

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.20.045

巨噬细胞游走抑制因子在肿瘤中的作用研究进展*

李 瑶 高颖生 吕晓丹 林森森 袁胜涛[△]

(中国药科大学药物科学研究院江苏省新药筛选重点实验室 江苏 南京 210009)

摘要: 巨噬细胞游走抑制因子是一种具有多种生物学效应的糖蛋白,可以调节不同的下游信号如 ERK/AKT、NF- κ B 等通路参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、血管形成和自噬等生物学过程。临床相关研究表明巨噬细胞游走抑制因子与肿瘤发生发展关系密切,且在乳腺癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、结肠癌等多种肿瘤中高表达,因此以巨噬细胞游走抑制因子为靶点的相关肿瘤治疗逐渐受到重视。有关巨噬细胞游走抑制因子拓扑异构酶活性抑制剂及巨噬细胞游走抑制因子中和抗体在肿瘤治疗中的研究越来越多。本文对巨噬细胞游走抑制因子在肿瘤发生发展中的作用以及针对巨噬细胞游走抑制因子进行的肿瘤治疗研究作一综述。

关键词: 巨噬细胞游走抑制因子;肿瘤治疗;靶点

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)20-3992-04

Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Progression of Cancer*

LI Yao, GAO Ying-sheng, LV Xiao-dan, LIN Sen-sen, YUAN Sheng-tao[△]

(National Nanjing Center For Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a glycoprotein with many biological effects, it participates in lots of biological processes such as tumor proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis and autophagy by regulation of different downstream signal pathways like ERK/AKT and NF- κ B. Experimental and clinical researches show that MIF is closely related with cancer progression and is high expressed in various types of tumors such as breast cancer, lung cancer, prostate cancer, thyroid cancer and clonal cancer. MIF topoisomerase inhibitor and anti-MIF antibody therapy are now under investigation. Here, we review the effect of MIF in tumorigenesis, and discuss research progress of MIF in cancer treatment.

Key words: Macrophage migration inhibitory factor; Tumor therapy; Target

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)20-3992-04

前言

巨噬细胞游走抑制因子 (Macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种免疫调节细胞因子,并且同时具有酶和激素的活性。MIF 广泛表达于单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞,且作用范围广泛,被认为是炎症和免疫反应的关键调节剂^[1]。MIF 蛋白有 115 个氨基酸残基组成,单体分子量为 12.5 kDa,以多聚体为活性形式,每个单体由两个反向 α -螺旋和六条 β -链组成^[2]。D-多巴互变异构酶 (D-dopachrome tautomerase, DDT) 是人基因组中唯一与 MIF 同源性非常高的基因,在各种哺乳动物中,MIF 同源性高达约 90%^[3]。MIF 可以和多种趋化因子受体如 CD74, CXCR2, CXCR4, CXCR7 等结合进而激活下游信号通路发挥作用^[4-6]。相对正常组织,MIF 在实体瘤中表达上调,如肺癌,结肠癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌和头颈癌等^[7,8],表明 MIF 与肿瘤发展关系密切。研究表明,MIF 可以由肿瘤细胞分泌产生,也可以由肿瘤微环境中其他细胞

如巨噬细胞、脂肪细胞分泌,通过旁分泌的方式作用于肿瘤细胞,促进炎症因子(如 IL-6, IL-8)、趋化因子(如 CCL2, CCL5)和血管生成因子(如 VEGF, VCAM-1)的表达,进而影响细胞的生长^[4,9]。

1 MIF 和肿瘤进展

1.1 MIF 与肿瘤生长

MIF 在肿瘤细胞的凋亡和增殖以及恶性肿瘤的发展中起到重要作用^[10,11]。研究发现在 MIF siRNA 沉默的肝癌细胞 PLC 和 HepG2 中,磷酸化 ERK 和磷酸化 AKT 水平显著降低,同时 cyclinD1 表达减少^[12]。cyclin D1 是细胞周期中的一个重要调节蛋白,MIF 持续激活 ERK 可以增加 cyclin D1 表达,由此 MIF 可以通过 ERK/AKT-cyclin D1 调节癌细胞生长。在卵巢癌^[13]及前列腺癌^[14]中也发现了 MIF 对于 ERK/AKT 通路的激活。肿瘤抑癌基因 p53 由基因毒应激(各种有害因素对生物集体基因组的损伤),参与细胞周期和细胞死亡过程,研究发现 MIF 可以抑制 p53 转录激活^[15],在胰腺导管癌^[16],肺癌^[17]及皮肤癌^[18]等研

