

CXCR4 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌中的表达

郑湘予¹ 庞霞¹ 王福建² 朱志强^{2△}

(1 郑州大学第一附属医院病理科, 河南省肿瘤病理重点实验室 河南 郑州 450052;

2 郑州大学第一附属医院急诊科 河南 郑州 450052)

摘要 目的 探讨 CXCR4 与 MMP-9 在膀胱移行细胞癌中表达的相关性及其临床意义。方法 采用免疫组化 SP 法与半定量 RT-PCR 检测 40 例膀胱移行细胞癌组织及 10 例正常膀胱粘膜组织中 CXCR4 和 MMP-9 蛋白及 mRNA 的表达情况, 分析膀胱移行细胞癌组织中 CXCR4 和 MMP-9 表达的相关性, 分析二者与临床病理特征的关系。结果 膀胱移行细胞癌组织中 CXCR4 蛋白表达率为 77.5%, mRNA 相对含量为 0.777 ± 0.044 ; 其中浸润深度达肌层者表达率为 100%, mRNA 相对含量为 0.790 ± 0.049 ; 局限在粘膜下层者表达率为 50%, mRNA 相对含量为 0.660 ± 0.052 ; 二者之间差异有统计学意义。MMP-9 在膀胱移行细胞癌组织中的表达率为 80.0%, mRNA 相对含量为 0.850 ± 0.079 ; 其中浸润深度达肌层者表达率为 95.5%, mRNA 相对含量为 0.854 ± 0.070 ; 局限在粘膜下层者表达率为 61.1%, mRNA 相对含量为 0.758 ± 0.092 ; 二者之间差异有统计学意义。膀胱移行细胞癌组织中 CXCR4 及 MMP-9 蛋白阳性表达呈正相关关系($\gamma=0.479$ $P<0.05$)。MMP-9 与肿瘤组织学分级有关, 与患者的性别、年龄无关, 而 CXCR4 的表达与肿瘤组织学分级及患者的性别、年龄均无关。结论 CXCR4 和 MMP-9 表达与膀胱移行细胞癌的发生和浸润密切相关, 通过干预 CXCR4 和 MMP-9 的活性可能成为治疗膀胱移行细胞癌的新靶点。

关键词 膀胱癌; CXCR4; MMP-9

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)27-5255-06

Expression of CXCR4 and MMP-9 in Bladder Transitional Cell Carcinoma Tissue

ZHENG Xiang-yu¹, PANG Xia¹, WANG Fu-jian², ZHU Zhi-qiang^{2△}

(1 Tumor pathology key laboratory of Henan province, pathology department of First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450052, China; 2 Emergency department of First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450052, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of chemokine receptor CXCR4 and MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) in human bladder transitional cell carcinoma (BTCC). **Methods:** CXCR4 and MMP-9 protein and mRNA were detected in 40 formalin-fixed paraffin-embedded and fresh BTCC tissues and 10 normal bladder mucosal tissues by immunohistochemistry and semi-quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) respectively. The association was analyzed between the expressions of CXCR4 and MMP-9, as well as their relationships to the clinicopathologic significance of BTCC. **Results:** The positive rate of expression of CXCR4 and MMP-9 protein and relative level of mRNA in BTCC tissues were significantly higher than those of the normal bladder mucosal tissues (CXCR4: 77.5% vs. 20%, 0.777 ± 0.044 vs. 0.623 ± 0.096 ; MMP-9: 80.0% vs. 20%, 0.850 ± 0.079 vs. 0.751 ± 0.049). Further more, the positive rate of expression of CXCR4 and MMP-9 protein and relative level of mRNA in the muscle-invasive tumors were significantly higher than those of confined within submucosa too (CXCR4: 100% vs. 50%, 0.790 ± 0.049 vs. 0.660 ± 0.052 ; MMP-9: 95.5% vs. 61.1%, 0.854 ± 0.070 vs. 0.758 ± 0.092). The expression of CXCR4 protein was significantly positively correlated with that of MMP-9 protein ($P<0.05$). Nevertheless, the expression of CXCR4 among different histological grades did not have statistical significance while the expression of MMP-9 did. Both of the expression of CXCR4 and MMP-9 had no correlation with the sex and age of the patients. **Conclusion:** Our results suggest that CXCR4 and MMP-9 expression is highly correlated with the occurring and invasion of BTCC, and indicate that CXCR4 and MMP-9 could be a new efficient target to treat bladder cancer.

