

浅述趋化因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 在结直肠癌诊治中的意义

杨 兵 唐东昕 罗 莉 龙奉玺 王定雪 王镜辉 黄雯琪

摘 要 近年来,结直肠癌的发病人群越来越年轻化,发生率和病死率逐年上升,病情控制仍不容乐观。因此,寻找有效可行的靶点对其进行诊治至关重要。已有研究表明,结直肠癌的发生、发展过程与基质细胞衍生因子 1(SDF-1)及其受体(CXCR4)的关系密切,主要表现在 SDF-1/CXCR4 的表达水平与癌细胞的病理特征方面,如影响癌细胞的血管生成、侵袭和转移等。该文以 SDF-1/CXCR4 为切入点阐述其与结直肠癌癌细胞的生物学行为、临床预后预测等关系,为结直肠癌的病情诊治提供相应地参考依据。

关键词 结直肠癌 基质细胞衍生因子 1 CXCR4 诊治意义

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.002

从全球来看,结直肠癌仍是病死率较高的恶性肿瘤之一^[1]。然而在部分西方国家,随着对肿瘤防范措施加强,结直肠癌的发生率及病死率均有所下降^[2]。我国正处于发展中国家,受工业发展、饮食结构等因素的影响,结直肠癌的发生率、病死率均较高^[3]。既往研究表明,在趋化因子网络调节系统中,基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)与其受体(C-X-C chemokine receptor4, CXCR4)的趋化作用在多种肿瘤的发生、发展过程中有重要作用。当然,SDF-1/CXCR4 在结直肠癌的发病过程中也发挥着重要调节作用,但其在结直肠癌中的诊治作用到目前仍没有明确的定义。因此,论述 SDF-1/CXCR4 与结直肠癌的病理机制及预后关系,对其病情的诊治具有重要参考价值。

一、SDF-1、CXCR4 的结构与功能

SDF-1 为趋化因子大家族 CXC 中的重要成员,起初被日本学者 Nishikawa 等发现,之后因其在 B 细胞的分化增殖中起到重要作用,又称为前 B 细胞刺激因子,最后系统命名为 CXCL12,是保守性极强的 CXCR4 主要配体,并且 SDF-1 的 N-端氨基酸残基结构是其与 CXCR4 相互作用的关键区域。该基因

已证实在人体 10 号染色体长臂上,根据编码区(含有 267bp 的核苷酸序列,89 个氨基酸残基多肽)基因合成蛋白分子质量的不同,分为 SDF-1 α 、SDF-1 β 和 SDF-1 γ 3 个亚型。SDF-1 是多种细胞的趋化因子,为持续性分泌,即使没有炎性刺激也会表达。它在细胞的化学趋化反应、黏附性、运动性及产生 MMP 和血管生成因子 VEGF 中起着重要作用。

CXCR4 最初命名为融合素 Fusin 或 LESTER,是一种经 7 次跨膜的视紫红质样 G 蛋白偶联受体,由 352 种氨基酸序列组成。起初认为 CXCR4 是 SDF-1 的唯一受体,之后发现 SDF-1 还有新受体 CXCR7。自从 Muller 在 2001 年发现 CXCR4 在乳腺癌中高表达以后,不断有学者发现 CXCR4 在多种肿瘤中也呈过表达趋势,并与癌细胞的生物学行为高度相关(如卵巢癌、胃癌等)^[4,5]。

当 SDF-1 与 CXCR4 趋化结合后,在细胞内发生一系列效应,从而参与细胞的增殖、黏附和迁移等调节活动。但对这一过程的机制认识目前尚不完全清楚,主要认为是 SDF-1 与 CXCR4 偶联后,促进 CXCR4 二聚体形成、空间构象改变、内化以及激活与其相偶联的 Gi 通道,形成信号转导级联反应,引发 GTP 水解和钙动员,介导肌动蛋白和伪足的形成,从而诱导肿瘤细胞的趋化运动,增强其黏附能力以及血管生成等,进而使肿瘤细胞产生侵袭行为^[6]。

