

IL-8 在非小细胞肺癌放疗耐受性中的作用及潜在靶向策略

关宇廷¹, 陈熹铭², 石驰宇³

(1.中国医科大学附属盛京医院放射治疗室, 沈阳 110022; 2.中国医科大学附属盛京医院肿瘤多组学研究创新实验室, 本溪 117004; 3.中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110022)

【摘要】目的:探讨白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)通过调控 FAS 细胞表面死亡受体(FAS cell surface death receptor, FAS)/FAS 细胞表面死亡配体(FAS cell surface death receptor ligand, FASL)通路在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)放疗耐受性中的作用,并评估靶向 IL-8 信号通路作为改善放疗效果的潜在策略。**方法:**利用酶联免疫吸附测定法检测放疗前后 NSCLC 患者血清中 IL-8 和可溶性 FAS 配体(soluble FAS ligand, sFASL)水平的变化,并使用 IL-8 受体抑制剂 Repertaxin 观察 NSCLC 细胞对放疗的敏感性变化,分析 IL-8 在 FAS/FASL 通路中的调控作用。**结果:**放疗后患者血清中 IL-8 和 sFASL 水平均发生明显变化。放疗前 3 d 血清 IL-8 中位数为 6.60 pg/mL,放疗后 8 周升至 8.73 pg/mL,差异有统计学意义($P=0.033$),提示 IL-8 水平在放疗后明显升高且持续时间较长。sFASL 方面,放疗前 3 d 血清中位数为 32.0 pg/mL,放疗后 8 周为 161.4 pg/mL,差异有统计学意义($P<0.001$)。提示 IL-8 通过抑制 FAS/FASL 通路降低肿瘤细胞凋亡,削弱放疗效果。Repertaxin 处理后,NSCLC 细胞在放疗 48 h 的凋亡率明显高于未处理组,表明阻断 IL-8 信号通路可增强肿瘤对放疗的敏感性。**结论:**IL-8 通过调控 FAS/FASL 通路促进 NSCLC 放疗耐受,靶向 IL-8 或 CXC 趋化因子受体 1(C-X-C motif chemokine receptor 1, CXCR1)有望成为克服耐受、提高放疗疗效的新策略。

【关键词】非小细胞肺癌;白细胞介素-8;放疗耐受性;CXC 趋化因子受体 1;FAS/FASL 通路

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

Role of interleukin-8 in radiotherapy resistance of non-small cell lung cancer and potential strategies for targeted therapy

Guan Yuting¹, Chen Ximing², Shi Chiyu³

(1.Radiotherapy Room, Shengjing Hospital of China Medical University; 2.Laboratory of Tumor Multi-omics Research Innovation, Shengjing Hospital of China Medical University; 3.Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the role of interleukin-8 (IL-8) in radiotherapy resistance of non-small cell lung cancer (NSCLC) by regulating the FAS(FAS cell surface death receptor)/FASL(FAS ligand) pathway, and to assess the effect of IL-8 signaling pathway-targeted therapy in improving the efficacy of radiotherapy. **Methods:** ELISA was used to measure the changes in the serum levels of IL-8 and soluble FAS ligand(sFASL) in NSCLC patients before and after radiotherapy. The IL-8 receptor inhibitor Repertaxin was used to observe the change in the sensitivity of NSCLC cells to radiotherapy, and the regulatory role of IL-8 in the FAS/FASL pathway was analyzed. **Results:** After radiotherapy, the patients showed significant changes in the serum levels of IL-8 and sFASL. The median serum level of IL-8 increased from 6.60 pg/mL on day 3 before radiotherapy to 8.73 pg/mL at 8 weeks after radiotherapy ($P=0.033$), suggesting that there was a constant and significant increase in IL-8 level after radiotherapy. The median serum level of sFASL increased from 32.0 pg/mL on day 3 before radiotherapy to 161.4 pg/mL at 8 weeks after radiotherapy ($P<0.001$). IL-8 reduced tumor cell apoptosis and weakened the efficacy of radiotherapy by inhibiting the FAS/FASL pathway. The NSCLC cells treated with Repertaxin had a significantly higher apoptosis rate at 48 hours after radiotherapy than those without treatment, suggesting that blocking the IL-8 signaling pathway could enhance the sensitivity of tumor to radiotherapy. **Conclusion:** IL-8 alleviates radiotherapy resistance in NSCLC by regulating the FAS/FASL pathway, and targeting IL-8 or C-X-C motif chemokine receptor 1 may become a new strategy to overcome resistance and enhance the efficacy of radiotherapy.

