

小干扰 RNA 沉默 CXCR4 和 CXCR7 对人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用

叶园英², 黄煜^{1,2}, 颜莉莉², 赵淑萍^{1,2}, 张磊^{1,2} (1. 青岛市妇女儿童医院 妇科, 山东 青岛 266000; 2. 青岛大学 医学部, 山东 青岛 266000)

[摘要] **目的:** 探讨针对趋化因子受体基因 CXCR4 和 CXCR7 的小干扰 RNA (siRNA) 对人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤生长的影响。 **方法:** 将子宫内膜癌 Ishikawa 细胞株注射于裸鼠肩胛背部皮下建立动物模型, 待肿瘤最长径达 5~7 mm 后, 将所有荷瘤裸鼠随机分组, 分别给予 CXCR4-siRNA 和 CXCR7-siRNA 单独或联合瘤体内注射, 并以阴性对照 siRNA 和生理盐水作为对照组, 每 3 d 治疗一次, 共 6 个治疗周期。观察各组裸鼠移植瘤的生长, 比较各组移植瘤的体积和质量的差异, 并以实时荧光定量 RT-PCR、Western blotting 和免疫组化技术验证 CXCR4 和 CXCR7 的基因沉默效果。 **结果:** 成功建立 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤模型, 与阴性对照 siRNA 组和空白对照组相比, CXCR4 siRNA 治疗组、CXCR7-siRNA 治疗组和 CXCR4-siRNA + CXCR7-siRNA 治疗组的肿瘤的生长均明显受到抑制 (均 $P < 0.05$); CXCR4-siRNA 和/或 CXCR7-siRNA 瘤体内直接注射能显著下调 CXCR4、CXCR7 mRNA (均 $P < 0.05$) 和蛋白 (均 $P < 0.01$) 的表达。 **结论:** siRNA 干扰 CXCR4 和 CXCR7 表达能够有效抑制人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤的生长。

[关键词] siRNA; CXCR4; CXCR7; 子宫内膜癌; 裸鼠

[中图分类号] R392.12

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)04-0258-05

Inhibition effect of siRNA silencing CXCR4 and CXCR7 on the growth of Ishikawa cell xenografts in nude mice

YE Yuanying², HUANG Yu^{1,2}; YAN Lili²; ZHAO Shuping^{1,2}; ZHANG Lei^{1,2} (1. Department of Gynecology, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266000, Shandong, China; 2. Medical college, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of small interfering RNA (siRNA) of CXCR4 and CXCR7 on the growth of endometrial cancer (EC) Ishikawa cells xenografts in nude mice. **Methods:** EC Ishikawa cells were subcutaneously injected into the right flank of nude mice to establish animal xenograft model. When the diameter of tumors reached 5–7 mm, all tumor-bearing mice were randomly divided into five groups, and treated with intra-tumor injection of CXCR4-siRNA, CXCR7-siRNA, CXCR4-siRNA + CXCR7-siRNA, negative-siRNA, and normal saline, respectively. Growth of xenografts was observed, and the differences in volume and weight of xenografts among five groups were examined. CXCR4 and CXCR7 expressions in tumor xenografts were detected by Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (QRT-PCR), Western blotting and Immunohistochemical Technique, respectively. **Results:** Ishikawa cells xenograft model in nude mice was successfully constructed. The growth of tumor xenografts in CXCR4 siRNA group, CXCR7-siRNA group and CXCR4-siRNA + CXCR7-siRNA group were significantly inhibited, compared with those in negative control and

[基金项目] 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金资助项目 (No. BS2009SW002), 山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2013HM012)。Project supported by the Scientific Research Foundation of Shandong Province for Outstanding Young Scientist Award (No. BS2009SW002), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2013HM012)

[作者简介] 叶园英 (1989–), 女, 硕士生, 研究从事妇科肿瘤的研究。现工作单位: 江西省妇幼保健院, E-mail: yeyuanyf@163.com

[通信作者] 黄煜 (HUANG Yu, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事妇科肿瘤和生殖内分泌基础和临床研究, E-mail: huangyuqd@126.com

[优先发表]

blank control group (all $P < 0.05$). The mRNA ($P < 0.05$) and protein ($P < 0.01$) expressions of CXCR4 and CXCR7 were statistically down-regulated by directly injecting siRNA into xenografts. **Conclusion:** siRNA interfering CXCR4 and CXCR7 could effectively suppress the growth of human EC Ishikawa xenografts in nude mice.

