



**欧周罗**，1958年6月出生，1999年取得东京大学药学博士学位，现任复旦大学肿瘤医院乳腺癌研究所教授、博士生导师，上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会委员、上海市医学会肿瘤靶分子专业委员会委员和J Cancer编委。主要从事肿瘤分子生物学——趋化因子在乳腺癌中的作用、机理及相关药物研究。先后获得教育部回国留学人员科研启动基金、上海市自然科学基金、国家自然科学基金等的资助。共发表SCI论文38篇。首次证实DARC、D6、CCX-CKR等多靶点趋化因子结合蛋白可抑制乳腺癌的生长与转移，引起广泛关注，Clin Cancer Res刊发述评，认为其引领着一个新的研究方向。

## 趋化因子与乳腺癌

欧周罗

复旦大学附属肿瘤医院乳腺癌研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 20032

**【摘要】** 趋化因子参与乳腺癌细胞的生长、血管生成及远处转移过程。然而，近年来单靶点趋化因子受体拮抗剂的临床试验多以失败告终，彰显了肿瘤微环境中趋化因子网络的复杂性，因此基于多向药理学原理确立多靶点调控策略势在必行。多靶点非典型性趋化因子受体(ACR)作为内源性和生理性的调节分子，有可能成为捕获高表达的多种促肿瘤性趋化因子、有效控制乳腺癌的利器。

**【关键词】** 乳腺肿瘤；趋化因子；非典型性趋化因子受体

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.08.010

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2013)08-0618-07

**The relationship between chemokines and breast cancer** OU Zhou-luo (Breast Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: OU Zhou-luo E-mail: ouzhouluo@gmail.com

**【Abstract】** Many chemokines and chemokine receptors, such as CCL2 and CXCR4, participate in the growth, angiogenesis, distal metastasis of breast cancer. However, the recent failures in the clinical trials of some single target antagonists suggest that chemokine network in tumor microenvironment is really complicated. Obviously, multi-targets regulation strategy for chemokines is indispensable based on the polypharmacological principle in the future. Atypical chemokine receptors (ACR) as endogenous and physiological regulators, including Duffy antigen receptor for chemokines (DARC), D6 and ChemoCentryx chemokine receptor (CCX-CKR), may be the powerful candidates for this purpose.

**【Key words】** Breast tumor; Chemokines; Atypical chemokine receptors

### 1 趋化因子的发现

趋化因子(chemokines)由chemotactic cytokines缩写而来，趋化因子超家族是一大类可特异性地募集和激活白细胞的小分子量蛋白质(相对分子质量为 $8 \times 10^3 \sim 10 \times 10^3$ ，含70~100

个氨基酸残基)，依其分子结构中氨基端半胱氨酸(cysteine, C)残基的排列顺序至少可分为C、CC、CXC和 $CX_3C$ 共4个家族<sup>[1-2]</sup>。其中C族的代表为XCL1(lymphotactin, Ltn)，CC族的代表为CCL2(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)，CXC族趋化因子的代表为

CXCL8(interleukin-8, IL-8), CX<sub>3</sub>C族的代表为CX<sub>3</sub>CL1(fractalkine, Fkn)。目前已知的人类趋化因子逾50种,趋化因子受体也有20种之多。采用分子结构特征(C、CC、CXC、CX<sub>3</sub>C)+配基(ligand, L)+序号(1,2,3...)的方法对各种趋化因子进行系统命名<sup>[3-4]</sup>,具有一目了然的优点。血小板因子-4(platelet factor-4, PF-4, CXCL4)也许是最早知道的趋化因子,但人们真正认识趋化因子则始于20世纪80年代CXCL8和CCL2的相发现。

## 2 趋化因子的功能

趋化因子的发现解开了白细胞浸润的类型特异性之谜,不同趋化因子的白细胞趋化特异性是由各种白细胞膜上的趋化因子受体的表达水平所决定的<sup>[5]</sup>。趋化因子在白细胞由血流外渗到组织的过程中起着关键性的作用。

