瘤淋巴细胞浸润的关系, CXCR3 与淋巴细胞浸润明显相关,瘤周 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞浸润与 CXCL10 表达相关,而肿瘤内的 CD8⁺ 淋巴细胞可导致肿瘤的进展,表达 CXCL10 的肿瘤具有更高的增殖指数, CXCL10 及 CXCR3 均阳性表达的患者的预后更差。CXCL10 可能以旁分泌方式影响肿瘤微环境,在肿瘤侵袭和发展中按肿瘤细胞行为发挥作用。Lunardi 等^[17]发现在胰腺导管癌间质中的胰腺星形细胞可分泌 CXCL10,它招募 CXCR3⁺ 的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞进入 PDAC 组织中(胰腺导管腺癌),与此同时也招募了具有免疫抑制功能的 CXCR3⁺ Tregs 细胞进入肿瘤组织; Tregs 细胞可以阻断 CTLs 或 NK 细胞的功能,产生免疫抑制环境,从而导致肿瘤进展; IP-10 对于肿瘤免疫的促进或者抑制作用效应可能取决于 CXCR3⁺ 的 CD8⁺ T 细胞与 CXCR3⁺ Tregs 细胞之间的平衡。

2.2.2 CXCL10 变体损伤免疫应答

Rainczuk 等^[15]发现在卵巢癌内部存在一种裂解形式的 CXCL10(称为 CXCL10³⁻⁷⁷,它可由二肽基肽酶(DPP4 或 CD26)截断完整形式 CXCL10 的 N-末端的两个氨基酸得到),尽管在肿瘤组织中高表达 CXCL10,但只有少部分浸润性 CD31⁺ 淋巴细胞(TILs)在恶性肿瘤中分布,而相比之下在良性肿瘤中的 CXCL10 则可以正常趋化 T 细胞,说明 CXCL10³⁻⁷⁷ 具有拮抗免疫细胞募集的功能。这可能是由于在肿瘤细胞中表达大量增加的拮抗性 CXCL10³⁻⁷⁷,使早期 T 细胞募集功能受损伤,并增加 Tregs 细胞的渗透比率,并最终导致预后较差。

2.2.3 CXCL10 与受体 CXCR3 结合促进肿瘤发展

研究表明高表达 CXCL10 及 CXCR3 的某些肿瘤具有更强的转移力及侵袭力。Dimberg 等^[18]发现 CXCL10 在直肠癌组织中的水平比癌周组织的水平更高,并且与局限性肿瘤相比,转移性肿瘤的 CXCL10 水平也更高,这表明 CXCL10 与肿瘤的进展有关系。Lee 等^[19]发现 CXCL10 可以促进表达 CXCR3 的癌细胞进入骨组织,癌细胞和巨噬细胞相互作用,使 CXCL10 分泌增加,并可以促使破骨细胞分化,从而促使溶骨性的骨转移形成。类似的,Wightman 等^[20]发现 CXCL10/ CXCR3 信号可以促进肿瘤细胞的生长,能动性以及转移能力; CXCL10 与 CXCR3 同时存在预示着肿瘤具有更高的远处转移可能性,早期转移及更低的总生存率。Wu 等^[21]发现 CXCR3-A 受体异常表达以及 CXCR3B 表达下调与前列腺癌发生转移有关。这说明 CXCL10 通过 CXCR3 结合对肿瘤的促进或者抑制作用可能取决于癌细胞表达该受体两种变体的量。因此, CXCR3 在某些肿瘤中的高表达也被认为是一种预后差的表现。

2.2.4 CXCL10 促进血管生成促进肿瘤的发展

Ling 等^[22]发现,在肝癌患者中,相比于接受大体积肝移植的患者,小体积肝移植术后的复发率更高,并且在患者的肿瘤内部以及血浆中伴随着更高浓度的内皮祖细胞(EPC),以及 CXCL10; 经过体

