

# 趋化因子受体对肿瘤生物学行为的影响

郑正荣, 杨春康, 戴起宝

郑正荣, 杨春康, 戴起宝, 福建医科大学附属第一医院肿瘤外科 福建省福州市 350005  
福建省卫生厅创新课题基金资助课题, No.2003-X-13  
通讯作者: 杨春康, 350005, 福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院肿瘤外科. chuankang129@yahoo.com.cn  
电话: 0591-87982562  
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

## 摘要

趋化因子受体及其配体广泛参与机体细胞生长、分化、凋亡、组织损伤、肿瘤的生长和转移等各种病理生理过程, 是近来的研究热点. 我们着重阐述趋化因子受体与肿瘤生物学行为的关系, 既可通过趋化、活化免疫细胞或抑制血管增殖而起到抗肿瘤的作用, 又能通过刺激肿瘤生长、趋化瘤细胞及血管增殖和促进细胞外基质降解而达到促肿瘤生长浸润、侵犯转移的效应, 因而其扮演着重要且双向性的角色. 展望以趋化因子及其受体分子为控制靶点, 通过激活或拮抗趋化因子受体的信号传导来控制趋化因子系统的功能, 从而发挥其在抗肿瘤治疗中的应用.

**关键词:** 趋化因子; 趋化因子受体; 肿瘤

郑正荣, 杨春康, 戴起宝. 趋化因子受体对肿瘤生物学行为的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(5):513-518  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/513.asp>

## 0 引言

趋化因子(chemokine)是由不同类型细胞分泌的能使细胞发生趋化运动的低分子质量(8-12 ku)的细胞因子. 趋化因子受体(chemokine receptor)是一类表达于不同类型细胞上的能与趋化因子结合的含有七个跨膜区的G蛋白耦联受体, 在正常和非正常生理状况下都起重要作用<sup>[1]</sup>. 多数肿瘤细胞都表达有广泛的趋化因子及趋化因子受体, 并受趋化因子及其受体网络的调控<sup>[2]</sup>, 在肿瘤的发生、发展过程中趋化因子受体及其配体表现出两方面的作用, 一部分可能增强宿主抗肿瘤侵入的固有或特异性免疫, 另一部分可能通过促进肿瘤细胞的增殖和肿瘤组织中血管的生成而促进肿瘤的生长和转移. 故以趋化因子

及其受体分子为控制靶点, 通过激活或拮抗趋化因子受体的信号传导来控制趋化因子系统的功能, 可望用于控制和治疗相关疾病. 我们主要对趋化因子受体在肿瘤发生、发展和转移中的作用作一综述.

## 1 趋化因子与趋化因子受体

趋化因子是一类能趋化细胞定向移动的小分子分泌蛋白, 由70-100个氨基酸组成, 至今已发现有40多种人的趋化因子, 属细胞因子中的最大家族. 当免疫细胞、内皮细胞、表皮细胞等组织细胞在受到刺激物如生长因子、干扰素、病毒产物的诱导时可分泌出不同的趋化因子. 在趋化因子的分子中都有4个保守的半胱氨酸(C). 根据靠近分子氨基端(N端)的前两个C间是否插入其他氨基酸, 将他们分成四个亚型: CXC类, 亦称为 $\alpha$ 类趋化因子, 如IL-8; CC类, 又称为 $\beta$ 类趋化因子, 如MCP-1; C类, 如Lymphotactin; CX3C类, 如Fractalkine.

趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的GTP蛋白耦联的跨膜受体(GPCR), 通常表达于免疫细胞、内皮细胞等细胞膜上. 分子由330个氨基酸组成. 7个跨膜区将分子分成细胞外自由的N端、3个细胞外环和C端几个部分. 根据其所结合的配体可将趋化因子受体分为四个亚家族: CXC类受体(CXCR)、CC类受体(CCR)、C类受体(CR)和CX3C类受体(CX3CR)<sup>[3,4]</sup>.

