

## 论著

文章编号:1000-5404(2012)14-1370-05

### CXCR7 在 SDF-1 介导内皮细胞参与血管形成中的作用

熊新<sup>1</sup>, 李红<sup>2</sup>, 潘克俭<sup>2</sup>, 王兰<sup>2</sup>, 李亚<sup>2</sup>, 戴小珍<sup>2</sup> (400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院实验研究中心<sup>1</sup>; 610500 成都, 成都医学院生物医学系<sup>2</sup>)

**[摘要]** 目的 探讨 CXCR7 在 SDF-1 诱导内皮细胞参与血管生成中的作用。方法 用 Western blot 和流式细胞仪检测脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中 CXCR7 和 CXCR4 的表达;利用小分子拮抗剂分别阻断 CXCR4 或 CXCR7,然后通过 MTT、Transwell 小室法及三维基质胶血管样结构形成实验分别考察 CXCR7 和 CXCR4 对 SDF-1 诱导 HUVECs 增殖、迁移及管样结构形成能力的影响。结果 HUVECs 细胞中同时高表达 CXCR4 和 CXCR7;CXCR7 的拮抗剂显著抑制 SDF-1 诱导 HUVECs 的增殖( $P < 0.01$ );而 SDF-1 诱导 HUVECs 迁移却被 CXCR4 的拮抗剂阻止( $P < 0.01$ );CXCR7 和 CXCR4 的拮抗剂均显著阻止 SDF-1 诱导 HUVECs 形成血管样结构( $P < 0.01$ )。结论 CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-1 诱导 HUVECs 参与血管生成的过程中均起着不可或缺却又不尽一致的作用,SDF-1 诱导 HUVECs 的增殖主要通过 CXCR7 发挥作用,而 CXCR4 主要参与 SDF-1 诱导 HUVECs 的迁移,两者共同参与 SDF-1 诱导 HUVECs 形成管样结构的调节。

**[关键词]** 受体, CXCR4;CXCR7;基质细胞衍生因子;内皮细胞;血管生成

**[中图分类号]** R730.23;R322.12;R394.3 **[文献标志码]** A

### Role of CXCR7 in angiogenesis involving SDF-1-mediated endothelial cells

Xiong Xin<sup>1</sup>, Li Hong<sup>2</sup>, Pan Kejian<sup>2</sup>, Wang Lan<sup>2</sup>, Li Ya<sup>2</sup>, Dai Xiaozhen<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Laboratory Research Center, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; <sup>2</sup>Department of Biomedicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan Province, 610500, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the role of CXCR7 in angiogenesis involving SDF-1-mediated endothelial cells. **Methods** Expression of CXCR7 and CXCR4 in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) was detected by Western blotting and flow cytometry, respectively. CXCR4 or CXCR7 was blocked with small molecule antagonists. Effect of CXCR4 and CXCR7 on proliferation, migration, and tube-like structure formation of SDF-1-mediated HUVEC was tested by MTT, Transwell chamber, 3D-gel tube formation assay, respectively. **Results** CXCR4 and CXCR7 were expressed in HUVEC. The proliferation of HUVEC induced by SDF-1 was significantly inhibited by CXCR7 antagonist ( $P < 0.01$ ); The migration of HUVEC induced by SDF-1 was inhibited by CXCR4 antagonist ( $P < 0.01$ ); While the tube-like structure formation of HUVEC was inhibited by either blocking of CXCR4 or CXCR7 ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** CXCR7 and CXCR4 play an important but a different role in angiogenesis involving SDF-1-mediated HUVEC. SDF-1-mediated HUVEC proliferate *via* CXCR7 while CXCR4 is mainly involved in the migration of SDF-1-mediated HUVEC. Both CXCR7 and CXCR4 participate in the tube-like structure formation of SDF-1-mediated HUVEC.

