

白血病抑制因子在肿瘤中的研究进展

李声钊, 赖泽迎, 王清水

福建师范大学生命科学学院 (福州 350117)



【摘要】 白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 是细胞因子白介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 家族的一员, 在生物体内发挥多种生物学功能。通过对 LIF 在癌细胞中的作用进行深入研究, 发现其在肿瘤生长、迁移、侵袭、维持干细胞干性、免疫逃逸等方面发挥重要作用。LIF 通过结合其受体进而通过多种信号通路对细胞产生影响, 常见的信号转导机制包括 JAK 激酶 / 信号转导子和转录激活子 (janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT) 等, 其中 JAK/STAT 是主要的信号转导机制。目前针对信号通路已经开发出不同药物和疗法, 本文对 LIF 在癌细胞中的表达与功能、作用机制及治疗方法进行综述, 为癌症的治疗提供参考。

【关键词】 白血病抑制因子; 肿瘤; 信号通路; 治疗

Research progress of leukemia inhibitory factor in tumors

Sheng-Zhao LI, Ze-Ying LAI, Qing-Shui WANG

College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China

Corresponding author: Qing-Shui WANG, Email: wangqingshui@fjnu.edu.cn

【Abstract】 Leukemia inhibitory factor (LIF) is a member of the interleukin-6 (IL-6) family of cytokines, which performs a variety of biological functions in living organisms. In-depth studies on the role of LIF in cancer cells have revealed that it plays an important role in tumor growth, migration, invasion, maintenance of stem cell stemness and immune evasion. LIF affect cells through various signaling pathways by binding to their receptors. Common signaling transduction mechanisms include janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT), phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K-AKT) etc, of which JAK/STAT is the main signaling transduction mechanism. Different drugs and therapies have been developed to target the signaling pathways. This article reviews the expression, functions, mechanism of action and therapeutic methods of LIF in cancer cells, which can provide reference for the treatment of cancer.

【Keywords】 Leukemia inhibitory factor; Tumor; Signal pathways; Treatment

白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 又称 DA 细胞人白介素 (human interleukin for DA cells, HILDA)、胆碱能分化因子, 是白介

素 -6 (interleukin-6, IL-6) 超家族的多效性细胞因子^[1-2]。LIF 在胚胎发育、神经系统发育、免疫反应、炎症反应等生理和病理过程中都发挥着

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202309058

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003095)

通信作者: 王清水, 博士, Email: wangqingshui@fjnu.edu.cn

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

重要作用,且在体内几乎所有组织类型中都有表达^[3-5]。而在各种癌症中,LIF 的表达与癌症特性有关,如 LIF 在直肠癌中表达上升,作为肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 的重要负调节因子增加了肿瘤的化学抗性^[6];LIF 在胃癌中表达下调,与临床分期、淋巴结转移和较差的总生存期显著相关^[7]。近年来,越来越多的研究发现 LIF 在肿瘤发生中发挥着重要作用。目前 LIF 在肿瘤中的作用机制尚不清楚,并且可能因组织类型而异。本文总结了 LIF 在癌症中的表达、功能和作用机制,探讨通过调节 LIF 水平及其功能,挖掘其在癌症治疗中的潜在价值。

1 LIF简介

1.1 LIF及其受体

LIF 与 IL-6、白介素 -11 (interleukin-11, IL-11)、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、抑瘤素 M (oncostatin M, OSM)、心肌营养素 -1 (cardiotrophin 1, CT-1)、类心肌营养素样细胞因子 (cardiotrophin-like cytokine, CLC) 和白介素 -27 (interleukin-27, IL-27) 等细胞因子组成 IL-6 家族^[8]。与该家族其他成员一样,LIF 以上上下下的构象形式存在于一个紧密的四螺旋束中,通过与细胞因子受体糖蛋白 130 (gp130) 结合发挥作用。LIF 与其受体的信号传导复合物是由三聚体组成,包括 LIF 与一分子 gp130 结合及另一个 LIF 受体 (leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)^[9]。LIF 首先与 LIFR 结合,后与 gp130 形成高亲和力功能复合物,然后与下游通路形成信号传导。

1.2 LIF的生物学功能

LIF 是一种由多种不同细胞类型在体外分泌的糖蛋白,在成纤维细胞、淋巴细胞、单核细胞和星形胶质细胞中由各种诱导剂(如血清、白细胞介素 -1P 和表皮生长因子诱导剂)诱导。由于广泛且可变的糖基化,LIF 的分子量范围为 38~67 kDa,而非糖基化的分子量为 20 kDa^[11,10]。LIF 在体外的生物学功能似乎与糖基化程度无关,但糖基化是否会影响 LIF 在体内的稳定性和功能还有待研究^[11]。