作者介绍:关宇廷, Email: 280993918@qq.com,

研究方向:放射医学、肿瘤学。

通信作者:石驰宇, Email: 2245894819@qq.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251219.1041.002>

(2025-12-22)

【Key words】 non-small cell lung cancer; interleukin-8; radiotherapy resistance; C-X-C motif chemokine receptor 1; FAS/FASL pathway

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,约占肺癌的80%^[1]。在Ⅲ期NSCLC的治疗中,对于不能手术的病例,放疗与化疗联合应用是常见的治疗方案^[2-4]。但如果患者合并严重基础疾病(如心脏病、肝肾功能不全等)或年老体弱,往往无法耐受化疗的不良反应。在这种情况下,单独选择放疗控制肿瘤是较为保守且相对安全的选择。

尽管放疗是治疗局部晚期NSCLC的重要手段之一,但其疗效明显受肿瘤微环境、免疫系统状态及肿瘤细胞自身特征的明显影响^[5-6]。近年来,研究表明白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)在非小细胞肺癌的发生发展过程中发挥着重要作用。IL-8不仅通过促进肿瘤细胞的增殖、迁移和抗凋亡作用参与肿瘤进展,还在肿瘤免疫逃逸及放疗耐受性中扮演了关键角色^[7-8]。IL-8通过与其受体CXC趋化因子受体1(C-X-C motif chemokine receptor 1, CXCR1)和CXC趋化因子受体2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)结合,激活下游信号通路,从而增强肿瘤细胞的侵袭性和生存能力^[9-10]。因此,抑制IL-8或其受体的信号通路是一种潜在治疗策略。

本研究旨在探讨IL-8对非小细胞肺癌细胞凋亡的影响。通过体外实验,探讨IL-8抑制剂是否能增强放疗的敏感性,以期为非小细胞肺癌的联合免疫放疗策略提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2022年3月至2023年10月在中国医科大学附属盛京医院接受常规外部放疗的(60~66 Gy)Ⅲ期非小细胞肺癌患者45例,进行放疗前及放疗后2周、4周的血清细胞因子水平评估。其中,男38例,女7例,平均年龄(53.8±13.5)岁。所有患者排除严重的肺功能障碍、心血管疾病、无法耐受的身体状况、肿瘤侵犯重要器官、既往放疗历史等放射治疗禁忌证,本研究经过中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准(批准号:2022PS861K)。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗方法 常规外部放疗的治疗总剂量60~70 Gy,根据患者具体情况(如肿瘤大小、位置等)进行调整。采用常规分割放疗,使用电子直线加速器每日照射1.8~2 Gy的分次剂量,持续5 d/周,治疗周期为5~7周。放疗的治疗区域包括肿瘤所在部位及可能受影响的淋巴结区域。

1.2.2 血清细胞因子检测 分别于放疗前3 d、放疗开始后4周、8周采集患者血样,离心后保存在-80℃环境下。通过酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测量血清中细胞因子IL-8和可溶性FAS配体(soluble FAS ligand, sFASL)的水平。准备ELISA试剂盒(IL-8和sFASL试剂盒)和相关设备(如96孔板、酶标仪、洗

板机等)。将IL-8(ml105917,梅联生物科技有限公司,上海)或sFASL(ml105451,梅联生物科技有限公司,上海)的特异性抗体或抗原涂布于96孔板中,孵育24 h。将血清样本根据试剂盒要求进行适当稀释,加入到孔板中进行孵育(1~2 h)。然后,加入酶标记的二抗或相关试剂,孵育并进行洗涤,去除非特异性结合的物质。最后,加入底物溶液进行酶促反应,使用酶标仪测定吸光度(absorbance, A),根据标准曲线计算血清中IL-8和sFASL的浓度。

1.2.3 细胞培养 NSCLC细胞购自上海细胞库(NCI-H1299;上海,中国),在含10% FBS和10 mg/mL青霉素-链霉素的杜氏改良Eagle培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)高糖培养基中,于37℃培养箱中培养。在37℃,5%CO₂的潮湿环境培养,每72 h换液。对数生长期的细胞用于实验。利用上述方法培养非小细胞肺癌细胞,使用IL-8受体CXCR1和CXCR2的非竞争性变构抑制剂Repertaxin(HY-15251, MedChemExpress, 美国)处理细胞(100 nmol/L),使用IL-8处理细胞(1 ng/mL)^[11],继续培养3 d后,进行下一步实验。

1.2.4 体外X射线照射 使用电子直线加速器对对照组和Repertaxin组的NSCLC细胞进行一定距离照射,焦点100 cm,剂量率为200 cGy/min,照射剂量为2 Gy^[12-13]。

