



电子、语音版

·综述·

C-C 基序趋化因子配体 2 在胶质瘤发病机制中的作用研究进展

程厚翔¹, 代军强^{2,3}, 阎云基¹, 潘亚文^{2,3}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030
2. 兰大二院神经外科, 甘肃 兰州 730030
3. 甘肃省神经病学重点实验室, 甘肃 兰州 730030

摘要: C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 作为一种经典的趋化因子, 最初被认为参与免疫细胞浸润和炎症反应。近年来发现与多种恶性肿瘤的发病密切相关。CCL2 与其受体 CCR2 组成 CCL2-CCR2 信号轴, 在胶质瘤的病理血管生成、细胞生长、迁移运动和免疫抑制等方面发挥作用, 促进胶质瘤的增殖、侵袭和复发。此外, CCL2 的表达水平与胶质瘤患者的预后高度相关, 可作为一种判断胶质瘤预后的潜在生物标志物。该文旨在回顾近年来 CCL2 的相关研究, 对其参与胶质瘤细胞生长、侵袭、血管生成、免疫抑制、细胞招募的相关分子机制以及在胶质瘤中的临床意义做一综述。

关键词: 胶质瘤; C-C 基序趋化因子配体 2; 趋化因子; 信号通路; 分子机制

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.010

Research advances in the role of C-C motif chemokine ligand 2 in the pathogenesis of glioma

CHENG Houxiang¹, DAI Junqiang^{2,3}, YAN Yunji¹, PAN Yawen^{2,3}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
2. Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China
3. Key Lab of Neurology of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: PAN Yawen, Email: panyw@lzu.edu.cn

Abstract: As a classical chemokine, C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) was initially thought to be involved in immune cell infiltration and inflammatory response. Recently, it has been found to be closely associated with the pathogenesis of several malignancies. CCL2 and its receptor CCR2 form the CCL2-CCR2 signaling axis, which plays a role in pathological angiogenesis, cell growth, migratory movement, and immunosuppression of gliomas, thereby promoting the proliferation, invasion, and recurrence of gliomas. In addition, the expression level of CCL2 is significantly associated with the prognosis of glioma patients and can thus be used as a potential biomarker for determining the prognosis of glioma in the future. This article reviews related studies in recent years and summarizes the research advances in the molecular mechanisms of the involvement of CCL2 in glioma cell growth, invasion, angiogenesis, immunosuppression, and cell recruitment, as well as the clinical significance of CCL2 in glioma.

Keywords: glioma; C-C motif chemokine ligand 2; chemokine; signaling pathway; molecular mechanisms

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划(CY2022-QN-A12)。

收稿日期: 2023-03-10; 修回日期: 2023-10-10

作者简介: 程厚翔(1996—), 男, 专业型硕士研究生, 研究方向为中枢神经系统肿瘤; Email: 917892535@qq.com。

通信作者: 潘亚文(1966—), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为神经系统肿瘤; Email: panyw@lzu.edu.cn。

胶质瘤是成人和儿童中最常见的原发性脑肿瘤^[1]。尽管成人和儿童胶质瘤在组织学上可能没有差异,但它们在生化和代谢方面有所不同^[2-3]。目前,最新的胶质瘤临床分类是基于活检的组织病理学和分子特征来实现的^[4]。根据胶质瘤的增殖程度、有丝分裂指数和组织病理学检查中是否存在坏死,将其分为4个等级。根据世界卫生组织(WHO)指南,I和II级胶质瘤被分类为低度胶质瘤(low-grade gliomas, LGG)。III和IV级被认为是高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGG),它们预后不良,大多为未分化和恶性^[4]。约50%的胶质瘤表现为WHO IV级胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM),是最具侵袭性、恶性度最高的胶质瘤。GBM占原发性恶性脑肿瘤的48.6%,其中位总生存期(overall survival, OS)为15个月,只有7.2%的患者在诊断后生存时间可以达到5年^[5-6]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型GBM主要特点是:高度的侵袭性、弥漫性、异质性,缺乏有效的治疗方法以及预后差^[7]。现阶段临床上主要采用手术全切除配合术后放、化疗以及免疫治疗的综合治疗方案^[8]。传统治疗方案在一定程度上提高了整体生存率,但GBM的复发是不可避免的。关键原因是手术治疗无法完全清除GBM细胞,相邻的脑实质仍可被散在的GBM细胞浸润,这些散在的肿瘤细胞可成为复发的来源^[9-10]。近年来,随着技术的发展,对GBM的治疗方式有了一定的补充,但均未取得突破性的进展,患者预后没有得到明显改善。这与肿瘤细胞的增殖、抑制凋亡、促进血管生成、组织浸润、侵袭复发、免疫抑制及耐药性增强等机制密切相关^[11-12]。因此,需要对胶质瘤的发生、发展的相关分子机

制进行更加深入的研究,寻找到新的,切实有效的治疗靶点,提升对胶质瘤的疗效。

趋化因子被认为是诱导免疫细胞浸润和迁移到特定炎症反应部位的媒介^[13]。作为细胞因子中一个庞大的分支,根据N端保守的半胱氨酸残基的数量和间距,将其分为4组:CXC、CC、XC及CX3C家族(表1)。大多数趋化因子属于CC和CXC组,CC趋化因子对各种细胞类型(包括单核细胞和淋巴细胞)具有活性。趋化因子通过化学吸引和激活受体,选择性地调节免疫细胞向炎症部位募集和运输^[14]。通过其发挥的功能可大致分为两类:炎症性趋化因子和稳态趋化因子。一般而言,稳态趋化因子,负责白细胞迁移、归巢和正常条件下的淋巴细胞再循环;炎症趋化因子可在多种促炎因素诱导下形成,使免疫细胞在炎症部位积累并在炎症反应期间激活,典型代表有:C-X-C基序趋化因子配体8(C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8)、C-X-C基序趋化因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)、C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)等^[15]。现有研究表明,趋化因子参与了多种不同的生物学过程,特别是恶性肿瘤的发展^[16]。例如趋化因子可诱导细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)进入肿瘤组织并表现出抗癌作用,但它们也可诱导如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)和髓细胞源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等可以抑制肿瘤免疫的细胞进入肿瘤组织,对肿瘤的发生过程起到促进作用^[17-18]。