趋化因子与趋化因子受体结合后可参与多种生理和病理过程, 如细胞生长、发育、分化、凋亡、组织损伤、肿瘤的生长和转移等. 根据其主要作用的差异, 趋化因子受体及其配体可被分为三个功能组群: 免疫功能组群、炎症功能组群、免疫炎症功能重叠组群.

## 2 抗肿瘤效应

在肿瘤免疫应答的诱导中, DC(树突状细胞)作为最强的抗原呈递细胞具有独特的地位, 研究发现, DC在迁徙成熟的过程中表达包括CCR1、

## ■背景资料

趋化因子受体及其配体广泛参与机体各种病理生理过程, 其功能包括细胞生长、分化、凋亡及组织损伤, 特别是肿瘤的生长和转移, 是近来的研究热点.

### ■创新盘点

本文全面阐述趋化因子受体既可通过趋化、活化免疫细胞或抑制血管增殖而起到抗肿瘤的作用,又能通过刺激肿瘤生长、趋化瘤细胞,及血管增殖和促进细胞外基质降解而达到促肿瘤生长浸润、侵犯转移的效应,有可能成为肿瘤治疗的靶点等。

CCR5、CCR7等多种趋化因子受体,其中CCR7的量逐渐增多,并且有助于其后的募集、活化DC,其配体与单纯疱疹病毒胸苷激酶基因的共表达协同显著增强后续的抗恶性黑色素瘤效应,实验亦表明趋化因子受体介导的DC、NK细胞及T细胞等免疫细胞的募集,足以显著降低CMT93大肠癌细胞株的成瘤性<sup>[5,6]</sup>。CCR7基因转染DC后能有效促进DC向淋巴结的迁移,当DC与凋亡的纤维肉瘤细胞共培养后,检测到CCR7的表达增高,而区域淋巴结中SLC mRNA增高<sup>[7]</sup>,因此认为CCR7及其配体在诱导DC的抗肿瘤免疫反应中起重要作用。T细胞极化成TH1或TH2代表着T细胞应答的重要特征,TH1细胞特征性表达CCR5、CXCR3,TH2细胞特征表达CCR3、CCR5、CCR8<sup>[8]</sup>,提示趋化因子受体在免疫应答中扮演着重要的角色。

新生血管形成是肿瘤发生、发展过程中一个重要的特征。有研究表明,内皮细胞上CXCR3的表达,可以使其效应细胞即自然杀伤细胞(NK)或T细胞聚集,损伤肿瘤血管,抗肿瘤血管增殖,从而达到抗肿瘤效应<sup>[7,9]</sup>。趋化因子受体CCR7的配体之一CCL21由Nagira *et al*<sup>[10]</sup>于1997年首次报道,于淋巴结中发现的,且在人和小鼠的二级淋巴器官特别是淋巴结和脾脏上高表达。Vicari *et al*<sup>[11]</sup>将小鼠的CCL21转染C26结肠癌细胞系后,再接种到有免疫力的小鼠或裸鼠体内,均检测到其成瘤性的降低。进一步对血管密度及血红蛋白进行检测后提示CCL21的抗肿瘤效应部分是通过抑制血管的生成而达到的;在小鼠体内,CCL21不仅能与CCR7结合,还能与CXCR3结合,通过检测发现与C26肿瘤细胞相比,C26-6CK肿瘤中CXCR3表达量无变化,而CCR7含量明显升高,因此推测CCL21的抗血管生成作用是通过与CCR7结合所致。在对小鼠肺癌模型的干预中,Sharma *et al*<sup>[12]</sup>在其中一组的瘤体内注入CCL21,而另一组注入缓释液作为对照,发现注入CCL21组小鼠肿瘤体积明显缩小,40%的小鼠肺肿瘤明显消失,而对照组小鼠的肿瘤则迅速且无限制的生长。Duffy抗原属杂类趋化因子受体(DARC),可结合多种趋化因子,对表达DARC的非小细胞肺癌肿瘤组织学观察发现瘤体坏死增多,肿瘤组织的细胞结构减少,肿瘤血管形成减少并检测到肿瘤转移潜能下降<sup>[13]</sup>,虽然具体机制还尚未明了,但也足见其在抗肿瘤中所起的重大作用。

