

白细胞介素-8在前列腺癌发生发展中的作用



王 晟^{1, 2, 3}, 熊性宇^{1, 2, 3}, 杨 璐^{1, 2, 3}

1. 四川大学华西医院泌尿外科 (成都 610041)
2. 四川大学华西医院泌尿外科研究所 (成都 610041)
3. 四川大学华西临床医学院 (成都 610041)

【摘要】前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 作为男性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着中老年男性健康。目前 PCa 在预测、诊断、治疗和预后等方面面临着诸多挑战, 虽然现阶段应用于临床的 PCa 生物标志物具有一定意义, 但尚不能充分满足临床需求。细胞因子白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 已被证实在 PCa 的发生发展中起着重要作用, 本文总结了 IL-8 在前列腺组织中的表达、IL-8 相关信号传递通路以及其促进 PCa 发生和进展的机制, 以期能够为 PCa 的诊断、治疗和预后评估提供参考。

【关键词】前列腺癌; 白细胞介素-8; 靶向治疗

The role of interleukin-8 in the development and progression of prostate cancer

Sheng WANG^{1,2,3}, Xing-Yu XIONG^{1,2,3}, Lu YANG^{1,2,3}

1. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
2. Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
3. West China Medical School, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Lu YANG, E-mail: wycleflue@163.com

【Abstract】 Prostate cancer (PCa), as one of the most common malignant tumors in men poses a serious threat to the health of middle-aged and elderly males. At present, PCa presents many challenges in prediction, diagnosis, treatment and prognosis. Although various PCa biomarkers currently in used clinically have certain clinical significance, they do not fully meet the clinical needs. Cytokine interleukin-8 (IL-8) may play an important role in the occurrence and development of PCa. This article summarizes the expression of IL-8 in prostate tissue, the signal transduction pathway related to IL-8 and the mechanism by which it promotes the occurrence and progression of PCa, in order to provide a reference for the diagnosis, treatment and prognosis of PCa.

【Keywords】 Prostate cancer; Interleukin-8; Targeted therapy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202107029

基金项目: 国家自然科学基金 (81974099); 四川省国际科技创新合作 / 港澳台科技创新合作项目 (2021YFH0172)

通信作者: 杨璐, 博士, 副教授, 博士研究生导师, E-mail: wycleflue@163.com

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性最常见的恶性肿瘤之一。近年我国 PCa 的发病率呈逐年快速上升的趋势, 严重威胁着中老年男性健康。当前 PCa 生物标志物的研究尚不完善, 多项研究发现细胞因子白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 可能与 PCa 的发生发展有关^[1-2]。IL-8 是一种促炎症的 CXC 族趋化因子, 与促进中性粒细胞趋化和脱颗粒有关。在肿瘤中, IL-8 由炎症细胞和肿瘤细胞分泌, 它在不同类型、不同阶段的 PCa 组织中呈现差异性表达。既往研究表明, IL-8 在 PCa 的早期诊断、靶向治疗以及预后预测中具有广泛的应用价值。

1 IL-8 在不同前列腺组织中的差异表达

目前, 血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的检测尚不能满足 PCa 早期诊断和远期预后预测等方面的临床需求, 而血清 IL-8 水平在这方面的潜在价值逐渐受到广泛关注。国内外相关研究均证实 IL-8 的水平在 PCa 组织与正常组织、良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 组织间存在差异, 且去势抵抗的肿瘤组织产生的 IL-8 水平显著高于去势敏感的肿瘤组织^[3]。

现有研究表明, PCa Gleason 评分和临床分期越高, PCa 组织中 IL-8 基因及蛋白的表达水平就越高^[3]。Murphy 等研究了 IL-8 及其受体 CXCR1、CXCR2 在 PCa 组织中的表达, 该研究对 40 例 PCa 患者的前列腺活检组织 (包括正常组织和肿瘤组织) 和 10 例去势抵抗性 PCa 患者经尿道前列腺电切术的标本进行了免疫组织化学检测, 结果表明 IL-8 在正常前列腺上皮的顶膜呈弱到中度的表达。但 IL-8、CXCR1 和 CXCR2 在 Gleason 评分 3 分和 4 分的癌细胞中呈非尖端表达, 而在 Gleason 评分 5 分和去势抵抗性 PCa 中呈环状表达^[4]。该结果与以往在 PCa 患者血清中检测到的 IL-8 的表达升高相一致。同时, IL-8、CXCR1 和 CXCR2 在癌细胞胞浆中的表达也逐渐增多, 表明 IL-8、CXCR1 和 CXCR2 的表达与肿瘤细胞的分化程度呈正相关, 这也与 Liu 等的观点一致^[5]。

