



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.012
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.012
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):375-380.

· 基础研究 ·

雷帕霉素对胰腺癌生长的抑制作用及其与基质细胞衍生因子 1 α 的关系

张家利, 黄加鹏, 华晔, 葛春林

(中国医科大学附属第一医院 胰腺外科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要

目的: 探讨雷帕霉素对胰腺癌体内生长的抑制作用及其对基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 的影响。
方法: 20 只裸鼠胰腺注射胰腺癌 SW1990 细胞悬液后, 随机均分为实验组与对照组, 实验组裸鼠每日雷帕霉素 (1.5 mg/kg) 腹腔注射, 对照组以同样的方式给予等体积溶剂。3 周后取移植瘤, 比较两组肿瘤的生长情况, 免疫组化法检测肿瘤组织单核-巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)浸润情况及 p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白的表达; Weston blot 及 qRT-PCR 法检测肿瘤组织 p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 的蛋白与 mRNA 表达。

结果: 与对照组比较, 实验组的肿瘤重量 (0.3340 g vs. 1.7790 g) 与体积 (0.2375 mm³ vs. 1.2662 mm³) 均明显减小 (均 $P < 0.05$)。免疫组化结果显示, 与对照组比较, 实验组肿瘤组织浸润的单核-巨噬细胞、TAM 计数均明显少 (均 $P < 0.05$); p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白表达率均明显降低 (均 $P < 0.05$); 肿瘤组织 SDF-1 α 表达评分与 TAM 计数呈正相关 ($r = 0.52$, $P < 0.05$)。Weston blot 与 qRT-PCR 结果显示, 实验组肿瘤组织 p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 的蛋白与 mRNA 表达均低于对照组, 除 HIF-1 α mRNA 外 ($P > 0.05$), 其余差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

结论: 雷帕霉素能抑制胰腺癌的体内生长, 其机制可能与抑制 mTOR 通路活性而下调 SDF-1 α 蛋白表达, 进而减少肿瘤微环境中的 TAM 有关。

关键词

胰腺肿瘤; 他克莫司结合蛋白质类; 趋化因子 CXCL12
中图分类号: R735.9

Inhibitory effect of rapamycin on growth of pancreatic cancer and its relation with cell derived factor 1 α

ZHANG Jiali, HUANG Jiapeng, HUA Ye, GE Chunlin

(Department of Pancreatic Surgery, the first affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract

Objective: To investigate the inhibitory effect of rapamycin on growth of pancreatic cancer in vivo, as well as its influence on cell derived factor 1 α (SDF-1 α).

Methods: Twenty nude mice, after pancreatic injection of pancreatic cancer SW1990 cells, were equally randomized into experimental group and control group. Mice in experimental group underwent daily

基金项目: 辽宁省教育厅一般项目资助项目 (L2014294); 辽宁省沈阳市科技局科技计划资助项目 (F15-199-1-48)。

收稿日期: 2015-12-11; **修订日期:** 2016-02-19。

作者简介: 张家利, 中国医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事胰腺癌方面的研究。

通信作者: 葛春林, Email: gechunlin@139.com

intraperitoneal injection of rapamycin (1.5 mg/kg), and those in control group were given the vehicle of the same volume instead in the same fashion. The tumors were harvested 3 weeks later, the growth of the tumor between the two groups were compared, immunohistochemistry was performed to detect the infiltration of monocyte-macrophages and tumor-associated macrophages (TAMs) and the expression of p-mTOR, HIF-1 α and SDF-1 α in the tumor tissues, and Western blot and qRT-PCR were also performed to determine the mRNA and protein expression of p-mTOR, HIF-1 α and SDF-1 α in the tumor tissues.

