



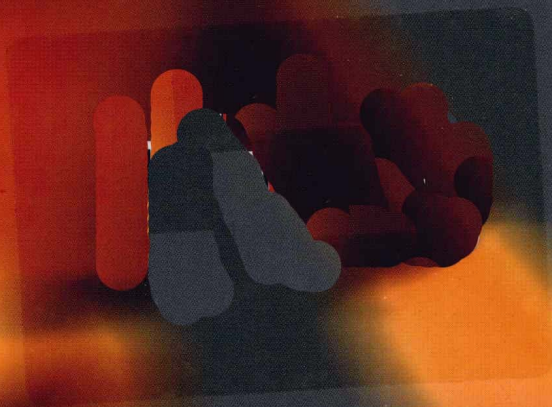
国家973重大基础研究项目

国家科学技术学术著作出版基金资助项目

恶性肿瘤 侵袭与转移

INVASION AND METASTASIS
OF MALIGNANT TUMOR

主编/詹启敏



恶性肿瘤

侵袭与转移



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤侵袭与转移/詹启敏主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2011.5

ISBN 978-7-5337-5078-7

I. ①恶… II. ①詹… III. ①癌-研究 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 056102 号

恶性肿瘤侵袭与转移

詹启敏 主编

出版人:黄和平

选题策划:黄蕾

责任编辑:黄蕾

责任校对:戚革惠

责任印制:梁东兵

封面设计:王国亮

出版发行:时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场,邮编:230071)

电话:(0551)3533330

印制:安徽新华印刷股份有限公司 电话:(0551)5859178

(如发现印装质量问题,影响阅读,请与印刷厂商联系调换)

开本:787×1092 1/16

印张:21

字数:538 千

版次:2011 年 5 月第 1 版

2011 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-5078-7

定价:65.00 元

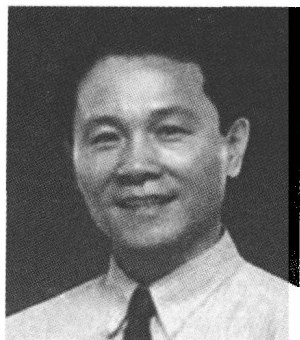
版权所有,侵权必究

内 容 提 要

本书以国家 973 重大基础研究项目“恶性肿瘤侵袭和转移的机理和分子阻遏”的研究成果为基础编著。本书为国家科学技术学术著作出版基金资助项目。

本书重点介绍恶性肿瘤侵袭与转移的分子机制和临床研究的最新进展及重大发现,触及该研究领域的前沿,使读者能够系统而深入地了解肿瘤侵袭与转移的分子机制和临床现状。本书共分为十五章,第一章概述肿瘤侵袭与转移的分子机制,阐明关于恶性肿瘤侵袭与转移的研究处于基础医学发展的前沿科学领域。第二章至第十章介绍了肿瘤侵袭与转移基础研究领域的主要内容,从正常细胞的结构和功能入手,重点阐述与肿瘤的侵袭和转移密切相关的黏附相关分子、细胞骨架蛋白、信号转导、侵袭转移相关基因、血管生成相关因子和蛋白水解酶类等。此外,本书对蛋白质组学和肿瘤干细胞等前沿研究领域,也作了比较系统详细的阐述。第十一章至十五章从乳腺癌、肺癌、肝胆肿瘤、颅内肿瘤和妇科恶性肿瘤方面介绍了恶性肿瘤侵袭与转移的临床研究进展。

本书以其重要的学术价值将成为从事肿瘤临床诊疗工作和基础研究的临床医师、科研人员理想的参考书。其出版对于提高我国从事恶性肿瘤研究的科技工作者和临床医疗专家对肿瘤侵袭与转移的科学认识和理论水平,并促使其在此基础上发展有效的诊疗措施,具有推动作用。



