中图分类号:R965;R979.1　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)21－0048－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.012

巨噬细胞移动抑制因子与趋化因子受体7对结肠癌细胞侵袭及奥沙利铂耐药的影响*

付伟杰,陈振海,杨　钱,胡　淞△

(重庆大学附属中心医院·重庆市急救医疗中心·重庆市第四人民医院·重庆市急诊重点实验室,重庆　400016)

摘要:目的　探讨巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与趋化因子受体7(CXCR7)对结肠癌细胞侵袭能力及奥沙利铂(L－OPH)耐药的影响。**方法**　体外培养L－OPH结肠癌耐药细胞株HCT116/L－OPH和结肠癌敏感细胞株HCT116,设置对照组(A组,HCT116细胞株)和实验组[B组(HCT116/L－OPH细胞株),C组(shRNA转染技术沉默HCT116/L－OPH细胞株中CXCR7的表达,CXCR7－shRNA),D组(HCT116/L－OPH细胞株阴性对照,CXCR7－shCtrl),E组(HCT116/L－OPH加入MIF特异性小分子拮抗剂ISO－1),F组(CXCR7－shRNA加入ISO－1),G组(CXCR7－shCtrl加入ISO－1)],采用噻唑蓝(MTT)法检测各细胞组的耐药性及在不同L－OPH浓度下的细胞增殖活性,采用Transwell法检测细胞的侵袭能力,采用免疫印迹(Western blot)法检测CXCRT mRNA的表达水平和磷酸化丝氨酸－苏氨酸蛋白激酶(p－Akt)的表达水平,采用逆转录实时定量聚合酶链式反应(RT－qPCR)法检测CXCR7蛋白的表达水平。**结果**　A组、B组、C组、D组细胞对L－OHP的半数抑制浓度分别为6.36,74.72,7.01,7.49 μmol/L,B组细胞的耐药指数为11.74。10,20,50,100 μmol/L L－OHP浓度下,B组细胞的增殖抑制率显著低于A组($P<0.05$),C组细胞的增殖抑制率显著高于B组和D组($P<0.05$),E组细胞的增殖抑制率显著高于B组($P<0.05$)。C组细胞CXCR7的mRNA和蛋白表达水平均显著低于B组($P<0.05$)。C组和E组细胞的侵袭能力显著弱于B组($P<0.05$)。C组和E组细胞的p－Akt表达水平显著弱于B组($P<0.05$)。**结论**　MIF与CXCR7均可调控结肠癌细胞侵袭及L－OPH耐药,其作用机制可能与MIF通过CXCR7激活Akt信号通路相关。

关键词:巨噬细胞移动抑制因子;趋化因子受体7;结肠癌;奥沙利铂;耐药;细胞侵袭

*基金项目:重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目[20210177]。

第一作者:付伟杰,男,博士研究生在读,副主任医师,研究方向为结直肠肿瘤学,(电子信箱)895916380@qq.com。

△通信作者:胡淞,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为结直肠肿瘤学,(电子信箱)doctorhusong163.com。

[19] CHEN WP, YU C, HU PF, et al. Stigmasterol blocks cartilage degradation in rabbit model of osteoarthritis[J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(4): 537－541.

[20] 谷慧敏,孟庆良,左瑞庭,等.β－谷甾醇对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞功能的影响及机制[J]. 中国药房,2023,34(15):1847－1852.

[21] 王诗婷,孔伟华,崔　琦,等. 中药三萜类成分防治膝骨关节炎作用机制研究进展[J]. 中草药,2021,54(18):6128－6138.

[22] 吴　晨,魏　昀,高慧琴,等. 基于网络药理学的秦艽－威灵仙药对治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J]. 甘肃中医药大学学报,2019,36(6):35－44.

[23] 孟　梅,岳正刚,周　瑞,等. 靶向类风湿关节炎细胞因子与信号通路的治疗药物进展[J]. 中国药学杂志,2021,56(8):620－625.

