

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.001>

· 论著 ·

口腔鳞状细胞癌中 CXCL12/CXCR4 和 PI3K/AKT 蛋白表达与淋巴结转移的关系

王雨¹, 刘霞^{1,2}, 贾永峰^{1,2}, 王雅清¹, 施琳^{1,2}

(1. 内蒙古医科大学病理教研室, 呼和浩特 010010; 2. 内蒙古自治区肿瘤医院/内蒙古医科大学附属人民医院肿瘤分子诊断实验室, 呼和浩特 010010)

[摘要] 目的: 探讨CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT的表达与其在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)淋巴结转移中的作用及各因子的相关性, 以期为临床预后判断提供一定的理论基础。方法: 收集2012至2015年内蒙古医科大学附属医院病理科存档的病理资料完整的口腔鳞癌手术切除组织96例, 其中17例发生颈淋巴结转移为转移组, 79例无颈淋巴结转移为非转移组。采用免疫组织化学法检测转移组和非转移组中CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT蛋白的表达, 分析其蛋白表达差异。结果: CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT蛋白的表达与患者的性别、年龄、吸烟情况、分化程度和T分期均无明显相关($P>0.05$), 而与淋巴结转移有关($P<0.05$); CXCR4与CXCL12、PI3K以及PI3K与AKT蛋白阳性表达之间均呈显著正相关($P<0.01$)。结论: CXCL12、CXCR4、PI3K、AKT可能在口腔鳞癌淋巴结转移过程中相互协同, 共同调控其发生。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌; CXCL12; CXCR4; PI3K; PKB; 淋巴结转移

Relationship between the protein expression of CXCL12/CXCR4 and PI3K/AKT and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma

WANG Yu¹, LIU Xia^{1,2}, JIA Yongfeng^{1,2}, WANG Yaqing¹, SHI Lin^{1,2}

(1. Department of Pathology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010; 2. Department of Tumor Molecular Diagnosis, Inner Mongolia Autonomous Region Cancer Hospital/Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China)

Abstract **Objective:** To explore the expression of CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT, their role in lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and the correlation of their factors, so as to provide a theoretical basis for clinical prognosis. **Methods:** We collected surgical resection tissues of OSCC archived in the Department of Pathology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from 2012 to 2015. Among totally 96 cases,

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-08

通信作者 (Corresponding author): 施琳, Email: 13684757835@163.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古自然科学基金 [2017MS(LH)0827]; 内蒙古自治区肿瘤医院基金 (kjxjxm201710, skxrctd201701)。This work was supported by Inner Mongolia Natural Science Foundation Project [2017MS(LH)0827] and Inner Mongolia Autonomous Region Cancer Hospital Foundation Project (kjxjxm201710, skxrctd201701), China.

17 cases with cervical lymph node metastasis were grouped as the metastasis group and 79 cases without cervical lymph node metastasis were grouped into the non-metastasis group. The protein expression of CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT in the metastatic group and the non-metastatic group were detected by immunohistochemistry, and the differences of protein expression were analyzed. **Results:** The protein expression of CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT showed no significant association with gender, age, smoking status, differentiation degree, and T-staging ($P>0.05$), but had significant difference with lymph node metastasis ($P<0.05$). There was a significant positive correlation between the positive expression of CXCR4 and CXCL12, as well as PI3K and AKT ($P<0.01$). **Conclusion:** CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT may cooperate with each other in the process of and jointly regulate the occurrence of the lymph node metastasis of OSCC.

Keywords oral squamous cell carcinoma; CXCL12; CXCR4; PI3K; PKB; lymph node metastasis

口腔癌是最常见的十大恶性肿瘤之一, 其中鳞状细胞癌约占90%以上^[1-2], 因此口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是口腔癌最常见的类型。手术辅以放疗是OSCC的标准治疗方案, 但OSCC患者通常预后很差, 病死率较高^[3], 多因肿瘤的复发和转移导致死亡。OSCC最常见的转移部位为颈淋巴结、肺、骨等特定器官, 常表现出高度的组织特异性和器官靶向性。因此, 进一步阐明OSCC发生侵袭和转移的分子机制, 对于寻找新的治疗靶点, 提供新的治疗途径, 提高OSCC患者的生存率具有重要意义。

