

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.19.037

白细胞介素-8 在血液系统肿瘤中的作用*

黄 梅,王诗雨,郝正栋,郭晓嘉,楚松林 综述,李莉娟[△],张连生[▲]审校

兰州大学第二医院血液科,甘肃兰州 730030

关键词:白细胞介素-8; 免疫; 血液系统肿瘤

中图分类号:R559

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)19-2909-04

趋化因子是一类结构相似、相对分子质量为 $(8\sim 12)\times 10^3$ 的趋化性细胞因子,白细胞介素-8(IL-8)属于其中之一,中性粒细胞、单核细胞、 $CD8^+$ T 细胞、肿瘤杀伤细胞和髓系来源的抑制细胞(MDSCs)等多种细胞均可产生 IL-8^[1]。IL-8 可通过细胞膜上的 CXC 趋化因子受体(CXCR)1 和 CXCR2 激活多个 G 蛋白介导的信号级联通路,如磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、磷脂酶 C(PLC)/蛋白激酶 C(PKC)、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)/p38 途径(但不包括 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化)、Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活子 3(STAT3)等多条信号通路^[2],参与多种与肿瘤相关的活动,包括介导肿瘤的免疫逃逸,促进肿瘤的血管形成、肿瘤细胞的生长和转移^[3];IL-8 还与肿瘤的免疫微环境密切相关,其不仅能通过 CXCR1 或 CXCR2 募集 MDSCs 来增加肿瘤内血管的生成及调节免疫微环境^[4],而且还能诱导中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成^[5]。NETs 是中性粒细胞坏死或凋亡后形成的一种特殊结构,其不仅参与了机体的抗菌免疫过程,而且还可能具有增强肿瘤侵袭能力并促进肿瘤细胞转移及肿瘤免疫逃逸的作用^[6]。IL-8 作为一种趋化因子,在多种疾病中高表达。近年来,关于 IL-8 与血液系统疾病的相关研究也越来越多,其与血液系统疾病的发生、发展关系密切。本文对近年来 IL-8 在血液系统肿瘤中的作用进行综述。

1 IL-8 在白血病中的作用

白血病是起源于造血干细胞、祖细胞的血液系统恶性肿瘤,IL-8 是体内具有免疫调控作用的细胞因子之一,可干扰辅助性 T 细胞(Th 细胞)的分化,影响 Th1/Th2 细胞平衡,促使肿瘤细胞逃避免疫监视。研究发现,急性淋巴细胞白血病(ALL)患者血清 IL-8 高表达可刺激 Th 细胞向 Th2 细胞亚型分化,降低免疫系统对肿瘤细胞的抑制能力^[7]。也有研究表明,IL-8 可通过 STAT3 信号通路干扰 Th1/Th2 细胞平衡,

对 ALL 患者的免疫功能产生抑制作用,使得肿瘤细胞逃避免疫监视^[8]。此外,IL-8 受体 CXCR2 的高表达与急性髓系白血病(AML)的单核细胞谱系有关,并且是 AML 患者预后不良的独立危险因素^[9]。复发难治是 AML 治疗面临的一大难题,而 IL-8 与 AML 复发及 AML 细胞增殖相关^[10],抑制 IL-8 可阻断内皮细胞介导的 AML 细胞增殖和化疗耐药^[11],而通过基因敲除或药物阻断 IL-8 受体 CXCR2 的表达可降低 AML 细胞的增殖,进一步表明 IL-8 在 AML 进展中起重要作用^[12]。关于 IL-8 能否作为 AML 的预后评估指标或生物靶标尚无定论,虽然有研究表明 IL-8 受体 CXCR2 是 AML 的不良预后因素^[9],但也有研究认为,IL-8 不能作为急性早幼粒细胞白血病发生分化综合征的生物标志物^[13],上述结论尚不能完全套用于其他类型的 AML,还需要大量临床研究来进一步证实其临床价值。

