

- genet, 2018, 10(1):97.
- [16] LAFFARGUE F, BOURTHOUMIEU S, LLANAS B, et al. Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(3):259-264.
- [17] LUI N C, TAM W Y, GAO C, et al. Lhx1/5 control dendritogenesis and spine morphogenesis of Purkinje cells via regulation of Espin[J]. Nat Commun, 2017, 8:15079.
- [18] SHAWLOT W, BEHRINGER R R. Requirement for Lim1 in head-organizer function[J]. Nature, 1995, 374(6521):425-430.
- [19] ZHANG W, ZHOU X, LIU L, et al. Identification and functional analysis of a novel LHX1 mutation associated with congenital absence of the uterus and vagina[J]. Oncotarget, 2017, 8(5):8785-8790.
- [20] SHAWLOT W, WAKAMIYA M, KWAN K M, et al. Lim1 is required in both primitive streak-derived tissues and visceral endoderm for head formation in the mouse[J]. Development, 1999, 126(22):4925-5932.
- [21] CHIYONOBU T, INOUE N, MORIMOTO M, et al. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome[J]. J Med Genet, 2014, 51(3):203-207.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.031

## 趋化因子及其受体在鼻咽癌中的研究进展\*

承宝贵<sup>1,2</sup> 综述, 郭非凡<sup>1,2</sup>, 熊丹<sup>1</sup>, 张秀明<sup>1△</sup> 审校

1. 广东省深圳市罗湖医院集团医学检验实验室/深圳大学第三附属医院检验科, 广东深圳 518001;
2. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232000

**关键词:** 鼻咽癌; 趋化因子; 趋化因子受体

**中图法分类号:** R446.9

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2023)04-0560-04

鼻咽肿瘤常出现在咽隐窝, 靠近颅底, 是起源于鼻咽黏膜的上皮性癌, 相较于其他癌症发病率较低, 但恶性程度高, 远处转移是其治疗难点<sup>[1]</sup>。EB病毒感染被认为是导致鼻咽癌发生的主要因素, 它主要编码EB病毒核抗原1(EBNA-1)、潜伏膜蛋白(LMP)1、LMP2等多种蛋白<sup>[2-3]</sup>。LMP1在大部分EB病毒相关恶性肿瘤中都有表达, 对鼻咽癌的发展有深远影响<sup>[4]</sup>。以上这些发现对进一步研究鼻咽癌的发病机制有重要意义。肿瘤微环境是肿瘤在生长、增殖、转移过程中所处的内环境, 为肿瘤发展提供了不可缺少的物质基础, 与肿瘤细胞生长、转移密不可分<sup>[5-6]</sup>。鼻咽癌所处微环境除了鼻咽癌肿瘤细胞本身, 还有免疫细胞、炎症因子、趋化因子等参与组成<sup>[7]</sup>。趋化因子分为CXC、CC、CX3C、XC 4个亚家族, 它是一类细胞分泌的小细胞因子或信号蛋白, 因为有诱导反应细胞定向迁移能力而得名<sup>[8]</sup>。趋化因子及其受体作为微环境中重要的细胞因子, 在肿瘤细胞侵袭、转移过程中诱导免疫细胞聚集, 通过促进或抑制作用影响鼻咽癌的发展<sup>[6]</sup>。研究表明, LMP1在鼻咽癌发展中能够促进血管生成及免疫调节, 引起肿瘤微环境中的骨髓源性抑制细胞扩增导致免疫逃逸, 也可以通过调节部分趋化因子来增强骨髓源性抑制细胞扩增, 造成鼻咽癌的肿瘤免疫抑制<sup>[9]</sup>。迄今为止, 已经发现了一些与

鼻咽癌发展密切相关的趋化因子及受体, 如CXCR7、CXCR4、CXCL12、CXCL8、CXCR2等, 它们直接或间接影响癌细胞的增殖和转移。因此, 回顾趋化因子及其受体在鼻咽癌中的作用有助于进一步分析其发展机制, 也有助于鼻咽癌的靶向治疗和预后。

