

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.044

趋化因子 SD-1 及其受体 CXCR4 在卵巢癌中的研究进展 *

薛宝瑶 谢婷婷 姜霞 徐小博 于月成[△]

(第四军医大学附属西京医院妇产科 陕西 西安 710032)

摘要: 基质细胞衍生因子-1 (Stromal cell derived factor-1, SDF-1) 是 CXC 趋化因子家族的重要成员, 系统命名为 CXCL12, 能与它的唯一受体 CXC 趋化因子受体-4 (CXC chemokine receptor-4, CXCR4) 形成 CXCL12-CXCR4 生物学轴, CXCL12-CXCR4 生物学轴在肿瘤生长、侵袭、转移过程中发生重要作用。到目前为止, 已发现 CXCL12-CXCR4 在卵巢癌、胰腺癌、肝癌等多种肿瘤组织中表达。然而, 国内目前还没有关于 CXCL12-CXCR4 与卵巢癌关系的相关综述, 本文将从趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4, CXCL12/CXCR4 轴与卵巢癌细胞系实验研究, CXCL12-CXCR4 轴与卵巢癌的临床研究, CXCL12/CXCR4 与卵巢癌预后, CXCL12/CXCR4 与卵巢癌治疗展望等五个方面对 CXCL12-CXCR4 生物学轴与卵巢癌的关系, 及其在卵巢癌治疗中的应用展开综述。

关键词: CXCL12; CXCR4; 卵巢癌

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)31-6168-03

Progress of Chemokine SD-1 and Its Receptor CXCR4 in Ovarian Cancer*

XUE Bao-yao, XIE Ting-ting, JIANG Xia, XU Xiao-bo, YU Yue-cheng[△]

(Department of Obstetrics and Gynaecology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: SDF-1 (Stromal cell derived factor-1), system named as CXCL12, is an important member of CXC chemokine family, which could form CXCL12-CXCR4 biological axis with its only receptor CXCR4 (CXC chemokine receptor 4). CXCL12-CXCR4 biological axis played an important role in tumor growth, invasion and metastasis. So far, it was found that CXCL12-CXCR4 was expressed in various tumor tissues, such as ovarian cancer, pancreatic cancer, and liver cancer. However, there is no domestic reviews on the relationship between CXCL12-CXCR4 and ovarian cancer. In this article, the relationship of CXCL12-CXCR4 biological axis and ovarian cancer, and its application in the treatment of ovarian cancer were reviewed from the following five aspects: CXCL12 and CXCR4; the role of CXCL12/CXCR4 axis in the experimental study of ovarian cancer cell lines; CXCL12/CXCR4 axis and clinical research on ovarian cancer; role of CXCL12/CXCR4 in ovarian cancer prognosis; and role of CXCL12/CXCR4 in ovarian cancer treatment.

Key words: CXCL12; CXCR4; Ovarian cancer

Chinese Library Classification (CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6168-03

前言

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 尽管在手术方法和化疗方面取得了一定的进展, 但是由于卵巢癌复发和抗药性的产生, 使得卵巢癌的生存率仍然很低^[1]。其中治疗失败和死亡的主要原因是转移。基质细胞衍生因子-1 (Stromal cell derived factor-1, SDF-1), 是 CXC 趋化因子家族的重要成员, 系统命名为 CXCL12, 及其唯一受体 CXC 趋化因子受体-4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 在肿瘤生长、侵袭、转移过程中发生重要作用。目前已发现 CXCL12-CXCR4 在卵巢癌、胰腺癌、肝癌、等多种肿瘤组织中表达^[2-5]。已有大量报道证实 CXCL12 及 CXCR4 在卵巢癌患者的活体及腹水标本中大量表达^[2], 并且 CXCL12 及 CXCR4 生物学轴在卵巢癌的研究中取得了一定进展。然而, 目前国内还没有 CXCL12 及 CXCR4 与卵巢癌研究方面的综述, 本文将对 CXCL12-CXCR4 生物学轴与卵巢癌的关系, 及其在卵巢癌治疗中的应用展开综述。

