

## ·综述·

# CXC 型趋化因子受体 4 及其分子显像剂在肿瘤方面的研究进展

李丽 赵长久 田国梅

**【摘要】** CXC 型趋化因子受体 4(CXCR4)及 CXC 型趋化因子配体 12(CXCL12)在肿瘤生长、新生血管形成和远处转移等方面发挥了至关重要的作用。两者结合后可以激活下游信号通路,从而发挥促进肿瘤生长和血管生成的作用。肿瘤组织高表达 CXCR4,而肿瘤较常发生转移的部位高表达 CXCL12,两者之间可通过特异性的结合而促使肿瘤发生转移。因此,CXCR4 的表达水平在肿瘤转移的诊断方面具有预示性的作用,而无创性的影像学诊断方法,如 SPECT/CT、PET 显像等,有望在 CXCR4 的显像方面发挥重要作用,从而实现肿瘤的早期诊断和早期治疗。

**【关键词】** 受体,趋化因子;肿瘤;分子显像

**Research progress of CXC chemokine receptor type 4 and molecular imaging in tumors** Li Li, Zhao Changjiu, Tian Guomei. Department of Nuclear Medicine, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Changjiu, Email: 13904606820@163.com

**【Abstract】** CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4) and its ligand (CXCL12) exerts crucial influence in regulating tumor growth, angiogenesis and metastasis. Studies show that the downstream signaling pathway can be activated by interaction of the chemokine receptor and its ligand to promote tumor growth and angiogenesis. Additional observation suggests that neoplastic tissue expresses high levels of CXCR4, and the site of tumor metastasis over expresses CXCL12, through which this specific binding ability can induce tumor metastasis. Thus, the CXCR4 levels could be used as a predictive marker of metastatic potential. Hopefully, the non-invasive imaging methods, such as SPECT/CT, PET, are employed in the imaging of the chemokine receptors to diagnose and treat the tumors in the early stage.

**【Key words】** Receptors, chemokine; Neoplasms; Molecular imaging

## 1 趋化因子、CXC 型趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)的概述

趋化因子是一类对免疫细胞具有化学趋化性的、分泌型的小分子蛋白质超家族,包括一些小分子前炎症因子及其受体,相对分子质量为 8000~12 000,根据其 4 个保守半胱氨酸残基的位置不同而分为 4 个类型:CXC、CX3C、CC 和 C<sup>[1]</sup>。趋化因子主要产生于肿瘤细胞和肿瘤间质细胞(包括血管内皮细胞和趋化因子介导浸润的淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等)<sup>[2]</sup>。趋化因子通过与 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,

GPCR)结合而在一些免疫反应中发挥了调节感染、炎症以及组织修复等作用。经研究证实,现已发现 50 多种趋化因子和 20 种趋化因子受体<sup>[3]</sup>。

CXC 型趋化因子配体 12(CXC chemokine receptor ligand 12, CXCL12)又称基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1),是一种由骨髓间质细胞分泌的 CXC 型趋化因子,主要来源于骨髓、淋巴结、肌肉和肺源性成纤维细胞。人 CXCL12 分为  $\alpha$ 、 $\beta$  两种,且前者几乎在所有器官中均有表达<sup>[4]</sup>。CXCL12 的主要生物学功能是参与组织血管的生成、B 淋巴细胞和骨髓组织的生成及胶原蛋白的产生等。它还可以通过与 CXCR4 的 N 端结合,从而在介导免疫及炎症反应、调节造血、诱导血管生成及肿瘤的侵袭转移等过程中发挥重要作用。

CXCR4 为高度保守的 7 次跨膜 GPCR,可以

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.03.012

基金项目:黑龙江省青年科学基金(QC2011C052)

作者单位:150001,哈尔滨医科大学附属第四医院核医学科

通信作者:赵长久(Email: 13904606820@163.com)

选择性地在靶细胞表面表达。Feng 等<sup>[5]</sup>在 1996 年发现并将其命名为 Fusin, 后又称其为 LESTR 或 HUMSTR。它由 352 个氨基酸组成<sup>[6]</sup>, 编码基因位于 2q21 染色体<sup>[7]</sup>, 与 G 蛋白偶联的为胞内区, C 端因含有丝氨酸/苏氨酸故可进行磷酸化, 在生物体内主要参与信号转导。根据趋化因子受体与其相应的趋化因子间相互作用特性不同, 而将趋化因子受体分为: CXCR1-6、CCR1-11、XCR1 以及 CX3CR1 等<sup>[8]</sup>。CXCR4 在多种细胞中均有表达, 如 CD34<sup>+</sup>肝星状细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞、单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、小胶质细胞、星形细胞、神经元细胞和祖细胞等<sup>[9]</sup>。

