

SDF-1/CXCR4 生物学轴与颅内转移瘤相关性的研究进展

杨海洋 综述 龙江 审校

昆明医科大学第一附属医院神经外科,云南 昆明 650032

摘要:趋化因子 SDF-1 (CXCL12) 与其特异性受体 CXCR4 构成的 CXCL12/CXCR4 生物学轴在神经系统转移瘤细胞的生长、迁移中起到重要的作用,对这一特殊生物学轴的研究可以为肿瘤转移的防治提供新的思路。本文将对 CXCL12/CXCR4 生物学轴与脑转移瘤发生发展关系的研究现状,做一综述。

关键词: SDF-1 (CXCL12); CXCR4; 血脑屏障; 肿瘤; 趋化因子; 转移

脑转移瘤的发生率约占癌症病人的 20% ~ 40%^[1],而大多数中枢神经系统的原发性肿瘤,极少发生颅外转移,为什么脑会受到各种恶性肿瘤的亲睐? 有人认为这可能与脑血供丰富得到癌栓的几率大,同时颅内原发性肿瘤若要转移到颅外必须要穿过血脑屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB)^[2],但其具体生化机制尚不十分清楚。近年来,趋化因子受体-配体信号轴的研究发现为肿瘤的定向性转移提供了新的思路。有人提出了肿瘤细胞基于趋化因子实现器官特异性转移的理论模型:不同的肿瘤高表达特异的趋化因子受体,而有些器官高表达其相应的趋化因子配体,肿瘤细胞借助趋化因子与其受体的特异性结合力,最终达成向这些器官的特异性转移。近年来,趋化因子 CXCL12/CXCR4 生物学轴成为研究的热点^[3],现就其在肿瘤脑转移中的研究现状做一综述。

1 血脑屏障 (BBB) 基本结构和功能

血-脑屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB) 是血液和脑组织之间存在的一种屏障,可限制物质在血液和脑组织之间的自由交换,BBB 是维持脑组织内环境稳定的重要结构。Paul Ehrlich 于 19 世纪 80 年代发现了脑内血脑屏障的存在,但直到 20 世纪 60 年代才在电镜下明确其结构^[4]。主要由脑微血管系统的五种主要成分组成 (见图 1),即脑微血管内皮细胞 (Endothelial cells)、星形胶质细胞 (Astrocyte)、周细胞 (Pericyte, PC)、基底膜 (basement membrane, BM)、和内皮细胞间的紧密连接 (Tight junction, TJ)。正常 BBB 是维持中枢神经系统功能

所必需的一种弥散屏障。其对于维持脑组织稳定的内环境和防止血液中有有害物质侵入脑内具有重要的生理意义,它允许血液循环中脑组织所需要的营养物质通过,又有效的阻挡了有害物质侵入,但是在一些特殊物质作用下,可使血脑屏障结构完整性遭到破坏,散失一部分特有的屏障功能,导致 BBB 的异常开放,外界有害物质进入到脑组织内,出现一系列病理症状。深入认识了解促使 BBB 结构完整和功能改变的各种因素,对中枢神经系统疾病的预防及治疗等方面具有重要意义,但目前对其认识还相对局限,有待进一步研究。

2 SDF-1/CXCR4 的结构和功能

SDF-1/CXCR4 是细胞因子超家族中一类具有化学趋化作用的分泌型小分子蛋白,根据其 N 末端 4 个保守半胱氨酸 (Cys) 残基的前两个半胱氨酸残基的位置,可将趋化因子分为 4 个亚家族——CXC、CC、C、CX3C 亚家族, C 代表半胱氨酸 (cysteine), X 代表任意氨基酸,有相应受体 R (receptor) 和配体 L (ligand)。CXCL12 (CXC Chemokine Ligand 12) 是 CXC 家族第 12 号成员的配体, CXCL12 又称基质细胞源性因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1),由肺、肝、淋巴结、骨髓、肾上腺等多种组织的基质细胞持续分泌。在原位淋巴瘤、胶质瘤、成神经细胞瘤、恶性转移性乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤中均检测到 SDF-1 的存在^[5]。趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的 GTP 蛋白耦联的跨膜受体。CXCR4 为 CXC 家族第 4 号成员的受体, CXCR4 (CXC Chemokine Receptor 4) 是 G 蛋白偶

