

趋化因子及受体在肝癌侵袭转移中的研究进展

尹飞飞^{1,2} 综述, 孙世波¹, 杨艳梅² 审校

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086;

2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤防治研究所, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:近年来趋化因子及其受体领域已经受到广泛关注。它们是一个促炎多肽细胞因子的超家族, 具有众多成员。趋化因子及其相应的受体在多种生理和病理过程中发挥着重要作用。研究表明, 它们与肿瘤的血管生成、发生发展、侵袭转移及治疗预后都有着密切关系。文章就趋化因子及其受体在肝癌侵袭转移中的机制及其研究进展作一综述。

主题词:趋化因子; 受体, 趋化因子; 肝细胞癌; 侵袭; 肿瘤转移

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)03-0242-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.03.B016

Research Progress of Chemokines and Chemokine Receptors in Invasion and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma

YIN Fei-fei^{1,2}, SUN Shi-bo¹, YANG Yan-mei²

(1. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Institute of Cancer Prevention and Control, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China)

Abstract: In recent years, the field of chemokines and their receptors has aroused wide concern. They belong to a super family of proinflammatory peptides cytokine with many members. Chemokines and their corresponding receptors play an important role in a variety of physiological and pathological process. Studies have shown that they have a close relationship with angiogenesis, development, invasion, metastasis, treatment and prognosis of the tumor. In this paper, mechanism and research progress of chemokines and their receptors in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma are reviewed.

Subject words: chemokine; receptor, chemokine; hepatocellular carcinoma; invasion; neoplasm metastasis

趋化因子(chemokine)属于细胞因子超家族, 其主要作用是趋化不同的细胞迁移到特定的组织, 在免疫应答和炎症反应过程中有重要作用。趋化因子通过趋化因子受体而发挥作用, 其与受体的相互作用能诱导靶细胞趋化性迁移, 增强靶细胞与内皮细胞的黏附能力等, 广泛参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等多种生理功能^[1]。最近研究表明, 趋化因子在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用, 能够促进细胞增殖、侵袭转移、血管生成等多种过程。原发性肝癌(主要指肝细胞性肝癌 hepatocellular carcinoma,

HCC), 为我国最常见恶性肿瘤之一。其预后一般较差, 是病死率仅次于胃癌、食管癌的第三大消化系统恶性肿瘤。HCC 具有很高的血行转移倾向, 且易复发、转移。肿瘤转移是导致其死亡的主要原因。

越来越多的研究表明, 部分趋化因子及其受体参与了 HCC 的血管形成、发生发展及侵袭转移, 且与肝癌的预后密切相关。黄少军等^[2]指出, 与 HCC 密切相关的趋化因子常见为 CXC 与 CC 两个亚族, 如 CXC 亚族中白介素-8(IL-8)、 γ 干扰素诱生蛋白 10 (IP-10)、 γ 干扰素诱生的单核因子 (Mig) 等, CC 亚族中巨噬细胞趋化激活因子(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP-1)、正常 T 细胞表达和分泌的活化时表达下降的因子(RANTES)等。现就趋化因子及其受体在肝

通讯作者: 孙世波, 主任医师, 教授, 博士; 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科七病房, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路 148 号 (150086); E-mail: shibosun8@hotmail.com

收稿日期: 2014-01-01; **修回日期:** 2014-03-17

细胞癌侵袭转移中的研究进展作一综述。

1 趋化因子及受体

1.1 趋化因子

趋化因子是一分泌型小分子家族蛋白,由多种细胞产生的、结构相似的、相对分子质量小,多为 8~10kD,具有趋化细胞迁移的一类细胞因子。有 4 个位置保守的半胱氨酸(cys)残基以保证其三级结构。根据其分子 N 端半胱氨酸(cys)的数目及前两个 cys 空间排列不同,可分为 CC (CCL1~CCL28)、CXC(CXCL1~CXCL17)、C (XCL1~XCL2)、CX3C(CX3CL1) 4 个亚家族。目前,已发现 50 余种趋化因子,分别趋化和激活不同类型的免疫细胞。

