

· 综述 ·

## IL-1 $\beta$ 与肿瘤转移关系的研究进展

崔力方 陈凌 付丽

肿瘤转移是一个连续的、复杂的、多阶段的过程,包括早期原发瘤生长、肿瘤血管生成、肿瘤细胞脱落并侵入基质、进入脉管系统、癌栓形成、继发组织器官定位生长、转移瘤继续扩散等多个步骤。在此过程中,肿瘤细胞与机体许多因素相互影响,其中许多细胞因子如 IL-8、IL-18、TNF- $\alpha$  等在肿瘤转移过程中发挥着重要的作用。白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )是第一个被发现的白细胞介素,其 DNA 于 1984 年克隆成功。最初发现其主要功能是作为内生性致热源参与炎症反应<sup>[1]</sup>。近年来的研究表明,IL-1 $\beta$  与肿瘤转移的关系也很密切,在肿瘤转移中发挥着重要作用。本文就此方面做一综述。

### 1 IL-1 $\beta$ 概况

#### 1.1 IL-1 $\beta$ 的结构特点

IL-1 $\beta$  含有 153 个氨基酸残基,不含有二硫键,但两个半胱氨酸(Cys)残基是 IL-1 $\beta$  活性所必需的。另外 Arg4、Leu6、Thr9、Arg11、His30 和 Asp146 对 IL-1 $\beta$  的生物学活性也很重要。IL-1 $\beta$  的二级结构以  $\beta$  片层为主。人 IL-1 $\beta$  基因有 7 个外显子和 6 个内含子。第 1 个外显子编码 5'非翻译区,第 2、3、4 个外显子编码前体蛋白的酶解片段,第 5、6、7 个外显子编码成熟的 IL-1 $\beta$ ,第 7 个外显子还编码富含 AU 序列的 3'非翻译区,导致 IL-1 $\beta$  很不稳定,易被酶降解。此外,IL- $\beta$  的一个重要特点是其基因及 mRNA 中没有编码信号肽的序列,所以 IL-1 $\beta$  不能经过内质网-高尔基体途径分泌。

#### 1.2 IL-1 $\beta$ 的产生及调节

几乎各种有核细胞都能产生 IL-1 $\beta$ ,主要包括单核巨噬细胞和淋巴细胞等。这些细胞被激活以后合成 IL-1 $\beta$  的前体。IL-1 $\beta$  前体存在于胞浆内,没有活性。此后,胞浆内的白介素 1 $\beta$  转换酶(interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme, ICE)先从 Asp27-Gly28 之间,再从 Asp116-Ala117 之间特异性裂解 IL-1 $\beta$  的前体,产生相对

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30470667)

作者单位:300060 天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理科、教育部乳腺癌研究重点实验室

通讯作者:付丽, E-mail: fulijyb@hotmail.com

分子质量为 17 000 的成熟 IL-1 $\beta$ 。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是最有效的 IL-1 $\beta$  诱导剂,能快速诱导多种细胞表达 IL-1 $\beta$ 。LPS 处理巨噬细胞 5 min 即有 IL-1 $\beta$  mRNA 的转录,3~4 h 后细胞内 IL-1 $\beta$  mRNA 的含量达峰值,持续 6~8 h 后下降。

### 1.3 IL-1 $\beta$ 的受体

IL-1 $\beta$  的受体包括两种:IL-1R I, IL-1R II。其中 IL-1R I 是相对分子质量为 80 000 的糖蛋白,优势表达于 T 细胞、肝细胞、成纤维细胞和内皮细胞表面,属于信号传导受体;IL-1R II 优势表达于单核细胞和中性粒细胞,其细胞内部分只含有 29 个氨基酸残基,没有信号传导功能。但是将 IL-1R II 的细胞外部分与 IL-1R I 的胞浆内部分嵌合构建的嵌合受体能与 IL-1 $\beta$  结合并传导受体信号。

## 2 IL-1 $\beta$ 的生物学功能

细胞因子 IL-1 $\beta$  具有很强的生物学活性,包括:(1)介导炎症反应:IL-1 $\beta$  不仅本身能够引起炎症反应,而且可以诱导环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)、iNOS、IL-6 等其他炎症因子的表达,从而进一步激活基质细胞和免疫细胞产生更多的 IL-1 $\beta$  参与炎症反应<sup>[2]</sup>;(2)免疫调节作用,协同刺激 T 细胞,诱导许多细胞产生其他淋巴因子;(3)参与恶液质的形成,有致负氮平衡的效应,可以刺激骨骼肌分解蛋白质;(4)诱导急性时相蛋白,参与急性期反应;(5)诱导成纤维细胞增殖等。

