

· 综述 ·

趋化因子及其受体在乳腺癌中的研究进展

王绪娟 综述 邹天宁 审校

乳腺癌已成为妇女最常见的恶性肿瘤,其发病率占妇女恶性肿瘤第一位,且有逐年上升趋势。乳腺癌的远处转移缩短了无病生存期,增加了病死率,也是目前临床上的治疗难点。而肿瘤的侵袭与转移是一个主动过程,与白细胞迁移有许多相似之处,由趋化因子及其受体严密调控。肿瘤细胞一般会表达一些相对较少、较为特异的趋化因子受体,其配体有着较为广泛、大量的表达,受体与配体的结合可以引起肿瘤细胞的运动,使其向靶器官转移。趋化因子作为细胞因子中的一个超家族,是对白细胞具有趋化作用的一类小分子蛋白多肽。自 Kuratsu 与 Yoshimura 于 1989 年首次成功地从人恶性胶质瘤细胞株中分离提纯单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)并克隆鉴定 MCP-1cDNA 后,趋化因子家族与肿瘤的关系逐渐成为肿瘤生物研究的热点领域。尽管影响乳腺癌发生、发展及转移的因素多种多样,但趋化因子及受体的相互作用对乳腺癌进程的影响日益受到国内外相关学科研究者的重视,而且已取得一系列令人瞩目的成果。现就趋化因子及其受体对乳腺癌发生、发展、转移及治疗中所起的作用作一综述。

1 趋化因子及其受体结构和分类与肿瘤行为的关系

1.1 趋化因子结构与分类

趋化因子是一类相对分子质量为 $(8 \sim 10) \times 10^3$ 的细胞因子。根据其结构内前两个半胱氨酸的位置分为 CXC、CC、C 和 CX3C 4 种^[1]。CXC 类趋化因子又按有无谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(glutamic acid-leu-cine-arginine, Glu-Leu-Arg, ELR)基序分为 ELR-CXC 趋化因子和 non-ELR-CXC 趋化因子,可作用于多种细胞。ELR-CXC 趋化因子是有效的血管生长因子,如白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)、生长相关性癌基因 α (growth correlation oncogenes α ,

作者单位:650031 昆明,昆明医学院第三附属医院(云南省肿瘤医院)乳腺科

通讯作者:邹天宁, E-mail: Zoutn@yahoo.com.cn

Gro- α)、生长相关性癌基因 β (growth correlation ocogenes β , Gro- β)、MCP-1 等。而 non ELR-CXC 趋化因子则是抑制血管生长的因子,如血小板因子-4 (platelet factor 4, PF-4)、诱导蛋白-10 (induced protein 10, IP-10)、单核因子 (monokines, M IG)、白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12)、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 等。CC 类趋化因子可作用于单核细胞、淋巴细胞及树突状细胞; C 类趋化因子仅趋化 T 细胞; CX3C 类趋化因子趋化由白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 激活的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 和 CD8⁺ T 细胞,是目前仅知与膜结合的趋化因子,可协助树突状细胞与 T 细胞的相互作用。在非正常生理状态下,如慢性炎症、过敏性疾病、获得性免疫缺陷综合征、自身免疫性疾病和肿瘤的发生、发展中趋化因子均起着重要作用^[2]。研究还发现趋化因子之间存在着较密切的相互作用和相互关系,共同影响着炎性细胞浸润及血管生成等生理病理过程^[3]。

1.2 趋化因子受体结构与分类

趋化因子受体属于 G 蛋白偶联受体 (gprotein-coupled receptor, GPCR) 超家族,均含有 7 个跨膜区域,偶联于百日咳毒素敏感的 Gi 蛋白。根据其特异性结构,目前已鉴定的达 19 种。根据其对相应趋化因子作用的不同特性,可以分为 4 种: CXCR1-CXCR6、CCR1-CCR11、XCR1 及 CX3CR1。19 种细胞因子受体中有 7 种个具有单一的配体,称为“孤儿受体”,其余趋化因子和趋化因子受体表现出配对的交互性,多个受体和配体之间可以互相配对^[4-6]。趋化因子和趋化因子受体的相互作用,能诱导靶细胞趋化性迁移及细胞骨架的重排,增强靶细胞与内皮细胞的黏附能力,广泛参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等多种生理功能,并在多种病理过程中发挥重要作用,如肿瘤的生长和转移,淋巴细胞向炎症部位的聚集, HIV 感染等。

