

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 08. 027

CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴在调控肿瘤及治疗方面的作用*

赵永馨¹,周陈静雯²,刘 畅³,卫 彬⁴综述,高 勇^{1△}审校

南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科,江苏南京 223300

摘 要:趋化因子是一种可以由肿瘤细胞和基质细胞产生的小分子分泌蛋白,分为 CXC、CC、CX3C 及 C 4 大类,研究较多的亚型为 CXC。其中 CXC 趋化因子配体(CXCL)9、10、11 通过与其同源 CXC 趋化因子受体 3 (CXCR3)相互作用在免疫系统中发挥重要作用,与恶性肿瘤密切的发生、发展过程相关。该文对 CXCL9、CX-CL10、CXCL11/CXCR3 轴的研究进展进行综述,包括三者直接调控肿瘤细胞的增殖与转移、对血管内皮细胞的间接调控、在肿瘤微环境中介导细胞的定向移动及与免疫治疗之间的关系。此外,还讨论了调控趋化因子与其他疗法相结合治疗癌症的潜力。

关键词:CXC 趋化因子配体 10; CXC 趋化因子配体 9; CXC 趋化因子配体 11; CXC 趋化因子受体 3; 肿瘤微环境; 治疗

中图法分类号:R730. 53;R730. 23 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)08-1148-05

The role of CXCL9,CXCL10,CXCL11/CXCR3 axes in tumor regulation and therapy*

ZHAO Yongxin¹,ZHOU Chenjingwen²,LIU Chang³,WEI Bin⁴,GAO Yong^{1△}

Department of Oncology,the First Affiliated Hospital of Huaian,Nanjing Medical University,Nanjing,Jiangsu 223300,China

Abstract:Chemokines are small molecule secreted proteins produced by tumor cells and stromal cells, which can be divided into CXC,CC,CX3C and C,and the CXC is the most studied subtype. CXC chemokine ligands (CXCL)9,10 and 11 play an important role in the immune system by interacting with their homologous CXC chemokine receptor 3 (CXCR3),and are closely related to the occurrence and development of malignant tumors. In this review,the research progress of CXCL9,CXCL10,CXCL11/CXCR3 axis was reviewed,including their direct regulation of tumor cell proliferation and metastasis,indirect regulation of vascular endothelial cells,mediating cell targeted movement in tumor microenvironment,and its relationship with immunotherapy. In addition,the potential of regulating chemokines in combination with other therapies to treat cancer is discussed.

Key words:CXC chemokine ligand 10; CXC chemokine ligand 9; CXC chemokine ligand 11; CXC chemokine receptor 3; tumor microenvironment; treatment

趋化因子是 1 组与细胞表面受体共同发挥作用并导致白细胞定向迁移的因子。它能够由免疫细胞、基质细胞及肿瘤细胞表达。根据前 2 个氨基端半胱氨酸残基的位点,可将趋化因子分为 4 大类:CXC、CC、C 及 CX3C。再根据趋化因子在第 1 个半胱氨酸残基之前是否有 1 个谷氨酸(Glu)-亮氨酸(Leu)-精氨酸(Arg)的基序(ELR),可以将 CXC 亚型的趋化因子分为 ELR+CXC 趋化因子及 ELR-CXC 趋化因子。ELR+CXC 趋化因子刺激内皮细胞迁移、增殖和促进血管生成,而 ELR-CXC 趋化因子起抑制血管生成的作用。CXC 趋化因子配体(CXCL)9、10、11 均属于 ELR-CXC 趋化因子,受到了越来越多研究人员的

关注。
近年来,CXCL9、10、11 及其受体的异常表达在多种疾病如自身免疫性疾病、炎症性疾病和实体瘤的发展和预后中发挥重要作用。随着恶性上皮细胞中趋化因子受体的发现,人们对 CXCL9、CXCL10、CX-CL11/CXC 趋化因子受体(CXCR)3 轴与肿瘤之间的关系进行了深入研究。本综述阐述了 CXCL9、10、11 趋化因子及其受体在肿瘤生物学中研究及重要作用,包括对肿瘤细胞的直接影响或通过肿瘤微环境(包括血管和免疫系统)的间接控制。本文还介绍了 CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴与肿瘤治疗的关系,以及通过调控该轴来参与肿瘤治疗的最新策略。

