

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.020

CXCR4 和 NF- κ B 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义*

郝秋亚 肖巍[△] 张夏华 江煜晗 李亚娟 郝彦兰

(哈尔滨医科大学附属第四医院妇产科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要 目的:检测 CXCR4 和 NF- κ B 在子宫内膜癌中的表达并探讨其在肿瘤发生发展中的作用机制。**方法:**用免疫组织化学 SP 法测定不同子宫内膜组织中 CXCR4 和 NF- κ B 的蛋白质表达情况,并分析两者表达的相关性,所选标本包括 20 例正常子宫内膜蜡块、30 例子宫内膜不典型增生石蜡标本、60 例子宫内膜癌。**结果:**CXCR4 的阳性表达率在子宫内膜癌中为 73.33%、在不典型增生子宫内膜中为 43.33%,在正常子宫内膜中为 25.00%;NF- κ B 在子宫内膜癌、不典型增生子宫内膜和正常子宫内膜的阳性表达率依次为:63.33%、36.67%、15.00%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。CXCR4 和 NF- κ B 两个因子与淋巴结有无转移、年龄、肌层浸润情况无相关性,但与癌组织分化级别相关。两个因子在子宫内膜癌中的表达具有明显的相关性($r = 0.341, P = 0.008$)。**结论:**CXCR4 和 NF- κ B 在子宫内膜癌组中的阳性表达率明显升高,且两者成正相关,两个因子在诱发子宫内膜癌的发生中可能起协同作用。

关键词:CXCR4;NF- κ B;子宫内膜癌;免疫组织化学

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-90-05

Expression of CXCR4 and NF- κ B in Endometrial Carcinoma and their Clinical Significance*

HAO Qiu-ya, XIAO Wei[△], ZHANG Xia-hua, JIANG Yu-han, LI Ya-juan, HAO Yan-lan

(Department of gynaecology and obstetrics, the fourth hospital of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and clinical significance of CXCR4 and NF- κ B in endometrial carcinoma. **Methods:** 20 cases of normal endometrium tissues, 30 cases of endometrial atypical hyperplasia tissues, and 60 cases of endometrial cancer tissues were selected as the research objects, and the protein expression of CXCR4 and NF- κ B was detected with immunohistochemical technique in different tissues, and the correlation of CXCR4 and NF- κ B expression was analyzed. **Results:** The positive expression rate of CXCR4 in endometrial carcinoma, endometrial atypical hyperplasia, normal endometrium was 73.33%, 43.33%, 25.00% respectively, and the positive expression rate of NF- κ B was 63.33% in endometrial carcinoma, 36.67% in atypical hyperplasia of endometrium, and 15.00% in normal endometrium tissues and the difference of their expression was dramatically statistically significant among groups ($P < 0.05$). The expression of CXCR4 and NF- κ B was independent from lymph node metastasis, age, and myometrial invasion, but had correlation with differentiation of tumor. In addition, there was positive correlation between them. **Conclusions:** The expression of CXCR4 and NF- κ B is elevated obviously in endometrial carcinoma tissues, and they are positively related, suggesting that a vital important role in the progress of endometrial carcinoma.

Key words: CXCR4; NF- κ B; Endometrial carcinoma; Immuno-histochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-90-05

前言

随着人们生活水平的不断提高及生活环境的不断改变,作为子宫内膜癌高危因素的肥胖、高血压、糖尿病等发病率不断上升,子宫内膜癌发病率在全球范围内也出现不断上升的趋势且逐渐年轻化^[1],但是其发病机制仍不完全明确。肿瘤的发生发展是一个多因素、多个基因变异、多阶段连续的过程,转移与浸润是肿瘤细胞晚期的主要特性,也是子宫内膜癌患者预后不良及死亡的主要原因。肿瘤细胞及其间质分泌的趋化因子和其受体对肿瘤细胞的影响已越来越被研究者关注,尤其是趋化因子

