

# 溶血磷脂酸上调 CXCL12-CXCR4 生物轴促进卵巢癌细胞转移的研究

王辉 胡坤 于冬梅

**【摘要】** 目的 研究溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)通过上调 CXCL12-CXCR4 的表达来促进卵巢癌的转移。方法 培养卵巢癌细胞株 CAOV3 和 SKOV3,免疫细胞化学方法检测两种细胞膜上的 CXCR4 蛋白表达。不同浓度的 LPA 刺激卵巢癌细胞,分别作用不同的时间后,采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、流式细胞技术检测卵巢癌细胞膜上 CXCR4 的表达变化,采用 ELISA 方法检测细胞上清中 CXCL12 的变化。并建立卵巢癌裸鼠腹腔移植瘤模型,采用流式细胞检测及免疫组化技术测定瘤组织中的 CXCR4 的表达变化。结果 卵巢癌细胞在细胞膜和细胞质中均有 CXCR4 蛋白表达,不同浓度和不同时间的 LPA 刺激细胞后, CXCR4 和 CXCL12 的 mRNA 及蛋白表达水平均较无 LPA 组处理组明显升高, LPA 处理组中移植瘤组织的 CXCR4 蛋白水平表达明显高于对照组,二者相比差异有显著性( $P < 0.01$ )。结论 LPA 可以诱导卵巢癌细胞分泌 CXCL12 和 CXCR4,因此 LPA 可以通过上调 CXCL12-CXCR4 生物轴的作用来促进卵巢癌的转移。

**【关键词】** 卵巢肿瘤; 溶血磷脂素类; 肿瘤转移; CXCL12-CXCR4 生物学轴

**Effect of LPA-mediated the CXCL12-CXCR4 biology axis in tumor metastasis of ovarian cancer cell lines**  
WANG Hui, HU Kun, YU Dong-mei. Department of Obstetrics and Gynaecology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Hui, Email: weihui1973@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of LPA-mediated the CXCL12-CXCR4 biology axis in tumor metastasis of ovarian cancer cell lines. **Methods** Human ovarian cancer cell lines CAOV3 and SKOV3 were cultured *in vitro*. Two ovarian cancer cell lines were detected CXCR4 protein expression by immunocytochemistry. Ovarian cancer cell lines were cultured for LPA different dose and different time. The expressions of CXCR4 was investigated by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), and flow cytometry. The expressions of CXCL12 was investigated by ELISA. SKOV3 cell were planted into nude mice abdomen, Expression of CXCR4 in transplanted tumors were assay by immunohistochemistry and flow cytometry. **Results** The immunocytochemistry result showed that, ovary cancer cell CAOV3 and SKOV3 expressed CXCR4 protein in the cell membrane and the cytoplasm. CXCR4 and CXCL12 increased in ovary cancer cells with LPA different doses respectively and different time compared with control groups ( $P < 0.05$ ). Expression of CXCR4 increased significantly in LPA-treated group, compared with control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LPA induces the expression of CXCL12 and CXCR4 in ovarian cancer cells to promote metastasis. LPA promotes metastasis of ovarian cancer by up-regulating CXCL12-CXCR4 biology axis expression.

**【Key words】** Ovarian neoplasms; Lysophospholipids; Neoplasm metastasis; CXCL12-CXCR4 biology axis

溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)是一种细胞膜脂类衍生物,它存在多种结构转变形式,包含相当大的信息内容,故被称为是“多功能信使”,具有广泛的生物学效应<sup>[1]</sup>。作为一种生物活性分子, LPA

能够诱导细胞增殖、迁移和抗凋亡,其功能往往和肿瘤标记物联系在一起,标志着LPA在恶性疾病的发生和发展中的作用。近年来不少研究指出,趋化因子 CXCL12 与其特异性受体 CXCR4 所构成的 CXCL12-CXCR4 生物轴(CXCL12-CXCR4 biological axis)在卵巢癌的生物行为中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。我们假设 LPA 可以通过调节 CXCL12-CXCR4 生物轴来促进卵巢癌的转移。因此,本研究选取卵巢癌细胞系 CAOV3、SKOV3,并建立卵巢癌裸鼠腹腔移植瘤模型,观察 LPA

