

生命科学与新药探索

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY

CCL2-CCR2 信号轴在肿瘤进展中的研究进展

郭翰林, 田泓, 童玥*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] CC趋化因子配体2 (C-C chemokine ligand 2, CCL2) 及其受体 CCR2 参与多种癌症的发生及发展, 近年来已成为肿瘤免疫治疗的研究热点。在肿瘤微环境中, CCL2-CCR2 轴的激活不仅促进免疫抑制表型巨噬细胞的迁移, 还可通过多种机制加剧癌症进展, 如增加肿瘤细胞的增殖与侵袭、诱导血管生成和募集免疫抑制细胞以促进肿瘤的发生、发展及免疫逃逸。针对 CCL2-CCR2 信号通路开展的实体瘤和转移性肿瘤临床试验, 进一步验证了该信号通路在癌症进展中的关键作用。综述 CCL2-CCR2 轴的结构与功能及其在肿瘤微环境和癌症进展中的作用机制, 并结合目前临床前及临床研究结果探讨靶向 CCL2-CCR2 轴的治疗策略, 旨在为用于癌症治疗的 CCL2/CCR2 抑制剂开发提供参考。

[关键词] 趋化因子; CCL2-CCR2 信号轴; 肿瘤免疫; 巨噬细胞

[中图分类号] R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0346-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250051

Research Progress of CCL2-CCR2 Signaling Axis in Tumor Progression

GUO Hanlin, TIAN Hong, TONG Yue

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] C-C chemokine ligand 2 (CCL2) and its receptor CCR2 are involved in the initiation and progression of various cancers, and have become a research hotspot in tumor immunotherapy. In the tumor microenvironment, activation of the CCL2-CCR2 axis not only promotes the migration of immunosuppressive macrophages but also exacerbates cancer progression through multiple mechanisms such as enhancing tumor cell proliferation and invasion, inducing angiogenesis, and recruiting immunosuppressive cells to promote tumor initiation, development, and immune evasion. Clinical trials targeting the CCL2-CCR2 signaling pathway in solid tumors and metastatic cancers have further validated its critical role in cancer progression. This review summarizes the structure and function of the CCL2-CCR2 axis, its role in the tumor microenvironment and cancer progression, and discusses current preclinical and clinical research on targeted therapies against the CCL2-CCR2 axis, aiming to provide some insights for the development of CCL2/CCR2 inhibitors for cancer treatment.

[Key words] chemokine; CCL2-CCR2 signaling axis; tumor immunology; macrophage

趋化因子是一类相对分子质量为 8 000 ~ 14 000 的小分子信号蛋白, 主要由免疫细胞、内皮细胞及肿瘤细胞分泌, 由于其主要负责激活和介导免疫细胞在化学刺激 (趋化性) 下的定向迁移和组织浸润, 因此称其为趋化因子^[1]。根据蛋白质 N 端保守半胱氨酸残基的数量和排列特征, 趋化因子可被细分为 4 个家族, 分别命名为 CXC、CC、CX3C 和 C^[2]。趋化因子通过与 7 个跨膜 G 蛋白偶联受体相

互作用激活下游信号通路, 调控单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的招募和功能^[3]。趋化因子作为免疫细胞的化学吸引剂, 已被广泛报道在癌症的发生和进展中发挥重要作用。CC 趋化因子配体 2 (C-C chemokine ligand 2, CCL2) 属于 CC 家族, 其半胱氨酸残基与 N 端紧密相连。CCL2 是首个被分离纯化且研究较为充分的 CC 趋化因子, 其优先结合 CC 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor 2, CCR2)^[4]。CCL2-CCR2 信号轴在促进病理性血管生成、肿瘤细胞的发生发展和侵袭、募集免疫抑制细胞等方面发挥作用^[5]。本文对 CCL2-CCR2 信号轴在肿瘤进展中的研究现状进行综述, 以期靶向 CCL2-CCR2 信号轴的抗肿瘤策略设计、

