

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展

杨青, 张香梅, 翁晨刚, 单保恩

引用本文:

杨青, 张香梅, 翁晨刚, 等. IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(01): 81-84.

YANG Qing, ZHANG Xiangmei, WENG Chengang, et al. Research Advances of IL-8 and Its Receptors in Tumor Progression and Treatment[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(01): 81-84.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0756>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

靶向CCL2-CCR2轴的肿瘤治疗研究进展

Targeting CCL2-CCR2 Signaling Axis in Cancer Therapy

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 470-475 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1237>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

肿瘤疫苗在肺癌治疗中的进展

Advances of Tumor Vaccine in Lung Cancer Therapy

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 437-441 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.0904>

PD1/PD-L1激活促进癌症发生、发展和转移的研究进展

Novel Findings on Activation of PD1/PD-L1 that Contributes to Cancer Development and Metastasis

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 423-427 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0087>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0756

• 综述 •

IL-8及其受体在肿瘤进展与治疗中的研究进展

杨青¹, 张香梅¹, 翁晨刚², 单保恩¹**Research Advances of IL-8 and Its Receptors in Tumor Progression and Treatment**YANG Qing¹, ZHANG Xiangmei¹, WENG Chengang², SHAN Baoen¹

1. Scientific Research Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. The First Thoracic Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding Author: SHAN Baoen, E-mail: baoenshan@hbydsy.com

Abstract: Interleukin-8 (IL-8), a member of the CXC chemokine family, is an important mediator of immune responses in the innate immune system. Recent studies have confirmed that IL-8 is significantly elevated in a variety of tumor tissues, including breast, nasopharyngeal, colorectal and gastric tumors, and also in the serum of patients suffering from these cancers. The level of IL-8 is correlated to the TNM staging and prognosis of cancer patients. Researches have shown that IL-8 is an indispensable inflammatory and immunosuppressive factor in the tumor microenvironment, capable of promoting tumor progression, angiogenesis and the recruitment of immune suppressor cells, as well as suppressing immune responses against tumor growth. It is also closely related to the drug resistance of tumors. This article provides a review on the application of targeted therapies related to IL-8 and the progress in combining these therapies with other anti-tumor treatments.

Key words: IL-8; Tumor; Treatment

摘要: 白介素-8 (IL-8) 是趋化因子CXC亚家族成员之一, 是机体先天免疫系统中参与免疫反应的重要介质。近年来研究证实, 白介素-8在多种肿瘤组织及患者血清中含量显著升高, 如乳腺癌、鼻咽癌、结直肠癌及胃癌等, 与患者预后和TNM分期存在明显相关性。研究表明, 白介素-8是肿瘤微环境中不可缺少的一种重要炎症反应因子和免疫抑制因子, 不仅可以促进肿瘤进展, 参与肿瘤血管生成, 还具有招募免疫抑制细胞抑制抗肿瘤免疫应答的能力, 更与肿瘤的耐药息息相关。本文综述了IL-8相关的肿瘤靶向治疗、与其他抗肿瘤方法联合应用的研究进展。

关键词: IL-8; 肿瘤; 治疗

中图分类号: R730

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

趋化因子在免疫系统和炎症反应中发挥重要作用, 并参与多种炎症反应疾病的进展。而炎症反应是一种扰乱组织稳态的先天性免疫反应, 慢性炎症反应过程影响肿瘤发展的各个阶段, 甚至影响其治疗, 且已被确定为癌症的第七大标志^[1]。全世界范围有超过20%的癌症与微生物感染导致的慢性炎症反应有关, 如幽门螺旋杆菌感染可增加胃癌发生风险、肠道沙门菌感染与胆囊癌发生有关^[2]。趋化因子IL-8是常见的炎症反应标志物之一, 且其通过相应受体发挥作用, 已有报道IL-8及

其受体在多种肿瘤中高表达, 因此过去的研究多集中于IL-8及其受体对各种肿瘤恶性行为的研究, 且取得显著的成果, 目前IL-8/IL-8R对肿瘤进展的促进作用已在多种肿瘤中得到证实。由于IL-8/IL-8R在肿瘤发生发展中具有重要作用, 近年来的研究多关注于其与肿瘤治疗的关系, 本综述主要从IL-8/IL-8R对肿瘤治疗疗效的监测和阻断IL-8/IL-8R轴的抗肿瘤效果进行论述。

