



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 肿瘤相关巨噬细胞分泌的 IL-8 对结直肠癌转移的影响  
作者： 苏雅, 袁路云, 张强, 王海静  
收稿日期： 2026-02-23  
网络首发日期： 2026-04-03  
引用格式： 苏雅, 袁路云, 张强, 王海静. 肿瘤相关巨噬细胞分泌的 IL-8 对结直肠癌转移的影响[J/OL]. 安徽医科大学学报.  
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260403.1113.002>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 肿瘤相关巨噬细胞分泌的 IL-8 对结直肠癌转移的影响

苏雅<sup>1</sup>, 袁路云<sup>2</sup>, 张强<sup>1</sup>, 王海静<sup>3</sup>

(上海市普陀区中心医院<sup>1</sup>放射治疗科、<sup>2</sup>中医肿瘤科、<sup>3</sup>药学部, 上海 200062)

**摘要** **目的** 探讨肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)分泌的白细胞介素-8(IL-8)在结直肠癌(CRC)转移中的作用及其潜在治疗价值。**方法** 通过佛波酯(PMA)联合 IL-4/IL-13 构建 TAMs 模型, 采用流式细胞术、RT-qPCR 和 ELISA 验证模型表型。用巨噬细胞 M0 及 TAMs 条件培养基(CM)处理人源 CRC 细胞 HCT116, 通过划痕实验、Transwell 实验评估细胞转移能力。Western blot、RT-qPCR 及 ELISA 实验检测巨噬细胞 M0 及 TAMs 中 IL-8 表达水平。用 Western blot 和 RT-qPCR 检测经 CM-M0 及 CM-TAM 处理后的 HCT116 细胞中上皮-间质转化(EMT)标志物(E-cadherin、N-cadherin)表达水平。在 CM-TAMs 中加入 IL-8 受体抑制剂 Reparixin 后刺激 HCT116 细胞, 通过划痕实验、Transwell 实验评估细胞转移能力, 用 Western blot 和 RT-qPCR 检测 E-cadherin、N-cadherin 表达水平。最后, 采用鼠源结直肠细胞 CT26-LUC 构建脾注射肝转移模型, 用活体成像观察 Reparixin 对该动物模型的影响。**结果** 流式细胞术显示 TAMs 模型中的 M2 型巨噬细胞(CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>细胞)比例升高, RT-qPCR 和 ELISA 实验显示 M2 型巨噬细胞的标志物 IL-10 和 TGF- $\beta$  明显升高。划痕实验、Transwell 实验显示 CM-TAMs 显著增强 HCT116 细胞的迁移、侵袭能力。Western blot、RT-qPCR 及 ELISA 实验显示 TAMs 高表达 IL-8, 同时诱导 HCT116 细胞下调 E-cadherin 表达水平并上调 N-cadherin 表达水平。Reparixin 不仅可以逆转 CM-TAMs 的促转移作用, 同时上调 HCT116 细胞中 E-cadherin 表达水平并下调 N-cadherin 表达水平, 还可以在脾注射肝转移模型中减少小鼠肝转移灶的生物发光信号强度。**结论** TAMs 通过分泌 IL-8 诱导 EMT 促进 CRC 转移, 抑制 TAMs 分泌 IL-8 或抑制 IL-8 与其受体结合, 可能为 CRC 治疗提供新方向。

**关键词** 结直肠癌; IL-8; 肿瘤微环境; 肿瘤相关巨噬细胞; 转移; EMT

**中图分类号** R 735.3

**文献标识码** A

**The effect of IL-8 secreted by tumor-associated macrophages on colorectal cancer metastasis**

2026-02-23 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82505694), 上海市第六人民医院医疗集团科研基金项目(编号: 24-LY-02)

作者简介: 苏雅, 女, 住院医师;

王海静, 女, 初级药师, E-mail: wanghj0307@163.com

Su Ya<sup>1</sup>, Yuan Luyun<sup>2</sup>, Zhang Qiang<sup>1</sup>, Wang Haijing<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Radiotherapy, <sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine Oncology,

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062)

**Abstract Objective** To investigate the role of interleukin-8 (IL-8) secreted by tumor-associated macrophages (TAMs) in colorectal cancer (CRC) metastasis and its potential therapeutic value.

**Methods** The TAMs model was constructed by phorbol ester (PMA) combined with IL-4/IL-13, and the model phenotype was verified by flow cytometry, RT-qPCR and ELISA. Human CRC HCT116 cells were treated with conditioned medium (CM) from M0 macrophages and TAMs, and the metastatic capacity of HCT116 cells was evaluated by wound-healing assay and Transwell assay.

The expression levels of IL-8 in M0 macrophages and TAMs were detected by Western blot, RT-qPCR and ELISA. The expression level of epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers (E-cadherin, N-cadherin) in HCT116 cells treated with CM-M0 and CM-TAMs were detected by Western blot and RT-qPCR. HCT116 cells were stimulated with CM-TAMs supplemented with IL-8 receptor inhibitor Reparixin. The HCT116 cells metastasis ability was evaluated by wound-healing assay and Transwell assay, and the expression levels of E-cadherin and N-cadherin were detected by Western blot and RT-qPCR. Finally, a splenic injection liver metastasis model was established using murine CRC cells CT26-LUC, and the effect of Reparixin on this animal model was observed by *in vivo* imaging.

