

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.005

· 基础研究 ·

靶向趋化因子配体1对口腔鳞状细胞癌细胞恶性生物学行为的影响

李晶莹^{1,2}, 许译文^{1,2}, 刘梦琳^{1,2}, 聂敏海^{1,2}, 刘旭倩^{1,2} (1. 西南医科大学附属口腔医院 牙周黏膜病科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学 口颌面修复重建和再生泸州市重点实验室, 四川 泸州 646000)

[摘要] **目的:** 探讨趋化因子配体1(CCL1)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中的表达及其对人口腔舌鳞状细胞癌细胞HSC-4增殖、迁移及侵袭能力的影响。**方法:** 收集2018年1月至2020年6月期间在西南医科大学附属口腔医院口腔颌面外科手术切除的28例OSCC组织标本和患者临床特征资料, 以及行阻生牙拔除术切除的10例正常牙龈标本。常规培养OSCC细胞HSC-4, 实验分为对照组(不加病毒)、NC组(转染对照慢病毒载体)、shCCL1组(转染敲减CCL1慢病毒载体)和CCL1组(培养基含60 ng/mL CCL1重组蛋白), 免疫组化法和WB法检测OSCC组织及细胞中CCL1蛋白的表达, 并分析其表达水平与患者临床特征的关系; qPCR法、CCK-8法、克隆形成实验、划痕愈合实验、Transwell小室实验和流式细胞术分别检测各组HSC-4细胞中CCL1 mRNA的表达、细胞增殖、迁移、侵袭能力和细胞凋亡情况。**结果:** CCL1蛋白在OSCC组织及HSC-4细胞中均呈高表达(均 $P < 0.01$)且与肿瘤临床分期有关联($P < 0.05$)。在HSC-4细胞中成功敲减CCL1的表达($P < 0.0005$), 敲减CCL1表达能抑制HSC-4细胞的增殖($P < 0.05$, $P < 0.01$)、迁移与侵袭能力(均 $P < 0.05$)并促进其凋亡(均 $P < 0.05$); CCL1重组蛋白处理对HSC-4细胞的作用与之相反($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.0001$)。**结论:** CCL1在OSCC组织中呈高表达且与OSCC的临床分期有关联, CCL1可能参与调控HSC-4细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌; HSC-4细胞; 趋化因子配体1(CCL1); 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

[中图分类号] R739.86 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0169-07

Effects of targeting chemokine ligand 1 on the malignant biological behaviors of oral squamous cell carcinoma cells

LI Jingying^{1,2}, XU Yiwen^{1,2}, LIU Menglin^{1,2}, NIE Minhui^{1,2}, LIU Xuqian^{1,2} (1. Department of Periodontics and Oral Mucosal Diseases, the Affiliated Stomatological Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of chemokine ligand 1 (CCL1) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its effect on the proliferation, migration and invasion of human oral tongue squamous cell carcinoma cells (HSC-4). **Methods:** 28 OSCC tissue samples and clinical characteristic data of patients were collected at the Affiliated Stomatological Hospital of Southwest Medical University between January 2018 and June 2020, as well as 10 normal gingival tissue samples removed during the extraction of impacted teeth. OSCC cells HSC-4 were cultured routinely and divided into the control group (without virus), the NC group (transfected with control lentiviral vector), the shCCL1 group (transfected with knockdown CCL1 lentiviral vector), and the CCL1 group (culture medium containing 60 ng/mL CCL1 recombinant protein). Immunohistochemistry and WB were used to detect the expression of CCL1 in OSCC tissues and cells, and analyze the correlation between its expression level and the clinical features of patients. qPCR, CCK-8 assay, plate cloning assay, cell scratch test, Transwell assay and flow cytometry were used to detect the expression of CCL1 mRNA, the proliferation, migration and invasion abilities and the apoptosis of HSC-4 cells respectively. **Results:** CCL1 protein was highly expressed in OSCC tissues and HSC-4 cells (all $P < 0.01$) and its expression was related to the clinical stage of tumors ($P < 0.05$). The expression of CCL1 in HSC-4 cells was successfully knocked down ($P < 0.0005$). Knocking down the expression of CCL1 could inhibit the proliferation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), migration and invasion (all $P < 0.05$) of HSC-4 cells, and promote its apoptosis (all $P < 0.05$). CCL1 recombinant protein treatment resulted in the opposite effects ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.0001$). **Conclusion:** CCL1 is highly expressed in OSCC and its expression is correlated with the clinical stage of OSCC. CCL1

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 82401112); 四川省科技厅自然科学(重点、面上)项目(No. 2025ZNSFSC0760); 大学生创新创业训练计划项目(No. S202410632135)

[作者简介] 李晶莹(1994—), 女, 硕士, 医师, 主要从事口腔黏膜病发病机制的研究。E-mail: 751718389@qq.com

[通信作者] 刘旭倩, E-mail: liuxuqiankokky@126.com

may take part in regulating the proliferation, migration, invasion and apoptosis of HSC-4 cells.

