



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.015
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1577-1582.

· 基础研究 ·

乳腺癌组织中趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 的表达及临床意义

吴唯, 钱立元, 戴荆, 丁波泥, 陈学东, 田步宁, 周剑宇

(中南大学湘雅三医院 乳腺甲状腺外科, 湖南 长沙 410013)

摘要

目的: 探讨趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 在乳腺癌组织中的表达及临床意义。

方法: 应用 qRT-PCR 方法检测 35 例新鲜乳腺癌组织及癌旁正常乳腺组织中 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 的 mRNA 表达, 采用免疫组化检测 120 例乳腺癌细胞组织石蜡标本中 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 的蛋白表达, 并分析三者的表达与患者临床特征的关系。

结果: qRT-PCR 结果显示, CXCL12、CXCR4、CXCR7 的 mRNA 在乳腺癌组织中表达量均明显高于癌旁正常乳腺组织 (均 $P < 0.05$)。免疫组化结果显示, CXCL12、CXCR4、CXCR7 蛋白在乳腺癌组织中阳性表达率分别为 70.8% (85/120)、65.8% (79/120) 和 63.3% (76/120), 三者均在伴有淋巴结转移及 TNM 分期较高的患者乳腺癌组织中表达明显升高 (均 $P < 0.05$)。

结论: 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 的高表达可能与乳腺癌淋巴转移及恶性进展密切相关。

关键词

乳腺肿瘤; 趋化因子 CXCL12; 受体, CCR4; 受体, CCR7

中图分类号: R737.9

Expression and clinical significance of chemokine CXCL12 with its receptor CXCR4 and CXCR7 in human breast cancer tissue

WU Wei, QIAN Liyuan, DAI Jing, DING Boni, CHEN Xuedong, TIAN Buning, ZHOU Jianyu

(Department of Breast and Thyroid Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions of chemokine CXCL12 as well as its receptor CXCR4 and CXCR7 in breast cancer tissue and the clinical significance.

Methods: The mRNA expressions of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were determined by qRT-PCR method in fresh specimens of breast cancer tissue and their adjacent normal breast tissue from 35 patients. The protein expressions of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 were detected by immunohistochemical staining in 120 paraffin-embedded samples of breast cancer tissue, and the relations of their expressions with clinicopathologic features of breast cancer were analyzed.

Results: Results of qRT-PCR showed that the mRNA expression levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in

基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划资助项目 (2013SK5074)。

收稿日期: 2015-09-08; 修订日期: 2015-10-19。

作者简介: 吴唯, 中南大学湘雅三医院副主任医师, 主要从事乳腺、甲状腺疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 吴唯, Email: wuwei8912006@sina.com

breast cancer tissue were all significantly higher than those in adjacent normal breast tissue (all $P < 0.05$). Results of immunohistochemical staining showed that the positive expression rate of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in breast carcinoma tissues was 70.8%, 65.8% and 63.3% respectively, and the positive expression rate of either protein was significantly increased in breast cancer tissue from those with lymph node metastasis or advanced TNM stage (all $P < 0.05$).

Conclusion: The high expressions of chemokine CXCL12 as well as its receptor CXCR4 and CXCR7 may be closely associated with the lymph node metastasis and malignant progression of breast cancer.

Key words Breast Neoplasms; Chemokine CXCL12; Receptors, CCR4; Receptors, CCR7

CLC number: R737.9

乳腺癌发病率近年明显增高, 年新发病例167万, 死亡病例50万, 严重威胁女性的心身健康^[1-3]。趋化因子是一组由组织细胞和炎性细胞产生的、能趋化细胞定向移动的小分子分泌蛋白, 趋化因子CXCL12在淋巴结、肝肺等器官中高表达, 对表达其相应的受体CXCR4的肿瘤细胞具有趋化作用, 使肿瘤特定转移形成转移灶^[4-5]。最近研究^[6-7]发现CXCR7是CXCL12的另一受体, 同样参与肿瘤的侵袭和转移过程, 在乳腺癌、肺癌等多种人类肿瘤的细胞株和患者组织标本中均检测到CXCR的表达, 与CXCR的低表达相比较, 高表达CXCR7的非小细胞肺癌患者的术后远处转移复发率高, 无瘤生存率低。本研究采用实时荧光定量PCR (qRT-PCR) 和免疫组化的方法, 分别检查趋化因子CXCL12 mRNA和蛋白及其受体CXCR4、CXCR7 mRNA和蛋白在乳腺癌中的表达, 探讨其在乳腺癌发生、发展、侵袭和转移等的关系, 旨在为乳腺癌的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集中南大学湘雅三医院2014年3月—2014年6月间手术治疗的35例原发性乳腺癌患者的新鲜乳腺癌组织标本和相应患者癌旁乳腺组织标本, 标本离体后, 即取癌中央组织及相应患者2 cm以上的外观无异常的癌旁正常乳腺组织标本各3~5 g, 经液氮中冷冻处理, 然后转存于-70 ℃的冰箱保存作qRT-PCR检测用。35例乳腺癌患者均为女性, 年龄范围为34~72岁, 中位年龄48岁, 术前行新辅助化疗者剔除, 术后所有患者均经湘雅三医院病理科证实诊断。按乳腺癌的国际TNM临床分期: 35例患者中, I期7例 (20.00%, 7/35),