受体 4(chemokine receptor4, CXCR4)及其相关的细胞因子^[2]。核转录因子 κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B)是各种炎性因子和肿瘤调控因子的交汇点,在肿瘤的发生发展中的作用显而易见^[3],但目前未见两者在子宫内膜癌中相关性研究的报告。本次研究选取 20 例正常子宫内膜、30 例不典型增生子宫内膜和 60 例子宫内膜癌标本,应用免疫组织化学方法测定三组组织中 CXCR4 和 NF- κ B 的蛋白质表达情况,同时分析其在子宫内膜癌中表达的相关性,讨论其在子宫内膜细胞发生恶性转化、无限增殖、及浸润迁移中可能的作用机制,为子宫内膜癌临床研究提供思路及理论指导。

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(201429)

作者简介:郝秋亚(1990-),硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤,电话:15046680530, E-mail: haoqy2011@163.com

[△] 通讯作者:肖巍,女,硕士研究生导师,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤, E-mail: xiaoweifuchan2012@163.com

(收稿日期:2017-05-13 接受日期:2017-05-30)

1 材料与方法

1.1 一般资料

经哈尔滨医科大学附属第四临床医学院医学伦理委员会的批准,选取本院 2014 年 9 月至 2015 年 12 月病理科存档的临床资料完整的子宫内膜癌患者病理蜡块 60 例,其年龄分别在 45~76 岁之间,且患者手术前均未进行任何治疗,同时满足不合并其他脏器肿瘤等条件。组织蜡块充分包埋,其中 G1 期:33 例;G2-G3 期:27 例,肌层浸润深度 $<1/2$ 肌层:35 例,肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层:25 例,11 例标本有淋巴转移,49 例标本无淋巴结转移。47 例患者年龄小于等于 60 岁,13 例患者年龄大于 60 岁。不典型增生子宫内膜蜡块 30 例,年龄在 40-69 岁。同时选取同期因子宫肌瘤或者子宫腺肌症行子宫切除的或者因子宫阴道前后壁脱垂行全子宫切除术的正常子宫内膜病理蜡块 20 例,年龄处于 44-73 岁之间,每个蜡块随机选一张切片行 HE 染色,病理结果均有两位病理科专家确诊。

1.2 试剂与方法

一抗选用兔抗人单克隆抗体,包括抗 NF- κ Bp65 抗体和抗 CXCR4,购自北京博奥森生物技术有限公司,二抗和 DAB 显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司,免疫组化实验所需的其余试剂和实验仪器全部由哈尔滨医科大学病理实验室提供。将一抗替换为 PBS 缓冲液作为阴性对照,以已知的阳性神经胶质细胞瘤和乳腺癌组织染色切片作为阳性对照,将抗 NF- κ Bp65 抗体的原液稀释成 1:250,抗 CXCR4 抗体的原液稀释成 1:100。按照免疫组化实验的操作步骤进行实验。基本实验步骤如下:烤片-脱蜡-修复-封闭-一抗 4℃ 过夜孵育-二抗孵育-DAB 显色-苏木精复染-氨水返蓝-脱水-透明-封片。

1.3 阳性判断标准

HE 染色由两位病理科专家采用双盲法复审病理结果,并确认子宫内膜癌组织病理学类型、组织的分化程度、肌层浸润情况、淋巴结有无转移等情况,意见不同者由第三者复审。免疫组化染色标准参照抗体使用说明书,以镜下细胞的胞浆染为均匀或者颗粒状棕黄色或者棕褐色为阳性。NF- κ B 主要表达于肿瘤细胞胞浆和细胞核,CXCR4 以肿瘤细胞胞浆和细胞膜染为棕色患者棕褐色为阳性,每张组织切片在 $\times 10$ 高倍镜下找到除去坏死、溃疡、出血部分的表达热区,同时选取 6 个视野,在 $\times 40$ 倍镜下统计细胞数量。根据免疫组化结果判定标准,以细胞染色程度和阳性细胞百分比两个指标分别计分,分数乘积为最终分数:(-):0 分,(+):1-3 分,(++):4-7 分,(+++):8-12 分。