一种趋化因子可以与多种受体结合, 同样, 一种受体亦可与不同的趋化因子结合, 但 CXCR4 有且仅有一个配体, 即 CXCL12, 两者构成偶联分子对, 通过激活下游不同的信号通路而发挥不同的生物学功能。CXCR4 的活化是通过与细胞质膜内的异源三聚体 G 蛋白相偶联来介导的, 而异源三聚体 G 蛋白又是由 G $\alpha$ 、G $\beta$  和 G $\gamma$  亚基组成, 且 GPCR 的不同下游信号通路大部分是以 G $\alpha$  为基础而发挥作用的<sup>[10]</sup>。G $\alpha$  又包括 G $\alpha$ s、G $\alpha$ i、G $\alpha$ q 和 G $\alpha$ 12 等 4 个亚基。GPCR 与 G $\alpha$ s 偶联后可以激活腺苷酸环化酶, 而与 G $\alpha$ i 偶联则可抑制该酶的活化。腺苷酸环化酶可以催化 ATP 分解为 cAMP, 从而进一步激活 cAMP 依赖的蛋白激酶, 这些酶类可以调节包括丝裂原活化蛋白激酶在内的下游信号通路<sup>[11]</sup>, 如激活蛋白激酶 B/丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 从而导致基因表达的改变、肌动蛋白的聚合、细胞骨架的重排及细胞迁移等<sup>[12]</sup>。GPCR 与 G $\alpha$ q 结合后可以通过磷脂酶 C $\beta$  催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸分解为甘油二酯和三磷酸肌醇, 甘油二酯可以激活下游蛋白激酶 C, 而三磷酸肌醇可以激活内质网的钙通道, 促进细胞内钙离子释放到细胞质中<sup>[13]</sup>。而 G $\beta\gamma$  与 GPCR 结合后可以激活磷脂酰肌醇激酶 3, 活化后的磷脂酰肌醇激酶 3 可以进一步激活黏着斑激酶, 后者可以引起包括癌细胞在内的多种细胞的迁移<sup>[14]</sup>。CXCR4 亦是肿瘤细胞与细胞外蛋白质类(例如层粘连蛋白、纤连蛋白和胶原蛋白等)相互作用的重要介质, 这些蛋白质类在转移灶的播散方面发挥着重要作用<sup>[15]</sup>。根据之前对 CXCL12/CXCR4 信号转导通路的研究结果, 近来

越来越多的研究证实 CXCL12/CXCR4 生物轴在肿瘤增殖、浸润、转移和血管新生等生理过程中发挥着重要作用<sup>[16-22]</sup>。

## 2 CXCL12/CXCR4 生物轴与肿瘤的关系

CXCL12/CXCR4 生物轴在肿瘤的发生、发展、血管生成和转移等生物学过程中起着很重要的作用。因 CXCL12/CXCR4 生物轴在乳腺癌的转移过程中发挥了重要作用, 故将 CXCR4 的过度表达认为是用于诊断侵袭性疾病的几种生物标志物(包括人类表皮生长因子受体 2)之一<sup>[23]</sup>。Mimeault 和 Batra<sup>[24]</sup>提出在肿瘤的原始细胞中存在着多种上调致癌基因表达的信号通路, 这些信号通路在癌症的发生、发展和转移过程中发挥着重要作用, 而 CXCL12/CXCR4 信号通路则是其中之一。有研究证实, 肿瘤的器官转移特异性是由于高表达 CXCR4 的肿瘤细胞在 CXCL12 的趋化作用下转移至产生这一配体的一些器官, 如 2001 年 Müller 等<sup>[25]</sup>首先报道, CXCR4 和 CC 型趋化因子受体 7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)在人乳腺癌细胞系和组织中均高表达, 而乳腺癌最常见的转移部位如骨髓、淋巴结、肺和肝脏等则高表达 CXCR4 的配体 CXCL12 和 CCR7 的配体 CCL21, 且这两种配体主要调节乳腺癌细胞的迁移。

迄今为止已发现至少 23 种不同类型的肿瘤表达 CXCR4, 例如乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、黑素瘤及卵巢癌等<sup>[26]</sup>, 且其表达量与患者的预后密切相关。Yu 等<sup>[27]</sup>在针对三阴性乳腺癌中 CXCR4 表达量的研究中发现, CXCR4 在该肿瘤中的过度表达可能是提示该肿瘤预后不良的指标。针对前列腺癌细胞系 PC3 中的 CXCR4 的研究显示, CXCR4 在诱导细胞发生转移、增殖和存活方面发挥着重要作用<sup>[28]</sup>。另外亦有多项研究显示, 原发部位 CXCR4 的过度表达与肿瘤局部复发、远处转移和患者较差的远期生存率有直接关系<sup>[2]</sup>。

