

CXCL8 在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展

谭 爽 张佳煜 王 璐 韩 冰

摘 要 CXCL8(CXC motif ligand 8)在肿瘤的发生、发展中具有重要意义,其与血管生成、细胞增殖、肿瘤侵袭和迁移能力以及上皮-间充质转化之间均存在密切关系,本文就 CXCL8 在头颈部鳞状细胞癌发生、发展、预后及治疗等方面的研究进展做一综述。

关键词 CXCL8 头颈部鳞状细胞癌 诊断 治疗 预后

中图分类号 R739.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.006

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC)是世界第六常见的恶性肿瘤,约占所有癌症的 6%,全世界每年约发生 650000 例新病例和 350000 例死亡病例,其治疗手段主要包括手术、放疗、化疗以及免疫治疗等,但 5 年总生存率依然不理想,约为 66%^[1-3]。

CXCL8(CXC motif ligand 8)又称白细胞介素 8(IL-8),是 CXC 基因家族中的重要一员,于 20 世纪 80 年代末被 Peveri 等发现^[4]。CXCL8 基因位于染色体 4q13~q21 上,最初是由 99 个氨基酸构成的蛋白质,后经过裂解形成活性 CXCL8 亚型,在非免疫细胞中是由 77 个氨基酸组成的肽,而在单核细胞和巨噬细胞中是由 72 个氨基酸组成的肽类^[5]。CXCL8 作为一种重要的多功能细胞因子,以自分泌或旁分泌方式调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,其作用的发挥依赖于与细胞表面 G 蛋白偶联受体的结合。大量研究表明,CXCL8 需与其同源受体 CXC 趋化因子受体 1(CXCR1)和 CXC 趋化因子受体 2(CXCR2)结合而具有生物学效应,CXCL8 可以上调 CXCR1 和 CXCR2 的表达,在肿瘤发生、发展、免疫抑制、血管生成和转移中发挥重要作用,例如肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、胃癌、乳腺癌、前列腺癌等^[1,5-10]。近年来大量研究表明,CXCL8 在 HNSCC 发生、发展中发挥重要作用,同时可以将 CXCL8-CXCR1/2 作为 HNSCC 早期诊断、预后评估以及治疗靶点的潜在生物学标志物。

一、CXCL8 在 HNSCC 发生、发展中的作用

1. CXCL8-CXCR1/2 轴促进肿瘤干细胞增殖:肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)由于其具有自我更新和分化潜能,可以启动和维持癌症的生长和进展。CSCs 在许多癌症中的重要性已经得到证实^[15]。CXCL8 可以激活肿瘤和基质细胞中的 Stat3(signal transducer and activator of transcription 3)/NF- κ B(nuclear factor- κ B)和 MAPK(mitogen-activated protein kinases)通路,这些通路的激活进一步刺激 CXCL8 的产生,进而驱动 CSCs 自我更新,从而导致肿瘤的生长、转移及顺铂耐药^[15,16]。

2. CXCL8 调节上皮-间充质转化:上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)是肿瘤进展和转移的重要因素,并且与化疗耐药有关。Xu 等^[17]研究发现,CXCL8 可通过自分泌维持 EMT,具体途径是其与 HNSCC 细胞表面的 CXCR1/2 结合,然后磷酸化 PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)以激活 STAT3(signal transducer and activator of transcription 3),p-STAT3 进入细胞核可增强 snail(锌指转录因子)的表达,导致 EMT 相关蛋白的表达,从而促进细胞增殖、迁移和侵袭,这造成了 HNSCC 患者预后不佳。在此过程中,CXCL8、PTEN 以及 snail 形成了一个正反馈环路,CXCL8 磷酸化 PTEN 以激活 snail,然后使 PTEN 失活,而 snail 的异位表达又增加了 CXCL8 的分泌,这进一步刺激了 PTEN 的失活及 snail 的表达。另外有研究表明,T-box 转录因子 Brachyury 在多种肿瘤中呈高表达,并被证实在肿瘤细胞中可以诱导 EMT^[18]。Fernando 等^[19]研究发现,肿瘤细胞中 Brachyury 和 CXCL8 表达之间呈正相关,Brachyury 的上调促进了 CXCL8 及其受体的表达,从而诱导间充质纤维连接

