

趋化因子受体在结直肠癌肝转移研究中的新进展

林轲羽, 宿华威

林轲羽, 宿华威, 哈尔滨医科大学附属第二医院微创外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

林轲羽, 在读硕士, 主要从微创外科的研究.

作者贡献分布: 本文综述由林轲羽完成; 宿华威负责审核.

通讯作者: 宿华威, 副教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科七病区. 573463827@qq.com

收稿日期: 2013-04-27 修回日期: 2013-07-22

接受日期: 2013-07-31 在线出版日期: 2013-08-28

Progress in understanding role of chemokine receptors in liver metastases of colorectal cancer

Ke-Yu Lin, Hua-Wei Su

Ke-Yu Lin, Hua-Wei Su, Department of Minimally Invasive Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hua-Wei Su, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. 573463827@qq.com

Received: 2013-04-27 Revised: 2013-07-22

Accepted: 2013-07-31 Published online: 2013-08-28

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive tract. The liver is the most common target organ for the metastasis of colorectal cancer, and about 50% of patients with colorectal cancer will develop liver metastasis in their expected lifetime. Untreated patients with liver metastases of colorectal cancer have a median survival of 6-12 mo and a 5-year survival rate less than 10%. Due to the high malignancy of colorectal cancer, patients developing metastasis have a high death rate. Therefore, management of liver metastases of colorectal cancer (CRLM) is important for improving patient's survival and quality of life. Many researchers have a great interest in more effective and reasonable treatment of CRLM. Currently, surgical treatment remains the only potentially curative treatment for CRLM, but in the long run, surgical treatment has a limited role in improving the postoperative survival of patients. The rapid advances in

life science (e.g., gene field) and pharmaceutical technology have led to the development of some promising treatments for cancers. Recently, chemokines, a class of small-molecule proteins with chemotactic cell function, have aroused the interest of many scholars. Chemokines act upon their receptors and can recruit tumor cells and promote their migration. In this paper, we will review recent advances in understanding the role of chemokines in liver metastases of colorectal cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chemokine receptors; Colorectal cancer; Hepatic metastases; Tumor

Lin KY, Su HW. Progress in understanding role of chemokine receptors in liver metastases of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(24): 2403-2411 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2403>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是下消化道常见的恶性肿瘤, 肝脏是CRC转移最常见的靶器官, 在患者的预期生命中大约有50%的CRC将会发展成为肝转移. 未经治疗的CRC肝转移患者的中位生存期是6-12 mo, 5年生存率低于10%. 由于恶性程度高, 转移后患者死亡率高, 如何能提高CRC肝转移患者的生存率、提高患者的生活质量一直是临床医师所面临的一个严峻的问题, 所以许多研究人员对如何更有效、更合理的治疗此类患者产生了极大的兴趣. 外科手术治疗对于CRC肝脏转移的患者目前仍然是唯一的潜在的治愈性治疗手段, 但从长远来看, 手术治疗对于提高患者术后生存率的研究、发展空间越来越局限, 更多的是期待生物科学、制药技术、基因领域等近些年来迅速发展起来的新型治疗手段. 其中生物靶向治疗、基因治疗等的发展做出了很大的贡献, 近几年来, 一类具有趋化细胞功能的小分子蛋白逐渐引起了众多学者的兴趣, 这就是经过大量实验研究证实具有募集、迁移肿瘤细胞功能的趋化因子家族及其受体, 他们在生物、基因抗肿瘤疗效方面显示出巨大的潜力, 围绕其

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是下消化道常见的恶性肿瘤, 癌症转移至肝脏的患者生存率非常低, 目前临床上的主要治疗手段为手术、化疗(包括新辅助化疗和术后全身化疗)、放疗、射频消融、微波治疗、高强度聚焦超声及生物靶向治疗等.

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

■ 研发前沿

近几年来,一类具有趋化细胞功能的小分子蛋白逐渐引起了众多学者的兴趣,这就是经过大量实验研究证实具有募集、迁移肿瘤细胞功能的趋化因子家族及其受体,他们在生物、基因抗肿瘤疗效方面显示出巨大的潜力。

抗肿瘤机理开发研制的部分生物制剂也陆续进入人们的视线,并且有着不错的治疗效果。下面本文就趋化因子受体在肿瘤治疗中的研究现状作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 趋化因子受体; 结直肠癌; 肝转移; 肿瘤

核心提示: 恶性肿瘤的标志就是原发灶的不断生长及癌灶的远处转移,肿瘤一般都有自己相对特异的转移器官,研究发现趋化因子及其受体可以表达于肿瘤细胞及正常的细胞表面,通过配体受体间的趋化作用相互吸引,从而介导癌细胞发生迁移;也可以结合后促进生成新生血管使原发灶迅速的增大。如果通过这些机制进行研发破坏原发肿瘤内的血管生成、切断其转移途径的生物制剂,相信是人类消灭肿瘤的历程中一个重要的里程碑。

林轲羽, 宿华威. 趋化因子受体在结直肠癌肝转移研究中的新进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(24): 2403-2411 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2403.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2403>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是下消化道常见的肿瘤,在欧美地区其癌症相关死亡率排在第2位^[1,2],在我国大陆地区发病率位居第4位。肝脏是CRC转移最常见的靶器官,在发现CRC的同时已经有肝转移称为同时癌,先发现CRC的原发灶后发现肝转移灶的称为异时癌,20%的患者在诊断的时候已经有临床证据表明存在肝转移,20%-25%的CRC会发展成为异时肝转移^[3],总之在患者的预期生命中大约有50%的CRC将会发展成为肝转移^[4]。未经治疗的CRC肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者的中位生存期是6-12 mo, 5年生存率低于10%^[5]。由于恶性程度高,转移后患者死亡率高,如何提高CRLM患者的生存率、提高患者的生活质量一直是临床医师所面临的一个严峻的问题,所以许多研究人员对如何更有效、更合理的治疗CRLM产生了极大的兴趣。外科手术治疗对于CRC肝脏转移的患者目前仍然是唯一的潜在的治愈性治疗手段,据报道手术后5年存活率约为25%-40%^[6],但从长远来看,手术治疗对于提高患者术后生存率的研究、发展空间越来越局限,更多的是期待生物科学、制药技术、基因领域等近些年来迅速发展起来的新型治疗手段。有

