

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.007

CXCR4 抑制剂 AMD3100 对人卵巢癌 OVCAR3 细胞凋亡的影响*

龙芳^{1,2}, 文芳¹, 聂蕾¹, 张其柱¹, 吴章颖¹, 訾聘^{1△}, 张家龙³, 李谊⁴

(1. 贵州医科大学附属医院妇产科, 贵阳 550004; 2. 贵州省六盘水市妇幼保健院妇产科 553000;

3. 贵州省六盘水市人民医院病理科 553000; 4. 贵州省六盘水市妇幼保健院病理科 553000)

[摘要] **目的** 探讨 CXCR4 抑制剂 AMD3100 对卵巢癌细胞株 OVCAR3 凋亡水平及其相关蛋白表达水平的影响。**方法** 采用免疫组织化学法检测人体卵巢癌恶性组标本中趋化因子受体 4(CXCR4)、B 淋巴细胞瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)、Bax、半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的表达,分析其与临床病理特征的关系。不同浓度 AMD3100 处理 OVCAR3 细胞后,利用流式细胞术检测细胞凋亡情况;Western blot 检测 CXCR4、Bcl-2、Bax 及 caspase-3 的表达情况。**结果** 人体卵巢癌组织(恶性组)标本中 CXCR4、Bcl-2 较良性对照组表达升高, Bax 较良性对照组表达降低(均 $P < 0.05$),caspase-3 在两组中表达差异无统计学意义($P > 0.05$),恶性组中 CXCR4 与 Bcl-2 的表达呈正相关,与 caspase-3 呈负相关($r = 0.480, -0.475$, 均 $P < 0.05$),Bax、Bcl-2 两者表达无相关性($P > 0.05$);不同浓度 AMD3100 作用 OVCAR3 细胞后,Bax、caspase-3 的表达增加,CXCR4 及 Bcl-2 的表达降低,细胞的凋亡率增加,与空白对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AMD3100 抑制卵巢癌细胞株 OVCAR3 中 CXCR4 的表达,并能促进卵巢癌细胞的凋亡,其机制可能是通过阻断 CXCR4 后抑制凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达,同时促进 Bax、caspase-3 表达实现的。

[关键词] CXCR4 抑制剂;AMD3100;卵巢肿瘤;OVCAR3 细胞株;细胞凋亡**[中图法分类号]** R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3629-06

Effect of CXCR4 inhibitor AMD3100 on apoptosis of human ovarian cancer cell line OVCAR3*

LONG Fang^{1,2}, WEN Fang¹, NIE Lei¹, ZHANG Qizhu¹, WU Zhangying¹,ZI Dan^{1△}, ZHANG Jialong³, LI Yi⁴

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Liupanshui city, Liupanshui, Guizhou 553000, China; 3. Department of Pathology, People's Hospital of Liupanshui city, Liupanshui, Guizhou 553000, China; 4. Department of Pathology, Maternal and Child Health Hospital of Liupanshui city, Liupanshui, Guizhou 553000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of CXCR4 inhibitor AMD3100 on the level of apoptosis and the expression of related protein of ovarian cancer cell line OVCAR3. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression and correlation of CXCR4, Bcl-2, Bax and caspase-3 in human ovarian cancer tissues, and the relationship between the four indicators above and clinicopathological features was analyzed. After treatment of OVCAR3 cells with different concentrations of AMD3100, apoptosis was detected by flow cytometry. The expression of CXCR4, Bcl-2, Bax and caspase-3 were detected by Western blot. **Results** CXCR4 and Bcl-2 expression in human ovarian carcinoma specimens were higher than benign group, and Bax and caspase-3 were lower, CXCR4 expression was positively related to Bcl-2, and negatively related to caspase-3 ($r = 0.480, -0.475, P < 0.05$) and there's no relationship between Bax and Bcl-2. Different concentrations of AMD3100 act on OVCAR3, the expression of Bax, caspase-3 and cell apoptosis rate increased, the expression of Bcl-2 decreased, the differences were statistically significant when compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** AMD3100 inhibited the expression of CXCR4 in ovarian cancer cell line OVCAR3, and promoted the apoptosis of ovarian cancer cells. The mechanism may be the inhibition of Bcl-2 expression by blocking CXCR4 and the promotion of Bax and caspase-3 expression.