### 2.1 CXCL12/CXCR4 与肿瘤细胞的增殖

多项体外研究表明, CXCL12/CXCR4 生物轴可促进多种肿瘤细胞的增殖<sup>[29]</sup>。CXCR4 的趋化性是由磷脂酰肌醇 3 激酶介导的, 后者可以使丝氨酸/苏氨酸激酶活化, 已证实这一激酶在肿瘤的存活和增殖中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。Su 等<sup>[31]</sup>研究发现, SDF-1 可促进高表达 CXCR4 的肺癌细胞系 95D 的增殖。

有研究显示, CXCL12/CXCR4 生物轴对肿瘤细胞的凋亡也起着调节作用。CXCL12/CXCR4 生物轴可以活化蛋白激酶 B, 而蛋白激酶 B 可以通过磷酸化和促使细胞凋亡机制中一些因子(例如局部黏着板激酶、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 和叉头蛋白 1 等)失活而发挥促进细胞生存的作用<sup>[32]</sup>。

## 2.2 CXCL12/CXCR4 与肿瘤原发灶及周围组织中新生血管的生成

肿瘤的原发灶和转移灶得以生存的必要条件就是丰富的营养供给, 而新生血管的形成是这一必要条件的来源。CXCL12/CXCR4 生物轴是血管内皮细胞形成新生血管的重要因素。有研究显示, 缺乏 CXCR4 或者 CXCL12 的小鼠在发育过程中会出现血管生成和心脏室间隔形成障碍<sup>[33]</sup>。牛作兴等<sup>[34]</sup>通过对胰腺癌的研究证实, CXCR4 通过促进新生血管的形成从而在肿瘤的发展、演变的过程中起了重要作用。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是正常组织和肿瘤新生血管形成过程中的重要因子。尽管正常组织也会表达 VEGF, 但很多研究显示 VEGF 的高表达与恶性肿瘤微血管的异常增生有着较密切的关系。Hassan 等<sup>[35]</sup>用 CTCE-9908(CXCR4 的拮抗剂)对乳腺癌小鼠模型进行治疗, 结果发现 VEGF 的蛋白表达量下降了 42%, 说明 CXCR4 可以通过调节 VEGF 的表达量从而对肿瘤新生血管的形成产生影响。

## 2.3 CXCL12/CXCR4 与肿瘤细胞的转移

恶性肿瘤患者的生存率较低主要是因其发生的器官肿瘤选择性转移过程较为复杂且难以控制, 有学者提出了 CXCL12/CXCR4 生物轴参与肿瘤特异性转移的可能机制: 肿瘤细胞在原发部位进行增殖, 其细胞表面会表达 CXCR4; 而有些器官表面则高表达其配体 CXCL12, 借助二者之间特异性结合的能力、肿瘤微环境以及 CXCL12/CXCR4 生物轴激活细胞表面的黏附分子而导致肿瘤细胞发生局部增殖、血管增生, 进而形成转移瘤<sup>[36]</sup>。

Müller 等<sup>[35]</sup>首先发现利用一些物质如特异性多肽等可阻断 CXCR4 表达, 进而可以明显抑制乳腺癌向其好发转移部位(如淋巴结和肺)的侵袭。CXCL12 可以引起人类表皮生长因子受体 2 的反式激活, 而 CXCR4 则可以促进乳腺癌细胞转移至骨组织<sup>[37]</sup>。Zhang 等<sup>[38]</sup>提出 CXCR4 可以与多种基因(如基质金

属蛋白酶 1、转化生长因子  $\beta$  等)协同作用, 共同促进肿瘤的骨转移。Gassmann 等<sup>[39]</sup>针对结直肠癌不同的肝转移的细胞系进行活体内研究, 结果发现 CXCR4 mRNA 低表达的细胞系(Caco-2 和 HT-29P)其发生转移的可能性也较低。另有研究显示, 共表达 CXCR4 和 CCR7 的胃癌细胞系其发生淋巴结转移的可能性也较高<sup>[40]</sup>。有研究指出, CXCR4 的高表达与乳腺癌和口腔的鳞状细胞癌的淋巴结转移密切相关<sup>[41]</sup>。综上所述, CXCL12/CXCR4 生物轴在肿瘤转移的过程中发挥了至关重要的作用。

## 2.4 CXCL12/CXCR4 与肿瘤治疗

因 CXCL12/CXCR4 生物轴在恶性肿瘤的侵袭和转移过程中起着非常重要的作用, 所以, 各种可能抑制 CXCL12/CXCR4 生物轴的方法均有可能成为肿瘤靶向治疗的新途径。目前主要的治疗方法有应用 CXCR4 的拮抗剂、CXCR4 的单克隆抗体、RNA 干扰抑制肿瘤细胞 CXCR4 的表达等, 而有关 CXCL12 或 CXCR4 拮抗剂的研究仍处于临床前实验阶段。CXCR4 的拮抗剂主要分两类: 一类是螯抗菌肽(polyphemusin)Ⅱ衍生物, 其合成衍生物包括 T140、T14003、TC140012、T22 和 T134 等; 而另一类是双环拉胺类(bicyclam), 包括 ADM3100、CGP6422、ALX40-4C 等<sup>[42]</sup>。