Results: In experimental group compared with control group, both tumor weight (0.3340 g vs. 1.7790 g) and volume (0.2375 mm³ vs. 1.2662 mm³) were significantly reduced (both $P < 0.05$). Results of immunohistochemical staining showed that in experimental group versus control group, the count of monocyte-macrophages and TAMs was significantly lowered (both $P < 0.05$), the expression rates of p-mTOR, HIF-1 α and SDF-1 α were all significantly decreased (all $P < 0.05$), and there was a positive correlation between score of the SDF-1 α expression score and TAM count in the tumor tissue ($r = 0.52$, $P < 0.05$). Results of Western blot and qRT-PCR showed that both protein and mRNA expressions of p-mTOR, HIF-1 α and SDF-1 α in experimental group were lower than those in control group, and except for the HIF-1 α mRNA ($P > 0.05$), all differences had statistical difference (all $P > 0.05$).

Conclusion: Rapamycin can suppress growth of pancreatic cancer in vivo, and the mechanism is probably associated with its inhibiting the activity of mTOR pathway which thereby down-regulates SDF-1 α expression, and then reduces TAMs within the tumor microenvironment.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Tacrolimus Binding Proteins; Chemokine CXCL12

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统恶性肿瘤，其发病率在世界范围内呈上升趋势，严重危害人类健康^[1]。基质细胞衍生因子1 α (SDF-1 α) 的表达与胰腺癌发生、发展密切相关^[2]，SDF-1 α 通过其受体CXCR4实现对巨噬细胞的趋化作用，可促进肿瘤的生长、增殖、侵袭、转移^[3-4]。

本实验通过构建裸鼠原位胰腺癌模型观察雷帕霉素抑制SDF-1 α 的表达，影响肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 向肿瘤微环境募集，探讨雷帕霉素抑制胰腺癌的机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

细胞系：SW1990为人胰腺癌细胞系，购自ATCC细胞库。实验动物：BALB/C裸鼠20只，5周龄，雌性，体质量(17 \pm 2)g，购自北京维通利华公司，SPF级饲养于中国医科大学动物部。主要试剂：雷帕霉素购自ALIX公司，标准胎牛血清、RPMI1640培养基购自HyClone公司，兔抗人HIF-1 α 多克隆抗体购自美国Proteintech公司，兔抗鼠SDF-1 α 抗体购自Abcam公司，兔抗人p-mTOR多克隆抗体、兔抗小鼠CD14、CD206抗体购自Santa

Cruz公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 人胰腺癌细胞株SW1990培养于RPMI 1640完全培养基(含10%FBS, 100 U/mL青霉素, 100 mg/mL链霉素)，培养瓶置于5%CO₂的培养箱内37℃培养，每3天换液1次。

1.2.2 小鼠荷瘤 收集对数生长期的SW1990细胞，0.25%胰蛋白酶消化，台盼蓝染色检测细胞活性，当活性细胞达90%以上时，应用PBS调整细胞浓度为40 \times 10⁶个/mL。75%的酒精消毒裸鼠腹部皮肤，2%用戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔麻醉裸鼠，取左上腹直肌旁1 cm切口，暴露脾脏和胰腺尾部，用微量注射器吸取25 μ L细胞悬液，在放大镜下注射到胰尾部，以被膜下出现可鉴别的隆起性液泡而无液体渗漏为注射成功的标志^[5]。按照随机分组的原则分为实验组和对照组各10只，实验组给予每天腹腔内注射雷帕霉素(1.5 mg/kg, DMSO溶解)，对照组给予含等量DMSO的生理盐水，持续3周，颈椎脱位法处死取出肿瘤。

1.2.3 免疫组化 染色方法采用常规ABC法，细胞质和(或)细胞膜含棕黄色颗粒者为阳性细胞。以p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白在胰腺癌组织的表达为阳性对照，PBS液取代一抗作阴性对照。

在低倍镜下选取阳性细胞数最多的5个区域,转为400 \times 镜下计数每个视野内的阳性细胞数,取均值后记为阳性细胞数。染色强度分数标准:无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。同样物镜下计数阳性细胞数,无阳性细胞为0分,5%为0分,>5%~25%为1分,>25%~50%为2分,>50%~75%为3分,>75%为4分,两项得分相加,0~2分为阴性; ≥ 3 分为阳性^[6]。CD14阳性细胞为浸润的单核-巨噬细胞,CD206阳性细胞为TAM。以中位TAM数量17个为界,分为未浸润组(CD206阴性、TAM=0)、低表达组(CD206阳性、0<TAM<17)和高表达组(CD206阳性、TAM>17)^[7]。