LIF 是一种具有多样生物活性的多功能分子,是胚胎干细胞自我更新和维持干细胞状态所必需的因子之一。此外,LIF 可以影响干细胞向特定

细胞系分化^[12-13]。在成骨细胞的形成中,LIF 是人类破骨细胞衍生的耦合因子,在骨和关节微环境中局部产生,通过刺激成骨细胞分化和骨形成,对正常的骨重塑和生长起着至关重要的作用^[13-14]。LIF 在神经元发育的各个方面起着重要作用,包括表型确定、存活和调节神经元发育期间的成熟^[15]。LIF 也影响着机体的免疫系统,在 LIF 存在下分化的未成熟树突状细胞被证明在 MHCII、CD40 或 CD86 分子的表达和抗原摄取功能方面显著增强^[16]。LIF 在肿瘤的发生中扮演着十分重要的角色,已经成为一些肿瘤治疗的新靶点。

2 LIF在癌细胞中的表达与功能

2.1 LIF影响癌细胞侵袭

LIF 促进了癌细胞的侵袭。LIF 的表达水平和分泌水平在乳腺癌相关脂肪细胞中显著上调,并以旁分泌方式作用于邻近的乳腺癌细胞。脂肪细胞与乳腺癌细胞之间的相互作用依赖于 LIF 和趋化因子 (C-X-C motif chemokine ligands, CXCLs) 间的正反馈循环,这促进了乳腺癌的侵袭和转移^[17]。对人口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 细胞系和正常人真皮成纤维细胞 (normal human dermal fibroblasts, NHDF) 进行体外研究,发现 OSCC 衍生的条件培养基刺激成纤维细胞产生 LIF,而 LIF 又参与癌细胞侵袭^[18]。与正常组织相比,肿瘤组织中 LIF 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高。临床上,LIF 的过表达与侵袭性肿瘤特征呈正相关。对接受不同水平 LIF 刺激的 A549 细胞进行功能实验,发现 LIF 处理增强了细胞侵袭^[19]。在研究脊索瘤细胞的侵袭性特征时发现,LIF 的表达水平与脊索瘤患者样本的肿瘤大小和总生存期相关,采用重组 LIF 处理显示 LIF 促进了癌细胞的侵袭性^[20]。而在透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 患者中发现 LIF 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,LIF 敲低则可以抑制 ccRCC 细胞的侵袭^[21]。在人胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 中敲低 LIF 同样发现可抑制癌细胞侵袭,且 CCA 样品中的 mRNA 和 LIF 蛋白水平显著增加^[22]。

2.2 LIF影响癌细胞增殖

与正常组织相比,非小细胞肿瘤组织中 LIF 的 mRNA 和蛋白表达水平上调,并促进了癌细胞的增殖^[19]。在体外用重组 LIF 对乳腺癌细胞处理

实验表明, LIF 促进了乳腺癌细胞的增殖和锚定性生长, 异位表达 LIF 加强了细胞增殖能力, 对 LIF 进行敲弱抑制了细胞的生长^[23]。而宫颈癌细胞 SiHa 和 CaSki 的体外实验表明 LIF 抑制了癌细胞的增殖^[24]。LBX2 反义 RNA 1 (LBX2-AS1) 被鉴定为一种致癌长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 能使 miR-491-5p 海绵进一步上调细胞内的 LIF 表达水平, 随后激活的白血病抑制因子/信号转导子和转录激活因子 3 (leukemia inhibitory factor/signal transducers and activators of transcription 3, LIF/STAT3) 信号传导促进胶质瘤的增殖和上皮间质的转化^[25]。

2.3 LIF影响癌细胞迁移

非小细胞肺癌组织中 LIF 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高, 用重组 LIF 处理促进了非小细胞肺癌的迁移^[19]。经过 LIF 处理的脊索瘤细胞也表现出了迁移效果, 结果表明 LIF 促进了癌细胞的迁移^[20]。构建 LIF-shRNA 转染 786-o 和 ACHN 肾癌细胞后, 同样证实了 LIF 具有促进肾癌细胞迁移的能力^[21]。黑色素瘤细胞中的 LIF 被转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 强烈上调, LIF 表达变化是 TGF- β 介导的细胞迁移抑制所必需的, 通过上调细胞内的 LIF 可抑制细胞生长、防止细胞迁移和侵袭^[2]。而在乳腺癌中发现 LIF 激活了蛋白激酶 B-雷帕霉素机械靶蛋白 (protein kinase B-mechanistic target of rapamycin, AKT-mTOR) 信号通路, 从而促进了乳腺癌的发生和转移^[23]。在研究口腔癌细胞和成纤维细胞的相互作用时发现, OSCC 可刺激成纤维细胞产生 LIF, 用抗 LIF 中和抗体逆转了与成纤维细胞共培养的 OSCC 细胞的迁移^[18]。

