

CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋化因子轴在肿瘤中的研究进展

张婕 刘斌雅 齐聪

【摘要】 近年来,多种研究表明 CXCR4 与 CXCR7 在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用, CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋化因子轴与肿瘤生长和转移的关系引起人们的关注。本文对 CXCL12-CXCR4/CXCR7 在肿瘤中的表达、促进肿瘤增殖、侵袭转移及与肿瘤干细胞相关性等方面作一综述,提示 CXCL12-CXCR4/CXCR7 轴可成为抗肿瘤药物治疗的新靶点。

【关键词】 受体, CXCR4; CXCR7; 趋化因子 CXCL12; 肿瘤

The chemokine CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer Zhang Jie*, Liu Binya, Qi Cong.* *Department of Gynaecology, Shanghai Shuguang Hospital, Shanghai 201203, China*

Corresponding author: Qi Cong, Email: qicongxzq@yahoo.com.cn

【Abstract】 Recently, a large number of researches have demonstrated that CXCR4 and CXCR7 play a vital role in tumorigenesis. It is well known that CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis significantly affects cancer growth and metastasis. Here we discussed the expression of CXCL12-CXCR4/CXCR7 in cancer, and the function of CXCL12-CXCR4/CXCR7 in cancer growth, proliferation and metastasis; moreover, we investigated the effects of CXCL12-CXCR4/CXCR7 in cancer stem cells. In summary, these results indicated CXCL12-CXCR4/CXCR7 may be a novel target for antitumor therapy.

【Key words】 Receptors, CXCR4; CXCR7; Chemokine CXCL12; Neoplasms

趋化因子(chemokine)是一类小分子多肽炎症性细胞因子,分子量为8~10 kDa,1987年第一种对中性粒细胞具有趋化吸引作用的细胞因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)被正式命名后,趋化因子成为了国内外医学生物学研究的热点之一。趋化因子分子结构中一般含有4个保守的半胱氨酸(Cys),根据靠近分子氨基端的前2个Cys之间是否插入其他氨基酸,将其分为4大类:CXC、CC、C、CX3C。趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的GTP-蛋白偶联的跨膜受体(GPCR),共分为CXCR、CCR、CR和CX3CR四类,受体分类是基于配体而成。通常一种趋化因子受体能与多个趋化因子相结合,而一个趋化因子可能有多个高亲和性受体,它们共同构成复杂的网络系统,在多种炎症性疾病中起到重要作用。至今为止已经发现了超过50种趋化因子和20余种趋化因子受体^[1]。

趋化因子及其受体在许多生理和病理过程中

发挥着重要的作用。在最近10年中,趋化因子及各自受体在肿瘤生物学行为已经先后阐明。本文将影响广泛的趋化因子CXCL12及其G蛋白偶联受体CXCR4和最近发现的CXCR7在肿瘤中的表达、促进肿瘤增殖、侵袭转移及与肿瘤干细胞相关性等作一综述,并探讨CXCL12-CXCR4/CXCR7成为肿瘤靶向治疗的新靶点的可能性。

一、CXCL12-CXCR4/CXCR7的结构及生物学功能

1. 趋化因子CXCL12(C-X-C chemokine ligand 12): CXCL12又称基质细胞源性因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1),属于CXC类趋化因子亚家族成员,编码基因定位于10q11.1,开放读码框为270 bp,编码89个氨基酸残基。CXCL12在不同的组织中,例如大脑、肺、结肠、心脏和肝脏等存在广泛表达,是一种多效性的趋化因子,作为未成熟和成熟造血细胞的化学引诱物,在炎症及免疫监督方面发挥重要作用^[2]。

2. CXCL12受体——CXCR4(C-X-C chemokine receptor 4)及CXCR7(RDC-1): CXCR4为含有7个跨膜区的G蛋白耦联受体超家族,具有高度保

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.04.040

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173291)

作者单位:201203 上海曙光医院妇科(张婕、齐聪);上海国际和平妇幼保健院妇产科(刘斌雅)

通讯作者:齐聪, Email: qicongxzq@yahoo.com.cn

守性。它由 352 个氨基酸组成, 编码基因位于人染色体 2q21, 有 1 个胞外 N 端、3 个胞内环、3 个胞外环和 1 个胞内 C 端; 其 N 端区域(胞外区)与配体结合, 胞内区与 G 蛋白耦联, C 端含丝氨酸/苏氨酸, 可磷酸化, 参与信号转导^[3]。