[24] 冯帅华,文　哲,吴官保,等. 超微肿痛贴对膝骨关节炎模型兔关节液IL－1β、IL－6及关节软骨MMP－3、Ⅱ型胶原蛋白表达的影响[J]. 中医学导报,2021,27(6):35－39.

[25] 杨　超,赵江博,陈德胜,等. 细胞因子作为骨性关节炎生物标记物的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报,2018,40(6):738－742.

[26] 刘媛媛,李洪春. 血清LncRNA MEG3、miR－141表达在类风湿关节炎诊断评估中的价值及与IL－6、TNF－α、RF、CRP的相关性[J]. 解放军医药杂志,2022,34(7):53－57.

[27] AREND WP. The balance between IL－1 and IL－1Ra in disease[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2002, 13(4/5): 323－340.

[28] 闫子涵. 基于现代文献及临床数据挖掘痛风性关节炎的用药规律及土茯苓－萆薢－威灵仙药组的网络药理学研究[D]. 天津:天津中医药大学,2022.

[29] 张　倩,何东初. 痹症宁对CIA模型大鼠血清炎症因子及关节滑膜中MMP－3、MMP－9表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(4):32－35.

[30] 陶迎秋,梁　统,周克元. 花生四烯酸三条代谢通路在炎症反应中的作用[J]. 国际免疫学杂志,2010,33(4):303－314.

[31] 陈　龙,朱祖康,王丙云,等. 花生四烯酸代谢物在炎症反应中的作用[J]. 国外畜牧科技,2000,27(4):31－34.

[32] 陆　婷,唐　芳,马武开,等. 中医药介导PI3K/AKT信号通路在类风湿关节炎中的机制探讨[J]. 风湿病与关节炎,2023,12(10):43－46.

[33] 李晓燕,张　艳,吴贵福,等. 骨关节炎大鼠模型软骨组织中PI3K/AKT信号通路功能与细胞凋亡的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2017,23(1):1452－1455.

[34] 张旭东,王　健,廉　诚,等. 程序性坏死信号通路与炎症发生关系的研究进展[J]. 延安大学学报,2018,16(3):87－90.

(收稿日期:2023－12－15;修回日期:2024－06－19)

Effect of MIF and CXCR7 on Invasion of Colon Cancer Cells and Oxaliplatin Resistance

FU Weijie, CHEN Zhenhai, YANG Qian, HU Song

(Chongqing University Central Hospital · Chongqing Emergency Medical Center · The Fourth People's Hospital of Chongqing · Chongqing Emergency Key Laboratory, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To investigate the effect of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and chemokine receptor 7 (CXCR7) on the invasive ability of colon cancer cells and their resistance to oxaliplatin (L - OPH). **Methods** Colon cancer cell line HCT116 / L - OPH resistant to L - OPH and colon cancer sensitive cell line HCT116 *in vitro* were cultivated. The experiment set up the control group (group A, HCT116 cell line) and the experimental groups [group B (HCT116 / L - OPPH cell line), group C (shRNA transfection technology silenced CXCR7 expression in HCT116 / L - OPPH cell line, CXCR7 - shRNA), group D (HCT116 / L - OPPH cell line negative control, CXCR7 - shCtrl), group E (HCT116 / L - OPPH + MIF specific small molecule antagonist ISO - 1), group F (CXCR7 - shRNA + ISO - 1), and group G (CXCR7 - shCtrl + ISO - 1)]. MTT assay was used to detect the drug resistance and cell proliferation activity of each cell group at different L - OPPH concentrations. Transwell method was used to detect the invasive ability of cells. Western blot was used to detect the expression levels of CXCRT mRNA and phosphorylated serine - threonine (p - Akt). Reverse transcription real - time quantitative polymerase chain reaction (RT - PCR) was used to detect the expression levels of CXCR7 protein. **Results** The half - maximal inhibitory concentrations (IC_{50}) of cells against L - OHP in groups A, B, C, and D were 6.36, 74.72, 7.01, and 7.49 μmol / L, respectively. The resistance index of cells in group B was 11.74. At concentrations of 10, 20, 50, and 100 μmol / L of L - OHP, the cell proliferation inhibition rate in group B was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$), the proliferation inhibition rate of cells in group C was significantly higher than that in group B and group D ($P < 0.05$), and the proliferation inhibition rate of cells in group E was significantly higher than that in group B ($P < 0.05$). The expression levels of CXCR7 mRNA and protein in group C were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). The invasion ability of cells in group E was significantly weaker than that in group B ($P < 0.05$). The expression levels of p - Akt in group C and group E were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** MIF and CXCR7 can regulate the invasion of colon cancer cells and their resistance to L - OPH, and their mechanism may be related to MIF activating the Akt signaling pathway through CXCR7.