2.4 LIF影响癌干细胞干性

使用 LIF 处理软琼脂中的脊索瘤细胞, 与在没有 LIF 的培养基中生长的细胞相比, LIF 给药的细胞形成肿瘤球的数量显著增加^[20]。卵巢癌相关间充质干细胞 (ovarian cancer-associated mesenchymal stem cells, CA-MSC) 不仅表达高水平的 IL-6, 还表达 LIF, 实验表明 CA-MSC 通过旁分泌 IL-6 和 LIF 激活卵巢癌细胞的信号转导子和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 信号通路, 增加肿瘤细胞的干细胞性^[26]。从胃癌患者中分离出的少数癌细胞能够在表皮细胞生长因子 (epidermal growth

factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, BFGF)、LIF 和肝素无血清培养基中形成球体细胞, 并在免疫缺陷裸鼠皮下注射后形成异种移植瘤, 说明 LIF 可能参与胃癌细胞的球体细胞生成^[27]。人胰腺癌细胞系在含有 LIF 的癌干细胞 (cancer stem cell, CSC) 诱导培养基中培养后, 也获得了球形细胞, 表现出较高的致瘤潜力^[28]。在共培养的条件下, 癌相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF) 是 LIF 的生产者, 使用 CAF 条件培养基和人类 LIF 蛋白的处理显著促进了干细胞的形成, 此外, 结果表明, 在存在 CAF 分泌的 LIF 的情况下, 激活乳腺癌细胞中的 LIFR 信号可以增加乳腺癌干细胞标记物 CD24-/CD44+^[29]。

2.5 LIF影响癌细胞化学抗性

使用 LIF 处理加有紫杉醇和硼替佐米的脊索瘤细胞, 发现 LIF 增加了脊索瘤细胞对紫杉醇和硼替佐米的化学抗性^[20]。使用 LIF 处理胃癌 (gastric cancer, GC) 细胞系和患者来源的异种移植 (patient-derived xenografts, PDX) 细胞, 结果表明 LIF 在 GC 细胞系和 PDX 细胞中降低了致瘤性和化疗抵抗^[30]。髓母细胞瘤 (medulloblastoma, MB) 是最常见的小儿恶性脑肿瘤, 在体外用 IL-6 家族细胞因子 (IL-6、OSM、LIF 或 IL-11) 处理的 MB 细胞会增强 JAK 激酶/信号转导子和转录激活因子 3 (janus kinase/signal transducers and activators of transcription 3, JAK-STAT3) 活性和细胞耐药性^[31]。LIF 是人类结直肠癌细胞中 p53 的重要负调节因子, LIF 的过表达主要以 p53 依赖性的方式增加培养的结直肠癌细胞和结直肠 PDX 肿瘤的化学耐药性^[6]。

2.6 LIF影响癌细胞免疫逃逸

癌症对免疫治疗的反应取决于 CD8⁺ T 细胞的浸润和肿瘤相关巨噬细胞的存在, 而 LIF 在调节 CD8⁺ T 细胞肿瘤浸润中起着关键作用。LIF 的阻断可以降低 CD206、CD163 和趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的水平, 并诱导肿瘤相关巨噬细胞中趋化因子 CXC 配体 9 (chemokine CXC ligand 9, CXCL9) 的表达, 解除 CXCL9 的表观遗传沉默, 触发 CD8⁺ T 细胞肿瘤浸润。LIF 中和抗体抑制联合 PD1 免疫检查点可促进肿瘤消退、免疫记忆和总生存率的提高^[32]。另外, LIF 通过介导 LIFR-STAT3 信号通路直接激活巨噬细

胞成为 M2 型。药物顺铂诱导的缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 信号激活可直接驱动 LIF 的转录, 从而促进胃肿瘤对化疗药物的耐药性。阻断 LIF 有效提高了肿瘤细胞的化疗敏感性, 并进一步抑制了化疗下肿瘤的生长速率^[33]。最近发现了一种新机制, 即肝激酶 B1 (liver kinase B1, Lkb1) 突变肿瘤中的自分泌 LIF 信号通过在免疫微环境中重塑髓样细胞来促进肿瘤发生, 通过基因靶向或中和抗体抑制 Lkb1 突变肿瘤中的 LIF 信号传导, 导致 Arg1 间质巨噬细胞和 SiglecF +Hi 嗜中性粒细胞的显著减少、抗原特异性 T 细胞的扩增和肿瘤进展的抑制^[34]。

