

CXCR7 在胃癌细胞中的表达及对 SGC-7901 细胞 迁移及侵袭的影响*

史海涛, 师阿盟, 王 燕, 董 蕾[△], 赵 刚, 李 永, 鲁晓岚

西安交通大学医学院第二附属医院 消化内科, 陕西省胃肠动力疾病研究重点实验室,
陕西省胃肠疾病临床研究中心(西安 710004)

【摘要】 目的 探讨趋化因子受体 7(CXCR7)在不同分化程度的胃癌细胞系中的表达以及 siRNA 沉默 CXCR7 后对胃癌 SGC-7901 细胞迁移及侵袭能力的影响。方法 体外培养 5 种人胃癌细胞系:未分化腺癌 HGC-27、低分化黏液腺癌 MGC-803、低分化腺癌 BGC-823、中分化腺癌 SGC-7901 和高分化腺癌 MKN-28。采用 Western blot 及 RT-PCR 法分别检测 CXCR7 的蛋白及 mRNA 表达。应用脂质体转染 siRNA 的方法沉默 SGC-7901 细胞 CXCR7 的表达,并采用其配体基质细胞衍生因子-1(SDF-1)干预,实验分为 4 组:阴性对照 siRNA(NC siRNA 组), NC siRNA+SDF-1 组, CXCR7 siRNA 组和 CXCR7 siRNA+SDF-1 组。应用 Transwell 小室检测细胞迁移及侵袭能力。结果 CXCR7 在不同人胃癌细胞系中表达程度不一,其中高分化 MKN-28 几乎不表达,中分化 SGC-7901 细胞表达程度最高。与 NC siRNA 组相比, NC siRNA+SDF-1 组的迁移细胞数和侵袭细胞数增加($P<0.05$), CXCR7 siRNA 组的迁移细胞数和侵袭细胞数减少($P<0.05$);与 NC siRNA+SDF-1 组相比, CXCR7 siRNA+SDF-1 组的迁移细胞数和侵袭细胞数减少($P<0.05$)。结论 CXCR7 在中分化腺癌细胞系 SGC-7901 表达程度最高;SGC-7901 细胞的迁移和侵袭能力可被 SDF-1 提升,亦可被 CXCR7 siRNA 抑制。

【关键词】 胃癌 CXCR7 趋化因子受体 7 迁移 侵袭

Expression of CXCR7 in Gastric Cancer Cells and Its Effect on the Migration and Invasion of SGC-7901 Cells SHI Hai-tao, SHI A-meng, WANG Yan, DONG Lei[△], ZHAO Gang, LI Yong, LU Xiao-lan. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Shaanxi Key Laboratory of Gastrointestinal Motility Disorders, Shaanxi Clinical Research Center of Gastrointestinal Disease, Xi'an 710004, China

[△] Corresponding author, E-mail: dong556@126.com

【Abstract】 Objective To determine the expression of chemokine (C-X-C motif) receptor 7 (CXCR7) in five gastric cancer cell lines with various degrees of differentiation, and the effect of silencing CXCR7 on the migration and invasion of SGC-7901 cells. **Methods** The expression of CXCR7 in gastric cell lines (HGC-27, MGC-803, SGC-7901, BGC-823 and MKN-28) was detected by Western bolt and RT-PCR. The SGC-7901 cells were transfected with liposome of CXCR7 siRNA to silence CXCR7 gene, and then treated with stromal-derived factor-1 (SDF-1)—the ligand of CXCR7. Transwell assay was used for determining the migratory and invasive ability of SGC-7901 cells in the four groups: NC siRNA, NC siRNA+SDF-1, CXCR7 siRNA and CXCR7 siRNA+SDF-1. **Results** CXCR7 was expressed in the five gastric cancer cell lines, with the highest intensity in SGC-7901. The migrated and invasive cells increased in the NC siRNA+SDF-1 group and reduced in the CXCR7-siRNA group compared with the NC siRNA group ($P<0.05$). The CXCR7-siRNA+SDF-1 group had less migrated and invasive cells than the NC siRNA+SDF-1 group ($P<0.05$). **Conclusion** CXCR7 is highly expressed in SGC-7901. SDF-1 promotes the migratory and invasive capability of SGC-7901 cells, but such an effect can be inhibited by silencing it with CXCR7 siRNA.