基金项目: 2011 年云南省应用基础研究面上项目《肺癌脑转移中 SDF-1 α /CXCR4 影响体外 BBB 开放的分子机制》(2011FZ116)。

收稿日期: 2013-06-29; 修回日期: 2013-08-26

作者简介: 杨海洋 (1985-), 男, 哈尼族, 云南普洱人, 硕士研究生。

通讯作者: 龙江* (1968-), 男, 白族, 云南大理人, 医学博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事脑肿瘤的基础与临床研究。

联的 7 次跨膜受体,在人体多种组织细胞中均有表达,如神经元、神经胶质细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞、浆细胞、T 细胞、CD16 阴性的 NK 细胞、树突状细胞等^[6]。CXCR4 是肿瘤中表达最为广泛的细胞因子受体。趋化因子与细胞表面的特异性受体结合后可参与多种生理和病理过程。CXCR4 可被其特异性配体 SDF-1 激活,在多种肿瘤中发挥促侵袭和促血管生成的作用^[7]。SDF-1 与 CXCR4 结合引起的细胞迁移是中枢神经系统、骨髓和心脏的发育过程所必需的。肿瘤的侵袭和转移被认为与之类似。SDF-1 / CXCR4 信号轴可激活多个信号传导途径,引起靶细胞支架重构、牢固地黏附于内皮细胞并引起定向迁移。目前认为 SDF-1 / CXCR4 生物轴的作用主要包括:①诱导正常的或肿瘤新生血管形成;②管理造血细胞的生成、分化、迁移及归巢;③介导免疫及炎症反应;④参与胚胎发育过程;⑤介导 HIV 感染;⑥介导干细胞的迁移;⑦调节肿瘤的发生、发展、侵袭、分泌、转移等。从以上可知,SDF-1 / CXCR4 生物轴在肿瘤的转移过程中发挥着重要的驱动、导向和定位作用。

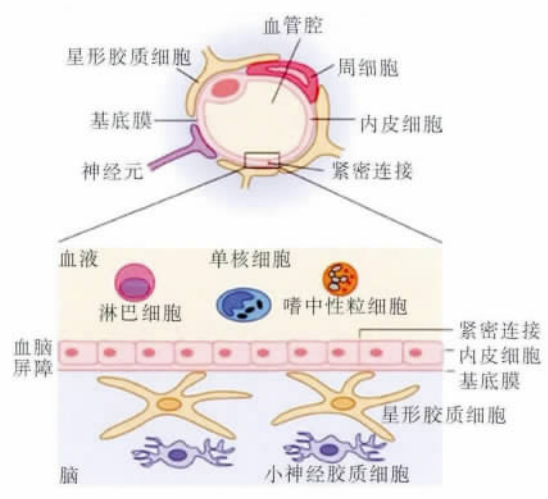


图 1 血脑屏障结构图

3 SDF-1 / CXCR4 介导肿瘤转移的相关信号通路

SDF-1 / CXCR4 轴的信号传导途径目前主要有三条:① PI3 K / P-KB pathway (phosphatidylinositol-3-kinase / protein kinase B pathway),即磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B 路径。CXCR4 接受 SDF-1 信号刺激后,激活 PI3 K,形成 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇,并激活鼠类胸腺瘤病毒致癌基因的同源体 PKB。活化的 PKB 磷酸化多种细胞内靶因子,抑制多种肿瘤细胞的凋亡,延长肿瘤细胞的存活时间,

促进细胞增殖并向分泌 SDF-1 的部位迁移^[8]。② MAPK pathway (mitogen-activated protein kinase pathway),即分裂素活化蛋白激酶路径。与 SDF-1 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 / 44 MAP 激酶(细胞外信号调节激酶 1 或 2, extra-cellular 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,使促进增殖和肿瘤细胞存活的基因表达增加^[9]。③ JAK / STAT pathway (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription pathway),即 Janus 激酶 / 信号传导及活化转录因子路径。被 SDF-1 和 CXCR4 激活的 JAK 动员并激活转录因子 STAT 家族,影响细胞核基因表达,增强细胞的运动性,从而促进肿瘤转移和侵袭^[10]。目前 SDF-1 / CXCR4 信号轴在肿瘤脑转移中血脑屏障通透性改变的信号通路尚不明确。