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82103318);江苏省自然科学基金面上项目(BK20211112)。

△ 通信作者,E-mail:hayygaoy@njmu. edu. cn。

1 CXCL9、10、11 及其受体的研究进展

CXCL9、10、11 主要由单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞和癌细胞在干扰素(IFN)- γ 的刺激下分泌,调节免疫细胞迁移、分化和激活过程。在炎症组织中,这些趋化因子能够吸引和募集不同免疫细胞发挥抗感染的作用。然而,它们也可能通过维持和放大慢性炎症反应,导致自身免疫性疾病,如多发性硬化、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性糖尿病等。有研究表明,CXCL9、10、11 在这些病变的组织中大量富集,这对于疾病的治疗具有指导意义^[1-2]。在 CXCR3 配体高表达的自身免疫性疾病患者中,拮抗这种受体具有一定的临床价值,目前在小分子药物领域正在进行相应的研究^[3]。CXCL9、10、11 分泌增加促进了 CXCR3+效应细胞的募集,这些募集的效应细胞在炎症组织中局部分泌 IFN- γ ,从而进一步增强效应细胞的浸润,形成 1 个正反馈的回路。这种炎症环路使得该轴能够协调外周 T 淋巴细胞反应,这也解释了 CXCR3 的表达与自身免疫功能密切相关的原因。

近年来,随着对肿瘤微环境的认识,越来越多的研究表明,CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴在癌症生物学中举足轻重。例如,在胰腺癌、卵巢癌中,CXCL10、9 高表达的患者预后较好^[4-5]。CAO 等^[6]研究也表明,CXCL11 表达上调及抗肿瘤免疫细胞的比例与结肠腺癌患者的预后有关。相反,也有一些研究表明,CXCR3 配体可能吸引 CXCR3+调节性 T 淋巴细胞(Treg)细胞,从而形成肿瘤免疫抑制的微环境。总之,CXCL9、10、11 可能通过影响肿瘤自身或其所属肿瘤微环境的特性,从而促进或抑制肿瘤进展。

趋化因子的受体是具有 7 个跨膜结构域的蛋白,包括 CXC 亚家族受体、CX3C 亚家族受体、CC 亚家族受体及 C 亚家族受体,优先表达于单核细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)细胞、树突状细胞(DC)和癌细胞表面。CXCR3 具有 3 种变体: CXCR3-A、CXCR3-B 和 CXCR3-ALT。CXCR3 对于肿瘤的调控可以分为“自分泌”和“旁分泌”。在“自分泌”方面,CXCR3-A 亚型可以促进肿瘤的生长、侵袭和转移,CXCR3-B 亚型则表现出明显的抗肿瘤特性。在“旁分泌”方面,主要由表达在血管内皮细胞的 CXCR3-B 亚型发挥抑制血管生成的作用。通过与不同的受体结合,趋化因子以自分泌的方式直接作用于肿瘤细胞,或以旁分泌的方式招募不同免疫细胞浸润到肿瘤组织中,发挥不一样的作用。虽已有明确的研究证实 CXCR3 的抗肿瘤作用^[7],但在肾透明细胞癌中发现,CXCL10、9 和 CXCR3 高表达与患者不良预后、肿瘤生长和转移风险增加有关^[8]。这可能与肿瘤细胞中 CXCR3 亚型分布的差异有关。有趣的是,细胞表面的受体并不是一成不变的。恶性肿瘤期间,肿瘤细胞表面的受体从主要的 CXCR3-B 转变为 CXCR3-A^[9]。

目前综合大部分的研究考虑,CXCR3 可上调肿瘤内反应性 T 淋巴细胞的表达,进而形成 T 淋巴细胞炎症表型的肿瘤微环境,促使“冷”肿瘤向“热”肿瘤转化,发挥抗肿瘤作用。