以上诸多实例提示了趋化因子受体从影响

免疫细胞增强免疫应答,抑制肿瘤血管生成、增殖及破坏肿瘤结构,削弱其转移能力等各个方面发挥抗肿瘤的效应,证实了趋化因子受体配体系统在抗肿瘤方面的意义。

### 3 促肿瘤效应

3.1 趋化因子受体与肿瘤的发生 肿瘤的发生是正常细胞在多因素共同作用下,经多步骤,遭受多重打击的复杂过程。慢性感染迁延不愈,病原持续刺激,病毒、毒素的遗传毒性导致的异常增殖反应都可能导致肿瘤的发生<sup>[2]</sup>。对许多上皮组织来源的实体瘤进行分析时发现,周围有大量宿主细胞浸润,主要为单个核细胞,其浸润与肿瘤细胞自分泌的趋化因子有关。

Schmausser *et al*<sup>[14]</sup>在对正常胃黏膜、幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮及肠上皮化生黏膜的研究中发现,幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮及肠上皮化生黏膜中CCR7表达明显高出正常胃黏膜水平。故认为CCR7可增加胃病变上皮的癌变几率。对小肠的标本检测显示,在肿瘤的发生过程从正常黏膜、息肉至肠癌及肠癌肝转移灶CXCR4表达呈渐进性增长,并且在息肉中的表达证明与其直径呈正相关<sup>[15]</sup>。Xu *et al*<sup>[16]</sup>在实验中首次观察到鼻咽癌高分化细胞、低分化细胞均表达CXCR4,且分化程度低、增殖能力强的低分化细胞CXCR4 mRNA及蛋白表达水平均显著高于高分化细胞,进一步研究发现,经维甲酸阻滞于不同生长周期的鼻咽癌细胞,其CXCR4表达水平显著不同,结果表明CXCR4表达水平与鼻咽癌细胞的增殖分化程度有关,从而提示CXCR4与鼻咽癌的恶性表现有关。通过人类骨肉瘤转染细胞克隆的研究,骨肉瘤细胞在体内的成瘤性与其所表达的CXCR4水平有关<sup>[17]</sup>。研究证实正常泌尿系上皮不表达CXCR4,浅表膀胱肿瘤细胞低表达CXCR4,侵袭性膀胱癌细胞则高表达CXCR4,Retz *et al*<sup>[18]</sup>认为CXCR4与膀胱癌的肿瘤发生进程有着密切的联系。另一些趋化因子受体如CCR5在HIV感染与Kaposi肉瘤,趋化因子Mcp-1与HPV感染相关性肿瘤如宫颈癌发生演进过程中,特异性趋化因子及其受体均发挥重要作用<sup>[19]</sup>。由此推断,趋化因子受体在特定的条件下可促进正常细胞向肿瘤细胞的转化,从而导致肿瘤的发生。

