

沙利度胺对前列腺癌PC-3细胞的增殖及细胞缝隙连接通讯的影响

薛学义 李晓东 许宁 郑清水 魏勇 江涛 黄金杯 孙雄林

摘要 目的:观察沙利度胺对前列腺癌PC-3细胞增殖和凋亡的作用及对PC-3细胞中Cx43表达水平的影响。方法:将处于对数生长期的前列腺癌PC-3细胞分别给予递增浓度的沙利度胺(0、12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理24 h和48 h。采用CCK-8法检测不同浓度沙利度胺对PC-3细胞的增殖抑制影响,Annexin V-FITC/PI双染色法检测细胞凋亡情况,RT-PCR法检测Cx43 mRNA的表达及Western blot检测Cx43蛋白的表达。结果:沙利度胺浓度在25~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能明显抑制PC-3细胞体外增殖,随着时间、浓度增加,抑制率相应升高。不同浓度组沙利度胺处理PC-3细胞24~48 h后,Cx43 mRNA和蛋白有不同程度的升高($P<0.05$)。结论:沙利度胺可通过抑制人前列腺癌PC-3细胞增殖、诱导其凋亡,产生抗肿瘤作用。沙利度胺可上调前列腺癌PC-3细胞Cx43 mRNA及蛋白的表达水平,并可能促进前列腺癌PC-3细胞的细胞缝隙连接通讯功能的恢复,从而抑制肿瘤生长。

关键词 沙利度胺 前列腺癌 细胞缝隙连接通讯 缝隙连接蛋白

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.004

Effects of Thalidomide on the Proliferation and Gap Junction Intercellular Communication of Prostate Cancer PC-3 Cells

Xueyi XUE, Xiaodong LI, Ning XU, Qingshui ZHENG, Yong WEI, Tao JIANG, Jinbei HUANG, Xionglin SUN

Correspondence to: Xueyi XUE; E-mail: drxun@163.com

Department of Urinary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract Objective: This study aimed to observe the effects of thalidomide (THD) on the proliferation and apoptosis of prostate cancer PC-3 cells, as well on the expression of the intercellular gap junction protein Cx43 in these cells *in vitro*. **Methods:** THD with different concentrations (0, 12.5, 25, 50, and 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was given to PC-3 cells at the logarithmic growth phase for 24 and 48 h. A Cell Counting Kit-8 was used to detect the growth rate among the medication groups with different THD concentrations and times of drug administration. The apoptosis rate was studied by annexin V-fluorescein isothiocyanate/propidium iodide double staining with flow cytometry. Reverse-transcription polymerase chain reaction was used to detect the expression of Cx43 mRNA in the PC-3 cells. Western blot analysis was used to assay the expression of Cx43 protein in the cells. **Results:** 1) Below 25-100 $\mu\text{g}/\text{L}$, THD considerably inhibited the proliferation of PC-3 cells *in vitro*. The inhibitory action was enhanced in a dose- and time-dependent manner. 2) The expression of Cx43 mRNA gene and its protein in the groups with PC-3 cells increased to different degrees in after treatment with THD at various concentrations ($P<0.05$). **Conclusion:** 1) THD has an antitumor activity in depressing the proliferation of PC-3 cells, thereby inducing cell apoptosis *in vitro*. 2) THD can increase the expression levels of Cx43 gene mRNA and protein, and promote the functional refreshment of gap junction intercellular communication in prostate cancer PC-3 cells, thereby inhibiting tumor growth.