[Key words] CXCR4 inhibitor; AMD3100; ovarian neoplasms; OVCAR3 cell line, cell apoptosis

* 基金项目:贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划(黔教合 KY 字[2016]072);贵州省贵阳市科技局国基培育项目(GY2015-40)。

作者简介:龙芳(1975—),副主任医师,硕士,主要从事妇产科高危产科、妇科肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: 2816497455@qq.com。

卵巢恶性肿瘤是我国女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,资料显示,卵巢肿瘤发病率越来越高,对妇女生命造成严重威胁。在全球范围内,每年有 12.5 万人死于卵巢肿瘤^[1],2010 年我国因卵巢癌死亡的病例约 1.76 万例^[2]。卵巢肿瘤形成过程中存在着包括癌基因的激活、抑癌基因的失活、凋亡调控基因的失调等各类基因表达的异常情况发生,同时研究发现肿瘤易发生细胞侵袭转移的特性与趋化因子受体可促进肿瘤的生长、血管的生成及肿瘤的远处转移密切相关^[3]。有足够的原始研究性文章可以证实趋化因子 12(CXCL12)/CXCR4 在肿瘤细胞的凋亡过程中起到非常关键的作用。在众多凋亡控制基因中,B 淋巴细胞瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)蛋白家族和半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)家族最受关注,目前国内外对于 CXCR4 与细胞凋亡相关因子(Bcl-2、Bax、caspase-3)联合研究较少,故本研究希望为卵巢癌的靶向治疗提供进一步的理论依据。

1 材料与方法

1.1 组织及细胞来源 选择贵州医科大学附属医院、贵州省六盘水市妇幼保健院病理科及贵州省六盘水市人民医院病理科存档石蜡标本上皮性卵巢癌患者 39 例为恶性组,其中早期(FIGO I、II)卵巢癌 26 例,晚期(FIGO III、IV)卵巢癌 13 例,浆液性癌 35 例,黏液性癌 4 例,年龄 29~72 岁,中位年龄 49 岁。选择同一时期 40 例卵巢良性上皮肿瘤患者手术切除标本作为良性对照组。卵巢癌细胞株 OVCAR3 购自昆明医科大学细胞库中心。

1.2 主要试剂 DMEM 高糖、胰酶消化液、磷酸盐缓冲液(PBS)、双抗(美国 Hyclone),胎牛血清(德国 PAN Bitech 公司),CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 多克隆抗体(英国 Abcam 公司),AMD3100(美国 Thermo 公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 卵巢癌细胞株 OVCAR3 常规培养于含 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素的高糖 DMEM 培养液中,置于 37℃、5% CO₂ 饱和湿度的培养箱中进行培养,PBS 冲洗 2~3 次,0.25% 的胰酶常规消化传代。细胞分为 3 组:阴性对照组(PBS)、AMD3100 10 μg/mL 组及 AMD3100 100 μg/mL 组。

1.3.2 免疫组织化学法 收集的标本均经 10% 中性甲醛固定,常规切片行苏木素-伊红(HE)染色。免疫

组织化学染色方法按试剂盒说明书进行,每批染色均用 PBS 代替一抗作阴性对照,阳性对照片由武汉博士德生物工程有限公司提供。采用双盲阅片,半定量积分法判定结果。以细胞核、细胞膜或细胞质呈黄色颗粒为阳性,每张切片于高倍镜下选 10 个视野,每个视野计数 100 个细胞,阳性细胞百分比小于 5% 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,≥76% 为 4 分。染色呈淡黄色计 1 分,黄色计 2 分,棕黄色计 3 分。以上两项评分的乘积小于 3 分为阴性(-),≥3 分为阳性(+)。