1 IL-8及其受体与肿瘤

1.1 IL-8及其受体

IL-8也称为趋化因子CXCL8, 属于含ELR(谷氨酸-亮氨酸-精氨酸)序列的趋化因子, 其相对分子质量约8~10 kD, 主要活性形式为含72个氨基酸的IL-8。人IL-8主要由白细胞和内皮细胞分泌, 纤维细胞和恶性肿瘤细胞受到包括缺氧在内的各种环境压力和化疗药物等刺激也会分泌。在肿瘤微

收稿日期: 2018-06-08; 修回日期: 2018-09-19

作者单位: 1. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院科研中心, 2. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院胸一科

通信作者: 单保恩, E-mail: baoenshan@hbydsy.com

作者简介: 杨青(1993-), 女, 硕士, 主要从事细胞因子在肿瘤发生发展中的作用研究

环境中, IL-8是一种重要的免疫抑制因子, 起到促进肿瘤发生及发展的作用^[3]。

趋化因子与其受体相互作用与肿瘤的进展密切相关。IL-8可以与两种细胞表面受体结合, 分别是CXCR1和CXCR2, 均属于七跨膜G蛋白偶联受体, 主要存在于嗜中性粒细胞、单核细胞和内皮细胞表面, 在肿瘤细胞及肿瘤相关间质细胞表面也发现了它们的存在^[4]。由于N-末端结构域的差异, 导致两种受体存在不同的结合特异性, CXCR1可以结合IL-6和IL-8, 而CXCR2对CXCL-1、2、3、5、7、8均具有高结合亲和力, 在肿瘤的发展和转移过程中发挥重要作用^[3]。

IL-8通过多种途径促进肿瘤进展。在肿瘤微环境中, 癌细胞、内皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞和免疫浸润细胞均可以分泌IL-8, 其以旁分泌或自分泌的方式来影响肿瘤微环境的各种细胞成分。肿瘤来源的IL-8可以以自分泌的方式诱导癌细胞获得间充质表型^[5], 还可以促进肿瘤细胞增殖并赋予其干细胞特性, 影响肿瘤微环境免疫浸润细胞的组成及肿瘤新生血管的形成。例如, IL-8及其受体在宫颈癌组织中表达明显增加, 在HeLa细胞中IL-8通过下调内吞衔接蛋白(NUMB)、上调细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)的表达水平增强细胞增殖和迁移能力^[6]; 卵巢癌干样细胞和巨噬细胞共培养实验发现, 其体系中含有大量IL-8并激活STAT3信号通路, 从而使卵巢癌SKOV3细胞获得干细胞特性^[7]; 在结肠癌中, IL-8在募集骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)到肿瘤微环境的过程中发挥重要作用^[8], MDSCs可通过多种机制抑制肿瘤免疫应答, 进而促进肿瘤的发生发展; 在结直肠癌细胞中也观察到肿瘤细胞分泌的IL-8通过激活JAK/STAT3信号通路诱导正常内皮细胞向肿瘤内皮细胞转化, 促进肿瘤血管生成^[9]; 癌症相关成纤维细胞分泌的过量IL-8与胰腺癌侵袭和转移有关^[10]。不仅如此, IL-8可通过影响与细胞凋亡相关的通路直接改变肿瘤细胞对化疗的敏感度^[11]。因此, IL-8对肿瘤的作用广泛, 是肿瘤发生发展、治疗抗性的主要细胞因子之一, 是治疗癌症的重要靶点。

1.2 IL-8与肿瘤治疗

由于IL-8是肿瘤微环境的重要组分, 也是维持癌细胞干性的关键细胞因子, 而肿瘤微环境是影响干预治疗效果的主要因素, 并且肿瘤干细胞被认为是肿瘤发生发展、抗性和复发的重要因素^[12], 加上IL-8本身对耐药基因的影响, 其与肿瘤治疗抗性 & 效果、治疗并发症预测的相关性将进行进一步研究。

2 IL-8与肿瘤放疗

研究表明, 存在放疗抵抗的鼻咽癌组织及培养细胞中均发现IL-8高表达, IL-8中和抗体可恢复其放疗敏感度^[13]。非小细胞肺癌血清IL-8浓度可有效地预测患者放疗疗效^[14]。IL-8是放射性肺损伤的独立预测因子, 与其他细胞因子及物理剂量因子相结合可以更好地预测放射性肺损伤^[15]。在非小细胞肺癌患者中, 结合年龄、食管等效生物剂量(EUD)和基础血清IL-8水平是 ≥ 2 级放射性食管炎(RE)的独立危险因素, 其中基础IL-8水平显著提高了RE预测的准确性^[16]。