Keywords Thalidomide; Prostate carcinoma; Gap junction intercellular communication; Connexin

沙利度胺(thalidomide, THD)是一种合成性谷氨酸衍生物。现多认为沙利度胺主要是通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的水平起到抑制肿瘤血管生成的作用,但具体的抗肿瘤机制尚未明确^[1]。连接蛋白(connexin, Cx)的基因是编码蛋白的基因家族成员,具有共同的基因结构,碱基序列有40%~60%的同源性,结构相似^[2]。Cx基因家族编码的蛋白质是介

导细胞间缝隙连接通讯的基本结构和功能单位。细胞分化恶变成癌细胞后普遍存在Cx基因表达缺陷和其介导的细胞缝隙连接通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)功能异常,高转移能力细胞系间的缝隙连接通讯功能明显低于低转移能力细胞系间的缝隙连接功能^[3]。GJIC功能的恢复可抑制肿瘤细胞的生长和正常细胞的恶性表型转化^[4]。本研

究通过体外培养观察沙利度胺对前列腺癌PC-3细胞的增殖、凋亡及对其Cx43基因表达的影响,从细胞通讯水平的角度研究沙利度胺的抗肿瘤机制及对肿瘤细胞间缝隙连接通讯功能的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料及试剂

人雄激素非依赖型前列腺癌PC-3细胞株购自武汉大学典型培养物保藏中心细胞库,沙利度胺纯品、兔抗人Cx43单克隆抗体、Cx43 mRNA引物和 β -actin引物均购自美国Sigma公司。Cell Counting Kit-8 (CCK-8)试剂盒购自日本同仁化学研究所,PCR试剂盒购自美国Stratagen公司,Trizol RNA抽提试剂购自上海Invitrogen公司,PCR Marker购自德国Qiagen公司,ECL蛋白印迹发光试剂盒购自美国Santa Cruz公司,BCA蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术公司,兔抗人单克隆抗体GAPDH抗体购自美国Cell Signal公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 前列腺癌PC-3细胞于含10%胎牛血清的DMEM培养基、37℃、5%CO₂的细胞培养箱中连续培养,取对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 药物分组培养方法 取对数生长期的PC-3细胞常规接种于96孔培养板。贴壁生长后,分别设置对照组(0 μ g/mL)、沙利度胺不同浓度组(12.5、25、50、100 μ g/mL)和不同作用时间组(24、48 h)于37℃、5%CO₂的培养箱中继续培养,观察量效和时效关系。

1.2.3 CCK-8法检测细胞增殖情况 培养结束前4 h,加入CCK-8试剂,继续培养4 h后,酶标仪测定A值(设定490 nm的检测波长和630 nm的参比波长)。调零孔不接种细胞,其余步骤和实验各组相同。重复检测3次。抑制率(%)=(1-给药组细胞平均吸光度值/对照组细胞平均吸光度值)×100%。比较观察各组PC-3细胞的生长抑制率的差异。

1.2.4 AnnexinV-FITC/PI双染色法检测细胞凋亡 不同浓度(0、12.5、25、50、100 μ g/mL)沙利度胺作用48 h后,收集 1.5×10^5 个/mL的PC-3细胞,加入Annexin V-FITC和PI混匀的结合缓冲液,室温避光反应15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.5 沙利度胺作用PC-3细胞后Cx43 mRNA的表达测定 设不同浓度沙利度胺处理组和不加药物的对照组,24 h后收集细胞,常规提取总RNA,以 β -actin为内参照,按RT-PCR试剂盒说明书进行逆转录和扩增。RT-PCR法检测Cx43 mRNA表达。Cx43 mRNA引物序列:上游引物为5'-AAAGGCGTTAAGGATCGCGTG-3',下游引物为5'-GTCATCAGGCCGA

GGCCT-3',扩增片段长度为438 bp。内对照 β -actin引物序列:上游引物为5'-TGACGTGGACATCCGCA AAG-3',下游引物为5'-CTGGAAGGTGGACAGCGA GG-3',扩增片段长度为205 bp。循环参数:94℃预变性3 min,94℃变性30 s,最佳退火温度30 s,72℃延伸29个循环后,72℃延伸5 min。取5 μ L PCR反应产物于1.2%的琼脂糖凝胶上电泳,用凝胶成像系统对DNA条带进行半定量分析,以Cx43 mRNA/ β -actin mRNA的比值表示相对表达水平。同法检测不同浓度沙利度胺处理PC-3细胞48 h后的细胞Cx43 mRNA表达。