接受日期: 2025-05-31

***通信作者:** 童玥, 副教授, 硕士生导师

研究方向: 生物药物成药性研究, 多肽、蛋白质类药物设计与优化

E-mail: tongycpu@163.com

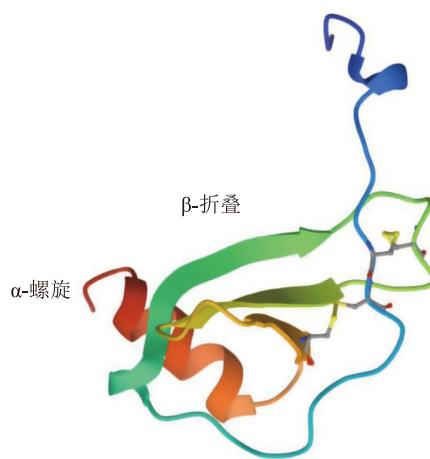
肿瘤微环境调控机制研究及相关临床转化应用提供参考。

1 CCL2-CCR2 的生物学特性

1.1 蛋白质结构

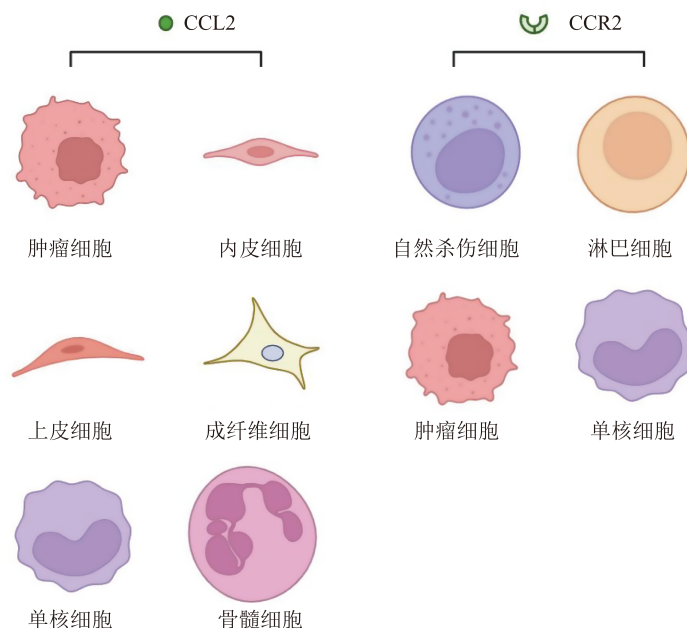
人 CCL2 蛋白由 76 个氨基酸组成, 其相对分子质量约为 13 000, 编码基因位于人类 17 号染色体。CCL2 前体分子由 99 个氨基酸组成, 经裂解前端 23 个氨基酸组成的信号肽后形成成熟的蛋白。CCL2 包括 3 个不同的结构域: 1) 高度灵活的 N 端结构域, 受 N 端半胱氨酸之间的二硫键约束; 2) 形成 3 个反平行的 β 折叠的长环; 3) 覆盖在 β 折叠上的 α -螺旋^[6] (见图 1), CCL2 在 2 个 N 端之间以反平行的 β 链排列形成二聚体。CCL2 在肿瘤细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、单核/巨噬细胞和骨髓细胞等细胞中均有表达^[7] (见图 2)。CCL2 与其他家族成员的序列同源性较高, 因此可与多种受体结合, 但主要通过与细胞膜表面的 G 蛋白偶联受体 CCR2 受体结合来实现其生物学作用。研究表明, CCL2 的 N 端结构域中半胱氨酸残基突变以及 CCR2 的氨基末端结构域均与 CCL2-CCR2 结合密切相关^[4]。研究发现, CCR2 在多种细胞类型中表达, 包括单核细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和各种肿瘤细胞^[8]。CCR2 属于 G 蛋白偶联受体, 其有 2 种选择性剪接

形式, 即 CCR2A 和 CCR2B, 区别仅在于其 C 端尾部^[9]。CCR2B 是 CCR2 表面受体的主要亚型, 在单核细胞和 NK 细胞中高度表达, 占有 CCR2 表达的 90%。CCR2A 仅在一小部分单核细胞和平滑肌细胞中表达^[10]。除此之外, CCL2 还会与其他受体结合, 如 CCR4 和 CCR5 等^[11]。同时, CCR2 也具有其他几种高亲和力配体, 包括 CCL7、CCL8、CCL12 和 CXCL12 等, 但与 CCR2 亲和力最高的仍是 CCL2^[12]。总之, CCL2 与 CCR2 并非完全一对一的关系, 而是多个配体和受体之间相互重叠^[13]。



本图来源于 RCSB PDB 数据库 (<https://doi.org/10.2210/pdb1DOM/pdb>)

图1 CCL2 蛋白的三级结构



本图由 BioRender 创建 (<https://app.biorender.com/>)