Takaoka 等<sup>[43]</sup>使用一氧化氮合酶抑制剂和 CXCR4 拮抗剂作用于皮下种植口腔腺样囊性癌的裸鼠模型, 结果显示联合应用一氧化氮合酶抑制剂和 CXCR4 拮抗剂可以有效诱导癌细胞凋亡及抑制肿瘤新生血管的形成, 且还可抑制该肿瘤肺转移的发生。在急性早幼粒细胞白血病的小鼠模型中, 与未经处理和仅用阿糖胞苷治疗的小鼠比较, 使用 CXCR4 拮抗剂治疗会增加白血病细胞对阿糖胞苷的敏感性及延长荷瘤小鼠的存活期<sup>[44]</sup>。Burger 和 Peled<sup>[45]</sup>应用 CXCR4 的小分子抑制剂如 plerixafor 或 BKT140, 针对 CXCR4 或 CXCL12 的封闭抗体在多种肿瘤中进行了试验, 同样也获得了较理想的效果。Kioi 等<sup>[46]</sup>联合应用放射疗法和 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 治疗胶质母细胞瘤的小鼠模型, 研究显示在随访观察的 100 d 以内, 血管生成及肿瘤的复发明显减少。师佳佳等<sup>[47]</sup>研究雷帕霉素对骨髓瘤细胞系 RPMI8226 体外增殖、凋亡、细胞周期及对 CXCR4 表达的影响, 应用 RT-PCR 技术检测雷帕霉素作用前后 RPMI8226 细胞 CXCR4 mRNA 的表



达水平,结果发现 CXCR4 mRNA 的表达呈剂量依赖性下调。更有临床试验证明,非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤的患者联合应用 plerixafor 和粒细胞集落刺激因子治疗的效果较单独使用后的效果好多很多<sup>[48]</sup>。

除了以上提到的拮抗剂外, RNA 干扰技术在抑制 CXCR4 的表达方面也被广泛地研究。RNA 干扰技术是利用特异性双链小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 激活 RNA 酶,进而降解靶基因的技术,是一种转录后沉默基因的方法。Wang 等<sup>[49]</sup>利用 RNA 干扰技术对高表达 CXCR4 的肾癌细胞系(A-498)进行基因沉默,通过 RT-PCR、Western blot、MTT 和 Transwell 小室等检测技术证实, CXCR4 的表达可被显著抑制,进而导致肿瘤细胞的生长和转移也受到抑制。Chen 等<sup>[50]</sup>采用针对 CXCR4 的双链 siRNA 转染人卵巢癌细胞系 SW626,并通过 RT-PCR、Western blot 检测转染后的 CXCR4 mRNA 和蛋白的表达量,通过 MTT 观察细胞的增殖情况,采用细胞侵袭小室分析细胞的侵袭和转移情况,结果发现 CXCR4 siRNA 可以有效降低 CXCR4 的表达,从而降低 SW626 细胞的增殖、侵袭和转移能力。上述实验结果均显示, CXCR4 有望成为治疗肿瘤的一个新靶点。

### 3 CXCR4 的分子显像剂

如前所述, CXCL12/CXCR4 生物轴与肿瘤的生长、发展及转移过程密切相关,关于 CXCL12/CXCR4 生物轴作用机制的探索引起越来越多研究者的关注。为了证实这一理论模型,研究人员采取多种实验方法力求得出佐证这一理论模型的实验结果。随着各种影像学成像技术发展的日渐成熟,人们不再局限于进行统计学的数据论证,而将更多的注意力放在了 CXCR4 的分子显像方面,如免疫荧光显像、SPECT/CT 及 PET 显像等。各种以 CXCR4 为靶点的显像剂也越来越多地应用于临床前的实验研究中,这些显像剂主要包括基于分子肽的拮抗剂(如 T22、T140)和一些小分子拮抗剂(如杂环烷烃类),它们能够与 CXCR4 结合的主要原理是 CXCR4 在细胞表面主要带负电荷,而以上这些显像剂则带较多的正电荷,通过正、负电荷间相互作用的原理达到这些显像剂与 CXCR4 相结合的目的<sup>[28]</sup>。