1.3 趋化因子与肿瘤行为的关系

趋化因子具有广泛的生物学作用,参与多种感染性、变态反应性疾病以及肿瘤发生、生长和转移等病理生理过程^[7]。新近研究表明趋化因子能特异性激活和募集白细胞,从而在多种肿瘤的生长、转移过程中发挥重要作用^[7-8]。很多研究表明^[9-13]趋化因子通过三种重要的机制调节肿瘤的生物学行为: (1) 通过自分泌系统直接刺激肿瘤细胞增殖; (2) 激活宿主对肿瘤的特殊免疫应答; (3) 控制肿瘤相关的血管生成。趋化因子与肿瘤的关系具有双向性: 一

方面,许多肿瘤细胞能自主分泌表达趋化因子及其受体。趋化因子通过刺激肿瘤细胞生长,趋化瘤细胞以及促进血管生长和消化细胞外基质的间接作用促进肿瘤的生长和转移。Muller 等^[14]指出,趋化因子及其受体的表达在决定肿瘤转移部位方面起着非常关键的作用。另一方面,趋化因子可通过趋化免疫活性细胞(包括 T 细胞、单核巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞等),以及抑制血管生成来抵抗肿瘤的生长和转移,故可用于抗肿瘤治疗。

2 趋化因子及其受体与乳腺癌的关系

2.1 趋化因子及其受体与乳腺癌的发生

对许多上皮组织来源的实体瘤进行分析时发现,肿瘤周围有大量宿主细胞浸润,主要为单个核细胞,其浸润与肿瘤细胞自分泌的趋化因子有关。近期的研究表明,CXCL12 能在乳腺癌中通过自分泌和旁分泌促进乳腺癌细胞的生长并抑制凋亡^[15];同时还能通过吸引内皮细胞向肿瘤病灶聚集,从而促进肿瘤血管的形成^[16]。

Muller 等^[14]的研究还显示趋化因子受体 4(CXCR4)只存在于癌细胞中,而在正常乳腺细胞中没有发现,说明 CXCR4 受体的表达与乳腺细胞的恶性转化有关。CXCR4 的配体是 CXCL12,即间质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)。它在淋巴造血系统的演化、发育、组织稳态及疾病过程中扮演重要角色。CXCL12 既可以趋化表达 CXCR4 细胞作定向移动,也可以刺激某些正常和肿瘤细胞存活或生长^[17]。

分析乳腺癌患者组织和血清样本也显示,CCL2 和 CCL5 的升高与肿瘤的晚期阶段、早期复发和预后差有相关性^[18]。动物实验也显示类似的结果^[16]。已发现能产生 CCL2 的人类肿瘤有肉瘤、胶质瘤、肺肿瘤、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、黑色素瘤等,能产生 CCL5 的人类肿瘤有乳腺癌、黑色素瘤等。研究显示间质细胞来源的 CXCL12 可通过其受体 CXCR4 刺激肿瘤组织血管形成^[16]。这种情况特别常见于乳腺癌的成纤维细胞。

2.2 趋化因子及受体与乳腺癌的生长

肿瘤的生长依赖于新生血管。趋化因子在血管生成过程中发挥着重要而复杂的作用,有的趋化因子及其受体能够促进血管生成,有的趋化因子则能抑制血管生成^[19]。CXC 类趋化因子的氨基端决定着趋化因子结合受体的特异

