

血清CXCL8在进展期结直肠癌患者中的表达水平及其临床病理意义

张忠国, 李文欣, 吴叶枫

■背景资料

CXCL8作为重要的细胞因子参与结直肠癌细胞的增殖、分化过程, 并产生化疗拮抗等效应, 对病变演进、治疗方案制定与施治、疗效评价及转归的影响日益受到关注。

张忠国, 辽宁省肿瘤医院结直肠肿瘤外科 辽宁省沈阳市110042

李文欣, 吴叶枫, 辽宁省肿瘤医院肿瘤生物治疗室 辽宁省沈阳市110042

张忠国, 副主任医师, 主要从事结直肠癌干细胞恶性转化与演进的分子机制方面的研究。

辽宁省博士启动基金资助项目, No. 20071029

作者贡献分布: 此课题由张忠国设计; 研究过程由李文欣与吴叶枫操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李文欣提供; 数据分析由张忠国与吴叶枫完成; 本论文写作由张忠国完成。

通讯作者: 张忠国, 博士, 副主任医师, 110042, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路42号, 辽宁省肿瘤医院大肠外科。

oncologist.china@yahoo.com.cn

电话: 024-84316293

收稿日期: 2010-12-06 修回日期: 2011-02-10

接受日期: 2011-02-15 在线出版日期: 2011-03-08

Correlation between serum levels of CXCL8 and clinicopathological features in patients with advanced colorectal cancer

Zhong-Guo Zhang, Wen-Xin Li, Ye-Feng Wu

Zhong-Guo Zhang, Department of Colorectal Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Wen-Xin Li, Ye-Feng Wu, Biological Treatment Center, Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang 110042, Liaoning Province, China

Supported by: the Liaoning Province Doctor Startup Fund, No. 20071029

Correspondence to: Zhong-Guo Zhang, Department of Colorectal Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, 42 Xiaoheyuan Road, Dadong District, Shenyang 110042, Liaoning Province, China. oncologist.china@yahoo.com.cn

Received: 2010-12-06 Revised: 2011-02-10

Accepted: 2011-02-15 Published online: 2011-03-08

Abstract

AIM: To investigate the correlation between serum levels of CXCL8 and clinicopathological features in patients with advanced colorectal cancer.

METHODS: Ten healthy volunteers and 16 patients with advanced colorectal cancer were recruited for this study. Serum samples were collected prior to operation and 10 days post-operation to measure the concentrations of CXCL8

by cytometric bead array.

RESULTS: The mean serum level of CXCL8 was significantly higher in pre-treated patients than in post-treated patients and healthy volunteers (13.06 $\mu\text{g/L}$ vs 4.40 $\mu\text{g/L}$, 7.70 $\mu\text{g/L}$, both $P < 0.05$). No significant difference was noted in mean serum level of CXCL8 between post-treated patients and healthy volunteers. Age, tumor site, T and N stage, and tumor differentiation showed no significant influence on the levels of serum CXCL8. Preoperative and postoperative serum levels of CXCL8 were significantly lower in patients with tumor ≤ 5.0 cm in diameter than in those with tumor > 5.0 cm. Serum CXCL8 levels were not associated with T and N stage, tumor differentiation, preoperative levels of CEA, CA19-9, or platelet count.

CONCLUSION: CXCL8 is involved in the evolution of colorectal cancer. Higher levels of serum CXCL8 were detected in patients with advanced colorectal cancer. Serum CXCL8 is an important parameter for evaluation of treatment response and prognosis in patients with advanced colorectal cancer.

Key Words: Advanced colorectal cancer; CXCL8; TNM stage; Prognosis

Zhang ZG, Li WX, Wu YF. Correlation between serum levels of CXCL8 and clinicopathological features in patients with advanced colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(7): 700-704

摘要

目的: 探讨进展期结直肠癌患者术前、术后血清CXCL8表达变化及其临床病理学因素的关系。

方法: 采用流式细胞小球微阵列术(CBA)检测16例进展期结直肠癌患者术前及术后10 d血清CXCL8水平, 与健康自愿者对比。分析患者术前、术后血清CXCL8变化与其临床病理学因素的相关性。