1996年有关人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)利用某些趋化因子受体作为第二受体(second receptor)而侵入并感染CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞及巨噬细胞的发现引起了极大的轰动,这一重大发现使人们理解了一些趋化因子如CXCL12、CCL3、CCL4和CCL5缘何具有抗HIV作用。趋化因子不仅参与炎症反应,也涉及免疫、造血、血管生成及器官发育等,与内环境稳定密切相关。

## 3 乳腺癌微环境中的趋化因子及作用

趋化因子与乳腺癌的发生、发展、转移及预后均有密切关系。近年来研究表明,乳腺癌细胞可以表达多种趋化因子及其受体,一些趋化因子为乳腺癌细胞所利用,而另一些趋化因子则可抑制乳腺癌<sup>[6-9]</sup>。

### 3.1 乳腺癌细胞产生多种趋化因子及趋化因子受体

体外、体内研究均表明,乳腺癌细胞可产生多种趋化因子。乳腺癌中CCL2的表达水平与肿瘤血管生成及恶性程度有关,剔除CCL2可抑制乳腺癌转移<sup>[10]</sup>。乳腺癌细胞可以表达CCL5,提示该趋化因子可能成为乳腺癌治疗的一个靶点和诊断、预后判定的指标。乳腺癌细胞不仅可表达趋化因子,也可以非随机方式强

烈表达具有活性的趋化因子受体。

趋化因子对肿瘤生物学行为的影响是复杂的。一些趋化因子及其受体可增强宿主特异性免疫细胞的功能;而另一些趋化因子可以促进血管生成,刺激肿瘤细胞的增殖和迁移。

趋化因子及其受体构成的网络在乳腺癌中的作用是广泛而复杂的。研究指出,CXCL8、CXCL12、CCL2、CCL5、CCL18等趋化因子具有促乳腺癌作用,而另外一些趋化因子如XCL1、CXCL9、CXCL10、CXCL14、CCL16、CCL19等则可能有抗乳腺癌作用。

### 3.2 趋化因子、趋化因子受体的促乳腺癌作用

在基质和实体肿瘤细胞中趋化因子可诱导独特的效应,如CXCL8的过表达可诱发MMP-9的表达,后者降解基底膜从而增加肿瘤细胞的侵袭和转移的潜能。在原代培养的瘤周正常乳腺上皮细胞,低浓度CCL20(10 ng/mL)通过作用于CCR6可引起细胞迁移,而较高浓度CCL20(15~20 ng/mL)则可诱导细胞增殖,提示CCL20可能与乳腺癌的发生有关<sup>[11]</sup>。紫杉醇治疗ER、PR、HER-2三阴性乳腺癌(TNBC)后的复发与TGF- $\beta$ 自分泌增加、CXCL8依赖性乳腺癌干细胞聚集有关<sup>[12]</sup>。乳腺癌细胞MCF-7和T47D产生的CCL5可能以自分泌方式直接或间接通过刺激MMP-9表达等途径间接地促进肿瘤的发展。来自骨髓的CCL5可通过调节髓样抑制细胞(MDSC)的产生而促进TNBC的生长<sup>[13]</sup>。在几乎所有类型的乳腺癌患者,其血浆CCL5水平都升高<sup>[14-15]</sup>。低表达CCL5的4T1小鼠乳腺肿瘤中肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)显著增加,提示CCL5可抑制T细胞反应<sup>[16]</sup>。在有免疫能力小鼠的结肠癌模型中,肿瘤产生的CCL5可募集Treg,引起CD8<sup>+</sup>T细胞凋亡,这一作用是由TGF- $\beta$ 介导的<sup>[17]</sup>。CX<sub>3</sub>CL1既可促进上皮-间质转化(EMT),也可通过EGF信号转导途径促进乳腺癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。