2 IL-8 在多发性骨髓瘤(MM)中的作用

MM 是由于单克隆浆细胞恶性增殖、广泛浸润并分泌大量单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)从而引起广泛的骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高黏滞综合征及肾功能不全等一系列临床表现的血液系统恶性疾病^[14]。IL-8 促进 MM 发病的作用是多方面的,但免疫监视是其主要机制。IL-8 可通过刺激 MDSCs 产生 NETs 来促进 MM 的进展^[6],这些由 IL-8 介导的反应在肿瘤微环境的维持及肿瘤免疫逃逸方面具有至关重要的作用^[15]。有研究发现,IL-8 可能对 MM 的发生、发展有一定作用^[16],且 IL-8 与 MM 患者肾功能衰竭及骨病的发生、发展有关^[17-18]。但也有研究表明,IL-8 与 MM 患者的无进展生存期和总体生存率之间没有明显的相关性^[19]。IL-8 水平升高虽然与 MM 患者不良预后有关,但 IL-8 作为疗效判断或疾病复发标志物的临床价值还需进一步研究。

3 IL-8 在淋巴瘤中的作用

淋巴瘤是发生于淋巴结和(或)结外组织的恶性

* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(31660112);兰州大学萃英科技创新计划重点培育项目(CY2017-ZD04);兰州大学萃英科技创新计划应用基础研究项目(CY2019-MS14)。

[△] 通信作者,E-mail:doctorjuan@sina.com。 [▲] 共同通信作者,E-mail:zhanglsh@lzu.edu.cn。

本文引用格式:黄梅,王诗雨,郝正栋,等.白细胞介素-8 在血液系统肿瘤中的作用[J].检验医学与临床,2021,18(19):2909-2912.

肿瘤。研究表明,淋巴瘤来源的 IL-8 所诱导的 NETs 可通过激活 Toll 样受体 9(TLR9)及其下游途径促进弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的进展^[20],而通过阻断 IL-8/CXCR2 轴或抑制 TLR9 可促使 NETs 破坏,对延缓肿瘤进展可能有一定作用^[5]。除此之外,IL-8 与淋巴瘤预后不良有一定的相关性,一项针对初治 DLBCL 患者的研究表明,IL-8 水平升高与预后不良相关^[21],IL-8 ≥ 29 pg/mL 且国际预后指数(IPI) > 2 的患者总体生存率相较于 IL-8 < 29 pg/mL 且 IPI ≤ 2 的患者明显降低($P=0.012$)^[22]。IL-8 与正常造血功能的维持关系密切,其受体 CXCR2 对人类多能干细胞(HPSCs)的增殖至关重要^[23],而 CXCR2 的配体生长相关癌基因 β (GRO- β)能迅速动员造血干细胞增殖并增强外周血干细胞移植的疗效^[24],基于此,KANG 等^[25]对接受自体外周血干细胞移植的非霍奇金淋巴瘤患者进行临床特征分析及相关体外试验发现,依托泊苷可刺激人骨髓间充质干细胞分泌 IL-8,从而激活 HPSCs 中的 CXCR2、雷帕霉素靶蛋白和 c-myc 基因,促进 HPSCs 增殖,而环磷酸胺并未发现类似作用,因此对于有移植需求的非霍奇金淋巴瘤患者,在化疗方案的选择,尤其是选择移植前诱导缓解方案时应尽量选择包含依托泊苷的方案。目前,关于 IL-8 与淋巴瘤相关的研究较少,需要进一步验证 IL-8 作为预后标志物的价值。

4 IL-8 在骨髓增生异常综合征(MDS)中的作用

MDS 是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病,其特点是髓系细胞发育异常,表现为无效造血、难治性血细胞减少及高风险向 AML 转化^[26]。研究发现,MDS 患者 IL-8 水平升高,且与疾病进展呈正相关^[27],IL-8 的高表达可能导致血小板减少,而地西他滨可能通过降低 IL-8 水平来促进血小板功能和数量的恢复^[28]。因此,靶向 IL-8 可能是针对 MDS 干细胞的潜在治疗策略。

5 IL-8 在原发性骨髓纤维化(PMF)中的作用

PMF 是一种原因不明的克隆性造血干细胞异常增殖导致的慢性骨髓增殖性肿瘤(MPN),通常伴有 JAK2、钙网蛋白或血小板生成素受体基因突变^[29]。有研究发现,IL-8 是 PMF 预后不良的预测因子,IL-8 高表达与躯体症状、输血依赖、高白细胞、低血小板及较低的总体生存率和无白血病存活率显著相关^[30]。MPN 中的炎症是疾病进展的主要驱动力,因此,对于 MPN 的治疗策略不仅应针对白血病细胞克隆,还需要在联合治疗中考虑炎症微环境和调节炎症介质表达的转录因子的激活,并防止骨髓纤维化进展和发展为急性白血病。

