

## 趋化因子受体 4 在神经胶质瘤中的表达及血管生成中的作用

许余玲,王 军,徐 艳,环 飞,肖 杭\*

(南京医科大学公共卫生学院卫生毒理系,现代毒理学教育部重点实验室,江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**探讨趋化因子受体 4(chemokine receptor 4,CXCR4)在神经胶质瘤中的表达及在血管生成中的作用。**方法:**通过免疫组化法检测正常或神经胶质瘤患者的瘤体组织标本 CXCR4、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,其结果做方差分析及相关性分析;采用 ELISA 观察 CXCR4 的配体基质细胞衍生因子-1(stromal derived factor-1, SDF-1)对 U87 胶质瘤细胞系 VEGF 分泌的影响;同时利用多种处理方式(对照组、SDF-1 处理组、CXCR4 拮抗剂 AMD3100 处理组、CXCR4 RNA 干扰处理组)作用于 U87 后,取其条件培养上清与人脐静脉内皮细胞系(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)共培养,比较小管样结构(tubule-like structure, TLS)生成数量的变化。**结果:**神经胶质瘤中 CXCR4、VEGF 的表达量随着肿瘤恶性度的升高而增加,且二者呈线性正相关( $P < 0.01$ )。ELISA 实验表明 SDF-1 可通过 CXCR4 促进 VEGF 的分泌( $P < 0.01$ )。成管实验提示 CXCR4 与胶质瘤血管生成相关。**结论:**CXCR4 与神经胶质瘤恶性度相关,且其配体 SDF-1 可通过 CXCR4 影响 VEGF 的表达,将 CXCR4 拮抗或干扰明显影响胶质瘤血管增生,提示 CXCR4 可能为神经胶质瘤的治疗提供相应靶点和思路。

**[关键词]** 神经胶质瘤;肿瘤血管;血管内皮生长因子;趋化因子受体 4,趋化因子受体 7

**[中图分类号]** Q813;R739.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)05-598-06

### A pilot study on the expression of CXCR4 in glioma and its effect on glioma angiogenesis

XU Yu-ling, WANG Jun, XU Yan, HUAN Fei, XIAO Hang\*

(Neurotoxicology Laboratory, School of Public Health, Key Laboratory of Modern Toxicology, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To explore the relationship between the SDF-1/CXCR4 chemokine axis and VEGF in glioma angiogenesis. **Methods:** Immunohistochemistry was used to semi-quantitate the expression of CXCR4 and VEGF in human glioma. To characterize the effect of CXCR4 on VEGF, U87 and HUVECs cells were co-cultured with or without SDF-1, and the secretion of VEGF in the supernatant was detected by ELISA. With diverse treatments (control, SDF-1, CXCR4 antagonist AMD3100 and CXCR4 siRNA treated group) of U87, the supernatant was collected for HUVEC culture, and tubule-like structure(TLS) were counted. **Results:** The expression of CXCR4 and VEGF in glioma was increased with the malignancy of glioma, and the results showed a significantly positive correlation ( $P < 0.01$ ). Moreover, the ELISA data demonstrated that CXCR4 was correlated with VEGF secretion and tube-formation ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** CXCR4 was potentially correlated with the degree of malignancy of glioma, and SDF-1 facilitates the secretion of VEGF via CXCR4. In addition, CXCR4 was involved in glioma vascular proliferation, which may function as a potential target for the development of therapeutic strategies.

**[Key words]** glioma; tumor angiogenesis; VEGF; CXCR4; CXCR7

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(5): 598-603]

血管增生是实体性肿瘤生长的一个重要特征,

瘤体直径一旦超过 2 mm,若没有新生血管供血,则肿瘤生长就会停止,因而肿瘤恶性进展的重要标志之一是血管生成增加<sup>[1]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81072329),江苏省高校优势学科建设工程资助项目,江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(CX09B\_264Z)

