

宫颈鳞癌中基质细胞衍生因子-1、CXC 趋化因子受体 4、基质金属蛋白酶-2 和 Ki-67 的表达及意义

马会清 杨秀凤 程海燕

【摘要】 目的 探讨基质细胞衍生因子(SDF)-1、CXC 趋化因子受体(CXCR)4、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 Ki-67 在宫颈鳞癌中的表达,以及 SDF-1 对 MMP-2 和 Ki-67 表达的影响。**方法** 选取 2010 年 1 月至 2012 年 9 月在青岛大学医学院第二附属医院接受宫颈手术(初治)的 60 例宫颈鳞癌患者的 60 例切除癌组织标本(术后经组织病理学检查证实均为宫颈鳞癌)纳入研究组,选取同期在该院因子宫肌瘤行子宫切除术的 60 例患者的正常宫颈组织标本 60 例纳入对照组。两组患者的年龄等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(本研究遵循的程序符合青岛大学医学院第二附属医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并与之签署临床研究知情同意书)。采用免疫组化 SP 法检测 SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 在两组标本中的表达,并进行相关性分析。**结果** SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 在研究组标本中阳性表达率分别为 90.00%,68.33%,70.00%,86.67%,显著高于对照组的 40.00%,8.33%,13.33%,1.67%,且差异均有统计学意义($\chi^2=9.63,7.04,4.00,4.00;P<0.05$);在研究组中,SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 的表达水平在淋巴结转移呈阳性标本中的表达均显著高于淋巴结转移呈阴性者($\chi^2=16.692,P<0.001; \chi^2=8.496,P<0.01; \chi^2=4.762,P<0.001; \chi^2=6.125,P<0.05$);SDF-1 的表达水平与 CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 的表达水平均呈正相关($r=0.586, P=0.002; r=0.419, P=0.025; r=0.645, P<0.001$)。**结论** SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 的表达水平与宫颈鳞癌的发生、侵袭及淋巴结转移密切相关,或许可作为预测宫颈鳞癌淋巴结转移及预后的指标。SDF-1/CXCR4 轴可通过加强肿瘤细胞 MMP-2 和 Ki-67 分泌的途径促进肿瘤的浸润和转移,提示 SDF-1 可能是药物治疗该病的重要靶点。

【关键词】 宫颈肿瘤; 基质细胞衍生因子-1; CXC 趋化因子受体 4; 基质金属蛋白酶类; Ki-67; 免疫组织化学

Expression and Significance of Stromal Cell Derived Factor-1, Chemokine CXC Motif Receptor-4, Matrix Metalloproteinase-2 and Ki-67 in Cervical Squamous Cancer Ma Huiqing, Yang Xiufeng, Cheng Haiyan. Department of Gynecology, Second Affiliated Hospital, Medical School of Qingdao University, Qingdao 266042, Shandong Province, China. (Corresponding author: Ma Huiqing, Email: chy_ly@163.com)

【Abstract】 Objective To study the expression of stromal cell derived factor (SDF)-1, chemokine CXC motif receptor (CXCR)-4, matrix metalloproteinase (MMP)-2 and Ki-67 and their association with clinical pathological features in human cervical squamous cancer tissues. **Methods** From January 2010 to September 2012, a total of 60 cases samples with squamous carcinoma of the cervix which were confirmed by histopathology were enrolled into this study (study group). At the same time, another 60 cases samples with benign uterine diseases were included into control group. There had no significant differences among age and other clinical information between two groups ($P>0.05$). The expression of SDF-1, CXCR4, MMP-2 and Ki-67 were detected between two groups by immunohistochemistry and the correlation analysis was conducted. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Second Affiliated Hospital, Medical School of Qingdao University. Informed consent was obtained from all participates. **Results** The positive expression rates of SDF-1, CXCR4, MMP-2 and Ki-67 were 90.00%,

68.33%, 70.00% and 86.67% in study group, 40.00%, 8.33%, 13.33% and 1.67% in control group, respectively. Significant differences were observed between two groups ($\chi^2 = 9.63, 7.04, 4.00, 4.00; P < 0.05$). Expressions of SDF-1, CXCR4, MMP-2 and Ki-67 in cervical cancer tissues with pelvic lymph nodes metastasis were higher than those in cervical cancer tissues without pelvic lymph node metastasis, which were closely associated with pelvic lymph node metastasis ($\chi^2 = 16.692, P < 0.001; \chi^2 = 8.496, P < 0.01; \chi^2 = 4.762, P < 0.001; \chi^2 = 6.125, P < 0.05$). The expression of SDF-1 was significantly correlated with CXCR4, MMP-2 and Ki-67 ($r = 0.586, P = 0.002; r = 0.419, P = 0.025; r = 0.645, P < 0.001$).