### 1 CXCL8/CXCR2

CXCL8是由血管生成的小分子蛋白质, 又称白细胞介素(IL)-8, 已被证实有诱导血管内皮生长和血管新生的能力, CXCR2是其主要的功能受体。研究表明, CXCL8/CXCR2不仅能促进前列腺癌的血管生成, 还能激活鼻咽癌中的信号分子, 如ERK、AKT、PKC等, 但这些信号在鼻咽癌中的具体作用机制有待进一步验证<sup>[10]</sup>。基质金属蛋白酶(MMP)-9作为一种蛋白水解酶, 能够诱导降解细胞外基质, 在介导肿瘤细胞侵袭或转移过程中发挥重要作用。CXCL8通过激活MMP-9加强细胞外基质的降解, 形成新血管, 使肿瘤细胞更容易进入血管, 从而促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[11]</sup>。

由于鼻咽癌预后差、复发率高, 有研究为确定新的血清生物标志物, 检测了174种细胞因子的表达谱, 并用酶联免疫吸附试验(ELISA)验证结果, 结果显示, 鼻咽癌患者血清中组织抑制因子(TIMP)-2、SELL、CCL24、MMP-1、MMP-3、胰岛素样生长因子

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772921); 广东省深圳市科技创新基础研究面上项目(JCYJ20190812171816857); 广东省深圳市医学重点学科建设经费项目(SZXK054)。

△ 通信作者, E-mail: zxm0760@163.com。

(IGF)-I、IL-8 表达水平明显上调,验证结果与此结果一致,以上结果表明 IL-8 可能作为鼻咽癌预后预测的生物标志物<sup>[12]</sup>。CHENG 等<sup>[13]</sup>招募健康志愿者及鼻咽癌确诊患者进行 IL-8 与 MMP-9 对鼻咽癌预后预测的研究,通过 ELISA 检测所有研究对象血清中 IL-8 和 MMP-9 水平,结果显示,鼻咽癌患者 IL-8 和 MMP-9 的表达水平明显高于健康志愿者,二者表达水平也与患者 N 分期和临床分期呈正相关,且 MMP-9 水平较高的患者总生存期相对缩短,因此,可将 MMP-9 水平作为评估预后的生物标志物。

## 2 CXCL9/CXCR3

CXCL9 又名  $\gamma$  干扰素诱导的单核因子,是一种蛋白质编码基因。CXCR3 又称 G 蛋白偶联受体 9 (GPR9)或 CD183,是介导 CXCL9 趋化作用的主要趋化因子受体<sup>[14]</sup>。CXCL9 与表达 CXCR3 受体的肿瘤细胞结合也能促进细胞转移和上皮间质转化 (EMT)<sup>[15]</sup>。研究表明,当敲低 CXCR3 的表达后,肿瘤细胞侵袭与转移能力下降,因此,抑制 CXCL9 与 CXCR3 的表达能够防止肿瘤扩散<sup>[15]</sup>。CXC 分为 ELR+型的 CXC 趋化因子和 ELR-型的 CXC 趋化因子。ELR 基序与异常血管生成显著相关,大部分 ELR+型趋化因子可以直接促进人体血管生成,而 ELR-型趋化因子通常可以抑制人体血管生成<sup>[16]</sup>。CXCL9 作为一类 ELR-型的趋化性因子,其高表达能抑制血管生成,减少肿瘤的发生和转移。唐江华等<sup>[17]</sup>采用 ELISA 对鼻咽癌患者血清中 CXCL9 的变化进行了研究,结果表明,血清中 CXCL9 水平较治疗前明显升高,且 CXCL9 的表达与患者淋巴结转移、TNM 分期密切相关。这些情况说明 CXCL9 表达水平与鼻咽癌的发生、发展密切相关,它也可能作为判断鼻咽癌患者预后情况的重要血清标志物。因此,有必要进行更多的临床试验来评估 CXCL9 在鼻咽癌发生、发展中的作用。

