

CXCR7 对 HeLa 细胞增殖、粘附和侵袭能力的影响

孙 炜, 蔡绍哲, 晏小清, 陈斯佳, 宋 振, 叶群芳

(重庆大学生物工程学院生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400030)

摘要: 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)在肿瘤侵袭、转移过程中起着重要的调控作用. 此前认为 SDF-1 是通过其唯一受体 CXCR4 来起作用. 近年来发现 SDF-1 还有另一作用受体——CXCR7, SDF-1/CXCR7 在部分肿瘤侵袭转移过程中起重要作用, 但其在宫颈癌 HeLa 细胞中的作用目前尚未明确. 通过 Western blotting 检测 HeLa 细胞中 CXCR4 和 CXCR7 的表达, 阻断 CXCR4 或 CXCR7 后, 通过 MTT 法评价细胞增殖能力, 细胞粘附实验评价细胞粘附能力, Transwell 实验评价细胞侵袭能力. 结果表明, CXCR4 和 CXCR7 在 HeLa 细胞中表达. 阻断 CXCR4 或 CXCR7 后, SDF-1 诱导的 HeLa 细胞增殖、侵袭和与内皮细胞的粘附能力均被阻断. 结果提示 CXCR7 在 SDF-1 诱导 HeLa 细胞增殖、侵袭和与内皮细胞的粘附过程中起着重要作用, 将有望成为治疗宫颈癌转移的新靶点.

关键词: HeLa 细胞; CXCR7; 细胞增殖; 细胞粘附; 细胞侵袭

中图分类号: R737.33; R73-37 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2012.04.008

引用格式: SUN Wei, CAI Shaoxi, YAN Xiaoqing, et al. The role of CXCR7 on the proliferation, adhesion and invasion of HeLa cells[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2012, 42(4): 311-317.

孙炜, 蔡绍哲, 晏小清, 等. CXCR7 对 HeLa 细胞增殖、粘附和侵袭能力的影响[J]. 中国科学技术大学学报, 2012, 42(4): 311-317.

The role of CXCR7 on the proliferation, adhesion and invasion of HeLa cells

SUN Wei, CAI Shaoxi, YAN Xiaoqing, CHEN Sijia, SONG Zhen, YE Qunfang

(Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) is a principal regulator of tumor invasion and metastasis. SDF-1 had been considered to mediate biological process through its unique receptor CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) for many years. Recent studies reported that SDF-1 was also a ligand of a novel chemokine receptor-CXC chemokine receptor 7 (CXCR7). It was confirmed that CXCR7 plays an important role in invasion and metastasis of several types of tumor induced by SDF-1. However, its role in cervical cancer is still unclear. In the present study, the expressions of CXCR4 and CXCR7 on HeLa cells were

收稿日期: 2011-12-16; 修回日期: 2012-04-10

基金项目: 国家自然科学基金(11172339), 国家自然科学基金青年科学基金(81000067), “211工程”三期建设项目(S-09104), 重庆大学大型仪器设备开放基金资助.

作者简介: 孙炜, 男, 1984年生, 硕士. 研究方向: 细胞生物学. E-mail: swei3090@126.com

通讯作者: 蔡绍哲, 教授. E-mail: sxcai@cqu.edu.cn

detected by Western blotting and the effects of CXCR4 and CXCR7 on cell behaviors were tested by blocking with their antagonists, respectively. Cell proliferation, cell invasion and cell adhesion were evaluated by MTT, Transwell assay, adhesion assay, respectively. Results reveal that both CXCR4 and CXCR7 are expressed on HeLa cells. The proliferation, invasion and adhesion of HeLa cells induced by SDF-1 are inhibited by CXCR4 blockage or CXCR7 blockage. These results suggest that CXCR7 can mediate proliferation, invasion and adhesion of HeLa cells induced by SDF-1, which indicates that CXCR7 is a potential target for cervical cancer therapy.