[**Key words**] small interfering RNA(siRNA), CXCR4, CXCR7, Endometrial carcinoma, nude mouse

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(4): 359-363. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.008]

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,多发生于绝经后妇女。近年来,年轻女性 EC 的发病率呈现上升趋势,在发达国家,其死亡率仅次于卵巢癌。大量研究^[1-6]表明, CXCR4 和 CXCR7 高表达于包括 EC 在内的多种恶性肿瘤组织,在肿瘤的发生发展过程中发挥着极其重要的作用。本课题组前期体外实验研究中,发现利用小干扰 RNA(siRNA)沉默人 EC 细胞株中 CXCR4 和 CXCR7 的基因表达后能够明显抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[7]。在本实验中,采用肿瘤细胞悬液接种法建立人 EC 移植瘤动物模型,对移植瘤进行局部单独或联合注射 CXCR4-siRNA 和 CXCR7-siRNA,并检测各组移植瘤内 CXCR4 和 CXCR7 mRNA 及蛋白表达水平,观察 CXCR4-siRNA 和 CXCR7-siRNA 对人 EC 裸鼠移植瘤生长的影响。

1 材料与方法

1.1 材料和主要试剂

EC Ishikawa 细胞购自青岛大学附属医院中心实验室。SPF 级雌性 BALB/c 裸鼠(4 ~ 5 周龄, 体重 16 ~ 18 g) 30 只购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京) 2012-0001]。CXCR4 和 CXCR7 PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成。逆转录试剂盒和荧光定量试剂盒均购自日本 TaKaRa 公司。兔抗人 CXCR4 单克隆抗体、兔抗人 CXCR7(RDC-1)多克隆抗体、兔抗人 GAPDH 单克隆抗体均购自英国 Abcam 公司; HRP 标记的二抗 PV-6001 购自中杉金桥生物有限公司。靶向针对 CXCR4 和 CXCR7 基因的化学修饰 siRNA 由广州市锐博生物科技有限公司设计合成,分别命名为: CXCR4-siRNA 和 CXCR7-siRNA,另设计阴性对照 siRNA 序列,经 BLAST 检索证实与已知的其他基因序列无关。

1.2 人 EC 裸鼠移植瘤动物模型的建立及实验分组

取对数生长期的 Ishikawa 细胞,胰酶消化后适量 PBS 重悬细胞并进行细胞计数,制成肿瘤细胞浓度为 5×10^7 /ml 的单细胞悬液,无菌条件下抽取 0.2 ml 接种于每只裸鼠右侧肩胛背部皮下。每 3 d 测量

肿瘤的最长径 a 和最短径 b,待肿瘤最长径长至 5 ~ 7 mm 时,将所有荷瘤裸鼠进行随机分为 5 组(每组 6 只): CXCR4-siRNA 治疗组; CXCR7-siRNA 治疗组; CXCR4/CXCR7-siRNA 治疗组; 阴性对照组; 生理盐水组(空白对照组)。采用移植瘤体内直接注射法,各组中每只裸鼠分别注射 CXCR4-siRNA (5 nmol)、CXCR7-siRNA (5 nmol)、CXCR4-siRNA (5 nmol) + CXCR7-siRNA (5 nmol)、Negative-siRNA (5 nmol) 和生理盐水,注射体积均为 50 μ l, 每 3 d 注射一次,共 6 个治疗周期。

1.3 人 EC 裸鼠移植瘤生长日的观察

观察各分组肿瘤生长情况,每 3 d 用游标卡尺记录肿块的长径 a 和短径 b,按公式($V = ab^2/2$) 计算肿瘤体积的大小,并绘制出肿瘤体积生长曲线。计算肿瘤生长抑制率: 治疗周期结束后处死裸鼠,剥离肿瘤,电子称称得各肿瘤质量,抑制率(%) = (对照组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 $\times 100\%$ 。

