

# CXCL5在2型糖尿病与恶性肿瘤相关性研究进展

贺阿敏<sup>1</sup>, 侯绍章<sup>2</sup>

1. 宁夏医科大学总医院第一临床医学院(银川 750003); 2. 宁夏医科大学基础医学院 病理学系(银川 750004)

**【摘要】**糖尿病(diabetes mellitus, DM)和恶性肿瘤(malignant tumor, MT)是影响人类身心健康的两大疾病,胰岛素抵抗是2型糖尿病(type II diabetes mellitus, T2DM)的主要发病机制。巨噬细胞在肿瘤免疫应答过程中起重要作用,且在糖尿病患者中高度浸润并产生C-X-C基序趋化因子配体5(chemokine C-X-C motif ligand 5, CXCL5)。肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated Macrophages, TAMs)/M2型巨噬细胞高度浸润于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中并分泌CXCL5, CXCL5可通过促进肿瘤微血管生成及其靶基因结合进一步调节TME进而影响MT的发生、发展及预后。本文就CXCL5的分子特征、相关通路以及CXCL5在T2DM与MT相关性中的研究进展做一评述,以期临床在T2DM与MT的治疗和改善结局方面开启新思路与新方法。

**【关键词】** CXCL5; 2型糖尿病; 恶性肿瘤; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境

**【中图分类号】** R730.2

**文献标志码** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.004

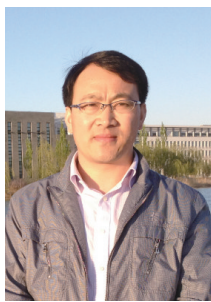
## Research Progress of CXCL5 in the Correlation Between Type 2 Diabetes Mellitus and Malignant Tumor

HE Amin<sup>1</sup>, HOU Shaozhang<sup>2</sup>

1. First School of Clinical Medicine, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750003, China; 2. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China.

**【Abstract】** Diabetes mellitus (DM) and malignant tumor (MT) are two major diseases that affect human physical and mental health. Insulin resistance is the main pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Macrophages play an important role in the tumor immune response and highly infiltrate and produce C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5) in diabetic patients. Tumor-associated macrophages (TAMs) / M2 macrophages highly infiltrate and secrete CXCL5 in the tumor microenvironment (TME). CXCL5 can further regulate TME by promoting tumor angiogenesis and combining with its target gene, thus affecting the occurrence, development and prognosis of MT. In this paper, the molecular characteristics and related pathways of CXCL5 as well as the research progress of CXCL5 in the correlation between T2DM and MT were elaborated, looking forward to open up new ideas and methods for the clinical treatment of T2DM and MT and improving the outcome.

**【Key words】** CXCL5; Type 2 diabetes mellitus; Malignant tumor; Tumor-associated macrophages; Tumor microenvironment.



**专家简介:**侯绍章,教授,临床医学博士,硕士研究生导师。专业特长:肿瘤病理,糖尿病及其并发症,脑血管病理。尤其充分利用宁夏特色产物枸杞和甘草及其提取物对糖尿病脑卒中、糖尿病肾病等糖尿病并发症的治疗和预防进行了研究;同时对幽门螺旋杆菌与胃癌的关系也进行了深入研究。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为特征的代谢综合征,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者约占DM患者的90%以上,超过80%的T2DM患者都伴随肥胖<sup>[1]</sup>。肥胖、T2DM都有一个以胰岛素抵抗和慢性亚急性炎症为特征的代谢环境。巨噬细胞作为胰岛素抵抗和慢性炎症发生与进展过程中重

要的免疫细胞,可分泌C-X-C基序趋化因子配体5(chemokine C-X-C motif ligand 5, CXCL5),进一步参与免疫应答反应<sup>[2-4]</sup>。

恶性肿瘤(malignant tumor, MT)是全球人类死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>,其中肉瘤分别占儿童和成人癌症的15%和1%<sup>[6-8]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)暴露于癌症相关因子后被重编程为极化去表型,同时被间充质干细胞诱导向肿瘤迁移,维持肿瘤免疫抑制肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),同时产生CXCL5进一步促进肿瘤的发生与发展<sup>[9-13]</sup>。

近年来T2DM、TME与MT相互关系的研究引起了人们的强烈关注,且CXCL5和TAMS在T2DM与MT的相关研究中取得了一定的进展,是具有潜在价值的治

**基金项目:**宁夏回族自治区科技厅重点研发项目(2021BFH03002)

**通信作者:**侯绍章, E-mail: houshzh@nsmu.edu.cn

**引用本文:**贺阿敏,侯绍章. CXCL5在2型糖尿病与恶性肿瘤相关性研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(2): 111-116. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.004