表1 趋化因子家族及其包含的趋化因子

趋化因子家族名称	各家族目前已知包括的具体趋化因子及其对应的受体
CXC 家族	CXCL1(CXCR2)、CXCL2(CXCR2)、CXCL3(CXCR2)、CXCL4(CXCR3-B)、CXCL4L1(CXCR3-B)、CXCL5(CXCR2)、CXCL6(CXCR1, CXCR2)、CXCL7(CXCR1, CXCR2)、CXCL8(CXCR1, CXCR2)、CXCL9(CXCR3)、CXCL10(CXCR3)、CXCL11(CXCR3, CXCR7)、CXCL12(CXCR4, CXCR7)、CXCL13(CXCR5, CXCR3)、CXCL14、CXCL16(CXCR6)、CXCL17
CC 家族	CCL1(CCR8)、CCL2(CCR2)、CCL3(CCR1, CCR5)、CCL3L1(CCR1, CCR3, CCR5)、CCL3L3(CCR5)、CCL4(CCR5)、CCL4L1(CCR5)、CCL4L2(CCR5)、CCL5(CCR1, CCR3, CCR5)、CCL7(CCR1, CCR2, CCR3)、CCL8(CCR1, CCR2, CCR5)、CCL11(CCR3, CCR5)、CCL13(CCR2, CCR3)、CCL14(CCR1, CCR3, CCR5)、CCL15(CCR1, CCR3)、CCL16(CCR1, CCR2, CCR5, CCR8, H4)、CCL17(CCR4)、CCL18(PITPNM3)、CCL19(CCR7)、CCL20(CCR6)、CCL21(CCR7)、CCL22(CCR4)、CCL23(CCR1, FPRL-1)、CCL24(CCR3)、CCL25(CCR9)、CCL26(CCR3, CX3CR1)、CCL27(CCR10)、CCL28(CCR10, CCR3)
XC 家族	XCL1(XCR1)、XCL2(XCR1)
CX3C 家族	CX3CL1(CX3CR1)

CCL2也称为单核细胞化学吸引蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),最初于1989年从外周血单核细胞和肿瘤细胞系共培养的上清液中分离和纯化^[19-20]。是第一个发现并得到充分研究的CC趋化因子,优先与其受体CC趋化因子受体2型(C-C chemokine

receptor type 2, CCR2)结合。在人体中有多种细胞可以表达CCL2,包括内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、星形胶质细胞、单核细胞和小胶质细胞等^[21-23]。单核细胞/巨噬细胞虽不是CCL2唯一的生产者,但被认为是CCL2的主要来源。CCL2-CCR2信号轴在促进胶质瘤中病理血

管生成、细胞的生长、浸润、迁移运动和免疫抑制等方面发挥作用^[14, 24-26]。以下将从多种角度来阐述CCL2-CCR2信号轴与胶质瘤之间的关系,以期在未来为治疗胶质瘤提供更多的方案。

1 CCL2与胶质瘤的生物学行为的关系(图1,表2)

1.1 CCL2与胶质瘤侵袭性的关系

趋化因子在胶质瘤生长和侵袭中发挥着重要的作用。Zhang等^[27]研究发现,胶质瘤分泌的CCL2不能以自

分泌方式起作用,但可以对表达CCR2的细胞(如小胶质细胞)产生旁分泌作用。单独培养胶质瘤细胞时,CCL2的过度表达并没有促进肿瘤细胞侵袭能力的提升。当胶质瘤细胞与表达CCR2的小胶质细胞共培养时,胶质瘤细胞系中CCL2的过度表达可增强侵袭力。进一步研究发现胶质瘤细胞分泌的CCL2可以作用于表达CCR2的小胶质细胞,产生IL-6刺激胶质瘤细胞,来增加其侵袭和迁移性,如此形成循环。

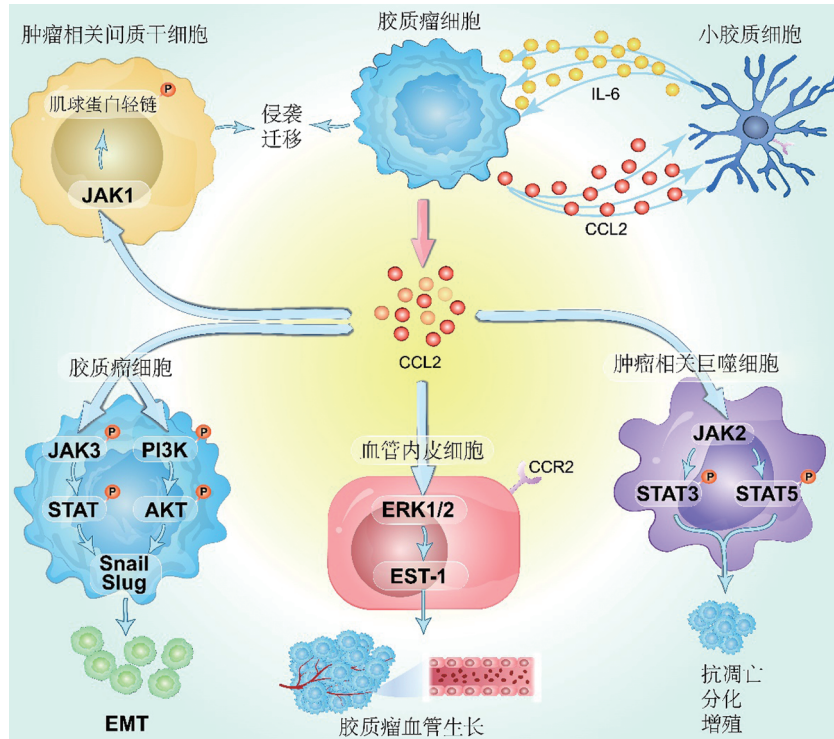


图1 CCL2参与胶质瘤发病的相关信号通路

Platten等^[28]通过向大鼠脑内注射高表达CCL2的胶质瘤细胞,发现与对照组相比,注射了CCL2高表达细胞的大鼠脑中肿瘤的体积显著增大,肿瘤表现出更多的间变性,出现了多形性、不规则的细胞,细胞核浓缩,染色质丰富。在注射高表达CCL2细胞所形成的肿瘤中可观察到的小胶质细胞含量增加了10倍。这些数据表明,CCL2作为胶质瘤中单核细胞的有效趋化因子,其表达使胶质瘤更具侵袭性。