外研究,作者发现高浓度的 CXCL10 可以以剂量方式或者 CXCR3 依赖的方式招募 EPC,并具有直接诱导 EPC 活化、分化,以及血管形成的作用,这可能给接受肝移植的肝癌患者提供一个复发及转移的环境,从而导致肿瘤的发展。

3 CXCL10 临床应用

在临床上, CXCL10 与肿瘤治疗疗效相关性研究较少。研究表明,在接受三苯氧胺治疗的局部无肿瘤患者中, CXCL10 高表达的乳腺癌患者的生存率高于 CXCL10 低表达的乳腺癌患者, CXCL10 可作为三苯氧胺治疗的有益预测指标^[23]。对直肠癌的研究表明,新辅助放疗病理完全缓解(pCR)的 CXCL10 阳性表达率为 73.7%,显著高于病理未完全缓解(npCR)的阳性表达率(38.6%),表明 CXCL10 高表达具有较高治疗敏感性, CXCL10 与直肠癌的疗效和预后相关^[24]。对舌癌的研究表明, CXCL10 的表达与舌癌放疗疗效具有显著相关性, CXCL10 的表达越高,疗效越好, CXCL10 可作为舌癌放疗预后和总生存率的评价指标^[25]。上述研究表明, CXCL10 表达与肿瘤治疗预后具有一定相关性。

4 展 望

CXCL10 主要通过与其受体 CXCR3 结合发挥相应的生物学效应。一方面它可以通过促进免疫细胞的趋化,抑制血管生成,促肿瘤细胞凋亡等方式拮抗肿瘤;而另一方面,它也可以通过抑制免疫、损伤免疫应答、促进肿瘤血管生成以及抑制凋亡等方式促进肿瘤的进展。它在肿瘤发生、发展中的这种双重作用的机制有待进一步的研究。传统治疗手段对肿瘤的控制并不理想,因此,近年来,寻找新的特异性的治疗靶点成为肿瘤治疗研究中的一个热点,综合各种治疗手段有利于肿瘤更好地控制。CXCL10 的诸多特性有望让其成为一种对肿瘤靶向治疗的新策略,成为临床肿瘤预后评价的又一指标。

参考文献

- [1] Giuliani N, Bonomini S, Romagnani P, et al. CXCR3 and its binding chemokines in myeloma cells: expression of isoforms and potential relationships with myeloma cell proliferation and survival [J]. *Haematologica*, 2006, 91(11):1489-1497.
- [2] Li G, Tian L, Hou JM, et al. Improved therapeutic effectiveness by combining recombinant CXC chemokine ligand 10 with Cisplatin in solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11):4217-4224.
- [3] Derakhshan R, Arababadi MK, Ahmadi Z, et al. Increased circulating levels of SDF-1 (CXCL12) in type 2 diabetic patients are correlated to disease state but are unrelated to polymorphism of the SDF-1 β gene in the Iranian population [J]. *Inflammation*, 2012, 35(3):900-904.
- [4] Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins [J]. *Nature*, 1985, 315(6021):672-676.
- [5] Lasagni L, Francalanci M, Annunziato F, et al. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4 [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(11):1537-1549.
- [6] Ehlert JE, Addison CA, Burdick MD, et al. Identification and partial characterization of a variant of human CXCR3