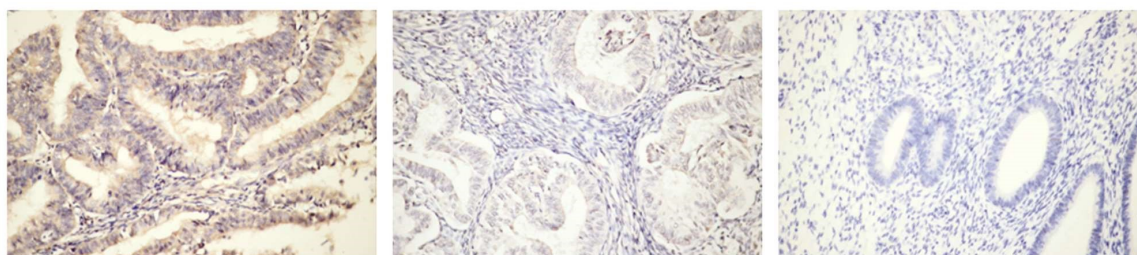
1.4 统计学方法

实验数据用 SPSS17.0 统计学软件行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,当 $P<0.05$ 时视为差异有统计学意义,二者相关性分析应用 Spearman 等级相关性检验,结果以 r 值和 P 值表示。

2 结果

2.1 NF- κ B 和 CXCR4 在三组子宫内膜组织中表达状况

免疫染色以棕色或者棕褐色为阳性结果,CXCR4 的染色颗粒主要在细胞胞浆中(如图 1),其阳性表达率在子宫内膜癌中是 73.33 %、在不典型增生子宫内膜中是 43.33 %,在正常子宫内膜中是 25.00 %,差异有统计学意义($P<0.05$);NF- κ B 阳性颗粒细胞胞浆和在细胞核中(如图 2),子宫内膜癌、不典型增生子宫内膜和正常子宫内膜中 NF- κ B 的阳性表达率依次为:63.33 %、36.67 %、15.00 %,差异有统计学意义($P<0.05$),如表 1。

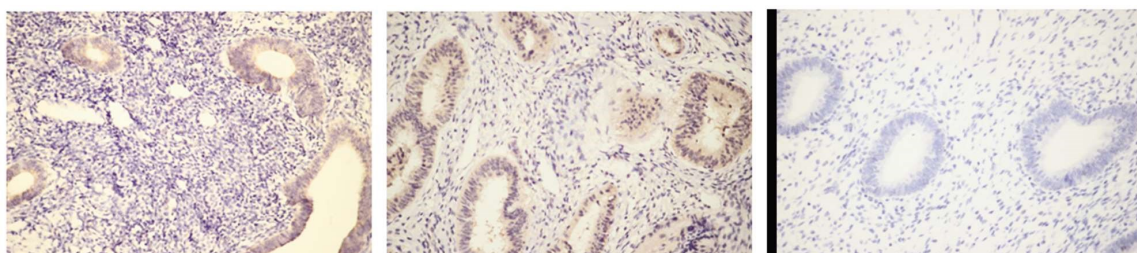


A B C

图 1 CXCR4 在不同子宫内膜组织的表达情况($\times 400$)

Fig.1 The expression of CXCR4 in endometrium($\times 400$)

Note: A: endometrial carcinoma; B: Atypical hyperplasia of endometrium; C: normal endometrium.



D E F

图 2 NF- κ B 在不同内膜组织的表达情况($\times 400$)

Fig. 2 The expression of NF- κ B in endometrium($\times 400$)

Note: D: endometrial carcinoma; E: Atypical hyperplasia of endometrium; F: normal endometrium.

表 1 不同子宫内膜组织中 CXCR4 及 NF-κB 的表达情况

Table 1 The expression levels of CXCR4 and NF-κB in different endometrium tissues

Groups	Cases	CXCR4		P	NF-κB		P
		- (%)	+ (%)		- (%)	+ (%)	
A Group	60	16(26.67)	44(73.33)	<0.01	22(36.67)	38(63.33)	<0.01
B Group	30	17(56.67)	13(43.33)		19(63.33)	11(36.67)	
C Group	20	15(75.00)	5(25.00)		17(85.00)	3(15.00)	

Note: A Group: endometrial carcinoma; B Group: endometrial atypical hyperplasia; C Group: normal endometrium.