1.4 SYBR GREEN 实时荧光定量 RT-PCR 检测移植瘤组织中 CXCR4 和 CXCR7 mRNA 的表达

采用 TRIzol 法提取各组移植瘤组织中总 RNA,按照逆转录试剂盒说明书进行反转录合成 cDNA。目的基因 CXCR4 的上游引物为 5'-TCA TCA AGC AAG GGT GTG AG-3',下游引物为 5'-TGG CTC CAA GGA AAG CAT AG-3';目的基因 CXCR7 的上游引物为 5'-AGC AGC AGG AGG AAG ATG GT-3',下游引物为 5'-TCT CAT TGT TGG ACG CAG AC-3';内参基因 GAPDH 的上游引物为 5'-CTC AGA CAC CAT GGG GAA GGT GA-3',下游引物为 5'-ATG ATC TTG AGG CTG TTG TCA TA-3'。应用 FTC-3000 溶解曲线分析仪进行测定,仪器自动计算出目的基因 CXCR4 和 CXCR7 与内参基因 GAPDH 的 Ct 值(Ct 值为循环阈值),采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因的相对表达量。 ΔCt 值 = 目的基因(CXCR4 或 CXCR7) Ct 值 - GAPDH 基因 Ct 值; $\Delta\Delta Ct$ = 各处理组的 ΔCt 值 - 对照组的 ΔCt 值,以空白对照组为对照。

1.5 Western blotting 检测移植瘤组织中 CXCR4 和 CXCR7 蛋白的表达

常规方法提取移植瘤组织中总蛋白,制备 12%

SDS-PAGE 凝胶, 经电泳、转膜、封闭后, 加入兔抗人 CXCR4 (1:100 稀释)、兔抗人 CXCR7 (1:250 稀释) 或兔抗人 GAPDH (1:10 000 稀释) 抗体于 4 °C 孵育过夜。次日 TBST 洗涤 3 次后, 加入 HRP 标记的二抗在室温条件下反应 1 h, 再用 TBST 洗涤后, 使用 ECL 化学发光液法检测目的条带。采用 Quantity One 4.6 软件分析, 以 CXCR4/GAPDH 和 CXCR7/GAPDH 条带的灰度值之比表示目的蛋白的相对表达水平。实验重复 3 次。

1.6 免疫组化技术检测 EC 移植瘤组织中 CXCR4 和 CXCR7 蛋白的表达

在剖取移植瘤后立即切取部分瘤组织块 (厚度约 3 mm) 置于 4% 甲醛溶液中固定, 常规脱水、浸蜡、包埋。石蜡标本 3 mm 切片 (4 μm 厚), 64 °C 烤片 1 h, 常规脱蜡水化后将切片置于 pH = 6.0 枸橼酸盐 98 °C 热修复 20 min, 然后浸泡于 3% 的过氧化氢溶液中封闭内源性过氧化物酶 10 min。先滴加一抗 (兔抗人 CXCR4 或兔抗人 CXCR7 抗体), 37 °C 温箱孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次后再滴加 HRP 标记的二抗 PV-6001, 37 °C 温箱孵育 30 min; DAB 显色 1 min; 苏木素复染 5 min, 常规脱水封片。如上步骤完成免疫组化染色后将切片放置于 Olympus CX31 型 (Olympus 公司, 日本) 显微镜的高倍镜下观察并采集图片, 采用 Image-Pro plus 5.1 软件分析图像, 每张切片随机选取 5 个高倍镜视野 (×400), 测量每个视野下 CXCR4 或 CXCR7 表达阳性细胞的平均光密度值 (AD)。

1.7 统计学处理

实验数据采用 SPSS19.0 软件分析, 计量数据均表示为 $\bar{x} \pm s$, 多组间比较采用单因素方差分析, 两

组间差异比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 干扰 CXCR4、CXCR7 抑制人 EC 裸鼠移植瘤的生长