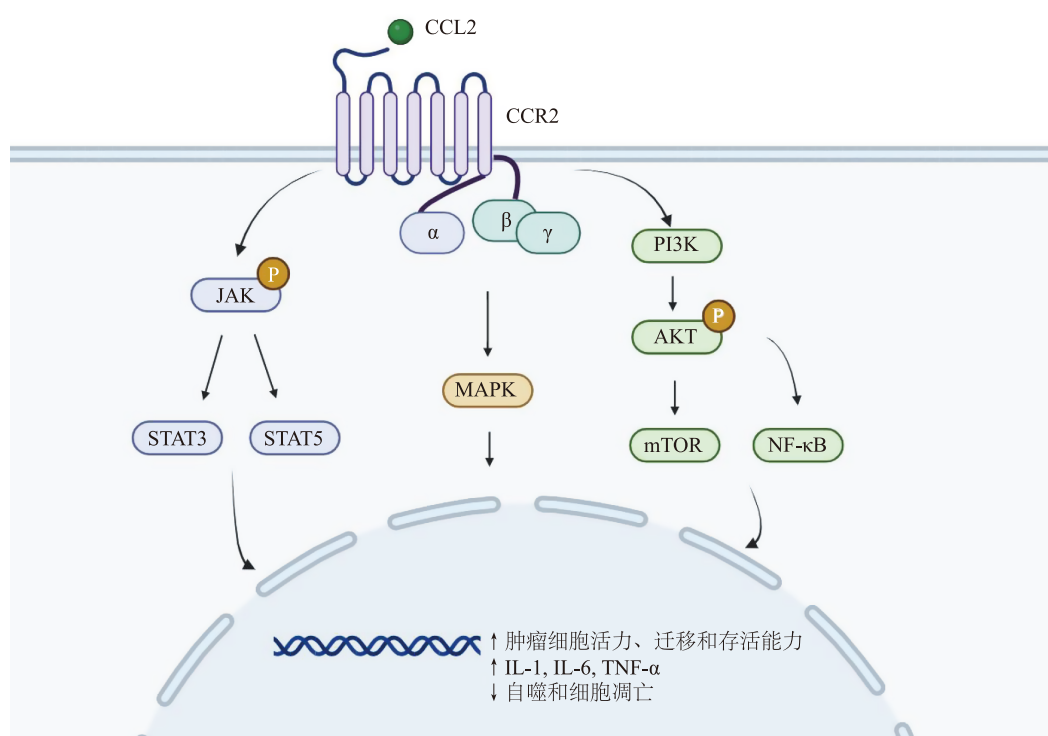
CCL2: CC 趋化因子配体 2; CCR2: CC 趋化因子受体 2

图2 CCL2-CCR2 轴在各种细胞的表达情况

1.2 CCL2-CCR2 信号通路

CCR2 与其配体 CCL2 结合后, 细胞内多个 G 蛋白介导的信号级联反应被激活, 如磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) / p38 和 Janus 激酶-信号转导子和转录激活因子 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR)

信号通路等^[14-16] (见图 3), 这些信号通路被激活后刺激单核细胞、巨噬细胞、记忆 T 淋巴细胞和 NK 细胞释放促炎细胞因子, 如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。上述细胞因子在抗凋亡、血管生成、细胞迁移和免疫抑制过程中发挥关键作用, 最终促进肿瘤的发展^[17]。CCL2-CCR2 通路也是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中趋化因子信号传导的关键调控因素^[13]。因此, CCL2-CCR2 信号轴成为癌症治疗的一个具有吸引力的靶点。



本图由BioRender创建 (<https://app.biorender.com/>)

JAK: Janus 激酶; STAT: 信号转导子和转录激活因子; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶; AKT: 蛋白激酶 B; NF- κ B: 核因子 κ B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; IL: 白细胞介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α

图3 CCL2-CCR2 轴信号转导途径

2 CCL2-CCR2 轴在免疫细胞中的作用

除肿瘤细胞外, TME 由多种非肿瘤细胞及其分泌的细胞因子构成, 主要包括肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs)、间充质干细胞、血管内皮细胞及大量浸润的免疫细胞[如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)]。CCL2 作为 TME 中的“分子桥梁”, 可通过旁分泌吸引宿主细胞, 并与其他细胞因子协同调节细胞分化^[18]。其中, 多种基质细胞和免疫细胞可通过激活特定信号通路上调 CCL2 的表达, 参与肿

瘤的进展^[19]。

2.1 肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞是先天免疫系统和适应性免疫系统的重要组成部分, 有助于病原体耐药性和生物体稳态的调节, 巨噬细胞的功能和极化与代谢改变密切相关。巨噬细胞可分化为 2 种不同的类型: 1) 由干扰素- γ (interferons- γ , IFN- γ) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的经典活化型 (M1), 以高表达 IL-12 和低表达 IL-10 为特征; 2) 由 IL-4 或 IL-13 诱导的选择性活化型 (M2), 以高表达 IL-10 和低表达 IL-12 为特征。与 M1 型巨噬细胞相比, M2

型巨噬细胞具有免疫抑制作用, 有利于组织修复并促进肿瘤进展^[20]。在多数情况下, 免疫细胞的功能是消除对宿主有害的恶性肿瘤细胞, 但在 TME 调控下, 巨噬细胞可向 M2 表型极化, 形成 TAM。

CCL2-CCR2 轴促进单核细胞从外周血募集至肿瘤部位, 驱动单核细胞进一步分化成 TAM, TAM 通过诱导免疫逃逸加速肿瘤的增殖与转移进程^[19]。Yang 等^[21]研究发现, CCL2 高表达与 TAM 积累呈正相关, 通过阻断 CCL2-CCR2 轴可抑制 TME 中单核细胞的浸润和 TAM 的积累, 从而增强 CD8⁺ T 细胞在 TME 中的抗肿瘤作用。Wei 等^[22]研究发现, TAM 通过诱导上皮-间充质转化增强结肠癌细胞的迁移、侵袭, 同时促进 CCL2 生成以募集更多巨噬细胞, 而阻断 CCL2-CCR2 轴后可阻碍肿瘤转移。

2.2 髓源性抑制细胞

髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 是一类异质性病理激活的未成熟髓系细胞, 是免疫抑制网络的主要组成部分。该类细胞可有效抑制 T 细胞的活性, 从而促进恶性肿瘤的免疫逃逸。根据细胞来源不同, MDSC 可分为多形核 (polymorphonuclear, PMN)-MDSC 和单核细胞 MDSC (M-MDSC)^[23]。在介导免疫抑制反应上, PMN-MDSC 优先通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、过氧亚硝酸盐和精氨酸酶等介导免疫抑制, 而 M-MDSC 通过一氧化氮、免疫抑制细胞因子 (如 IL-10) 和免疫调节因子 [如程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)] 的表达^[24]。