[Key words] oral squamous cell carcinoma (OSCC); HSC-4 cell; chemokine ligand 1 (CCL1); proliferation; migration; invasion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(2): 169-175. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.005]

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)主要治疗方法是手术切除,但手术切除会造成吞咽困难、言语不清,影响患者生活质量^[1]。放射治疗作为手术后的补充会造成黏膜炎、口干和吞咽困难等急性毒性反应^[2]。免疫检查点抑制剂给晚期、复发、转移患者带来了一定的获益,但又面临着耐药和交叉耐药^[3-4]。生物学标志物有利于了解肿瘤的潜在病理生理机制,以及制定临床决策和个性化治疗。在前期研究中通过蛋白组学分析发现,在口腔黏膜癌变进程中,OSCC组织及血清中趋化因子配体1(C-C chemokine ligand 1, CCL1)呈上调趋势,可能是OSCC诊断的生物标志物^[5]。趋化因子是一类分子量为8 000~14 000的多肽信号小分子,可由肿瘤细胞及肿瘤浸润型免疫细胞分泌^[6-7],通过与7次穿膜G蛋白偶联受体来调控细胞的运输和定位等功能,CCR8是CCL1目前已知的唯一受体。趋化因子可通过诱导癌细胞增殖和抑制其凋亡直接调控肿瘤的生长,还能诱导转移所需的肿瘤细胞运动^[8]。有研究^[9]表明,CCL1招募调节性T细胞改变肿瘤微环境,促进乳腺癌干细胞的增殖;DAS等^[10-11]发现,在黑色素瘤中淋巴管内皮细胞通过CCL1的分泌趋化肿瘤细胞进入其边缘窦引起淋巴转移。在小鼠T细胞淋巴瘤^[12]和耐凋亡成人T细胞白血病^[13]中,CCL1具有抗凋亡活性。目前关于CCL1与实体瘤发生、发展的关系鲜有研究,探索CCL1是否与细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学行为相关对于了解OSCC进展机制,为OSCC的治疗提供新的、有价值的依据具有重要意义。

1 材料与方法

收集2018年1月至2020年6月期间在西南医科大学附属医院口腔颌面外科手术切除的28例OSCC组织标本,患者术前均未接受放疗和化疗,收集门诊行阻生牙拔除时必须切除的正常牙龈组织10例,作为正常对照组。所有患者均充分知情并签署了知情同意书。本研究方案获西南医科大学附属医院伦理委员会批准(批准号:20180510001)。

1.1 材料、细胞与主要试剂

人OSCC细胞取自本课题组细胞库,人牙龈上皮细胞(human gingival epithelial cell, HGEC)来源于课题组行原代培养并鉴定后的冻存传代细胞(第3~4代)。DMEM高糖培养基购自普诺赛生物科技有限

公司,胎牛血清购自浙江天杭生物科技有限公司,免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥,RIPA裂解液、CCK-8法检测试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司,BCA蛋白定量试剂盒购自北京索莱宝,蛋白预染分子量标志物、制胶试剂盒均购自上海雅酶公司,蛋白上样缓冲液购自上海普利莱公司,SYBR GREEN qPCR Premix试剂盒和PVDF膜均购自翌圣生物科技有限公司,CCL1抗体购自北京博奥森生物技术公司,CCL1敲减慢病毒购自上海和元生物,CCL1重组蛋白购自北京义翘神州科技股份有限公司,细胞凋亡检测试剂盒购自联科生物公司。

1.2 细胞培养、转染与分组

实验分为对照组(不加病毒)、NC组(转染对照慢病毒载体)、shCCL1组(转染敲减CCL1慢病毒载体)和CCL1组(细胞培养基含60 ng/mL CCL1重组蛋白)。常规培养HSC-4细胞,在6孔板中接种HSC-4细胞,1 d后分别加入NC及shRNA转染序列慢病毒及5 μ g/mL Polybrene以增强转染效果,在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中培养14 h,弃去原培养液,48~72 h后在荧光显微镜下检测荧光蛋白的表达,确认转染成功后使用2 μ g/mL 嘌呤霉素进行药物筛选,4 d后即可得到稳定转染的细胞。CCL1-shRNA序列为5'-TGCTTCTCATTTGCGGAGCAA-3'; NC序列为5'-CCTAAGGTTAAGTCGCCCTCG-3'。

