

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.005

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0022-07

单核细胞趋化蛋白 1 在前列腺癌 进展中的调节作用

陈昆, 韩前河, 张楠, 单中杰, 管庆军

(河南省郑州人民医院 泌尿外科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 探讨单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 在前列腺癌进展中的作用。**方法** 采用免疫组织化学 (简称免疫组化) 检测 MCP-1 和血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 在前列腺癌细胞系 LNCaP, C4-2 和 C4-2AT6 中的表达。ELISA 检测 Ang II 和 CV11974 (AT1R 阻断剂) 对前列腺癌细胞系中 MCP-1 生成的影响。在 C4-2AT6 细胞中, ELISA 检测 Ang II 和 LY294002 (PI3K 抑制剂) 对 MCP-1 生成的影响, Western blot 检测 Ang II 和 CV11974 对 Akt 蛋白磷酸化水平 (p-Akt) 的影响, 免疫组化检测 TCV116 (AT1R 阻断剂) 对 C4-2AT6 细胞中 MCP-1 和 F4/80⁺ 表达的影响。免疫组化检测前列腺癌患者组织中 MCP-1 和 CD68 的表达。**结果** MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系 LNCaP, C4-2 和 C4-2AT6 中均表达, 且在 C4-2AT6 中表达最高。在 C4-2 和 C4-2AT6 细胞中, Ang II 能够增加 MCP-1 生成 ($P < 0.05$), 而 CV11974 则能够逆转 Ang II 介导的 MCP-1 生成增加 ($P < 0.05$)。在 C4-2AT6 细胞中, LY294002 逆转了 Ang II 介导的 MCP-1 生成增加 ($P < 0.05$), CV11974 能够逆转 Ang II 介导的 p-Akt 增加。TCV116 可降低 C4-2AT6 细胞中 MCP-1 和 F4/80⁺ 的表达 ($P < 0.05$)。前列腺癌患者组织中 MCP-1 和 CD68 的表达与前列腺癌的恶性程度有关, 格里森分数越高, MCP-1 和 CD68 的表达越高。**结论** MCP-1 可通过 AT1R-PI3K/Akt 信号通路在前列腺癌恶性进展中发挥重要作用。

关键词: 单核细胞趋化蛋白 1; 血管紧张素 II 1 型受体; 前列腺癌

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

Regulatory effect of monocyte chemoattractant protein-1 on prostate cancer

Kun Chen, Qian-he Han, Nan Zhang, Zhong-jie Shan, Qing-jun Guan

(Department of Urology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: Objective To investigate the function of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in prostate cancer. **Methods** Expression levels of MCP-1 and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) in prostate cancer cell lines LNCaP, C4-2 and C4-2AT6 were detected by the immunohistochemistry assay. Prostate cancer cell lines were treated with CV11974 (the AT1R inhibitor), LY294002 (the PI3K inhibitor) or TCV116 (the AT1R inhibitor). ELISA assay, Western blotting and immunohistochemistry were performed for measurement of several proteins including MCP-1, phosphorylated Akt (p-Akt), CD68 and F4/80⁺. **Results** MCP-1 and AT1R were expressed in the prostate cancer cell line LNCaP, C4-2 and C4-2AT6 with the highest expression in C4-2AT6. In the C4-2 and C4-2AT6 cell line, Ang II increased the MCP-1 production ($P < 0.05$), which was reversed by CV11974 and LY294002 ($P < 0.05$). In C4-2AT6 cell line, Ang II increased the phosphorylation of Akt ($P < 0.05$), which was reversed by LY294002 ($P < 0.05$). Treatment of TCV116 decreased the expression level of MCP-1 and CD68. Expression of MCP-1 and CD68 was

收稿日期: 2017-12-06

positively correlated with the malignancy which was suggested by Gleason score. **Conclusion** MCP-1 plays an important role in the malignant progression of prostate cancer via AT1R-PI3K/Akt signaling pathway.