2 CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴在肿瘤中的作用

CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴在肿瘤微环境中以自分泌或旁分泌的方式在肿瘤的发展中发挥作用。关于趋化因子在癌症中的作用,本文主要从血管生成、肿瘤的增殖和转移、免疫微环境的重塑这 3 个方面进行综述。

2.1 趋化因子与血管生成 肿瘤细胞生长的 1 个重要特征是肿瘤血管的形成,形成的肿瘤血管可以为恶性组织提供氧气和营养物质。抑制肿瘤血管的形成可从一定程度上延缓肿瘤的生长。CXCL9、10、11 均属于 ELR-CXC 趋化因子,可抑制血管及淋巴管的生成,对肿瘤生长和转移至关重要。已有研究表明,CXCL10、11 可以抑制心脏血管及脂肪组织血管生成^[10]。LI 等^[11]研究发现,碳离子辐射治疗可通过特异性靶向 CXCL10 来抑制黑色素瘤的血管生成和肺转移,GOECKEL 等^[12]在三维培养系统中进一步证实了 CXCR3、CXCL11 抑制发育过程中的周细胞募集及血管生成。CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴对于血管及淋巴管的抑制作用主要通过血管内皮表面的 B 亚型受体上表达来发挥作用。

2.2 趋化因子与肿瘤的增殖和转移 CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴不仅通过旁分泌抑制血管的生成,还通过自分泌直接作用于癌细胞自身,促进癌细胞的增殖和转移。在头颈部恶性肿瘤、结直肠癌中,CXCL9、10、11 的激活增强了癌细胞的侵袭性^[13-14]。CXCR3-A 受体是这种侵袭性表型的关键驱动因素,而 CXCR3-B 受体可抑制肿瘤细胞的迁移和增殖。在肿瘤细胞中,CXCR3-B 亚型的表达通常比较低,以维持肿瘤的生长和进展。可见 CXCR3 配体的多样性对于调控肿瘤生物学行为具有重要作用。

2.3 趋化因子与免疫微环境的重塑 CXCL9、10、11 能够募集 CXCR3-A+T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、DC 和 NK 细胞,在调节肿瘤微环境中发挥重要作用。此外,CXCL9、10、11 还能够刺激辅助性 T 淋巴细胞(Th)的极化和激活,产生一系列的细胞因子,增强抗肿瘤免疫。大量研究表明,CXCL9、10、11 水平升高与肿瘤浸润 CD8⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞数量增加有关。然而,一些免疫抑制性细胞也产生 CXCR3。有研究发现,CXCL10 能够促进叉头框蛋白 p3(FOXP3)+Treg 细胞及髓样衍生的抑制细胞(MDSC)的募集,形成肿瘤的免疫抑制性微环境^[15]。在免疫细胞的趋化方面,趋化因子对于肿瘤微环境的重塑作用主要取决于 CXCR3-A 分布的细胞类

型。

3 CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴在癌症治疗中的作用

靶向肿瘤微环境中趋化因子的研究已成为癌症药物开发中的 1 个有前景的方向。近年来,越来越多的研究聚焦于趋化因子与各种疗法联合使用上,以增强患者对疗法的敏感性。深入探讨 CXCL9、10、11 在癌症中的作用不仅有助于预测患者的预后,还有利于制订更有效的治疗策略。接下来将从检查点的免疫疗法、过继细胞移植疗法(ACT)及放疗和化疗 3 个方面进行介绍。

3.1 检查点的免疫疗法 靶向 T 淋巴细胞检查点的免疫疗法,如阻断程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)是目前癌症治疗中有前景的方法之一。有体内研究证明,缺乏 CXCR3 的荷瘤小鼠对抗 PD-1 治疗反应不佳,CXCL9、10、11 的表达已经成为预测抗肿瘤免疫有效性的重要指标^[16]。GOMES-SANTOS 等^[17]在一种新兴的运动疗法中提出,运动训练对于肿瘤脉管系统的正常化和肿瘤中 T 淋巴细胞的浸润至关重要,CXCL9/CXCR11/CXCR3 信号通路介导了运动训练所诱导的 CD8⁺ T 淋巴细胞的浸润和抗肿瘤作用。在 1 项 II 期的临床试验中,DE 等^[18]也指出 CXCL10 可作为评估单药帕博利珠单抗治疗的指标之一。这为一些靶向 CXCL9、10、11 与免疫的联合治疗提供了新的研究方向。

