

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.02.021

· 综述 ·

## CXCR7 与肿瘤的生长和转移

### CXCR7 and the growth and metastasis of tumor

曹园芝, 杨飞华, 马伟峰 (南方医科大学 公共卫生与热带医学学院, 广东 广州 510515)

**[摘要]** CXCR7 [chemokine (C-X-C motif) receptor 7] 是一个近年来新发现的基质细胞衍生因子 1 (stromal cell derived factor 1, SDF-1) 的受体, 由 *RDC1* 基因编码, 通过与 CXCL11 及 SDF-1 结合发挥其生物学效应。CXCR7 在多种肿瘤细胞表面高表达, 在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用, 促进肿瘤细胞的存活和生长、黏附与侵袭、肿瘤血管新生及癌细胞转移。与其他趋化因子受体不同, CXCR7 在与 SDF-1 结合后, 并不引起钙离子内流和趋化反应, 而是通过建立合适的趋化因子的梯度, 与 CXCR4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 4] 相互协调发挥作用。以 CXCR7 为靶点的肿瘤分子治疗研究不断增加, 有望为肿瘤治疗提供新的方法。

**[关键词]** 肿瘤; CXCR7; SDF-1

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2014)02-0231-04

趋化因子及其受体构成的生物轴在许多重要的生理、病理过程中发挥重要作用。趋化因子及其受体结合后能上调整合素的表达, 活化白细胞, 促进细胞脱颗粒和生物活性物质的释放, 调节血管生成等<sup>[1]</sup>。近年来, 趋化因子及其受体与肿瘤间的密切联系成为科学家们关注的焦点。基质细胞衍生因子 (stromal cell derived factor 1, SDF-1/CXCL12) 是一种重要的趋化因子, 在血管发生、肿瘤形成中起着重要的调控作用<sup>[2-5]</sup>。历来认为, CXCR4 是 SDF-1 的唯一受体, 然而 Balabanian 等<sup>[6]</sup>在研究 SDF-1 趋化 T 淋巴细胞时, 发现 SDF-1 能和 RDC1 (以前被当做孤儿受体) 结合, 并且 SDF-1 趋化 T 淋巴细胞的作用能被抗 RDC1 单克隆抗体所抑制。之后, Burns 等<sup>[7]</sup>意外发现, *CXCR4* 基因敲除小鼠在胚胎发育的第 13 天时, 其肝细胞仍能和 SDF-1 结合, 进一步鉴定发现 SDF-1 的结合新位点就是 RDC1 分子。鉴于 RDC1 在氨基酸的保守序列上与 CXCR4 具有相似性, 同样也是 HIV 的复合受体, 根据现代趋化因子受体命名法<sup>[8]</sup>, 遂将其更名为 CXCR7。目前研究认为, CXCR7 对 SDF-1/CXCR4 生物学轴发挥着微妙的调节作用<sup>[9-10]</sup>, 并且与肿瘤的发生、发展及血管新生和免疫反应都有密切关系<sup>[11]</sup>。本文旨在综述 CXCR7 在肿瘤生物学行为中的重要作用及其作用机制, 进而探讨其研究趋势和应用前景。

### 1 CXCR7 的基本属性

CXCR7 是由 RDC1 基因编码的七次穿膜蛋白, 由 362 个氨基酸组成, 在哺乳动物中高度保守, 处于

小鼠的一号染色体和人类的二号染色体上, 通过与 CXCL11 及 SDF-1 结合, 从而发挥其生物学效应<sup>[12]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明, CXCR7 表达于多种肿瘤细胞系、活化的内皮细胞以及胎肝细胞等转化细胞的表面, 而别的非转化细胞却很少表达。虽然 CXCR7 与大多数趋化因子受体有着高度的同源性, 与其他趋化因子受体具有同样的配基结合位点, 但并不引起通常所见的趋化因子受体活化后所介导的钙离子内流和趋化反应, 事实上 CXCR7 是起到了清除配体的作用。这种效应与达菲抗原趋化因子受体 (duffy antigen receptor for chemokine, DARC)、D6 等非典型性趋化因子结合物的作用类似, 因此 CXCR7 被许多学者归入“诱饵受体 (decoy receptor)”之列。

