

趋化因子受体CXCR4/CXCL12信号转导通路在结直肠癌肝转移中的作用

马向涛, 余力伟, 张在兴, 王 杉, 杜如昱, 崔志荣

■背景资料

趋化因子CXCR4/CXCL12与肺癌、鼻咽癌及乳腺癌等多种肿瘤的远处转移密切相关, 但是关于CXCR4/CXCL12在结直肠癌肝转移过程中的作用还有待进一步研究。

马向涛, 余力伟, 张在兴, 北京市海淀区医院外科 北京市 100080

王杉, 杜如昱, 崔志荣, 北京大学人民医院外科, 外科肿瘤研究室 北京市 100044

马向涛, 2002年北京中医药大学医学博士, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤分子生物学研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30271269

通讯作者: 马向涛, 100080, 北京市海淀区中关村大街29号, 北京市海淀区医院外科, xiangtao_ma@pku.org.cn

电话: 010-82619999-1887 传真: 010-62653601

收稿日期: 2006-03-26 接受日期: 2006-04-16

Role of chemokine receptor CXCR4/CXCL12 signaling pathway in hepatic metastasis of colorectal carcinoma

Xiang-Tao Ma, Li-Wei Yu, Zai-Xing Zhang, Shan Wang, Ru-Yu Du, Zhi-Rong Cui

Xiang-Tao Ma, Li-Wei Yu, Zai-Xing Zhang, Department of Surgery, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China
Shan Wang, Ru-Yu Du, Zhi-Rong Cui, Department of Surgery and Division of Surgical Oncology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30271269

Correspondence to: Dr. Xiang-Tao Ma, Department of Surgery, Beijing Haidian Hospital, 29 Zhongguancun Street, Beijing 100080, China. xiangtao_ma@pku.org.cn

Received: 2006-03-26 Accepted: 2006-04-16

Abstract

AIM: To investigate the potential role of chemokine receptor CXCR4/CXCL12 signal transduction pathway in hepatic metastasis of colorectal carcinoma.

METHODS: CXCR4 and CXCL12 expression were detected in tissue samples from 60 patients with colorectal carcinoma representing various clinicopathological parameters by Western blot analysis.

RESULTS: The levels of CXCR4 and CXCL12 proteins expression were increased significantly in colorectal cancer as compared with those in the adjacent normal mucosa ($P < 0.05$). In the 10 patients with lymph node metastasis, the expres-

ion of CXCR4 and CXCL12 were also markedly higher than those in those without metastasis (CXCR4: 3.9 ± 0.5 vs 2.2 ± 0.3 , $P < 0.05$; CXCL12: 3.6 ± 0.5 vs 2.4 ± 0.3 , $P < 0.05$). The over-expression of CXCR4 and CXCL12 proteins were correlated with TNM staging, and they were highly elevated in colorectal cancer at III and IV stages as compared with those at I and II stages (CXCR4: 3.4 ± 0.6 vs 1.8 ± 0.3 , $P < 0.05$; CXCL12: 3.6 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.4 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Over-expression of CXCR4/CXCL12 plays an important role in the hepatic metastasis of colorectal carcinoma.

Key Words: Colorectal neoplasm; Signal transduction; Chemokine; Metastasis

Ma XT, Yu LW, Zhang ZX, Wang S, Du RY, Cui ZR. Role of chemokine receptor CXCR4/CXCL12 signaling pathway in hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(16):1566-1570

摘要

目的: 探讨CXCR4/CXCL12在结直肠癌肝转移中的作用。

方法: 应用Western blot检测60例结直肠癌患者标本中肿瘤组织、邻近正常黏膜以及肝转移组织中CXCR4/CXCL12通路成员的表达情况, 免疫组织化学法检测CXCR4/CXCL12在细胞水平的分布。

结果: 与正常组织相比, 结直肠癌组织中CXCR4/CXCL12表达水平明显增高($P < 0.05$); 与原发肿瘤相比, 10例肝转移组织中CXCR4/CXCL12表达增高(CXCR4: 3.9 ± 0.5 vs 2.2 ± 0.3 , $P < 0.05$; CXCL12: 3.6 ± 0.5 vs 2.4 ± 0.3 , $P < 0.05$); TNM III、IV分期CXCR4/CXCL12表达水平比I、II分期显著增加有关(CXCR4: 3.4 ± 0.6 vs 1.8 ± 0.3 , $P < 0.05$; CXCL12: 3.6 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.4 , $P < 0.05$)。