## 3 IL-1 $\beta$ 与肿瘤转移的关系

### 3.1 IL-1 $\beta$ 在肿瘤患者血清中的表达

胃癌患者血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 IL-8 表达水平明显高于正常对照组。Macri 等认为这 3 个指标可能成为胃癌患者的标记物用来检测胃癌的发生<sup>[3]</sup>。Yoshida 等<sup>[4]</sup>通过 ELISA 的方法对肾癌患者血清中的 IL-1 $\beta$  进行了测量,其结果显示有其他脏器转移的肾癌患者血清中 IL-1 $\beta$  的表达水平明显高于无转移的患者及正常对照组,并且 IL-1 $\beta$  血清表达水平与肿瘤大小密切相关。Alexandrakis 等<sup>[5]</sup>通过放射免疫方法测定发现,伴有反应性血小板增多症的肺癌患者 IL-1 $\beta$  血清水平比不伴有血小板增多症的肺癌患者增高,提示 IL-1 $\beta$  参与了肺癌患者血小板增多症的调节。而有大量的研究表明血小板增多症的出现是恶性肿瘤预后较差的一个独立性指标,因其为肿瘤转移提供了条件。

### 3.2 IL-1 $\beta$ 在人类肿瘤组织中的表达

在 90% 的浸润性乳腺癌组织中有 IL-1 $\beta$  的表达,其表达水平明显高于导管原位癌及良性肿瘤患者,且 IL-1 $\beta$  水平与 ER 阴性、bcl-2 阴性、高组织学分级、肿瘤

扩散因子和血管性假血友病因子(von willebrand factor, VWF)高表达等预示肿瘤具有高侵袭性的指标密切相关<sup>[6]</sup>。Pantschenko 等<sup>[7]</sup>通过免疫组织化学的方法发现在乳腺癌肿瘤微环境中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1R I、IL-1R II 表达增高,并且主要是肿瘤细胞表达这些细胞因子,其中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  与 ER 阴性、PR 阴性等提示预后较差的指标关系密切。此外,在炎性乳腺癌中 IL-1 $\beta$ 、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor, VEGF-A)、IL-8、血管生成素 1(Ang-1)、Ang-2 等指标均表达增高,参与了炎性乳腺癌中血管的形成<sup>[8]</sup>,为乳腺癌的血行转移提供了条件。这些结果表明在乳腺癌组织中 IL-1 $\beta$  的高表达可能具有促进乳腺癌转移的潜能。Elaraj 等<sup>[9]</sup>通过 RT-PCR 的方法检测多种人类肿瘤组织中 IL-1 $\beta$  的表达情况,包括非小细胞肺癌肝转移及结肠癌、恶性黑色素瘤肺转移肿瘤组织,结果显示在所研究的样本中 50% 以上有转移的肿瘤其原发组织中 IL-1 $\beta$  表达水平明显增高。以上结果均提示 IL-1 $\beta$  在肿瘤转移中发挥着一定的作用。为了证实此观点,很多学者进行了动物实验并且发现 IL-1 $\beta$  在动物模型中促进了肿瘤的转移。