1.2.4 Western blot 检测 取100 mg冻存肿瘤组织,RIPA裂解液提取蛋白,经BCA法测定蛋白浓度后,10%SDS-PAGE电泳分离,后转至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭,p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 一抗4 $^{\circ}$ C孵育过夜,二抗室温孵育,ECL发光并以凝胶显像仪(MF-chemibis 3.2 DNR,以色列)显像。

1.2.5 实时定量(qRT-PCR)检测 取出冻存肿瘤组织,加入TRIzol提取组织总RNA,根据逆转录和扩增试剂盒说明书进行逆转录和扩增。qRT-PCR反应体系25 μ L(2 \times SYBR Premix ExTaqTM 12.5 μ L,100 nmol/L上下游引物各1 μ L,cDNA 2 μ L,H₂O 8.5 μ L)。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性5 min;95 $^{\circ}$ C变性5 s,60 $^{\circ}$ C延伸30 s,45个循环,所有反应均设立复孔。引物均由日本Takara公司设计,生工生物工程(上海)股份有限公司合成。mTOR上游引物:5'-GGC TAC TTT CTG TGG CTG TGA-3';下游引物:5'-TTG CCT TCT GCC TCT TAT GG-3'。HIF-1 α 上游引物:5'-TGC AAC ATG GAA GGT ATT GC-3';下游引物:5'-CCA AGC AGG TCA TAG GTG GT-3'。HS-GAPDH上游引物:5'-CAG GAG GCA TTG CTG ATG AT-3';下游引物5'-GAA GGC TGG GGC TCA TTT-3'。MM-GAPDH上游引物:5'-GGT TGT CTC CTG CGA CTT CA-3';下游引物:5'-TGG TCC AGG GTT TCT TAC TCC-3'。采用 $\Delta\Delta C_t$ 法分析目的基因的表达差异。

1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0软件,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用Student's *t*检验,相关性分析采用非参数Spearman检验,计数资料的比

较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裸鼠荷瘤情况

本研究成瘤率为100%,无死亡。实验组裸鼠瘤体质量(0.3340 ± 0.10721)g,瘤体体积(0.2375 ± 0.7659)mm³;对照组瘤体质量(1.7790 ± 0.39034)g,瘤体体积(1.2662 ± 0.28365)mm³,实验组移植瘤质量和体积均小于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(图1)(表1)。

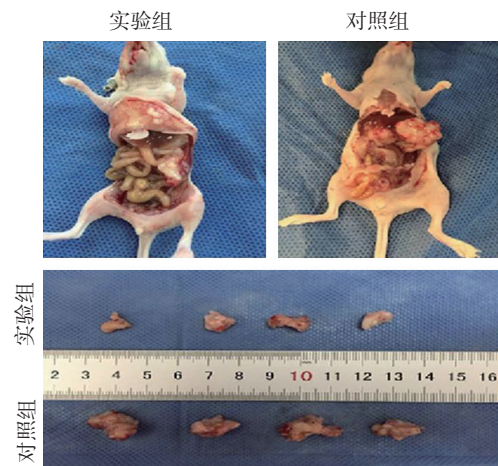


图1 实验组与对照组的胰腺癌种植肿瘤生长情况

Figure 1 The growth of the transplanted tumors in experimental group and control group

表1 实验组及对照组肿瘤质量与体积比较($n=10, \bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of the tumor weight and volume between experimental group and control group ($n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	肿瘤质量(g)	肿瘤体积(mm ³)
实验组	0.3340 ± 0.10721	0.2375 ± 0.7659
对照组	1.7790 ± 0.39034	1.2662 ± 0.28365