性,例如在 CXC 类趋化因子的氨基端含有 ELR(ELR-CXC)模体的是血管生成因子,而不含 ELR(non-ELR-CXC)的则是血管抑制因子^[20]。造成这种差异的原因是 CXC 类趋化因子的氨基端决定其与内皮细胞受体结合的特异性。Belperio 等^[21]的研究表明 ELR-CXC 趋化因子是高效的促血管生长因子,如 IL-8、粒细胞趋化蛋白-2、GRO α 等能刺激血管内皮细胞的趋化,而 non-ELR-CXC 则是血管生长的抑制因子,能抑制 ELR-CXC 诱导的血管内皮的趋化,包括血小板因子-4、干扰素诱生蛋白-10、干扰素诱生的单核因子等。另外,内皮细胞表达一些功能性趋化因子受体,其中 CXCR2 和 CXCR4 是“血管生成”受体,而 CXCR3 是“血管生成抑制”受体。CXCR3 抗体能阻断 CXCR3 配体,对内皮细胞的增殖活性有抑制作用^[20-22]。一般来讲 CXC 趋化因子是抑制还是促进血管生成取决于 ELR 三个氨基酸基序是否存在。两者之间的平衡关系决定了瘤内、瘤周的血管增生程度,进而影响肿瘤的生长及侵袭力。

Hao 等^[23]对 76 例乳腺癌标本进行分析,发现 CXCR4 和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达之间有明显的相关性,并且与淋巴结转移相关。Liang 等^[24]发现 CXCL12 可以上调 VEGF 在 mRNA 和蛋白水平的表达,并且依赖于 Akt 信号传导通路,利用 siRNA 沉默技术下调 CXCR4 表达后,则可以明显抑制乳腺癌细胞株 VEGF 的生成。另外,Salvucci 等^[25]检测了 1808 例侵袭性乳腺癌和 214 例侵袭前期乳腺癌标本中 CXCR4 的表达,结果发现大部分乳腺癌组织 CXCR4 胞质或胞核阳性;或者同时具有阳性表达。CXCR4 胞核表达阳性率在正常组织、原位导管癌及侵袭性癌表达的百分比分别为 20%、43%、67%,而 CXCR4 在原位导管癌的胞质表达阳性率为 67%。由此表明 CXCR4 胞质表达阳性可能与乳腺癌进展相关。Azenshtein 等^[26]认为,乳腺癌细胞也高表达 CCL5。CCL5 以旁分泌和自分泌的形式参与或促进肿瘤发展;CCL5 还通过人单核细胞白血病 THP-1 细胞株(THP-1 单核细胞)促进基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达;CCL5 的高亲和受体 CCR5 在乳腺癌患者的活检组织中同样高表达。Manes 等^[27]研究认为,乳腺癌细胞表面缺少 CCR5 的表达将会促进野生型 p53 基因乳腺癌细胞的增殖,但不会使 p53 基因突变的癌细胞增殖。CCR5- Δ 32 的突变导致细胞表面表达无功能的 CCR5。在同样是野生型 p53 基因的乳腺癌患者中,CCR5- Δ 32 基因突变的患者无瘤生存率低于 CCR5 基因非突变型,但是这种差异在 p53 基因突变的乳

腺癌患者中却不存在。总之,在表达野生型 p53 基因患者中,CCR5- Δ 32 的突变使肿瘤增长和复发快,CCR5 以一种 p53 介导的方式参与了乳腺癌的发生和生长。

趋化因子还可抑制肿瘤的生长,抗肿瘤免疫主要由细胞免疫和体液免疫来完成。T 细胞的激活依赖于树突状细胞(DC)提供的信号。DC 在分化成熟过程中表达包括 CCR1、CCR2、CCR5 和 CCR6 等多种趋化因子受体,而成熟的 DC 主要表达 CCR7。CCR7 的配体是 CCL19 和 CCL21,两者均显示有抗肿瘤作用^[28]。CCL21 的抗肿瘤作用需要 CXCL9、CXCL10 和干扰素 γ (IFN- γ) 参与,是 CXCR3 配体依赖性^[28-29]。CCL19 和 CCL21 的抗肿瘤性质,还与 T 细胞和 NK 细胞表面都表达 CCR7 有关,T 细胞和 NK 细胞被认为是抗肿瘤的效应细胞。大量表达 CCL20(MIP3 α)也可通过趋化 DC 来激活肿瘤特异性细胞毒 T 细胞从而抑制肿瘤生长。如前所述,CXCL9、CXCL10、CCL2、CCL3、CCL5 能趋化 Th1 细胞,而 Th1 细胞能产生 IFN- γ 和 IL-2,有助于细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用。IFN 也能诱导 ELR-的趋化因子表达,抑制肿瘤内血管形成^[30],进而抑制肿瘤生长。CXCL4 是 ELR-的趋化因子,对血管形成有抑制作用。这种抑制作用被认为与其干扰碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)和 VEGF 的功能有关。CXCR3 也被发现存在于 Th1 效应 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、激活的 B 细胞和 NK 细胞,除了参与抗肿瘤免疫外,CXCR3/CXCR3 配体也能抑制血管生成,因此有学者称之为“免疫-血管抑制(immuno-angiostasis)”,即促进 Th1 免疫,同时也抑制血管生成^[30]。这种情况与结核杆菌诱导的免疫反应类似^[30]。