研究发现,趋化因子及其受体除参与炎症反应外,还能调控许多重要的生物学过程,包括心脏与神经的发育、干细胞运动、血管形成、凋亡及肿瘤发

\*通讯作者, E-mail: hxiao@njmu.edu.cn

生<sup>[2-3]</sup>。其中,趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)与其配体基质细胞衍生因子-1(stromal derived factor-1, SDF-1)与肿瘤生成密切相关。目前,研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤新生血管最重要的调节因子之一,可能与 CXCR4 的表达和功能相关<sup>[4]</sup>。因此,在本研究中,我们以 CXCR4 作为研究对象,通过检测神经胶质瘤患者瘤体组织中 CXCR4、VEGF 的表达,结合细胞实验,探讨 CXCR4 和 VEGF 之间的关系,初步阐明了 CXCR4 在血管生成中的作用。此外, SDF-1 的另一新受体趋化因子受体 7(chemokine receptor 7, CXCR7)在本研究中有所涉及,但其作用有待进一步探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 组织标本

人脑胶质瘤组织标本 30 例、正常脑组织 2 例,收集于南京市脑科医院和南京医科大学第一附属医院病理科(年龄 18~70 岁,中位年龄 42 岁),按 1993 年 WHO 脑肿瘤分类及分级标准,经病理组织学检查确诊为 I~II 级 10 例, III 级 9 例, IV 级 11 例。组织经 10% 中性福尔马林固定,蜡块连续切片,厚度为 4  $\mu\text{m}$ ,贴于涂有多聚赖氨酸防脱片胶的载玻片,烤片后备用。

#### 1.1.2 细胞株及主要试剂

人脐静脉内皮细胞系(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)及人胶质瘤细胞系 U87 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞所。特级胎牛血清和高糖型 DMEM 培养基均购自美国 Hyclone 公司,兔抗人多克隆抗体、蛋白定量试剂盒购自英国 Abcam 公司, Matrigel<sup>TM</sup> 购自美国 BD 公司,羊抗兔二抗、免疫组化试剂盒、ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物公司, Transwell 小室(孔径 1  $\mu\text{m}$ ) 购自美国 Millipore 公司。其他化学试剂均为国产试剂。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 免疫组化实验

将标本固定、脱水、包埋、切片后用 SABC 法染色。按照免疫组化试剂盒说明书操作,主要步骤为:①二甲苯脱蜡;②梯度酒精脱水;③3%过氧化氢灭活内源性过氧化氢酶;④10 mmol/L 枸橼酸盐缓冲液微波修复抗原;⑤5%BSA 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 30 min;一抗(适宜浓度)4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜;⑥二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, SABC

37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, PBS 洗 3 次,每次 5 min;⑦DAB 染色,时间根据镜下观察而定,苏木素复染;⑧梯度酒精脱水,最后中性树脂封片。设置阴性对照:一抗以 PBS 代替,其余步骤相同。400 倍镜下随机选取 5 个视野拍照,IPP 软件分析图像,观察标准: CXCR4、CXCR7 阳性为胞浆和包膜呈棕黄色,染色面积 $\geq$ 胞浆 25%,采用阳性细胞百分比计算阳性率, VEGF 除胞浆外,细胞间质也部分呈棕黄色,结合阳性细胞百分比和阳性面积比计算阳性率。

#### 1.2.2 细胞培养

U87 和 HUVECs 细胞培养于含 10% 胎牛血清、100 U/ml 青霉素和 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  链霉素的高糖 DMEM 培养基中,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 、饱和湿度培养箱中培养,隔日换液。Transwell 小室置于 6 孔板中, U87 细胞接种于上室(细胞密度约  $2 \times 10^5$  个/孔), HUVECs 接种于下室(细胞密度约  $2 \times 10^5$  个/孔)进行共培养,分为两组,一组作为对照,另一组加入 20 ng/ml 的 SDF-1,待 48 h 细胞长满后,收集培养基 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。平行 2 个样本,重复 3 次。

