

CCL2-CCR2信号轴在肝脏疾病中的作用：机制和治疗靶向

赵才发¹ 任 宾^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海西宁 810000

摘要：肝脏疾病包括感染、肝硬化和肿瘤等常见或重要的疾病。肝细胞癌（HCC）是全球癌症死亡的第三大原因，趋化因子配体CCL2及其受体CCR2在炎症、免疫反应和癌症发展中起着重要作用。通过与CCR2相互作用，CCL2促进癌细胞迁移并将免疫抑制细胞募集到肿瘤微环境中，从而促进癌症发展。本文综述了CCL2-CCR2信号轴在肝脏疾病发生中的作用，重点介绍了近年来CCL2-CCR2靶向治疗的研究，重点关注临床前研究和临床试验。

关键词：CCL2/CCR2轴；肝脏疾病；巨噬细胞

一、CCL2的生物学特性

CCL2是一种由76个氨基酸组成的13 kDa蛋白质，其编码基因位于人类17号染色体（chr. 17, q11.2）^[1]。多种细胞可以产生CCL2，包括肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、平滑肌细胞和髓系细胞。此外，CCL2能够调节单核细胞、记忆T淋巴细胞和自然杀伤（NK）细胞等各种细胞的浸润和迁移，在免疫反应中发挥关键作用。CCL2主要与受体CCR2结合。在结构上，CCL2末端的N端尾部是CCR2结合亲和力和功效的重要决定因素。在功能上，CCL2与其同源受体CCR2的结合对于启动信号转导途径和刺激细胞迁移至关重要^[2]。除CCR2外，CCL2还可以与其他受体结合。例如，CCL2和CCR4的结合参与乳腺发育并促进乳腺癌进展^[3]。此外，CCL2可以与非典型受体（ACKR1和ACKR2）结合。ACKR和典型的趋化因子受体在ACKR的第二个细胞内环中被取代DRYLAIV氨基酸基序中结构不同^[4]。这些非典型受体不能通过G蛋白产生信号，并且缺乏趋化活性。因此，它们通常被称为“清道夫受体”^[1]。尽管如此，多项研究结果表明，CCR2是CCL2的主要受体。CCR2属于GPCR，包含一个N端胞外结构域和七个保守的跨膜结构域。根据末端羧基尾部的差异，CCR2分为CCR2A和CCR2B。它们可能通过不同的信号通路发挥作用。CCR2B是CCR2表面受体的主要亚型，可以很好地转运到细胞表面，但CCR2A主要在细胞质中检测到。CCR2通过与不同的配体结合发挥作用，包括CCL2、CCL7、CCL8、CCL12、CCL13和CCL16，导致趋化因子家族的

冗余和混杂^[5]。然而，正是这种冗余对于维持趋化因子系统的活性和稳定性具有进化意义。同时，在已知与CCR2结合的不同配体中，CCL2的活性明显高于其他配体，CCR2作为CCL2的主要功能受体，在不同类型的细胞中广泛表达，包括树突状细胞（DCs），内皮细胞，单核细胞和各种癌细胞。此外，我们还发现CCR2在中性粒细胞和淋巴细胞中的表达水平较低。CCR2上调与晚期癌症的复发和转移密切相关^[6]。一旦CCR2被其配体CCL2触发，细胞内各种G蛋白介导的信号级联反应将被激活，例如磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）/AKT、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）/p38和Janus激酶（JAK）/STAT3。这些信号通路的激活在抗细胞凋亡、血管生成和细胞迁移中起着至关重要的作用，导致致癌进展^[7]。CCL2-CCR2轴也与人类肝脏疾病的进展有关，因此，CCL2-CCR2轴被认为是治疗这些疾病的一个有吸引力的靶点。随着研究的深入，人们已经阐明了CCL2-CCR2轴参与了越来越多的疾病的发生和发展，而其在疾病中的机制尚未明确。因此，阐明CCL2-CCR2轴在疾病中的机制将为诊断和治疗提供更广阔的前景。

二、CCL2-CCR2信号轴在癌症中的作用

肿瘤发生是一个动态而复杂的过程，包括开始、进展和转移三个阶段。CCL2-CCR2信号轴参与肿瘤发生的不同阶段。该轴维持原发肿瘤部位的肿瘤细胞生长和增殖^[8]。当恶性细胞脱离其原始位置转移时，CCL2-CCR2轴可以刺激癌细胞侵入周围组织，进入循环系统并沿着特定的趋化梯度扩散到转移部位。在到达特定的次