各分组的荷瘤裸鼠在治疗周期开始时肿瘤体积相对均衡, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经不同治疗方法处理后, 全部裸鼠均未出现意外死亡现象, 所有移植瘤瘤体表面皮肤完整, 无破溃缺损, 治疗周期结束后处死各组荷瘤裸鼠, 剥出肿瘤。裸鼠移植瘤体积变化曲线 (图 1A) 显示, 与阴性对照 siRNA 组和空白对照组相比, 3 个治疗组 (CXCR4 siRNA 治疗组、CXCR7-siRNA 治疗组和 CXCR4-siRNA + CXCR7-siRNA 治疗组) 肿瘤的生长均明显受到抑制。治疗周期结束后 CXCR4-siRNA 治疗组、CXCR7-siRNA 治疗组和 CXCR7-siRNA 治疗组移植瘤质量均显著小于阴性对照组和空白对照组 [(0.42 ± 0.12) 、 (0.43 ± 0.13) 、 (0.40 ± 0.08) vs (0.90 ± 0.09) 、 (0.99 ± 0.11) g, $P < 0.01$], 而两个对照组瘤体体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 各治疗组间差异也无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 1B)。

2.2 各治疗组的抑瘤率

CXCR4-siRNA 和 CXCR7-siRNA 单独或联合治疗组瘤体重量均明显低于阴性对照组和空白对照组 ($P < 0.01$)。阴性对照组和空白对照组间比较, 瘤质量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相对于空白对照组, CXCR4-siRNA 组、CXCR7-siRNA 组、CXCR4/CXCR7-siRNA 组的抑瘤率分别为 58.77%、56.61%、55.85%, 而阴性对照组瘤体注射抑瘤率仅为 9.24%。

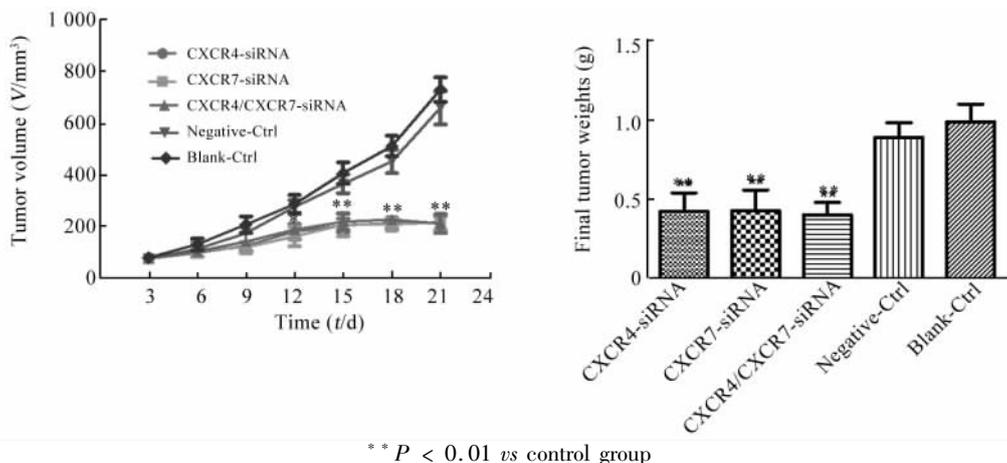


图 1 CXCR4/CXCR7-siRNA 对裸鼠移植瘤生长的影响

Fig. 1 CXCR4-siRNA and/or CXCR7-siRNA inhibit tumor growth in vivo

2.3 干扰 *CXCR4*、*CXCR7* 人 EC 裸鼠移植瘤内 *CXCR4* 和 *CXCR7* mRNA 的表达

实时荧光定量 PCR 检测结果(图 2)表明, *CXCR4*-siRNA 治疗组和 *CXCR4*/*CXCR7*-siRNA 治疗组与阴性对照组或空白对照组相比, *CXCR4* mRNA $[(0.38 \pm 0.15), (0.32 \pm 0.09)]$ vs $(1.10 \pm 0.49), (1.09 \pm 0.49)$, $P < 0.01$] 及 *CXCR7* mRNA $[(0.47 \pm 0.15), (0.52 \pm 0.22)]$ vs $(1.05 \pm 0.27), (1.07 \pm 0.42)$, $P < 0.01$] 的表达均明显下调, 而两个对照组间 *CXCR4* 和 *CXCR7* mRNA 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 干扰 *CXCR4*、*CXCR7* 降低人 EC 裸鼠移植瘤 *CXCR4* 和 *CXCR7* 蛋白的表达