数据表明由于化疗药物和生物制剂的不断更新,以及其他姑息治疗手段的快速发展配合手术切除治疗,临床上CRC肝转移术后的5年存活率已经达到35%-58%^[7]。其中生物靶向治疗、基因治疗等的发展做出了很大的贡献,也成为这方面的研究热点,在对于提高CRLM患者生存率,改善生活质量方面有很大的发展空间。

目前临床上对于CRLM的主要治疗手段分为以下几大类:手术、化疗(包括新辅助化疗和术后全身化疗)、放疗、射频消融、微波治疗、高强度聚焦超声及生物靶向治疗等。其中射频消融、微波治疗和高强度聚焦超声为局部治疗,不作为临床一线的主要治疗手段,仅作为手术不能切除或术后复发等个体化治疗的辅助治疗,一般多用于科研、实验等操作。近几年来,一类具有趋化细胞功能的小分子蛋白逐渐引起了众多学者的兴趣,这就是经过大量实验研究证实具有募集、迁移肿瘤细胞功能的趋化因子家族及其受体,他们在生物、基因抗肿瘤疗效方面显示出巨大的潜力,围绕其抗肿瘤机理开发研制的部分生物制剂也陆续进入人们的视线,并且有着不错的治疗效果。下面本文就趋化因子及其受体在肿瘤治疗中的研究现状作一综述。

1 趋化因子及其受体介绍

趋化因子也称作趋化激素、趋化素或是化学激素,是一类具有趋化吸引、募集某些细胞迁移到特定部位的小分子蛋白质(分子量为8-10 kDa),可以与活化作用的碱基肝素结合。目前研究发现并且克隆出的趋化因子约有50多种^[8],成熟的分子大小为68-100个氨基酸,由于约有20%-50%的序列完全相同所以他们分享部分基因序列和氨基酸序列。根据分子N端的Cys的排列顺序将趋化因子分为4个亚家族: CXC、CC、C、CX3C,其中CXC又分为ELR+和ELR-两个亚家族(ELR为Glu-Leu-Arg)。常见的ELR+CXC有白细胞介素(interleukin, IL)-8、上皮细胞嗜中性粒细胞活化蛋白(epithelial cell-derived neutrophil-activating protein, ENA)-78、中性粒细胞趋化蛋白(granulocyte chemotactic protein, GCP)-2、肿瘤生长相关因子(growth-related ontogeny, CRO)- $\alpha/\beta/\gamma$ 、中性粒细胞活化蛋白(neutrophil activating peptide, NAP)-2等^[9]。刚开始的研究发现这些趋化因子一部分被认为促进炎症反应,一部分则被认为在正常的修复过程或发育中控制细胞的迁徙,因此着重于研究其介导细胞在

炎症部位的聚集活化与组织损伤修复方面。但随着研究的逐步深入发现这些仅仅是冰山一角, 各种被趋化的细胞沿着不同趋化因子浓度增加形成的信号进行相应的迁移, 这些趋化因子有些负责免疫监视过程^[10](如趋化免疫细胞, 诱导淋巴细胞至淋巴结); 有些负责参与发育^[11](如刺激血管生成); 还有负责应对细菌感染、病毒感染、自身免疫攻击、肿瘤细胞侵入等^[12], 在生物体内参与一系列复杂的调控。趋化因子只有在与表达于细胞表面的趋化因子受体特异性结合才能发挥其各种生物学功能。

趋化因子受体(chemokine receptors, CXCR)他是表达在中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞和上皮细胞、成纤维细胞等结构细胞表面的具有7次跨膜领域的受体, 属G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)超家族成员, 目前将近有20多种CXCR被发现并成功克隆, 根据其于不同趋化因子结合的位点将其分为: CXCR、CCR、CR、和CX3CR 4个亚类, 其中以CXCR研究较多。以前的研究普遍认为CXCR通过与趋化因子特异性结合后引发钙离子内流进而趋化免疫细胞, 主要在炎症、感染等过程中起作用, 不过越来越多的研究证实了在肿瘤、应激、自身免疫、病态反应、移植排斥反应、AIDS、淋巴细胞归巢以及新生血管生成等众多病理生理过程中都发挥重要作用。

研究发现趋化因子和趋化因子受体的结合不是一一对应, 其关系相当复杂, 一种趋化因子可以与不同的受体结合, 一种趋化因子受体也可以有不同的配体, 形成一个类似于网状结构体系, 其不同的组合形式所发挥的功能有可能完全不同, 也有可能是辅助协同的关系, 这是今后继续研究的一个方向。

2 CXCR1和CXCR2的研究

自从1987年第一个CXC IL-8发现后, 国内外先后有大量关于IL-8及其对应受体的研究, 先是Samanta和Grob采用趋化因子竞争结合试验证实存在两种IL-8受体, 即IL-8Ra(CXCR1)和IL-8Rb(CXCR2), 随后CXCR1和CXCR2基因分别由Holmes、Murphy首次成功克隆^[13,14], 人类的CXCR1基因定位于染色体2q35, 包含两个外显子和一个长约1.7 kb的内含子; 人类CXCR2也定位于2q35, 由3个外显子和2个内含子, 长分别为3.0、5.4 kb, 研究发现CXCR1和CXCR2同源性高达77%, 且同属G蛋白偶联受体超家族成员。