CXCR4是目前研究最广泛的趋化因子受体之一, 与其主要配体CXCL12组成的CXCL12/CXCR4轴已被证明在恶性肿瘤的转移中发挥重要作用。PKB/AKT信号通路作为细胞内重要的信号转导通路之一, 在多种恶性肿瘤的发生、侵袭和转移中发挥重要作用^[4]。而上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是肿瘤发生侵袭转移的一个重要步骤。目前有关上述各种因子在OSCC中的相互作用和关系研究较少。

本文收集了96例OSCC(包括无颈淋巴结转移的79例和发生淋巴结转移的17例)手术标本组织, 采用免疫组织化学EnVision两步法对每例组织中CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT四种蛋白的表达情况进行检测, 初步分析其表达情况与OSCC发生淋巴结转移的相关性及相互之间作用的关系, 以期临床预后判断提供一定的理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2012至2015年内蒙古医科大学附属医院病理科存档的病理资料完整的OSCC手术切除组织

96例为研究对象, 其中79例无颈淋巴结转移的病例作为非转移组, 17例有颈淋巴结转移的病例为转移组。经病理证实均为OSCC, 且术前均未接受化疗和放疗。收集所有患者的性别、年龄、淋巴结转移等临床病例资料。T分期参考WHO口腔和口咽癌的TNM分期标准。本研究经内蒙古医科大学医学伦理委员会审核批准。

1.2 主要试剂

使用CXCL12单克隆兔抗体(1:100, Ab155090, 英国Abcam公司), CXCR4单克隆兔抗体(1:300, Ab124824, 英国Abcam公司), PI3K单克隆鼠抗体(1:200, 60225-1-Ig, 美国Proteich公司), AKT单克隆鼠抗体(1:200, 60203-2-Ig, 美国Proteich公司)。使用EnVisionTM免疫组织化学试剂盒(KIT-9921, 中国福州迈新公司)、EDTA法免疫组织化学抗原修复缓冲液(MVS-0098, 中国福州迈新公司)和DAB染色液(KIT-0014, 中国福州迈新公司)进行免疫组织化学染色。

1.3 方法

应用免疫组织化学EnVision 两步法分别检测CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT的表达。步骤如下: 对标本蜡块4 μm 行厚连续切片, 65 $^{\circ}\text{C}$ 烤片2 h以上, 经二甲苯脱蜡、梯度乙醇及蒸馏水水化; PBS漂洗; 采用EDTA抗原修复缓冲液在高温高压下进行抗原修复; 滴加内源性过氧化物酶阻断液100 μL ; 滴加一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; PBS漂洗; 滴加EnVision二抗试剂快捷型酶标羊抗鼠/兔IgG聚合物, 室温下孵育15 min; PBS漂洗; DAB染色剂显色, 苏木精复染, 1%盐酸乙醇分化, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封固, 显微镜镜检。阳性和阴性对照组: 将已知为阳性表达的组织作为阳性对照组, PBS代替一抗作为阴性对照组。

1.4 免疫组织化学结果评判

CXCL12主要表达于胞膜, CXCR4主要表达于细胞膜和细胞质, PI3K主要表达于细胞质, AKT主要表达于细胞质。CXCL12、CXCR4、PI3K、AKT阳性判读标准参照Fong等^[5]的分级方法: 背景清晰, 细胞质、胞膜或胞核内>10%肿瘤细胞出现棕黄色或棕褐色颗粒即判读为阳性, <10%的肿瘤细胞出现棕黄色信号或无棕黄色颗粒判读为阴性。根据阳性反应程度不同分4个等级: (-)、(+)、(++)、(+++), 它们代表阳性细胞的百分比分别为<10%, 10%~<30%, 30%~50%及>50%。

1.5 统计学处理

所有资料统计均采用SPSS 22.0软件进行分析, 统计结果组间率的比较采用卡方检验进行分析, 相关性分析采用Spearman等级相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 96例OSCC患者的性别、年龄分布

96例病例中有男性76例(79.17%), 女性20例(20.83%)。≤29岁者2例(2.08%), 40~49岁者10例(10.42%), 50~59岁者27例(28.13%), 60~69岁者

42例(43.75%), ≥70岁者15例(15.62%)。患者年龄27~79岁, 中位数为60岁。

2.2 96例OSCC中CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT表达情况

免疫组织化学检测结果表明: 在OSCC组织中, CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT阳性率分别为60.42%(58/96)、81.25%(78/96)、60.42%(58/96)和71.88%(69/96), 阳性程度强弱不等(表1)。