CCL2-CCR2 轴对于 MDSC 的功能维持起重要作用。CCL2 通过激活 PMN-MDSC 中的 STAT3 和 ROS 的产生来调节 PMN-MDSC 介导的 T 细胞抑制活性^[25]。此外, CCL2-CCR2 轴还可调节 M-MDSC 向肿瘤组织和转移微环境迁移。MDSC 通过趋化因子和趋化因子受体之间的相互作用被招募至 TME 中。Lu 等^[26]研究发现, 通过使用低剂量甲基转移酶和组蛋白脱乙酰酶抑制剂可下调 CCR2 表达, 从而有效抑制 MDSC 的运输, 并延长手术切除原发肿瘤后小鼠的总生存期。

2.3 调节性 T 细胞

Tregs 作为 TME 的核心抑制性组分, 已成为免疫治疗的关键靶标。Tregs 是 CD4⁺ T 细胞中具有强抑制活性的特殊亚群 (占比 5%~15%), 其在调控炎症反应和维持免疫稳态的同时, 还可促进外周免疫系统对肿瘤的免疫耐受^[27]。CCL2-CCR2 轴在 TME 中对 Tregs 的募集和积累至关重要。TME 中 Tregs 的异常富集与多种实体瘤 (如卵巢癌、黑色素瘤) 的不良预后显著相关。在小鼠头颈部鳞状细胞

癌模型中, 经过放疗后可上调 CCL2 的产生, 进而促使 CCR2 依赖型单核细胞产生 TNF- α 以及 CCR2 阳性 Tregs 在肿瘤中的聚集^[28]。

2.4 肿瘤相关成纤维细胞

CAFs 是 TME 中最丰富的组成成分之一, 其在增强肿瘤组织特异性、引起肿瘤细胞的增殖和侵袭以及血管生成方面起关键作用^[29]。CCL2 上调对 CAFs 的产生具有潜在的促进作用, 同时 CAFs 还可通过分泌 CCL2 促进肿瘤转移。过表达核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和 STAT3 可显著刺激共培养 CAFs 中 CCL2 的分泌水平。在膀胱癌中 CAFs 分泌的 CCL2 可与 MDSC 表面 CCR2 结合, 并将其招募至肿瘤组织中^[30]。在胰腺癌的研究中发现, 肿瘤细胞能够通过分泌 IL-8 和 CCL2 激活成纤维细胞, 进而诱导产生 CAFs 和转移相关成纤维细胞, 这些细胞在 TME 中发挥重要作用^[31]。

3 CCL2 与肿瘤

CCL2 在炎症性疾病和恶性肿瘤中是一个主要的促炎促瘤趋化因子, 因此 CCL2-CCR2 轴在恶性肿瘤发生发展过程中发挥多重作用, 不仅可促进肿瘤生长、浸润及转移, 还参与多种恶性肿瘤的发展^[32]。

3.1 食管鳞状细胞癌

食管癌作为全球第六大致命癌症, 是严重威胁人类健康的消化系统疾病之一。中国的食管癌病例占全球患者的 50% 以上^[33], 其中食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 为主要类型, 其不良预后迫切需要开发新的预防和治疗策略。在食管癌中可检测到高比例的 Tregs、M2 型 TAM 和 MDSCs 的浸润。Tregs 可被肿瘤或基质来源的 CC 趋化因子家族募集, 如 CCL20 等^[34]。其中 CAFs 能够分泌 CCL2 和 IL-6, 从而诱导巨噬细胞的 M2 极化促进免疫抑制性 TME 的产生^[29], 同时 CCL2 还可促进 MDSCs 的浸润。Yang 等^[21]的研究表明, 在食管癌治疗中, 阻断 CCL2-CCR2 信号通路可有效抑制肿瘤生长, 该效应主要通过减少 TME 中单核细胞的浸润和 TAM 的积聚实现。Ma 等^[35]研究发现, 经溶血磷脂酸刺激后, ESCC 的增殖、迁移、侵袭及上皮-间充质转化等过程均被增强, 同时 CCL2 表达水平上调, 而阻断 CCL2 可有效降低其促迁移作用。上述发现为研究 ESCC 免疫逃逸机制提供了新思路, 并提示 CCL2 可作为 ESCC 的潜在治疗靶点。

3.2 肝细胞癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种高度侵袭性的原发性肝脏恶性肿瘤, 是全球癌症相关死亡的主要病因^[36]。在肝脏 TME 中, M2 型