肿瘤转移是一个严密的、非随机的、器官选择性的过程。乳腺癌具有向特定部位转移的特点,尤其是向骨髓、肺、局部淋巴结和肝的

转移。CXCL12和CXCR4构成的生物学轴(biological axis)可能在包括乳腺癌在内的多种实体瘤的生长、转移中发挥重要作用<sup>[19-20]</sup>，打断这一生物学轴可抑制血管生成和肿瘤扩散，增加肿瘤细胞对化疗、放疗的敏感性<sup>[10]</sup>。在小鼠的恶性外周神经鞘瘤(MPNST)模型中CXCR4呈高表达，CXCL12可促进成瘤，与cyclin D1产生亢进和PI<sub>3</sub>K、 $\beta$ -catenin信号转导途径介导的自分泌性细胞周期活跃有关<sup>[21]</sup>，用抗CXCR4的抗体可使人乳腺癌细胞系MDA-MB-231在CB-17 SCID小鼠的肺转移率下降61%~82%。在4T1小鼠乳腺癌模型，用携带CXCR4拮抗剂的溶瘤病毒治疗可抑制血管生成和肿瘤转移<sup>[22]</sup>。TNBC中CXCR4的表达(71%)高于HER-2阳性乳腺癌(44%)和Luminal型乳腺癌(37%)，CXCR4<sup>+</sup> TNBC患者肿瘤大，易发生肝、肺、脑转移，预后差<sup>[23]</sup>。

M2型巨噬细胞即TAM在受CCL2、CCL18激活后，可诱导血管生成，促进肿瘤生长，增加循环肿瘤细胞，易化肿瘤转移<sup>[24-25]</sup>，来自TAM的CCL18可能通过作用于磷脂酰肌醇转运蛋白3(PITPM3)而促进乳腺癌的转移。如果乳腺癌中TAM大量浸润则预后不良，CCL18可作为TAM相关的标志之一<sup>[26]</sup>。

CCL28(MEC)是一个高表达于乳腺、具有趋化浆细胞和直接抗微生物活性的分泌性蛋白质，曾被认为是一个保护性因子，而我们新近的研究结果显示，CCL28能够促进乳腺癌细胞增殖并抑制乳腺癌细胞凋亡<sup>[27]</sup>，这与卵巢癌的情形相似。Facciabene等<sup>[28]</sup>发现缺氧可以使卵巢癌中CCL28的表达上调，进而募集表达有CCL28受体CCR3和(或)CCR10的Treg细胞到肿瘤部位，最终促进血管生成及免疫耐受，从而使癌症进展。

促肿瘤性趋化因子在肿瘤中可能扮演着尤为重要的角色。已证实乳腺癌向肺、淋巴结的转移与CXCL12-CXCR4轴、CCL19/21-CCR7轴的活动有关<sup>[20]</sup>，间充质干细胞增强乳腺癌细胞转移能力的作用是通过CCL5/CCR5旁分泌作用方式来实现的<sup>[29]</sup>。缺氧诱导因子(HIF)可刺

激共培养体系中乳腺癌细胞CXCR3的表达和间充质干细胞CXCL10的分泌，促进乳腺癌细胞的转移。在转移性乳腺癌患者血浆中，TGF- $\beta$ 、CXCL1的升高可能是循环肿瘤细胞(CTC)向远处播散的前兆<sup>[30]</sup>。显而易见，乳腺癌的转移可能涉及多种趋化因子。我们最近的研究结果表明，CCR4也可促进乳腺癌的生长和转移<sup>[31]</sup>。

值得一提的是，Hall等<sup>[32]</sup>观察到用雌二醇可诱导ER阳性MCF-7细胞迅速而大量地产生CXCL12，这一作用可被ER拮抗剂ICI182780所阻断。雌二醇引起的细胞增殖反应可被抗CXCL12抗体所中和，而加入CXCL12又可复现，同时CXCR4的激活也可增强细胞对雌二醇的反应，由此认为CXCL12是ER $\alpha$ 阳性卵巢癌、乳腺癌患者体内雌激素作用的直接靶点。雌二醇刺激ER阳性乳腺癌细胞生长的作用也与其对CXCL12的受体CXCR4、CXCR7的调节有关<sup>[33]</sup>。

### 3.3 趋化因子、趋化因子受体的抗乳腺癌作用

在人乳腺癌的小鼠移植瘤模型，导入CXCL9基因可使移植瘤变小。在小鼠的乳腺癌模型，瘤内注入编码XCL1和IL-2或IL-12的双重重组腺病毒载体，可增强小鼠的抗乳腺癌免疫反应，提示以CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞为主要靶细胞的XCL1可能是一种潜在的抗肿瘤趋化因子。