2.3 96例OSCC中CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT的表达与临床病理特征的关系

CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT的表达情况均与患者的性别、年龄、吸烟情况、分化程度和T分期无明显关系($P>0.05$), 而与淋巴结转移有明显关系($P<0.05$), 且转移组的阳性表达率、表达强度均高于非转移组(表2, 图1)。

2.4 OSCC中CXCR4、CXCL12、PI3K和AKT蛋白表达的相关性分析

CXCR4与CXCL12、PI3K蛋白阳性表达之间呈显著正相关($r_s=0.694$, $P<0.01$; $r_s=0.338$, $P<0.01$), PI3K与AKT蛋白阳性表达之间亦呈显著正相关($r_s=0.487$, $P<0.01$; 表3)。

表1 96例OSCC患者四种标志物蛋白的免疫组织化学表达情况

Table 1 Immunohistochemical expression of four marker proteins in 96 patients with OSCC

蛋白质	-/例	+/例	++/例	+++/例	阳性率/%
CXCL12	38	30	7	21	60.42
CXCR4	18	31	21	26	81.25
PI3K	38	16	24	18	60.42
AKT	27	9	20	40	71.88

表2 CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT蛋白表达与OSCC临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between the protein expression of CXCL12, CXCR4 PI3 and AKT and the clinicopathological characteristics of OSCC

病理参数	n	CXCL12		CXCR4		PI3K		AKT	
		阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P
性别			0.638		0.872		0.638		0.184
男	76	45 (59.21)		62 (81.58)		45 (59.21)		57 (75.00)	
女	20	13 (65.00)		16 (80.00)		13 (65.00)		12 (60.00)	
年龄			0.811		0.152		0.507		0.988
≥60岁	57	35 (61.40)		49 (85.96)		36 (63.16)		41 (71.93)	
<60岁	39	23 (58.97)		29 (74.36)		22 (56.41)		28 (71.79)	

续表2

病理参数	n	CXCL12		CXCR4		PI3K		AKT	
		阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P	阳性/[例(%)]	P
吸烟情况			0.223		0.507		0.745		0.534
吸烟	65	42 (64.62)		54 (83.08)		40 (61.54)		48 (73.85)	
不吸烟	31	16 (51.61)		24 (77.42)		18 (58.06)		21 (67.74)	
分化程度			0.311		0.238		0.861		0.124
高分化	52	29 (55.77)		40 (76.92)		31 (59.62)		34 (65.38)	
中低分化	44	29 (65.91)		38 (86.36)		27 (61.37)		35 (79.55)	
T分期			0.277		0.141		0.503		0.921
T1~T2	49	27 (55.10)		37 (79.59)		28 (57.14)		35 (71.43)	
T3~T4	47	31 (65.96)		41 (87.23)		30 (63.83)		34 (72.34)	
淋巴结转移			0.041		0.029		0.002		0.004
有	17	14 (82.35)		17 (100.00)		16 (94.12)		17 (100.00)	
无	79	44 (55.70)		61 (77.22)		42 (53.16)		52 (65.82)	