1 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4

CXCL12, CXC 趋化因子家族成员, 由 68 个氨基酸残基组成 (8 kDa), 在骨髓、皮肤、心脏、肝和大脑内皮等组织中持续表达。CXCR4 是目前已知的 SDF-1 唯一受体, 全长 352 个氨基酸高度保守, 其结构主要由 7 个疏水的跨膜区、细胞外的氨基 (N) 端、胞质中的羧基 (C) 端及细胞内、外的 3 个环组成的 G 蛋白偶联的细胞趋化蛋白受体^[3,4]。当 CXCL12 与 CXCR4 结合后, 可形成机体内一个重要的反应轴, 在免疫系统、循环系统及中枢神经系统中参与炎症细胞的浸润、淋巴细胞移行和细胞归巢及免疫系统、循环系统及中枢神经系统的发育中起着至关重要的作用。因发现其可作为 HIV 感染白细胞的协同受体而倍受关注, 是近年来科学研究的热点之一。在胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌等研究中发现 CXCL12/CXCR4 生物学轴在肿瘤细胞增长、迁移、侵袭过程中具有重要作用。自 Scotton 等 2011 年首次发现 CXCL12 可能在卵巢癌发生过程中起作用以来, 目前已

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (30872740)

作者简介: 薛宝瑶 (1988-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: xuebaoyao@163.com

[△] 通讯作者: 于月成, 男, 副教授, 电话: 029-81927099, E-mail: yuechengyuxian@163.com

(收稿日期: 2013-12-06 接受日期: 2013-12-27)

经发现趋化因子及其受体在多种卵巢癌细胞系及卵巢癌腹水中表达。

2 CXCL12/CXCR4 轴与卵巢癌细胞系实验研究

研究证实 CXCL12/CXCR4 在多种卵巢癌细胞系中有表达^[5]。在国内,林晓琰等^[6]以卵巢癌细胞系 SW626 为材料,研究 CXCR4 受体在卵巢癌细胞中的表达及 SDF-1/CXCR4 系统与卵巢癌细胞恶性表现的关系中发现,SDF-1 与 CXCR4 相互作用可能在卵巢癌细胞增殖及迁移中发挥着重要作用。许静等^[7]以卵巢癌细胞株 SKOV3 为研究材料,SDF-1 对卵巢癌细胞的侵袭和增殖有直接促进作用。郭清等^[8]为了研究 CXCL12/CXCR4 生物轴与卵巢癌的关系,以 SKOV3 为材料,使 CXCR4 过表达,结果证实 CXCL12/CXCR4 生物轴可以促进卵巢癌细胞的生长,是卵巢癌增殖、转移的重要原因,梁江红等^[9]在对人卵巢浆液性囊腺癌高低转移细胞株 HO-8910PM 及 HO-891 的研究中也发现 CXCL12 及 CXCR4 在卵巢癌的增殖、侵袭及转移中具有重要作用。于月成等^[10]以卵巢癌细胞系 SKOV3 为材料,在研究 CXCL12/CXCR4 调控卵巢癌细胞迁移至腹腔的过程中发现,CXCL12 与 CXCR4 相互作用可以增强卵巢癌侵袭能力。

已有充分的证据证明卵巢癌的发生是由一个复杂的趋化因子网络在起作用。Porcile 等^[11]以三个人卵巢细胞系卵巢癌细胞系(OC 314, OC 315, OC 316)为材料,发现卵巢癌细胞的增殖呈现出 CXCL12 剂量依赖效应,并且初步证实卵巢癌细胞的增殖是 SDF-1/CXCR4 与 EGFR 细胞内通路交互作用的过程。Shen 等^[12]以高转移的卵巢癌细胞系 SKOV3 为材料,通过激活 ERK-1/2 信号通路,研究 CXCL12/CXCR4 在卵巢癌细胞转移中的作用,结果发现 CXCL12/CXCR4 通过增强细胞的粘附能力及增强 MMP-2、MMP-9 与 ERK1/2 信号通路活性,在卵巢癌细胞的迁移过程中起到至关重要的作用。