Conclusions Expressions of SDF-1, CXCR4, MMP-2 and Ki-67 of cervical squamous cancer tissues are involved in tumor genesis and associated with invasion and lymphnode metastasis of cervical cancer, which can serve as biomarkers for diagnosis and prediction of lymph node metastasis. Furthermore, the expression of SDF-1/CXCR4 in cervical cancer may promote the tumor invasion and metastasis through the secretion of MMP-2 and Ki-67, suggesting that SDF-1 may be an important target for drug therapy.

【Key words】 Uterine cervical neoplasms; Stromal cell derived factor-1; Chemokine CXC motif receptor-4; Matrix metalloproteinases; Ki-67; Immunohistochemistry

* Project No. 2010-wszd042, supported by the Health Bureau Funding of Qingdao City

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,发病率居全球女性恶性肿瘤第2位,仅次于乳腺癌^[1]。据统计,全球每年约 5×10^5 例新增宫颈癌患者,每年由其导致的死亡患者约为 2.8×10^5 例^[2]。随着防癌普查的广泛开展和治疗方法的不断改进,宫颈癌的发病率和死亡率呈逐渐下降趋势,但肿瘤的复发与转移仍是致死的主要原因。近年来研究发现,CXC 趋化因子受体(chemokine CXC motif receptor, CXCR)4 是基质细胞衍生因子(stromal cell derived factor, SDF)-1 的特异受体,二者结合启动信号传导通路,在多种肿瘤的浸润及转移中起重要作用^[3-4]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2 是 MMPs 中的水解细胞外基质重要的蛋白水解酶,与多种肿瘤的浸润、转移密切相关^[5]。而增殖细胞核抗原 Ki-67 是恶性肿瘤细胞增殖活性的重要标记物,表达于各增殖期癌细胞,可用于预测恶性肿瘤的预后^[6]。本研究探讨宫颈鳞癌组织中 SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 Ki-67 表达情况及其相关性,旨在了解 SDF-1/CXCR4 生物轴对宫颈癌发生发展的作用及 SDF-1 对 MMP-2、Ki-67 分泌的影响,进一步揭示宫颈鳞癌浸润及转移机制。现将研究结果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源

选取 2010 年 1 月至 2012 年 9 月在青岛大学医学院第二附属医院接受宫颈癌手术(初治)的 60 例宫颈鳞癌患者的 60 例切除癌组织标本(术后经组织病理学检查证实均为宫颈鳞癌)纳入研究组,其中伴盆腔淋巴结转移性宫颈鳞癌患者为 31 例,无淋巴结转移性宫颈鳞癌为 29 例。其年龄为 29~56 岁,中位年龄为 41 岁。

选取同期在该院因子宫肌瘤行子宫切除术的 60 例患者的 60 例正常宫颈组织标本纳入对照组,年龄为 40~60 岁,中位年龄为 49 岁。两组患者的年龄等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(本研究遵循的程序符合青岛大学医学院第二附属医院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象的知情同意,并为之签署临床研究知情同意书)。研究组标本纳入标准:①患者均接受全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术;②术前未行放疗、化疗或生物免疫治疗;③未合并或继发第 2 种癌症;④临床资料及病理标本完整齐备,术后均经组织病理学检查结果证实为宫颈鳞癌组织。

1.2 方法

1.2.1 标本处理 标本取自原发灶宫颈鳞癌组织、转移淋巴结组织和正常宫颈组织,采用甲醛溶液固定,常规脱水、浸蜡、包埋,4 μm 连续切片。采用鼠抗人 SDF-1 (1:100,试剂购于北京中山生物技术有限公司),鼠抗人 CXCR4 单克隆抗体(1:100,试剂购于北京中山生物技术有限公司),MMP-2 单抗(1:100,试剂购于北京中山生物技术有限公司),鼠抗人 Ki-67 抗体(1:100,试剂购于北京中山生物技术有限公司),应用免疫组织化学 SP 法检测(试剂盒购于上海长岛生物科技有限公司)。用已知的阳性切片进行阳性对照,以磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)代替一抗进行阴性对照。操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.2 结果判定 ① SDF-1 和 CXCR4 阳性细胞着色定位于细胞膜或细胞质,依阳性细胞占所观察细胞的百分率及着色强度综合记分进行表达水平的半定量分析。随机观察 10 个高倍视野($\times 40$),按阳性细胞百分率记分: $\leq 5\%$ 为 0 分,6%~25% 为 1 分,26%~