Key words: MIF; CXCR7; colon cancer; oxaliplatin; resistance; cell invasion

结肠癌为常见消化道恶性肿瘤，发病率年均上升3%～4%[1]，其治疗以手术切除为主，术后辅以化学治疗（简称化疗），患者5年生存率可达60%～80%[2]。结肠癌的标准一线化疗方案中，奥沙利铂（L - OPH）占重要地位[3-4]，但其继发性耐药会显著降低患者的5年生存率，也是导致结肠癌远处转移和患者死亡的重要原因[5]。临床治疗中，L - OPH的继发性耐药亟待解决。巨噬细胞移动抑制因子（MIF）来源于上皮细胞、内皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等多种细胞，其在肿瘤的增殖、侵袭、药物耐受和促进肿瘤血管生成方面发挥关键作用[6-8]。趋化因子受体7（CXCR7）是目前已知的MIF生物活性受体，参与细胞生物学过程[9]。MIF是参与肿瘤活动的信号通路，可能与CXCR7结合后活化磷脂酰激醇 - 3 - 激酶 / 丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶（PI3K / Akt）有关，调节细胞增殖、分化和相关转录因子[9-10]。本研究中探讨了MIF与CXCR7受体对结肠癌HCT116细胞系L - OPH耐药性和细胞侵袭能力的影响，为后续逆转结肠癌患者化疗中L - OPH继发性耐药提供新的方向和治疗靶点。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与细胞

仪器：CFXConnect™型逆转录实时定量聚合酶链式反应（RT - qPCR）系统（美国Bio - Rad公司）；Heracell® 150i / 240i型5%CO_2恒温细胞培养箱、1736R型台式高速冷冻离心机（美国Thermo公司）；SW - CJ - 2FD型超净工作台（苏州净化设备厂）；SIGMA3K15型通用型离心机（德国Hermle公司）；HE 120 DYCZ - 40B型转移电槽泳、EPS300 DYY - 10C型三恒多用电泳仪电源（北京市六一仪器厂）；NE610型倒置相差显微镜（日本Nikon公司）；Spark型全波长酶标仪（美国Bio Tek公司）。

试药：胎牛血清（FBS）、RPMI 1640培养液（美国Gibco公司）；L - OPH（江苏恒瑞医药股份有限公司）；CXCR7靶向短发夹RNA（shRNA）、阴性对照病毒（上海吉玛制药技术有限公司）；ISO - 1（美国Santa Cruz Biotechnology公司）；二甲基亚砜（DMSO）、噻唑蓝（MTT）试剂、聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS）配胶试剂（上海碧云天生物技术股份有限公司）；兔抗人CXCR7单克隆抗体、Akt单克隆抗体（美国ABcam公司）；辣根过氧化物酶（HRP）标记的山羊抗小鼠 / 兔免疫球蛋白G（IgG）、鼠抗人β - 肌动蛋白（β - actin）单克隆抗体（北京中杉金桥生物技术有限公司）。