3.2 趋化因子受体与肿瘤的生长 许多肿瘤也可以自分泌趋化因子及受体,直接影响肿瘤的生长,或通过血管生成间接促进肿瘤的生长。

IL-8是第一个被报道的引起黑色素瘤的趋化因子, 通过RT-PCR检测到8种黑色素瘤细胞系中有6种分泌IL-8, 用抗IL-8抗体和反义寡核苷酸进行中和都能抑制黑色素瘤在琼脂中的生长. 黑色素瘤还分泌黑色素瘤生长刺激因子(MGSA)或生长相关癌蛋白(Gro $\alpha$ 、Gro $\beta$ 、Gro $\gamma$ ). RT-PCR显示, 黑色素瘤细胞表面的趋化因子受体为CXCR1和CXCR2. 在体外用特异性抗CXCR2抗体可抑制黑色素瘤生长, 而CXCL1、CXCL2或CXCL3的过表达则可以使肿瘤生长加速<sup>[20]</sup>. 对甲状腺细胞的荧光检测表明甲状腺癌ARO细胞高水平表达CXCR4, 而正常甲状腺细胞则不表达, 通过以CXCR4及其配体SDF-1 $\alpha$ 干预甲状腺癌ARO细胞的实验分析细胞的迁徙、增殖及信号转导途径, 结果是单纯SDF-1 $\alpha$ 可增强ARO细胞的迁徙而对增殖不起作用, 而CXCR4及配体SDF-1 $\alpha$ 的结合活化却可引起信号转导途径酶的磷酸化并激活靶蛋白, 从而促进ARO细胞的增殖<sup>[21]</sup>. 将敲除CXCR4基因的肺癌细胞植入肺组织, 发现瘤细胞生存及侵袭能力尚存, 但却几乎丧失了增殖能力<sup>[22]</sup>. 另外, 在敲除CXCR2基因的Lewis肺癌小鼠模型中, 肿瘤的生长比对照组明显减缓, 并从形态细胞学分析得到, 敲除CXCR2小鼠模型中瘤体坏死面积增大, 肿瘤区域的血管密度也相应的降低<sup>[23]</sup>. Yoong *et al*<sup>[24]</sup>分析了肝细胞癌标本中CXC和CC趋化因子的表达, 并免疫标记了 $\gamma$ 干扰素诱生的单核因子(monokine inducible by  $\gamma$ -interferon, Mig), IL-8, MIP-1a. 这些因子的产生与肿瘤部位的淋巴细胞高表达CXCR3和CCR5密切相关, 而当应用抗CXCR3和CCR5抗体则能减轻这种浸润. 由此可见趋化因子受体对肿瘤生长增殖和局部浸润有着至关重要的意义.

新生血管形成失控是肿瘤的重要特征, 而血管形成因子对新生血管的生成起着决定性作用. 血管生成的过程包括内皮细胞的增殖和迁移、基底膜降解、腔道形成等环节, 是有多种因子参与的复杂过程, 取决于正性和负性调控因子的平衡状态<sup>[25]</sup>. SDF-1 $\alpha$ 可促进血管生成, 并影响胚胎血管的发育, 相关研究显示, 在敲除趋化因子受体CXCR4及其配体SDF-1 $\alpha$ 基因的小鼠可见严重的胃肠血管形成异常<sup>[26]</sup>. 血管内皮细胞尚有诸如CCR2、CCR3、CXCR1等多种趋化因子受体的表达, 通过与其配体的特异性结合而发挥促血管生成的效应. 在胰腺癌的研究中发现<sup>[27]</sup>, CXCR4在胰腺肿瘤细胞及肿瘤周围较大血管的

内皮细胞有明显的表达. Heidemann *et al*<sup>[28]</sup>用RT-PCR、免疫组织化学、流式细胞计数等方法验证了小肠微血管内皮细胞表达有CXCR2, 是为趋化因子诱导血管生成的主要受体, 以CXCR2抗体干预的实验中显示其配体IL-8介导的促血管生成的生物学效应受到削弱, 提示了CXCR2在肿瘤新生血管形成中扮演着重要的角色, 具有间接促肿瘤生长的作用.

3.3 趋化因子受体与肿瘤的侵袭、转移 肿瘤的侵袭与转移并不是被动、随机的, 而是一个主动的、非随机的高度组织化多步骤的过程, 有其相对特异的方式与规律. 已有实验证实肿瘤细胞的转移受趋化因子的严格调控, 不同组织器官起源的肿瘤有其特定的转移方式、靶器官亲嗜性、靶器官特异性表达的多种趋化因子与肿瘤细胞所表达的相应受体相互作用的结果. 趋化因子及其受体在肿瘤细胞迁移、侵袭和转移过程中有着重要的作用.