CXCL14(BRAK)因最早发现于乳腺与肾脏而得名，我们最近的研究表明，CXCL14可抑制乳腺癌细胞的生长及转移，对患者具有保护作用，提示CXCL14在乳腺癌中是一个抗癌性趋化因子(tumor suppressive chemokine)，其机理可能与抑制瘤内血管生成有关<sup>[34]</sup>。

在肿瘤细胞中导入一些抑制性趋化因子的基因，给予肿瘤抗原-趋化因子-细胞因子的复合物等，均可达到抑制肿瘤生长的效应。导入趋化因子CCL19(ELC)基因的小鼠乳腺癌细胞系C3L5在体外的生长不受影响，但在体内的成瘤性下降90%。以免疫原性低下为特征的小鼠乳腺癌细胞TSA-pc在用CCL16(LEC)基因修饰后虽仍具成瘤性，但可被迅速排斥，形成免疫记忆，其转移性也降低，同时观察到肿瘤组

织中巨噬细胞和树突状细胞等抗原递呈细胞的聚集, CD8<sup>+</sup>T细胞和中性粒细胞等免疫效应细胞的浸润增加。这表明CCL16不仅可增强宿主的免疫反应, 也可改善肿瘤细胞的免疫原性, 有望用于制备有效的肿瘤疫苗。有趣的是, CCL21促进黑色素瘤生长<sup>[35]</sup>却可抑制乳腺癌, 值得进一步研究。

单独应用趋化因子时其抗肿瘤作用是有限的, 联合应用趋化因子和细胞因子对T细胞、NK细胞和DC进行刺激以增强宿主免疫反应可能是更为可取的方案, 趋化因子可能用作有效的抗肿瘤免疫治疗的佐剂。如在人乳腺癌细胞MDA-MB-231的SCID小鼠移植瘤模型, 抗CXCL8抗体单用并无明显的效果, 但抗CXCL8抗体可显著增强抗EGFR抗体的抗转移作用, 使肿瘤变小, 扩散减慢, 动物生存期延长。趋化因子CCL5与抗HER2抗体的融合蛋白(CCL5.her2.IgG3)既保留抗原特异性又有趋化活性, 可能成为有应用前景的抗癌多功能分子。

#### 4 乳腺肿瘤微环境中趋化因子的多靶点调控研究

##### 4.1 趋化因子转录后调节的广谱、高效非典型性趋化因子受体

近年来, 具有不同靶分子谱的非典型性趋化因子受体(atypical chemokine receptor, ACR)如Duffy抗原趋化因子受体(Duffy antigen receptor for chemokines, DARC)、D6和CCX-CKR(ChemoCentryx chemokine receptor)相继被发现, 这些趋化因子结合蛋白对趋化因子的转录后调节因广谱、高效而引人注目, 可能在体内趋化因子网络平衡的调控中发挥着至关重要的作用<sup>[36]</sup>。虽然ACR并不直接引起细胞迁移, 但可通过对趋化因子的降解或胞吞转运, 维持趋化因子浓度梯度, 从而间接地控制白细胞的募集。此外, ACR也可能通过G蛋白非依赖性、 $\beta$ -arrestin依赖性信号转导途径发挥一定的生物活性<sup>[37]</sup>。

##### 4.2 DARC、D6和CCX-CKR在乳腺癌中发挥负性调节作用

DARC是一种集红细胞血型抗原、疟原虫

入侵红细胞的辅助受体、HIV入侵T细胞的辅助受体、广谱趋化因子清除槽等作用于一身的多功能分子。迄今DARC在实体肿瘤中作为负性调节因子的假说在肺癌、前列腺癌和黑色素瘤已经得到一些实验研究资料的支持。我们观察到过表达DARC可抑制人乳腺癌细胞裸鼠移植瘤的生长和肺转移, 乳腺癌患者的DARC表达与淋巴结转移、微血管密度成反比, 而与总生存率成正比<sup>[38]</sup>。与Fya+b-和Fya+b+乳腺癌患者相比, Fya-b-和Fya-b+乳腺癌患者易发生腋窝淋巴结转移, 提示Fya的缺失可能促成乳腺癌的淋巴结转移。DARC的抗肿瘤作用不仅归因于其对成血管性趋化因子CXCL8、CCL2等的有效清除, 也可能涉及广泛意义上的基因调控, 如在前列腺癌中, 其抗肿瘤作用已被证实与前列腺癌转移抑制基因KAI1(Kang Ai 1, 抗癌1号基因)有关<sup>[39]</sup>。