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.18.055

作者单位:100853 北京,解放军总医院妇产科(王辉);首都医科大学石景山教学医院妇产科(王辉、胡坤);淮安市第三人民医院心理科(于冬梅)

通讯作者:王辉, Email: weihui1973@163.com

对CXCL12-CXCR4生物轴的调节作用,为探讨LPA促进卵巢癌的转移提供理论依据。

## 材料与方法

### 一、细胞株和实验动物

人卵巢腺癌细胞株CAOV3购自北京人民医院妇科肿瘤研究室;人卵巢浆液性癌细胞株SKOV3由河北医科大学第四临床医学院科研中心提供。用含10%标准胎牛血清的RPMI-1640培养基于37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下培养。实验用细胞均处于对数生长期。BALB/c裸小鼠,雌性,鼠龄4~6周,体重16~18g,购自中国医学科学院实验动物科学研究所。饲养于无菌实验室的净化空气层流架中,严格按照SPF级动物管理饲养规范进行操作。

### 二、实验用药及仪器

药物与试剂LPA(1-oleoyl-lysophosphatidic acid)购于美国Sigma化学公司,PBS溶解后置于-20℃保存。RPMI-1640培养基与胰酶购于美国Gibco公司,胎牛血清为杭州四季青公司产品。鼠抗人CXCR4单克隆抗体分别购自R&D公司(免疫组织化学)和Neomarker公司(流式细胞学),Trizol购于Invitrogen公司。CXCL12(rhSDF-1)购自Peprotech公司。

### 三、方法

1. 免疫细胞化学染色法检测卵巢癌细胞CXCR4的表达:常规方法传代培养卵巢癌细胞株CAOV3和SKOV3,将对数生长期的卵巢癌细胞消化成浓度 $1 \times 10^5/L$ 的单细胞悬液,接种于6孔板中,以SP法操作程序进行,以细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性。

2. 流式细胞学检测LPA诱导卵巢癌细胞表达CXCR4:常规方法将对数生长期的卵巢癌细胞CAOV3和SKOV3消化成单细胞悬液,以 $1 \times 10^5/L$ 接种于6孔板中,无牛血清的培养液中饥饿过夜后,分别加入0、5、20 μmol/L的LPA孵育24 h。另一组实验是饥饿后的细胞用20 μmol/L的LPA分别孵育0、12、24 h。制成单细胞悬液,加入1:50稀释的兔抗人单克隆抗体(Neomarker公司)CXCR4,100 μl,羊抗兔IgG-PE二抗(购自北京中杉公司)50 min后,用流式细胞仪检测,以X-mode值表示蛋白相对含量。

3. RT-PCR法检测LPA诱导卵巢癌细胞表达CXCR4:RT-PCR引物的合成,CXCR4和G3PDH的扩增片段长度分别是304 bp和183 bp。以上引物序列如下: CXCR4: 正义链5'-GAAGTTCCTATGCAAGGCAGTCC-3'; 反义链5'-CCATGATGTGCTGAAACTGGAAC-3'; G3PDH: 正义链5'-TGGTATCGTGGAAGGACTCATGAC-3'; 反义链5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAGC-3'。

上述反应体系离心数秒钟后加石蜡油30 μl,反转录37℃,50 min,得到的cDNA进行PCR扩增。CXCR4和G3PDH的热循环反应条件为:95℃预变性3 min;94℃变性30 s,56℃退火30 s,72℃延伸30 s,33个循环;72℃延伸10 min。取上述扩增产物配成凝胶,用FOTODYNE凝胶成像系统及Gel-pro凝胶分析软件分析,计算条带的积分光密度(integral optical density, IA),IA=平均吸光度×面积,分别采用CXCR4与G3PDH积分光密度比值表示其含量。