CXCR1和CXCR2是CXCR家族中较早发现的两个成员, 也是ELR+CXC的主要受体, 已有研究证实CXCR1、CXCR2主要表达于中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞、Th1细胞、CD8⁺ T细胞及CD56⁺ NK细胞等表面, 但在不同的细胞中二者表达的量可能不同, 也可能选择性的只表达其中一种。IL-8为二者共同配体, IL-8与CXCR1/2结合后通过G-蛋白进行级联信号传导从而引起特定细胞发生迁移、脱颗粒等一系列生物学效应^[15]。其基本转导途径为: IL-8与相应受体结合后, 受体变构与G蛋白结合, 使G α 亚基中结合的GDP被GTP取代, 其空间结构发生变化, G α B及G α C亚基解聚, 激活磷脂酶C。激活磷脂酶C分解磷脂酰肌醇-4,5二磷酸产生第二信使三磷酸肌醇和甘油二酯。三磷酸肌醇可促进钙库的释放, 导致胞浆钙离子浓度瞬时升高; 甘油二酯可直接激活蛋白激酶C活化。胞浆钙离子浓度的变化及蛋白激酶C活化, 导致转录因子的活化, 最终引起靶细胞产生生物学效应。

研究初期发现CXCR1/CXCR2在急性炎症反应时与表达于内皮细胞表面趋化因子结合, 募集活化白细胞并改变其表面某些结构促进内皮细胞释放促炎细胞因子, 上皮细胞形成及血管形成过程中又使内皮细胞生成同时诱导趋化因子及受体大量表达, 进而激活或抑制角化细胞及内皮细胞增殖、血管生成等, 最终实现了在伤口愈合、临床缺血再灌注损伤、银屑病甚至某些癌症等^[16-19]疾病中可进行组织损伤修复这一重要生理功能: 人体外皮肤伤口愈合研究表明CXCR2表达在受损的角质细胞表面调节CXCR2表达的Th1/Th2细胞因子, CXCR2与配体结合后趋化白细胞活化聚集促进炎症发生和血管生成, 与表皮角质细胞的增殖关系紧密; 在缺血再灌注研究中Bertini等采用repertaxin非竞争性抑制CXCR1, 可有效阻止中性粒细胞在体内的活化聚集及降低器官缺血再灌注损伤, 表明CXCR1对于中性粒细胞的活化募集起重要作用; 杨桂兰等应用RT-PCR法检测进行期斑状银屑病患者治疗后PBMC中该两种受体的表达水平发现CXCR2 mRNA明显高于对照组($P>0.05$), 得出CXCR2可能在银屑病的发病机制中对于炎症细胞的激活和移行起一定的作用; 后来慢慢发现黑色素瘤细胞表面也可表达CXCR1/2, Singh研究发现敲除CXCR1/2的A275-SM人黑色素瘤细胞在体内的增值能力减弱, 迁移力及侵袭力明显下降, 并且在行体外裸鼠实

■相关报道

许多国内外的文献对CRC肝转移的各种治疗方法进行了研究及对比, 从不同角度阐述各种方法的优缺点, 随着生物、药学技术的发展, 有关于趋化因子受体的研究与报道也逐渐增多, 包括对其本质的认识, 机体生理、病理活动中所发挥作用的研究及在肿瘤方面的各种深入探索。

■创新盘点

本文总结了趋化因子受体在CRC肝转移研究现状,包括国内外研究的不同趋化因子受体在人体内参与的各种生理或病理活动的最新进展,着重阐述其在肿瘤方面所发挥的作用。

实验将SM-shCXCR1/2转染至裸鼠体内,对比正常组发现肿瘤细胞生长、增殖明显受抑制,因此发现CXCR1/2在人黑色素瘤的进展中起重要作用,从而为治疗恶性黑色素瘤提供新的治疗靶点,同时也引起了研究人员对于探索趋化因子家族及其受体在肿瘤方面作用的注意。

3 CXCR4和CXCR7的研究现状

CXCR4是最早发现与免疫细胞的“归巢”和信息传递有关的趋化因子受体,也是近年来发现与肿瘤增殖、浸润及转移等过程密切相关的趋化因子受体^[20]。CXCR4是一个由352个氨基酸构成的视紫红质样GPCR,其编码基因位于染色体2q21,以前认为基质衍生因子(stroma derived factor 1, SDF-1, 亦称CXCL12)是其唯一的配体,以CXCL12/CXCR4生物轴形式在维持胚胎发育、介导免疫及炎症反应、调控造血、HIV感染、诱导血管生成和肿瘤的侵袭转移发展过程中发挥作用,不过近期新的研究发现CXCR7也可以与CXCL12结合,形成的CXCL12/CXCR7生物轴同样在肿瘤的发展过程中起重要作用。CXCR4参与肿瘤的调控最早由Müller等^[21]于2001年研究报道:人乳腺癌细胞系和肿瘤组织中均高表达CXCR4,而在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝脏等高表达CXCL12,利用中和抗体、特异性多肽以及siRNA阻断CXCR4表达后可以明显抑制乳腺癌向淋巴结和肺的转移,依此提出肿瘤细胞基于趋化因子实现器官特异性转移的理论模型(即不同的肿瘤细胞高表达特异的趋化因子受体),而有些器官高表达其特异性趋化因子配体,肿瘤细胞借助二者的特异性结合力,最终实现向这些器官的特异性转移。随后, Kim等^[22]通过对CRC肝转移患者的肿瘤细胞检测后发现CXCR4在原发灶细胞表面高表达(阳性率达97%),对肝脏、淋巴结、肺等CRC常见的转移部位也检测到其配体的高表达。与此同时Sun等^[23]通过下调CXCR4的表达进而抑制前列腺癌的远处转移也进一步说明了CXCL12/CXCR4在对肿瘤的转移过程中有促进作用。