【Key words】 Gastric cancer CXCR7 Migration Invasion

胃癌是世界范围内第四种最常见的恶性肿瘤,是引起肿瘤相关疾病死亡的重要病因,死亡率在各

种肿瘤中居第二位。目前胃癌的治疗手段主要有手术治疗、内镜治疗、化疗、放疗、生物治疗及中医药治疗等^[1]。趋化因子是一组小分子趋化性细胞因子的总称,研究者们发现,趋化因子与其受体的相互作用,不仅在炎症、感染、组织损伤、过敏及心血管等疾

* 国家星火计划(No. 2011GAB50001)资助

[△] 通信作者, E-mail: dong556@126.com

病中发挥重要作用,而且还参与恶性肿瘤的发生、发展。在肿瘤中,趋化因子通过与其受体作用,可将不同的细胞运入或运出肿瘤微环境,调节肿瘤的生物行为;还可以诱导细胞迁移,尤其是在炎症中诱导白细胞的迁移,而长时间的炎症可以为肿瘤的生长和进展创造有利条件,进而促进肿瘤的发生;趋化因子可以通过调节血管生长和肿瘤细胞相互作用而间接影响肿瘤发生,也可以直接调节肿瘤的生成、生长、侵袭和转移等^[2]。而 CXC 趋化因子配体 12 (CXCL12) 又称为基质细胞衍生因子-1 (stromal-derived factor, SDF-1), 和它的受体 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 及 CXC 趋化因子受体 7 (CXCR7) 在多种恶性肿瘤的生长、转移、预后等生物学行为中发挥重要作用,目前被认为是肿瘤进展中最重要的趋化因子/趋化因子受体之一^[3]。在胃癌中, SDF-1/CXCR4 生物轴可参与胃癌的增殖、生长、侵袭及转移等生物学行为^[4]。CXCR7 是近年发现的 SDF-1 的另一新受体,多数研究结果已证明 CXCR7 与一系列恶性肿瘤的生长、转移、预后等多种生物学行为密切相关,包括结肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌等^[3]。但关于 CXCR7 在胃癌中的作用研究较少。我们前期研究发现, CXCR7 在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织^[5]。本实验主要检测不同胃癌细胞系中 CXCR7 的表达,并通过 siRNA 下调胃癌细胞中 CXCR7 表达,探讨其对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响,旨在阐明 CXCR7 在胃癌进展中的作用,为胃癌防治提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

重组人 SDF-1 (PeproTech, 美国); RPMI1640 (Hyclone, 美国); 胎牛血清 (FBS, 浙江天杭科技生物有限公司, 中国); DMSO (Sigma, 美国); RNA Fast200 (上海飞捷生物有限公司, 中国); cDNA 逆转录试剂盒、PCR Master mix (TaKaRa, 日本)。PCR Marker (广州东盛生物科技有限公司, 中国), 总蛋白提取试剂盒 (陕西先锋生物有限公司, 中国), 兔抗人 CXCR7 多克隆抗体 (Proteintech, 美国), 兔抗人 β -actin 多克隆抗体、HRP 标记山羊抗兔 IgG (Bioworld, 美国), Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国), 基质胶 Matrigel (BD, 美国), Transwell 小室 (Corning, 美国), 结晶紫 (Sigma, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 实验所用 5 种人胃癌细胞系(未

分化腺癌 HGC-27、低分化粘液腺癌 MGC-803、低分化腺癌 BGC-823、中分化腺癌 SGC-7901、高分化腺癌 MKN-28) 由西安交通大学医学院实验中心保存。胃癌细胞接种于含 10% FBS 的 RPMI1640 培养基中, 置于 37 °C、体积分数 5% CO₂ 饱和湿度培养箱中培养。

1.2.2 Western blot 检测 CXCR7 蛋白表达 按照总蛋白提取试剂盒说明书提取 5 种处于对数生长期的胃癌细胞总蛋白, 加上样缓冲液, 在聚丙烯酰胺凝胶中电泳, 将蛋白电转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭后分别与抗 β -actin (1 : 1 000)、抗 CXCR7 (1 : 500) 多克隆抗体孵育, 再与相应的二抗反应, 阳性条带用化学发光法检测。结果用 Gel-pro 分析软件进行分析, 计算目的蛋白与内参 β -actin 的光密度比值。