1.3 免疫组化法检测OSCC组织中CCL1蛋白的表达

组织及细胞免疫组化方法同前期研究^[5]。每个组织随机选取200倍下的5个视野,采用免疫反应评分(immunoreactive score, IRS)进行结果判读^[14]。IRS基于两个关键标准:染色强度和阳性细胞百分率。染色强度评分:0分为无染色,1分为淡黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色。阳性细胞百分率评分:0分为阴性,1分为阳性细胞 $\leq$ 10%,2分为阳性细胞 $<$ 10%~ $\leq$ 50%,3分为 $>$ 50%~ $\leq$ 75%,4分为 $>$ 75%。强度评分乘以阳性细胞百分率评分得到IRS评分,IRS $>$ 3分时认为免疫反应阳性。

1.4 WB法检测OSCC组织中CCL1蛋白的表达

用RIPA裂解液提取OSCC组织和对照组织的总蛋白,检测蛋白浓度后将等量的蛋白进行SDS-PAGE分离,并转移至PVDF膜上,无蛋白快速封闭液封闭25 min,一抗4 $^{\circ}$ C下处理14 h。洗涤后用HRP标记二抗室温下处理1 h,用ECL检测系统进行显影成像。用Image J软件分析蛋白条带的相对表达量。

1.5 qPCR法检测各组HSC-4细胞中CCL1 mRNA的表达以验证敲减效果

用TRIzol试剂提取对照组、NC组、shCCL1组HSC-4细胞的总RNA,将其反转录为cDNA。用SYBR GREEN qPCR Premix试剂盒进行qPCR检测,每组设置3个复孔,qPCR反应条件为:95℃ 30 s,95℃ 10 s、60℃ 30 s,循环数为40。以GAPDH为内参基因,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组细胞中CCL1的相对表达量。CCL1正向引物为5'-CGCCTTGGACACAGT TGGATGG-3',反向引物为5'-GAATGGTGTAGGGC TGGTAGTTTCG-3'; GAPDH正向引物为5'-CAG GAGGCATTGCTGATGAT-3',反向引物为5'-GAA GGCTGGGGCTCATTT-3'。

1.6 CCK-8法及克隆形成实验检测CCL1对HSC-4细胞增殖的影响

将各组HSC-4细胞以 3×10^3 个/孔密度接种于96孔板中,分别在0、24、48、72 h时,在每孔中加入含10% CCK-8试剂的无血清培养基,继续培养2 h后用酶标仪检测450 nm处吸光度(D)值,以 D 值代表HSC-4细胞的增殖活力。

将各组HSC-4细胞以 5×10^2 个/孔接种于6孔板培养10~15 d,观察到培养皿内有明显的白色克隆细胞团时用4%多聚甲醛溶液固定,0.2%结晶紫染色液染色,自然晾干后在显微镜下观察拍照,>50个细胞的集落记为1个克隆。

1.7 流式细胞术检测各组HSC-4细胞的凋亡情况

收集各组HSC-4细胞,胰酶消化后PBS洗涤离心,取 1×10^5 个细胞用500 μ L结合缓冲液重悬细胞,加入5 μ L Annexin V-APC和10 μ L 7-AAD,轻柔涡旋混匀后,室温避光处理5 min,上机检测各组细胞凋亡情况,计算凋亡率。

1.8 细胞划痕实验及Transwell小室实验评估细胞迁移和侵袭能力

(1)划痕实验:将各组HSC-4细胞以 5×10^6 个/孔接种于6孔板中,待细胞形成完整单层时,用200 μ L无菌吸头尖在皿底垂直做划痕,PBS清洗漂浮的细胞及细胞碎片,添加无胎牛血清的DMEM培养液,于0、36 h时在显微镜下观察划痕并采图记录。使用Image J测定细胞迁移的距离。

(2)Transwell小室实验:将Transwell小室置于24孔板中,将 5×10^4 个细胞接种到含无血清DMEM的上室中,下室则加入含10%胎牛血清的DMEM培养基750 μ L,培养24 h后取出小室,使用4%多聚甲醛溶液固定,PBS清洗后0.2%结晶紫染色液染色,显微镜下观察聚碳酸酯膜下方的细胞,随机取5个视野拍照分析。

(3)Transwell侵袭实验:在4℃条件下,以1:8的比例使用无血清培养基稀释基质胶,取60 μ L铺在上室中,37℃处理至基质胶固化成薄膜。其余步骤同迁移实验。

