

· 肿瘤学研究 ·

AIM2表达预测直肠癌新辅助放化疗的敏感性及其与预后的关系

曹勤洪, 吴震峰, 姚学权, 吴晓宇, 陈玉根*

南京中医药大学附属医院消化肿瘤外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 研究AIM2的表达是否可以预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)的反应以及预后。方法: 免疫组化检测122例进展期直肠癌患者肿瘤组织AIM2的表达, 统计分析AIM2的表达与临床基础数据的关系。结果: 26例治疗前活检组织中检测到AIM2过表达。AIM2过表达与性别($P=0.316$)、年龄($P=0.283$)、组织分化程度($P=0.356$)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)血浆水平($P=0.468$)、肿瘤部位($P=0.309$)、肿瘤临床分期($P=0.284$)和淋巴结临床分期($P=0.264$)均无关。96例手术切除标本中有65例(67.7%) AIM2过表达($P < 0.001$)。单因素和多因素分析显示AIM2过表达能预测局部进展期直肠癌对新辅助放化疗耐受: 96.2%(25/26)的AIM2过表达直肠癌对新辅助放化疗耐受, 81.3%(78/96)的AIM2正常表达或低表达直肠癌对新辅助放化疗敏感($P < 0.001$)。经过51个月的中位随访时间, 多因素分析显示AIM2过表达的局部进展期直肠癌与患者的无复发生存(recurrence free survival, RFS)和总生存(overall survival, OS)均无显著相关($P=0.634$ 和 $P=0.932$)。结论: AIM2表达水平可以作为局部进展期直肠癌新辅助放化疗耐受的预测指标。AIM2信号通路拮抗剂具有成为直肠癌放化疗增敏药物的潜力。

[关键词] AIM2; 直肠癌; 新辅助放化疗; 敏感性; 预后

[中图分类号] R735.37

[献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)12-1741-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20191207

AIM2 expression predicts response of rectal cancers to pre-operative chemoradiotherapy and its relationship to prognosis

Cao QinHong, Wu ZhenFeng, Yao Xuequan, Wu Xiaoyu, Chen Yugen*

Department of Surgical Oncology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study was aimed to determine whether Melanoma 2 (AIM2) expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and outcomes for patients with locally advanced rectal cancer (LARC). **Methods:** The study examined the AIM2 expression in 122 pre-treatment biopsies of LARC by immunohistochemistry (IHC). The associations between AIM2 and clinical characters were analyzed. **Results:** High expression of AIM2 in tumor cells was observed in 26 biopsy specimens. There was no significant correlation between high AIM2 expression in tumor cells and gender ($P=0.316$), age ($P=0.283$), differentiation ($P=0.356$), CEA serum level ($P=0.468$), tumor location ($P=0.309$), clinical tumor status ($P=0.284$), and clinical node status ($P=0.264$). There were 65 (67.7%) specimens with high expression of AIM2 in 96 postoperative specimens ($P < 0.001$). Univariate and multivariate analysis showed that AIM2 high expression in tumor cells could predict LARC resistance to nCRT; 25/26 (96.2%) cases with AIM2 high expression tumor showed poor response, while 78/96 (81.3%) cases with AIM2 low expression tumor showed good response ($P < 0.001$). After a median follow-up time of 51 months, multivariate analysis showed that high-expression of AIM2 in tumor cells was not correlated with patients' recurrence free survival (RFS) ($P=0.634$) or overall survival (OS) ($P=0.932$). **Conclusion:** AIM2 expression levels might be a useful indicator of nCRT sensitivity for LARC. The administration of AIM2 signaling pathway antagonist may have the potential to increase rectal cancer radiosensitivity.