3 CXCL12-CXCR4 轴与卵巢癌的临床研究

主改侠等^[13]应用免疫组织化学法对正常卵巢上皮组织(10 例)、卵巢良性肿瘤(21 例)、交界性卵巢肿瘤(19 例)、卵巢癌原发灶(30 例)和相应盆腔腹膜转移灶组织(11 例)中 SDF-1 和 CXCR4 蛋白表达情况进行研究发现交界性卵巢肿瘤、卵巢癌原发灶及转移灶表达较高水平的 SDF-1 与 CXCR4,初步证明 SDF-1/CXCR4 可能参与了卵巢恶性肿瘤的发生、侵袭与转移。李芳等^[14]在对上皮性卵巢癌患者的病理组织研究中,证实 CXCL12/CXCR4 受体配体系统可通过诱导癌细胞的迁移,在上皮性卵巢癌的转移过程中起重要作用。

Guo 等^[15]用过病例对 22 例正常卵巢组织及 92 例卵巢癌组织进行研究发现卵巢癌病人病变组织 CXCL12/CXCR4 及 CXCL16/CXCR6 显著高于正常对照卵巢癌组织,CXCL12 和 CXCL16 的表达量与它们的受体 CXCR4 和 CXCR6 表达量呈正相关($r=0.300, P<0.05$; $r=0.395, P<0.05$),CXCL12 表达与腹水发生 ($x^2=4.76, P<0.05$),CXCR4 表达与淋巴结转移呈正相关 ($x^2=4.37, P<0.05$)。

4 CXCL12/CXCR4 与卵巢癌预后

经大量研究证明 CXCL12/CXCR4 在人卵巢癌组织中过表达后,部分学者对卵巢癌患者 CXCL12/CXCR4 的表达与生存

率的关系进行了研究。Popple 等^[16]通过对 360 例卵巢癌病人病理组织及通过 Kaplan Meier 分析发现,CXCL12 高表达病人生存率显著低于 CXCL12 低表达病人($P=0.026$),CXCL12 高表达病人平均生存时间为 75.9 个月,CXCL12 正常表达组为 24.2 个月,说明趋化因子 CXCL12 可以作为一个独立的预测卵巢癌的存活率的指标。同样,Guo 等^[15]在对卵巢癌患者病变组织中发现 CXCR4 表达发现与术后生存率(Kaplan Meier 分析)呈负相关($x^2=4.67, P<0.05$)。

然而,Pils 等^[17]采用免疫组化方法研究卵巢癌病人病理组织中,CXCL12/CXCR4 丰度与生存率的关系的研究中,发现 CXCL12/CXCR4 对卵巢癌生存率并无明显的影响。可见要将 CXCL12 或 CXCR4 独立的预测卵巢癌的存活率的指标目前尚不成熟,还需要进一步的研究证实。

5 CXCL12-CXCR4 与卵巢癌治疗展望

转移性卵巢癌患者预后极差,因此需要新的策略来确定和开发新的分子治疗靶点。转移性卵巢癌细胞中 CXCL12-CXCR4 呈上升趋势,并且 CXCL12-CXCR4 信号具有促进卵巢癌细胞增殖和扩散的作用,有针对性地抑制这一途径将限制肿瘤的进展。CXCL12-CXCR4 在卵巢癌未来治疗中的方向主要集中在对 CXCR4 拮抗剂的研究,其中以 AMD3100 的实验研究最为广泛。AMD3100 是 CXCR4 的非肽类阻断剂,Righi 等^[18]以持续表达 CXCL12、CXCR4 的 BR5-1 细胞系为材料,通过对 CXCL12 基因进行干扰降低了细胞增殖率,在使用 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 作用小鼠卵巢癌模型研究中发现,经 AMD3100 作用后小鼠表现出明显的生存优势,进一步证实了 SDF-1/CXCR4 生物轴在卵巢癌发病机理中的重要作用。Wu 等^[19]在 CAOV-3 细胞系的研究中,一方面证实 CXCL12/CXCR4 具有促进卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭能力,另一方面 CXCR4 抗体和 AMD3100 可以抑制 CXCL12/CXCR4 所具有的这些功能。Ray 等^[20]以卵巢癌小鼠模型为材料,研究发现 AMD3100 可组织 CXCL12 与 CXCR4 的结合,可以降低肿瘤细胞的生长,并且可以适当提升小鼠的生存率。