1.2.3 RT-PCR 检测 CXCR7 mRNA 表达 采用 Fast200 试剂盒提取 5 种处于对数生长期的胃癌细胞总 RNA, 用分光光度计测定 RNA 的浓度及纯度, 按照 TaKaRa 逆转录试剂盒操作说明合成 cDNA。以 NCBI GenBank 中提供的基因序列行 CXCR7、 β -actin 的引物设计, 由北京奥科生物工程有限公司合成。CXCR7 引物序列: 上游 5'-CCTGACACCTACTACCTGAAGAC-3', 下游 5'-CACTGGACGCCGAGATGG-3', 扩增产物片段为 199 bp; β -actin 引物序列: 上游 5'-ATCGTGC GTGACATTAAGGAGAAG-3', 下游 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG-3', 扩增产物片段为 179 bp。反应条件: 94 °C 预变性 5 min, 然后按以下条件进行: 94 °C 30 s, 56 °C 30 s, 72 °C 45 s, 共 35 个循环, 最后 72 °C 延伸 7 min 终止反应。所得 PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳分离并染色后, 凝胶成像系统拍照, 采用 Geo-pro 进行光密度扫描, 以 CXCR7 与 β -actin 的光密度值的比值表示 CXCR7 mRNA 的相对表达量。

1.2.4 CXCR7 siRNA 转染鉴定及筛选 将 SGC-7901 细胞接种于 6 孔细胞培养板, 待细胞长至 50%~60% 时, 采用 Lipofectamine 2000 脂质体转染试剂盒操作说明进行转染。CXCR7 siRNA 及阴性对照 siRNA (Negative control siRNA, NC siRNA) 由上海吉玛制药技术有限公司合成, 序列如表 1 所示。转染分组: 空白对照组 (Control, 不加脂质体和 siRNA), NC siRNA 组, CXCR7 siRNA-1 组, CXCR7 siRNA-2 组, CXCR7 siRNA-3 组。转染 6 h 后通过荧光显微镜观察转染效率; 转染 24 h

后提取细胞总 RNA, 采用 RT-PCR 检测 CXCR7 mRNA 表达, 步骤同前; 转染 48 h 后提取细胞总蛋白, 采用 Western blot 检测 CXCR7 蛋白表达, 步骤同前。通过鉴定及筛选, 最终选择沉默效率最高的 CXCR7 siRNA 进行迁移及侵袭试验。

表 1 CXCR7 siRNA 及 NC siRNA 序列

Table 1 Sequences of CXCR7 siRNA and NC siRNA

siRNA	Sequence
CXCR7 siRNA-1	F: 5'-CGCACUGCUACAUCUUGAATT-3' R: 5'-UUCAAGAUGUAGCAGUGCGTT-3'
CXCR7 siRNA-2	F: 5'-CCGUUCCUUCUCCAUUAUTT-3' R: 5'-AUAUUGGAGAAGGGAACGGTT-3'
CXCR7 siRNA-3	F: 5'-GCCUUAUCUUAAGUACUTT-3' R: 5'-AGUACUUGAAGAUGAAGGCTT-3'
NC siRNA	F: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' R: 5'-ACGUGAGACGUUCGGAGAATT-3'

1.2.5 细胞迁移实验 实验分为 4 组: NC siRNA 组, NC siRNA + SDF-1 组, CXCR7 siRNA 组, CXCR7 siRNA + SDF-1 组。分别用 NC siRNA 和沉默效率最高的 CXCR7 siRNA-1 干扰 SGC-7901 细胞 48 h 后, 胰酶消化细胞, 用体积分数 1% 血清培养基重悬细胞至 $8 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$ 。在 24 孔板 Transwell 小室下室中加入 600 μL 含或不含 100 ng/mL SDF-1 的体积分数 5% 血清培养基, 上室中加入上述细胞悬液 200 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 、体积分数 5% CO_2 培养箱继续培养。24 h 后, 取出 Transwell 小室, PBS 洗 5 min \times 3 次。甲醇中固定 10 min, PBS 洗 5 min \times 3 次, 室温风干。结晶紫工作液染色 20 min, PBS 清洗 5 min \times 3 次, 棉签小心擦去上室表面未穿膜的细胞。光学显微镜下随机选取 5 个视野观察小室的穿膜细胞数, 摄像并计数。