**Results** Flow cytometry showed that the proportion of M2 macrophages (CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> cells) was elevated in the TAMs model. RT-qPCR and ELISA assays revealed that the levels of M2 macrophage markers IL-10 and TGF- $\beta$  significantly increased. Wound-healing assay and Transwell assay demonstrated that CM-TAMs significantly enhanced the migration and invasion ability of HCT116 cells. Western blot, RT-qPCR and ELISA assays showed that TAMs highly expressed IL-8 and simultaneously induced downregulation of E-cadherin and upregulation of N-cadherin in HCT116 cells. Reparixin not only reversed the pro-metastatic effects of CM-TAMs, but also upregulated the expression level of E-cadherin and downregulated that of N-cadherin in HCT116 cells. Furthermore, it reduced the bioluminescence signal intensity of liver metastatic lesions in the splenic injection liver metastasis model. **Conclusion** The TAMs promote CRC metastasis by secreting IL-8 to induce EMT. Inhibiting IL-8 secretion in TAMs or blocking the binding of IL-8 to its receptor may provide a new strategy for CRC treatment.

**Key words** colorectal cancer, IL-8, tumor microenvironment, tumor-associated macrophages,

metastasis; EMT

**Fund programs** National Nature Science Foundation of China (No. 82505694); Scientific Research Foundation of Shanghai Sixth People's Hospital Medical Group (No. 24-LY-02)

**Corresponding author** Wang Haijing, E-mail: wanghj0307@163.com

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率在男性和女性人群中均位列第三<sup>[1]</sup>。尽管 CRC 的治疗取得了较大的进步, 但发生转移的患者预后仍极差, 是其主要死因之一<sup>[2]</sup>。因此, 探索 CRC 转移的分子机制, 筛选新的靶向治疗位点, 对于提高 CRC 疗效及改善预后极为重要。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 作为肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 主要浸润的免疫细胞, 常常表现为 M2 表型, 在促进血管生成、肿瘤发生和转移方面具有重要作用<sup>[3-5]</sup>。TAMs 衍生的细胞因子在这些过程中起到关键作用<sup>[6]</sup>。白细胞介素 (interleukin, IL) -8 是一种促炎因子, 已被证明可以诱导血管生成并促进许多癌症的进展, 包括 CRC<sup>[7]</sup>。值得注意的是, 在 TME 中, TAMs 被认为是 IL-8 的主要分泌细胞<sup>[8,9]</sup>。本文旨在探讨 TAMs 分泌的 IL-8 在 CRC 转移中的作用及其潜在治疗价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 细胞

人源结直肠癌细胞 HCT116、鼠源结直肠癌细胞 CT26-LUC 和人单核细胞白血病细胞 THP1 (中国科学院上海生命科学研究院)。

#### 1.1.2 主要试剂

RPMI-1640 培养基、胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、青-链霉素溶液和胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司; 佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA) 购自美国 Sigma 公司; 流式抗体 (CD11b-PE 和 CD206-FITC) 及 BD Matrigel 基质胶购自美国 BD Pharmingen 公司; IL-10、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和 IL-8 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 实验相关实验试剂盒购自江苏艾瑞克生物科技有限公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; Western blot 实验相关试剂及结晶紫染色液购自上海碧云天生物技术有限公司; IL-8 抗体购自美国

Proteintech 公司,E-钙黏蛋白(E-cadherin)抗体购自美国 CST 公司,N-钙黏蛋白(N-cadherin) 购自杭州华安生物公司, $\beta$ -actin 抗体及二抗购自英国 Abcam 公司;IL-8 受体抑制剂 Reparixin 购自美国 MedChemExpress 公司; IL-4 和 IL-13 购自杭州斯达特生物科技有限公司。

### 1.1.3 主要仪器

细胞恒温培养箱(型号: HERAcell240i) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 流式细胞仪(货号: CytoFLEX LX) 购自美国 Beckman Coulter 公司; PCR 仪(货号: ABI7300) 购自美国 Applied Biosystems 公司; 酶标仪(货号: BioRad-680) 购自美国 Beckman Coulter 公司; 电热恒温水浴锅(货号: DK-8D) 购自上海精宏实验设备有限公司; 垂直电泳仪(货号: 165-8001); 凝胶成像仪(货号: Gel-DocEQ) 购自美国 Beckman Coulter 公司; 小动物活体成像仪(型号: IVIS Lumina Series III) 购自美国 PerkinElmer 公司。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 细胞培养

HCT116 细胞、CT26-LUC 细胞和 THP1 细胞用 RPMI-1640 完全培养基培养在恒温恒湿培养箱中(37°C, 5% CO<sub>2</sub>) 培养。

### 1.2.2 TAMs 模型构建和条件培养基(conditioned medium, CM) 收集

THP1 细胞用 PMA(200 ng/mL) 诱导为贴壁的 M0 细胞。使用 20 ng/mL IL-4 和 20 ng/mL IL-13 刺激 M0 型巨噬细胞 72 h, 获得 TAMs。CM 由相应的巨噬细胞用无血清培养基饥饿 48 h 后获得, 命名为 CM-M0 和 CM-TAMs, 在 CM-TAMs 中加入 Reparixin(采用浓度 25  $\mu$ g/mL<sup>[10]</sup>), 命名为 CM-TAMs+Reparixin。