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81573456,81302794);江苏省自然科学基金项目(BK20161598);国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA022208)

作者简介:李瑶(1990-),硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学,E-mail: liyaoxl@163.com

[△] 通讯作者:袁胜涛,男,博士生导师,研究员,研究方向:肿瘤药理学,E-mail: cpuyuanst@163.com

(收稿日期:2017-01-24 接受日期:2017-02-18)

究中均发现,敲除 MIF 可以促进 p53 的表达,其中 MIF 通过细胞内信号物质 Jab1 与 p53 联系在一起^[19]。CD74 作为 MIF 的受体,可以介导 MAPK、NF- κ B、p53 等多种信号通路,因而 MIF 发挥促进肿瘤细胞生长作用可能主要是通过 CD74 激活下游通路。

1.2 MIF 与肿瘤侵袭转移

MIF 肿瘤的侵袭和转移能力紧密相关。MIF 通过多种方式促进肿瘤生长,MIF 是一种具有趋化因子效应的炎症因子,可以和多种趋化因子受体如 CD74、CXCR2、CXCR4 结合^[20]。其中,趋化因子受体 CXCR4 及其配体在肿瘤转移中具有非常重要的作用^[21],近年研究发现 CXCR4 的配体不仅仅只有基质细胞衍生因子-1 (SDF-1),MIF 也可以作为其配体发挥促进转移的作用,如小鼠结肠癌 SW480 细胞的体外实验中,加入 MIF (50 ng·mL⁻¹)因子发现相对于对照组,加因子组迁移能力分别增加了 6 倍,而使用 CXCR4 拮抗剂 AMD3100(1 μ g·mL⁻¹)后,因子促迁移能力被逆转^[22]。MIF 可以通过调节宿主免疫反应发挥促进肿瘤转移作用,肿瘤中 MIF 表达升高促进其在免疫缺陷鼠的肺转移,而在免疫活性鼠中肿瘤 MIF 表达升高会抑制肺转移^[23],Wei Lv 等的体内实验,在肿瘤和转移的肺中均发现 MIF 过表达可以促进对 CD11b⁺ 免疫细胞的招募,发现 MIF 在肿瘤细胞与免疫系统之间的联系。另一方面,过表达的 MIF 通过增高 TLR4 表达促进乳腺癌细胞转移:MIF 存在有助于 ROS 的产生,ROS 可以促进 ERK 磷酸化,进而促使 HMGB1 从核内释放到胞浆中,过表达的 MIF 又可以促进小窝蛋白-1 的磷酸化,小窝蛋白-1 磷酸化有助于 HMGB1 从胞浆分泌到细胞外基质中,基质的 HMGB1 激活 TLR4 信号进而使 NF- κ B 磷酸化,从而促进转移相关的转录因子 Snail、Twist 的表达和基质金属蛋白酶 MMP2 的激活,进而引起乳腺癌细胞转移^[24]。这些新的研究既填充了 MIF 作用于肿瘤转移的机制部分,又为临床肿瘤治疗提高新的理论依据。

1.3 MIF 和肿瘤血管形成

血管形成对于肿瘤进展非常重要,新血管形成促进营养物质和氧运输进而维持着肿瘤细胞的活性和生存^[25]。氧气在血管形成中起到非常重要的作用,缺氧促进内皮细胞的增殖和迁移进而促进血管形成,细胞在缺氧时缺氧诱导转录因子(HIFs)表达上调,其中主要是 HIF-1 α 上调,MIF 可以通过两种方式上调 HIF-1 α :① MIF 结合 CD74 诱导 HIF-1 α 直接激活;② MIF 结合 Jab/CSN5,通过阻止 HIF-1 α 羟基化从而使其不易降解。HIF-1 α 促进促血管生成因子 IL-8 和 VEGF 表达上调从而促进血管生成,因而,MIF 促进肿瘤细胞中 VEGF 及 IL-8 的表达,可以促进肿瘤血管形成,在 p53 突变的 MDA-MB-231 细胞及 p53 缺陷的 Saos-2 细胞中,在缺氧条件下 MIF 对 HIF-1 α 蛋白表达并没有增加,并且在 p53 野生型的 MCF-7 细胞中,敲除 p53 后,在缺氧条件下,MIF 对 HIF-1 α 表达也没有影响^[26,27],所以,MIF 可能通过 p53 对 HIF-1 α 产生作用。此外,肿瘤细胞分泌的 MIF 还可以以旁分泌的方式激活微环境中间质细胞如巨噬细胞、脂肪细胞等分泌其他细胞因子间接促进血管形成^[28]。总之,MIF 在血管形成中起到非常关键的调节作用,进而能够影响肿瘤发生发展。