Key words: Bladder cancer; CXCR4; RT-PCR; MMP-9

Chinese Library Classification: R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)27-5255-06

作者简介: 郑湘予(1977-), 女, 本科, 实验师, 主要从事膀胱肿瘤研究, Tel: 13613851752, E-mail: zdzhuzhqi@126.com

△通讯作者: 朱志强(1972-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事膀胱肿瘤研究。Tel: 13623810089, E-mail: zdzhuzhqi@126.com

(收稿日期: 2012-03-22 接受日期: 2012-04-28)

前言

膀胱癌是世界第九大常见恶性肿瘤^[1], 在我国膀胱癌发病率居泌尿系肿瘤首位, 约占所有恶性肿瘤的 20% 左右。近年来, 膀胱癌发病率呈上升趋势, 而浸润性膀胱癌对患者的危害更大。关于 CXCR4 在肿瘤的发生、增殖、浸润和转移过程中的具

体作用机制,目前争论较多。MMP-9 是一类依赖锌离子的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),激活之后可降解细胞外基质(ECM)中明胶、多种胶原及弹性纤维,尤其型胶原蛋白,而认为该蛋白酶在肿瘤的浸润和转移中发挥重要作用。文献报道 CXCR4 与 MMPs 相互协同促进多种肿瘤的发生、浸润和转移^[2,3],但尚未见在膀胱癌中的相关报道。本研究分析 CXCR4 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌中的表达与临床病理特征的关系以及二者之间相关性,探索膀胱癌新的靶向治疗措施和策略。

1 材料和方法

1.1 标本

收集 40 例术前无治疗史膀胱癌患者术后新鲜膀胱癌组织(Bladder Cancer, BC 组)。其中男 24 例,女 16 例,年龄范围 30~84(62.7±13.7)岁。同时取 10 例距癌灶边缘 3cm 以上,常规病理切片证实为正常膀胱粘膜的组织作为对照组(Normal Control, NC 组)。病理组织学证实 40 例 BC 组均为移行细胞癌,其中 Ⅰ级 16 例,Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 10 例,按照肿瘤细胞分化程度分为:高分化 15 例,中度分化 13 例,低分化 12 例;按浸润深度分 2 类:局限在粘膜内或粘膜下层者 18 例,浸润至肌层者 22 例。标本离体 0.5h 内迅速在无菌死癌灶及远端正常粘膜组织处分别取材。每例标本分成两份,一份取材后立即置于液氮冷冻,后移至 -80℃低温冰箱贮存备用;另一份用 40 g/L 多聚甲醛液固定备用。

1.2 主要试剂

鼠抗人 CXCR4 单克隆抗体(美国 R&D 公司),羊抗人 MMP-9 抗体(福州迈新生物技术开发公司)。SP 免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物公司。Trizol 裂解液(德国 Qiagen 公司)、Rizol RNA 提取试剂(Gibco BRL)、dNTP(美国 Promega 公司),PCR 扩增试剂盒购自大连宝生物工程有限公司。

1.3 CXCR4 和 MMP-9 蛋白表达的免疫组织化学检测

多聚甲醛固定后的组织石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。检测按试剂盒说明书的步骤操作。采用双盲法进行结果判定,每张切片由 2 名病理科医师分别判断,二者结果不一致时重新判断。CXCR4 蛋白阳性信号均呈棕黄色颗粒样物质,位于细胞质内。凡细胞质或胞核出现明显的棕色颗粒为 MMP-9 蛋白阳性细胞。高倍镜下随机选取 5 个视野,每个视野观察细胞数不少于 200 个。依照文献^[4]标准,按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定。①按切片中细胞着色深浅评分:0 分,细胞无显色;1 分,浅黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。②按阳性细胞数占同类细胞数的百分比,<30%为 1 分,30%-70%为 2 分,>70%为 3 分。取①、②两项评分的乘积作为总积分,0-1 分为阴性(-),2-3 分为弱阳性(+),≥4 分为阳性(++)。