1.2.6 细胞侵袭实验 分组同 1.2.5。将 Matrigel 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜融化, 待 Matrigel 融化后, 用预冷的无血清培养基以体积比 10 : 1 进行稀释。取 50 μL 稀释胶平铺于 Transwell 小室的上室表面, 排除气泡, 37 $^{\circ}\text{C}$ 过夜凝固, 以重构基底膜。其余步骤同细胞迁移实验, 最后采用光学显微镜摄像并计数。

1.2.7 统计学方法 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CXCR7 在胃癌细胞中的表达

由图 1 可以看出, CXCR7 在 5 种不同分化程度胃癌细胞系表达程度不一, 在高分化腺癌细胞系 MKN-28 中其 mRNA 和蛋白水平均不能检测到表

达。但无论是 mRNA 还是蛋白水平, 其中分化胃腺癌细胞系 SGC-7901 表达程度最高, 条带最明显。因此我们采用 SGC-7901 细胞进行后续实验研究。

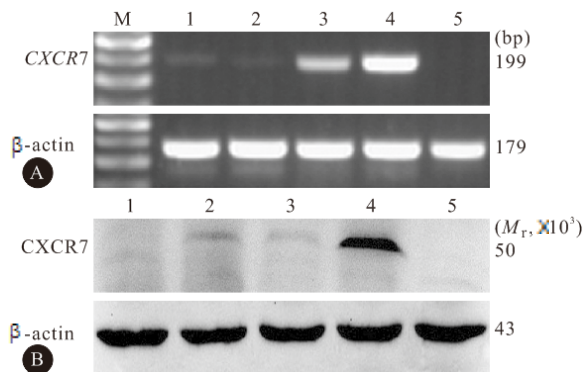


图 1 RT-PCR 及 Western blot 检测 5 种胃癌细胞系中 CXCR7 的 mRNA 及蛋白水平表达

Fig 1 Expression of CXCR7 in gastric cell lines detected by RT-PCR and Western blot

A: mRNA expression; B: Protein expression; M: Marker; 1: HGC-27; 2: MGC-803; 3: BGC-823; 4: SGC-7901; 5: MKN-28

2.2 CXCR7 siRNA 转染鉴定及筛选

由图 2 可以看出, siRNA 转染 6 h 后, 可观察到转染成功的细胞呈绿色荧光, 转染效率 90% 以上, 提示转染方法有效。图 3 为 siRNA 转染后 CXCR7 mRNA 及蛋白水平的表达情况。阴性对照组和空白对照组 CXCR7 mRNA 和蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CXCR7 siRNA-1、2 及 3 转染后的 CXCR7 mRNA 和蛋白水平均较空白对照组和阴性对照组降低 (P 均 < 0.05), 其中 CXCR7 siRNA-1 组的沉默效应最明显。因此, 我们采用 CXCR7 siRNA-1 沉默 SGC-7901 细胞的 CXCR7, 进行后续迁移及侵袭实验研究。

2.3 siRNA 沉默 CXCR7 基因对胃癌细胞迁移能力的影响

由图 4 可以看出, 与 NC siRNA 组相比, NC siRNA + SDF-1 组的穿膜细胞数增加 [(196.00 \pm 25.03) vs. (275.60 \pm 35.53), $P < 0.0001$], CXCR7 siRNA 组的穿膜细胞数减少 [(196.00 \pm 25.03) vs. (148.80 \pm 15.53), $P < 0.01$]; 与 NC siRNA + SDF-1 组相比, CXCR7 siRNA + SDF-1 组的穿膜细胞数减少 [(275.60 \pm 35.53) vs. (187.80 \pm 16.18), $P < 0.0001$].