3 LIF参与调控的信号通路

3.1 LIF-LIFR信号通路

LIF 与 LIFR 和 gp130 组成的膜受体复合物介导其信号传导。LIF 首先与 LIFR 结合, 而后与 gp130 形成高亲和力功能复合物。LIFR 不具有内在酪氨酸激酶活性, 但 LIFR 和 gp130 与 Janus 激酶-酪氨酸激酶 (janus kinase-tyrosine kinases, JAK-Tyk) 家族的细胞质酪氨酸激酶组成性相关, 这有利于下游信号传导。LIF 是与 LIFR 结合的众多细胞因子中的一种, 其对 gp130 和 LIFR 均具有高亲和力, 一旦与任一亚基结合, LIF 就会诱导受体异二聚化, 从而导致 Janus 激酶 1 (janus kinase 1, JAK1) 的激活。一旦 JAK1 被激活, 就会磷酸化 LIFR 和 gp130 上的酪氨酸残基, 从而为各种信号级联组件提供对接位点, 包括 STAT3 及含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)。由于 SHP2 激活是细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2) 下游磷酸化所必需的, 因此 JAK 对 SHP2 的激活通常被认为是丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 通路被激活的机制^[35]。LIF/LIFR 轴在各种细胞类型中表现出不同的作用, 包括刺激或抑制细胞增殖、分化和存活。

LIF 及其受体 LIFR 在许多实体瘤中常过度表达, 最新研究表明 LIF/LIFR 轴有望成为癌症的临床治疗靶点^[36]。LIF/LIFR 激活致癌信号通路, 包括作为即时效应物的 JAK/STAT3 和下游的

MAPK、AKT、mTOR。LIF/LIFR 信号传导在肿瘤生长、进展、转移、干性和治疗耐药性中起着关键作用。

3.2 LIF/LIFR-JAK-STAT3信号通路

在对食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 细胞研究时发现, LIF 通过激活 STAT3 信号通路抑制 ESCC 细胞增殖, 而 JAK/STAT3 信号通路以 LIF 依赖性方式受到抑制, 导致 STAT3 下游靶基因的表达^[37]。LIF 还增加了肺癌细胞 A549 细胞中的 STAT3 磷酸化, STAT3 抑制剂 Stattic 减少了 LIF 刺激后的 A3 细胞迁移和侵袭^[19]。LIF 在黑色素瘤细胞中被 TGF- β 强烈上调, TGF- β 介导的 LIF 表达以 STAT3 依赖性方式导致细胞周期抑制剂 p21 的转录激活^[2]。使用类器官和小鼠模型将 TGF- β 和 IL-1 鉴定为促进 CAF 异质性的肿瘤分泌配体, 结果表明 IL-1 诱导 LIF 表达和激活下游 JAK/STAT 以产生炎症, 并证明 TGF- β 通过下调受体蛋白 IL-1R1 表达和促进分化为肌成纤维细胞来拮抗这一过程^[38]。甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是一种内分泌系统肿瘤, 激活的 Ras 或 Raf 在人类 MTC 细胞系 TT 和 MZ-CRC-1 中的表达可以通过 LIF 介导的自分泌/旁分泌环诱导生长停滞和跨膜受体酪氨酸激酶 (rearranged during transfection, RET) 下调。研究发现, 重组人 LIF 抑制了小鼠中人 MTC 异种移植物, 同时激活了 JAK/STAT 通路并下调了小鼠肿瘤中的 RET 和转录因子 E2F1 (E2F transcription factor 1) 的表达^[39]。癌症相关脂肪细胞 (cancer-associated adipocytes, CAAs) 是由癌细胞转化的脂肪细胞, 对促进乳腺癌的进展具有重要意义。LIF 是 CAAs 分泌的一种促炎细胞因子, 通过 STAT3 信号通路促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭, 研究表明癌旁脂肪组织中 LIF 的上调与乳腺癌中 STAT3 的激活呈正相关^[17]。

3.3 LIF/LIFR-PI3K-AKT信号通路

LIF 对骨髓来源的间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 的功能和活力以及骨缺损修复起着重要作用。LIF 通过增强磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT) 信号通路促进了 BMSCs 的自我更新和分化及减弱的氧化应激。LIF 过表达可促进成骨, 并通过 PI3K-AKT 信号传导缓解氧化应激和细胞

凋亡^[40]。在研究 LIF 在诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 培养中的作用时发现, LIF 增加了 iPSCs 中 AKT 和转录因子基因 Tbx-3 的表达水平, 采用 PI3K 抑制剂 LY3 进行预处理, 显著抑制了 iPSCs 中 LIF 诱导的 P-AKT 和 Tbx-3 上调, 表明 PI3K-AKT 信号通路参与了该调节, LIF 通过 PI3K-AKT 信号通路激活 Tbx-3, 从而调节 iPSCs 的增殖^[41]。在研究 LIF 在胆管癌中的作用时发现, 在 LIF 刺激下, 细胞凋亡减少, 这与抗凋亡蛋白 Mcl-1 和 pAKT 上调有关, 并通过 PI3K 抑制消除。使用 LIFR 沉默和 Mcl-1 阻断恢复了药物诱导的细胞凋亡, 表明 LIF 通过 PI3K/AKT 信号通路激活 Mcl-1, 从而保护胆管癌细胞免受药物诱导的凋亡^[42]。Solamargine (SM) 是一种传统的中草药衍生化合物, 已被证实具有多种抗肿瘤特性, LIF 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中异常升高, 并在 HCC 细胞中被 SM 下调, 随后 LIF 的过表达可以通过 AKT 通路恢复 SM 的抗肿瘤作用^[43]。