II期25例 (71.42%, 25/35), III期3例 (8.57%, 3/35)。依据2003年版的WHO的乳腺肿瘤病理分型: 35例患者中, 浸润性导管癌31例 (88.27%, 31/35), 浸润性小叶癌3例 (8.57%, 3/35), 混合癌1例 (2.85%, 1/35)。腋窝淋巴结转移状况: 腋窝淋巴结无转移者15例 (42.85%, 15/35), 腋窝淋巴结有转移者20例 (57.14%, 20/35)。

收集中南大学湘雅三医院2013年1月—2013年6月间已行外科手术的120例原发性乳腺癌患者的石蜡标本, 经连续切片后, 切片用于免疫组化检测, 120例乳腺癌患者均是女性, 年龄在28~71岁间, 中位年龄51岁, 术前行新辅助治疗者剔除, 所有切片的标本均经湘雅三医院病理科再证实诊断。按乳腺癌国际TNM分期: 120例乳腺癌中, I期46例 (38.33%, 46/120), II期55例 (45.83%, 55/120), III期19例 (15.83%, 19/120)。依据2003年版的WHO的乳腺肿瘤病理分型: 120例乳腺癌中, 浸润性导管癌106例 (88.33%, 106/120), 浸润性小叶癌11例 (9.16%, 11/120), 混合癌3例 (2.50%, 3/120)。腋窝淋巴结转移状况: 腋窝淋巴结无转移者64例 (53.33%, 64/120), 腋窝淋巴结有转移者56例 (46.67%, 56/120)。

1.2 实验用的主要试剂

TRIzol购自Invitrogen公司, 逆转录试剂盒购自Promega公司, SP免疫组化试剂盒和单克隆抗体购自福建迈新生物技术发展有限公司; 内参和引物购自上海生工生物工程有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 总RNA的提取及实时荧光定量PCR 按TRIzol操作说明书步骤提取每例标本的总RNA。用紫外/可见分光光度计测各管总RNA的 A_{260} ,

A_{260}/A_{280} , 根据公式: RNA 浓度 ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$) = $A_{260} \times$ 稀释倍数 $\times 40/1\ 000$, 计算各管总 RNA 浓度和纯度, 依据逆转录试剂盒的说明书要求, 取各管 $1\ \mu\text{g}$ 总 RNA, 先逆转录成 cDNA, 然后再以 cDNA 为模板, 在 PCR 仪中扩增每管的 cDNA, 进行实时荧光定量 PCR。CXCL12、CXCR4、CXCR7 和内部参照 GAPDH 引物序列见表 1^[8-9], 分别以

CXCL12、CXCR4、CXCR7 基因的上下游引物进行 PCR 扩增, PCR 反应在实时定量 PCR 反应仪上进行。实验重复 3 次。PCR 的产物计算按公式 $RQ=2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的方法进行分析。 $\Delta\Delta Ct=($ 待测样品的目的基因的 Ct 的平均值 - 待测样品的管家基因的 Ct 的平均值) - (对照样品的目的基因的 Ct 的平均值 - 对照样品的管家基因的 Ct 的平均值)。

表 1 引物序列

Table 1 Sequences of the primers

基因	上游	下游
CXCL12	5'-GTCAGCCTGAGCTACAGATGC-3'	5'-CTTTAGCTTCGGGTCAATGC-3'
CXCR4	5'-CCGTGGCAAACCTGCTACTTT-3'	5'-GACGCCAACATAGACCACCT-3'
CXCR7	5'-GAGCCAACGTCAAGCATCTCAA-3'	5'-TTAGCTTCGGGTCAATGCACAC-3'
GAPDH	5'-CCACCCATGGCAAATTCATGGCA-3'	5'-TCTAGACGGCAGGTCAGGTCCACC-3'