[Key words] AIM2; rectal cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy; sensitivity; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(12): 1741-1746]

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81672990)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yugen.chen@njucm.edu.cn

新辅助放化疗联合手术切除的治疗方案能显著改善局部进展期直肠癌患者的局部复发、增加保肛率和总体生存^[1]。但是,由于新辅助放化疗反应的个体差异,并不是所有的直肠癌患者都能从新辅助放化疗中获益。因此,寻找能够预测局部进展期直肠癌新辅助放化疗敏感性的指标具有显著的临床意义。

研究显示,AIM2在小鼠炎症性肠病相关的结直肠癌中具有保护作用^[2-3]。最近的研究发现,AIM2在放疗诱导的细胞死亡及组织损伤中具有重要作用^[5-7]。在小鼠模型研究中发现 AIM2 能识别放疗诱导的 DNA 损伤,并介导炎症小体激活从而诱导细胞死亡^[5]。在鼻咽癌细胞中,放疗和化疗可以激活 AIM2 炎症小体,导致细胞死亡和下游的抗肿瘤因子 IL-1 β 分泌释放^[7]。在另外一项关于放射性肺炎的研究中发现,放疗可以增加正常大鼠肺组织和人单核细胞白血病细胞 (human monocytic leukemia cells, THP1) 中 AIM2 的表达^[6]。

临床研究发现结直肠癌患者肿瘤组织中 AIM2 的表达具有显著的差异^[4],在 414 例结直肠癌组织中(其中直肠癌 132 例)279 例(67.4%)(其中直肠癌 13 例)AIM2 表达降低,其中 38 例(9.18%)AIM2 表达完全缺失。AIM2 表达完全缺失的结直肠癌患者的总体死亡率(HR:52.40;95% CI:51.44~3.99)和肿瘤相关死亡率(HR:53.14;95% CI 51.75~5.65)是正常表达或高表达患者的3倍。

基于上述研究结果,本文推测 AIM2 信号通路可能与直肠癌新辅助放化疗敏感性有关。这项研究的目标即明确 AIM2 表达在进展期直肠癌新辅助放化疗敏感性预测及预后的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾分析了2008年1月—2015年12月本院消化肿瘤外科收治的通过结肠镜活检病理明确为直肠癌接受新辅助放化疗的进展期直肠癌病例的临床病理数据。按照AJCC第7版分期标准,通过体检、CEA 血浆水平、胸部CT或平片、腹盆腔增强CT和/或MRI进行治疗前临床肿瘤TNM分期。本研究最终共纳入122例,男84例(68.9%),女38例(31.1%);平均年龄(58.3 \pm 11.3)岁,中位年龄60岁。本研究经本院伦理委员会批准,经患者知情同意。

兔抗人 AIM2 抗体 (lot Number: A104285, Sigma 公司,美国)。即用型快速免疫组化 MaxVision™ 试

剂盒(KIT-5030,福州迈新生物公司)。辣根过氧化物酶显色,显色试剂等均由福州迈新生物公司提供。

1.2 方法

1.2.1 治疗及随访

进展期直肠癌患者接受新辅助放化疗后接受手术及术后辅助化疗。患者手术前接受三维适形全盆腔放疗,放疗剂量为40~50 Gy/25~28 F。同步化疗方案为卡培他滨。新辅助放化疗结束4~6周后接受根治性全系膜切除(total mesorectal excision, TME)。术后辅助化疗方案包括5-氟尿嘧啶(5-FU)+奥沙利铂或卡培他滨+奥沙利铂,化疗持续时间4~6个月。综合治疗结束后患者接受标准的随访复查:术后2年内每3个月进行常规体检、CEA 血浆水平、血常规、胸片检查,2年后每6个月复查1次;每6个月复查腹盆腔CT或MRI;1年内复查肠镜,如果术前由于梗阻未能完整检查肠镜则治疗后6个月内复查肠镜,之后每3~5年复查肠镜。本组数据中位随访时间为51个月。

1.2.2 免疫组化

肿瘤组织标本取自新辅助放化疗前肠镜活检和手术切除组织标本。组织蜡块做5 μ m切片。组织固定于10%中性甲醛,石蜡包埋用于常规及免疫组化检测。HE染色,10%中性甲醛固定标本。采用快速免疫组化方法,在实验过程中加空白对照(以PBS代替各种一抗)以监测抗体特性。主要染色过程如下:石蜡切片脱蜡水化,微波中档抗原修复10 min。自然冷却,用PBS液(0.01 mol/L pH7.4)冲洗3次 \times 2 min。山羊血清封闭,室温孵育10 min。倾去血清,勿洗,滴加抗体(1:200),37 $^{\circ}$ C孵育1 h。PBS冲洗,2 min \times 3次。滴加即用型快速免疫组化 MaxVision™ 二抗,37 $^{\circ}$ C或室温孵育10~15 min。PBS冲洗,2 min \times 3次。滴加新鲜配制的显色剂(DAB)3~5 min,显微镜下观察,适时终止显色。自来水充分冲洗,苏木素复染,自来水冲洗返蓝。梯度酒精脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。