Key words: HeLa cells; chemokine receptor 7; cell proliferation; cell adhesion; cell invasion

0 引言

宫颈癌是全球高发的女性恶性肿瘤之一。宫颈癌患者的预后与肿瘤的侵袭、转移密切相关^[1-3]。远处转移已成为提高患者生存率的主要障碍。因此研究宫颈癌转移的分子机制,探寻能够治疗宫颈癌的潜在靶点具有重要的现实意义。近来研究表明,基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)及其受体在肿瘤的侵袭、转移过程中起着重要的调控作用。一直以来,SDF-1被认为是通过其唯一受体 CXCR4(chemokine receptor 4)起作用^[4]。近年来研究却发现,SDF-1还存在另一受体 CXCR7(chemokine receptor 7)^[5],CXCR7在多种肿瘤细胞中高表达^[6],且配体活化的 CXCR7参与了肿瘤的生长、粘附、侵袭及转移等重要过程。然而,对于不同类型的细胞,研究结果存在差异。Burns等^[5]研究发现,CXCR7转染的人乳腺癌细胞比野生型细胞具有更强的体外粘附能力。Iwakiri等^[7]在对非小细胞肺癌的研究中发现,高表达 CXCR7非小细胞肺癌术后远处转移率显著高于低表达 CXCR7的患者,并且沉默 CXCR7能够抑制肝癌细胞的侵袭能力^[8]。近期国外学者研究发现,在神经细胞瘤^[9]中 CXCR7并不介导细胞的粘附与侵袭。肿瘤细胞的增殖是肿瘤生长的一个重要步骤。研究表明,CXCR7能够促进结肠癌 CT26 细胞^[10]的增殖能力,但是对细胞的存活能力没有影响。又有研究提出,CXCR7对人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞^[5]、神经胶质瘤细胞^[11]的增殖能力没有显著影响,却能提高细胞的存活能力。这些研究结果说明,在不同的肿瘤中,CXCR7的作用不尽相同,具有一定的细胞特异性。Burns等^[5]发现 CXCR7在 HeLa 细胞中也有表达,但其作用目前尚未明确。鉴于 CXCR7功能的细胞特异性,本研究以人宫颈癌细胞为研究对象,采用小分子拮抗剂进行体外拮抗抑制处

理,考察 CXCR7对 SDF-1诱导 HeLa 细胞增殖、粘附和侵袭能力的影响,以阐明 SDF-1/CXCR7轴在宫颈癌发生转移中的作用,以期为宫颈癌的治疗提供新的作用靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

宫颈癌 HeLa 细胞(由第三军医大学组织与胚胎学教研室馈赠);人脐静脉内皮细胞 HUVEC(由本实验室常规传代培养);DMEM(HyClone 公司);FBS(HyClone 公司);SDF-1(PeproTech 公司);Transwell 小室(Millipore 公司,膜孔径为 8.0 μm);24 孔培养板(Corning 公司);96 孔培养板(Corning 公司);结晶紫(温州市东升化工试剂厂);MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(凯基生物);Matrigel(美国 BD 公司);CXCR7 的拮抗剂 CCX733(由美国 chemocentryx 公司 Penfold 博士馈赠)、CXCR4 的拮抗剂 AMD3100(Sigma 公司);GAPDH 兔多抗(北京四正柏公司);CXCR7 兔多克隆抗体(Epitomics 公司);CXCR4 兔单克隆抗体(Epitomics 公司);辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 Western blotting 检测 CXCR7 蛋白水平表达

收获对数生长期的 HeLa 细胞,提取细胞总蛋白。采用 BCA 法进行蛋白定量后,将蛋白样品和 5 \times SDS 上样缓冲液以 4:1 的比例混匀,置于沸水浴中变性蛋白 5 min。蛋白样品每孔上样量保持一致,于 10%的 SDS-PAGE 凝胶进行电泳分离。分离的蛋白条带转移至 PVDF 膜上。5%脱脂奶粉室温封闭 1 h 后,分别加入 CXCR4 抗体(1:100)、CXCR7 抗体(1:1000)和 GAPDH 抗体(1:1000)。4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,以 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,分别加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗

(1:5 000), 室温孵育 1 h 后, 以 TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 最后底物用 ECL 显色。