6 总结与展望

首先,趋化因子是肿瘤细胞与微环境相互作用的重要组分,是未来血液系统肿瘤治疗的潜在靶点,血清中 IL-8 高表达与肿瘤进展和不良预后相关,但还需

要进一步证实其作为生物标志物的实用性。其次,血清 IL-8 高表达与免疫检查点抑制剂疗效成反比^[31],临床前研究数据表明,靶向 IL-8 或其受体能够增强免疫细胞对肿瘤的杀伤作用,而抑制 IL-8/IL-8 受体轴^[3]和使用免疫检查点抑制剂^[32]的治疗策略最终可以提高抗肿瘤效果,且同时抑制 CXCR1、CXCR2、转化生长因子- β 和细胞程序性死亡配体 1(PD-L1),可重塑肿瘤及其微环境以驱动抗肿瘤免疫^[33]。IL-8 受体 CXCR1 或 CXCR2 修饰的嵌合抗原受体显著增强了肿瘤中 T 细胞的迁移性和持久性,从而在侵袭性肿瘤(如胶质母细胞瘤、卵巢癌和胰腺癌)的临床前模型中诱导了完整的肿瘤消退和持久的免疫记忆^[34]。基于这些结果,目前有许多临床试验正在评估将 IL-8 靶向策略添加到基于免疫疗法中的效果^[35]。最后,IL-8 可以通过多种不同的作用机制促使肿瘤免疫逃逸,包括诱导肿瘤细胞表达程序性死亡受体 1,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞上皮间充质转化,促进肿瘤血管生成,招募免疫抑制性细胞等 5 个方面^[36]。基于 IL-8/CXCR1/CXCR2 在肿瘤发生、发展中的关键作用,IL-8 中和抗体和 CXCR1/CXCR2 拮抗剂的研究已陆续展开,并且显示出了较好的抗肿瘤效果。

综上所述,目前对于 IL-8 在血液系统肿瘤方面的研究较少,诸如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等恶性血液系统疾病仍是不可攻克的世界难题,可通过进一步研究 IL-8 在血液系统肿瘤中所发挥的作用及其具体信号转导通路,从而为血液系统肿瘤的诊断、治疗及预后判断提供理论基础,为相关药物研究提供新的分子靶点及思路。

参考文献

- [1] RUSSO R C, GARCIA C C, TEIXEIRA M M, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(5):593-619.
- [2] CHENG Y, MA X L, WEI Y Q, et al. Potential roles and targeted therapy of the CXCLs/CXCR2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2):289-312.
- [3] FOUSEK K, HORN L A, PALENA C. Interleukin-8: a chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 219:107692.
- [4] LI B H, GARSTKA M A, LI Z F. Chemokines and their receptors promoting the recruitment of myeloid-derived suppressor cells into the tumor[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117:201-215.
- [5] ALFARO C, TEJEIRA A, ONATE C, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs)[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15):3924-3936.