1.2.6 沙利度胺作用PC-3细胞后Cx43蛋白的表达测定 设不同浓度沙利度胺处理组和不加药物的对照组,24 h后收集细胞,常规BCA法测定提取蛋白质含量,SDS-PAGE胶电泳分离,电转移法将蛋白条带转移到PVDF膜上,封闭后加兔抗人Cx43单抗、兔抗人内参照单抗GAPDH,室温37℃孵育1 h。加二抗(HRP标记的抗兔IgG),室温作用1 h。DAB显影后行光密度扫描分析。同法检测不同浓度沙利度胺处理PC-3细胞48 h后的细胞Cx43蛋白表达。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间的比较采用单因素方差分析,各作用时相之间的比较采用重复测量方差分析。 q 检验比较各样本均数之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 沙利度胺对PC-3细胞增殖的影响

CCK-8比色法结果显示细胞增殖均呈现不同程度的抑制,且随沙利度胺浓度增加、作用时间延长,沙利度胺对PC-3细胞的增殖抑制作用逐渐增强,呈明显的时间-效应和剂量-效应依赖关系。不同浓度沙利度胺作用PC-3细胞24、48 h后,抑制率由5.63%增至46.73% (图1,表1)。

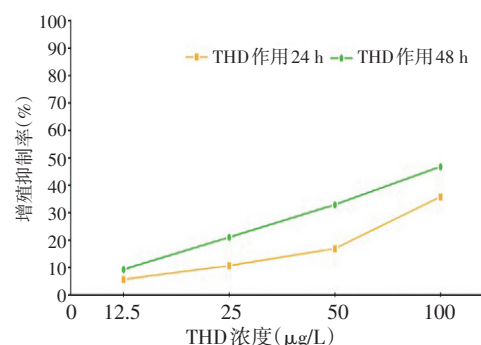


图1 沙利度胺对PC-3细胞增殖的影响

Figure 1 Effects of thalidomide on the proliferation of PC-3 cells by using Cell Counting Kit-8

2.2 沙利度胺对PC-3细胞凋亡的影响

25、50、100 μg/mL沙利度胺作用PC-3细胞48h后其凋亡率分别为(16.30±1.13)%、(33.05±0.61)%、(42.89±0.95)%。对照组细胞的凋亡率仅为(4.52±0.18)%，与25、50、100μg/mL的沙利度胺组比较差异均有统计学意义(P<0.05,图2)。

2.3 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞Cx43 mRNA表达水平的影响

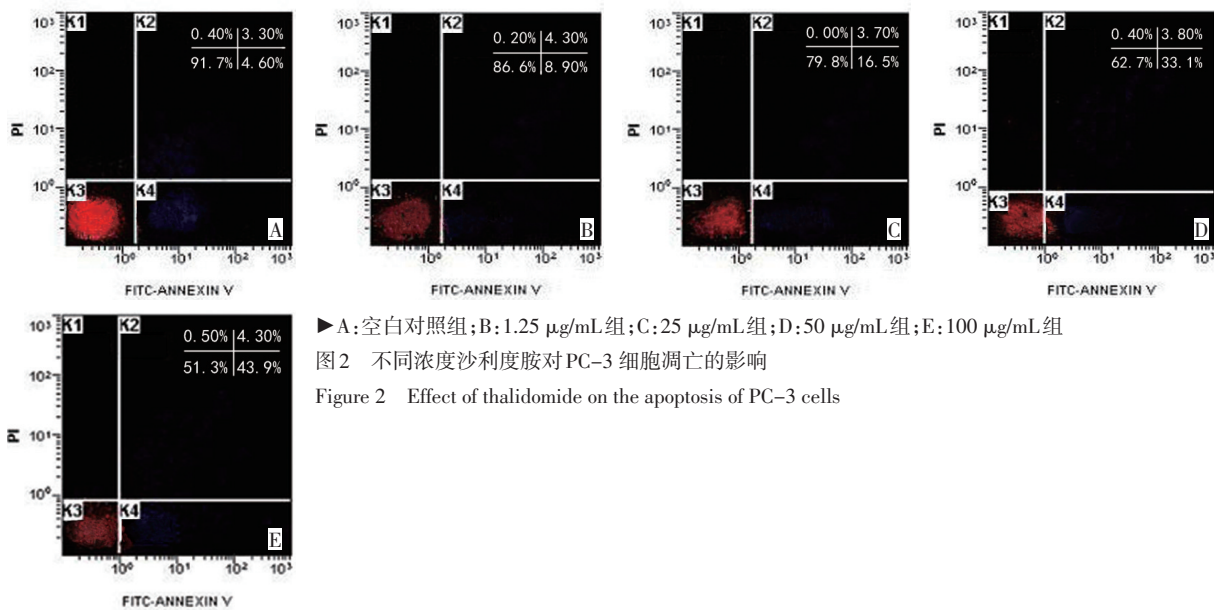
RT-PCR凝胶条带及扫描分析结果显示,随沙利度胺作用时间延长,各实验组Cx43 mRNA表达均逐渐升高,沙利度胺药物作用浓度最高的100 μg/mL组表达最早且最明显,而沙利度胺药物浓度最低的12.5 μg/mL