1.2 趋化因子受体(chemokine receptor)

趋化因子受体是表达在一些特定的细胞表面的 G 蛋白耦联的七跨膜域受体。它们全部是只含一条肽链的糖蛋白,由约 330 个氨基酸组成。7 个跨膜区将分子分成细胞外自由的 N-端、3 个细胞外环、3 个细胞内环和 C-端 4 个部分。胞内第 2 环是与异三聚体 G 蛋白耦联的部位,有特征性的天冬氨酸-精氨酸-酪氨酸盒(DRY box)氨基酸系列。因其配体的不同,可以分为以下 4 类:CC 趋化因子受体(CCR1~CCR10)、CXC 趋化因子受体(CXCR1~CXCR7)、XC 趋化因子受体(XCR1)、CX3C 趋化因子受体(CX3CR1)。目前,已发现有 20 种趋化因子受体。

不同类型的趋化因子通过与相应受体结合发挥作用。一种趋化因子可结合多种趋化因子受体,一种趋化因子受体也能与多种趋化因子相结合。与特异的趋化因子结合后,趋化因子受体引发钙离子内流而产生细胞趋化反应,从而诱导细胞到生物体的特定部位。目前已知,趋化因子及其受体不仅在生理条件下如动态平衡、发展、组织修复和血管生成方面发挥作用,也在病理过程如肿瘤的发生、肿瘤侵袭转移、炎症、自身免疫性疾病中发挥着不同的功能^[3]。

2 趋化因子及其受体与 HCC 侵袭转移的临床与实验研究

2.1 CXCL16-CXCR6 轴

在 HCC 发生发展及侵袭转移过程中,多种趋化

因子及其受体发挥着至关重要的作用。Gao 等^[4]的研究证实 CXC 趋化因子受体中 CXCR6 被发现存在于所有的肝癌细胞株。此外,在肝细胞癌组织中 CXCR6 的表达明显高于癌旁肝组织,通过减少 CXCR6 或其在肿瘤细胞中的配体 CXCL16 能够抑制肝癌细胞的体外侵袭和在体内的肿瘤生长、血管生成和转移。通过把敲除 CXCR6 的肝癌细胞移植到裸鼠皮下左翼,研究发现 CXCR6 的缺失会导致 Gr-1+ 中性粒细胞浸润减少,并且通过抑制促炎细胞因子的产生导致肝癌裸鼠移植瘤血管生成和转移减少。

2.2 CXCL12-CXCR4 轴

CXCR4 被认为是调控血管生成的一个重要因素。使用免疫组织化学染色方法,研究发现 CXCR4 在肝癌组织中比癌旁组织、肝硬化肝组织、正常肝组织有更高的表达^[5]。Schimanski 等^[6]通过加入外源性 CXCL12 能增加 Huh-7 人肝癌细胞的侵袭和迁移能力,并且 CXCL12 介导了趋化因子受体 CXCR4 在 Huh-7 肝癌细胞系的细胞核周围易位。Li 等^[7]研究发现 CXCR4 在肝癌门静脉癌栓组织中的表达显著高于肝癌组织,门静脉癌栓细胞在被感染 CXCR4 特异性 siRNA 慢病毒后,其侵袭能力显著降低,结果表明 CXCR4 是肝癌合并门静脉癌栓的有效靶向治疗目标。

王勃等^[8]首先成功筛选出高、低转移潜能的肝癌细胞亚系,并通过 Transwell 小室侵袭实验证实高转移潜能肝癌细胞的侵袭能力高于低转移潜能肝癌细胞,然后分别检测两种细胞系中 CXCR4 的基因和蛋白表达水平,结果显示高转移潜能肝癌细胞的表达水平均显著高于低转移潜能肝癌细胞^[8],并验证了高转移潜能肝癌细胞的生长速度、增殖速度明显高于低转移潜能肝癌细胞。