2.2 p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白表达及单核-巨噬细胞、TAM计数

免疫组化结果显示,实验组p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 的蛋白表达均低于对照组(均 $P<0.05$)(表2)。单核-巨噬细胞和TAM多聚集在肿瘤组织的周边(图2),实验组单核-巨噬细胞及TAM数量明显低于对照组($P<0.05$)(表3)。相关性分析显示,胰腺癌SDF-1 α 表达评分与TAM计数呈正相关($r=0.52, P<0.05$)(表4)。

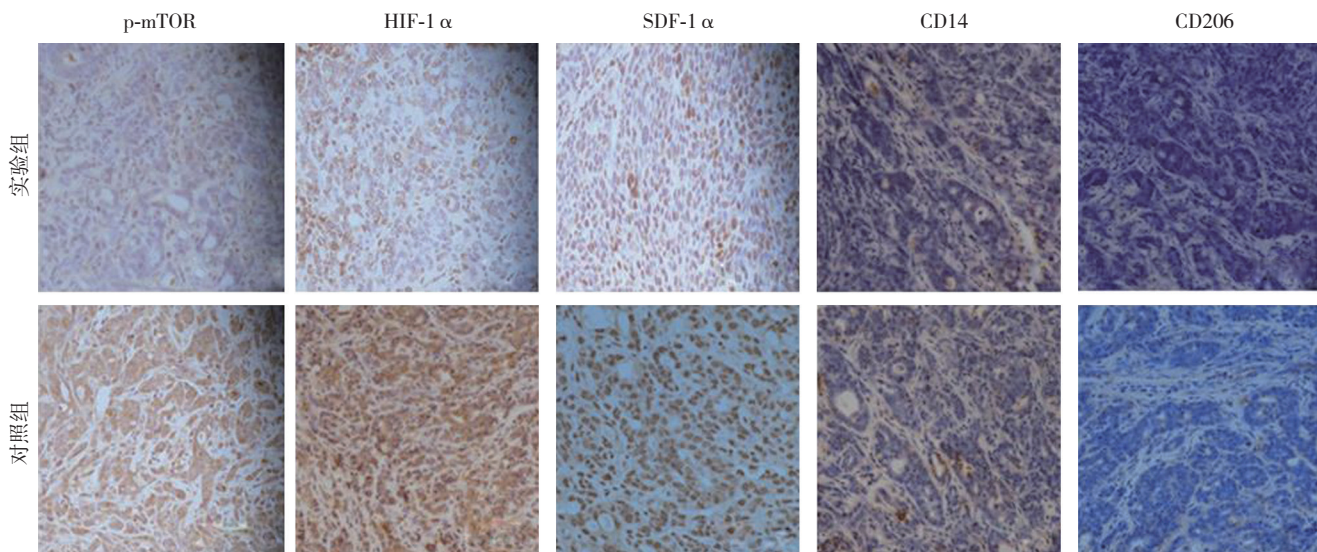


图 2 免疫组化检测肿瘤组织单核巨噬细胞和 TAM 浸润及各蛋白表达情况 (× 400)

Figure 2 Immunohistochemical staining for the infiltration of monocyte-macrophages, TAMs and expressions of each protein in tumor tissues (×400)

表 2 实验组与对照组各蛋白表达阳性率比较 [n=10, n (%)]

Table 2 Comparison of the positive expression rate for each protein between experimental group and control group [n=10, n (%)]

组别	p-mTOR		HIF-1 α		SDF-1 α	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
实验组	2 (20.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
对照组	8 (80.0)	2 (20.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	8 (80.0)	2 (20.0)
P	0.023		0.020		0.005	

表 3 实验组和对照组单核 - 巨噬细胞及 TAM 计数比较 (n=10, x̄ ± s)

Table 3 Comparison of the count of monocyte-macrophages or TAMs between experimental group and control group (n=10, x̄ ± s)

组别	单核巨噬细胞	TAM
实验组	12.8 000 ± 0.90 431	10.3200 ± 0.67 462
对照组	31.0 000 ± 2.41 661	22.9800 ± 2.35 976
P	0.019	0.025

