趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在胶质瘤中的研究进展

李宣朋[1] 李 玉[2△] 丁 鹏[2]

(1 昆明医学院；2 昆明医学院第一附属医院神经外科 云南 昆明 650000)

摘要：CXCL12 是趋化因子家族成员之一，是能够特异性结合其受体 CXCR4 发挥趋化性作用的细胞因子。最初，CXCL12 及 CXCR4 被发现于炎症细胞，参与机体炎症、免疫等病理反应。接下来的几年中发现，它在机体发育、成熟过程中也有重要作用。如今，大量研究表明它与肿瘤的生长、侵袭及转移密切相关。据报道，在乳腺癌、肺癌、卵巢癌等二十余种肿瘤组织中发现 CXCL12 及 CXCR4 的表达，其中也包括中枢系统肿瘤 - 胶质瘤。CXCL12/CXCR4 参与胶质瘤生长过程的多个步骤，包括肿瘤增殖、侵袭、转移等。有实验指出，转移灶的 CXCR4 表达水平较原发灶高，CXCR4 有可能成为抑制胶质瘤生长、转移的重要靶目标。

关键词：趋化因子；CXCL12；CXCR4；胶质瘤

中图分类号：R739.41 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2011)06-1184-03

Progress of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in glioma

LI Xuan-peng[1], LI Yu[2△], DING Peng[2]

(1 Kun Ming Medical college; 2 Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650000, China)

ABSTRACT: CXCL12 is a member of the chemokine family, is a cytokine can specifically bind to its receptor CXCR4 play a role in chemotaxis.Initially, CXCL12 and CXCR4 wal found in leucocyte, involved in inflammatory or immune responses. The next few years, they were found to play a important role in organism development and maturation.Now,numerous studies found that they were closely related with tumor growth, invasion and metastasis. It is reported that, they express in nearly 20 kinds of tumors such as breast caner, lung cancer, ovarian cancer, and CXCR4 is the most widely expressed cytokine receptor in the tumor. The glioma express CXCL12 and CXCR4 too, they participate in the process of tumor growth, including the proliferation, invasion and metastasis. Some experiments show that CXCR4 expressed in metastasis is higher than primary, it islikely to be a major target inhibting the glioma growth and metastasis.

Key words: Chemokine;CXCL12;CXCR4;glioma

Chinese Library Classification: R739.41 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)06-1184-03

前言

胶质瘤是中枢系统最常见的恶性肿瘤，虽然在诊断与治疗技术上取得了很大的进步，但其生存率仍旧很低。据统计，胶质瘤的平均生存率不超过 1 年，且只有 2%的病人可以存活 3 年以上[1]。胶质瘤向周围组织侵袭并播散大量的卫星病灶，这些肿瘤组织可以躲避外科手术的切除和化学药物对它的作用，从而导致其治疗后复发及病人的死亡。随着分子病理学的发展，对胶质瘤表面受体、趋化因子及生长因子等有了深入的了解。趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 (CXC-receptor4) 是调控胶质瘤增殖，促进血管化，参与肿瘤侵袭、转移等过程中一个重要的生物学轴。因此，本文就趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在胶质瘤中近年的研究进展做一综述。

1 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4

趋化因子 (chemokine) 是具有化学趋化性的细胞因子大家族，为分泌型小分子多肽，相对分子质量为 7×10^3--12×10^3。其分子结构中一般含有 4 个保守的半胱氨酸(Cys),根据靠近分子氨基端的前 2 个 Cys 之间是否插入其他氨基酸，将其分为 4 大类：CXC、CC、C、CX3C。趋化因子 CXCL12，以往称基质细胞衍生因子 -1 (stromal cell-derived factor-1) 或前 B 细胞刺激因子，属于 CXC 亚家族，又分为 α、β、ε、γ、δ 及 φ 6 种亚型。其基因位于 10 号染色体长臂，而其他趋化因子位于 4、17 号染色体。CXCL12 可由肺、肝、淋巴结、脑等多种器官的基质细胞持续分泌。CXCL12 的受体为 CXCR4 (CXC Chemokine Receptor4),它是高度保守的七次跨膜 G 蛋白偶联受体。CXCR4 在人多种组织细胞中均有表达，如神经元、神经胶质细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞等[2]。CXCL12 与 CXCR4 的 N 端结合引发 CXCR4 的二聚作用，并与 CXCR4 第二胞外环相互作用启动下游信号通路。

2 CXCL12/CXCR4 的信号转导

CXCR4 被活化具有配体依赖性，通过其阻滞剂 AMD3100 可以证明这个观点[3]。CXCL12/CXCR4 可激活多个信号传导途径，引起靶细胞支架重构，牢固黏附于内皮细胞引起定向迁移。