1.2.2 MTT 法测定细胞增殖实验

取生长状态良好的 HeLa 细胞, 用 0.25% 的胰酶消化, 制成单细胞悬液, 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基调整细胞密度为 1×10^5 /mL, 将细胞接种于 96 孔板, 每孔 100 μ L, 使得每孔细胞个数为 10^4 个, 于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 条件下培养, 待细胞完全贴壁后, 更换含 0.5% 胎牛血清的 DMEM 培养基。将细胞分为 4 个实验组和 1 个对照组, 4 个实验组分别加入 SDF-1, CCX733 + SDF-1, AMD3100 + SDF-1, CCX733 + AMD3100 + SDF-1。拮抗剂 CCX733 (1 μ mol/L) 或 AMD3100 (1 μ mol/L) 先与细胞孵育 30 min, 然后再加入趋化因子 SDF-1 (100 μ g/L)。空白对照组只加含 0.5% 胎牛血清的 DMEM 培养基, 每组设 5 个平行孔。于培养 48 h 后分别加入 50 μ L 的 MTT, 继续孵育 4 h, 吸出上清液, 每孔加 150 μ L DMSO, 摇床低速振荡 10 min, 待结晶物充分溶解后, 用酶标仪在 490 nm 检测每孔光密度。以未接种细胞, 只加含 0.5% 胎牛血清的 DMEM 培养基、MTT 和 DMSO 的溶剂对照组进行调零。

1.2.3 肿瘤细胞与血管内皮细胞粘附实验

HUVECs 细胞以 1×10^5 个/孔的密度接种于 24 孔板, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 孵箱内过夜培养。取对数期生长 HeLa 细胞, PBS 重悬, HeLa 细胞先与钙黄绿素预孵育 30 min, 然后分组处理 (每组细胞个数为 5×10^4)。将细胞分为 4 个实验组和 1 个对照组, 4 个实验组分别加入 SDF-1, CCX733 + SDF-1, AMD3100 + SDF-1, CCX733 + AMD3100 + SDF-1。拮抗剂 CCX733 (1 μ mol/L) 或 AMD3100 (1 μ mol/L) 先与细胞孵育 30 min, 然后再加入趋化因子 SDF-1 (100 μ g/L)。空白对照组只加入无血清的 DMEM 培养基。将这些处理过的细胞加到内皮细胞单层中, 孵育 30 min, 用 PBS 将未粘附的细胞完全冲洗下来。荧光显微镜下 ($\times 100$), 随机取 5 个视野, 计数每个视野内的细胞数, 重复 3 次, 取均值。

1.2.4 细胞体外趋化侵袭实验

Matrigel 与无血清 DMEM 培养基以 1:3 的比例稀释, 稀释后的 Matrigel 均匀地包被 Transwell 小室底部, 放入 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 孵箱中孵育 2 h。待 Matrigel 凝固后, 加 200 μ L 无血清培养基水化

Matrigel, 孵箱中孵育 30 min, 待用。取对数期生长细胞, 用无血清 DMEM 培养基重悬并进行分组, 将细胞分为 4 个实验组和 1 个对照组, 每组各吸取 100 μ L (每组细胞个数为 1×10^5) 的细胞悬液加入上室中, 其中 3 个实验组分别加入 CCX733, AMD3100, CCX733 + AMD3100。空白对照组下室加入 600 μ L 无血清 DMEM 培养基, 3 个实验组在拮抗剂 CCX733 (1 μ mol/L) 或 AMD3100 (1 μ mol/L) 与细胞孵育 30 min 后, 下室加入 600 μ L 含 SDF-1 (100 μ g/L) 的无血清 DMEM 培养基, 另 1 个实验组下室加入 600 μ L 含 SDF-1 (100 μ g/L) 的无血清 DMEM 培养基。于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2 条件下培养 16 h。取出 Transwell 小室, 用棉签轻轻擦去滤膜上室面的细胞, 滤膜下室面的细胞用 0.1% 结晶紫染色 20 min。显微镜下 ($\times 100$) 直接观察穿过膜的细胞数, 随机取 5 个视野, 计数每个视野内的细胞数, 重复 3 次, 取均值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HeLa 细胞同时表达 CXCR4 和 CXCR7

收集对数期的 HeLa 细胞, Western blotting 可以检测出 CXCR4 及 CXCR7 的蛋白表达, 见图 1。说明 HeLa 细胞同时表达 CXCR4 和 CXCR7。