小分子拮抗剂如双环胺类的 AMD3100 是第一

个用于临床试验的非肽类的 CXCR4 抑制剂,它现在主要应用于干细胞的动员<sup>[51]</sup>。环胺类显像剂可以与过渡金属如铜、锌等形成稳固的络合物,从而使 AMD3100 类似物的放射性标记和 CXCR4 表达的显像具备了可行性。Jacobson 等<sup>[52]</sup>使用 <sup>64</sup>Cu 对 AMD3100 进行了放射性标记,而后对具有免疫能力的小鼠进行注射,结果显示在小鼠肝脏和淋巴器官中检测到的放射活性最高。与 Jacobson 等的研究相似的是, Nimmagadda 等<sup>[53]</sup>在皮下种植脑胶质瘤 U87 细胞系的小鼠的 <sup>64</sup>Cu-AMD3100 显像过程中也发现了肝脏和淋巴组织对于放射性物质的摄取较多。这种放射性分布规律在 Nimmagadda 等之后的一些实验研究及其他研究小组的实验中亦得到证实<sup>[53-54]</sup>。之后, Nimmagadda 等<sup>[53]</sup>又应用 CXCR4 的特异性拮抗剂 AMD3100 与 Cu 形成络合物,利用 PET 对乳腺癌的肺转移瘤进行了显像,该研究证实了肺部的转移灶中的确可见到因 CXCR4 表达量的增加而引起的放射性浓聚。然而,较低的亲和力限制了这一显像剂的应用。而基于 CXCR4 的第二代单环胺类抑制剂 AMD3465 则具备了较高的亲和力、较少的电荷及较小的体积等优点<sup>[55]</sup>。De Silva 等<sup>[55]</sup>的研究显示 <sup>64</sup>Cu-AMD3465 用于 PET 显像具有较高的靶向特异性。

单克隆抗体亦作为放射性标记显像剂而引起了人们越来越多的关注。Nimmagadda 等<sup>[56]</sup>应用 <sup>125</sup>I 标记了 CXCR4 的单克隆抗体 12G5,并用其在胶质瘤的小鼠模型上进行了显像,显像后的数据显示 <sup>125</sup>I-12G5 在肿瘤部位有特异性浓聚,尽管在脾中亦发现了较高的放射性浓聚,但这些结果仍然确立了使用放射性标记的单克隆抗体对 CXCR4 进行显像的可行性。螯肽为之后的基于肽类的 CXCR4 显像剂奠定了基础。研究显示, T140 结构中的精氨酸、L-3-(2-萘基)-丙氨酸、酪氨酸在与 CXCR4 结合的过程中发挥了重要作用<sup>[57]</sup>。在 T140 这一类肽中第一个应用于显像的是 Ac-TZ14011,用 <sup>111</sup>In 进行放射性标记,以 DTPA 作为 <sup>111</sup>In 与此肽之间的螯合剂,结果显示,尽管肿瘤的摄取较肌肉或血液高,但在肝脏、肾脏和脾中的放射性浓聚则较肿瘤组织高出 15~200 倍<sup>[58]</sup>。另一类 T140 酰化后的类似物 TN14003 则以 <sup>18</sup>F 进行了放射性标记,并用于卵巢癌的小鼠模型的 CXCR4 显像,结果显示, CXCR4 表达阳性的肿瘤与对照组的肿瘤可以通过显像后的图像进行辨别<sup>[59]</sup>。George 等<sup>[60]</sup>在体外合成了一种

CXCR4 拮抗肽TN14003 的新型衍生物 CCIC16, 并成功用  $^{68}\text{Ga}$  进行了放射性标记, 研究证实  $^{68}\text{Ga}$ -CCIC16 可以作为表达 CXCR4 的肿瘤细胞的 PET 显像剂。因肿瘤细胞表面受体密度较低, 以上这些以受体为靶点的显像剂的靶向特异性较低成为其在临床中应用时的较大缺点<sup>[53]</sup>。与此相似的, 用  $^{99\text{Tc}}\text{m}$  或近红外荧光标记的 CXCL12 的体内成像效果较差, 从而限制了其应用<sup>[61-62]</sup>。

以上所提到的这些显像剂包括低分子量显像剂均在肝脏有较高的摄取, 故会对肝脏造成显像损伤, 从而限制了这些显像剂的应用。但是, 最近有新的研究发现,  $^{68}\text{Ga}$ -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-共轭肽具有较高的全身对比度、较低的肝脏摄取和较快的肾脏清除率, 这一研究成果有望解决以受体为靶点的显像剂的应用局限性<sup>[63]</sup>。Zhang 等<sup>[64]</sup>以  $^{18}\text{F}$  标记氟丙酸乙酯与 CXCR4 的拮抗肽 TC14012 相偶联, 并将合成的  $^{18}\text{F}$ -FP-Ac-TC14012 用于 CXCR4 PET 显像, 结果图像显示出较高的肿瘤摄取和较好的肿瘤与本底的对比值。Hartimath 等<sup>[65]</sup>则用  $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -AMD3100 作为 CXCR4 的 microSPECT 的显像剂, 结果显示该显像剂可以与高表达 CXCR4 的器官及肿瘤特异性地结合。基于 RNA 干扰技术, 也可以从 CXCR4 的双链 siRNA 或反义寡核苷酸的标记入手, 研究可以标记 CXCR4 反义寡核苷酸或者双链 siRNA 的方法, 这样既可以对其进行显像, 也可以抑制该趋化因子受体基因的表达, 从而达到治疗和显像的双重目的。