1.4 RT-PCR 检测 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 的表达

Trizol 试剂盒提取组织总 RNA,以 DEPC 水作为空白对照,根据紫外分光光度计的光密度值计算其纯度和浓度,取 0.5 μL 总 RNA 应用试剂盒逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。扩增条件:94℃预变性 5 min,94℃变性 30sec,58℃退火 30sec,72℃延伸 40sec,进行 30 个循环后,

94℃继续延伸 5 min,置 4℃保存。CXCR4 引物由大连宝生物公司合成:上游引物 5'-AATCTTCCTGCCCACCATCT-3';下游引物是:5'-GACGCCAACATAGACCACCT-3'。MMP-9 引物由北京奥科生物技术有限公司合成:上游引物为 5'-TGGAGT-CACTGTACACCCTC-3';下游引物 5'-CGGACATCCGCTAACAGGT-3'。内参 β-actin 上游引物为 5'-CAT CCT GCG TCT GGA CCT3';下游引物为 5'-TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG-3'。扩增产物经 1.2%琼脂糖凝胶电泳后用 Gene genius 凝胶成像系统照相,用 Gene Tools From SynGene 软件测定荧光条带的吸光度值。将内参 β-actin 的吸光度值设定为 1,以各组织标本目的基因 CXCR4 与其对应的内参之比为标准值(相对表达量),记录扫描结果并测取相对表达量。

1.5 统计学处理

应用 SPSS15.0 软件处理数据,两样本率的比较采用四格表资料的 χ^2 检验,多样本率的比较采用行列表资料的 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验及方差分析;相关性检验用 Spearman 相关分析。以 $\alpha=0.05$ 为显著性水准。

2 结果

2.1 BC 组和 NC 组中 CXCR4 与 MMP-9 蛋白的表达

CXCR4 蛋白阳性表达主要位于膀胱移行细胞癌细胞的胞质内,呈浅黄色至棕黄色颗粒;MMP-9 蛋白阳性表达主要位于膀胱癌细胞的胞质内,呈浅黄色至棕黄色颗粒。正常膀胱粘膜上皮细胞大部分呈阴性表达。NC 组 CXCR4 和 MMP-9 蛋白阳性表达率均低于 BC 组(20.0% vs. 77.5%, 20% vs. 80%),差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1、图 2)。

2.2 CXCR4 和 MMP-9 蛋白表达与 BC 患者临床病理特征的关系

浸润深度达肌层者的膀胱癌组织中 CXCR4 蛋白阳性表达率为 100%,MMP-9 蛋白阳性表达率为 95.5%;局限在粘膜下层者 CXCR4 阳性表达率为 50%,MMP-9 阳性表达率 61.1%;不同浸润深度组间相比,二种蛋白阳性表达率差异均有统计学意义。CXCR4 的表达随肿瘤组织学分级逐渐升高,但是差异无统计学意义,而与患者的性别、年龄无关;MMP-9 的阳性表达率随肿瘤组织学分级升高而逐渐升高(Ⅰ级:53.3%;Ⅱ级:92.3%;Ⅲ级:100%) $P<0.05$ (表 2)。

2.3 BC 组及 NC 组中 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 表达的比较

RT-PCR 扩增结果经凝胶电泳显示,CXCR4 和 MMP-9 mRNA RT-PCR 扩增产物与预计一致,CXCR4 mRNA 片段大小为 367bp,MMP-9 mRNA 片段大小为 400bp,内参 β-actin 片段大小为 480 bp。扩增结果经凝胶灰度扫描对 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 进行定量,在 BC 组中 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 的含量均高于 NC 组,分别为 0.777 ± 0.044 vs. 0.623 ± 0.096 和 0.850 ± 0.079 vs. 0.751 ± 0.049 , $P<0.05$ (表 3、图 3 与图 4)。

2.4 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 表达与 BC 患者临床病理特征的关系

浸润深度达肌层者的膀胱癌组织中 CXCR4 mRNA 相对含量为 0.790 ± 0.049 ,MMP-9 mRNA 的相对含量为 0.854 ± 0.070 ;局限在粘膜下层者 CXCR4 mRNA 相对含量为 $0.660\pm$