2 IL-8 促进前列腺癌发生和发展的机制

在许多异种移植和原位移植的体内模型中, IL-8 的表达都被证实与肿瘤的血管生成、成瘤和

转移相关^[4,6-7]。IL-8 对内皮细胞具有促进有丝分裂和趋化的作用, 此趋化因子激活了细胞表面 G 蛋白偶联受体 (CXCR1 和 CXCR2) 下游的多条细胞内信号通路。IL-8 和 (或) 其受体在癌细胞、内皮细胞、浸润的中性粒细胞和肿瘤相关巨噬细胞中的表达增强, 提示 IL-8 可能是肿瘤微环境中的一种重要调节因子。IL-8 信号诱导激活了多条上游信号通路, 这些信号通路可在转录、翻译以及翻译后等环节发挥相应的调节作用, 从而影响细胞的功能^[8]。

由于效应物和下游靶点的多样性, IL-8 信号通路可以促进血管内皮细胞的血管生成反应, 促进内皮细胞和癌细胞的增殖和存活, 促进癌细胞、内皮细胞和肿瘤部位浸润的中性粒细胞的迁移。最近有研究报道, IL-8 信号被认为与调节雄激素受体的转录活性有关^[6], 为 PCa 细胞向去势抵抗性增殖的转变奠定了基础。IL-8 在 PCa 中发生和发展的机制见图 1。

2.1 IL-8 诱导前列腺癌血管生成

在 PCa 中, 血管生成与疾病分期和肿瘤转移有关。血管生成需要通过一系列相互关联的步骤, 包括内皮细胞增殖、内皮细胞在细胞外基质刺激下的运动以及毛细血管分化, 多种促生长因子如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、淋巴毒素- α (lymphotoxin- α , LT α)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、IL-8 等蛋白质和多肽均可诱导血管生成^[5]。

Aalinker 等在低转移潜能的 LNCaP 细胞中转染和过表达基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), 并检测其侵袭活性, 结果显示在 LNCaP 细胞中表达人 MMP-9 可使 MMP-9 活性增加 3~5 倍, 肿瘤细胞侵袭力也相应增加, 反义消融 MMP-9 在 DU-145 和人前列腺癌细胞 (human prostate cancer cells, PC-3 细胞) 中的表达可同时抑制促血管生成因子、VEGF 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的基因表达, 使用具有 MMP-9 蛋白酶活性的选择性化学抑制剂处理 DU-145 和 PC-3 细胞也可抑制它们的侵袭性^[9]。该结果显示 PCa 细胞的转移潜能与促血管生成因子的表达有关, 与 Ma 等的研究结论一致^[10]。

