

趋化因子与循环肿瘤细胞

Chemokines and circulating tumor cells

金旭 综述;程先硕,杨之斌 审阅(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院 结直肠外科,云南 昆明 650118)

[摘要] 趋化因子(chemokine, CK)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)在肿瘤定向转移中发挥重要作用。CK通过诱导肿瘤细胞上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),降解细胞外周基质(extracellular matrix, ECM),发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),抵抗失巢凋亡(anoikis)和免疫逃避等机制,最终形成CTC,发生“信号”归巢和器官定植,其中每一个步骤都有不同CK的正向或反向参与,其中有共性,也有差异。本文综合阐述CK在CTC的形成及其完成转移过程中的作用及可能机制;分析CK在CTC中的作用差异;探讨靶向CK信号轴个体化治疗肿瘤的研究现状及主要方向;为建立基于靶向CK信号轴治疗肿瘤的个体化治疗模式提供理论基础。

[关键词] 趋化因子;循环肿瘤细胞;机制

[中图分类号] R730.2; R730.43

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0869-07

远处转移是肿瘤患者死亡的主要原因,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)的形成和存活是其根源之一。趋化因子(chemokines, CK)是在病理性刺激或各种细胞因子诱导后,由各种炎性细胞或肿瘤细胞产生的一类能促进白细胞定向迁移的小分子蛋白^[1]。研究发现CCL4、CCL5、CCL20/CCR6、CXCL8/CXCR1/2、CXCL12/CXCR4、CCL7/CCR7、CXCL16/CXCR6等多个CK信号轴在多种肿瘤组织中异常活跃,并参与其远处转移过程^[2-7]。近期有研究提示,CK与CTC的关系十分密切^[8-10]。本文拟阐述CK在CTC的形成及其完成肿瘤转移过程中的作用及可能机制;分析CK在CTC中作用的差异;探讨靶向CK信号轴个体化治疗肿瘤的研究现状及主要方向;为建立基于靶向CK信号轴治疗肿瘤的个体化治疗模式提供理论基础。

1 CK诱导循环肿瘤细胞形成

原发灶中的肿瘤细胞之间以及与外周基质之间存在紧密的连接或者粘附而不易脱落。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是CTC形成的重要步骤。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达的上调等现象是其主要机制^[11]。

1.1 CK诱导肿瘤细胞发生EMT

EMT是一个由上皮细胞向间质细胞转变,使细胞间或与外周基质之间的连接降解而获得更强的侵袭转移能力的暂时可逆性过程^[12-14]。研究^[7,15-18]表

明,CXCL12、CXCL16、CCL18等CK可以诱导乳腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌等肿瘤细胞发生EMT,启动肿瘤转移。独立的CK能够诱发EMT,而在错综复杂的肿瘤微环境中,多个CK的协同作用在EMT发生过程中显得十分重要。

在I至III期结直肠癌患者血清中高表达CXCL16与患者发生异时性肝转移密切相关,是患者预后不良的重要因素。细胞水平研究发现CXCL16能够诱导结肠癌HCT116株细胞发生EMT,参与结直肠癌肝转移^[7]。本课题组研究^[19]发现,CCL20与CXCL8共表达与结直肠癌肝转移密切相关,可以作为结直肠癌患者不良预后的指标。细胞水平及分子机制进一步研究提示CCL20与CXCL8通过协同作用,激活PI3K/AKT-ERK1/2信号途径,诱导结肠癌SW480株细胞与Caco-2发生EMT,促进其远处转移。靶向PI3K/AKT-ERK1/2信号途径能够阻断

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30960445, 81560472);云南省卫生厅-昆明医科大学联合专项(No. 2013FB166);云南省卫生厅内设机构研究项目(No. 2014NS017, 2014NS018)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30960445, 81560472), the Special Foundation of Department of Health, Yunnan Province Jointed with Kunming Medical University(No. 2013FB166), and the Research Project Foundation of Internal Organizations, Department of Health, Yunnan Province(No. 2014NS017, 2014NS018)

[作者简介] 金旭(1989-),女,湖北咸宁人,硕士生,主要从事结直肠肿瘤及其肝转移分子机制及临床研究, E-mail: 18314579436@163.com

[通信作者] 杨之斌(YANG Zhibin, corresponding author), E-mail: yzblbab@vip.sina.com

EMT 的发生,抑制其侵袭转移^[19]。

1.2 CK 诱导 MMP 表达上调

MMP 是一种由肿瘤细胞或间质细胞分泌的、可以降解 ECM 的蛋白酶家族,在胚胎发育、分化、肿瘤血管发生、肿瘤侵袭和转移等生理、病理过程中发挥重要作用^[12]。