#### 1.2.3 ELISA 检测共培养后 VEGF 含量

实验过程按照试剂盒操作步骤进行,主要为:①配置一系列浓度标准品,96 孔板加样品和标准品各 100  $\mu\text{l}$ , 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 90 min, 不洗;②加生物素标记抗体, 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 60 min, 0.01 mol/L PBS 洗涤 3 次;③加 ABC, 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min, 0.01 mol/L PBS 洗涤 5 次;④TMB 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应约 20 min, 加入 TMB 终止液,用酶标仪在 450 nm 测定光密度值。最后根据标准曲线计算出各孔样品浓度。

#### 1.2.4 HUVECs 成管实验

U87 和 HUVECs 培养方法同上。实验分组如下:①未处理组;② SDF-1 处理组;③ CXCR4 拮抗剂 AMD3100 处理组;④ SDF-1+AMD3100 处理组;⑤ CXCR4 siRNA 组;⑥ CXCR4 siRNA+SDF-1 处理组。U87 细胞接种密度约  $1 \times 10^5$  个/孔,细胞转染根据 Lipofectamine 2000 转染试剂盒步骤进行。根据 Real-time PCR 的结果,在 3 条 RNA 干扰片段中选择干扰效果最好的一条。培养 48 h 后,收集条件培养上清-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

取 96 孔板,每孔铺 50  $\mu\text{l}$  Matrigel, 37 $^{\circ}\text{C}$ 放置 0.5 h 左右。HUVECs 细胞 1 000 r/min 离心 5 min,在 DMEM 中混匀,取微量细胞悬浮液与上述条件培养上清混合,以  $1 \times 10^4$  个/100  $\mu\text{l}$  加入 96 孔板,每隔 6 h 观察细胞成管现象,24 h 终止培养,拍照,每孔随机取 5 个视野,计数小管样结构(tubule-like struc-

ture, TLS)生成数量。平行 3 个样本<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

计量数据均用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS11.5 统计软件进行方差分析及 Pearson 线性相关分析,两两比较采用 *q* 检验,以双侧  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

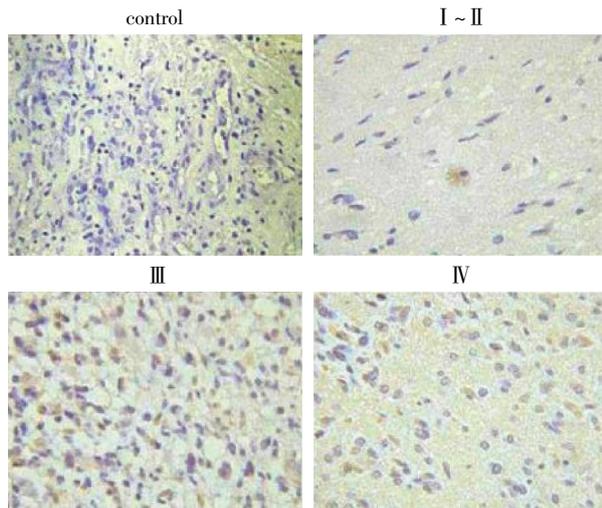
### 2.1 免疫组化法检测神经胶质瘤患者瘤体组织中 CXCR4 和 VEGF 表达

胶质瘤组织切片中瘤细胞和血管内皮均可见 CXCR4 阳性染色,主要是胞浆和包膜着色,呈棕黄色,见图 1。



图 1 胶质瘤瘤细胞和血管内皮细胞的 CXCR4 阳性染色 (× 200)

Figure 1 Expression of CXCR4 in glioma cell and vascular endothelium cell(× 200)



与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

图 2 不同等级胶质瘤 CXCR4 的表达比较(免疫组化, × 400)

Figure 2 Expression levels of CXCR4 in different grade human glioma (IHC, × 400)