多年来 CXCR4 被人们认为是 CXCL12 唯一受体, 而最新研究结果表明 CXCL12 尚存在另一种受体^[4], 此种受体被命名为 CXCR7 (C-X-C chemokine receptor 7), 起初称为狗受体基因 1 (receptor dog cDNA1, RDC1)^[5]。CXCR7 同属于 G 蛋白偶联 7 次跨膜蛋白受体。研究发现, CXCR7 能显著提高细胞增殖和细胞黏附能力。CXCL12 是趋化因子受体 CXCR4 的特定配体, 而 CXCL11 也同时与 CXCR7 结合^[6]。

研究表明, CXCL12-CXCR4/CXCR7 生物学轴对肿瘤的影响是多方面的, 它们在多种肿瘤的生长、播散、器官特异性转移、血管新生及肿瘤免疫抑制中发挥重要作用^[7]。

二、CXCL12-CXCR4/CXCR7 轴与肿瘤

1. 乳腺癌: 2001 年, Müller 等^[8]报道, 人乳腺癌细胞系高表达趋化因子受体 CXCR4 及 CXCR7, CXCR4 只在正常乳腺组织微量表达, 而在乳腺癌中呈较高水平表达。乳腺癌原发灶及常见转移部位, 如淋巴结、肺、肝脏等, 高表达配体 CXCL12 和 CCL21。CXCL12 和乳腺肿瘤细胞上的 CXCR4 结合后可上调黏附分子的表达, 转导调节肌动蛋白聚合和伪足形成信号, 从而导致肿瘤细胞趋化和侵袭。这些结果提示趋化因子及受体的同步高表达在决定乳腺癌器官特异度转移的部位上起关键作用。

2. 肺癌: 小细胞肺癌 (small cell lung cancer) 是一个快速高度骨髓转移倾向的肿瘤。Burger 等^[9]发现, 小细胞肺癌细胞表达高水平的功能性趋化因子受体 CXCR4 受体, 并证实激活的趋化因子受体 CXCR4 可诱导迁移和侵袭, 黏附骨髓基质细胞。同时非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 也表达趋化因子受体 CXCR4。Su 等^[10]在体外和体内实验均发现差异表达的受体 CXCR4 水平与转移性潜能具有相关性, 这表明非小细胞肺癌从原发癌到转移癌的生长可能取决于趋化因子受体 CXCR4 的水平。有研究表明, 高表达 CXCR7 和临床病理分期 I 型的非小细胞肺癌患者早期复发和转移有关^[11]。

3. 前列腺癌 (prostate cancer, PCa): 在前列

腺癌中, CXCL12 类似生长因子一样作用于 CXCR4 受体, 促进肿瘤细胞的增殖和生存。Taichman 等^[12]的研究表明 CXCL12 浓度级差可以趋化前列腺癌细胞, 预先用 CXCL12 处理前列腺癌细胞, 细胞内钙水平明显上升, 其对内皮细胞的黏附能力明显增强, 与无远处转移和对雄激素敏感的前列腺癌细胞株相比, CXCR4 表达水平升高, 表明前列腺癌细胞的恶性程度与 CXCR4 表达具有一定相关性。最近在前列腺癌和前列腺特异 PTEN (phosphatase and tensin homolog) 基因缺失的动物模型上研究发现^[13], PTEN 基因缺失导致 CXCR4 和 CXCL12 表达增高以及 Akt 联合 CXCL12/CXCR4 信号通路的激活, 促进肿瘤生长。Wang 等^[14]也在前列腺癌组织中发现并验证了 CXCR7 表达与癌组织血管新生的关系。

4. 胰腺癌: CXCL12 尚未被发现在胰腺癌细胞系中表达, 但在所有胰腺癌组织样本中表达^[13-15], Gao 等^[16]推测, 趋化因子受体 CXCR4/CXCL12 轴的生物学功能可能通过旁分泌机制作用于胰腺癌。趋化因子受体 CXCR4 阳性胰腺星状细胞在特定条件培养下促进了癌细胞的扩散、迁移和侵袭, 同时胰腺癌细胞的迁移侵袭能力在趋化因子受体 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 作用下显著抑制。Maroni 等^[17]发现, CXCL12/CXCR4 介导的肿瘤侵袭和转移与转录调节因子 Ets-1 (E26 transformation specific-1)、NF- κ B 密切相关。Wang 等^[18]在体外实验中发现, CXCR4 具有调节胰腺癌中 Wnt 经典通路活性的作用, CXCR4 沉默的胰腺癌中 Wnt 的活性明显减弱, Wnt/ β -catenin 的靶基因表达下调, 从而有效控制胰腺癌的侵袭及转移能力。目前 CXCR7 和胰腺癌之间的关系尚未被广泛探讨研究。