临床血液、组织标本检测结果及动物实验提示 CCL2/CCR2 在鼻咽癌中呈高表达,并在其转移中发挥重要作用,分子机制研究^[20]发现 CKCCL2/CCR2 轴通过 ERK 信号上调 MMP2 和 MMP9 表达,促进鼻咽癌远处侵袭转移。在乳腺癌的研究中发现, CXCL9 和 CXCL11 高表达于 HR(+) 转移性乳腺癌患者血清, CXCL10 明显高表达于 HR(-) 转移性乳腺癌患者血清, CXCL12 高表达于转移性乳腺癌患者血清。进一步机制研究^[21]提示 CXCL10 通过 MEK/ERK 信号和 MAPK/STAT3/survival 信号, CXCL12 通过 MEK/ERK 信号和 PI3K/AKT 信号促进乳腺癌 MCF-7 株细胞 MMP1 表达上调,降解 ECM, 促进 CTC 形成,最终导致乳腺癌远处转移。

2 CK 促进循环肿瘤细胞存活

从原发灶脱落的肿瘤细胞,失去了原本支持它的生长环境而进入环境相对恶劣的循环系统中,如何继续生存是其发生远处转移的先决条件。抵抗失巢凋亡,逃避免疫监视等是其中重要环节。

2.1 CK 诱导循环肠癌细胞抵抗失巢凋亡

当肿瘤细胞与外周基质以及其它肿瘤细胞失去接触后,会启动另一种程序化细胞死亡模式——失巢凋亡(anoikis),是机体抵抗肿瘤转移的一道关键防线^[22]。而从原发灶脱落的肿瘤细胞启动失巢凋亡抵抗机制打破这道防线,是其继续存活的一条途径。研究提示,外源性加入 CXCL12 能够通过其受体 CXCR4 或 CCR7,促进凋亡起始蛋白 Bmf 表达下降以及抗凋亡蛋白 Bcl-x1 表达上调,促进高侵袭性乳腺癌 MCF-10A 株细胞抵抗失巢凋亡而存活,最终促进远处转移^[23]。笔者通过细胞水平和临床研究发现^[24], PI3K/AKT-TOPK 与 MEK/ERK 信号共同参与 CXCL8 诱导肠癌 SW480 株等肿瘤细胞发生失巢凋亡抵抗,参与结直肠癌肝转移。

2.2 CK 诱导循环肠癌细胞逃避免疫监视

研究表明,白细胞和 CIK 细胞能够循着 CK 的吸引向高表达 CK 的肿瘤组织区域迁移,发生“信号”归巢,进而增强肿瘤免疫,杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤进展^[25-26]。然而,还有部分 CK 能够诱导肿瘤细胞逃避免疫监视,导致疾病进展。Chang 等^[27]研

究表明,在人和小鼠结直肠癌组织中高表达 CCL5 的同时会伴有大量 CD8⁺ T 细胞凋亡以及 Treg 细胞的浸润, CCL5 能够增强 Treg 细胞对 CD8⁺ T 细胞的毒性,当敲除 CCL5 基因后,在无免疫缺陷小鼠中显著抑制肿瘤生长的同时,伴随 CD8⁺ T 细胞凋亡抑制以及 Treg 细胞浸润减少,然而在免疫缺陷小鼠中肿瘤生长并无影响。TGF-beta 信号能够激活 CCL5 进而促进 CD8⁺ T 细胞的凋亡,抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤作用,导致结直肠癌细胞逃避免疫监视。