报道显示, IL-8参与肿瘤细胞对铂类、5-氟尿嘧啶等药物的耐药过程^[17]。化疗药物可引发大量肿瘤细胞凋亡, 此过程中癌细胞会合成和分泌IL-8。多西他赛处理三阴性乳腺癌SUM159细胞可以激活FAS信号转导进而诱导IL-8产生, 促使肿瘤细胞获得并维持干细胞特性, 这解释了化疗后肿瘤干细胞百分比增加的现象^[18]。随后研究也支持紫杉醇化疗可导致IL-8释放和乳腺癌干细胞增加, 同时CXCR1拮抗剂或IL-8中和抗体的使用可以降低乳腺癌中干细胞百分比^[19-20]。肿瘤干细胞与肿瘤耐药息息相关, 因此化疗导致的IL-8表达增加可能是化疗耐药的重要因素。IL-8可以通过上调多药耐药相关基因1(MDR1)和多种抗凋亡基因表达导致细胞耐药^[21]。Brachyury是T-box基因复合体中的转录因子, 可以有效诱导的IL-8和CXCR1表达, 增强癌细胞放疗的抵抗, 还能保护肿瘤细胞免受由免疫效应细胞毒性机制引发的凋亡^[17]。综上所述, 在肿瘤化疗的同时靶向抑制IL-8信号通路可能是克服化疗耐药的一种有效途径。

3 IL-8作为疗效监测指标与肿瘤靶向治疗

随着对肿瘤发病机制的深入了解, 肿瘤分子靶向药物层出不穷, 在临床实践中取得了显著疗效, 但由于个体差异, 部分患者对靶向治疗不敏感, 因此对靶向治疗疗效的早期判断并及时调整治疗方案显得尤为重要。在肺癌中, IL-8被证实是克服表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药的潜在治疗靶标, 其血清浓度与EGFR TKI治疗疗效存在相关性^[22]。黑色素瘤患者接受BRAF(B-Raf and v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B)抑制剂(iBRAF)或免疫调节性单抗—伊匹单抗(ipilimumab)治疗后观察血清IL-8水平时发现, 药物发挥疗效时血清IL-8水平下降, 疾病继续发展时血清IL-8水平升高, 证明

IL-8是监测疗效的潜在生物标志物^[23]。

近年来基于免疫检查点抑制剂的免疫疗法在癌症治疗中取得革命性进步。而最近的研究发现应用免疫检查点抑制剂治疗转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌患者时，对治疗敏感的患者血清IL-8水平较基线水平有所降低，而无反应者IL-8水平增加，因此其浓度下降可作为判断治疗有效的标志^[24]。由于IL-8的增加激活了IL-8/IL-8R信号通路，募集MDSCs到肿瘤微环境，抑制T细胞功能，促使肿瘤细胞发生免疫逃避，所以单纯检查点封锁可能不足以产生有效的抗肿瘤免疫应答，联合靶向IL-8信号通路应作为免疫疗法的一部分以更加有效地对抗肿瘤免疫应答^[25]。另外，针对PD-1/PD-L1途径的治疗中有部分患者用药后出现假性进展，包括靶肿瘤病灶大小增加 $\geq 25\%$ ，甚至出现新的病灶，但是随后的影像学检查表明这并不是真正的肿瘤进展，这种非常规的反应模式为临床用药的选择带来困难^[26]。临床数据表明，血清IL-8浓度的变化足以可靠地判断应用免疫治疗的前列腺癌患者是否出现假性进展，为IL-8与免疫检查点抑制剂的联合应用提供新的支持证据^[24]。