0.052 ,MMP-9 mRNA 的相对含量为 0.758± 0.092。不同浸润深度组间相比 ,二种 mRNA 相对含量差异均有统计学意义。CXCR4 mRNA 的相对含量与肿瘤组织学分级、患者的性别、年龄无关 ,MMP-9 mRNA 相对含量随肿瘤组织学分级升高而逐渐升高(级 0.714± 0.074 ; 级 0.796± 0.092 ; 级 0.896± 0.082) ,P<0.05(表 4、图 5- 图 8)。

2.5 CXCR4 与 MMP-9 表达的相关性分析

在 CXCR4 蛋白表达阳性的 31 病例中 ,其 MMP-9 蛋白表达阳性的占 28 例 ,而在 CXCR4 蛋白表达阴性的 9 病例中 ,其蛋白表达阴性的占 4 例 ,CXCR4 及 MMP-9 蛋白在膀胱移行细胞癌组织中的表达呈正相关关系($\gamma=0.479$, $P<0.01$)(表 5)。

表 1 BC 组和 NC 组中 CXCR4 与 MMP-9 蛋白的表达

Table 1 Protein expression of CXCR4 and MMP-9 in BC and NC groups

Groups	Cases	Protein expression of CXCR4			Protein expression of MMP-9		
		-	+	Positive rate (%)	-	+	Positive rate (%)
NC group	10	8	2	20	8	2	20
BC group	40	9	31	77.5	8	32	80
χ^2			9.364			10.622	
P			0.002			0.001	

表 2 BC 组中 CXCR4 蛋白表达与临床病理特征的关系

Table 2 Relationship of the protein expression of CXCR4 9 in BC group with clinicopathologic features

Pathology parameters	Cases	CXCR4 protein expression			χ^2	P	MMP-9 protein expression			χ^2	P
		-	+	Positive rate (%)			-	+	Positive rate (%)		
Gender					0.266	0.606				0.319	0.572
Male	26	7	19	73.1			6	18	75.0		
Female	14	2	12	85.7			2	14	87.5		
Age					0.010	0.922				1.500	0.221
≥ 60	25	5	20	80.0			3	20	88.0		
<60	15	4	11	73.3			5	10	66.7		
Histological grades					0.397	0.820				12.254	0.002
	15	4	11	73.3			7	8	53.3		
	13	3	10	76.9			1	12	92.3		
	12	2	10	83.3			0	12	100		
Invasion depth					11.471	0.001				5.309	0.021
Muscular layer	22	0	22	100			1	21	95.5		
Mucosa or submucosa	18	9	9	50			7	11	61.1		

表 3 BC 组及 NC 组中 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 表达的比较

Table 3 Comparison of the mRNA expression of CXCR4 and MMP-9 between the BC group and NC group

Groups	cases	Relative mRNA content of CXCR4	Relative mRNA content of MMP-9
NC group	10	0.623± 0.096	0.751± 0.049
BC group	40	0.777± 0.044	0.850± 0.079
t		7.581	3.769
P		0.000	0.0004

表 4 BC 组中 CXCR4 和 MMP-9 mRNA 表达与患者临床病理学特征的关系

Table 4 Relationship of the mRNA expression of CXCR4 and MMP-9 in BC group with clinicopathologic features

Pathology parameters	Cases	Relative mRNA content of CXCR4	t	F	P	Relative mRNA content of MMP-9	t	F	P
Gender			0.183		0.856		0.465		0.645
Nale	24	0.783± 0.047				0.792± 0.100			
Female	16	0.768± 0.401				0.807± 0.100			
Age			1.415		0.165		1.621		0.113
≥ 60	25	0.784± 0.047				0.769± 0.084			
<60	15	0.764± 0.036				0.819± 0.110			

Histological grades		0.892	0.418	16.200	0.000
	15	0.780± 0.040		0.714± 0.074	
	13	0.764± 0.036		0.796± 0.092	
	12	0.787± 0.056		0.896± 0.082	
Invasion depth		8.122	0.000	3.748	0.0006
Muscular layer	22	0.790± 0.049		0.854± 0.070	
Mucosa or submucosa	18	0.660± 0.052		0.758± 0.092	

表 5 CXCR4 及 MMP-9 在膀胱移行细胞癌中蛋白表达相关性分析

Table 5 Relative analysis on the protein expression of CXCR4 and MMP-9 in bladder transitional cell carcinoma