3 CK 促进 CTC“信号”归巢以及肝脏定植

CK 介导的“信号”归巢是肿瘤定向转移过程的分子基础。通过对 68 例肝或肺远处转移的黑色素瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌等多种实体瘤患者血液中 CTC 及其表面 CK 受体检测发现, 49 例患者血液中检测到 CTC, 其 CXCR4 阳性率为 82% (40/49), CCR6 阳性率为 59% (29/49), 其中 21 位黑色素瘤患者 CTC 的 CCR7 阳性率为 29% (6/21), CCR9 阳性率为 57% (12/21); CTC 中 CK 受体的表达参与 CTC 的存活、增殖,然而该研究并未发现上述受体的表达与转移存在明显关系^[28],可能由于该研究未检测患者血清中或组织中其配体表达情况而产生结果偏倚。其他相关研究通过免疫组化、Western blotting 等技术对上述多种实体瘤组织及其转移灶中 CXCL12、CCL20、CCL19、CCL21 及受体 CXCR4、CCR6、CCR7 的检测发现,与正常组织相比较,上述 CK 和受体在癌组织中均有不同程度的升高,而转移灶中仅 CXCR4、CCR6 和 CCL20 表达增高^[29]。因此,CK 表达的浓度梯度可能是诱导从原发灶脱落,表达相应受体的 CTC 发生器官定向转移的关键因素。在肝脏组织中发现 CXCL12 主要表达于血管内皮细胞以及肝血窦中的 Kupffer 细胞,通过活体荧光显微镜技术检测发现,经免疫荧光染色的肿瘤细胞进入肝血窦,通过 CXCL12/CXCR4 轴与血管内皮细胞发生早期黏附,给肿瘤细胞定植,侵袭转移创造有利条件^[30-31]。Riahi 等^[32]通过微流体系统全程观察证实了上述 CTC 形成、脱落进入血液系统,通过趋化作用发生远处转移等现象及设想。

4 CK 在 CTC 中作用差异

不同的肿瘤以及同一肿瘤组织中不同成分的 CK 表达情况不尽相同,因此,即使同一 CK,在不同类型肿瘤转移中的作用不一样,同一肿瘤不同组织成分中的 CK 表达对其远处转移的作用也不一样。

如上所述, CXCL12 在乳腺癌等大部分实体瘤中是一个危险因子^[33], 然而, 相关报道^[34]提示 CXCL12 在胰腺癌中是保护因子, 能够显著抑制胰腺癌细胞增殖和转移。在结直肠癌中, 不同组织成分中 CXCL12 的作用存在显著差异。Park 等^[35]研究提示, 癌组织总蛋白中 CXCL12 高表达提示结直肠癌患者预后不良, 而 Stanisavljević 等^[36]研究发现, 结直肠癌细胞胞浆中高表达 CXCL12 或胞核高表达其受体 CXCR4 均提示患者较好的 5 年存活预后。Wendt 等^[37]研究同样提示, 在结直肠癌组织中, 肿瘤细胞内表达 CXCL12 与外周环境高表达 CXCL12 的患者预后完全不一样, 肿瘤细胞内 CXCL12 表达增高, 通过激活 ERK 信号, 促进结直肠癌细胞启动失巢凋亡, 进而阻断其发生远处转移。进一步机制研究发现, CXCL12 降低结直肠癌细胞黏附作用的同时, 通过上调 Bim 的表达以及下调 Bcl-2 和 caspase-9 的表达而促进肿瘤细胞失巢凋亡^[38]。新近报道提示, CXCL14 能够通过促进 I κ B- α 表达, 抑制 NF- κ B 途径, 阻断 EMT 发生, 抑制结肠癌 HCT116 株细胞侵袭和转移^[39]。在结直肠癌 CXCL8 的研究也得到类似结果, 多数研究^[40-44]表明, CXCL8 与结直肠癌发生、进展和肝转移有关, 是患者不良预后的指标之一, 癌组织高表达 CXCL8 患者的术后生存时间明显缩短^[43-44]。笔者的研究^[19,24]结果同样显示, CXCL8 阳性患者总生存期及无瘤生存期较阴性患者短。然而, Oladipo 等^[45]研究却显示, 结直肠癌组织炎性浸润区域高表达 CXCL8 的 III 期结直肠癌患者 5 年无瘤生存期较低表达患者明显延长。这可能是癌组织不同成分中 CXCL8 表达差异所致, 组织内炎性浸润细胞高表达 CXCL8 是患者良好预后指标, 然而, 癌细胞中高表达 CXCL8 是患者不良预后的指标。因此, 在结直肠癌组织癌细胞中高表达 CXCL12 或癌细胞外周基质中高表达 CXCL14 或癌组织内炎性浸润细胞高表达 CXCL8 可能会抑制 CTC 的形成, 是患者良好预后的标志。

5 靶向 CK 个体化肿瘤治疗策略

鉴于 CK 及其受体在 CTC 中发挥重要作用, 学者们开始探索特异性针对这类因子及其受体进行肿瘤靶向治疗。

本研究提示 AKT 抑制剂 MK2206 能够靶向 PI3K/AKT-ERK1/2 信号途径, 阻断 CCL20 与 CXCL8 联合诱导肠癌细胞发生 EMT, 阻断 CTC 的形成^[18]。另一种 AKT 抑制剂鱼藤素 (Deguelin) 可以通过抑制 AKT、NF- κ B 等途径抑制 CXCL8 的表达,