Schimanski *et al*<sup>[29]</sup>在96例临床病理确诊为大肠癌的标本及三种大肠癌细胞株中测得CCR7及CXCR4均有不同程度的表达, 经统计学分析发现表达程度与淋巴结转移、远处播散及3 a存活率有较大的相关性, 此外CXCR4与其配体的结合活化极大的促进了肿瘤细胞的迁徙能力. 体外大肠癌CT-26细胞株不表达CXCR4, 以CT-26构建的大肠癌动物模型侵袭能力不变, 故认为其不参与肿瘤细胞的侵袭, 而通过引入内因子阻止CXCR4到达细胞膜, 细胞的转移能力大大降低, 由此可见CXCR4对肿瘤细胞的转移是不可或缺的<sup>[22]</sup>. 敲除CXCR2的肺癌小鼠模型与对照组比较, 自发转移的发生率亦呈现出显著降低的现象<sup>[23]</sup>.

与正常乳腺细胞和乳腺组织相比, 在乳腺癌细胞的培养, 乳腺癌组织及乳腺癌的转移瘤上, 均发现高表达有趋化因子受体CCR7和CXCR4, 而CCR7的配体SLC主要表达于周围淋巴组织中, CXCR4的配体主要表达于淋巴结、肺、肝及骨髓中, 而在脑、肾和小肠中罕见表达, 这就与临床上乳腺癌易转移至淋巴结、肺等组织而罕见转移至脑、肾、小肠相符合. Muller *et al*<sup>[30]</sup>指出乳腺癌组织高表达有趋化因子受体CXCR4, 特异性封闭CXCR4可致癌的淋巴结转移及骨髓转移受到抑制. 以最新RNA干扰技术研究证明CXCR4于乳腺癌的转移是必需的<sup>[31]</sup>. 进一步研究显示, CXCR4表达量的差异也与转移程度相关, 在对手术切除的浸润性导管癌标本进行免

疫组织化学着色后发现,高表达CXCR4的28个病例中有13例伴淋巴结转移,低表达CXCR4的31个病例中有13例伴淋巴结转移,而13例高表达CXCR4的淋巴结阳性标本中有68%伴有N2转移,同样的检测在低表达CXCR4中仅为7.7%<sup>[27]</sup>.提示了肿瘤细胞从初级淋巴结转移迁徙至次级淋巴结的运动是依赖于CXCR4的表达水平的.

对132例行胃癌根治术和30例内镜活检的胃癌组织标本检测后得出结论,趋化因子受体CCR7在伴有淋巴结转移病例中的表达显著高于无淋巴结转移者,并且与肿瘤大小、浸润深度、淋巴管浸润和TNM分期密切相关.从而于临床有利于由内镜标本的分析预测淋巴结转移及决定淋巴结清扫的范围<sup>[32]</sup>,CCR7对大肠癌淋巴结转移亦有一定的预测价值<sup>[33,34]</sup>. Wang *et al*<sup>[35]</sup>在头颈鳞癌高转移性老鼠模型的细胞中检测到具备高转移能力的癌细胞CCR7活性上调,迁徙能力减少的细胞CCR6表达下调.同时以RT-PCR技术检测头颈鳞癌组织发现CCR6、CCR7在原发灶和转移灶中均有表达,且CCR7在转移灶中的表达量是原发灶的十倍之多.头颈鳞癌CXCR4尚可通过诱导细胞内钙离子动员,活化细胞外信号调节激酶(ERK-1/2),并介导分泌基质金属蛋白酶9(MMP-9),降解IV型胶原纤维而破坏基底膜和诱发新生血管形成重建肿瘤局部微环境,使之有利于癌细胞的侵袭和转移<sup>[36]</sup>.在恶性黑色素瘤中也证实CXCR4及其配体对MPP-14有诱导、活化作用,从而导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,肿瘤细胞得以穿透基底膜侵入与其毗邻的组织<sup>[37]</sup>. CXCR5在肺癌的转移及CXCR9在前列腺癌的转移中的重要作用也分别得到确证<sup>[38,39]</sup>. Phillips *et al*<sup>[40]</sup>证实CXCR4/SDF-1 $\alpha$ 生物学轴在非小细胞肺癌的器官特异性转移中发挥重要作用,手术切除的临床非小细胞肺癌组织及培养的细胞系均表达CXCR4,在其配体SDF-1 $\alpha$ 的诱导下, CXCR4阳性的细胞系发生趋化反应,而在其转移的主要靶器官如肾上腺、骨髓、肝脏中SDF-1 $\alpha$ 的表达比原发肿瘤及血清中高,从而形成浓度梯度,促进肿瘤细胞的迁徙、转移.