Keywords: monocyte chemoattractant protein-1; AT1R; prostate cancer

前列腺癌是最常见的癌症之一,也是导致男性死亡的第二大癌症^[1]。有报道表明,与肿瘤结合的巨噬细胞能促进肿瘤的发生,是肿瘤患者不良预后的原因之一^[2-3]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)对于募集免疫细胞具有重要作用,能促进肿瘤细胞血管的生成^[4-6]。血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)可以作为炎症因子调节高血压性血管疾病中 MCP-1 的表达^[7]。但到目前为止,并没有关于前列腺癌中 MCP-1 的表达与 AT1R 的关系的研究。本研究就此进行讨论。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II), AT1R 阻断剂 CV11974、TCV116, PI3k 的抑制剂 LY294002(美国 Sigma 公司)。蛋白提取试剂盒(美国 Thermo 公司), RPMI 1640 培养液,胎牛血清(美国 Gibco 公司)。人 MCP-1 ELISA 试剂盒、MCP-1 抗体、AT1R 抗体、磷酸化蛋白激酶 B^{ser473}(p-Akt^{ser473})抗体、蛋白激酶 B(Akt)抗体、ACTB 抗体、F4/80⁺抗体和 CD68 抗体(美国 Abcam 公司)。

1.1.1 前列腺癌细胞系 前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2 和 C4-2AT6(本研究中所用前列腺癌细胞系中, LNCaP 属于雄激素依赖型前列腺癌细胞, C4-2 属于雄激素非依赖型前列腺癌细胞, C4-2AT6 属于雄激素非依赖型且具有较强血管生成能力的前列腺癌细胞,其恶变程度,逐渐增加)。购自中国科学院上海细胞库,培养于含 10% 胎牛血清和 1% 双抗的 RPMI 1640 培养液中,放入 5% 二氧化碳 CO₂ 相对湿度为 95% 的 37℃ 培养箱中培养。

1.1.2 前列腺癌临床样本 选取 2014 年 6 月-2016 年 6 月郑州人民医院收治的前列腺癌患者,共 100 例(患者术前未经任何激素治疗)。其中 50 例进行格里森分数分级,格里森分数 ≤ 6 的患者 24 例,格里森分数 ≥ 7 的患者,即雄激素依赖性前列腺癌(androgen-dependent prostate cancer, ADPC)患者 26 例;50 例进行病理 TNM 分级,病理 TNM 分级 ≤ T2 的患者 25 例,

≥ T3 的患者 25 例。年龄 36 ~ 70 岁,平均(55 ± 5)岁。所有组织样本均经过病理证实,前列腺癌患者的选择标准以患者的临床表现、病理学检测结果为准。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组织化学(简称免疫组化)检测 MCP-1 和 F4/80⁺ 的表达 前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2 和 C4-2AT6 按 1 × 10⁵ 个/L 的细胞密度接种于放有载玻片的 6 孔板中,待细胞长到对数生长期时进行 MCP-1 和 AT1R 的检测。C4-2AT6 细胞按 1 × 10⁵ 个/L 的细胞密度接种于放有载玻片的 6 孔板中,待细胞长到对数生长期时加入 10⁻⁸ mol/L Ang II, 10⁻⁸ mol/L Ang II + 10⁻⁷ mol/L CV11974, 培养 24 h,进行 MCP-1 和 F4/80⁺ 表达的检测。前列腺癌患者的组织制成切片,将其固定在载玻片上进行干燥处理。之后将切片放入二甲苯(I)(II)中脱蜡,然后逐级置于 100% 的纯酒精(I)(II)、95%、80%、70% 的酒精中各 5 min 进行水化。水化后在室温下置入 3% 的 H₂O₂ 中孵育 10 min, PBS 洗涤 3 次。将切片放入柠檬酸缓冲液(0.01 mol/L, pH 6.0)中,先加热至沸腾,然后改为中火(92℃ 以上),在室温下复温后 PBS 洗涤 3 次。将多余液体吸干,并滴加山羊血清封闭液,在 37℃ 条件下孵育 30 min。MCP-1 抗体(1 : 500), AT1R 抗体(1 : 1 000), F4/80⁺ 抗体(1 : 1 000)和 CD68 抗体(1 : 800) 4℃ 过夜,取出后在烤箱中以 37℃ 复温 30 min, PBST 洗 3 次。滴加生物素抗兔/鼠二抗后,在 37℃ 下孵育 1 min,再用 PBST 洗涤 3 次。用 DAB 试剂盒显色 30 min 后对切片进行清洗。室温下滴加苏木素染液 3 min,用清水将苏木素染液洗净,盐酸酒精分化 1 s,氨水返蓝 5 min。将切片放入浓度分别为 70%、80% 的酒精各 1 min,放入 90% 的酒精 2 min、95% 的酒精 3 min、100% 的酒精(I)(II) 3 min。二甲苯(I)(II)中各放置 15 min,取出后晾干,采用中性树胶封片。每个标本以只滴加 PBS 液的为阴性对照,在显微镜(日本 Olympus 公司)下观察各切片着色,并对染色强度评分:棕褐色记 3 分,棕黄色记 2 分,淡黄色记 1 分,无着色记 0 分。显微镜下计阳性细胞数,随机观察 10 个高倍镜视野,阴性记 0 分;平均每个高倍镜视野的阳性细胞数 1% ~ 25% 计 1 分,25% ~ 50% 计 2 分,50% ~ 75%