级器官和/或组织后,存活的循环肿瘤细胞可以成功定植,并通过与肿瘤微环境相互作用继续生长^[1]。CCL2-CCR2轴在肿瘤发展中的作用,CCL2主要由肿瘤细胞和周围的基质细胞产生。通过与CCR2相互作用,CCL2维持肿瘤细胞的生长和增殖。CCL2能够募集CCR2 TAM、MDSC和Th2细胞,以创建有助于肿瘤进展的免疫抑制微环境^[9]。此外,TAM分泌的血管内皮生长因子(VEGF)通过与CCR2血管内皮细胞的相互作用促进肿瘤血管生成。在继发位点,CCL2促进单核细胞分化为MAM和转移前生态位的形成,加速转移性肿瘤细胞定植和生长^[3]。

三、CCL2-CCR2信号轴在肝脏疾病中的作用和潜在机制

(一) CCL2-CCR2与病毒性肝炎

病毒性肝炎的分布遍及全世界,但在不同地区各型肝炎的感染率有较大差别。我国属于甲型及乙型肝炎的高发地区,慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个全球性的健康问题。慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是肝细胞癌(HCC)发展的最重要危险因素之一^[10]。趋化因子在病毒性肝炎,尤其是慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染中受到极大关注。一方面^[11],趋化因子参与调控肝脏疾病进程中的炎症反应,影响纤维化和肝硬化的发展。另一方面^[9],趋化因子特异性地参与抗HCV导向的适应性免疫应答,决定病毒感染的维持或消退;此外,HCV本身可以调节趋化因子和受体的表达,从而帮助逃避有效的免疫反应,对HCV感染患者和动物实验的适应性免疫反应的分析显示,CD4 α γ δ Th1辅助细胞和CD8 α γ δ 效应T细胞反应是成功解决HCV感染的特征,而病毒特异性T细胞反应在慢性感染期间下调,调节性T细胞增加,对HCV感染患者的肝脏样本分析表明,趋化因子与肝脏显微解剖中不同免疫细胞的定位有关。根据研究表明^[8],CCL2与HBV发病机制有关。CCL2由不同的细胞类型分泌,参与肝脏发病机制的各个方面,包括急性肝损伤、慢性HBV/HCV感染、肝硬化和肿瘤发生。事实上,单核细胞来源的巨噬细胞和KCs与可溶性因子如乙肝表面抗原(HBsAg)相互作用,导致细胞激活和细胞因子的产生,包括促炎细胞因子。此外,肝内(促炎)CD14+HLA-DR^{hi}CD206+髓系细胞与HBV诱导的肝脏炎症和继发纤维化有关^[12]。然而,HBsAg抵消了单核细胞的过度免疫激活。此外,体外分析显示HBsAg可以抑制LPS刺激的单核细胞产生促炎细胞因子。HBV颗粒损害单核细胞来源的树突状细胞的异体刺激能力,从

而降低其刺激自体T细胞对抗召回抗原和抑制T辅助细胞1型反应的潜力。另一种可溶性病毒因子HBeAg可减少TLR2(toll样受体)识别后外周单个核细胞产生TNF和IL-6。此外,在慢性HCV或HBV感染期间,Kupffer细胞会产生抑制抗病毒T细胞反应的免疫调节介质,如IL-10、TGF β 、半乳糖凝集素-9、PD-L1和PD-L2^[13]。因此,丙型肝炎病毒感染会诱导免疫反应,这有利于丙型肝炎病毒的持续存在和慢性病程。CCR2/CCL2轴在招募单核细胞到损伤部位方面起着至关重要的作用^[14]。然而,阐明CCL2-CCR2轴在疾病中的机制对单核细胞与复杂肝脏系统之间相互作用,有望为肝脏疾病找到新的干预点和新的治疗方法。