Lim等^[29]研究中发现,CCL2介导的Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)的激活能促进肿瘤相关间充质干细胞中肌球蛋白轻链2的磷酸化,从而导致胶原蛋白的组装和肌动蛋白的收缩,增强胶质瘤相关间充质干细胞的收缩力,导致GBM细胞间相互作用力介导的细胞外基质重塑,改变GBM中细胞的空间属性,最终增强胶质瘤细胞的侵袭能力。

另有研究显示,通过激活GBM细胞中的核因子 κ B

(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路可诱导CCL2上调,后者以旁分泌的方式触发GBM细胞的迁移和侵袭,同时,GBM细胞分泌的CCL2对肿瘤微环境中的相关细胞产生旁分泌作用,促进了星形胶质细胞的迁移^[30]。

1.2 CCL2与胶质瘤生长的关系

S100钙结合蛋白B(S100 calcium binding protein B, S100B)作为S100蛋白家族中的一员,参与调节细胞活动,如代谢、运动和增殖等^[31-32]。研究发现S100B可抑制P53的磷酸化,削弱对肿瘤抑制能力,促进肿瘤的进展^[33]。此外,S100B还被认为可以通过激活有丝分裂激酶和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)来调节细胞的增殖和分化,从而促进肿瘤的发生^[32]。

胶质瘤中S100B过度表达增强TAMs浸润,促进胶质瘤生长。S100B介导地对TAMs吸引以及肿瘤生长是通过自分泌和旁分泌途径实现的^[34]。胶质瘤细胞模型证实S100B介导对于TAMs的化学吸引并非直接由S100B与受

表2 胶质瘤中CCL2参与的生物学行为及实验说明

胶质瘤中CCL2参与的生物学行为	典型实验方法	作用的细胞或位点	作用机制	参考文献
肿瘤细胞侵袭性	细胞共培养;构建MCP1/CCL2高表达的大鼠胶质瘤模型	表达CCR2的小胶质细胞;大鼠颅内高表达CCL2的胶质瘤细胞;肿瘤相关间充质干细胞	胶质瘤细胞分泌CCL2作用于表达CCR2的小胶质细胞。后者产生IL-6作用反作用于胶质瘤细胞,增加其侵袭和迁移能力;大鼠实验中,CCL2高表达的大鼠,肿瘤的异型性明显增加,侵袭能力增强;激活JAK1,促进肿瘤相关间充质干细胞中肌球蛋白轻链2的磷酸化,增强胶质瘤相关间充质干细胞的收缩力,改变GBM中细胞的空间属性,增强胶质瘤细胞的侵袭能力	[27-29]
肿瘤细胞生长	高表达S100B的GL261胶质瘤细胞培养、构建小鼠颅内移植瘤模型	GL261胶质瘤细胞	胶质瘤细胞产生CCL2,促进了过度表达的S100B所介导对TAMs化学吸引,增强TAMs浸润,促进胶质瘤生长	[35]
病理性血管生成	内皮细胞迁移检测、大鼠主动脉环试验、体内基质胶堵塞血管生成测定;体外血管生成试验、nu/nu小鼠血管瘤的形成;脑内肿瘤细胞立体定向种植技术、血管生成实验	人脐静脉内皮细胞;脑内皮细胞中ETS1;肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)	直接与血管内皮细胞上表达的CCR2结合,刺激血管生成;通过ERK1/2通路激活转录因子ETS1,CCL2可以调节其他关键血管生成因子的表达;CCL2吸引TAMs,后者进一步分泌其他促血管生成因子,如:VEGF、PDGF、TGF- β ,间接诱导血管生成	[39-44]
免疫抑制	ELISA测量胶质瘤上清液趋化因子、细胞内流式细胞测定趋化因子;骨髓成像、免疫组化技术、流式细胞术	Tregs; MDSCs; TAMs	使得Tregs的浸润增加,强化肿瘤的免疫抑制效应,有利于肿瘤生长;肿瘤微环境中的MDSCs可阻止外周CD8 ⁺ T细胞的进入肿瘤组织。实验中敲除CCR2的小鼠,该效果被抑制,CD8 ⁺ T细胞/MDSCs比率增加,使得肿瘤免疫增强;促进TAMs分化为具有促肿瘤特征的M2型,促进免疫抑制作用	[44, 54-56, 66-67]
免疫浸润	肿瘤免疫浸润分析、用抗CCL2单克隆抗体和/或TMZ治疗荷瘤小鼠、分离脑浸润白细胞	人GBM细胞系A172	胶质瘤细胞最初分泌低剂量CCL2来吸引小胶质细胞,被吸引的小胶质细胞通过对CCL2的放大分泌吸引更多的小胶质细胞进入肿瘤,增加了小胶质细胞/巨噬细胞的浸润	[69-70]
上皮-间充质转化	蛋白质印迹(WB)	JAK-STAT、PI3K-AKT通路;核因子 κ B(NF- κ B)	EMT调节因子Slug和Snail等的表达在CCL2的表达受到抑制后进一步受到抑制,从而对GBM的EMT产生抑制作用;NF- κ B还可通过调节GBM细胞分泌CCL2、VEGF等细胞因子促进肿瘤微环境中的间充质转化,使得肿瘤的侵袭性、血管生成和耐药性得到增强	[75-78]