2.2 子宫内膜癌中 NF-κB 和 CXCR4 表达及与临床病理参数的关系

CXCR4 与子宫内膜癌患者年龄、淋巴结转移、肌层浸润深度无相关性,与内膜癌组织的分化程度呈正相关;子宫内膜癌

切片中的 NF-κB 表达与淋巴结转移情况、患者年龄、肌层浸润没有相关性(P 值均>0.05),组织分化程度高的切片 NF-κB 的阳性率高(P<0.05)。如表 2。

表 2 NF-κB 和 CXCR4 子宫内膜癌临床病理参数的关系

Table 2 The expression of NF-κB and CXCR4 as well as its relationship to clinic pathological parameters

Classify	CXCR4		P	NF-κB		P
	(-)	(+)		(-)	(+)	
Age(years)						
≤ 60	13	34	1	18	29	0.862
>60	3	10		4	9	
Histological						
G1	5	28	0.026	17	26	0.006
G2-G3	11	16		15	12	
Lymph node						
Metastasis	2	9	0.744	3	8	1
Non-metastatic	14	35		13	30	
Myometrial invasion						
≤ 1/2	9	26	0.844	14	21	0.526
>1/2	7	18		8	17	

2.3 CXCR4 与 NF-κB 在子宫内膜癌中表达的关联性

CXCR4 与 NF-κB 表达呈正相关($r=0.341$, $P=0.008$),如表 3。

Spearman 等级相关性检验分析显示子宫内膜癌组织中

表 3 CXCR4 与 NF-κB 在子宫内膜癌中表达的关系

Table 3 TheCorrelations between CXCR4 与 NF-κB

NF-κB Expression	CXCR4				r	P
	(-)	(+)	(++)	(+++)		
(-)	7	3	2	0	0.341	0.008
(+)	2	1	8	0		
(++)	6	5	13	3		
(+++)	1	2	4	3		

3 讨论

逃避细胞凋亡、连续不断增殖、肿瘤新生血管的快速生成、浸润和转移是肿瘤细胞的特征性生物学标志,癌基因调控肿瘤的发生发展也是以调控以上 5 种生物学行为为基础,子宫内膜

癌细胞亦不例外。本实验通过免疫组化 SP 检测到 CXCR4 及 NF-κB 在正常子宫内膜、不典型增生子宫内膜及子宫内膜癌中的表达含量依次升高,且两者呈正相关,我们推测二者共同促进子宫内膜细胞发生恶性转变,参与子宫内膜癌的发生发展。

CXCR4 是最早在研究 HIV 病毒感染 T 淋巴细胞时被发现 CXC 类趋化因子受体^[4],其蛋白质结构为偶联七次的 352 个氨基酸序列的 G 蛋白跨膜受体,最早被发现时被称为融合素,随着对其研究的进一步深入最终命名为趋化因子受体。CXCR4 在调控肿瘤细胞的增殖凋亡、侵袭迁移、血管新生、肿瘤的复发和治疗的抵抗等方面均具有重大意义。既往研究证明其在乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、卵巢癌^[7]、食管癌^[8]、前列腺癌^[9]、宫颈癌^[10]等 23 种上皮肿瘤呈过度表达状态,通过人为干扰使其表达下降后,肿瘤体积减小,转移显著减轻,呈明显好转趋势。

Sekula^[11]等研究发现,利用 RNA 技术干扰下调宫颈癌细胞 CXCR4 的表达后,宫颈癌转移减轻。Jaszczynska-Nowinka^[12]等研究发现,SDF-1/CXCR4 参与了卵巢癌细胞的侵袭、转移及凋亡。查阅资料,其可能的机制为:活化后的 CXCR4 可通过 PI3K/AKT、ERK1/2、MEK/MAPK 或 JAK/STAT 等不同信号传导途径来调节细胞的黏附、抵抗细胞凋亡、加快细胞增殖和浸润转移^[13]。既往研究^[14]发现 CXCL12/CXCR4 特异性结合激活细胞外信号调节激酶 1/2 和丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路,上调基质金属蛋白酶的表达,降解细胞外胶原纤维,破坏基底膜,为肿瘤的迁移打开通路,同时促进新的血管形成,为迁移的肿瘤提供有利的生存条件。CXCR4 同时调控肿瘤细胞的浸润能力、肿瘤细胞的迁移能力以及和血管内皮细胞的粘附能力,促进细胞向远处转移。