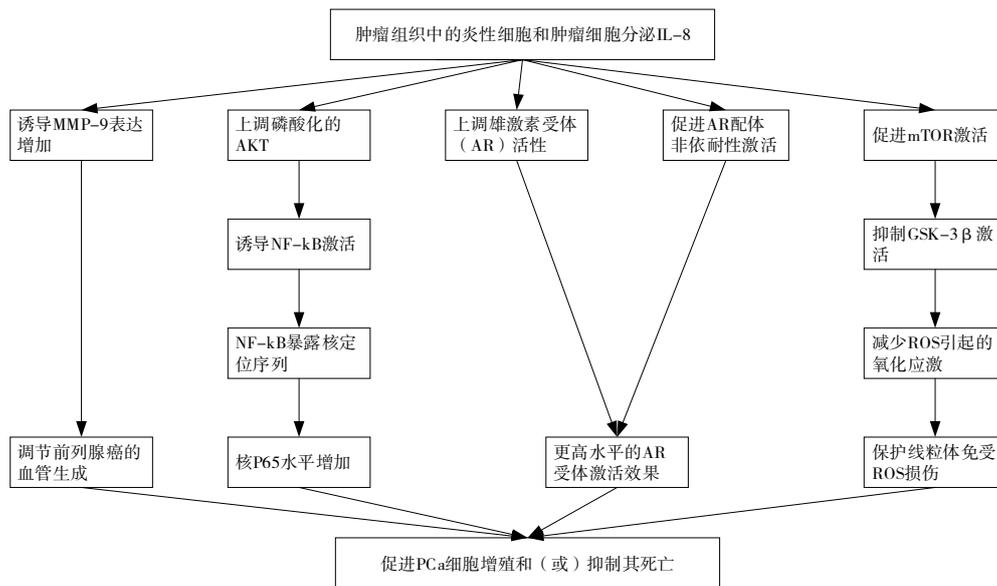


图1 IL-8促进PCa发生、发展的机制

Figure 1. Biological function and mechanism of IL-8 in prostate cancer

Inoue 等对裸鼠前列腺内生长的人 PCa 组织的 IL-8 表达是否可以调节肿瘤血管生成、生长和转移进行了评估^[11]。他们通过在基因层面进行了正反义的 IL-8 cDNA 转染以及对照设计，发现在体外正义转染的 PC-3 细胞过度表达 IL-8 特异性的 mRNA 和蛋白，导致 MMP-9 mRNA 和胶原酶活性上调，从而增加对基底膜的侵袭。反义转染 PC-3M-LN4 细胞后，IL-8 和 MMP-9 的表达、胶原酶活性和侵袭力均明显低于对照组。原位移植后，正义转染的 PC-3 细胞具有较高的致瘤和转移性，与 PC-3 细胞或对照组相比，其新生血管数和 IL-8 表达均显著增加。反义转染则显著降低了 IL-8 和 MMP-9 的表达，减少了肿瘤诱导的新生血管，从而抑制肿瘤的成瘤和转移^[11]。

Araki 等也通过 IL-8 cDNA 稳定转染 LNCaP 和 LAPC-4 细胞，筛选出 IL-8 分泌型 (IL-8-S) 转染细胞^[7]。研究发现相较于载体转染的对照组细胞，IL-8-S 转染细胞的运动能力、侵袭力、MMP-9 和 VEGF 的产生都明显增强^[7]。LNCaP (IL-8-S) 细胞生长迅速，与载体转染的肿瘤相比，微血管密度增加，肿瘤血管异常。综上，IL-8 或可通过诱导 MMP-9 的表达调节 PCa 的血管生成与 PCa 的生长和转移。

2.2 IL-8通过STAT3/AKT/NF-κB通路促进前列腺癌细胞增殖和抑制凋亡

IL-8 的过度表达可见于不同类型的癌症，包

括口腔鳞癌、多发性骨髓瘤、肝癌、慢性淋巴细胞白血病、恶性黑色素瘤、结肠癌和胰腺癌等^[12-15]。多项研究表明 IL-8 可促进癌细胞增殖、迁移和侵袭^[7,16]，并对其在促进癌细胞逃避应激、抑制凋亡方面的作用进行了大量研究^[17]。

Guo 等研究了 IL-8 对 PCa 细胞株的影响，探究了其可能的作用机制，该研究提示 IL-8 可能促进 PCa 细胞增殖，抑制细胞凋亡^[1]。AKT 通路是促进人类癌细胞中 NF-κB 信号通路激活的主要级联通路^[18]。在不同的细胞中，磷酸化的 AKT 和 NF-κB 通过磷酸化 Bad 来阻止其与 Bcl2 的结合，从而起到抗凋亡因子的作用。NF-κB 蛋白通常会由 p65 和 p50 形成同源 / 异源二聚体，在胞质中因与抑制蛋白 IκB 结合形成了三聚体复合物而处于失活状态。当上游信号因子结合到细胞膜表面受体后，受体构象改变并将信号传递给 IκB 激酶，进而使 IκB 蛋白磷酸化并将其从三聚体中解离出来。随后 NF-κB 二聚体暴露出核定位序列 (NLS)，迅速从细胞质进入细胞核内，与核内 DNA 上的特异序列相结合，促进相关基因的转录。进一步研究发现 IL-8 轴通过上调磷酸化的 AKT 来诱导 NF-κB 的激活，进而证实了 IL-8 激活了典型的 NF-κB 通路，增加了核 P65 的水平。该研究表明，IL-8 通过激活 STAT3、AKT 和 NF-κB 的表达，促进 PCa 细胞增殖，抑制细胞凋亡，有助于更好地理解 PCa 的转移机制。