1.4 MIF 和自噬

自噬是多种细胞生物学功能的重要调节过程,包括细胞器的更新和蛋白降解^[29,30]。近期,Mei-Yi Wu 等发现,Src-3 可以调节 MIF 的表达,并且发现抑制乳腺癌细胞中 MCF-7 中 MIF 的表达可以促进自噬,进而抑制肿瘤发生和增强化疗药物敏感性,提示了 MIF 与自噬的关系,成为抗肿瘤治疗中的新机制^[31]。随后的研究发现,沉默 MIF 可以使 Bcl-2 下调,而 Bax 上调,并且 MIF 沉默还可以抑制 ERK 的磷酸化,而 Bcl-2、Bax 和 ERK 均与自噬发生相关,使用 MIF 抑制剂可以逆转自噬标志性蛋白 LC3-I 向 LC3-II 的转化,进而逆转自噬的发生,此外,MIF 还可以通过促进活性氧 ROS 的形成引发自噬^[32]。外源性凝集素刀豆球蛋白(Concanavalin A, ConA)可以促进肝癌细胞自噬进而起到治疗作用,Y-C Lail 等建立的肝癌小鼠模型中发现使用 MIF 抑制剂可以明显减弱 Con A 的治疗,这进一步表明 MIF 在自噬过程中的重要作用^[33]。结果显示,MIF 可以抑制自噬,并为药物治疗耐药提供了新的研究方向。

2 MIF 和肿瘤治疗

MIF 小分子抑制剂如异唑类衍生物(S,R)-3-(4-羟基苯)-4,5-二氢-5-异恶唑乙酸甲酯(ISO-1)和 4-碘-6-苯基吡啶(4-IPP),已经被证实可以抑制 MIF 在肿瘤中的效应。体外实验证实,ISO-1 可以抑制 MIF 进而减少 MMP-9 的表达,在腺样囊性癌细胞的迁移和侵袭中发挥抑制作用,ISO-1 通过抑制 MIF 影响大肠癌细胞的侵袭作用,较高浓度的 ISO-1(10-100 μ mol·L⁻¹)能显著抑制 MIF 互变异构酶活性,但是不影响 MIF 蛋白的细胞外分泌水平,ISO-1(100 μ mol·L⁻¹)与 Lovo 细胞作用 24 h,细胞中 MMP-9 和 IL-8 的 mRNA 水平降低明显,表明 ISO-1 可能通过抑制 MIF 并下调 MMP-9 和 IL-8 的表达^[34,35]。ISO-1 可以抑制 SKOV3、A2780 的增殖和 MIF 互变异构酶活性,50 μ mol·L⁻¹ ISO-1 作用于这两种细胞 24 h 卵巢癌细胞的 CD74、VEGFR-2 的 mRNA 水平显著降低,证实 ISO-1 可以通过抑制 CD74 的活性下调 VEGF、VEGFR-2 的表达,从而抑制卵巢癌细胞的增殖及侵袭^[36]。ISO-1 的类似物 ISO-66 也被证实能在黑色素瘤和结肠癌模型中有抗肿瘤免疫效应^[37]。4-IPP 也可以抑制 MIF 拓扑异构酶活性并且抑制肺癌细胞的迁移,相较 ISO-1 作用强 5-10 倍不等^[38]。在甲状腺癌细胞 TPC-1 和结肠癌细胞 HTC-C3 中,MIF 抑制剂 4-IPP 可以抑制 MIF/CD74,从而激活 JNK 并且剂量依赖性的抑制细胞增殖^[39]。近期研究发现,一种新的 MIF 酶活性抑制剂 SCD-19,可以在小鼠路易斯肺癌模型中抑制肺癌发展^[40]。

传统研究认为,抗体药物由于其半衰期短,生产成本低等一系列不利因素导致其在临床应用的局限性,但随着科学发展,抗体药物的应用也越来越多。Hussain 等的研究显示^[41],MIF 中和抗体 BaxG03 和 BaxB0 可以抑制前列腺癌细胞 ERK1/2 和 AKT 的磷酸化进而抑制细胞增殖。使用 MIF 中和抗体(BaxG03, BaxB01 和 BaxM159)进行前列腺癌体内模拟实验,研究发现,在抗体治疗 30 天后,肿瘤明显变小,使用抗体作用于 Ki67 阳性的肿瘤细胞,Ki67 表达明显减,Ki67 是细胞增殖的标志。同时,MIF 中和抗体还可以抑制前列腺癌细胞 PC3 的迁移,抗体药物 IC₅₀ 在 2-10 nm·L⁻¹。在 CT26 结肠癌肿瘤模