作者简介：李宣朋(1982-)，男，硕士研究生，医师，主要研究方向：胶质瘤的侵袭与机制，电话：15877931046，
E-mail：lixuanpeng2006@163.com
△通讯作者：李玉，电话：0871-5324888-2427，
E-mail：lixuanpeng2006@163.com

(收稿日期：2010-10-20 接受日期：2010-11-16)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

基于目前对多种肿瘤的研究，主要发现了以下信号通路。

通路一：Janus kinase 信号系统（Janus kinase signal system/JAK signal）。CXCL12 通过 CXCR4 激活 JAK，使 CXCR4 的酪氨酸发生磷酸化，磷酸化的 CXCR4 与 G 蛋白偶联受体结合激活转录因子 STAT 家族，增加钙离子内流，影响细胞的运动能力，进而促进肿瘤侵袭、转移[4]。通路二：磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 路径（phosphtidilinositol-3-kinase/protein kinase B pathway,PI3K/PKB pathway）。CXCR4 接受 CXCL12 信号刺激后，激活 PI3K，形成 3,4,5,- 三磷酸磷脂酰肌醇，并激活 PKB[5]。活化的 PKB 磷酸化多种细胞内靶因子，抑制肿瘤细胞凋亡，延长肿瘤的存活时间，促进细胞增殖并向分泌 CXCL12 的部位迁移[6]。通路三：分裂素活化蛋白激酶路径（mitogenactivated protein kinase pathway,MAP kinase pathway）。与 CXCL12 结合的 CXCR4 激活 MAP 的上游催化剂 --- 成骨细胞蛋白激酶，从而激活 P42/44MAP 激酶（extracellular signal-regulated kinases 1 and 2,Erk1/2），使包括 Erk-1 在内的一系列转录因子磷酸化，使促进增殖和肿瘤存活的基因表达增加[7]。在 CXCL12/CXCR4 通路中有很多影响因素，如血管内皮生长因子（VEGF）、一氧化氮(NO)等可以促进 CXCR4 的表达[8-9]，CXCL12 诱导肿瘤产生纤溶酶原激活物抑制剂 -1（plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1）可以抑制纤溶酶原激活物（PA）促进肿瘤增殖、血管发生的作用[10]。缺氧条件下诱发缺氧诱导因子 -1（hypoxia inducible factor1,HIT1）可以引起 CXCR4 高表达促进肿瘤迁移[11]。可见，CXCL12/CXCR4 的作用途径被很多因素调控，影响肿瘤的发生、发展。

3 CXCL12/CXCR4 在正常中枢系统

在中枢系统，CXCL12 及其受体 CXCR4 广泛存在于脑组织中。它们对中枢的成熟及内环境的稳态有重要作用。大脑皮层功能的发挥，需要由氨酸能投射神经元（glutamatergic projection neurons）及 γ - 氨基丁酸能的中间神经元（GABAergic interneurons）组成的神经电回路的协调。这些神经元向脑皮层的迁移就是有 CXCL12/CXCR4 所趋化[12]，可见这两者的缺失将直接导致脑皮层功能障碍。CXCL12 还可以维持发育期脑组织中的运动神经元的存活及轴突的定向生长[13]。另外，CXCL12 及 CXCR4 的缺乏，会引起皮层中间神经元向大脑表面迁移能力的丧失，使视神经节细胞存活率降低，引起小脑颗粒前体细胞的异位和增殖障碍，导致小脑发育异常。在脑组织缺血受损时，受损的脑组织经 NO 处理后可分泌大量的 CXCL12，趋化室下区表达 CXCR4 的成神经细胞向受损区迁移并修复该区域[14]。CXCL12/CXCR4 通过调节细胞迁移、生长、辅助神经元归巢等途径在中枢系统的发育、修复中发挥重要作用。

4 CXCL12/CXCR4 在胶质瘤中的作用

CXCL12 及其受体 CXCR4 除了熟知的介导机体的炎症及免疫反应，激活、趋化炎症细胞到病灶部位的作用以外，近年来 CXCL12 及 CXCR4 在肿瘤中的作用逐渐被人们重视。它们对肿瘤的增殖、侵袭有着重要影响。尤其是在中枢系统的恶性肿瘤中的作用更成为最近的研究热点，多项研究指出 CXCL12/CXCR4 在胶质瘤中表达并促进其生长及发展。