**[Key words]** receptors, CXCR4; CXCR7; stroma derived factor 1; endothelial cell; angiogenesis

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81000067) and the Scientific Research Foundation of Sichuan Provincial Education Department (11ZA205). Corresponding author: Dai Xiaozhen, Tel: 86-28-68289239, E-mail: xiaozhendai@yahoo.com.cn

基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1) 是属于 CXC 家族的趋化因子蛋白, 不仅对肿瘤的生长转移起着重要的促进作用, 同时也参与血管生成的调节, 对血管生成的调节作用主要包括两方面: 一

方面是动员、募集血管前体细胞到达血管新生部位参与血管的生成<sup>[1-2]</sup>; 另一方面是促进邻近血管内皮细胞的迁移、增殖和形成管样结构<sup>[3]</sup>。

以往的研究<sup>[4]</sup>一直认为, SDF-1 是通过其唯一的受体 CXCR4 发挥作用的, 但近年来发现 SDF-1 还有新的作用受体——CXCR7。目前关于 CXCR7 的作用研

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81000067); 四川省教育厅资助科研项目(11ZA205)

**[通信作者]** 戴小珍, 电话: (028)68289239, E-mail: xiaozhendai@yahoo.com.cn

究主要集中在肿瘤生物学中,CXCR7在血管生成中的作用机制还未明确。通过对CXCR7缺陷型小鼠的研究已经证实了CXCR7在胎儿的内皮生物学、心脏发育和B细胞定位中起着关键性作用<sup>[5]</sup>。在肿瘤血管中发现,肿瘤血管相关的内皮细胞中CXCR7的表达上调。Miao等<sup>[6]</sup>进一步证实了CXCR7在调节肿瘤血管形成和肿瘤血管生成中扮演着重要角色。这些研究结果表明CXCR7可能参与SDF-1介导的血管生成。在我们最近的研究中发现,SDF-1/CXCR7在内皮祖细胞的粘附、跨内膜转移和形成管样结构的行为中发挥着重要的作用,并且我们还发现CXCR7在内皮细胞中也有表达<sup>[7]</sup>。但CXCR7在内皮细胞参与血管生成过程中的作用还不清楚。故进一步探讨CXCR7在SDF-1诱导内皮细胞参与血管生成中的调节作用是十分必要的。

本研究以人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)为研究对象,采用小分子拮抗剂进行体外拮抗处理,考察CXCR7对SDF-1诱导HUVECs增殖、迁移以及管腔样结构形成的影响,以阐明SDF-1/CXCR7在血管生成中的作用,以期为一些血管生成相关疾病的治疗提供新的作用靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料和试剂

人脐静脉内皮细胞(CRL-1730, ATCC);DMEM(HyClone公司);FBS(HyClone公司);SDF-1(Sigma公司);24-Well millipore(MILLIPORE公司,膜孔径为8.0 μm);24孔培养板;96孔培养板(Corning公司);结晶紫(温州市东升化工试剂厂);噻唑蓝(MTT,Sigma公司);Matrigel(美国BD公司);拮抗剂CCX733(由美国chemocentryx公司Penfold博士馈赠)、AMD3100(Sigma公司);GAPDH兔多抗(北京四正柏公司);CXCR4兔多克隆抗体(武汉博士德公司);CXCR7兔多克隆抗体(Abcam);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(武汉博士德公司);辣根过氧化物酶标记的兔抗小鼠二抗(武汉博士德公司)。

### 1.2 内皮细胞中CXCR7、CXCR4的表达检测

1.2.1 Western blot 检测 收获对数生长期的HUVECs细胞,提取细胞总蛋白。采用BCA法进行蛋白定量后,常规10% SDS-PAGE凝胶电泳、转PVDF膜和蛋白印迹反应。CXCR7抗体(1:100)、CXCR4抗体(1:100)和GAPDH抗体(1:1000)4℃孵育过夜,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:2000)室温孵育1h后用DAB显色。