过去一直认为CXCR4是CXCL12的唯一受体,直到Balabanian等^[24]的发现CXCL12可以和一种孤儿受体结合及随后Burn等^[25]在沉默小鼠胚胎CXCR4基因后发现小鼠肝细胞仍可以与CXCL12结合,这些研究促使人们进一步发现并且鉴定与CXCL12结合的新位点为孤儿受体分

子,由于其在氨基酸的序列上与CXCR4有31%的同源性,故更名为CXCR7, CXCR7基因仅编码两个外显子,定位于染色体2q37。也正是基于这点,许多研究人员设想CXCL12/CXCR7可能具有与CXCL12/CXCR4类似的功能,正如人们推测一样, Miao等^[26]在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、肾癌、横纹肌肉瘤中通过免疫组织化学方法均检测出CXCR7的表达。而Wang等^[27]则证实CXCR7的表达还与肿瘤恶性程度相关,他采用高通量组织芯片观察到CXCR7在正常的前列腺上皮组织及上皮内瘤变组织中呈弱阳性,在前列腺癌灶中则呈强阳性($P>0.05$),并且他在体外单独培养内皮细胞时几乎没有发现微血管芽状组织形成,当内皮细胞和PC3或C4-2B细胞共同培养时肿瘤细胞表面表达的CXCR7增多,这一研究表明CXCR7与肿瘤的血管生成有一定关系。不过虽然都能与CXCL12结合,但CXCR4与CXCR7之间还是有差异的,如在CXCL12所参与肾祖细胞归巢的过程中: CXCR4主要介导肾祖细胞的趋化迁移,而CXCR7主要促进肾祖细胞的存活与内皮细胞的黏附。由于CXC与CXCR并不是一一对应,他们构成的网络系统庞大复杂,所以关于CXCR4与CXCR7之间错综复杂的功能还未完全清楚,还有待于进一步研究。

总之,目前已有大量的研究证实了CXCR4和CXCR7在肿瘤的生长、转移过程中都发挥着重要的作用,不仅是体外的实验,在各种动物模型的体内得到证实,这些都为肿瘤的治疗提供新靶点。理论上通过阻断CXCL12/CXCR4、CXCL12/CXCR7生物轴,就可以一定程度上抑制原发肿瘤的增长和减少远处的转移,基于以上理论,以下多项研究证实该想法是可行的^[28-31]。Yoon等^[28]发现CXCR4的拮抗剂TN14003可以有效抑制头颈部癌原发灶的生长及转移;与此同时有报告称CXCL12的类似物CTCE-9908也可以抑制小鼠黑色素瘤及骨肉瘤的肺转移;也研究报道应用CXCR4拮抗剂AMD3100联合化疗药物可以抑制对多形性成胶质细胞瘤细胞而增加对瘤细胞的凋亡; Kollmar等^[31]将CXCR7中和抗体注射到小鼠腹腔后,观察其皮下荷瘤的成瘤组织显示新生血管密度显著减少;另外,利用干扰技术下调乳腺癌4T1及肺癌LLC细胞中的CXCR7基因,可使肿瘤体积变小,并减少转移灶的数目。不过, CXCR4/CXCR7在肿瘤中作用的相关传导通路和调节机制至今还未完全明确,对于开发研制针对这两

个CXC的相关新型药物也必将成为今后肿瘤基因治疗的一个热点研究方向。

4 CXCR3在结直肠癌肝转移中的研究

趋化因子受体CXCR3在众多趋化因子受体中, 相比于CXCR4来说, CXCR3的研究相对较少, 但由于其氨基酸序列与CXCR4有很高的同源性, 近年来也有不少关于其与病毒性疾病(如HBV)、炎症性疾病(如支气管哮喘)、移植的排斥反应、自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、Graves病、系统性红斑狼疮等)、恶性肿瘤(如非小细胞肺癌、胃癌、CRC等)的研究报道^[32,33]。CXCR3基因位于Xq13, 含有368个氨基酸, 分子量约41 kDa, 具有典型的G蛋白偶联受体(GPCR)结构, 其配体有干扰素诱导的单核因子(monokine induced by IFN- γ , Mig, 又称CXCL9)、IFN- γ 诱导蛋白10(IFN- γ inducible protein 10, IP-10, 又称CXCL10)、和IFN诱导T细胞 α 趋化因子(IFN-inducible T cell α chemoattractant, I-TAC, 又称CXCL11)。CXCR3主要表达于T细胞、B细胞、NK细胞表面, 根据氨基酸末端的不同, CXCR3又分为3种不同的变体: (1)CXCR3A-主要表达于活化的T细胞和NK细胞, 参与IFN- γ 诱导CXC趋化因子发挥抗肿瘤免疫效应; (2)CXCR3B-主要分布于血管内皮细胞介导血管的稳态; (3)CXCR3-alt-主要与I-TAC结合发挥生物学作用。我们常说的CXCR3主要是指CXCR3A, 只有在与其特异性受体结合后才能在体内发挥各种生物学功能, 目前研究相对较多的CXCR3配体是CXCL10(IP-10)和CXCL11(I-TAC), 而对于CXCL9(Mig)的报道相对较少。