1.9 统计学处理

用GraphPad 9.0进行统计分析并作图。符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分析两组独立重复数据之间是否存在差异性时,采用非配对 t 检验;当存在单一自变量时,分析3组或者3组以上独立重复数据之间是否存在差异性,采用单因素方差分析。通过卡方检验分析CCL1表达与OSCC患者临床病理特征的相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CCL1在OSCC组织及HSC-4细胞中呈高表达且与患者肿瘤临床分期有关联

免疫组织化学检测结果(图1A、B)显示,在OSCC组织中,CCL1主要在癌细胞细胞质中表达,呈棕黄色,癌巢中呈强阳性,在正常牙龈组织中基本不表达,且两组组织的免疫反应评分具有统计学差异($P < 0.01$);CCL1在HSC-4细胞中呈阳性表达,而在HGEC细胞中不表达。WB法检测结果(图1C)显示,与HGEC细胞相比,CCL1在HSC-4细胞中呈高表达($P < 0.05$)。用卡方检验分析OSCC组织中CCL1表达水平与患者临床病理特征的关系,结果(表1)显示,CCL1表达水平与肿瘤临床分期有关联,与患者年龄、性别、瘤体大小、分化程度无显著关联。

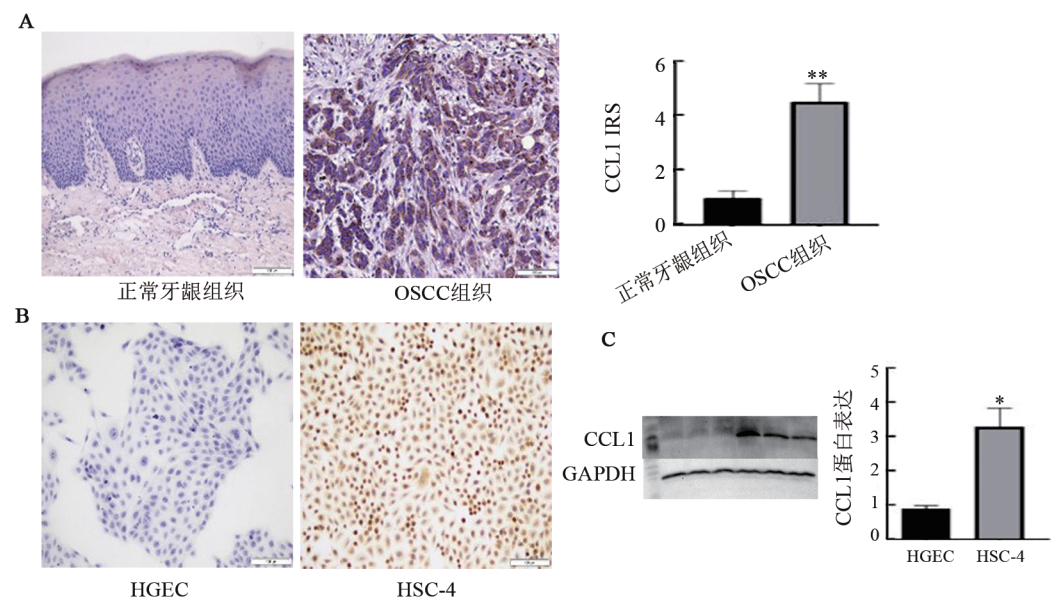
2.2 在HSC-4细胞中成功敲减CCL1的表达

荧光显微镜观察结果(图2A)显示,对照组HSC-4细胞中未观察到荧光,NC组和shCCL1组HSC-4细胞中观察到明显荧光。qPCR法检测结果(图2B)显示,与对照组相比,NC组HSC-4细胞中CCL1 mRNA表达水平无明显变化,shCCL1组HSC-4细胞中CCL1 mRNA的表达水平明显降低($P < 0.0005$)。实验结果说明,在HSC-4细胞中成功地敲减CCL1 mRNA和蛋白的表达。

2.3 敲减CCL1表达能抑制HSC-4细胞的增殖能力而CCL1能增强HSC-4细胞的增殖能力

CCK-8法检测结果(图3A)显示,与对照组或NC组比较,shCCL1组HSC-4细胞的增殖活力均明显降低(均 $P < 0.05$),CCL1组HSC-4细胞的增殖活力明显增强(均 $P < 0.05$)。克隆形成实验检测结果(图3B)显示,与对照组或NC组比较,shCCL1组HSC-4细胞克隆形成能力均明显降低(均 $P < 0.001$),CCL1组HSC-4细胞的克隆形成能力均明显增强