1.2.3 病理学评估

参考 Dihlmann 等^[4]报道的 AIM2 在结直肠癌组织中表达强度的分级标准:3分为强表达;2分为中度强度表达;1分为低或部分表达;0分为无表达。由本院病理科2位病理诊断医师独立评分,2位医师均对所有临床数据未知。根据治疗前肠镜活检组织中 AIM2 表达强度评分分为两组:过表达组,即表达强度 > 对应手术切除标本中正常直肠黏膜,评分为3分;正常表达及低表达组,即表达强度 \leq 对应手

术切除标本中正常直肠黏膜,评分为0~2分。每张切片至少观察5个高倍镜视野,即观察细胞数超过1 000个。所有评分不一致的病例均对原组织标本进行重新评估。

由本院病理科2位对本研究病例所有临床数据未知的病理诊断医师独立对手术切除标本进行评估。根据Wheeler等报道的直肠癌退缩等级评分标准(rectal cancer regression grade, RCRG)进行评分:1分:组织显著纤维化,无肿瘤细胞残留或仅少量显微镜下残留腺癌病灶;2分:组织显著纤维化,但是有肉眼可见腺癌病灶;3分:少量或无纤维化,大量肉眼可见腺癌病灶。在本研究中,RCRG评分为1分和2分定义为敏感,3分定义为放疗耐受。

1.3 统计学方法

用SPSS18.0版本进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用*t*检验或秩和检验。计数资料用百分比(%)表示,采用卡方检验。临床病理因素包括AIM2表达及RCRG评分之间的相关性用卡方或Fisher精确检验。对单变量分析中有显著差异的变量用多因素Logistic回归分析确定独立预测因素。用多因素Cox比例风险回归模型分析AIM2表达与预后(包括总生存和无复发生存)的关系,Kaplan-Meier法分析AIM2表达与总生存和无复发生存的关系。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