组表达最不明显(图3)。在沙利度胺作用24 h后,100 μg/mL组Cx43 mRNA表达已明显高于其他组,有显著性差异(P<0.05);沙利度胺药物作用48 h后,25、50 μg/mL两组mRNA表达较对照组也显著增加,50 μg/mL组尤为显著(均P<0.05,表2,3)。

表1 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞抑制率 %

Table 1 Inhibitory effects of thalidomide at different concentrations on the proliferation of PC-3 cells

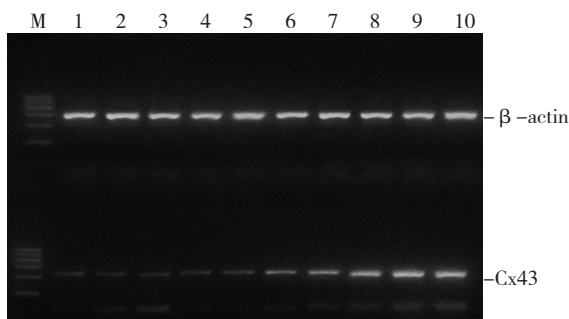
作用时间(h)	沙利度胺浓度(μg/mL)			
	12.5	25	50	100
24	5.63 ± 0.32	10.58 ± 0.30	16.85 ± 0.87	35.74 ± 2.79
48	9.23 ± 1.02	20.97 ± 1.20	32.85 ± 2.09	46.73 ± 1.90



▶ A:空白对照组;B:12.5 μg/mL组;C:25 μg/mL组;D:50 μg/mL组;E:100 μg/mL组

图2 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞凋亡的影响

Figure 2 Effect of thalidomide on the apoptosis of PC-3 cells



M: Marker; 1~5: 递增浓度THD(0、12.5、25、50、100 μg/mL)处理PC-3细胞24 h后; 6~10: 递增浓度THD(0、12.5、25、50、100 μg/mL)处理PC-3细胞48 h后

图3 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞中Cx43 mRNA表达的影响

Figure 3 Effect of thalidomide of different concentrations on expression of Cx43 mRNA in PC-3 cells

2.4 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞Cx43蛋白表达水平的影响

Western blot结果显示,随沙利度胺作用时间延长,各实验组Cx43蛋白表达均逐渐升高,其中以100 μg/mL组Cx43蛋白表达最为显著,50 μg/mL组次之,12.5 μg/mL组Cx43蛋白表达条带最为平缓(图4)。沙利度胺作用24 h后,与对照组相比,仅100 μg/mL组Cx43蛋白的表达升高,有显著性差异(P<0.05),同时100 μg/mL组也显著高于25、50 μg/mL组(P<0.05)。沙利度胺作用48h,50 μg/mL组的蛋白表达量开始有较大增加,与对照组比较有显著性差异(P<0.05),而25 μg/mL组表达虽有轻度增高,但与对照组比较无显著性差异(P>0.05,表4)。