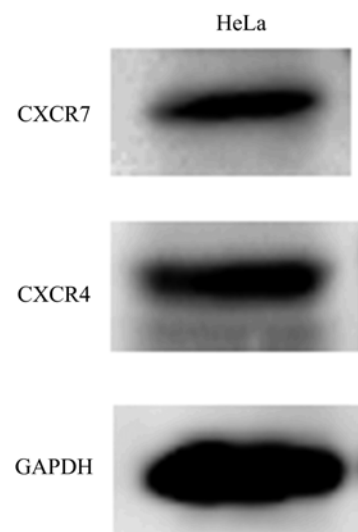


图 1 HeLa 细胞 Western blotting 结果

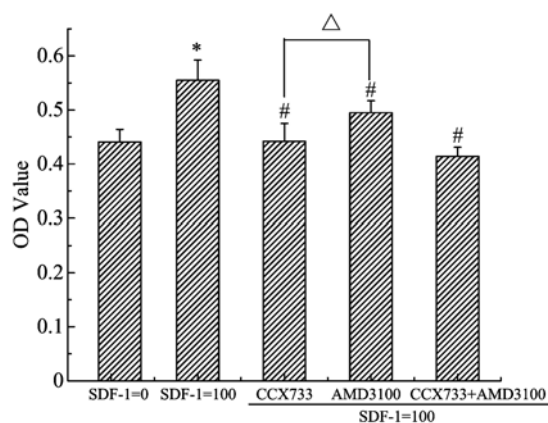
Fig. 1 Western blotting analysis of HeLa cells

2.2 CXCR7 能够促进 HeLa 细胞的增殖

MTT 法检测 HeLa 细胞的增殖能力. 100 $\mu\text{g/L}$ 的 SDF-1 能显著提高 HeLa 细胞的增殖能力 ($79.5\% \pm 4.1\%$ vs $100\% \pm 6.7\%$, $P < 0.05$); 分别加入 CXCR4 或 CXCR7 的拮抗剂, 都能显著抑制 HeLa 细胞的增殖能力 ($89.1\% \pm 3.9\%$ vs $100\% \pm 6.7\%$; $79.6\% \pm 5.9\%$ vs $100\% \pm 6.7\%$, $P < 0.05$), 且与阻断 CXCR4 相比较, 阻断 CXCR7 对抑制细胞增殖效果更为明显 ($79.6\% \pm 5.9\%$ vs $89.1\% \pm 3.9\%$, $P < 0.05$). 同时加入 2 种拮抗剂, 抑制效果与单独阻断 CXCR7 的效果一致 ($74.5\% \pm 3.1\%$ vs $79.6\% \pm 5.9\%$, $P > 0.05$). 见图 2. 结果表明, CXCR7 能够促进 HeLa 细胞的增殖.

2.3 CXCR7 能够提高 HeLa 细胞的粘附能力

加入不同的拮抗剂之后, 在 SDF-1 的诱导下, 检测 HeLa 细胞与内皮细胞的粘附能力. 结果显示, 100 $\mu\text{g/L}$ 的 SDF-1 能显著提高 HeLa 细胞与内皮细胞单层的粘附能力 (38.1 ± 7.2 vs 103.6 ± 25.8 , $P < 0.05$); 分别加入 CXCR4 或 CXCR7 的拮抗剂, SDF-1 的诱导作用可被明显地抑制, 细胞的粘附能力显著减弱 (56 ± 11.3 vs 103.6 ± 25.8 ; 38.27 ± 6.5 vs 103.6 ± 25.8 , $P < 0.05$), 且与阻断 CXCR4 相比较, 阻断 CXCR7 的抑制效果更为明显 (38.27 ± 6.5 vs 56 ± 11.3 , $P < 0.05$). 同时加入 2 种拮抗剂, 抑制效果与单独阻断 CXCR7 的效果一致 (37.2 ± 5.7 vs 38.27 ± 6.5 , $P > 0.05$). 见图 3. 结果表明, CXCR7 能够提高 HeLa 细胞的粘附能力.