究探讨 CXCR4 在胶质瘤血管生成中的作用, 实验采用 CXCR4 RNA 干扰、拮抗剂 AMD3100 以及加

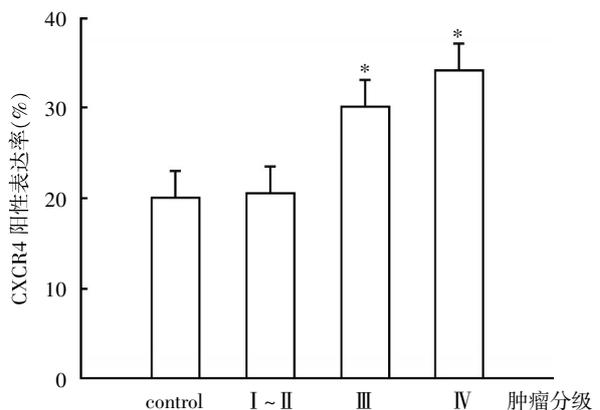
正常组、I ~ II 级、III 级、IV 级胶质瘤标本中的 CXCR4 阳性表达率分别为(20.15 ± 2.95)%、(20.75 ± 1.70)%、(30.18 ± 2.82)%、(34.34 ± 1.10)%。与正常组比较, I ~ II 级胶质瘤组织的 CXCR4 表达无明显差异,而 III、IV 级恶性度较高的瘤体中 CXCR4 的表达显著高于正常组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 图2)。相应地, VEGF 在瘤体组织中亦有表达。正常组、I ~ II 级、III 级、IV 级胶质瘤组织的 VEGF 阳性表达率分别为(23.2 ± 2.90)%、(24.91 ± 1.69)%、(35.20 ± 1.72)%、(36.41 ± 1.61)%。与正常组比较, 较低恶性度(I ~ II 级)VEGF 的表达无明显差异,而较高恶性度(III 和 IV 级)VEGF 的表达则显著高于正常组和低恶性度组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 3)。对 CXCR4 和 VEGF 二者的阳性表达率进行 Pearson 相关性分析, 相关系数为 0.85( $P < 0.05$ ), 显示高度相关性。

### 2.2 ELISA 检测细胞上清 VEGF

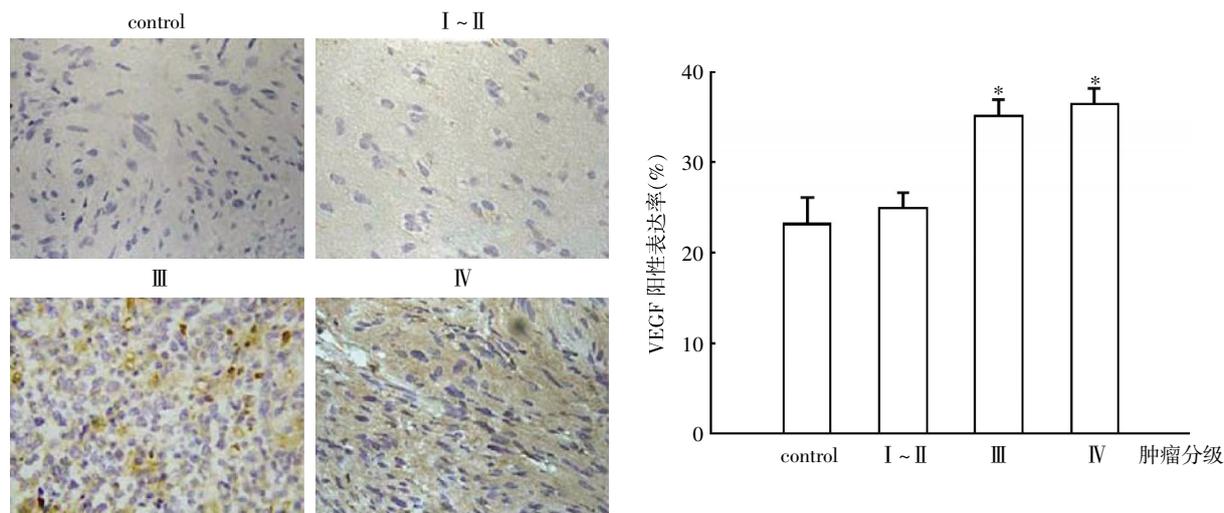
为进一步阐述 CXCR4 与 VEGF 的关系, 收集 U87 细胞与 HUVECs 共培养的培养基上清液, ELISA 检测结果显示, 未处理组 VEGF 含量为(11.2 ± 3.4)pg/ml, SDF-1 处理组 VEGF 含量为(21.4 ± 4.2)pg/ml, 两组比较  $P < 0.01$ , 说明 SDF-1 处理组显著提高了 VEGF 的分泌量, 提示 CXCR4 可能在 VEGF 的分泌中起作用。