1.3.2 免疫组化检测 免疫组化检测采用 SP 法, 切片先经脱蜡处理, 然后不同梯度的乙醇水化, 3% 的双氧水室温孵育 10 min, 以消除内源性过氧化酶的活性。蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 min。根据抗体的要求, 采用抗原热修复。滴加适当比例稀释的一抗 (1:50), 4 °C 孵育过夜。PBS 冲洗, 5 min \times 3 次。滴加适当比例稀释的生物素标记二抗, 37 °C 孵育 10 min。PBS 冲洗, 5 min \times 3 次。DAB 显色 3~10 min, 自来水冲洗, 苏木素复染 1 min, 自来水冲洗, 不同梯度的乙醇分别脱水 5 min, 二甲苯透明 10 min, 干燥后中性树脂封片。免疫组化染色的结果判断由 2 名病理科医师观察, 判断结果。CXCL12 的免疫组化染色以细胞浆出现棕黄色颗粒者为阳性细胞, CXCR4 和 CXCR7 的免疫组化染色以细胞浆及胞膜出现棕黄色颗粒为阳性细胞。以阳性细胞数为基础, 阳性细胞数 10% 以上为阳性表达, 阳性细胞数少于 10% 判断为阴性。

1.4 统计学处理

本组数据的处理采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。CXCL12 mRNA、CXCR4 mRNA 和 CXCR7 mRNA 在乳腺癌组织和癌旁乳腺组织间的表达量的比较采用配对均数 t 检验。率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 CXCL12、CXCR4、CXCR7 的 mRNA 表达

qRT-PCR 法检测 35 例乳腺癌组织和相应的癌

旁乳腺组织中 CXCL12 及其受体 CXCR4、CXCR7 mRNA 均有不同程度的表达, 但三者乳腺癌组织中的表达量明显高于癌旁乳腺组织中 ($t=40.894$ 、 38.275 、 38.473 , 均 $P=0.000$) (表 2)。

表 2 CXCL12、CXCR4、CXCR7 的 mRNA 在乳腺癌组织及癌旁乳腺组织中的表达水平

Table 2 Expression levels of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 mRNA in breast cancer and adjacent normal breast tissues

组织	CXCL12 mRNA	CXCR4 mRNA	CXCR7 mRNA
乳腺癌组织	1.22 \pm 0.15	1.09 \pm 0.12	1.01 \pm 0.11
癌旁乳腺组织	0.36 \pm 0.09	0.30 \pm 0.08	0.23 \pm 0.08
t	40.894	38.275	38.473
P	0.000	0.000	0.000

2.2 CXCL12、CXCR4、CXCR7 蛋白在乳腺癌组织中的表达

免疫组化染色检测 120 例乳腺癌石蜡标本中 CXCL12 蛋白的表达, 发现 CXCL12 蛋白表达主要定位于乳腺癌组织的细胞浆及胞膜, 120 例乳腺癌标本中有 85 例蛋白阳性表达, 阳性表达率为 70.8% (85/120)。CXCR4 和 CXCR7 蛋白在 120 例乳腺癌组织中主要定位于乳腺癌组织的细胞浆及胞膜, 其蛋白的阳性表达率分别为 65.8% (79/120) 和 63.3% (76/120) (图 1)。

2.3 CXCL12、CXCR4、CXCR7 蛋白的表达与乳腺癌临床病理指标的关系

120 例乳腺癌组织中, 有淋巴结转移组中的 CXCL12、CXCR4、CXCR7 的蛋白阳性表达率明

显高于无淋巴结转移组者 ($\chi^2=6.501$ 、 3.923 、 4.415 , $P=0.011$ 、 0.048 、 0.036); III乳腺癌组织中的表达率明显高于I期者 ($\chi^2=5.165$ 、 5.149 、 4.016 , $P=0.023$ 、 0.023 、 0.045), 而在

I期乳腺癌和II期, II乳腺癌和III期间表达率无统计学差异 (均 $P>0.05$); 另它们的表达与乳腺癌患者的年龄、肿瘤的大小无关 (均 $P>0.05$) (表3)。