4 SDF-1 / CXCR4 与脑转移瘤

4.1 肺癌脑转移

随着现代诊疗技术的发展,肿瘤患者生存期的延长,脑转移瘤的检出率明显提高,约 20% ~ 40% 恶性肿瘤患者最终发生脑转移,其中,肺癌脑转移约占脑转移瘤的 40% ~ 60%^[11]。肺癌脑转移如不及时治疗,生存期约为 1 ~ 3 个月^[1],经手术辅以放疗、化疗及综合治疗后,生存期可延长为 6 ~ 10 个月,差异较大,但死亡率很高是肯定的。另有数据表明,脑内趋化因子 CXCL12 的表达及肿瘤细胞表面趋化因子受体 CXCR4 的表达对肿瘤细胞通过血脑屏障起重要作用^[12]。Phillips 等^[13]已证实 SDF-1 / CXCR4 轴在非小细胞性肺癌的器官特异性转移中也发挥重要作用,但并未对其在肺癌脑转移中的作用做进一步研究,SDF-1 / CXCR4 轴在肺癌脑转移中作用机制仍然是一个盲区。脑组织与其血管之间存在的天然屏障—血脑屏障,在正常情况下,通过其特殊的结构,对一些有害物质进入脑组织有限制作用,保护脑组织免受毒害作用。当血脑屏障的结构完整性破坏,这种保护作用减弱或消失。相关研究证实,血脑屏障的结构完整性破坏和脑转移瘤形成密切的关系,因而 SDF-1 / CXCR4 轴要更好地驱动肺癌细胞转移到颅内,就必然要诱导 BBB 的异常开放,那么它对血脑屏障产生了怎样的影响? 其机制尚不清楚。

4.2 乳腺癌脑转移

乳腺癌是我国乃至全世界范围内妇女的高发

恶性肿瘤之一,其病死率也极高,流行病学调查指出,其发病患者呈年轻化和发病率逐年增高的趋势。目前,虽然全球范围内对乳腺癌总体治疗方法已较多,但是仍然有 50%~60% 的乳腺癌患者在接受了首次治疗后 5 年内出现复发并且转移。随着肿瘤的进展,乳腺癌脑转移在内的向全身各系统发生远处转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因,乳腺癌脑转移除外常见的如扩散转移到淋巴结、肺、肝脏、骨骼等重要系统^[14,15]。在临床上研究中,发现乳腺癌脑转移仅次于肺癌的脑转移,在女性乳腺癌患者出现脑转移症状接近 10%~16%^[14]。研究表明,乳腺癌中枢神经系统的转移有很强的侵袭性,乳腺癌脑转移患者约为 50%~70% 是颅内多发性转移灶,这对其治疗造成了缺乏像内脏和骨转移等其他系统一样较为有效的治疗方法,乳腺癌脑转移往往预后不良^[15]。对乳腺癌研究中发现,趋化因子受体 CXCR4 在人乳腺癌细胞系和乳腺癌原发灶及转移灶都高表达,而且在乳腺癌最常见转移部位均表达较高水平的趋化因子 CXCR4 特异性配体 CXCL12 (SDF-1)。查阅相关文献报道,SDF-1/CXCR4 生物轴在乳腺癌的转移及侵袭中起到关键性作用^[8,16]。而目前在众多脑转移瘤研究中表明,肿瘤要转移至脑内,必然要引起血脑屏障 BBB 的开放,而究竟 SDF-1/CXCR4 生物轴是怎么诱导 BBB 开放使乳腺癌细胞进入脑内发生肿瘤,它对 BBB 到底产生了怎样的影响,虽有众多科学家建立各类体内外模型来阐述这一问题,但至今对其机制认识尚未完全清楚,有待进一步的探讨和研究。