### 2.3 HUVECs 成管实验结果

基于以上 CXCR4 对 VEGF 分泌的影响, 本研



入配体 SDF-1 的方式对 U87 细胞进行处理, 得到条件培养上清来培养 HUVECs。U87 细胞 CXCR4 的干



与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ 。

图 3 不同等级胶质瘤 VEGF 的表达比较(免疫组化,  $\times 400$ )

Figure 3 Expression levels of VEGF in different grade human glioma (IHC,  $\times 400$ )

扰结果见图 4C, 本实验选取了 si-CXCR4-002 这条 RNA 作为目的片段。加入条件培养上清 Matrigel 胶上培养后, 对照组 HUVECs 伸长成菱形, 形成突起且相互连接, 逐渐从 Matrigel 凝胶表面向凝胶内迁移, 24 h 内细胞迁移相互连接形成细胞索结构, 其分支之间相互沟通连接形成复杂的蜂窝状的网络结构。处理组细胞向凝胶表面迁移所形成的细胞索结构简单, 相互连接少; 所形成的血管样结构长度短, 数量减少, 内皮细胞结构细长; 形态不规则, 排列紊乱; 细胞索断裂, 血管样结构数量少; 长度短, 呈虫蚀样改变(图 4A)。结果表明 HUVECs 在 CXCR4 siRNA、AMD3100 处理后的 U87 细胞培养上清中形成的 TLS 数量少于对照组, 且有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。CXCR4 siRNA+SDF-1 组、AMD3100+SDF-1 组以及单独加入 SDF-1 组与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 4B)。