体在白细胞上的相互作用产生,而是通过胶质瘤细胞产生CCL2,后者是通过其对TAMs的招募作用实现的。在小鼠模型中的研究成果验证了上述观点^[35]。尽管没有进一步研究S100B刺激胶质瘤细胞产生CCL2的确切机制,但一些研究表明,信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的激活可能参与了这个过程^[34]。尽管存在多种细胞因子诱导CCL2的产生,但这些细胞因子最终是通过STAT3发挥作用的,抑制STAT3可消除一些肿瘤细胞对CCL2的诱导作用^[36]。因此,S100B对CCL2的上调最有可能是通过激活胶质瘤细胞中的STAT3通路来实现。然而S100B和CCL2表达之间的直接相关性只在部分类型的胶质瘤细胞中检测到,尚有一部分类型的胶质瘤没有得到验证,这有待于进一步研究^[35]。另有实验表明,酪氨酸磷酸化参与CCL2诱导的巨噬细胞活化的信号转导途径,CCL2诱导的巨噬细胞中酪氨酸磷酸化是一个快速且具有时间依赖性的过程,其参与的环节有CCR2二聚体化、磷酸化和

局灶性黏附蛋白组装成信号复合物。CCL2同样也诱导小鼠体内巨噬细胞中非受体酪氨酸激酶(Janus kinase 2, JAK2)的酪氨酸磷酸化,JAK2磷酸化表达具有时间依赖性,随着作用时长的增加其磷酸化进一步增强;同时Western blotting实验结果显示,CCL2诱导小鼠体内巨噬细胞中STAT3和STAT5的磷酸化,使得两者得到活化。综上,CCL2使得巨噬细胞中JAK-STAT途径激活,异常激活的STAT3和STAT5参与促进细胞周期进展,细胞转化和预防细胞凋亡等生物学过程,有助于肿瘤生长^[37-38]。

1.3 CCL2与胶质瘤中病理性血管生成的关系

血管生成是肿瘤进展的关键过程之一,由多个环节组成,涉及各种刺激因素,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。胶质瘤细胞可展现出强烈的侵袭性并诱导血管生成。近来发现CCL2-CCR2轴可作为血管生成的介质,直接或间接地介导病理血管的生成^[13]。

CCL2可直接与血管内皮细胞上表达的CCR2结合,

在没有免疫细胞浸润的情况下直接刺激血管生成。用CCL2抗体处理后可明显抑制血管生成效果^[39]。CCL2还可通过激活转录因子来刺激血管生成。Stamatovic等^[40]研究显示CCL2通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)(统称ERK1/2)通路调节转录因子ETS1的激活,ETS原癌基因1(ETS proto-oncogene 1, ETS1)在CCL2介导的血管生成中起着至关重要的作用。通过激活ETS1,CCL2可以调节其他关键血管生成因子的表达,如整合素 β_3 亚基,用PD98059抑制ERK1/2通路可降低ETS1磷酸化,抑制肿瘤血管生成。

另一方面,CCL2通过吸引TAMs,后者进一步分泌其他促血管生成因素,如:VEGF、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子(transforming growth factor beta, TGF- β)的方式间接诱导血管生成^[41-44]。Cho等^[43]在大鼠GBM模型中研究发现,肿瘤细胞和巨噬细胞之间的相互作用可影响CCL2的分泌,增加血管生成,加入CCL2抑制剂阻断TAMs的招募,可减少血管生成并抑制肿瘤生长。通过转录组学和单细胞测序证实CCL2可调节胶质瘤细胞的血管生成^[45]。最近有研究显示,CCR2基因敲除小鼠的TAMs表达VEGF数量减少,且肿瘤血管的渗漏程度更低、更加成熟,突显CCL2在GBM血管生成中的重要性^[46]。

1.4 CCL2与胶质瘤免疫抑制的关系

免疫抑制是肿瘤发生的一项标志,GBM的免疫微环境具有较强的免疫抑制特征,引起的免疫抑制可明显促进肿瘤的进展,M2型肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和MDSCs在该过程中发挥了重要作用^[47-48]。

CCL2作为T淋巴细胞的调节剂,在体外试验证明其可把T细胞转化为免疫抑制性更强的Tregs^[49-50]。Tregs可直接或间接下调CD4⁺和CD8⁺T细胞,减少T淋巴细胞反应;还可以通过产生IL-10和TGF- β 直接阻断效应T淋巴细胞反应,达到逃避免疫细胞作用、促进肿瘤进展的效果^[51-53]。从GBM患者中分离出来的Tregs所表达的CCL2水平高于来自健康对照组的Tregs^[54]。Vasco等^[55]研究表明,与健康对照组相比,从GBM患者血液样本中分离出来的Tregs在体外条件培养基中迁移显著增加,添加CCL2抗体后可阻止Tregs的迁移。Panek等^[56]的实验结果也证实了上述结果。由此确认CCL2-CCR2信号传导可导致Tregs的浸润增加,强化肿瘤的免疫抑制效应,营造出有利于肿瘤生长的环境^[57-58]。

另一种免疫抑制机制由MDSCs进行。MDSCs起源于髓系细胞,在病理条件下可扩增,具有典型的表型和强大的免疫抑制活性^[59]。人体中的MDSCs根据表型和形态学特征分为三大类:早期型MDSCs(early-stage MDSCs, e-MDSCs)、多形核型MDSCs(polymorphonuclear MDSCs,

PMN-MDSCs)和单核型MDSCs(monocytic MDSCs, M-MDSCs)^[60]。目前研究MDSCs的免疫抑制作用是由3个主要机制介导的:①活性氧(reactive oxygen species, ROS)阻止巨噬细胞和树突状细胞分化;②与T细胞增殖能力下降有关的诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS);③精氨酸酶-1(Arginase-1, Arg1)减少T细胞的代谢,最终导致细胞凋亡^[61]。CCL2-CCR2信号轴在将MDSCs招募到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的过程中发挥关键作用^[62]。在胶质瘤细胞的大鼠模型中观察到肿瘤中MDSCs浸润增加,这些细胞可通过一氧化氮的产生诱导凋亡,使T淋巴细胞减少^[63]。小鼠胶质瘤模型中,将GL261 GBM细胞注射到小鼠颅内,进行流式细胞测量分析表明,CCR2的表达多局限于MDSCs群体中,研究发现MDSCs在TME聚集以M-MDSCs最为显著,TME中几乎没有发现PMN-MDSCs^[64-66]。肿瘤微环境中的MDSCs可阻止外周CD8⁺T细胞的进入肿瘤组织。实验中CCR2敲除小鼠的肿瘤中CD8⁺T细胞/MDSCs比率增加,由此避免了肿瘤细胞被外周免疫细胞的杀伤,实现了肿瘤的免疫抑制作用^[66-67]。