■同行评议者

郝立强, 副教授, 上海长海医院普外科

结果: 术前结肠癌患者血清CXCL8水平高于术前和术后健康自愿者(13.06 $\mu\text{g/L}$ vs 4.40 $\mu\text{g/L}$, 7.70 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$); 术后血清CXCL8水平高于健康自愿者, 但差别无显著性. 不同瘤体大小(≤ 5.0 cm与 > 5.0 cm)间, 术前($P < 0.05$)、术后($P < 0.05$)血清CXCL8比较, 前者均低于后者. 不同年龄组(< 65 岁与 ≥ 65 岁)、病灶部位(右侧与左侧)、T分期(T2与T3-4)、N分期(N0与N1-2)、分化程度(高、中分化与低分化)间, 术前、术后血清CXCL8水平差别无显著性. 术前血清CXCL8水平与原发性T分期、N分期、分化程度、术前CEA、术前CA19-9之间无相关性.

结论: CXCL8参与结肠癌的演进; 进展期结肠癌患者术前/术后外周血CXCL8升高, 是影响临床治疗与预后评价的重要生物学因素, 其临床病理学意义独立于TNM系统.

关键词: 进展期结肠癌; CXCL8; TNM分期; 预后

张忠国, 李文欣, 吴叶枫. 血清CXCL8在进展期结肠癌患者中的表达水平及其临床病理意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(7): 700-704

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/700.asp>

0 引言

结肠癌的临床病理学分期是目前评价患者预后、制定治疗方案的依据. TNM分期系统对于早期和晚期病变可提供足够的预后评估信息, 但对于经历复杂基因突变事件累积的进展期病变, 其生物学特性发生复杂变化, 使得具有相同TNM分期病变患者的预后截然不同. 由此, 肿瘤生物学因素作为影响病变演进、治疗方案制定、疗效评价及转归的重要因素, 日益受到关注^[1]. 前期研究证实, CXCL8作为重要的肿瘤生物学因子调节结肠癌细胞的增殖、运动, 诱导瘤细胞上皮-间叶转化^[2], 并促进正常组织和癌旁组织血管形成、增加远处转移的风险、产生放化疗拮抗等效应^[3]. CXCL8作为一种预后相关生物学指标, 在结肠癌患者转归评价中的作用受到重视. 本文对进展期结肠癌患者术前、术后血清CXCL8表达变化与临床病理学特征的关系及意义进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2009-01/2001-01由同一医生诊治, 临床及影像学、病理学资料记录完整, 并证实为进展期结肠癌患者16例, 其中男7例, 女9

例, 男:女 = 0.78:1, 年龄32-71(中位年龄59.8)岁; 高分化腺癌1例、高-中分化腺癌6例、中分化腺癌4例、中低分化腺癌1例、低分化腺癌2例、黏液腺癌2例; 肿瘤大小记录最大直径, 淋巴结获检数21-32个, 平均获检淋巴结数25个. 术后组为患者术后10 d, 生命体征平稳、无各种相关并发症, 未接受化疗、细胞生物或免疫治疗. 健康自愿者10例, 男5例, 女5例, 男:女 = 1:1, 年龄45-67(中位年龄57.3)岁. BD TM cytometric Bead Array(CBA) Kit(Human chemokine Kit-1). 流式细胞仪(FACSCalibur, 美国BD公司), Cell Quest、BD CBA数据分析软件.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 取健康自愿者、进展期结肠癌患者术前及术后10 d外周静脉血20 mL, 室温静置4 h, 1 500 $g \times 15$ min, 取上清液, 待检.

1.2.2 绘制标准曲线: 使用BD CBA试剂盒中的CXCL8标准品、按照梯度法稀释为0.0, 10.0, 20.0, 40.0, 156.0, 312.5, 625.0, 1 250.0, 2 500.0 ng/L 9个浓度, 上机检测, 并绘制CXCL8标准曲线图, 曲线拟合适配度在95%以上, Logistic回归方程 $y = \{(A-D)/[1+(x/C)^B]\} + D$, $A = 0.17$ 、 $B = 1.46$ 、 $C = 6.32$ 、 $D = 10.31$, $R^2 = 0.9993$.