3.2 ACT ACT 是一种通过体外修饰患者或供体的免疫细胞,然后将其导入患者体内来改善免疫反应的疗法。嵌合抗原受体修饰 T 淋巴细胞(CAR-T)是 ACT 之一。然而,CAR-T 无法充分浸润到实体瘤部位,导致该方法治疗实体瘤的疗效仍欠佳。通过用趋化因子受体修饰的 CAR-T 来增强 T 淋巴细胞的运输已被证明可以增强 CAR-T 的疗效。在荷瘤小鼠中,CXCL9 修饰的 CAR-T 能够比传统的 CAR-T 吸引更多的 T 淋巴细胞浸润到肿瘤部位并有效抑制肿瘤血管生成^[19]。在胶质母细胞瘤的治疗中,靶向 CXCL11 修饰的 CAR-T 取得了显著效果。CXCL11 修饰的溶瘤腺病毒不仅能够促进 CAR-T 的浸润,还能够重新编程肿瘤微环境,使得微环境中的 CD8⁺ T 淋巴细胞、NK 细胞和 M1 极化巨噬细胞的浸润增强,而 MDSC、Treg 细胞和 M2 极化巨噬细胞的比例降低^[20]。趋化因子系统是否可以改善癌症患者的 ACT 的疗效,还需要对临床前模型和患者进行进一步研究。潜在的挑战在于不同肿瘤类型趋化因子配体表达模式的异质性,以及趋化因子广泛表达所导致的靶向非肿瘤毒性。因此,深入了解不同肿瘤类型的趋化因子表达谱及限制 T 淋巴细胞向肿瘤微环境运输的机制,有助于开发更有效的治疗策略。

3.3 放疗和化疗 放疗和化疗可以触发癌细胞免疫

原性死亡和抗原的交叉呈递,从而激活适应性抗肿瘤 T 淋巴细胞反应。近年来,越来越多的研究聚焦于开发新的放疗和化疗方案来触发有效的 T 淋巴细胞反应。比如,携带 CXCL9 质粒和顺铂的联合治疗增加了细胞毒性 T 淋巴细胞的激活;CXCL10 基因治疗与放疗联合使用大大增强了抗肿瘤活性,抑制了宫颈癌的进展^[21]。然而,目前对于 CXCL11 与放、化疗之间关系的研究相对较少,亟待进一步深入研究。

4 趋化因子 CXCL9、10、11 的调控

这些靶向 CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴治疗的新方法突出了协同作用在癌症治疗中的作用,进一步了解该轴存在很大的必要性。然而,这些趋化因子在肿瘤微环境中表达的调控尚不清晰。因此,了解这些趋化因子上下游的调控机制至关重要。

4.1 环化鸟苷-磷酸(GMP)-腺苷-磷酸(AMP)合成酶(cGAS)-干扰素刺激因子(-STING)信号通路 cGAS-STING 信号通路对于肿瘤的免疫监测至关重要,cGAS 作为一种 DNA 传感器,可以识别细胞质中的双链 DNA(dsDNA),诱导 cGAS 的活化并催化合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP)。后者结合内质网中的 STING 并将其激活。STING 易位到高尔基体,最终引发 IFN 和其他免疫相关分子(如趋化因子)的产生。已有研究表明,使用先天免疫激动剂诱导 CXCL9、10、11 的产生可增强肿瘤区域免疫细胞的浸润。目前,已有一系列 STING 激动剂被开发出来,并与免疫治疗/化疗联合使用的案例^[22]。除 STING 激动剂外,Toll 样受体激动剂和 IFN- α 也可刺激 IFN 和 CXCL10 产生;一些与 DNA 损伤有关的蛋白也可通过激活 STING/TBK1/IRF3 先天免疫通路,在增敏免疫治疗中发挥重要作用^[23]。