计 3 分, $\geq 75\%$ 计 4 分。两得分相乘后, 分值满 3 分判定为阳性表达。

1.2.2 ELISA 检测 Ang II 和 CV11974 对 MCP-1 的影响 前列腺癌细胞系中 LNCaP、C4-2 和 C4-2AT6 按 1×10^5 个/L 的细胞密度接种于 6 孔板中, 待细胞长到对数生长期时按如下加药: 10^{-8} mol/L Ang II, 10^{-8} mol/L Ang II + 10^{-7} mol/L CV11974, 分别培养 12 和 24 h。C4-2AT6 细胞按 1×10^5 个/L 的细胞密度接种于 6 孔板中, 待细胞长到对数生长期时按如下加药: 10^{-8} mol/L Ang II, 10^{-8} mol/L Ang II + 10^{-7} LY294002, 10^{-7} LY294002 培养 24 h。并设空白对照。分别吸取上述培养液于离心管中, 3 000 r/min, 离心 10 min, 取上清液用于检测 MCP-1, MCP-1 检测按照人 MCP1 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 并在酶标仪上 (美国 Thermo 公司) 进行检测。

1.2.3 Western blot 检测 Ang II 和 CV11974 对 p-Akt 的影响 C4-2AT6 细胞按 1×10^5 个/L 的细胞密度接种于 6 孔板中, 长到对数生长期时按如下进行加药: 分别加入 10^{-8} mol/L Ang II, 10^{-8} mol/L Ang II + 10^{-7} mol/L CV11974, 10^{-7} mol/L CV11974, 并作空白对照。加完药后培养 24 h, 用蛋白提取试剂盒提取细胞蛋白, 用 BCA 法测定每组蛋白质浓度, 每孔总蛋白上样量为 40 μ g, 进行 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离后转 PVDF 膜 (80 V, 90 min), 用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, TBST 洗膜 5 min/次, 洗 5 次。分别用如下一抗 p-Aktser473

(1 : 1 000), Akt 抗体 (1 : 600), ACTB (1 : 1 000) 抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜, TBST 洗膜 5 min/次, 洗 5 次。分别用稀释比例为 1 : 1 000 的抗兔/鼠二抗 37 $^{\circ}$ C 摇床反应 1 h, TBST 洗膜 5 min/次, 洗 5 次。用 ECL 试剂盒进行显色后凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 公司) 中进行拍照, 然后采用 Lab Works 4.6 软件进行分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 10.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验或方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系中的表达

MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系中 LNCaP, C4-2 和 C4-2AT6 中均表达, 且整体差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。MCP-1 和 AT1R 在 LNCaP 细胞中表达较低, 在 C4-2 和 C4-2AT6 中高表达, 且在 C4-2AT6 中表达最高。见表 1。

2.2 AT1R 对前列腺细胞系中 MCP-1 生成的作用

分别检测 10^{-8} mol/L Ang II 作用于前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2 和 C4-2AT6 12 和 24 h 时, AT1R 阻断剂 CV11974 对 MCP-1 生成的影响。在 LNCaP 细胞中, 各组 MCP-1 生成的整体比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 C4-2、C4-2 AT6 细胞中, 各组 MCP-1