### 1.2.3 流式细胞术检测 TAMs 模型中的 M2 型巨噬细胞表型

收集诱导后的巨噬细胞与流式抗体(CD11b-PE 和 CD206-FITC) 避光共孵育后, 用流式仪器检测。

### 1.2.4 RT-qPCR 实验

提取巨噬细胞及与巨噬细胞 CM 刺激后的 HCT116 细胞的总 RNA 并进行逆转录, 经 RT-qPCR 反应, 以  $\beta$ -actin 为内参, 用 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> 法计算 mRNA 的相对表达水平, 引物序列如下:  $\beta$ -actin 正向引物为 5'-ATTGCCGACAGGATGCAGAA-3', 反向引物为 5'-GCTGATCCACATCTGCTGGAA-3'; IL-10 正向引物为 5'-TGCCTTCAGCAGAGTGAAGA-3', 反向引物为 5'-GGTCTTGGTTCTCAGCTTGG-3'; TGF- $\beta$  正向引物为 5'-GGGACTATCCACCTGCAAGA-3', 反向引物为 5'-CCTCCTTGCGTAGTAGTCG-3'; IL-8 正向引物为 5'-ACTGAGAGTGATTGAGAGTGGAC-3', 反向引物为 5'-

AACCCTCTGCACCCAGTTTTTC-3' ; E-cadherin 正向引物为 5'-CTCCCAATACATCTCCCTTCAC-3', 反向引物为 5'-CGCCTCCTTCTTCATCATAGTAA-3'; N-cadherin 正向引物为 5'-GGCATAACCATGCCATCTT-3', 反向引物为 5'-GTGCATGAAGGACAGCCTCT-3'。

### 1.2.5 ELISA 实验

根据 ELISA 说明书检测 CM-M0 和 CM-TAMs 中 IL-10、TGF- $\beta$  和 IL-8 的水平。

### 1.2.6 划痕实验

HCT116 细胞汇合后用枪头划出直线, 用 PBS 清洗细胞碎片后, 根据实验分组加入不同巨噬细胞 CM 处理, 具体为 CM-M0、CM-TAMs 和 CM-TAMs+Reparixin, 分别于 0 h 和 48 h 拍照。

### 1.2.7 Transwell 实验

迁移实验: HCT116 细胞用 CM (含 10% FBS) 培养 48 h, 收集  $2 \times 10^4$  个细胞加入上室, 下室加入 700  $\mu$ L 培养基 (20% FBS), 48 h 后用结晶紫染色后拍照。侵袭实验: 预先用基质胶包被 Transwell 上室的底膜, 并按照迁移实验的方法完成侵袭实验。

### 1.2.8 Western blot 法

HCT116 细胞经 CM-M0、CM-TAMs 和 CM-TAMs+Reparixin 刺激 48 h 后收集全细胞蛋白, 同时收集 M0 和 TAMs 全细胞蛋白; 蛋白样品经电泳和转膜后将蛋白转移至 PVDF 膜上, 封闭后, 加入相应的一抗, 包括 IL-8 (1:1 000)、E-cadherin (1:1 000), N-cadherin (1:1 000) 和  $\beta$ -actin (1:5 000), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日与对应的二抗 (1:2 000) 孵育后显影。

### 1.2.9 脾注射肝转移模型

雄性 Balb/c 小鼠 (SPF 级, 4~6 周, 18~20 g) 购自上海必凯科翼生物科技有限公司, 饲养于 SPF 级动物房中, CT26-LUC 细胞用 CM-TAMs 刺激 48 h, 消化后取  $2 \times 10^6$  个细胞注射至小鼠脾脏建立脾注射肝转移模型, 并在 1 周后用活体成像进行验证, 取造模成功后的小鼠共 10 只, 随机分成 2 组, 每组 5 只, 分为对照组和 Reparixin 组 (15 mg/kg, 腹腔注射), 每 2 d 给药 1 次, 2 周后活体成像观察肝转移情况。所有动物实验由上海市普陀区中心医院动物伦理委员会审批通过 (批件号: DWEC-A-2024-22-1-92)。

### 1.2.10 统计学处理

每个实验均重复 3 次, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 GraphPad Prism 10 进行作图及统计分析, 两组之间比较采用独立样本 *t* 检验进行统计分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TAMs 模型验证结果

流式结果如图 1A 所示, TAMs 模型中 M2 型巨噬细胞 (CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>细胞) 比例相比 M0 巨噬细胞显著升高 (图 1A,  $t=21.38$ ,  $P<0.001$ )。RT-qPCR 实验 (图 1B) 与 ELISA 实验 (图 1C) 表明, M2 型巨噬细胞的标志物 IL-10 ( $t=8.85$ 、 $15.84$ ,  $P<0.001$ ) 和 TGF- $\beta$  ( $t=18.49$ 、 $15.87$ ,  $P<0.001$ ) 水平也在 TAMs 模型中显著升高。这些结果表明 TAMs 模型构建成功。