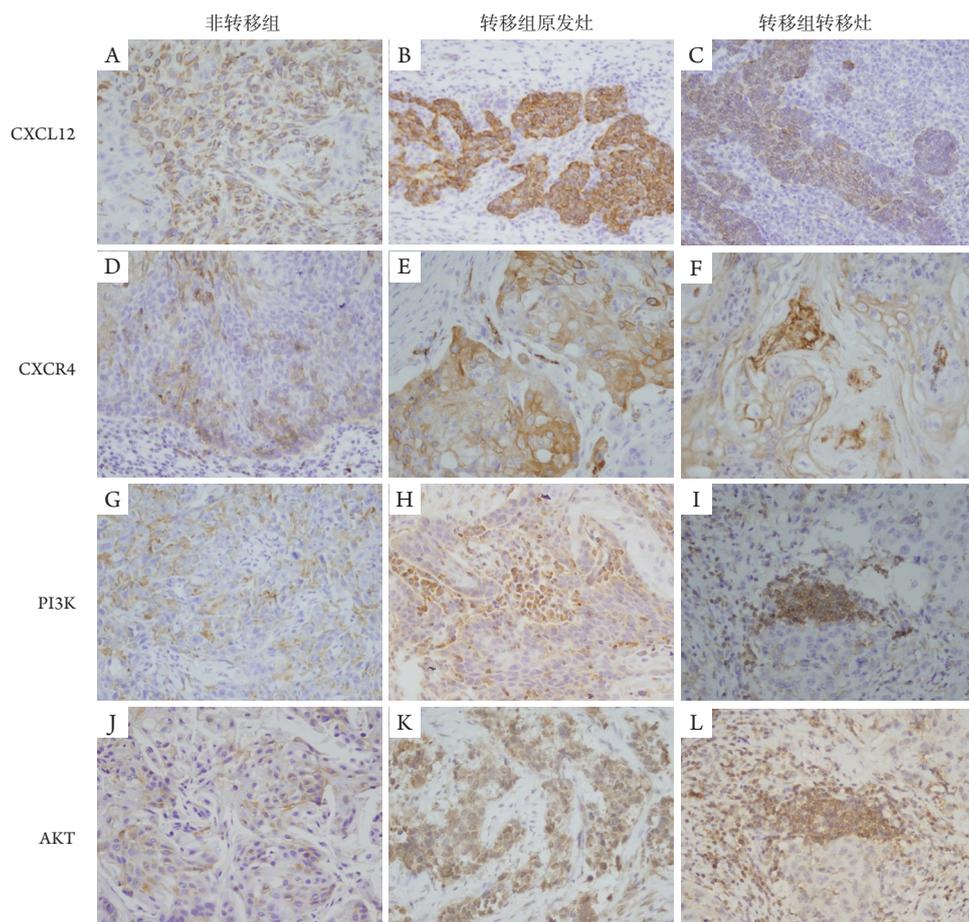


图1 CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT蛋白在转移组和非转移组OSCC组织中的表达(IHC, ×400)

Figure 1 Expression of CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT proteins in OSCC tissues of metastatic and non-metastatic group (IHC, ×400)
 (A, D, G, J)非转移组4种标志物弱阳性表达; (B, E, H, K)转移组原发灶4种标志物强阳性表达; (C, F, I, L)转移组转移灶四种标志物阳性表达。

Non-metastatic group shows weak positive expression of CXCL12, CXCR4, PI3K, and AKT (A, D, G, J); while those appeared with strong positive expression in the primary lesion of metastatic groups (B, E, H, K). Additionally, in metastatic group, the metastasis lesion shows positive expression of CXCL12, CXCR4, PI3K and AKT (C, F, I, L).

表3 OSCC中CXCR4、CXCL12、PI3K和AKT蛋白表达的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of the protein expression of CXCR4, CXCL12, PI3K, and AKT in OSCC

蛋白质	CXCL12/例		PI3K/例	
	-	+	-	+
CXCR4				
-	16	2	14	4
+	22	56	24	54
AKT				
-	-	-	17	10
+	-	-	21	48

3 讨论

OSCC的发生、发展是一个多因素、多步骤过程,其潜在机制目前尚不清楚。OSCC通常具有高度的局部侵袭性,发生远处转移占有OSCC死因的90%^[6],且OSCC的5年存活率仅为50%。大多数患者因诊断不及时,影响了后期的治疗和预后。因此,阐明OSCC发生侵袭和转移的分子机制,对于寻找新的治疗靶点,为OSCC的治疗提供新途径具有重要意义。CXCL12/CXCR4轴可诱导口腔癌EMT的发生,同时,PI3K/AKT信号通路在介导EMT发生的过程中起关键性作用^[7]。

趋化因子CXCL12最初在小鼠骨髓基质细胞中被发现,常以自分泌或旁分泌的方式发挥效应,并通过与其受体结合而对邻近细胞进行调节。其特异性受体CXCR4在多种恶性肿瘤中表达上调。CXCL12/CXCR4轴因常在恶性肿瘤中过表达而成为当前研究的热点,但其是否影响口腔恶性肿瘤发生转移及患者预后情况的研究并不多。PI3K/AKT信号转导通路过度激活会影响肿瘤的发生和进展,包括细胞生长、增殖、耐药性和生存。一些抗癌药物的促凋亡潜能与PI3K/AKT通路的失活高度相关,表明对PI3K/AKT信号级联的抑制可以作为肿瘤治疗的有效策略。EMT是肿瘤发生侵袭转移的一个重要环节,通过EMT,上皮性肿瘤细胞获得间质细胞特性,表现为肿瘤细胞极性丧失、细胞间黏附性降低和细胞迁移能力增强。肿瘤细胞间黏附力下降和运动游走能力增强,使肿瘤细胞脱离原发灶,发生侵袭和远处转移。