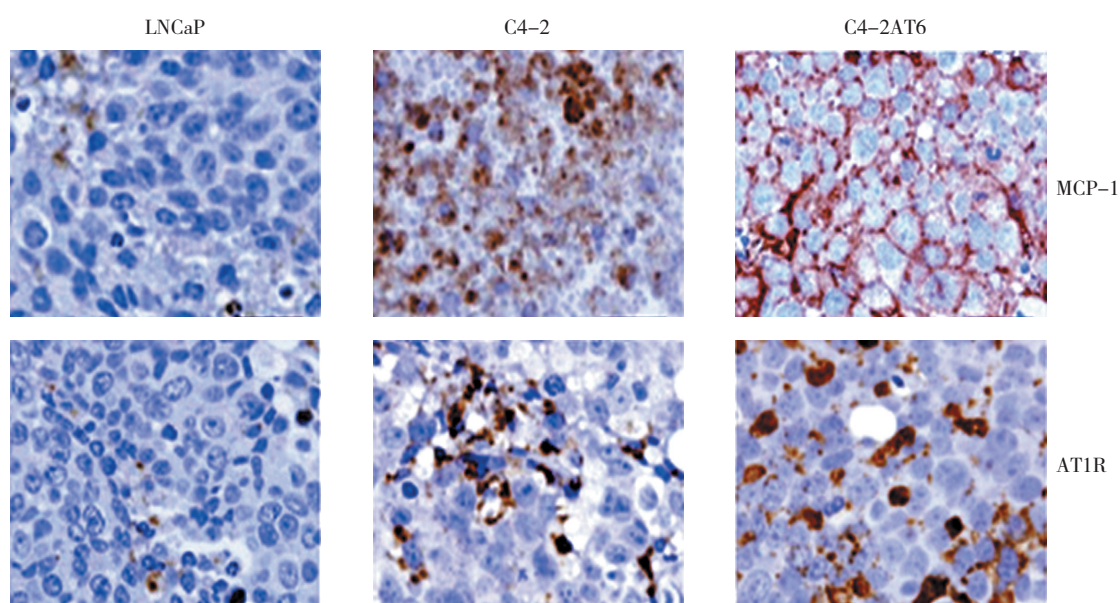


图 1 MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2 和 C4-2AT6 中的表达 (免疫组化 $\times 100$)

表 1 MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系中的表达

(n=3, $\bar{x} \pm s$)

组别	MCP-1	AT1R
LNCaP	0.66 ± 0.28	0.82 ± 0.28
C4-2	3.07 ± 0.25 ¹⁾	1.89 ± 0.72 ¹⁾
C4-2 AT6	5.99 ± 0.45 ^{1) 2)}	5.24 ± 0.14 ^{1) 2)}
F 值	186.304	76.973
P 值	0.000	0.000

注: 1) 和 LNCaP 比较, $P < 0.05$; 2) 与 C4-2 比较, $P < 0.05$

生成的整体比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 C4-2、C4-2AT6 细胞中, 与空白对照比较, 10^{-8} mol/L Ang II 作用 24 h 时 MCP-1 的生成增加 ($P < 0.05$), 加入 CV11974 后与 10^{-8} mol/L Ang II 作用 24 h 比较, MCP-1 的生成降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 AT1R- 磷脂酰肌醇 (-3) 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路后 C4-2AT6 细胞中 MCP-1 的生成情况

表 2 MCP-1 在前列腺细胞系中的表达 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

组别	LNCaP	C4-2	C4-2 AT6
空白对照组	4.10 ± 1.12	9.10 ± 1.23	12.19 ± 2.42
Ang II (10^{-8} mol/L, 12 h)	4.27 ± 3.14	16.05 ± 2.49	17.84 ± 2.60
Ang II (10^{-8} mol/L, 12 h) + CV11974 (10^{-7} mol/L)	4.00 ± 0.52	9.46 ± 2.43	9.13 ± 2.05
Ang II (10^{-8} mol/L, 24 h)	9.61 ± 2.32	23.51 ± 2.66 ¹⁾	42.48 ± 9.92 ¹⁾
Ang II (10^{-8} mol/L, 24 h) + CV11974 (10^{-7} mol/L)	6.28 ± 2.95	9.57 ± 0.70 ²⁾	18.02 ± 2.30 ²⁾
CV11974 (10^{-7} mol/L)	4.76 ± 3.07	8.00 ± 1.59	9.97 ± 1.85
F 值	2.257	27.89	22.543
P 值	0.099	0.000	0.000