4.1 CXCL12/CXCR4 在胶质瘤生长和增殖中的作用

胶质瘤及其周围组织通过分泌的趋化因子 CXCL12 可以吸引白细胞、间质细胞及血管内皮细胞到肿瘤组织，影响肿瘤的生物学行为。其中白细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。这些炎症细胞不仅参加了肿瘤微环境的炎症、肿瘤免疫反应，还与肿瘤的增殖有关。它们能产生生长因子刺激肿瘤的生长，产生血管形成因子刺激周围组织血管化，从而促进肿瘤组织生长。胶质瘤的异常增殖需要大量新生血管的形成。已有实验表明，高级别胶质瘤表达的 CXCL12 较低级别胶质瘤及正常脑组织高，大量的 CXCL12 可以作为表达 CXCR4 的血管内皮细胞的趋化物，诱导血管内皮迁移而促进肿瘤组织的血管形成[15]。并且，CXCL12 与 CXCR4 结合后还可通过 PI3K/Akt 途径促进内皮细胞释放 VEGF，而 VEGF 又可以上调 CXCR4 在内皮细胞的表达，这两个正性作用互相促进，更加有利于胶质瘤的血管生成。肿瘤细胞的异常增殖是其恶性程度的直接体现。有学者通过实验指出，CXCL12 还可以直接作用于胶质瘤细胞使其增值，胶质瘤细胞的 DNA 合成也明显增加。这种效应具有浓度依赖性，高浓度的因子促进肿瘤细胞的增殖，低浓度则趋化细胞迁移作用占优势[16]。有文献报道，CXCR4 从分子和蛋白水平在恶性胶质瘤中的表达是良性的 25-89 倍。可见，CXCL12 以及 CXCR4 在胶质瘤生长、增殖中的重要作用。

4.2 CXCL12/CXCR4 在胶质瘤侵袭和转移中的作用

肿瘤侵袭、播散由多个个复杂的、高度协调的、非随机的步骤组成。趋化因子作为具有高趋化性的小肽配体，最初被研究于对免疫细胞的迁移作用，但它介导肿瘤细胞的侵袭、器官特异性转移的作用已经逐渐引起重视。CXCL12 可通过鸟苷三磷酸酶激活细胞膜型基质金属蛋白酶（MMPs）促进胶质瘤细胞的侵袭。MMPs 几乎能降解细胞外基质（ECM）中的各种蛋白成分，破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障，在肿瘤侵袭转移中起关键性作用，被认为是该过程中主要的蛋白水解酶。CXCL12 作用后使细胞内骨架蛋白 f-acrin 束数量和厚度增加、PI-3K 激活、钙流量增加和伪足形成，穿过内皮细胞、单层纤维母细胞而发生侵袭生长。Muller[17]等首次报道了 CXCR4 在乳腺癌原发灶、转移灶表达升高，而乳腺癌常见转移灶肺、淋巴结等含较高水平的 CXCL12。他们推测癌组织被 CXCL12 趋化而发生侵袭及远处转移。已有多项研究指出恶性胶质瘤及其周围组织高分泌趋化因子 CXCL12，通过自分泌或旁分泌的形式趋化肿瘤细胞迁移。Yang[18]等利用 RT-PCR 技术检测恶性程度不同的三种胶质瘤细胞系中 CXCL12 的表达，提出 CXC12 的表达与胶质瘤的恶性程度有关，并与胶质瘤的生物学行为有关。他们应用免疫组化法统计得出 CXCR4 的表达与胶质瘤的恶性程度呈正相关，恶性程度高的组织中肿瘤细胞 CXCR4 表达增强[19]。推测由于瘤细胞高表达 CXCR4，因此受到周围脑组织中胶质瘤细胞释放 CXCL12 的刺激而发生迁移。Xin hong [8] 等利用 VEGF 刺激胶质瘤细胞 CXCL12 及 CXCR4 高表达，通过 Tanswell 细胞迁移实验发现它们的高表达明显增加了向下室迁移的细胞数量。他们进一步利用 CXCR4 阻滞剂 AMD3100 证实抑制 CXCR4 胶质瘤的侵袭能力明显受损。由此看出，趋化因子 CXCL12 作为胶质瘤细胞迁移的趋化物，CXCR4 作为介导

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胶质瘤迁移的受体，他们都与胶质瘤侵袭有密切关系。

5 结语

在胶质瘤中趋化因子发挥多种作用，包括控制白细胞浸润至肿瘤、调节肿瘤相关的血管生成、激活宿主对肿瘤的特异性免疫应答、以自、旁分泌方式刺激肿瘤增殖、调节肿瘤细胞运动等。CXCL12 及受体 CXCR4 作为一种与胶质瘤生长、发展密切相关的细胞因子，可作为一种新的胶质瘤标记物及治疗靶点，为胶质瘤分级诊断及治疗方面提供了广阔的前景。但对于趋化因子和受体的研究还处于起步阶段，对它具体的作用机制、调控因素等方面还不是十分清楚。随着分子生物学、分子免疫学等相关学科的发展，通过基础、临床的深入研究，会进一步加深对它的了解。

参 考 文 献(References)