(均 $P < 0.001$)。实验结果表明,敲减CCL1表达能显著抑制HSC-4细胞的增殖能力,CCL1能增强HSC-4细胞的增殖能力。



A:免疫组化法显示CCL1蛋白在OSCC组织和正常牙龈组织的表达($\times 200$);B:免疫组化法显示CCL1蛋白在HGEc细胞和HSC-4细胞中的表达($\times 200$);C:WB法检测CCL1在HSC-4细胞和HGEc细胞中的表达。与正常牙龈组织或HGEc细胞组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ 。

图1 CCL1在OSCC组织及细胞中表达上调

表1 CCL1表达与OSCC患者临床病理特征的关系					
特征	例数 (N)	CCL1 表达水平		χ^2	P
		低 (n = 12)	高 (n = 16)		
年龄					
≤ 60 岁	12	7	5	2.054	> 0.050
> 60 岁	16	5	11		
性别					
男	19	9	10	0.491	> 0.050
女	9	3	6		
肿瘤大小					
≤ 2 cm	16	6	10	0.438	> 0.050
> 2 cm	12	6	6		
分化程度					
高	14	5	9	0.583	> 0.050
中、低	14	7	7		
临床分期					
I - II	15	9	6	3.877	< 0.050
III-IV	13	3	10		

2.4 敲减CCL1表达能明显促进HSC-4细胞凋亡

流式细胞术检测结果(图4)显示,与对照组、NC组比较,shCCL1组HSC-4的凋亡率均明显升高(均

$P < 0.05$),CCL1组HSC-4细胞凋亡率无明显变化。实验结果说明,敲减CCL1表达能明显促进HSC-4细胞发生凋亡。

2.5 敲减CCL1表达能明显抑制HSC-4细胞的迁移及侵袭能力

划痕愈合实验检测结果(图5A)显示,与对照组及NC组比较,shCCL1组HSC-4细胞的迁移能力明显下降(均 $P < 0.05$),而CCL1组HSC-4细胞的迁移能力明显提高(均 $P < 0.05$)。Transwell小室实验检测结果(图5B)显示,与对照组或NC组比较,shCCL1组HSC-4细胞的迁移和侵袭细胞数均明显减少(均 $P < 0.001$),而CCL1组HSC-4细胞的迁移和侵袭数却明显增加(均 $P < 0.001$)。实验结果说明,敲减CCL1表达可明显抑制HSC-4细胞的迁移及侵袭能力,而CCL1能促进HSC-4细胞的迁移及侵袭。

3 讨论

在前期研究中,为了寻找新的生物标志物,期望以此来预测OSCC的生物学行为、预后和治疗反应,为OSCC的风险分级、治疗计划和靶向治疗的开发提供科学资料。通过蛋白组学分析,发现CCL1在OSCC组织及血清中呈高表达的趋势,认为CCL1可能是OSCC的诊断标志物。已有研究表明,CCL1在

多种实体瘤中表达上调,如乳腺癌^[15-16]、结肠癌^[17]等,参与肿瘤细胞的增殖、迁移和转移。本研究结果表明,CCL1 在 OSCC 组织及 HSC-4 细胞中均呈高表达。