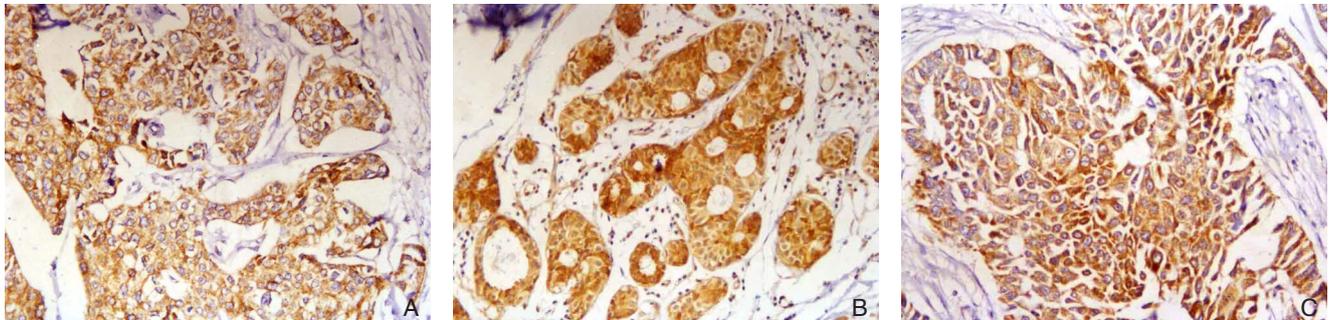


图1 免疫组化检测乳腺癌组织 CXCL12、CXCR4、CXCR7 蛋白表达 ($\times 200$) A: CXCL12 阳性表达; B: CXCR4 阳性表达; C: CXCR7 阳性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for protein expressions of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 in breast cancer tissue ($\times 200$) A: CXCL12 positive expression; B: CXCR4 positive expression; C: CXCR7 positive expression

表3 CXCL12、CXCR4、CXCR7 的表达与临床病理指标的关系 [n (%)]

Table 3 Relations of CXCL12, CXCR4 and CXCR7 expressions with clinicopathologic factors [n (%)]

临床病理因素	n	CXCL12 阳性	P	CXCR4 阳性	P	CXCR7 阳性	P
年龄 (岁)							
≤ 50	57	42 (73.7)	0.513	39 (68.4)	0.570	37 (64.9)	0.733
> 50	63	43 (68.3)		40 (63.5)		39 (61.9)	
肿瘤大小							
T ₁	53	34 (64.2)	>0.05	31 (58.5)	>0.05	30 (56.6)	>0.05
T ₂	56	42 (75.0)		40 (71.4)		38 (67.9)	
T ₃	11	9 (81.8)		8 (72.7)		8 (72.7)	
淋巴结状况							
阳性	56	46 (82.1)	0.011	42 (75.0)	0.048	41 (73.2)	0.036
阴性	64	39 (60.9)		37 (57.8)		35 (54.7)	
TNM 分期							
I	46	28 (60.9)	0.206 ¹⁾	25 (54.3)	0.128 ¹⁾	24 (52.3)	0.122 ¹⁾
II	55	40 (72.7)	0.135 ²⁾	38 (69.1)	0.201 ²⁾	37 (67.3)	0.337 ²⁾
III	19	17 (89.5)	0.023 ³⁾	16 (84.2)	0.023 ³⁾	15 (78.9)	0.045 ³⁾

注: 1) I期与II期比较; 2) II期与III期比较; 3) I期与III期比较

Note: 1) Stage I vs. stage II; 2) Stage II vs. stage III; 3) Stage I vs. stage III

3 讨论

乳腺癌的发生、发展、转移是一个复杂的过程, 是多基因、多因素、多阶段、多步骤的过程, 趋化因子的参与是其中的一个重要环节^[10-11]。趋化因子是细胞因子家族中一类, 但趋化因子具有驱使细胞定向移动的功能, 其结构是一种蛋白多肽, 目前已知的人趋化因子逾50中, 受体也有20种之多, 其中有的参与肿瘤的发生和生长, 有的参

入肿瘤的转移和扩散, 也有的能抑制肿瘤的生长和转移^[12-14]。CXCL12是趋化因子超大家族成员之一, 早期的研究称为基质细胞衍生因子1或SDF-1, 属于CXC类趋化因子家族成员之一, 由于其功能与其同属该家族中的CXCL9、10、11、13、14不同, 而格外引起研究者的关注, 它是具有能激发多重信号传导的趋化因子^[4-7, 12-13]。以往的研究认为它只能与其唯一的配体CXCR4结合形成CXCL12-CXCR4轴, 从而在肿瘤的发生、发