Western blotting 法检测各组裸鼠肿瘤组织中 *CXCR4* 和 *CXCR7* 蛋白的表达, 结果(图 3)显示, 与对照组相比, *CXCR4*-siRNA 和 *CXCR4*/*CXCR7*-siRNA 治疗组移植瘤组织的 *CXCR4* 表达被抑制(均 $P < 0.01$), *CXCR7*-siRNA 和 *CXCR4*/*CXCR7*-siRNA 治疗组移植瘤组织的 *CXCR7* 表达被抑制(均 $P < 0.01$), 而空白对照组及阴性对照组则有高水平的 *CXCR4* 和 *CXCR7* 表达。

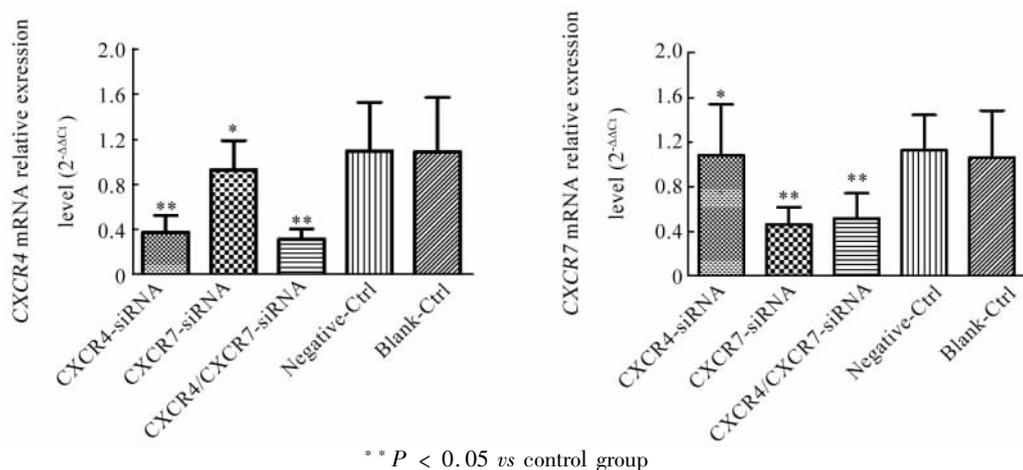
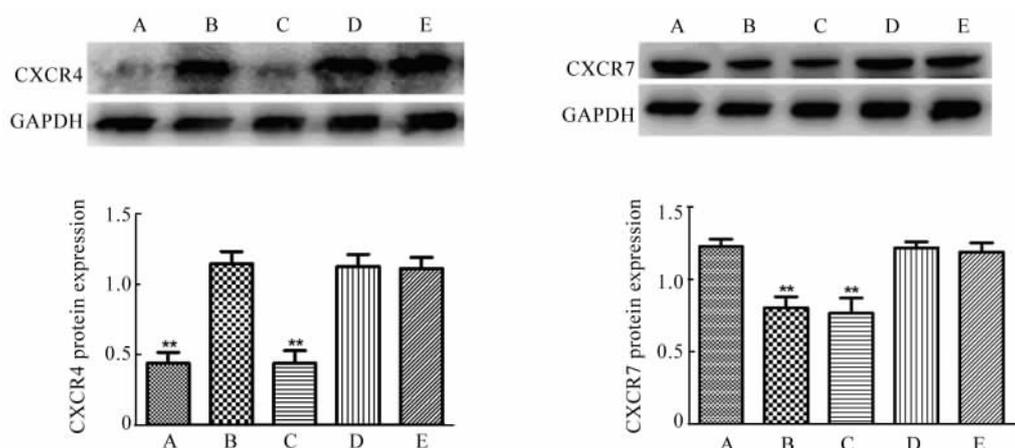