1.2.2 流式细胞仪检测 利用流式细胞术法考察CXCR4和CXCR7在HUVECs膜上表达的情况。HUVECs细胞生长到80%~90%汇合,胰蛋白酶消化,制备单细胞悬液。PBS洗涤后重悬于含有0.5% BSA和0.1%叠氮化钠的PBS中(密度 $\geq 1 \times 10^6$ /ml)。分别与anti-CXCR4和anti-CXCR7兔多克隆抗体(1:100稀释),以及FITC标记的山羊抗兔的二抗(1:200)在4℃下各孵育30min。以免IgG作为同型对照上流式细胞仪检测。

### 1.3 MTT法考察内皮细胞增殖能力

取对数生长期的HUVECs,以每孔 $10^4$ 细胞接种于96孔板,待细胞完全贴壁后,更换含0.5% FBS的DMEM培养基进行饥饿同步化处理12h。实验分为5个组,1个对照组,4个处理组。对照组中只加入0.5% FBS的DMEM,4个处理组中分别加入SDF-1、CCX733+SDF-1、AMD3100+SDF-1、CCX733+AMD3100+SDF-1。拮抗剂CCX733(1 μmol/L)或AMD3100(1 μmol/L)先与细胞孵育30min,然后再加入趋化因子SDF-1(100 ng/ml)。每组设6个平行孔。诱导培养12h后,分别加入20 μl的MTT(5 mg/ml),继续孵育4h,吸出上清液,每孔加150 μl DMSO,摇床低速振荡10min,待结晶物充分溶解后,用酶标仪在490 nm检测每孔光密度。

### 1.4 Transwell小室法考察内皮细胞趋化迁移能力

取对数期生长细胞,用无血清DMEM培养基制备细胞悬液, $1 \times 10^5$ 加入上室。设4个实验组和1个对照组,实验组分别加入CCX733(1 μmol/L)、AMD3100(1 μmol/L)、CCX733+AMD3100(各1 μmol/L)与细胞孵育30min之后,下室加入含SDF-1(100 ng/ml)的无血清DMEM培养基;另一实验组下室加入含SDF-1(100 ng/ml)的无血清DMEM培养基。对照组下室加入600 μl无血清DMEM培养基。每组设置3个重复。于37℃,5% CO<sub>2</sub>条件下培养8h。取出Transwell小室,用棉签轻轻擦去滤膜上室面的细胞,滤膜下室面的细胞用0.1%结晶紫染色20min。于倒置显微镜下( $\times 100$ )直接观察穿过膜的细胞数,随机取6个视野,计数每个视野内的细胞数。

### 1.5 考察内皮细胞管样结构形成的能力

将基质胶按100 μl/孔均匀的铺在48孔板底,置于95%相对湿度,37℃,5% CO<sub>2</sub>孵箱2h使胶原凝固。取对数生长期单层融合95%的HUVECs制备浓度为 $5 \times 10^6$ /ml细胞悬液,将细胞悬液按100 μl/孔接种到预先铺有基质胶的48孔板内,实验分为5个组,1个对照组,4个处理组。对照组中只加入0.5% FBS的DMEM,4个处理组中分别加入SDF-1、CCX733+SDF-1、AMD3100+SDF-1、CCX733+AMD3100+SDF-1。拮抗处理组中,拮抗剂CCX733(1 μmol/L)或AMD3100(1 μmol/L)先与细胞孵育30min,然后再加入SDF-1(100 ng/ml)。每组设3个平行孔。诱导培养24h后,显微镜下随机选择6个连续的视野照相,用Image J软件测量血管样结构总长度(mm),取平均数。

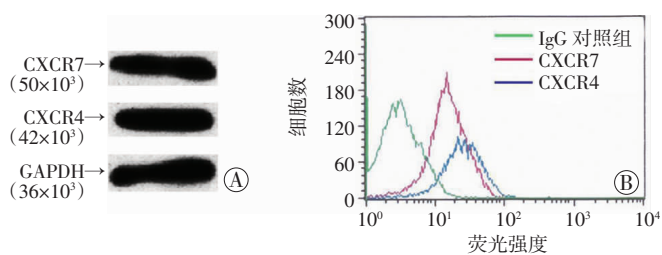
### 1.6 统计学分析

采用Origin 7.0软件进行统计处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t-检验进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 CXCR7和CXCR4均高表达于内皮细胞