4 治疗方法

LIF、LIFR 及其下游信号传导已在癌症中被广泛研究。LIF/LIFR 作为信号通路的上游蛋白分子, 目前针对其开发了不同疗法。近年来胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 相关研究逐渐深入, PDAC 预后不佳主要是由于诊断效率低下和顽强的耐药性。腺癌神经重塑会加快迁移, LIF 是作用于癌细胞基质细胞的关键旁分泌因子, 支持 PDAC 相关的神经重塑。LIF 阻断或遗传性 LIFR 缺失可减缓肿瘤进展, 并增强化疗疗效以延长 PDAC 的生存期, 同时 LIF 阻断抗体可降低肿瘤内神经密度^[44-45]。另一项研究发现, 通过中和抗体阻断 LIF 是改善 KRAS 驱动型胰腺癌治疗效果的一种有效方法^[46]。胆汁酸是调节膜和核受体表达/活性的类固醇, 包括法尼醇-X 受体 (farnesol-x receptor, FXR) 和 G 蛋白胆汁酸激活受体 1 (G protein bile acids activate receptor 1, GPBAR1)。BAR502 是一种非胆汁酸甾体双 FXR 和 GPBAR1 配体, 作为一种潜在的人 LIFR 拮抗剂, 可阻止 LIFR 激活和信号传导, 减少 PDAC 细胞增殖并减缓细胞周期进程^[47]。米非司酮是临床用于药物流产的一种黄体酮/糖皮质激素拮抗剂, 也是有效的 LIFR 拮抗剂, 采

用一定浓度的米非司酮处理 PDAC 细胞可逆转 LIF 诱导的细胞增殖、迁移和上皮间充质转化, 表明米非司酮可以抑制 LIFR 信号传导并逆转由 LIF 诱导的 STAT3 磷酸化^[48]。

考虑到 LIF/LIFR 信号通路的重要性, 目前开发了一种阻断 LIF 信号传导的人源化抗 LIF 抗体 (MSC-1), 其效用正在 I 期临床试验中进行测试^[49]。最近一项研究检测了免疫对 LIF 和 LIFR 的抗肿瘤作用, 结果表明免疫介导的 LIF 和 LIFR 阻断分别起到了延迟、阻止乳腺肿瘤生长的作用, 与 LIF 免疫疗法相比, LIFR 免疫疗法是抑制肿瘤生长更有效的方法^[50]。目前确定了几种优先靶向 LIF/LIFR 轴的小分子, EC330 的分子靶标显示出对 LIF/LIFR 信号传导的抑制活性, 有效抑制了 LIF 在促进乳腺癌细胞增殖和迁移以及肿瘤生长方面的功能^[51]。EC359 靶向 LIFR, 并与 LIF 竞争与配体结合位点的结合, 可以有效和选择性地降低胰腺癌中活化基质标志物的表达^[52]。临床研究表明, LIF 在血浆中含量的升高与接受免疫检查点阻滞剂治疗癌症患者的不良临床结局相关, 进一步证明了 LIF 作为抗肿瘤免疫潜在抑制因子的作用, 说明靶向 LIF 或其通路可能是提高癌症免疫疗法与免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 联用疗效的一种有效方法^[53]。在研究癌症干细胞时发现, 三氧化二砷 (ATO) 可通过下调 CSC 相关基因和抑制致瘤能力, 有效诱导分化, ATO 和 5-FU/顺铂联合治疗显著增强了 HCC 细胞的治疗效果, 通过协同抑制 LIF/JAK1/STAT3 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路增强 3-FU/顺铂的细胞毒性, 这为 HCC 的临床治疗提供了新见解^[54]。放疗是食管癌治疗的重要手段, 然而 ESCC 治疗的失败通常归因于肿瘤细胞固有的放射阻力。在探讨 2Gy 碳离子辐射对食管癌的治疗作用机制时发现, 其通过下调 ESCC 细胞中的 LIF 调节 STAT3 信号通路, 从而抑制 ESCC 细胞的增殖^[37]。

5 小结

本文总结了 LIF 在癌症中的表达、功能及其信号通路。LIF 是 IL-6 细胞因子家族中最具多效性的成员, 其受体由 LIF 受体 β 和 gp130 组成, LIF 通过结合 LIFR 进而通过各种信号通路对细胞产生影响, 常见的信号转导机制包括 JAK/

STAT、PI3K-AKT 等通路，其中 JAK/STAT 是主要的信号转导机制。目前针对信号通路已经开发了不同的药物与疗法，并取得了一定成效。癌症治疗之路任重道远，通过了解 LIF 在癌细胞中的表达、作用及发生机制，或能为癌症治疗提供新的研究方向。