CXCL9、10、11 均可被 IFN- γ 诱导。cGAS 感应 DNA 后,cGAS-STING 信号通路作为 IFN- γ 早期反应被激活,而信号转导和转录激活蛋白(STAT1)通常在晚期被激活。IFN- γ 的刺激使得 STAT1 同源二聚体与 IFN- γ 诱导基因的启动子区域结合,调节趋化因子 CXCL9、10、11^[24] 的产生。除此之外,NF- κ B 依赖性信号通路是许多炎症基因转录调控的重要组成部分,在一些共激活因子的影响下,它也能够和 STAT1 协同调节趋化因子的转录^[25]。

4.2 翻译后调节 除受转录水平的调节,趋化因子还能够被蛋白酶裂解而发生失活。如二肽基肽酶 4(DPP4)或基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白水解作用可裂解 CXCL9、10、11,使得 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞不能很好地浸润到肿瘤微环境中,进而导致肿瘤的进展。在这些肿瘤模型中,抑制 MMP-9 或 DPP4 可增强 T 淋巴细胞浸润。抗 MMP-9 单克隆抗体正处于临床评估阶段,已在胃或食管肿瘤患者的早期研究中产生积极的结果。同时也为改

善基于佐剂的免疫治疗、过继性 T 淋巴细胞转移和检查点阻断疗法提供了新的思路^[26]。

除被蛋白酶水解外,趋化因子还能够被瓜氨酸化修饰,肽精氨酸脱亚胺酶(PAD)通过将 CXCL10、11 第 5 位的 Arg 脱氨基瓜氨酸化,降低趋化因子的信号传导水平,同时弱化对 CXCR3 的信号传导能力^[27]。这些发现为维持趋化因子生物稳定性的相关研究提供了一定指导作用,使用相应的抑制剂来稳定趋化因子的生物活性可作为增强肿瘤免疫治疗的一种可靠策略。

4.3 表观遗传学 趋化因子表达同样还受表观遗传修饰的调控,常见的表观遗传修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰等。其中组蛋白的甲基化修饰在趋化因子的调控中至关重要,包括 H3K4me2、H3K27me3、H3K36me3、H3K9me3。这些甲基化的组蛋白聚集在 CXCL10 启动子部位,影响 CXCL10 的转录^[28-31]。通常,甲基化在 H3 组蛋白 4 号位的赖氨酸上时,促进基因的表达;在 9 号或者 27 号位的赖氨酸上时,则抑制基因的表达。赖氨酸特异性去甲基酶 1(LSD1)是一种 H3K4me2 赖氨酸特异性去甲基化酶,抑制 LSD1 可以促进肿瘤细胞的 CXCL9、10 分泌,增强抗肿瘤作用。此外,将 LSD1 抑制剂与 PD-1 抗体联合使用可显著抑制肿瘤生长和肺转移。增强子同源物 2(EZH2)及其组蛋白甲基转移酶通过修饰 CXCL9 和 CXCL10 启动子上的 H3K27me3 位点,抑制原发性卵巢癌以及结肠癌中 Th1 型趋化因子的表达^[30]。EZH2 抑制剂等癌症表观遗传重编程药物可促进肿瘤 Th1 型趋化因子的产生,促进 T 淋巴细胞向肿瘤运输,将冷肿瘤转变为热肿瘤,最终提高癌症治疗的有效率。综上所述,可见表观遗传学在肿瘤生物学及免疫学方面的重要作用。

4.4 其他通路 应用传统化疗也可以刺激 CXCL9、10、11 的产生,LIU 等^[32]在 1 项肺腺癌小鼠模型中发现,紫杉醇可上调高迁移率组蛋白 A2(HMGA2)水平,刺激 CXCL10、11 的产生。同样,多西紫杉醇也可上调肿瘤微环境中 CXCL11 的表达,促进了 CD8⁺ T 淋巴细胞的募集,从而增强 HER2-CAR-T 在体内向肿瘤的募集^[33]。这表明化疗疗效与趋化因子介导的免疫反应的调节存在一定关联性,通过调节 CXCL9、10、11 的分泌可能有助于改善部分患者免疫治疗的耐药性。如培美曲塞和顺铂(PEM/CDDP)联合化疗与免疫检查点抑制剂协同使用不能起到很好的作用,但 MEK 抑制剂可以通过促进 CXCL10 的分泌从而起到治疗增敏的作用^[34]。然而,关于特定的化疗药物是否能诱导 CXCL9、10、11 并恢复对其他疗法的敏感性还需要做进一步探索。