基金项目:吉林省财政厅科技项目(jcsz2020304-8,jcsz2020304-26)

作者单位:130021 长春,吉林大学口腔医院、吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室

通信作者:韩冰,主任医师,博士生导师,电子信箱:hbing@jlu.edu.cn

蛋白的表达(间充质表型的典型标志物)并增强肿瘤侵袭性。

3. CXCL8 调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME):持续感染或慢性炎症对肿瘤的发生和发展有重要影响, CXCL8 通过参与炎症反应来调节肿瘤微环境^[5,9]。Chan 等^[10]研究表明, CXCL8 - CXCR1/2 通过介导下游信号蛋白 NOD1/RIP 来促进 HNSCC 的增殖, NOD1(nucleotide - binding oligomerization domain 1)通过刺激涉及衔接分子 RIP2(receptor - interacting protein kinase2)的细胞信号通路诱导炎症,这一过程反过来诱导 NF - κ B 以及 p38 和 JUN 氨基末端激酶(JNK)MAP 激酶,在致病因子刺激时, CXCL8 水平升高,激活 NOD 信号通路,促使肿瘤微环境的形成,从而促进 HNSCC 的发展;Pu 等^[20]研究发现, CD10 阳性口腔癌细胞通过 ERK 的磷酸化分泌 CXCL8,而 CXCL8 进一步促进 p - ERK 磷酸化,这种相互促进创造了一个微环境促进肿瘤细胞迁移、侵袭和耐药。另外有研究表明,肿瘤细胞分泌的 CXCL8 可以增加 MDSCs(myeloid - derived suppressor cells)及中性粒细胞的浸润,而 MDSCs 又可以通过抑制 T 细胞来抑制抗肿瘤免疫反应,这可以使 TME 进入免疫抑制状态,为肿瘤的发生、发展创造有利条件^[21]。CXCL8 还可以作为下游信号分子调节肿瘤的生长与转移,血管黏附蛋白 - 1(vascular adhesion protein - 1, VAP - 1)在炎症过程中发挥重要作用, VAP - 1 催化伯胺发生氧化脱氨反应生成铵和过氧化氢(H_2O_2)^[22]。而 H_2O_2 作为活性氧(re - active oxygen species, ROS)可以扩散穿过细胞膜调节下游信号分子。研究表明, OSCC 组织微环境中含有丰富的 ROS^[23]。Xu 等^[24]研究认为, VAP - 1 可能通过促进 OSCC 中 ROS 的产生来激活 NF - κ B/IL - 8 信号转导;并且发现 VAP - 1 抑制剂可以消除 VAP - 1 对肿瘤生长和转移的促进作用,还可以降低 NF - κ B 和 CXCL8 的表达,这表明 VAP - 1 的下调可以通过失活 NF - κ B/CXCL8 信号通路和减少肿瘤微环境中中性粒细胞的浸润来抑制 OSCC 的生长和转移。

4. CXCL8 促进血管形成:血管的生成是促进肿瘤生长和转移的基础^[5]。CXCL8 属于促血管生成趋化因子,通过旁分泌途径与内皮细胞膜受体结合,而后通过 p38 MAPK - NF - κ B 通路刺激内皮细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)2 和 MMP9,这些 MMP 可通过分解细胞外基质促进血管的生成,从而促进肿瘤的生长及转移^[4,25]。另外,

CXCL8 可以将大量基质细胞招募到肿瘤微环境中,为血管生成、肿瘤生长和转移创造条件^[7,8,26]。

二、CXCL8 在 HNSCC 早期诊断中的作用

HNSCC 患者的肿瘤进展与预后密切相关,因此,早期诊断对于提高 HNSCC 患者的生存率非常重要。口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是一种常见的头颈部鳞状细胞癌, Cheng 等^[11]研究发现, OSCC 患者唾液中 CXCL8 浓度高于对照组,提示 CXCL8 是 HNSCC 患者体液的潜在生物学标志物。Arellano - Garcia 等^[12]采用 xMAP(Luminex Multi - Analyte Profiling)技术对 20 例 OSCC 患者的唾液中的 CXCL8 表达水平进行检测,肿瘤组与对照组比较, CXCL8 表达水平明显高于健康对照组,提示可以利用 xMAP 技术测定唾液中 CXCL8 的表达水平以对 OSCC 进行早期诊断,对于 OSCC 的早期诊断早期治疗具有重要意义,这也表明在 OSCC 患者的诊断和后续随访中,基于唾液的测试可能是一种经济高效的方法。