二、SDF-1/CXCR4 对结直肠癌癌细胞生物学行为的影响

1. SDF-1/CXCR4 与癌细胞侵袭、转移关系:癌

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460697);贵州省研究生工作站计划(黔教研合 JYSZ 字[2014]018);贵州省科技支撑计划社会发展攻关项目[黔科合 SY 字(2014)3026 号]

作者单位:550002 贵阳中医学院(杨兵、黄雯琪);贵阳中医学院第一附属医院(唐东昕、罗莉、龙奉玺、王定雪、王镜辉)

通讯作者:唐东昕,教授、博士后、硕士生导师,电子信箱:1006019442@qq.com

细胞的侵袭、转移行为是临床上治疗恶性肿瘤失败的主要根源。目前对 SDF-1/CXCR4 增加癌细胞侵袭、转移的认识主要有以下几个方面: (1) 增强了肿瘤细胞的运动性及黏附性: Ottaiano 等^[7]发现, SDF-1 对人结肠癌细胞 SW480 的细胞骨架构成具有重塑作用, 当用 100ng/ml SDF-1 处理 SW480 细胞后, 可以观察到 SW480 细胞变成纺锤体形并形成伪足及突状结构, 从而增强细胞的运动能力。然后在培养基中分别加入 50ng/ml 和 100ng/ml 的 SDF-1 培养后发现, SW480 细胞的黏附能力分别增强约 2~3 倍; 当用 10μg/ml 抗 CXCR4 单克隆抗体 12G5 预处理后能够明显降低 SW480 细胞依赖 SDF-1 的黏附作用, 这一相似的作用机制在 Rubie 等^[8]的实验中同样得到验证, 并且 Rubie 等还发现人结直肠腺癌细胞 HT-29 和 SW480 细胞的转移能力均与 SDF-1 浓度呈剂量依赖关系, 而与无侵袭性人克隆结肠腺癌细胞 Caco-2 无明显影响。此外, Ottaiano 等^[7]还发现, SDF-1 还可通过调节结直肠癌细胞分泌表达细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule1, ICAM-1), 而 ICAM-1 能够增加结直肠癌细胞与内皮组织的黏附并在远处器官中种植生长, 从而提高转移能力。也有研究者报道, CXCL12 可与 CXCR7 相互作用, 并能促进细胞黏附分子 CD44 及钙黏蛋白 CDH11 分泌表达, 增加转移机会^[9]。(2) 降解基质: 在降解结缔组织以及细胞外基质方面, VI 型胶原酶的代表 MMP-9 基因发挥重要作用。在结直肠癌中, CXCL12/CXCR4 能与磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI₃K) 或 Src 家族激酶结合, 进而活化 PI₃K, 激活相应的下游信号物质如蛋白激酶 B (protein kinases B, PkB)、促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) 等, 促使 MMP-9、乙酰肝素酶等表达, 增加基质降解, 使得瘤细胞得以穿透基膜侵入到邻近组织, 从而介导肿瘤的侵袭及转移^[10]。(3) 促进新生血管生成: 新生血管增多预示着肿瘤恶化加剧, 而血管内皮生长因子 (VEGF) 是参与血管新生的一个重要调节因子^[11]。SDF-1 能诱导结直肠癌细胞表达 VEGF, 促进肿瘤生长和肿瘤血管新生, 维持肿瘤增殖生长, 增强肿瘤生长、转移。此外, 趋化因子 CXCL12 在结直肠癌常见的转移脏器如肝脏、肺等中高表达也可能是其趋化牵引肿瘤细胞转移的因素之一^[12]。