本实验对96例OSCC患者的手术切除组

织进行免疫组织化学检测分析。在收集临床病例资料的同时发现,96例OSCC患者中有79.17%(76/96)的患者为男性,与此同时,吸烟患者的各蛋白表达阳性率均高于非吸烟患者,烟草可能在OSCC发生的过程中起到一定的作用,男性患者更多可能是由于相较女性患者而言,男性更多接触烟草所致。跟之前相比,现代女性对烟草的接触增加,预计将来受OSCC影响的女性人数也会有所增加。OSCC手术组织的免疫组织化学染色结果显示: CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT各蛋白的表达与患者的年龄、吸烟情况、分化程度和T分期均无明显关系。OSCC患者中年龄较高的病例占绝大多数,这可能与老年基因突变累积增加有关,老年人伴发衰弱性疾病的可能性更大且恢复能力较弱,预示着老年患者的预后通常会更差。

在本研究中, CXCL12和CXCR4蛋白在转移组OSCC肿瘤细胞中的阳性表达率均高于非转移组,二者的表达均与颈淋巴结转移有显著关系,同时二者表达呈正相关。实验结果证明了CXCL12/CXCR4轴在OSCC淋巴结转移的过程中发挥重要作用,且CXCL12的表达增加会上调CXCR4的表达。Müller等^[8]发现乳腺癌中CXCR4-CXCL12的相互作用诱导乳腺肿瘤细胞定向侵袭,当抑制CXCR4或CXCL12的表达来抑制CXCL12/CXCR4的相互作用后,肿瘤细胞的迁移反应显著降低。Gao等^[9]证实: 经一定浓度的CXCL12处理,胰腺癌细胞和上皮性卵巢癌细胞通过CXCL12/CXCR4轴增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。我们推测CXCL12和CXCR4的高表达同样可以促进OSCC淋巴结转移侵袭定向器官,进一步影响患者的预后。

有许多信号通路参与了OSCC的发生和发展,其中PI3K/AKT信号通路是人类癌症最常见的失调信号通路之一。在本实验中, PI3K和AKT蛋白在转移组OSCC肿瘤细胞中的阳性表达率均高于非转移组,二者的表达均与颈淋巴结转移有明显关系,同时二者表达呈正相关。证实了PI3K/AKT信号通路在OSCC肿瘤细胞的转移过程中的作用。Aggarwal等^[10]通过使用PI3K抑制剂在OSCC中抑制血管生成,诱导细胞周期停滞,增强细胞凋亡,进而显示出抗肿瘤活性。另外, PI3K/AKT信号通路不仅在OSCC中起作用,在其他部位恶性肿瘤的生长及转移过程中也起作用。Lunardi等^[11]证明了PI3K/AKT通路失调在胆囊上皮细胞转化以及肿瘤

生长中的明确作用。Wu等^[12]通过 α -红没药醇抑制非小细胞肺癌中的PI3K/AKT通路诱导细胞周期停滞, 线粒体凋亡。Hong Bin等^[13]研究发现紫檀芪可以通过抑制人宫颈癌细胞中的PI3K/AKT通路诱导细胞凋亡。杨晓荣等^[14]研究发现PI3K/AKT信号通路中PI3K、AKT与上皮性卵巢癌的发生、发展有关。

此外, CXCR4与PI3K蛋白的表达呈正相关, 间接证明CXCL12/CXCR4与PI3K/AKT之间可能存在协同作用。Taki等^[15]发现OSCC细胞中CXCL12和CXCR4的表达随着EMT迁移活动的增加而上调。Vig等^[16]研究发现PI3K/AKT信号通路在介导EMT的过程中起关键性作用。先前的研究^[17]已经证实经CXCR4/AKT通路调节转录活性增强的NF- κ B可直接诱导癌细胞EMT。我们猜测在OSCC中CXCL12/CXCR4轴可能通过PI3K/AKT信号通路诱导EMT的发生, 有待于进一步深入研究证实。