CCL2还可促进肿瘤相关巨噬细胞向具有促肿瘤特征的M2型分化^[44]。M2巨噬细胞具有促进肿瘤生长和侵袭复发、血管生成及免疫抑制作用,与其他免疫抑制细胞群体类似,减少M2巨噬细胞可能会改善患者的预后^[61]。

1.5 CCL2与免疫浸润的关系

Wang等^[68]通过生物信息分析发现补体C1R(complement component 1 subcomponent R, C1R)、CCL2和肿瘤坏死因子受体超级家族成员1A(tumor necrosis factor receptor super family member 1A, TNFRSF1A)在GBM中的高表达与患者的低生存率之间存在相关性。细胞实验中发现GBM细胞中C1R、CCL2和TNFRSF1A的mRNA表达水平非常高。免疫浸润分析显示,免疫细胞在肿瘤和正常组织中的比例存在差异,C1R、CCL2和TNFRSF1A的表达水平与GBM的免疫细胞浸润有关。但关于这3个基因与GBM之间的关系以及C1R、CCL2和TNFRSF1A如何促进GBM的发生和发展则少有研究,有待于未来的进一步探索。

Lailler等^[69]通过TCGA中GBM的蛋白质组学和转录组学数据发现,ERK1/2磷酸化水平高的肿瘤中TAMs浸润密度更高。后续实验发现,ERK1/2磷酸化水平高的GBM可以产生大量的CCL2/MCP1,而当ERK1/2通路受到抑制后,CCL2的表达降低。这也是首次有研究直接表明GBM细胞中的ERK1/2信号可以通过调节CCL2趋化因子的表达来塑造肿瘤免疫微环境,调节肿瘤微环境中TAMs的招募过程。

使用CCL2抗体阻止CCL2信号传导后,小胶质细胞/巨噬细胞的浸润减少,并导致小鼠胶质瘤模型生存期延

长^[70]。这意味着TAMs的招募与胶质瘤发生期间的CCL2分泌密切相关。CCL2是GBM诱导的星形胶质细胞招募的主要吸引剂。胶质瘤细胞中发现的巨噬细胞浸润程度与CCL2表达水平相关,提示胶质瘤细胞产生的CCL2可能介导巨噬细胞浸润胶质瘤组织^[71]。进一步研究发现胶质瘤细胞最初分泌低水平的CCL2来吸引小胶质细胞,后续被吸引的小胶质细胞通过对CCL2的放大分泌使得更多的小胶质细胞被招募到肿瘤中^[72]。从而以一种类似于正反馈调节以及级联反应的机制加速胶质瘤的进展。

1.6 CCL2与上皮-间充质转化之间的关系

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作为一种生物学过程,在此过程中,极化的上皮细胞被诱导发生许多生化变化;这导致了细胞表现出间充质表型,通过EMT的调节因子(如:Slug、Snail、Twist等)增加运动性^[73]。有研究表明,EMT与伤口愈合、组织重塑,与肿瘤细胞侵袭、运动及干性增强以及放疗后的肿瘤细胞的存活率密切相关^[73-74]。

有研究表明,银杏酸(Ginkgolic acids, GA)可通过CCL2的靶向抑制作用,对JAK-STAT和PI3K-AKT信号通路的活化产生抑制作用。目前已经证实JAK-STAT和PI3K-AKT途径可以调节EMT过程,EMT调节因子Slug和Snail等的表达在GA靶向抑制CCL2的表达后进一步受到抑制,从而对GBM的EMT产生抑制作用,由此证明在GBM中,CCL2也参与了EMT过程^[75-77]。

核因子 κ B(NF- κ B)作为一种经典的转录调节因子,其在间充质GBM细胞中可被一系列促进间充质分化的信号激活。可诱导包括STAT3、CCAAT增强子结合蛋白 β (CEBP β)和带有PDZ结合基序的转录共激活子(TAZ)等间充质相关转录因子的表达以及通过直接诱导CD44、波形蛋白(Vimentin)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)等间充质蛋白的表达,促进肿瘤细胞的间充质分化。NF- κ B还可通过调节GBM细胞分泌CCL2、VEGF等细胞因子促进肿瘤微环境中的间充质转化,使得肿瘤的侵袭性、血管生成和耐药性得到增强^[78]。

2 CCL2在胶质瘤治疗方面的研究进展

实验发现,与对照组细胞相比,对替莫唑胺耐药的胶质瘤细胞可检测到CCL2和CCR2的高表达,细胞的糖酵解水平更高。通过沉默CCL2可抑制糖酵解。CCL2的过度表达通过激活AKT通路和促进糖酵解来减少替莫唑胺诱导的凋亡^[79]。大量研究表明,PI3K-AKT信号通路作为调节细胞增殖、凋亡和内分泌抵抗的经典通路,CCL2对于PI3K-AKT通路的调控发挥了至关重要的作用^[80-81]。GA作为CCL2的抑制剂,影响其表达与活化,Western blotting实验结果表明,GA处理U251和T98G细胞导致CCL2表达、PI3K和AKT磷酸化水平以药物剂量依赖性方式显著降低,证实GBM细胞中CCL2的表达及PI3K、AKT

的活化具有一致性^[75]。AKT完全的磷酸化活化需要两种关键调节位点Ser⁴⁷³和Thr³⁰⁸的磷酸化,在肿瘤细胞中加入CCL2可对Ser⁴⁷³和Thr³⁰⁸2个位点进行快速磷酸化,从而使得肿瘤细胞中AKT得到完全磷酸化^[82]。CCL2通过剂量依赖性的方式显著增加肿瘤中AKT的活化,用CCR2抑制剂对肿瘤细胞进行预处理可明显降低CCL2诱导的AKT活化,由此进一步证实CCL2对于PI3K-AKT通路的调控^[83]。