2. SDF-1/CXCR4 与癌细胞的病理联系: 随着国

内外学者对 SDF-1/CXCR4 在结直肠癌中的深入研究, SDF-1/CXCR4 与癌细胞的病理机制之间的联系不断得到验证。如 Ying 等^[13]对 720 例结直肠癌患者研究发现, CXCR4 在大肠癌组织中的表达水平较癌旁组织相对要高 ($P=0.001$); 单变量分析发现, CXCR4 表达与淋巴结转移 ($P=0.001$)、TNM 分期 ($P=0.001$)、肝转移 ($P=0.012$) 密切相关, 并且进一步多变量分析也证明了, CXCR4 的表达与 TNM 分期 ($P=0.020$)、肝转移 ($P=0.001$) 相关。张磊等^[14]研究发现, 不仅 CXCR4 在结直肠癌组织中的表达水平明显比其癌旁组织高, 而且 SDF-1 及 VEGF 均高于相应癌旁组织; SDF-1、CXCR4 在癌组织中的表达水平与患者一般情况 (如性别、年龄、部位等) 无关, 而与癌细胞的 TNM 分期、淋巴结和远处转移紧密相关 ($P<0.05$), 并且 CXCR4 及 VEGF 的表达水平与 SDF-1 的表达水平呈正相关。但也有文献报道, 结直肠癌组织中 SDF-1 的表达低于正常肠组织^[8]。由此推测, SDF-1 在结直肠癌中表达水平可能与组织分化程度有关。此外, 在结直肠癌的解剖中发现, 直肠原发肿瘤中 CXCR4 的表达水平明显高于其癌旁组织^[15]。Li 等^[16]研究再次显示, CXCR4 的表达与性别 ($P=0.780$) 无关, 而与 TNM 分期 ($P=0.000$) 和淋巴结转移 ($P=0.008$) 相关; 研究还发现, CXCR4 表达水平与结直肠癌有无受到血管侵袭有明显区别 ($P=0.020$)。上述可知, SDF-1/CXCR4 与结直肠癌细胞的 TNM 分期、淋巴结转移及血管侵袭等病理特征紧密相关。

3. SDF-1/CXCR4 相关抑制剂的研究: 从 SDF-1/CXCR4 着手治疗结直肠癌的体外研究已取得明显进展。如用 KDEL 序列转染到结直肠癌细胞中的 SDF-1 基因上后, 表达融合蛋白 SDF-1/KDEL, 而 SDF-1 同 CXCR4 在内质网中结合, CXCR4 不能到达癌细胞表面, 从而阻断或减少其转移。杨春康等^[17]发现, CXCR4 的有效拮抗剂 AMD3100 对 SDF-1 刺激结直肠癌细胞分泌的乙酰肝素酶有明显的抑制作用, 因而使肿瘤细胞的侵袭能力降低明显, 起到抑制肿瘤转移的作用。Rubie 等^[8]报道显示 SW480 细胞过表达 CXCR4, 而采用 RNA 干扰技术可降低该细胞的迁移特性。因此从 SDF-1/CXCR4 寻突破点治疗结直肠癌具有重要的研究前景, 有望为结直肠癌诊治带来突破。

三、临床上以 SDF-1/CXCR4 为切入点诊治结直肠癌的研究

临床上不断有研究者以 SDF-1/CXCR4 为切入

点探讨其在结直肠癌病情诊治中作用,尽管这一研究还没有得到明确公认的指标,但已有的部分实验逐渐验证了这一机制的可行性。Chang 等^[18]发现 SDF-1 α G801 A 基因多态性与淋巴结转移有密切相关,并且该基因能够提高 SDF-1 α mRNA 的表达,因此推测 SDF-1 α G801 A 基因极有可能作为预测结直肠癌淋巴结转移的指标之一。Yopp 等^[19]发现,在结肠直肠癌肝转移切除的患者中,CXCR4 阳性表达的 5 年生生存率为 44%,CXCR4 阴性表达的 5 年生生存率为 77% ($P=0.005$);此外,CXCR4 阳性表达的 5 年肿瘤无复发生存率 20%,CXCR4 阴性表达的 5 年肿瘤无复发生存率为 50% ($P=0.004$)。本实验说明,CXCR4 的表达水平对患者的生存、复发有一定的预测作用。同样,孙燕来等^[20]的实验发现,在早期复发组中,CXCR4 的阳性表达率明显高于未复发组 ($P<0.05$)。Li 等^[16]研究发现,CXCR4 在结直肠癌的过度表达能降低总体生存率 ($P=0.000$)。再次说明 CXCR4 的表达水平与复发、生存率有十分密切关系。