1.2.3 标本检测: 在待测管加入包被不同FITC荧光密度的趋化因子抗体, 然后加入不同浓度标准品或待测的血浆样本50 μL , 再分别加入PE标记的检测抗体50 μL , 室温避光孵育2 h; 加入1 mL洗液、洗涤2次(1 200 r/min, 离心5 min), 弃上清液后, 分别加入300 μL 缓冲液, 3-5 min后上机检测. BD CellQuest软件获取数据、BD CBA软件进行数据分析.

统计学处理 采用SPSS 11.0统计软件, CXCL8水平以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示.

2 结果

2.1 血清CXCL8水平 患者术前血清CXCL8($\text{mean rank} = 13.06$ ng/L), 高于健康人($\text{Mean Rank} = 4.40$ ng/L), 差别有显著性($P = 0.006$). 患者术后血清CXCL8($\text{mean rank} = 12.03$ ng/L), 高于健康人($\text{mean rank} = 7.70$ ng/L), 但两组差别无显著性($P = 0.173$, 表1). 患者术前血清CXCL8水平为 $10.10-332.7(69.44 \pm 82.14)$ ng/L, 高于术后CXCL8水平 $6.5-77.4(23.68 \pm 20.67)$ ng/L, 差别有显著性($P = 0.001$, 表2).

2.2 不同临床病理学特征的进展期结肠癌患者血清CXCL8(术前/术后)差别比较 女性患者术

■**研发前沿**
肿瘤生物学因素作为影响病变演进、治疗方案制定、疗效评价及转归的重要因素, 日益受到关注.

■**相关报道**
Rubie等证实结肠癌组织中CXCL8 mRNA及蛋白表达高于癌旁组织.

■创新盘点

本研究首次以健康自愿者为对照,排除细胞生物、免疫和放化疗等因素的影响,前瞻性地研究进展期结肠直肠癌患者术前、术后外周血中CXCL8的变化,阐明术前CXCL8与肿瘤临床病理学特征的关系。

表 1 16例进展期结肠直肠癌患者(术前、术后)血清CXCL8与健康人差别比较(曼-怀特尼秩检验)

	平均秩 (μg/L)	秩次和 (μg/L)	曼-惠特 尼U值	威尔科 森(W值)	Z值	近似概率 (2-tailed)	精确概率 [2 × (1-tailed Sig.)]
术前CXCL8							
健康人(<i>n</i> = 10)	4.40	22.0	7.0	22.0	-2.725	0.006	0.004
患者(<i>n</i> = 16)	13.06	209.0					
术后CXCL8							
健康人(<i>n</i> = 10)	7.70	38.50	23.5	38.5	-1.363	0.173	0.179
患者(<i>n</i> = 16)	12.03	192.50					

表 2 16例结肠直肠癌患者术前、术后血清CXCL8水平差别比较(配对符号秩检验, *n* = 16)

	mean ± SD (μg/L)	最小值 (μg/L)	最大值 (μg/L)	百分位数			Z值	近似概率 (2-tailed)
				25 th	50 th (中位数)	75 th		
CXCL8								
术前	69.44 ± 82.14	10.10	332.7	17.08	40.46	106.43	3.31	0.001
术后	23.68 ± 20.67	6.50	77.4	10.96	15.35	32.66		

前CXCL8水平高于男性,两组差别有显著性($P = 0.013$);术后血清CXCL8水平,两组差别无显著性($P = 0.34$)。不同瘤体大小(≤ 5.0 cm与 > 5.0 cm)术前血清CXCL8比较,前者(瘤体 ≤ 5.0 cm)低于后者(瘤体 > 5.0 cm),差别有显著性($P = 0.005$);术后血清CXCL8,前者低于后者,两组比较差别有显著性($P = 0.034$)。不同年龄组(< 65 岁与 ≥ 65 岁)、病灶部位(右侧与左侧)、不同T分期(T2与T3-4)、不同N分期(N0与N1-2)、不同分化程度(高、中分化与低分化)间,术前、术后血清CXCL8水平差别无显著性($P > 0.05$,表3)。

2.4 患者术前血清CXCL8水平与临床病理学因素的相关性 患者术前血清CXCL8水平与原发灶T分期($P = 0.4$)、N分期($P = 0.4$)、分化程度($P = 0.59$)、血小板数量($P = 0.35$)、术前CEA($P = 0.18$)、术前CA19-9($P = 0.65$)之间无相关性($P > 0.05$)。T分期与N分期($P = 0.01$)、分化程度与术前CEA($P = 0.001$)和CA19-9($P = 0.029$)水平之间存在相关性($P < 0.05$)。术前CEA与CA19-9水平之间存在明显相关性($P = 0.003$,表4)。