### 3.3 IL-1 $\beta$ 在动物模型中促进肿瘤转移

Lee 等<sup>[10]</sup>将前列腺癌细胞系 PC-3 接种到 SCID 小鼠的胫骨后观察到接种部位溶骨细胞活性增强;进一步经过 PCR 检测发现移植瘤组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表达增高,而在胫骨接种前列腺癌细胞系 LAPC-9 的小鼠在接种部位没有溶骨现象发生;经过 PCR 检测 TNF- $\alpha$  水平较低,IL-1 $\beta$  无表达。以上结果显示 IL-1 $\beta$  参与了溶骨细胞的激活,促进了溶骨反应的发生,而溶骨反应在肿瘤骨转移中发挥着重要作用。Apte 等<sup>[11]</sup>分别将 IL-1 $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  转染的纤维肉瘤细胞接种到 NFS/N 小鼠体内,观察到转染 IL-1 $\alpha$  的纤维肉瘤细胞能够激活小鼠体内的 NK 细胞及 CTL 细胞,产生高水平的 IFN $\gamma$ ,发挥抗肿瘤作用使其不能在小鼠体内形成肿瘤,而转染 IL-1 $\beta$  的纤维肉瘤细胞却抑制了小鼠 NK 细胞及 CTL 这两种自身免疫细胞的活性,促进了小鼠的肺转移。Ron 等<sup>[12]</sup>也发现将转染 IL-1 $\beta$  的纤维肉瘤细胞接种到小鼠体内后肿瘤生长迅速且小鼠很快死于肺转移。Seiji Yano 等<sup>[13]</sup>将转染 IL-1 $\beta$  的肺癌细胞系 A549(A549/IL-1 $\beta$ )经尾静脉注射入 SCID 小鼠体内,结果显示小鼠肺部肿瘤病灶数明显高于对照组(接种未转染 IL-1 $\beta$  的 A549 细胞的小鼠),经过 IL-1 $\beta$  的抗体治疗注射 A549/IL-1 $\beta$  的小鼠后明显减少了小鼠肺部病灶。Elena 等<sup>[14]</sup>研究表明接种恶性黑素瘤细胞 B16 的 C57BL/6 小鼠在 20 d 内由于肺转移死亡,而将此细胞系注射入 IL-1 $\beta$  基因敲除小鼠体内后在局部并不能形成肿瘤也无肺转移,而且小鼠在实验期间一直存活。以上实验均表明 IL-1 $\beta$  在促

进肿瘤转移中发挥着重要的作用。

## 4 IL-1 $\beta$ 在促进肿瘤转移中的作用机制

### 4.1 IL-1 $\beta$ 促进肿瘤血管形成

血管形成在肿瘤生长及转移中起着很重要的作用。它为肿瘤细胞的生长提供氧气和营养成分并为肿瘤的转移提供通道,是评价肿瘤恶性程度的一个重要因素<sup>[15]</sup>。Elena 等<sup>[14]</sup>将含有 B16 细胞的 Matrigel 小块分别接种到 IL-1 $\beta$  基因敲除小鼠和野生型 C57BL/6 小鼠(对照组)的肩胛区,第 7 天从小鼠体内取出后发现在对照组取出的 Matrigel 小块比在 IL-1 $\beta$  基因敲除的小鼠体内取出的 Matrigel 小块颜色红,经抗 VWF 的抗体染色观察,对照组的血管密度明显高于 IL-1 $\beta$  基因敲除的小鼠;在 IL-1 $\beta$  基因敲除的小鼠 Matrigel 小块里加入外源性的 IL-1 $\beta$  能够部分地增加血管形成。这说明 IL-1 $\beta$  促进了肿瘤血管的形成。为了进一步研究 IL-1 $\beta$  促进肿瘤血管形成的途径,Elena 等将 B16 肿瘤细胞分别与对照组及基因敲除小鼠体内来源的腹膜巨噬细胞共同培养,发现在此动物模型中 IL-1 $\beta$  是通过促进 VEGF 的表达促进了肿瘤血管的形成。VEGF 是已知重要的激活血管生成的一种细胞因子,是血管内皮细胞促有丝分裂素和血管形成因子,能够有效地促进肿瘤血管的形成。IL-1 $\beta$  的拮抗物可以有效地抑制 IL-1 $\beta$  诱导的 VEGF 表达<sup>[14,16]</sup>。IL-1 $\beta$  还能够上调 VEGF 受体 2(VEGFR2)mRNA 的表达,此受体在 VEGF 促进肿瘤血管形成中发挥非常重要的作用<sup>[13]</sup>。

IL-1 $\beta$  还可以通过调节其他下游基因产物的表达促进肿瘤血管形成,例如 IL-8、COX-2。细胞因子 IL-1 $\beta$  激活肿瘤细胞并启动 IL-1 $\beta$  介导的信号转导,从而促进 IL-8 及其 mRNA 的稳定表达<sup>[9,11,17-18]</sup>。IL-8 能够使血管内皮细胞增殖。这是肿瘤新生血管形成中非常关键的一步<sup>[19]</sup>。此外,IL-8 还能够通过激活内皮细胞的 G 蛋白,促进肌动蛋白张力丝的形成,使细胞回缩并增强血管内皮细胞之间的间隙,导致新生血管内皮细胞的渗透性增强,进一步为肿瘤细胞的转移提供条件<sup>[9]</sup>。