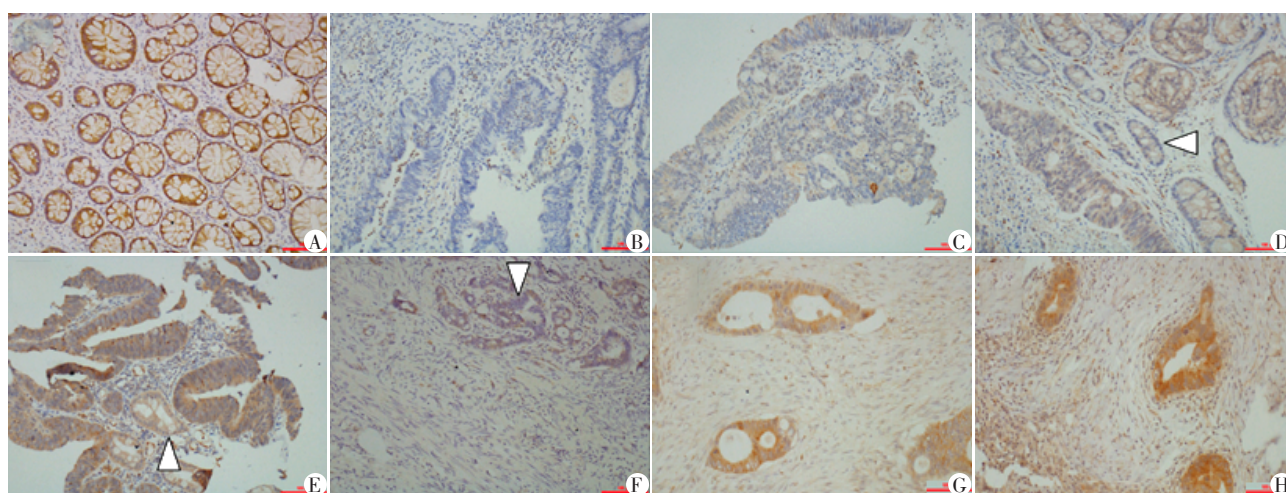
2 结果

2.1 局部进展期直肠癌中AIM2的表达

AIM2在肿瘤组织及正常直肠黏膜组织中的表达如图1。26例(21.3%)结肠镜活检病理组织中肿瘤细胞AIM2表达强于相应正常直肠黏膜。AIM2表达与临床病理参数之间的关系见表1。AIM2过表达与性别($P=0.316$)、年龄($P=0.283$)、分化程度($P=0.356$)、CEA血浆水平($P=0.468$)、肿瘤位置($P=0.309$)、肿瘤临床分期($P=0.284$)以及淋巴结临床分期($P=0.264$)均无显著相关性。手术切除标本中,26例无肿瘤细胞残留,96例有肿瘤细胞残留,其中65例(67.7%)AIM2过表达,与治疗前活检标本相比,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 AIM2表达与新辅助放化疗反应的关系

临床病理因素预测新辅助放化疗耐受与敏感性的卡方检验结果见表2。结果显示AIM2过表达可以预测进展期直肠癌对新辅助放化疗耐受:96.2%(25/26)的AIM2过表达病例放化疗耐受,而18.7%(18/96)的AIM2正常表达或低表达病例对放化疗耐受($P < 0.001$)。另外CEA血浆水平与肿瘤对新辅助放化疗的耐受性相关($P=0.004$)。但是其他因素,包括性别年龄、分化程度、肿瘤位置、临床肿瘤分期和临床淋巴结分期无相关性。



A: AIM2在正常直肠黏膜组织中的表达示例;B、C、D: AIM2在新辅助放化疗前直肠癌组织中正常或低表达(B评分为0分,C评分为1分;D评分为2分);E: AIM2在新辅助放化疗前直肠癌组织中过表达(评分3分);F、G、H: AIM2在新辅助放化疗后手术切除组织中正常、低表达和高表达(F评分为1分,G评分为2分,H评分为3分)D、E中,箭头所示为临近肿瘤组织正常直肠黏膜组织;F中箭头所示为放疗后残留的肿瘤组织中在AIM2弱表达肿瘤病灶旁有部分残留肿瘤细胞完全缺失表达。F、G、H中显示新辅助放化疗后手术切除组织中在残留肿瘤组织周围大量纤维化组织。

图1 AIM2在正常黏膜、新辅助放化疗前直肠活检组织和新辅助放化疗后手术切除组织中的表达($\times 100$)

Figure 1 Representative AIM2 expression in rectal crypts of normal tissue, pretreatment tumor biopsy specimens before nCRT, and postoperative specimens after nCRT ($\times 100$)

表1 AIM2表达与临床病理参数之间的关系

Table 1 Correlations between AIM2 expression and clinicopathological parameters [n(%)]

一般资料	例数 (n=122)	AIM2		P值
		低表达 (n=96)	高表达 (n=26)	
性别				0.316
男	84	64(76.2)	20(23.8)	
女	38	32(84.2)	6(15.8)	
年龄(岁)				0.283
≤60	63	52(82.5)	11(17.5)	
>60	59	44(74.6)	15(25.4)	
分化类型				0.356
分化型	106	82(77.4)	24(22.6)	
未分化型	16	14(87.5)	2(12.5)	
CEA(ng/mL)				0.468
≤5	64	52(81.2)	12(18.8)	
>5	58	44(75.9)	14(24.1)	
肿瘤距离肛缘(cm)				0.309
≤5	85	69(81.2)	16(18.8)	
>5	37	27(73.0)	10(27.0)	
肿瘤浸润深度				0.284
cT3	110	88(80.0)	22(20.0)	
cT4	12	8(66.7)	4(33.3)	
淋巴结转移				0.264
cN0	68	51(75.0)	17(25.0)	
cN+	54	45(83.3)	9(16.7)	