3 讨论

结肠直肠癌在病变起源^[4]、基因表达^[5]、肿瘤生物学特征^[6]等方面与其临床病理学特征存在着差别, TNM分期相同患者的预后并不相同,提示影响患者治疗与预后的多因素和复杂性,单纯根据TNM分期评价预后风险、制定治疗和随访策略显得不足。本组研究在排除了术前、术后细

胞生物、免疫和放化疗等因素的影响,严格控制入组条件后发现,进展期结肠直肠癌(TanyN0-2M0)T分期与N分期、分化程度与术前CEA和CA19-9之间存在明显的相关性,但是患者术前血清CXCL8高表达状态与肿瘤T分期、N分期、病灶分化程度、术前CEA、CA19-9水平之间均无相关性。这一点与CXCL8受体(CXCR1)在结肠癌瘤细胞株及癌组织中的表达变化与病灶分化程度无关的结果相一致^[7]。瘤体大小与术前CXCL8水平之间的关系以及CXCL8协调细胞增殖、可逆的上皮-间叶转化的作用^[8]表明, CXCL8与肿瘤大小互为因果, CXCL8越高、肿瘤负荷越大。在已明确T、N分期相关性的TNM分期系统中,并未涵盖包括CXCL8在内的肿瘤生物学行为的影响。因此,认为结肠直肠癌患者血清CXCL8参与结肠癌的演进,应作为独立的影响因素进行考虑。

尽管结肠直肠癌患者血清CXCL8升高的确切机制并不十分清楚,但是有证据表明, CXCL8在结肠癌组织^[9]、瘤细胞株中均高表达^[10],提示结肠癌细胞可产生CXCL8细胞因子。Rubie等^[11]也证实结肠癌组织中CXCL8 mRNA及蛋白表达高于癌旁组织。而瘤细胞核、胞质内高表达HuR稳定因子,与ARE结合、上调CXCL8的合成;同时,瘤细胞CXCL8 mRNA 3'末端非翻译区内ARE调控序列的识别缺失导致CXCL8 mRNA相对稳定、半衰期延长,并不断被转录^[12],导致患者血清CXCL8水平增高。

表 3 16例不同临床病理学特征的进展期结肠直肠癌患者血清CXCL8(术前/术后)差别比较

病理学特征	n	平均秩(μg/L)	秩次和(μg/L)	曼-惠特尼(U)	威尔科森(W值)	Z值	近似概率(2-tailed)	精确概率 [2 × (1-tailed Sig.)]
性别				8.0/22.5	36.0/50.5	-2.488/-0.953	0.013/0.34	0.012/0.351
男	7	5.14/7.21	36.0/50.5					
女	9	11.11/9.50	100.0/85.5					
年龄				28.00/15.5	64.0/39.5	-0.42/-1.734	0.674/0.08	0.72/0.08
<65	8	9.0/6.44	72.0/51.50					
≥65	8	8.0/10.56	64.0/84.50					
肿瘤大小(cm)				5.0/11.5	33.0/39.5	-2.805/-2.119	0.005/0.034	0.003/0.031
≤5.0	7	4.71/5.64	33.0/39.5					
>5.0	9	11.44/10.72	103.0/96.5					
肿瘤部位				11.0/24.5	77.0/90.5	-1.869/-0.34	0.062/0.734	0.069/0.743
右侧	5	11.8/9.1	59.0/45.5					
左侧	11	7.0/8.23	77.0/90.5					
T分期				6.0/7.5	12.0/13.5	-1.816/-1.616	0.069/0.106	0.082/0.111
T2	3	4.0/4.5	12.0/13.5					
T3-4	13	9.54/9.42	124.0/122.5					
N分期				16.0/25.5	44.0/53.5	-1.641/-0.636	0.101/0.525	0.114/0.536
N0	7	6.29/7.64	44.0/53.5					
N1-2	9	10.22/9.17	92.0/82.5					
分化				23.0/21.5	89.0/87.5	-0.51/-0.68	0.61/0.496	0.661/0.51
高/中分化	11	8.09/7.95	89.0/87.5					
低分化	5	9.40/9.7	47.0/48.5					