TAM 的高密度浸润是导致肿瘤进展及不良预后的主要原因。CCL2 在肝癌中过表达, 癌基因诱导的衰老肝细胞分泌 CCL2, 可招募 CCR2⁺ 未成熟髓细胞, 进而抑制 NK 细胞的抗肿瘤功能, 从而促进 HCC 肿瘤生长。Li 等^[37] 研究发现, 过表达 CCL2 的肝癌细胞生长依赖于宿主 CCR2, 通过使用 CCR2 拮抗剂, 证实其可通过 CD8⁺ T 细胞依赖性方式抑制肝肿瘤生长及术后复发。同时, 阻断 CCL2/CCR2 后可抑制肿瘤细胞和 TAM 的串扰, 并抑制 M2 型巨噬细胞极化。Tang 等^[38] 研究发现, 在肝癌中母体胚胎亮氨酸拉链激酶 (maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK) 可通过调控上游因子 miR-505-3p 并与 STAT3 相互作用, 诱导 STAT3 磷酸化并增加其靶基因 CCL2 在 HCC 中的表达, 进而促进肿瘤进展。抑制 MELK 后发现其可通过依赖于 CCL2 表达的方式刺激 M1 型巨噬细胞极化, 诱导 CD8⁺ T 细胞募集。阻断 CCL2-CCR2 信号通路可显著降低炎症反应, 抑制慢性肝脏疾病的进展, 提示 CCL2-CCR2 轴可能成为治疗人类肝脏疾病 (特别是预防 HCC 进展) 的有效靶点^[39]。

3.3 前列腺癌

前列腺癌 (prostate cancer, PC) 是 60 岁以上男性最常见的恶性肿瘤, 也是全球癌症死亡的第二大原因^[40]。CCL2 主要表达于前列腺 TME 中的内皮细胞和前列腺癌细胞系 [如前列腺小细胞癌细胞 (prostatic small cell carcinoma cell, PSCC) 和淋巴结转移性前列腺腺癌细胞 (lymph node metastasis prostatic adenocarcinoma cell, LnCaP)], 是前列腺癌患者原发肿瘤中主要表达的趋化因子, 其异常分泌最终可导致 CCL2 相关免疫耐受机制的失衡^[41]。Iwamoto 等^[42-43] 通过分析前列腺活检的 379 例患者血清样本 (其中 255 例组织学诊断为前列腺癌), 首次证实血清 CCL2 可作为预测 PC 患者生存期的标志物。Li 等^[44] 研究发现, *HOX* 家族基因中 *HOXC13* 高表达的 PC 患者预后较差, 体外研究表明 *HOXC13* 介导 DNA 损伤诱导的环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) /干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) /干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 通路调控 PC 进展, 并通过调控免疫因子 IFN- β 、CCL2、CCL5 和 CXCL10 的转录重塑 TME。Bui 等^[45] 将 CCL2 敲除小鼠骨髓源性间充质干细胞 (CCL2 KO MSCs) 与 PC 细胞共注射至小鼠体内发现, CCL2 KO MSCs 具有显著抗肿瘤作用, 且该抑制作用与肿瘤中 CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁻ 骨髓系细胞的浸润增加相关。综上, CCL2 在 PC 的

预测及治疗中发挥重要作用。

3.4 其他肿瘤

结肠癌的细胞因子分析显示, CAFs 通过表达巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 来影响巨噬细胞, CAFs 在与巨噬细胞共培养时, 可特异性诱导 IL-6、IL-8 和 CCL2 的分泌, 进而促进肿瘤进展。CAFs 和巨噬细胞是 CCL2 的主要来源, 且在共培养后, 两者的 CCL2 表达量分别增加了 2 倍和 40 倍^[46]。由于 CCL2 与结肠癌的发生、发展及转移密切相关, 因此可将 CCL2 作为结肠癌的生物诊断标志物。

CCL2 表达水平和巨噬细胞浸润程度与人乳腺癌预后不良及转移相关, 利用抗 CCL2 抗体抑制 CCL2-CCR2 信号传导, 可阻断炎症单核细胞募集, 抑制体内转移, 延长肿瘤模型小鼠的生存期^[47]。在小鼠乳腺癌模型中发现, CCL2 对原发性肿瘤生长及肺、骨和脑转移均发挥重要作用^[48]。

在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, 高水平 CCL2 与 NSCLC 患者肺组织中的 NSCLC 细胞浸润相关。CCL2 可激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 促进上皮-间充质转化, 并阻断 NSCLC 细胞的自噬通量^[49]。

在多种肿瘤模型研究中, CCL2-CCR2 信号通路被广泛发现可促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。通过应用中和抗体或拮抗剂阻断 CCL2-CCR2 信号轴, 已显示出改善患者预后和提高治疗效果的潜力。此外, 监测体内 CCL2 的表达水平被认为是评估癌症进展和早期诊断的关键生物标志物。

4 靶向 CCL2-CCR2 轴的治疗手段

由于 CCL2-CCR2 信号轴在肿瘤的发生发展过程中发挥多种功能, 针对 CCL2-CCR2 轴的治疗手段引起广泛关注。靶向 CCL2-CCR2 轴的临床前研究及临床试验如表 1 所示, 研究结果均表明, 阻断 CCL2-CCR2 轴可显著抑制肿瘤进展, 展现出颇具前景的抗肿瘤活性。