D6具有典型的趋化因子受体结构即7次跨膜结构, 其第2次跨膜区的改变即天冬酰胺替代了天冬氨酸对D6的诱饵功能可能起着重要作用<sup>[40-41]</sup>。D6能结合几乎所有的炎性CC族趋化因子(CCL 2、3、4、5、7、8、11~14和22, 对CCL17也有较弱的结合能力), 但它不结合内环境稳定性CC族趋化因子(CCR6~CCR10的配基)以及其他家族的趋化因子。D6与配基结合后, 细胞能迅速将配基内吞并降解。D6可抑制皮肤的炎症反应。在D6缺失的小鼠可观察到佛波酯(phorbol ester)所致的皮肤肿瘤负荷增加, 而D6转基因角化细胞则可抑制皮肤肿瘤形成。最近, 我们的研究证实D6也表达于乳腺癌, 其表达水平与转移特性相关, 过表达D6可显著性地抑制人乳腺癌裸鼠移植瘤的生长和肺转移<sup>[42]</sup>。

CCX-CKR的配基包括CCL19、CCL21、CCL25和CXCL13。已经证实CCX-CKR可导致组成性趋化因子CCL19的连续内化和降解, 提示其在调控趋化因子方面可能具有独特而重要的作用。CCX-CKR在被其转染的人红白血病HEK293细胞中不能调节Ca<sup>2+</sup>流量, 并且未发现配基诱导的有丝分裂原激活蛋白激酶

(MAPK)的磷酸化。跨膜区天冬氨酸残基的缺失、第二个胞内环上标准基序DRYLAIN的改变可能是其不能介导胞内信号转导的主要原因。我们在mRNA和蛋白质水平上首次证实多种人乳腺癌细胞系可表达CCX-CKR,但具有高转移特性的乳腺癌细胞系的CCX-CKR的表达降低。同时,我们观察到在乳腺癌患者中CCX-CKR高表达者腋窝淋巴结转移少,患者存活期长<sup>[43-44]</sup>。

虽然各种ACR具有不同的靶分子谱,如DARC只结合促血管生成性CXC和CC趋化因子,D6主要针对炎症性CC趋化因子,CCX-CKR的靶分子则是一些胞内环境稳定的趋化因子,然而在乳腺癌中的作用异曲同工,提示它们在趋化因子网络中可独立或协同发挥负性调控作用。值得一提的是,在CC趋化因子中有些(CCL2、5、7、11、13、14、17)受DARC和D6的双重调控,也有些(CCL4、8、12、22)只受D6的调控,其意义尚待阐明。新近的研究表明,DARC、D6、息宿主局部炎症反应,是一类高效的广谱趋化因子灭活蛋白。Evasins在体外实验中有潜在的趋化因子结合活性,在体内则呈现较强的抗炎活性。虽然迄今为止尚未在脊椎动物中发现分泌型的趋化因子结合蛋白,但螬产生的Evasins的种属交叉性使其能够结合人类趋化因子,可望用作人类疾病的治疗手段。

### 5 趋化因子及其调节在乳腺癌中的应用前景

2001年有关CXCR4参与乳腺癌肺转移的研究结果引起了极大的轰动,由此揭开了趋化因子学研究史上新的一页。CXCR4在乳腺癌中的阳性率高达60%,由于CXCR4也是HIV侵入T细胞的辅助受体,因此以CXCR4为靶点的药物也许可以收到一箭双雕的效果。CXCR4肽类拮抗剂CTCE-9908已被证实可抑制小鼠骨肉瘤和黑色素瘤的肺转移。抗CXCR4抗体在美国已经进入临床试验阶段,其适应证包括乳腺癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤及淋巴瘤等,也许不久就可成为肿瘤生物治疗药物中的奇葩。然而,趋化因子及其受体