尽管在细胞实验及动物实验中证实 AMD3100 具有抑制卵巢癌细胞增殖、转移等特性,但由于 AMD3100 在临床应用上会引起多方面的副作用及抑制肿瘤细胞的生长转移方面的一些不确定性,因此 AMD3100 在卵巢癌的治疗过程中的安全性问题还有待研究。但是我们可以确定寻找合适的 CXCR4 拮抗剂可以作为抗卵巢癌及其它肿瘤的研究方向。

6 展望

综上所述,已有足够的原始研究性文章可以证实 CXCL12/CXCR4 在卵巢癌的细胞增殖、迁移、侵袭及转移过程中起到非常关键的作用,然而卵巢癌的发生是由一个复杂的趋化因子网络在起作用,因此其具体作用机制还需要进一步研究。尽管许多研究提出 CXCL12/CXCR4 生物轴可作为新的肿瘤标记物和治疗肿瘤的新靶点,在肿瘤的诊断及治疗中具有广阔的应用前景,但其在临床中的应用并未取得实质性进展。

参考文献(References)

- [1] Cannistra SA. Cancer of the ovary[J]. New Engl J Med, 2004, 351(24): 2519-2529
- [2] Barbieri F, Bajetto A, Florio T. Role of chemokine network in the

- development and progression of ovarian cancer: a potential novel pharmacological target[J]. Journal of oncology, 2010, 2010: 1-15
- [3] Mukaida N, Baba T. Chemokines in tumor development and progression[J]. Exp Cell Res, 2012, 318(2):95-102
- [4] Kiefer F, Siekmann AF. The role of chemokines and their receptors in angiogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(17): 2811-2830
- [5] Barbieri F, Bajetto A, Florio T. Role of chemokine network in the development and progression of ovarian cancer: a potential novel pharmacological target[J]. Journal of oncology, 2009, 2010: 1-15
- [6] 林晓琰, 王泽华, 王晓翊, 等. 趋化因子 SDF-1 及其受体对卵巢癌细胞增殖及迁移的影响[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(22): 2580-2582
Lin Xiao-yan, Wang Ze-hua, Wang Xiao-yu, et al. Effects of chemokine stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 on the proliferation and migration of ovarian cancer cells[J]. The Journal of Practical Medicine, 2006, 22(22): 2580-2582
- [7] 许静, 汪宏波, 沈晓燕, 等. VEGF 和 SDF-1/CXCR4 在促进卵巢癌细胞侵袭与增殖中的相关作用 [J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(5): 366-370
Xu Jing, Wang Hong-bo, Shen Xiao-yan, et al. The correlative contribution of VEGF and SDF-1 /CXCR4 in ovarian cancer cells invasion and proliferation[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2007, 16(5): 366-370
- [8] 郭清, 吴小华, 吕英璞, 等. CXCL12-CXCR4 趋化因子轴与卵巢癌关系研究[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(1): 49-52
Guo Qing, Wu Xiao-hua, Lv Ying-pu, et al. Potential Value of Chemokine CXCL12-CXCR4 in the Growth of Ovarian Cancer Cells [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 29(1): 49-52
- [9] 梁江红. CXCL12/CXCR-4 对卵巢癌高低转移细胞的作用机制探讨 [J]. 西部医学, 2012, 24(5): 845-847
Liang Jiang-hong. Effects of CXCL12/CXCR-4 on proliferation and migration of high and low metastatic human ovarian cancer cells in vitro[J]. Medical Journal of West China, 2012, 24(5): 845-847
- [10] Yuecheng Y, Xiaoyan X. Stromal-cell derived factor-1 regulates epithelial ovarian cancer cell invasion by activating matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 [J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(5): 430-435
- [11] Porcile C, Bajetto A, Barbieri F, et al. Stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1alpha/CXCL12) stimulates ovarian cancer cell growth through the EGF receptor transactivation [J]. Exp. Cell Res, 2005, 308(2): 241