5 讨 论

CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴对肿瘤的

血管形成、增殖和转移、免疫微环境的重塑及各种治疗方案产生了重要影响。发挥趋化因子抑制血管生成、促进肿瘤反应性效应细胞的活化和募集的作用,可能会增敏放/化疗、ACT、阻断免疫检查点的治疗效果。已在相关临床前试验中证明,靶向这些趋化因子的相关药物具有一定的抗肿瘤作用。然而趋化因子本身的作用以及其调控的分子机制非常复杂,需要更全面的研究来定义这些机制。CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3 轴通过直接及间接作用在肿瘤发生发展中发挥了重要作用。对于该轴的认识以及相关药物的研发,为精准或联合治疗肿瘤奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] KARIN N. CXCR3 ligands in cancer and autoimmunity, chemotaxis of effector T cells, and beyond[J]. Front Immunol, 2020, 11: 976.
- [2] FALLAHI P, FERRARI S M, ELIA G, et al. Novel therapies for thyroid autoimmune diseases[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(6): 853-861.
- [3] CAROFF E, MEYER E A, ÄÄNISMAA P, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of benzimidazolethiazoles as potent CXCR3 antagonists with therapeutic potential in autoimmune diseases: discovery of ACT-672125 [J]. J Med Chem, 2022, 65(17): 11533-11549.
- [4] JIN J, LI Y, MULUH T A, et al. Identification of CXCL10-Relevant tumor microenvironment characterization and clinical outcome in ovarian cancer[J]. Front Genet, 2021, 12: 678747.
- [5] HUANG H M, ZHOU W X, CHEN R P, et al. CXCL10 is a tumor microenvironment and immune infiltration related prognostic biomarker in pancreatic adenocarcinoma [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 611508.
- [6] CAO Y Y, JIAO N L, SUN T T, et al. CXCL11 correlates with antitumor immunity and an improved prognosis in colon cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 646252.
- [7] CANNON A, THOMPSON C M, MAURER H C, et al. CXCR3 and cognate ligands are associated with immune cell alteration and aggressiveness of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (22): 6051-6063.
- [8] ALCHAHIN A M, MEI S L, TSEA I, et al. A transcriptional metastatic signature predicts survival in clear cell renal cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5747.
- [9] WU Q, DHIR R, WELLS A. Altered CXCR3 isoform expression regulates prostate cancer cell migration and invasion[J]. Mol Cancer, 2012, 11: 3.
- [10] WAHYUNI T, TANAKA S, IGARASHI R, et al. CXCL10 is a novel anti-angiogenic factor downstream of p53 in cardiomyocytes[J]. Physiol Rep, 2022, 10(9): e15304.
- [11] LI C, ZHANG Q, LUO H, et al. Carbon ions suppress angiogenesis and lung metastases in melanoma by targeting CXCL10[J]. Radiat Res, 2023, 200(3): 1.