疗靶点。本文旨在通过整理 CXCL5 以往的研究,对 CXCL5 在 T2DM 与 MT 的相关性研究进展做一评述,以期临床在 T2DM 与 MT 的治疗和改善结局方面开启新思路与新方法。

## 1 CXCL5 的分子结构与功能

趋化因子属于促炎细胞因子的一员,可以招募并激活趋化细胞,并与硫酸糖胺聚糖结合,CXC 趋化因子的特征是在 N 端存在谷氨酸-亮氨酸-精氨酸基序 (glutamic acid-leucine-arginine motif, ELR+) [14-15]。CXCL5, 也被称为嗜中性粒细胞激活肽 78 或重组 C-X-C 基序化学因子 5, 人类 CXCL5 基因位于 4 号染色体 q13-q21 部位, 包括 3 个内含子和 4 个外显子, 研究显示 CXCL5 与 IL-8 基因在染色体定位和结构上有着一定的相似性, 共同组成趋化因子家族 [16]。CXCL5 可在免疫应答反应中募集巨嗜细胞 [17]、嗜中性粒细胞 [16] 等免疫细胞到特定部位并由其分泌, 也可由间皮细胞 [18]、成纤维细胞 [19] 等非免疫细胞分泌, 亦可在特定情况下由肿瘤细胞分泌。

CXCL5 属于 CXC 趋化因子家族, 包括三个高度保守的氨基酸基序 (ELR+), 研究证明 CXC 型趋化因子家族的 ELR 基序在血管生成中起重要作用 [15]。有研究表明 CXCL5 在肿瘤发生、发展中可诱导血管生成和促进肿瘤生长 [20], 也有研究证明 CXCL5 在肿瘤进展中发挥重要作用并可作为恶性肿瘤预后的生物指标和药物治疗靶点 [21]。

## 2 CXCL5 在 T2DM 中的作用

肥胖与胰岛素抵抗的发展有关, 整个肥胖过程中伴随的慢性低度的全身性和局部炎症会促进胰岛素抵抗的发展 [22]。脂肪组织通常被认为是胰岛素抵抗中慢性低水平炎症发展的主要部位, 脂肪代谢障碍时脂肪组织炎细胞尤其是巨噬细胞高度浸润, 促进脂肪炎症的发生和发展, 从而引起胰岛素抵抗和 T2DM [23]。正常脂肪组织中参与维持脂肪组织稳态的巨噬细胞主要以 M2 型巨噬细胞为主, 然而在肥胖的脂肪组织中 M1 型巨噬细胞浸润数量大量增加, 其分泌的促炎性细胞因子或趋化因子可诱导脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的发生 [24]。

CXCL5 是一种 WAT 分泌的促炎细胞因子或趋化因子, 主要表达于 WAT 的巨噬细胞部分, CXCL5 可加重肥胖受试者 WAT 特有的典型局部炎症反应, 且肥胖患者 WAT 的巨噬细胞和脂肪细胞分泌的 TNF- $\alpha$  在小鼠和人体内控制 CXCL5 的表达。C-X-C 基序趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2), 也被称为 IL-8 受体, 是参与 G 蛋白偶联受体信号通路的蛋白编码基因。在炎症性疾病和癌症的发生发展过

程中, CXCR2 在许多免疫细胞和炎症细胞表面特异过表达, 以加重炎症、促进癌症的发生与进展 [25]。CXCL5 属于 CXC 亚型, 与 CXCR2 特异性结合, 通过招募中性粒细胞促进血管生成从而重塑结缔组织 [26]。有研究证明, CXCL5 浓度与肥胖呈正相关, 提示该趋化因子可能是胰岛素抵抗的重要中间因子, CXCL5 与趋化因子受体 CXCR2 特异性结合, 通过激活 Jak/STAT/SOCS 通路来阻断肌肉中的胰岛素信号, 增加胰岛素受体抑制剂 SOCS2 的表达, 且发现抗 CXCL5 中和抗体和 CXCR2 拮抗剂具有胰岛素增敏作用。有趣的是, 与非肥胖患者比较, 胰岛素抵抗患者血清 CXCL5 明显升高 [27]; 与非胰岛素抵抗型肥胖受试者相比, 胰岛素抵抗型肥胖受试者的血清 CXCL5 浓度更高, 且 CXCL5 的血清水平在肥胖个体中高于正常体重个体, 这些结果也表明 CXCL5 参与了肥胖期间胰岛素抵抗的发展 [4]。另有研究表明, CXCL5 与 CXCR2 结合的同时减少了肌肉中胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 说明 CXCL5 在诱导胰岛素抵抗中起重要作用。简言之, CXCL5 在普通人群中肥胖、炎症和胰岛素抵抗之间起到重要的连接作用 [28]。