詹启敏简介

詹启敏,中国医学科学院、北京协和医学院研究员、教授、博士生导师。

现任中国医学科学院副院长、中国协和医科大学副校长、国家 863 高技术生物和医药领域专家组组长、分子肿瘤学国家重点实验室主任、国家 973 重大基础研究项目(肿瘤转移领域)首席科学家、教育部长江学者、国家杰出青年基金获得者、国家基金委创新群体首席专家、中国微循环学会(一级学会)理事长、新世纪百千万人才工程国家级人选、国家自然科学奖评审专家。担任教育部细胞增殖及调控重点实验室学术委员会主任、卫生部比较医学重点实验室学术委员会主任、上海市疾病与健康基因组学重点实验室学术委员会副主任。目前是 *Carcinogenesis* (英国)、*Cancer Biol Ther* (美国)、*Molecular Oncology* (芬兰)、《科学通报》、《中华肿瘤》、《癌症》、《国际遗传学》、《中国肿瘤生物治疗》等国内外学术杂志的编委和国际医学生物学会议组织“Keystone Symposium”的科学顾问委员会委员。

1982 年毕业于苏州大学医学院,1987 年毕业于中国协和医科大学研究生院肿瘤专业。1989~2005 年,先后在美国加州大学旧金山医学院、得克萨斯州立大学西南医学中心、美国国立卫生研究院国立癌症研究所做博士后研究。1996 年在美国国立卫生研究院癌症研究所担任高级研究助理,1998~2003 年在美国匹兹堡大学医学院肿瘤研究所工作,先后担任助理教授和终身教职的副教授、博士和博士后导师。

詹启敏教授长期致力于肿瘤分子生物学研究,在细胞周期调控、基因组稳定性和细胞癌变机制研究中取得原创性和系统性成果。至今已在国际医学生物学和肿瘤学杂志上发表 SCI 论文 80 多篇,在国内学术杂志发表论文 30 多篇。所发表论文被 SCI 引用超过 9 000 次,其中由他担任第一作者和责任作者的文章被 SCI 引用次数超过 2 500 次。作为负责人,詹启敏教授先后承担多项国家级的研究课题,包括国家 973 重大基础研究项目、“十一五”国家科技支撑计划项目、国家自然科学基金重点项目和杰出青年基金项目等。

《恶性肿瘤侵袭与转移》编著者名单

主 编 詹启敏

副主编 邵淑娟

编写者 (以姓氏笔画为序)

于春江 北京天坛医院

于 静 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

王绿化 中国医学科学院肿瘤医院

孙成荣 大连医科大学

曲彦明 首都医科大学基础医学院

安菊生 中国医学科学院肿瘤医院

刘 蓉 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

华赞鹏 中山大学第一附属医院

吴令英 中国医学科学院肿瘤医院

时 岚 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

杨连粤 中南大学湘雅医院

汪 洋 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

邵淑娟 大连医科大学

周清华 四川大学华西医院肿瘤中心

林 晨 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

胡 军 大连医科大学

赵卫红 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

赵春玲 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

赵雪莲 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

赵路军 天津肿瘤医院

徐兵河 中国医学科学院肿瘤医院

唐建武 大连医科大学

黄常志 中国医学科学院肿瘤医院

詹启敏 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

序

面对肿瘤医院不断增加的患者,每一个从事肿瘤研究的科研工作者都在思考:为什么新的肿瘤患者不断增加?原有的肿瘤患者为什么出现复发?肿瘤的预防和治疗是人类抑制肿瘤的关键,而在肿瘤治疗中,防止其侵袭与转移又是摆在我们面前必须攻克的一个堡垒。恶性肿瘤侵袭与转移作为医学的前沿研究领域,涉及细胞黏附分子、蛋白水解酶、血管生成相关因子等诸多方面。近年来,该领域内不断涌现出大量惊人的研究成果,引起了国内外科学家的极大关注。然而,目前国内真正能系统地反映恶性肿瘤侵袭与转移研究进展的参考书为数不多。值得欣慰的是,由詹启敏教授主编的、安徽科学技术出版社出版的《恶性肿瘤侵袭与转移》一书即将与读者见面。我深信该书的出版将使从事肿瘤研究的广大科研人员和临床医疗工作者受到很大的启发。