取培养对数生长期的HUVECs进行Western blot和流式细胞仪检测CXCR4、CXCR7在EPCs中的表达,选取GAPDH作为内参对照。Western blot分析显示在 $50 \times 10^3$ 和 $42 \times 10^3$ 左右分别出现CXCR7和CXCR4的目的条带,说明HUVECs中同时表达CXCR7和CXCR4(图1A);为了进一步考察CXCR7、CXCR4在HUVECs表面的表达情况,采用流式细胞仪检测发现在HUVEC的表面也均表达CXCR7和CXCR4(图1B)。



A: Western blot 检测 HUVECs 中 CXCR4 和 CXCR7 的蛋白表达水平;  
B: 流式细胞仪检测 CXCR4 和 CXCR7 在 HUVECs 细胞表面的表达

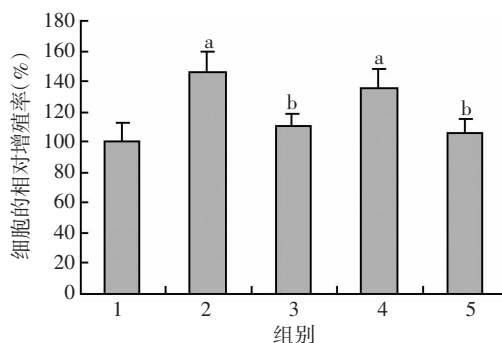
图1 CXCR7 和 CXCR4 在 HUVECs 中的表达

**2.2 SDF-1 主要通过受体 CXCR7 诱导内皮细胞增殖**  
利用 CCX733 和 AMD3100 拮抗剂分别阻断 CXCR7 和 CXCR4, 然后考察 SDF-1 (100 ng/ml) 对 HUVECs 增殖能力的影响。结果发现(图 2), SDF-1 能显著促进 HUVECs 的增殖 ( $P < 0.01$ ); 当加入拮抗剂 CCX733 后, SDF-1 对 HUVECs 增殖能力的促进受到明显抑制 ( $P < 0.01$ ); 但当加入拮抗剂 AMD3100, SDF-1 对 HUVECs 增殖能力的促进作用没有受到明显的抑制 ( $P > 0.05$ ); 而同时阻断 CCX733 和 AMD3100 HUVECs 的增殖能力显著下降。由此可以表明, SDF-1 促进 HUVECs 的增殖主要是通过其受体 CXCR7 相互作用而实现的, 而 CXCR4 的作用并不明显。

**2.3 SDF-1 通过受体 CXCR4 诱导内皮细胞迁移**

通过体外 Transwell 小室法考察 CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-1 诱导 HUVECs 迁移中的作用。结果发现(图 3), SDF-1 能明显诱导 HUVECs 的迁移; 当加入拮抗剂 CCX733, SDF-1 对 HUVECs 迁移能力的促进作用没有受到明显的抑制; 但加入拮抗剂 AMD3100 后, SDF-1 对 HUVECs 迁移能力的促进受到明显抑制 ( $P < 0.01$ ); 而同时阻断 CCX733 和 AMD3100 时, HUVECs

的迁移能力显著下降 ( $P < 0.01$ )。由此可见, SDF-1 促进 HUVECs 的迁移主要是通过其受体 CXCR4 相互作用而实现的, 而 CXCR7 的作用并不明显。