Protein expression of CXCR4	Protein expression of MMP-9		Total	γ	P
	+	-			
+	28	3	31	0.479	0.002
-	4	5	9		
合计 Total	32	8	40		

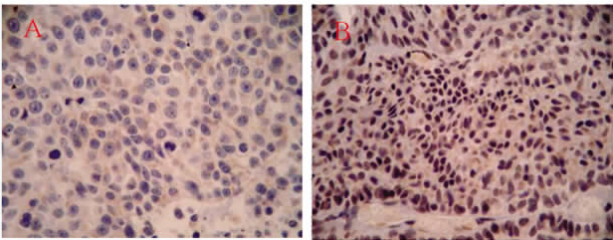


图 1 不同浸润深度的膀胱癌组织中 CXCR4 蛋白免疫组化检测(SP 200×) (A :粘膜或粘膜下层 B:肌层)

Fig. 1 Immunohistochemical detection results of the CXCR4 protein in bladder cancer tissue with different invasion depth(SP 200×)
A: mucosa or submucosa; B: muscular layer

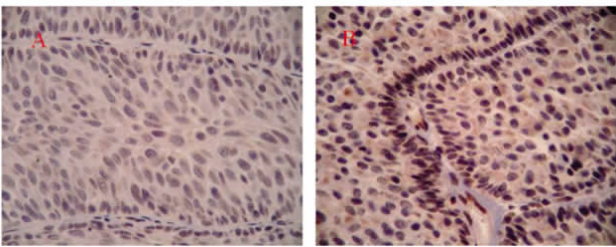


图 2 不同浸润深度的膀胱癌组织中 MMP-9 蛋白免疫组化检测(SP 200×) (A :粘膜或粘膜下层 B:肌层)

Fig. 2 Immunohistochemical detection results of the MMP-9 protein in bladder cancer tissue with different invasion depths(SP 200×)(A: mucosa or submucosa; B: muscular layer)

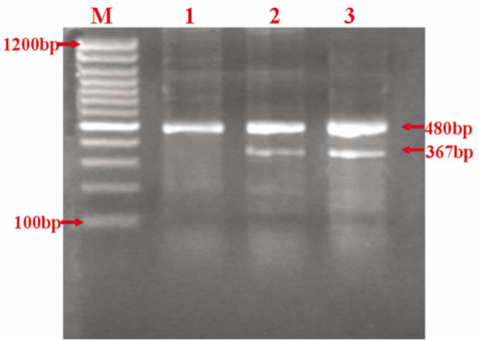


图 3 BC 组及 NC 组中 CXCR4 mRNA 的 RT-PCR 检测
(M :DNA 标准 1200 ;1 空白对照 2 :正常膀胱粘膜 3 膀胱癌组织)

Fig. 3 RT-PCR detection of the CXCR4 mRNA expression in BC and NC group
M: DNA standards 1200; 1: blank control; 2 normal bladder mucosa; 3 bladder cancer tissue

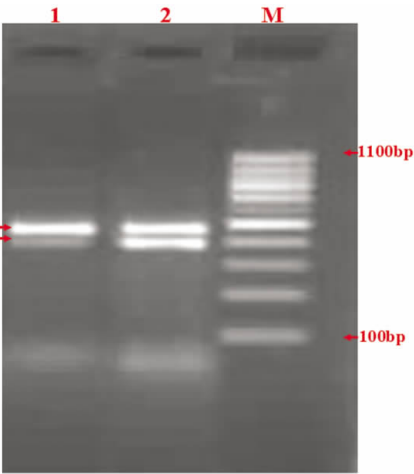


图 4 BC 组及 NC 组中 MMP-9 mRNA 的 RT-PCR 检测
(M :DNA 标准 1100 ;1 :正常膀胱粘膜 2 膀胱癌组织)

Fig. 4 RT-PCR detection of the MMP-9 mRNA expression in BC and NC group
M: DNA standards 1200; 1: normal bladder mucosa; 2: bladder cancer tissue

3 讨论

关于 CXCR4 在肿瘤的发生、增殖、浸润和转移过程中具体的作用机制，目前争论较多。Kawin 等^[5] 研究表明 CXCL12-CXCR4 信号途径在肿瘤的发生、发展及侵袭中具有重要