5. 其他恶性肿瘤: 另外, 在其他肿瘤中 CXCR4 表达水平也明显升高, CXCR4 是肿瘤细胞表达最为普遍的趋化因子。到目前为止, 人们至少在 23 种来自上皮组织、间叶组织、造血系统的恶性肿瘤组织和细胞系中检测到 CXCR4 表达。非小细胞肺癌、横纹肌肉瘤、前列腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤、胰腺癌、结肠癌、甲状腺癌、神经胶质肿瘤、黑色素瘤、肾细胞癌等肿瘤中均发现 CXCL12/CXCR4 生物学轴参与肿瘤的局部侵袭和器官特异性转移^[19]。CXCL12/CXCR4 与肿瘤细胞间信息传递及细胞迁移密切相关, 具有高度亲和力, 在肿瘤的增殖和转移过程中发挥重要的调控作用, 不同肿瘤的转移方式及转移的靶器官也不相同, 是由肿瘤

细胞所表达的趋化因子受体和靶器官表达的趋化因子所决定的。以上研究均提示,高表达 CXCL12 的器官可成为表达 CXCR4 的各种肿瘤侵袭、转移的主要靶器官,而低表达 CXCL12 的器官则较少发生转移^[20]。CXCL12/CXCR4 可诱导白细胞向肿瘤组织浸润,引导肿瘤细胞迁移到特定部位,调节血管生成,直接活化肿瘤细胞,调控其恶性肿瘤的相关功能表现,与恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[21]。

三、CXCL12-CXCR4/CXCR7 与肿瘤干细胞

研究发现,干细胞的诱导、分化、迁移、归巢等过程中伴随着 CXCL12/CXCR4 生物学轴的变化, CXCL12/CXCR4 生物学轴对正常干细胞有诱导、促进迁移的作用,近年研究逐渐证明与正常干细胞类似, CXCL12/CXCR4 生物学轴在恶性肿瘤干细胞中同样起关键性作用^[22]。

癌相关成纤维细胞 (carcinoma associated fibroblasts, CAFs) 在肿瘤发生和进展中是重要促进因子。CAF 是肿瘤间质中的肌成纤维细胞,激活的成纤维细胞可以分泌一些生长因子直接降解细胞外基质,例如金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)。在过去 20 多年,有相当证据^[23]支持金属基质蛋白酶 MMPs 在肿瘤发展中的作用。MMPs 可增加上皮细胞基因组的不稳定性导致肿瘤形成。MMPs 还是负责细胞外基质降解的关键酶而促使肿瘤入侵。研究发现^[24], CXCL12 刺激细胞后,细胞会分泌更多的 MMP-2、MMP-9、VEGF。其中 MMP2 和 MMP-9 可以分解构成上皮组织和血管基底膜的 IV 型胶原,使基底膜产生局部的缺损,促进肿瘤细胞穿过;而 VEGF 则能够促进肿瘤新血管生成,参与肿瘤发生。

Orimo 等^[25]发现,从人乳腺癌中分离的肿瘤相关性成纤维细胞 (CAF) 较从同一患者正常乳腺部位分离的成纤维细胞能显著地促进混合型乳腺肿瘤细胞的生长,CAF 能通过它们分泌 SDF-1 而刺激肿瘤细胞生长。由 CAF 分泌的 CXCL12 能够通过 CXCR4 这种由肿瘤细胞表达的同源受体的作用来直接刺激肿瘤生长。

此外,最新研究^[26]指出 CAFs 分泌的 CXCL12 在原发肿瘤中能促使发生上皮细胞间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 肿瘤细胞可能通过激活 EMT 过程从而获得迁移能力和侵袭力,EMT 是癌症向具有侵袭性及转移性发展的重