## 3 CXCL5 在 MT 中的作用

### 3.1 TAMs 与 TME 的作用

TME 作为肿瘤异质性的重要来源之一, 在 MT 的演变中发挥关键作用 [29-30]。巨噬细胞属于 TME 的主要免疫细胞 [15]。作为一种异质性的巨噬细胞群体, TAMs 是最丰富的免疫细胞, 在 TME 中诱导免疫耐受中发挥中心作用 [9]。TAMs 能抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 促进肿瘤微血管生成, 进一步促进肿瘤的发生、发展与转移 [31], TAMs 浸润也是实体肿瘤的一个标志, 且 TAMs 高度浸润与较低的患者生存和治疗耐药性相关 [32]。TAMs 是乳腺癌 TME 的主要组成部分, TAMs 促进乳腺癌的转移且 TAMs 浓度越高乳腺癌预后越差 [33]。有研究表明, 在口腔鳞癌中大量的 TAMs 与微血管密度增加之间存在相关性, 表明 TAMs 促进肿瘤微血管生成, 从而进一步促进肿瘤的发生与发展 [34]。另有研究证明, MT 中 TAMs 的数量高于周围正常组织, 血液系统恶性实体肿瘤样本的免疫组化研究表明, 较高密度的 TAMs 或 M2 型 TAMs 与某些肿瘤中肿瘤细胞增殖、调节性 T 细胞数量有相关性, 且 TAMs 总数越多, 临床预后越差 [35-36]。临床相关数据和小鼠癌症模型的大量临床前研究表明, TAMs 发挥促进 MT 的作用 [37]。在软组织肉瘤 TME 中, TAMs 与较差的预后相关 [38], TAMs 可以通过程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 直接阻断 CD8 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答, 促进肿瘤免疫逃逸和转移 [39-40]。综上所述, TAMs 通过加速血管生成、激活肿瘤细胞促进肿瘤发生、发展、增殖、肿瘤免疫逃逸和转移。大多数 MT 中, TAMs 的高度浸润与

较差的临床预后正相关<sup>[41-42]</sup>。

### 3.2 CXCL5在TME和MT中的作用

文献表明CXCL5以多种方式被诱导,参与不同的信号通路,如Akt、ERK、JNK和STAT3通路,与CXCL5/CXCR2轴介导的肿瘤的发生发展有关<sup>[43]</sup>,CXCL5-CXCR2轴通过PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ /Snail-Twist通路、ERK/Elk-1/Snail通路以及JNK和P38通路参与癌细胞的上皮-间充质转化、侵袭和转移过程<sup>[16]</sup>。与正常对照组对比,鼻咽癌组血清及肿瘤实质细胞中CXCL5表达均明显升高,且CXCL5通过调节ERK/MAPK信号通路进一步促进鼻咽癌进展<sup>[44]</sup>。研究证明,与正常组小鼠比较,胃癌组CXCL5表达高的小鼠肿瘤体积明显增大、生存期明显缩短,且肿瘤组织中CXCL5、p-NF- $\kappa$ B与p- $\beta$ -catenin升高的同时CD4+T和CD8+T数量明显减少,表明CXCL5通过调节NF- $\kappa$ B信号通路与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路可能抑制肿瘤免疫反应进而促进胃癌进一步发展<sup>[45]</sup>。另有研究发现,在非小细胞肺癌中,作为趋化因子和炎症中介,CXCL5与其特定受体CXCR2结合并趋化中性粒细胞进入TME,促进血管生成并进一步促进肿瘤进展,同时介导治疗耐药性与调节免疫抑制<sup>[46]</sup>。作为TME中促血管形成的主力因子,纤溶酶原激活抑制剂-1(plasminogen activation inhibitor -1, PAI-1)在几乎所有的皮肤血管肉瘤病例中都有表达,PAI-1通过增加VEGF-C和CXCL5的mRNA表达,进一步促进血管生成,从而导致皮肤血管肉瘤的肿瘤进展<sup>[47]</sup>。胎盘相关蛋白8作为骨肉瘤转移和预后的临床生物标志物,诱导CXCL5上调并通过CXCL5-MAPK通路进一步促进骨肉瘤的进展和转移<sup>[48]</sup>。综上所述,CXCL5-CXCR2轴通过趋化中性粒细胞、巨噬细胞等浸润TME、促进肿瘤微血管生成,并通过不同的信号通路进一步参与MT的发生、发展、增殖、转移与预后,同时可增强肿瘤耐药性,引起免疫抑制。