1.3.3 Western blot 检测 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 蛋白表达水平 取对数生长期细胞,置于无血清培养液中培养过夜,提取 OVCAR3 细胞总蛋白,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白后脱脂,室温封闭 2 h 后加入一抗抗体,4℃ 过夜,TBST 漂洗后,分别加二抗孵育,后用 TBST 漂洗,加入 DAB 显色液,待阳性区带显色清晰后拍照记录。

1.3.4 细胞凋亡实验 选择对数生长期细胞,胰酶消化,制备成细胞悬液,计数板计数,取含 10 万个细胞以上的细胞悬液,PBS 溶液重悬加入 Annexin 溶液混匀,室温避光孵育 10~15 min,离心,PBS 洗涤细胞,重悬细胞,加入碘化丙啶(PI)染色细胞,4℃ 下避光孵育 20 min,流式细胞仪分析凋亡率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件分析数据。计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组及以上计量资料资料采用 One-Way ANOVA 的 Tukey 检验法,两组资料应用配对 *t* 检验法对组间差异进行统计学分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 在恶性组及良性对照组中的表达 免疫组织化学染色显示恶性组 CXCR4、Bcl-2 的表达高于良性对照组,Bax 表达低于良性对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);caspase-3 在恶性组和良性对照组中的表达差异无统计学意义(*P* > 0.05);恶性组 CXCR4 蛋白的表达与 Bcl-2 呈正相关(*r* = 0.480, *P* < 0.05),与 caspase-3 蛋白表达呈负相关(*r* = -0.475, *P* < 0.05)。Bax、Bcl-2 之间无相关性(*P* > 0.05),见表 1,图 1。

表 1 CXCR4、Bcl-2、Bax 及 caspase-3 在两组肿瘤中的表达(*n*)

组别	<i>n</i>	CXCR4		χ^2	<i>P</i>	Bcl-2		χ^2	<i>P</i>	Bax		χ^2	<i>P</i>	caspase-3		χ^2	<i>P</i>
		—	+			—	+			—	+			—	+		
恶性组	39	18	21	15.174	0.000	15	24	20.727	0.000	21	18	4.647	0.031	21	18	1.519	0.218
良性对照组	40	35	5			36	4			11	29			15	25		