《恶性肿瘤侵袭与转移》的编著者是一批活跃在恶性肿瘤侵袭与转移研究一线的科研骨干,他们了解该领域的现状和动态,相信他们的见解和视角对广大读者会有所启发。该书有较强的时效性,反映了本学科最新的研究进展,描述了恶性肿瘤侵袭与转移研究的热点和趋势。同时该书还组织了工作在肿瘤治疗一线的经验丰富的临床专家参加编写,介绍了临床治疗的新进展。相信这些内容对于广大的医疗工作者了解肿瘤治疗的现状会有所帮助。《恶性肿瘤侵袭与转移》还是一本难得的带有启迪性的科研专著,有助于启发读者的思维,并在此基础上推动恶性肿瘤有效诊疗措施的进一步发展。

该书系统地介绍了肿瘤侵袭、转移从基础到临床的相关知识,建议定期进行修订再版,把新的研究进展不断地充实进去,为广大读者提供最新的信息。

中国科学院院士
美国纽约州科学院院士 吴 旻
中国医学科学院教授

前言

恶性肿瘤严重危害人类健康。我国每年新发的恶性肿瘤病例约 220 万,死于恶性肿瘤的患者约为 160 万人,恶性肿瘤给我国人民的生命和健康造成巨大威胁,给社会和家庭带来巨大的压力。侵袭和转移是恶性肿瘤患者的重要死因,90%以上的恶性肿瘤患者最终死于肿瘤转移或复发。鉴于目前人类对肿瘤的认识水平有限和常规治疗手段尚无法从根本上清除恶性肿瘤,了解恶性肿瘤侵袭、转移发生的关键机制,寻找相应的阻断途径,尤其是临床上在去除原发肿瘤后到转移复发前的有限时限内,建立起一套行之有效的针对性阻断遏制恶性肿瘤发展的手段尤为重要,这也是根治肿瘤的希望所在。目前,已有众多的研究人员在从事与恶性肿瘤侵袭、转移相关的医学研究,许多从事肿瘤临床治疗工作的医生在关注着恶性肿瘤侵袭与转移研究的进展。为了满足研究人员及临床医生对本领域内前沿知识的渴求,我们应安徽科学技术出版社的建议,编写了《恶性肿瘤侵袭与转移》这部专著。

本书重点介绍恶性肿瘤侵袭与转移研究的最新进展,在编写过程中充分体现恶性肿瘤侵袭与转移研究领域的前沿成果,阐述其在基础生物学和分子机制研究中的重大理论发现,结合临床诊治中的研究进展,使读者能够系统和深入地了解肿瘤侵袭与转移的分子机制和诊疗措施。应该说,本书的内容对于提高我国从事恶性肿瘤研究的科技工作者和临床医疗专家对肿瘤侵袭、转移的科学认识,并在此基础上研制特异治疗药物和发展有效的诊疗措施,会有一定的学术参考价值。

关于恶性肿瘤侵袭与转移的研究处于医学发展的前沿领域,内容博大精深。本书的编写工作主要由分子肿瘤学国家重点实验室和国家 973 重大基础研究项目(肿瘤转移领域)的学术骨干以及国内外在恶性肿瘤侵袭与转移研究一线的优秀科研工作者共同参加完成。本书共分为十五章,第一章对肿瘤侵袭与转移研究作了概述,阐明关于恶性肿瘤侵袭与转移的研究涉及基础医学发展的前沿;第二章至第十五章介绍了恶性肿瘤侵袭与转移研

究领域的主要内容,从正常细胞的结构和功能入手,重点阐述恶性肿瘤的侵袭机制和转移机制,包括与恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关的黏附相关分子、钙黏素、整合素、CD44、免疫球蛋白超家族、选择素、血管生成相关因子和蛋白水解酶类相关知识。此外,本书对蛋白质组学、肿瘤干细胞等前沿研究领域,均作了比较系统详细的阐述。本书力求触及恶性肿瘤侵袭与转移研究的前沿,系统介绍恶性肿瘤侵袭与转移研究的最新进展。为了满足科研工作者的需要,各章后附有最新参考文献,以便于查阅。