50%为2分,51%~75%为3分,≥76%为4分;其次按着色强度分为4个等级,无着色为0分,呈淡黄色为1分,呈黄色为2分,呈棕黄色为3分;将2项评分的乘积又分为4级,0分为呈阴性(-),1~2分为呈弱阳性(+),3~4分为呈阳性(++),>4分为呈强阳性(+++).②MMP-2在癌细胞细胞质中表达,少数在细胞间质中呈阳性染色。在高倍镜(×40)下随机计数5个视野,计算阳性细胞所占百分率。<10%为呈阴性(-),10%~50%为呈弱阳性(+),>50%为呈阳性(++).③Ki-67免疫组织化学染色阳性细胞判定标准:细胞核或细胞质内出现棕黄色颗粒为呈阳性表达。按染色的强弱程度,将其划分为无阳性细胞至阳性细胞<5%视其结果为呈阴性(-),6%~25%为呈弱阳性(+),26%~50%为呈阳性(++),>50%为呈强阳性(+++).以上结果判定均由2位有经验的高年资病理科医师采用双盲法独立阅片,并对其判断结果取平均值作为最终结果。

1.3 统计学分析方法

本研究所得数据采用SPSS 13.0统计学软件包进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验,等级相关性采用Spearman等级相关分析。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基质细胞衍生因子-1、CXC趋化因子受体4在宫颈鳞癌组织和正常宫颈组织中的表达

SDF-1在两组中标本的表达水平,如表1、图1所示。CXCR4在两组标本中的表达,如表2、图2所示。

2.2 基质细胞衍生因子-1、CXC趋化因子受体4的表达水平及其与宫颈鳞癌的临床病理因素的关系

宫颈鳞癌组织中SDF-1、CXCR4的表达水平及其与宫颈鳞癌的组织学分级、肿瘤直径、临床分期和有无淋巴结转移的关系,如表3所示。

2.3 基质金属蛋白酶-2、Ki-67在宫颈鳞癌组织和正常宫颈组织中的表达

MMP-2和Ki-67在两组中的表达,如表4、图3、图4所示。

2.4 基质金属蛋白酶-2、Ki-67的表达水平及其与宫颈鳞癌的临床病理特征的关系

MMP-2和Ki-67的表达水平及其与宫颈鳞癌的组织学分级、肿瘤直径、临床分期及有无淋巴结转移的关系,如表5所示。

2.5 基质细胞衍生因子-1与CXC趋化因子受体4、基质金属蛋白酶-2及Ki-67在宫颈鳞癌组织中表达的相关性

SDF-1与CXCR4、MMP-2及Ki-67在宫颈鳞癌组织中表达的相关性,如表6所示。

表1 SDF-1在宫颈鳞癌组织和正常宫颈组织中的表达 [n(%)]

Table 1 Expression of SDF-1 in cervical squamous cancer and normal cervix tissue [n(%)]

组别	n	(-)	(+)	(++)	(+++)	阳性率 (%)
研究组	60	6(10.00)	11(18.33)	19(31.67)	24(40.00)	90.00
对照组	60	36(60.00)	14(23.33)	7(11.67)	3(5.00)	40.00
χ^2						9.63
P						<0.01

表2 CXCR4在宫颈鳞癌组织和正常宫颈组织中的表达 [n(%)]

Table 2 Expression of CXCR4 in cervical squamous cancer and normal cervix tissue [n(%)]

组别	n	(-)	(+)	(++)	(+++)	阳性率 (%)
研究组	60	19(31.67)	6(10.00)	19(31.67)	16(26.67)	68.33
对照组	60	50(83.33)	5(8.33)	3(5.00)	2(3.33)	8.33
χ^2						7.04
P						<0.01