作用 其特异性配体 CXCL12 与 CXCR4 结合后可转导调节肌动蛋白聚合和伪足形成的信号，从而导致肿瘤细胞趋化和侵

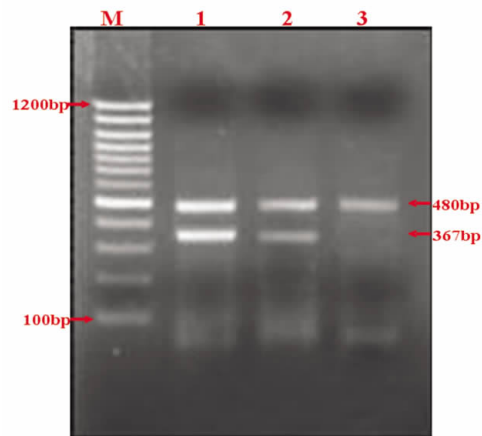


图 5 不同浸润深度的 BC 组中 CXCR4 mRNA 的 RT-PCR 检测
(M :DNA 标准 1200 ;1 肌层 2 粘膜或粘膜下层 3 空白对照)

Fig. 5 RT-PCR detection of the CXCR4 mRNA expression in BC group of different invasion depths

M: DNA standards 1200; 1: muscular layer; 2: mucosa or submucosa; 3: blank control

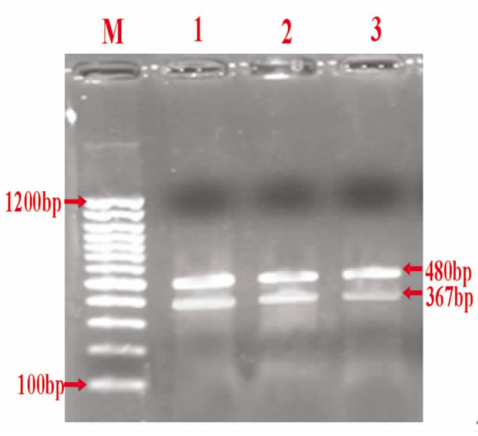


图 6 不同组织学分级的 BC 组中 CXCR4 mRNA 的 RT-PCR 检测
Fig. 6 RT-PCR detection of the CXCR4 mRNA expression in BC group of different histological grades

M :DNA 标准 1200 1: 级 2: 级 3: 级
M: DNA standards 1200; 1: grade ; 2: grade ; 3 grade

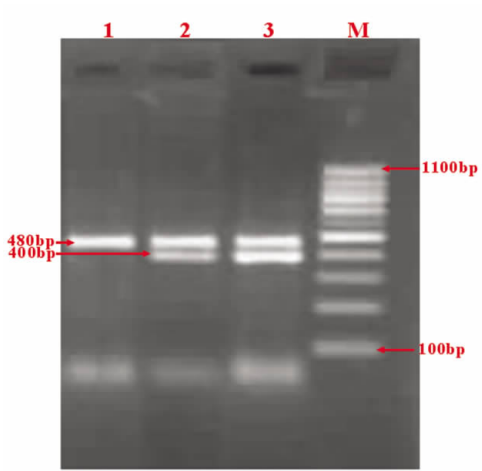


图 7 不同浸润深度的 BC 组中 MMP-9 mRNA 的 RT-PCR 检测
Fig. 7 RT-PCR detection of the MMP-9 mRNA expression in BC group of different invasion depths

M :DNA 标准 1100 1 空白对照 2 粘膜或粘膜下层 3 肌层
M: DNA standards 1200; 1: blank control; 2: mucosa or submucosa; 3: muscular layer

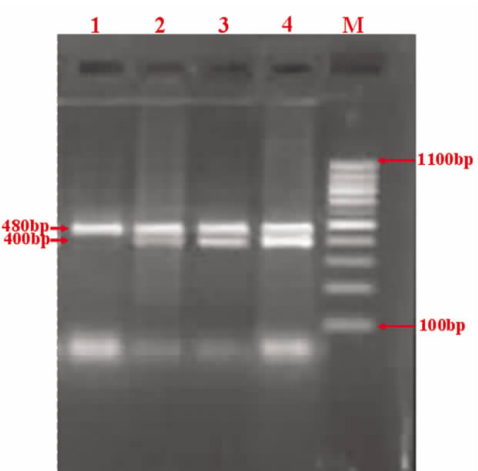


图 8 不同组织学分级的 BC 组中 MMP-9 mRNA 的 RT-PCR检测
Fig. 8 RT-PCR detection of the MMP-9 mRNA expression in BC group of different histological grades