促进结直肠癌细胞凋亡^[47]。该项研究结果提示鱼藤素有望成为既能阻断 CCL20 与 CXCL8 联合诱导的肠癌细胞 EMT, 又能阻抑 CXCL8 表达而阻断结直肠癌细胞抵抗失巢凋亡, 最终阻断 CTC 形成。

在肿瘤免疫治疗研究中, Kee 等^[48]发现 CXCL16 高表达的转移灶能够吸引大量 CXCR6 高表达的 NK 细胞及 CD8⁺ T 细胞的“信号”归巢, 防止 CTC 逃避免疫监视, 抑制肝转移灶形成。Wang 等^[26]研究提示 CXCL10 和 CCL20 在结直肠癌组织中高表达, 而健康志愿者体内 CIK 细胞内受体 CXCR3 和 CCR6 的表达显著高于结直肠癌患者, 采集健康志愿者 CIK 细胞用于治疗, 可以增强 CIK 细胞的“信号”归巢, 阻断 CTC 逃避免疫监视, 达到较好的治疗效果。

Carlumab 是 CCL2 的抗体, Carlumab 的一项多中心开放 Ib 期临床试验将 Carlumab 联合多西他赛、吉西他滨、紫杉醇 + 卡铂和聚乙二醇化脂质体多柔比星盐酸 (PLD) 四种化疗方案当中的一种治疗实体瘤, 结果提示, 任何一种组合方案都不能使患者血清中 CCL2 表达下调, 患者血清中 CTC 的含量接受治疗前后并无差异^[49]。因此, 开发以 CK 或其受体为靶点的分子靶向药物治疗肿瘤仍然面临很大的挑战。

6 展望

CK 及其受体在肿瘤远处转移过程中有促进作用, 也有研究提示部分 CK 及其受体具有治疗作用, 阻断 CK 及其受体的治疗方案和提高 CK 或受体表达的免疫治疗方案将会是靶向 CK 个体化肿瘤治疗策略的两个重要方面。此外, 肿瘤转移不是单个因子独立作用的结果, 深入探讨每一组 CK 及其受体在肿瘤转移中的作用, 寻找它们彼此之间的枢纽, 将为建立靶向 CK 个体化肿瘤治疗策略提供另一种可能。

[参考文献]

- [1] ROLLINS B J. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(6):760-767. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.002.
- [2] ERRENI M, BIANCHI P, LAGHI L, et al. Expression of chemokines and chemokine receptors in human colon cancer [J]. *Methods Enzymol*, 2009, 460:105-121. DOI: 10.1016/S0076-6879(09)05205-7.
- [3] WATA T, TANAKA K, INOUE Y, et al. Macrophage inflammatory protein-3 alpha (MIP-3a) is a novel serum prognostic marker in patients with colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(2):160-166. DOI: 10.1002/jso.23247.