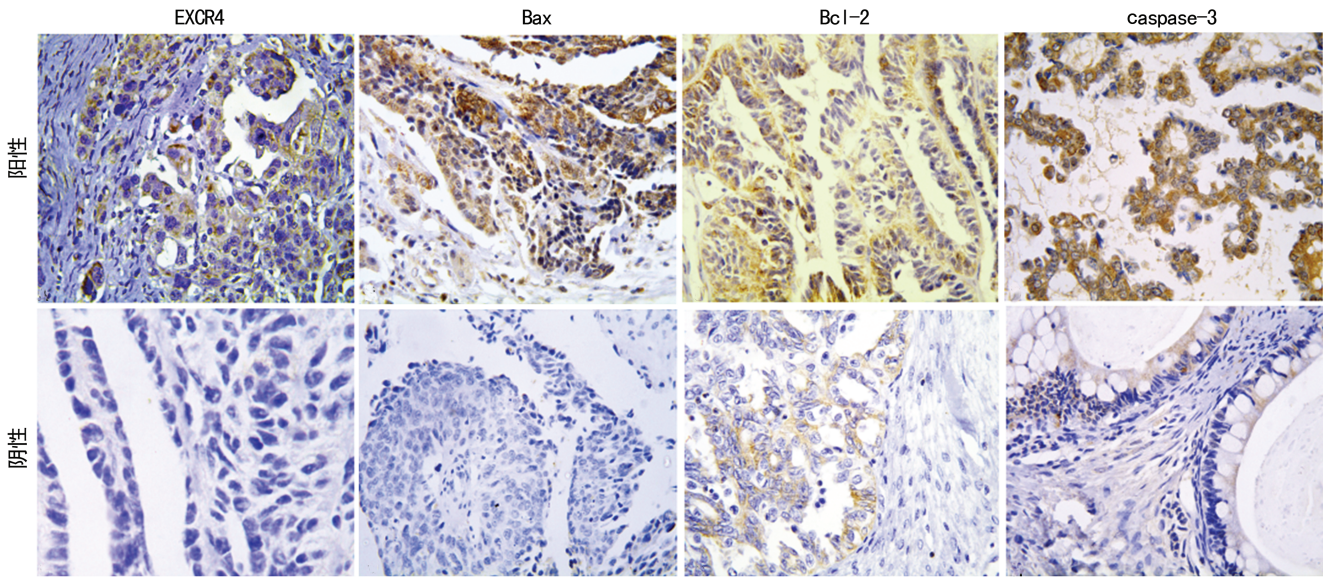


图 1 CXCR4、Bax、Bcl-2、caspase-3 在上皮性卵巢癌中的表达 (免疫组织化学×200)

表 2 上皮性卵巢癌组织中 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 的表达与临床病理特征的关系 (n)

项目	n	CXCR4		χ^2	P	Bcl-2		χ^2	P
		—	+			—	+		
年龄(岁)				0.442	0.647			1.091	0.296
≤60	34	15	19			12	22		
>60	5	3	2			3	2		
病理分级(期)				9.612	0.002			12.442	0.000
G1~G2	11	1	10			9	2		
G3	28	17	11			6	22		
病理类型				1.532	0.318			0.360	0.548
浆液性	35	15	20			14	21		
黏液性	4	3	1			1	3		
淋巴结转移				14.315	0.000			11.830	0.001
阴性	18	14	4			12	6		
阳性	21	4	17			3	18		
大网膜转移				7.639	0.006			7.831	0.005
阴性	13	10	3			9	4		
阳性	26	8	18			6	20		
腹水癌细胞				0.199	0.752			7.462	0.006
阴性	18	9	9			11	7		
阳性	21	9	12			4	17		
临床分级(级)				7.639	0.006			0.011	0.918
I+II	13	10	3			9	14		
III+IV	26	8	18			6	10		
CA125(IU/L)				5.372	0.035			2.368	0.124
≥35	32	12	20			14	18		
<35	7	6	1			1	6		

续表 2 上皮性卵巢癌组织中 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 的表达与临床病理特征的关系

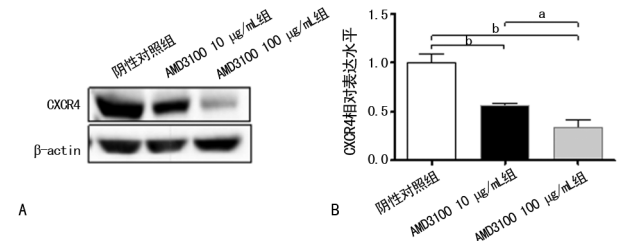
项目	n	Bax		χ^2	P	caspase-3		χ^2	P
		—	+			—	+		
年龄(岁)				1.579	0.209			0.012	0.911
≤60	34	17	17			18	16		
>60	5	4	1			3	2		
病理分级				0.003	1.000			5.161	0.023

续表 2 上皮性卵巢癌患者中 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 的表达与临床病理特征的关系