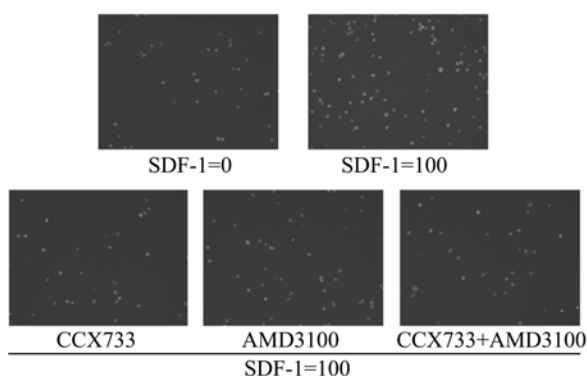
MTT 法检测阻断 CXCR4 或 CXCR7 对 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞增殖能力的影响. * 表示与对照组 (SDF-1=0) 比较存在明显差异, $P < 0.05$; # 表示与 SDF-1=100 组比较存在明显差异, $P < 0.05$; Δ 表示两组之间存在明显差异, $P < 0.05$ (每组孔数 $n=5$)

图 2 CXCR4 或 CXCR7 对 HeLa 细胞增殖能力的影响

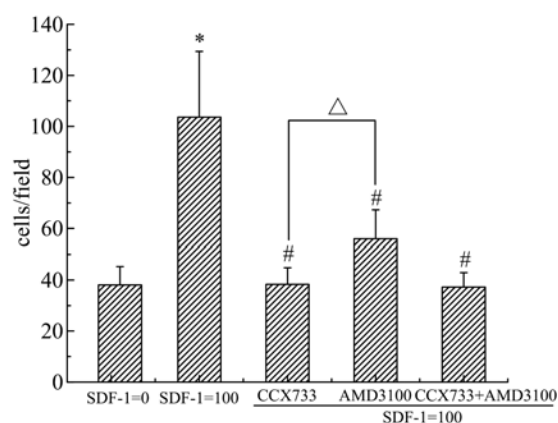
Fig. 2 The effect of CXCR4 or CXCR7 on the proliferation of HeLa cells

2.4 CXCR7 能够提高 HeLa 细胞的侵袭能力

Transwell 小室侵袭实验检测细胞的侵袭能力, 加入不同的拮抗剂后, 实验组均加入 SDF-1 进行诱导, 100 $\mu\text{g/L}$ 的 SDF-1 能明显诱导 HeLa 细胞穿过 Matrigel, 细胞的侵袭能力显著增强 (5.1 ± 1.8 vs 28.4 ± 6.4 , $P < 0.05$); 分别加入 CXCR4 或 CXCR7 的拮抗剂, SDF-1 的诱导作用被明显抑制, 细胞的侵袭能力显著减弱 (7.2 ± 1.7 vs 28.4 ± 6.4 ; 11.6 ± 3.3 vs 28.4 ± 6.4 , $P < 0.05$), 且与阻断 CXCR7 相比较, 阻断 CXCR4 对抑制细胞侵袭效果



(a) 不同拮抗剂处理过的 HeLa 细胞与内皮细胞孵育 30 min, 荧光显微镜 ($\times 100$) 下计数粘附的细胞数目



(b) CXCR4 或 CXCR7 对 HeLa 细胞粘附能力的影响

* 表示与对照组 (SDF-1=0) 比较存在明显差异, $P < 0.05$; # 表示与 SDF-1=100 组比较存在明显差异, $P < 0.05$; Δ 表示两组之间存在明显差异, $P < 0.05$ (每组实验重复 3 次, $n=3$)

图 3 CXCR4 或 CXCR7 对 HeLa 细胞粘附能力的影响

Fig. 3 The effect of CXCR4 or CXCR7 on the adhesion of HeLa cells

更为明显(7.2±1.7 vs 11.7±3.3, P<0.05). 两种拮抗剂同时作用时, 抑制效果与单独阻断 CXCR4 的效果一致(6.3±1.8 vs 7.2±1.7, P>0.05). 见图 4. 结果表明, CXCR7 能够提高 HeLa 细胞的侵袭能力.