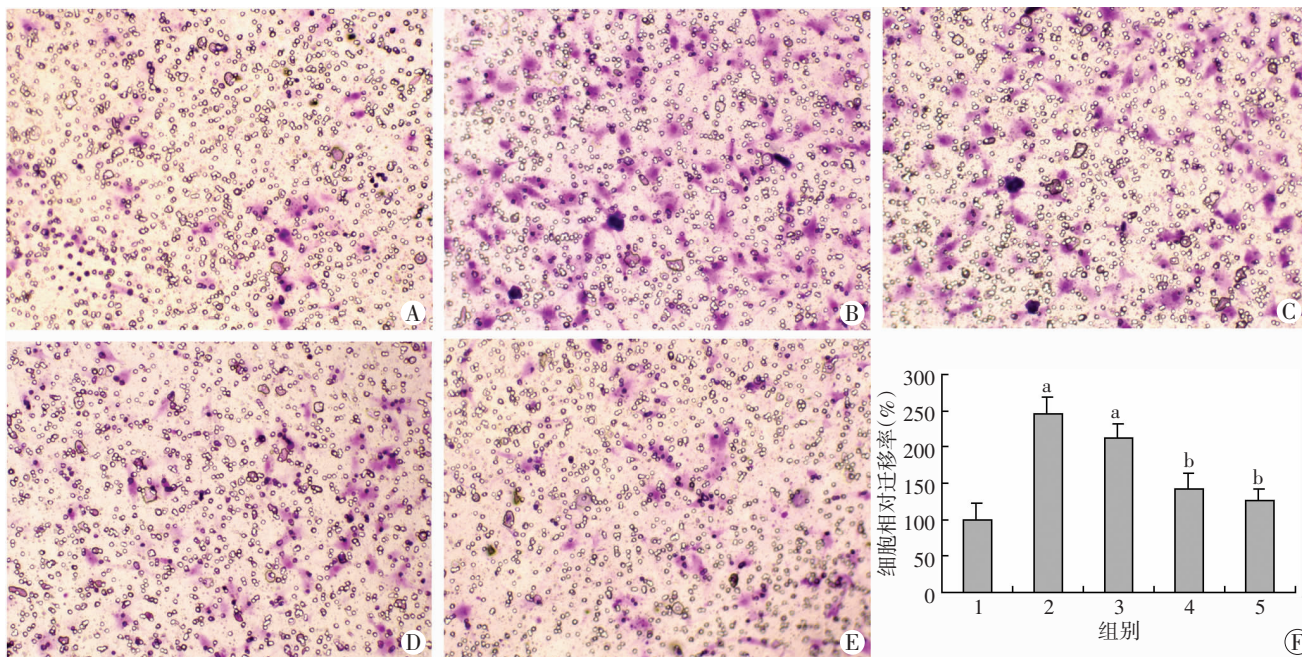


1: 对照组; 2: SDF-1 诱导组; 3: CCX733 处理组; 4: AMD3100 处理组; 5: CCX733 + AMD3100 处理组; a:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.01$ , 与 SDF-1 诱导组比较

图2 MTT 法检测 CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-1 促进 HUVECs 增殖中的作用