- [6] GONZALEZ M, ALFARO C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: is there a pathogenic role? [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 6252138.
- [7] BAE K J, LEE Y, KIM S A, et al. Plumbagin exerts an immunosuppressive effect on human T-cell acute lymphoblastic leukemia MOLT-4 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(1): 272-277.
- [8] 葛冰磊, 金纪伟, 刘从瑶, 等. IL-8 对急性淋巴细胞白血病患者免疫功能的影响及其作用机制[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 1621-1625.
- [9] TANG W, LI Z, LI X, et al. High CXCR2 expression predicts poor prognosis in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. Ther Adv Hematol, 2020, 11: 204-209.
- [10] LI Y, CHENG J, LI Y, et al. CXCL8 is associated with the recurrence of patients with acute myeloid leukemia and cell proliferation in leukemia cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(3): 524-530.
- [11] VIJAY V, MILLER R, VUE G S, et al. Interleukin-8 blockade prevents activated endothelial cell mediated proliferation and chemoresistance of acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2019, 84: 106180.
- [12] SCHINKE C, GIRICZ O, LI W, et al. IL8-CXCR2 pathway inhibition as a therapeutic strategy against MDS and AML stem cells[J]. Blood, 2015, 125(20): 3144-3152.
- [13] YAMAMOTO L, PEREIRA D A, LIMA A S G, et al. Interleukin-8 is not a predictive biomarker for the development of the acute promyelocytic leukemia differentiation syndrome[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 821.
- [14] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(5): 548-567.
- [15] NAJMEH S, COOLS J, RAYES R F, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β 1-integrin mediated interactions[J]. Int J Cancer, 2017, 140(10): 2321-2330.
- [16] KOHSARI M, KHADEM M H, RASMI Y, et al. Serum levels of interleukin-8 and soluble interleukin-6 receptor in patients with stage-I multiple myeloma: a case-control study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(1): 127-132.
- [17] 庄顺红, 胡慧仙, 何芳, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中白细胞介素-6 和白细胞介素-8 水平与患者 Mayo 分层及肾功能损伤的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(2): 210-212.
- [18] ALLEGRA A, PACE E, TARTARISCO G, et al. Changes in serum interleukin-8 and sRAGE levels in multiple myeloma patients[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1443-1449.
- [19] SALTARELLA I, MORABITO F, GIULIANI N, et al. Prognostic or predictive value of circulating cytokines and angiogenic factors for initial treatment of multiple myeloma in the GIMEMA MM0305 randomized controlled trial [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 4-12.
- [20] NIE M, YANG L, BI X, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression via the TLR9 signaling[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1867-1879.
- [21] ANSELL S M, MAURER M J, ZIESMER S C, et al. Elevated pretreatment serum levels of interferon-inducible protein-10 (CXCL10) predict disease relapse and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Am J Hematol, 2012, 87(9): 865-869.
- [22] DULETIC A, STIFTER S, MARIJIC B, et al. Serum IL-6, IL-8, IL-10 and beta2-microglobulin in association with international prognostic index in diffuse large B cell lymphoma[J]. Tumori, 2008, 94(4): 511-517.
- [23] SHIRVAIKAR N, MARQUEZ L A, JANOWSKA A. Hematopoietic stem cell mobilization and homing after transplantation: the role of MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP [J]. Biochem Res Int, 2012, 2012: 685267.
- [24] PELUS L M, FUKUDA S. Peripheral blood stem cell mobilization: the CXCR2 ligand GRO β rapidly mobilizes hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties[J]. Exp Hematol, 2006, 34(8): 1010-1020.
- [25] KANG K W, LEE S J, KIM J H, et al. Etoposide-mediated interleukin-8 secretion from bone marrow stromal cells induces hematopoietic stem cell mobilization [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 619.
- [26] CAZZOLA M. Myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1358-1374.
- [27] MATOS A G, RIBEIRO H L, PAULA D, et al. Interleukin-8 and nuclear factor kappa B are increased and positively correlated in myelodysplastic syndrome [J]. Med Oncol, 2017, 34(10): 168.
- [28] KIM H, LEE M K, KIM H R. Difference in megakaryocyte expression of GATA-1, IL-6, and IL-8 associated with maintenance of platelet counts in patients with plasma cell neoplasm with dysmegakaryopoiesis[J]. Exp Hematol, 2019, 73: 13-17.
- [29] TEFFERI A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. Am J Hematol, 2021, 96(1): 145-162.
- [30] KOSCHMIEDER S, CHATAIN N. Role of inflammation in the biology of myeloproliferative neoplasms[J]. Blood Rev, 2020, 42: 100711.
- [31] SCHALPER K A, CARLETON M, ZHOU M, et al. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Med, 2020, 26(5): 688-692.
- [32] YUEN K C, LIU L F, GUPTA V, et al. High systemic and tumor-associated IL-8 correlates with reduced clinical benefit of PD-L1 blockade[J]. Nat Med, 2020, 26(5): 693-698.
- [33] HORN L A, RISKIN J, HEMPEL H A, et al. Simultaneous inhibition of CXCR1/2, TGF- β , and PD-L1 remodels the tumor and its microenvironment to drive antitumor immunity [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000326.

[34] JIN L, TAO H, KARACHI A, et al. CXCR1-or CXCR2-modified CAR T cells co-opt IL-8 for maximal antitumor efficacy in solid tumors[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4016.

[35] GONZALEZ M, ALFARO C. Significance of the IL-8 pathway for immunotherapy[J]. Hum Vaccin Immunother,

2020, 16(10): 2312-2317.

[36] 杜孟威, 白雪, 李佳琪, 等. 白细胞介素-8 与肿瘤免疫逃逸[J]. 生命科学, 2020, 32(6): 523-533.