4.3 前列腺癌脑转移

Xing 等^[17]研究发现 CXCR4 在前列腺癌细胞株和前列腺癌组织中均有表达,而在前列腺癌转移组织中同时也发现趋化因子 CXCR4 受体 CXCL12 高水平的表达。Taichman 等^[18]使用比较分析的方法分析了晚期前列腺癌细胞株 PC3、DU145,这些细胞株均取自发生了骨转移和脑转移,以及来自淋巴结核骨髓的抗激素行前列腺癌细胞株 C4-2B、Ln-CaP,发现 CXCR4 在这些组织中均高表达,而 CXCR4 在未发生远处转移和对雄性激素敏感的前列腺癌细胞株中表达强度相对较低。在相关体外黏附试验证明,前列腺癌细胞被 CXCL12 预处理后可明显提高癌细胞对骨肉瘤及内皮细胞的黏附性与其剂量呈依赖性关系。Sun 等^[19]应用流式细胞术

(FAC)、Western blotting 等方法对前列腺癌细胞株检测,在此发现 CXCL12 可提高前列腺癌细胞黏附性的原因可能是趋化因子 CXCR4 受体 CXCL12 同时增加前列腺癌细胞株 $\beta 3$ 受体的表达及增强受体磷酸化。该研究提示,在前列腺癌发生转移过程中,CXCR12-CXCR4 生物轴在介导诱发趋化和侵袭中扮演重要作用,但其未做进一步关于前列腺癌脑转移的研究。前列腺癌脑转移是前列腺癌转移中较常见的,CXCR12-CXCR4 生物轴在该转移中要起到作用,要更好驱动前列腺癌细胞转移如脑内,就必然要诱导血脑屏障的异常开放,那么它对 BBB 产生了怎样的影响呢,其机制尚不完全清楚。

4.4 其他相关癌症脑转移

有关科研人员在对口腔鳞癌细胞中的 13 个趋化因子受体和趋化因子研究中,利用 RT-PCR 的方法对其扩增,结果发现趋化因子 CXCR4 中 mRNA 量在发生了头颈部转移的 HNT 细胞、B88 细胞、淋巴结转移后的癌细胞中远高于正常细胞和无转移癌细胞中的量^[5,20]。在细胞培养的实验中 also 发现 CXCL12 对肿瘤细胞有明显的趋化作用,肿瘤细胞在 CXCL12 的作用下更以分散和移动。发现有远处转移的肿瘤细胞与正常细胞和无转移的肿瘤细胞相比较下,有转移的肿瘤细胞中 CXCR4 和 CXCL12 表达水平明显升高。此外,在肾母细胞癌、黑色素瘤、甲状腺癌、胃癌、胰腺癌等肿瘤中对该作用已经得到了证实,但是目前 CXCR4 和 CXCL12 在这些肿瘤细胞的脑转移作用还有待深入研究。

5 展望

尽管有关 CXCL12/CXCR4 的生物学作用在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、胃肠道肿瘤等诸多肿瘤转移中得到了有力的证实,但其生物学功能、分子机制及其与其他细胞因子之间的相互作用机制仍未完全明了。CXCL12/CXCR4 在肿瘤诱导趋化、侵袭、转移中的生物学过程如何进行,表达如何调节等一系列问题仍有待进一步的研究证实,为更好地为肿瘤的诊断及治疗寻找新的理论依据。此外,对肿瘤患者外周血中相关趋化因子变化检测,可作为筛选和预测肿瘤转移的早期诊断指标,为防治肿瘤转移提供了新的理论依据,对探寻转移瘤治疗的新方法具有重要的意义。因此,阐明癌脑转移中 SDF-1/CXCR4 轴对 BBB 趋化诱导、侵袭的影响机制,说明癌脑转移中血脑屏障开放的分子机制,为脑转移瘤的靶向治疗提供新的治疗靶点,进一