综上所述, 本实验用免疫组织化学的方法检测了CXCL12、CXCR4、PI3K和AKT蛋白在96例OSCC中的表达, 分析了其表达与临床病理特征关系, 结果显示上述因子的表达与淋巴结转移有重要联系, 转移组的表达均高于非转移, 提示上述因子可能在OSCC的转移中发挥重要作用, 推测上述因子高表达的OSCC患者更易发生淋巴结转移且预后较差。相关性分析结果显示各标志物的表达均呈正相关。根据数据分析结果推测CXCL12/CXCR4轴与PI3K/AKT信号通路均能诱导EMT的发生, 且在OSCC中CXCL12/CXCR4轴可能是通过PI3K/AKT信号通路诱导EMT发生。由于本研究实验方法较单一, 不能明确解释各指标在OSCC生长和转移中的具体机制及作用, 有待增加实验方法、研究手段进行深入探讨。

参考文献

1. Benhamou Y, Picco V, Pages G. The telomere proteins in tumorigenesis and clinical outcomes of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2016, 57(6): 46-53.
2. Dewan AK, Dabas SK, Pradhan T, et al. Squamous cell carcinoma of the superior gingivobuccal sulcus: an 11-year institutional experience of 203 cases[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(9): 807-811.
3. Rivera C. Essentials of oral cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11884-11894.
4. Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 11-28.
5. Fong Y, Chou SJ, Hung KF, et al. An investigation of the differential expression of Her2/neu gene expression in normal oral mucosa, epithelial dysplasia, and oral squamous cell carcinoma in Taiwan[J]. *J Chin Med Assoc*, 2008, 71(3): 123-127.
6. Chinn SB, Darr OA, Owen JH, et al. Cancer stem cells: mediators of tumorigenesis and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2015, 37(3): 317-326.
7. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(1): 7-24.
8. Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50-56.
9. Gao Z, Wang X, Wu K, et al. Pancreatic stellate cells increase the invasion of human pancreatic cancer cells through the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis[J]. *Pancreatol*, 2010, 10(2-3): 186-193.
10. Aggarwal S, John S, Sapra L, et al. Targeted disruption of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, via PI3K inhibitors, promotes growth inhibitory effects in oral cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(3): 451-461.
11. Lunardi A, Webster KA, Papa A, et al. Role of aberrant PI3K pathway activation in gallbladder tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(4): 894-900.
12. Wu S, Peng L, Sang H, et al. Anticancer effects of α -Bisabolol in human non-small cell lung carcinoma cells are mediated via apoptosis induction, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and invasion and upregulation of PI3K/AKT signalling pathway[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1407-1412.
13. Hong Bin W, Da LH, Xue Y, et al. Pterostilbene (3', 5'-dimethoxy-resveratrol) exerts potent antitumor effects in HeLa human cervical cancer cells via disruption of mitochondrial membrane potential, apoptosis induction and targeting m-TOR/PI3K/Akt signalling pathway[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1384-1389.
14. 杨晓荣, 郑洪, 谭娜, 等. PI3K/AKT信号通路与Survivin在上皮性卵巢肿瘤中的表达及相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(3): 231-236.
YANG Xiaorong, ZHENG Hong, TAN Na, et al. The expressions and relevances of PI3K, AKT, Survivin in epithelial ovarian tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(3): 231-236.
15. Taki M, Higashikawa K, Yoneda S, et al. Up-regulation of stromal cell-derived factor-1 α and its receptor CXCR4 expression accompanied with epithelial-mesenchymal transition in human oral squamous cell

- carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(4): 993-998.
16. Vig N, Mackenzie IC, Biddle A. Phenotypic plasticity and epithelial-to-mesenchymal transition in the behaviour and therapeutic response of oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(9): 649-655.
17. Singh S, Srivastava SK, Bhardwaj A, et al. CXCL12–CXCR4 signalling axis confers gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells: a novel target for therapy[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(11): 1671-1679.

本文引用: 王雨, 刘霞, 贾永峰, 王雅清, 施琳. 口腔鳞状细胞癌中CXCL12/CXCR4和PI3K/AKT蛋白表达与淋巴结转移的关系[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 977-983. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.001

Cite this article as: WANG Yu, LIU Xia, JIA Yongfeng, WANG Yaqing, SHI Lin. Relationship between the protein expression of CXCL12/CXCR4 and PI3K/AKT and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 977-983. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.001