■应用要点
CXCL8, 一方面作为重要的炎症趋化因子, 在术前、术中及术后积极降低和避免炎症反应对于患者的治疗与预后具有重要临床意义; 另一方面, 作为重要的肿瘤生物学因子, 在病期评估、治疗策略的制定与施治、预后判断等方面应作为独立的影响因素进行考虑。

表 4 16例进展期结肠直肠癌患者术前血清CXCL8与临床病理学因素相关性分析 (两相关样本非参数检验)

		术前CXCL8	T分期	N分期	分化	血小板数量	术前CEA	术前CA19-9
术前CXCL8	相关系数	1.000	0.180	0.180	0.110	0.220	0.260	0.080
	概率(2-tailed)		0.400	0.400	0.590	0.350	0.180	0.650
T分期	相关系数	0.180	1.000	0.620	0.220	0.270	0.170	0.180
	概率(2-tailed)	0.400		0.010	0.340	0.300	0.420	0.400
N分期	相关系数	0.180	0.620	1.000	0.210	0.240	0.100	0.110
	概率(2-tailed)	0.400	0.010		0.360	0.350	0.660	0.580
分化	相关系数	0.110	0.220	0.210	1.000	0.220	0.700	0.451
	概率(2-tailed)	0.590	0.340	0.360		0.400	0.001	0.029
血小板数量	相关系数	0.220	0.270	0.240	0.220	1.000	-0.020	-0.110
	概率(2-tailed)	0.350	0.300	0.350	0.400		0.930	0.640
术前CEA	相关系数	0.260	0.170	0.100	0.700	-0.020	1.000	0.580
	概率(2-tailed)	0.180	0.420	0.660	0.001	0.930		0.003
术前CA19-9	相关系数	0.080	0.180	0.110	0.451	-0.110	0.580	1.000
	概率(2-tailed)	0.650	0.400	0.580	0.029	0.640	0.003	

术前血清CXCL8较健康人的高表达状态以及病灶切除后CXCL8水平明显降低, 表明白细胞和单核细胞并不是结肠直肠癌患者外周血CXCL8的唯一来源, 癌细胞自分泌产生的CXCL8是术前血清CXCL8升高的主要原因. 直径>5.0 cm的瘤体术前CXCL8水平高于直径≤5.0 cm的瘤体, 提示瘤体体积越大、血清CXCL8越高, 进而促进病变

的演进; 而瘤体切除后, 前者血清CXCL8水平仍高于后者, 表明瘤体直径大小影响术后患者血清CXCL8的水平; 瘤体直径>5.0 cm的结肠直肠癌患者, 术后血清中具有更高的CXCL8负荷.

术后血清CXCL8水平较术前水平降低, 提示外科手术切除癌灶、降低瘤负荷对于降低外周血CXCL8水平是有意义的. 与健康人比较, 尽

同行评价

本文结果可信, 讨论严谨, 具有一定学术价值和意义。

管术后CXCL8水平的差别无统计学意义, 但术后患者仍存在血清CXCL8高水平状态, 一方面提示进展结直肠癌患者术后仍存在较高的残余瘤负荷, 循环瘤细胞或瘤床残余瘤细胞自分泌CXCL8, 导致术后血清CXCL8仍处于高水平状态; 另一方面, 外周循环中高水平CXCL8在促进肿瘤血管形成^[13]、瘤细胞增殖与迁移^[14]、促进肿瘤复发与转移^[15,16]、以及诱导瘤细胞产生奥沙利铂化疗抵抗^[17]等诸方面的作用可影响术后患者的治疗与转归。前期研究证实CXCL8诱导结肠癌细胞发生可逆性的上皮-间叶转化, 使得瘤细胞由增殖型上皮细胞表型转变为浸润、迁移型间叶细胞表型^[8]。这种由CXCL8诱导的上皮-间叶转化及增殖活性下降的结直肠癌细胞是产生奥沙利铂抵抗、化疗逃逸, 并导致复发与转移的原因。由此, 我们认为术前、术后血清CXCL8高水平状态应作为影响结直肠癌患者治疗和评价不良预后的一种标志, 这一点与CXCL8影响卵巢癌^[18]、食管癌^[19]等患者预后的研究结论相一致。