在本书编写的过程中,得到了吴旻院士、陆士新院士和程书钧院士的指导,并得到国家 973 重大基础研究项目的支持,在此表示衷心感谢。

本书不足之处敬请各位专家和读者指正。

分子肿瘤学国家重点实验室 詹启敏

目录

第一章 肿瘤侵袭与转移概述.....	1
第一节 肿瘤的血管生成.....	2
第二节 细胞连接与细胞黏附.....	3
第三节 肿瘤的侵袭.....	4
第四节 转移瘤的生长与肿瘤的扩散.....	7
第二章 黏附相关分子与肿瘤侵袭、转移.....	14
第一节 钙黏素	14
第二节 整合素	17
第三节 CD44	18
第四节 免疫球蛋白超家族	20
第五节 选择素	23
第六节 细胞黏附分子在食管癌中的表达	24
第三章 肿瘤侵袭与转移相关基因及其功能	32
第一节 肿瘤侵袭、转移过程与基因变异.....	32
第二节 重要的肿瘤转移基因	35
第三节 重要的肿瘤转移抑制基因	45
第四节 癌基因和抑癌基因与肿瘤的侵袭、转移.....	57
第四章 血管生成相关因子与肿瘤的侵袭、转移.....	68
第一节 概述	68
第二节 血管生成促进因子	69
第三节 血管生成抑制因子	78
第四节 抑制血管生成与肿瘤治疗	82
第五章 蛋白水解酶类与肿瘤的侵袭、转移.....	90
第一节 细胞外基质的组成	90
第二节 细胞外基质降解酶类	92
第六章 肿瘤转移的蛋白质组学研究.....	104
第一节 蛋白质组学的发展历史.....	104
第二节 蛋白质组学的主要技术平台.....	106

第三节 肿瘤转移蛋白质组学..... 112

 第四节 挑战和展望..... 122

第七章 肿瘤侵袭、转移与信号转导 128

 第一节 上皮细胞-间叶细胞的转变 128

 第二节 经典信号转导途径..... 130

 第三节 参与转移阻断的新蛋白..... 131

 第四节 缺氧引起转移相关信号通路的激活..... 132

 第五节 细胞黏附方面研究的新进展..... 133

 第六节 转移播散..... 136

 第七节 抗失巢凋亡..... 139

第八章 器官微环境与肿瘤转移 143

 第一节 器官微环境在肿瘤转移中的生物学作用..... 144

 第二节 影响肿瘤器官特异性转移的因素..... 149

 第三节 小结..... 151

第九章 细胞骨架蛋白与肿瘤侵袭、转移 155

 第一节 肌动蛋白与肿瘤侵袭、转移 155

 第二节 微管动力蛋白与肿瘤侵袭、转移 161

第十章 肿瘤干细胞和肿瘤转移..... 172

 第一节 正常干细胞..... 172

 第二节 肿瘤干细胞的发现和特性..... 173

 第三节 肿瘤干细胞的起源..... 174

 第四节 干细胞生存环境和肿瘤迁移..... 175

 第五节 肿瘤干细胞和肿瘤转移..... 176

 第六节 肿瘤干细胞在转移性肿瘤治疗中的作用..... 179

 第七节 小结..... 180

第十一章 乳腺癌的侵袭与转移..... 184

 第一节 乳腺癌的转移途径..... 184

 第二节 乳腺癌侵袭和转移的相关分子机制及其预测因素..... 187

 第三节 转移性乳腺癌的治疗..... 195

第十二章 肺癌转移分子生物学基础及诊断治疗进展..... 202

 第一节 肺癌转移的分子生物学基础..... 202

 第二节 肺癌转移的检查和诊断..... 208

 第三节 肺癌转移的预防性治疗..... 214

 第四节 肺癌转移的治疗..... 218

 第五节 展望..... 222

第十三章	肝胆肿瘤的侵袭与转移	227
第一节	原发性肝癌的侵袭与转移.....	227
第二节	胆囊癌的淋巴结转移和肝侵犯.....	258
第三节	胆管癌的侵袭与转移.....	268
第十四章	颅内肿瘤的侵袭与转移	282
第一节	概述.....	282
第二节	脑胶质瘤的侵袭与转移.....	282
第三节	颅内其他常见肿瘤的侵袭与转移.....	297
第十五章	妇科恶性肿瘤的侵袭与转移	306
第一节	宫颈癌的侵袭与转移.....	306
第二节	卵巢上皮癌的侵袭与转移.....	312
第三节	子宫内膜癌的侵袭与转移.....	318