步地探讨影响血脑屏障开放的因素也提供一条新思路,也为化疗药物更好地通过血脑屏障提供依据,从而提高各种颅脑肿瘤的化疗效果;为各种原因引起的脑水肿、颅内高压的预防及治疗提供有益的帮助。综上所述,对 SDF-1/CXCR4 生物学轴在肿瘤脑转移中的作用机制,可为脑转移瘤治疗提供新靶点,在肿瘤侵袭转移治疗方面将有着非常广阔的应用前景,有望提高恶性肿瘤患者脑转移瘤患者的生存率。

参 考 文 献

- [1] 孙红梅,陈文彰,燕丽香,等. 非小细胞肺癌脑转移瘤不同治疗方法的疗效评价以及预后分析. 现代肿瘤医学, 2013(03): 568-572.
- [2] 王喜旺,李建峰. 脑转移瘤发生发展机制研究进展. 现代肿瘤医学, 2012(03): 645-647.
- [3] 王凯,王海峰,杨德林. CXCL12-CXCR4 生物学轴与肿瘤转移关系的研究. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(5): 358-360.
- [4] 康建磊,王寅千,于书卿. 药物透过血脑屏障的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(4): 366-369.
- [5] Li X, Ma Q, Xu Q, et al. SDF-1/CXCR4 signaling induces pancreatic cancer cell invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through non-canonical activation of Hedgehog pathway. Cancer Lett, 2012, 322(2): 169-176.
- [6] Vagima Y, Lapid K, Kollet O, et al. Pathways implicated in stem cell migration: the SDF-1/CXCR4 axis. Methods Mol Biol, 2011, 750(4): 277-289.
- [7] Teicher B A, Fricker S P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. Clin Cancer Res, 2010, 16(11): 2927-2931.
- [8] Rhodes L V, Bratton M R, Zhu Y, et al. Effects of SDF-1-CXCR4 signaling on microRNA expression and tumorigenesis in estrogen receptor-alpha (ER-alpha)-positive breast cancer cells. Exp Cell Res, 2011, 317(18): 2573-2581.
- [9] Ma M, Ye JY, Deng R, et al. Mesenchymal stromal cells may enhance metastasis of neuroblastoma via SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 signaling. Cancer Lett, 2011, 312(1): 1-10.
- [10] Kato I, Niwa A, Heike T, et al. Identification of hepatic niche harboring human acute lymphoblastic leukemic cells via the SDF-1/CXCR4 axis. PLoS One, 2011, 6(11): e27042.
- [11] 汪健. SDF-1/CXCR4 轴在肺癌转移中作用与机制的研究. 第四军医大学, 2009.
- [12] Song N, Huang Y, Shi H, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor-BB increases tumor pericyte content via stromal-derived factor-1 alpha/CXCR4 axis. Cancer Res, 2009, 69(15): 6057-6064.
- [13] 李祥攀. 肺癌脑转移的立体定向治疗. 北京协和医学院, 2012.
- [14] 李艳,王杰琳,宋茂民,等. 乳腺癌脑转移治疗的研究进展. 中国癌症杂志, 2009(04): 313-317.
- [15] 涂锦,黄桂林,李志刚,等. 乳腺癌改良根治术后复发转移相关因素. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013(01): 33-34.
- [16] Rhodes LV, Antoon JW, Muir SE, et al. Effects of human mesenchymal stem cells on ER-positive human breast carcinoma cells mediated through ER-SDF-1/CXCR4 crosstalk. Mol Cancer, 2010, 9: 295.
- [17] Shen X, Wang S, Wang H, et al. The role of SDF-1/CXCR4 axis in ovarian cancer metastasis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(3): 363-367.
- [18] 陈奇伟,李芳. CXCL12 趋化因子与前列腺癌. 中国微生物学杂志, 2013(01): 109-111.
- [19] Faber A, Goessler UR, Hoermann K, et al. SDF-1-CXCR4 axis: Cell trafficking in the cancer stem cell niche of head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep, 2013, 29(6): 2325-2331.
- [20] Jin F, Brockmeier U, Otterbach F, et al. New insight into the SDF-1/CXCR4 axis in a breast carcinoma model: hypoxia-induced endothelial SDF-1 and tumor cell CXCR4 are required for tumor cell intravasation. Mol Cancer Res, 2012, 10(8): 1021-1031.