### 2 CXCR7 与肿瘤

目前的研究结果表明, CXCR7 与癌细胞的存活和生长、黏附与侵袭、肿瘤血管新生及癌细胞转移等都存在着密切的关系。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 81101732), 教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目 (No. 20104433120013), 广州市珠江科技新星专项基金资助项目 (No. 2013J2200047)。Supported by the National Natural Foundation of China (No. 81101732), the Ph. D. Programs Foundation of Ministry of Education of China (No. 20104433120013), and the Program of the Pearl River Young Talents of Science and Technology of Guangzhou City (No. 2013J2200047)

**[作者简介]** 曹园芝 (1986 -), 女, 广东省湛江市人, 硕士生, 主要从事病原生物学的研究。E-mail: yzcao1314@126.com

**[通信作者]** 马伟峰 (Ma Weifeng, corresponding author), E-mail: maweifeng919@163.com

## 2.1 CXCR7 促进肿瘤细胞存活和生长

在体外, CXCR7 具有促进细胞存活的作用, 野生型乳腺癌细胞在低血清培养基(1% FBS)中难以存活, 而高表达 CXCR7 的乳腺癌细胞却能耐受同样的培养条件, 并进入对数期和平台期<sup>[6]</sup>。这可能与 CXCR7 激活 AKT 信号通路, 增强了细胞生存优势有关<sup>[13-14]</sup>。

Burns 等<sup>[7]</sup>从约 10 万个小分子化合物中筛选出了 2 个 CXCR7 拮抗剂, 将表达 CXCR7 的肿瘤细胞接种至小鼠体内, 同时给予 CXCR7 拮抗剂处理。实验结果显示, 接受拮抗剂处理的实验组肿瘤大小显著小于对照组, 从而证实 CXCR7 对肿瘤生长具有促进作用。

## 2.2 CXCR7 增强肿瘤细胞的黏附作用

肿瘤转移的首要步骤是肿瘤细胞与细胞外基质间的黏附。Burns 等<sup>[7]</sup>通过流式细胞术检测证实, CXCR7 转染的 MDA-MB-435s 乳腺癌细胞较野生型与单层人脐静脉内皮细胞有着更强的体外黏附性。

## 2.3 CXCR7 促进肿瘤血管新生

Sanchez-Martin 等<sup>[15]</sup>发现, CXCR7 在与黑素瘤相关的血管中高表达, 而在正常血管中不表达。Ming 等<sup>[13]</sup>在研究中也发现, 膀胱癌的新生血管中 CXCR7 的表达明显上调, 这与 Burns 等<sup>[7]</sup>通过体外实验发现的 CXCR7 能促进血管新生的结果是一致的。此外, Miao 等<sup>[16]</sup>通过免疫组化检测发现, CXCR7 高表达于多种肿瘤血管中, 包括乳腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、卵巢癌、肝癌、膀胱移行细胞癌、肾癌及肝内胆管细胞癌等。CXCR7 在血管生成中的关键作用也被利用吗啉寡核苷酸介导的 CXCR7 敲除所证实。

## 2.4 CXCR7 促进肿瘤细胞转移

虽然 CXCR7 在肿瘤转移中的意义最初备受争议, 但越来越多的证据证明 CXCR7 在肿瘤转移中发挥重要作用。CXCR7 能够通过结合并内化 SDF-1, 并将其运送至溶酶体降解, 来调节胞外的 SDF-1 浓度, 从而塑造 SDF-1 的浓度梯度, 影响细胞的趋化转移<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>表明, 斑马鱼生殖母细胞的迁移行为是依靠 SDF-1 与 CXCR4 的结合而实现的。正是生殖母细胞所表达的 CXCR7 通过对局部 SDF-1 的清除建立起了 SDF-1 的浓度梯度, 为细胞的迁移建立了一个适宜的内环境<sup>[19-21]</sup>。Iwakiri 等<sup>[22]</sup>发现, 高表达 CXCR7 的 I 期非小细胞肺癌易发生早期的远处转移, 其无病生存率(DFS)也较低表达者差。在 Wang 等<sup>[23]</sup>所进行的小鼠体内实验中, 使用 CXCR4 拮抗剂并未完全抑制前列腺癌在小鼠体内的远处转