参考文献

- 1 Nicola NA, Babon JJ. Leukemia inhibitory factor (LIF)[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 533–544. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.001).
- 2 Humbert L, Ghozlan M, Canaff L, et al. The leukemia inhibitory factor (LIF) and p21 mediate the TGF β tumor suppressive effects in human cutaneous melanoma[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 200. DOI: [10.1186/s12885-015-1177-1](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1177-1).
- 3 Gearing DP, Thut CJ, Vandebos T, et al. Leukemia inhibitory factor receptor is structurally related to the IL-6 signal transducer, gp130[J]. *EMBO J*, 1991, 10(10): 2839–2348. DOI: [10.1002/j.1460-2075.1991.tb07833.x](https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb07833.x).
- 4 Metcalf D. The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor[J]. *Stem Cells*, 2003, 21(1): 5–14. DOI: [10.1634/stemcells.21-1-5](https://doi.org/10.1634/stemcells.21-1-5).
- 5 Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419. DOI: [10.1126/science.1260419](https://doi.org/10.1126/science.1260419).
- 6 Liu J, Yu H, Hu W. LIF is a new p53 negative regulator[J]. *J Nat Sci*, 2015, 1(7): e131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161442/>.
- 7 Xu G, Wang H, Li W, et al. Leukemia inhibitory factor inhibits the proliferation of gastric cancer by inducing G1-phase arrest[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3613–3620. DOI: [10.1002/jcp.27083](https://doi.org/10.1002/jcp.27083).
- 8 Rose-John S, Scheller J, Schaper F. "Family reunion"—A structured view on the composition of the receptor complexes of interleukin-6-type and interleukin-12-type cytokines[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 471–474. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.011).
- 9 Xu Y, Kershaw NJ, Luo CS, et al. Crystal structure of the entire ectodomain of gp130: insights into the molecular assembly of the tall cytokine receptor complexes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(28): 21214–21218. DOI: [10.1074/jbc.C110.129502](https://doi.org/10.1074/jbc.C110.129502).
- 10 Betzel C, Visanji M, Dauter Z, et al. Crystallization and preliminary X-ray analysis of leukemia inhibitory factor[J]. *FEBS Lett*, 1993, 336(2): 236–238. DOI: [10.1016/0014-5793\(93\)80810-h](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80810-h).
- 11 Fitzgerald KA, O'Neill LAJ, Gearing AJH, et al. The cytokine factsbook and webfacts (second edition)[M/OL]. London: Academic Press, 2001: 346–350. [2023-10-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780121551421500749>.
- 12 Smith AG, Heath JK, Donaldson DD, et al. Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides[J]. *Nature*, 1988, 336(6200): 688–690. DOI: [10.1038/336688a0](https://doi.org/10.1038/336688a0).
- 13 Weivoda MM, Chew CK, Monroe DG, et al. Identification of osteoclast-osteoblast coupling factors in humans reveals links between bone and energy metabolism[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 87. DOI: [10.1038/s41467-019-14003-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14003-6).
- 14 Sims NA, Johnson RW. Leukemia inhibitory factor: a paracrine mediator of bone metabolism[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(2): 76–87. DOI: [10.3109/08977194.2012.656760](https://doi.org/10.3109/08977194.2012.656760).
- 15 Moon C, Yoo JY, Matarazzo V, et al. Leukemia inhibitory factor inhibits neuronal terminal differentiation through STAT3 activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(13): 9015–9020. DOI: [10.1073/pnas.132131699](https://doi.org/10.1073/pnas.132131699).
- 16 Yaftiyani A, Eskandarian M, Jahangiri AH, et al. Leukemia inhibitory factor (LIF) modulates the development of dendritic cells in a dual manner[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(3): 455–462. DOI: [10.1080/08923973.2019.1619761](https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1619761).
- 17 Zhou C, He X, Tong C, et al. Cancer-associated adipocytes promote the invasion and metastasis in breast cancer through LIF/CXCLs positive feedback loop[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1363–1380. DOI: [10.7150/ijbs.65227](https://doi.org/10.7150/ijbs.65227).
- 18 Ohata Y, Tsuchiya M, Hirai H, et al. Leukemia inhibitory factor produced by fibroblasts within tumor stroma participates in invasion of oral squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0191865. DOI: [10.1371/journal.pone.0191865](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191865).
- 19 Wang H, Si S, Jiang M, et al. Leukemia inhibitory factor is involved in the pathogenesis of NSCLC through activation of the STAT3 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(3): 663. DOI: [10.3892/ol.2021.12924](https://doi.org/10.3892/ol.2021.12924).