表 4 胰腺癌组织中 SDF-1 α 表达与 TAM 的关系 [n=10, n (%)]

Table 4 Relationship between SDF-1α expression and TAMs in pancreatic tissue [n=10, n (%)]

SDF-1 α	CD206			r	P
	不表达	低表达	高表达		
阴性	1 (10.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	0.520	0.019
阳性	1 (10.0)	2 (20.0)	7 (70.0)		

2.3 雷帕霉素对裸鼠胰腺癌组织 p-mTOR、HIF-1 α、SDF-1 α 蛋白表达的影响

Weston blot结果显示, 实验组 p-mTOR、HIF-1 α、SDF-1 α 的蛋白表达均低于对照组 (均 P<0.05) (图3)。

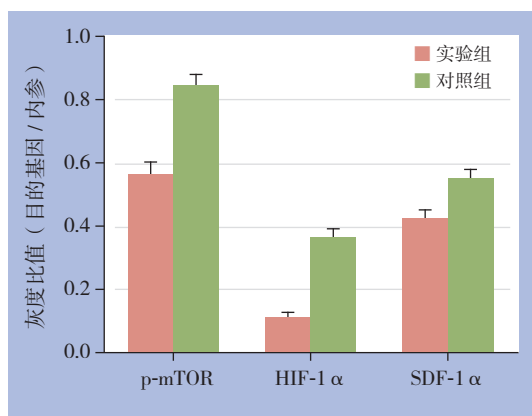
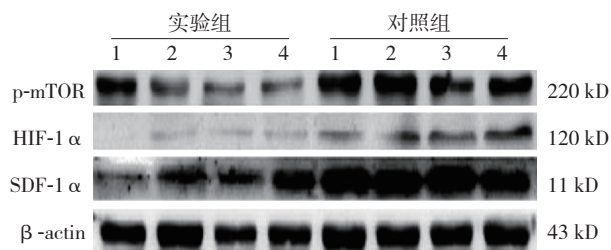


图 3 Weston blot 检测肿瘤组织 p-mTOR、HIF-1 α、SDF-1 α 蛋白表达

Figure 3 Weston blot determination for p-mTOR, HIF-1α and SDF-1α protein expressions in the tumor tissues

2.4 雷帕霉素对裸鼠肿瘤组织 mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 基因 mRNA 表达的影响

qRT-PCR结果表明实验组mTOR、SDF-1 α 的mRNA表达明显低于对照组(均 $P<0.05$);实验组HIF-1 α 的mRNA表达与对照组无明显差异($P>0.05$)(图4)。

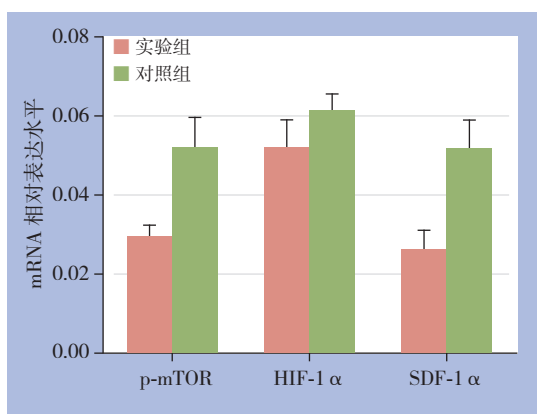


图4 qRT-PCR检测肿瘤组织p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 的mRNA表达

Figure 4 qRT-PCR detection for p-mTOR, HIF-1 α and SDF-1 α mRNA expressions in the tumor tissues