移, 提示 CXCR7 与 CXCL12 的结合对肿瘤转移也可能具有某种影响。Ming 等<sup>[24]</sup>通过 shRNA 技术证实, CXCR7 与 SDF-1 相互作用能够促进神经母细胞瘤向间充质基底细胞的转移。Zabel 等<sup>[25]</sup>利用 CXCR7 的特异性拮抗剂证实, CXCR7 促进了 SDF-1 介导的 B 淋巴母细胞的非定向迁移。Guillemot 等<sup>[26]</sup>研究发现, CXCR7 可促进结肠癌细胞的肺转移。Miao 等<sup>[16]</sup>采用过表达和 RNA 干扰相结合的方法证明, CXCR7 既可促进乳腺癌及肺癌细胞的生长, 又可在免疫缺陷动物的转移瘤模型上促进肺转移。

## 3 CXCR7 的信号机制及其与 CXCR4 的关系

迄今为止, 人们对 CXCR7 在器官发生和肿瘤发生等生理、病理过程中的作用虽有初步认识, 但对其作用的信号机制并不十分清楚。CXCR7 增强细胞的增殖能力可能与 CXCR7 能够上调 *Bub1*、*Cdc29* 和 *Cenb1* 等与细胞调控相关基因的表达水平有关<sup>[19]</sup>。Wang 等<sup>[23]</sup>发现, CXCR7 高表达的前列腺癌细胞通过上调黏附分子 CD44 及 CDH11 的表达, 增强其侵袭能力; 通过调控 VEGF 及 IL-8 的表达, 从而促进血管生长。此外, CXCR7 可能还参与上调 TGF- $\beta$ 1 的表达, 后者可诱导上皮细胞向间叶细胞转化, 这与肿瘤的发生、发展关系密切。然而与典型的 G 蛋白偶联受体不同, CXCR7 在被 SDF-1 活化后, 并不会引起细胞钙流的变化和细胞迁移, 也不会激活细胞内的 MAPK 或者 PI3K/PKB 等级联信号通路<sup>[27]</sup>。Rajagopal<sup>[28]</sup>认为, CXCR7 可能不是通过 Gi 蛋白来传导信号, 而是通过激活  $\beta$ -arrestin 来激活下游信号通路。Hartmann 等<sup>[29]</sup>研究发现, CXCR7 与 CXCR4 的表达位置相近, CXCR7 的阻滞剂与 CXCR7 结合可能会通过位阻效应阻碍 CXCR4 的重排, 进而影响下游信号通路的激活。而最近的研究<sup>[30]</sup>表明, CXCR7 是通过与 CXCR4 形成二聚体从而在与 CXCL12 结合后的 G 蛋白偶联通路上起作用的, 但尚未得到其他研究的充分证实。由此可见, CXCR7 究竟通过何种信号途径影响癌细胞的生物学行为, CXCL12-CXCR4-CXCR7 轴的真正运转模式迄今仍然不是很清楚, 其具体作用机制仍需进一步研究<sup>[30]</sup>。

此外, 在 SDF-1 调节的各种生理、病理作用中, CXCR7 与 CXCR4 的功能有何差异, 是竞争者还是协同者? 目前认识得还十分模糊。SDF-1 可能主要通过激活 CXCR7 促进细胞增殖, 虽然 CXCR4 对细胞增殖也有很大贡献, 但在 CXCR7 高表达的细胞(如