## 3 CXCL12/CXCR4/CXCR7

CXCL12/CXCR4/CXCR7 轴被发现存在于多种恶性肿瘤中。CXCR4 是当前国内外广泛研究的趋化因子受体,在大多数癌症患者中都可发现其存在。CXCL12 和 CXCR4 在头颈部肿瘤中存在高表达,AMARA 等<sup>[18]</sup>采用免疫组化法 (IHC)与反转录聚合酶链反应 (RT-PCR)两种方法对喉癌组织及癌旁组织的 CXCL12 和 CXCR4 进行检测,结果显示,癌组织中的 CXCL12 与 CXCR4 基因与蛋白水平均高于癌旁组织,提示 CXCL12 与 CXCR4 的高表达可能增加了癌变概率<sup>[19]</sup>。CXCL12/CXCR7 已被证实在鼻咽癌中表达上调,且 CXCR7 与 CXCL12 结合能够增强肿瘤侵袭性。QIAO 等<sup>[20]</sup>进行 Transwell 试验探讨 CXCL12/CXCR4/CXCR7 轴对鼻咽癌细胞的侵袭和转移作用,并利用 IHC 和 RT-PCR 观察 CXCL12、CXCR4、CXCR7 的表达水平,结果显示, CXCL12/CX-

CR4/CXCR7 轴对鼻咽癌侵袭转移的影响可能与 G 蛋白信号通路有关。MMP-9 和 CXCR4/CXCR7 表达相关, MMP-9 通过破坏细胞基底膜屏障而影响肿瘤发展。鼻咽癌细胞中 MMP-9 的表达可以被 CXCL12 上调,部分炎症因子和 CXCL12 的相互作用更增强了 MMP-9 的表达。CXCL12/CXCR4/CXCR7 轴对鼻咽癌的侵袭和转移有加重作用,且其表达水平因患者淋巴结转移情况不同而不同,为鼻咽癌患者预后提供了潜在的生物标志物。

## 4 CXCL5/CXCR2

CXCL5 是肿瘤微环境中重要的趋化因子之一,又被称为 SCYB5 或中性粒细胞活化肽 78 (ENA78),属于 ELR+CXC 趋化因子亚家族成员<sup>[21]</sup>。CXCR2 作为 CXCL5 的受体,与 ELR+CXC 趋化因子家族介导的血管活性有密切联系。研究表明,在结直肠癌中, CXCL5/CXCR2 通过激活 AKT/NF- $\kappa$ B/FOXO1 通路促进血管生成,并且已经证实 CXCL5 能够促进体内外肿瘤血管生成<sup>[21]</sup>。此外, CXCL5 和 CXCR2 受体结合能够促进肿瘤细胞增殖和转移。QIU 等<sup>[22]</sup>采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR)、ELISA、Western Blot 及 IHC 检测鼻咽癌组织中 CXCL5/CXCR2 的表达水平, IHC、ELISA 检测结果显示鼻咽癌组织中 CXCL5 和 CXCR2 表达高于非癌组织;对于永生鼻咽上皮细胞系 (NP69) 与鼻咽癌细胞系, ELISA、qRT-PCR、Western Blot 检测结果均显示 CXCL5 在鼻咽癌细胞中呈高表达。在鼻咽癌组织中 CXCL5 过表达与淋巴结分型呈显著相关, CXCR2 过表达与淋巴结远处转移密切相关<sup>[22]</sup>。据报道, Snail 是 EMT 的关键调控因子之一, GSK-3 $\beta$  具有组成活性, Snail 能被其磷酸化并结合,促进降解。CXCL5/CXCR4 过表达激活 ERK1/2 通路,导致 GSK-3 $\beta$  磷酸化并失活,引起 GSK-3 $\beta$  和 Snail 的解离。CXCL5/CXCR4 通过激活 ERK/GSK-3 $\beta$ /snail 信号诱导鼻咽癌细胞 EMT,从而影响鼻咽癌侵袭和迁移<sup>[22]</sup>。