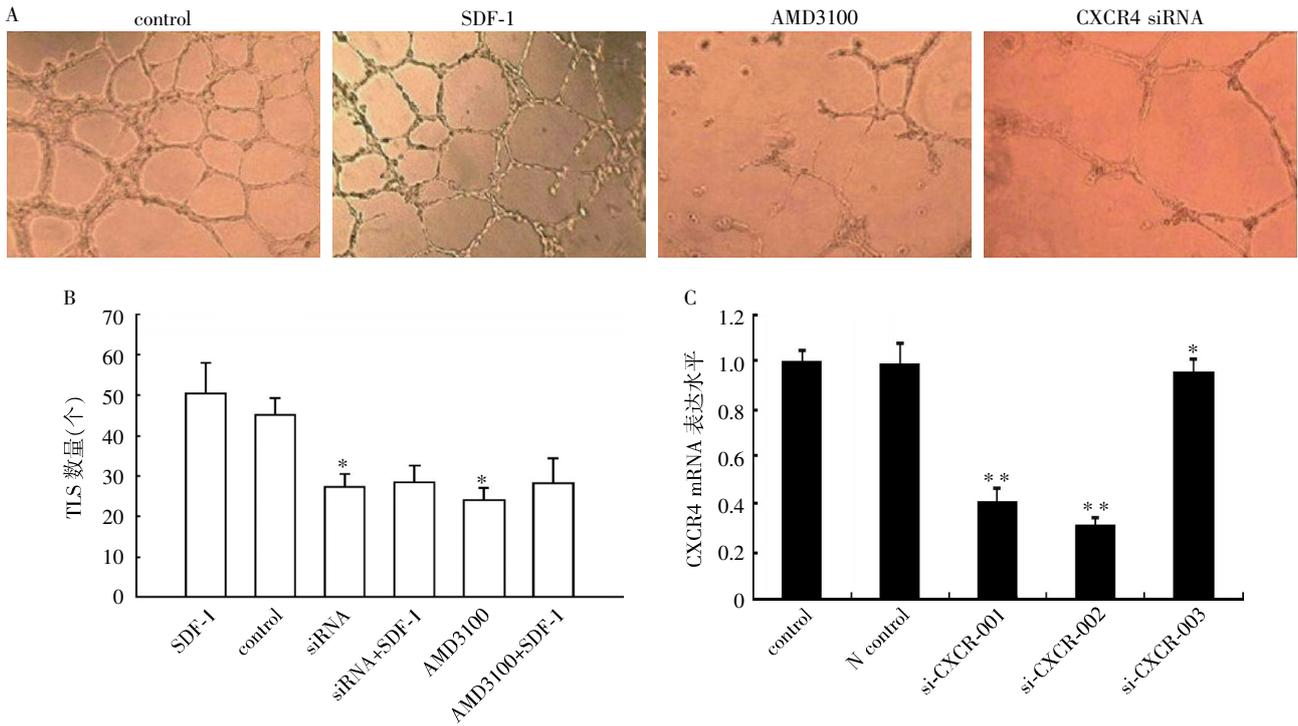
#### 2.4 免疫组化法检测组织中 CXCR7 的表达

Burns<sup>[2]</sup>和 Balabanian 等<sup>[6]</sup>研究发现了 SDF-1 的另一个新受体 CXCR7。有研究表明 CXCR7 在肿瘤的发展中有潜在作用, 但具体机制仍不清楚。本研究利用免疫组化的方法, 初步检测了 CXCR7 在胶质瘤组织中的表达情况。结果表明, 正常组、I ~ II 级、III 级、IV 级胶质瘤的 CXCR7 阳性表达率分别为  $(12.65 \pm 3.65)\%$ 、 $(23.3 \pm 2.28)\%$ 、 $(31.84 \pm 1.49)\%$ 、 $(37.07 \pm 1.54)\%$ 。与正常组相比, 胶质瘤恶性程度越高, CXCR7 表达越多, III、IV 级的表达高于 I ~ II 级 ( $P < 0.05$ ), III、IV 级之间表达无差异(图 5)。

### 3 讨论

神经胶质瘤是人体内血管化程度最高的恶性肿瘤之一, 呈侵袭性生长, 术后复发快, 预后差。有研究报道胶质瘤微血管数与病理级别、术后复发及生存期关系密切, 可作为一项独立的预后指标, 但其生成机制尚不清楚<sup>[7]</sup>。本实验通过检测不同等级的胶质瘤瘤体组织中 CXCR4、VEGF 的表达情况, 发现 CXCR4、VEGF 的表达随着恶性度的升高而增加, 且呈线性正相关。此外, 在胶质瘤血管内皮细胞中也存在 CXCR4 的阳性表达, 提示 CXCR4 可能与胶质瘤血管生成相关。本研究结果表明, 在胶质瘤细胞系 U87 中 SDF-1 诱导活化 CXCR4 后 VEGF 分泌增多, 提示 CXCR4 可能与血管的形成有关<sup>[3]</sup>。此外, 有报道称在卵巢上皮性癌细胞中, VEGF 可以上调 SDF-1 和 CXCR4 的表达, 且具有剂量依赖性, 提示 SDF-1/CXCR4 轴和 VEGF 之间可能形成一条旁分泌环路, 两者互相影响, 协同促进肿瘤血管新生<sup>[6,8]</sup>。另外, 实体瘤中常有缺氧的区域, 生成缺氧诱导因子-1(HIF-1)而诱导下游多种细胞因子及其受体表达, 进而诱导肿瘤血管生成, 其中就包括 CXCR4、VEGF 等<sup>[9-10]</sup>。