(二) CCL2-CCR2与非病毒性肝炎

1. CCL2-CCR2非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病脂肪组织(AT)中免疫细胞的积累,特别是巨噬细胞,是肥胖相关炎症的重要组成部分,并有助于胰岛素抵抗和脂肪肝的发展。巨噬细胞侵袭AT的最初机制包括脂肪细胞释放可溶性介质以及上调趋化因子的表达。只在AT中特异性过表达CCL2的小鼠发展为胰岛素抵抗、AT炎症和肝脂肪变性^[15]。此外,在显性负性突变体CCL2存在的情况下,高脂饮食诱导的改变被逆转。然而,研究表明,肥胖中CCL2水平的升高独立于AT巨噬细胞的增加而导致胰岛素抵抗,这可能触发了AT中不同炎症配体的上调。这一解释得到了数据的支持,表明CCL2对脂肪细胞的直接作用,降低了胰岛素刺激的葡萄糖摄取,并改变了一些成脂基因的表达。另一方面^[5],研究发现CCR2受体的基因缺失可以减轻肥胖和巨噬细胞向AT的募集,这与药理学拮抗剂CCR2的研究结果一致。单独干扰CCL2或CCR2可能不足以拮抗伴随肥胖的复杂代谢变化,并且对胰岛素抵抗的有益作用可能至少部分独立于AT炎症。然而,靶向CCR2可能比CCL2更有效,可能是因为该受体额外结合配体CCL7、CCL8和CCL13。其他趋化因子已被证明与AT功能紊乱有关。最近在一项研究中提出了中性粒细胞趋化因子的作用,其中发现CXCL2在肥胖患者的AT中表达较高,并且激活的中性粒细胞粘附在肝脏AT的内皮上^[16]。仍值得研究的一个方面是淋巴细胞在确定肥胖诱导的AT变化中的作用,CCR2拮抗剂改善了葡萄糖处理和肝脏脂肪浸润的改变。在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)中,Kupffer细胞的活化也调控着血源性单核细胞的募集。单核细胞示踪表明,在没有CCL2或CCR2的情况下,巨噬细胞在

肝脏中的聚集减少了80%，在AT中减少了约40%^[17]。巨噬细胞向肝脏的浸润主要是由CCL2促进的，CCL2是一种在NASH患者血清和肝脏中上调的趋化因子。CCL2在决定炎症中的双重作用，而甘油三酯的积累可以通过CCL2或CCR2的药理学或遗传学无效来减少实验性脂肪性肝炎小鼠中的巨噬细胞浸润和防止脂肪变性^[18]。即Kupffer细胞本身发生了脂滴的积累。这种脂质负荷表型与更多的炎症表型相关，包括不同趋化因子的分泌增加。这些数据共同表明，炎症细胞因子可能直接影响肝脏脂质的积累^[19]。这一概念在人AT实验中得到证实，并证明了CCL2的关键作用，就脂肪性肝炎和纤维化的调节而言，CCL2/CCR2轴的作用在不同遗传背景的小鼠中得到了不同的结果^[20]。

2.CCL2-CCR2酒精性肝病

在酒精性肝病中，趋化因子领域早在1993年就开始了，CCL2最近被认为在酒精相关损伤中发挥作用，因为它的肝脏和血浆水平与酒精性肝病患者的疾病严重程度和炎症相关，包括中性粒细胞浸润，但与脂肪变性无关^[19]。CCL2和CCR2基因的多态性在严重疾病中更频繁。在CCL2缺陷小鼠中，酒精诱导的脂肪变性和促炎通路的激活被减弱。酒精诱导CCL2-KO小鼠肝脏脂肪酸代谢相关基因的表达，而重组CCL2以CCR2非依赖的方式抑制PPAR α 的表达。这些发现表明中性粒细胞趋化因子在酒精诱导的肝损伤发病机制中的可能作用^[21]。

3.其他肝脏疾病

肝脏炎症受趋化因子调节，趋化因子调节肝细胞、Kupffer细胞、肝星状细胞、内皮细胞和循环免疫细胞的迁移和活动。在非酒精性脂肪性肝炎的发生发展过程中，CCL2及其受体在肝脏中表达上调，促进巨噬细胞聚集、炎症、纤维化、肝纤维化等。研究表明^[12]，许多肝细胞能够表达CCL2，并且在感染性或无菌性炎症条件下在循环中观察到高表达水平，经典单核细胞的分泌和组织募集高度依赖于表面受体CCR2，CCR2与CCL2（CCL2；也称为MCP1）或CCL7（也称为MCP3）结合。在肝阿米巴、利什曼、血吸虫、棘球蚴病等这些寄生虫病中伴随着不平衡的单核细胞免疫反应。在大多数情况下，单核细胞募集是由CCL2/CCR2轴诱导的，免疫病理学通常由TNF的释放触发。细菌感染期间，李斯特菌感染后，肝脏TLR2（toll样受体2）信号转导促进单核细胞增生释放CCL2和CXCL1，导致单核细胞和巨噬细胞的运动增加，从而导致肝小肉芽肿的形成。沙门氏菌具有三型分泌系