IL-1 $\beta$  通过 COX-2 参与肿瘤血管形成的机制是 IL-1 $\beta$  能够迅速使 I $\kappa$ B 的丝氨酸(Ser)残基磷酸化,使 I $\kappa$ B 与核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor, NF- $\kappa$ B)解离导致 NF- $\kappa$ B 的激活,被激活的 NF- $\kappa$ B 从细胞浆进入细胞核后与 COX-2 的相关部位结合从而促进 COX-2 的转录和表达<sup>[20]</sup>。COX-2 mRNA 在 3'非翻译区有多个富含 AU 序列的区域,使其容易被降解,而 IL-1 $\beta$  能够增强 COX-2 mRNA 的稳定性并延长其半衰期<sup>[20]</sup>,从而使 COX-2 在调节肿瘤细胞的生长及血管形成中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。

此外,IL-1 $\beta$  还可以通过影响其上游基因参与肿瘤血管的形成。Myc( mycology) 基因能够调节细胞生长、代谢、增殖等过程,并且诱导肿瘤血管形成。这种作用在皮肤癌、胰腺癌、淋巴瘤和成神经细胞瘤等动物模型中已得到证实,其中涉及多种机制包括下调抑制血管形成的抑制因子,例如血小板反应蛋白( thrombospondin, TSP-1), 激活 VEGF 和 IL-1 $\beta$  的表达等多个步骤<sup>[15]</sup>。Shchors 等<sup>[15]</sup> 利用 IL-1 $\beta$  的特异性抗体可以延迟 Myc 激活的胰岛血管形成,而外源性 IL-1 $\beta$  能够促使胰岛细胞释放 VEGF,促进胰岛血管形成,可见 IL-1 $\beta$  是调节 Myc 诱导血管形成中一个非常重要的细胞因子。

#### 4.2 IL-1 $\beta$ 促进粘附分子的表达

在肿瘤组织中肿瘤细胞及基质细胞产生的 IL-1 $\beta$  能够诱导内皮细胞及肿瘤细胞表达 VCAM-1、ICAM-1 和 CD44 等粘附分子,并能够促进内皮细胞表达 LFA-1 及 VLA-4,促进肿瘤细胞与内皮细胞的粘附,导致肿瘤细胞进入循环系统并转移到其他部位<sup>[13,22]</sup>。IL-1 $\beta$  活化后通过胞内一系列信息传递使 P、E 选择素基因激活,从转录水平使细胞表面表达 P、E 选择素,两者可以直接介导肿瘤细胞与血管内皮的粘附,P 选择素也可与整合素协同介导激活的血小板与肿瘤细胞结合,减少免疫细胞对肿瘤细胞的作用,促进肿瘤的转移<sup>[22-23]</sup>。

### 5 展望

IL-1 $\beta$  是促进肿瘤转移的重要的细胞因子,IL-1 $\beta$  的拮抗物能够抑制 IL-1 $\beta$  引起的促进肿瘤转移的级联反应。因此抑制 IL-1 $\beta$  可以降低肿瘤的转移机率,提高肿瘤患者的生存率。但是值得注意的是,有报道称 IL-1 $\beta$  也能够激活 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 细胞,并产生 IL-2、IL-4 和 IFN $\gamma$ ,从而具有一定的抗肿瘤活性,抑制肿瘤细胞的生长与转移,提高患者生存率<sup>[2,24]</sup>。产生这两种相反的观点可能是由于肿瘤微环境产生的 IL-1 $\beta$  的量及肿瘤细胞类型不同而引起的不同结果。这方面的具体机制还需要进一步的研究和探讨。随着对 IL-1 $\beta$  的深入研究,将会对 IL-1 $\beta$  在不同类型肿瘤中发挥的作用更加清楚,并有可能为肿瘤治疗提供新的靶点。

【关键词】 IL-1 $\beta$ ; 肿瘤转移; 恶性肿瘤

【中图法分类号】 R730.3 【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] Dinarello C A. Interleukin-1 beta. Crit Care Med, 2005, 33: S460 - 462.
- [2] Apte R N, Voronov E. Interleukin-1—a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. Semin Cancer Biol, 2002, 12: 277 - 290.
- [3] Macri A, Versaci A, Loddo S, et al. Serum levels of interleukin-1 beta, interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha as markers of gastric cancer. Biomarkers, 2006, 11: 184 - 193.