### 3.3 CXCL5与TAMs和MT的关联

研究表明在不同MT中,如胃癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌等,TAMs的浸润与CXCL5均有相关性,且TAMs及其分泌的CXCL5在MT中被认为通过加速血管生成进而激活肿瘤细胞、促进肿瘤转移及免疫抑制,与肿瘤的发生、发展与预后相关<sup>[41]</sup>。临床上,胃癌实体肿瘤标本中CD163阳性巨噬细胞和CD206阳性巨噬细胞的高度浸润与CXCL5的高表达有关,CXCL5表达越高,患者的总生存期越低。TAMs分泌的CXCL5在细胞相互作用中发挥关键作用,CXCL5可通过激活PI3K/AKT/mTOR通路,招募单核细胞形成更多M2型巨噬细胞,进一步促进胃癌化疗耐药的发生<sup>[49]</sup>。大多数皮肤癌中可检测到TAMs,TAMs的主要群体为CD163+M2巨噬细胞,CD163+M2巨噬细胞释放可溶性CD163和多种促炎趋化因子如CXCL5,不仅是sCD163,TAMs相

关的趋化因子CXCL5也可以为抗PD1抗体治疗后免疫相关不良反应的疗效或发展提供预后标志物<sup>[50-51]</sup>。研究表明肝细胞癌中CXCL5的表达与巨噬细胞比例有显著的正相关,且CXCL5的表达与肝细胞癌患者的生存、TNM分级均存在相关性,CXCL5高表达与患者的低生存也有显著相关性,提示CXCL5可能是肝细胞癌预后的有效标志,并与TAMs免疫浸润相关<sup>[52]</sup>。肿瘤免疫浸润分析提示胰腺癌患者ceRNA风险评分与巨噬细胞浸润水平和CXCL5在肿瘤中的表达水平均呈正相关,即CXCL5在胰腺癌中的高表达伴随着TME中TAMs的高度浸润,同时胰腺癌患者ceRNA风险评分也越高<sup>[53]</sup>。

研究表明,大部分软组织肉瘤组织样本中均检测到M2型TAMs,且针对不同类型软组织肉瘤的研究也发现,TAMs表达越高,局部复发预后越差<sup>[54]</sup>。另有研究表明,高表达CD163的M2型巨噬细胞和高表达CD68的M1型巨噬细胞都与非妇科平滑肌肉瘤的不良预后正相关,且M2表型与平滑肌肉瘤低生存率呈正相关<sup>[55]</sup>。同样,在黏液样脂肪肉瘤中,TAMs的高度免疫浸润也与较差的生存期呈正相关<sup>[56]</sup>。简言之,在部分MT中,作为TME中最重要的免疫细胞,TAMs的高表达与患者的低生存期和高复发率呈正相关,且TAMs的高度浸润和CXCL5的高表达呈正相关,同时进一步促进MT的发生与发展,增强治疗耐药性及免疫抑制,故CXCL5可作为MT患者有效的预后生物指标。

## 4 T2DM、CXCL5与MT的相关性

### 4.1 T2DM与MT的相关性

流行病学研究表明,肥胖和T2DM可增加多种癌症发病风险,包括结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、胆囊癌及白血病等<sup>[57-59]</sup>。肥胖或营养过剩可激活多种代谢信号通路,包括IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B和JNK通路,诱导肥胖相关炎症的启动和伴随的慢性炎症反应。高胰岛素血症中高水平的胰岛素激活胰岛素/IGF信号通路,随后激活PI3K/AKT/mTOR、MAPK和JAK-STAT信号通路,促进癌细胞生长、增殖、侵袭和耐药性<sup>[60]</sup>。高糖情况下,癌细胞通过增加葡萄糖摄取和糖酵解活性,在氧存在下进行葡萄糖代谢的重新编程(称为Warburg效应)<sup>[61]</sup>,从而影响TME,以满足癌细胞快速发展的需要。有研究发现,胰岛素抵抗、高血糖和高胰岛素血症是T2DM导致结直肠癌发生与进展的主要原因,除此之外,外源性胰岛素与T2DM伴随的全身慢性炎症反应可能也促进了结直肠癌的进一步发展<sup>[62-63]</sup>。亦有研究发现,与T2DM组乳腺癌患者比较,非T2DM组乳腺癌患者的2年生存率更低、预后更差<sup>[64]</sup>;与非T2DM组胃癌患者相比,T2DM组胃癌患者血清肿瘤标志物水平显著升高,且总生存期明显降低<sup>[65]</sup>;与非T2DM患者相比,T2DM软组织肉瘤患者的