- [4] BAI Z, TAI Y, LI W, et al. Gankyrin activates IL-8 to promote hepatic metastasis of colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(14):4548-4558. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [5] YAMADA S, SHIMADA M, UTSUNOMIYA T, et al. CXCR4 and stromal cell-derived factor 1 in primary tumors and liver metastases of colorectal cancer [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1): 107-112. DOI: 10.1016/j.jss.2013.10.030.
- [6] CHO Y B, LEE W Y, CHOI S J, et al. CC chemokine ligand 7 expression in liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 689-694. DOI: 10.3892/or.2012.1815.
- [7] MATSUSHITA K, TOIYAMA Y, TANAKA K, et al. Soluble CXCL16 in preoperative serum is a novel prognostic marker and predicts recurrence of liver metastases in colorectal cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(S3): 518-527. DOI:10.1245/s10434-011-1993-8.
- [8] DIVELLA R, DANIELE A, SAVINO E, et al. Circulating levels of transforming growth factor- β (TGF- β) and chemokine (C-X-C motif) ligand-1 (CXCL1) as predictors of distant seeding of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4):1491-1497.
- [9] FUSI A, LIU Z, KUMMERLEN V, et al. Expression of chemokine receptors on circulating tumor cells in patients with solid tumors [J]. *J Transl Med*, 2012, 10:52. DOI: 10.1186/1479-5876-10-52.
- [10] FRANCO R, PIROZZI G, SCALA S, et al. CXCL12-binding receptors expression in non-small cell lung cancer relates to tumoral microvascular density and CXCR4 positive circulating tumoral cells in lung draining venous blood [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(2):368-375. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.009.
- [11] GUAN X. Cancer metastases: challenges and opportunities [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 402-418. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.005.
- [12] 程先硕, 杨之斌, 殷正丰. 基质金属蛋白酶与肿瘤上皮间质转化的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(4): 437-440. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2011.4.019.
- [13] BONNOMET A, BRYSSSE A, TACHSIDIS A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transitions and circulating tumor cells [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):261-273. DOI: 10.1007/s10911-010-9174-0.
- [14] 孔祥琳, 程先硕, 杨之斌, 等. 上皮间质转化在血管生成拟态中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(4): 405-408. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.04.027.
- [15] LIN Z, LI W, ZHANG H, et al. CCL18/PITPNM3 enhances migration, invasion, and EMT through the NF- κ B signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3461-3468. DOI: 10.1007/s13277-015-4172-x.
- [16] KATKOORI V R, BASSON M D, BOND V C, et al. Nef-M1, a peptide antagonist of CXCR4, inhibits tumor angiogenesis and epithelial-to-mesenchymal transition in colon and breast cancers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):27763-27777. DOI: 10.18632/oncotarget.4615.
- [17] MENG F, LI W, LI C, et al. CCL18 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration of pancreatic cancer cells in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3):1109-1120. DOI: 10.3892/ijo.2014.2794.
- [18] PLOENES T, SCHOLTES B, KROHN A, et al. CC-chemokine ligand 18 induces epithelial to mesenchymal transition in lung cancer A549 cells and elevates the invasive potential [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53068[2016-02-15]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053068>. DOI: 10.1371/journal.pone.0053068.
- [19] CHENG X S, LI Y F, TAN J, et al. CCL20 and CXCL8 synergize to promote progression and poor survival outcome in patients with colorectal cancer by collaborative induction of the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*, 2014, 348(1/2):77-87. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.008.
- [20] YANG J, LV X, CHEN J, et al. CCL2-CCR2 axis promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by activating ERK1/2-MMP2/9 pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):15632-15647. DOI: 10.18632/oncotarget.6695.
- [21] EJAEIDI A A, CRAFT B S, PUNEKY L V, et al. Hormone receptor-independent CXCL10 production is associated with the regulation of cellular factors linked to breast cancer progression and metastasis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(1): 163-172. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.06.002.
- [22] SIMPSON C D, ANYIWE K, SCHIMMER A D. Anoikis resistance and tumor metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2008, 272(2):177-185. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.05.029.
- [23] KOCHETKOVA M, KUMAR S, MCCOLL S R. Chemokine receptors CXCR4 and CCR7 promote metastasis by preventing anoikis in cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(5):664-673. DOI: 10.1038/cdd.2008.190.
- [24] XIAO Y C, YANG Z B, CHENG X S, et al. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis [J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(1):22-32. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.021.
- [25] KANAGAWA N, NIWA M, HATANAKA Y, et al. CC-chemokine ligand 17 gene therapy induces tumor regression through augmentation of tumor-infiltrating immune cells in a murine model of preexisting CT26 colon carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(9): 2013-2022. DOI:10.1002/ijc.22908.
- [26] WANG D, LI J, LIU J Y, et al. Modification of chemokine receptor expression to enhance levels of trafficking receptors on autologous cytokine-induced killer cells derived from patients with colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5):551-556. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.04.004.
- [27] CHANG L Y, LIN Y C, MAHALINGAM J, et al. Tumor-derived chemokine CCL5 enhances TGF- β -mediated killing of CD8⁺ T cells in colon cancer by T-regulatory cells [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5):1092-1102. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [28] FUSI A, LIU Z, KÜMMERLEN V, et al. Expression of chemokine receptors on circulating tumor cells in patients with solid tumors [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 2490-2497. DOI: 10.1186/1479-5876-10-52.
- [29] RUBIE C, OLIVEIRA V, KEMPF K, et al. Involvement of chemokine receptor CCR6 in colorectal cancer metastasis [J]. *Tumour*