4. ELISA法检测LPA诱导卵巢癌细胞分泌CXCL12:收集的细胞上清,离心后,取上清,按照ELISA试剂盒说明书进行操作。

5. 卵巢癌裸鼠腹腔移植瘤模型建立:将20只裸鼠随机分为两组,即对照组和LPA处理组,每组10只小鼠。当SKOV3细胞生长至近80%融合时,在无牛血清的培养液中饥饿过夜,LPA(20 μmol/L)刺激24 h后,将 $6 \times 10^6$ 个细胞注射裸鼠腹腔。在相同时间内,另一组饥饿的未经LPA处理的细胞以相同的细胞个数注射对照组裸鼠腹腔。自荷瘤后第2天起,LPA处理组裸鼠每日腹腔注射0.134 mg/20 g体质量,对照组裸鼠每日腹腔注射同等剂量的生理盐水作对照,共13 d。荷瘤裸鼠自然死亡后,取出瘤组织分别用70%乙醇及4%多聚甲醛固定。

6. 移植瘤组织中CXCR4蛋白含量检测:将各组移植瘤组织剪碎,制成单细胞悬液,加入稀释(1:50)的CXCR4一抗,用流式细胞仪检测,以X-mode表示它的相对含量。同时将各组移植瘤组织进行免疫组织化学染色,应用Motic 6.0数码医学图像分析系统,CXCR4以阳性细胞染色的积分光密度值(IOD)值来表示抗原表达量。

### 四、统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件对每组实验数据进行统计学分析。计量资料进行t检验、单因素方差分析,两两比较应用SNK检验。实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, $P < 0.05$ 为显著性检验水准。

## 结 果

### 一、CXCR4在卵巢癌细胞株中的表达

免疫细胞化学结果显示:卵巢癌细胞CAOV3和SKOV3在高倍镜下,胞膜和胞质中可见大量棕黄色CXCR4蛋白表达阳性颗粒,见图1。

### 二、LPA诱导卵巢癌细胞表达CXCL12-CXCR4生物轴

1. LPA诱导卵巢癌细胞表达CXCR4:流式细胞学检测显示LPA可以上调卵巢癌细胞CXCR4的蛋白表

达。CAOV3 和 SKOV3 细胞在不同浓度 0、5、20 μmol/L LPA 作用 24 h, 5、20 μmol/L LPA 处理组 CXCR4 表达水平大于 0 μmol/L LPA 组, 且 20 μmol/L 组大于 5 μmol/L 组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。LPA 浓度为 20 μmol/L 作用 12 h 及 24 h 后, CAOV3 和 SKOV3 细胞膜上 CXCR4 蛋白相对含量的 X-mode 值与 LPA 处理 0 h 组相比显著增加 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 1 相同时间不同 LPA 剂量处理细胞后 CXCR4 的蛋白表达 (流式细胞学) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCR4(X-mode)	
	CAOV3	SKOV3
0 μmol/L LPA 24 h	21.54 ± 1.71	18.24 ± 6.33
5 μmol/L LPA 24 h	34.83 ± 3.99 <sup>a</sup>	28.18 ± 7.84 <sup>a</sup>
20 μmol/L LPA 24 h	66.15 ± 9.49 <sup>b</sup>	37.06 ± 6.63 <sup>b</sup>

注: 与 0 μmol/L LPA 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 5 μmol/L LPA 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.01$

表 2 相同剂量不同时间 LPA 处理细胞后 CXCR4 的蛋白表达 (流式细胞学) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCR4(X-mode)	
	CAOV3	SKOV3
20 μmol/L LPA 0 h	20.62 ± 2.17	17.33 ± 2.45
20 μmol/L LPA 12 h	33.31 ± 4.99 <sup>a</sup>	26.64 ± 3.23 <sup>a</sup>
20 μmol/L LPA 24 h	65.27 ± 6.08 <sup>b</sup>	38.94 ± 2.87 <sup>b</sup>

注: 与 0 h LPA 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 12 h LPA 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.01$