表2 不同浓度沙利度胺处理PC-3细胞48h后的凋亡率 %

Table 2 Effect of thalidomide at different concentrations on the apoptosis of PC-3 cells (48 h after therapy)

作用时间(h)	沙利度胺浓度($\mu\text{g/mL}$)				
	0	12.5	25	50	100
48	4.52 \pm 0.18	8.23 \pm 1.04	16.30 \pm 1.13	33.05 \pm 0.61	42.89 \pm 0.95

表3 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞Cx43 mRNA表达的影响

Table 3 Effect of thalidomide at different concentrations on the expression of Cx43 mRNA in PC-3 cells

组别	Cx43/ β -actin	
	24 h	48 h
对照组	0.561 \pm 0.190	0.566 \pm 0.166
12.5 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.637 \pm 0.172	0.660 \pm 0.213
25 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.658 \pm 0.181 ^d	0.818 \pm 0.161 ^a
50 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.666 \pm 0.162 ^d	1.220 \pm 0.263 ^c
100 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.995 \pm 0.217 ^b	1.392 \pm 0.318 ^b

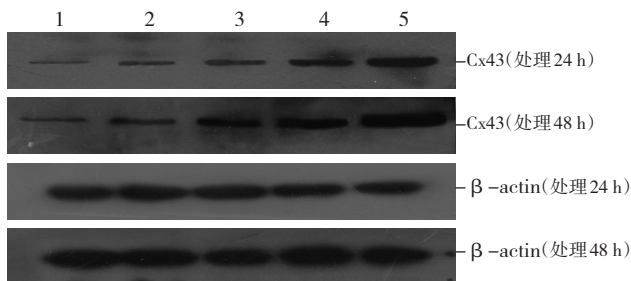
注:^{a-c}与对照组相比 $P < 0.05$; ^d与对照组相比 $P > 0.05$ 1:对照组;2:12.5 $\mu\text{g/mL}$ 组;3:25 $\mu\text{g/mL}$ 组;4:50 $\mu\text{g/mL}$ 组;5:100 $\mu\text{g/mL}$ 组

图4 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞中Cx43蛋白表达的影响

Figure 4 Effect of thalidomide at different concentrations on expression of Cx43 protein in PC-3 cells

表4 不同浓度沙利度胺对PC-3细胞Cx43蛋白表达的影响

Table 4 Effect of thalidomide at different concentrations on the expression of Cx43 protein in PC-3 cells

组别	Cx43/ β -actin	
	24 h	48 h
对照组	0.714 \pm 0.332	0.723 \pm 0.323
12.5 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.811 \pm 0.264	0.830 \pm 0.227
25 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.833 \pm 0.291 ^a	0.885 \pm 0.325 ^d
50 $\mu\text{g/mL}$ 组	0.912 \pm 0.321 ^a	0.988 \pm 0.331 ^a
100 $\mu\text{g/mL}$ 组	1.276 \pm 0.407 ^b	1.387 \pm 0.422 ^b

注:^{a-b}与对照组相比 $P < 0.05$; ^c与100 $\mu\text{g/mL}$ 组相比 $P > 0.05$; ^d与对照组相比 $P > 0.05$

3 讨论

Cx43蛋白包括4个疏水的跨膜区,中间的亲水段形成2个胞外环和1个胞内环,氨基末端(N)和羧基末端(C)均位于细胞质内^[4]。肿瘤细胞中Cx43的表达降低甚至缺失会导致细胞间通讯异常,使肿瘤细胞逃避机体内环境的监视和调控^[5]。在胃肠道恶性