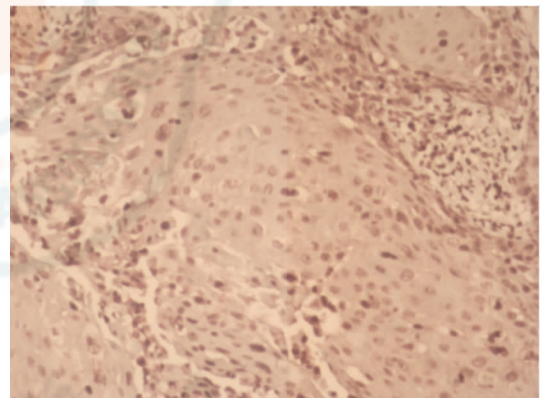


图1 SDF-1在宫颈鳞癌组织中的表达(10×10)

Figure 1 Positive expression of SDF-1 in cervical squamous cancer (10×10)

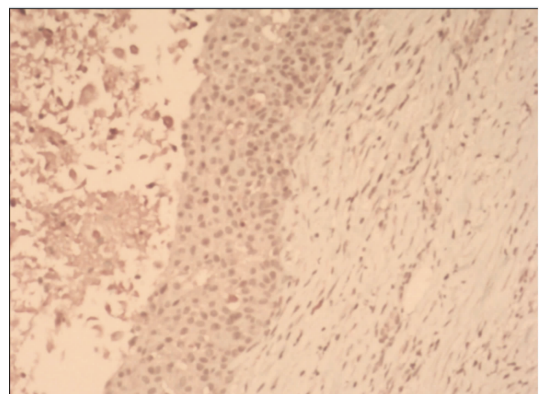


图2 CXCR4在宫颈鳞癌组织中的表达(10×10)

Figure 2 Positive expression of CXCR4 in cervical squamous cancer (10×10)

表3 SDF-1、CXCR4 的表达水平与宫颈鳞癌的临床病理因素的关系[n(%)]

Table 3 Relationship between clinicopathological features and expression levels of SDF-1, CXCR4 in cervical squamous cancer [n(%)]

临床病理参数	n	SDF-1 表达				χ^2	P	CXCR4 表达				χ^2	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			(-)	(+)	(++)	(+++)		
组织学分级													
I	19	3(15.79)	2(10.53)	5(26.32)	9(47.37)	0.509	>0.05	5(26.32)	3(15.79)	5(26.32)	6(31.58)	0.201	>0.05
II	23	1(4.35)	5(21.74)	8(34.72)	9(39.13)			8(34.78)	2(8.70)	7(30.43)	6(26.09)		
III	18	2(11.11)	4(22.22)	6(33.33)	6(33.33)			6(33.33)	1(5.06)	7(38.89)	4(22.22)		
肿瘤直径(cm)													
<2	27	3(11.11)	4(14.81)	9(33.33)	11(40.74)	-0.988	>0.05	12(44.44)	1(3.70)	9(33.33)	5(18.52)	-118.030	>0.05
2~4	22	1(4.55)	5(22.73)	6(27.27)	10(45.45)			5(22.73)	3(13.64)	7(31.82)	7(31.82)		
>4	11	2(18.18)	2(18.18)	4(36.36)	3(27.27)			2(18.18)	2(18.18)	3(27.27)	4(36.36)		
临床分期													
IA2	16	1(6.25)	2(12.50)	6(37.50)	7(43.75)	5.582	>0.05	5(31.25)	1(6.25)	5(31.25)	5(31.25)	-32.003	>0.05
IB	30	3(10.00)	4(13.33)	8(26.67)	15(50.00)			10(33.33)	3(10.00)	9(30.00)	8(26.67)		
IIA	14	2(14.29)	5(35.71)	5(35.71)	2(14.29)			4(28.57)	2(14.29)	5(35.71)	3(21.43)		
淋巴结转移													
有	31	2(6.45)	3(9.68)	9(29.03)	17(54.84)	16.692	<0.001	12(38.71)	1(3.23)	9(29.03)	5(16.13)	8.496	<0.01
无	29	5(17.24)	9(31.03)	11(37.93)	4(13.79)			5(17.24)	3(10.34)	7(24.14)	7(24.14)		

表4 MMP-2、Ki-67 在宫颈鳞癌组织和正常宫颈组织中的表达[n(%)]

Table 4 Expression of MMP-2, Ki-67 in cervical squamous cancer and normal cervix tissue [n(%)]