此外,Kim 等^[21]研究发现,在 AJCC I/II 期患者中,CXCR4 表达水平能有效反映其无病生存的预测因子;他们的研究还发现 CXCR4 可以作为以氟尿嘧啶甲酰四氢叶酸为基础方案化疗的 IV 期患者的总体生存预测指标。Romain 等^[22]研究也表明,CXCR4 在结肠癌组织中的表达水平随着病情的进展从早期 (0 ~ II 期) 到晚期 (III ~ IV 期) 逐渐升高,提示了检测结直肠癌组织中 CXCR4 的表达水平对患者病情的进展有一定的判断作用。张超峰等^[23]的实验发现,SDF-1 在结直肠癌患者血清中的表达水平 ($n=53$) (3275.1 ~ 9621.6 pg/ml, 平均 6803.5 ± 1454.2 pg/ml), 明显高于正常对照组 ($n=20$) (4156.7 ~ 6922.3 pg/ml, 平均 5447.6 ± 1028.6 pg/ml) ($P<0.01$), 发生远处转移结直肠癌患者 ($n=24$) (3575.2 ~ 9621.6 pg/ml, 平均 7545.2 ± 1138.7 pg/ml), 明显高于未发生转移的患者 ($n=29$) (3275.1 ~ 8734.5 pg/ml, 平均 6125.3 ± 1391.4 pg/ml) ($P<0.01$), 不难发现 SDF-1 在外周血中表达水平对结直肠癌是否发生远处转移可能有重要提示意义。Ying 等^[13]研究还发现,CXCR4 的表达与组织分化程度 ($P=0.020$)、淋巴结转移 ($P=0.020$)、TNM 分期 ($P=0.045$)、肝转移 ($P=0.001$) 间的关系可作为其预后的独立因素。综上推知,CXCR4、SDF-1 在结直肠癌患者中的表达水平可能对其判断恶性程度、病情进展及预后都有一定的参考作用。

四、展 望

结直肠癌诊治仍然是今天临床上非常棘手的问题,那怕部分患者有获得手术的机会,但复发与转移的不可控性仍然是其治疗失败的根源。随着越来越多研究者对 SDF-1/CXCR4 在结直肠癌中发病机制的深入研究,从 SDF-1/CXCR4 方面寻找有效可行的靶点诊治结直肠癌渐渐看到了曙光。从以上综述可以看出,尽管 CXCR4、SDF-1 现在还不能作为诊断结直肠患者的临床有效指标,但其潜在的临床研究可以对结直肠癌病情的进展及预后提供一定的参考。目前,虽然体外及动物实验都有验证阻断或干扰 SDF-1/CXCR4 的表达能显著抑制结直肠癌细胞的生物学行为,但其潜在的分子机制仍未完全阐明,并且以 SDF-1/CXCR4 为靶点进行结直肠癌治疗疗效的临床研究国内外报道的都非常少。因此,只有对其机制进行深入的研究,客观科学的阐明它们之间的关系,才能更合理地设计出安全有效的药物来干扰或阻断 SDF-1/CXCR4 的表达,从而实现其在结直肠癌中诊治的研究价值。