KEP1 癌细胞)中,SDF-1 促进细胞增殖的作用几乎是特异地由 CXCR7 介导的<sup>[10]</sup>。Boldajipour<sup>[18]</sup>也发现,植入高表达 CXCR7 的乳腺癌细胞的裸鼠比植入野生型乳腺癌细胞的裸鼠在体内形成的肿瘤更大、更重,而这种差异是与 CXCR4 无关的。可能与 CXCR4 主要促肿瘤转移的作用有所不同,CXCR7 与 SDF-1 的结合主要促进肿瘤生长与增殖。细胞的黏附主要是通过整合素(integrin)来实现。与 SDF-1 结合的 CXCR4 能够激活 Gi 蛋白信号通路,激活整合素。虽然 CXCR7 不能单独支持 SDF-1 诱导的整合素激活,但完整的 CXCR7 却是 SDF-1 激活 VLA-4 所必需的。有学者<sup>[30]</sup>认为,CXCR7 可以清除或阻断 SDF-1 $\alpha$  形成 SDF-1 $\alpha$  浓度梯度,从而产生与 CXCR4 不同的信号通路。Hartmann 等<sup>[29]</sup>认为,CXCR7 的阻滞剂与 CXCR7 结合可能会通过位阻效应阻碍 CXCR4 的重排,进而影响下游信号通路的激活,抑制整合素的表达,进而影响细胞黏附。Balabanian 等<sup>[6]</sup>的研究也同样证实,使用 CXCR7 的单克隆抗体能够抑制 SDF-1 与 CXCR4 结合所产生的细胞趋化反应。他们的研究也同时证实,CXCR7 与 SDF-1 的亲合力较 CXCR4 约高 10 倍,但尚不足以干扰 SDF-1 与 CXCR4 结合后介导的 AKT 通路的激活及细胞趋化作用。由此看来,CXCR4 与 CXCR7 对肿瘤转移都具有促进作用,只是两者之间的真正联系迄今尚未完全阐明。CXCR7 可能通过与 CXCR4 的协同作用或其他机制而改变肿瘤细胞的生物学行为。

#### 4 CXCR7 与肿瘤治疗

随着人们对 CXCR7 在肿瘤发生、发展过程中所起重要作用认识的深入,以 CXCR7 为靶点的肿瘤分子治疗研究也在不断增加。Kheirleisid 等<sup>[31]</sup>应用降低 CXCR7 表达的方法对结肠癌病人进行治疗。Miao 等<sup>[16]</sup>运用 RNA 干扰技术沉默 CXCR7 的表达,可明显缩小和减轻乳腺癌及肺癌原位肿瘤的体积和重量,并抑制乳腺癌的肺转移。Burns<sup>[7]</sup>等运用 CXCR7 小分子阻断剂 CCX754 来处理淋巴瘤小鼠,发现拮抗 CXCR7 的表达可明显提高小鼠的生存率,深入研究还发现,抑制 CXCR7 的表达在缩小肿瘤体积的同时可降低肿瘤的血管化程度。同样,Kollmar 等<sup>[32]</sup>发现,将 CXCR7 的中和抗体注入皮下荷瘤的小鼠腹腔后,能显著减少其成瘤组织的新生血管密度,从而减缓小鼠皮下肿瘤生长。可以预见,运用多肽、小分子蛋白、抗体或 siRNA 技术针对 CXCR7 的靶向治疗在不久的将来有望成为肿瘤治疗的新途径。