4.1 CCL2 抑制剂

Carlumab (CNTO 888) 是一种人 IgG_{1k} 单克隆抗体, 其以高特异性和高亲和力结合 CCL2, 从而竞争性抑制 CCL2 与 CCR2 受体的结合。在 I/II 期临床研究 (NCT00537368、NCT00992186) 中, CNTO 888 在高达 15 mg·kg⁻¹ 的剂量下仍具有可接受的安全性。然而, 研究发现, CCL2 水平仅在首次给药后被短暂抑制, 后续给药后游离 CCL2 浓度升高至超过预处理基线水平, 这可能是由于 CNTO 888 在体内与 CCL2 的亲和力较弱及 CCL2 复合物清除

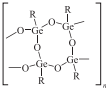
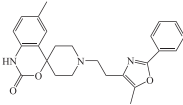
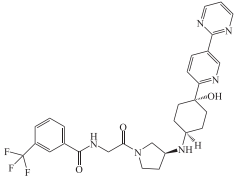
能力较弱导致^[50]。后续临床研究显示,采用 CNTO 888 联合 4 种标准化疗方案[多西他赛、吉西他滨、紫杉醇联合卡铂、聚乙二醇脂质体盐酸阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin HCl, PLD)]治疗晚期或难治性实体瘤患者时,联合治疗在持续抑制血清 CCL2 浓度方面效果有限,导致治疗期间游离 CCL2 水平稳步上升^[51]。基于现有研究结果,有必要对 CNTO 888 在肿瘤学领域的进一步研究和应用开展全面评估。

此外,在 *miR-122* 敲除小鼠的 HCC 模型中,对

荷瘤小鼠给予 CCL2 中和抗体 C1142 治疗 8 周后可显著减轻肝损伤、降低 HCC 发生率并减少肿瘤负荷^[52]。C1142 可增强肝脏 NK 细胞的细胞毒性,促进 IFN- γ 的分泌,从而有效抑制肿瘤的进展。

体外实验显示,通过抗 CCL2 抗体与依托泊苷联合应用,抗 CCL2 抗体虽不影响细胞增殖,但可显著抑制神经母细胞瘤细胞和单核细胞向 CCL2 浓度梯度升高方向迁移。此外,体内实验结果表明,抗 CCL2 抗体与依托泊苷的联合治疗可显著延长原发肿瘤切除后小鼠的生存期^[53]。

表 1 靶向 CCL2-CCR2 轴的临床前及临床研究

药物名称/代号	结构式	药物种类	研究阶段	参考文献
carlumab (CNTO 888)	-	人 CCL2 重组单克隆抗体	I / II 期临床研究 (NCT01204996、NCT00992186)	[50-51]
C1142	-	CCL2 中和抗体	临床前研究	[52-53]
丙帕锗 PGe		CCR2 拮抗剂	临床前研究	[54-55]
RS504393		CCR2 拮抗剂	临床前研究	[56]
PF-4136309		CCR2 拮抗剂	II 期临床研究 (NCT02732938)	[57]

4.2 CCR2 抑制剂

CCR2 在免疫抑制细胞和肿瘤细胞中呈过表达状态,而在大多数正常组织中表达水平相对较低,提示 CCR2 可能成为癌症治疗领域具有潜力的靶点。

PGe (3-氧基丙酸聚合物) 是一种有机锗化合物,可作为 CCR2 信号传导抑制剂。PGe 通过与 CCR2 相关的糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白相互作用,发挥免疫调节作用。该化合物能够阻断 CCL2-CCR2 信号通路,进而在不干扰受体-配体相互作用的情况下抑制单核/巨噬细胞的趋化性。在结肠癌小鼠模型中, PGe 治疗可减少肿瘤的数量、大小及 TAM 的数量,并减轻结肠肿瘤的腺癌性病变^[54]。

多种小鼠肿瘤和转移模型研究显示, CCR2 拮抗剂 RS504393 与抗 PD-1 联合治疗比单一抗 PD-1 治疗更能致敏和增强肿瘤应答。这种增强的治疗效应与 CD8⁺ T 细胞募集和激活水平的提升以及伴随的 CD4⁺ Tregs 数量减少相关^[55]。Wu 等^[56]研究发现,在小鼠皮肤 T 细胞淋巴瘤模型中经口给药 CCR2 小

分子抑制剂 (CCR2i) 显示出显著抗肿瘤效果,能够有效阻断 CCR2 介导的单核细胞趋化作用。此外,当 CCR2i 与 PD-1 抗体联合应用时,能够显著促进 IFN- γ 的产生,并增强与 CD8⁺ T 细胞相关的肿瘤清除效应。

CCL2-CCR2 轴在多种肿瘤中发挥重要作用,抑制该信号通路可减少 TAM、髓源性抑制细胞等免疫抑制性细胞的浸润,增强效应 T 细胞的抗肿瘤活性。使用 CCL2-CCR2 抑制剂单药或联合其他抗肿瘤药物能够产生较好的抗肿瘤效应。尽管在临床前研究中 CCL2-CCR2 抑制剂表现出良好的抗肿瘤和抗炎潜力,但部分临床试验结果显示,其单药治疗的疗效未达预期^[57]。这一现象可能归因于趋化因子冗余,当 CCL2-CCR2 轴被抑制后,其他趋化因子(如 CCL5、CXCL12)可能代偿性上调,通过替代受体(如 CCR4、CCR5)维持免疫抑制细胞募集。因此,未来研究需聚焦于联合治疗策略的优化、递送系统的改良或多靶点特异性抑制剂的开发。