细胞：HCT116耐药细胞株（HCT116 / L - OPH）、人结肠癌HCT116亲代细胞株（重庆伟玺泽生物科技有限

公司）。

1.2 方法

分组与细胞转染：设置对照组（A组，HCT116细胞株）和实验组[B组（HCT116/L-OPH细胞株），C组（shRNA转染技术沉默HCT116/L-OPH细胞株中CXCR7的表达，CXCR7-shRNA），D组（HCT116/L-OPH细胞株阴性对照，CXCR7-shCtrl），E组（HCT116/L-OPH加入ISO-1），F组（CXCR7-shRNA加入ISO-1），G组（CXCR7-shCtrl加入ISO-1）]。将人结肠癌L-OPH耐药细胞株HCT116/L-OPH培养在含10%FBS的RPMI 1640培养基中，培养箱中二氧化碳（CO_2）浓度设置为5%、温度设置为37 ℃，每日观察细胞，待细胞融合度达约50%时进行慢病毒转染，操作步骤按说明书进行。在C组、E组中加入质量浓度为5 μg/μL的凝聚胺2 μL和CXCR7干扰病毒6 μL，在D组、F组中加入阴性对照病毒，将上述细胞转染过夜后更换新鲜培养基，继续培养5 d。将质量浓度为2 μg/mL的嘌呤霉素加入实验组细胞筛选耐药细胞，新鲜培养基加入对照组，分别采用免疫印迹（Western blot）法和RT-qPCR法鉴定慢病毒转染效果。取转染成功后的细胞用于后续实验。

MTT法检测各组细胞增殖活性及L-OPH的耐药指数（*RI*）：将处于快速生长期（浓度为1×10^5个/mL）的实验用细胞悬液接种至96孔板，每种细胞株均设置8个复孔，将浓度为1，5，10，20，50，100 μmol/L的L-OPH分别加入对照组和实验组中继续培养48 h，各组细胞加入质量浓度为5 mg/mL的MTT溶液50 μL，加入DMSO溶解细胞，形成紫色结晶。另设置MTT阴性对照组，不加入细胞，仅加入培养基。采用多功能酶标仪检测450 nm波长处的吸光度值（*A*），计算增殖抑制率、L-OPH半数抑制浓度（IC_{50}），以及L-OPH对HCT116/L-OPH组细胞的*RI*。增殖抑制率（%）=$1-(A_{实验组}-A_{阴性对照组})/(A_{对照组}-A_{阴性对照组})\times100\%$，$IC_{50}$=（抑制剂浓度/抑制率）-对数转换，*RI*=$IC_{50}$（HCT116/L-OPH）/$IC_{50}$（HCT116）。重复实验3次，取平均值。

RT-qPCR法检测CXCR7 mRNA的表达水平：设计CXCR7引物序列，上游为5′-CCGGAATTCGCCACCATGGATCTGCATCTCTTCGACTA-3′，下游为5′-GAAGATCTTCATTTGGTGCTCTCGCTCCAAG-3′。采用SYBR Green法，用Trizol提取实验组细胞RNA，并反转录和扩增。设置条件为95 ℃条件下预变性30 s、变性10 s，温度降至56.9 ℃退火30 s，72 ℃延伸20 s，反复40个循环。

CXCR7蛋白和Akt蛋白及磷酸化表达水平测定：将快速生长期的各组细胞接种至6孔板持续培养2 d，消化，收集，并提取各组细胞的总蛋白，采用考马斯亮蓝G250法测定蛋白浓度。制胶、上样、电泳后半干转膜至聚偏二氟乙烯（PVDF）膜上，用10 mL 1×三乙醇胺缓冲盐水溶液（TBS）室温洗膜10 min，用5 mL脱脂奶粉封闭液室温孵育2 h，加入一抗缓冲液与内参一抗稀释缓冲液，置冰箱（恒温4 ℃）中孵育过夜；用10 mL含吐温20的Tris缓冲盐溶液（TBST）洗膜3次，每次10 min，用HRP标记二抗，再次室温封闭2 h，用10 mL TBST再次洗膜3次，每次10 min，采用化学发光试剂（ECL）盒显影，通过CCD凝胶成像系统采集图像。蛋白条带图像分析采用Quantity one软件，采用内参β-actin蛋白表达量校正各细胞的组间误差，用柱状图定量分析目标蛋白表达量。