#### 4 小结

综上所述, CXCL12/CXCR4 生物轴在肿瘤的生物行为中所发挥的作用被越来越多的研究所证实, 无创性的分子显像将为 CXCL12/CXCR4 生物轴在不同肿瘤中的表达规律、早期浸润或转移的诊断提供新的依据, 并且针对该趋化因子受体的显像也将对肿瘤治疗后的疗效评价起到预示性的作用。因此, 今后 CXCR4 分子显像的结果将成为辨别高表达 CXCR4 肿瘤的恶性程度、判定肿瘤发生远处转移的部位以及评价肿瘤治疗疗效等方面的又一有力依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Vindrieux D, Escobar P, Lazennec G. Emerging roles of chemokines in prostate cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(3): 663-673.
- [2] Chu H, Zhou H, Liu Y, et al. Functional expression of CXCR4 chemokine receptor-4 mediates the secretion of matrix metalloproteinases from mouse hepatocarcinoma cell lines with different lymphatic metastasis ability[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 197-205.
- [3] Duda DG, Kozin SV, Kirkpatrick ND, et al. CXCL12 (SDF1 $\alpha$ )-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2074-2080.
- [4] Sun X, Cheng G, Hao M, et al. CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 709-722.
- [5] 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(5263): 827-877.
- [6] Wu B, Chien EY, Mol CD, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists[J]. *Science*, 2010, 330(6007): 1066-1071.
- [7] Domanska UM, Kruizinga RC, Nagengast WB, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(1): 219-230.
- [8] Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment[J]. *Blood*, 2006, 107(5): 1761-1767.
- [9] Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Kucia M, et al. The pleiotropic effects of the SDF-1-CXCR4 axis in organogenesis, regeneration and tumorigenesis[J]. *Leukemia*, 2006, 20(11): 1915-1924.
- [10] Cojoc M, Peitzsch C, Trautmann F, et al. Emerging targets in cancer management: role of the CXCL12/CXCR4 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1347-1361.
- [11] Gerits N, Kostenko S, Shiryayev A, et al. Relations between the mitogen-activated protein kinase and the cAMP-dependent protein kinase pathways: comradeship and hostility[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(9): 1592-1607.
- [12] Wojcechowskyj JA, Lee JY, Seeholzer SH, et al. Quantitative phosphoproteomics of CXCL12 (SDF-1) signaling [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24918[2013-08-28]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0024918>.
- [13] Princen K, Hatse S, Vermeire K, et al. Evaluation of SDF-1/CXCR4-induced  $\text{Ca}^{2+}$  signaling by fluorometric imaging plate reader (FLIPR) and flow cytometry[J]. *Cytometry A*, 2003, 51(1): 35-45.
- [14] New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression[J]. *J Mol Signal*, 2007, 2: 2.
- [15] Goel HL, Li J, Kogan S, et al. Integrins in prostate cancer progression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(3): 657-664.
- [16] Romain B, Hachet-Haas M, Rohr S, et al. Hypoxia differentially regulated CXCR4 and CXCR7 signaling in colon cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 58.
- [17] Park BH, Kook S, Lee S, et al. An isoform of C/EBP $\beta$ , LIP, regu-