2.4 siRNA 沉默 CXCR7 基因对胃癌细胞侵袭能力的影响

由图 5 可以看出, 与 NC siRNA 组相比, NC

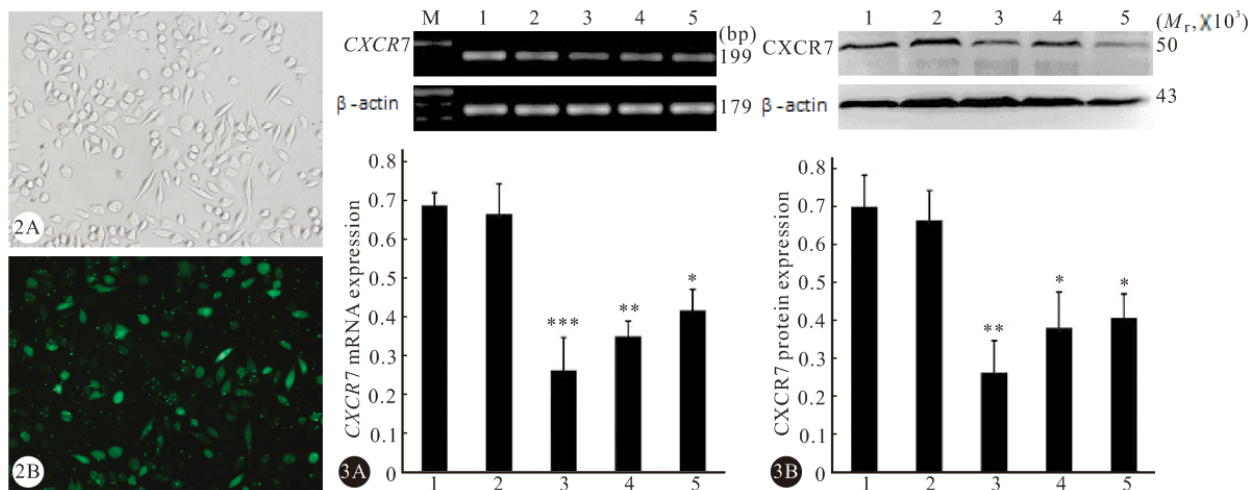


图 2 siRNA 转染 6 h 后荧光图像。×200

图 3 siRNA 转染后 CXCR7 的 mRNA 及蛋白水平表达

Fig 2 The images of transfection with siRNA for 6 h. ×200

Fig 3 Effect of siRNA on mRNA and protein expressions of CXCR7

2A: Bright-field image; 2B: Fluorescence image; 3A: mRNA expression; 3B: Protein expression; M: Marker; 1: Control; 2: NC siRNA; 3: CXCR7 siRNA-1; 4: CXCR7 siRNA-2; 5: CXCR7 siRNA-3. * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$, vs. NC siRNA