展、侵袭和转移等多个过程中发挥作用,目前的研究已发现CXCL12-CXCR4轴能在包括乳腺癌、黑色素瘤、胃癌、神经胶质细胞瘤、结直肠癌、前列腺癌、小细胞肺癌、肾细胞癌、卵巢癌等多种人类肿瘤中的发生、发展、转移中发挥重要作用,也有大量文献通过对肿瘤细胞系的研究报道CXCL12/CXCR4轴在肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移、侵袭、转移等生物学行为中均发挥着重要的作用^[4-5, 9-12]。近年, CXCR7的发现颠覆了CXCL12只能与CXCR4特异性结合的观点,同时CXCR7成为肿瘤研究领域的热点,并被研究认为其高表达与多种人类肿瘤的转移有关^[6-7, 13]。目前的研究发现CXCR7在包括肺癌、宫颈癌、神经胶质瘤、乳腺癌等在内的多种人类肿瘤细胞株中表达。

目前关于CXCL12及其受体CXCR4、CXCR7的研究是乳腺癌研究中的热点,但大多数主要集中在蛋白水平,或用乳腺癌细胞系分析其表达情况上,而对乳腺癌组织中的CXCL12及其受体mRNA表达情况的分析少见报道。本研究采用qRT-PCR方法检测CXCL12、CXCR4、CXCR7的mRNA在乳腺癌组织和癌旁乳腺组织的表达,结果发现三者的mRNA在乳腺癌的表达水平明显高于癌旁乳腺组织的表达,提示它们的高表达可能在乳腺癌的发生和发展中起重要的作用。国外学者Schmid等^[15]研究发现CXCR4基因在正常乳腺组织、乳腺导管上皮增生重度、不典型增生、乳腺导管内癌和浸润性乳腺癌的组织中的均表达,但其表达量随病变恶性程度加重而增加,显示CXCL12通过与其受体CXCR4结合,而在乳腺癌的发生、发展起重要作用。Taichman等^[16]研究发现CXCL12和CXCR4在正常的前列腺组织中表达量低,但在前列腺癌组织中却成高表达。同时通用前列腺癌细胞系的研究发现,前列腺癌细胞上的受体CXCR4通过与其配体CXCL12结合后,癌细胞的体外黏附、迁移和侵袭能力明显增强,说明CXCL12与其受体结合后有利于癌细胞的生长和转移。Wang等^[17]研究发现CXCR7在人类前列腺癌细胞系中也存在高表达,并且通过组织芯片免疫组织化学的方法证实CXCR7蛋白在前列腺癌组织和许多高转移性肿瘤中高表达。此外在已建立的前列腺癌细胞系中,发现CXCR7同样能够促进肿瘤细胞增殖、黏附、定向趋化性和促进肿瘤的新生血管生成并能抑制凋亡。说明CXCL12可以通过与其任一受体的结合而在乳腺癌的发生、发展和转

移中发挥作用。

本研究还采用免疫组化的方法检查120例乳腺癌组织中CXCL12、CXCR4、CXCR7的蛋白表达,发现在有淋巴结转移组中的乳腺癌组织中它们的阳性表达率明显高于无淋巴结转移组者($\chi^2=6.501、3.923、4.415, P=0.011、0.048、0.036$), III乳腺癌组织中的表达率明显高于I期者(χ^2 分别=5.165、5.149、4.016, P 分别=0.023、0.023、0.045),而在I期乳腺癌和II期, II乳腺癌和III期间表达率无差异;另它们的表达与乳腺癌患者的年龄、肿瘤的大小无关。这与大多数的研究一致, Sun等^[9]研究发现CXCL12蛋白的表达与临床分期有关, CXCR4蛋白的表达与淋巴结转移和临床分期有关,与年龄、月经状况、肿瘤的分级和肿瘤的大小无关。Liu等^[18]研究发现CXCR4蛋白和CXCR7蛋白在有淋巴结转移的乳腺癌中的表达明显高于无淋巴结转移者,与患者的年龄、肿瘤的大小、分期和分级无关。这均提示乳腺癌组织中CXCL12、CXCR4、CXCR7的高表达者易出现淋巴结转移,预后差。目前对于CXCL12通过与其受体CXCR4和CXCR7结合后如何发挥作用的机制尚不清楚,已知的研究结果认为CXCR4和CXCR7与CXCL12结合后作用机制具有明显的差异,比如, CXCL12结合CXCR4后引起细胞内钙移动,信号通过G蛋白和 β -arrestin传递,但是CXCL12结合CXCR7后并不引起钙移动,信号只通过 β -arrestin传递, β -arrestin传递激活后导致MAPK信号通路的激活,从而利于肿瘤的转移。而CXCR4的选择性小分子抑制剂虽然也能结合CXCR7,但却是CXCR7的变构激动剂^[19-22]。所以, CXCL12-CXCR4和CXCL12-CXCR7促进肿瘤转移的分子机制是独立还是协调作用,仍有待进一步研究,但对于CXCL12-CXCR4和CXCL12-CXCR7结合的抑制,将为乳腺癌的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 邵志敏,李俊杰. 2015年St. Gallen国际乳腺癌研讨会乳腺癌新的诊疗理念[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2015, 9(2):73-77.
- [2] 中国女医师协会临床肿瘤学专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会中国进展期乳腺癌共识指南(CABC 2015)[J]. 癌症进展, 2015, 13(3):223-232.
- [3] 赵毅,邓鑫. 乳腺癌分子分型与治疗策略[J]. 中国实用外科杂志,