统（T3SS）-1和T3SS-2。研究表明^[22]，这些复合物会干扰和促进炎症单核细胞的CCL2/CCR2依赖性募集和组织损伤。

4.CCL2/CCR2与纤维化的进展与消退

纤维化是慢性炎症的结果，被认为是一种异常的伤口愈合反应。晚期纤维化导致肝硬化、门脉高压，最终导致肝衰竭和肝细胞癌（HCC）^[23]。一些细胞类型被认为是肝脏中胶原蛋白产生的贡献者，包括活化的HSCs、门脉肌成纤维细胞、骨髓来源的细胞（间充质干细胞、纤维细胞和造血细胞），以及可能发生上皮-间质转化的实质细胞，然而，最近研究表明^[24]，在毒性、胆汁淤积和脂肪性肝病中，HSCs产生了绝大多数致纤维化的肌成纤维细胞，趋化因子被确定为肝纤维化的中心调节因子。一方面，它们协调免疫细胞的涌入，从而维持慢性组织炎症；另一方面，它们可以直接影响局部细胞如HSCs和Kupffer细胞的促纤维化或抗纤维化作用，CCL2是肝纤维化形成过程中最具特征性的趋化因子之一。在慢性炎症的肝脏中，CCL2由肝细胞、Kupffer细胞，HSCs分泌。CCL2的表达与单核细胞的浸润有关，单核细胞表达其同源受体CCR2。此外，CCL2被发现可以促进HSCs的迁移和定位^[14]。CCL2/CCR2轴的功能相关性已在各种肝纤维化实验模型中得到广泛证实，在纤维化的小鼠肝脏中，表达CCR2的积聚，炎症Ly-6C⁺单核细胞极大地增加了局部巨噬细胞池，使炎症持续存在，导致进一步的肝细胞损伤和应激反应，如脂肪变性，促进血管生成，并激活纤维化HSCs，在人类中，许多这些作用可以与非典型CD14⁺CD16⁺单核细胞/巨噬细胞联系起来^[25]。然而，这些细胞可能不是通过CCR2直接招募的，而是由表达CCR2的经典CD14⁺CD16⁺单核细胞/巨噬细胞演变而来，并对肝脏CCL2的表达作出反应。纤维化消退的条件下，修复性巨噬细胞是必不可少的，它降解细胞外基质（通过基质金属蛋白酶），以及HSCs/肌成纤维细胞的可控失活。来自实验数据表明，恢复性巨噬细胞来源于浸润的、先前表达CCR2的Ly-6C⁺单核细胞^[26]。在纤维化消退期间CCL2的抑制明显有利于纤维化消退。趋化因子不仅参与炎症过程中免疫细胞的募集，而且有助于免疫监视，引导细胞到达稳态的靶器官，并对非免疫细胞发挥多效性作用，直接影响纤维化星状细胞的功能，实际上所有的肝脏疾病都是以炎症反应的存在为特征的^[15]。趋化因子及其相应的趋化因子受体是协调免疫细胞进入受损或疾病器官的顺序的关键参与者，驱动特定触发因素的炎

症反应。趋化因子系统在肝脏炎症的发展和随后的伤口愈合反应中起着关键作用，它可以导致慢性炎症、组织瘢痕（纤维化）和临床上表现出的肝病发展的消退或不适应反应^[27]。因此，趋化因子是肝病发病和转归的重要决定因素。