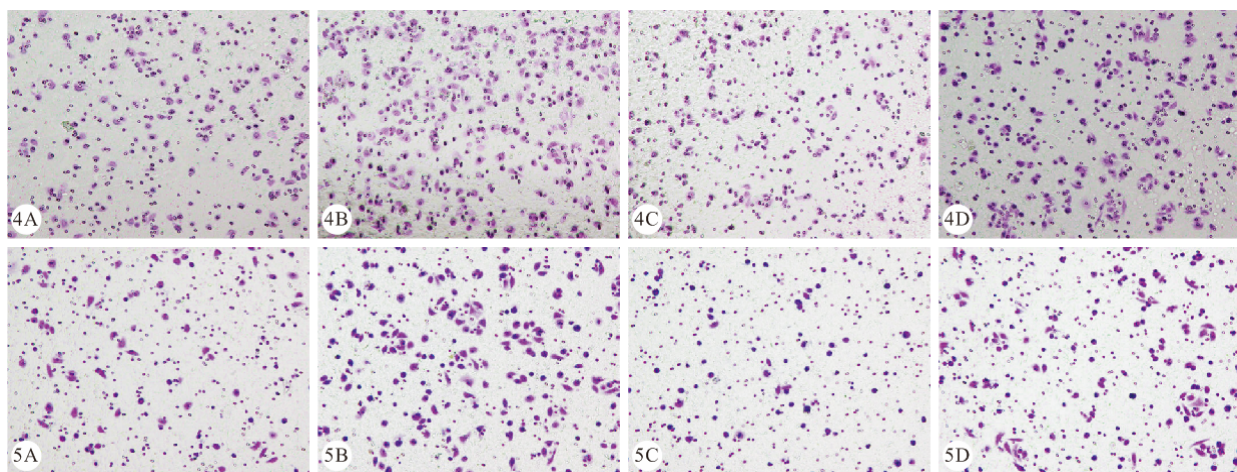


图 4 Transwell 小室检测 SGC-7901 胃癌细胞迁移能力。结晶紫染色 ×200

图 5 Transwell 小室检测 SGC-7901 胃癌细胞侵袭能力。结晶紫染色 ×200

Fig 4 The migratory ability of SGC-7901 cells measured by Transwell assay (migrated cells stained with crystal violet, ×200)

Fig 5 The

invasive ability of SGC-7901 cells measured by Transwell assay (invasive cells stained with crystal violet, ×200)

A: NC siRNA; B: NC siRNA+SDF-1; C: CXCR7 siRNA; D: CXCR7 siRNA+SDF-1

siRNA+SDF-1 组的穿膜细胞数增加 [(96.40 ± 12.93) vs. (150.40 ± 20.37), $P < 0.001$], CXCR7siRNA 组的穿膜细胞数减少 [(96.40 ± 12.93) vs. (70.20 ± 14.64), $P < 0.05$]; 与 NC siRNA+SDF-1 组相比, CXCR7 siRNA+SDF-1 组的穿膜细胞数减少 [(150.40 ± 20.37) vs. (100.80 ± 21.64), $P < 0.001$].

3 讨论

CXCR7 是近年新发现的除 CXCR4 以外, SDF-

1 的另一受体。CXCR7 在不同肿瘤中可发挥相同或不同的生物学特性, 作用复杂。多项研究已发现 CXCR7 在多种肿瘤组织及细胞中高表达, 并参与肿瘤的发生、发展及预后等生物学行为。CXCR7 在结肠癌组织中的高表达与其肺转移有关^[6]。CXCR7 在肝癌组织的高表达与肺转移有关, 并且在高转移潜能的肝癌细胞高表达, 沉默 CXCR7 基因后, 癌细胞的增殖和侵袭能力均下降^[7]。在膀胱癌中, CXCR7 的高表达与上皮间质转化及肿瘤转移有关, 有可能作为膀胱癌的一项预后指标; 它在膀胱癌细

胞中也表达明显,并可促进癌细胞的增殖和趋化运动,抑制其凋亡^[8-9]。MELO 等^[10]发现 CXCR7 与急性 T 淋巴细胞的迁移能力有关。

目前关于 CXCR7 与胃癌的研究较少,国外尚未见报道,国内在 2013 年由许统俭等^[11]发现 CXCR7 在胃癌中呈高表达,且胃癌侵及浆膜、低分化、有淋巴结转移和 TNM III~IV 期组 CXCR7 表达均明显高于其未侵及浆膜、中分化、无淋巴结转移和 TNM I~II 期组。随后,张娜等^[12-13]也发现 CXCR7 在胃癌组织中的表达明显高于正常胃组织,且与肿瘤直径、Lauren's 分型、浸润深度、淋巴结转移和临床分期有关,同时还发现 CXCR7 与促肿瘤生长及血管生成相关因子如缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、生存素(Survivin)、黏附分子 CD44 拼接变体 V6(CD44v6)及基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的表达均呈正相关。关于 CXCR7 在胃癌细胞水平的研究同样较少,王隽等^[14]采用重组腺病毒技术靶向沉默 MGC-803 胃癌细胞中 CXCR7 的表达,发现其可抑制细胞的增殖和迁移活性,并可通过 Caspase-3 促进胃癌细胞凋亡。赵东文等^[15]采用慢病毒介导的 CXCR7-shRNA 转染人胃癌细胞株 SGC 7901 后发现细胞增殖能力明显减低。综上所述,CXCR7 作为 SDF-1 的另一新受体,在胃癌中的研究仍处于起步阶段,我们课题组前期研究发现 CXCR7 在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织,但与其分化程度无关^[5]。本研究在 mRNA 及蛋白水平上检测了 CXCR7 在 5 种不同人胃癌细胞系中的表达,结果发现不同分化程度之间 CXCR7 表达有差异。其中,在高分化腺癌细胞系 MKN-28 中几乎不表达,而在转移潜能较高的中分化腺癌细胞系 SGC-7901 中表达最高,提示 CXCR7 的高表达可能与胃癌的转移能力有关。