在过去的几年里,趋化因子受体及其配体引起了广泛的关注,特别是对肿瘤细胞生物学行为的影响,既可通过趋化、活化免疫细胞或抑制血管增殖而起到抗肿瘤的作用,又能通过刺激肿瘤生长、趋化瘤细胞,及血管增殖和促进细胞外基质降解而达到促肿瘤生长浸润、侵

犯转移的效应.由此可见,趋化因子受体及配体系统与肿瘤的关系具有双向性,且趋化因子受体及其配体网络调控受诸多因素的影响,许多还尚未明确如DARC(杂类趋化因子受体)除抗肿瘤作用外,实验尚发现表达DARC的非小细胞肺癌瘤体体积较之控制转染不表达DARC的为大<sup>[13]</sup>,故其研究还有待深入.但可以预见,合理的应用恰当的趋化因子或其受体可有效地诱导、活化、趋化免疫效应细胞,导向杀伤肿瘤细胞;而趋化因子中和抗体、受体拮抗剂、抑制剂也可阻断异常的信号传导通路<sup>[41]</sup>.能不断地为肿瘤的治疗开辟新思路,应有较为广阔的应用前景.

#### 4 参考文献

- 1 Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242
- 2 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545
- 3 Aramburu J, Balboa MA, Ramirez A, Silva A, Acevedo A, Sanchez-Madrid F, De Landazuri MO, Lopez-Botet M. A novel functional cell surface dimer (Kp43) expressed by natural killer cells and T cell receptor-gamma/delta+ T lymphocytes. I. Inhibition of the IL-2-dependent proliferation by anti-Kp43 monoclonal antibody. *J Immunol* 1990; 144: 3238-3247
- 4 Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001; 22: 633-640
- 5 Crittenden M, Gough M, Harrington K, Olivier K, Thompson J, Vile RG. Expression of inflammatory chemokines combined with local tumor destruction enhances tumor regression and long-term immunity. *Cancer Res* 2003; 63: 5505-5512
- 6 Sallusto F, Lanzavecchia A. Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression. *Immunol Rev* 2000; 177: 134-140
- 7 Hirao M, Onai N, Hiroishi K, Watkins SC, Matsushima K, Robbins PD, Lotze MT, Tahara H. CC chemokine receptor-7 on dendritic cells is induced after interaction with apoptotic tumor cells: critical role in migration from the tumor site to draining lymph nodes. *Cancer Res* 2000; 60: 2209-2217
- 8 Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today* 1998; 19: 568-574
- 9 Romagnani P, Annunziato F, Lasagni L, Lazzeri E, Beltrame C, Francalanci M, Ugucioni M, Galli G, Cosmi L, Maurenzig L, Baggiolini M, Maggi E, Romagnani S, Serio M. Cell cycle-dependent expression of CXC chemokine receptor 3 by endothelial cells mediates angiostatic activity. *J Clin Invest* 2001; 107: 53-63
- 10 Nagira M, Imai T, Hieshima K, Kusuda J, Ridanpaa M, Takagi S, Nishimura M, Kakizaki M, Nomiya H, Yoshie O. Molecular cloning of a novel human CC chemokine secondary lymphoid-tissue chemokine that is a potent chemoattractant for lympho-