为数众多,采用既往的单一靶点治疗策略可能并非所宜。临床上针对单一靶点的抗体、小分子拮抗剂、反义核酸、核酶、siRNA等往往效果有限。最近一些趋化因子受体拮抗剂临床试验的意外失败<sup>[47-48]</sup>,强烈提示对趋化因子网络的多靶点调控尤为必要。

趋化因子是宿主调动并激活免疫效应细胞以控制和杀伤乳腺癌细胞的重要分子,但乳腺癌细胞也可利用趋化因子实现自身的生长、侵袭乃至向特定器官的转移,且增殖期的乳腺癌细胞可以间接地改变白细胞对趋化因子的反应性。因此,以整体观念、从分子生态动力学角度分析乳腺癌相关趋化因子及受体的作用,将有助于阐明趋化因子、肿瘤细胞与宿主之间的关系。相信不久的将来,人们有望找到顺应当代系统生物学和多向药理学(polypharmacology)趋势、基于趋化因子的高效和特异性乳腺癌治疗的新途径。

### 【参 考 文 献】

- [1] BAGGIOLINI M. Chemokines and leukocyte traffic [J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 565-568.
- [2] SALLUSTO F, BAGGIOLINI M. Chemokines and leukocyte traffic [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(9): 949-952.
- [3] ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity [J]. *Immunity*, 2000, 12(2): 121-127.
- [4] ZLOTNIK A, YOSHIE O. The chemokine superfamily revisited [J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 705-716.
- [5] ZLOTNIK A, YOSHIE O, NOMIYAMA H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution [J]. *Genome Biol*, 2006, 7(12): 243.
- [6] ALI S, LAZENNEC G. Chemokines: novel targets for breast cancer metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3-4): 401-420.
- [7] BALKWILL F R. The chemokine system and cancer [J]. *J Pathol*, 2012, 226(2): 148-157.
- [8] MANTOVANI A, SAVINO B, LOCATI M, et al. The chemokine system in cancer biology and therapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 27-39.
- [9] ZLOTNIK A, BURKHARDT A M, HOMEY B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 597-606.
- [10] COUSSENS L M, ZITVOGEL L, PALUCKA A K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? [J]. *Science*, 2013, 339(6117): 286-291.