要步骤,而且与许多肿瘤类型的不良预后密切相关。研究表明,肿瘤细胞发生 EMT 的过程获得了干细胞样相关特性,并已在多种肿瘤类型中得到验证^[27-28]。有研究报道^[29],从未经过化疗的手术患者的新鲜卵巢癌组织中,分离得到的肿瘤起始细胞 (TICs),与其来源的分化肿瘤细胞相比较, TICs 表达 Vimentin 和 N-cadherin,高表达与 EMT 相关的 Snail、Slug、Twist 和 Fox2 基因;但是相同来源的分化细胞并不表达 Vimentin 和 N-cadherin,却表达上皮标志 E-cadherin。这表明 EMT 的发生与卵巢癌干细胞的形成密切相关。

趋化因子受体 CXCR4 在肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 的生存,播散和转移上担任着非常重要的角色。在胰腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌和前列腺癌等肿瘤中均被验证 CXCR4 在 CSCs 中表达^[30]。此外, Fusi 等^[31]发现在转移癌和黑色素瘤的患者的循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 中 CXCR4 高表达。

这些结果揭示,趋化因子轴 CXCR4/CXCL12 信号通路的激活与肿瘤干细胞转移相关,通过药物调节 CXCR4/CXCL12 信号通路对抑制肿瘤干细胞的转移及致瘤能力具有重要作用。由此推测,针对 CXCL12/CXCR4 轴的抗肿瘤及抗转移治疗可能具有重要的临床应用价值。

四、基于 CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋化因子轴的靶向治疗

研究^[32]表明,活化趋化因子 CXCL12 (SDF1 α) 途径是一个潜在的肿瘤耐药机制,通过对常规治疗和生物制剂多种互补的行为:(1)通过直接促进癌细胞生存、入侵和癌症干细胞/始动细胞表型;(2)通过招募“远端基质”(即髓骨髓细胞),间接促进肿瘤复发和转移;(3)直接或以旁分泌的方式促进血管生成。

CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋化因子轴是一个潜在的治疗目标,阻断趋化因子受体 CXCR4/CXCL12 或 CXCR7/CXCL12 交互作用或抑制下游信号的活动可能成为肿瘤治疗新靶点。目前,趋化因子受体 CXCR4 的功能可被多种拮抗剂靶向抑制,比如非肽类 CXCR4 阻断剂 AMD-3100,又名双螯环类 (bicyclams) 化合物;CXCL12 类似物 CTCE-9908 以及氨基末端区域多肽类抑制剂 T140、TN14003、ALX40-4C。

双螯环类 bicyclams 是大环多胺类,是 X4 HIV-1

株有效选择性的抑制剂^[33], 这种功能主要取决于它们对趋化因子受体 CXCR4 的亲合力。功能研究表明, 无需受体内化, 在趋化因子受体 CXCR4 和 bicyclams 之间即可发生强大和直接的交互作用。这种交互可以抑制 CXCL12 对受体 CXCR4 的绑定和信号通路, 能够阻止绑定趋化因子受体 CXCR4 单克隆抗体。AMD-3100 是由两个 1, 4, 8, 11-四氮杂环十四烷螯环用脂链或芳环相连的结构, 它能有效动员白血病或淋巴瘤患者的骨髓干细胞 CD34⁺ 自体移植^[34]。目前临床正以 AMD3100 作为孤儿药物用于这些患者。

CTCE-9908 是 CXCL12 的类似物, 对原发肿瘤具有抑制作用, 并在黑色素瘤、骨肉瘤、乳腺癌和前列腺肿瘤动物模型显示抗转移效果^[35-37]。CTCE-9908 同时与抑制血管生成有关, 并减少骨髓宿主细胞的募集^[36]。其中, AMD3100 和 CTCE-9908 被分别批准用于白血病和骨肉瘤患者^[38]。

肽类 TN14003 来源于 T140 的羧基末端。Liang 等^[39]研究发现 TN14003 不仅通过抑制乳腺癌的迁移抑制肿瘤转移, 也可能充当有用的诊断工具在细胞培养和肿瘤石蜡样本来识别趋化因子受体 CXCR4 阳性肿瘤细胞。

ALX40-4C 是一种 CXCR4 阻断剂, 为了抑制 HIV-1 病毒复制, 最初开发模拟了 HIV-1 反式激活蛋白质的基本域^[40]。然而, 其主要的抑制作用是在病毒进入的水平。这种抑制作用是由于其选择性绑定到第二个细胞外循环的趋化因子受体 CXCR4 和废除它作为一个专门负责 CXCR4 特定艾滋病病毒菌株的使用。