1.2.5 细胞凋亡分析 将照射后的细胞分为4组,分别使用或不使用IL-8、Repertaxin进行处理,48 h后进行细胞凋亡分析。具体分组如下:IL-8(-)/Repertaxin(-)组、IL-8(+)/Repertaxin(-)组、IL-8(-)/Repertaxin(+)组以及IL-8(+)/Repertaxin(+)组。通过膜联蛋白V-FITC(fluorescein isothiocyanate)和PI(propidium iodide)染色分析细胞凋亡。通过流式细胞术(Cytomics FC500)分析染色的细胞。

使用抗人CXCR1-异硫氰酸荧光素(FITC)偶联mAb(R&D Systems)评估CXCR1在NCI-H1299细胞中的表达情况。将siNC NCI-H1299细胞(野生型)与siCXCR1 NCI-H1299细胞(CXCR1敲除)制备为单细胞悬液,使用FACSscan细胞分析仪进行分析。通过比较2组细胞中CXCR1的表达差异来判断敲除效果。

1.2.6 细胞转染 在基础培养基中培养NSCLC细胞,置于37℃,5%CO₂环境中。在转染前24 h接种细胞,使细胞达到30%~50%的汇合度。利用siRNA技术实现了基因表达的沉默,靶向CXCR1的siRNA(5'-CCC GCGTCACTTGGTCAAGTT TGT-3', 5'-CCC GCGTCACTTGGTCAAGTTTGT-3'),购自丰晖生物有限公司^[14];使用50 nmol/L的siRNA进行转染。细胞在24孔板中进行转染,使用1 μL的Lipofectamine 3000 Reagent, 1 μL的P3000 Reagent。使用50 nmol/L的siRNA,推荐使用50 μL的Opti-MEM™培养基。用Opti-MEM™培养基分别稀释Lipofectamine 3000 Reagent和siRNA。混合时要轻轻吹吸以确保混合均匀。将复合物在室温下静置10~15 min,确保形成Lipofectamine 3000复合物。将准备好的siRNA-Lipofectamine 3000复合物加入到24孔板的每个孔中。每孔加入50 μL的复合物,混合均匀。将细胞板放回37℃,5%CO₂培养箱中继续培养18~48 h。

1.2.7 Western blot 采用Western blot实验方法检测NSCLC细胞中FAK(focal adhesion kinase)、p-FAK、Caspase-8和α

-Tubulin 的表达。首先,将细胞培养在适宜的 RPMI-1640 培养基中,并添加 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素,待细胞达到 80%~90% 汇合度时,用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗涤细胞 2 次,收集细胞后离心。使用放射免疫沉淀法裂解缓冲液(radioimmunoprecipitation assay buffer, RIPA)提取细胞总蛋白,加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂,充分裂解细胞后以 12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液并测定蛋白浓度。取等量蛋白样品与上样缓冲液混合后,在 95 °C 下加热 5~10 min 使蛋白变性。然后,将蛋白样品通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)进行电泳分离。电泳后,将蛋白转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,转膜条件为 100 V, 1 h,转膜完成后用 Ponceau S 染色液染色以确认蛋白转移效果,随后用 TBST 清洗膜,去除 Ponceau 染料。接下来,使用 5% 脱脂奶粉溶液或牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)溶液在室温下阻断膜,防止非特异性结合。阻断后,将膜与目标蛋白的特异性一抗(FAK、P-FAK、Caspase8)孵育,通常在 4 °C 下孵育过夜。随后,使用与一抗种类对应的辣根过氧化物酶(horse-radish peroxidase, HRP)标记的二抗进行室温孵育 1 h。最后,使用化学发光底物(如 ECL)进行显色反应,并使用化学发光成像系统检测信号。通过比较目标蛋白条带的强度,使用 α -Tubulin 作为内参蛋白进行定量分析,以确保结果的可靠性和标准化。

1.2.8 细胞生存率分析 为了进行细胞生存率实验,将细胞分为 4 组:siNC、siNC-IL8、siCXCR1 和 siCXCR1-IL8。将 4 组细胞接种于 24 孔板中, 1×10^4 个/孔,在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 37 °C 孵育 24 h。使用电子直线加速器以 200 cGy/h 的速率对 4 组细胞进行照射,所有细胞在室温下分别接受不同的辐射剂量,再分为 Gy(-)组、1 Gy 组、2 Gy 组和 4 Gy 组。在 37 °C 下培养 72 h。然后进行 WST-1 测定 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN, 美国),具体操作按照制造商的描述使用。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据,正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用方差分析;非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)[$M_d(P_{25}, P_{75})$]表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