2.3 IL-8信号可诱导雄激素受体表达并促进前列腺癌细胞向去势抵抗转化

虽然可通过降低雄激素水平和拮抗雄激素信号来控制 PCa 的生长,但在许多患者中,肿瘤能够以去势抵抗的状态重建生长。目前已经在去势抵抗性 PCa 组织中检测到雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的表达和 AR 调节的基因,表明尽管它们已经进展到去势抵抗状态,但 AR 相关信号通路仍可继续发挥作用。研究发现多种与 AR 相关的信号通路使得 PCa 细胞能够在雄激素耗竭的条件下存活和生长,包括 AR 基因的扩增以提高雄激素耗竭条件下的信号传递效率、AR 基因的突变允许它被其他类固醇激素激活、AR 与其辅助激活因子相互作用的改变以及基因结构的表观遗传变化并最终通过非配体依赖的 AR 激活^[6]。

Seaton 等研究初步证实了外源性 IL-8 对 AR 表达的两个 PCa 细胞系 (LNCaP 和 22Rv1) 在激素耗竭条件下的增殖有促进作用,同时,AR 拮抗剂比卡鲁胺阻断 AR 后,IL-8 促进的细胞增殖作用被抑制^[6]。该研究反映 IL-8 信号具有诱导 LNCaP 细胞系去势抵抗性增殖的能力。除了调节 AR 的表达外,该研究也同时证实了 IL-8 信号可诱导 AR 的分布和转录活性的改变。荧光素酶报告分析显示,IL-8 信号在早期 (2 h)、中期 (6 h) 和晚期 (24 h) 增强了 AR 基因的转录活性,并最终诱导两个特征明确的 AR 调节基因 PSA 和 CDK2 的转录^[6]。目前认为 IL-8 信号促进 AR 活化的机制可能是多方面的,AR 直接磷酸化对其转录活性的必要性仍存争议,若非通过 AR 的直接磷酸化介导,这些信号通路可能通过 AR 的辅助激活因子磷酸化来促进 AR 的激活,它们其中大部分属于磷酸化蛋白^[19-20],包括 p42/44 丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3- 激酶在内的信号激酶已被证明可调节 AR 的激活^[21]。

既往研究表明,IL-8 信号可刺激 AR3 缺陷细胞的增殖,表明此趋化因子或可利用 AR 以外的其他机制来促进肿瘤的进展,包括激活多条与增殖相关的信号转导通路^[4,22]。IL-8 信号增强 AR 的表达和促进配体非依赖性激活的能力表明此趋化因子水平的升高是疾病早期进展和随后向去势抵抗阶段转变的重要因素。

2.4 IL-8通过激活mTOR信号通路抑制前列腺癌细胞的凋亡

细胞固有的放射敏感性以及辐射诱导产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 均与细胞周期的调节有关。此外,线粒体在细胞死亡中的关键作用已被广泛证实,放射诱导的氧化应激又在细胞线粒体的死亡中起着重要的作用,但此过程背后的机制尚不清楚。研究表明 GSK-3 β 可能在氧化应激中起关键作用,GSK-3 β 是一种苏氨酸激酶,目前已知其在包括应激诱导凋亡在内的几个细胞过程中起重要作用^[23]。该激酶通过控制细胞死亡机制中许多蛋白质的线粒体定位和激活状态而参与肿瘤细胞的抗凋亡过程,从而塑造恶性肿瘤逃脱细胞死亡的标志性能力。

Sun 等研究表明 IL-8 可促进 mTOR 的激活,并通过 mTOR 抑制 GSK-3 β 的激活。此外,GSK-3 β 可增加 ROS 的表达,进而激活 Caspase-3 细胞凋亡通路,IL-8 可抑制这一过程,但 IL-8 不能通过 Caspase-3 细胞凋亡通路直接影响 ROS^[24]。这项研究结果显示 GSK-3 β 通过增加 ROS 的产生在肿瘤细胞死亡中发挥作用,首次证明了在 PCa 细胞中 IL-8 可以减轻 GSK-3 β 活化引起的氧化应激,从而保护线粒体免受 ROS 的损伤,抑制 PCa 细胞的凋亡,反映了炎症和癌症之间的新联系。