5.CCL2-CCR2与HCC

肝细胞癌（HCC）是最常见的肝癌，也是全球癌症相关死亡的第二大原因，由于非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）和丙型肝炎病毒（HCV）感染在过去二十年中急剧增加，HCC在美国的发病率增加了两倍^[28]。然而，索拉非尼是唯一获得FDA批准的晚期HCC药物，可将总生存期延长2.8个月^[27]。最近的临床试验表明，它作为肿瘤切除或消融后的辅助治疗无效。因此，迫切需要开发治疗肝细胞癌的新型治疗策略。由CCL2/CCR2轴介导的巨噬细胞浸润是一个潜在的免疫治疗靶点，趋化因子已被证明在肿瘤细胞生物学的许多方面发挥重要作用，包括调节肿瘤细胞生长、转移和宿主免疫应答。通过分析来自GEO数据库的HCC RNA微阵列数据（n=115，主要是HCV阳性）（GSE14323）（结果显示，与正常肝脏相比，HCCs、肝硬化肝和肝硬化HCCs的CCL2 RNA表达显著升高。这些数据表明CCL2可能对进展为肝硬化和HCC至关重要。因此，阻断CCL2-CCR2轴似乎是HCC甚至HCC发展早期阶段（如肝炎和肝硬化）的合理治疗方法。替代策略是针对HCC肿瘤微环境中的靶细胞，如肿瘤浸润的巨噬细胞。CCL2/CCR2（趋化因子2及其受体）的作用是使单核细胞/巨噬细胞聚集，并且其与肝脏病理学（包括HCC）的各个方面密切相关。为了研究CCL2/CCR2作为HCC治疗靶点的可行性。中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所的Li等在两个独立的HCC队列中分析了CCL2的表达情况，并且在3种模型中评价小鼠HCC细胞的生长，即原位模型、术后复发模型和皮下模型（通过运用新型CCR2拮抗剂或敲除宿主CCR2信号分子来阻断小鼠CCL2/CCR2信号途径）。通过体内清除巨噬细胞或T淋巴细胞和体外细胞培养来进一步研究CCL2/CCR2介导肿瘤相关巨噬细胞（TAM）和肿瘤细胞之间的相互作用。研究结果显示，CCL2在人类肝脏肿瘤中过度表达，并且影响HCC患者的预后。通过敲除CCR2基因或运用CCR2拮抗剂来阻断CCL2/CCR2信号途径，可抑制恶性肿瘤的生长、转移、减少术后复发以及提高生存率。此外，治疗性阻断CCL2/CCR2信号途径可以抑制炎症细胞聚集、浸润和TAM M2极化，从而

逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态并且激活抗肿瘤CD8⁺T淋巴细胞应答途径。最终研究认为^[21]，CCL2在肝癌患者中高表达并且与预后相关。通过激活T淋巴细胞的抗肿瘤免疫应答途径来阻断CCL2/CCR2信号途径可以抑制肝脏肿瘤的生长。该研究结果表明CCL2/CCR2信号途径在HCC治疗中具有潜力^[10]。Zhuang等人研究CCL2和Hedgehog（Hh）信号转导对癌细胞上皮-间充质转化（EMT）和侵袭的影响，结果表明^[29]，CCL2诱导HCC细胞侵袭和EMT。EMT已被证实在癌症进展中发挥重要作用，其特征是细胞间粘附丧失，上皮标志物（如E-钙粘蛋白）表达减少，间充质标志物（如波形蛋白）和EMT转录因子（Snail）表达增加。为了进一步研究CCL2/CCR2轴在EMT过程中的可能作用，发现CCL2在mRNA和蛋白质水平上均显著降低了E-钙粘蛋白的表达。同时，CCL2处理后Snail和波形蛋白在mRNA和蛋白质水平上的表达水平均显著升高。CCL2以CCR2依赖性方式促进HCC细胞中Hh通路的激活，多项研究表明，Hh通路可能是HCC的治疗靶标。结果表明，CCL2显著增加了MHCC97H细胞中Hh通路相关基因的转录，包括SMO和Gli-1。CCR2 siRNA转染显著降低了CCL2诱导的SMO和Gli-1在蛋白和mRNA水平上的表达，但对Ptch（抑癌基因）和SHH（分泌蛋白质）表达水平没有影响，结果表明，在CCL2处理下，MHCC97H细胞中Hh信号被激活，激活后，Gli-1蛋白从胞浆转位到细胞核，并激活靶标基因的转录。此外，免疫荧光表明，CCL2处理增强了Gli-1的核易位，而CCR2 siRNA的转染明显降低了Gli-1的核易位。总的来说，这些发现表明CCL2以CCR2依赖性方式激活Hh通路^[10]。我们发现CCL2激活CCR2同时诱导肿瘤细胞侵袭和Hh通路激活，因此我们认为Gli-1是CCL2诱导的EMT和HCC细胞侵袭的关键介质。EMT是胚胎形态发生过程中的关键步骤，现在与原发肿瘤向转移的进展有关。近年来，许多研究已经确定EMT在人类癌症的进展中起着重要作用。据报道，锌指转录阻遏蛋白Snail有助于HCC的EMT，并在肿瘤发生、分化、迁移和侵袭性中发挥关键作用。此外，最近的研究表明，Snail表达与肿瘤分化呈负相关，肿瘤分化是预测HCC患者生存的独立因素。已知E-钙粘蛋白的丢失和波形蛋白的获得在各种人类类型癌症（包括HCC）的EMT过程中起关键作用。先前的研究表明，CCL2通过EMT相关基因诱导这种现象。CCL2诱导了EMT转录因子Snail和间充质标志物波形蛋白的上调，然而，上皮标志物E-cadheri