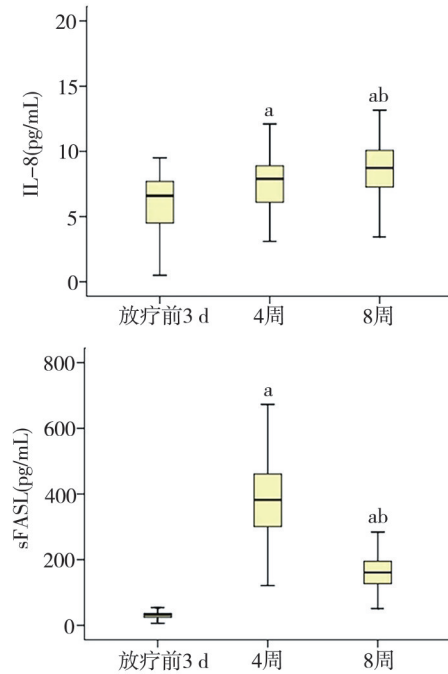
2 结果

2.1 放疗前后血清细胞因子水平变化

放疗前 3 d 患者血清中的 IL-8 中位数为 6.6 pg/mL,放疗后 4 周为 7.9 pg/mL,放疗后 8 周则为 8.7 pg/mL(表 1、图 1)。与放疗前 3 d 的 IL-8 水平相比,放疗后 4 周和 8 周的血清 IL-8 水平差异均有统计学意义($Z=-2.966, P=0.006; Z=-4.536,$

$P<0.001$)。放疗后 4 周与 8 周之间 IL-8 水平的对比差异有统计学意义($Z=-2.135, P=0.037$),提示放疗后恢复过程中 IL-8 水平未能完全恢复到放疗前的水平。

放疗前 3 d 的血清 sFASL 中位数为 32.0 pg/mL,放疗后 4 周则激增至 382.0 pg/mL,放疗后 8 周降至 161.0 pg/mL(表 1、图 1)。放疗后 4 周, sFASL 浓度达到了最高点,表明这一阶段可能是放疗后细胞凋亡的高峰期。而放疗后 8 周, sFASL 水平有所回落,但仍高于放疗前的基线水平,统计学分析显示,与放疗前的 sFASL 水平相比,放疗后 4 周和 8 周的 sFASL 浓度均有明显增加,且放疗后 4 周与 8 周之间的 sFASL 水平差异也有统计学意义($Z=-6.779, P<0.001$),表明放疗后细胞因子反应是动态变化的,且随时间明显波动。



注:a,与放疗前 3 d 相比, $P<0.05$; b,与放疗后 4 周相比, $P<0.05$
图 1 放疗前后血清 IL-8 以及 sFASL 水平变化

2.2 抑制 IL-8 受体的信号通路增强 NSCLC 细胞对放疗的敏感性

图 2A 显示了 Repertaxin 对 IL-8(\pm)刺激下细胞凋亡的分布影响。具体而言, Repertaxin 明显改变了 IL-8 处理组中细胞凋亡的比例,尤其在 IL-8(+)/Repertaxin(+)组中观察到更为明显的变化。图 2B 进一步表明, Repertaxin 在 IL-8(-)和 IL-8(+)处理下均有效降低了晚期凋亡细胞的百分比。图 2C 显示了 Repertaxin 对早期凋亡细胞的影响,表明其减少了早期凋亡细胞比例,尤其在 IL-8(+)/Repertaxin(+)组中表现突出。图 2D 的 Western blot 分析显示, Repertaxin 明显抑制了 FAK 的磷酸化,进而逆转了 IL-8 诱导的 Caspase-8 表达,表明 Repertaxin 通过调控 FAK 通路增强细胞的抗肿瘤效应。