图 2 各组移植瘤组织中 *CXCR4* 和 *CXCR7* mRNA 的表达量

Fig. 2 Expression *CXCR4*/*CXCR7* mRNA in each group



A: *CXCR4*-siRNA; B: *CXCR7*-siRNA; C: *CXCR4*/*CXCR7*-siRNA; D: Negative-control; E: Blank-control

** $P < 0.01$ vs control group

图 3 各组移植瘤组织中 *CXCR4* 和 *CXCR7* 蛋白的表达量

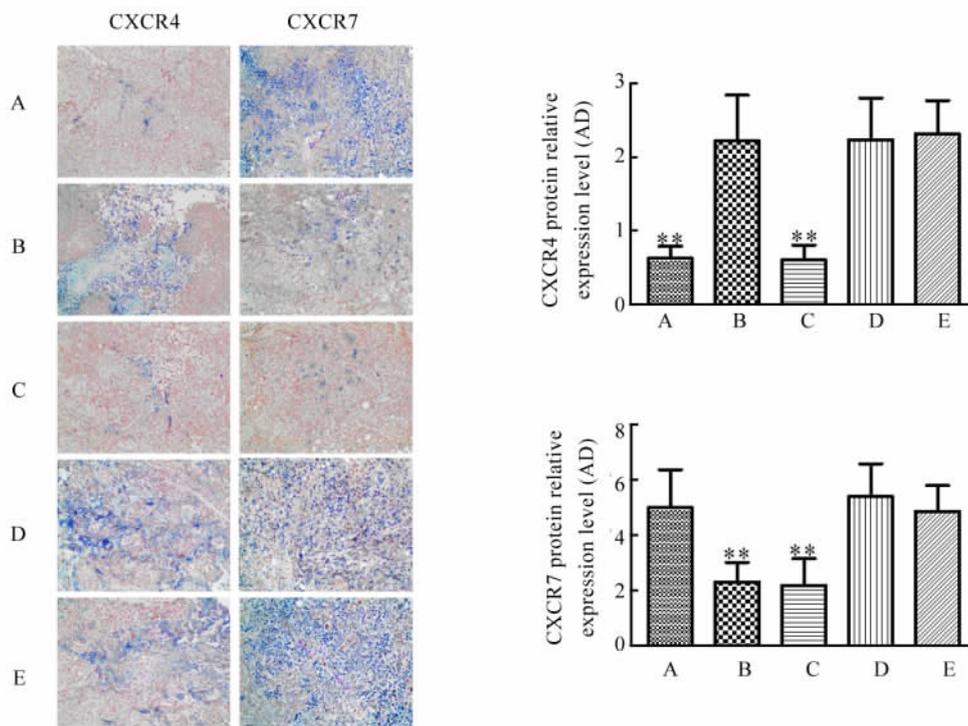
Fig. 3 Expression *CXCR4*/*CXCR7* protein in each group

免疫组化检测结果(图 4)显示, *CXCR4* 主要在 EC 细胞质中表达, 胞质着色; 而 *CXCR7* 在 EC 细胞质和细胞膜上均有表达, 阳性细胞的胞质和胞核染

成棕黄色。 *CXCR4*-siRNA 治疗组和 *CXCR4*/*CXCR7*-siRNA 治疗组中 *CXCR4* 的平均光密度值 (AD) 明显低于阴性对照组和空白对照组, 差异有显

著性统计学意义(均 $P < 0.01$); CXCR7-siRNA 治疗组和 CXCR4/CXCR7-siRNA 治疗组中 CXCR7 的平均光密度值(AD)明显低于两个对照组,差异有统

计学意义(均 $P < 0.01$);而两个对照组之间差异无统计学意义。各沉默组中相应基因的蛋白表达明显受到抑制,与 Western blotting 检测结果一致。



A: CXCR4-siRNA; B: CXCR7-siRNA; C: CXCR4/CXCR7-siRNA; D: Negative-control; E: Blank-control

** $P < 0.01$ vs control group

图4 各组移植瘤组织中 CXCR4 和 CXCR7 免疫组化染色结果

Fig. 4 Expression CXCR4/CXCR7 protein in each group from Immunohistochemical staining