死亡率显著升高,总生存期显著降低<sup>[66]</sup>。Nε-(1-羧甲基)-l-赖氨酸(Nε-(1-carboxymethyl)-l-lysine, CML)是DM患者组织蛋白中检测到的一种特异表型的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE),CML可促进小鼠的侵袭、迁移能力和上皮-间质转化过程,且CML激活了RAGE/NF-κB信号通路,抑制软骨肉瘤细胞中AKT的激活,证实糖尿病高血糖会促进软骨肉瘤的转移,而且增强软骨肉瘤细胞的上皮-间质转化过程<sup>[67]</sup>。综上所述,T2DM伴随的高血糖、胰岛素抵抗及慢性炎症被认为是T2DM中促进MT发生、发展的主要影响因素。

#### 4.2 T2DM、CXCL5与MT的相关性

肥胖诱导的炎症反应在脂肪组织中尤其明显,其中以增加细胞因子/趋化因子表达和免疫细胞浸润为特征<sup>[68]</sup>。T2DM与慢性炎症之间相辅相成,相互促进。T2DM患者白色脂肪中的巨噬细胞免疫浸润增加的同时可分泌趋化因子CXCL5,同时CXCL5又反过来趋化巨噬细胞、中性粒细胞聚集以维持T2DM引起的慢性亚急性炎症反应<sup>[4]</sup>。而TAMs作为异质性的巨噬细胞群体,对TME构成及稳态起到了不可替代的作用,TAMs在肿瘤特异性基质因子的刺激下可产生CXCL5和血管生成因子<sup>[12]</sup>。长期以来,巨噬细胞被认为是血管出芽的旁分泌调节因子,它在血管生成级联反应的每一步都起着至关重要的作用<sup>[69]</sup>。肿瘤微血管生成是肿瘤发展的关键步骤,且有研究表明,胰腺癌<sup>[70]</sup>、乳腺癌<sup>[71]</sup>、胃癌<sup>[72]</sup>中大量的TAMs与微血管密度增加之间存在相关性,癌组织中TAMs浸润程度越高、微血管密度越大。CXCL5是一种促血管生成的CXC型趋化因子,在肿瘤发生中具有重要作用,已被确定为多种肿瘤类型的增殖介质,它也可增加细胞运动性和侵袭性<sup>[16,73]</sup>。综上所述,T2DM患者WAT中TAMs分泌的CXCL5激活Jak/STAT通路来阻断肌肉中的胰岛素信号,增加胰岛素受体抑制剂SOCS2的表达,减少了肌肉中胰岛素刺激的葡萄糖摄取,同时增强了慢性炎症反应,从而进一步促进T2DM的发生;CXCL5通过CXCL5-CXCR2轴促进肿瘤微血管生成进一步调节TME,趋化中性粒细胞浸润介导治疗耐药性,也可与各种靶基因结合进而影响MT的发生、发展、增殖、转移与预后(图1)。

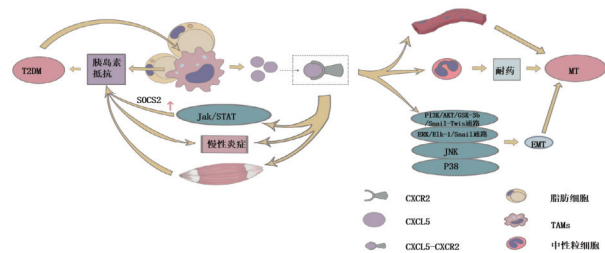


图1 CXCL5在T2DM与MT相关性中的调控作用

Figure 1 The regulatory role of CXCL5 in the correlation between T2DM and MT

## 5 靶向CXCL5的临床应用前景

近几年,CXCL5在MT筛查、个体化抗MT治疗方面的潜力受到了研究人员的广泛关注。用抗CXCL5阻断抗体治疗肥胖、胰岛素抵抗的小鼠,可以适度且持续地改善这些小鼠的胰岛素敏感性,且中和CXCR2小鼠显示出改善的胰岛素敏感性,并抵抗饮食诱导的胰岛素抵抗和T2DM<sup>[4]</sup>。调查发现,二甲双胍在治疗T2DM的同时可以改善肿瘤的耐药性,且口服二甲双胍治疗的患者患恶性肿瘤机率降低<sup>[74]</sup>。