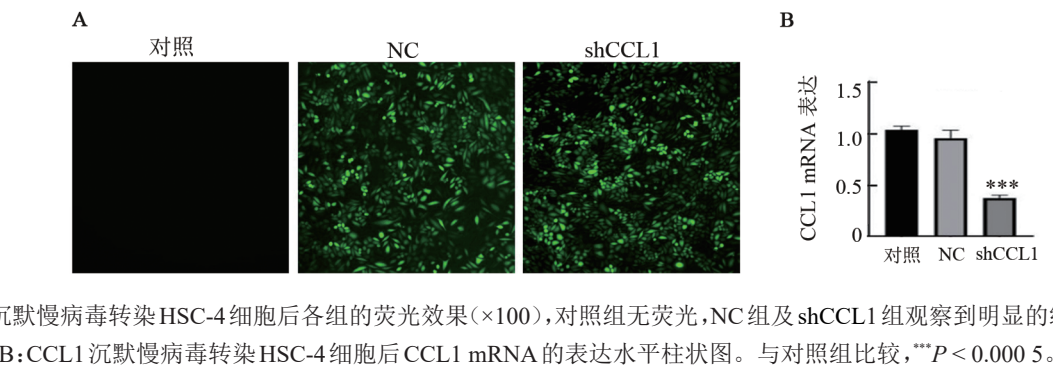


图2 HSC-4 细胞 shRNA 转染效率检测

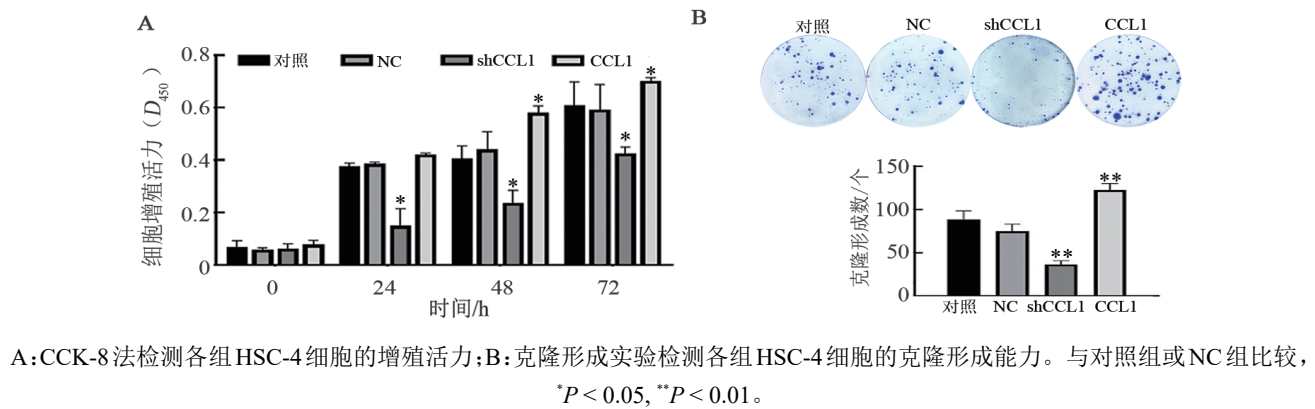


图3 CCK-8 法和克隆形成实验检测各组 HSC-4 细胞的增殖能力

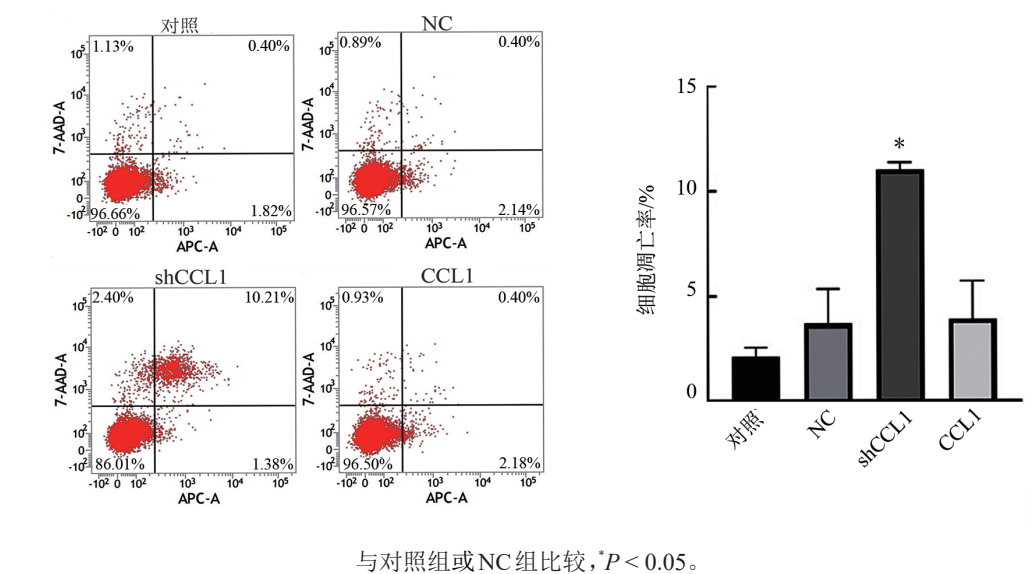


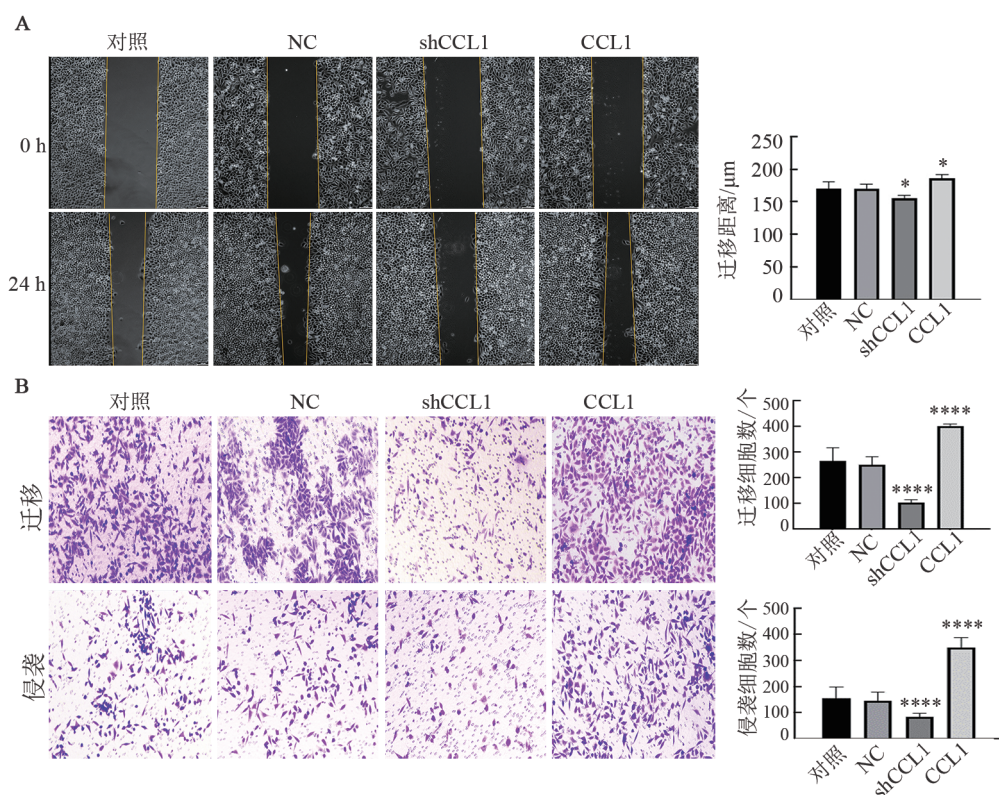
图4 流式细胞术检测各组 HSC-4 细胞的凋亡情况

CCL1 能刺激膀胱癌细胞的增殖^[18],并能增强膀胱癌细胞的迁移及侵袭能力^[19]。有研究^[20-21]表明,CCL1 通过激活 ERK/MAPK、NF- κ B 等通路发挥抗凋亡活性。CCL1 的上调能刺激结肠癌细胞的侵袭及迁移,这与结肠癌的淋巴结转移及临床病理分期相

关^[17]。为了进一步验证 CCL1 与 OSCC 之间的相互作用关系,本研究通过 shRNA 慢病毒干扰技术敲减 HSC-4 细胞中 CCL1 的表达,构建 CCL1 低表达稳转细胞。本研究发现,敲减 CCL1 后,HSC-4 的增殖活力及克隆形成能力明显降低。此外,还发现敲减

CCL1 后可以促进 HSC-4 细胞凋亡。同时, 敲减 CCL1 能降低细胞划痕愈合率, 减少侵袭及迁移细胞的数目。另一方面, 本研究通过额外补充外源性 CCL1, 正向验证其对细胞生物学行为的影响, 结果发