RT-PCR 结果显示: LPA 可以上调卵巢癌细胞 CXCR4 的 mRNA 表达。半定量分析不同浓度 0、5、20 μmol/L LPA 刺激卵巢癌 CAOV3 和 SKOV3 细胞 24 h 以及 20 μmol/L LPA 在不同时间 (0、12 h、24 h) 作用于细胞后, CXCR4 的 mRNA 表达强度依次增高, 且 20 μmol/L LPA 组高于 5 μmol/L LPA 组和 0 μmol/L LPA 组, 24 h 组高于 12 h 组, 各组相比差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。见表 3, 4, 图 2, 3。

2. LPA 诱导卵巢癌细胞分泌 CXCL12: ELISA 方法检测结果显示, 不同浓度 0、5、20 μmol/L LPA 刺激卵巢癌 CAOV3 和 SKOV3 细胞 24 h, 5、20 μmol/L LPA 处理组细胞上清中的 CXCL12 蛋白表达水平大于 0 μmol/L LPA 组, 且 20 μmol/L 组大于 5 μmol/L 组 ( $P$

表 3 相同时间不同 LPA 剂量处理细胞后 CXCR4 的 mRNA 表达 (RT-PCR) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCR4(IA)	
	CAOV3	SKOV3
0 μmol/L LPA 24 h	0.75 ± 0.29	0.52 ± 0.17
5 μmol/L LPA 24 h	1.65 ± 0.41 <sup>a</sup>	1.34 ± 0.26 <sup>a</sup>
20 μmol/L LPA 24 h	2.65 ± 0.15 <sup>b</sup>	2.18 ± 0.22 <sup>b</sup>

注: 与 0 μmol/L LPA 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 5 μmol/L LPA 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.01$

表 4 相同剂量不同时间 LPA 剂量处理细胞后 CXCR4 的 mRNA 表达 (RT-PCR) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCR4(IA)	
	CAOV3	SKOV3
20 μmol/L LPA 0 h	1.22 ± 0.85	0.88 ± 0.33
20 μmol/L LPA 12 h	1.71 ± 0.31 <sup>a</sup>	1.56 ± 0.25 <sup>a</sup>
20 μmol/L LPA 24 h	2.77 ± 0.91 <sup>b</sup>	2.27 ± 0.36 <sup>b</sup>

注: 与 0 h LPA 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 12 h LPA 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.01$

<0.01)。20 μmol/L LPA 在作用细胞 12 h 及 24 h 后, CXCL12 蛋白表达水平平均高于 LPA 处理 0 h 组 ( $P < 0.01$ ), 见图 4, 5。

三、LPA 诱导卵巢癌移植瘤组织中 CXCR4 蛋白的表达

两组荷瘤裸鼠自然死亡后解剖腹腔显示, 均于左下腹形成腹腔移植瘤, 成瘤率 100%。对照组裸鼠的腹腔大网膜、肠系膜有轻度黏连, 腹腔转移灶多见, 以腹膜和横膈下为主, 平均为 (12.3 ± 4.56) 个。LPA 组裸鼠的腹腔大网膜、肠系膜均发生重度黏连, 腹腔转移灶也以腹膜和横膈下为主, 平均 (16.3 ± 4.06) 个, 二者相比有显著性差异 ( $t = -3.43, P = 0.005$ )。见图 6。

流式细胞学及免疫组化检测显示裸鼠腹腔移植瘤组织中, LPA 组 CXCR4 的蛋白表达水平高于对照组, 二者相比差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。见表 5, 图 7。

表 5 移植瘤中 CXCR4 的蛋白表达 (流式细胞学及免疫组化) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCR4	
	X-mode	IOD
对照组	13.68 ± 0.50	3.35 ± 0.44
LPA 处理组	16.92 ± 1.09 <sup>a</sup>	4.79 ± 0.93 <sup>a</sup>

注: 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$

### 讨 论

卵巢癌是妇科死亡率最高的肿瘤, 5 年生存率仅为 20%~30%, 主要由于它独特的腹腔转移的规律, 患者多死于腹腔的广泛转移病灶累及网膜、胃肠道和肝脾等脏器。因而研究卵巢癌细胞的转移机制, 并在此基础上寻找能够阻断卵巢癌转移的方法是提高患者生存率的重要途径。侵袭和转移是一个多步骤、多因素的复杂过程。它涉及黏附、基底膜的降解和新生血管作用等。但不同的组织来源的肿瘤细胞能够迁移侵袭到特定的部位却和趋化因子及其受体特异性表达有关。