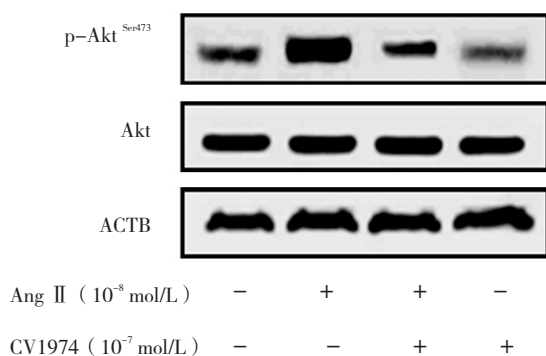
注: 1) 和空白对照比较, $P < 0.05$; 2) 与 10^{-8} mol/L Ang II 作用 24 h 时比较, $P < 0.05$ 

图 2 C4-2AT6 细胞中 AT1R- PI3K/Akt 信号通路对 MCP-1 的生成的影响

各组的 MCP-1 生成的整体比较差异有统计学意义 ($F = 21.859, P = 0.000$); 与空白对照组 (12.32 ± 1.95) 比较, 加入 10^{-8} mol/L Ang II 后 MCP-1 的生成 (33.10 ± 6.13) 增加 ($P < 0.05$), 而与 10^{-8} mol/L Ang II 比较, 加入 PI3k 的抑制剂 LY294002 后, MCP-1 的生成 (15.88 ± 3.04) 降低 ($P < 0.05$), 单纯加入 LY294002 ($0.5 \mu\text{mol/L}$) 时, MCP-1 的生成量为 (9.92 ± 3.11)。与空白对照比较, 加入 10^{-8} mol/L Ang II 后 Akt 蛋白的磷酸化水平表达增加, 而加入 CV11974 后与 10^{-8} mol/L Ang II 组比较, Akt 蛋白的磷酸化水平表达降低。见图 2。

2.4 C4-2AT6 细胞中 AT1R 阻断剂 TCV116 对 MCP-1 和 F4/80⁺ 表达的影响

与空白对照组比较, 加入 TCV116 后, C4-2AT6 细胞中 MCP-1 和巨噬细胞标志物 F4/80⁺ 表达均降低, 巨噬细胞浸润降低。见表 3 和图 3。

2.5 前列腺癌患者组织中 MCP-1 和 CD68 的表达情况

MCP-1 和 CD68 的表达与前列腺癌的恶性程度有关。不同格力森分数及去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 患者中 MCP-1 和 CD68

表 3 C4-2AT6 细胞中 TCV116 对 MCP-1 和 F4/80⁺ 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MCP-1	F4/80 ⁺
空白对照组	5.5 ± 1.3	38.1 ± 12.2
TCV116	2.2 ± 0.8	9.8 ± 8.5
t 值	3.745	3.297
P 值	0.020	0.030