结论: 趋化因子受体CXCR4/CXCL12在原发

结直肠癌与肝转移组织中呈高表达, CXCR4/CXCL12信号转导通路可能在结直肠癌肝转移过程中起一定作用。

关键词: 结直肠癌; 信号转导; 趋化因子; 转移

马向涛, 余力伟, 张在兴, 王杉, 杜如昱, 崔志荣. 趋化因子受体CXCR4/CXCL12信号转导通路在结直肠癌肝转移中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(16):1566-1570
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1566.asp>

0 引言

结直肠癌是消化道常见恶性肿瘤, 自1970年代其发病率在我国城市地区迅速升高. 尽管在结直肠癌综合治疗方面取得了许多进展, 但是5 a生存率仍然徘徊在50%-60%左右, 40%-50%的患者会在5 a内发生肝转移^[1-3]. 结直肠癌的远处转移主要通过血管与淋巴管的机械运输作用, 但是越来越多的证据表明趋化因子参与了肿瘤的远处转移^[4-6]. 我们检测60例结直肠癌标本中趋化因子受体CXCR4/CXCL12的表达, 提示CXCR4/CXCL12信号转导通路成员高表达可能在结直肠癌肝转移中起到一定作用。

1 材料和方法

1.1 材料 Western blot中用的PVDF膜购自Millipore公司, 显影用的胶片购自柯达公司. 所有抗体购自Santa Cruz公司. 预染标准分子质量蛋白购自GIBCO/BRL公司. ECL化学发光试剂盒购自Amersham公司. 浓缩蛋白分析液购自Bio-Rad公司. 其他试剂均为分子生物学纯度购自Sigma公司. 北京市海淀医院外科2003-12/2005-12经手术切除的结直肠癌标本60例, 于手术切除肿瘤后15-20 min内采集结直肠癌组织、邻近正常肠黏膜组织以及同期手术切除的肝转移组织, 立即置于液氮中保存. 患者在手术前未接收化疗或者放疗并且签署知情同意书. 临床病理资料完整(表1). 肿瘤分期按照国际抗癌联盟(UICC)的TNM分期。

1.2 方法 组织于裂解缓冲液中裂解(150 mmol/L NaCl; 10 g/L过氧胆酸钠; 10 g/L Triniton X-100; 1 g/L十二烷基磺酸钠; 10 mmol/L Tris, pH 7.2; 1 mmol/L正钒酸钠; 1 mmol/L苯甲磺酰氟; 1 mmol/L氟化钠; 0.1 mmol/L抑肽酶, 1 mmol/L亮抑蛋白酶肽). 裂解液在4℃条件下13 000 r/min离心30 min. 蛋白浓度测定Bradford法: 以牛血清蛋白(BSA)作为标准品, 根据蛋白定量试剂

表1 60例结直肠癌患者临床病理特征

临床病理特征		n (%)
性别	男	32 (53.3)
	女	28 (46.7)
年龄(岁)	范围	27-81
	平均	60.5
	中位	65.0
原发部位	结肠	31 (51.7)
	直肠	29 (48.3)
TNM分期	I	3 (5.0)
	II	28 (46.7)
	III	19 (31.7)
	IV	10 (16.7)
浸润深度与淋巴结转移	T1-T2 N0	6 (10.0)
	T3-T4 N0	25 (41.7)
	T1-T2 N1-2N2	17 (28.3)
	T3-T4 N1-N2	12 (20.0)
远处转移	M0	50 (83.3)
	M1	10 (16.7)
组织学分化	G1	16 (26.7)
	G2	30 (50.0)
	G3	14 (23.3)
肿瘤大小	>5 cm	25 (41.7)
	≤5 cm	35 (58.3)