- [12] LEE J, GOECKEL M E, LEVITAS A, et al. CXCR3-CXCL11 signaling restricts angiogenesis and promotes pericyte recruitment [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(12): 2577-2595.
- [13] PUCHERT M, OBST J, KOCH C, et al. CXCL11 promotes tumor progression by the biased use of the chemokine receptors CXCR3 and CXCR7 [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154809.
- [14] SUN W, PENG T, TANG S, et al. CXCR3 isoform A promotes head and neck cancer progression by enhancing stem-like property and chemoresistance [J]. *J Oral Pathol Med*, 2022, 51(9): 791-800.
- [15] SUN Y, MO Y, JIANG S, et al. CXC chemokine ligand-10 promotes the accumulation of monocyte-like myeloid-derived suppressor cells by activating p38 MAPK signaling under tumor conditions [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(1): 142-151.
- [16] MITSUHASHI A, KONDOH K, HORIKAWA K, et al. Programmed death (PD)-1/PD-ligand 1 blockade mediates antiangiogenic effects by tumor-derived CXCL10/11 as a potential predictive biomarker [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(12): 4853-4866.
- [17] GOMES-SANTOS I L, AMOOZGAR Z, KUMAR A S, et al. Exercise training improves tumor control by increasing CD8⁺ T-cell infiltration via CXCR3 signaling and sensitizes breast cancer to immune checkpoint blockade [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(7): 765-778.
- [18] DE KLERK L K, PATEL A K, DERKS S, et al. Phase II study of pembrolizumab in refractory esophageal cancer with correlates of response and survival [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002472.
- [19] TIAN Y G, WEN C L, ZHANG Z, et al. CXCL9-modified CAR T cells improve immune cell infiltration and antitumor efficacy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(11): 2663-2675.
- [20] WANG G, ZHANG Z, ZHONG K, et al. CXCL11-armed oncolytic adenoviruses enhance CAR-T cell therapeutic efficacy and reprogram tumor microenvironment in glioblastoma [J]. *Molecular Therapy*, 2023, 31(1): 134-153.
- [21] ZHAO M, MA Q, XU J H, et al. Combining CXCL10 gene therapy and radiotherapy improved therapeutic efficacy in cervical cancer HeLa cell xenograft tumor models [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 768-772.
- [22] GHAFARI A, PETERSON N, KHALAJ K, et al. Sting agonist therapy in combination with PD-1 immune checkpoint blockade enhances response to carboplatin chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(4): 440-449.
- [23] LAMPERT E J, ZIMMER A, PADGET M, et al. Combination of PARP inhibitor olaparib, and PD-L1 inhibitor durvalumab, in recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4268-4279.
- [24] CORBERA B M, PLANAS R E, LOZANO E, et al. Blocking interferon γ reduces expression of chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 and decreases macrophage infiltration in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1177-1186.
- [25] PIASZYK-BORYCHOWSKA A, SZÉLES L, CSERMELY A, et al. Signal integration of IFN- α and IFN- β with TLR4 involves sequential recruitment of STAT1-complexes and NF- κ B to enhance pro-inflammatory transcription [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1253.
- [26] LEI M R, LIU J Y, GAO Y, et al. DPP inhibition enhances the efficacy of PD-1 blockade by remodeling the tumor microenvironment in lewis lung carcinoma model [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 391.
- [27] YANG M L, SODRÉ F M C, MAMULA M J, et al. Citrullination and PAD enzyme biology in type 1 diabetes-regulators of inflammation, autoimmunity, and pathology [J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 678953.
- [28] QIN Y, VASILATOS S N, CHEN L, et al. Inhibition of histone lysine-specific demethylase 1 elicits breast tumor immunity and enhances antitumor efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *Oncogene*, 2019, 38(3): 390-405.
- [29] BERRY W L, JANKNECHT R. KDM4/JMJD2 histone demethylases; epigenetic regulators in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 2936-2942.
- [30] COWARD W R, BRAND O J, PASINI A, et al. Interplay between EZH2 and G9a Regulates CXCL10 Gene Repression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(4): 449-460.
- [31] WANG D, ZHANG Y, LI Q B, et al. Epigenetics: mechanisms, potential roles, and therapeutic strategies in cancer progression [J]. *Genes Dis*, 2024, 11(5): 101020.
- [32] LIU C M, ZHENG S F, WANG Z Y, et al. KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(9): 828-847.
- [33] GAO Q, WANG S M, CHEN X F, et al. Cancer-cell-secreted CXCL11 promoted CD8⁺ T cells infiltration through docetaxel-induced-release of HMGB1 in NSCLC [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 42.
- [34] LIMAGNE E, NUTTIN L, THIBAUDIN M, et al. MEK inhibition overcomes chemioimmunotherapy resistance by inducing CXCL10 in cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 136-152.