多因素 Logistic 回归分析显示, AIM2 过表达是预测进展期直肠癌对新辅助放化疗耐受的独立因素 (OR=169.672, 95% CI: 18.964~1 518.034, $P < 0.001$)。

2.3 AIM2 表达与预后的关系

经过 51 个月的中位随访时间后, Kaplan-Meier 法分析显示, AIM2 在治疗前肿瘤组织中的表达强度与无复发生存 (recurrence free survival, RFS) 及总生存 (overall survival, OS) 无显著相关性 (图 2, RFS: $P = 0.634$; OS: $P = 0.932$)。

3 讨论

本研究结果显示, AIM2 过表达是预测局部进展期直肠癌对新辅助放化疗耐受的独立生物学指标。AIM2 正常表达或低表达病例对放化疗敏感, 对治疗耐受的比率为 18.7%, 明显低于 AIM2 过表达病例的放化疗耐受比例 96.2% ($P < 0.001$)。多因素分析显示 AIM2 过表达是预测直肠癌新辅助放化疗耐受的独立预测因素 (OR=169.672, 95% CI: 18.964 ~ 1 518.034, $P < 0.001$)。另外新辅助放化疗后手术切除标本中残留肿瘤大部分为 AIM2 过表达的直肠癌

表2 AIM2表达与直肠癌对新辅助放化疗反应的关系

Table 2 Correlations between AIM2 expression and tumor response to nCRT [n(%)]

临床资料	例数 (n=122)	直肠癌组织 化疗反应		P值
		有效 (n=79)	耐受 (n=43)	
性别				0.165
男	84	51(60.7)	33(39.3)	
女	38	28(73.7)	10(26.3)	0.403
年龄(岁)				0.840
≤60	63	43(68.3)	20(31.7)	
>60	59	36(61.0)	23(39.0)	
分化类型				0.004
分化型	106	69(65.1)	37(34.9)	
未分化型	16	10(62.5)	6(37.5)	
CEA(ng/mL)				0.103
≤5	64	49(76.6)	15(23.4)	
>5	58	30(51.7)	28(48.3)	
肿瘤距离肛缘(cm)				0.078
≤5	85	59(69.4)	26(30.6)	
>5	37	20(54.1)	17(45.9)	
肿瘤浸润深度				0.694
cT3	110	74(67.3)	36(32.7)	
cT4	12	5(41.7)	7(58.3)	
淋巴结转移				<0.001
cN0	68	43(63.2)	25(36.8)	
cN+	54	36(66.7)	18(33.3)	
AIM2在肿瘤组织中表达				
低	96	78(81.3)	18(18.7)	
高	26	1(3.8)	25(96.2)	

细胞,这与上述结论一致。

AIM2 过表达如何导致直肠癌对新辅助放化疗耐受的机制目前不明。之前的研究结果显示,在缺失 AIM2 表达的结直肠癌细胞株中重建 AIM2 表达可以抑制细胞增殖,并诱导 G2/M 期细胞周期阻滞,而目前认为在所有细胞周期中 G2/M 期对放疗最为敏感。另外一项关于 EB 病毒诱发的鼻咽癌研究结果显示,放疗和化疗可以激活 AIM2 炎性小体,导致肿瘤细胞死亡以及下游具有抗肿瘤作用的 IL-1 β 细胞因子分泌,并且临床研究发现, AIM2 高表达降低局部复发风险和增加总体无病生存时间^[7]。缺乏 AIM2 表达可以诱导小鼠对放疗毒性的耐受^[5]。由于有文献报道 AIM2 在结直肠癌组织中的表达会发生改变,并且与预后相关^[4],最初推断 AIM2 过表达的局部进展期直肠癌相比于正常表达或低表达的