Transwell法检测细胞侵袭能力：收集游离无血清培养基悬浮细胞，并计数。在Transwell小室的滤膜上提前加入质量浓度为0.5 g/L的Matrigel，上室内加入含2.0×10^4个细胞的悬液200 μL，在Transwell小室外加入500 μL完全培养基，置24孔板，每组设3个复孔，持续培养12 h后取出小室，弃未穿过膜的细胞，用多聚甲醛固定细胞10 min，结晶紫染色5 min。将小室置正置像差显微镜下，随机选择5个视野，并计算穿膜细胞的平均数，评价CXCR7不同表达水平和加入ISO-1条件下细胞的侵袭能力。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示，行*t*检验；多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较行*LSD*-*t*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCT116的IC_{50}与细胞增殖活性

A组、B组、C组、D组细胞对L-OHP的IC_{50}分别为6.36，74.72，7.01，7.49 μmol/L，B组细胞的*RI*为11.74。10，20，50，100 μmol/L L-OHP浓度下，B组细胞的增殖抑制率显著低于A组（$P<0.05$）；C组细胞的增殖抑制率显著高于B组和D组（$P<0.05$）；E组细胞的增殖抑制率显著高于B组（$P<0.05$），但与C组无显著差异（$P>0.05$）。详见表1。

2.2 CXCR7的表达水平

C组细胞CXCR7的mRNA和蛋白表达水平均显著低于B组（$P<0.05$）。详见图1。

2.3 MIF与CXCR7对HCT116/L-OHP细胞侵袭能力的影响

C组和E组的细胞侵袭能力显著弱于B组（$P<0.05$）。详见图2。

2.4 MIF与CXCR7对HCT116/L-OHP细胞p-Akt表达水平的影响

C组和E组细胞p-Akt表达水平显著弱于B组（$P<0.05$）。详见图3。

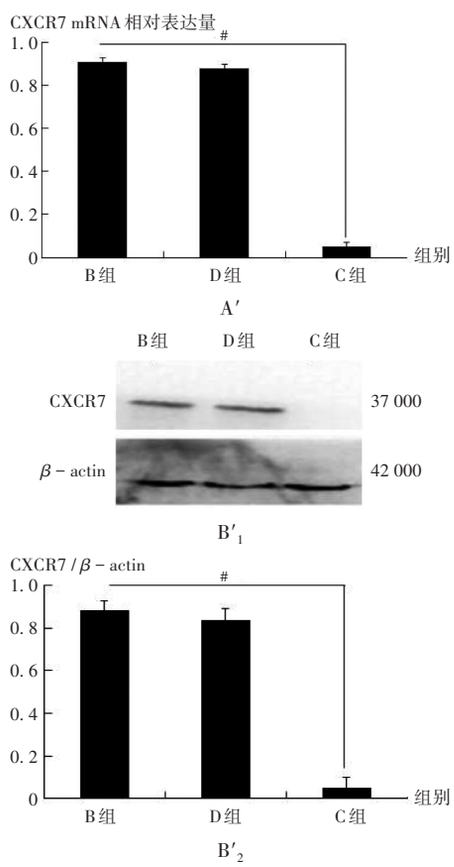
表 1 各组细胞增殖抑制率比较($\bar{X} \pm s$,%,$n = 3$)

Tab. 1 Comparison of proliferation inhibition rates of cells in each group ($\bar{X} \pm s$,%, $n = 3$)