#### 5 结 语

综上所述,目前已有大量研究证实,CXCR7 在多种肿瘤的发生和发展中起重要作用,并且针对 CXCR7 的特异性拮抗剂亦能有效抑制肿瘤的生长和转移。但总的来说,人们对 CXCR7 的认识还十分有限,CXCR7 在体内的确切功能还不是很清楚,人们对它的表达调控机制,介导生物效应的信号通路以及调控的下游靶基因还知之甚少。到目前为止,国内外关于 CXCR7 的研究主要是 CXCR7 功能的研究,以 CXCR7 为靶标的相关疾病的肿瘤分子治疗研究还相当缺乏,现行以 CXCR7 为靶点阻断 SDF-1/CXCR7 的策略仍需改进和完善,寻找特异性靶向抗癌药成为当前药学的一个重要研究方向<sup>[33]</sup>。鉴于 CXCR4 和 CXCR7 都与肿瘤的发生、发展密切相关,单受体拮抗剂不能彻底阻断 SDF-1 介导的肿瘤进程<sup>[34-36]</sup>,笔者推测,同时阻断 SDF-1 与 CXCR4 和 CXCR7 两个受体之间相互作用的双靶点拮抗剂有望获得更好的治疗效果。多靶点联合阻断信号传导以抑制肿瘤生长,将是今后一个重要发展方向。寻找针对双分子甚至多分子的靶向药物,成为未来抗癌药物的发展趋势<sup>[37]</sup>。此外,CXCR7 在人体正常组织发育、炎症反应和造血组织动员等多方面发挥广泛作用,抑制其表达必然影响淋巴细胞的归巢和干扰造血过程,从而对免疫应答具有消极作用。因此,寻找及筛选稳定有效,且产生不良反应较小的 CXCR7 拮抗剂也将成为肿瘤基因治疗研究的新方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Balkwill FR. The chemokine system and cancer [J]. *Pathol*, 2012, 226(2): 148-157.
- [2] Partussi L, Baldari CT. The CXCL12/CXCR4 axis as a therapeutic target in cancer and HIV-1 infection [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(4): 497-512.
- [3] Liu L, Zhao X, Zhu X, et al. Decreased expression of miR-430 promotes the development of bladder cancer via the upregulation of CXCR7 [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(1): 140-146.
- [4] Karin N. The multiple faces of CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) in theregulation of immunity during health and disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(3): 463-473.
- [5] Faber A, Goessler UR, Hoermann K, et al. SDF-1-CXCR4 axis: Cell trafficking in the cancer stem cell niche of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2325-2331.
- [6] 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.