对于 OSCC 与癌前病变对照组,有研究发现, OSCC 患者唾液中 CXCL8 表达水平明显高于癌前病变组并差异有统计学意义^[13]。另外也有研究发现, OSCC 患者 CXCL8 表达水平明显高于对照组,但差异无统计学意义^[14]。这些相互矛盾的结果可能归因于 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)技术的差异以及样本量少等,因此,需要更大的样本量来确定 CXCL8 在口腔癌前病变中的作用。

三、CXCL8 在 HNSCC 治疗及预后中的作用

1. CXCL8 在 HNSCC 预后中的作用: CXCL8 水平升高表明胃癌患者的临床预后较差,其高表达与乳腺癌患者的转移和肿瘤生长显著相关^[6,7,9]。Li 等^[1]研究发现, CXCL8 高表达的 HNSCC 患者与低总生存期(overall survival, OS)相关。Xu 等招募了 106 例 HNSCC 患者和 111 名健康志愿者,通过实时 PCR(RT - PCR)及 ELISA 检测 HNSCC 和正常口腔黏膜组织,结果显示, HNSCC 患者的 CXCL8 水平显著高于健康对照组;又通过癌症基因组图谱(TCGA)数据集的生存数据发现, CXCL8 水平高的 HNSCC 患者比 CXCL8 含量低的患者预后明显差^[17]。León 等^[27]研究发现, CXCL8 高表达的 HNSCC 患者放疗或放化疗治疗后肿瘤局部复发的风险增高 4.1 倍。此外, CXCL8 的表达水平还与颈淋巴转移、晚期以及侵袭性行为相关^[17]。这表明 CXCL8 可能是 HNSCC 患者的预后标志物及治疗靶点。

2. CXCL8 在 HNSCC 治疗中的作用: 尽管使用 CXCL8 阻断抗体进行了几项临床研究, 但这些研究的成功可能仅限于炎症性皮肤病疾病。目前为止, 针对癌症治疗的 CXCL8 抗体尚未取得显著的临床成功, 而靶向受体 CXCR1/2, 特别是 CXCR2, 可有效阻止肿瘤的生长、转移以及提高其对化疗的敏感度^[4]。相反, 阻断 CXCL8 的表达或分泌效果不理想, 这可能是由于当 CXCL8 被阻断时, CXCR1 或 CXCR2 仍可被其他趋化因子配体激活^[4,28~30]。在乳腺癌的治疗中, Danirixin、Repaixin、Ladarixin 是 CXCR2 的可逆、选择性拮抗剂, 可以通过抑制 CXCL8 可有效抑制肿瘤生长、肺转移并抑制肿瘤干细胞的自我更新, 在一项乳腺癌 I 期临床试验中, Repaixin 联合紫杉醇治疗乳腺癌被证实安全且耐受性良好, 使用 Repaixin 治疗 HNSCC 也取得了同样的效果^[7,17,28]。充分识别 CXCL8 在肿瘤发生中的作用可以为 HNSCC 提供新的治疗方法, CXCL8 可能在 HNSCC 恶性转化中具有意义, 也可用于监测或预测肿瘤发生、发展, 并作为免疫治疗的靶点^[3]。

综上所述, CXCL8 及其受体在 HNSCC 的发生、发展中发挥重要作用, 其可通过促进 CSCs 的增殖、参与炎性反应以及促进血管生成等促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移。此外, CXCL8 在 HNSCC 的早期诊断以及预后中具有重要意义, 并可能成为治疗靶点。然而, 就目前的研究而言, CXCL8 在 HNSCC 中的机制仍有许多尚不明确的地方, 如作为癌前病变检测因子, 在不同的 HNSCC 研究中为何会出现相反的结论; 在应用于治疗时也存在实验样本量不足及临床数据不充分的情况。因此, 还需进一步深入研究 CXCL8 对 HNSCC 的作用及机制, 为其临床应用提供支持。