- 20 Gulluoglu S, Sahin M, Tuysuz EC, et al. Leukemia inhibitory factor promotes aggressiveness of chordoma[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(7): 1177–1188. DOI: [10.3727/096504017X14874349473815](https://doi.org/10.3727/096504017X14874349473815).
- 21 Zhong W, Liu H, Li F, et al. Elevated expression of LIF predicts a poor prognosis and promotes cell migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 934128. DOI: [10.3389/fonc.2022.934128](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.934128).
- 22 Wang J, Xie C, Pan S, et al. N-myc downstream-regulated gene 2 inhibits human cholangiocarcinoma progression and is regulated by leukemia inhibitory factor/microRNA-181c negative feedback pathway[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1606–1622. DOI: [10.1002/hep.28781](https://doi.org/10.1002/hep.28781).
- 23 Li X, Yang Q, Yu H, et al. LIF promotes tumorigenesis and metastasis of breast cancer through the AKT-mTOR pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 788–801. DOI: [10.18632/oncotarget.1772](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1772).
- 24 Bay JM, Patterson BK, Teng NN. Leukemia inhibitory factor downregulates human papillomavirus-16 oncogene expression and inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011, 2011: 463081. DOI: [10.1155/2011/463081](https://doi.org/10.1155/2011/463081).
- 25 Li W, Soufiany I, Lyu X, et al. SP1-upregulated LBX2-AS1 promotes the progression of glioma by targeting the miR-491-5p/LIF axis[J]. *J Cancer*, 2021, 12(23): 6989–7002. DOI: [10.7150/jca.63289](https://doi.org/10.7150/jca.63289).
- 26 McLean K, Tan L, Bolland DE, et al. Leukemia inhibitory factor functions in parallel with interleukin-6 to promote ovarian cancer growth[J]. *Oncogene*, 2019, 38(9): 1576–1584. DOI: [10.1038/s41388-018-0523-6](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0523-6).
- 27 Bagheri V, Esmaili SA, Gholamin M, et al. Rapid isolation of gastric adenocarcinoma cancer stem cells as a target for autologous dendritic cell-based immunotherapy[J]. *Iran J Biotechnol*, 2022, 20(2): e3045. DOI: [10.30498/ijb.2021.284841.3045](https://doi.org/10.30498/ijb.2021.284841.3045).
- 28 Watanabe Y, Yoshimura K, Yoshikawa K, et al. A stem cell medium containing neural stimulating factor induces a pancreatic cancer stem-like cell-enriched population[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 1857–1866. DOI: [10.3892/ijo.2014.2603](https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2603).
- 29 Vaziri N, Shariati L, Zarrabi A, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate the plasticity of breast cancer stemness through the production of leukemia inhibitory factor[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(12): 1298. DOI: [10.3390/life11121298](https://doi.org/10.3390/life11121298).
- 30 Seeneevassen L, Giraud J, Molina-Castro S, et al. Leukaemia inhibitory factor (LIF) inhibits cancer stem cells tumorigenic properties through hippo kinases activation in gastric cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2011. DOI: [10.3390/cancers12082011](https://doi.org/10.3390/cancers12082011).
- 31 Sreenivasan L, Li LV, Leclair P, et al. Targeting the gp130/STAT3 axis attenuates tumor microenvironment mediated chemoresistance in group 3 medulloblastoma cells[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 381. DOI: [10.3390/cells11030381](https://doi.org/10.3390/cells11030381).
- 32 Pascual-García M, Bonfill-Teixidor E, Planas-Rigol E, et al. LIF regulates CXCL9 in tumor-associated macrophages and prevents CD8⁺ T cell tumor-infiltration impairing anti-PD1 therapy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2416. DOI: [10.1038/s41467-019-10369-9](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10369-9).
- 33 Yu S, Li Q, Wang Y, et al. Tumor-derived LIF promotes chemoresistance via activating tumor-associated macrophages in gastric cancers[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 406(1): 112734. DOI: [10.1016/j.yexcr.2021.112734](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112734).
- 34 Rashidfarrokhi A, Pillai R, Hao Y, et al. Tumor-intrinsic LKB1-LIF signaling axis establishes a myeloid niche to promote immune evasion and tumor growth[J]. *bioRxiv*, 2023, 2023.07.15.549147. DOI: [10.1101/2023.07.15.549147](https://doi.org/10.1101/2023.07.15.549147).
- 35 Hirai H, Karian P, Kikyo N. Regulation of embryonic stem cell self-renewal and pluripotency by leukaemia inhibitory factor[J]. *Biochem J*, 2011, 438(1): 11–23. DOI: [10.1042/BJ20102152](https://doi.org/10.1042/BJ20102152).
- 36 Zhang W, Shi X, Chen R, et al. Novel long non-coding RNA lncAMPC promotes metastasis and immunosuppression in prostate cancer by stimulating LIF/LIFR expression[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11): 2473–2487. DOI: [10.1016/j.ymthe.2020.06.013](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.06.013).
- 37 Luo H, Yang Z, Zhang Q, et al. LIF inhibits proliferation of esophageal squamous carcinoma cells by radiation mediated through JAK-STAT signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2023, 14(4): 532–543. DOI: [10.7150/jca.81222](https://doi.org/10.7150/jca.81222).
- 38 Biffi G, Oni TE, Spielman B, et al. IL-1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF- β to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282–301. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-18-0710](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0710).
- 39 Starenki D, Singh NK, Jensen DR, et al. Recombinant leukemia inhibitory factor suppresses human medullary thyroid carcinoma cell line xenografts in mice[J].