总之, CXCL8作为一种重要的炎性细胞因子参与结直肠癌演进, 其临床病理学意义独立于TNM系统, 而目前以临床病理分期为依据提出的、以手术为主的综合治疗策略并未考虑肿瘤细胞的生物学特征对患者治疗和预后的影响, 癌细胞自分泌产生CXCL8的促癌作用以及诱导奥沙利铂抵抗效应导致术前新辅助治疗和术后辅助性治疗的过度或不当。由此, 需要重视术前、术后血清CXCL8的高水平状态对进展期结直肠癌患者在临床治疗和预后评价中的影响。

参考文献

- 1 Ali S, Lazennec G. Chemokines: novel targets for breast cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 401-420
- 2 张忠国, 牛瑞芳, 孙宝存. 结肠癌肝转移与CXCR1/CXCL8信号传导通路关系的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1010-1013
- 3 Rial NS, Lazennec G, Prasad AR, Krouse RS, Lance P, Gerner EW. Regulation of deoxycholate induction of CXCL8 by the adenomatous polyposis coli gene in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 2270-2280
- 4 Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002; 101: 403-408
- 5 Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sørensen FB, Laurberg S, Laiho P, Aaltonen LA, Orntoft TF. Differential gene expression in colon cancer of the

caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut* 2005; 54: 374-384

- 6 Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750
- 7 张忠国, 牛瑞芳, 孙保存, 郝希山. CXCR1/CXCL8在结肠癌归巢性肝转移中作用的研究. *实用癌症杂志* 2007; 22: 243-249
- 8 张忠国, 牛瑞芳, 孙保存. CXCL8/CXCR1对结肠癌细胞增殖、表型及相关基因改变的影响. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 21-26
- 9 缪海江, 齐晓光. 趋化因子CXCL8/CXCR1生物轴与结肠癌转移的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2379-2383
- 10 Malicki S, Winiarski M, Matlok M, Kostarczyk W, Guzdek A, Konturek PC. IL-6 and IL-8 responses of colorectal cancer in vivo and in vitro cancer cells subjected to simvastatin. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 141-146
- 11 Rubie C, Frick VO, Pfeil S, Wagner M, Kollmar O, Kopp B, Graber S, Rau BM, Schilling MK. Correlation of IL-8 with induction, progression and metastatic potential of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4996-5002
- 12 Lim SJ, Lee SH, Joo SH, Song JY, Choi SI. Cytoplasmic expression of HuR is related to cyclooxygenase-2 expression in colon cancer. *Cancer Res Treat* 2009; 41: 87-92
- 13 Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, Gala M, Li J, Zhang X, Zimmer MA, Iliopoulos O, Zukerberg LR, Kohgo Y, Lynch MP, Rueda BR, Chung DC. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells. *Nat Med* 2005; 11: 992-997
- 14 Petreaca ML, Yao M, Liu Y, Defea K, Martins-Green M. Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 5014-5023
- 15 Singh S, Sadanandam A, Singh RK. Chemokines in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 453-467
- 16 Haraguchi M, Komuta K, Akashi A, Matsuzaki S, Furui J, Kanematsu T. Elevated IL-8 levels in the drainage vein of resectable Dukes' C colorectal cancer indicate high risk for developing hepatic metastasis. *Oncol Rep* 2002; 9: 159-165
- 17 Yang AD, Fan F, Camp ER, van Buren G, Liu W, Somcio R, Gray MJ, Cheng H, Hoff PM, Ellis LM. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4147-4153
- 18 Uslu R, Sanli UA, Dikmen Y, Karabulut B, Ozsaran A, Sezgin C, Muezzinoglu GG, Omay SB, Goker E. Predictive value of serum interleukin-8 levels in ovarian cancer patients treated with paclitaxel-containing regimens. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 240-245
- 19 Abdel-Latif MM, O'Riordan JM, Ravi N, Kelleher D, Reynolds JV. Activated nuclear factor-kappa B and cytokine profiles in the esophagus parallel tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 2005; 18: 246-252

编辑 曹丽鸥 电编 何基才