5 结语与展望

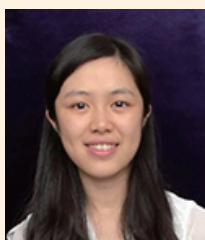
CCL2-CCR2 轴作为趋化因子家族成员, 在促进肿瘤发生发展、免疫抑制性细胞募集和 TME 调控等方面发挥重要作用。血清 CCL2 水平检测可作为多种癌症的发生预测标志物。解析 CCL2 与 CCR2 的结构特征可探究其在调节免疫细胞活性、招募单核巨噬细胞以及调控巨噬细胞极化等方面的作用机制。基于上述机制, 通过阻断 CCL2-CCR2 信号通路可开发多种肿瘤治疗手段, 例如针对该轴开发的

小分子抑制剂和 CCL2-CCR2 中和抗体等均展现较好的应用前景。当前针对 CCL2-CCR2 轴的药物研发正处于快速发展阶段, 一系列创新治疗策略为癌症治疗领域带来了新的选择和希望。同时, CCL2-CCR2 轴抑制与多种治疗策略的联合应用有望成为增强抗肿瘤效应的新途径。这种联合治疗策略为癌症免疫治疗领域开辟了新方向, 且具有进一步临床转化研究的潜力。

【参考文献】

- [1] Legler D F, Thelen M. Chemokines: chemistry, biochemistry and biological function[J]. *Chimia (Aarau)*, 2016, 70(12): 856-859.
- [2] Rollins B J. Chemokines[J]. *Blood*, 1997, 90(3): 909-928.
- [3] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127.
- [4] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(PtB): 107598.
- [5] Yoshimura T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally?[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 335-345.
- [6] Deshmane S L, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29(6): 313-326.
- [7] Bianconi V, Sahebkar A, Atkin S L, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(1): 44-51.
- [8] Zheng Y, Qin L, Zacarias N V, et al. Structure of CC chemokine receptor 2 with orthosteric and allosteric antagonists[J]. *Nature*, 2016, 540(7633): 458-461.
- [9] Charo I F, Taubman M B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease[J]. *Circ Res*, 2004, 95(9): 858-866.
- [10] Bartoli C, Civatte M, Pellissier J F, et al. CCR2A and CCR2B, the two isoforms of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor are up-regulated and expressed by different cell subsets in idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 102(4): 385-392.
- [11] Blanpain C, Migeotte I, Lee B, et al. CCR5 binds multiple CC-chemokines: MCP-3 acts as a natural antagonist[J]. *Blood*, 1999, 94(6): 1899-1905.
- [12] White G E, Iqbal A J, Greaves D R. CC chemokine receptors and chronic inflammation-therapeutic opportunities and pharmacological challenges[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 47-89.
- [13] Lim S Y, Yuzhalin A E, Gordon-Weeks A N, et al. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28697-28710.
- [14] Izumi K, Fang L Y, Mizokami A, et al. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(9): 1383-1401.
- [15] Yasui H, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. CCL2 secreted from cancer-associated mesothelial cells promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer cells through the P38-MAPK pathway[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(1): 145-158.
- [16] Li D, Ji H, Niu X, et al. Tumor-associated macrophages secrete CC-chemokine ligand 2 and induce tamoxifen resistance by activating PI3K/Akt/mTOR in breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 47-58.
- [17] Kadamoto S, Izumi K, Mizokami A. Roles of CCL2-CCR2 axis in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8530.
- [18] Jin J, Lin J, Xu A, et al. CCL2: an important mediator between tumor cells and host cells in tumor microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 722916.
- [19] Xu M, Wang Y, Xia R, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(10): e13115.
- [20] Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76.
- [21] Yang H, Zhang Q, Xu M, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 41.
- [22] Wei C, Yang C, Wang S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [23] Wu Y, Yi M, Niu M, et al. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 184.
- [24] Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485-498.
- [25] Korbecki J, Kojder K, Simińska D, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of the ligands of receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8412.
- [26] Lu Z, Zou J, Li S, et al. Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 284-290.
- [27] Shan F, Somasundaram A, Bruno T C, et al. Therapeutic targeting of regulatory T cells in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11): 944-961.
- [28] Mondini M, Loyher P L, Hamon P, et al. CCR2-dependent recruitment of tregs and monocytes following radiotherapy is associated with TNF α -mediated resistance[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(3): 376-387.
- [29] Higashino N, Koma Y I, Hosono M, et al. Fibroblast activation protein-positive fibroblasts promote tumor progression through secretion of CCL2 and interleukin-6 in esophageal squamous