4 靶向抑制IL-8/IL-8R轴的抗肿瘤治疗

IL-8中和抗体可用于阻断IL-8信号传导，其中ABX-IL8和HuMax-IL8研究较多。阻断IL-8活性可减少血管生成，抑制嗜中性粒细胞和MDSC的活化和浸润，抑制EMT进程，减少肿瘤生长和转移^[27]。在ABX-IL8治疗黑色素瘤的临床前研究中，发现ABX-IL8可以抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、增加肿瘤细胞凋亡、减少肿瘤血管生成和侵袭。动物体内实验显示ABX-IL8处理的小鼠肿瘤生长和转移均受到显著抑制^[28]。HuMax-IL8在体外减少IL-8诱导的嗜中性粒细胞活化和迁移，以抵抗炎症反应^[29]。而且，HuMax-IL8对晚期恶性实体瘤患者的治疗已经进入I期临床试验阶段 (NCT02536469)^[30]。在三阴性乳腺癌动物模型中证明了HuMax-IL8与多西紫杉醇的组合比单独使用任一治疗更明显的减少多核型髓源抑制性细胞 (PMN-MDSC) 聚集，阻断IL-8可减少肿瘤细胞的间充质特性，同时阻止MDSCs向肿瘤部位的迁移，提示了HuMax-IL8能提高常规疗法的有效性^[31]。

由于CXCR1/2可以结合除IL-8之外的其他细胞因子，因此单纯靶向IL-8无法避免其他细胞因子导致的CXCR1/2激活。因此靶向CXCR1/2对于抑制IL-8/IL-8R轴可能更加有效，尤其是靶向CXCR2。

临床数据表明CXCR1/2拮抗剂与其他靶向治疗、化疗及免疫疗法联合使用时可增强疗效^[27]。CXCR1/2拮抗剂包括瑞伐他辛 (Reparixin) 和Navarixin等。Brandolini等研究了Reparixin和紫杉醇联合使用对三阴性乳腺癌细胞系和肿瘤异种移植模型的治疗效果，发现其通过抑制FAK-Wnt信号通路选择性消耗肿瘤干细胞 (CSCs) 和肿瘤细胞以抑制肿瘤的生长和转移^[32]。Reparixin与紫杉醇联用治疗三阴性乳腺癌已经通过I期临床试验，而且患者表现出良好的耐受，目前其II期临床试验已经启动 (NCT02370238)^[33]。CXCR2抑制剂SB225002可以显著减弱GRO- α 和IL-8诱导的卵巢癌腹腔扩散和转移，效果基本等同于CRISPR/Cas9介导的基因完全敲除^[34]。AZD5069也是一种选择性CXCR2拮抗剂，能抑制CXCR2过表达导致的肿瘤细胞增殖^[35]。以上分析表明IL-8及其受体拮抗剂在临床中作为单一药物或与化疗联用药物具有巨大潜力。

5 前景与展望

炎症反应因子是肿瘤微环境的重要组成部分。包括IL-8在内的多种细胞因子已被确定在许多癌症类型的发病机制中至关重要，IL-8可以促进肿瘤血管生成，推进肿瘤上皮间质转化进程，维持肿瘤干细胞活性，抑制肿瘤免疫应答等，是重要的肿瘤负荷标志物，可以与其他细胞因子联合跟进和预测临床疗效。众多研究表明，IL-8/IL-8R轴作为肿瘤发生发展的共同途径，其小分子抑制剂可以单独与其他疗法联合应用治疗多种癌症。IL-8与肿瘤治疗过程中发生的耐药息息相关，因此这也为克服肿瘤耐药提供新的思路。随着肿瘤免疫治疗的兴起以及IL-8在肿瘤免疫应答中作用的揭示，IL-8在肿瘤免疫治疗中的作用越来越受到重视，为治疗癌症提供新的选择。

参考文献:

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-74.
- [2] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(11): 759-71.
- [3] Liu Q, Li A, Tian Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 61-71.
- [4] Stillie R, Farooq SM, Gordon JR, et al. The functional significance behind expressing two IL-8 receptor types on PMN[J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(3): 529-43.
- [5] Dominguez C, David JM, Palena C, et al. Epithelial-mesenchymal transition and inflammation at the site of the primary tumor[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47: 177-84.