基于观察的趋化因子受体 CXCR7 在几种肿瘤中的进展和转移, 以阻断 CXCR7 为治疗的方法已经开发出来。一些小分子抑制剂如 CCX733 或 CCX266, siRNA, 封闭抗体已经在体外和体内实验模型中尝试^[41]。然而 CXCL12 能够同时激活受体 CXCR7 和 CXCR4, 从而产生通过 T140 或 AMD3100 “选择性阻断”趋化因子受体 CXCR4 而无同步阻断 CXCR7 是否将有效的质疑。事实上, 在几个动物模型中验证阻断趋化因子受体 CXCR4 只是在 CXCL12 梯度上部分抑制肿瘤细胞的响应能力^[42-43]。研究发现针对阻断受体 CXCR4 但无阻断 CXCR7 可能是低效的策略, 而同时阻断两个受体一些常见共同信号分子可能更高效抑制肿瘤进展和转移, 这可能在肿瘤治疗上提供最佳的疗效。

发展低毒有效的 CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋

化因子轴抑制剂, 打开了肿瘤基因治疗研究的新方向。随着研究的不断深入, 干预趋化因子受体 CXCR4/CXCL12 或 CXCR7/CXCL12 轴而抑制肿瘤的生长及器官转移将可能用于临床。重要的是, 使用趋化因子受体 CXCR4/CXCL12 抑制剂在治疗肿瘤方面已产生了一些令人鼓舞的临床前数据。然而阐明 CXCL12 和 CXCR4 或 CXCR7 在肿瘤发生中的作用及其他功能是必需的。

综上所述, 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 在肿瘤生长、侵袭、转移和血管新生的形成等方面发挥着重要作用, 但 CXCL12-CXCR4/CXCR7 生物轴具体的作用机制及与其他信号通路的相互作用还有待进一步阐明。信号传递过程和相互关系不仅对了解肿瘤的发生、发展、转归和预防有重要意义, 而且有望通过干扰细胞内的信号转导, 特异地控制细胞生长、分化和凋亡来达到在分子水平治疗肿瘤的目的。然而, 阻断 CXCL12-CXCR4/CXCR7 两个受体是一个有趣的药理干预目标。CXCL12 中和抗体、CXCL12 通路抑制剂、CXCR4/CXCR7 受体拮抗剂等将为肿瘤的治疗提供新的靶点和方法。目前, 趋化因子受体 CXCR4 和 CXCR7 各自拮抗剂正在临床前和临床研究, 但是联合拮抗剂的研究较少。

参 考 文 献

- [1] Balkwill F. Cancer and the chemokine network[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(7): 540-550.
- [2] Kucia M, Jankowski K, Reza R, et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion[J]. J Mol Histol, 2004, 35(3): 233-245.
- [3] Vila-Coro AJ, Rodríguez-Frade JM, Martín De Ana A, et al. The chemokine SDF-1 α triggers CXCR4 receptor dimerization and activates the JAK/STAT pathway[J]. FASEB J, 1999, 13(13): 1699-1710.
- [4] 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.
- [5] Libert F, Parmentier M, Lefort A, et al. Complete nucleotide sequence of a putative G protein coupled receptor: RDC1[J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18(7): 1917.
- [6] Burns JM, Summers BC, Wang Y, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and ITAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development[J]. J Exp Med, 2006, 203(9): 2201-2213.
- [7] Sun X, Cheng G, Hao M, et al. CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression[J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(4): 709-722.
- [8] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature, 2001, 410(6824): 50-56.