G1: 高分化肿瘤; G2: 中分化肿瘤; G3: 低分化肿瘤; M0: 无远处转移; M1: 有远处转移。

盒(美国Bio-Rad公司)说明绘制蛋白定量标准曲线, 用分光光度计595 nm下测光密度值, 计算提取液蛋白浓度。

1.2.1 Western blot 将蛋白提取物与2×十二烷基磺酸钠(SDS)上样缓冲液按1:1混合(125 mmol/L Tris·HCl, pH 6.8; 40 g/L十二烷基磺酸钠; 200 mL/L甘油; 100 g/L 2-巯基乙醇)后100℃水浴下加热5 min. 取总蛋白50 μg, 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后电转移到PVDF膜上. 电泳时在聚丙烯酰胺凝胶中加入预染标准分子质量蛋白作为指示. 转膜后用TBST缓冲液(10 mmol/L Tris·HCl, pH 7.5, 150 mmol/L氯化钠, 5 g/L Tween-20)与50 g/L牛血清白蛋白封闭30 min. 封闭后, 加入一抗CXCR4与CXCL12, 工作浓度1:1000, GAPDH作为内参照, 于4℃条件下孵育过夜, 用TBST(每次5 min)洗膜后, 与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育30 min, 工作浓度1:1000. 然后用ECL化学发光试剂盒检测杂交信号. 用PhosphoImager图像分析仪(美国Molecular Dynamics公司)测定条带的吸光度(A值), 以A值代表蛋白的相对表达量。

■ 研究前沿

趋化因子受体影响肿瘤细胞的转移机制是近期研究的重点。

■创新盘点

本文研究的CXCR4/CXCL12通路在肿瘤远处转移中的作用机制是目前研究发展的趋势。

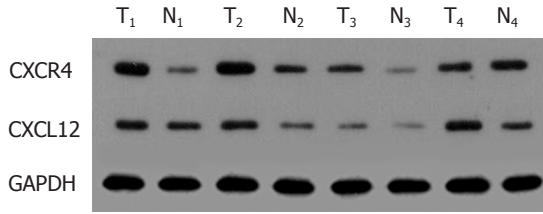


图1 结直肠癌组织CXCR4与配体CXCL12的表达(Western blot). T: 结直肠癌组织; N: 正常肠黏膜组织.

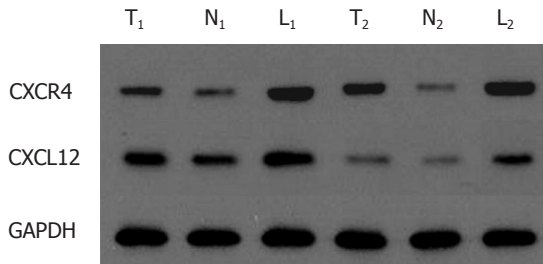


图2 结直肠癌组织与肝转移组织中CXCR4与配体CXCL12的表达(Western blot). T: 结直肠癌组织; N: 正常肠黏膜组织; L: 肝转移组织.

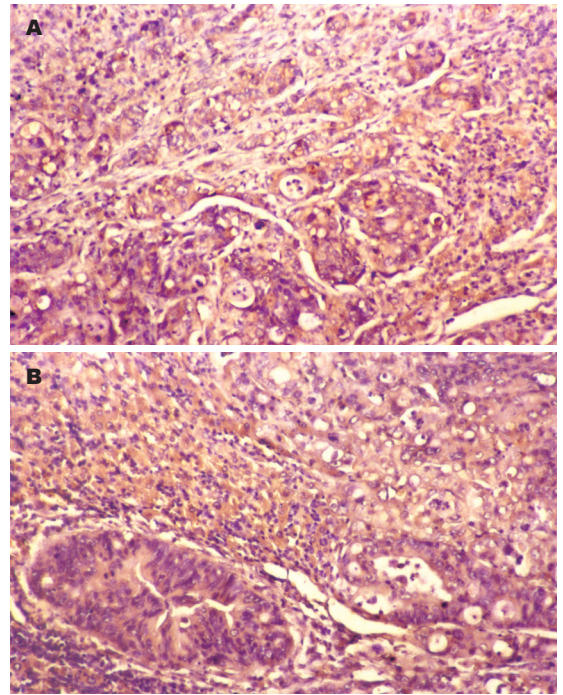


图3 结直肠癌肝转移组织中CXCR4与配体CXCL12的表达(SP x 100). A: CXCR4; B: CXCL12.