- cell carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 777–792.
- [30] Liang T, Tao T, Wu K, *et al.* Cancer-associated fibroblast-induced remodeling of tumor microenvironment in recurrent bladder cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(31): e2303230.
- [31] Pausch T M, Aue E, Wirsik N M, *et al.* Metastasis-associated fibroblasts promote angiogenesis in metastasized pancreatic cancer via the CXCL8 and the CCL2 axes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5420.
- [32] Iwamoto H, Izumi K, Mizokami A. Is the C-C motif ligand 2-C-C chemokine receptor 2 axis a promising target for cancer therapy and diagnosis?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9328.
- [33] Zhu H, Ma X, Ye T, *et al.* Esophageal cancer in China: practice and research in the new era[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9): 1741–1751.
- [34] Liu J Y, Li F, Wang L P, *et al.* CTL- vs Treg lymphocyte-attracting chemokines, CCL4 and CCL20, are strong reciprocal predictive markers for survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(5): 747–755.
- [35] Ma H, Ma X, Qi L, *et al.* Lysophosphatidic acid promotes ESCC progression by increasing the level of CCL2 secreted by esophageal epithelial cells[J]. *J Gene Med*, 2024, 26(6): e3708.
- [36] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345–1362.
- [37] Li X, Yao W, Yuan Y, *et al.* Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 157–167.
- [38] Tang B, Zhu J, Shi Y, *et al.* Tumor cell-intrinsic MELK enhanced CCL2-dependent immunosuppression to exacerbate hepatocarcinogenesis and confer resistance of HCC to radiotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 137.
- [39] She S, Ren L, Chen P, *et al.* Functional roles of chemokine receptor CCR2 and its ligands in liver disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 812431.
- [40] Adamaki M, Zoumpourlis V. Prostate cancer biomarkers: from diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 228: 107932.
- [41] Izhak L, Wildbaum G, Weinberg U, *et al.* Predominant expression of CCL2 at the tumor site of prostate cancer patients directs a selective loss of immunological tolerance to CCL2 that could be amplified in a beneficial manner[J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 1092–1101.
- [42] Iwamoto H, Izumi K, Nakagawa R, *et al.* Usefulness of serum CCL2 as prognostic biomarker in prostate cancer: a long-term follow-up study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2022, 52(11): 1337–1344.
- [43] Iwamoto H, Izumi K, Nakagawa R, *et al.* Serum CCL2 is a prognostic biomarker for non-metastatic castration-sensitive prostate cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2369.
- [44] Li M, Bai G, Cen Y, *et al.* Silencing HOXC13 exerts anti-prostate cancer effects by inducing DNA damage and activating cGAS/STING/IRF3 pathway[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 884.
- [45] Bui Q T, Lee K D, Fan Y C, *et al.* Disruption of CCL2 in mesenchymal stem cells as an anti-tumor approach against prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 441.
- [46] Stadler M, Pudelko K, Biermeier A, *et al.* Stromal fibroblasts shape the myeloid phenotype in normal colon and colorectal cancer and induce CD163 and CCL2 expression in macrophages[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 184–200.
- [47] Qian B Z, Li J, Zhang H, *et al.* CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 222–225.
- [48] Yoshimura T, Li C, Wang Y, *et al.* The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(7): 714–738.
- [49] Xu H, Wang J, Al-Nusaif M, *et al.* CCL2 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR and autophagy pathways[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(3): e13560.
- [50] Sandhu S K, Papadopoulos K, Fong P C, *et al.* A first-in-human, first-in-class, phase I study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 in patients with solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4): 1041–1050.
- [51] Brana I, Calles A, LoRusso P M, *et al.* Carlumab, an anti-C-C chemokine ligand 2 monoclonal antibody, in combination with four chemotherapy regimens for the treatment of patients with solid tumors: an open-label, multicenter phase 1b study[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(1): 111–123.
- [52] Teng K Y, Han J, Zhang X, *et al.* Blocking the CCL2-CCR2 axis using CCL2-neutralizing antibody is an effective therapy for hepatocellular cancer in a mouse model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(2): 312–322.
- [53] Lascano D, Zobel M J, Lee W G, *et al.* Anti-CCL2 antibody combined with etoposide prolongs survival in a minimal residual disease mouse model of neuroblastoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19915.
- [54] Yumimoto K, Sugiyama S, Mimori K, *et al.* Potentials of C-C motif chemokine 2-C-C chemokine receptor type 2 blockers including propagermanium as anticancer agents[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2090–2099.
- [55] Tu M M, Abdel-Hafiz H A, Jones R T, *et al.* Inhibition of the CCL2 receptor, CCR2, enhances tumor response to immune checkpoint therapy[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 720.
- [56] Wu X, Singh R, Hsu D K, *et al.* A small molecule CCR2 antagonist depletes tumor macrophages and synergizes with anti-PD-1 in a murine model of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): 1390–1400.e4.
- [57] Nywening T M, Wang-Gillam A, Sanford D E, *et al.* Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 651–662.



【专家介绍】 董玥: 博士, 中国药科大学生命科学与技术学院副教授、硕士生导师, 昆士兰大学访问学者。主要研究方向为生物大分子药物研发。主持完成国家863项目“青年科学家”专题、国家自然科学基金青年项目、江苏省自然科学基金青年项目等。作为主要参加者参与“重大新药创制”科技重大专项、国家自然科学基金面上项目多项, 发表SCI论文20余篇, 授权专利1项。参编教材4部, 参与讲授的课程入选国家级一流本科课程、江苏省一流本科课程。