- 2015, 35(7):704-708.
- [4] Park JM, Munoz JL, Won BW, et al. Exogenous CXCL12 activates protein kinase C to phosphorylate connexin 43 for gap junctional intercellular communication among confluent breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 331(1):84-91.
- [5] Soon PS, Kim E, Pon CK, et al. Breast cancer-associated fibroblasts induce epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*. 2013, 20(1):1-12.
- [6] Kerdivel G, Boudot A, Pakdel F. Estrogen represses CXCR7 gene expression by inhibiting the recruitment of NFκB transcription factor at the CXCR7 promoter in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(4):729-733.
- [7] Luker KE, Lewin SA, Mihalko LA, et al. Scavenging of CXCL12 by CXCR7 promotes tumor growth and metastasis of CXCR4-positive breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(45):4750-4758.
- [8] 刘凤磊, 王金穗, 赵凤辉, 等. 乳腺癌中CXCL12、CXCR7的表达与骨转移的关系及其意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(9):961-965.
- [9] Sun Y, Mao X, Fan C, et al. CXCL12-CXCR4 axis promotes the natural selection of breast cancer cell metastasis[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(8):7765-7773.
- [10] Vandercappellen J, Van Damme J, Struyf S. The role of CXC chemokines and their receptors in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(2):226-244.
- [11] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001; 410 (6824) : 50-56.
- [12] Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. Stroma-derived factor(SDF-1 / CXCL12)and human tumor pathogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(3):C987-995.
- [13] Miao Z, Luker KE, Summers BC, et al. CXCR7(RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(40):15735-15740.
- [14] Hara T, Tanegashima K. CXCL14 antagonizes the CXCL12-CXCR4 signaling axis[J]. *Biomol Concepts*, 2014, 5(2):167-173.
- [15] Schmid BC, RudasM, Reznicek GA, et al. CXCR4 is expressed in ductal carcinoma in situ of the breast and in atypical ductal hyperplasia[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 84(3):247-250.
- [16] Taichman RS, Cooper C, Keller ET, et al. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6):1832-1837.
- [17] Wang J, Shiozawa Y, Wang Y, et al. The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/SDF -1 in prostate cancer[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(7):4283-4294.
- [18] LiuY, Ji R, Li J, et al. Correlation effect of EGFR and CXCR4 and CCR7 chemokine receptors in predicting breast cancer metastasis and prognosis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:16. doi: 10.1186/1756-9966-29-16.
- [19] Burns JM, Summers BC, Wang Y, et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(9):2201-2213.
- [20] Ling X, Spaeth E, Chen Y, et al. The CXCR4 antagonist AMD3465 regulates oncogenic signaling and invasiveness in vitro and prevents breast cancer growth and metastasis in vivo[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58426.
- [21] Mukherjee D, Zhao J. The Role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(1):46-57.
- [22] Coggins NL, Trakimas D, Chang SL, et al. CXCR7 controls competition for recruitment of β-arrestin 2 in cells expressing both CXCR4 and CXCR7[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98328. doi: 10.1371/journal.pone.0098328.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 吴唯, 钱立元, 戴荆, 等. 乳腺癌组织中趋化因子CXCL12及其受体CXCR4、CXCR7的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1577-1582. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.015

Cite this article as: WU W, QIAN LY, DAI J, et al. Expression and clinical significance of chemokine CXCL12 with its receptor CXCR4 and CXCR7 in human breast cancer tissue[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1577-1582. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.015