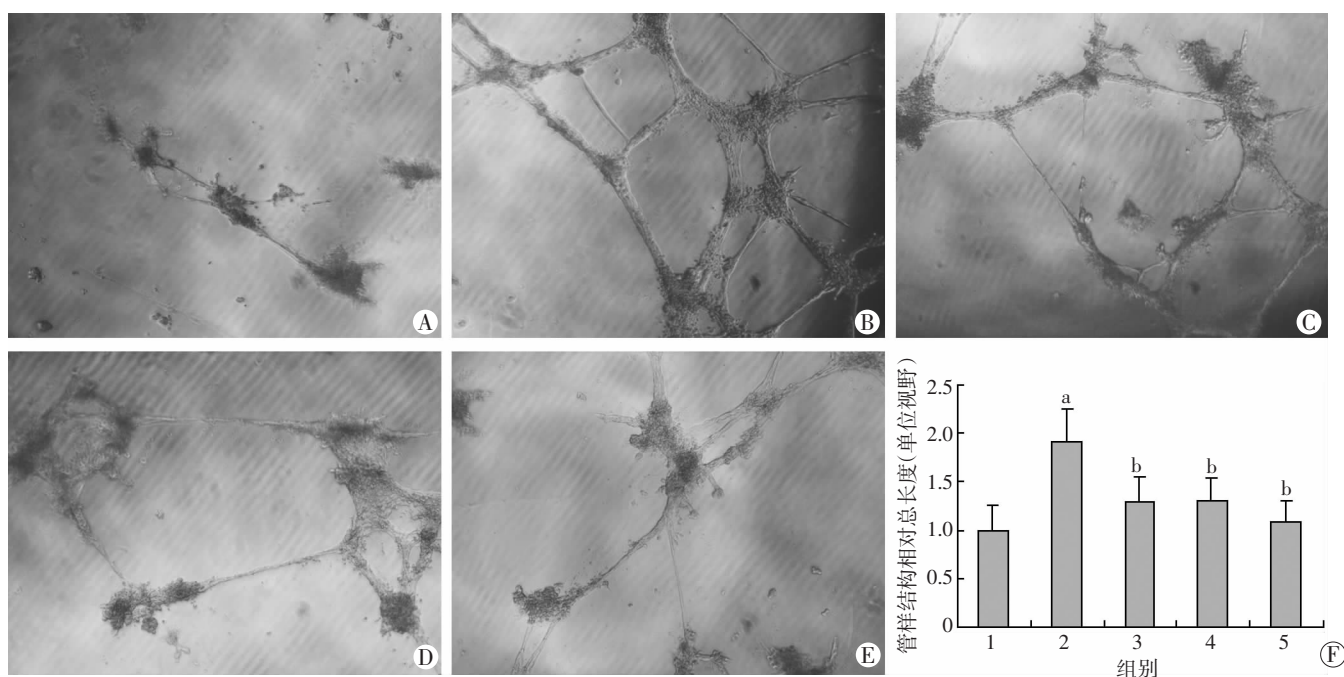
**2.4 CXCR7 和 CXCR4 均参与 SDF-1 诱导内皮细胞形成管样结构的过程**

将 HUVECs 接种到基质胶表面, SDF-1 诱导培养 72 h 后, 出现明显的管样结构。通过测量单个视野下管样结构的总长度来评价 HUVECs 形成管样结构的能力, 结果发现(图 4), SDF-1 诱导组中, HUVECs 形成了复杂的管样结构, 而在 CCX733 或 AMD3100 拮抗组中, HUVECs 形成的管样结构数目相对 SDF-1 诱导组明显减少, 管样结构的总长度显著减少 ( $P < 0.01$ ); 当同时加入 CCX733 和 AMD3100 后, SDF-1 的诱导作用几乎完全消失 ( $P < 0.01$ )。



A: 对照组 ( $\times 125$ ); B: SDF-1 诱导组 ( $\times 125$ ); C: CCX733 处理组 ( $\times 125$ ); D: AMD3100 处理组 ( $\times 125$ ); E: CCX733 + AMD3100 处理组 ( $\times 125$ ); F: 各组细胞相对迁移率 1~5: 分别对应 A~E 5 个组 a:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.01$ , 与 SDF-1 诱导组比较

图3 Transwell 小室法检测 CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-1 促进 HUVECs 迁移中的作用



A: 对照组 ( $\times 125$ ); B: SDF-1 诱导组 ( $\times 125$ ); C: CCX733 处理组 ( $\times 125$ ); D: AMD3100 处理组 ( $\times 125$ ); E: CCX733 + AMD3100 处理组 ( $\times 125$ ); F: 定量分析各组单位视野内管样结构的相对总长度 1~5: 分别对应 A~E 5 个组 a:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; b:  $P < 0.01$ , 与 SDF-1 诱导组比较

图4 CXCR7 和 CXCR4 在 SDF-1 诱导 HUVECs 形成管样结构中的作用

### 3 讨论

本研究体外考察了 SDF-1 的受体 CXCR7 和 CXCR4 在 HUVECs 的增殖、迁移和形成管样结构中的作用。结果发现:①HUVECs 中同时表达了 SDF-1 的 2 个作用受体 CXCR7 和 CXCR4;②SDF-1 主要是通过其受体 CXCR7 诱导 HUVECs 增殖;③SDF-1 调节 HUVECs 迁移是通过与 CXCR4 相互作用而实现的, CXCR7 对其调节作用并不明显;④SDF-1 在诱导 HUVECs 形成管样结构过程中, CXCR7 和 CXCR4 均起着重要的调节作用。这些研究结果表明 CXCR4 和 CXCR7 在 SDF-1 诱导 HUVECs 参与血管生成过程中起着不可或缺却又不完全一致的作用。