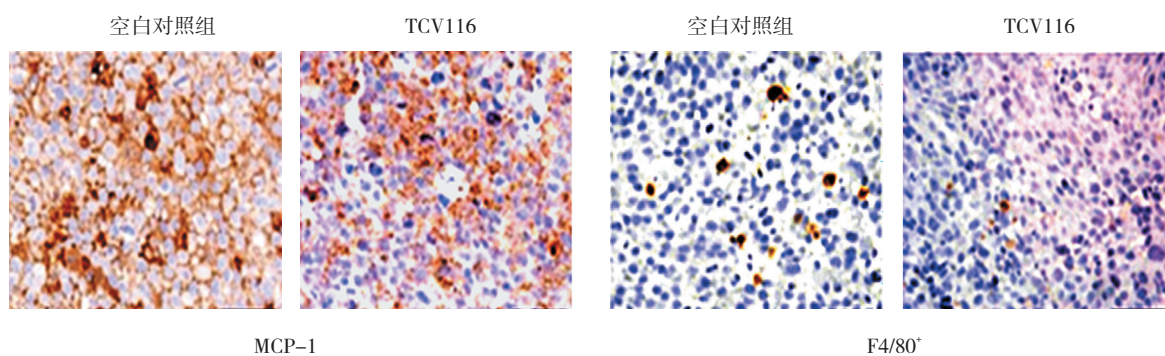


图 3 C4-2AT6 细胞中 TCV116 对 MCP-1 和 F4/80⁺ 表达的影响 (免疫组化 × 200)

表达的整体比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MCP-1 在格里森分数 ≤ 6 的患者中低表达, 在格里森分数 ≥ 7 的患者中高表达, 在 CRPC 患者中表达最高。CD68 在 $\leq T_2$ 的患者中低表达, 在 $\geq T_3$ 的患者中高表达。见图 4 和表 4。

表 4 前列腺癌患者组织中 MCP-1 和 CD68 的表达 ($n = 3$)

格里森分数	表达评分或表达量		病理 TNM 分级	表达评分或表达量	
	MCP-1	CD68 ⁺		MCP-1	CD68 ⁺
≤ 6	1.00 ± 0.31	9.94 ± 1.84	$\leq T_2$	1.1 ± 0.2	11.5 ± 1.8
≥ 7	$2.81 \pm 0.30^{1)}$	$22.41 \pm 1.94^{1)}$	$\geq T_3$	2.6 ± 0.3	22.7 ± 2.1
CRPC	$4.40 \pm 0.40^{1)2)}$	$40.63 \pm 4.18^{1)2)}$		-	-
<i>F/t</i> 值	75.483	87.044		7.206	7.014
<i>P</i> 值	0.000	0.000		0.002	0.002

注: 1) 与 ≤ 6 比较, $P < 0.05$; 2) 与 ≥ 7 比较, $P < 0.05$

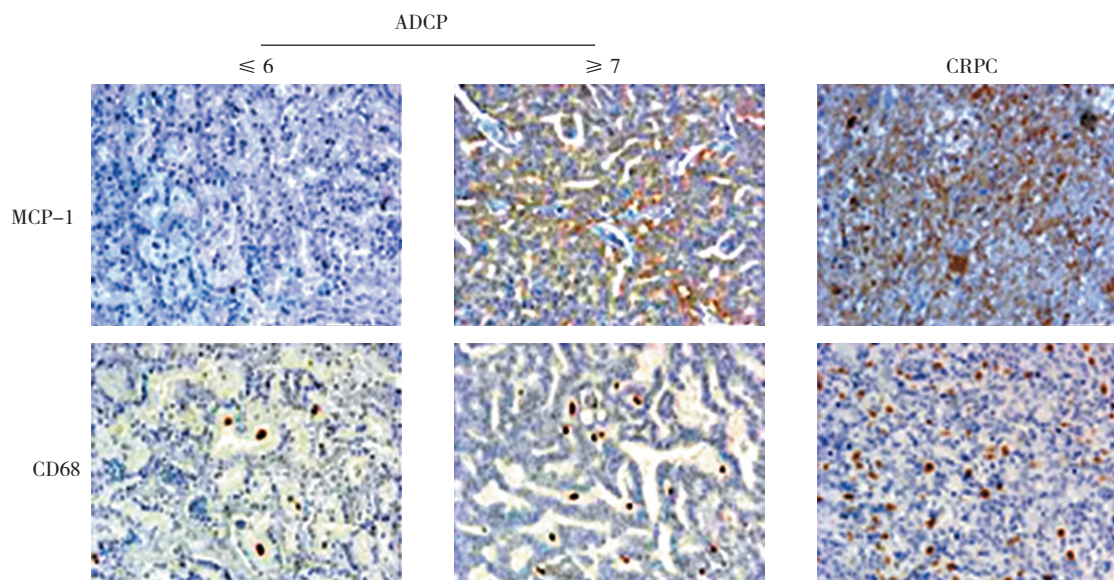


图 4 前列腺癌患者组织中 MCP-1 和 CD68 的表达 (免疫组化 × 200)