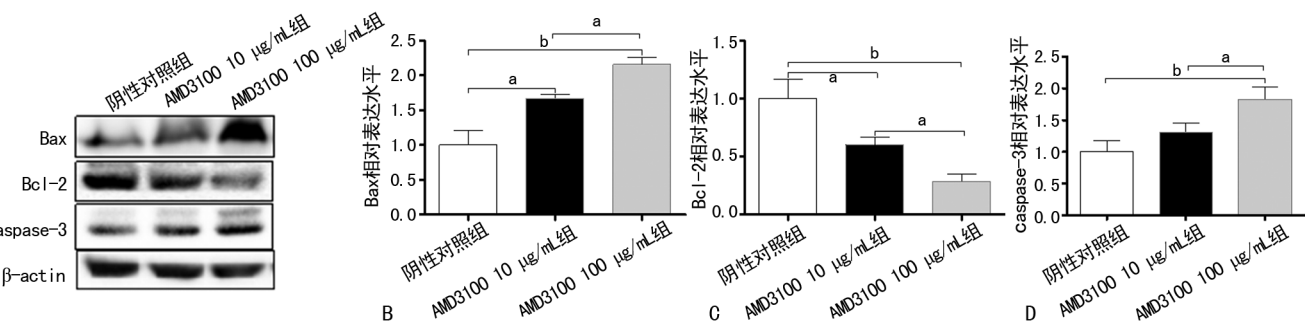
项目	n	Bax		χ^2	P	caspase-3		χ^2	P
		—	+			—	+		
G1~G2	11	6	5	1.532	0.318	9	2	0.844	0.358
G3	28	15	13			12	16		
病理类型									
浆液性	35	20	15	14.315	0.000	18	17	5.739	0.016
黏液性	4	1	3			3	1		
淋巴结转移									
阴性	18	4	14	1.865	0.196	6	12	1.879	0.168
阳性	21	17	4			15	6		
大网膜转移									
阴性	13	5	8	0.039	0.843	9	4	0.713	0.523
阳性	26	16	10			12	14		
腹水癌细胞									
阴性	18	8	10	1.115	0.291	11	7	5.051	0.025
阳性	21	10	11			10	11		
临床分期(级)									
I+II	23	9	14	3.857	0.050	9	14	2.229	0.215
III+IV	16	9	7			12	4		
CA125(IU/L)									
≥35	32	17	15	7.857	0.005	19	13	1.157	0.284
<35	7	1	6			2	5		

2.2 CXCR4、Bcl-2、Bax 和 caspase-3 在上皮性卵巢癌中的表达与临床病理特征的关系 CXCR4 在上皮性卵巢癌组织中的表达与病理分级、淋巴结转移、大网膜转移、临床分期、CA125 水平有关($P<0.05$);与年龄、病理类型、腹水中是否找到癌细胞无关($P>0.05$);Bcl-2 在上皮性卵巢癌组织中的表达与病理分级、淋巴结转移、大网膜转移、腹水中是否找到癌细胞有关($P<0.05$);与年龄、病理类型、临床分期、CA125 水平无关($P>0.05$)。Bax 在上皮性卵巢癌组织中的表达与淋巴结转移、CA125 水平有关($P<0.05$);与年龄、病理类型、临床分期、腹水中是否找到癌细胞、大网膜转移、病理分级无关($P>0.05$);caspase-3 在上皮性卵巢癌组织中的表达与病理分级、淋巴结转

移、临床分期有关($P<0.05$);与年龄、病理类型、大网膜转移、腹水中是否找到癌细胞、CA125 水平无关($P>0.05$),见表 2。



A: Western blot 图;B:定量分析图;^a: $P<0.05$; ^b: $P<0.01$
图 2 不同浓度 AMD3100 对卵巢癌细胞 CXCR4 的蛋白表达水平的影响

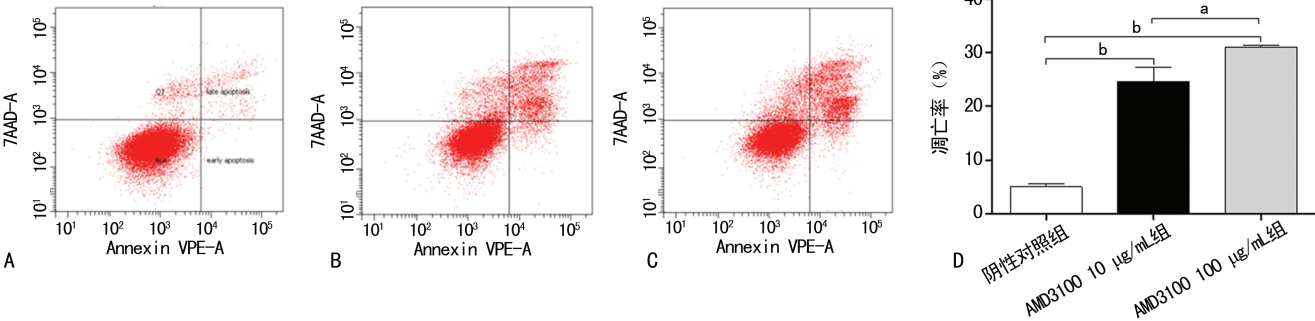


A: Western blot 图;B~D: Bax、Bcl-2、caspase-3 定量分析图;^a: $P<0.05$; ^b: $P<0.01$
图 3 不同浓度 AMD3100 对卵巢癌细胞 Bax、Bcl-2 及 caspase-3 的蛋白表达情况