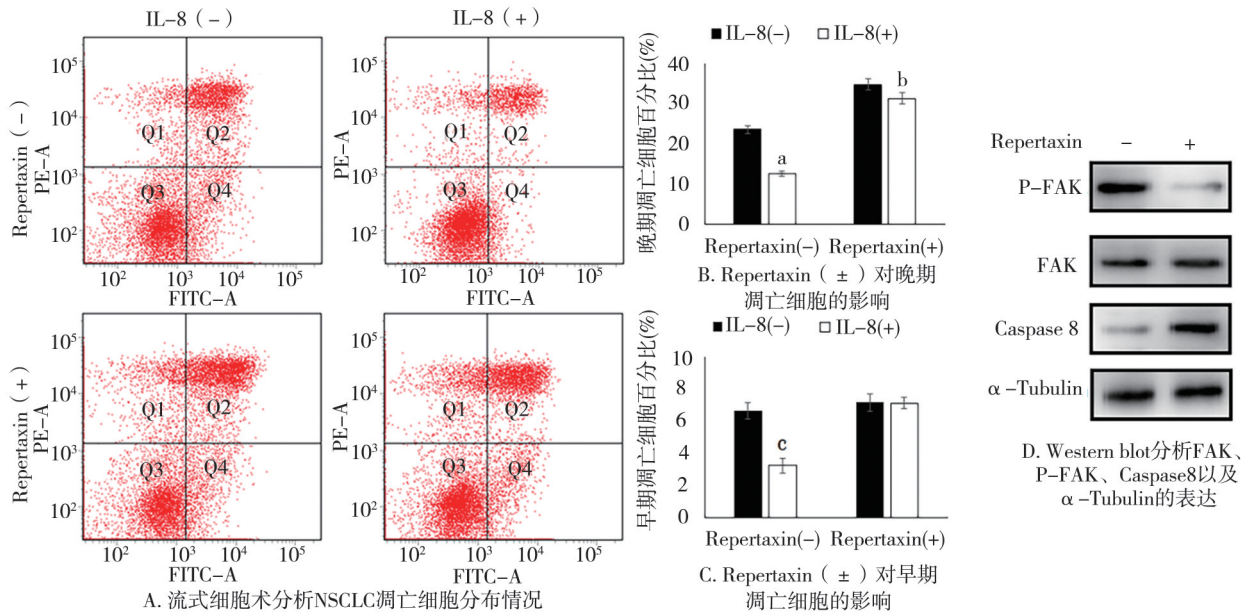
表 1 放疗前后血清 IL-8 与 sFASL 的变化[pg/mL; $M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	放疗前 3 d	放疗后 4 周	放疗后 8 周
IL-8	6.6(4.5, 7.8)	7.9(8.9, 6.1)	8.7(10.1, 7.2)
sFASL	32.0(24.0, 37.0)	382.0(295.0, 461.5)	161.0(142.5, 195.0)

2.3 CXCR1 介导 IL-8 诱导的放疗耐受性

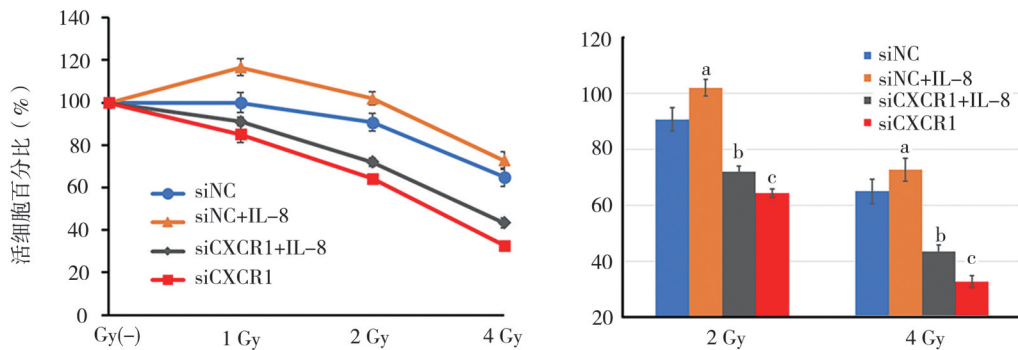
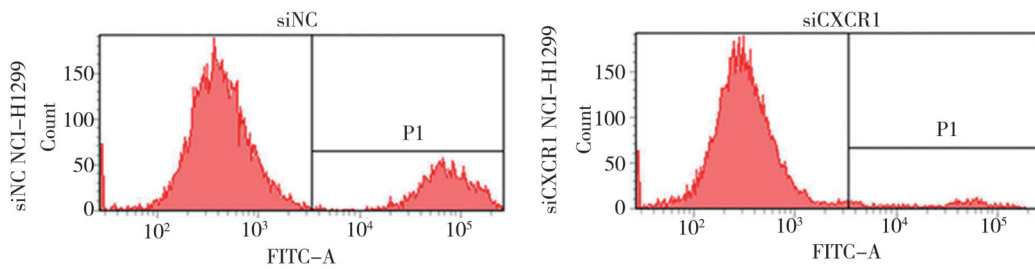
如图 3 所示,在正常培养基条件下培养的 NSCLC 细胞 (siNC 组) 表现出较高的 CXCR1 表达水平,而 CXCR1 基因被敲除的 NSCLC 细胞 (siCXCR1 组) 中, CXCR1 的表达量明显降低,表明通过 RNA 干扰技术成功地敲除了 CXCR1 基因。将 4 组细胞 (siNC、siNC-IL8、siCXCR1、siCXCR1-IL-8) 分别接种于 24 孔板中,并在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中