Cho等^[43]发现,在大鼠GBM模型中,CCL2的表达促进肿瘤生长,增加对贝伐单抗的耐药性。mNOX-E36抑制CCL2后可减少巨噬细胞的招募,并被用作贝伐单抗的联合疗法。在实验中可观察到mNOX-E36和贝伐单抗联合治疗后,肿瘤大小和瘤体内血液含量均有下降。虽然所有组的肿瘤体积均会随着时间的推移而增加,但与单一使用贝伐单抗治疗相比,使用mNOX-E36和贝伐单抗联合干预的肿瘤体积缩小。小鼠的生存研究表明,联合治疗的小鼠的长期生存率有所提高。

BV2小胶质细胞可在氧化铁纳米颗粒刺激下形成BV2-Fe,被设计为手术中光学成像剂的载体,进一步搭载近红外荧光染料DiD形成DiDBV2-Fe复合体,DiDBV2-Fe对U87细胞分泌的CCL2表现出强烈肿瘤趋向性,通过CCL2的趋化效应能有效地穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)并在脑部聚集,在小鼠模型的脑组织中可检测到DiDBV2-Fe小胶质细胞产生的荧光强度达到90%以上。DiDBV2-Fe在近红外成像中产生了清晰的肿瘤边界,且没有显示出任何明显的不良反应。在未来,这种模式可以服务于基于趋化因子吸引的活细胞介导术中光学成像剂的输送,用于荧光引导的恶性脑瘤切除,尽管目前免疫排斥是需要克服的最大障碍,但该技术仍具有巨大的临床应用潜力^[84]。

3 总结与展望

虽然CCL2最初被确定为与炎症相关的介质,但越来越多的证据表明CCL2与肿瘤的进展有关。CCL2-CCR2信号轴通过不同的信号通路维持原发性肿瘤细胞的生存、增殖和病理性血管生成,加速肿瘤生长。在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中也发现,TAMs通过分泌CCL2激活AKT通路,促进TNBC的上皮-间充质转化和增强肿瘤干细胞特性,从而达到促进肿瘤进展的效果^[85]。另外有研究发现CCL2的高表达对胃癌、口腔鳞状细胞癌、食管癌、肾癌、肺腺癌、肝癌中肿瘤相关病理性血管生成、侵袭迁移等生物学进程起到了促进作用^[13,86-88]。临床上发现CCL2的表达水平与胶质瘤患者的不良预后高度相关,且具有统计学意义^[75]。未来可以考虑将其他作为确诊胶质瘤以及判断预后的生物标志物,从而有助于精准医疗的实践与推广。在治疗方面,在动物模型中抑制CCL2的表达所取得对胶质瘤的抑制作

用表现出一定的应用潜力,将来可以把CCL2作为胶质瘤治疗中的一个靶点,针对性地研发并使用相关药物以及开辟新的手术方式,可能是改善胶质瘤治疗效果的一种有效措施。目前已有在临床前试验阶段使用各种CCL2抑制剂或抗体来延缓肿瘤进展,例如C1142单克隆抗体、宾达里特(Bindarit)、姜黄素、卡芦单抗(Carlumab)等可以通过抑制CCL2来阻断CCL2介导的信号通路、抑制免疫抑制细胞募集和增加肿瘤杀伤细胞数量实现肿瘤抑制,且取得了一定的疗效^[13]。然而,目前CCL2在胶质瘤发生、发展进程中所发挥作用尚未得到充分的解读,其参与的信号通路、各项调控网络仍需进一步完善,在胶质瘤自噬、遗传学等方面研究少有报道,将来在这些领域进一步深入研究,能够更加明确CCL2参与胶质瘤发生、发展的内在机制,拓展治疗胶质瘤的思路,从而造福众多患者。

参 考 文 献

- [1] JONES C, PERRYMAN L, HARGRAVE D. Paediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(7): 400-413.
- [2] KURANI H, GURAV M, SHETTY O, et al. Pilocytic astrocytomas: *BRAFV600E* and *BRAF* fusion expression patterns in pediatric and adult age groups[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(9): 1525-1536.
- [3] COHEN AR. Brain tumors in children[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(20): 1922-1931.
- [4] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [5] OSTROM QT, PATIL N, CIOFFI G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96.
- [6] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [7] LEE E, YONG RL, PADDISON P, et al. Comparison of glioblastoma (GBM) molecular classification methods[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 201-211.
- [8] MINNITI G, NIYAZI M, ALONGI F, et al. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 36.
- [9] VASILEV A, SOFI R, RAHMAN R, et al. Using light for therapy of glioblastoma multiforme (GBM)[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(2): 75.
- [10] STADLBAUER A, KINFE TM, EYÜPOGLU I, et al. Tissue hypoxia and alterations in microvascular architecture predict glioblastoma recurrence in humans[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(6): 1641-1649.
- [11] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [12] SENGASS, GROSE RP. Hallmarks of cancer-the new testament[J]. *Open Biol*, 2021, 11(1): 200358.
- [13] XU MS, WANG Y, XIA RL, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(10): e13115.
- [14] KULBE H, LEVINSON NR, BALKWILL F, et al. The chemokine network in cancer--much more than directing cell movement[J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(5/6): 489-496.
- [15] ZLOTNIK A, YOSHIE O. The chemokine superfamily revisited[J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 705-716.
- [16] RANI A, DASGUPTA P, MURPHY JJ. Prostate cancer: the role of inflammation and chemokines[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(11): 2119-2137.
- [17] MARCUZZI E, ANGIANI R, MOLON B, et al. Chemokines and chemokine receptors: orchestrating tumor metastasization[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 96.
- [18] LIU H, YANG ZJ, LU WP, et al. Chemokines and chemokine receptors: a new strategy for breast cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11): 3786-3799.
- [19] MATSUSHIMA K, LARSEN CG, DUBOIS GC, et al. Purification and characterization of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by a human myelomonocytic cell line[J]. *J Exp Med*, 1989, 169(4): 1485-1490.
- [20] YOSHIMURA T, ROBINSON EA, TANAKA S, et al. Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants[J]. *J Exp Med*, 1989, 169(4): 1449-1459.
- [21] BOWMAN RL, KLEMM F, AKKARI L, et al. Macrophage ontogeny underlies differences in tumor-specific education in brain malignancies[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(9): 2445-2459.
- [22] HAMBARDZUMYAN D, GUTMANN DH, KETTENMANN H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(1): 20-27.
- [23] LI QY, BARRES BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4): 225-242.
- [24] LIM SY, YUZHILIN AE, GORDON-WEEKS AN, et al. Targeting the *CCL2-CCR2* signaling axis in cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28697-28710.
- [25] YOSHIMURA T. The chemokine MCP-1 (*CCL2*) in the host interaction with cancer: a foe or ally[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 335-345.
- [26] SHONO K, YAMAGUCHI I, MIZOBUCHI Y, et al. Downregulation of the *CCL2/CCR2* and *CXCL10/CXCR3* axes contributes to antitumor effects in a mouse model of malignant glioma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15286.
- [27] ZHANG J, SARKAR S, CUA R, et al. A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the *CCL2/CCR2/interleukin-6* axis[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 312-319.