- [9] Burger M, Glodek A, Hartmann T, et al. Functional expression of CXCR4 (CD184) on small-cell lung cancer cells mediates migration, integrin activation, and adhesion to stromal cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(50): 8093-8101.
- [10] Su LP, Zhang JP, Xu HB, et al. The role of CXCR4 in lung cancer metastasis and its possible mechanism[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2005, 85(17): 1190-1194.
- [11] Iwakiri 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.
- [12] Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1832-1837.
- [13] Conley-LaComb MK, Saliganan A, Kandagatla P, et al. PTEN loss mediated Akt activation promotes prostate tumor growth and metastasis via CXCL12/CXCR4 signaling[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 85.
- [14] 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.
- [15] Marchesi F, Monti P, Leone BE, et al. Increased survival, proliferation, and migration in metastatic human pancreatic tumor cells expressing functional CXCR4[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22): 8420-8427.
- [16] Gao Z, Wang X, Wu K, et al. Pancreatic stellate cells increase the invasion of human pancreatic cancer cells through the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis[J]. *Pancreatol*, 2010, 10(2/3): 186-193.
- [17] Maroni P, Bendinelli P, Matteucci E, et al. HGF induces CXCR4 and CXCL12-mediated tumor invasion through Ets1 and NF-kappaB[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(2): 267-279.
- [18] Wang Z, Ma Q, Liu Q, et al. Blockade of SDF-1/CXCR4 signalling inhibits pancreatic cancer progression in vitro via inactivation of canonical Wnt pathway[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(10): 1695-1703.
- [19] Jankowski K, Kucia M, Wysoczynski M, et al. Both hepatocyte growth factor (HGF) and stromal-derived factor-1 regulate the metastatic behavior of human rhabdomyosarcoma cells, but only HGF enhances their resistance to radiochemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7926-7935.
- [20] Wagner PL, Hyjek E, Vazquez MF, et al. CXCL12 and CXCR4 in adenocarcinoma of the lung: association with metastasis and survival[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(3): 615-621.
- [21] Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokines and their receptors in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(2): 226-244.
- [22] Kucia M, Reza R, Miekus K, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(7): 879-894.
- [23] Shuman Moss LA, Jensen-Taubman S, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 1895-1899.
- [24] Li JK, Yu L, Shen Y, et al. Inhibition of CXCR4 activity with AMD3100 decreases invasion of human colorectal cancer cells in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(15): 2308-2313.
- [25] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion[J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348.
- [26] Jung Y, Kim JK, Shiozawa Y, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1795.
- [27] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [28] DiMeo TA, Anderson K, Phadke P, et al. A novel lung metastasis signature links Wnt signaling with cancer cell self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in basal-like breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5364-5373.
- [29] Ricci F, Bernasconi S, Perego P, et al. Ovarian carcinoma tumor-initiating cells have a mesenchymal phenotype[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(10): 1966-1976.
- [30] Cojoc M, Peitzsch C, Trautmann F, et al. Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1347-1361.
- [31] 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: 52.
- [32] Duda DG, Kozin SV, Kirkpatrick ND, et al. CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2074-2080.
- [33] De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1587(2/3): 258-275.
- [34] Donahue RE, Jin P, Bonifacio AC, et al. Plerixafor (AMD3100) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilize different CD34+ cell populations based on global gene and microRNA expression signatures[J]. *Blood*, 2009, 114(12): 2530-2541.
- [35] Kim SY, Lee CH, Midura BV, et al. Inhibition of the CXCR4/CXCL12 chemokine pathway reduces the development of murine pulmonary metastases[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(3): 201-211.
- [36] Porvasnik S, Sakamoto N, Kusmartsev S, et al. Effects of CXCR4 antagonist CTCE-9908 on prostate tumor growth[J]. *Prostate*, 2009, 69(13): 1460-1469.
- [37] Richert MM, Vaidya KS, Mills CN, et al. Inhibition of CXCR4 by CTCE-9908 inhibits breast cancer metastasis to lung and bone[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(3): 761-767.
- [38] Burger JA, Stewart DJ. CXCR4 chemokine receptor antagonists: perspectives in SCLC[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(4): 481-490.
- [39] Liang Z, Yoon Y, Votaw J, et al. Silencing of CXCR4 blocks breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 967-971.
- [40] Hojo S, Koizumi K, Tsuneyama K, et al. High-level expression of chemokine CXCL16 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4725-4731.
- [41] Hartmann TN, Grabovsky V, Pasvolsky R, et al. A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34+ cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(4): 1130-1140.
- [42] Wysoczynski M, Kucia M, Ratajczak J, et al. Cleavage fragments of

the third complement component (C3) enhance stromal derived factor-1 (SDF-1)-mediated platelet production during reactive postbleeding thrombocytosis[J]. Leukemia, 2007, 21(5): 973-982.

factor: a newly identified metastatic factor in rhabdomyosarcomas[J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2131-2140.

(收稿日期: 2014-01-23)

(本文编辑: 马超)

[43] Wysoczynski M, Miekus K, Jankowski K, et al. Leukemia inhibitory

张婕, 刘斌雅, 齐聪. CXCL12-CXCR4/CXCR7 趋化因子轴在肿瘤中的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(4): 769-774.