研究发现,血清中CXCL5的表达水平与恶性肿瘤治疗后转移风险有紧密关系,故有望将CXCL5作为临床恶性肿瘤治疗后评估疾病转移风险的指标<sup>[75]</sup>。拮抗CXCL5可以作为抗肿瘤血管生成的一种新路径,故有效阻断CXCL5可减少肿瘤的血液供应,可能减缓肿瘤进展<sup>[43]</sup>。T2DM、CXCL5、TME与MT细胞的相互作用为抗击恶性肿瘤免疫治疗带来了一场崭新的革命。中和CXCL5抗体是抑制肿瘤细胞生长和提高治疗敏感性的有效方法,阻断CXCL5与恶性肿瘤细胞外环境的关系促进了肿瘤免疫治疗方法的改进。根据CXCL5在恶性肿瘤患者中的不同表达,及患者是否合并糖尿病,进行个体化治疗,可有效减缓疾病发展与改善肿瘤预后。综上,我们认为CXCL5拮抗剂联合糖尿病治疗药物可以作为一种评估肿瘤发生、阻碍肿瘤进展和预测肿瘤预后的新治疗模式。积极治疗糖尿病同时联合CXCL5拮抗剂有望为恶性肿瘤治疗与预后开辟一条崭新的道路。

## 6 小结与启示

T2DM与肥胖、慢性炎症、TME之间相辅相成,相互促进,以往的研究大都认为肥胖、T2DM和MT之间有关系,T2DM患者伴随肥胖的同时患MT的机率升高,但具体机制尚不完全明确。T2DM患者中CXCL5升高,CXCL5进一步促进血管生成和改变TME以及通过调节靶基因进而对MT的发生、发展、增殖、转移与免疫治疗和预后进行调节,但目前CXCL5在MT中的研究较多局限在动物和细胞实验、Meta分析及生物信息分析中,而且T2DM通过CXCL5对MT患者临床指标及其预后的影响仍不完全明确,还需进一步探索。

## 7 参考文献

- [1] 余娇娇,花芳,胡卓伟. 糖尿病促进肿瘤发生发展的研究进展[J]. 药学学报,2016,51(7): 1017-1024.
- [2] 张宪,刘晓颖. 巨噬细胞与糖尿病的研究进展[J]. 实用老年医学,2021,35(12): 1228-1231.
- [3] CHEN C, CHANG TT, CHEN JW. Mechanistic role of CXCL5 in cardiovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease[J]. Life Sci,2023,330: 122018.
- [4] CHAVEY C, LAZENNEC G, LAGARRIGUE S, et al. CXC li-