培养 24 h。实验结果表明,在添加 IL-8 的培养基中培养的 NSCLC 细胞 (siNC-IL8 组),其存活率明显高于未添加 IL-8 的 siNC 组 (图 4)。而在 CXCR1 敲除的 NSCLC 细胞 (siCXCR1 组) 中,辐射后细胞存活率明显低于正常 NSCLC 细胞。特别是当辐射剂量大于 2 Gy 时, siCXCR1 组细胞的存活率明显低于 siNC-IL-8 组细胞,并且 IL-8 对于 siCXCR1 细胞的存活能力依旧发挥了增强作用 (图 4)。



注:a,与 IL-8(-) 比较, $P < 0.001$; b,与 IL-8(-) 比较, $P = 0.038$; c,与 IL-8(-) 比较, $P = 0.001$

图 2 抑制 IL-8 受体信号通路增强 NSCLC 细胞对放疗的敏感性



注:a,与 siNC 比较, $P = 0.022$ (2 Gy), $P = 0.044$ (4 Gy); b,与 siNC+IL-8 比较, $P < 0.001$ (2 Gy), $P = 0.001$ (4 Gy); c,与 siCXCR1+IL-8 比较, $P = 0.007$ (2 Gy), $P = 0.078$ (4 Gy)

图 4 WST-1 法测定活细胞百分比

3 讨论

NSCLC 是最常见的肺癌类型,放疗是治疗局部晚期和无法手术的 NSCLC 的重要手段之一。尽管放疗取得明显成效,但肿瘤耐药和复发仍普遍存在,限制了其疗效^[5]。NSCLC 的放疗耐药性与肿瘤微环境的变化密切相关,FASL/FAS 信号通路脱敏引起的抗凋亡问题是导致肿瘤放疗预后不良的关键因素^[15]。其中 IL-8 是引起 sFASL 是关键因子,研究其作用机制有助于提高 NSCLC 放疗效果和改善患者预后^[15]。

IL-8 是一种趋化因子,通过与 CXCR1 受体结合,在多种肿瘤细胞中发挥免疫逃逸与细胞转移作用^[16]。研究表明,IL-8 不仅在肿瘤细胞增殖和迁移中起到关键作用,还通过调控放疗反应性,参与了肿瘤细胞的耐受机制^[10-17]。在放疗过程中,IL-8 可通过其与 CXCR1 受体的结合,抑制 FAS/FASL 诱导的细胞凋亡通路,从而减弱放疗对肿瘤细胞的杀伤效应^[9-18]。这一机制的激活可能是 NSCLC 放疗耐受性的重要因素与潜在治疗靶点。本研究结果显示,放疗后第 4 周 sFASL 血清水平一过性升高:在第 4 周时急剧升高,但在第 8 周迅速下降。相比之下,放疗后第 4 周,IL-8 的血清浓度明显升高,并在第 8 周后继续保持上升趋势(图 1)。这一现象提示,IL-8 可能在放疗后 NSCLC 患者的长期耐药过程中发挥重要作用。这种动态变化差异提示,IL-8 和 sFASL 可能在 NSCLC 的放疗耐受性和复发机制中具有相互关联的功能。

在放疗诱导的肿瘤微环境中,IL-8 和 FASL 的释放发挥关键作用,但其动态调控机制需进一步阐明。放疗可直接诱导肿瘤细胞凋亡,同时释放可溶性因子如 sFASL,后者通过旁观者效应放大对邻近非辐照细胞的杀伤,明显增强整体抗肿瘤效果^[19]。这一间接杀伤途径的权重与直接辐射损伤相当,常被视为放疗疗效的重要组成部分^[20-21]。本研究发现,在 NSCLC 中 IL-8 作为炎性趋化因子,亦由辐照细胞释放,其分泌持续时间较 FASL 更长,导致 IL-8/CXCR1 轴在后期主导微环境信号,这与其他肿瘤研究相吻合^[22-23]。现有研究表明,CXCR1 拮抗剂 repertaxin 可通过抑制下游 FAK 信号被激活,解除其对 FAS 通路凋亡诱导的抑制,从而间接促进 FASL 驱动的旁观者效应^[9-24]。这一机制解释了为何 IL-8/CXCR1 轴虽不直接调控 FAS/FASL 表达,却能削弱