肿瘤、子宫内膜癌、睾丸癌等多种肿瘤中通过上调Cx43基因表达,能够恢复GJIC,抑制肿瘤的生成^[3,6]。

细胞凋亡是程序性细胞死亡的一种方式,被细胞内一系列相关的分子所调控。本研究中沙利度胺作用于PC-3细胞48h后,凋亡率最高达(42.89 \pm 0.95)%,明显高于对照组(4.52 \pm 0.18)%。研究显示诱导细胞凋亡可能是其抑制PC-3细胞增殖的机制之一^[7]。

前列腺癌细胞的细胞间通讯的异常与前列腺癌的转移关系极为密切^[8-11]。戚晓平等^[8]采用免疫组织化学法检测正常前列腺、良性前列腺增生和前列腺癌组织中Cx43表达规律,发现前列腺癌组织中Cx43蛋白表达及强度下降,推测前列腺癌细胞的GJIC水平普遍下降,从而导致了异常或不能控制的上皮生长增殖和分化,进而促进了恶性表型的进展。Xing等^[9]认为Cx43蛋白改变引起的细胞间隙连接通讯受损可能引起前列腺癌细胞逃避胸苷激酶介导的旁观者杀伤效应。Wang等^[10]研究发现增加Cx43表达能够增加前列腺癌细胞株LNCaP对肿瘤坏死因子的反应性,促进肿瘤细胞凋亡。Daniel-Wójcik等^[11]发现前列腺癌细胞的迁徙运动和细胞间隙连接通讯关系密切,恢复细胞的间隙连接通讯机制,则利于细胞的增殖、分化按正常的基因程序进行。本实验发现不同浓度沙利度胺干预前列腺癌细胞后,细胞中Cx43 mRNA及蛋白的表达水平上升,细胞间GJIC功能恢复或增强,并呈现浓度依赖性和时间依赖性的表现。进一步阐明了沙利度胺对前列腺癌的作用机制。本研究推测沙利度胺可上调前列腺癌PC-3细胞Cx43 mRNA及蛋白的表达水平并恢复前列腺癌PC-3细胞的GJIC功能,从而恢复重建细胞监视和调控肿瘤细胞的生长和分化,抑制肿瘤侵袭生长。这可能是沙利度胺抗肿瘤的机制之一,也表明Cx43蛋白有可能是沙利度胺抗肿瘤机制的靶点之一。

在长期应用沙利度胺治疗肿瘤的病例中,心律失常的副反应比较常见^[12],主要表现为窦性心动过缓,房室传导阻滞等。在人类心脏组织中,Cx43在心房、心室都有大量分布^[13]。进一步研究发现^[13],心力衰竭患者中发现Cx43发生了规律性变化,早期Cx43增加,晚期Cx43减少并伴有分布异常。目前推测可能机制是沙利度胺改变了心肌细胞中的Cx43所构成的细胞间隙连接数量及分布,从而导致一系列心脏副反应,为沙利度胺对Cx43的作用提供了间接依据。Bertsch等^[14]研究发现Cx43可在细胞内发生磷酸化。纤维源细胞生长因子(FGF-2)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)均可通过激活MAPK途径诱发Cx43的磷酸化^[15],而这种磷酸化能够中断细胞间隙连接的细胞间通道作用。这表明沙利度胺对Cx43作用机制复