2.3 趋化因子及其受体与乳腺癌的转移

肿瘤的侵袭转移是一个具有高度组织性,非随机性和器官选择性的多步骤过程,是一个主动的过程,有其相对特异的方式与规律。不同组织器官起源的肿瘤有其特定的转移方式,是靶器官亲嗜性、靶器官特异性表达的多种趋化因子与肿瘤细胞所表达的相应受体相互作用的结果。趋化因子及其受体在肿瘤细胞迁移、侵袭和转移过程中有着重要的作用。

CXCL12/CXCR4 通路参与了淋巴细胞的归巢过程。学者们假设,包括 CXCL12/CXCR4 在内的细胞因子能够介导肿瘤细胞向特异性的部位“归巢”,即诱导器官特异性的转移。这一假设在之后的多项实验中得到证实。

Muller^[14]等首次报道人乳腺癌细胞系高表达趋化因子受体 CXCR4 及 CCR7, 乳腺癌原发灶及转移灶也高表达 CXCR4 和 CCR7, 而在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝脏和骨髓则高水平地表达其配体 CXCL12/SDF-1 和 CCL21, 说明 CXCL12/CXCR4 参与介导了乳腺癌的转移。在体内实验中, 利用特异性的抗体、选择性合成多肽以及 siRNA 阻断 CXCR4 可以明显抑制乳腺癌向淋巴结和肺的转移。Muller 等^[14]研究还发现, 淋巴结、肺、肝及骨髓等肿瘤常见的转移部位均有 CXCL12 高表达, 从而趋化了肿瘤器官特异性转移。尽管肿瘤转移的分子机制还没有被完全阐明, 但是上述研究均表明 CXCL12/CXCR4 在肿瘤转移过程中起到非常重要的作用。越来越多的研究证实, 趋化因子受体与肿瘤的侵袭与转移有关。Kato 等^[31]对 79 例患者手术切除的乳腺浸润性导管癌组织进行的研究表明, 所有患者的癌组织均表达 CXCR4, 而高表达者伴有广泛的淋巴结转移, 提示 CXCR4 在乳腺癌淋巴转移中起重要作用。在体外实验中使用 CXCR4 拮抗剂 T140 可以抑制乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 的迁移, 通过 RNA 干扰技术抑制 CXCR4 基因也可抑制乳腺癌细胞的迁移^[32-33]。谢竞等^[34]对 102 例乳腺癌组织研究后报道, CCR7 的表达与患者的年龄、肿瘤大小、ER、PR 的表达和病理类型无关, 而与淋巴管的浸润及淋巴结的转移相关。进一步通过 CCR7 和 podoplanin 双标免疫组织化学染色分析 CCR7 在淋巴管内癌细胞中的表达情况, 结果显示 CCR7 在淋巴管内癌栓的表达高于其周边相应的肿瘤组织。这说明 CCR7 高表达的肿瘤细胞亚群可能具有更强的靶向淋巴管迁移能力。有研究报道 CCR7 的配体 CCL21 在淋巴管内皮细胞上表达^[35], 所以推测 CCR7 可能通过与其配体的相互作用以淋巴细胞归巢相似的方式介导癌细胞的淋巴管浸润及进一步淋巴结的转移。也有研究报道, 趋化因子受体 CCR7 在 T₁ 期乳腺癌淋巴结转移中起重要作用, 并认为 CCR7 是预测淋巴结转移有效的分子标志^[36]。朱旬等^[37]也报道 CCR7 表达与乳腺癌淋巴结的转移相关。Andre 等^[38]通过对 142 例淋巴结阳性乳腺癌患者的研究还发现不同趋化因子受体的表达与乳腺癌术后的复发部位有关, CCR7 的表达主要与乳腺癌术后皮肤的复发相关。这也可能是由于皮肤中富含淋巴管的原因。