- [ 11 ] MARSIGLIANTE S, VETRUGNO C, MUSCELLA A. CCL20 induces migration and proliferation on breast epithelial cells [ J ] . *J Cell Physiol*, 2013, 228(9): 1873–1883.
- [ 12 ] BHOLA N E, BALKO J M, DUGGER T C, et al. TGF- $\beta$  inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer [ J ] . *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1348–1358.
- [ 13 ] ZHANG Y, LV D, KIM H J, et al. A novel role of hematopoietic CCL5 in promoting triple-negative mammary tumor progression by regulating generation of myeloid-derived suppressor cells [ J ] . *Cell Res*, 2013, 23(3): 394–408.
- [ 14 ] GONZALEZ R M, DALY D S, TAN R, et al. Plasma biomarker profiles differ depending on breast cancer subtype but RANTES is consistently increased [ J ] . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(7): 1543–1551.
- [ 15 ] LUBOSHITS G, SHINA S, KAPLAN O, et al. Elevated expression of the CC chemokine regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in advanced breast carcinoma [ J ] . *Cancer Res*, 1999, 59(18): 4681–4687.
- [ 16 ] ADLER E P, LEMKEN C A, KATCHEN N S, et al. A dual role for tumor-derived chemokine RANTES (CCL5) [ J ] . *Immunol Lett*, 2003, 90(2–3): 187–194.
- [ 17 ] CHANG L Y, LIN Y C, MAHALINGAM J, et al. Tumor-derived chemokine CCL5 enhances TGF- $\beta$ -mediated killing of CD8<sup>+</sup> T cells in colon cancer by T-regulatory Cells [ J ] . *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1–11.
- [ 18 ] TARDAGUILA M, MIRA E, GARCIA-CABEZAS M A, et al. CX3CL1 promotes breast cancer via transactivation of the EGF pathway [ J ] . *Cancer Res*, 2013 May 29. [ Epub ahead of print ] .
- [ 19 ] HINTON C V, AVRAHAM S, AVRAHAM H K. Role of the CXCR4/CXCL12 signaling axis in breast cancer metastasis to the brain [ J ] . *Clin Exp Metastasis*, 2012, 27(2): 97–105.
- [ 20 ] MULLER A, HOMEY B, SOTO H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [ J ] . *Nature*, 2001, 410(6824): 50–56.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] GIL M, SESHADRI M, KOMOROWSKI M P, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 signaling with oncolytic virotherapy disrupts tumor vasculature and inhibits breast cancer metastases [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(14): 1291–1300.
- [ 23 ] CHEN H W, DU C W, WEI X L, et al. Cytoplasmic CXCR4 high-expression exhibits distinct poor clinicopathological characteristics and predicts poor prognosis in triple-negative breast cancer [ J ] . *Curr Mol Med*, 2013, 13(3): 410–416.
- [ 24 ] CHEN J, YAO Y, GONG C, et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3 [ J ] . *Cancer Cell*, 2011, 19(4): 541–555.
- [ 25 ] STEINER J L, MURPHY E A. Importance of chemokine (CC-motif) ligand 2 in breast cancer [ J ] . *Int J Biol Markers*, 2012, 27(3): 179–185.
- [ 26 ] TANG X. Tumor-associated macrophages as potential diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer [ J ] . *Cancer Lett*, 2013, 332(1): 3–10.
- [ 27 ] 林凤娟, 杨小利, 郭雅洁, 等. 趋化因子CCL28过表达对入乳腺癌细胞增殖能力的促进作用 [ J ] . *中国癌症杂志*, 2013, 23(3): 203–208.
- [ 28 ] FACCIABENE A, PENG X, HAGEMANN I S, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells [ J ] . *Nature*, 2011, 475(7355): 226–230.
- [ 29 ] KARNOUB A E, DASH A B, VO A P, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [ J ] . *Nature*, 2007, 449(7162): 557–563.
- [ 30 ] DIVELLA R, DANIELE A, SAVINO E, et al. Circulating levels of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and chemokine (C-X-C motif) ligand-1 (CXCL1) as predictors of distant seeding of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer [ J ] . *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1491–1497.
- [ 31 ] LI J Y, OU Z L, YU S J, et al. The chemokine receptor CCR4 promotes tumor growth and lung metastasis in breast cancer [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(3): 837–848.
- [ 32 ] HALL J M, KORACH K S. Stromal cell-derived factor 1, a novel target of estrogen receptor action, mediates the mitogenic effects of estradiol in ovarian and breast cancer cells [ J ] . *Mol Endocrinol*, 2003, 17(5): 792–803.
- [ 33 ] BOUDOT A, KERDVEL G, HABAUZIT D, et al. Differential estrogen-regulation of CXCL12 chemokine receptors, CXCR4 and CXCR7, contributes to the growth effect of estrogens in breast cancer cells [ J ] . *PLoS One*, 2011, 6(6): 20898.
- [ 34 ] GU X L, OU Z L, LIN F J, et al. Expression of CXCL14 and its anticancer role in breast cancer [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3): 725–735.
- [ 35 ] SHIELDS J D, KOURTIS I C, TOMEI A A, et al. Induction of lymphoid like stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21 [ J ] . *Science*, 2010, 328(5979): 749–752.
- [ 36 ] GRAHAM G J, LOCATI M, MANTOVANI A, et al. The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors [ J ] . *Immunol Lett*, 2012, 145(1–2): 30–38.
- [ 37 ] CANCELLIERI C, VACCHINI A, LOCATI M, et al. Atypical chemokine receptors: from silence to sound [ J ] . *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 231–236.
- [ 38 ] WANG J, OU Z L, HOU Y F, et al. Enhanced expression of Duffy antigen receptor for chemokines by breast cancer cells attenuates growth and metastasis potential [ J ] . *Oncogene*, 2006, 25(54): 7201–7211.
- [ 39 ] BANDYOPADHYAY S, ZHAN R, CHAUDHURI A, et al. Interaction of KAI1 on tumor cells with DARC on vascularendothelium leads to metastasis suppression [ J ] . *Nat Med*, 2006, 12(8): 933–938.

- carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade [ J ] . *Radiology*, 2007, 245(3): 684-691.
- [ 12 ] KELLER A. Noninvasive tissue oximetry [ J ] . *Clin Plast Surg*, 2011, 38(2): 313-324.
- [ 13 ] FURMAN-HARAN E, SCHECHTMAN E, KELCZ F, et al. Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions [ J ] . *Cancer*, 2005, 104(4): 708-718.
- [ 14 ] 刘春玲, 何晖, 张金娥, 等. 乳腺导管原位癌的MRI表现及其与组织学核级别的相关性分析 [ J ] . *临床放射学杂志*, 2012, 31(1): 29-33.
- [ 15 ] MAHONEY M C, GATSONIS C, HANNA L, et al. Positive predictive value of BI-RADS MR imaging [ J ] . *Radiology*, 2012, 264(1): 51-58.

(收稿日期: 2013-06-25)

(上接第623页)

- [ 40 ] GRAHAM G J, LOCATI M. Regulation of the immune and inflammatory responses by the 'atypical' chemokine receptor D6 [ J ] . *J Pathol*, 2013, 229(2): 168-175.
- [ 41 ] LEE K M, NIBBS R J, GRAHAM G J. D6: the 'crowd controller' at the immune gateway [ J ] . *Trends Immunol*, 2013, 34(1): 7-12.
- [ 42 ] WU F Y, OU Z L, FENG L Y, et al. Chemokine decoy receptor d6 plays a negative role in human breast cancer [ J ] . *Mol Cancer Res*, 2008, 6(8): 1276-1288.
- [ 43 ] CHENG X, HUNG M C. Regulation of breast cancer metastasis by atypical chemokine receptors [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9): 2951-2953.
- [ 44 ] FENG L Y, OU Z L, WU F Y, et al. Involvement of a novel chemokine decoy receptor CCX-CKR in breast cancer growth, metastasis and patient survival [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9): 2962-2970.
- [ 45 ] ZENG X H, OU Z L, YU K D, et al. Coexpression of atypical chemokine binders (ACBs) in breast cancer predicts better outcomes [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(3): 715-727.
- [ 46 ] DERUAZ M, FRAUENSCHUH A, ALESSANDRI A L, et al. Ticks produce highly selective chemokine binding proteins with antiinflammatory activity [ J ] . *J Exp Med*, 2008, 205(9): 2019-2031.
- [ 47 ] ALLEGRETTI M, CESTA M C, GARIN A, et al. Current status of chemokine receptor inhibitors in development [ J ] . *Immunol Lett*, 2012, 145(1-2): 68-78.
- [ 48 ] HORUK R. Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles [ J ] . *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 23-33.

(收稿日期: 2013-06-12)

(上接第630页)

- [ 48 ] HORUK R. Chemokine receptor antagonists: overcoming developmental hurdles [ J ] . *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 23-33.
- [ 48 ] PATEL S A, MEYER J R, GRECO S J, et al. Mesenchymal stem cells protect breast cancer cells through regulatory T cells: role of mesenchymal stem cell-derived TGF- $\beta$  [ J ] . *J Immunol*, 2010, 184(10): 5885-5894.
- [ 49 ] DEAN M, FOJO T, BATES S. Tumour stem cells and drug resistance [ J ] . *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 275-284.
- [ 50 ] LI X, LEWIS M T, HUANG J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(9): 672-679.
- [ 51 ] TANEI T, MORIMOTO K, SHIMAZU K, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4234-4241.
- [ 52 ] MAO J, SONG B, SHI Y, et al. ShRNA targeting Notch1 sensitizes breast cancer stem cell to paclitaxel [ J ] . *Intl J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(6): 1064-1073.
- [ 53 ] CONLEY S J, GHEORDUNESCU E, KAKARALA P. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia [ J ] . *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(8): 2784-2789.

(收稿日期: 2013-07-15)