M :DNA 标准 1100 1 空白对照 2: 级 3: 级 4: 级
M: DNA standards 1200; 1: blank control; 2: grade ; 3: grade ; 4 grade

袭 ,而功能性阻断这一受体可以抑制肿瘤的转移。虽然 CXCR4 与其配体结合可促进肿瘤细胞的侵袭和转移这一结论已经明了 ,但是肿瘤的侵袭和转移不仅与肿瘤细胞的侵袭性有关 ,还需分解细胞外基质才能突破基底膜的限制并且需要生成血管以提供营养物质 ,然而 CXCR4 在这些方面的作用机制仍不清楚。平轺芳等^[6]对人胶质瘤干细胞 CXCR4 促进血管生成的作用进行研究表明 CXCR4 阳性表达能促进血管内皮生长因子 (VEGF)的分泌。Ping^[7]等报道 ,采用 RNA 干扰技术沉默 CXCR4 基因或抑制 CXCR4 受体功能可减少 VEDF 的表达。文献报道^[8-10] ,CXCR4 与 VEGF 在多种转移肿瘤组织中共同高表达 ,认为 CXCR4 和 VEGF 相互促进 ,共同在肿瘤浸润和转移起作用。

细胞外基质和血管基底膜在肿瘤浸润和转移过程中起着

很重要的屏障作用 ,很多研究证实间质细胞和细胞微环境在肿瘤的浸润和转移过程中也占有很重要的地位^[11,12]。MMP-9 是降解 EMC 的主要酶类之一 ,可降解 ECM 中明胶、多种胶原及弹性纤维 ,尤其 型胶原蛋白 在癌肿浸润和转移中发挥重要作用。文献^[13]报道 MMPs 不但可以降解基底膜和肿瘤组织周边的细胞外基质 ,而且能够促进血管的生成 ,这些作用为肿瘤的生长、局部侵袭乃至远处转移创造了有利的条件 ,因此 MMPs 的存在被认为对于恶性肿瘤而言具有重大的意义。具有转移倾向的癌细胞可自身分泌或诱导其他细胞分泌大量的 MMP-9 ,破坏基底膜的完整性 ,导致癌细胞向其他部位转移^[14]。杨锦建等^[15]用免疫组织化学方法研究膀胱癌组织中 MMP-9 的表达 ,结果显示癌组织中的表达要明显高于正常组织。

有报道 CXCR4 活化后肿瘤细胞分泌更多的 MMP-9 和

VEGF^[16]。也有报道认为 CXCL12 与 CXCR4 作用后并没有引起 MMP-9 的增加^[17]。但是尚未见文献报道关于 CXCR4 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌组织中二者的相关性,在膀胱癌浸润过程中是否呈协同作用不得而知。本研究中,采用免疫组化和 RT-PCR 等方法,研究了 CXCR4 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌组织中的表达情况以及相关性,结果表明 CXCR4 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌组织中的表达均高于正常膀胱粘膜,随着浸润深度增加,表达均升高,且二者的表达呈正相关关系($\gamma=0.479$),且 MMP-9 随着肿瘤分级升高而表达增加,而二者均与患者的性别、年龄无关。

因此,我们推测 CXCR4 和 MMP-9 均参与了膀胱癌的浸润与发展,且二者具有协同作用。CXCR4 和 MMP-9 的高表达可以作为判定膀胱癌是否具有高浸润性的一个指标,为临床医生是否采取更加积极的治疗措施提供一种参考,如果能针对 CXCR4 和 MMP-9 这一环节进行靶向治疗,可能会明显改善浸润性膀胱癌的预后。

参考文献(References)