参考文献

- Li Y, Wu T, Gong S, *et al.* Analysis of the prognosis and therapeutic value of the cxc chemokine family in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 570736
- Ghiani L, Chiocia S. High risk – human papillomavirus in hnscc: Present and future challenges for epigenetic therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3483
- Ralli M, Grasso M, Gilardi A, *et al.* The role of cytokines in head and neck squamous cell carcinoma: a review[J]. *Clin Ter*, 2020, 171(3): e268 – e274
- Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the cxcl8 – cxcr1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1543 – 1588
- Liu Q, Li A, Tian Y, *et al.* The cxcl8 – cxcr1/2 pathways in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 61 – 71
- Lin C, He H, Liu H, *et al.* Tumour – associated macrophages – derived cxcl8 determines immune evasion through autonomous pd – l1 expression in gastric cancer[J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1764 – 1773
- Nie G, Cao X, Mao Y, *et al.* Tumor – associated macrophages – mediated cxcl8 infiltration enhances breast cancer metastasis: suppression by danirixin[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107153
- Wang Y, Liu J, Jiang Q, *et al.* Human adipose – derived mesenchymal stem cell – secreted cxcl1 and cxcl8 facilitate breast tumor growth by promoting angiogenesis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(9): 2060 – 2070
- Mishra A, Suman KH, Nair N, *et al.* An updated review on the role of the cxcl8 – cxcr1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551 – 6561
- Chan LP, Wang LF, Chiang FY, *et al.* Il – 8 promotes hnscc progression on cxcr1/2 – mediated nod1/rip2 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61820 – 61831
- Lisa Cheng YS, Jordan L, Gorugantula LM, *et al.* Salivary interleukin – 6 and – 8 in patients with oral cancer and patients with chronic oral inflammatory diseases[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(7): 956 – 965
- Arellano – Garcia ME, Hu S, Wang J, *et al.* Multiplexed immunobead – based assay for detection of oral cancer protein biomarkers in saliva[J]. *Oral Dis*, 2008, 14(8): 705 – 712
- Barillari G, Melaiu O, Gargari M, *et al.* The multiple roles of cd147 in the development and progression of oral squamous cell carcinoma: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8336
- Punyani SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin – 8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(2): 517 – 524
- Chen L, Fan J, Chen H, *et al.* The il – 8/cxcr1 axis is associated with cancer stem cell – like properties and correlates with clinical prognosis in human pancreatic cancer cases[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5911
- Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Regulation of cancer stem cells by cytokine networks: attacking cancer's inflammatory roots [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6125 – 6129
- Xu Q, Ma H, Chang H, *et al.* The interaction of interleukin – 8 and pten inactivation promotes the malignant progression of head and neck squamous cell carcinoma via the stat3 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 405
- Fernando RI, Litzinger M, Trono P, *et al.* The t – box transcription factor brachyury promotes epithelial – mesenchymal transition in human tumor cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 533 – 544
- Fernando RI, Castillo MD, Litzinger M, *et al.* Il – 8 signaling plays a critical role in the epithelial – mesenchymal transition of human carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5296 – 5306
- Pu Y, Li Q, Wang Y, *et al.* Perk – mediated il8 secretion can enhance the migration, invasion, and cisplatin resistance of cd10 – positive oral cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1283

(下转第 35 页)