参考文献

- Lindsey A, Torre, Freddie B, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108
- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64 (2): 104-117
- Saika K, Sobue T. Cancer statistics in the world [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40 (13): 2475-2480
- Li J, Jiang K, Qiu X, *et al.* Overexpression of CXCR4 is significantly associated with cisplatin-based chemotherapy resistance and can be a prognostic factor in epithelial ovarian cancer [J]. BMB Rep, 2014, 47 (1): 33-38
- 徐斌, 韩绍伟, 周笑珍, 等. CXCR4 和 MMP-9 在胃癌组织中表达及其意义 [J]. 医学研究杂志, 2012, 44 (2): 104-108
- 喻松霞, 李剑. CXCL12-CXCR4/CXCR7 轴信号传导通路与肿瘤细胞生物学特性的关系 [J]. 基础医学与临床, 2012, 3 (32): 349-353
- Ottaiano A, DiPalma A, Napolitano M, *et al.* Inhibitory effects of anti-CXCR4 antibodies on human colon cancer cells [J]. Cancer Immunol Immunother, 2005, 54 (8): 781-791
- Rubie C, Frick V, Ghadjar P, *et al.* CXCR4 receptor-4 mRNA silencing abrogates CXCL12-induced migration of colorectal cancer cells [J]. J Transl Med, 2011, 9 (1): 14-22
- Chen G, Chen S M, Wang X, *et al.* Inhibition of chemokine (CX-C motif) ligand 12/chemokine (C-X-C motif) receptor 4 axis (CXCL12/CXCR4) mediated cell migration by targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway in human gastric carcinoma cells [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (15): 12132-12141

(下转第 100 页)

流动力学会发生改变。这对临床很有帮助,有助于其对患者的心肌缺血风险做出评估,并预知性进行介入治疗,制定更行之有效的治疗方法。

但此实验也存在一定的局限性:①真实的血管壁是有弹性的,而 CT 冠状动脉图像能否达到实际血管的弹性情况仍需探索研究^[12];②CT 冠脉造影的诊断准确性是以图像为基础的,图像受信噪比、运动伪影、呼吸伪影等因素影响,所以完美的图像质量是重要的前提^[13]。

综上所述,通过对多层螺旋 CT 冠状动脉造影中非钙化斑块病变前后 CT 值的变化研究,能初步显示当狭窄程度达到中度以上时,对冠脉血管血流动力学的变化有显示价值,从而对临床冠心病的诊断和术前预评估有一定的临床意义。

参考文献

- 1 陆怡茜,曾蒙苏. FFR_{CT}:无创冠脉血流储备分数检测方式[J]. 中国医学计算机成像杂志,2014,20(2):200-204
- 2 Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME[J]. J A College Cardiol, 2010, 56(3):177-184
- 3 Gao Y, Lu B, Hou Z, *et al.* Coronary in-stent restenosis: assessment with corrected coronary opacification difference across coronary stents measured with CT angiography[J]. Radiology, 2015, 275(2):403-412
- 4 中华放射学杂志心脏冠状动脉多排 CT 临床应用协作组. 心脏冠状动脉多排 CT 临床应用专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(1):9-16
- 5 Min JK, Koo BK, Erglis A, *et al.* Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(7):971-976
- 6 李晓燕, 李正, 谈红, 等. 320 排 CT 冠状动脉成像与冠状动脉造影的影像对比研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2010, 4(11):2163-2166
- 7 Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory[J]. J Am College Cardiol, 2010, 55(3):173-185
- 8 Hlatky MA, Saxena A, Koo BK, *et al.* Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(12):743-748
- 9 Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, *et al.* Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography[J]. JAMA, 2012, 308(12):1237-1245
- 10 范国鑫, 骆家晨, 祁小龙, 等. 基于 CT 的血流储备分数研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(8):729-731
- 11 Tonino PA, DeBruyne B, Pijls NHJ, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention[J]. New Engl J Med, 2009, 360(3):213-224
- 12 何继强, 陈方. 冠状动脉 CT 造影的无创血流储备分数(FFR_{CT})在冠心病诊治中的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(3):232-235
- 13 Min JK, Koo BK, Erglis A, *et al.* Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the prospective multicenter international DISCOVER- FLOW study[J]. J Cardiovas Comput, 2012, 6(3):191-199
- 14 姜丽娜, 白鹰. CXCR4/CXCL12 在胃癌及结直肠癌中的研究进展[J]. 医学与哲学, 2014, 3:68-71
- 15 韩翠琴, 杨莹, 马立威, 等. 肿瘤血管生成的分子机制及治疗策略[J]. 医学研究杂志, 2015, 43(2):8-11
- 16 Murakami T, Kawada K, Iwamoto M, *et al.* The role of CXCR3 and CXCR4 in colorectal cancer metastasis[J]. Int J Cancer, 2013, 132(2):276-287
- 17 Ying G, Chunyu L, Min N, *et al.* CXCR4 as a novel predictive biomarker for metastasis and poor prognosis in colorectal cancer[J]. Tumor Biol, 2014, 35(5):4171-4175
- 18 张磊, 孙雪竹, 孙景洲. SDF-1/CXCR4 及 VEGF 在结直肠腺癌中的表达及其意义[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 30(5):674-677, 682
- 19 Li XF, Guo XG, Yang YY *et al.* Effect of CXCR4 and CD133 co-expression on the prognosis of patients with stage II-III colon cancer[J]. Asian Pac J Cancer, 2015, 16(1):1074-1076
- 20 Li LN, Jiang KT, Tan P, *et al.* Prognosis and clinicopathology of CXCR4 in colorectal cancer patients: a Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9):4077-4080
- 21 杨春康, 黄小荣, 应敏刚. SDF-1/CXCR4 对结直肠癌肝转移瘤表