- gand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(4): 339-349.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [7] MILLER KD, FIDLER-BENAOUDIA M, KEEGAN TH, *et al*. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(6): 443-459.
- [8] CROMBÉ A, ROULLEAU-DUGAGE M, ITALIANO A. The diagnosis, classification, and treatment of sarcoma in this era of artificial intelligence and immunotherapy[J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(12): 1288-1313.
- [9] FUJIMURA T, KAMBAYASHI Y, FUJISAWA Y, *et al*. Tumor-associated macrophages: therapeutic targets for skin cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 3.
- [10] FUJIMURA T, KAMBAYASHI Y, FURUDATE S, *et al*. Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand promotes the production of CCL17 from RANK+ M2 macrophages[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(11): 2884-2887.
- [11] FURUDATE S, FUJIMURA T, KAKIZAKI A, *et al*. The possible interaction between periostin expressed by cancer stroma and tumor-associated macrophages in developing mycosis fungoides[J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(2): 107-112.
- [12] FUJIMURA T, AIBA S. Significance of immunosuppressive cells as a target for immunotherapies in melanoma and non-melanoma skin cancers[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1087.
- [13] AVNET S, DI POMPO G, CHANO T, *et al*. Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF- $\kappa$ B activation[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1331-1345.
- [14] GRIFFITH JW, SOKOL CL, LUSTER AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659-702.
- [15] DENG J, JIANG RQ, MENG EQ, *et al*. CXCL5: a coachman to drive cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 944494.
- [16] 韩斐, 王纾宜. CXCL5与肿瘤的相关性研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 1005-1008.
- [17] ROUSSELLE A, QADRI F, LEUKEL L, *et al*. CXCL5 limits macrophage foam cell formation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1343-1347.
- [18] PENG Y, KAJIYAMA H, YUAN H, *et al*. PAI-1 secreted from metastatic ovarian cancer cells triggers the tumor-promoting role of the mesothelium in a feedback loop to accelerate peritoneal dissemination[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 181-192.
- [19] XU WW, LI B, GUAN XY, *et al*. Cancer cell-secreted IGF2 instigates fibroblasts and bone marrow-derived vascular progenitor cells to promote cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14399.
- [20] ZHANG D, ZHOU J, TANG D, *et al*. Neutrophil infiltration mediated by CXCL5 accumulation in the laryngeal squamous cell carcinoma microenvironment: a mechanism by which tumour cells escape immune surveillance[J]. *Clin Immunol*, 2017, 175: 34-40.
- [21] ZHOU Y, SHURIN GV, ZHONG H, *et al*. Schwann cells augment cell spreading and metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5927-5939.
- [22] DIVELLA R, GADALETA CALDAROLA G, MAZZOCCA A. Chronic inflammation in obesity and cancer Cachexia[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8): 2191.
- [23] 徐春阳, 李文兰, 杨秀颖, 等. 脂肪代谢障碍与抗炎治疗策略[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 168-172.
- [24] 朱翠松, 杨瑜, 刘明斌, 等. 脂肪组织巨噬细胞在肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗中的作用[J]. *复旦大学学报(医学版)*, 2019, 46(5): 681-686.
- [25] CITRO A, CANTARELLI E, PIEMONTE L. The CXCR1/2 pathway: involvement in diabetes pathophysiology and potential target for T1D interventions[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(10): 68.
- [26] XIE YS, KUANG WB, WANG DW, *et al*. Expanding role of CXCR2 and therapeutic potential of CXCR2 antagonists in inflammatory diseases and cancers[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 250: 115175.
- [27] 郑全理. 肥胖及2型糖尿病患者血清CXCL5水平变化和临床意义[J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(19): 2641-2642.
- [28] TEJERA-SEGURA B, LÓPEZ-MEJÍAS R, DE VERA-GONZÁLEZ A, *et al*. Implication of CXCL5 (epithelial neutrophil-activating peptide 78) in the development of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3): 373-379.
- [29] MROUE R, BISSELL MJ. Three-dimensional cultures of mouse mammary epithelial cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 945: 221-250.
- [30] LI D, LIANG JM, ZHANG WZ, *et al*. A distinct glucose metabolism signature of lung adenocarcinoma with prognostic value[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 860677.
- [31] PAN YY, YU YD, WANG XJ, *et al*. Tumor-associated macrophages in tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [32] NALIO RAMOS R, MISSOLO-KOUSSOU Y, GERBERFERDER Y, *et al*. Tissue-resident FOLR2(+) macrophages associate with CD8<sup>+</sup> T cell infiltration in human breast cancer[J]. *Cell*, 2022, 185(7): 1189-1207.e25.
- [33] MUNIR MT, KAY MK, KANG MH, *et al*. Tumor-associated macrophages as multifaceted regulators of breast tumor growth[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6526.
- [34] BINGLE L, BROWN NJ, LEWIS CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies[J]. *J Pathol*, 2002, 196(3): 254-265.
- [35] HEUSINKVELD M, VAN DER BURG SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 216.
- [36] XIE YT, YANG H, YANG C, *et al*. Role and mechanisms of tumor-associated macrophages in hematological malignancies[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 933666.
- [37] CASSETTA L, POLLARD JW. A timeline of tumour-associated macrophage biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 238-257.
- [38] SOUSA LM, ALMEIDA JS, FORTES-ANDRADE T, *et al*. Tumor and peripheral immune status in soft tissue sarcoma: implications for immunotherapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(15): 3885.
- [39] LEE CJ, JEONG H, BAE Y, *et al*. Targeting of M2-like tumor-associated macrophages with a melittin-based pro-apoptotic peptide[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 147.
- [40] DANCOSOK AR, GAO DX, LEE AF, *et al*. Tumor-associated macrophages and macrophage-related immune checkpoint expression in sarcomas[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1747340.
- [41] KOMOHARA Y, FUJIWARA Y, OHNISHI K, *et al*. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic targets for anti-cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99: 180-185.
- [42] YANG M, MCKAY D, POLLARD JW, *et al*. Diverse functions of macrophages in different tumor microenvironments[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5492-5503.
- [43] ZHANG W, WANG HS, SUN MY, *et al*. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target[J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(2-3): 69-80.
- [44] 阮鹏, 谭爱丽. 趋化因子CXCL5通过调控ERK/MAPK信号通路抑制肿瘤免疫促进鼻咽癌恶化的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(21): 2613-2618.