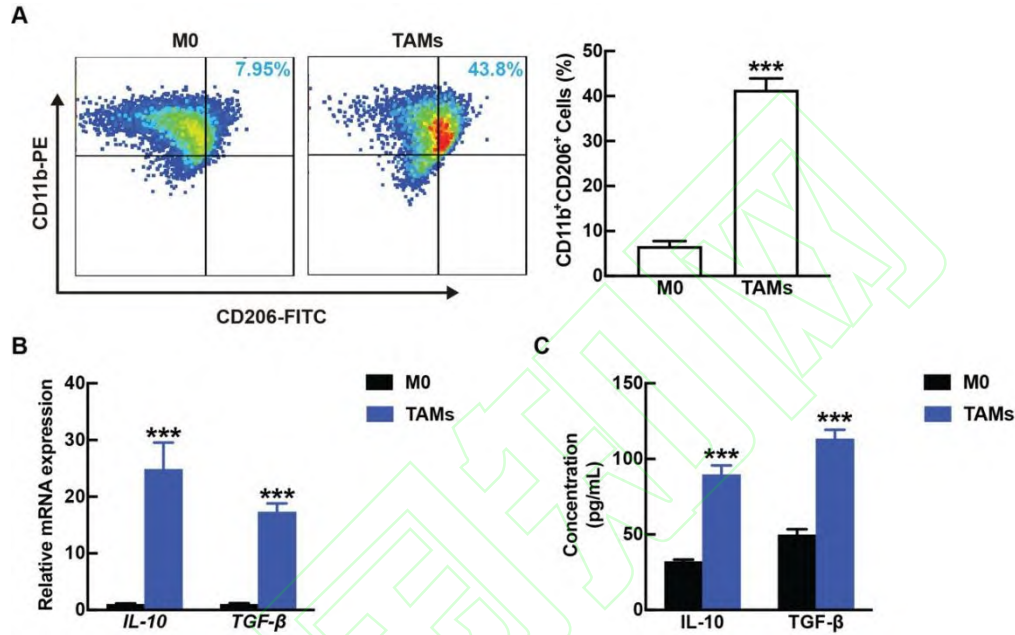


图 1 TAMs 模型验证结果

Fig.1 The results of TAMs model establishment

A: flow cytometry results of M0 and TAMs; B, C: RT-qPCR results and ELISA results of IL-10 and TGF- $\beta$  in M0 and TAMs; \*\*\* $P < 0.001$  vs M0 group.

### 2.2 TAMs 对结直肠癌细胞转移的影响

划痕实验结果表明, CM-TAMs 组处理的 HCT116 细胞的划痕愈合率相比于 CM-M0 组明显升高 (图 2A,  $t=6.41$ ,  $P < 0.01$ )。Transwell 实验结果如图 2B 所示, CM-TAMs 处理的 HCT116 细胞发生迁移 ( $t=18.97$ ,  $P < 0.01$ ) 和侵袭 ( $t=7.96$ ,  $P < 0.05$ ) 的细胞数目增多。这些结果表明 TAMs 可以促进 HCT116 细胞转移能力。

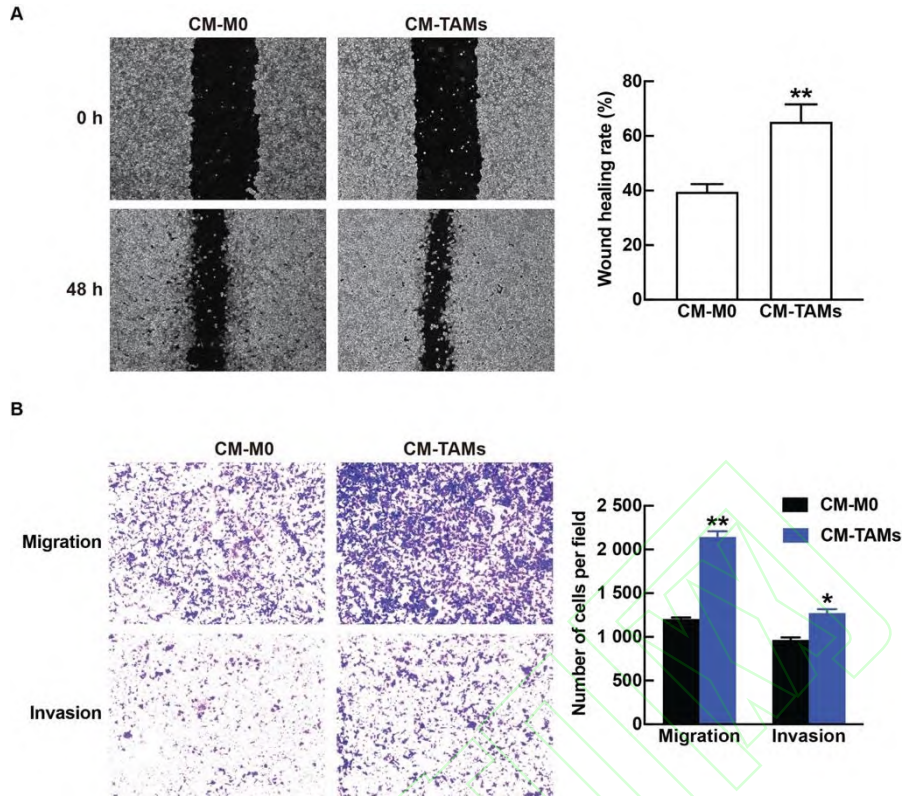


图2 TAMs对CRC细胞转移的影响

Fig.2 The effects of TAMs on CRC cell metastasis

A, B: Wound healing results ( $\times 50$ ) and Transwell results ( $\times 100$ ) of HCT116 after treated with CM-M0 and CM-TAMs; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs CM-M0 group.