- generated by posttranscriptional exon skipping[J]. *J Immunol*, 2004, 173(10):6234-6240.
- [7] Hacer S, Erawan BK, Nicole TDO, et al. Proapoptotic effects of the chemokine, CXCL 10 are mediated by the noncognate receptor TLR4 in hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2):797-805.
- [8] Billotet C, Quemener C, Bikfalvi A, et al. CXCR3, a double-edged sword in tumor progression and angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2):287-295.
- [9] Zhang HM, Yuan J, Cheung P, et al. Gamma interferon-inducible protein 10 induces HeLa cell apoptosis through a p53-dependent pathway initiated by suppression of human papillomavirus type 18 E6 and E7 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14):6247-6258.
- [10] Yang J, Richmond A. The angiostatic activity of interferon-inducible protein-10/CXCL10 in human melanoma depends on binding to CXCR3 but not to glycosaminoglycan [J]. *Mol Ther*, 2004, 9(6):846-855.
- [11] Aronica SM, Raiber L, Hanzly M, et al. Antitumor/antiestrogenic effect of the chemokine interferon inducible protein 10 (IP-10) involves suppression of VEGF expression in mammary tissue[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29(2):83-92.
- [12] Liu J, Li F, Ping Y, et al. Local production of the chemokines CCL5 and CXCL10 attracts CD8+ T lymphocytes into esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):24978-24989.
- [13] Wennerberg E, Kremer V, Childs R, et al. CXCL10-induced migration of adoptively transferred human natural killer cells toward solid tumors causes regression of tumor growth in vivo[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(2):225-235.
- [14] Yang LL, Wang BQ, Chen LL, et al. CXCL10 enhances radiotherapy effects in HeLa cells through cell cycle redistribution[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2):383-386.
- [15] Rainczuk A, Rao JR, Gathercole JL, et al. Evidence for the antagonistic form of CXC-motif chemokine CXCL10 in serous epithelial ovarian tumours[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3):530-541.
- [16] Mulligan AM, Raitman I, Feeley LA, et al. Tumoral lymphocytic infiltration and expression of the chemokine CXCL10 in breast cancers from the Ontario familial breast cancer registry [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2):336-346.
- [17] Lunardi S, Jamieson NB, Lim SY, et al. IP-10/CXCL10 induction in human pancreatic cancer stroma influences lymphocytes recruitment and correlates with poor survival[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22):11064-11080.
- [18] Dimberg J, Skarstedt M, Löfgren S, et al. Protein expression and gene polymorphism of CXCL10 in patients with colorectal cancer[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(3):340-343.
- [19] Lee JH, Kim HN, Kim KO, et al. CXCL10 promotes osteolytic bone metastasis by enhancing cancer outgrowth and osteoclastogenesis [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13):3175-3186.
- [20] Wightman SC, Uppal A, Pitroda SP, et al. Oncogenic CXCL10 signalling drives metastasis development and poor clinical outcome[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2):327-335.
- [21] Wu Q, Dhir R, Wells A. Altered CXCR3 isoform expression regulates prostate cancer cell migration and invasion [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11(11):74-80.
- [22] Ling CC, Ng KT, Shao Y, et al. Post-transplant endothelial progenitor cell mobilization via CXCL10/CXCR3 signaling promotes liver tumor growth[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1):103-109.
- [23] Hilborn E, Sivik T, Fornander T, et al. C-X-C ligand 10 and C-X-C receptor 3 status can predict tamoxifen treatment response in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(1):73-82.
- [24] Li C, Wang Z, Liu F, et al. CXCL10 mRNA expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):9683-9691.
- [25] Rentoft M, Coates PJ, Loljung L, et al. Expression of CXCL10 is associated with response to radiotherapy and overall survival in squamous cell carcinoma of the tongue [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4191-4198.

(收稿日期:2015-11-28 修回日期:2016-02-25)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.046

保留括约肌术式治疗复杂性肛瘘的临床研究进展*

王 垒¹综述, 谷云飞²审校

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029; 2. 南京中医药大学第一附属医院肛肠外科, 南京 210029)

[关键词] 复杂性肛瘘; 保留括约肌术式; 研究进展

[中图分类号] R657.1+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1851-03

肛瘘是肛管直肠周围脓肿破溃后形成的慢性异常窦道, 是临床常见病之一。复杂性肛瘘侵犯大部分肛门括约肌, 具有瘘

管走行复杂、复发率高、肛门功能部分损失等特点, 至今仍然是外科治疗的难题之一。复杂性肛瘘的治疗主要以手术为主。

* 基金项目: 江苏省“十二五”重点学科资助项目(JS1301)。 作者简介: 王垒(1990—), 在读硕士研究生, 主要从事中医外科学(肛肠)方面的研究。