趋化因子 SDF-1 在肿瘤转移中发挥着重要的作用,除了 CXCR4 外,CXCR7 也介导了 SDF-1 的促肿瘤转移作用,目前在结肠癌^[16]、肝癌^[17]、神经母细胞瘤^[18]、膀胱癌^[19]等多种恶性肿瘤中都有报道。而关于 SDF-1 对胃癌细胞转移的作用,ZHAO 等^[20]发现 SDF-1 可通过 CXCR4 促进人胃癌细胞系 SGC-7901 及 MGC-803 的迁移能力;LEE 等^[21]也发现胃癌细胞系 KATO III 在 SDF-1 刺激下迁移能力增加,而阻断 CXCR4 后,迁移能力降低。本研究发现,SDF-1 刺激 SGC-7901 细胞 24 h 后,细胞迁移及侵袭能力均明显增加,同时,我们采用基因沉默

的方法发现,与 NC siRNA+SDF-1 组比较,CXCR7 siRNA+SDF-1 组的迁移及侵袭细胞数明显降低,表明 CXCR7 介导了 SDF-1 诱导的 SGC-7901 胃癌细胞迁移及侵袭,但具体是通过何种分子机制发挥作用,CXCR7 与 CXCR4 是否有相互作用,还需要进一步的研究。

随着 CXCL12/CXCR4 生物轴在胃癌进展中作用的逐步揭示,已有研究发现 CXCR4 的拮抗剂 AMD3100 可明显抑制动物体内胃癌的生长及转移,有望未来作为靶向药物进行开发。同样,CXCR7 作用的进一步阐明,也为胃癌的分子治疗提供了新的靶点。

参 考 文 献

- [1] ORDITURA M, GALIZIA G, SFORZA V, *et al.* Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*,2014,20(7):1635-1649.
- [2] BALKWILL FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol*,2012,226(2):148-157.
- [3] SUN X, CHENG G, HAO M, *et al.* CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression. *Cancer Metast Rev*,2010,9(4):709-722.
- [4] LEE HJ, JO DY. The role of the CXCR4/CXCL12 axis and its clinical implications in gastric cancer. *Histol Histopathol*, 2012,27(9):1155-1161.
- [5] 师阿盟,董蕾,史海涛,等.趋化因子受体 7 在胃癌组织及细胞中的表达及意义. *南方医科大学学报*,2014,34(12):1780-1784.
- [6] GUILLEMOT E, KARIMDJEE-SOILIHI B, PRADELI E, *et al.* CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver. *Br J Cancer*,2012,107(12):944-949.
- [7] XUE TC, CHEN RX, HAN D, *et al.* Down-regulation of CXCR7 inhibits the growth and lung metastasis of human hepatocellular carcinoma cells with highly metastatic potential. *Exp Ther Med*,2012,3(1):117-123.
- [8] YATES TJ, KNAPP J, GOSALBEZ M, *et al.* C-X-C chemokine receptor 7: a functionally associated molecular marker for bladder cancer. *Cancer*,2013,119(1):61-71.
- [9] HAO M, ZHENG J, HOU K, *et al.* Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression. *Biochem Pharmacol*,2012,84(2):204-214.
- [10] MELO RC, LONGHINI AL, BIGARELLA CL, *et al.* CXCR7 is highly expressed in acute lymphoblastic leukemia and potentiates CXCR4 response to CXCL12. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85926 [2015-09-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3908922/pdf/pone.0085926.pdf>. doi:10.1371/journal.pone.0085926.
- [11] 许统俭,符炜,徐为,等. CXCR7 与 VEGF 在胃癌组织中的表达及临床意义. *江苏医药*,2013,39(13):1534-1536.