- 2 Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and cell biology of the blood – brain barrier [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 6 (35): 591 – 613
- 3 Wei T, Fan W P, Joseph L, *et al.* Emerging blood – brain – barrier – crossing nanotechnology for brain cancer theranostics [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48 (11): 2967 – 3014
- 4 Szebeni J, Fülöp T, Dézsi L, *et al.* Liposomal doxorubicin: the good, the bad and the not – so – ugly [J]. *J Drug Target*, 2016, 24 (9): 765 – 767
- 5 Costas DA, Vasileios A, Guo YT, *et al.* Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound – induced blood – tumor barrier disruption [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (37): E8717 – E8726
- 6 Zabel MD, Mollnow L, Bender H. siRNA therapeutics for protein misfolding diseases of the central nervous system [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2282: 377 – 394
- 7 Justine Habault, Jean – Luc Poyet. Recent advances in cell penetrating peptide – based anticancer therapies [J]. *Molecules*, 2019, 24 (5): 927
- 8 Hei Y, Teng B, Zeng Z, *et al.* Multifunctional immunoliposomes combining catalase and PD – L1 antibodies overcome tumor hypoxia and enhance immunotherapeutic effects against melanoma [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15 (10): 1677 – 1691
- 9 黑玉. RVGP 和 R9 以两种结合方式修饰的脑靶向脂质体对比性研究 [D]. 北京: 北京大学, 2018
- 10 蒋林芮, 曾妮, 苗青山, 等. 荧光共振能量转移聚合物胶束及其作为药物载体的研究进展 [J/OL]. *生物医学工程学杂志*, 2022, 10 (39): 1 – 11
- 11 Scomparin A, Salmaso S, Eldar – Boock A, *et al.* A comparative study of folate receptor – targeted doxorubicin delivery systems: dosing regimens and therapeutic index [J]. *Journal of Control Release*, 2015, 208: 106 – 120
- 12 Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin – Leclair A, *et al.* The SARS – CoV – 2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in – vitro models of the human blood – brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 146 (12): 105131
- 13 孙丹. 以 RVG29R9 为模板的脑靶向穿膜肽修饰脂质体的研究 [D]. 北京: 北京大学, 2016
- 14 李益涛, 曹梦园, 陈明杰, 等. 体外血 – 脑脊液屏障模型的构建及致脑膜炎粪肠球菌对其的影响 [J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48 (7): 2549 – 2558
- 15 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 通心络胶囊抑制 p38 MAPK 磷酸化抑制糖尿病周围神经病变小鼠氧化应激 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31 (5): 26 – 30
- 16 Herland A, van der Meer AD, FitzGerald EA, *et al.* Distinct contributions of astrocytes and pericytes to neuroinflammation identified in a 3D human blood – brain barrier on a chip [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): 150 – 165
- 17 Rahman NA, Rasil AN, Meyding – Lamade U, *et al.* Immortalized endothelial cell lines for in vitro blood – brain barrier models: a systematic review [J]. *Brain Research*, 2016, 1642 (5): 32 – 45
- (收稿日期: 2022 – 09 – 22)
- (修回日期: 2022 – 10 – 12)
- (上接第 23 页)
- 21 David JM, Dominguez C, Hamilton DH, *et al.* The il – 8/il – 8r axis: a double agent in tumor immune resistance [J]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4 (3): 22
- 22 Ochiai Y, Itoh K, Sakurai E, *et al.* Molecular cloning and characterization of rat semicarbazide – sensitive amine oxidase [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28 (3): 413 – 418
- 23 Qin X, Kuang H, Chen L, *et al.* Coexpression of growth differentiation factor 11 and reactive oxygen species in metastatic oral cancer and its role in inducing the epithelial to mesenchymal transition [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017, 123 (6): 697 – 706
- 24 Xu Q, Chen X, Yu T, *et al.* Downregulation of vap – 1 in osec suppresses tumor growth and metastasis via nf – κ b/il – 8 signaling and reduces neutrophil infiltration [J]. *J Oral Pathol Med*, 2022, 51 (4): 332 – 341
- 25 Chan LP, Liu C, Chiang FY, *et al.* Il – 8 promotes inflammatory mediators and stimulates activation of p38 mapk/erk – nf – κ b pathway and reduction of jnk in hnsc [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (34): 56375 – 56388
- 26 Pausch TM, Aue E, Wirsik NM, *et al.* Metastasis – associated fibroblasts promote angiogenesis in metastasized pancreatic cancer via the cxcl8 and the ccl2 axes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 5420
- 27 León X, García J, Farré N, *et al.* Predictive capacity of il – 8 expression in head and neck squamous carcinoma patients treated with radiotherapy or chemoradiotherapy [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 2020, S0001 – 6519 (20): 30146 – 30141
- 28 Alfaro C, Sanmamed MF, Rodríguez – Ruiz ME, *et al.* Interleukin – 8 in cancer pathogenesis, treatment and follow – up [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 24 – 31
- 29 Stadtmann A, Zarbock A. Cxcr2: from bench to bedside [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 263
- 30 Sharma B, Nawandar DM, Nannuru KC, *et al.* Targeting cxcr2 enhances chemotherapeutic response, inhibits mammary tumor growth, angiogenesis, and lung metastasis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (5): 799 – 808
- (收稿日期: 2022 – 11 – 15)
- (修回日期: 2022 – 12 – 07)