组别	n	MMP-2 表达				阳性率(%)	Ki-67 表达				阳性率(%)
		(-)	(+)	(++)	(+++)		(-)	(+)	(++)	(+++)	
研究组	60	18(30.00)	17(28.33)	25(41.67)	70.00	8(13.33)	16(26.67)	20(33.33)	16(26.67)	86.67	
对照组	60	52(86.67)	6(10.00)	2(3.33)	13.33	59(98.33)	1(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	1.67	
χ^2					4.00					<0.05	
P					<0.05					<0.05	

表5 MMP-2、Ki-67 的表达水平与宫颈鳞癌的临床病理特征的关系[n(%)]

Table 5 Relationship between clinicopathological features and expression levels of MMP-2, Ki-67 in cervical squamous cancer [n(%)]

临床病理参数	n	MMP-2				χ^2	P	Ki-67				χ^2	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			(-)	(+)	(++)	(+++)		
组织学分级													
I	19	7(36.84)	5(26.32)	7(36.84)	2.547	0.636	6(31.58)	9(47.37)	4(21.05)	0(0.00)	25.541	0.000	
II	23	6(26.09)	5(21.74)	12(52.17)			2(8.70)	6(26.09)	9(39.13)	6(26.09)			
III	18	5(27.78)	7(38.89)	6(33.33)			0(0.00)	1(5.56)	7(38.89)	10(55.56)			
肿瘤大小(cm)													
<2	27	7(25.93)	7(25.93)	13(48.15)	1.459	0.834	3(11.11)	9(33.33)	9(33.33)	6(22.22)	2.659	0.850	
2~4	22	7(31.82)	6(27.27)	9(40.91)			3(13.64)	6(27.27)	7(31.82)	6(27.27)			
>4	11	4(36.36)	4(36.36)	3(27.27)			2(18.18)	1(9.09)	4(36.36)	4(36.36)			
临床分期													
IA2	16	10(62.50)	5(31.25)	1(6.25)	16.077	0.003	2(12.50)	3(18.75)	6(37.50)	5(31.25)	3.587	0.732	
IB	30	5(16.67)	10(33.33)	15(50.00)			4(13.33)	11(36.67)	9(30.00)	6(20.00)			
IIA	14	3(21.43)	2(14.29)	9(64.29)			2(14.29)	2(14.29)	5(35.71)	5(35.71)			
淋巴结转移													
有	31	5(16.13)	8(25.81)	18(58.04)	4.762	<0.001	0(0.00)	5(16.13)	13(41.94)	13(41.94)	6.125	<0.05	
无	29	13(44.83)	9(31.03)	7(24.14)			8(27.59)	11(37.93)	7(24.14)	3(10.34)			

表6 宫颈鳞癌组织中 SDF-1 表达水平与 CXCR4、MMP-2 及 Ki-67 表达水平的相关性比较(n)

Table 6 Correlation between the expression levels of SDF-1 and CXCR4, MMP-2, Ki-67 in cervical squamous cancer tissues (n)

SDF-1	CXCR4				r	P	MMP-2			r	P	Ki-67				r	P
	(-)	(+)	(++)	(+++)			(-)	(+)	(++)			(-)	(+)	(++)	(+++)		
(-)	5	1	0	0	0.586	0.002	5	1	0	0.419	0.025	4	1	1	0	0.645	<0.001
(+)	7	1	2	1			5	3	3			3	4	4	0		
(++)	4	3	9	3			5	4	10			1	9	5	4		
(+++)	3	1	8	12			3	9	12			0	2	10	12		

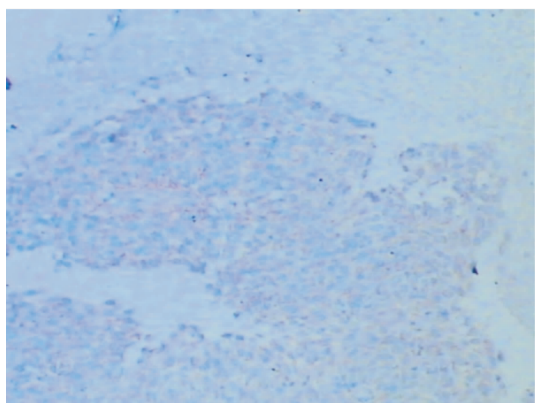


图3 MMP-2在宫颈癌组织中的表达(10×10)

Figure 3 Positive expression of MMP-2 in cervical squamous cancer (10×10)