## 5 与鼻咽癌相关的其他趋化因子及受体

目前研究较多的趋化因子及其受体的信号通路见图 1,此图清晰地展示了趋化因子及其受体相互作用的结果。除此之外还有一些研究较少的趋化因子及受体,如 CCL2/CCR2、CCL22/CCR4、CCR7/血管内皮生长因子-C (VEGF-C)、ACKR4/CCL21 等。在对患者进行放射治疗后, CCL22 表达增强,并介导 CCR4+CD8T 细胞迁移到肿瘤微环境,有抗肿瘤和促进良好预后的作用<sup>[23]</sup>。CCL2/CCR2 能激活 ERK1/2 信号通路,诱导 MMP-2 和 MMP-9 上调,促进鼻咽癌转移<sup>[24]</sup>。CCR7 与 VEGF-C 在很多恶性肿瘤中高表达,能够促进肿瘤细胞侵袭、转移。孙国义等<sup>[25]</sup>研究报道 CCR7 与 VEGF-C 呈正相关,二者有促进肿瘤细胞侵袭、转移作用,且研究发现, CCR7 与 VEGF-C 高表达的鼻咽癌患者预后不良,因此,可将 CCR7 与

VEGF 作为鼻咽癌淋巴结转移和预后不良的判断指标。非典型趋化因子受体(ACKR4)对 CCL21 具有高亲和力。ACKR4 不足可造成 CCL21 积累,而 CCL21 过表达能促进肿瘤增殖、侵袭和免疫抑制。相反,

ACKR4 表达增强则能引起 CCL21 水平降低。研究表明,在鼻咽癌组织中敲除 ACKR4 对肿瘤的生长和转移有明显影响,这些证据说明 ACKR4 缺失可促进鼻咽癌的发展<sup>[26]</sup>。