迄今为止, 趋化因子 CXCL12-CXCR4 生物轴在肿瘤转移中的作用已分别在乳腺癌<sup>[3]</sup>、非小细胞肺癌 (NSCLC)<sup>[4]</sup>、前列腺癌<sup>[5]</sup>、肾细胞癌<sup>[6]</sup>等的研究中得到证实。高表达 CXCR4 的肿瘤细胞, 可能在 CXCL12



图1 免疫组化显示卵巢癌细胞均表达CXCR4 (SP ×400)。1A: SKOV3细胞; 1B: CAOV3细胞 图2 相同时间不同LPA剂量处理细胞后CXCR4的mRNA表达 (RT-PCR); 1: CAOV3 LPA 0 μmol/L组; 2: CAOV3 LPA 5 μmol/L组; 3: CAOV3 LPA 20 μmol/L组; 4: SKOV3 LPA 20 μmol/L组; 5: SKOV3 LPA 5 μmol/L组; 6: SKOV3 LPA 0 μmol/L组

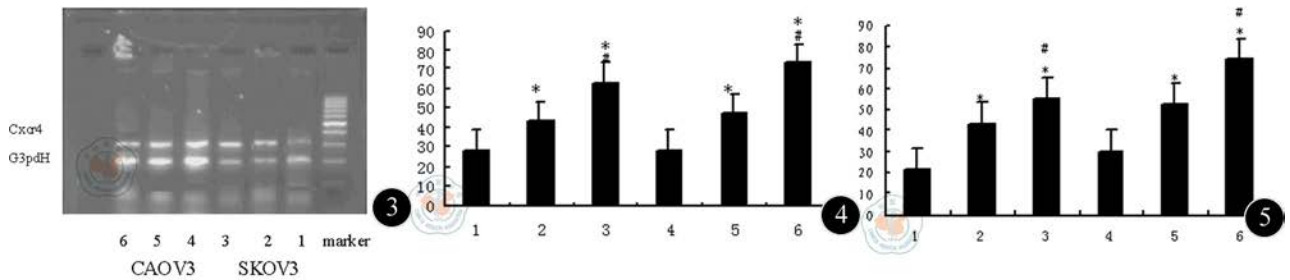


图3 相同剂量不同时间LPA处理细胞后CXCR4的mRNA表达 (RT-PCR); 1: CAOV3 LPA 0 h组; 2: CAOV3 LPA 12 h组; 3: CAOV3 LPA 24 h组; 4: SKOV3 LPA 24 h组; 5: SKOV3 LPA 12 h组; 6: SKOV3 LPA 0 h组 图4 1: SKOV3 LPA 0 μmol/L组; 2: LPA 5 μmol/L组; 3: LPA 20 μmol/L组; 4: CAOV3 LPA 0 μmol/L组; 5: LPA 5 μmol/L组; 6: LPA 20 μmol/L组; 与0 μmol/L LPA组比, \* $P < 0.05$ ; 与12 h LPA组比, # $P < 0.05$  图5 相同剂量不同LPA处理时间后CXCL12的蛋白表达 (ELISA); 1: SKOV3 LPA 0 h组; 2: LPA 12 h组; 3: LPA 24 h组; 4: CAOV3 LPA 0 h组; 5: LPA 12 h组; 6: LPA 24 h组; 与0 h LPA组比, \* $P < 0.05$ ; 与12 h LPA组比, # $P < 0.05$