### 2.3 TAMs高表达IL-8并促进上皮细胞-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

Western blot 结果如图 3A 所示, TAMs 比 M0 型巨噬细胞 IL-8 表达更高 ( $t=11.33$ ,  $P < 0.01$ )。同时, RT-qPCR (图 3B) 和 ELISA 实验 (图 3C) 也显示 TAMs 的 IL-8 ( $t=5.85$ 、 $10.96$ ,  $P < 0.01$ ) 水平更高。Western blot (图 3D) 和 RT-qPCR 实验 (图 3E) 结果显示, TAMs 下调 HCT116 细胞的 E-cadherin 表达水平 ( $t=10.85$ 、 $3.50$ ,  $P < 0.05$ ), 上调 N-cadherin 表达水平 ( $t=5.73$ 、 $6.30$ ,  $P < 0.05$ )。这些结果表明 TAMs 高表达 IL-8 并促进了 EMT。

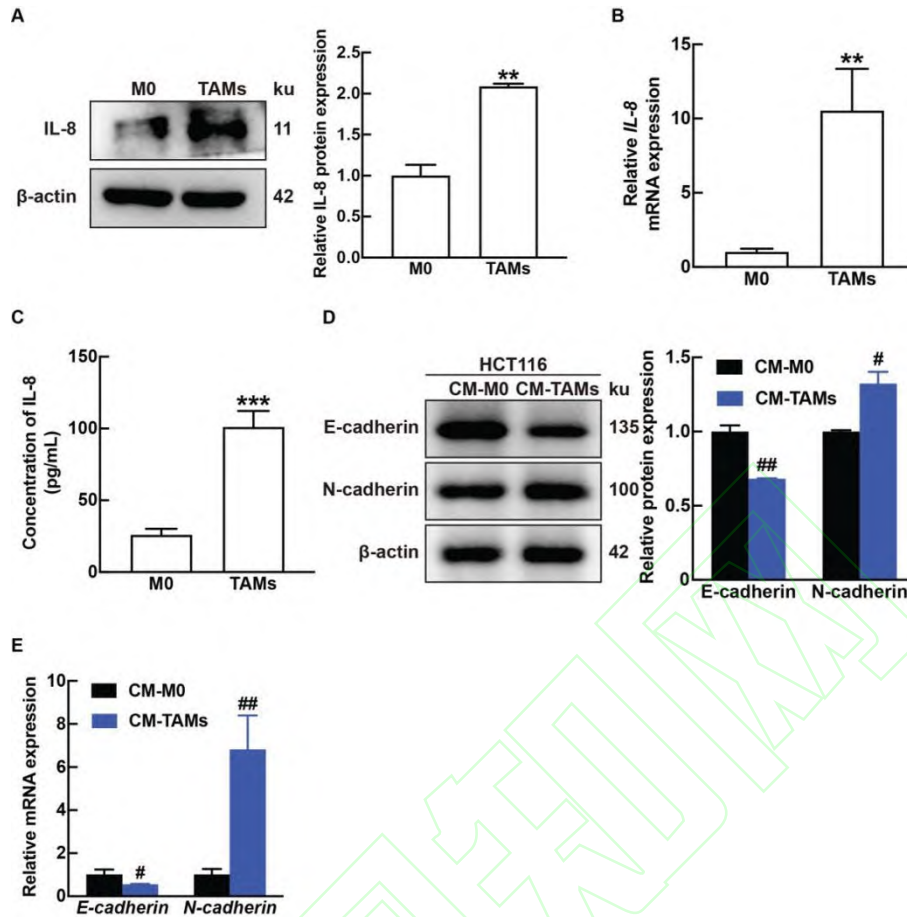


图3 TAMs 表达 IL-8 的水平及其对 HCT116 细胞 EMT 的影响

Fig.3 The expression level of IL-8 in TAMs and its effects on EMT in HCT116 cells

A-C: Western blot results, RT-qPCR results and ELISA results of IL-8 expression in M0 and TAMs; D, E: Western blot results and RT-qPCR results of E-cadherin and N-cadherin expression in HCT116 treated with CM-M0 and CM-TAMs; \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs M0 group; # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs CM-M0 group.