3 讨论

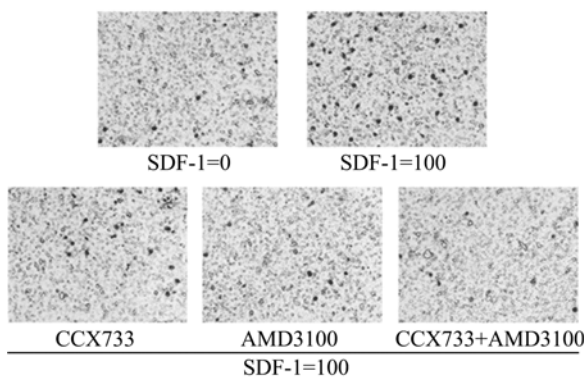
肿瘤的侵袭转移, 是一个多步骤的复杂过程, 其主要过程包括: 肿瘤细胞原位增殖, 通过膜表面受体粘附于内皮细胞, 定向运动突破基底膜到达侵袭部位等. 趋化因子 SDF-1 在这一进程中发挥着重要作用^[12]. CXCR7 是近年来发现的独立于 CXCR4 的 SDF-1 受体, 研究表明, CXCR7 在部分肿瘤的侵袭转移过程中起着重要作用^[5-6, 10, 13]. 本研究发现, CXCR7 在 HeLa 细胞中表达, 并且在 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞增殖、粘附和侵袭中都起着重要作用. 在后续的研究中, 我们还将运用 siRNA 技术来验证这一结论.

本研究探讨了 CXCR7 对 HeLa 细胞的增殖作用, 阻断 CXCR7 能够抑制 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞增殖, 且其效果比阻断 CXCR4 更为显著, 说明 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞增殖可能主要是通过 CXCR7 来介导. 这与 Meijer 等和 Wang 等^[10, 13] 研究结果一致, 他们研究发现在结肠癌 CT26、胰腺癌 Panc02、前列腺癌细胞中, CXCR7 都能够显著促进细胞的增殖. 但是也有学者研究发现在横纹肌肉瘤^[14]、乳腺癌 MDA-MB-435 细胞^[5] 中, 阻断

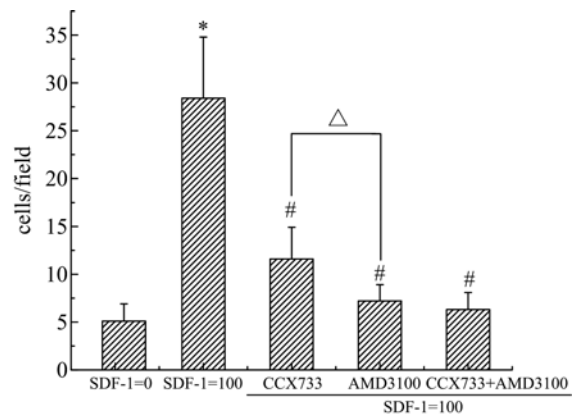
CXCR7 对细胞的增殖没有影响. 这些研究结果表明, CXCR7 能否介导 SDF-1 诱导的细胞增殖, 取决于细胞的种类和来源, 具有细胞特异性.

在肿瘤侵袭转移过程中, 肿瘤细胞与内皮细胞的粘附是重要的起始步骤. 之前的研究^[13] 表明, 在前列腺癌细胞中, 高表达 CXCR7 能够通过上调纤维连接蛋白(FN-1)和钙黏蛋白 11(CDH11)来促进肿瘤细胞与人真皮微血管内皮细胞(HDMEC)的粘附. 本研究通过体外细胞粘附实验发现, SDF-1 能促进 HeLa 细胞与内皮细胞的粘附, 阻断 CXCR4 或 CXCR7 都能抑制 HeLa 细胞与内皮细胞的粘附, 并且 CXCR7 拮抗剂的抑制效果更为显著, 说明在 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞与内皮细胞粘附的过程中, CXCR7 可能起着主要的作用.