2.3 不同浓度 AMD3100 对卵巢癌细胞 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 蛋白表达的影响 与阴性对照

组比较, AMD3100 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、AMD3100 100 $\mu\text{g/mL}$ 组 CXCR4 蛋白表达水平明显降低, 差异有统计意义 ($P<0.05$)。与阴性对照组比较, Bax、caspase-3 蛋白表达升高, 而 Bcl-2 蛋白表达水平降低, 差异有统计意义 ($P<0.05$), 见图 2、3。随着 AMD3100 浓度增大, Bcl-2/Bax 值变小, 见图 4。

2.4 不同浓度 AMD3100 对卵巢癌细胞凋亡的影响 与阴性对照组比较, AMD3100 10 $\mu\text{g/mL}$ 组、AMD3100 100 $\mu\text{g/mL}$ 组细胞凋亡率增加, 差异有统计意义 ($P<0.05$), 见图 5。



A: 阴性对照组; B: AMD3100 10 $\mu\text{g/mL}$ 组; C: AMD3100 100 $\mu\text{g/mL}$ 组; D: 凋亡分析图; a: $P<0.05$; b: $P<0.01$

图5 流式细胞术检测 OVCAR3 细胞凋亡

4 讨论

卵巢癌是女性患者中常见的癌症, 超过半数以上的卵巢癌病理类型为上皮性卵巢癌。该病起病隐匿, 大多数患者初次就诊时即为晚期, 且十分容易转移^[4], 其病死率占妇科恶性肿瘤的第 1 位。可见, 了解相关的分子调控机制在卵巢癌的发生发展过程中有积极意义。研究发现卵巢癌细胞会高表达趋化因子受体 CXCR4, 其与配体趋化因子 CXCL12 构成的 CXCL12-CXCR4 生物学轴, 与肿瘤细胞的增殖、散播、免疫排斥反应及肿瘤的新生血管形成有关^[5-7], 因此, 本研究检测在人体上皮性卵巢癌组织中 CXCR4 及相关凋亡因子的表达, 同时利用 CXCR4 的抑制剂 AMD3100, 在细胞实验中靶向阻断 CXCR4 后观察其对卵巢癌细胞凋亡的影响。

细胞凋亡是一种细胞主动性死亡方式。现在认为肿瘤可能是细胞凋亡通路受阻, 使本该死亡的细胞继续存在产生的。常见的凋亡基因有 Bcl-2 家族、p53 家族和 caspase 家族等。目前已经发现的 Bcl-2 家族按功能可分为两类, 一类具有抑制凋亡作用, 如 Bcl-2; 而另一类具有促进凋亡作用, 如 Bax。研究表明激活 Bax 基因能促进 SKOV3 细胞凋亡^[8], Bcl-2 对大鼠海马神经元凋亡有抑制作用^[9]。caspase-3 作为凋亡 caspase 依赖途径中的中心分子, 对凋亡过程起着级联放大作用, 是大家公认的细胞凋亡下游关键执行者, 有研究发现它能有效地阻止血管新生, 从而阻止肿瘤的发展。本研究发现上皮性卵巢癌组织 CX-