#### 2.4 Reparixin 逆转 TAMs 介导的促转移及 EMT 作用

划痕实验如图 4A 所示, CM-TAMs+Reparixin 组的划痕愈合率相比于 CM-TAMs 组明显下降 ( $t=6.47$ ,  $P < 0.01$ )。Transwell 实验如图 4B 所示, 在加入 IL-8 受体抑制剂后, CM-TAMs+Reparixin 组 HCT116 细胞发生迁移 ( $t=15.03$ ,  $P < 0.01$ ) 和侵袭 ( $t=9.063$ ,  $P < 0.05$ ) 的细胞数目相比于 CM-TAMs 组明显减少。Western blot 实验 (图 4C) 和 RT-qPCR 实验 (图 4D) 结果显示, 与 CM-TAMs 组相比, CM-TAMs+Reparixin 组的 E-cadherin 表达上升 ( $t=8.92$ ,  $11.23$ ,  $P < 0.05$ ), 而 N-cadherin 表达下降 ( $t=11.38$ ,  $3.43$ ,  $P < 0.05$ )。这些结果表明 Reparixin

可以逆转 TAMs 所介导的促转移及 EMT。

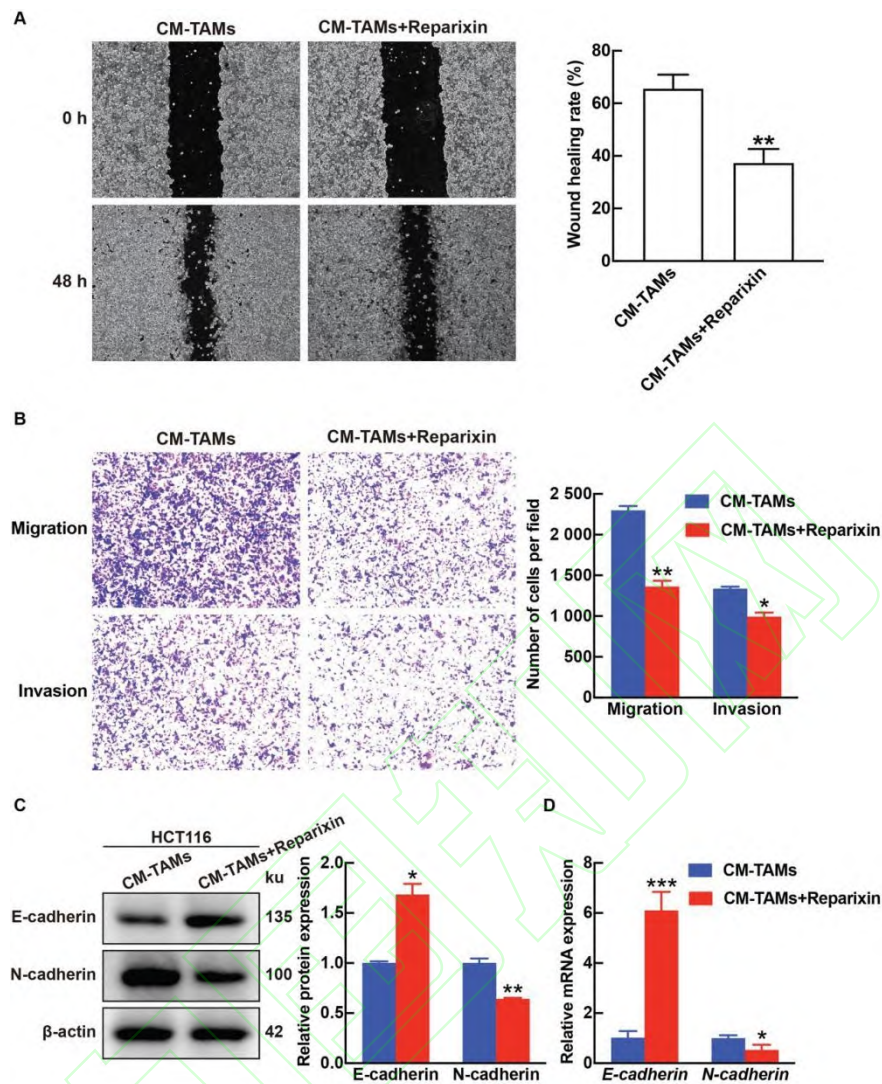


图 4 Reparixin 逆转 TAMs 介导的促转移及 EMT 作用

**Fig.4** Reparixin reversed the metastasis-promoting and EMT effects mediated by TAMs  
A, B: Wound healing results ( $\times 50$ ) and Transwell results ( $\times 100$ ) of HCT116 treated with CM-TAMs and CM-TAMs+Reparixin; C, D: Western blot results and RT-qPCR results of E-cadherin and N-cadherin expression in HCT116 treated with CM-TAMs and CM-TAMs+Reparixin; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs CM-TAMs group.