放疗的整体杀伤潜力。因此,通过靶向 IL-8/CXCR1 轴充分松绑 sFASL/FAS 介导的旁观者效应,可能是克服 NSCLC 放疗耐受性的重要策略。

现有研究在 NSCLC 细胞实验中发现,通过使用 Repertaxin 拮抗 IL-8 的主要受体 CXCR1,发现可以明显延长放疗诱导 NSCLC 细胞凋亡的时效持续性(图 2)。这表明 IL-8 可能通过与 CXCR1 受体结合,持续抑制 sFASL 通过 FAS 通路介导的肿瘤细胞凋亡,从而导致肿瘤细胞对放疗产生耐受性。结合临床数据,推测 IL-8 的持续释放与 sFASL 表达的一过性表达可能是 NSCLC 细胞放疗耐受性的关键机制。因此,IL-8/CXCR1 信号通路可能在 NSCLC 放疗耐受性中发挥“桥梁”作用,靶向 CXCR1 可能成为解除 NSCLC 细胞放疗耐受性的关键靶点。本研究进一步通过 siRNA 敲除 NSCLC 细胞 CXCR1 基因,发现可以解除 IL-8 对 NSCLC 细胞的放疗保护机制,明显增强 CXCR1 细胞的敏感性(图 3)。

本研究表明,IL-8 通过与 CXCR1 结合优先激活 FAK 磷酸化(Tyr397 和 Tyr576/577 位点),抑制 FAS/FASL 通路介导的细胞凋亡,在 NSCLC 放疗耐受性中发挥主导作用;而 CXCR2 可能通过结合 IL-8 及其他 CXCL 趋化因子辅助调控放疗反应^[10]。siRNA 敲除 CXCR1 (siCXCR1) 明显降低 IL-8 诱导的 FAK 磷酸化和抗凋亡作用,增强放疗敏感性(图 3)。然而,siCXCR1+IL-8 组细胞存活率仍高于 siCXCR1 组($P<0.05$),提示 IL-8 可能通过 CXCR2 或其他非经典途径(如整合素信号)部分维持促存活效应^[15-16]。流式细胞术验证显示,siCXCR1 组存在约 10%~15% 的 CXCR1 残留表达,可能是 IL-8 仍发挥部分作用的原因。尽管如此,siCXCR1 明显抑制 IL-8 的抗凋亡作用,表明 CXCR1 在调控 FAS/FASL 通路旁观者杀伤效应中具有主导性。因此,靶向 IL-8/CXCR1 信号通路,有望解决 NSCLC 的放疗耐受性问题,为患者提供更为有效的治疗策略和预后前景。

尽管本研究揭示了 IL-8 在调控 FAS/FASL 通路及 NSCLC 放疗耐受性中的重要作用,但仍存在一定局限性。首先,本研究主要基于患者血清样本检测和细胞水平实验,缺乏动物模型验证,因此对肿瘤微环境中免疫细胞与肿瘤细胞间复杂相互作用的模拟尚不充分。其次,IL-8 信号通路在不同组织背景下可能存在多层级的调控机制,本研究未能全面涵盖相关下游信号分子的作用。未来研究有必要结合动物实验进一步验证 IL-8 对放疗耐受性的系

统性影响,并探索 IL-8 信号通路与其他细胞因子网络的交互作用,以期为临床转化提供更坚实的理论 and 实验依据。

综上所述,本研究证实 NSCLC 放疗后 IL-8 的持续时间较 sFASL 更长。IL-8 通过与 CXCR1 受体结合,抑制 FAS/FASL 通路,从而降低肿瘤组织对放疗的敏感性并抑制肿瘤细胞的凋亡。因此,IL-8 在 NSCLC 放疗耐受性中的作用为临床治疗提供了潜在靶点。靶向 IL-8 或其受体 CXCR1 可能成为提高 NSCLC 放疗效果的新策略,有助于克服放疗耐受性问题。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 关宇廷:实施研究、论文撰写;陈熹铭:数据收集;石驰宇:研究方案设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6): 620–652.
- [2] Yoshida D, Kusunoki T, Takayama Y, et al. Comparison of dose distribution between VMAT-SBRT and scanning carbon-ion radiotherapy for early-stage NSCLC[J]. Anticancer Res, 2021, 41(9): 4571–4575.
- [3] 郑保珍,汪雅芬,董智慧,等. 放疗联合免疫治疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效及安全性分析[J]. 系统医学, 2024, 9(16): 143–146, 158.
- Zheng BZ, Wang YF, Dong ZH, et al. Analysis of the efficacy and safety of radiotherapy combined with immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Syst Med, 2024, 9(16): 143–146, 158.
- [4] 谢馥霞,李梦丹,王小会,等. 18F-FDG PET/CT 联合外周血炎症因子评估晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(17): 3209–3215.
- Xie FX, Li MD, Wang XH, et al. Value of 18F-FDG PET/CT combined with inflammatory factors in peripheral blood in evaluating the efficacy of immunotherapy for advanced NSCLC[J]. J Mod Oncol, 2023, 31(17): 3209–3215.
- [5] Chen Y, Gao M, Huang ZQ, et al. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 105.
- [6] Brada M, Forbes H, Ashley S, et al. Improving outcomes in NSCLC: optimum dose fractionation in radical radiotherapy matters[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(4): 532–543.
- [7] Yang JM, Kumar A, Vilgelm AE, et al. Loss of CXCR4 in myeloid cells enhances antitumor immunity and reduces melanoma growth through NK cell and FASL mechanisms[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(10): 1186–1198.
- [8] Sato Y, Yoshino H, Tsuruga E, et al. Fas ligand enhances apoptosis of human lung cancer cells cotreated with RIG-I-like receptor agonist and radiation[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2020, 20(5): 372–381.
- [9] Ginestier C, Liu SL, Diebel ME, et al. CXCR1 blockade selectively