3 IL-8在早期诊断和预后分析中的潜在价值

Veltri 等比较了 BPH 和 PCa 患者的总 PSA 水平、f/tPSA 比值和免疫反应性 IL-8 血清浓度,证实了患者的 IL-8 血清浓度可独立于 f/t PSA 比值作为 PCa 的预测因子^[25]。Taheri 等研究进一步显示,IL-8 等位基因、基因型和单倍型频率在 BPH 和 PCa 患者间存在显著差异,可能暗示了此趋化因子在这些疾病的发病机制中的独特作用^[26]。

Caruso 等探究了 PCa 中 IL-8 和骨桥蛋白的表达与疾病进展的相关性。他们选取了 103 例至少随访了 72 个月的患者的前列腺切除标本,用免疫组化方法检测 IL-8 和骨桥蛋白的表达,并根据表达强度和分布进行分级。结果显示,在肿瘤细胞中,复发组 IL-8 和骨桥蛋白阳性率显著高于未复发组。IL-8 和骨桥蛋白染色预测复发具有较高的敏感性和特异性。研究认为,骨桥蛋白的表

达与生化复发独立相关,骨桥蛋白和 IL-8 都可能是早期疾病进展的预测因素^[27]。

Sharma 等研究表明开始雄激素剥夺治疗的转移性 PCa 患者 IL-8、TNF- α 和 MCP-1 升高与去势抵抗时间和总体生存时间缩短相关,表明较高水平的炎症相关细胞因子与较差的 PCa 预后相关^[28]。

4 基于IL-8信号通路的靶向治疗策略

IL-8 信号的诱导似乎是癌细胞用来抵御环境或化学压力的适应性反应^[8]。通过在 IL-8 受体水平或在 IL-8 下游信号通路的关键点抑制 IL-8 信号通路,可以导致癌细胞对凋亡敏感,提示靶向 IL-8 信号调节肿瘤对传统疗法和新型疗法的整体反应具有一定的治疗意义。

随着针对 IL-8 的人源化单克隆抗体(如 ABX-IL-8)的发展,部分研究已确定了抑制 IL-8 信号在肿瘤进展中的作用。例如 ABX-IL-8 可抑制膀胱癌异种移植模型的生长^[29],降低 A375SM 和 TXM-13 黑色素瘤异种移植模型的致瘤和转移潜能^[30]。最近,一种使用中性脂质体中加入小干扰 RNA(siRNA-DOPC)的 IL-8 基因沉默工具被研发出来,以抑制卵巢癌异种移植瘤中 IL-8 的表达,结果显示以 IL-8 为靶点的小干扰 RNA 治疗的肿瘤表现出生长迟缓、微血管密度降低的特点,此外,其对紫杉烷、多西紫杉醇的反应增强^[31]。因此,抑制肿瘤微环境中 IL-8 信号在阻止肿瘤进展和增加几种实体肿瘤对临床使用的化疗药物的敏感性方面具有良好的效果。

但是,PCa 抗趋化因子治疗必须在临床前研究和早期临床试验的基础上进行^[3],需考虑抗趋化因子治疗中受益对象、治疗干预的最佳时点以及干预后对 IL-8 的期望水平。此外,耐化疗的 PCa 治疗较为困难,其是一种高度异质性的疾病,任何单一疗法都可能收效甚微。因此,在疾病的早期阶段联合抑制雄激素的产生(醋酸阿比特龙)或者有效 AR 阻断(MDV3100)和抗趋化因子的方法可能是一种合理的方法。

在许多实体肿瘤(如胃、胰腺、黑色素瘤、卵巢、膀胱和前列腺)中,靶向 IL-8 信号及其相关的促血管生成 CXC 趋化因子表现出了显著的治疗效果^[8]。多个小分子拮抗剂和人源化的单克隆