- cytes and mapped to chromosome 9p13. *J Biol Chem* 1997; 272: 19518-19524
- 11 Vicari AP, Ait-Yahia S, Chemin K, Mueller A, Zlotnik A, Caux C. Antitumor effects of the mouse chemokine 6CKine/SLC through angiostatic and immunological mechanisms. *J Immunol* 2000; 165: 1992-2000
  - 12 Sharma S, Stolina M, Luo J, Strieter RM, Burdick M, Zhu LX, Batra RK, Dubinett SM. Secondary lymphoid tissue chemokine mediates T cell-dependent antitumor responses *in vivo*. *J Immunol* 2000; 164: 4558-4563
  - 13 Addison CL, Belperio JA, Burdick MD, Strieter RM. Overexpression of the duffy antigen receptor for chemokines (DARC) by NSCLC tumor cells results in increased tumor necrosis. *BMC Cancer* 2004; 4: 28
  - 14 Schmausser B, Endrich S, Brandlein S, Schar J, Beier D, Muller-Hermelink HK, Eck M. The chemokine receptor CCR7 is expressed on epithelium of non-inflamed gastric mucosa, *Helicobacter pylori* gastritis, gastric carcinoma and its precursor lesions and up-regulated by *H pylori*. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 323-327
  - 15 Ottaiano A, di Palma A, Napolitano M, Pisano C, Pignata S, Tatangelo F, Botti G, Acquaviva AM, Castello G, Ascierto PA, Iaffaioli RV, Scala S. Inhibitory effects of anti-CXCR4 antibodies on human colon cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 781-791
  - 16 Xu Y, Zhang SZ, Huang PC, Chen J, Cai KR. Expression of chemokine receptor CXCR4 in nasopharyngeal carcinoma cells. *Aizheng* 2004; 23: 136-140
  - 17 Miura K, Uniyal S, Leabu M, Oravec T, Chakrabarti S, Morris VL, Chan BM. Chemokine receptor CXCR4-beta1 integrin axis mediates tumorigenesis of osteosarcoma HOS cells. *Biochem Cell Biol* 2005; 83: 36-48
  - 18 Retz MM, Sidhu SS, Blaveri E, Kerr SC, Dolganov GM, Lehmann J, Carroll P, Simko J, Waldman FM, Basbaum C. CXCR4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells. *Int J Cancer* 2005; 114: 182-189
  - 19 Brigati C, Noonan DM, Albini A, Benelli R. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes? *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 247-258
  - 20 Owen JD, Strieter R, Burdick M, Haghnegahdar H, Nanney L, Shattuck-Brandt R, Richmond A. Enhanced tumor-forming capacity for immortalized melanocytes expressing melanoma growth stimulatory activity/growth-regulated cytokine beta and gamma proteins. *Int J Cancer* 1997; 73: 94-103
  - 21 Hwang JH, Hwang JH, Chung HK, Kim DW, Hwang ES, Suh JM, Kim H, You KH, Kwon OY, Ro HK, Jo DY, Shong M. CXC chemokine receptor 4 expression and function in human anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 408-416
  - 22 Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3833-3839
  - 23 Keane MP, Belperio JA, Xue YY, Burdick MD, Strieter RM. Depletion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine model of lung cancer. *J Immunol* 2004; 172: 2853-2860
  - 24 Yoong KF, Afford SC, Jones R, Aujla P, Qin S, Price K, Hubscher SG, Adams DH. Expression and function of CXC and CC chemokines in human malignant liver tumors: a role for human monokine induced by gamma-interferon in lymphocyte recruitment to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 30: 100-111
  - 25 Vicari AP, Caux C. Chemokines in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 143-154
  - 26 Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y, Kitamura Y, Matsushima K, Yoshida N, Nishikawa S, Kishimoto T, Nagasawa T. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998; 393: 591-594