targets human breast cancer stem cells *in vitro* and in xenografts[J]. J Clin Invest, 2010, 120(2): 485–497.

[10] Corró C, Healy ME, Engler S, et al. IL-8 and CXCR1 expression is associated with cancer stem cell-like properties of clear cell renal cancer[J]. J Pathol, 2019, 248(3): 377–389.

[11] Kumar A, Shalmanova L, Hammad A, et al. Induction of IL-8 (CXCL8) and MCP-1 (CCL2) with oxidative stress and its inhibition with N-acetyl cysteine (NAC) in cell culture model using HK-2 cell[J]. Transpl Immunol, 2016, 35: 40–46.

[12] Mosleh-Shirazi MA, Kazempour S, Fardid R, et al. Intra-fractional dose rate effect in continuous and interrupted irradiation of the MCF-7 cell line: Possible radiobiological implications for breath-hold techniques in breast radiotherapy [J]. J Cancer Res Ther, 2024, 20(3): 863–868.

[13] Liu K, Zhao XK, Gu J, et al. Effects of ¹²C₆+ heavy ion beam irradiation on the p53 signaling pathway in HepG2 liver cancer cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2017, 49(11): 989–998.

[14] Singh S, Wu S, Varney M, et al. CXCR1 and CXCR2 silencing modulates CXCL8-dependent endothelial cell proliferation, migration and capillary-like structure formation[J]. Microvasc Res, 2011, 82(3): 318–325.

[15] Koshkina N, Yang YZ, Kleiner ES. The fas/FasL signaling pathway: its role in the metastatic process and as a target for treating osteosarcoma lung metastases[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1258: 177–187.

[16] Singh JK, Simões BM, Howell SJ, et al. Recent advances reveal IL-8 signaling as a potential key to targeting breast cancer stem cells[J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(4): 210.

[17] Brandolini L, Cristiano L, Fidoamore A, et al. Targeting CXCR1 on breast cancer stem cells: signaling pathways and clinical application modelling[J]. Oncotarget, 2015, 6(41): 43375–43394.

[18] Matsumoto N, Imamura R, Suda T. Caspase-8- and JNK-dependent AP-1 activation is required for Fas ligand-induced IL-8 production[J]. FEBS J, 2007, 274(9): 2376–2384.

[19] Ariyoshi K, Miura T, Kasai K, et al. Radiation-induced bystander effect is mediated by mitochondrial DNA in exosome-like vesicles[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9103.

[20] Tang HY, Cai LW, He XY, et al. Radiation-induced bystander effect and its clinical implications[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1124412.

[21] Wang R, Zhou TY, Liu W, et al. Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/cohort effects in cancer therapy[J]. Oncotarget, 2018, 9(26): 18637–18647.

[22] Zhang C, Liang ZZ, Ma SM, et al. Radiotherapy and cytokine storm: risk and mechanism[J]. Front Oncol, 2021, 11: 670464.

[23] Najafi M, Fardid R, Hadadi G, et al. The mechanisms of radiation-induced bystander effect[J]. J Biomed Phys Eng, 2014, 4(4): 163–172.

[24] Kurenova E, Xu LH, Yang XH, et al. Focal adhesion kinase suppresses apoptosis by binding to the death domain of receptor-interacting protein[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(10): 4361–4371.

(收稿: 2025-07-24; 修回: 2025-10-23; 录用: 2025-11-13)

(责任编辑: 曾 玲)

本文引用格式:

关宇廷, 陈熹铭, 石驰宇. IL-8 在非小细胞肺癌放疗耐受性中的作用及潜在靶向策略[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(4): 516–521.