CXCL12 除能与 CXCR4 结合外,也能与 CXCR7 高亲和力结合。Burns 等^[9]研究发现在 CXCR4-缺陷型小鼠胎儿肝细胞中仍能结合 CXCL12,并在多种肿瘤细胞中发现 CXCR4 和 CXCL12 表达不一致,提示细胞表面存在除 CXCR4 外新的结合位点,通过一系列研究证实该结合位点就是 CXCR7。同时也发现在动物模型中 CXCR7 拮抗剂能抑制体内肿瘤的生长,这表明趋化因子受体 CXCR7 可作为肿瘤治疗的新靶点。郑芳等^[10]认为 CXCR7 在肿瘤细胞中的表达显著高于正常组织细胞,CXCR7 能高亲和力

结合 CXCL12, 且 CXCL12-CXCR7 轴参与了多种肿瘤的生长和侵袭转移。

2.3 CCL20-CCR6 轴

Rubie 等^[11]研究表明趋化因子 CCL20 和趋化因子受体 CCR6 在肝细胞癌组织中表达显著上调, 且临床病理分析显示其表达水平与分化程度有强烈的关联, 即高分化组织中, 表达水平较低。Huang 等^[12]认为 CCL20-CCR6 轴也可能参与了肝癌的发生发展与侵袭转移。

2.4 其他

方成等^[13]研究发现 CXCL5 在 HCC 中表达增高, 且与肝癌的病理分级、门静脉癌栓及临床分期明显相关, 提示 CXCL5 在 HCC 的发生发展、侵袭转移中发挥重要作用。徐晓晶等^[14]选取低表达 CXCL5 的 HepG2 肝癌细胞为实验对象, 接受外源性 CXCL5 刺激后, 肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力均升高, 也提示 CXCL5 也可能与肝癌的侵袭转移有关。

通过 shRNA 敲除 CXCR7 的表达后, 能够显著抑制肝癌细胞的侵袭、黏附和血管生成^[15]。李磊等^[16]发现 CXCR7 和 CCR7 的高表达与肝细胞性肝癌的淋巴转移相关。以上可表明趋化因子受体 CXCR7 在肝癌的侵袭转移过程中起着重要作用。

王晓颖等^[17]利用 RT-PCR、免疫组化、Western blot 技术检测到趋化因子受体 CCR1 的 mRNA 及蛋白表达水平在肝细胞癌组织中呈高表达, 且趋化因子受体 CCR1 的 mRNA 表达水平与肝癌的临床病理特征有密切关系, 经统计学分析显示 CCR1 的 mRNA 表达水平与肿瘤包膜不完整、门静脉浸润显著相关, 提示 CCR1 在肝癌侵袭转移尤其是门静脉浸润过程中可能起重要作用。另有研究分别证实趋化因子受体 CXCR2 和趋化因子 CCL15 在 HCC 中表达都增高, 且与肝内转移、门静脉癌栓明显相关, 提示 CXCR2 和 CCL15 与 HCC 的发生发展、侵袭转移有关^[18,19]。

3 趋化因子及其受体诱导 HCC 侵袭转移的机制

趋化因子在肝细胞癌的发生发展和侵袭转移中起着重要作用, 不仅可诱导新生血管的形成, 为瘤细胞远处播散提供条件, 还可诱导蛋白水解酶的释放,

通过对细胞外基质和基底膜的降解来增强肿瘤细胞的侵袭能力^[20]。Lee 等^[21]发现 CXCL12 与 CXCR4 结合后使黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositol-3-kinase, PI-3K) 磷酸化而促进乳腺癌细胞的转移, PI-3K 抑制剂能够阻止乳腺癌细胞的转移。而 Liu 等^[22]研究表明 CXCL12 和 CXCR4 可能通过促进肿瘤细胞的迁移在肝细胞癌转移中发挥重要作用。有研究证实趋化因子 CCL5 强烈刺激 Huh-7 细胞的迁移和入侵。在 Huh-7 肝癌细胞中 CCL5 可使黏着斑激酶 (FAK) 的酪氨酸磷酸化并且激活基质金属蛋白酶-9, 从而增加这些细胞的侵袭能力^[23]。Yuan 等^[24]研究发现趋化因子 CCL3 能通过改变细胞内 Ca^{2+} 的浓度促进肝癌细胞的迁移, 并认为 CCL3-CCR1 轴可能在肝癌的侵袭和转移中发挥重要作用, 也可能是肝癌治疗或预防肝癌复发和转移的潜在目标。