- 达乙酰肝素酶的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 30(9):839-843
 - 22 Chang SC, Lin PC, Yang SH, *et al.* SDF-1 alpha G801A polymorphism predicts lymph node metastasis in stage T3 colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8):2323-2330
 - 23 Yopp AC, Shia J, Butte JM, *et al.* CXCR4 expression predicts patient outcome and recurrence patterns after hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(3):339-346
 - 24 孙燕来, 李增军, 郑燕, 等. CXCR4 和 MMP-9 表达与结直肠癌根治术后早期复发的关系及临床病理意义[J]. 山东大学学报:医学版, 2010, 54(5):108-112
 - 25 Kim J, Takeuchi H, Lam ST, *et al.* Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12):2744-2753
 - 26 Romain B, Hachet-Haas M, Rohr S, *et al.* Hypoxia differentially regulated CXCR4 and CXCR7 signaling in colon cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13(2):58
 - 27 张超峰, 陈大伟, 冷俊, 等. 基质细胞源性因子-1 在结直肠癌患者外周血中表达及其意义[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 6(15):7231-7233
- (收稿日期:2016-01-05)
(修回日期:2016-02-03)

(上接第 7 页)

- 28 达乙酰肝素酶的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 30(9):839-843
 - 29 Chang SC, Lin PC, Yang SH, *et al.* SDF-1 alpha G801A polymorphism predicts lymph node metastasis in stage T3 colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8):2323-2330
 - 30 Yopp AC, Shia J, Butte JM, *et al.* CXCR4 expression predicts patient outcome and recurrence patterns after hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(3):339-346
 - 31 孙燕来, 李增军, 郑燕, 等. CXCR4 和 MMP-9 表达与结直肠癌根治术后早期复发的关系及临床病理意义[J]. 山东大学学报:医学版, 2010, 54(5):108-112
 - 32 Kim J, Takeuchi H, Lam ST, *et al.* Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12):2744-2753
 - 33 Romain B, Hachet-Haas M, Rohr S, *et al.* Hypoxia differentially regulated CXCR4 and CXCR7 signaling in colon cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13(2):58
 - 34 张超峰, 陈大伟, 冷俊, 等. 基质细胞源性因子-1 在结直肠癌患者外周血中表达及其意义[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 6(15):7231-7233
- (收稿日期:2016-01-08)
(修回日期:2016-01-26)