诱导蛋白10 IP-10(CXCL10)最早是于1985年由美国人Luster等^[34]采用IFN- γ 刺激人白血病U937细胞株从cDNA基因库中筛选出来。其编码基因位于人第四号染色体q21, IP-10基因的表达需要IFN- γ 刺激, 并呈剂量依赖性和时间依赖性, 目前研究认为CXCR3是其唯一受体, IP-10最初发现可在单核细胞内被IFN- γ 诱导表达, 在体内募集Th1细胞分泌IFN- γ 刺激炎症反应局部产生IP-10, 在体外还可以诱导外周血单核细胞表达IFN- γ , 二者在某种程度上有相互促进的作用, 从而实现IP-10的分泌不断增多, 之后又有研究发现IP-10可由人成纤维细胞、肝实质细胞、角化细胞等多种细胞表达, 参与体内广泛的病理生理过程^[35,36]。类似的, IP-10通过募集表

达在CXCR3的T、B、NK等细胞聚集至肿瘤局部发挥肿瘤免疫作用, 抑制血管生成减少肿瘤血供。CXCR3与IP-10结合形成的IP-10/CXCR3生物轴也参与某些消化系统肿瘤的发生发展: Hirano等^[37]在HCC切片中检测到IP-10高表达, 但通过免疫组织化学染色显示仅在淋巴细胞高度浸润的HCC可见IP-10的表达, 得出其与淋巴细胞浸润相关。同样的结果在裸鼠食管癌的研究中也得到印证, Liu等^[38]将IL-27基因稳定转染的人食管癌细胞Eca109接种于裸鼠体内, 检测到裸鼠体内瘤体组织中IP-10 mRNA表达水平显著高于对照组(空载体质粒转染Eca109组裸鼠, $P>0.05$)、微血管密度降低, 提示IL-27可通过上调IP-10的表达水平从而抑制原发肿瘤内的血管生成起到抗肿瘤的作用。不仅抑制原发肿瘤生长中有作用, 而且也有研究报道IP-10/CXCR3参与恶性肿瘤的远处转移。在以往CXCR4的研究中, 给予乳腺癌小鼠模型注射CXCR4抑制剂, 可以显著的抑制肺转移, 同样地, 有研究人员换成CXCR3抑制剂也可以得到类似的结果^[39]。Zipin-Roitman等^[40]检测到CRC细胞表面CXCR3的表达, 在CRC常见的转移部位肝脏、肺、淋巴结等检测到IP-10的表达, 表明CXCR3通过与IP-10结合使表达CXCR3的CRC细胞有转移的相关性。综上所述, IP-10/CXCR3在消化系统肿瘤中的抗肿瘤效应可能主要在肿瘤微环境中发挥作用, 但其作用的机制复杂, 目前我们对其了解的只是冰山一角, 还需要大量的深入研究。

IFN诱导T细胞 α 趋化因子I-TAC(CXCL11)的cDNA于1996年被发现, 1998年首次被证实为趋化因子, 编码基因位于人染色体4q21.2, 由73个氨基酸构成, 分布在人体胸腺、脾脏、胰腺等器官, 主要表达于星形角质细胞, 支气管上皮细胞、血管内皮细胞等细胞表面^[41,42]。I-TAC主要对高表达CXCR3的Th1细胞有趋化作用, 一些研究^[43]证实在CXCR3的三配体中, 他与CXCR3的结合力比Mig和IP-10都强, 并且能够阻断其他两个趋化因子与CXCR3的结合而且不被高剂量的Mig和IP-10所抑制。大量的研究证实I-TAC/CXCR3生物轴与其他趋化因子及其受体一样不仅参与机体的炎症反应过程、器官移植及中枢神经的免疫过程, 在肿瘤方面也有一定作用, 其机理大致也是趋化表达各种表达趋化因子或趋化因子受体的细胞聚集、迁移等进而调控细胞的增殖与转移。在肿瘤方面, 最近有研究指出I-TAC/CXCR3不但介导个别癌灶

■应用要点

本文较详细的讲述了不同的趋化因子受体在其所参与的机体生理活动时所发挥的作用, 并对比各个受体在炎症、免疫、肿瘤等方面的作用以指导或者为后续研发相应治疗药物做铺垫。

■名词解释

CXC/CXCR生物轴: 每个趋化因子在机体发挥其作用的前提是必须与相应的受体结合, 一种趋化因子可以与不同的受体结合, 一种受体也可以与不同的因子结合。

的肿瘤细胞的定向移动, 还参与了包括穿入血管、锚定、穿出血管、免疫逃逸、增殖及血管生成等过程^[44]。目前关于I-TAC/CXCR3结合之后的信号传导还没有完全明确, 有些学者认为与IL-8/CXCR1、CXCR2介导的信号传导途径相仿(本文前面已详述), 可以上调黏附分子表达, 促进活化的淋巴细胞跨血管内皮迁移, 诱导Th1细胞, 在抗肿瘤免疫中趋化CD8⁺细胞, 分泌Th1型细胞因子IFN- γ 进而发挥对肿瘤细胞的杀伤作用^[45,46]。国内杨秀利等^[47]通过建立pcDNA3-4T1真核表达质粒, 基因转染方法构建稳定表达I-TAC的乳腺癌细胞系ITAC-4T1接种裸鼠皮下, 于裸鼠皮下局部肿瘤组织检测到高水平的I-TAC mRNA, 在经脾细胞体外抗原特异性刺激活化后显示了对4T1细胞明显的杀伤作用, 提示I-TAC的局部表达可以显著增强机体细胞免疫水平, 并分泌IFN- γ 识别杀死肿瘤细胞从而发挥抗肿瘤作用。基于这些研究的发现, 我们可以设想沉默CXCR3、阻断I-TAC/CXCR3生物轴或上调肿瘤细胞I-TAC的表达来提供新的抗肿瘤治疗策略。