- Cancer Lett, 2013, 339(1): 144–151. DOI: [10.1016/j.canlet.2013.07.006](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.006).
- 40 Liang Y, Zhou R, Liu X, et al. Leukemia inhibitory factor facilitates self-renewal and differentiation and attenuates oxidative stress of BMSCs by activating PI3K/AKT signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5772509. DOI: [10.1155/2022/5772509](https://doi.org/10.1155/2022/5772509).
- 41 Ke M, He Q, Hong D, et al. Leukemia inhibitory factor regulates marmoset induced pluripotent stem cell proliferation via a PI3K/Akt-dependent Tbx3 activation pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 131–140. DOI: [10.3892/ijmm.2018.3610](https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3610).
- 42 Morton SD, Cadamuro M, Brivio S, et al. Leukemia inhibitory factor protects cholangiocarcinoma cells from drug-induced apoptosis via a PI3K/AKT-dependent Mcl-1 activation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 26052–26064. DOI: [10.18632/oncotarget.4482](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4482).
- 43 Yin S, Jin W, Qiu Y, et al. Solamargine induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy via inhibiting LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt signaling pathways and eliciting immunostimulatory tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 32. DOI: [10.1186/s13045-022-01248-w](https://doi.org/10.1186/s13045-022-01248-w).
- 44 Shi Y, Gao W, Lytle NK, et al. Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring[J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 131–135. DOI: [10.1038/s41586-019-1130-6](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1130-6).
- 45 Bressy C, Lac S, Nigri J, et al. LIF drives neural remodeling in pancreatic cancer and offers a new candidate biomarker[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 909–921. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-2790](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2790).
- 46 Wang MT, Fer N, Galeas J, et al. Blockade of leukemia inhibitory factor as a therapeutic approach to KRAS driven pancreatic cancer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3055. DOI: [10.1038/s41467-019-11044-9](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11044-9).
- 47 Di Giorgio C, Bellini R, Lupia A, et al. Discovery of BAR502, as potent steroidal antagonist of leukemia inhibitory factor receptor for the treatment of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1140730. DOI: [10.3389/fonc.2023.1140730](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1140730).
- 48 Di Giorgio C, Lupia A, Marchianò S, et al. Repositioning mifepristone as a leukaemia inhibitory factor receptor antagonist for the treatment of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3482. DOI: [10.3390/cells11213482](https://doi.org/10.3390/cells11213482).
- 49 AstraZeneca. A phase 1 multicenter, open-label, dose-escalation and dose-expansion study to evaluate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and antitumor activity of MSC-1 in patients with advanced solid tumors[R/OL]. *clinicaltrials.gov*, 2023. [2023-09-05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03490669>.
- 50 Ghanei Z, Mehri N, Jamshidzad A, et al. Immunization against leukemia inhibitory factor and its receptor suppresses tumor formation of breast cancer initiating cells in BALB/c mouse[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11465. DOI: [10.1038/s41598-020-68158-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68158-0).
- 51 Yue X, Wu F, Wang J, et al. EC330, a small-molecule compound, is a potential novel inhibitor of LIF signaling[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(6): 477–480. DOI: [10.1093/jmcb/mjaa008](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa008).
- 52 Hall BR, Cannon A, Thompson C, et al. Utilizing cell line-derived organoids to evaluate the efficacy of a novel LIFR-inhibitor, EC359 in targeting pancreatic tumor stroma[J]. *Genes Cancer*, 2019, 10(1–2): 1–10. DOI: [10.18632/genesandcancer.184](https://doi.org/10.18632/genesandcancer.184).
- 53 Lorient Y, Marabelle A, Guégan JP, et al. Plasma proteomics identifies leukemia inhibitory factor (LIF) as a novel predictive biomarker of immune-checkpoint blockade resistance[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(11): 1381–1390. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.08.1748](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1748).
- 54 Zhang X, Hu B, Sun YF, et al. Arsenic trioxide induces differentiation of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma through inhibition of LIF/JAK1/STAT3 and NF- κ B signaling pathways synergistically[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2): e335. DOI: [10.1002/ctm2.335](https://doi.org/10.1002/ctm2.335).

收稿日期: 2023 年 09 月 07 日 修回日期: 2023 年 11 月 07 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 李声钊, 赖泽迎, 王清水. 白血病抑制因子在肿瘤中的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(12): 917–924. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309058)
Li SZ, Lai ZY, Wang QS. Research progress of leukemia inhibitory factor in tumors[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(12): 917–924. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309058)