3 趋化因子及其受体与乳腺癌的治疗

Muller 等^[14]在免疫缺陷小鼠制作的人乳腺癌移植瘤(MDA-MB-231)模型中使用抗 CXCR4 单克隆抗体能有效地抑制肺部转移,提示趋化因子及其受体的同步高表达在决定乳腺癌器官特异性转移部位上起着非常关键的作用,也说明抗 CXCR4 单克隆抗体在抗肿瘤方面具有应用价值。从此拉开对趋化因子受体与肿瘤关系研究的序幕。

目前关于趋化因子用于肿瘤基因治疗的研究报道不断增加。凡是能趋化 T 细胞、NK 细胞、树突状细胞以及巨噬细胞等免疫活性细胞的趋化因子都能够激发起针对肿瘤的免疫应答来抑制肿瘤的生长。

趋化因子的体内治疗可采用多种方式,包括重组蛋白注射或利用腺病毒、逆转录病毒等载体进行基因转移,还可利用趋化因子基因修饰的肿瘤细胞或树突状细胞来进行治疗^[39]。目前新发展了利用细胞因子刺激 T 细胞、NK 细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)的特性而将细胞因子与趋化因子相结合的治疗方法。Dilloo 等^[40]采用的研究策略是将 T 细胞和 NK 细胞活化因子 IL-2 与 T 细胞和 NK 细胞趋化因子 XCL1 基因转导。将表达 XCL1 或 IL-2 成纤维细胞同时注射,显著增加肿瘤 T 淋巴细胞浸润,并以 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞依赖方式抑制肿瘤生长。最近有研究用粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)与 T 细胞和 NK 细胞活化因子 IL-2 及趋化因子(CCL19、CCL21 和 CCL12)结合,使 GM-CSF、IL-2 和三者中任何一种趋化因子结合共转导的小鼠体内肿瘤均消退^[41]。CXC 趋化因子是抑制血管生长的因子,可通过阻断肿瘤的氧和营养供给而用于抗肿瘤治疗。

总之,目前的试验研究证据表明,将趋化因子导入肿瘤环境中在体内可招募相关的白细胞亚群,抑制血管生长,减少恶性细胞的肿瘤形成^[40,42-46]。另外,将趋化因子与其他免疫刺激细胞因子结合可提供较强的长期抗肿瘤免疫,并可减少毒副作用。因此,趋化因子可作为潜在的天然佐剂应用于试验性抗肿瘤免疫治疗。

4 结语

趋化因子及其受体与许多病理过程如 HIV 感染、炎症和自身免疫性疾病

等有密切关系,在肿瘤生长、侵袭、转移过程中发挥着关键的作用,同时在免疫细胞的分化、发育和免疫应答的调控中也起着重要作用。趋化因子在肿瘤生物治疗方面已成为进展迅速的热点领域。一些趋化因子已显示出良好的应用前景。一方面其作为激活剂吸引免疫效应细胞以及抑制血管生成来对抗肿瘤的生长和转移;另一方面趋化因子受体在许多疾病中可作为很好的药物作用靶点。另外,还可利用趋化因子受体拮抗剂、抑制剂、中和抗体以及趋化因子修饰物来阻断异常的信号传导通路^[47],综合应用多种细胞因子/趋化因子可达到有效地诱导特异性免疫效应细胞的增殖、活化和识别趋化运动,导向杀伤肿瘤细胞。有关的动物实验与临床 I 期试验性治疗正在进行中。细胞因子基因治疗与基因疫苗的研制应用有望成为新的肿瘤治疗策略与手段^[48]。一系列关于趋化因子及其受体的研究,为乳腺癌的分子生物学研究揭开了新篇章,也将为乳腺癌标志的筛选及抗肿瘤靶向治疗提供新的思路。