图6 裸鼠移植瘤生长情况。6A: LPA处理组; 6B: 对照组

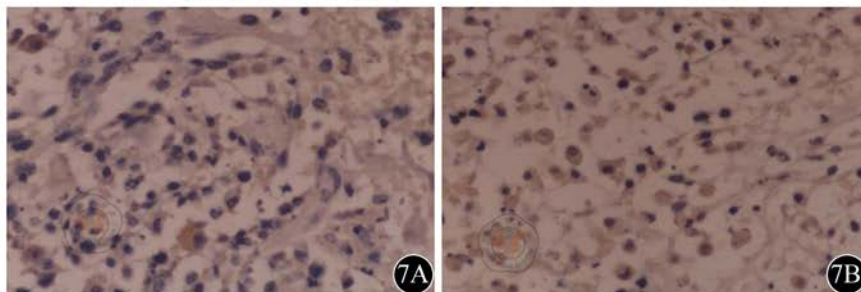


图7 移植瘤组织中CXCR4的蛋白表达 (免疫组化 ×200)。7A: 对照组; 7B: LPA处理组

趋化、吸引下,转移至作为配体产生源的某些器官,从而形成器官特异性的转移,因而 CXCL12-CXCR4 生物轴可以促进肿瘤生长,新生血管形成,增强其迁移侵袭能力<sup>[7]</sup>。

我们前期的研究结果显示, CXCR4 和 CXCL12 在卵巢癌组织中高表达,在正常卵巢表面上皮细胞则无表达, CXCL12 表达强度与腹水量相关<sup>[8]</sup>。Gao 等<sup>[9]</sup>证实表达 CXCR4 的卵巢癌组织往往已有淋巴结的转移,最新一项研究表明, 289 例卵巢癌患者中 100% 表达 CXCL12, 69% 表达 CXCR4, CXCL12 可以作为一个独立的卵巢癌预后指标<sup>[10]</sup>。

1995 年 Xu 等<sup>[11]</sup>从卵巢癌患者的腹水中分离、纯化、提取出 LPA, 同时发现卵巢癌患者血浆中 LPA 水平显著升高<sup>[12]</sup>。接下来大量研究表明 LPA 表达升高在卵巢癌细胞浸润和转移过程中可能发挥着关键的作用, 研究集中在 LPA 促进肿瘤发生和发展的机制, 提示 LPA 可能通过上调某些与肿瘤转移相关基因表达的来促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[13-17]</sup>。例如 LPA 可以促进卵巢癌转移通过上调 uPA 的表达<sup>[18]</sup>和刺激 MMP 的分泌<sup>[19]</sup>, 因而我们推测 LPA 还可能通过增强细胞的趋化性来影响卵巢癌转移, LPA 在肿瘤的转移作用中与 CXCL12-CXCR4 生物轴存在一定的关系。

本研究将 LPA 直接作用于 CXCR4 阳性表达的卵巢癌细胞中, 免疫细胞化学结果显示, 卵巢癌细胞 CAOV3 和 SKOV3 胞膜和胞质中高表达 CXCR4 蛋白。

我们将不同浓度的外源性 LPA 刺激卵巢癌细胞, 作用不同时间, 结果表明 LPA 对趋化因子受体 CXCR4 的表达具有上调作用, 且有良好的时间剂量依赖关系。CXCL12 是 CXCR4 的惟一生理性配体, CXCR4 是 CXCL12 的惟一生理受体, 二者之间有非常高的亲和力。本文应用 ELISA 法, 结果证实, 20  $\mu\text{mol/L}$  浓度的 LPA 作用卵巢癌细胞 24 h, 使细胞上清中 CXCL12 含量增加最多。因而, LPA 对趋化因子受体 CXCR4 的配体 CXCL12 表达也具有上调作用。本研究的实验验证了以上假设, LPA 可以上调 CXCL12-CXCR4 生物轴, 通过增强细胞的趋化性来促进卵巢癌的转移。

人癌裸鼠移植瘤模型模拟了体内肿瘤的特点, 更接近人体内情况, 因此我们构建了卵巢癌裸鼠腹腔移植瘤模型, 结果显示 LPA 组的 CXCR4 表达高于对照组, 二者相比差异有显著性, 与体外细胞水平的结果相符合, 进一步验证了我们的结论。

综上所述, LPA 作用于卵巢癌细胞后可以上调 CXCL12-CXCR4 生物轴, 从而促进了卵巢癌的转移, 针对 LPA 选择性的治疗是我们面临的巨大挑战, 如果