3 讨论

胰腺癌细胞的快速增殖导致肿瘤微环境缺氧,进而激活HIF-1 α ,HIF-1 α 是目前发现的氧依赖的信号传递途径当中极其重要的一个转录因子,其高水平表达与肿瘤的发生、发展和转移密切相关^[8]。研究发现,PI3K/AKT/mTOR信号通路在包括胰腺癌在内的多种肿瘤的发生发展中存在异常激活,而雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是此转导通路中一个重要的信号分子,mTOR的表达异常和活性状态改变与胰腺癌发生、发展密切相关,在调节胰腺癌细胞的增殖、生长、分化和生存活动中起着重要的作用^[9,10],雷帕霉素作为一种高度特异的mTOR抑制剂,既能抑制HIF-1 α 的合成,又能增加其降解^[11,12]。本实验将人胰腺癌细胞株SW1990注入裸鼠胰腺被膜,构建胰腺癌原位移植瘤模型,更加真实地模拟了人胰腺癌在胰腺原位的局部微环境、血液循环及淋巴引流等特征,可以更好地反应胰腺癌的形态、生长、浸润转移等特点。通过对裸鼠胰腺癌移植瘤的质量及体积的分析表明雷帕霉素可以显著抑制裸鼠胰腺癌移植

瘤的生长。进一步研究显示,在mRNA水平,雷帕霉素对HIF-1 α 的表达无明显的影响;而在蛋白水平,雷帕霉素可明显抑制HIF-1 α 蛋白的表达,表明雷帕霉素可通过mTOR信号途径在转录后水平上调调控HIF-1 α 基因的表达。

此外,雷帕霉素还可以通过mTOR调节HIF-1 α 基因调控的其它基因的表达,SDF-1 α 作为HIF-1 α 的重要靶基因,是HIF-1 α 影响肿瘤生物学行为的重要介质。SDF-1 α 是一种CXC类趋化因子,由骨髓基质细胞产生,属于趋化因子蛋白家族,在胰腺癌、乳腺癌、结肠癌等多种不同类型的恶性肿瘤组织中都发现SDF-1 α 高表达^[2-4]。有研究^[13-14]报道肿瘤组织中的HIF-1 α 可以促进间质组织SDF-1 α 的表达,趋化单核细胞向肿瘤微环境募集。本研究通过免疫组化法及Weston blot法检测裸鼠胰腺癌组织p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白的表达,结果表明雷帕霉素对裸鼠胰腺癌组织p-mTOR、HIF-1 α 、SDF-1 α 蛋白的表达产生了明显的抑制作用。

胰腺癌含有大量间质,在一些病例中可达到肿瘤重量的80%,富含炎症细胞、成纤维细胞、细胞外基质蛋白的结缔组织增生的间质是胰腺癌的特征^[2]。TAM是炎症细胞的主要成分,主要来自于循环中的单核细胞,肿瘤细胞和非肿瘤细胞分泌大量趋化因子,诱导血液循环中的单核细胞进入肿瘤组织,进而分化为巨噬细胞。肿瘤细胞比正常细胞产生并表达更高水平的趋化因子及其受体,为肿瘤的血管生成及转移提供有利的微环境^[15]。本研究通过免疫组化计数裸鼠胰腺癌组织中的TAM细胞数量证实,实验组中TAM细胞数低于对照组($P<0.05$),提示雷帕霉素能够抑制肿瘤微环境中的TAM浸润。经相关性分析,胰腺癌SDF-1 α 表达评分与TAM计数呈正相关($r=0.52$, $P<0.05$),提示SDF-1 α 对循环中的单核细胞具有趋化作用,能够诱导单核细胞浸润至肿瘤微环境。肿瘤进展不仅取决于肿瘤细胞本身的生物学特性,而且与多种非肿瘤性基质细胞构成的微环境密切相关,基质与肿瘤细胞相互作用从而促进肿瘤细胞的生存、增殖和侵袭。TAM属于一类分化不完全的M2型巨噬细胞,表达高水平的CD14、CD206,参与肿瘤血管发生、浸润及转移的生物学行为^[16-17]。TAM与胰腺癌的进展,转移及预后关系密切,TAM数高者进展快,易发生转移及预后差^[18-19]。在黑色素瘤组织中TAM高表达SDF-1 α ,