现, 补充 CCL1 重组蛋白后, 细胞的增殖、迁移及侵袭能力增强, 但细胞的凋亡率无显著变化。然而, 但对于 OSCC, CCL1 调控细胞增殖、迁移及侵袭的具体机制有待进一步的挖掘。



A: 划痕愈合实验检测各组 HSC-4 细胞的迁移能力($\times 100$); B: Transwell 小室实验检测各组细胞迁移及侵袭($\times 100$)。

与对照组或 NC 组比较, $*P < 0.05$, $****P < 0.0001$ 。

图5 划痕愈合和 Transwell 小室实验检测 HSC-4 细胞的迁移及侵袭能力

综上所述, CCL1 在 OSCC 中上调, 靶向敲减 HSC-4 细胞中的 CCL1 后, 细胞的增殖、迁移、侵袭能力均降低, 凋亡率增加, CCL1 重组蛋白能促进细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 推测 CCL1 可能通过参与肿瘤细胞的恶性生物学行为影响肿瘤的进展, 提示 CCL1 有望成为能预测疾病进展的潜在新型生物标志物。后续研究还应进一步设计实验, 深入探索 CCL1 影响 OSCC 生物学行为的具体调控机制, 阐明 CCL1 与 OSCC 进展错综复杂的关系, 为提高诊断的精确性、实现靶向药物个性化治疗, 以及指导临床决策提供科学基础。