【关键词】 趋化因子; 受体; 乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

参考文献

- [1] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 2000, 12:121 – 127.
- [2] 黄仕和. 趋化因子的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 1998, 25: 485 – 487.
- [3] Pellegrino A, Yacca A, Scavell C, *et al* . Chemokines and tumors. *Recenti Prog Med*, 2002, 93: 642 – 654.
- [4] Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2001, 12:313 – 335.
- [5] Murphy P M. International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* , 2002 , 54 : 227 – 229.
- [6] 胡凯猛,熊俊. 肿瘤微环境与趋化因子家族. *国外医学·肿瘤学分册*, 2005, 32: 247 – 250.
- [7] Balkwill F. Chemokine biology in cancer. *Semin Immunol* 2003, 15: 49 – 55.
- [8] Vicari A P, Caux C. Chemokines in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 143 – 154.
- [9] Lowman H B, Slagle P H, DeForge L E, *et al* . Exchanging interleukin-8 and melanoma growth-stimulating activity receptor binding specificities. *J Biol Chem*, 1996, 271: 14 344 – 14 352.
- [10] Strieter R M, Polverini P J, Kunkel S L, *et al* . The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem*, 1995, 270: 27 348 – 27 357.
- [11] Wilkinson B, Owen J J, Jenkinson E J, *et al* . Factors regulating stemcell recruitment to the fetal thymus. *J Immunol*, 1999, 162: 3873 – 3881.
- [12] Salcedo R, Ponce M L, Young H A, *et al* . Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood*, 2000, 96:34 – 40.
- [13] Schneider G P, Salcedo R, Welniak L A, *et al* . The diverse role of chemokines in tumor progression: prospects for

- intervention. *Int J Mol Med*, 2001, 8:235 – 244.
- [14] Muller A, Homey B, Soto H, *et al*. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 2001, 410 : 50 – 56.
- [15] Allinen M, Beroukhi R, Cai L, *et al*. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell*, 2004, 6: 17 – 32.
- [16] Orimo A, Gupta P B, Sgroi D C, *et al*. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1 /CXCL12 secretion. *Cell*, 2005, 121: 335 – 348.
- [17] Burger J A, Kipps T J. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood*, 2006, 107:1761 – 1767.
- [18] Ben Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16:38 – 52.
- [19] Giovanni B, Domenico R, Gaia S, *et al*. Analysis of the role of chemokines in angiogenesis. *Immunol Methods*, 2003, 273: 3106 – 3112.
- [20] Romagnani P, Annunziato F, Lasagni L, *et al*. Cell cycle 2 dependent expression of CXC chemokine receptor 3 by endothelial cells mediates angiostatic activity. *Clin Invest*, 2001, 107 : 53 – 63.
- [21] Belperio J A, Keane M P, Arenberg D A, *et al*. CXC chemokines in angiogenesis. *Leukoc Biol*, 2000, 68: 1 – 8.
- [22] Addison C L, Daniel T O, Burdick M D, *et al*. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR + CXC chemokine-induced angiogenic activity. *Immunol*, 2000, 165 : 5269 – 5277.
- [23] Hao L, Zhang C, Qiu Y, *et al*. Recombination of CXCR4, VEGF, and MMP-9 predicting lymph node metastasis in human breast cancer. *Cancer Lett*, 2007, 253: 34 – 42.
- [24] Liang Z, Brooks J, Willard M, *et al*. CXCR4/ CXCL12 axis promotes VEGF-mediated tumor angiogenesis through Akt signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359: 716 – 722.
- [25] Salvucci O, Bouchard A, Baccarelli A, *et al*. The role of CXCR4 receptor expression in breast cancer: a large tissue microarray study. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 97:275 – 283.
- [26] Azenshtein E, Luboshits G, Shina S, *et al*. The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res*, 2002, 62:1093 – 1102.
- [27] Manes S, Mira E, Colomer R, *et al*. CCR5 expression influences the progression of human breast cancer in a p53-dependent manner. *J Exp Med*, 2003, 198:1381 – 1389.
- [28] Sharma S, Stolina M, Luo J, *et al*. Secondary lymphoid tissue chemokine mediates T cell-dependent antitumor responses *in vivo*. *J Immunol*, 2000, 164:4558 – 4563.
- [29] Yang S C, Hillinger S, Riedl K, *et al*. Intratumoral administration of dendritic cells overexpressing CCL21 generates systemic antitumor responses and confers tumor immunity. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:2891 – 2901.
- [30] Strieter R M, Burdick M D, Mestas J, *et al*. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 768 – 778.
- [31] Kato M, Kitayama J, Kazama S, *et al*. Expression pattern of CXC Chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal cancer. *Breast Cancer Res*, 2003, 5 :R144 – R150.
- [32] Tamamura H, Hori A, Kanzaki N, *et al*. T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer. *FEBS Lett*, 2003, 550 : 79 – 83.
- [33] Chen Y, Stamatoyannopoulos G, Song CZ. Down-regulation of CXCR4 by inducible small interfering RNA inhibits breast