在CCL2处理后下调。然而,转染CCR2 siRNA后EMT过程和侵袭能力发生逆转,表明CCL2诱导的HCC侵袭和EMT是CCR2受体依赖性的。总之我们发现CCL2/CCR2轴通过激活Hh通路在体外诱导HCC侵袭和EMT。CCL2/CCR2轴通过增加SMO和Gli-1表达诱导侵袭和肿瘤细胞EMT。CCR2和Hh通路之间的联系在HCC进展中起着重要作用。CCL2在HCC患者的肿瘤组织中高度表达。阻断CCL2在HCC发展的早期阶段抑制慢性肝脏炎症,因此,我们推测阻碍CCL2功能会抑制肝肿瘤的发展。因此CCL2/CCR2轴可能代表一个有前途的治疗靶点,以预防HCC进展。

四、靶向CCL2-CCR2轴的临床前研究

过去几年间进行的广泛体外和体内研究阐明了趋化因子系统(CCL2-CCR2轴)在肝脏疾病发病机制中发挥的关键作用。除了炎症和免疫反应的调节外,趋化因子系统(CCL2-CCR2轴)已被证明可以直接调节各种疾病,例如纤维化发生和癌症。有效针对该系统的药物的开发和临床试验正在进行中,这些研究的结果令人热切期待,以丰富治疗肝脏疾病的武器库。许多临床前研究已经使用各种CCL2抑制剂或抗体来延缓肿瘤进展。阻断CCL2通过阻断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等多种方式实现肿瘤抑制^[16]。宾达里特Bindarit是一种抗炎吡啶衍生物,可抑制CCL2的合成,在肿瘤发展中具有潜在的抑制功能。用bindarit靶向CCL2可诱导肿瘤消退。机制为通过负调控NF- κ B和AKT信号通路在体外抑制肿瘤细胞增殖和迁移。氮氧化物-36作为一种CCL2抑制剂,mNOX-36抑制胶质母细胞瘤中的TAM募集,值得注意的是mNOX-36和贝伐珠单抗的联合治疗减少了肿瘤大小和血容量。卡卢单抗Carlumab,也称为CNTO 888,是一种人抗CCL2抗体。Carlumab在体外抑制PC-3细胞增殖和迁移。研究发现,卡鲁单抗和多西他赛的组合在诱导肿瘤消退方面比单独使用多西他赛更有效^[30]。GMME1是一种新型融合蛋白,可作为CCR2特异性杀瘤剂发挥作用。GMME1由粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和N末端截短单核细胞趋化蛋白-1(MCP1 6-76)组成。Rafei等人证实了它的抗肿瘤活性^[23]。GMME1特异性阻断CCR2相关的STAT3磷酸化并诱导肿瘤细胞凋亡,从而抑制肿瘤增殖。YAO等人报道了一种来自长苞冷杉的天然产物,名为747。747作为CCR2拮抗剂表现出敏感性和选择性,可以阻断CCL2-CCR2轴^[31]。747通过抑制TAM募集和

升高CD8 T细胞数量显示出抗肿瘤活性^[25]。此外,阻断TAMs增强了索拉非尼的抗肿瘤功效。747的发现为CCR2拮抗剂的开发提供了新的视角,并丰富了抗癌的治疗选择。CCR2的抑制CCR2在免疫抑制细胞和肿瘤细胞中过表达,但其在大多数正常组织中的表达相对较低,使该受体成为癌症中很有前途的靶标。