[1] Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, at el. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study[J]. Ann Neurol, 1999,46(2):183-8

[2] Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer[J]. Cancer Lett, 2006,238(1):30-41

[3] Hanjun TU, Zhangming Zhou, Qingle Liang, et al. CXCR4 and SDF-1 production are stimulated by hepatocyte growth factor and promote glilma cell invasion[J]. Onkologie, 2009,32(6):331-336

[4] Antonio J. Vila-Coro, JosÉ Miguel RodrÍguez-Erade, Ana MartÍn De Ana,et al. The chemokine SDF-1α triggers CXCR4 receptor dimerization and activates the JAK/STAT pathway [J]. FASEB Journal, 1999,13:1699-1710

[5] Tilton B, Ho L, Oberlin E, et al. Signal transduction by CXC chemokine receptor 4.Stromal cell-derived factor 1 stimulates prolonged protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase 2 activation in T lymphocytes[J]. Exp Med, 2000,192(3):313-324

[6] Fresno Vara JA, Casado E, de Castro H, et al. PI3K/Akt signaling pathway and cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2004,30(2):193-204

[7] Peng SB, Peek V, Zhai Y, et al. Akt activation,but not extracellular signal-regulated kinase activation,is required for SDF-1 alpha/CXCR4-mediated of epitheloid carcinoma cells [J]. Mol Cancer Res, 2005,3(4):227-236

[8] Xin Hong, Feng Jiang, Steven N. Kalkanis, at al. SDF-1 and CXCR4 are up-regulated by VEGF and contribute to glioma cell invasion[J]. Cancer Letters, 2006,236(1):39-45

[9] Xu Cui, Jieli Chen, Alex Zacharek, et al. Nitric Oxide Donor Upregulation of SDF1/CXCR4 and Ang1/Tie2 Promotes Neuroblast Cell Migration After Stroke[J]. Neurosci Res, 2009 January,87(1): 86-95

[10] Jaoe-Wook Oh, Mitchell Olman, Etty Nadia Benveniste. CXCL12-Mediated induction plasminogen activator inhibitor-1 expression in human CXCR4 positive astroglioma cells[J]. Biol. Pharm.Bull, 2009,32(4):573-577

[11] David Zagzag, Mine Esencay, Olga Mendez, et al. Hypoxia- and Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Stromal Cell-Derived Factor-1α /CXCR4 Expression in Glioblastomas[J]. Pathol, 2008,173(2):545-560

[12] Guillermina Ló pez-Bendito, Juan Antonio Sá nchez-Alcañiz, Ramó n Pla, et al. Chemokine Signaling Controls Intracortical Migration and Final Distribution of GABAergic Interneurons[J]. Neuroscience, 2008,28(7):1613-1624

[13] Jason C. Dugas,Wim Mandemakers, Madolyn Rogers, et al. A Novel Purification Method for CNS Projection Neurons Leads to the Identification of Brain Vascular Cells As a Source of Trophic Support for Corticospinal Motor Neurons[J]. Neurosci, 2008,28(33) 94-8305

[14] Xu Cui, Jieli Chen, Alex Zacharek, Nitric, et al. Nitric Oxide Donor Upregulation of SDF1/CXCR4 and Ang1/Tie2 Promotes Neuroblast Cell Migration After Stroke-----SDF1/CXCR4 [J]. Neurosci Res, 2009,87(1):86-95

[15] 路伟，付玲娣，杨钧，等.趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在人脑星型细胞瘤中的表达及意义 [J]. 脑与神经疾病杂志 ,2010,18(3):205-208
Lu Wei, Fu Ling-di, Yang Jun, et al. Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in human astrocytomas and its clinical significance[J]. Brain and Nervous Diseases, 2010,18(3):205-208(In Chinese)

[16] Adriana Bajetto, Federica Barbieri, Alessandra Dorcaratto, et al. Expression of CXC chemokine receptors 1-5 and their ligands in human glioma tissues: Role of CXCR4 and SDF1 in glioma cell proliferation and migration[J]. Neurochemistry International, 2006,49(5):423-432

[17] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancermetasis[J]. Nature, 2001,410(3):50-56

[18] Yang SX, Chen JH, Jiang XF, et al. Activation of chemokine receptor CXCR4 in malignant glioma cells promotes the production of vascular endothelial growth factor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005,335(2):523-528

[19] 杨世昕，卞修武，蒋雪峰，等.脑胶质瘤趋化因子受体 CXCR4 表达的临床意义[J].中国微侵袭神经外科杂志,2005,10(8):360-362
Yang Shixin, Bian Xiuwu, Jiang Xuefeng, et al. Clinical significance of expression of chemokine receptor CXCR4 in human glioma [J]. CMINS, 2005,10(8):360-362(In Chinese)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net