3 讨论

CXCL12,亦称为基质细胞衍生因子-1(stromal-derived factor-1, SDF-1),是趋化因子 CXC 家族成员之一。早期研究认为,趋化因子受体 CXCR4 是 CXCL12的唯一受体,他们共同构成的 CXCL12/CXCR4 趋化轴参与多种恶性肿瘤(如乳腺癌^[2]、卵巢癌^[8]、结肠癌^[9]和 EC^[1,10]等)的生长、侵袭和转移过程。然而,近期研究^[11]证实趋化因子 CXCL12 存在除 CXCR4 外的另一受体 RDC1,命名为 CXCR7。与 CXCL12/CXCR4 趋化轴一样, CXCL12/CXCR7 趋化轴在肿瘤的发生、生长、血管形成、侵袭及转移过程中也起着极其重要的作用^[5-6,12-14]。

近年来, CXCL12 及其受体 CXCR4 和 CXCR7 受到越来越多学者的关注,国内外研究^[15-17]已证实,应用 CXCR4 和 CXCR7 的抑制剂或针对这两种基因的 siRNA 可以使肿瘤细胞的增殖和侵袭能力下降,显著抑制肿瘤的生长。王立文等^[18]研究发现,靶向沉默非小细胞肺癌吉西他滨耐药株(A549/

Gem)中 CXCR4 的基因表达后可以逆转癌细胞对吉西他滨的耐药性。

另外,有研究^[19]已经证实趋化因子受体 CXCR4 和 CXCR7 在 EC 组织中的表达明显高于癌旁组织或正常子宫内膜组织,表明趋化因子受体 CXCR4 和 CXCR7 与 EC 的发生发展密切相关。但是,他们在 EC 微环境中发挥作用的具体机制尚不明确, CXCR4 和 CXCR7 相关制剂的抗肿瘤治疗研究仍处于动物实验研究阶段,距离真正应用于临床治疗还需很长一段时间。因此,特异性抑制肿瘤细胞或组织中 CXCR4 和 CXCR7 基因的表达可能是研究相关肿瘤的发生机制及评价相关制剂抗肿瘤疗效的极为有效的研究方法。在前期工作中,本课题组已经证实了通过下调 CXCR4 和 CXCR7 的表达可以显著抑制人 EC 细胞株的体外增殖和侵袭能力,并发生 S 期阻滞^[7]。但体外实验只能部分模拟肿瘤细胞的生物学行为,主要反映肿瘤细胞自身的增殖潜能和侵袭能力。相比于体外实验,在裸鼠体内建立 EC 移植瘤模型可以模拟其在人体内的真实情况,是研究人

EC 更为直接且有效的实验方法。

本研究中, 将人 EC Ishikawa 细胞悬液接种于裸鼠右肩胛背部皮下, 建立人 EC 裸鼠皮下移植瘤裸鼠模型, 采用移植瘤体内直接注射 *CXCR4*-siRNA 和 *CXCR7*-siRNA, 结果表明 *CXCR4*-siRNA 和 *CXCR7*-siRNA 单独治疗组和联合治疗组移植瘤组织中 *CXCR4* 和 *CXCR7* mRNA 和蛋白表达受抑, 相比于对照组, 各治疗组肿瘤体积和质量也均有所减小, 即瘤体内直接注射 *CXCR4*-siRNA 和 *CXCR7*-siRNA 可以显著抑制人 EC 在裸鼠体内的生长, 但二者联合沉默并不能产生更大的抑瘤效应, 这可能与 *CXCR4* 和 *CXCR7* 的功能作用相互干扰或者其在细胞内信号转导通路存在重叠有关。

综上, 下调 *CXCR4* 和 *CXCR7* 的表达可以显著抑制人 EC 细胞株的体外增殖和侵袭能力、发生 S 期阻滞, 同时可抑制 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤的生长, 因此 *CXCR4* 和 *CXCR7* 有望成为 EC 基因治疗的潜在靶点之一。

[参 考 文 献]