五、展望

CCL2轴参与肝脏疾病及肝脏肿瘤的生长、转移和侵袭,调节肿瘤微环境的形成,在肿瘤进展中起关键作用。阻断CCL2/CCR2轴可以阻止HCC细胞的生长。因此,CCL2/CCR2轴也可以作为HCC治疗的新靶点进行进一步研究。在一些临床癌症研究中,靶向CCL2是一种有效的治疗方法。中和抗体carlumab(以前称为CNTO 888)是一种人免疫球蛋白G1^{*}单克隆抗体,与人CCL2结合具有高亲和力和特异性,并已进入治疗前列腺癌的临床试验。尽管CCL2最初被确定为炎症的介质,但越来越多的证据表明CCL2与人类疾病,尤其是癌症有关。更深入地了解CCL2-CCR2轴的机制将为更好地了解恶性肿瘤提供新的方向^[21]。CCL2-CCR2信号传导轴通过血管生成和不同的信号通路维持原发性肿瘤细胞的存活和增殖。此外,该轴可以诱导免疫抑制细胞进入TME,加速肿瘤生长和转移。CCL2和CCR2的表达水平可被视为癌症患者预后不良的预测因子^[3]。研究人员注意到,高CCL2表达与肺鳞状细胞癌(LUSC)患者的有利总生存期和无进展生存期相关。他们推测,可能的原因是大多数TAM在LUSC中分化为M1亚型。同样,肝巨噬细胞分泌的CCL2可以刺激M1显性肝巨噬细胞表型的建立。总之,CCL2-CCR2信号轴涵盖了肿瘤细胞的广泛活动,并参与了肿瘤发生的早期和晚期步骤。一系列针对这一轴的治疗策略丰富了我们对抗癌症的方法,并已进入临床试验。此外,科学家发现CCL2-CCR2信号轴可以通过PD-1信号传导诱导肿瘤免疫逃逸。抗PD-1和抑制CCL2-CCR2轴的联合治疗比单一治疗更有效。在不久的将来将这种联合治疗方案转移到临床试验中可能是有希望的。

参考文献

[1]CRAIG M J, LOBERG R D. CCL2 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) in cancer bone metastases[J/OL]. Cancer and Metastasis Reviews, 2007, 25(4): 611-619. DOI:10.1007/s10555-006-9027-x.

[2]TENG K Y, HAN J, ZHANG X. Blocking the CCL2-CCR2 axis using CCL2 neutralizing antibody is an effective therapy for hepatocellular cancer in a mouse model[J/OL]. *Molecular cancer therapeutics*, 2017, 16(2): 312-322. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0124.

[3]YAO W, BA Q, LI X. A Natural CCR2 Antagonist Relieves Tumor-associated Macrophage-mediated Immunosuppression to Produce a Therapeutic Effect for Liver Cancer[J/OL]. *EBioMedicine*, 2017, 22: 58. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.07.014.

[4]CHE L, YUAN Y H, JIA J, Activation of sonic hedgehog signaling pathway is an independent potential prognosis predictor in human hepatocellular carcinoma patients[J/OL]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2012, 24(4): 323-331. DOI:10.3978/j.issn.1000-9604.2012.10.10.

[5]ZHUANG H, CAO G, KOU C. CCL2/CCR2 axis induces hepatocellular carcinoma invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through activation of the Hedgehog pathway[J/OL]. *Oncology Reports*, 2018, 39(1): 21-30. DOI:10.3892/or.2017.6069.

[6]FRIDLENDER Z G, BUCHLIS G, KAPOOR V CCL2 Blockade Augments Cancer Immunotherapy[J/OL]. *Cancer research*, 2010, 70(1): 109. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-2326.

[7]HAO Q, VADGAMA J V, WANG P. CCL2/CCR2 signaling in cancer pathogenesis[J/OL]. *Cell Communication and Signaling : CCS*, 2020, 18: 82. DOI:10.1186/s12964-020-00589-8.

[8]CHUN E, LAVOIE S, MICHAUD M. CCL2 Promotes Colorectal Carcinogenesis by Enhancing Polymorphonuclear Myeloid-Derived Suppressor Cell Population and Function[J/OL]. *Cell reports*, 2015, 12(2): 244-257. DOI:10.1016/j.celrep.2015.06.024.

[9]LOBERG R D, YING C, CRAIG M. CCL2 as an Important Mediator of Prostate Cancer Growth In Vivo through the Regulation of Macrophage Infiltration[J]. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 2007, 9(7): 556-562.