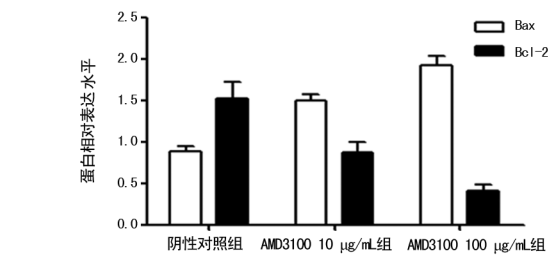


图4 不同浓度 AMD3100 对卵巢癌细胞 Bax/Bcl-2 的影响

CR4、Bcl-2 的表达高于良性肿瘤组织, Bax 表达低于良性肿瘤组织, 差异有统计意义 ($P>0.05$); 说明 CXCR4、Bcl-2、Bax 的表达与肿瘤的发生有密切关系。研究表明表达 CXCR4 的 SGC7901 胃癌细胞在 CXCL12 的作用下可能激活 PI3K/Akt 信号途径, 增强胃癌细胞的抗凋亡作用^[10]。通过下调卵巢癌细胞株中 CXCR4 的表达, 能促进卵巢癌细胞的凋亡, 并能有效地降低卵巢癌细胞的侵袭能力^[11]。笔者推测 CXCR4 的高表达可以降低细胞的凋亡能力, 从而参与了肿瘤的发生发展及侵袭转移。本研究在进一步研究 CXCR4 及凋亡相关因子的表达水平与患者临床病理特征的关系时发现 CXCR4、Bcl-2、Bax、caspase-3 在上皮性卵巢癌组织中的表达均与淋巴结转移有关, 而淋巴结转移是评定卵巢癌预后的重要指标之一, 说明 4 者均参与了上皮性卵巢癌的侵袭与转移。相关性分析发现 CXCR4 蛋白的表达与 Bcl-2 呈正相关, 而与 caspase-3 蛋白表达呈负相关, 说明 CXCR4 可能通过某种途径来调控 Bcl-2 与 caspase-3, 此结果与有关报道相一致^[12-13]。

AMD3100 是一个高度特异性的细胞因子受体拮抗剂, 选择性抑制 CXCL12 与 CXCR4 结合, 阻断 CXCL12、CXCR4 生物学轴的生理功能, 从而抑制肿瘤的发生发展^[14]。在本研究中, 采用 Western blot 检测 CXCR4 的表达, 发现随着 AMD3100 浓度的增大, CXCR4 的表达明显受到抑制, 再次证实了 AMD3100 可以靶向阻断 CXCR4 的表达。同样有研究发现

AMD3100 作用人淋巴瘤细胞株 Ramos 细胞后,随着药物浓度的增加,对细胞增殖的抑制作用逐渐增强,凋亡增加^[15]。AMD3100 能够诱导乳腺癌细胞及直肠癌细胞的凋亡,并能有效地降低其增殖与迁移能力^[16]。也能够引起骨髓细胞的凋亡的同时减少肿瘤血管的灌注^[17]。说明 CXCR4 可能通过某种路径对凋亡基因进行调控,从而参与肿瘤细胞凋亡过程。张丹等^[18]研究发现降低 Bcl-2/Bax 比值可诱导 SMMC-7721 细胞凋亡,抑制细胞增殖可能的机制为 Bcl-2/Bax 值相当于启动细胞凋亡的“分子开关”,Bax 增高可促进细胞凋亡;Bcl-2 升高可抑制细胞凋亡。因此,有研究推断,Bcl-2 与 Bax 的比值决定着细胞受凋亡刺激后的生存能力。在本研究中,通过流式细胞仪检测细胞凋亡结果显示:随着 AMD3100 浓度的增大,Bcl-2/Bax 值变小,细胞凋亡率增加。caspase-3 在机体中与别的凋亡蛋白家族成员发挥相互作用,通过降解凋亡抑制蛋白 Bcl-2,激活 caspase 家族成员发生水解,产生级联反应,最终导致 DNA 在核小体连接处被分割成 DNA 链接片段,细胞凋亡由此发生。在本研究中,随着 AMD3100 浓度的增加,caspase-3 的表达增加,细胞凋亡明显增加,此结果与庞雪利等^[19]研究结果相一致。故可推测,CXCR4 可能通过某种途径调控 Bax/Bcl-2 值的变化,同时上调 caspase-3 的表达,因此笔者推测阻断 CXCR4 的表达,可以诱导细胞的凋亡。

卵巢癌是妇科高发的恶性肿瘤之一,治疗后易复发的特点是临床治疗的一个难点。本研究表明,利用特异性抑制剂 AMD3100 对 CXCR4 进行靶向阻断,增加了细胞凋亡,其机制可能是通过阻断 CXCR4 后抑制凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达,同时促进 Bax、caspase-3 表达实现的。这或许能成为卵巢癌治疗的一个新的理论依据,但其确切的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

[1] TORRE L A,BRAY F,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.

