

趋化因子CXCL12/CXCR7趋化轴在肿瘤中的研究进展

姜兆雨

滨州医学院, 山东 滨州
Email: 15550236813@163.com

收稿日期: 2021年2月17日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月22日

摘要

近年来, 多种研究表明CXCL12/CXCR7趋化轴在肿瘤的发生、发展及演变过程中发挥着重要作用, CXCL12/CXCR7趋化轴能促进肿瘤细胞的生长和增殖, 增强肿瘤细胞的黏附能力和促进肿瘤新生血管的生成, 参与肿瘤细胞的转移过程。趋化因子受体CXCR7作为趋化因子CXCL12的第二受体, 在肿瘤的进展过程中发挥着重要作用, CXCL12/CXCR7趋化轴有望成为肿瘤分子靶向治疗的新途径。

关键词

肿瘤, CXCL12, CXCR7, CXCL12/CXCR7趋化轴

Research Progress of Chemokine CXCL12/CXCR7 Chemotactic Axis in Tumor

Zhaoyu Jiang

Binzhou Medical University, Binzhou Shandong
Email: 15550236813@163.com

Received: Feb. 17th, 2021; accepted: Mar. 5th, 2021; published: Mar. 22nd, 2021

Abstract

In recent years, various studies have shown that CXCL12/CXCR7 chemotactic axis plays an important role in the occurrence, development and evolution of tumors. CXCL12/CXCR7 chemotactic axis can promote the growth and proliferation of tumor cells, enhance the adhesion ability of tumor cells and promote the generation of tumor neovascularization, and participate in the metastasis of tumor cells. CXCR7, as the second receptor of CXCL12, plays an important role in the pro-

gression of tumors. The CXCL12/CXCR7 chemotactic axis is expected to become a new way for tumor molecular targeted therapy.

Keywords

Tumor, CXCL12, CXCR7, CXCL12/CXCR7 Chemotactic Axis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

趋化因子(Chemokines)是与特异性 G 蛋白偶联的七次跨膜受体结合的小分子蛋白质, 结合并激活趋化因子受体(Chemokine Receptor, CKR)家族, 它们在各种生理和病理过程中发挥着重要作用。过去认为 CXCR4 是趋化因子 CXCL12 的唯一受体, 近年来随着对趋化因子及其受体研究的不断深入, CXCR7 已被证实作为 CXCL12 的第二受体, 同样在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用, CXCL12/CXCR7 趋化轴通过促进肿瘤细胞的生长和增殖、增强肿瘤细胞的黏附能力和促进肿瘤新生血管的形成进而增强肿瘤的侵袭性。本文就 CXCL12/CXCR7 趋化轴在肿瘤中的作用做一综述。

2. 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR7

2.1. CXCL12

趋化因子是具有保守序列和结构特征的小蛋白, 通常由 70~80 个氨基酸残基组成, 目前已发现的趋化因子种类有 50 多种, 是细胞因子中最大的家族。趋化因子根据保守的氨基末端半胱氨酸残基的数目和位置不同被划分为两个主要亚家族(CC 和 CXC)和两个次要亚家族(CX3C 和 XC) [1]。CXCL12 属于 CXC 亚家族趋化因子成员, 又称为基质细胞衍生因子 1 (stromal-derived factor-1, SDF-1), 因其在 B 细胞增殖分化中发挥重要作用而被称为前 B 细胞刺激因子(pre-B-cell growth stimulating factor, PBSF)。CXCL12 首先发现于 P6 系小鼠骨髓基质细胞分泌的细胞因子, 人类 CXCL12 是由 68 个氨基酸构成的, 定位于 10 号染色体长臂的小分子细胞因子[2]。与其他因炎症刺激产生的趋化因子不同, 无病原入侵时体内就有 CXCL12 的稳定的表达, 它广泛的表达在多种器官和组织上, 如肝、肺、心脏、肾、骨髓、淋巴结等, 这些组织器官上的血管内皮细胞, 间质成纤维细胞和成骨细胞均可持续性的分泌 CXCL12。已有研究表明, CXCL12 参与了多种病理生理过程。通过动物实验发现 CXCL12 基因敲除小鼠不能存活, 在胚胎造血、神经发生和心室隔发育方面存在严重缺陷[3], 这说明 CXCL12 的活性可以影响机体的稳态维持过程。CXCL12 与其受体共同作用在调节肿瘤细胞与内皮细胞的粘附、转移、定植、血管生成和增殖过程中发挥重要作用[4]。