3 讨论

本研究发现前列腺癌细胞系中 MCP-1 表达与前

列腺癌的恶性程度有关, 同时 AT1R 可通过 PI3K/Akt 信号通路来调节前列腺癌中 MCP-1 的表达^[8-9]。肿瘤

结合的巨噬细胞浸润现象存在于多种癌症中, 所以现在已有大量关于巨噬细胞与恶性肿瘤发展关系的报道。但是, 有关巨噬细胞在恶性肿瘤中所扮演的角色并没有统一的结论。尤其是在前列腺癌中, 只有少部分关于巨噬细胞参与癌症发生和转移过程的报道^[10]。并且, 巨噬细胞浸润是否可以作为判断患者患有前列腺癌的一种指标仍然具有争议。其中一个重要的因素就是, 人们很难对肿瘤细胞中巨噬细胞的亚种群进行分类。单核细胞转移到组织之后, 可以分化成常驻巨噬细胞保护组织。但是在癌症发展过程中, 一些常驻巨噬细胞会发生分化, 然后调节癌症细胞的增殖和血管生成^[11]。所以, 通常在癌症病变的组织中存在着不同功能的巨噬细胞。如果要进一步了解癌症的发病机制, 不仅要考虑巨噬细胞的因素, 也要考虑肿瘤相关趋化因子在其中的作用。

癌症细胞和基质细胞中, 单核细胞的化学诱导物表达水平的增加与肿瘤微环境中巨噬细胞的增加密切相关。已有研究者证明, MCP-1 可以促进单核细胞/巨噬细胞的分化, 这说明 MCP-1 对于巨噬细胞的募集具有重要作用^[12]。本研究发现, 前列腺癌细胞系中 MCP-1 的表达水平与前列腺癌细胞恶变的程度有关。越来越多的证据表明, MCP-1 有可能成为癌症治疗的靶分子^[13], 它所诱导的巨噬细胞浸润为大家了解癌症细胞中血管生成的分子机制提供了一个新的方向。

体外研究发现, MCP-1 和 AT1R 在前列腺癌细胞系中 LNCaP, C4-2 和 C4-2AT6 中均表达, 在 LNCaP 细胞中表达较低, C4-2 和 C4-2AT6 细胞中高表达, 且在 C4-2AT6 中表达最高。而了解肿瘤细胞中 MCP-1 表达的上游分子机制对调节肿瘤细胞中 MCP-1 的表达具有重要意义。之前有研究发现细胞核因子 kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 和活化蛋白 -1 (activated protein -1, AP-1) 是调节 MCP-1 的转录的重要因子^[14]。在血管平滑肌细胞中, Ang II -AT1R 可以通过调节 NF- κ B 和 AP-1 来调节 MCP-1 的表达。据报道 CRPC 比雄性激素依赖的前列腺癌症表现出更高的 AT1R 表达水平^[15]。本研究发现, Ang II 处理细胞 24 h 时 MCP-1 和 AT1R 在 C4-2AT6 细胞中表达最高, 而加入 CV11974 后的 C4-2AT6 细胞中, MCP-1 的表达降低, 加入 AT1R 的另一个阻断剂 TCV116 后 MCP-1 和巨噬细胞标志物 F4/80⁺ 表达均降低, 巨噬细胞浸润降低。

Ang II 可以激活与细胞增殖相关的多种细胞通路,

例如蛋白激酶 C (PKC), 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 JAK-STAT3。进一步研究发现, 刺激 AT1R 可以激活 PI3K/Akt 信号通路。有趣的是, MCP-1 可以通过 PI3K/Akt 信号通路刺激前列腺癌细胞的增殖^[16]。本研究表明, 加入 10^{-8} mol/L Ang II 后 MCP-1 的生成增加 ($P < 0.05$), 加入 PI3K 的抑制剂 LY294002 后, MCP-1 的生成降低 ($P < 0.05$), 而加入 CV11974 后 Akt 蛋白的磷酸化水平表达降低, 说明 PI3K/Akt 信号通路可能是 Ang II 调节 MCP-1 表达的上游信号因子。即这个信号通路可能会成为 CRPC 治疗的一个重要靶点。通过临床样本, 也发现 MCP-1 和 CD68 的表达与前列腺癌的恶性程度有关。在癌症的发生和发展中, 肿瘤微环境和信号通路发挥重要的作用, 其具体机制还需更加深入的研究, 为癌症的治疗提供充分的理论依据。