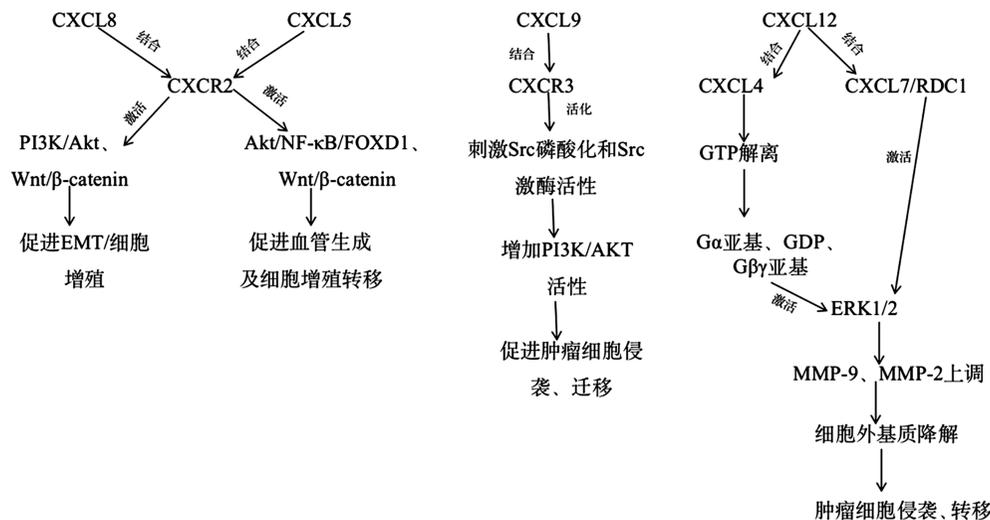


图 1 趋化因子及其受体的信号通路

## 6 小结与展望

综上所述,由于鼻咽癌患者发现时多已发生转移,手术及放疗的效果较差,需要寻找新方法突破鼻咽癌治疗的局限性。随着人们对肿瘤进展与机体免疫系统相互关系更深入地认识,免疫治疗正逐步成为鼻咽癌临床治疗变革中的一种发展方向。因此,寻找及时识别恶化及预后不良的风险因素,以及与早期治疗效果相关的生物标志物显得尤为重要。本文就趋化因子及其受体的种类、作用等做了简要阐述,趋化因子及其受体作为微环境中的重要部分,其在肿瘤发生、侵袭转移过程中异常表达,导致微环境失衡。过表达的趋化因子及受体可能与肿瘤的预后密切相关。尽管专家们已经做了大量工作研究其发生机制,但其具体机制仍不是十分明确,仍然需要更深入的研究来阐明它们在鼻咽癌中的作用,为鼻咽癌的治疗及预后提供新的理论依据。

## 参考文献

[1] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.  
 [2] 魏爱琪, 王雯, 王丽, 等. 埃巴病毒潜伏膜蛋白的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(8): 1573-1577.  
 [3] KANDA T. EBV-encoded latent genes[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1045: 377-394.  
 [4] 吴志伟, 林居强, 黄义梅, 等. 鼻咽癌增殖与转移机制荧光检测的研究进展[J]. 光电子·激光, 2018, 29(8): 917-924.  
 [5] 吴美华. 肿瘤微环境与鼻咽癌的研究进展[J]. 中国医学创新, 2020, 17(26): 164-168.  
 [6] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in

the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 559-572.  
 [7] ARNETH B. Tumor Microenvironment[J]. Medicina (Kauanas), 2019, 56(1): 15.  
 [8] MILLER M C, MAYO K H. Chemokines from a structural perspective[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2088.  
 [9] CAI T T, YE S B, LIU Y N, et al. LMP1-mediated glycolysis induces myeloid-derived suppressor cell expansion in nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(7): e1006503.  
 [10] LIU Q, LI A, TIAN Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 61-71.  
 [11] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147: 1-73.  
 [12] GONG D, LI Z, DING R, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Cytokine, 2019, 118: 107-114.  
 [13] CHENG D, KONG H, LI Y. Prognostic value of interleukin-8 and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(3): 503-509.  
 [14] TOKUNAGA R, ZHANG W, NASEEM M, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation-A target for novel cancer therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 63: 40-47.  
 [15] 李佳, 吴珺, 杨东亮. CXCR3-CXCL9/10/11 参与疾病发病机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1266-1270.  
 [16] 薛昭君, 贾原, 张俊萍. 肿瘤微环境中 CXC 型趋化因子及其受体的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(7): 715-724.

- [17] 唐江华,周维. CXCL9 和碳酸酐酶Ⅱ在鼻咽癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(11):1795-1798.
- [18] AMARA S, CHAAR I, KHIARI M, et al. Stromal cell derived factor-1 and CXCR4 expression in colorectal cancer promote liver metastasis[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(6):869-879.
- [19] 程波,覃纲. 基质细胞衍生因子 1 及其受体趋化因子受体 4 生物学轴与头颈肿瘤[J]. 医学综述, 2016, 22(24):4828-4831.
- [20] QIAO N, WANG L, WANG T, et al. Inflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis mediates G-protein signaling pathway to influence the invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6):8169-8179.
- [21] HU B, FAN H, LV X, et al. Prognostic significance of CXCL5 expression in cancer patients: a meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18:68.
- [22] QIU W Z, ZHANG H B, XIA W X, et al. The CXCL5/CXCR2 axis contributes to the epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells by activating ERK/GSK-3beta/snail signalling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):85.
- [23] LI H, CHEN X, ZENG W, et al. Radiation-Enhanced Expression of CCL22 in Nasopharyngeal Carcinoma is Associated With CCR4(+) CD8 T Cell Recruitment[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 108(1):126-139.
- [24] YANG J, LV X, CHEN J, et al. CCL2-CCR2 axis promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by activating ERK1/2-MMP2/9 pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(13):15632-15647.
- [25] 孙国义,吴宝俊,詹红星. 趋化因子受体 7 与血管内皮生长因子-C 异常高表达与鼻咽癌患者淋巴结转移及预后的关系[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(3):272-275.
- [26] WHYTE C E, OSMAN M, KARA E E, et al. ACKR4 restrains antitumor immunity by regulating CCL21[J]. J Exp Med, 2020, 217(6):e20190634.