[2] 张爽爽,夏庆民,郑荣寿,等. 中国 2010 年卵巢癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(3):169-173.

[3] LIEPELT A,TACKE F. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) as a target in liver diseases[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2016,311(2):G203-209.

[4] MATSUZAKI S,YOSHINO K,UEDA Y,et al. Potential targets for ovarian clear cell carcinoma:a review of updates and future perspectives[J]. Cancer Cell Int,2015,15:117.

[5] 郭清,吴小华,杨波,等. CXCL12-CXCR4 生物轴与卵巢

癌关系的动物实验研究[J]. 河北医药,2014,43(2):177-179.

[6] GUO L,CUI Z M,ZHANG J,et al. Chemokine axes CXCL12/CXCR4 and CXCL16/CXCR6 correlate with lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma[J]. Chin J Cancer,2011,30(5):336-343.

[7] 舒敏,杨英捷,訾聃. CXCR4 及 EMT 相关因子在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(13):2074-2076.

[8] 杨旭东,张杰,李春彦. Survivin 和 Bax 对白毛藤水提液诱导 SKOV3 细胞凋亡影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(15):1158-1160.

[9] 董雅洁,高维娟,钱涛,等. Bcl-2 抑制剂对黄芪注射液降低缺氧缺糖/复氧复糖大鼠海马神经元 caspase-3 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2016,32(6):1051-1056.

[10] 段俊鹏. CXCR4 介导的胃癌细胞的抗凋亡机制的研究[D]. 太原:山西医科大学,2015.

[11] 赖靖,訾聃,杨英捷. 短发夹 RNA 干扰 CXCR4 表达对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡及侵袭能力的影响[J]. 贵州医科大学学报,2016,41(6):653-659.

[12] 黎柏源,白万胜,赵永博,等. 基质衍生因子-1 对大鼠脑出血后神经细胞凋亡的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(1):21-25.

[13] 陈俊丽,段爱红,孙红燕. 洛铂对卵巢癌细胞 SKOV3 增殖抑制及对 Bax、Bcl-2 凋亡基因表达的影响[J]. 中国妇幼保健,2011,26(31):4922-4923.

[14] 李彦林,王国梁,曹斌,等. AMD3100 体外阻断基质细胞衍生因子 1/趋化因子受体 4 信号通路对人关节软骨细胞分泌基质金属蛋白酶 3,9,13 水平的影响[J]. 中国修复重建外科杂志,2012,26(6):652-656.

[15] 丁晓蓉,喻晓娟,李进,等. CXCR4 抑制剂 AMD3100 联合硼替佐米对人淋巴瘤细胞株 Ramos 增殖,凋亡的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(15):1496-1499.

[16] KATKOORI V R,BASSON M D,BOND V C,et al. Nef-M1,a peptide antagonist of CXCR4,inhibits tumor angiogenesis and epithelial-to-mesenchymal transition in colon and breast cancers[J]. Oncotarget,2015,6(29):27763-27777.

[17] HAMDAN R,ZHOU Z C,KLEINERMAN E S. Blocking SDF-1 α /CXCR4 downregulates PDGF-B and inhibits bone marrow-derived pericyte differentiation and tumor vascular expansion in Ewing tumors[J]. Mol Cancer Ther,2014,13(2):483-491.

[18] 张丹,朱伟,余昕,等. 美洲大蠊多肽提取物对 SMMC-7721 细胞凋亡及 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(4):328-332.

[19] 庞雪利,李矿发,魏兰,等. IL-8 通过上调 Bcl-2 的表达和下调 caspase-3 的表达抑制 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(3):307-311.