[10]ZHU X, FUJITA M, SNYDER L A. Systemic Delivery of Neutralizing Antibody Targeting CCL2 for Glioma Therapy[J/OL]. *Journal of neuro-oncology*, 2011, 104(1): 83-92. DOI:10.1007/s11060-010-0473-5.

[11]TENG K Y, HAN J, ZHANG X. Blocking the CCL2-CCR2 axis using CCL2 neutralizing antibody is an effective therapy for hepatocellular cancer in a mouse model[J/OL]. *Molecular cancer therapeutics*, 2017, 16(2): 312-322. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0124.

[12]IOANNOU G N. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis[J/OL]. *Journal of Hepatology*, 2021, 74(2): 458-465. DOI:10.1016/j.jhep.2020.10.016.

[13]DERMANI F K, SAMADI P, RAHMANI G. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy[J/OL]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(2): 1313-1325. DOI:10.1002/jcp.27172.

[14]MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J/OL]. *Trends in Immunology*, 2002, 23(11): 549-555. DOI:10.1016/S1471-4906(02)02302-5.

[15]YANG H, ZHANG Q, XU M CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis[J/OL]. *Molecular Cancer*, 2020, 19: 41. DOI:10.1186/s12943-020-01165-x.

[16]Colony-stimulating factor-1-induced AIF1 expression in tumor-associated macrophages enhances the progression of hepatocellular carcinoma - PMC[EB/OL]. [2024-03-07].

[17]Distinct functions of senescence-associated immune responses in liver tumor surveillance and tumor progression.

[18]MOISAN F, FRANCISCO E B, BROZOVIC A. Enhancement of paclitaxel and carboplatin therapies by CCL2 blockade in ovarian cancers[J/OL]. *Molecular Oncology*, 2014, 8(7): 1231-1239. DOI:10.1016/j.molonc.2014.03.016.

[19]KASPER M, REGL G, FRISCHAUF A M. GLI transcription factors: Mediators of oncogenic Hedgehog signalling[J/OL]. *European Journal of Cancer*, 2006, 42(4): 437-445. DOI:10.1016/j.ejca.2005.08.039.

[20]Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer | *Nature Reviews Cancer*[EB/OL]. [2024-03-06].

[21]Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of

the impact of risk factors on outcome – PubMed[EB/OL]. [2024-03-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17766723/>.

[22]HUANG W, CHEN Z, ZHANG L Interleukin-8 Induces Expression of FOXC1 to Promote Transactivation of CXCR1 and CCL2 in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines and Formation of Metastases in Mice[J/OL]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 1053–1067.e14. DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.058.

[23]CHEN C, HE W, HUANG J. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment[J/OL]. *Nature Communications*, 2018, 9: 3826. DOI:10.1038/s41467-018-06152-x.

[24]Macrophage-Derived Cathepsin S Remodels the Extracellular Matrix to Promote Liver Fibrogenesis – ScienceDirect[EB/OL]. [2024-03-07].

[25]Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) acts as a paracrine and autocrine factor for prostate cancer growth and invasion – Lu – 2006 – The Prostate – Wiley Online Library[EB/OL]. [2024-02-27].

[26]LI Q, LIU Z, XU M, PCAF inhibits hepatocellular

carcinoma metastasis by inhibition of epithelial–mesenchymal transition by targeting Gli-1[J/OL]. *Cancer Letters*, 2016, 375(1): 190–198. DO

[27]Original article: Targeting both tumour-associated CXCR2+ neutrophils and CCR2+ macrophages disrupts myeloid recruitment and improves chemotherapeutic responses in pancreatic ductal adenocarcinoma – PMC[EB/OL]. [2024-03-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969359/>.

[28]ZHANG J, LU Y, PIANTA K J. Multiple Roles of Chemokine (C-C Motif) Ligand 2 in Promoting Prostate Cancer Growth[J/OL]. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2010, 102(8): 522–528. DOI:10.1093/jnci/djq044.

[29]何虹霖.趋化因子CCL2及其受体CCR2, 以及钙离子结合蛋白S100A11, S100A6调节肝脏再生功能的实验研究[D/OL].

[30]张夏鼎.趋化因子CCL28在原发性肝细胞癌发生发展过程中的作用研究[D/OL]. DOI: 10.27169/d.cnki.gwqgu.2022.001805.

[31]CXCL5过表达介导中性粒细胞浸润, 提示肝细胞癌预后不良 – PubMed[EB/OL].[2024-09-02].