(收稿日期:2022-03-14 修回日期:2022-09-08)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.032

## 截肢患者创伤后成长的研究进展

袁颖<sup>1</sup>综述,张小梅<sup>2</sup>,刘灵巧<sup>3</sup>,杨娇<sup>3</sup>,胡莹<sup>4</sup>,张春丽<sup>5△</sup>审校

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院手外科,湖北武汉 430022; 2. 武汉市精神卫生中心,湖北武汉 430012; 3. 宜昌市中心医院呼吸内科,湖北宜昌 443003; 4 湖北职业技术学院,湖北孝感 432000; 5. 黄冈市中心医院护理部,湖北黄冈 438800

关键词:创伤后成长; 截肢; 心理疗法

中图分类号:R658.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0563-05

因疾病或伤口复杂感染等因素,截肢患者可能会面临多次手术,导致创伤后应激障碍,对患者的身心、生活质量及社交产生一定的负面影响,但同时还可能存在创伤后成长(PTG)等积极的影响<sup>[1]</sup>。随着积极心理学的发展,PTG 在改善患者心理结局方面的作用不容忽视。截肢作为一种创伤事件,是个体重新评价其世界观的催化剂,给个体带来痛苦的同时也会带来各种形式的积极作用,即个体实现 PTG<sup>[2]</sup>。PTG 对促进截肢患者预后和改善其生活质量有重要意义。本文综述了截肢患者 PTG 的现状,并探讨其影响因素及干预措施,以期临床医护人员制订科学的干预方案提供参考。

### 1 PTG 概念及理论框架

PTG 这一术语最早由 TEDESCHI 等<sup>[3]</sup>提出,指经历创伤事件后出现的一系列积极的心理变化,如更强的精神信仰或更有同情心。CALHOUN<sup>[4]</sup>用 PTG 来描述创伤经历过程中产生的积极结果,以及引起的成长和个人发展。各国学者对 PTG 的概念理解基本一致,均认为 PTG 是一种积极的心理变化。BENE-

TATO<sup>[5]</sup>和 MICHELSEN 等<sup>[6]</sup>将 PTG 定义为那些受到潜在创伤事件影响的人与高度挑战的生活环境相互斗争,最终产生的一种积极变化。KALPA-KJIAN 等<sup>[7]</sup>认为,PTG 是指从遭遇、痛苦和创伤中产生的深刻自我转变,并认为成长和适应能力增强是创伤经历的自然结果。总之,PTG 的实现过程需经历消极体验和积极获益两个阶段。

PTG 以压力与应对为理论框架,该理论强调压力产生时采取认知评估及应对的作用,当个体遭到疾病和截肢这两种压力性事件刺激后,需做出促进自身行为改变的调整:(1)评估压力性事件的严重程度;(2)评估自身现有的应对能力能否改善截肢后的生活质量(如生活自理社交、工作能力等);(3)改变自身对残肢的认知,寻求外界支持,调整心态和情绪,找到适合自己的减压方法;(4)评价应对终身残疾所采取行为的有效性<sup>[8]</sup>。

### 2 测评工具

#### 2.1 量化评估

2.1.1 创伤后成长量表(PTGI) PTGI 由心理学家

△ 通信作者, E-mail: 306933581@qq.com.