抗体正处于研发阶段,这些研究将为关于减弱趋化因子信号如何影响疾病进展和调节联合化疗反应的临床前研究提供广泛支持。此外,由于大多数临床研究证实此种趋化因子在疾病晚期存在过度表达,表明抑制 IL-8 或其相关的 CXC 趋化因子的作用可能对侵袭性和转移性疾病的系统治疗具有重要意义。

5 结语

作为男性最常见的恶性肿瘤之一,PCa 在预测、诊断、治疗和预后等方面面临较多问题。现有研究显示 IL-8 在 PCa 的诊断筛查、治疗预后方面具有一定的应用前景,联合 IL-8 与其他 PCa 生物标志物共同进行筛查诊断以及联合 IL-8 作用通路和 AR 受体的靶向用药方案可能是未来的研究方向之一。

参考文献

- 1 Guo Y, Zang Y, Lv L, et al. IL-8 promotes proliferation and inhibition of apoptosis via STAT3/AKT/NF- κ B pathway in prostate cancer[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 9035-9042. DOI: [10.3892/mmr.2017.7747](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7747).
- 2 Culig Z. CXCL8, an underestimated "bad guy" in prostate cancer[J]. Eur Urol, 2013, 64(2): 189-190. DOI: [10.1016/j.eururo.2012.09.024](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.024).
- 3 王晓蒙. 蛋白酶激活受体、IL-8 在前列腺癌细胞株中表达的意义[D]. 云南: 昆明医科大学, 2014. [Wang XM. Significance of expression of protease-activated receptor and IL-8 in prostate cancer cell lines[D]. Yunnan: Kunming Medical University, 2014.]
- 4 Murphy C, McGurk M, Pettigrew J, et al. Nonapical and cytoplasmic expression of interleukin-8, CXCR1, and CXCR2 correlates with cell proliferation and microvessel density in prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(11): 4117-4127. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-04-1518](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1518).
- 5 Liu Q, Li A, Tian Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 61-71. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.08.002).
- 6 Seaton A, Scullin P, Maxwell PJ, et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(6):