2.2. CXCR7

趋化因子受体是与 G 蛋白偶联的七次跨膜受体, 趋化因子受体的一个细胞内环与异源三聚体 G 蛋白偶联, 并介导配体与受体结合, 从而启动一系列的细胞内信号转导事件。到目前为止, 已有超过 20 多种的趋化因子受体被发现[5]。依据与其结合的配体不同, 将趋化因子受体分为 CC 类受体(CC chemokine receptors, CCR)、CXC 类受体(CXC chemokine receptors, CXCR)、C 类受体(XC chemokine receptor, CR)和

CX3C类受体(CX3C chemokine receptors, CX3CR)。过去认为趋化因子受体 CXCR4 是趋化因子 CXCL12 的唯一受体,然而相关研究表明 CXCR4 基因敲除的小鼠肝细胞仍然可与 CXCL12 结合以及在人类肿瘤细胞系中 CXCR4 的表达和 CXCL12 结合亲和力之间存在差异性,这都表明 CXCL12 还存在着其他受体。Harriague J [6]等的研究证实 CXCR7 与 CXCL12 具有高度的亲和力,并指出 CXCR7 是 CXCL12 的第二受体。CXCR7 旧称 RDC1 (Receptor Dog cDNA 1),最初是从狗的甲状腺 cDNA 文库中筛选出来的,因当时其配体尚不明确,故也被称为趋化因子孤儿受体(chemokine orphan receptor 1, CMKOR1)。既往的实验研究表明,趋化因子家族中存在着高度冗余,即一个趋化因子受体可与多个趋化因子结合, Benredjem B [7]等的研究表明 CXCR7 的配体除了 CXCL12 外,还可以与 CXCL11 结合而发挥作用。系统研究与染色体定位显示,人的 CXCR7 基因定位在染色体 2q37 上,由 12,617 个碱基对组成。CXCR7 广泛表达于某些肿瘤细胞、T 细胞和 B 细胞亚群、树突状细胞和内皮细胞中,与 CXCR4 一样, CXCR7 在调节机体免疫、血管生成、干细胞运输和肿瘤的器官特异性转移等方面发挥作用[5]。

CXCR7 作为 CXCL12 的第二受体,属于非典型趋化因子受体(ACKRs)家族,同本家族中的其他受体一样,因为缺乏与 G 蛋白偶联的功能结构域,所以 CXCR7 不与 G 蛋白偶联。但是有趣的是,在星形胶质细胞中, CXCR7 被证明能够与 Gi/o 蛋白偶联并诱导细胞信号转导。究竟 CXCR7 如何介导细胞内信号转导通路的激活仍然存在争议,究其原因,也许是目前对 CXCR7 的研究尚处于初始阶段,仍需相关的实验研究来进一步验证。一些研究表明, CXCR7 是一种清道夫或诱饵受体,不与 G 蛋白偶联。其他证据表明, CXCR7 本身并不控制 CXCL12 参与时的钙反应,但可能通过形成 CXCR4/CXCR7 复合物来改变 CXCR4 的信号转导能力,表现为 CXCR7 干扰 CXCR4 介导的 G 蛋白活化。近期,其他的研究证实, CXCR7 可以通过 β -抑制蛋白在某些细胞系中独立地诱导细胞内信号转导。然而,这些研究都不是决定性的,因为 CXCR7 和 CXCR4 通常在同一个细胞中共表达,在体外或体内都不能保证完全删除任何一个受体。因此,对于 CXCR7 参与的具体信号通路和细胞功能有待进一步研究[8] [9]。