- [6] Jia L, Li F, Shao M, *et al.* IL-8 is upregulated in cervical cancer tissues and is associated with the proliferation and migration of HeLa cervical cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1350-6.
- [7] Ning Y, Cui Y, Li X, *et al.* Co-culture of ovarian cancer stem-like cells with macrophages induced SKOV3 cells stemness via IL-8/STAT3 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 262-71.
- [8] Asfaha S, Dubeykovskiy AN, Tomita H, *et al.* Mice that express human interleukin-8 have increased mobilization of immature myeloid cells, which exacerbates inflammation and accelerates colon carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 155-66.
- [9] Jin G, Yang Y, Liu K, *et al.* Combination curcumin and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits colorectal carcinoma microenvironment- induced angiogenesis by JAK/STAT3/IL-8 pathway[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(10): e384.
- [10] Wang T, Notta F, Navab R, *et al.* Senescent Carcinoma-Associated Fibroblasts Upregulate IL8 to Enhance Prometastatic Phenotypes[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(1): 3-14.
- [11] Wilson C, Wilson T, Johnston PG, *et al.* Interleukin-8 signaling attenuates TRAIL and chemotherapy-induced apoptosis through transcriptional regulation of c-FLIP in prostate cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(9): 2649-61.
- [12] Loureiro R, Mesquita KA, Magalhães-Novais S, *et al.* Veganaredo Mitochondrial biology in cancer stem cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47: 18-28.
- [13] Li XH, Qu JQ, Yi H, *et al.* Integrated analysis of differential miRNA and mRNA expression profiles in human radioresistant and radiosensitive nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87767.
- [14] 付宝红, 关玲, 付占昭, 等. 老年非小细胞肺癌患者血清 VEGF、IL-8水平与放疗疗效的相关性[J]. *中国工业煤炭医学杂志*, 2016, 19(7): 1005-7. [Fu BH, Guan L, Fu ZZ, *et al.* The correlation of serum VEGF and IL-8 levels with radiotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. *Zhongguo Gong Ye Mei Tan Yi Xue Za Zhi*, 2016, 19(7): 1005-7.]
- [15] Stenmark MH, Cai XW, Shedden K, *et al.* Combining physical and biologic parameters to predict radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2): e217-22.
- [16] Wang S, Campbell J, Stenmark MH, *et al.* A model combining age, equivalent uniform dose and IL-8 may predict radiation esophagitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(3): 506-10.
- [17] David JM, Dominguez C, Hamilton DH, *et al.* The IL-8/IL-8R axis: a double agent in tumor immune resistance[J]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(3): E22.
- [18] Ginestier C, Liu S, 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): 485-97.
- [19] Bhola NE, Balko JM, Dugger TC, *et al.* TGF- β inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1348-58.
- [20] Samanta D, Gilkes DM, Chaturvedi P, *et al.* Hypoxia-inducible factors are required for chemotherapy resistance of breast cancer stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(50): E5429-38.
- [21] Wang Y, Qu Y, Niu XL, *et al.* Autocrine production of interleukin-8 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells[J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 365-75.
- [22] Liu YN, Chang TH, Tsai MF, *et al.* IL-8 confers resistance to EGFR inhibitors by inducing stem cell properties in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10415-31.
- [23] Sanmamed MF, Carranza-Rua O, Alfaro C, *et al.* Serum interleukin-8 reflects tumor burden and treatment response across malignancies of multiple tissue origins[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22): 5697-707.
- [24] Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, *et al.* Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1988-95.
- [25] Dolgin E. BMS bets on targeting IL-8 to enhance cancer immunotherapies[J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(10): 1006-7.
- [26] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, *et al.* Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1510-7.
- [27] Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1543-88.
- [28] 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): 125-34.
- [29] Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, *et al.* IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: Reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1): 669-79.
- [30] Vacchelli E, Aranda F, Bloy N, *et al.* Trial Watch- Immunostimulation with cytokines in cancer therapy[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1115942.
- [31] Dominguez C, McCampbell KK, David JM, *et al.* Neutralization of IL-8 decreases tumor PMN-MDSCs and reduces mesenchymalization of claudin-low triple-negative breast cancer[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(21), pii: 94296.
- [32] 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): 43375-94.
- [33] Schott AF, Goldstein LJ, Cristofanilli M, *et al.* Phase Ib pilot study to evaluate reparixin in combination with weekly paclitaxel in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer (MBC)[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5358-65.
- [34] Yung MM, Tang HW, Cai PC, *et al.* GRO- α and IL-8 enhance ovarian cancer metastatic potential via the CXCR2-mediated TAK1/NF κ B signaling cascade[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1270-85.
- [35] Steele CW, Karim SA, Leach JDG, *et al.* CXCR2 inhibition profoundly suppresses metastases and augments immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 832-45.

[编辑: 黄园玲; 校对: 周永红]

作者项献:

杨青: 题目拟定和撰写文章; 张香梅: 提出该综述撰写方向, 起草文章框架; 翁晨刚: 查阅文献, 提出修改建议; 单保恩: 提出建议并对文章进行最终修订