另外,CXCR4 及其配体所组成的细胞信号通路在调节血细胞生成、迁移及血管新生方面也是相当重要的,当肿瘤组织生长到一定体积时,需要形成更多的微血管提供营养和氧气支持其生长,一方面,活化的 CXCR4 促使细胞内钙离子内流激活细胞内信号转导途径,上调细胞外金属基质蛋白酶 9(Matrix Metalloproteinases 9,MMP-9)表达,加快血管新生为肿瘤提供营养和氧气,促进肿瘤增殖;另一方面,CXCR4 直接上调血管表皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor,VEGF)的表达,或者激活 NF- κ B 信号转导途径,间接促进 VEGF 表达,VEGF 的高表达可刺激血管内皮细胞生长、移动聚集并形成新生血管^[15],又可促进血管内皮细胞分泌 SDF-1 和 CXCR4,四者形成正反馈机制。总之,CXCR4 在肿瘤生长、浸润和转移过程中发挥着举足轻重的作用。

NF- κ B 是 Sen 及 Baltimore 在成熟的 B 细胞发现的一种具有多重功能的核蛋白。一般情况下 NF- κ B 与 I κ B 特异性结合储存在细胞质中,其 Rel 同源区被掩盖不具有生物活性。当细胞受到有害物质、脂多糖或者异常免疫刺激时,I κ B 被磷酸化后降解,NF- κ B 从三聚体中游离出来,以其活化形式 NF- κ Bp65 进入胞核中发挥效应,故我们选用抗 NF- κ Bp65 单克隆抗体作为一抗检测 NF- κ B 的表达情况。活化的 NF- κ B 能与编码肿瘤生长、凋亡以及调控免疫应答和细胞粘附的基因序列上的增强子和启动因子上的 κ B 位点发生特异性结合,调控肿瘤细胞生长凋亡、逃避免疫监视、松解细胞间粘附促进肿瘤病变的进展。已证明 NF- κ B 在胃癌^[16]、淋巴瘤^[17]、乳腺癌^[18]、食管癌^[19]等多种恶性肿瘤中呈高表达状态,WANG Yan 等^[20]发现,在骨关节软骨细胞中培养中,培养液中加入 NF- κ B 的抑制剂后,细胞中肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor,TNF α)和 MMP-9 的表达均升高,而 TNF α 和 MMP-9 与肿瘤的凋亡与转移密切相关,提示

NF- κ B 可能参与肿瘤的发生和发展。NF- κ B 在肿瘤发生发展中可能的机制有以下三点:(1) 癌基因通过 NF- κ B 介导信号转导途径而发生恶性转变;(2) NF- κ B 通过促进 Bcl-2 等抑癌因子分泌,下调 TNF α 等癌因子表达,减慢细胞凋亡,使细胞出现无限增殖的状态;(3)上调 VEGF、MMP-9 等促进细胞转移等。

研究发现,NF- κ B 在在位及异位子宫内膜细胞中低表达,NF- κ B 被异常的活化超过临界值时,诱发细胞因子异常表达,细胞因子的异常表达又进一步激活 NF- κ B,形成正反馈调节环,最终诱发疾病的发生。正常子宫内膜病变为不典型增生子宫内膜进而恶变为子宫内膜癌是不间断的动态发展的过程,本实验测得在子宫内膜癌标本中 NF- κ Bp65 的表达高于子宫内膜不典型增生组织,子宫内膜不典型增生组织中表达高于正常子宫内膜组织,且两两之间差异具有统计学意义,提示 NF- κ Bp65 在正常子宫内膜病变为不典型增生子宫内膜进一步癌变的连续病理发展过程中起重要作用。

NF- κ B 参与子宫内膜癌的发生可能与炎症刺激导致肿瘤发生有关,当细胞一直处于慢性炎症的微环境中,其发生癌变的几率会增加。炎症促进基因组不稳定性,导致 DNA 突变、原癌基因被激活或抑癌基因失去活性而使细胞发生恶性转化。如幽门螺旋杆菌胃炎导致胃癌、慢性结肠炎为大肠癌最常见的癌前病变等。1986 年由 Finn 第一次提出月经周期子宫内膜的剥脱与修复过程与炎症创面愈合过程具有类似性,当子宫内膜长期处于雌激素而无孕激素刺激时,子宫内膜增厚到一定程度时出现不完全剥脱,机体长期处于内膜不完全剥脱的炎症刺激刺激中易发展为癌变^[21],同时 NF- κ B 通过妨碍 PI3K 的磷酸化干扰胰岛素传导信号通路诱发胰岛素抵抗^[22],胰岛素抵抗是全身慢性炎症状态^[23],也是子宫内膜癌的高危因素。我们推测长期慢性炎症通过各种信号转导通路导致 NF- κ B 的过度表达,进而影响细胞的稳态,诱导子宫内膜癌的发生。