1.2.2 免疫组织化学法 组织标本经石蜡包埋后切成5 μm厚, 附着于载玻片上, 空气中干燥, 然后烤箱中60℃加热2 h. 二甲苯中脱腊后经梯度乙醇水化, 用3 mL/L的过氧化氢-甲醇溶液抑制内源性过氧化物酶. 进行抗原修复: 切片在10 mM枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中加热10 min后, 用PBS(pH 7.4)缓冲液清洗并使切片冷却, 然后与5%的血清在湿盒内室温下孵育30 min阻断非特异结合位点. 切片分别与一抗(CXCR4抗体, 1:75稀释)、二抗(生物素标记IgG, 1:400稀释)及辣根过氧化物酶(HRP)标记的链霉素亲和素复合物(1:400稀释)孵育, DAB显色, 苏木素复染, 阴性对照用TBS替换一抗.

统计学处理 用SPSS 12.0软件完成. 采用t检验分析与Pearson相关性分析, P<0.05时表示差异有显著性.

2 结果

CXCR4与CXCL12在结直肠癌组织中表达明显升高(P<0.05). CXCR4与CXCL12在肝转移组织中表达高于原发肿瘤(图1, 2). CXCR4与CXCL12表达与TNM分期有关(P<0.05, 表2). CXCR4与CXCL12主要在胞质中表达, 结直肠癌肝转移组织中呈高表达(图3). 经Pearson相关性分析显示CXCR4与CXCL12在结直肠癌组织中表达情况呈线性相关(r = 0.523, P<0.05).

表2 CXCR4/CXCL12与结直肠癌临床病理特征的关系(mean ± SD)

临床病理特征	n	CXCR4	CXCL12
性别			
男	32	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.4
女	28	2.6 ± 0.4	2.5 ± 0.3
年龄			
≥65	26	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.4
<65	34	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.3
分期			
Ⅲ+Ⅳ	29	3.4 ± 0.6	3.6 ± 0.5
I+II	31	1.8 ± 0.3 ^a	1.8 ± 0.4 ^a
分化			
好	16	2.6 ± 0.3	2.3 ± 0.3
中	30	2.8 ± 0.4	2.4 ± 0.3
差	14	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.4
远处转移			
有	10	3.9 ± 0.5	3.6 ± 0.5
无	50	2.2 ± 0.3	2.4 ± 0.3
肿瘤大小			
≥5 cm	25	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.5
<5 cm	35	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.3

^aP<0.05, I + II vs Ⅲ + Ⅳ.

3 讨论

趋化因子(chemokines)是一类最早发现与免疫细胞具有控制细胞向炎症定向迁移的细胞因子^[7-9]. 趋化因子的功能由相应受体介导, 两者的相互作用控制着各种免疫细胞在循环系统与组织器官之间的定向迁移. 因此趋化因子与受体在调控免疫细胞分化、发育及定向迁移过程中起重

要作用^[4]。目前已经发现几十种趋化因子, 根据半胱氨酸残基位置不同, 趋化因子分为4个亚族: C、CC、CXC与CX3C, 相应的受体称为CR、CCR、CXCR与CX3CR^[10-12]。趋化因子与靶细胞表面G蛋白耦联受体结合通过信号转导激活PKC激酶、Ras与Rho家族成员, 在细胞生长、黏附及定向迁移中起重要作用。近年来研究显示, 趋化因子及其受体不仅表达于免疫细胞, 在某些肿瘤细胞也呈高表达, 并且与肿瘤转移密切相关^[13-15]。某些趋化因子不仅可以直接刺激肿瘤细胞生长, 还可以通过促进血管新生而间接促进肿瘤生长。趋化因子表达在不同肿瘤中差异很大, 因此其转移情况也不尽相同^[16-18]。