型中,使用 MIF 中和抗体治疗发现,与对照组相比,肿瘤生长显著减缓^[42]。近期研究发现,在实体瘤中 MIF 的亚型,氧化 MIF (oxMIF)与肿瘤发生密切相关,深入研究发现,oxMIF 中和抗体可以增强人肿瘤细胞(LNCaP,PC3,A2780 等)对细胞毒药物如顺铂,阿霉素的药物敏感性^[43]。

3 问题和展望

MIF 在肿瘤病理中的研究仍然是一个正在发展中的领域。其在肿瘤中的具体作用仍然需要进一步的深入和确证。研究发现,不仅仅是肿瘤细胞 MIF 高表达影响肿瘤生长,肿瘤微环境中的其他细胞分泌的 MIF 也可能影响肿瘤的发生发展,肿瘤微环境中的细胞主要有成纤维细胞、血管内皮细胞、炎症细胞及脂肪细胞等,近期研究中发现,肿瘤浸润性淋巴细胞 MIF 的高表达直接影响食管鳞状细胞癌病人的生存^[44],肝窦内皮细胞分泌的 MIF 可以诱导结肠癌的肝转移及侵袭^[45],除此之外,肿瘤组织周围最多的免疫细胞肿瘤相关巨噬细胞以及肿瘤相关脂肪细胞也检测到 MIF 的高表达,预示着其与肿瘤发生发展的关系。随着研究的深入,MIF 在肿瘤中发挥的功能和相关机制将得到更清晰完整的阐释。

近期的研究表明在多种类型的肿瘤中,MIF 都是一个具有治疗潜力的靶点,主要认为与其促进炎症的作用相关。临床数据显示,抑制 MIF 特别是抑制其拓扑异构酶活性的小分子复合物在某些疾病的治疗中发挥重要作用,药物筛选得出有三类 MIF 拓扑异构酶活性的抑制剂:① 调节具有催化作用的 N-端脯氨酸残基的抑制剂;② 选择性调节半胱氨酸 80 的抑制剂;③ 非共价结合抑制剂^[46]。未来将倾向于小分子药物的体内研究,并且针对 MIF 的小分子药物研究也需要更多的临床实验研究数据支持。目前研究认为单纯抑制 MIF 的拓扑异构酶活性并不能完全阻断 MIF 的生物学影响,未来的研究将越来越多的转向中断 MIF/CD74 之间的相互作用^[47]。MIF 中和抗体的作用并不会干扰 MIF 的拓扑异构酶活性,因而可以促进小分子药物的作用。总之,MIF 可能成为评估肿瘤预后的因子和肿瘤治疗的重要靶点。

参考文献(References)