3. CXCL12/CXCR7 趋化轴与肿瘤细胞生物学特性的关系

3.1. CXCL12/CXCR7 趋化轴促进肿瘤细胞的生长和增殖

既往对于 CXCL12/CXCR4 趋化轴的生物学功能及其在肿瘤发生发展过程中的作用的研究已较多,其在促进肿瘤细胞的生长、增殖,增强肿瘤细胞的黏附、迁移能力及促进肿瘤新生血管生成等方面的作用已逐渐被证实,相较于 CXCR4 而言, CXCR7 作为 CXCL12 新发现的受体,它与肿瘤细胞生物学特性的关系尚不明确, CXCL12/CXCR7 趋化轴在肿瘤发生发展过程中的作用受到越来越多的关注和研究。袁泉等[10]通过对 96 例膀胱癌组织标本及 42 例肿瘤旁正常组织标本进行免疫组化检测发现两组标本中 CXCR7 的表达阳性率存在差异,且差异具有统计学意义,指出 CXCL12/CXCR7 趋化轴可能通过激活 MAP 蛋白激酶促进肿瘤细胞的增值。Tarnowski 等[11]研究发现,在某些恶性肿瘤细胞(如肝癌细胞和白血病细胞)中, CXCR7 会受到例如 NF- κ B 等转录因子的调控并参与细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B (AKT)的磷酸化,从而促进肿瘤的生长、增殖。Wang 等[12]通过对前列腺癌细胞系的研究发现, CXCR7 能够促进肿瘤细胞增殖及抑制肿瘤细胞的凋亡,这一过程可能是 CXCR7 信号通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)途径刺激上游 CXCL12 来完成的。国内某项研究[13]表明 CXCL12/CXCR7 趋化轴对肝癌细胞的增殖能力具有一定促进作用,同时 CXCR7 拮抗剂 CCX771 可以对抗趋化因子 CXCL12 对肝癌细胞的这种促增殖能力。Long 等[14]实验结果也证实,阻断子宫内膜腺癌细胞中 CXCR7 的表达能显著抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。这些都表明 CXCL12/CXCR7 趋化轴在促进肿瘤细胞生长和增殖中发挥重要作用。

3.2. CXCL12/CXCR7 趋化轴促进肿瘤细胞的黏附、侵袭和转移能力

CXCL12/CXCR7 趋化轴在肿瘤细胞的黏附和迁移过程中也起重要作用。肿瘤的侵袭和转移是多因子参与的复杂过程,其中最重要的一步就是肿瘤细胞黏附到细胞外基质(extra cellular matrix, ECM),已有研究表明 CXCL12/CXCR7 轴可增强肿瘤细胞的黏附能力。辛琪等[15]的研究发现,在 CXCL12 的诱导下高表达 CXCR7 的胃癌细胞黏附细胞外基质的能力明显增强,表明 CXCR7 可通过 CXCL12 的诱导作用增强胃癌细胞的黏附能力促进胃癌的侵袭、转移。Stacer 等[16]研究表明 CXCR7 可通过调节例如 FN1、CDH 11 及 MMPs 等细胞黏附分子的表达水平来增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。某项关于 CXCL12/CXCR7 轴与胃癌淋巴结转移和肝转移关系的研究发现,转移的脉管管腔内癌细胞 CXCR7 的表达强度高于胃癌自身的表达强度,且 CXCR7 的表达与胃癌的淋巴结转移和肝脏转移呈正相关,说明 CXCR7 参与了胃癌向淋巴结、肝脏的转移过程[17]。此外,在结肠癌中进行的研究发现, CXCL12/CXCR7 轴的激活及 CXCR7 的高表达能促进肿瘤的生长和肿瘤细胞向淋巴结转移[18] [19]。