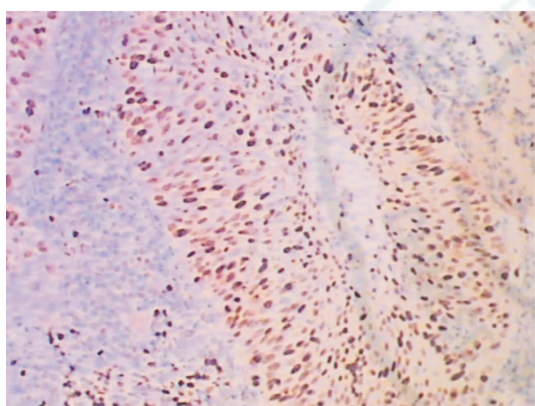


图4 Ki-67在宫颈癌组织中的表达(10×10)

Figure 4 Positive expression of Ki67 in cervical squamous cancer (10×10)

3 讨论

SDF-1 是 CXC 趋化因子家族的成员之一,而趋化因子受体 CXCR4 为 SDF-1 的唯一受体,CXCR4 与 SDF-1 特异性结合后参与炎症反应、免疫反应、心脏发育、神经系统形成、调控造血干细胞迁移及归巢、肿瘤的侵袭与转移等病理及生理过程^[7]。迄今为止,已有研究证实 SDF-1/CXCR4 轴在多种肿瘤的发生发展、侵袭和转移过程中起非常重要的作用^[8-9]。Tobias 等^[10]研究发现,CXCR4 在前列腺癌的表达与肿瘤侵袭程度呈正相关。Luker 等^[11]的研究认为 CXCR4 可作为乳腺癌化疗的靶基因。Hsu 等^[12]研究发现防癌植物素、抗癌药物等均可下调 SDF-1/CXCR4 轴,降低乳腺癌和卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力。而 CXCR4 抑制剂 CTCE-9908 可抑制乳腺癌细胞转移至肺和骨^[13]。本研究结果显示,SDF-1、CXCR4 在宫颈鳞癌组织中高表达,尤其在有淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中

表达更明显($\chi^2 = 16.692, P < 0.001$; $\chi^2 = 8.496, P < 0.01$)。本研究结果亦表明,SDF-1/CXCR4 生物学轴可能在促进宫颈癌组织生长、侵袭及转移中发挥重要作用,提示 SDF-1、CXCR4 蛋白高表达,可作为判断宫颈鳞癌病程及预后的重要指标。

基底膜和细胞外基质是肿瘤侵袭和转移的屏障。而 MMPs 可降解基底膜和细胞外基质的大多数蛋白质,为肿瘤细胞的侵袭、转移创造条件。MMP-2 是 MMPs 家族中的重要成员,是重要的基底膜水解酶,使基底膜丧失完整性,突破肿瘤周围的基质屏障,从而促进肿瘤的浸润和转移^[5]。本研究结果显示,MMP-2 在宫颈鳞癌组织中高表达,而且与临床分期及淋巴结转移密切相关($\chi^2 = 16.077, P = 0.003$; $\chi^2 = 4.762, P < 0.001$)。这提示随着肿瘤的进展,肿瘤组织的 MMP-2 蛋白表达越高,肿瘤细胞穿透基膜的能力越强,肿瘤细胞越容易转移,上述结果表明 MMP-2 可作为反映宫颈鳞癌浸润转移的重要指标之一。