肿瘤的恶性程度取决于其侵袭能力. 侵袭转移是恶性肿瘤基本的生物学特性, 直接影响临床治疗疗效和预后, 是危及患者生命的主要原因^[15]. 本研究以 Transwell 小室为模型, 研究 CXCR7 在肿瘤侵袭中是否起作用. 我们发现 SDF-1 能显著提高 HeLa 细胞的侵袭能力, 阻断 CXCR4 或 CXCR7, SDF-1 诱导穿过 Matrigel 的 HeLa 细胞数明显减少, 肿瘤细胞的侵袭能力明显减弱, 并且 CXCR4 拮抗剂的抑制效果更为显著. 肿瘤细胞侵袭包括两个步骤: 肿瘤细胞降解胞外基质及肿瘤细胞的定向迁移. 胞外基质降解是肿瘤细胞侵袭的重要步骤. 在这个过程中, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 起着重要的作用. 研究发



(a) 阻断CXCR4或CXCR7, Transwell小室实验检测HeLa 侵袭能力的变化. 显微镜(×100)下计数



(b) CXCR4或CXCR7对HeLa细胞侵袭能力的影响

* 表示与对照组(SDF-1=0)比较存在明显差异, P<0.05; # 表示与 SDF-1=100 组比较存在明显差异, P<0.05; Δ 表示两组之间存在明显差异, P<0.05 (每组实验重复 3 次, n=3)

图 4 CXCR4 或 CXCR7 对 HeLa 细胞侵袭能力的影响

Fig. 4 The effect of CXCR4 or CXCR7 on the invasion of HeLa cells

现 CXCR7 能调控多种基质金属蛋白酶, 包括 MMP-3, MMP-10 和 MMP-11^[13] 的表达水平, 来增强肿瘤细胞的侵袭能力. 我们推测: CXCR7 促进 HeLa 细胞的侵袭可能与 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞分泌基质金属蛋白酶(MMPs)有关. 这一可能的机制将是我们在今后研究中的重点内容.

虽然已有研究表明, CXCR7 在肿瘤细胞的侵袭转移过程中发挥着重要作用, 但是对于其介导的生物学效应的具体信号通路还知之甚少^[13,16] 并且存在争论. Burns 等^[5] 研究发现, 在乳腺癌 MCF-7 细胞中, 当 CXCR7 与其配体结合后, 并不能引起细胞钙流的变化. 然而, Sierro 等^[17] 却发现与只表达 CXCR4 的野生型细胞相比, SDF-1 在转染了 CXCR7 的 HEK293 细胞中诱导了更强的细胞钙流变化. Hartmann 等^[18] 报道 CXCR7 不能介导 SDF-1 诱导的 Akt 或者 Erk1/2 信号通路. 但是, 另外的研究却发现 CXCR7 在神经胶质瘤细胞中可以介导 Erk1/2 信号通路^[11], 在前列腺癌细胞中可以介导 Akt 信号通路^[13]. 这些不同的研究结果说明了 CXCR7 在肿瘤细胞中的作用是复杂的, SDF-1/CXCR7 轴的具体分子机制还需要进一步研究.

综上所述, 我们发现 CXCR7 表达于宫颈癌 HeLa 细胞, 并且 CXCR7 能够介导 SDF-1 诱导的 HeLa 细胞的增殖、粘附和侵袭. CXCR7 将有望成为宫颈癌治疗的新靶点. 然而, 目前对于 CXCR7 与其配体结合后激活的具体信号转导通路还存在部分争论, SDF-1/CXCR7 轴的具体分子机制以及与其他趋化因子受体信号通路之间的交互作用等方面的研究还有待深入.

参考文献(References)