第一章

肿瘤侵袭与转移概述

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的主要疾病之一,其发病隐匿,死亡率高,目前尚无根治的有效方法。恶性肿瘤的主要生物学特性是侵袭和转移,而这也是恶性肿瘤患者死亡的主要原因之一。肿瘤侵袭与转移过程非常复杂,尽管不同种类肿瘤侵袭、转移特性有所不同,但侵袭、转移过程中的关键步骤基本相同。其中,侵袭是指恶性肿瘤细胞侵犯和破坏周围正常组织,进入循环系统的过程。转移是指侵袭中的癌细胞迁移到特定组织器官并发展成为继发性癌灶的过程。侵袭和转移是同一过程中的两个不同阶段,侵袭是转移的前奏,转移是侵袭的结果。

恶性肿瘤的转移过程首先包括肿瘤细胞的分离脱落(即恶性肿瘤细胞从原发肿瘤病灶脱离),然后向周围组织侵袭,瘤细胞的分离倾向与细胞结构的变化和黏附力下降密切相关,当肿瘤细胞从原发肿瘤分离脱落后,必须穿透原发肿瘤周围的宿主结缔组织才能进入循环系统,之后通过血液循环和淋巴循环游走到远处组织器官,形成继发性肿瘤。在原发肿瘤的早期,肿瘤细胞生长所需的营养由邻近组织器官微环境渗透提供,使微小肿瘤生长和扩增。随着细胞的增殖,肿瘤组织内部压力增高,该扩张性压力有利于肿瘤细胞向压力低的方向侵袭和转移。因此,增殖活性是肿瘤侵袭、转移的基础和前提。

由于不同肿瘤的转移过程基本相同,因此通过阻断肿瘤细胞的转移过程进行临床治疗可能会对各种肿瘤有效。肿瘤的侵袭、转移过程可以被形象地称为多阶梯瀑布过程。首先是肿瘤细胞的增殖过程(proliferation),其次是原发肿瘤部位新生血管的生成(angiogenesis),这也是肿瘤发生转移的必要条件之一。丰富的血管为肿瘤细胞进入血流并游走到继发部位(即肿瘤细胞的运动)增加了机会。另外,在肿瘤转移过程中,肿瘤细胞还需要与其他细胞或基质蛋白发生黏附作用(adherence),锚定于微血管基层(arrest in capillary beds),而黏附分子在细胞间的黏附过程中发挥重要作用。肿瘤细胞穿过细胞外基质屏障的侵袭过程(invasion)也是肿瘤转移的一个重要步骤。通过一些特异性蛋白水解酶溶解细胞基质蛋白是肿瘤侵袭的首要条件。之后,许多因子(其中包括细胞基质组分)激活肿瘤细胞的迁移过程。最后,肿瘤细胞在继发部位增殖并产生新的血管形成新的肿瘤。生长

因子在这一增殖过程中具有促进转移细胞增殖的作用。另外,还包括继发肿瘤细胞对微环境的适应(response to microenvironment)等。

深刻地理解肿瘤细胞侵袭和转移的分子机制将为我们今后诊断和治疗恶性肿瘤提供新的策略。抑制肿瘤的侵袭过程将会成为肿瘤化学治疗的新靶点,而这种干涉过程可以在肿瘤细胞增殖但还没有发生侵袭期间进行,从而阻止肿瘤转移的发生。到目前为止,已有几种抗转移的治疗方法进行了临床试验,包括针对调控细胞外基质降解、黏附过程和细胞运动的细胞表面和细胞外基质蛋白(例如黏附受体、降解酶和它们的抑制因子以及增殖和运动刺激因子)等。本书将通过以下几个方面介绍恶性肿瘤的侵袭与转移过程(图 1-1)。