利益冲突声明: 本文无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] COPELLI C, MANFUSO A, DI MAIO P, *et al.* Myomucosal island flap in the reconstruction of oral cavity defects: Description of the surgical technique[J]. *Head Neck*, 2023, 45(3): 745-751. DOI: 10.1002/hed.27251.
- [2] LANG K, BAUR M, HELD T, *et al.* Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a single-institution experience[J]. *Radiol Oncol*, 2021, 55(4): 467-473. DOI: 10.2478/raon-2021-0041.
- [3] BHATIA A, BURTNESS B. Treating head and neck cancer in the age of immunotherapy: a 2023 update[J]. *Drugs*, 2023, 83(3): 217-248. DOI: 10.1007/s40265-023-01835-2.
- [4] FERRAROTTO R, AMIT M, NAGARAJAN P, *et al.* Pilot phase II trial of neoadjuvant immunotherapy in locoregionally advanced, resectable cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(16): 4557-4565. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0585.
- [5] ZHANG M X, CHEN X, CHEN H, *et al.* Identification and validation of potential novel biomarkers for oral squamous cell carcinoma[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8845-8862. DOI: 10.1080/21655979.2021.1987089.
- [6] ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80165-x.
- [7] HUGHES C E, NIBBS R J B. A guide to chemokines and their receptors[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2944-2971. DOI: 10.1111/febs.14466.

- [8] MOREIN D, ERLICHMAN N, BEN-BARUCH A. Beyond cell motility: the expanding roles of chemokines and their receptors in malignancy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 952[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582148/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00952.
- [9] KUEHNEMUTH B, PISEDDU I, WIEDEMANN G M, *et al.* CCL1 is a major regulatory T cell attracting factor in human breast cancer [J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1278[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572845/>. DOI: 10.1186/s12885-018-5117-8.
- [10] DAS S, SARROU E, PODGRABINSKA S, *et al.* Tumor cell entry into the lymph node is controlled by CCL1 chemokine expressed by lymph node lymphatic sinuses[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(8): 1509-1528. DOI:10.1084/jem.20111627.
- [11] PAYNE A S, CORNELIUS L A. The role of chemokines in melanoma tumor growth and metastasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(6): 915-922. DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.01725.x.
- [12] VAN SNICK J, HOUSIAU F, PROOST P, *et al.* I-309/T cell activation gene-3 chemokine protects murine T cell lymphomas against dexamethasone-induced apoptosis[J]. *J Immunol*, 1996, 157(6): 2570-2576.
- [13] RUCKES T, SAUL D, VAN SNICK J, *et al.* Autocrine antiapoptotic stimulation of cultured adult T-cell leukemia cells by overexpression of the chemokine I-309[J]. *Blood*, 2001, 98(4): 1150-1159. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1150.
- [14] 赵开, 袁文红, 李文健, 等. RhoE 在舌鳞状细胞癌中的表达及其对细胞迁移和侵袭的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2021, 39(5): 510-517. DOI:10.7518/hxkq.2021.05.003.
- [15] CUI K, SONG N, FAN Y W, *et al.* A two-sample Mendelian randomization analysis: causal association between chemokines and pan-carcinoma[J/OL]. *Front Genet*, 2023, 14: 1285274[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38075694/>. DOI: 10.3389/fgene.2023.1285274.
- [16] DING S N, SUN X, ZHU L, *et al.* Identification of a novel immune-related prognostic signature associated with tumor microenvironment for breast cancer[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108122 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536743/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108122.
- [17] 曹阳. CCR8 在结肠癌中的表达及其对结肠癌细胞生物学行为的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [18] YEH C R, HSU I, SONG W B, *et al.* Fibroblast ER α promotes bladder cancer invasion *via* increasing the CCL1 and IL-6 signals in the tumor microenvironment[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(3): 1146-1157 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045993/>.
- [19] CAO Q F, WANG N, QI J, *et al.* Long non-coding RNA-GAS5 acts as a tumor suppressor in bladder transitional cell carcinoma *via* regulation of chemokine (C-C motif) ligand 1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 27-34. DOI:10.3892/mmr.2015.4503.
- [20] LOUAHED J, STRUYF S, DEMOULIN J B, *et al.* CCR8-dependent activation of the RAS/MAPK pathway mediates anti-apoptotic activity of I-309/CCL1 and vMIP-I[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(2): 494-501. DOI:10.1002/immu.200310025.
- [21] LI Z, CHAN K, QI Y, *et al.* Participation of CCL1 in snail-positive fibroblasts in colorectal cancer contribute to 5-fluorouracil/paclitaxel chemoresistance[J]. *Cancer Res Treat*, 2018; 50(3): 894-907. DOI:10.4143/crt.2017.356.

[收稿日期] 2024-11-22

[修回日期] 2025-01-18

[本文编辑] 向正华