- [28] PLATTEN M, KRETZ A, NAUMANN U, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 increases microglial infiltration and aggressiveness of gliomas[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54(3): 388-392.
- [29] LIM EJ, SUH Y, KIM S, et al. Force-mediated proinvasive matrix remodeling driven by tumor-associated mesenchymal stem-like cells in glioblastoma[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(4): 182-187.
- [30] LINDEMANN C, MARSCHALL V, WEIGERT A, et al. Smac mimetic-induced upregulation of *CCL2/MCP-1* triggers migration and invasion of glioblastoma cells and influences the tumor microenvironment in a paracrine manner[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(6): 481-489.
- [31] LANGEH U, SINGH S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(2): 265-277.
- [32] WANG HP, MAO X, YE L, et al. The role of the S100 protein family in glioma[J]. *J Cancer*, 2022, 13(10): 3022-3030.
- [33] HU YF, SONG JH, WANG Z, et al. A novel S100 family-based signature associated with prognosis and immune microenvironment in glioma[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 3586589.
- [34] ZHANG LY, LIU W, ALIZADEH D, et al. S100B attenuates microglia activation in gliomas: possible role of STAT3 pathway[J]. *Glia*, 2011, 59(3): 486-498.
- [35] WANG HQ, ZHANG LY, ZHANG IY, et al. S100B promotes glioma growth through chemoattraction of myeloid-derived macrophages[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3764-3775.
- [36] TSUYADA A, CHOW A, WU J, et al. *CCL2* mediates cross-talk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2768-2779.
- [37] BISWAS SK, SODHI A. Tyrosine phosphorylation-mediated signal transduction in MCP-1-induced macrophage activation: role for receptor dimerization, focal adhesion protein complex and JAK/STAT pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(8): 1095-1107.
- [38] SWIATEK-MACHADO K, KAMINSKA B. STAT signaling in glioma cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1202: 203-222.
- [39] SALCEDO R, PONCE ML, YOUNG HA, et al. Human endothelial cells express *CCR2* and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression[J]. *Blood*, 2000, 96(1): 34-40.
- [40] STAMATOVIC SM, KEEP RF, MOSTARICA-STOJKOVIC M, et al. *CCL2* regulates angiogenesis via activation of Ets-1 transcription factor[J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2651-2661.
- [41] BRANDENBURG S, MÜLLER A, TURKOWSKI K, et al. Resident microglia rather than peripheral macrophages promote vascularization in brain tumors and are source of alternative proangiogenic factors[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(3): 365-378.
- [42] BLANK A, KREMENETSKAIA I, URBANTAT RM, et al. Microglia/macrophages express alternative proangiogenic factors depending on granulocyte content in human glioblastoma[J]. *J Pathol*, 2021, 253(2): 160-173.
- [43] CHO HR, KUMARI N, THI VU H, et al. Increased antiangiogenic effect by blocking *CCL2*-dependent macrophages in a rodent glioblastoma model: correlation study with dynamic susceptibility contrast perfusion MRI[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11085.
- [44] GROBLEWSKA M, LITMAN-ZAWADZKA A, MROCZKO B. The role of selected chemokines and their receptors in the development of gliomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3704.
- [45] FAN F, ZHANG H, DAI ZY, et al. A comprehensive prognostic signature for glioblastoma patients based on transcriptomics and single cell sequencing[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(4): 917-935.
- [46] URBANTAT RM, VAJKOCZY P, BRANDENBURG S. Advances in chemokine signaling pathways as therapeutic targets in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 2983.
- [47] MAGAÑA-MALDONADO R, CHÁVEZ-CORTEZ EG, OLASCOAGA-ARELLANO NK, et al. Immunological evasion in glioblastoma[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7487313.
- [48] LU IN, DOBERSALSKE C, RAUSCHENBACH L, et al. Tumor-associated hematopoietic stem and progenitor cells positively linked to glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3895.
- [49] LUTHER SA, CYSTER JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(2): 102-107.
- [50] GU L, TSENG S, HORNER RM, et al. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Nature*, 2000, 404(6776): 407-411.
- [51] SONABEND AM, ROLLE CE, LESNIAK MS. The role of regulatory T cells in malignant glioma[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2B): 1143-1150.
- [52] FECCI PE, MITCHELL DA, WHITESIDES JF, et al. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 3294-3302.
- [53] WAINWRIGHT DA, NIGAM P, THACI B, et al. Recent developments on immunotherapy for brain cancer[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2012, 17(2): 181-202.
- [54] JORDAN JT, SUN W, HUSSAIN SF, et al. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(1): 123-131.
- [55] VASCO C, CANAZZA A, RIZZO A, et al. Circulating T regulatory cells migration and phenotype in glioblastoma patients: an *in vitro* study[J]. *J Neurooncol*, 2013, 115(3): 353-363.
- [56] PANEK WK, PITUCH KC, MISKA J, et al. Local application of autologous platelet-rich fibrin patch (PRF-P) suppresses regulatory T cell recruitment in a murine glioma model[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 5032-5040.
- [57] YE XZ, XU SL, XIN YH, et al. Tumor-associated microglia/

- macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF- β 1 signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2012, 189(1): 444-453.
- [58] CRANE CA, AHN BJ, HAN SJ, et al. Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment, survival, and expansion of regulatory T cells: implications for immunotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(5): 584-595.
- [59] LI BH, GARSTKA MA, LI ZF. Chemokines and their receptors promoting the recruitment of myeloid-derived suppressor cells into the tumor[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117: 201-215.
- [60] CODRICI E, POPESCU ID, TANASE C, et al. Friends with benefits: chemokines, glioblastoma-associated microglia/macrophages, and tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2509.
- [61] CERVANTES-VILLAGRANA RD, ALBORES-GARCÍA D, CERVANTES-VILLAGRANA AR, et al. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 99.
- [62] DO HTT, LEE CH, CHO J. Chemokines and their receptors: multifaceted roles in cancer progression and potential value as cancer prognostic markers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 287.
- [63] JIA WT, JACKSON-COOK C, GRAF MR. Tumor-infiltrating, myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell activity by nitric oxide production in an intracranial rat glioma + vaccination model[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 223(1/2): 20-30.
- [64] ALBAN TJ, BAYIK D, OTVOS B, et al. Glioblastoma myeloid-derived suppressor cell subsets express differential macrophage migration inhibitory factor receptor profiles that can be targeted to reduce immune suppression[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1191.
- [65] RIVA M, WOUTERS R, STERPIN E, et al. Radiotherapy, temozolomide, and antiprogrammed cell death protein 1 treatments modulate the immune microenvironment in experimental high-grade glioma[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(2): E205-E215.
- [66] FLORES-TORO JA, LUO DF, GOPINATH A, et al. *CCR2* inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(2): 1129-1138.
- [67] MOLON B, UGEL S, DEL POZZO F, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949-1962.
- [68] WANG XG, YANG GH, WANG QQ, et al. *C1R*, *CCL2*, and *TNFRSF1A* genes in coronavirus disease-COVID-19 pathway serve as novel molecular biomarkers of GBM prognosis and immune infiltration[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 8602068.
- [69] LAILLER C, LOUANDRE C, MORISSE MC, et al. ERK1/2 signaling regulates the immune microenvironment and macrophage recruitment in glioblastoma[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9): BSR20191433.
- [70] ZHU XM, FUJITA M, SNYDER LA, et al. Systemic delivery of neutralizing antibody targeting *CCL2* for glioma therapy[J]. *J Neurooncol*, 2011, 104(1): 83-92.
- [71] TAKESHIMA H, KURATSU J, TAKEYA M, et al. Expression and localization of messenger RNA and protein for monocyte chemoattractant protein-1 in human malignant glioma[J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(6): 1056-1062.
- [72] YOSHIMURA T. The production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/*CCL2* in tumor microenvironments[J]. *Cytokine*, 2017, 98: 71-78.
- [73] MAHABIR R, TANINO M, ELMANSURI A, et al. Sustained elevation of snail promotes glial-mesenchymal transition after irradiation in malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(5): 671-685.
- [74] IWADATE Y. Epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma progression[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 1615-1620.
- [75] CHEN X, ZHU MW, ZOU XM, et al. *CCL2*-targeted ginkgolic acid exerts anti-glioblastoma effects by inhibiting the JAK3-STAT1/PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2022, 311(Pt B): 121174.
- [76] LIU K, TIAN T, ZHENG Y, et al. Scutellarin inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells via down-regulation of JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 3040-3044.
- [77] XIE C, ZHOU MF, LIN J, et al. *EEF1D* promotes glioma proliferation, migration, and invasion through EMT and PI3K/Akt pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7804706.
- [78] YAMINI B. NF- κ B, mesenchymal differentiation and glioblastoma[J]. *Cells*, 2018, 7(9): 125.
- [79] QIAN YF, DING P, XU J, et al. *CCL2* activates AKT signaling to promote glycolysis and chemoresistance in glioma cells[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(5): 819-828.
- [80] HUSSAIN S, PENG B, CHERIAN M, et al. The roles of stroma-derived chemokine in different stages of cancer metastases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 598532.
- [81] LI DB, JI HF, NIU XJ, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58.
- [82] ROCA H, VARSOS Z, PIENTA KJ. *CCL2* protects prostate cancer PC3 cells from autophagic death via phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-dependent survivin up-regulation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(36): 25057-25073.
- [83] YANG YI, WANG YY, AHN JH, et al. *CCL2* overexpression is associated with paclitaxel resistance in ovarian cancer cells via autocrine signaling and macrophage recruitment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113474.
- [84] GUO L, ZHANG XC, WEI RX, et al. Engineering microglia as intraoperative optical imaging agent vehicles potentially for fluorescence-guided surgery in gliomas[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8

- (4): 1117-1126.
- [85] CHEN XZ, YANG MQ, YIN J, et al. Tumor-associated macrophages promote epithelial-mesenchymal transition and the cancer stem cell properties in triple-negative breast cancer through *CCL2*/AKT/ β -catenin signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 92.
- [86] YAN J, GAO YP, LIN S, et al. EGR1-*CCL2* feedback loop maintains epithelial-mesenchymal transition of cisplatin-resistant gastric cancer cells and promotes tumor angiogenesis[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(8): 3702-3713.
- [87] LIU S, LIU DJ, ZENG X, et al. PA28 γ acts as a dual regulator of IL-6 and *CCL2* and contributes to tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 192-200.
- [88] HIGASHINO N, KOMA YI, HOSONO M, et al. Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of *CCL2* and interleukin-6 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 777-792.

责任编辑:王荣兵