- 1148–1156. DOI: [10.1093/carcin/bgn109](https://doi.org/10.1093/carcin/bgn109).
- 7 Araki S, Omori Y, Lyn D, et al. Interleukin-8 is a molecular determinant of androgen independence and progression in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6854–6862. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-07-1162](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1162).
 - 8 Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 6735–6741. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-07-4843](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4843).
 - 9 Aalinkeel R, Nair MP, Sufrin G, et al. Gene expression of angiogenic factors correlates with metastatic potential of prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5311–5321. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-2506-2](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-2506-2).
 - 10 Ma F, Wang Z, Abdularab A, et al. Matrix metalloproteinase 9 and prostate cancer risk: a meta-analysis of 1059 participants[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2017, 69(4): 324–329. DOI: [10.23736/S0393-2249.16.02623-0](https://doi.org/10.23736/S0393-2249.16.02623-0).
 - 11 Inoue K, Slaton JW, Eve BY, et al. Interleukin 8 expression regulates tumorigenicity and metastases in androgen-independent prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 2104–2119.
 - 12 Fujita Y, Okamoto M, Goda H, et al. Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e110378. DOI: [10.1371/journal.pone.0110378](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110378).
 - 13 Punyani SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2013, 17(2): 517–524. DOI: [10.1007/s00784-012-0723-3](https://doi.org/10.1007/s00784-012-0723-3).
 - 14 Herrero AB, García-Gómez A, Garayoa M, et al. Effects of IL-8 up-regulation on cell survival and osteoclastogenesis in multiple myeloma[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(8): 2171–2182. DOI: [10.1016/j.ajpath.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.04.003).
 - 15 Perbellini O, Cioffi F, Malpeli G, et al. Up-regulation of CXCL8/interleukin-8 production in response to CXCL12 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1897–1900. DOI: [10.3109/10428194.2014.977889](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.977889).
 - 16 Yao C, Lin Y, Chua MS, et al. Interleukin-8 modulates growth and invasiveness of estrogen receptor-negative breast cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(9): 1949–1957. DOI: [10.1002/ijc.22930](https://doi.org/10.1002/ijc.22930).
 - 17 Singh RK, Lokeshwar BL. Depletion of intrinsic expression of Interleukin-8 in prostate cancer cells causes cell cycle arrest, spontaneous apoptosis and increases the efficacy of chemotherapeutic drugs[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 57. DOI: [10.1186/1476-4598-8-57](https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-57).
 - 18 Shrimali D, Shanmugam MK, Kumar AP, et al. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 341(2): 139–149. DOI: [10.1016/j.canlet.2013.08.023](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.023).
 - 19 Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507. DOI: [10.3390/ijms21124507](https://doi.org/10.3390/ijms21124507).
 - 20 Gregory CW, Fei X, Ponguta LA, et al. Epidermal growth factor increases coactivation of the androgen receptor in recurrent prostate cancer[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 7119–7130. DOI: [10.1074/jbc.M307649200](https://doi.org/10.1074/jbc.M307649200).
 - 21 Weber MJ, Gioeli D, et al. Ras signalling in prostate cancer progression[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(1): 13–25. DOI: [10.1002/jcb.10683](https://doi.org/10.1002/jcb.10683).
 - 22 MacManus CF, Pettigrew J, Seaton A, et al. Interleukin-8 signaling promotes translational regulation of cyclin D in androgen-independent prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(7): 737–748. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-07-0032](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0032).
 - 23 Park S, Kang M, Kim S, et al. α -Actinin-4 promotes the progression of prostate cancer through the Akt/GSK-3 β / β -Catenin signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 588544. DOI: [10.3389/fcell.2020.588544](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.588544).
 - 24 Sun Y, Ai JZ, Jin X, et al. IL-8 protects prostate cancer cells from GSK-3 β -induced oxidative stress by activating the mTOR signaling pathway[J]. *Prostate*, 2019, 79(10): 1180–1190. DOI: [10.1002/pros.23836](https://doi.org/10.1002/pros.23836).
 - 25 Veltri RW, Miller MC, Zhao G, et al. Interleukin-8 serum levels in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *Urology*, 1999, 53(1): 139–147. DOI: [10.1016/s0090-4295\(98\)00455-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00455-5).
 - 26 Taheri M, Noroozi R, Dehghan A, et al. Interleukin (IL)-8 polymorphisms and risk of prostate disorders[J]. *Gene*, 2019, 692: 22–25. DOI: [10.1016/j.gene.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.005).
 - 27 Caruso DJ, Carmack AJ, Lokeshwar VB, et al. Osteopontin and interleukin-8 expression is independently associated with prostate cancer recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13):

- 4111–4118. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-08-0738](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0738).
- 28 Sharma J, Gray KP, Harshman LC, et al. Elevated IL-8, TNF- α , and MCP-1 in men with metastatic prostate cancer starting androgen-deprivation therapy (ADT) are associated with shorter time to castration-resistance and overall survival[J]. *Prostate*, 2014, 74(8): 820–828. DOI: [10.1002/pros.22788](https://doi.org/10.1002/pros.22788).
- 29 Mian BM, Dinney CP, Bermejo CE, et al. Fully human anti-interleukin 8 antibody inhibits tumor growth in orthotopic bladder cancer xenografts via down-regulation of matrix metalloproteases and nuclear factor- κ B[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(8): 3167–3175. DOI: [10.1093/carcin/bgg106](https://doi.org/10.1093/carcin/bgg106).
- 30 Huang S, Mills L, Mian B, et al. Fully humanized neutralizing antibodies to interleukin-8 (ABX-IL8) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis of human melanoma[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(1): 125–134. DOI: [10.1016/S0002-9440\(10\)64164-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64164-8).
- 31 Merritt WM, Lin YG, Spannuth WA, et al. Effect of interleukin-8 gene silencing with liposome-encapsulated small interfering RNA on ovarian cancer cell growth[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(5): 359–372. DOI: [10.1093/jnci/djn024](https://doi.org/10.1093/jnci/djn024).

收稿日期: 2021 年 07 月 13 日 修回日期: 2021 年 08 月 14 日
本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 王晟, 熊性宇, 杨璐. 白细胞介素-8 在前列腺癌发生发展中的作用[J]. 医学新知, 2021, 31(5): 383–389. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202107029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202107029)
Wang S, Xiong XY, Yang L. The role of interleukin-8 in the development and progression of prostate cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(5): 383–389. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202107029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202107029)