肿瘤细胞通过分泌IL-8、GCP-2、GRO- β 、GRO- γ 等趋化因子可以募集嗜中性白细胞激活蛋白激酶, 降解细胞外基质促进肿瘤细胞转移^[19-22]。研究表明CXCR4及其配体CXCL12与肿瘤转移关系密切, 部分乳腺癌细胞中CXCR4表达异常增高, 应用CXCR4抑制剂(合成14肽TN140)可以明显下调乳腺癌细胞中CXCR4表达, 从而抑制动物模型中乳腺癌转移发生^[23-25]。在严重联合免疫缺陷(SCID)的小鼠用抗CXCR4的单克隆抗体能有效地抑制人乳腺癌移植瘤(MDA-MB-231)的肺部转移, 提示趋化因子及受体同步高表达在决定乳腺癌器官特异性转移的部位上起着关键的作用。Kato *et al*^[26]对79例手术切除的乳腺浸润性导管癌组织进行的研究表明, 所有患者的癌组织均表达CXCR4, 其中高表达尤其是局灶性高表达者伴有广泛的淋巴结转移, 提示CXCR4可能在乳腺癌淋巴转移中起促进作用。使用CXCR4拮抗剂T140或通过RNA干扰技术抑制CXCR4基因均可抑制乳腺癌细胞在体外的迁移反应^[27-28]。而CXCR4/CXCL12通路与结直肠癌的发生以及远处转移的关系尚不清楚^[29-30]。我们发现CXCR4/CXCL12在结直肠癌组织中高表达, 分别为正常黏膜的2.72与2.61倍, 在同时具有原发肿瘤与肝转移标本的10例患者中, CXCR4在肝转移中的表达均高于原发肿瘤(10/10), 但是统计学未发现明显差异, 可能与标本例数少有关系。研究显示, 肝细胞中CXCR4特异性配体CXCL12表达升高, 而高表达CXCL12的肝细胞可能成为表达CXCR4的肿瘤细胞靶点。阻断CXCR4特异性配体CXCL12可以下调结肠癌细胞CT226表面CXCR4表达, 导致肿瘤细胞向肝、肺转移的数量显著减少或被完全阻断。

目前对于CXCR4信号转导通路在癌细胞转移的细胞生物学行为以及细胞内某些相关分子的改变取得了初步进展。CXCR4与其配体CXCL12结合后可引起肿瘤细胞内骨架蛋白的聚合与再分布, 随后调节细胞的运动和迁移。在结直肠癌中, 趋化因子受体CXCR4可能辅助肿瘤细胞远处转移至肝脏。CXCR4通路可能成为判断患者转移或者复发的重要指标, 这将有助于完善结直肠癌的分期系统, 并且有助于筛选结直肠癌治疗的靶基因^[31-32]。

4 参考文献

- 1 Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 465-474
- 2 Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 668-676
- 3 Martin RC, Augenstein VA, Scoggins CR, McMasters KM. Quality of survival reporting in chemotherapy and surgery trials in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1389-1394
- 4 Hu J, Deng X, Bian X, Li G, Tong Y, Li Y, Wang Q, Xin R, He X, Zhou G, Xie P, Li Y, Wang JM, Cao Y. The expression of functional chemokine receptor CXCR4 is associated with the metastatic potential of human nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4658-4665
- 5 Tanaka T, Bai Z, Srinoulprasert Y, Yang BG, Hayasaka H, Miyasaka M. Chemokines in tumor progression and metastasis. *Cancer Sci* 2005; 96: 317-322
- 6 Gunther K, Leier J, Henning G, Dimmler A, Weissbach R, Hohenberger W, Forster R. Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int J Cancer* 2005; 116: 726-733
- 7 Bendall L. Chemokines and their receptors in disease. *Histol Histopathol* 2005; 20: 907-926
- 8 Eccles SA. Targeting key steps in metastatic tumour progression. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 77-86
- 9 Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 540-550
- 10 Zlotnik A. Chemokines in neoplastic progression. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 181-185
- 11 Locati M, Bonocchi R, Corsi MM. Chemokines and their receptors: roles in specific clinical conditions and measurement in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 Suppl: S82-95
- 12 Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354: 610-621
- 13 Kucia M, Reza R, Miekus K, Wanzeck J, Wojakowski W, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* 2005; 23: 879-894