从以上可以看出, 有关趋化因子及其受体在肝癌侵袭转移方面的临床研究相对较多, 而从细胞或动物水平方面的实验还欠深入研究。随着趋化因子及其受体在肿瘤侵袭和转移中的作用越来越受到重视, 有关这方面的研究及其中的作用机理也是未来研究的趋势。

4 小结与展望

趋化因子及其受体与肿瘤间的关系是复杂、多方面的, 已成为目前肿瘤生物学研究中的热点与难点。侵袭转移是恶性肿瘤最重要的生物学表型。肝癌的侵袭转移是一个多步骤、多因素共同参与的复杂过程, 也是影响 HCC 患者生存期和生活质量的重要因素。通过对肝癌侵袭转移机制的进一步研究, 寻找出更有效的早期诊断和判断复发的指标, 从而能够有效降低肝癌患者的复发率、病发率, 对提高生存率也有重要意义。

综上所述, 一些趋化因子及其受体在肝癌组织中能够高表达, 并且在 HCC 侵袭转移的生物学行为中起着重要的介导作用。一方面, 可能成为肝癌发生侵袭转移的重要预测指标; 另一方面, 可通过对趋化因子受体抑制剂的研制以及阻断趋化因子的信号转导来抑制肿瘤的侵袭转移。研究表明 CXCR4 慢病毒介导的 RNA 干扰技术能显著下调门静脉癌栓的

侵袭能力^[7]以及在动物模型中 CXCR7 拮抗剂能抑制体内肿瘤的生长^[9]。由此可见,趋化因子受体有望成为药物作用靶点,发展为肝癌的一种新的治疗方法。相信随着对趋化因子及受体与肝癌侵袭转移相互作用机制研究的不断深入,趋化因子及其受体可能会成为肝癌侵袭转移的预测指标,届时也有望为肝癌靶向治疗以及预防肝癌的侵袭和转移提供新的策略。

参考文献:

- [1] Bendall L. Chemokines and their receptors in disease [J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 907-926.
- [2] Huang SJ, Wang XL. Chemokines and their receptors and primary liver cancer [J]. *Chinese Hepatology*, 2009, 14(6): 499-501. [黄少军, 王晓霖. 趋化因子及受体与原发性肝癌 [J]. *肝脏*, 2009, 14(6): 499-501.]
- [3] Blanchet X, Langer M, Weber C, et al. Touch of chemokines [J/OL]. <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2012.00175/full>, 2012, 3: 175.
- [4] Gao Q, Zhao YJ, Wang XY, et al. CXCR6 upregulation contributes to a proinflammatory tumor microenvironment that drives metastasis and poor patient outcomes in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(14): 3546-3556.
- [5] Li W, Gomez E, Zhang Z. Immunohistochemical expression of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and CXCR4 ligand and receptor system in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(4): 527-533.
- [6] Schimanski CC, Bahre R, Gockel I, et al. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4 [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(2): 210-217.
- [7] Li N, Guo W, Shi J, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR4 in human hepatocellular carcinoma and its role in portal vein tumor thrombus [J/OL]. <http://www.jecr.com/content/29/1/156>, 2010, 29: 156.
- [8] Wang B, Li SL, Zhang J, et al. The expression and significance of CXCR4 in human liver cancer cell lines with different metastatic potentials [J]. *Journal of China Medical University*, 2012, 41 (2): 131-134. [王勃, 李少林, 张俊, 等. CXCR4 在不同转移潜能肝癌细胞中的表达及意义 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(2): 131-134.]
- [9] Burns JM, Summers BC, Wang Y, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(9): 2201-2213.
- [10] Zheng F, Li HY, Huang SA. Research progress in SDF-1/CXCR7 axis and cancer [J]. *Journal of Oncology*, 2010, 16(9): 740-743. [郑芳, 李慧玉, 黄土昂. SDF-1/CXCR7 轴与肿瘤的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(9): 740-743.]
- [11] Rubie C, Frick VO, Wagner M, et al. Enhanced expression and clinical significance of CC-chemokine MIP-3 alpha in hepatocellular carcinoma [J]. *Scand J Immunol*, 2006, 63(6): 468-477.
- [12] Huang F, Geng XP. Chemokines and hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(15): 1832-1836.
- [13] Fang C, Guo RP, Zhu HB, et al. Expression of CXCL5 in primary hepatocellular carcinoma and its significance [J]. *Chinese Journal of General Surgery: Electronic Version*, 2013, 7(2): 101-105. [方成, 郭荣平, 朱洪波, 等. 趋化因子 CXCL5 在肝癌中的表达及其临床意义 [J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2013, 7(2): 101-105.]
- [14] Xu XJ, Yang BW, Gong FX, et al. Expression and role of CXC chemokine 5 in liver cancer cells [J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(38): 2716-2719. [徐晓晶, 杨毕伟, 公方晓, 等. CXC 族趋化因子 5 在肝癌细胞中的表达及其作用 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(38): 2716-2719.]
- [15] Zheng K, Li HY, Su XL, et al. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 1-14.
- [16] Li L, Shi XT, Zhang B, et al. Expression of CCR7 protein and CXCR7 protein in hepatocellular carcinoma and the relationship with lymphatic metastasis [J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2011, 14 (6): 450-453. [李磊, 石学涛, 张波, 等. 肝细胞性肝癌组织中 CCR7 和 CXCR7 的表达及其与淋巴转移的关系 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(6): 450-453.]
- [17] Wang XY, Fan J, Zhou J, et al. Expression and significance of CCR1 chemokine receptor in human hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2006, 12(2): 101-104. [王晓颖, 樊嘉, 周俭, 等. CCR1 趋化因子受体在人肝癌组织中表达及其临床意义 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(2): 101-104.]
- [18] Wang BS, Liu Z, Xu J, et al. Expression and significance of CXCR2 chemokine receptor in hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2009, 26(8): 983-985. [王宝胜, 刘臻, 徐进, 等. CXC 趋化因子受体 2 在肝细胞癌中的表达及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2009, 26(8): 983-985.]
- [19] Li YG, Zhang N. Expression of CCL15 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38 (2): 87-93. [李悦国, 张宁. 趋化因子 CCL15 在肝细胞肝癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(2): 87-93.]
- [20] Hedin KE. Chemokines: new, key players in the pathobiology of pancreatic cancer [J]. *Int J Gastrointest Cancer*, 2002, 31(1-3): 23-29.
- [21] Lee BC, Lee TH, Avraham S, et al. Involvement of the chemokine receptor CXCR4 and its ligand stromal cell-derived factor 1alpha in breast cancer cell migration through human brain microvascular endothelial cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(6): 327-338.
- [22] Liu H, Pan Z, Li A, et al. Roles of chemokine receptor 4 (CXCR4) and chemokine ligand 12 (CXCL12) in metastasis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2008, 5(5): 373-378.
- [23] Sutton A, Friand V, Papy-Garcia D. Glycosaminoglycans and their synthetic mimetics inhibit RANTES-induced migration and invasion of human hepatoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 2948-2958.
- [24] Yuan Y, Liu J, Liu Z, et al. Chemokine CCL3 facilitates the migration of hepatoma cells by changing the concentration intracellular Ca²⁺ [J/OL]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1872-034X.2009.00619.x/abstract>, 2010, 40(4): 424-431.