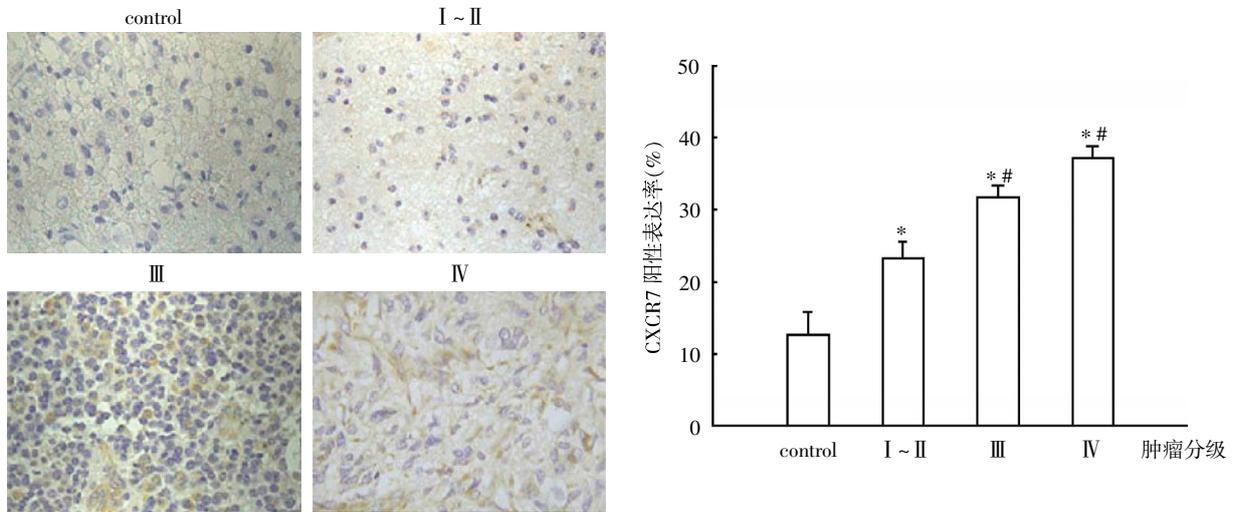
血管生成是肿瘤的生长、浸润过程中的重要环节, 肿瘤细胞促进血管生成的发展, 而血管生成又促进肿瘤发展, 并为肿瘤转移提供必须条件。本研究胶质瘤标本的免疫组化结果揭示了 CXCR4 和 VEGF 的相关性, 在此基础上, 通过建立神经胶质瘤血管内皮细胞的体外模型, 进一步探讨了 CXCR4



A: 镜下小管样结构(TLS); B: 各组 TLS 的计数结果; C: U87 细胞 CXCR4 mRNA 干扰结果。与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

图 4 U87 细胞干扰 CXCR4 下的 HUVECs 成管情况( $\times 100$ )

Figure 4 HUVECs growth and tube formation under CXCR4 interference of U87 cells ( $\times 100$ )



与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 I ~ II 级比较, \* $P < 0.05$ 。

图 5 不同等级胶质瘤 CXCR7 的表达比较(免疫组化,  $\times 400$ )

Figure 5 Expression levels of CXCR7 in different grade human glioma(IHC,  $\times 400$ )

在胶质瘤血管生成中的作用。通过选择具有内皮细胞特征的细胞系 HUVECs 作为研究胶质瘤血管的体外细胞模型与 U87 共培养,检测到 SDF-1 组细胞上清中 VEGF 的表达显著升高。采用配体 SDF-1、CXCR4 拮抗剂 AMD3100 以及 CXCR4 RNA 干扰方式处理 U87 细胞,其条件培养上清来培养 HUVECs,观察小管形成数量的差异。结果显示,与对照

组比较,CXCR4 干预组小管数量明显减少,进一步证实了 CXCR4 在胶质瘤血管生成中具有重要作用。SDF-1 可能通过 CXCR4 通路影响 VEGF 路径,从而影响 VEGF 的产生和释放以及与内皮细胞上 VEGF 受体的结合、内皮细胞的激活、细胞外基质重塑、小管形成、血管稳定等。但是本体外实验 SDF-1 组成管数量与对照组并没有差异,其原因仍需进一