总之, 不管是Mig还是IP-10和I-TAC与CXCR3形成的生物轴, 其实质在于CXCR3对于其配体的高度亲和力和特异性, 结合后相互作用而构成的一个细胞间信息传递的偶联分子对。研究表明CXCR3的两个胞外区一个是结合配体活化本身所需, 一个则是配体诱导受体活化所必需的, 这就提示了CXCR3的不同结构域与不同配体结合活化进而介导不同的生物学功能^[48,49]。所以在肿瘤领域, 针对CXCR3完全有可能开发具有竞争其结合位点的药物, 增强Mig、IP-10及I-TAC与CXCR3的相互作用, 通过诱导Th1型免疫应答同时抑制肿瘤内血管生成来提高抗肿瘤效果。

5 结论

CXCR1/2是CXCR家族中较早被研究的两个重要成员, 主要表达于特定的炎症细胞表面(如中性粒细胞、单核细胞、Th1细胞、肥大细胞、CD8⁺细胞等), 可与CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8结合后通过G蛋白变构剂激活下游的效应分子进行信号转导, 从而进行介导细胞发生迁移、脱颗粒等生物学效应。CXCR4/7在人体正常的组织发育、炎症反应及造血组织动员等广泛方面发挥作用, 也是CXCR家族中较早发现参

与肿瘤的发生发展的, 研究最成熟的就是在乳腺癌方面的作用, 在抑制乳腺癌增长及转移方面取得了不错的效果。虽然CXCL12/CXCR4和CXCL12/CXCR7对某些肿瘤有抑制其生长、发育的作用, 但其各自信号通路的具体调控是独立还是协同至今未明确, 还需要进一步的研究, 而寻找、筛选稳定有效的CXCR4/CXCR7拮抗剂也将成为肿瘤基因治疗的新手段。CXCR3与其三个配体(即趋化因子Mig、IP-10、I-TAC)形成的生物轴在抗肿瘤的研究当中取得了不错的成绩, IP-10和I-TAC既有募集表达CXCR3淋巴细胞诱导Th1型免疫应答的功能, 又能抑制血管生成, 功能分析表明I-TAC是CXCR3最强的激动剂具有更显著的诱导抗肿瘤免疫功能; 而IP-10抗血管作用比I-TAC强^[50,51], 因此今后如何结合二者独特优势开发研制新的抗肿瘤药物也必将是众多学者的热点研究。

CRLM的发病率逐年上升, 其癌灶的远处转移是影响患者生存率、生活质量的一个主要因素, 而肝脏是临床上最常转移的靶器官, 虽然目前手术依旧是治愈CRLM患者潜在性的治疗方法, 但仍有许多患者不能行根治手术并且只靠手术来提高患者预后已经没有什么大的发展空间, 所以不断会有新型化疗药物, 靶向生物制剂等的问世。目前发现的几十种趋化因子及其受体已经被证实在肿瘤的发生发展过程中起重要作用, 有学者用“土壤-种子”学说来诠释肿瘤的转移, 即肿瘤一般都有自己相对特异的转移器官, 也有学者解释为肿瘤细胞的“归巢”, 而趋化因子及其受体正是通过募集特定表达与之匹配的CXC/CXCR的细胞迁移至特定的部位发挥作用, 即CXC与CXCR相互吸引、相互作用, 恶性肿瘤的标志就是原发灶的不断生长及癌灶的远处转移, 这就需要破坏原发肿瘤内的血管生成、切断其转移途径, 所以说在抗肿瘤的研究中CXCR肯定是今后的热点, 而且很有潜力。虽然对于这类小分子我们了解的还远远不够, 只是出于初步的探索中, 但就已经掌握的几个因子及受体从最初的研究至今天的发展来看, 其在人类消灭肿瘤的发展历程中是一个重要的里程碑。