在内皮细胞参与血管生成的这一过程中受到许多细胞因子的协同调控,其中趋化因子 SDF-1 在内皮细胞增殖、迁移和形成管样结构等行为中均起着重要的调节作用。但以往的研究一直认为 CXCR4 是 SDF-1 的唯一作用受体, SDF-1 是通过其唯一受体 CXCR4 参与细胞行为的调节<sup>[4]</sup>。但是近年来发现 SDF-1 除了 CXCR4 这一作用受体外,还有另一作用受体 CXCR7,并且与后者的亲和能力更强<sup>[8]</sup>。这一新发现使研究者们不得不重新审视 SDF-1 的作用机制。本研究以 HUVECs 为模型,重新审视 SDF-1 在诱导血管新生中的作用机制。

CXCR7 的作用在很多研究模型中得已阐明,但是不同的研究模型发现 CXCR7 的功能不尽相同。在许多肿瘤研究模型中发现, SDF-1 诱导肿瘤细胞的增殖主要是通过 CXCR7 发挥作用的;在我们前期关于 CXCR7 在大鼠骨髓内皮祖细胞中作用发现, SDF-1 诱导内皮祖细胞的增殖是通过 CXCR7 和 CXCR4 共同作用的<sup>[7]</sup>;但在我们最新的研究中发现, SDF-1 诱导人脐带血来源的内皮祖细胞增殖是通过 CXCR4 作用,而 CXCR7 不参与这一过程<sup>[9]</sup>。而本研究结果发现 SDF-1 诱导 HUVECs 增殖是通过 CXCR7 作用,而不是 CXCR4。这与 CXCR7 在许多肿瘤细胞中的作用一致。这些研究表明, CXCR7 是否参与 SDF-1 诱导细胞增殖中发挥作用不能一概而论。

内皮细胞的迁移是内皮细胞参与血管生成中的一个关键步骤,在血管新生部位分泌大量的趋化因子,如 SDF-1, SDF-1 在血管新生部位与邻近血管区域形成一个梯度分布,诱导内皮细胞大量迁移到血管新生部位。CXCR7 是否参与 SDF-1 诱导细胞迁移是最受争议的一点。最早的研究认为 CXCR7 与典型的趋化因子受体不同, CXCR7 与 SDF-1 结合后不能将  $Ca^{2+}$  从胞内的钙库中动员出来,也不能将胞外的钙源动员到胞内<sup>[10]</sup>。因此,学者们认为 CXCR7 不能直接诱导细胞迁移。在本研究中,我们发现当阻断 CXCR4 后, SDF-1 诱导 HUVECs 趋化迁移的数目显著下降,而当阻断

CXCR7时,HUVECs的迁移行为没有受到明显的抑制。这一结果表明SDF-1诱导HUVECs迁移仅仅是通过与CXCR4相互作用而实现的,CXCR7不参与SDF-1对HUVECs迁移的调节。这一研究结果与关于CXCR7在肾祖细胞<sup>[11]</sup>、间充质干细胞<sup>[12]</sup>和内皮祖细胞<sup>[7,9]</sup>迁移中的作用是一致的。然而另有研究发现,CXCR7在SDF-1诱导神经细胞<sup>[13]</sup>和肿瘤细胞<sup>[14]</sup>的迁移中起着调节作用。这些研究结果提示CXCR7在细胞运动过程中发挥的不同作用是决定于细胞或组织的特异性。