- [1] Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55:74-108
- [2] Brand S, Dambacher J, Beigel F, et al. CXCR4 and CXCL12 are inversely expressed in colorectal cancer cells and modulate cancer cell migration, invasion and MMP-9 activation[J]. Experimental Cell Research, 2005, 310(1): 117-130
- [3] Lu CL, Ji Y, Ge D, et al. The expression of CXCR4 and its relationship with matrix metalloproteinase-9/vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell cancer[J]. Diseases of the Esophagus, 2011, 24(4): 283-290
- [4] De Falco V, Guarino V, Avilla E, et al. Biological role and potential therapeutic targeting of the chemokine receptor CXCR4 in undifferentiated thyroid cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67(24):11821-11829
- [5] Kawin Leelawat, Surang Leelawat, Siriluck Narong, et al. Roles of the MEK1/2 and AKT pathways in CXCL12/CXCR4 induced cholangiocarcinoma cell invasion [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (10): 1561-1568
- [6] Ping Yi-fang, Yao Xiao-hong, Bian Xiu-wu, et al. Activation of CXCR4 in human glioma stem cells promotes tumor angiogenesis[J]. Chinese Journal of Pathology, 2007, 36(3): 179-183
- [7] Ping YF, Yao XH, Jiang JY, et al. The chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 promote glioma stem cell-mediated VEGF production and tumour angiogenesis via PI3K/AKT signaling [J]. J Pathol, 2011, 224(3): 344-354
- [8] Sun Ti-ye, Zhao Yong-liang, Yan Wei, et al. Role of CXCR4 in lymph node metastasis promoted by VEGF-C in gastric carcinoma[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2008, 30(2):161-165
- [9] Huo Sheng-jun, Tang Hui-huan, Wei Wei. Expressions and clinical significance of CXCR4 and VEGF in human holangiocarcinoma [J]. Journal of Practical Medicine, 2008, 24(14):2367-2369
- [10] Peng Yi-liang, Liang Hou-jie, Gao Jin-hua, et al. Correlation of CXCR4 and VEGF-C expressions with lymph node metastasis in human colon cancer [J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2006, 28(4):357-359
- [11] Jia YL, Shi L, Zhou JN, et al. Epimorphin promotes human hepatocellular carcinoma invasion and metastasis through activation of focal adhesion kinase/extracellular signal-regulated kinase/matrix metalloproteinase-9 axis[J]. Hepatology, 2011, 54(5):1808-1818
- [12] Ertan E, Soyuncu H, Yazar A, et al. Matrix metalloproteinase-9 decreased after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Tumori, 2011, 97(3):286-289
- [13] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3):161-174
- [14] Robinson SC, Scott KA, Balkwill FR, et al. Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF- α [J]. Eur J Immunol, 2002, 32(2): 404-412
- [15] 刘曦. 胰腺癌中 MMP-2、VEGF-D 的表达及意义 [J]. 肿瘤药学, 2011, 1(1):117-122
Liu Xi. Expression of MMP-2 and VEGF-D in Human Pancreatic cancer and significance[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(1):117-122
- [16] Kawin Leelawat, Surang Leelawat, Siriluck Narong, et al. Roles of the MEK1/2 and AKT pathways in CXCL12/CXCR4 induced cholangiocarcinoma cell invasion [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(10): 1561-1568
- [17] Gürelek A, Karavitaki N, Ansorge O, et al. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(2): 143-153
- [10] Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: Dose etiology make a difference[J]. J Hepatol, 2006, 44:190-196
- [11] Yesilova Z, Oktenli C, Bagci S, et al. Increased acylated lipoprotein concentration in nonalcoholic fatty liver disease are associated with insulin resistance [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100:842-849
- [12] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, et al. Fibrinolytic growth factor 21 corrects obesity in mice [J]. Endocrinology, 2008, 149 (12):6018-6027
- [13] Xu J, Lloyd D J, Hale C, et al. Fibrinolytic growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. Diabetes, 2009, 58(1):250-259
- [14] 李玉霞, 黄丽娟. 多烯磷脂酰胆碱联合复方丹参治疗非酒精性脂肪肝 42 例[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(3):279-281
Li Yu-xia, Huang Li-juan. Curative Effect on the Treatment of 42 Cases of Non-alcoholic Fatty Liver with Polyene Phosphatidyl choline Combined with Compound Salvia [J]. Hainan Medical Journal, 2010, 32(3):279-281
- [15] Lieber CS. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years[J]. Roczniki Akademickie Białymost, 2005, 50:7-20

(上接第 5338 页)