(收稿日期: 2021-01-23 修回日期: 2021-04-23)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 19. 038

影像学检查在早产儿支气管肺发育不良中的诊断价值*

阮琪琪 综述, 史 源[△] 审校

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014

关键词: 早产儿; 支气管肺发育不良; 影像学; 胸部 CT

中图法分类号: R722.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)19-2912-04

支气管肺发育不良(BPD)是早产儿常见的呼吸系统并发症。随着围生期医学的兴起、新生儿医疗水平的进步, 极低出生体质量儿、超低出生体质量儿的存活率提高, 导致 BPD 的发病率呈逐年上升趋势^[1]。BPD 病程长, 治疗后患儿也常遗留反复呼吸道感染、生长发育迟缓、认知功能障碍等问题, 严重影响其生存质量^[2]。BPD 的预防和治疗一直是新生儿重症监护室(NICU)最为棘手的问题之一。影像学检查在早产儿 BPD 的诊疗中起着重要作用, 笔者拟基于国内外相关研究, 就 BPD 的定义或诊断标准变迁、病理学特征、影像学特征等方面进行阐述, 探讨影像学检查在 BPD 中的临床应用价值, 为临床进一步认识该疾病提供相关资料。

1 胸部影像学检查在 BPD 诊断中的应用变迁

1967 年 NORTHWAY 等^[3]将 BPD 描述为患有呼吸窘迫综合征(RDS)的早产儿在长时间高参数氧疗和机械通气治疗后出现的伴有胸部 X 线片特征性改变的慢性肺疾病, 由此可见影像学检查在 BPD 诊断中的重要性。随后的几十年里, 随着研究的不断深入, 更多关于 BPD 的定义或诊断标准陆续出现。1979 年 TOOLEY 等^[4]提出, BPD 为出生后 30 d 胸部 X 线片显示肺间质病变, 血气分析结果为动脉血氧分压(PaO₂) < 60 mm Hg、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) > 45 mm Hg, 或者对 > 21% 氧浓度的氧疗存在依赖性, 该定义提出了量化指标并强调了影像学检查呈现出的病变特点。1988 年 SHENNAN 等^[5]提出了 BPD 新的定义, 即出生体质量 < 1 500 g 的早产儿在纠正胎龄 36 周时有氧依赖表现, 此定义剔除了影像学评估标准。

不断改变的 BPD 定义或诊断标准使临床工作者和研究者十分困惑, 主要争议在于评估氧依赖的时间及影像学检查作为诊断标准的实际意义。为统一这些问题, 2001 年由美国国家儿童卫生与人类发育研究机构(NICHHD)举办的 BPD 研讨会提出了 BPD 的诊断标准和病情严重程度分级标准(以下简称 2001 共识)^[6]。2001 共识指出患儿依赖 > 21% 氧浓度的氧疗超过 28 d 即可诊断 BPD, 并根据需氧浓度划分为轻、中、重度; 而影像学检查因对患儿具有不同程度的辐射损害, 且临床对 BPD 患儿影像学检查结果的解释也不一致, 故影像学检查结果不再作为 BPD 的诊断依据, 也不再作为 BPD 严重程度分级的评估依据。目前, 2001 共识中关于 BPD 的诊断标准被广泛应用, 但该标准仅依赖于临床治疗指标, 有较大的主观性, 缺乏针对病变组织的客观证据, 极易使 BPD 与有类似临床表现的疾病相混淆。有研究发现, 胸部影像学检查结果异常与患儿 BPD 的严重程度及预后关系密切, 需重新将影像学检查结果作为 BPD 诊断及分级的依据^[7]。随着 BPD 患儿群体特征的变化及呼吸支持技术的不断进步, 2018 年美国 NICHHD 修订了 BPD 的诊断标准及严重程度分级标准^[8], 提出胎龄 < 32 周的 BPD 早产儿应具有影像学检查证实的持续性肺实质病变, 纠正胎龄 36 周时仍需连续 ≥ 3 d 不同模式的氧疗才能将氧饱和度维持在 90%~95%, 还特异分出了 III(A)型 BPD。该标准重新强调了影像学检查的价值, 明确了 BPD 存在持续性肺部病变的特征, 这有利于从本质上了解 BPD 的病因及机制。

2 BPD 的病理学和影像学特征变化

早期研究指出, BPD 主要见于原发疾病为严重的

* 基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC0840703)。

[△] 通信作者, E-mail: petshi530@vip. 163. com。

本文引用格式: 阮琪琪, 史源. 影像学检查在早产儿支气管肺发育不良中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2912-2915.