步探讨。

CXCR7 是新近发现的 SDF-1 的另一受体,研究表明 CXCR7 在肿瘤的发展过程中具有潜在的促进作用,但具体机制仍不清楚。一些学者发现 CXCR7 在许多肿瘤细胞株和人肿瘤细胞内表达显著<sup>[11]</sup>。在人正常乳腺上皮组织,免疫组织化学染色 CXCR7 不表达或表达水平极低;相反,在不同类型的乳腺癌,包括原位癌、浸润性导管癌和小叶癌,超过 30% 的癌细胞都显著表达 CXCR7。此外,CXCR7 还可表达于肺癌、前列腺癌、宫颈癌、肾癌、食管癌、横纹肌肉瘤、Kaposi 肉瘤、黑色素瘤等肿瘤<sup>[12-14]</sup>。本研究结果表明,CXCR7 在神经胶质瘤患者组织中表达,并且随着恶性度的增加,CXCR7 的表达也相应增加,而与正常脑组织相比,低度恶性的胶质瘤组织中 CXCR7 的表达亦有差异,以上结果提示 CXCR7 在神经胶质瘤的发生发展中起到一定作用。

总之,本研究认识到趋化因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 在血管内皮分泌 VEGF 促进血管内皮细胞增殖的过程中可能具有重要作用。此外,本研究首次报道了神经胶质瘤恶性度与 CXCR7 的表达具有显著的相关性。因此,明确趋化因子受体在胶质瘤血管生成中的生物学作用及其可能机制,对今后以趋化因子受体为靶标的肿瘤抗血管生成治疗提供新的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Liu Y,Carson-Walter EB,Cooper A,et al. Vascular gene expression patterns are conserved in primary and metastatic brain tumors [J]. J Neurooncol,2010,99(1): 13-24
- [2] Burns JM,Summers BC,Wang Y,et al. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival,cell adhesion,and tumor development [J]. J Exp Med,2006, 203(9):2201-2213
- [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] Li J,Cheng Y,Tai D,et al. Prognostic significance of BRMS1 expression in human melanoma and its role in tumor angiogenesis[J]. Oncogene,2011,30(8):896-906
  - [6] Miao Z,Luker KE,Summers BC,et al. CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth *in vivo* and is expressed on tumor-associated vasculature[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(40):15735-15740
  - [7] Kenig S,Alonso MBD,Mueller MM,et al. Glioblastoma and endothelial cells cross-talk,mediated by SDF-1,enhances tumour invasion and endothelial proliferation by increasing expression of cathepsins B,S,and MMP-9[J]. Cancer Lett,2010,289(1):53-61
  - [8] Zabel BA,Wang Y,Lewen S,et al. Elucidation of CXCR7-mediated signaling events and inhibition of CXCR4-mediated tumor cell transendothelial migration by CXCR7 ligands[J]. J Immunol,2009,183(5):3204-3211
  - [9] Yang SX,Chen JH,Jiang XF,et al. Activation of chemokine receptor CXCR4 in malignant glioma cells promotes the production of vascular endothelial growth factor[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,335(2): 523-528
  - [10] Wang L,Li CL,Yu WB,et al. Influence of CXCR4/SDF-1 axis on E-cadherin/beta-catenin complex expression in HT29 colon cancer cells [J]. World J Gastroenterol, 2011,17(5):625-632
  - [11] Thelen M,Thelen S. CXCR7,CXCR4 and CXCL12:an eccentric trio[J]. J Neuroimmunol,2008,198(1-2):9-13
  - [12] Dambly-Chaudiere C,Cubedo N,Ghysen A. Control of cell migration in the development of the posterior lateral line: antagonistic interactions between the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7/RDC1 [J]. BMC Dev Biol,2007,7: 23
  - [13] Schulte A,Gunther HS,Phillips HS,et al. A distinct subset of glioma cell lines with stem cell-like properties reflects the transcriptional phenotype of glioblastomas and overexpresses CXCR4 as therapeutic target [J]. Glia, 2011,59(4):590-602
  - [14] Maksym RB,Tarnowski M,Grymula K,et al. The role of stromal-derived factor-1-CXCR7 axis in development and cancer[J]. Eur J Pharmacol,2009,625(1-3):31-40

[收稿日期] 2011-12-27