## 2.5 Reparixin 对脾注射肝转移模型的影响

第 21 天的活体成像结果如图 5 所示，与对照组相比，Reparixin 组中的生物发光强度明显降低 ( $t=7.73$ ,  $P < 0.05$ )，这表明 IL-8 在促进 CRC 中起了关键作用，而 Reparixin 可以逆转这种作用。

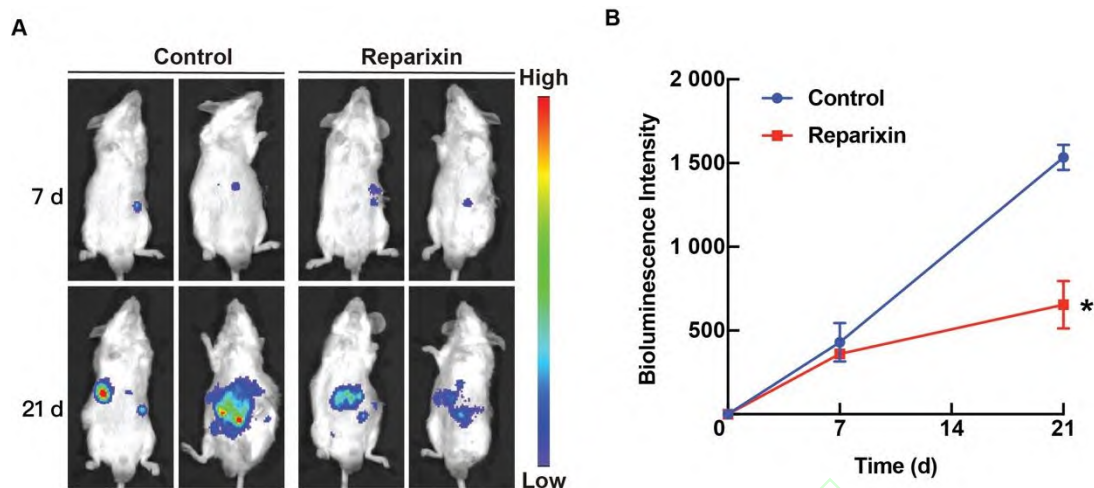


图5 Reparixin 对脾注射肝转移模型的影响

Fig.5 The effects of Reparixin on the splenic injection-induced liver metastasis model

A: Bioluminescence images of the mouse splenic injection liver metastasis model; B: Statistical analysis of Bioluminescence intensity; \* $P < 0.05$  vs Control group.

### 3 讨论

转移是 CRC 高病死率的主要原因，这不仅是由癌细胞的复杂改变驱动的，还受到癌细胞与 TME 成分之间动态相互作用的影响。在 TME 中，肿瘤细胞与 TAMs 相互合作可以促进肿瘤转移和进展，一方面肿瘤细胞通过分泌细胞因子、趋化因子、细胞外囊泡等诱导巨噬细胞向 M2 型极化，另一方面，极化后的 M2 型 TAMs 通过促进肿瘤进展和转移<sup>[11]</sup>。文献报道，TAMs 不仅可以通过分泌细胞因子和趋化因子来提高循环中 CRC 细胞的存活率，还可以分泌多种酶，如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-2、MMP-9 和组织蛋白酶，降解细胞外基质成分，从而促进 CRC 细胞的局部侵袭<sup>[2]</sup>。本研究主要通过构建体外 TAMs 模型，流式细胞术实验、RT-qPCR 和 ELISA 实验表明 TAMs 模型构建成功。用 CM-M0 和 CM-TAMs 刺激 HCT116 细胞，划痕实验和 Transwell 实验表明，TAMs 能显著提高 HCT116 细胞的转移能力。

目前，TAMs 通过释放外泌体、细胞因子等介导肿瘤生长和转移的作用已在多种肿瘤类型中被证实。例如，有研究<sup>[12]</sup>表明，在炎症诱导的结肠癌小鼠模型中，TAMs 已被确定为肿瘤新生血管生成的主要驱动因素，这是通过产生促血管生成因子 C-X-C 基序趋化因子配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12）来实现的。Zhao et al<sup>[13]</sup>证明，极化的 M2 巨噬细胞可以分泌 CXCL13，进而激活 CXCL13/CXCR5/NFκB/p65/miR-934 的正反馈回路，从而诱导 CRC 中转移前生态位的形成，从而支持转移性肿瘤的建立和生长。Wang et al<sup>[14]</sup>发现

TAMs 分泌外泌体将转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 传递到胃癌细胞, 其中 MALAT1 稳定了  $\delta$ -catenin 蛋白并上调了 HIF-1 $\alpha$  的表达, 从而促进糖酵解和胃癌进展。Liu et al<sup>[15]</sup>发现 TAMs 分泌的 TGF- $\beta$  可以激活 HIF-1 $\alpha$ /TRIB3 信号通路, 从而促进 CRC 的进展。Zhong et al<sup>[8]</sup>发现 TAMs 高表达 IL-8, 并通过 IL-8/STAT3/GLUT3 途径促进糖酵解和胰腺癌进展。EMT 是指上皮细胞获得间充质特征的过程, 与肿瘤的发生、侵袭、转移和耐药密切相关<sup>[16]</sup>。IL-8 是一种促炎趋化因子, 有利于转移、侵袭、肿瘤生长和血管生成。在 CRC 肿瘤细胞中, 高水平的 IL-8 标志着更差的预后。研究表明 IL-8 可以诱导 EMT 促进 CRC 肝转移<sup>[17,18]</sup>。本研究结果显示, 构建的 TAMs 高表达 IL-8, 同时 CM-TAMs 刺激 HCT116 细胞后 E-cadherin 表达下调, 而 N-cadherin 表达上调, 表明 TAMs 促进 HCT116 细胞的转移可能与 IL-8 分泌及 EMT 诱导有关。为了进一步验证 IL-8 与 EMT 诱导之间的关系, 本研究利用 IL-8 受体抑制剂 Reparixin 处理 HCT116 细胞, 结果显示 Reparixin 不仅逆转了 TAMs 所介导的迁移和转移, 还可抑制其 EMT 的促进作用。最后, 本研究构建了脾注射肝转移模型, 结果显示 IL-8 受体抑制剂干预可以明显抑制肝转移过程。表明 TAMs 通过分泌 IL-8 诱导 EMT 来促进 CRC 细胞的迁移和侵袭能力。