- lates expression of the chemokine receptor CXCR4 and modulates breast cancer cell migration[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(40): 28656–28667.
- [18] McIver SC, Loveland KL, Roman SD, et al. The chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 are implicated in human seminoma metastasis[J]. *Andrology*, 2013, 1(3): 517–529.
- [19] 尹东, 张佐, 高素, 等. 趋化因子受体 CXCR4 及其配体 CXCL12 在口腔鳞状细胞增殖和迁移中的作用[J]. *华西口腔医学杂志*, 2013, 31(1): 8–12.
- [20] Mo W, Chen J, Patel A, et al. CXCR4/CXCL12 mediate autocrine cell-cycle progression in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Cell*, 2013, 152(5): 1077–1090.
- [21] Cavallaro S. CXCR4/CXCL12 in Non-Small-Cell Lung Cancer Metastasis to the Brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1713–1727.
- [22] Liberman J, Sartelet H, Flahaut M, et al. Involvement of the CXCR7/CXCR4/CXCL12 axis in the malignant progression of human neuroblastoma[J/OL]. *PLoS one*, 2012, 7(8): e43665[2013–08–28]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043665>.
- [23] Cabioglu N, Sahin AA, Morandi P, et al. Chemokine receptors in advanced breast cancer: differential expression in metastatic disease sites with diagnostic and therapeutic implications[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(6): 1013–1019.
- [24] Mimeault M, Batra SK. New advances on critical implications of tumor- and metastasis-initiating cells in cancer progression, treatment resistance and disease recurrence[J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(8): 1057–1073.
- [25] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50–56.
- [26] Woodard LE, Nimmagadda S. CXCR4-based imaging agents[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(11): 1665–1669.
- [27] Yu S, Wang X, Liu G, et al. High Level of CXCR4 in triple-negative breast cancer specimens associated with a poor clinical outcome[J]. *Acta Med Okayama*, 2013, 67(6): 369–375.
- [28] Gillies K, Wertman J, Charette N, et al. Anterograde trafficking of CXCR4 and CCR2 receptors in a prostate cancer cell line[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 74–85.
- [29] Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(3): 987–995.
- [30] Teicher BA, Fricker SP. CXCL12(SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(11): 2927–2931.
- [31] Su L, Zhang J, Xu H, et al. Differential expression of CXCR4 is associated with the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23): 8273–8280.
- [32] Shim H, Oishi S, Fujii N. Chemokine receptor CXCR4 as a therapeutic target for neuroectodermal tumors[J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(2): 123–134.
- [33] Cheng M, Qin G. Progenitor cell mobilization and recruitment: SDF-1, CXCR4,  $\alpha$ 4-integrin, and c-kit[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 111: 243–264.
- [34] 牛作兴, 费立明, 王长亮, 等. CXCL12-CXCR4 生物学轴在胰腺癌中的表达及其与血管生成的相关性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(4): 286–287.
- [35] Hassan S, Buchanan M, Jahan K, et al. CXCR4 peptide antagonist inhibits primary breast tumor growth, metastasis and enhances the efficacy of anti-VEGF treatment or docetaxel in a transgenic mouse model[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 225–232.
- [36] 刘静, 郭华雄. 趋化因子 CXCL12/CXCR4 生物轴在肿瘤中的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(4): 477–480.
- [37] Ramsey DM, McAlpine SR. Halting metastasis through CXCR4 inhibition[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 23(1): 20–25.
- [38] Zhang XH, Wang Q, Gerald W, et al. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 67–78.
- [39] Gassmann P, Haier J, Schlüter K, et al. CXCR4 regulates the early extravasation of metastatic tumor cells in vivo[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(7): 651–661.
- [40] Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. CCR7 and CXCR4 expression predicts lymph node status including micrometastasis in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 35(1): 19–24.
- [41] Guo J, Lou W, Ji Y, et al. Effect of CCR7, CXCR4 and VEGF-C on the lymph node metastasis of human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1572–1578.
- [42] 杨文博, 孔佩艳. 以 SDF-1/CXCR4 为靶点治疗疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(21): 3230–3232.
- [43] Takaoka K, Hidaka S, Hashitani S, et al. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a CXC chemokine receptor-4 antagonist on tumor growth and metastasis in a xenotransplanted mouse model of adenoid cystic carcinoma of the oral floor [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 737–745.
- [44] Nervi B, Ramirez P, Rettig MP, et al. Chemosensitization of acute myeloid leukemia (AML) following mobilization by the CXCR4 antagonist AMD3100[J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6206–6214.
- [45] Burger JA, Peled A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 43–52.
- [46] Kioi M, Vogel H, Schultz G, et al. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 694–705.
- [47] 师佳佳, 贾晓辉, 李晓红, 等. 雷帕霉素对骨髓瘤细胞 RPMI8226 增殖、凋亡及趋化因子受体 CXCR4 表达的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(2): 385–389.
- [48] DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial for plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lym-



- phoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4767-4773.
- [49] Wang L, Huang T, Chen W, et al. Silencing of CXCR4 by RNA interference inhibits cell growth and metastasis in human renal cancer cells[J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2043-2048.
- [50] Chen HY, Wang JM, Wang HY, et al. Effect of short hairpin RNA-induced CXCR4 silence on ovarian cancer cell[J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(7): 549-553.
- [51] De Clercq E. Recent advances on the use of the CXCR4 antagonist plerixafor(AMD3100, MozobilTM) and potential of other CXCR4 antagonists as stem cell mobilizers[J]. Pharmacol Ther, 2010, 128(3): 509-518.
- [52] Jacobson O, Weiss ID, Szajek L, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -AMD3100—a novel imaging agent for targeting chemokine receptor CXCR4[J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(4): 1486-1493.
- [53] Nimmagadda S, Pullambhatla M, Stone K, et al. Molecular imaging of CXCR4 receptor expression in human cancer xenografts with [ $^{64}\text{Cu}$ ]AMD3100 positron emission tomography[J]. Cancer Res, 2010, 70(10): 3935-3944.
- [54] Weiss ID, Jacobson O, Kiesewetter DO, et al. Positron emission tomography imaging of tumors expressing the human chemokine receptor CXCR4 in mice with the use of  $^{64}\text{Cu}$ -AMD3100[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(1): 106-114.
- [55] De Silva RA, Peyre K, Pullambhatla M, et al. Imaging CXCR4 expression in human cancer xenografts: evaluation of monocyclam  $^{64}\text{Cu}$ -AMD3465[J]. J Nucl Med, 2011, 52(6): 986-993.
- [56] Nimmagadda S, Pullambhatla M, Pomper MG. Immunoinaging of CXCR4 expression in brain tumor xenografts using SPECT/CT[J]. J Nucl Med, 2009, 50(7): 1124-1130.
- [57] Tamamura H, Tsutsumi H, Fujii N. The chemokine receptor CXCR4 as a therapeutic target for several diseases [J]. Mini Rev Med Chem, 2006, 6(9): 989-995.
- [58] Hanaoka H, Mukai T, Tamamura H, et al. Development of a  $^{111}\text{In}$ -labeled peptide derivative targeting a chemokine receptor, CXCR4, for imaging tumors[J]. Nucl Med Biol, 2006, 33(4): 489-494.
- [59] Jacobson O, Weiss ID, Kiesewetter DO, et al. PET of tumor CXCR4 expression with 4- $^{18}\text{F}$ -T140[J]. J Nucl Med, 2010, 51(11): 1796-1804.
- [60] George GP, Stevens E, Aberg O, et al. Preclinical evaluation of a CXCR4-specific  $^{68}\text{Ga}$ -labelled TN14003 derivative for cancer PET imaging[J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(2): 796-803.
- [61] Misra P, Lebeche D, Ly H, et al. Quantitation of CXCR4 expression in myocardial infarction using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled SDF-1 $\alpha$ [J]. J Nucl Med, 2008, 49(6): 963-969.
- [62] Meincke M, Tiwari S, Hattermann K, et al. Near-infrared molecular imaging of tumors via chemokine receptors CXCR4 and CXCR7[J]. Clin Exp Metastasis, 2011, 28(8): 713-720.
- [63] Demmer O, Gourni E, Schumacher U, et al. PET imaging of CXCR4 receptors in cancer by a new optimized ligand[J]. Chem Med Chem, 2011, 6(10): 1789-1791.
- [64] Zhang XX, Sun Z, Guo J, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -labeled CXCR4 antagonist peptides for PET imaging of CXCR4 expression[J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(6): 758-767.
- [65] Hartimath SV, Domanska UM, Walenkamp AM, et al. [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]O $_2$ -AMD3100 as a SPECT tracer for CXCR4 receptor imaging[J]. Nucl Med Biol, 2013, 40(4): 507-517.

(收稿日期: 2013-08-28)

## ·读者·作者·编者·

### 关于建立“快速通道”的有关规定

为了保证优秀的医学科研成果能够在本刊尽快发表,根据中华医学会杂志社有关要求,本刊建立优秀论文发表的“快速通道”。现将有关事宜规定如下。

1. “快速通道”论文必须具备创新性、重要性和科学性,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。
2. “快速通道”论文投稿要求: (1)作者在投稿前应 与编辑部联系,说明研究的具体情况。在得到编辑部认可的情况下,将论文发送到指定的电子邮箱或通过特快专递送抵编辑部。(2)稿件应符合本刊稿约的要求,并附单位介绍信。(3)作者可推荐 2~3 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 Email)供编辑部参考。
3. “快速通道”的审稿流程: (1)收稿后 2 天内由编辑部集体讨论做出进入“快速通道”、按普通来稿处理或退稿的决定。编辑部的意见应在 1 周内通知作者。对于同意进入“快速通道”的稿件,应同时向作者说明进入“快速通道”并不意味着该稿件能够最终被发表。(2)对编辑部决定进入“快速通道”的稿件,主管编辑应立即通过电话或 Email 与有关审稿专家联系,确定专家可以承担审稿任务后,立即将稿件从网上送出或用特快专递送出。应至少请 2 名具有权威性的专家审阅,必要时同时请统计学方面的专家审阅,然后将审稿意见交给总编辑或副总编辑,由其做出通过“快速通道”发表、退修、按普通稿件处理或退稿的决定。该过程应在 1 个月内完成并通知作者。(3)需要退修的稿件,主管编辑应在 2 天内将审稿意见通过 Email 或特快专递反馈给作者,作者应在 1 周内完成修改并通过 Email 发送修改稿。(4)对于最终决定通过“快速通道”发表的稿件,由编辑部主任安排在最近的一期发表。