■应用要点

本文为研究肿瘤远处机制提供了新的研究靶点, 可通过阻断趋化因子CXCR4/CXCL12通路进一步了解肿瘤细胞转移相关特征的改变。

■同行评价

本文通过免疫印迹和免疫组化等方法检测了结直肠癌组织、正常黏膜以及肝转移灶中CXCR4/CXCL12的表达情况,并分析了他们和患者临床特征之间的关系,结果显示在结直肠癌和肝转移灶中CXCR4/CXCL12呈高表达,并与肿瘤的TNM分期有关。文章选题合适,结果明确,有一定的科学性,但新颖性一般。

- 14 Strieter RM, Belperio JA, Burdick MD, Sharma S, Dubinett SM, Keane MP. CXC chemokines: angiogenesis, immunoangiostasis, and metastases in lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 351-360
- 15 Arya M, Patel HR, McGurk C, Tatoud R, Klocker H, Masters J, Williamson M. The importance of the CXCL12-CXCR4 chemokine ligand-receptor interaction in prostate cancer metastasis. *J Exp Ther Oncol* 2004; 4: 291-303
- 16 Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, Gomperts B, Keane MP, Belperio JA. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 768-778
- 17 Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, Belperio JA, Keane MP, Strieter RM. 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
- 18 Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis. *Contrib Microbiol* 2006; 13: 191-199
- 19 Jodele S, Blavier L, Yoon JM, Declerck YA. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 35-43
- 20 Yan L, Anderson GM, DeWitte M, Nakada MT. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42: 793-802
- 21 Kubo F, Ueno S, Hiwatashi K, Sakoda M, Kawaida K, Nuruki K, Aikou T. Interleukin 8 in human hepatocellular carcinoma correlates with cancer cell invasion of vessels but not with tumor angiogenesis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 800-807
- 22 Brand S, Dambacher J, Beigel F, Olszak T, Diebold J, Otte JM, Goke B, Eichhorst ST. CXCR4 and CXCL12 are inversely expressed in colorectal cancer cells and modulate cancer cell migration, invasion and MMP-9 activation. *Exp Cell Res* 2005; 310: 117-130
- 23 Fernandis AZ, Prasad A, Band H, Klosel R, Ganju RK. Regulation of CXCR4-mediated chemotaxis and chemoinvasion of breast cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 157-167
- 24 Tamamura H, Hori A, Kanzaki N, Hiramatsu K, Mizumoto M, Nakashima H, Yamamoto N, Otake A, Fujii N. T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer. *FEBS Lett* 2003; 550: 79-83
- 25 Kang H, Mansel RE, Jiang WG. Genetic manipulation of stromal cell-derived factor-1 attests the pivotal role of the autocrine SDF-1-CXCR4 pathway in the aggressiveness of breast cancer cells. *Int J Oncol* 2005; 26: 1429-1434
- 26 Kato M, Kitayama J, Kazama S, Nagawa H. Expression pattern of CXC chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res* 2003; 5: R144-150
- 27 Liang Z, Yoon Y, Votaw J, Goodman MM, Williams L, Shim H. Silencing of CXCR4 blocks breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 967-971
- 28 Lee BC, Lee TH, Zagozdzon R, Avraham S, Usheva A, Avraham HK. Carboxyl-terminal Src kinase homologous kinase negatively regulates the chemokine receptor CXCR4 through YY1 and impairs CXCR4/CXCL12 (SDF-1 α)-mediated breast cancer cell migration. *Cancer Res* 2005; 65: 2840-2845
- 29 Brand S, Dambacher J, Beigel F, Olszak T, Diebold J, Otte JM, Goke B, Eichhorst ST. CXCR4 and CXCL12 are inversely expressed in colorectal cancer cells and modulate cancer cell migration, invasion and MMP-9 activation. *Exp Cell Res* 2005; 310: 117-130
- 30 Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3833-3839
- 31 Kollmar O, Scheuer C, Menger MD, Schilling MK. Macrophage inflammatory protein-2 promotes angiogenesis, cell migration, and tumor growth in hepatic metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 263-275
- 32 Kim J, Takeuchi H, Lam ST, Turner RR, Wang HJ, Kuo C, Foshag L, Bilchik AJ, Hoon DS. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2744-2753

电编 张敏 编辑 潘伯荣