- [12] Shen X, Wang S, Wang H, et al. The role of SDF-1/CXCR4 axis in ovarian cancer metastasis [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(3): 363-367
- [13] 主改侠, 张敏鸽, 段钊, 等. SDF-1 及其受体 CXCR4 在上皮性卵巢肿瘤中的表达及意义[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2008, 29(2): 223-226
Zhu Gai-xia, Zhang Min-ge, Duan Zhao, et al. Expression and significance of chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in human epithelial ovarian tumours [J]. Journal of Xi'an Jiao tong University (Medical Sciences), 2008, 29(2): 223-226
- [14] 李芳, 朱怀仕, 马丁. 卵巢癌趋化因子受体 CXCR4 的表达及意义 [J]. 济宁医学院学报, 2003, 26(3): 1-3
Li Fang, Zhu Huai-shi, Ma Ding. Chemokine receptor CXCR4 expression in ovarian cancer and its significance [J]. Journal of Jining Medical College, 2003, 26(3): 1-3
- [15] Guo L, Cui Z-M, Zhang J, et al. Chemokine axes CXCL12/CXCR4 and CXCL16/CXCR6 correlate with lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma [J]. Chinese journal of cancer, 2011, 30(5): 336
- [16] Popple A, Durrant L, Spendlove I, et al. The chemokine, CXCL12, is an independent predictor of poor survival in ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2012, 106(7): 1306-1313
- [17] Pils D, Pinter A, Reibenwein J, et al. In ovarian cancer the prognostic influence of HER2/neu is not dependent on the CXCR4/SDF-1 signalling pathway[J]. Br J Cancer, 2007, 96(3): 485-491
- [18] Righi E, Kashiwagi S, Yuan J, et al. CXCL12/CXCR4 blockade induces multimodal antitumor effects that prolong survival in an immunocompetent mouse model of ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(16): 5522-5534
- [19] Jiang Y-p, Wu X-h, Xing H-y, et al. Role of CXCL12 in metastasis of human ovarian cancer [J]. Chinese Medical Journal Beijing-English Edition, 2007, 120(14): 1251
- [20] Ray P, Lewin SA, Mihalko LA, et al. Noninvasive imaging reveals inhibition of ovarian cancer by targeting CXCL12-CXCR4 [J]. Neoplasia (New York, NY), 2011, 13(12): 1152

(上接第 6179 页)

- [25] Zhang Peng, Yu Ji-wei, Jiang Bo-jian. Cancer Stem Cells and Gastrointestinal Cancer Occurrence and Metastasis [J]. Chinese General External Basis and Clinical Magazine, 2009, 16(1): 81-84
- [26] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma [J]. Anticancer Res, 2006, 26(5A): 3579-3583
- [27] Deryugina EI, Soroceanu L, Strongin AY. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2002, 62(2): 580-588
- [28] LaBarge MA, Petersen OW, Bissell MJ. Of microenvironments and mammary stem cells[J]. Stem Cell Rev, 2007, 3(2): 137-146
- [29] Zhang Jun-long, Wang Pi-long. Hypoxia on Gastric Cancer Cell Invasion and Metastasis and the Influence of the Formation of Blood Vessels[J]. Basic Researches, 2010, 35(6): 849-852
- [30] Kanamori N, Fujii M, Kochi M, et al. Evaluation of combination chemo therapy with 5-FU, CDDP and CPT-11 for human gastric carcinoma transplanted into nude mice comparative study of in vivo chemosensitivity test[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(6): 881-884