3.3. CXCL12/CXCR7 趋化轴促进肿瘤血管生成

相关研究表明, CXCR7 可在某些肿瘤(如肺癌、乳腺癌及黑色素瘤)的内皮细胞上高表达,并参与调控肿瘤的血管生成。在黑色素瘤组织中, CXCR7 仅在与肿瘤相关的血管内皮细胞上表达,当沉默血管内皮细胞上的 CXCR7 后,肿瘤的血管生成明显减少[20]。一项关于 CXCL12/CXCR7 轴与胃癌血管生成的分子机制研究[21]表明 CXCR7 与 CXCL12 特异性结合后,可通过调控下游的 MAPK 信号通路增加胃癌组织中微血管密度;在携带 SGC7901 胃癌细胞裸鼠体内沉默 CXCR7 基因能够降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平和胃癌细胞的微血管密度,该项研究证实 CXCR7 可提高 VEGF 的分泌,促进肿瘤新生血管的生成。

3.4. CXCL12/CXCR7 趋化轴与肿瘤的治疗

如前所述, CXCL12/CXCR7 趋化轴在促进肿瘤细胞的生长、增殖及肿瘤新生血管的生成,增强肿瘤细胞的黏附、侵袭及转移能力方面发挥重要作用, CXCL12/CXCR7 轴已然成为抗肿瘤治疗的新靶点。但是由于 CXCL12/CXCR7 轴与肿瘤生物学功能的研究起步较晚,针对于 CXCL12/CXCR7 轴抗肿瘤药物的研发还处于起步阶段,需要进一步的研究和探讨。可以从 CXCL12/CXCR7 轴的信号转导通路及其级联信号通路,与肿瘤发生发展的分子机制方面入手进行进一步的基础实验研究和临床实验研究,但是可以肯定的是,随着对它研究机制的不断深入,特异性的信号通路阻滞剂在抗肿瘤方面会呈现出美好的前景。目前的临床前实验中,一些小分子抑制剂、siRNA 和 CXCR7 中和抗体均表现出较强抗肿瘤活性。CCX451 是一种特异性抑制 CXCL12 与 CXCR7 结合但不影响 CXCL12 与 CXCR4 结合的小分子化合物,它及其它的衍生物如 CCX771、CCX754 及 CCX266 等都是 CXCR7 的特异性抑制剂。Liu 等[22]研究发现, CCX771 能显著抑制人胶质瘤细胞 U251MG 和 U373MG 的增殖和侵袭,同时, Liu [23]还发现, CCX771 能通过阻断激活的 MAPK 通路来抑制 CXCR7 过表达的肝癌细胞 HepG2 的增殖。Balabanian 等发现利用 CXCR7 siRNA 沉默小鼠乳腺癌细胞 4T1 的 CXCR7,可使被沉默的 4T1 细胞的成瘤性显著降低。Kollmar 等通过动物实验发现,向小鼠腹腔内注射 CXCR7 中和抗体能显著降低小鼠体内肿瘤的血管密度,减少肿瘤的质量与体积[24]。

4. CXCL12/CXCR7 趋化轴在结直肠癌中的作用

相较于其他恶性肿瘤如膀胱癌、胃癌及乳腺癌等,关于 CXCL12/CXCR7 趋化轴在结直肠癌发生发展过程中作用的报道相对较少。于利影等[25]研究发现在结直肠癌原发灶组织和癌旁正常组织中, CXCR7

蛋白的表达存在差异性, 并与结直肠癌的 TNM 分期和淋巴结转移有关, 提示 CXCR7 与结直肠癌的生长和浸润转移关系密切。张建庆等[26]在 CXCR7 在结直肠癌组织中的表达及其与患者远期生存率的相关性分析中也同样提出了 CXCR7 高表达于结直肠癌组织中, 并与结直肠癌的发生、发展、转移有关。另有相关实验利用 RNA 干扰人结肠癌细胞 SW620、SW116 的 CXCR7 基因, 结果发现抑制结肠癌细胞中 CXCR7 的表达后, 其增殖性和迁移能力均有明显下降, 提示 CXCR7 可能通过促进肿瘤细胞的增殖和迁移能力, 参与结肠癌的生长和转移[27] [28]。Guillemot [29]等对 29 例结肠癌患者的原发灶组织和 14 例正常的结肠组织标本进行免疫组化实验, 发现 CXCR7 主要表达在肿瘤相关血管内皮细胞的细胞质内, 而非结肠癌细胞内, 正常的结肠细胞内未见 CXCR7 的表达可见, 这也验证了上文提到的 CXCR7 能够促进肿瘤相关血管生成而促进侵袭和转移。综上所述, CXCL12/CXCR7 趋化轴有望成为结直肠癌患者临床预后评估的标志物, 同时也为结直肠癌患者的靶向治疗提供了新思路。