- cancer cell invasion in vitro. *Cancer Res*, 2003, 63: 4801 – 4804.
- [34] 谢竞, 周艳, 范林军, 等. 乳腺癌组织趋化因子受体 CCR7 表达及其与淋巴管浸润关系的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15: 437 – 439.
- [35] Weninger W, Carlsen H S, G oodarsi M, *et al* . Naive T cell recruitment to non-lymphoid tissues; a role for endothelium expressed CC chemokine ligand 21 in autoimmune disease and lymphoid neogenesis . *J Immunol*, 2003, 170: 4638 – 4648.
- [36] Cabioglu N, Yazici M S, Arun B, *et al* . CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 5686 – 5693.
- [37] 朱旬, 甄林林, 郑伟, 等. 趋化因子受体 CCR7 在乳腺癌淋巴结转移中的作用. *第四军医大学学报*, 2006, 27: 1205 – 1207.
- [38] Andre F, Cabioglu N, Assi H, *et al* . Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patient s with axillary node positive primary breast cancer. *Ann Oncol*, 2006, 17: 945 – 951.
- [39] Kirk C J, Hartigan O'Connor D, Nickoloff B J, *et al* . T cell-dependent antitumor immunity mediated by secondary lymphoid tissue chemokine; augmentation of dendritic cell-based immunotherapy. *Cancer Res*, 2001, 61: 2062 – 2070.
- [40] Dilloo D, Bacon K, Holden W, *et al* . Combined chemokine and cytokine gene transfer enhances antitumor immunity. *Nat Med*, 1996, 2: 1098.
- [41] Zibert A, Balzer S, Dilloo D, *et al* . CCL3/MIP-1alpha is a potent immunostimulator when coexpressed with interleukin-2 or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a leukemia/lymphoma vaccine. *Hum Gene Ther*, 2004, 15: 21 – 34.
- [42] Gasperini S, Marchi M, Calzetti F, *et al* . Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol*, 1999, 162: 4928 – 4937.
- [43] Vicari A P, Ait Yahia S, Chemin K, *et al* . Antitumor effects of the mouse chemokine 6 Ckine/SLC through angiostatic and immunological mechanisms. *J Immunol*, 2000, 165: 1992 – 2000.
- [44] Fushimi T, Kojima A, Moore M A, *et al* . Macrophage inflammatory protein 3 alpha transgene attracts dendritic cells to established murine tumors and suppresses tumor growth. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1383 – 1389.
- [45] Fioretti F, Fradelizi D, Stoppacciaro A, *et al* . Reduced tumorigenicity and augmented leukocyte infiltration after monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3) gene transfer; perivascular accumulation of dendritic cells in peritumoral tissue and neutrophil recruitment within the tumor. *J Immunol*, 1998, 161: 342 – 346.
- [46] Mule J J, Custer M, Averbook B, *et al* . RANTES secretion by gene-modified tumor cells results in loss of tumorigenicity *in vivo*; role of immune cell subpopulations. *Hum Gene Ther*, 1996, 7: 1545 – 1553.
- [47] Hmoey B, Muller A, Zlotnik A. Chemokines : agents for the immunol therapy of cancer. *Natl Rev Immunol*, 2002, 2: 175 – 184.
- [48] Hogaboam C M, Bone-Larson C, Matsukawa A, *et al* . Therapeutic use of chemokines. *Curr Pharm Des*, 2000, 6: 651 – 663.

(收稿日期: 2008-09-10)

(本文编辑: 罗承丽)

王绪娟. 趋化因子及其受体在乳腺癌中的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(1): 82 – 91.