- [1] Lolis E, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: a critical component of autoimmune inflammatory diseases [J]. Expert Opin Ther Targets, 2003, 7: 153-164
- [2] Sun HW, Bernhagen J, Bucala R, Lolis E. Crystal structure at 2.6-Å resolution of human macrophage migration inhibitory factor [J]. Proc Natl Acad Sci, 1996, 93: 5191-5196
- [3] Lei Xu, Youyong Li, Huiyong Sun, et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(11-12): 592-600
- [4] Anne-Frédérique Dessein, Laurence Stechly, Nicolas Jonckheere, et al. Autocrine Induction of Invasive and Metastatic Phenotypes by the MIF-CXCR4 Axis in Drug-Resistant Human Colon Cancer Cells [J]. Cancer Res, 2010, 70(11): 4644-4654
- [5] Cheng SP, Liu CL, Chen MJ, et al. CD74 expression and its therapeutic potential in thyroid carcinoma [J]. Endocr Relat Cancer. 2015, 22(2): 179-90
- [6] Feys L, Descamps B, Vanhove C, et al. Radiation-induced lung damage promotes breast cancer lung-metastasis through CXCR4 signaling[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 26615-26632
- [7] Conroy H, Mawhinney L, Donnelly SC. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF) the potential missing link[J]. Q J Med, 2010, 103: 831-836
- [8] Patterson AM, Kaabinejadian S, McMurtrey CP, et al. Human Leukocyte Antigen Presented Macrophage Migration Inhibitory Factor Is a Surface Biomarker and Potential Therapeutic Target for Ovarian Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(2): 313-22
- [9] Du W, Wright BM, Li X, et al. Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor promotes an autocrine loop that enhances renal cell carcinoma[J]. Oncogene, 2013, 32(11): 1469-1474
- [10] Oliveira CS, de Bock CE, Molloy TJ, et al. Macrophage migration inhibitory factor engages PI3K/AKT signalling and is a prognostic factor in metastatic melanoma[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 630
- [11] Babu SN, Chetal G, Kumar S. Macrophage migration inhibitory factor: a potential marker for cancer diagnosis and therapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 1737-1744
- [12] Xiao-hui Huang, Wei-hua Jian, Zhao-feng Wu, et al. Small interfering RNA (siRNA)-mediated knockdown of macrophage migration inhibitory factor (MIF) suppressed cyclin D1 expression and hepatocellular carcinoma cell proliferation [J]. Oncotarget, 2014, 5(14): 5570-5580
- [13] Hagemann T, Robinson SC, Thompson RG, et al. Ovarian cancer cell-derived migration inhibitory factor enhances tumor growth, progression, and angiogenesis [J]. Molecular cancer therapeutics, 2007, 6(7): 1993-2002
- [14] Meyer-Siegler KL, Iczkowski KA, Leng L, et al. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor or its receptor (CD74) attenuates growth and invasion of DU-145, prostate cancer cells [J]. Journal of Immunology, 2006, 177(12): 8730-8739
- [15] Stephanie E. Brock, Beatriz E. Rendon, Dan Xin, et al. MIF Family Members Cooperatively Inhibit p53 Expression and Activity [J]. Plos one, 2014, 9(6): e99795
- [16] D Guo, J Guo, J Yao, et al. D-dopachrometautomerase is over-expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and acts cooperatively with macrophage migration inhibitory factor to promote cancer growth. Int J Cancer, 2016, 139(9): 2056-67
- [17] Wu-Ming Wang, Ji-Chun Liu. Effect and molecular mechanism of mir-146a on proliferation of lung cancer cells by targeting and regulating MIF gene [J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2016, 9(8): 806-811
- [18] Priyadharsini Nagarajan, Kathleen L. Tober, Judith A. MIF Antagonist (CPSI-1306) Protects against UVB-Induced Squamous Cell Carcinoma. Mol Cancer Res, 2014, 12(9): 1292-1302
- [19] Shackelford TJ, Claret FX. JAB1/CSN5: a new player in cell cycle control and cancer[J]. Cell Div, 2010, 5: 26
- [20] Tobias Pasqualon, Hongqi Lue, Sabine Groening, et al. Cell surface syndecan-1 to binding and function of macrophage migration inhibitory factor (MIF) on epithelial tumor cells [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1863: 717-726
- [21] Kakinuma T, Hwang ST. Chemokines, chemokine receptors, and cancer metastasis[J]. Leukoc Biol, 2006, 79: 639-651