- [4] Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, *et al*. Interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer*,2002,86:1396 – 1400.
- [5] Alexandrakis M G, Passam F H, Perisinakis K, *et al*. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med*,2002,96:553 – 558.
- [6] Jin L, Yuan R Q, Fuchs A, *et al*. Expression of interleukin-1 beta in human breast carcinoma. *Cancer*,1997,80:421 – 434.
- [7] Patschenko A G, Pushkar I, Anderson K H, *et al*. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer; implications for tumor progression. *Int J Oncol*,2003,23:269 – 284.
- [8] Dirix L Y, Dam P V, Prove A, *et al*. Inflammatory breast cancer: current understanding. *Curr Opin Oncol*,2006,18:563 – 571.
- [9] Elaraj D M, Weinreich D M, Varghese S, *et al*. The role of interleukin-1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*,2006,12:1088 – 1096.
- [10] Lee Y, Schwarz E, Davies M, *et al*. Differences in the cytokine profiles associated with prostate cancer cell induced osteoblastic and osteolytic lesions in bone. *J Orthop Res*,2003,21:62 – 72.
- [11] Song X, Voronov E, Dvorkin E, *et al*. Differential effects of IL-1 alpha and IL-1 beta on tumorigenicity patterns and invasiveness. *J Immunol*,2003,171:6448 – 6456.
- [12] Apte R N, Krelin Y, Song X, *et al*. Effects of micro-environment – and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour – host interactions. *Eur J Cancer*,2006,42:751 – 759.
- [13] Seiji Y, Hiroshi N, Akihiko Y, *et al*. Multifunctional interleukin-1 $\beta$  promotes metastasis of human lung cancer cells in SCID mice via enhanced expression of adhesion-, invasiveness- and angiogenesis-related molecules. *Cancer Sci*,2003,94:244 – 252.
- [14] Voronov E, Shouval D S, Krelin Y, *et al*. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003,100:2645 – 2650.
- [15] Shchorr K, Shchorr E, Rostker F, *et al*. The Myc-dependent angiogenic switch in tumors is mediated by interleukin-1 beta. *Genes Dev*,2006,20:2527 – 2538.
- [16] Naomi K, Chikao M, Toshimichi Y, *et al*. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in colorectal carcinoma. *Oncology*,2005,68:138 – 145.
- [17] Hwang Y S, Jeong M, Park J S, *et al*. Interleukin-1 $\beta$  stimulates IL-8 expression through MAP kinase and ROS signaling in human gastric carcinoma cells. *Oncogene*,2004,23:6603 – 6611.
- [18] Suswam E A, Nabors L B, Huang Y, *et al*. IL-1 beta induces stabilization of IL-8 mRNA in malignant breast cancer cells via the 3' untranslated region: Involvement of divergent RNA-binding factors HuR, KSRP and TIAR. *Int J Cancer*,2005,113:911 – 919.
- [19] Hwang Y S, Jeong M, Park J S, *et al*. Interleukin-1 beta stimulates IL-8 expression through MAP kinase and ROS signaling in human gastric carcinoma cells. *Oncogene*,2004,23:6603 – 6611.
- [20] Javier D, Manuel D, Díaz-Muñoz, *et al*. Up-regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 $\beta$  in colon carcinoma cells. *Cell Signal*,2006,18:1262 – 1269.
- [21] Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, *et al*. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J*,2004,18:300 – 310.
- [22] van Grevenstein W M, Holfland L J, Jeekel J, *et al*. The expression of adhesion molecules and the influence of inflammatory cytokines on the adhesion of human pancreatic carcinoma cells to mesothelial. *Monolayers Pancreas*,2006,32:396 – 402.
- [23] Song G, Ohashi T, Sakamoto N, *et al*. Adhesive force of human hepatoma HepG2 cells to endothelial cells and expression of E-selectin. *Mol Cell Biomech*,2006,3:61 – 68.
- [24] Deodutta R, Shubhashish S, Quentia F. Levels of IL-1 beta control stimulatory/inhibitory growth of cancer cells. *Front Biosci*, 2006,11:889 – 898.

(收稿日期:2006-11-30)

(本文编辑:谢竞)