Ki-67 是与细胞增殖相关的核抗原,是反映组织细胞增殖活性的重要指标,与肿瘤恶性程度、浸润、转移、复发密切相关,是目前已知的与癌细胞增殖相关的核抗原中最具增殖能力、应用最广泛的肿瘤标记物之一^[14-15]。研究表明,在多种实体恶性肿瘤组织中 Ki-67 的表达水平远高于正常组织,能可靠而迅速地反映恶性肿瘤的增殖率,并与恶性肿瘤的发展、转移及预后等因素密切相关^[16-17]。费鸿^[18]的研究发现,Ki-67 可作为反映宫颈鳞癌细胞增殖能力的指标。本研究结果显示,Ki-67 在宫颈鳞癌中高表达,且与宫颈鳞癌的组织学分级及淋巴结转移有关($\chi^2 = 25.541, P = 0.000$; $\chi^2 = 6.125, P < 0.05$),其高表达提示癌细胞增殖活跃、恶性度高、预后差,因此 Ki-67 可以作为判断预后指标。Kakinuma 等^[19]对 SDF-1/CXCR4 信号转导通路图的研究显示,SDF-1 与 CXCR4 特异性结合后会启动下游的几个信号通路,可影响多种因子在肿瘤中的表达。陈友权等^[20]的研究发现,SDF-1 与 CXCR4 的表达与 MMP-2 呈正相关,可作为预测胃癌淋巴结转移及预后的指标,SDF-1 可能是药物靶向治疗该病的重要靶点。本研究结果显示,在宫颈鳞癌组织中 SDF-1 与 CXCR4 的表达,与 MMP-2 及 Ki-67 的表达均呈正相关($r = 0.586, 0.419, 0.645; P = 0.002, 0.025, < 0.001$),由此可推断 SDF-1/CXCR4 生物学轴可能上调 MMP-2 及 Ki-67 在宫颈鳞癌中的表达水平,也可直接刺激其分泌。SDF-1/CXCR4 生物学轴在宫颈鳞癌的发展过程中起非常重要的作用,SDF-1 可能作为分子治疗该病的靶点。

参 考 文 献

- 1 Schmid MP, Kirisits C, Nesvacil N, *et al.* Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy: a comparison of spatial dose distribution within a matchedpair analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(3): 468.
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- 3 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.
- 4 O' Hayre M, Salanga CL, Kipps TJ, *et al.* Elucidating the CXCL12/CXCR4 signaling network in chronic lymphocytic leukemia through phosphoproteomics analysis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11716.
- 5 Sampieri CL, De la Pena S, Ochoa-Lara M, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human gastric cancer and superficial gastritis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(12): 1500-1505.
- 6 Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, *et al.* Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 174-183.
- 7 Duda DG, Kozin SV, Kirkpatrick ND, *et al.* CXCL12 SDF1 alpha-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition an emerging sensitizer for anticancer therapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2074-2080.
- 8 Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, *et al.* Involvement of SDF-1/CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6): 91-99.
- 9 Lyndsay VR, James WA, Shannon EM, *et al.* Effects of human mesenchymal stem cells on ER positive human breast carcinoma cells mediated through ER SDF-1/CXCR4 crosstalk[J]. *Molecular* 马会清, 杨秀凤, 程海燕. 宫颈鳞癌中基质细胞衍生因子-1、CXCR4趋化因子受体4、基质金属蛋白酶-2和Ki-67的表达及意义[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2014, 10(2): 204-209.
- 10 Tobias E, Borna R, Christa B, *et al.* Prostate tumor CXCL12 chemokine profile correlates with cell adhesion to endothelium and extracellular matrix[J]. *Life Sci*, 2006, 78(16): 1784-1793.
- 11 Luker KE, Luker GD. Function of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer[J]. *Cancer Letters*, 2006, 238(1): 30-41.
- 12 Hsu EL, Chen N, Westbrook A, *et al.* Modulation of CXCR4, CXCL12 and tumor cell invasion potential *in vitro* by phytochemicals[J]. *J Oncol*, 2009; 491-495.
- 13 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.
- 14 Kinross KM, Montgomery KG, Kleinschmidt M, *et al.* An activating Pik3ca mutation coupled with Pten loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 553-557.
- 15 Calil LN, Igansi CN, Meurer L, *et al.* Chlamydia trachomatis and human papillomavirus coinfection; association with p16INK4a and Ki-67 expression in biopsies of patients with pre-neoplastic and neoplastic lesions[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(2): 126-131.
- 16 邓秀娟, 吴海根. Ki-67、PTEN在卵巢浆液性肿瘤中的表达及临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26(4): 365-367.
- 17 Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, *et al.* Assessment of Ki-67 in breast cancer; recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer working group[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22): 1656-1664.
- 18 费鸿. VEGF、Ki-67的表达与宫颈癌浸润、淋巴结转移关系的探讨[J]. *黑龙江医药科学*, 2007, 30(3): 22-24.
- 19 Kakinuma T, Hwang ST. Chemokines, chemokine receptors, and cancer metastasis[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(4): 639-651.
- 20 陈友权, 于燕妮. 胃癌中SDF-1、CXCR4、MMP-2和MMP-9的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(2): 135-139.

(收稿日期: 2013-10-05 修回日期: 2014-02-06)