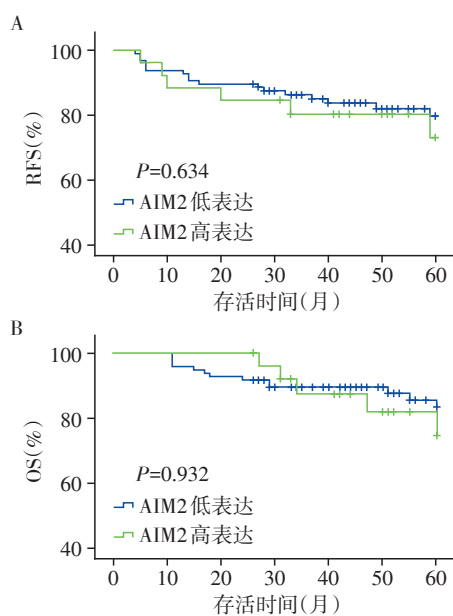


图2 Kaplan-Meier法对AIM2表达相关的无复发生存(A)和总生存(B)估计

Figure 2 Kaplan - Meier method estimated recurrence free survival (A) and overall survival (B) rates in relation to AIM2 expression

局部进展期直肠癌对新辅助放化疗更为敏感。而上述研究结果与此推测完全相反。事实上,5-FU是临床证明有效的直肠癌新辅助放疗增敏剂^[1],而研究发现5-FU诱导肿瘤细胞阻滞于S期^[9]。这说明处于S期的直肠癌细胞对放疗敏感。而之前有研究发现结直肠癌细胞株中IL-1 β 前体表达缺失,因此认为AIM2在结直肠癌细胞中与caspase-1和IL-1 β 活化无关,这些结果说明AIM2在结直肠癌细胞中与在EB病毒诱导的鼻咽癌细胞^[7]和免疫细胞^[9]中的作用机制完全不同。另外有研究结果显示,AIM2可以抑制AKT的磷酸化^[3],而AKT与直肠癌的放疗敏感性相关。因此,AIM2过表达可能是导致直肠癌细胞对新辅助放化疗耐受的原因。其机制可能为AIM2过表达导致肿瘤细胞阻滞于G2/M期,而处于G2/M期的直肠癌细胞对放化疗耐受,也有可能为AIM2抑制AKT磷酸化,从而导致放化疗耐受,也有可能为上述两者共同作用或其他尚未发现的作用机制,需要进一步研究明确。

对新辅助放化疗后手术切除标本的AIM2检测显示,AIM2在残留肿瘤细胞中的表达显著上升。这可以通过两方面解释:①实体肿瘤具有异质性,放化疗的细胞筛选作用使敏感细胞死亡,而使耐受细胞在残留组织中得到富集,从而表现为在残留肿瘤组织中耐受放化疗的细胞比率上升;②AIM2是细胞

内的天然免疫分子,负责识别出现在细胞中的危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs),细胞受到放疗损伤后大量产生DAMPs,从而诱导细胞表达AIM2。但是,如前文所述,结直肠癌细胞中AIM2并不能激活AIM2炎性小体而诱导肿瘤细胞死亡,这两个因素导致AIM2持续存在并富集于放疗后残存的肿瘤细胞中。

值得注意的是,本研究对象为术前新辅助放化疗病例,直肠癌细胞同时暴露于放疗及5-FU作用下,AIM2过表达导致放化疗耐受,以放疗为主还是化疗为主,并不能从本研究结果得出明确结论。本研究中术前新辅助放化疗中的化疗药物为5-FU,其最主要的抗肿瘤作用是作为胸苷酸合成酶抑制剂,阻断DNA复制的必需原料——胸腺嘧啶的合成,最终通过抑制DNA合成导致细胞周期停滞和细胞凋亡。因此可以推测,5-FU作用于肿瘤细胞后无法产生诱导AIM2能识别的DAMPs,而放疗后细胞内将大量产生DAMPs。我们初步推测AIM2过表达导致的直肠癌放化疗耐受应以放疗耐受作用为主。

直肠癌的手术治疗效果良好^[10],结合新辅助放化疗可以明显减少局部复发、增加保肛率和总体生存率^[1],但由于新辅助放化疗反应的个体差异,并不是所有的直肠癌患者都能从新辅助放化疗中获益。目前有大量研究发现某些分子标记物以及基因表达谱可以作为进展期直肠癌放化疗敏感性的预测指标,但是至今还没有一个生物学指标被临床常规应用。因此AIM2作为进展期直肠癌新辅助放化疗耐受的预测指标的临床价值还需要大规模的临床研究。本研究也提示了进展期直肠癌新辅助放化疗增敏剂的潜在靶标,即抑制AIM2活性可以增加AIM2过表达直肠癌的放化疗敏感性。