本实验应用免疫组化 SP 法测得 CXCR4 和在子宫内膜癌中均呈高表达,对其表达结果进行 Spearman 等级相关性检验分析,结果提示两种癌因子在子宫内膜癌组织中的表达有相关性且为正相关($r=0.341$, $P=0.008$),我们推测两者在促进子宫内膜癌发生发展中的作用是协同的,可能在某一或者某几条信号通路上存在直接或者间接的联系。编码趋化因子及其受体的基因受 NF- κ B 的调节,编码 CXCR4 基因的启动子和增强子上存在与 NF- κ B 结合的特异性位点,NF- κ B 被激活为其活性形式 NF- κ Bp65 后,进入细胞核与 CXCR4 基因启动子上的特定区域特结合(如 -66~+7 区域),上调 CXCR4 和 CXCL12 的表达,同时增强 CXCR4/SDF-1 信号轴的敏感性;另外,CXCR4/CXCL12 信号轴可直接激活下游信号通路活化 NF- κ B 发挥其效应,其中最经典的一条信号通路为:SDF-1/CXCR4-PI3K-AKT-NF- κ B 信号通路^[24]。三者相互作用,产生级联放大效应,在细胞恶化、生长增殖、浸润迁移等过程中的作用至关重要。

CXCR4 和 NF- κ B 在子宫内膜癌中的表达与子宫内膜癌患者年龄、淋巴结浸润和肌层浸润深度无相关性,与肿瘤的分化程度具有相关性,在高分化腺癌中高表达,与既往研究结果相同^[25-27],我们推测其可能参与其向高分化转变,但具体发生机制目前未明确,需要进一步细胞学水平的实验进行探索。

总之, CXCR4 和 NF- κ B 参与了子宫内膜癌的发生和发展, 但二者在子宫内膜癌中的具体相互作用机制仍有待进一步深入研究。两者作用机制的进一步明确后, 可通过减少 CXCR4 和 NF- κ B 的表达, 切断基因的转录和翻译途径等技术为子宫内膜癌新的临床靶向治疗提供新的治疗方法。

参考文献(References)