L－OPH 浓度	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组	F 组	G 组
1 μmol / L	5. 43 ± 0. 51	4. 47 ± 0. 57	6. 10 ± 0. 62	4. 12 ± 0. 48	5. 42 ± 0. 59	6. 12 ± 0. 64	5. 05 ± 0. 53
5 μmol / L	11. 41 ± 1. 21	6. 71 ± 0. 72	14. 12 ± 1. 71	7. 10 ± 0. 88	16. 81 ± 1. 87	15. 54 ± 1. 70	15. 06 ± 1. 41
10 μmol / L	31. 21 ± 3. 05	12. 98 ± 1. 31*△	41. 02 ± 5. 02	14. 01 ± 2. 21△	40. 14 ± 4. 81#	42. 98 ± 4. 19	38. 09 ± 4. 09
20 μmol / L	64. 80 ± 6. 14	25. 16 ± 2. 85*△	70. 45 ± 6. 89	27. 12 ± 3. 80△	67. 89 ± 7. 12#	72. 34 ± 7. 91	71. 05 ± 7. 03
50 μmol / L	93. 47 ± 8. 42	42. 62 ± 4. 59*△	84. 01 ± 7. 99	43. 01 ± 5. 51△	80. 01 ± 8. 50#	82. 01 ± 7. 99	85. 02 ± 8. 01
100 μmol / L	98. 65 ± 8. 98	75. 13 ± 6. 91*△	98. 04 ± 8. 91	77. 10 ± 7. 16△	96. 04 ± 9. 18#	99. 12 ± 9. 12	98. 98 ± 8. 09

注：与 A 组比较，*$P < 0.05$；与 B 组比较，#$P < 0.05$；与 C 组比较，△$P < 0.05$。图 1 至图 3 同。

Note: Compared with those in group A, *$P < 0.05$; Compared with those in group B, #$P < 0.05$; Compared with those in group C, △$P < 0.05$ (for Tab. 1, Fig. 1 and Fig. 3).

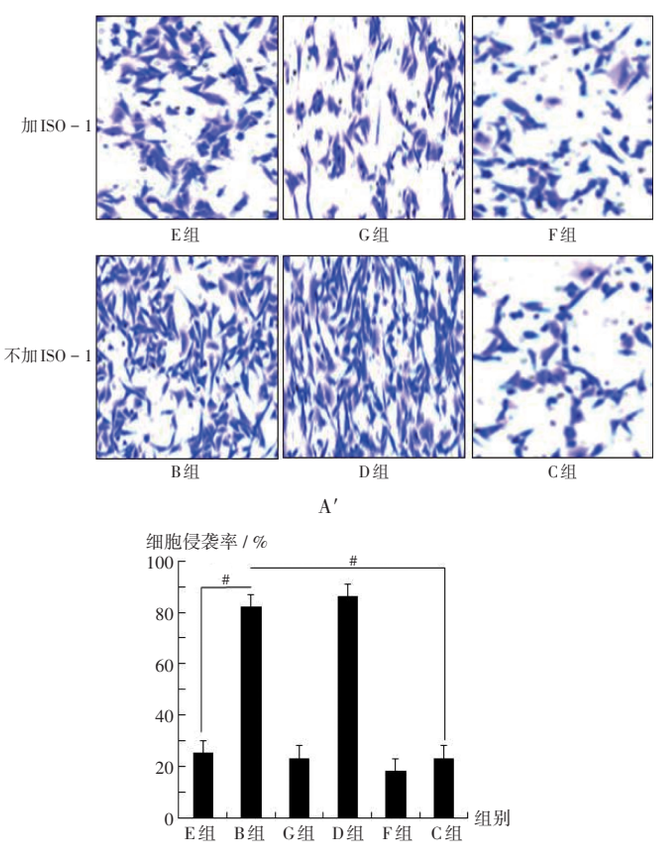


A′. CXCR7 mRNA 表达水平 B′1, B′2. CXCR7 蛋白表达水平（电泳图、柱状图）

图 1 CXCR7 mRNA 与蛋白表达水平

A′. CXCR7 mRNA expression levels B′1, B′2. CXCR7 protein expression levels (electropherogram and bar chart)