- [45] 刘立, 盖金娜, 尹作文, 等. 趋化因子 CXCL5 调控 NF- $\kappa$ B 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制肿瘤免疫促进胃癌的机制研究[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(5): 340-345.
- [46] KOWALCZUK O, BURZYKOWSKI T, NIKLINSKA WE, *et al.* CXCL5 as a potential novel prognostic factor in early stage non-small cell lung cancer: results of a study of expression levels of 23 genes[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4619-4628.
- [47] OHUCHI K, AMAGAI R, IKAWA T, *et al.* Plasminogen activating inhibitor-1 promotes angiogenesis in cutaneous angiosarcomas[J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(1): 50-59.
- [48] ZHANG YQ, HU QH, LI GX, *et al.* ONZIN upregulation by mutant p53 contributes to osteosarcoma metastasis through the CXCL5-MAPK signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 1099-1111.
- [49] SU PF, JIANG L, ZHANG YJ, *et al.* Crosstalk between tumor-associated macrophages and tumor cells promotes chemoresistance via CXCL5/PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 290.
- [50] FUJIMURA T, TANITA K, SATO Y, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced vitiligo in advanced melanoma could be related to increased levels of CCL19[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5): 1297-1300.
- [51] FUJIMURA T, SATO Y, TANITA K, *et al.* Association of baseline serum levels of CXCL5 with the efficacy of nivolumab in advanced melanoma[J]. *Front Med*, 2019, 6: 86.
- [52] NIE Y, JIANG MC, LIU C, *et al.* CXCL5 has potential to be a marker for hepatocellular carcinoma prognosis and was correlating with immune infiltrates[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 637023.
- [53] TAN P, LI M, LIU ZR, *et al.* Glycolysis-related LINC02432/hsa-miR-98-5p/HK2 axis inhibits ferroptosis and predicts immune infiltration, tumor mutation burden, and drug sensitivity in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937413.
- [54] TSGOZIS P, AUGSTEN M, ZHANG YF, *et al.* An immunosuppressive macrophage profile attenuates the prognostic impact of CD20-positive B cells in human soft tissue sarcoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(6): 927-936.
- [55] KOSTINE M, BRIAIRE-DE BRUIJN IH, CLEVEN AHG, *et al.* Increased infiltration of M2-macrophages, T-cells and PD-L1 expression in high grade leiomyosarcomas supports immunotherapeutic strategies[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(2): e1386828.
- [56] NABESHIMA A, MATSUMOTO Y, FUKUSHI J, *et al.* Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3): 547-555.
- [57] BERGER NA. Obesity and cancer pathogenesis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1311: 57-76.
- [58] KIM DS, SCHERER PE. Obesity, diabetes, and increased cancer progression[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(6): 799-812.
- [59] LEGA IC, LIPSCOMBE LL. Review: diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(1): bnz014.
- [60] SÁNCHEZ-JIMÉNEZ F, PÉREZ-PÉREZ A, DE LA CRUZ-MERINO L, *et al.* Obesity and breast cancer: role of leptin[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 596.
- [61] LIBERTI MV, LOCASALE JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218.
- [62] ZHU B, QU S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 800995.
- [63] CHENG HC, CHANG TK, SU WC, *et al.* Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(7): 101089.
- [64] 王岩, 石克, 梁静. 合并2型糖尿病的乳腺癌患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. 癌症进展, 2023, 21(11): 1212-1215, 1268.
- [65] 郭亚梅, 尚有全, 刘诤, 等. 胃癌合并2型糖尿病患者肿瘤标志物水平变化及与临床病理参数的关系[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(7): 814-818.
- [66] STELZL A, AZIZ F, RIEDL JM, *et al.* Diabetes mellitus is independently associated with adverse clinical outcome in soft tissue sarcoma patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12438.
- [67] CHANG TY, LAN KC, WU CH, *et al.* N $\epsilon$ -(1-Carboxymethyl)-L-lysine, an advanced glycation end product, exerts malignancy on chondrosarcoma via the activation of cancer stemness[J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(8): 2231-2244.
- [68] LEE BC, LEE J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 446-462.
- [69] DU CHEYNE C, TAY H, DE SPIEGELAERE W. The complex TIE between macrophages and angiogenesis[J]. *Anat Histol Embryol*, 2020, 49(5): 585-596.
- [70] YANG YH, GUO ZY, CHEN WW, *et al.* M2 macrophage-derived exosomes promote angiogenesis and growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting E2F2[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1226-1238.
- [71] KASHYAP D, BAL A, IRINIKE S, *et al.* Heterogeneity of the tumor microenvironment across molecular subtypes of breast cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2023, 31(8): 533-543.
- [72] GAMBARDELLA V, CASTILLO J, TARAZONA N, *et al.* The role of tumor-associated macrophages in gastric cancer development and their potential as a therapeutic target[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102015.
- [73] ZHOU SL, DAI Z, ZHOU ZJ, *et al.* Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2242-2254.
- [74] 陈小艺, 刘蕊, 徐苏娜, 等. 二甲双胍临床治疗新用途研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(14): 125-128.
- [75] 王宏臻, 符定军, 萧如凯, 等. 血清 ALB、AGR2、CXCL5 水平与膀胱恶性肿瘤治疗后转移的关系研究[J]. 吉林医学, 2020, 41(9): 2187-2189.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-12-05;修回日期:2023-12-30)