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 313-317
Xie Xing, Gou Wen-li. Obstetrics and Gynecology [M]. Eighth edition. People's Medical Publishing House, 2013: 313-317
- [2] 金文波, 周乃康. CXCR4 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(11): 1976-1978
Jin Wen-bo, Zhou Nai-kang. Research Progress in Relationship between CXCR4 and Tumor [J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(11): 1976-1978
- [3] Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB [J]. Genes Dev, 2004, 18(18): 2195-2224
- [4] Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor [J]. Science, 1996, 272(10): 872-877
- [5] 杜宏道, 盛薇, 高希涛等 VEGF-C/CXCR4 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及意义 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2012, 33(1): 75-78
Du Hong-dao, Sheng Wei, Gao Xi-tao, et al. Expression and significance of VEGF-C and CXCR4 in breast infiltrating ductal carcinoma [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2012, 33(1): 75-78
- [6] Ying J, Xu Q, Zhang G, et al. The expression of CXCL12 and CXCR4 in gastric cancer and their correlation to lymph node metastasis [J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 1716-1722
- [7] Popple A, Durrant L, Spendlove I, et al. The chemokine, CXCL12, is an independent predictor of poor survival in ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2012, 106(7): 1306-1313
- [8] 卢春来, 郭晶, 古杰, 等. 食管鳞状细胞癌及转移性淋巴结组织中 CXCL12 及其受体 CXCR4 的表达和临床意义 [J]. 复旦学报 (医学版), 2013, 40(2): 127-132
Lu Chun-lai, Guo Jing, Gu Jie, et al. The expression of CXCL12/CXCR4 in the tissues of primary tumor and lymph node metastasis with esophageal squamous cancer and their clinical significance [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2013, 40(2): 127-132
- [9] De Muga S, Hernández S, Salido M, et al. CXCR4 mRNA overexpression in high grade prostate tumors: lack of association with TMPRSS2-ERG rearrangement [J]. Cancer Biomark, 2012-2013, 12(11): 21-30
- [10] Huang Y, Zhang J, Cui ZM, et al. Expression of the CXCL12/CXCR4 and CXCL16/CXCR6 axes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer [J]. Chin J Cancer, 2013, 32(5): 289-296
- [11] Sekula M, Miekus K, Majka M. Downregulation of the CXCR4 receptor inhibits cervical carcinoma metastatic behavior in vitro and in vivo [J]. Int J Oncol, 2014, 44(6): 1853-1860
- [12] Jaszczynska-Nowinka K, Rucinski M, Ziolkowska A, et al. Expression of SDF-1 and CXCR4 transcript variants and CXCR7 in epithelial ovarian cancer [J]. Oncol Lett, 2014, 7(5): 1618-1624
- [13] Liu CF, Ku SY, Min XY, et al. The prognostic value of CXCR4 in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92629
- [14] Laird SM, Widdowson R, El-Sheikhi M, et al. Expression of CXCL12 and CXCR4 in human endometrium; effects of CXCL12 on MMP production by human endometrial cells [J]. Hum Reprod, 2011, 26(5): 1144-1152
- [15] Wang H, Liu W, Wei D, et al. Effect of the LPA-mediated CXCL12-CXCR4 axis in the tumor proliferation migration and invasion of ovarian cancer cell lines [J]. Oncol Lett, 2014, 7(2): 1581-1585
- [16] Nam SY, Ko YS, Jung J, et al. A Hypoxia-dependent Up-regulation of Hypoxia-inducible Factor-1 by Nuclear Factor- κ B Promotes Gastric Tumour Growth and Angiogenesis [J]. Br Cancer, 2011, 104(1): 166-174
- [17] Bavi P, Uddin S, Bu R, et al. The biological and clinical impact of inhibition of NF- κ B-initiated apoptosis in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) [J]. J Immunol, 2011, 186(3): 355-366
- [18] Li F, Wang Y, Wang X, et al. Ganoderic acids suppress growth and angiogenesis by modulating the NF- κ B signaling pathway in breast cancer cells [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012, 50: 712-721
- [19] Izzo JG, Wu X, Wu TT, et al. Therapy-induced expression of NF-kappaB portends poor prognosis in patients with localized esophageal cancer undergoing preoperative chemoradiation [J]. Dis Esophagus, 2000, 22(2): 127-132
- [20] Wang Yan, Li De-ling, Zhang Xin-bo, et al. Increase of TNF α -stimulated Osteoarthritic Chondrocytes Apoptosis and Decrease of Matrix Metalloproteinases 9 by NF- κ B Inhibition [J]. Biomed Environ Sci, 2011, 26(4): 277-283
- [21] 宋红林, 李力. NF- κ B 信号通路基因多态性与子宫内膜癌的关系 [J]. 山东医药, 2013, 53(17): 12-14
Song Hong-lin, Li Li. Relationship between genetic polymorphism of NF- κ B signaling pathway and endometrial carcinoma [J]. Shandong Medical Journal, 2013, 53(17): 12-14
- [22] 马毅超, 陈民利. NF- κ B 信号通路与胰岛素抵抗 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(8): 61-66
Ma Yi-chao, Cheng Min-li. Signaling pathway and insulin resistance [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(8): 61-66
- [23] De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance [J]. FEBS Lett, 2008, 582(1): 97-105
- [24] Tang CH, Chuang JY, Fang YC, et al. Bone-derived SDF-1 stimulates IL-6 release via CXCR4, ERK and NF-kappaB pathways and promote osteoclastogenesis in human oral cancer cell [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(8): 1483-1492
- [25] Sakane, Tsubamoto H, Sakata K, et al. Expression of chemokine ligand 18 in stage IA low-grade endometrial cancer [J]. Anticancer Res, 2014, 34(10): 5331-5336
- [26] Walentowicz-Sadlecka M, Sadlecki P, Bodnar M, et al. Stromal derived factor-1 (SDF-1) and its receptors CXCR4 and CXCR7 in endometrial cancer patients [J]. PLoS One, 2014, 9(1): 84629
- [27] Cacina C, Bulgurcuoglu-Kuran S, Iyibozkurt AC, et al. Genetic variants of SDF-1 and CXCR4 genes in endometrial carcinoma [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2): 1225-1229