6 参考文献

- 1 Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L,

- Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 3-30 [PMID: 12684578]
- 2 Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66 [PMID: 17237035 DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43]
- 3 Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-1077 [PMID: 17530336 DOI: 10.1007/s11605-006-0061-3]
- 4 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761 DOI: 10.3322/canjclin.54.1.8]
- 5 Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23: 198-202 [PMID: 5763253 DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<198::AID-CNCR2820230126>3.0.CO;2-J]
- 6 Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 2005; 56: 139-156 [PMID: 15660506 DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104630]
- 7 Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766 [PMID: 12035031 DOI: 10.1097/00000658-200206000-00002]
- 8 Jin T, Xu X, Hereld D. Chemotaxis, chemokine receptors and human disease. *Cytokine* 2008; 44: 1-8 [PMID: 18722135 DOI: 10.1026/j.cyto.2008.06.017]
- 9 王健, 王平平, 胡孝彬, 项桂菊. 肝硬化患者肝活检组织中IL-8 mRNA表达. *中华微生物学和免疫学杂志* 2008; 28: 269-272
- 10 Hensbergen PJ, Wijnands PG, Schreurs MW, Scheper RJ, Willemze R, Tensen CP. The CXCR3 targeting chemokine CXCL11 has potent antitumor activity in vivo involving attraction of CD8+ T lymphocytes but not inhibition of angiogenesis. *J Immunother* 2005; 28: 343-351 [PMID: 16000952 DOI: 10.1097/01.cji.0000165355.26795.27]
- 11 Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 787-820 [PMID: 17291188 DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090529]
- 12 Wu YY, Tsai HF, Lin WC, Hsu PI, Shun CT, Wu MS, Hsu PN. Upregulation of CCL20 and recruitment of CCR6+ gastric infiltrating lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis. *Infect Immun* 2007; 75: 4357-4363 [PMID: 17562763 DOI: 10.1128/IAI.01660-06]
- 13 Holmes WE, Lee J, Kuang WJ, Rice GC, Wood WI. Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science*. 1991. 253: 1278-1280. *J Immunol* 2009; 183: 2895-2897 [PMID: 19696428]
- 14 Murphy PM, Tiffany HL. Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. *Science*. 1991. 253: 1280-1283. *J Immunol* 2009; 183: 2898-2901 [PMID: 19696429]
- 15 Stillie R, Farooq SM, Gordon JR, Stadnyk AW. The functional significance behind expressing two IL-8 receptor types on PMN. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 529-543 [PMID: 19564575 DOI: 10.1189/jlb.0208125]
- 16 Zaja-Milatovic S, Richmond A. CXC chemokines and their receptors: a case for a significant biological role in cutaneous wound healing. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1399-1407 [PMID: 18785122]
- 17 Bertini R, Allegretti M, Bizzarri C, Moriconi A, Locati M, Zampella G, Cervellera MN, Di Cioccio V, Cesta MC, Galliera E, Martinez FO, Di Bitondo R, Troiani G, Sabbatini V, D'Anniballe G, Anacardio R, Cutrin JC, Cavalieri B, Mainiero F, Strippoli R, Villa P, Di Girolamo M, Martin F, Gentile M, Santoni A, Corda D, Poli G, Mantovani A, Ghezzi P, Colotta F. Noncompetitive allosteric inhibitors of the inflammatory chemokine receptors CXCR1 and CXCR2: prevention of reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 11791-11796 [PMID: 15282370 DOI: 10.1073/pnas.0402090101]
- 18 Singh S, Sadanandam A, Varney ML, Nannuru KC, Singh RK. Small interfering RNA-mediated CXCR1 or CXCR2 knock-down inhibits melanoma tumor growth and invasion. *Int J Cancer* 2010; 126: 328-336 [PMID: 19585580 DOI: 10.1002/ijc.24714]
- 19 Sharma B, Singh S, Varney ML, Singh RK. Targeting CXCR1/CXCR2 receptor antagonism in malignant melanoma. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 435-442 [PMID: 20230195 DOI: 10.1517/14728221003652471]
- 20 Kryczek I, Wei S, Keller E, Liu R, Zou W. Stromaderived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C987-C995 [PMID: 16943240 DOI: 10.1152/ajpcell.00406.2006]
- 21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036 DOI: 10.1038/35065016]
- 22 Kim J, Mori T, Chen SL, Amersi FF, Martinez SR, Kuo C, Turner RR, Ye X, Bilchik AJ, Morton DL, Hoon DS. Chemokine receptor CXCR4 expression in patients with melanoma and colorectal cancer liver metastases and the association with disease outcome. *Ann Surg* 2006; 244: 113-120 [PMID: 16794396 DOI: 10.1097/01.sla.0000217690.65909.9c]
- 23 Sun YX, Schneider A, Jung Y, Wang J, Dai J, Wang J, Cook K, Osman NI, Koh-Paige AJ, Shim H, Pienta KJ, Keller ET, McCauley LK, Taichman RS. Skeletal localization and neutralization of the SDF-1(CXCL12)/CXCR4 axis blocks prostate cancer metastasis and growth in osseous sites in vivo. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 318-329 [PMID: 15647826 DOI: 10.1359/JBMR.041109]
- 24 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelier F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
- 25 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Litman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell

同行评价

本文综述的内容较重要, 提供了充足有意义的信息, 具有一定新颖性。

- adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
- 26 Miao Z, Luker KE, Summers BC, Berahovich R, Bhojani MS, Rehemtulla A, Kleer CG, Essner JJ, Nasevicius A, Luker GD, Howard MC, Schall TJ. CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15735-15740 [PMID: 17898181 DOI: 10.1073/pnas.0610444104]
 - 27 Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, Jung Y, Pienta KJ, Mehra R, Loberg R, Taichman RS. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 4283-4294 [PMID: 18057003 DOI: 10.1074/jbc.M707465200]
 - 28 Yoon Y, Liang Z, Zhang X, Choe M, Zhu A, Cho HT, Shin DM, Goodman MM, Chen ZG, Shim H. CXC chemokine receptor-4 antagonist blocks both growth of primary tumor and metastasis of head and neck cancer in xenograft mouse models. *Cancer Res* 2007; 67: 7518-7524 [PMID: 17671223 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2263]
 - 29 Redjal N, Chan JA, Segal RA, Kung AL. CXCR4 inhibition synergizes with cytotoxic chemotherapy in gliomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6765-6771 [PMID: 17121897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1372]
 - 30 Kim SY, Lee CH, Midura BV, Yeung C, Mendoza A, Hong SH, Ren L, Wong D, Korz W, Merzouk A, Salari H, Zhang H, Hwang ST, Khanna C, Helman LJ. Inhibition of the CXCR4/CXCL12 chemokine pathway reduces the development of murine pulmonary metastases. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25: 201-211 [PMID: 18071913 DOI: 10.1007/s10585-007-9133-3]
 - 31 Kollmar O, Rupertus K, Scheuer C, Nickels RM, Haberl GC, Tilton B, Menger MD, Schilling MK. CXCR4 and CXCR7 regulate angiogenesis and CT26.WT tumor growth independent from SDF-1. *Int J Cancer* 2010; 126: 1302-1315 [PMID: 19821487 DOI: 10.1002/ijc.23956]
 - 32 Petrai I, Rombouts K, Lasagni L, Annunziato F, Cosmi L, Romanelli RG, Sagrinati C, Mazzinghi B, Pinzani M, Romagnani S, Romagnani P, Marra F. Activation of p38(MAPK) mediates the angiostatic effect of the chemokine receptor CXCR3-B. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1764-1774 [PMID: 18291705 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.01.008]
 - 33 Hasegawa H, Inoue A, Kohno M, Lei J, Miyazaki T, Yoshie O, Nose M, Yasukawa M. Therapeutic effect of CXCR3-expressing regulatory T cells on liver, lung and intestinal damages in a murine acute GVHD model. *Gene Ther* 2008; 15: 171-182 [PMID: 17989707]
 - 34 Luster AD, Unkel10.1038/sj.gt.3303051ess JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins. *Nature* 1985; 315: 672-676 [PMID: 3925348 DOI: 10.1038/315672a0]
 - 35 Wiley R, Palmer K, Gajewska B, Stämpfli M, Alvarez D, Coyle A, Gutierrez-Ramos J, Jordana M. Expression of the Th1 chemokine IFN-gamma-inducible protein 10 in the airway alters mucosal allergic sensitization in mice. *J Immunol* 2001; 166: 2750-2759 [PMID: 11160341]
 - 36 Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P, Freeman AJ, Ffrench RA, Kumar RK, Marinos G, Lloyd AR. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 360-369 [PMID: 12949239 DOI: 10.1189/jlb.0303093]
 - 37 Hirano S, Iwashita Y, Sasaki A, Kai S, Ohta M, Kitano S. Increased mRNA expression of chemokines in hepatocellular carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 690-696 [PMID: 17444857]
 - 38 Liu LH, Shan BE, Wang SJ, et al. Interleukin-27 inhibits tumor angiogenesis through up-regulating expression of MIG and IP-10. *Chin J Cancer Biother* 2009; 16: 40-44
 - 39 Micco AG, Richter CP. Electrical resistivity measurements in the mammalian cochlea after neural degeneration. *Laryngoscope* 2006; 116: 1334-1341 [PMID: 16885732 DOI: 10.1097/01.mlg.0000231828.37699.ab]
 - 40 Zipin-Roitman A, Meshel T, Sagi-Assif O, Shalmon B, Avivi C, Pfeffer RM, Witz IP, Ben-Baruch A. CXCL10 promotes invasion-related properties in human colorectal carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 3396-3405 [PMID: 17409450 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3087]
 - 41 Clark-Lewis I, Mattioli I, Gong JH, Loetscher P. Structure-function relationship between the human chemokine receptor CXCR3 and its ligands. *J Biol Chem* 2003; 278: 289-295 [PMID: 12417585 DOI: 10.1074/jbc.M209470200]
 - 42 Lasagni L, Francalanci M, Annunziato F, Lazzeri E, Giannini S, Cosmi L, Sagrinati C, Mazzinghi B, Orlando C, Maggi E, Marra F, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4. *J Exp Med* 2003; 197: 1537-1549 [PMID: 12782716 DOI: 10.1084/jem.20021897]
 - 43 Proceedings of the 7th International Conference on Aspartic Proteinases. Banff, Alberta, Canada. October 22-27, 1996. *Adv Exp Med Biol* 1998; 436: 1-488 [PMID: 9625660]
 - 44 Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 540-550 [PMID: 15229479 DOI: 10.1038/nrc1388]
 - 45 Xie JH, Nomura N, Lu M, Chen SL, Koch GE, Weng Y, Rosa R, Di Salvo J, Mudgett J, Peterson LB, Wicker LS, DeMartino JA. Antibody-mediated blockade of the CXCR3 chemokine receptor results in diminished recruitment of T helper 1 cells into sites of inflammation. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 771-780 [PMID: 12773510 DOI: 10.1189/jlb.1102573]
 - 46 Helmich BK, Dutton RW. The role of adoptively transferred CD8 T cells and host cells in the control of the growth of the EG7 thymoma: factors that determine the relative effectiveness and homing properties of Tc1 and Tc2 effectors. *J Immunol* 2001; 166: 6500-6508 [PMID: 11359800]
 - 47 杨秀丽, 储以微, 乔滨. I-TAC转染乳腺癌细胞系4T1的体内外生物学行为研究. *中国癌症杂志* 2005; 15: 252-256
 - 48 Xanthou G, Williams TJ, Pease JE. Molecular characterization of the chemokine receptor CXCR3: evidence for the involvement of distinct extracellular domains in a multi-step model of ligand

- binding and receptor activation. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2927-2936 [PMID: 14515277 DOI: 10.1002/eji.200324235]
- 49 Colvin RA, Campanella GS, Manice LA, Luster AD. CXCR3 requires tyrosine sulfation for ligand binding and a second extracellular loop arginine residue for ligand-induced chemotaxis. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 5838-5849 [PMID: 16847335 DOI: 10.1128/ MCB.00556-06]
- 50 Chen P, Yang LL, Yang HS, Wang YS, Li G, Wu Y, Fang F, Liu K, Li J, Zhao X, Hu HZ, Wei YQ. Synergistic antitumor effect of CXCL10 with hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 679-687 [PMID: 18066596 DOI: 10.1007/s00432-007-0337-3]
- 51 Li B, Li Q, Zhao QL, Wei XB, Zhang XH, Wu CQ, Zhong CP. Murine dendritic cells modified with CXCL10 gene and tumour cell lysate mediate potent antitumour immune responses in mice. *Scand J Immunol* 2007; 65: 8-13 [PMID: 17212761 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2006.01861.x]

编辑 黄新珍 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。