本研究的另一发现就是CXCR7和CXCR4两者在SDF-1诱导HUVECs形成血管样结构中均起着重要的作用。在我们前期关于CXCR7在内皮祖细胞参与血管生成中的作用研究,无论是在大鼠骨髓来源的内皮祖细胞还是人脐带血来源的内皮祖细胞,CXCR4和CXCR7均参与SDF-1诱导内皮祖细胞形成血管样结构的调节<sup>[7,9]</sup>。在早期关于CXCR7在肿瘤发生发展过程中的研究也发现肿瘤相关的内皮细胞和活化的内皮细胞中,CXCR7的表达通常会上调<sup>[6]</sup>,而且还发现CXCR7能促进肿瘤血管生成<sup>[15]</sup>;同时近期还有研究发现CXCR7在风湿性关节炎的血管生成过程中起着与CXCR4同样的作用<sup>[16]</sup>。由此可以推测,CXCR7在血管样结构的形成中起着十分关键的作用,因此该受体可能成为血管生成相关疾病治疗的另一新靶点。

本研究通过Western blot和流式细胞仪检测HUVECs中CXCR7的表达,证明CXCR7和CXCR4均高表达于HUVECs中。通过体外考察CXCR7在HUVECs参与血管生成中的关键步骤,结果发现SDF-1在调节HUVECs的增殖是通过与CXCR7相互作用而实现的,但CXCR7不参与SDF-1诱导HUVECs的迁移过程;在SDF-1诱导HUVECs形成血管样结构的过程中,CXCR7和CXCR4均发挥着重要作用,缺一不可。这些研究结果提示,CXCR7和CXCR4在SDF-1诱导HUVECs参与血管生成的过程中均起着重要的作用,但这两者的作用不尽一致,这为以前关于SDF-1诱导血管生成的作用机制提供新的认识,同时以为血管相关疾病的治疗提供新作用靶点,但CXCR7的作用机制还需进一步的研究。

#### 参考文献:

[1] Yamaguchi J, Kusano K F, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on *ex vivo* expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1322-1328.

[2] Petit I, Jin D, Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(7): 299-307.

[3] 尹扬光, 黄岚, 赵晓辉, 等. SDF-1对内皮祖细胞增殖迁移的影响及AMD3100对其的干预 [J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(6): 475-478.

[4] Ratajczak M Z, Zuba-Surma E, Kucia M, et al. The pleiotropic effects of the SDF-1-CXCR4 axis in organogenesis, regeneration and tumorigenesis [J]. *Leukemia*, 2006, 20(11): 1915-1924.

[5] Sierro F, Biben C, Martinez-Munoz L, et al. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(37): 14759-14764.

[6] 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 U S A*, 2007, 104(40): 15735-15740.

[7] Dai X, Tan Y, Cai S, et al. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(6): 1299-1309.

[8] 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.

[9] Yan X, Cai S, Xiong X, et al. Chemokine receptor CXCR7 mediates human endothelial progenitor cells survival, angiogenesis, but not proliferation [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(4): 1437-1446.

[10] Hartmann T N, Grabovsky V, Pasvolosky 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<sup>+</sup> cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(4): 1130-1140.

[11] Mazzinghi B, Ronconi E, Lazzeri E, et al. Essential but differential role for CXCR4 and CXCR7 in the therapeutic homing of human renal progenitor cells [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 479-490.

[12] Liu H, Xue W, Ge G, et al. Hypoxic preconditioning advances CXCR4 and CXCR7 expression by activating HIF-1alpha in MSCs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(4): 509-515.

[13] Odemis V, Lipfert J, Kraft R, et al. The presumed atypical chemokine receptor CXCR7 signals through G(i/o) proteins in primary rodent astrocytes and human glioma cells [J]. *Glia*, 2012, 60(3): 372-381.

[14] Grymula K, Tamowski M, Wysoczynski M, et al. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(11): 2554-2568.

[15] 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]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 31.

[16] Watanabe K, Penfold M E, Matsuda A, et al. Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3211-3220.

(收稿:2011-12-27;修回:2012-03-08)

(编辑 张 维)