- Biol, 2006, 27(3):166-174. DOI:10.1159/000092777.
- [30] GASSMANN P, HAIER J, SCHLUTER K, et al. CXCR4 regulates the early extravasation of metastatic tumor cells in vivo [J]. *Neoplasia*, 2009, 11(7):651-661. DOI: 10.1593/neo.09272
- [31] MATSUSUE R, KUBO H, HISAMORI S, et al. Hepatic stellate cells promote liver metastasis of colon cancer cells by the action of SDF-1/CXCR4 axis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(9):2645-2653. DOI: 10.1245/s10434-009-0599-x.
- [32] RIAHI R, YANG Y L, KIM H, et al. A microfluidic model for organ-specific extravasation of circulating tumor cells [J/OL]. *Biomicrofluidics*, 2014, 8(2): 024103 [2016-02-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987064/>. DOI: 10.1063/1.4868301.
- [33] KOCHETKOVA M, KUMAR S, MCCOLL S R. Chemokine receptors CXCR4 and CCR7 promote metastasis by preventing anoikis in cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(5):664-673. DOI: 10.1038/cdd.2008.190.
- [34] ROY I, ZIMMERMAN N P, MACKINNON A C, et al. CXCL12 chemokine expression suppresses human pancreatic cancer growth and metastasis [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90400 [2016-02-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090400>. DOI: 10.1371/journal.pone.0090400.
- [35] PARK S J, AHN T S, CHO S W, et al. Stromal-cell-derived factor 1- α promotes tumor progression in colorectal cancer [J]. *J Korean Soc Coloproctol*, 2012, 28(1): 27-34. DOI: 10.3393/jksc.2012.28.1.27.
- [36] STANISAVLJEVIĆ L, ABMUS J, STORLI K E, et al. CXCR4, CXCL12 and the relative CXCL12-CXCR4 expression as prognostic factors in colon cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7441-7452. DOI: 10.1007/s13277-015-4591-8.
- [37] WENDT M K, DRURY L J, VONGSA R A, et al. Constitutive CXCL12 expression induces anoikis in colorectal carcinoma cells [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 508-517. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.033.
- [38] DRURY L J, WENDT M K, DWINELLI M B. CXCL12 chemokine expression and secretion regulates colorectal carcinoma cell anoikis through Bim-mediated intrinsic apoptosis [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12895 [2016-02-15]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012895>. DOI: 10.1371/journal.pone.0012895.
- [39] Cao B, Yang Y, Pan Y, et al. Epigenetic silencing of CXCL14 induced colorectal cancer migration and invasion [J]. *Discov Med*, 2013, 16(88):137-147.
- [40] RUBIE C, FRICK V O, PFEIL S, et al. Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(37):4996-5002. DOI: 10.3748/WJG.v13.i37.4996.
- [41] NING Y, LABONTE M J, ZHANG W, et al. The CXCR2 antagonist, SCH-527123, shows antitumor activity and sensitizes cells to oxaliplatin in preclinical colon cancer models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(6):1353-1364. DOI: 10.1158/1535-7163.
- [42] VARNEY M L, SINGH S, LI A, et al. Small molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human colon cancer liver metastases [J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 180-188. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.004.
- [43] DOLL D, KELLER L, MAAK M, et al. Differential expression of the chemokines GRO-2, GRO-3, and interleukin-8 in colon cancer and their impact on metastatic disease and survival [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(5): 573-581. DOI: 10.1007/s00384-010-0901-1.
- [44] TERADA H, URANO T, KONNO H. Association of interleukin-8 and plasminogen activator system in the progression of colorectal cancer [J]. *Eur Surg Res*, 2005, 37(3):166-172. DOI: 10.1159/000085964.
- [45] OLADIPO O, CONLON S, O'GRADY A, et al. The expression and prognostic impact of CXC-chemokines in stage II and III colorectal cancer epithelial and stromal tissue [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(3): 480-487. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606055.
- [46] NING Y, LABONTE M J, ZHANG W, et al. The CXCR2 antagonist, SCH-527123, shows antitumor activity and sensitizes cells to oxaliplatin in preclinical colon cancer models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(6):1353-1364. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0915.
- [47] KANG H W, KIM J M, CHA M Y, et al. Deguelin, an Akt inhibitor, down-regulates NF-kappaB signaling and induces apoptosis in colon cancer cells and inhibits tumor growth in mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 2873-2882. DOI: 10.1007/s10620-012-2237-x.
- [48] KEE J Y, ITO A, HOJO S, et al. Chemokine CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer via augmentation of tumor-infiltrating natural killer T cells in a murine model [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(3): 975-982. DOI: 10.3892/or.2012.2185.
- [49] 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. DOI: 10.1007/s11523-014-0320-2.

[收稿日期] 2016-04-26 [修回日期] 2016-06-24

[本文编辑] 宋关鸿

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