5. 结语

目前对于 CXCL12/CXCR7 趋化轴在肿瘤发生发展过程中作用的认识还非常有限, 其在肿瘤发生发展过程中具体的传导通路及调节机制尚未完全阐明, 有待于进一步的研究。笔者也会在今后致力于 CXCL12/CXCR7 趋化轴在结直肠癌肝转移的研究, CXCL12/CXCR7 轴有望成为肿瘤分子靶向治疗的新途径。

参考文献

- [1] Stone, M.J., Hayward, J.A., Huang, C., Huma, Z.E. and Sanchez, J. (2017) Mechanisms of Regulation of the Chemokine-Receptor Network. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 342. <https://doi.org/10.3390/ijms18020342>
- [2] 冉黎婧, 史明霞, 洪敏. 间充质干细胞归巢机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014(4): 423-426.
- [3] Janssens, R., Proost, P. and Sofie, S. (2018) Pathological Roles of the Homeostatic Chemokine CXCL12. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **44**, 51-68. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.004>
- [4] Long, Y., Jiang, Y., Zeng, J., Dang, Y., Chen, Y., Lin, J., Wei, H., Xia, H., Long, J., Luo, C., Chen, Z., Huang, Y. and Li, M. (2020) The Expression and Biological Function of Chemokine CXCL12 and Receptor CXCR4/CXCR7 in Placenta Accreta Spectrum Disorders. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 3167-3182. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14990>
- [5] Sun, X., Cheng, G., Hao, M., Zheng, J., Zhou, X., Zhang, J., et al. (2010) CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and cancer Progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, **29**, 709-722. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9256-x>
- [6] Harriague, J., Thelen, M., Infantino, S., Chow, K.Y.C., Harriague, J., Moepps, B., et al. (2005) The Chemokine SDF-1/CXCL12 Binds to and Signals through the Orphan Receptor RDC1 in T Lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 35760-35766. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508234200>
- [7] Benredjem, B., Mélanie, G., Rhainds, D., St-Onge, G. and Heveker, N. (2017) Mutational Analysis of Atypical Chemokine Receptor 3 (ACKR3/CXCR7) Interaction with Its Chemokine Ligands CXCL11 and CXCL12. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 31-42. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.762252>
- [8] Chen, Q., Zhang, M., Li, Y., Xu, D., Wang, Y., Song, A., et al. (2015) CXCR7 Mediates Neural Progenitor Cells Migration to CXCL12 Independent of CXCR4. *Stem Cells*, **33**, 2574-2585. <https://doi.org/10.1002/stem.2022>
- [9] Wang, C., Chen, W. and Shen, J. (2018) CXCR7 Targeting and Its Major Disease Relevance. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 641. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00641>
- [10] 袁泉, 许丞, 张翔, 卢东, 张捷. 膀胱癌组织中 CXCR4 和 CXCR7 的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5273-5275, 5292.
- [11] Tarnowski, M., Liu, R., Wysoczynski, M., Ratajczak, J., Kucia, M. and Ratajczak, M.Z. (2010) CXCR7: A New SDF-1-Binding Receptor in Contrast to Normal CD34⁺ Progenitors is Functional and Is Expressed at Higher Level in Human Malignant Hematopoietic Cells. *European Journal of Haematology*, **85**, 472-483. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01531.x>
- [12] Wang, J., Shiozawa, Y., Wang, J., Wang, Y., Jung, Y., Pienta, K.J., et al. (2008) The Role of CXCR7/RDC1 as a Chemokine Receptor for CXCL12/SDF-1 in Prostate Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 4283-4294.