- [22] HAN-NA Shin, HYUN-HYE MOON, JA-LOK KU. Stromal cell-derived factor-1 α and macrophage migration-inhibitory factor induce metastatic behavior in CXCR4-expressing colon cancer cells [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 30: 1537-1543
- [23] KD Simpson, D J Templeton, JV Cross, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes tumor growth and metastasis by inducing myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Immunol, 2012, 189: 5533-5540
- [24] Wei lv, Na Chen, Yanliang Lin, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes breast cancer metastasis via activation of HMGB1/TLR4/NF kappa B axis [J]. Cancer Letters, 2016, 375: 245-255
- [25] Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell, 2011, 144: 646-674
- [26] Oda S, Oda T, Nishi K, Takabuchi S, et al. Macrophage migration inhibitory factor activates hypoxia-inducible factor in a p53-dependent manner[J]. PLoS One, 2008, 3: e2215
- [27] Xu X, Wang B, Ye C, et al: Overexpression of macrophage migration inhibitory factor induces angiogenesis in human breast cancer [J]. Cancer Lett, 2008, 261: 147-157
- [28] White ES, Strom SR, Wys NL, Arenberg DA. Non-small cell lung cancer cells induce monocytes to increase expression of angiogenic activity[J]. J. Immunol, 2001, 166: 7549-7555
- [29] Villar VH, Merhi F, Djavaheri-Mergny M, et al. Glutaminolysis and autophagy in cancer[J]. Autophagy, 2015, 11(8): 1198-208
- [30] White E, Mehnert JM, Chan CS, et al. Autophagy, Metabolism, and Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22): 5037-46
- [31] Mei-Yi Wu, Junjiang Fu, Jianming Xu, et al. Steroid receptor coactivator 3 regulates autophagy in breast cancer cells through macrophage migration inhibitory factor [J]. Cell Research, 2012, 22: 1003-1021
- [32] Y Liu, L Zhao, Y Ju, et al. A novel androstenedione derivative induces ROS-mediated autophagy and attenuates drug resistance in osteosarcoma by inhibiting macrophage migration inhibitory factor (MIF)[J]. Cell Death and Disease, 2014, 5: e1361
- [33] Y-C Lai, Y-C Chuang, C-P Chang, et al. Macrophage migration inhibitory factor has a permissive role in concanavalin A-induced cell death of human hepatoma cells through autophagy[J]. Cell Death and Disease, 2015, 6: e2008
- [34] Liu H, Chen G, Zhang W, et al: Overexpression of macrophage migration inhibitory factor in adenoid cystic carcinoma: Correlation with enhanced metastatic potential[J]. J Cancer Res ClinOncol, 2013, 139: 287-295
- [35] 陈萌, 何兴祥, 刘成勇, 等. ISO-1 对大肠癌细胞侵袭的影响[J]. 广东医学, 2008, 29(5): 734-736
- Chen Meng, He Xing-xiang, Liu Cheng-yong, et al. The effects of ISO-1 on the invasion of colorectal cancer cell line [J]. Guangdong Medical Journal, 2008, 29(5): 734-736
- [36] 张庆露, 侯桂华, 梁婷等. ISO-1 在卵巢癌侵袭中的作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(9): 33-39
- Zhang Qing-lu, Hou Gui-hua, Liang Ting, et al. Effect and clinical significance of ISO-1 in the invasion of ovarian cancer [J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2012, 50(9): 33-39
- [37] K D Simpson, D J Templeton, J V Cross, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes tumor growth and metastasis by inducing myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Immunol, 2012, 189: 5533-5540
- [38] Millicent Winner, Jason Meier, Swen Zierow, et al. A novel, macrophage migration inhibitory factor suicide substrate inhibits motility and growth of lung cancer cells[J]. Cancer Res, 2008, 68(18): 7253-7257
- [39] Luca Varinelli, Dario Caccia, Chiara C Volpi, et al. 4-IPP, a selective MIF inhibitor, causes mitotic catastrophe in thyroid carcinomas [J]. Endocrine-Related Cancer, 2015, 22: 759-775
- [40] Mawhinney L, Armstrong ME, O'Reilly C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) enzymatic activity and lung cancer [J]. Mol Med, 2015, 20: 729-735
- [41] Hussain F, Freissmuth M, Völkel D, et al. Human anti-macrophage migration inhibitory factor antibodies inhibit growth of human prostate cancer cells in vitro and in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12: 1223-1234
- [42] He X-X, Chen K, Yang J, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes colorectal cancer [J]. Mol Med, 2009, 15(1-2): 1-10
- [43] Schinagl A, Thiele M, Douillard P, et al. Oxidized macrophage migration inhibitory factor is a potential new tissue marker and drug target in cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 73486-73496
- [44] Lin Zhang, Shu-Biao Ye, Gang Ma, et al. The expressions of MIF and CXCR4 protein in tumor microenvironment are adverse prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Journal of Translational Medicine, 2013, 11: 60
- [45] Chun-Ting Hu1, Lan Shen, Mao-De Lai, et al. MIF, secreted by human hepatic sinusoidal endothelial cells, promotes chemotaxis and outgrowth of colorectal cancer in liver pro-metastasis [J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22410-22423
- [46] Hajer Ouertatani-Sakouhi, Min Liu, Farah EL-Turk, et al. Kinetic-Based High-Throughput Screening Assay to Discover Novel Classes of Macrophage Migration Inhibitory Factor Inhibitors [J]. Journal of Biomolecular Screening, 2010, 15(4): 347-358
- [47] Alissa A. Hare, Lin Leng, SunilkumarGandavadi, et al. Optimization of N-benzyl-benzoxazol-2-ones as receptor antagonists of macrophage migration inhibitory factor (MIF) [J]. Bio org Med Chem Lett, 2010, 20(19): 5811-5814