- [1] Long H J. Management of metastatic cervical cancer: Review of the literature [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(20): 2 966-2 974.
- [2] Darai E, Rouzier R, Ballester M, et al. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: The importance of micrometastases in cervical cancer [J]. *Surgical Oncology-Oxford*, 2008, 17(3): 227-235.
- [3] Kissel'jov F, Sakharova O, Kondrat'jeva T. Cellular and molecular biological aspects of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2008, 271: 35-95.
- [4] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
- [5] Burns J M, Summers B C, Wang Y, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2006, 203(9): 2 201-2 213.
- [6] Miao Z, Luker K E, Summers B C, et al. CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104 (40): 15 735-15 740.
- [7] Iwakiri S, Mino N, Takahashi T, et al. Higher expression of chemokine receptor CXCR7 is linked to early and metastatic recurrence in pathological stage I nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(11): 2 580-2 593.
- [8] Zheng K, Li H Y, Su X L, et al. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2010, 29(1): 31; doi: 10. 1186/1756-9966-29-31.
- [9] Ma M, Ye J Y, Deng R X, et al. Mesenchymal stromal cells may enhance metastasis of neuroblastoma via SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 signaling [J]. *Cancer Letters*, 2011, 312(1): 1-10.
- [10] Meijer J, Ogink J, Roos E. Effect of the chemokine receptor CXCR7 on proliferation of carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *British Journal of Cancer*, 2008, 99(9): 1 493-1 501.
- [11] Hattermann K, Held-Feindt J, Lucius R, et al. The chemokine receptor CXCR7 is highly expressed in human glioma cells and mediates antiapoptotic effects [J]. *Cancer Research*, 2010, 70(8): 3 299-3 308.
- [12] Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokines and their receptors in cancer [J]. *Cancer Letters*, 2008, 267(2): 226-244.
- [13] Wang J H, Shiozawa Y S, Wang J C, et al. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(7): 4 283-4 294.
- [14] Grymula K, Tarnowski M, Wysoczynski M, et al. Overlapping and distinct role of CXCR7-SDF-1/ITAC and CXCR4-SDF-1 axes in regulating metastatic behavior of human rhabdomyosarcomas [J]. *International Journal of Cancer*, 2010, 127(11): 2 554-2 568.
- [15] Stafford L J, Vaidya K S, Welch D R. Metastasis suppressors genes in cancer [J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008, 40 (5): 874-891.

- [16] Van Rechem C, Rood B R, Touka M, et al. Scavenger chemokine (CXC motif) receptor 7 (CXCR7) is a direct target gene of HIC1 (hypermethylated in cancer 1)[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284 (31): 20 927-20 935.
- [17] Sierro F, Biben C, Martinez-Munoz L, et al. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(37):14 759-14 764.
- [18] Hartmann T N, Grabovsky V, Pasvolosky R, et al. A crosstalk between intracellular CXCR7 and CXCR4 involved in rapid CXCL12-triggered integrin activation but not in chemokine-triggered motility of human T lymphocytes and CD34⁺ cells[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 84(4):1 130-1 140.

(上接第 269 页)

- photon beam position measurement at bending magnets using lateral diodes[J]. *Rev Scin Istr*, 1995, 66(2): 1 889-1 891.
- [3] Warwick T, Andresen N, Portmarm G, et al. Performance of photon position monitors and stability of undulator beams at the advanced light source[J]. *Rev Scin Istr*, 1995, 66(2): 1 984-1 986.
- [4] Burger S, Pattison P, Rafael A. Development of a wire detector for the Swiss Light Source[R]. SNBL, 2000: 17-19.
- [5] Hahn U, Brefeld W, Hesse M, et al. Beam-position monitors in the X-ray undulator beamline at PETRA [J]. *J Synchrotron Rad*, 1998, 5: 627-629.
- [6] Dong Shuqiang, Li Ming, Shi Hong, et al. A stability monitor system for macromolecule crystallography beamline of BSRF [J]. *Nuclear Techniques*, 2008, 31(7): 481-484.
董淑强, 李明, 石泓, 等. 北京同步辐射生物大分子站稳定性监测系统[J]. *核技术*, 2008, 31(7): 481-484.
- [7] Lin Shunfu, Sun Baogen, Gao Hui, et al. Photon beam position monitor signal processing system with logarithmic ratio method[J]. *High Power Laser and Particle Beams*, 2006, 18: 1 903-1 907.
林顺富, 孙葆根, 高辉, 等. 采用对数比处理技术的同步光位置测量系统[J]. *强激光与粒子束*, 2006, 18: 1 903-1 907.
- [8] del Rio M R, Dejus J. XOP: Recent developments[J]. *SPIE Proceedings*, 1998, 3448: 340-345.
- [9] Li Ming, Shi Hong, Liu Peng, et al. Parametric design of a double-wire type PBPM for a synchrotron radiation facility [J]. *Nuclear Techniques*, 2009, 32(6): 401-404.
李明, 石泓, 刘鹏, 等. 双丝型同步辐射光束位置监测器的参数设计[J]. *核技术*, 2009, 32(6): 401-404.