综上所述,本文研究结果显示AIM2过表达可以预测局部进展期直肠癌对新辅助放化疗的耐受性,需要进一步研究其生物学机制。AIM2活性抑制剂可能可以增加AIM2过表达局部进展期直肠癌对新辅助放化疗的敏感性。

[参考文献]

[1] Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1537-1546

- [2] Man SM, Zhu Q, Zhu L, et al. Critical role for the DNA sensor AIM2 in stem cell proliferation and cancer [J]. *Cell*, 2015, 162(1):45-58
- [3] Wilson JE, Petrucelli AS, Chen L, et al. Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt [J]. *Nat Medicine*, 2015, 21(8):906-913
- [4] Dihlmann S, Tao S, Echterdiek F, et al. Lack of absent in melanoma 2 (AIM2) expression in tumor cells is closely associated with poor survival in colorectal cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(10):2387-2396
- [5] Hu B, Jin C, Li HB, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury [J]. *Science*, 2016, 354(6313):765-768
- [6] Zhang Q, Hu Q, Chu Y, et al. The influence of radiotherapy on AIM2 inflammasome in radiation pneumonitis [J]. *Inflammation*, 2016, 39(5):1827-1834
- [7] Chen LC, Wang LJ, Tsang NM, et al. Tumour inflammasome-derived IL-1beta recruits neutrophils and improves local recurrence-free survival in EBV-induced nasopharyngeal carcinoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(12):1276-1293
- [8] Ijichi K, Adachi M, Ogawa T, et al. Cell-cycle distribution and Thymidilate Synthetase (TS) expression correlate with 5-FU resistance in head and neck carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(6):2907-2911
- [9] Stoecklein VM, Osuka A, Ishikawa S, et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells [J]. *J Immunol*, 2015, 194(3):1178-1189
- [10] 彭雪婷, 朱 琨, 闫 融, 等. 直肠癌腹腔镜手术长期疗效并不优于开腹手术: 近10年经典随机对照试验的荟萃分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(6):932-940

[收稿日期] 2019-06-23

(上接第1740页)

- Res, 2017, 77(20):5452-5463
- [4] Kato T, Fujita Y, Nakane K, et al. CCR1/CCL5 interaction promotes invasion of taxane-resistant PC3 prostate cancer cells by increasing secretion of MMPs 2/9 and by activating ERK and Rac signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 64(1):251-257
- [5] Ogawa R, Yamamoto T, Hirai H, et al. Loss of SMAD4 promotes colorectal cancer progression by recruiting tumor-associated neutrophils via the CXCL1/8-CXCR2 axis [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(9):2887-1899
- [6] Yamamoto T, Kawada K, Itatani Y, et al. Loss of SMAD4 promotes lung metastasis of colorectal cancer by accumulation of CCR1 + tumor-associated neutrophils through CCL15-CCR1 axis [J]. *Clin Cancer Research*, 2017, 23(3):833-844
- [7] Inamoto S, Itatani Y, Yamamoto T, et al. Loss of SMAD4 promotes colorectal cancer progression by accumulation of myeloid-derived suppressor cells through the CCL15-CCR1 chemokine axis [J]. *Clin Rancer Res*, 2016, 22(2):492-501
- [8] Wu X, Fan J, Wang X, et al. Downregulation of CCR1 inhibits human hepatocellular carcinoma cell invasion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(4):866-871
- [9] Liao WC, Yen HR, Liao CK, et al. DSE regulates the malignant characters of hepatocellular carcinoma cells by modulating CCL5/CCR1 axis [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2):347-362
- [10] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma reply [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):e2
- [11] 王晓颖, 樊 嘉, 周 俭, 等. CCR1趋化因子受体在人肝癌组织中表达及其临床意义 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(2):101-104
- [12] Liu LZ, Zhang Z, Zheng BH, et al. CCL15 recruits suppressive monocytes to facilitate immune escape and disease progression in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):143-159

[收稿日期] 2019-06-03