- [12] 张娜, 辛琪, 杨艳, 等. 胃癌组织 CXCR7、HIF-1 α 及 VEGF 的表达及意义. 山东医药, 2015, 55(29): 53-55.
- [13] 张娜, 辛琪, 杨艳, 等. CXCR7 对胃癌生长、黏附及侵袭的影响. 天津医药, 2014, 42(9): 870-873.
- [14] 王隽, 符炜. 重组腺病毒 CXCR7-siRNA 对人胃癌细胞增殖及迁移的影响. 徐州医学院学报, 2013, 33(11): 717-720.
- [15] 赵东文, 李 谦, 王海龙, 等. 慢病毒载体介导的 CXCR7-shRNA 联合重楼总皂苷对胃癌细胞 SGC7901 特异性靶向干预的实验研究. 中国生化药物杂志, 2014, 33(2): 22-25.
- [16] XU H, WU Q, DANG S, *et al.* Alteration of CXCR7 expression mediated by TLR4 promotes tumor cell proliferation and migration in human colorectal carcinoma. PLoS One, 2011, 6(12): e27399 [2015-09-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236747/pdf/pone.0027399.pdf>. doi:10.1371/journal.pone.0027399.
- [17] ZHENG K, LI HY, SU XL, *et al.* Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 31.
- [18] MA M, YE JY, DENG R, *et al.* Mesenchymal stromal cells may enhance metastasis of neuroblastoma via SDF-1/CXCR4 and SDF-1/CXCR7 signaling. Cancer Lett, 2011, 312(1): 1-10.
- [19] LIU C, PHAM K, LUO D, *et al.* Expression and functional heterogeneity of chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 in primary patient-derived glioblastoma cells. PLoS One, 2013, 8(3): e59750 [2015-09-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605406/pdf/pone.0059750.pdf>. doi:10.1371/journal.pone.0059750.
- [20] ZHAO BC, WANG ZJ, MAO WZ, *et al.* CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. World J Gastroenterol, 2011, 17(19): 2389-2396.
- [21] LEE HJ, KIM SW, KIM HY, *et al.* Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. Int J Oncol, 2009, 34(2): 473-480.

(2015-12-25 收稿, 2016-04-23 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 659 页)

- [11] HUA KF, CHOU JC, KA SM, *et al.* Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 β production. J Cell Physiol, 2015, 230(4): 863-874.
- [12] CORSINI E, GALBIATI V, NIKITOVIC D, *et al.* Role of oxidative stress in chemical allergens induced skin cells activation. Food Chem Toxicol, 2013(61): 74-81 [2015-07-25]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691513001476>. doi:10.1016/j.fct.2013.02.038.
- [13] ABAIS JM, ZHANG C, XIA M, *et al.* NADPH oxidase-mediated triggering of inflammasome activation in mouse podocytes and glomeruli during hyperhomocysteinemia. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(13): 1537-1548.
- [14] MADALA SK, SCHMIDT S, DAVIDSON C, *et al.* MEK-ERK pathway modulation ameliorates pulmonary fibrosis associated with epidermal growth factor receptor activation. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(3): 380-388.
- [15] TURNER MD, CHAUDHRY A, NEDJAI B. Tumour necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. Bioscience, 2011, 32(2): 105-112.
- [16] LIAO P, CHAO LK, CHOU JC, *et al.* Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate-mediated signal transduction in the regulation of NLRP3 protein expression and caspase-1-mediated interleukin-1 β secretion. Inflamm Res, 2013, 62(1): 89-96.
- [17] CHENG CY, HO TY, LEE EJ, *et al.* Ferulic acid reduces cerebral infarct through its antioxidative and anti-inflammatory effects following transient focal cerebral ischemia in rats. Am J Chin Med, 2008, 36(6): 1105-1119.
- [18] XU T, PAN Z, DONG M, *et al.* Ferulic acid suppresses activation of hepatic stellate cells through ERK1/2 and Smad signaling pathways in vitro. Biochem Pharmacol, 2015, 93(1): 49-58.
- [19] WEI MG, SUN W, HE WM, *et al.* Ferulic acid attenuates TGF- β 1-induced renal cellular fibrosis in NRK-52E cells by inhibiting Smad/ILK/Snail pathway. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(2015): 619720 [2015-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408646/>. doi:10.1155/2015/619720.

(2015-11-17 收稿, 2016-03-10 修回)

编辑 余 琳