Fig. 1 CXCR7 mRNA and protein expression levels



A′. 细胞侵袭显微图（× 200） B′. 柱状图

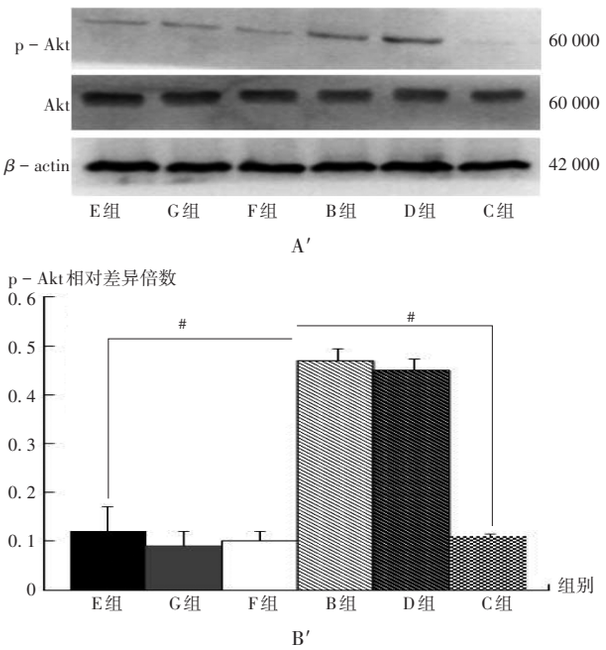
图 2 Transwell 法检测细胞侵袭能力

A′. Cell invasion micrograph (× 200) B′. Bar chart

Fig. 2 The invasion ability of cells detected by the Transwell method

3 讨论

临床约有 50% 经 L－OPH 辅助治疗的患者出现肿瘤局部复发及远处转移，5 年生存率显著下降，考虑与 L－OPH 继发性耐药相关[11]。因此，研究 L－OPH 辅助治疗的继发性耐药，阐明其耐药机制及开发针对性的药物至关重要。研究表明，MIF 是抗肿瘤药物继发性耐受的重要因素[12－14]。趋化因子 CXCR7 属 G 蛋白偶联受体家族成员，能与肿瘤微环境中细胞外基质因子结合参与细胞增殖、黏附、迁移、侵袭等生物过程[15]。其作为 MIF 目前已知的重要细胞膜结合受体，在介导 MIF 生物活性过程中发挥重要作用[16]。因此，为进一步探索 MIF 调控结肠癌细胞的侵袭能力及 L－OPH 的耐药机制，本研究中采用慢病毒转染技术靶向沉默 L－OPH 耐药组 HCT116 / L－OPH 细胞株 MIF 的细胞膜受体 CXCR7，以获得稳定低表达 CXCR7 的耐药细胞株 CXCR7－shRNA。



A′. 电泳图 B′. 柱状图

图3 Western blot法检测p－Akt表达水平

A′. Electropherogram B′. Bar chart

Fig. 3 The expression levels of p－Akt detected by the Western blot method

Transwell实验结果显示，C组细胞的侵袭能力较B组显著下降；细胞增殖实验结果显示，C组细胞对L－OPH的IC_{50}较B组显著降低，E组细胞的侵袭能力较B组显著减弱，但F组细胞的侵袭能力未较C组和E组进一步下降。目前，CXCR7介导MIF调控结肠癌细胞侵袭能力及L－OPH耐药的机制尚不清楚，MIF可能通过作用于趋化因子CXCR7激活下游Akt等信号通路，促进前列腺肿瘤细胞的增殖和内分泌而治疗耐药[7]，但在结肠癌L－OPH耐药中尚未见类似报道。由图3可知，C组和E组细胞的p－Akt表达水平显著低于B组，提示结肠癌L－OPH的耐药或许与Akt磷酸化水平增强相关，而阻断MIF或CXCR7的表达能抑制Akt磷酸化，同时减弱结肠癌细胞的耐药性及侵袭能力。因此，推测CXCR7可能介导MIF引起其下游Akt磷酸化，进而影响细胞的侵袭能力，导致肿瘤细胞的耐药。