以自身分泌或旁分泌的方式募集、分化单核细胞为促血管生成和免疫抑制的细胞，促进肿瘤进展^[20-21]。据此，笔者推测雷帕霉素对胰腺癌的抑制作用可能与减少胰腺癌微环境中的TAM数量有关，但具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Wu PF, Lu ZP, Cai BB, et al. Role of CXCL12/CXCR4 signaling axis in pancreatic cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(17):3371-3374.
- [3] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature, 2001, 410(6824):50-56.
- [4] Kollmar O, Rupertus K, Scheuer C, et al. Stromal cell-derived factor-1 promotes cell migration and tumor growth of colorectal metastasis[J]. Neoplasia, 2007, 9(10):862-870.
- [5] Shimamura T, Royal RE, Kioi M, et al. Interleukin-4 cytotoxin therapy synergizes with gemcitabine in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(20):9903-9912.
- [6] Koh E, Iizasa T, Yamaji H, et al. Significance of the correlation between the expression of interleukin 6 and clinical features in patients with non-small cell lung cancer[J]. Int J Surg Pathol, 2012, 20(3):233-239.
- [7] Welsh TJ, Green RH, Richardson D, et al. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(35):8959-8967.
- [8] Rodon J, Dienstmann R, Serra V, et al. Development of PI3K inhibitors: Lessons learned from early clinical trials[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10(3):143-153.
- [9] Liu S, Wang XJ, Liu Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling is involved in (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of human pancreatic carcinoma cells[J]. Am J Chin Med, 2013, 41(3):629-642.
- [10] Ikeda E, Achen MG, Breier G, et al. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells[J]. J Biol Chem, 1995, 270(34):19761-19766.
- [11] Xia Y, Choi HK, Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor(HIF)-1 inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2012, 49:24-40. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.033.
- [12] Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(5):378-389.
- [13] Zagzag D, Lukyanov Y, Lan L, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and VEGF upregulate CXCR4 in glioblastoma: implications for angiogenesis and glioma cell invasion[J]. Lab Invest, 2006, 86(12):1221-1232.
- [14] Shakir M, Tang D, Zeh HJ, et al. The chemokine receptors CXCR4/CXCR7 and their primary heterodimeric ligands CXCL12 and CXCL12/high mobility group box 1 in pancreatic cancer growth and development: finding flow[J]. Pancreas, 2015, 44(4):528-534.
- [15] Duluc D, Delneste Y, Tan F, et al. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells[J]. Blood, 2007, 110(13):4319-4330.
- [16] 安杰, 刘伟, 刘爽, 等. HIF-1 α 及肿瘤相关巨噬细胞在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1572-1574.
An J, Liu W, Liu S, et al. Expressions of hif-1 α and tumor-associated macrophages in breast cancer tissue and their significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1572-1574.
- [17] Helm O, Held-Feindt J, Grage-Griebenow E, et al. Tumor-associated macrophages exhibit pro- and anti-inflammatory properties by which they impact on pancreatic tumorigenesis[J]. Int J Cancer, 2014, 135(4):843-861.
- [18] Dal Molin M, Zhang M, de Wilde RF, et al. Very Long-term Survival Following Resection for Pancreatic Cancer Is Not Explained by Commonly Mutated Genes: Results of Whole-Exome Sequencing Analysis[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(8):1944-1950.
- [19] Sánchez-Martín L, Esteche A, Samaniego R, et al. The chemokine CXCL12 regulates monocyte-macrophage differentiation and RUNX3 expression[J]. Blood, 2011, 117(1):88-97.
- [20] Wang SC, Hong JH, Hsueh C, et al. Tumor-secreted SDF-1 promotes glioma invasiveness and TAM tropism toward hypoxia in a murine astrocytoma model[J]. Lab Invest, 2012, 92(1):151-162.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张家利, 黄加鹏, 华晔, 等. 雷帕霉素对胰腺癌生长的抑制作用及其与基质细胞衍生因子1 α 的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(3):375-380. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.012
Cite this article as: Zhang JL, Huang JP, Hua Y, et al. Inhibitory effect of rapamycin on growth of pancreatic cancer and its relation with cell derived factor 1 α [J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(3):375-380. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.012