杂,可能是多种通路的共同作用结果。本研究仅为初步研究,沙利度胺对Cx43的具体作用机制及调控仍需进一步探索。

参考文献

- Ren S, Xu C, Cui Y, et al. Oncogenic CUL4A determines the response to thalidomide treatment in prostate cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(10):1121–1132.
- Rossello RA, Kohn DH. Cell communication and tissue engineering[J]. *Commun Integr Biol*, 2010, 3(1):53–56.
- Kandouz M, Batist G. Gap junctions and connexins as therapeutic targets in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(7):681–692.
- Cronier L, Crespin S, Strale PO, et al. Gap junctions and cancer: new functions for an old story[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(2):323–338.
- Krutovskikh VA, Troyanovsky SM, Piccoli C, et al. Differential effect of subcellular localization of communication impairing gap junction protein connexin43 on tumor cell growth in vivo[J]. *Oncogene*, 2000, 19(4):505–513.
- Ogawa K, Pitchakarn P, Suzuki S, et al. Silencing of connexin 43 suppresses invasion, migration and lung metastasis of rat hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5):860–867.
- 崔旭辉,薛学义,许宁,等.沙利度胺对前列腺癌PC3细胞的体外作用及机制研究[J].*中国男科学杂志*,2012,26(4):18–22.
- 戚晓平,钱斌,林考兴,等.Connexin43蛋白在良恶性前列腺组织中的表达差异[J].*中华实验外科杂志*,2004,21(12):1559.
- Xing Y, Xiao Y, Zeng F, et al. Altered expression of connexin-43 and impaired capacity of gap junctional intercellular communication in prostate cancer cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(3):291–294.
- Wang M, Berthoud VM, Beyer EC. Connexin43 increases the sensitivity of prostate cancer cells to TNF α -induced apoptosis[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt2):320–329.
- Daniel-Wójcik A, Misztal K, Bechyně I, et al. Cell motility affects the intensity of gap junctional coupling in prostate carcinoma and melanoma cell populations[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(2):309–315.
- Buchanan D. Sinus bradycardia related to methadone in a patient with myeloma receiving thalidomide therapy[J]. *Palliat Med*, 2010, 24(7):742–743.
- Remo BF, Giovannone S, Fishman GI. Connexin43 cardiac gap junction remodeling: lessons from genetically engineered murine models[J]. *J Membr Biol*, 2012, 245(5–6):275–281.
- Bertsch T, Kuehl S, Muehlhauser F, et al. Source of endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(4):341–345.
- 刘群,乔颜春,崔晶,等.大肠癌细胞与血管内皮细胞间缝隙连接通讯及Cx43蛋白表达的研究[J].*中华肿瘤防治杂志*,2010,17(14):81–89.
(2012-05-25收稿)
(2012-11-09修回)
(本文编辑:张佷)

(上接第1880页)

- Yu L, Li HZ, Lu SM, et al. Down-regulation of TWIST decreases migration and invasion of laryngeal carcinoma Hep-2 cells by regulating the E-cadherin, N-cadherin expression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(10):1487–1493.
- Tanaka N, Odajima T, Ogi K, et al. Expression of E-cadherin, α -catenin, and β -catenin in the process of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(3):557–563.
- Wushou A, Pan HY, Liu W, et al. Correlation of increased twist with lymph node metastasis in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 6(70):1473–1479.
- Nijkamp MM, Span PN, Hoogsteen JJ, et al. Expression of E-cadherin and vimentin correlates with metastasis formation in head and neck squamous cell carcinoma patients[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3):344–348.
- Nguyen PT, Kudo Y, Yoshida M, et al. N-cadherin expression is involved in malignant behavior of head and neck cancer in relation to epithelial-mesenchymal transition[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(2):147–156.
- Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2):193–204.
- Taki M, Verschuere K, Yokoyama K, et al. Involvement of Ets-1 transcription factor in inducing matrix metalloproteinase-2 expression by epithelial-mesenchymal transition human squamous carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(2):487–496.
- Onder TT, Gupta PB, Mani SA, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multipledownstream transcriptional pathways[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10):3645–3654.
- 岳恺,张文超,吴延升,等.CXCL12-KDEL融合基因绿色荧光蛋白表达载体的构建与鉴定[J].*中国肿瘤临床*, 2010, 10(37):550–553.
- Onoue T, Uchida D, Begum NM, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 system in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29(5):1133–1148.
- Wang J, Cai J, Han F, et al. Silencing of CXCR4 Blocks Progression of Ovarian Cancer and Depresses Canonical Wnt Signaling Pathway[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(6):981–987.
(2012-09-05收稿)
(2012-10-24修回)
(本文编辑:贾树明)