综上所述，在结肠癌L－OPH耐药细胞模型中，特异性抑制MIF生物活性或靶向沉默MIF受体CXCR7，可致结肠癌耐药细胞侵袭能力减弱，同时可部分恢复L－OPH的敏感性。因此，MIF调控结肠癌L－OPH耐药的作用机制可能为MIF作用于CXCR7受体，引起下游Akt信号通路活化，进而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及耐药。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会医政司，中华医学会肿瘤学分会．国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]．中国实用外科杂志，2023，43(6)：602－630.
[2] JUNIOR SA，OLIVEIRA MMD，SILVA DRME，et al. Survival of patients with colorectal cancer in a cancer center[J]. Arquivos de Gastroenterologia，2020，57(2)：172－177.
[3] 中国抗癌协会，中国抗癌协会大肠癌专业委员会．中国恶性肿瘤整合诊治指南－结肠癌部分[J]．中华结直肠疾病电子杂志，2022，11(1)：1－16.
[4] 张伶俐，谢学建，高 茗，等．替吉奥与卡培他滨联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效对比[J]．中国药业，2019，28(7)：60－62.
[5] MO WY，CAO SQ. MiR－29a－3p：a potential biomarker and therapeutic target in colorectal cancer[J]. Clin Transl Oncol，2023，25(3)：563－577.
[6] 刘可舒，熊 斌．巨噬细胞移动抑制因子在结直肠癌中的研究进展[J]．现代肿瘤医学，2021，29(10)：1798－1800.
[7] SOUMOY L，KINDT N，GHANEM G，et al. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Melanoma[J]. Cancers (Basel)，2019，11(4)：529.
[8] SZCZĘŚNIAK P，HENKE T，FRÖHLICH S，et al. Extracellular MIF，but not its homologue D－DT，promotes fibroblast motility independently of its receptor complex CD74/CD44[J]. J Cell Sci，2021，134(3)：jcs217356.
[9] RAFIEI S，GUI B，WU J，et al. Targeting the MIF/CXCR7/AKT Signaling Pathway in Castration－Resistant Prostate Cancer[J]. Mol Cancer Res，2019，17(1)：263－276.
[10] IVES A，LE ROY，THÉROUDE C，et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes the migration of dendritic cells through CD74 and the activation of the Src/PI3K/myosin Ⅱ pathway[J]. FASEB J，2021，35(5)：e21418.
[11] LI Y，GAN Y，LIU J，et al. Downregulation of MEIS1 mediated by ELFN1－AS1/EZH2/DNMT3a axis promotes tumorigenesis and oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther，2022，7(1)：87.
[12] 马 骥，于晓辉．小干扰RNA靶向MIF对胃癌细胞SGC－7901增殖和凋亡的影响[J]．临床肿瘤学杂志，2018，23(8)：680－684.
[13] HUANG WC，KUO KT，WANG CH，et al. Cisplatin resistant lung cancer cells promoted M2 polarization of tumor－associated macrophages via the Src/CD155/MIF functional pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res，2019，38：180.
[14] RUSSO R，MATRONE N，BELLI V，et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Is a Molecular Determinant of the Anti－EGFR Monoclonal Antibody Cetuximab Resistance in Human Colorectal Cancer Cells[J]. Cancers (Basel)，2019，11(10)：1430.
[15] QIN R，REN W，YA G，et al. Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor－associated macrophages[J]. Clin Exp Med，2023，23(5)：1359－1373.
[16] ALAMPOUR－RAJABI S，EL BOUNKARI O，ROT A，et al. MIF interacts with CXCR7 to promote receptor internalization，ERK1/2 and ZAP－70 signaling，and lymphocyte chemotaxis[J]. FASEB J，2015，29(11)：4497－4511.

(收稿日期：2023－11－20；修回日期：2024－04－25)