  - 27 Koshiba T, Hosotani R, Miyamoto Y, Ida J, Tsuji S, Nakajima S, Kawaguchi M, Kobayashi H, Doi R, Hori T, Fujii N, Imamura M. Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 ligand receptor system in pancreatic cancer: a possible role for tumor progression. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3530-3535
  - 28 Heidemann J, Ogawa H, Dwinell MB, Rafiee P, Maaser C, Gockel HR, Otterson MF, Ota DM, Lugering N, Domschke W, Binion DG. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. *J Biol Chem* 2003; 278: 8508-8515
  - 29 Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, Jayasinghe C, Gonner U, Wilsberg V, Junginger T, Berger MR, Galle PR, Moehler M. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1743-1750
  - 30 Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verastegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56
  - 31 Liang Z, Yoon Y, Votaw J, Goodman MM, Williams L, Shim H. Silencing of CXCR4 blocks breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 967-971
  - 32 Kato M, Kitayama J, Kazama S, Nagawa H. Expression pattern of CXC chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res* 2003; 5: R144-R150
  - 33 Yan C, Zhu ZG, Yu YY, Ji J, Zhang Y, Ji YB, Yan M, Chen J, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 783-790
  - 34 Gunther K, Leier J, Henning G, Dimmler A, Weissbach R, Hohenberger W, Forster R. Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int J Cancer* 2005; 116: 726-733
  - 35 Wang J, Xi L, Hunt JL, Gooding W, Whiteside TL, Chen Z, Godfrey TE, Ferris RL. Expression pattern of chemokine receptor 6 (CCR6) and CCR7 in squamous cell carcinoma of the head and neck identifies a novel metastatic phenotype. *Cancer Res* 2004; 64: 1861-1866
  - 36 Samara GJ, Lawrence DM, Chiarelli CJ, Valentino MD, Lyubsky S, Zucker S, Vaday GG. CXCR4-mediated adhesion and MMP-9 secretion in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2004; 214: 231-241
  - 37 Bartolome RA, Galvez BG, Longo N, Baleux F, Van Muijen GN, Sanchez-Mateos P, Arroyo AG, Teixido J. Stromal cell-derived factor-1alpha promotes melanoma cell invasion across basement membranes involving stimulation of membranetype 1 matrix

- metalloproteinase and Rho GTPase activities. *Cancer Res* 2004; 64: 2534-2543
- 38 van Deventer HW, O'Connor W Jr, Brickey WJ, Aris RM, Ting JP, Serody JS. C-C chemokine receptor 5 on stromal cells promotes pulmonary metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 3374-3379
- 39 Singh S, Singh UP, Stiles JK, Grizzle WE, Lillard JW Jr. Expression and functional role of CCR9 in prostate cancer cell migration and invasion. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8743-8750
- 40 Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, Belperio JA, Keane MP, Strieter RM. The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1676-1686
- 41 Homey B, Muller A, Zlotnik A. Chemokines: agents for the immunotherapy of cancer? *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 175-184

电编 张敏 编辑 菅鑫妍

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 第一届北京国际消化内镜高峰论坛

本刊讯 第一届北京国际消化内镜高峰论坛将于2006-06-02/04在北京举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期: 中英文结构式摘要(800字), 电脑打印(附软盘)或E-mail, 2006-04-30截稿.

2 联系方式: 北京东单三条甲七号中华医学会北京分会消化内镜委员会崔宇星 (100005); 电话010-8511196;

E-mail: xhnj1196@yahoo.com.cn (世界胃肠病学杂志 2006-02-18)