能够抑制 LPA 或 LPA 受体的表达, 将有助于我们寻找卵巢癌抗转移治疗的新的分子靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Pages C, Simon MF, Valet P, et al. Lysophosphatidic acid synthesis and release. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2001, 64: 1-10.
- [2] Scotton CJ, Wilson JL, Milliken D, et al. Epithelial cancer cell Migration: a role for chemokine receptors? Cancer Res, 2001, 6: 4961-4965.
- [3] Mukherjee Debarati. Zhao Jihe. The Role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis. Am J Cancer Res, 2013, 3: 46-57.
- [4] Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, et al. The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 1676-1686.
- [5] Dubrovskaya A, Elliott J, Salamone RJ. CXCR4 expression in prostate cancer progenitor cells. PLoS One, 2012, 7: 31226.
- [6] Li G, Badin G, Zhao A, et al. Prognostic value of CXCR4 expression in patients with clear cell renal cell carcinoma. Cancer Gene Ther, 2013.
- [7] Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. Stromal-derived factor(SDF-1/CXCL12) and human tumour pathogenesis. Am J Physiol, 2007, 292: C987-C995.
- [8] Jiang YP, Wu XH, Shi B, et al. Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in human epithelial ovarian cancer: An independent prognostic factor for tumor progression. Gynecol Oncol, 2006, 103: 226-233.
- [9] Guo L, Cui ZM, Zhang J, et al. Chemokine axes CXCL12/CXCR4 and CXCL16/CXCR6 correlate with lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. Cancer, 2011, 30: 336-343.
- [10] Popple A, Durrant LG, Spendlove I, et al. The chemokine, CXCL12, is an independent predictor of poor survival in ovarian cancer. Br J Cancer, 2012, 106: 1306-1313.
- [11] Xu Y, Caudette DC, Bpynton JD, et al. Characterization of an ovarian cancer activating in ascites from ovarian cancer patients. Clin Cancer Res, 1995, 1: 1223-1313.
- [12] Xu Y, Shen Z. Lysophosphatidic Acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. JAMA, 1998, 280: 719-723.
- [13] Fujita T, Miyamoto S, Onoyama I, et al. Expression of lysophosphatidic acid receptors and vascular endothelial growth factor mediating lysophosphatidic acid in the development of human ovarian cancer. Cancer Lett, 2003, 192: 161-169.
- [14] So J, Navari J, Wang FQ, et al. Lysophosphatidic acid enhances epithelial ovarian carcinoma invasion through the increased exoression of interleukin-8. Gynecol Oncol, 2004, 95: 314-322.
- [15] Jaime S, Brian PA, Michelle MM, et al. Cyclooxygenase-2 functions as a downstream mediator of lysophosphatidic acid to promote aggressive behavior in ovarian carcinoma cells. Cancer Res, 2005, 65: 2234-2241.
- [16] Ren J, Xiao YJ, Singh LS, et al. Lysophosphatidic acid is constitutively produced by human peritoneal mesothelial cells and enhances adhesion, migration, and invasion of ovarian cancer cells. Cancer Res, 2006, 66: 3006-3014.
- [17] Jeong KJ, Cho KH, Panupinthu N, et al. EGFR mediates LPA-induced proteolytic enzyme expression and ovarian cancer invasion: Inhibition by resveratrol. Mol Oncol, 2013, 7: 121-129.
- [18] Pustilnik TB, Estrella V, Wiener JR, et al. Lysophosphatidic Acid induces urokinase secretion by ovarian cancer cells. Clin Cancer Res, 1999, 5:

3704-3710.

in ovarian cancer cells. Cancer Res, 2001, 61: 3149-3199.

- [19] Fishman DA, Liu Y, Ellerbroek SM, et al. lysophosphatidic acid promotes matrix metalloproteinase (MMP) activation and MMP-dependent invasion

(收稿日期: 2013-06-24)  
(本文编辑: 戚红丹)

王辉, 胡坤, 于冬梅. 溶血磷脂酸上调 CXCL12-CXCR4 生物轴促进卵巢癌细胞转移的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(18): 8329-8334.



中华医学会