综上所述, TAMs 通过分泌 IL-8 诱导 EMT 促进 CRC 侵袭转移, 抑制 TAMs 分泌 IL-8 或抑制 IL-8 与其受体结合, 可能为 CRC 靶向治疗提供新的方向。

#### 参考文献

- [1] Siegel R L, Kratzer T B, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2026[J]. CA Cancer J Clin, 2026, 76: e70043. doi:10.3322/caac.70043.
- [2] Hou S, Zhao Y, Chen J, et al. Tumor-associated macrophages in colorectal cancer metastasis: molecular insights and translational perspectives[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 62. doi:10.1186/s12967-024-04856-x.
- [3] Rogawski D, Wheeler J, Nie E, et al. A rare non-gadolinium enhancing sarcoma brain metastasis with microenvironment dominated by tumor-associated macrophages[J]. Acta Neuropathol Commun, 2024, 12(1): 15. doi:10.1186/s40478-023-01713-8.
- [4] Chen D, Zhang X, Li Z, et al. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1016-30. doi:10.7150/thno.51777.
- [5] 尚 靖, 王 云, 陈进宝, 等. 华蟾素通过调控 M2 型巨噬细胞极化抑制结直肠癌转移[J].

安徽医科大学学报, 2024, 59(2): 224-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.02.007.

Shang J, Wang Y, Chen J B, et al. Cinobufacini inhibits the metastasis of colorectal cancer by regulating polarization of M2 macrophages[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(2): 224-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.02.007.

[6] Tatsuno R, Ichikawa J, Komohara Y, et al. Pivotal role of IL-8 derived from the interaction between osteosarcoma and tumor-associated macrophages in osteosarcoma growth and metastasis *via* the FAK pathway[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(2): 108. doi:10.1038/s41419-024-06487-y.

[7] Du F, Zhang Y, Ji X, et al. IL-8-mediated overexpression of ZNF274 promotes the proliferation and migration of colorectal cancer cells through the transactivation of MRPL40[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e19046. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e19046.

[8] Zhong Z, Yang K, Li Y, et al. Tumor-associated macrophages drive glycolysis through the IL-8/STAT3/GLUT3 signaling pathway in pancreatic cancer progression[J]. Cancer Lett, 2024, 588: 216784. doi:10.1016/j.canlet.2024.216784.

[9] Ahmed S, Mohamed H T, El-Husseiny N, et al. IL-8 secreted by tumor associated macrophages contribute to lapatinib resistance in HER2-positive locally advanced breast cancer *via* activation of Src/STAT3/ERK1/2-mediated EGFR signaling[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2021, 1868(6): 118995. doi:10.1016/j.bbamcr.2021.118995.

[10] Li E, Yang X, Du Y, et al. CXCL8 associated dendritic cell activation marker expression and recruitment as indicators of favorable outcomes in colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12: 667177. doi:10.3389/fimmu.2021.667177.

[11] Hu Z, Sui Q, Jin X, et al. IL6-STAT3-C/EBP  $\beta$  -IL6 positive feedback loop in tumor-associated macrophages promotes the EMT and metastasis of lung adenocarcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 63. doi:10.1186/s13046-024-02989-x.

[12] Suarez-Lopez L, Kong Y W, Sriram G, et al. MAPKAP kinase-2 drives expression of angiogenic factors by tumor-associated macrophages in a model of inflammation-induced colon cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 607891. doi:10.3389/fimmu.2020.607891.

[13] Zhao S, Mi Y, Guan B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 156. doi:10.1186/s13045-020-00991-2.

[14] Wang Y, Zhang J, Shi H, et al. M2 tumor-associated macrophages-derived exosomal MALAT1

promotes glycolysis and gastric cancer progression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(24): e2309298. doi:10.1002/advs.202309298.

[15] Liu C, Zhang W, Wang J, et al. Tumor-associated macrophage-derived transforming growth factor- $\beta$  promotes colorectal cancer progression through HIF1-TRIB3 signaling[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10): 4198-207. doi:10.1111/cas.15101.

[16] 刘 姣, 许 珊, 肖书垚, 等. 敲低 Calumenin 抑制胃癌细胞迁移侵袭和上皮-间质转化[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2025, 41(10): 1338-44. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2025.10.012.

Liu J, Xu S, Xiao S Y, et al. Calumenin knockdown inhibits cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2025, 41(10): 1338-44. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2025.10.012.

[17] Glaviano A, Lau H S, Carter L M, et al. Harnessing the tumor microenvironment: targeted cancer therapies through modulation of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 6. doi:10.1186/s13045-024-01634-6.

[18] Yu Y, Yin H, Wu B, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer liver metastasis via miR-5692a/IL-8 axis by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 5. doi:10.1186/s12929-024-01097-4.