- <https://doi.org/10.1074/jbc.M707465200>
- [13] 金栋. CXCL12/CXCR7 轴对人肝癌细胞增殖与迁移能力的影响[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2011.
- [14] Long, P., Sun, F., Ma, Y. and Huang, Y. (2016) Inhibition of CXCR4 and CXCR7 for Reduction of Cell Proliferation and Invasion in Human Endometrial Cancer. *Tumor Biology*, **37**, 7473-7480. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4580-y>
- [15] 辛琪, 张娜, 温丽坤, 张勤, 张传山. 趋化因子受体 CXCR7 通过 VEGF 促进胃癌生长[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(11): 639-647. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v26.i11.639>
- [16] Stacer, A.C., Fenner, J., Cavnar, S.P., Xiao, A., Zhao, S., Chang, S.L., et al. (2016) Endothelial CXCR7 Regulates Breast Cancer Metastasis. *Oncogene*, **35**, 1716-1724. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.236>
- [17] 辛琪, 张勤, 张娜, 温丽坤, 刘贵秋, 张传山, 等. 趋化因子配体 12、趋化因子受体 7 在肠型胃癌中的表达与淋巴结和肝脏转移的关系[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(11): 740-745.
- [18] Wang, H., Tao, L., Qi, K., Zhang, H., Feng, D., Wei, W., et al. (2015) CXCR7 Functions in Colon Cancer Cell Survival and Migration. *Experimental & Therapeutic Medicine*, **10**, 1720-1724. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2748>
- [19] Wang, H.X., Tao, L.Y., Qi, K., Zhang, H.Y., Feng, D., Wei, W.J., et al. (2015) Role of CXC Chemokine Receptor Type 7 in Carcinogenesis and Lymph Node Metastasis of Colon Cancer. *Molecular & Clinical Oncology*, **3**, 1229-1232. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.643>
- [20] Sanchez-Martin, L., Estecha, A., Samaniego, R., Sánchez-Ramón, S., Ángel Vega, M. and Sánchez-Mateos, P. (2011) The Chemokine CXCL12 Regulates Monocyte-Macrophage Differentiation and RUNX3 Expression. *Blood*, **117**, 88-97. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258186>
- [21] 李迪诺. CXCR7-CXCL12 生物学轴在胃癌血管生成及侵袭转移中的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [22] Liu, Y., Carson-Walter, E. and Walter, K.A. (2015) Targeting Chemokine Receptor CXCR7 Inhibits Glioma Cell Proliferation and Mobility. *Anticancer Research*, **35**, 53-64.
- [23] Lin, L., Han, M.M., Wang, F., Xu, L.-L., Yu, H.-X. and Yang, P.-Y. (2014) CXCR7 Stimulates MAPK Signaling to Regulate Hepatocellular Carcinoma Progression. *Cell Death & Disease*, **5**, e1488. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.392>
- [24] 罗旭玮, 赵凯, 郭青龙. CXCR7 的生物学功能及其在肿瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 药学进展, 2016, 40(9): 695-699.
- [25] 于利影, 黄红艳, 徐桂涛, 曹仕琼, 王坤. 趋化因子受体 CXCR7 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(4): 235-239.
- [26] 张建庆, 王珍. 趋化因子受体 7 在结直肠癌组织中的表达及其与患者远期生存率的相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(1): 75-78.
- [27] 邱明远, 李健文, 叶青, 郑民华, 刘炳亚. RNA 干扰 CXCR7 基因对结肠癌 SW1116 细胞增殖及迁移的影响[J]. 肿瘤, 2011, 31(5): 412-416.
- [28] 王鑫, 陈玲, 孙飞, 陆航. RNAi 沉默 CXCR7 对人结肠癌细胞 SW620 特异性靶向抑制的实验研究[J]. 中国生物工程杂志, 2014, 34(2): 14-20.
- [29] Guillemot, E., Karimjee-Soilihi, B., Pradelli, E., Benchetrit, M., Goguet-Surmenian, E., Millet, M.-A., et al. (2012) CXCR7 Receptors Facilitate the Progression of Colon Carcinoma within Lung Not within Liver. *The British Journal of Cancer*, **107**, 1944-1949. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.503>