- [1] GELMINI S, MANGONI M, CASTIGLIONE F, et al. The CXCR4/CXCL12 axis in endometrial cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(3): 261-268. DOI: 10.1007/s10585-009-9240-4.
- [2] SUN Y, MAO X, FAN C, et al. CXCL12-CXCR4 axis promotes the natural selection of breast cancer cell metastasis[J]. Tumor Biol, 2014, 35(8): 7765-7773. DOI: 10.1007/s13277-014-1816-1.
- [3] KOSHIBA T, HOSOTANI R, MIYAMOTO Y, et al. Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 ligand receptor system in pancreatic cancer: a possible role for tumor progression[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(9): 3530-3535.
- [4] MONNIER J, BOISSAN M, L'HELGOUALC'H A, et al. CXCR7 is up-regulated in human and murine hepatocellular carcinoma and is specifically expressed by endothelial cells[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(1): 138-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.044.
- [5] HAO M, ZHENG J, HOU K, et al. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(2): 204-214. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.04.007.
- [6] ZHENG K, LI H Y, SU X L, et al. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells [J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 31 [2016-07-02] <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-9966-29-31>. DOI: 10.1186/1756-9966-29-31.
- [7] 龙萍, 刘萍萍, 孙凤仪, 等. RNA 干扰 *CXCR4* 和 *CXCR7* 对子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞生物学行为的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015(3): 315-321. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.3.006.
- [8] KAJIYAMA H, SHIBATA K, TERAUCHI M, et al. Involvement of SDF-1 α /CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma[J]. Int J Cancer, 2008, 122(1): 91-99. DOI: 10.1002/ijc.23083.
- [9] WANG B, WANG W, NIU W, et al. SDF-1/CXCR4 axis promotes directional migration of colorectal cancer cells through up-regulation of integrin α v β 6[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2): 282-291. DOI: 10.1093/carcin/bgt331.
- [10] FELIX A S, STONE R A, CHIVUKULA M, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients are associated with CXCL12 and estrogen receptor expression[J]. Int J Cancer, 2012, 131(2): E114-E121. DOI: 10.1002/ijc.27317.
- [11] BALABANIAN K, LAGANE B, INFANTINO S, et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes[J]. J Biol Chem, 2005, 280(42): 35760-35766. DOI: 10.1074/jbc.M508234200.
- [12] WAKIRI S, MINO N, TAKAHASHI T, et al. Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2009, 115(11): 2580-2593. DOI: 10.1002/ncr.24281.
- [13] WANG J, SHIOZAWA Y, WANG J, et al. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer[J]. J Biol Chem, 2008, 283(7): 4283-4294. DOI: 10.1074/jbc.M707465200.
- [14] MIAO Z, LUKER K E, SUMMERS B C, et al. CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(40): 15735-15740. DOI: 10.1073/pnas.0610444104.
- [15] 尹东, 严伟, 张佐, 等. 抗 *CXCR4* 单克隆抗体对口腔鳞癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(2): 117-119.
- [16] YOON Y, LIANG Z, ZHANG X, et al. CXCR4 antagonist blocks both growth of primary tumor and metastasis of head and neck cancer in xenograft mouse models[J]. Cancer Res, 2007, 67(15): 7518-7524. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2263.
- [17] CHO K S, YOON S J, LEE J Y, et al. Inhibition of tumor growth and histopathological changes following treatment with a chemokine receptor CXCR4 antagonist in a prostate cancer xenograft model [J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 933-938. DOI: 10.3892/ol.2013.1515.
- [18] 王立文, 沈晓洁, 俞茹云, 等. 靶向沉默 *CXCR4* 表达逆转肺癌细胞吉西他滨耐药性的作用研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015(12): 24-28.
- [19] WALENTOWICZ-SADLECKA M, SADLECKI P, BODNAR M, et al. Stromal derived factor-1 (SDF-1) and its receptors CXCR4 and CXCR7 in endometrial cancer patients [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(1): e84629 [2016-07-02]. DOI: 10.1371/journal.pone.0084629. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084629>.

[收稿日期] 2016 - 10 - 14

[修回日期] 2017 - 02 - 28

[本文编辑] 黄静怡