- [ 7 ] Burns JM, Summers BC, Wang Y, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development [ J ]. *J Exp Med*, 2006, 203( 9 ): 2201-2213.
- [ 8 ] Graham GJ, Locati M, Mantovani A, et al. The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors [ J ]. *Immunol Lett*, 2012, 145( 1/2 ): 30-38.
- [ 9 ] Perlin JR, Talbot WS. Signals on the move: Chemokine receptors and organogenesis in zebrafish [ J ]. *Sci STKE*, 2007, 2007( 400 ): pe45.
- [ 10 ] Luker KE, Lewin SA, Mihalko LA, et al. Scavenging of CXCL12 by CXCR7 promotes tumor growth and metastasis of CXCR4-positive breast cancer cells [ J ]. *Oncogene*, 2012, 31( 45 ): 4750-4758.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] Infantino S, Moepps B, Thelen M. Expression and regulation of the orphan receptor RDC1 and its putative ligand in human dendritic and B cells [ J ]. *J Immunol*, 2006, 176( 4 ): 2197-2207.
- [ 13 ] Hao M, Zheng JH, Hou KL, et al. Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression [ J ]. *Biochem Pharm*, 2012, 84( 2 ): 204-214.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] Sanchez-Martin L, Estechea A, Samaniego R, et al. The chemokine CXCL12 regulates monocyte-macrophage differentiation and RUNX3 expression [ J ]. *Blood*, 2011, 117( 1 ): 88-97.
- [ 16 ] Miao Z, Luker KE, Summers BC, 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.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] Boldajipour B, Mshabaleshwar H, Kardash E, et al. Control of chemokine-guided cell migration by ligand sequestration [ J ]. *Cell*, 2008, 132( 3 ): 463-473.
- [ 19 ] Dambly-Chaudiere C, Cubedo N, Ghysen A. Control of cell migration in the development of the posterior lateral line: Antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1 [ J ]. *BMC Dev Biol*, 2007, 7( 1 ): 23.
- [ 20 ] Zabel BA, Wang Y, Lewen S, et al. Elucidation of CXCR7-mediated signaling events and inhibition of CXCR4-mediated tumor cell transendothelial migration by CXCR7 ligands [ J ]. *J Immunol*, 2009, 183( 5 ): 3204-3211.
- [ 21 ] Wysoczynski M, Miekus K, Jankowski K, et al. Leukemia inhibitory factor: A newly identified metastatic factor in rhabdomyosarcomas [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 5 ): 2131-2140.
- [ 22 ] 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 non-small cell lung cancer [ J ]. *Cancer*, 2009, 115( 11 ): 2580-2593.
- [ 23 ] Wang J, Shionzawa 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.
- [ 24 ] Ma M, Ye JY, Deng RX, et al. Mesenchymal stromal cells may enhance metastasis of neuroblastoma via SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 signaling [ J ]. *Cancer Letters*, 2011, 312( 1 ): 1-10.
- [ 25 ] Zabel BA, Lewen S, Berahovich RD, et al. The novel chemokine receptor CXCR7 regulates trans-endothelial migration of cancer cells [ J ]. *Mol Cancer*, 2011, 10( 73 ): 1476-1485.
- [ 26 ] Guillemot E, Karimjee-Soilihi B, Pradelli E, et al. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver [ J ]. *British J Cancer*, 2012, 107( 12 ): 1944-1949.
- [ 27 ] Thelen M, Thelen S. CXCR7, CXCR4 and CXCL12: An eccentric trio? [ J ]. *J Neuroimmunol*, 2008, 198( 1/2 ): 9-13.
- [ 28 ] Rajagopal S, Kim J, Ahn S, et al. Beta-arrestin but not G protein-mediated signaling by the "decoy" receptor CXCR7 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 106( 2 ): 628-632.
- [ 29 ] Hartmann TN, 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.
- [ 30 ] Dietel M, Johrens K, Laffert M, et al. Predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: A review focusing on clinical relevance [ J ]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20( 4 ): 211-221.
- [ 31 ] Kheirelseid EA, Miller N, Chang KH, et al. Clinical applications of gene expression in colorectal cancer [ J ]. *J Gastrointest Oncol*, 2013, 4( 2 ): 144-157.
- [ 32 ] Kollmar O, Rupertus K, Scheuer C, et al. CXCR4 and CXCR7 regulate angiogenesis and CT26 WT tumor growth independent from SDF-1 [ J ]. *Int J Cancer*, 2010, 126( 6 ): 1302-1315.
- [ 33 ] Levoe A, Balabanian K, Baleux F, et al. CXCR7 heterodimerizes with CXCR4 and regulates CXCL12-mediated G protein signaling [ J ]. *Blood*, 2009, 113( 24 ): 6085-6093.
- [ 34 ] Saha MN, Qiu L, Chang H. Targeting p53 by small molecules in hematological malignancies [ J ]. *J Hematol Oncol*, 2013, 10( 12 ): 1186-1198.
- [ 35 ] Hernandez L, Magalhaes MA, Coniglio SJ, et al. Opposing roles of CXCR4 and CXCR7 in breast cancer metastasis [ J ]. *Breast Cancer Res*, 2011, ( 13 ): R128.
- [ 36 ] 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 reative post-bleeding thrombocytosis [ J ]. *Leukemia*, 2007, 21( 5 ): 973-982.
- [ 37 ] Yamaguchi H, Chang SS, Hsu JL, et al. Signaling cross-talk in the resistance to HER family receptor targeted therapy [ J ]. *Oncol Gene*, 2013, 4( 1 ): 1038-1052.

[ 收稿日期 ] 2013-03-26

[ 修回日期 ] 2013-05-25

[ 本文编辑 ] 韩丹, 黄静怡