参 考 文 献:

- [1] KONDO T, ENDO I, OOGURO Y, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by maximum androgen blockade in a patient with prostate cancer[J]. Intern Med, 2016, 55(24): 3623-3626.
- [2] KONG L, ZHOU Y, BU H, et al. Deletion of interleukin-6 in monocytes/macrophages suppresses the initiation of hepatocellular carcinoma in mice[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 131.
- [3] LIANG P, HENNING S M, SCHOKRPUR S, et al. Effect of dietary omega-3 fatty acids on tumor-associated macrophages and prostate cancer progression[J]. Prostate, 2016, 76(14): 1293-1302.
- [4] PASSARO C, BORRIELLO F, VASTOLO V, et al. The oncolytic virus d1922-947 reduces IL-8/CXCL8 and MCP-1/CCL2 expression and impairs angiogenesis and macrophage infiltration in anaplastic thyroid carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1500-1515.
- [5] TEWARI B N, SINGH BAGHEL K, TRIPATHI C, et al. A study on local expression of NF- κ B, CCL2 and their involvement in intratumoral macrophage infiltration in breast cancer[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(2): 116-125.
- [6] CHEN S, JIAO J, JIANG D, et al. T-box transcription factor Brachyury in lung cancer cells inhibits macrophage infiltration by suppressing CCL2 and CCL4 chemokines[J]. Tumour Biol, 2015, 36(8): 5881-5890.
- [7] KOWALSKA K, NOWAKOWSKA M, DOMIŃSKA K, et al. Coexpression of CAV-1, AT1-R and FOXM1 in prostate and breast cancer and normal cell lines and their influence on metastatic properties[J]. Acta Biochim Pol, 2016, 63(3): 493-499.
- [8] ARAKAKI R, YAMASAKI T, KANNO T, et al. CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancer Med, 2016, 5(10): 2920-2933.
- [9] TSAUR I, NOACK A, MAKAREVIC J, et al. CCL2 Chemokine as a potential biomarker for prostate cancer: A pilot study[J]. Cancer

- Res Treat, 2015, 47(2): 306-312.
- [10] HALIN BERGSTRÖM S, NILSSON M, ADAMO H, et al. Extratumoral heme oxygenase-1 (HO-1) expressing macrophages likely promote primary and metastatic prostate tumor growth[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157280.
- [11] DE PALMA M. Origins of brain tumor macrophages[J]. Cancer Cell, 2016, 30(6): 832-833.
- [12] DU Z, WU X, SONG M, et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in age-related macular degeneration (AMD)[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(12): 2469-2476.
- [13] LIU X, JING X, CHENG X, et al. FGFR3 promotes angiogenesis-dependent metastasis of hepatocellular carcinoma via facilitating MCP-1-mediated vascular formation[J]. Med Oncol, 2016, 33(5): 46.
- [14] TSAUR I, RUTZ J, MAKAREVIĆ J, et al. CCL2 promotes integrin-mediated adhesion of prostate cancer cells in vitro[J]. World J Urol, 2015, 33(7): 1051-1056.
- [15] KOSAKA T, MIYAJIMA A, SHIROTAKE S, et al. Phosphorylated Akt up-regulates angiotensin II type-1 receptor expression in castration resistant prostate cancer[J]. Prostate, 2011, 71(14): 1510-1517.
- [16] NALLA A K, ESTES N, PATEL J, et al. N-cadherin mediates angiogenesis by regulating monocyte chemoattractant protein-1 expression via PI3K/Akt signaling in prostate cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(17): 2512-2521.

(王荣兵 编辑)