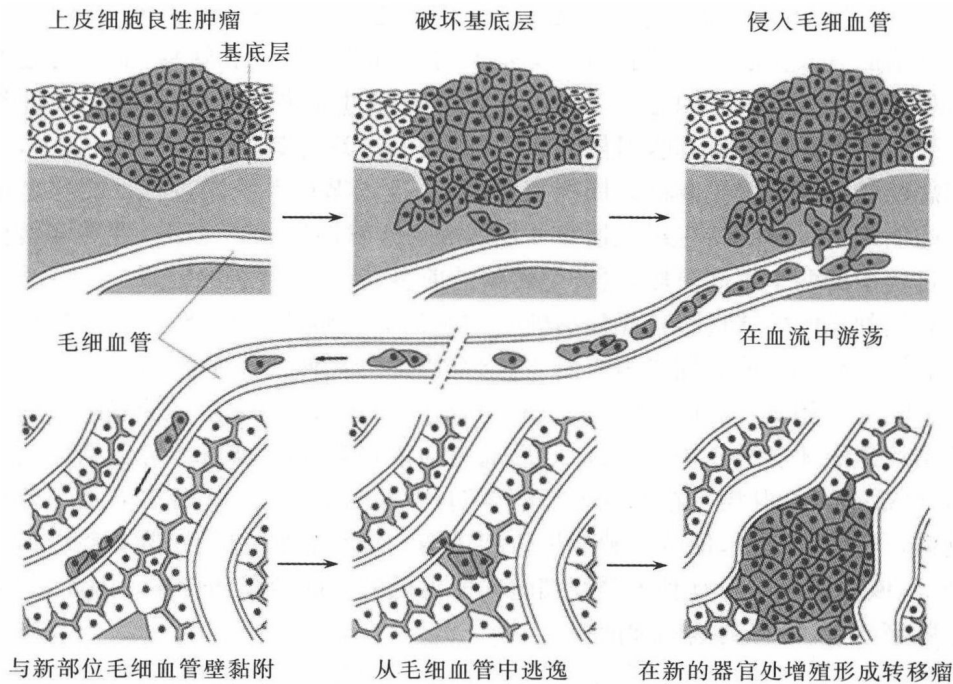


图 1-1 恶性肿瘤的侵袭与转移过程

第一节 肿瘤的血管生成

新生血管的形成对于原发肿瘤细胞的增殖十分重要,它既是原发肿瘤细胞本身生长必不可少的,同时也是肿瘤侵袭、转移的必要条件。人们已经发现新生血管形成与肿瘤的厚度密切相关。因为新生的血管内皮和基底膜有缺陷,肿瘤细胞易穿越基底膜屏障进入血液循环,易于向远端扩散和转移。肿瘤细胞和宿主的内皮细胞、上皮细胞、间皮细胞及白细胞均可分泌释放多种活性因子,诱导肿瘤血管生

成。新生血管的形成是肿瘤发生转移所必需的。因此,抑制血管生成有望成为阻断肿瘤侵袭、转移的重要手段之一。肿瘤的高度血管化增加了肿瘤细胞进入血液循环系统从而发生转移的概率。在多种肿瘤(包括胃癌、乳腺癌、前列腺癌、食管癌和黑色素瘤等)患者中,存活率与肿瘤的血管化是负相关关系。

根据肿瘤细胞侵袭所需条件,肿瘤新生血管形成的过程可分为三个步骤:①内皮细胞的增殖;②细胞外基质的破坏;③内皮细胞的迁移。肿瘤细胞分泌的生长因子能够刺激这个过程进行,这些生长因子被命名为血管生成因子,其中包括肝素结合生长因子或成纤维细胞生长因子家族、转化生长因子 α 、血管渗透生长因子(VPF)、血管内皮生长因子(VEGF)等。所有这些生长因子的产生均可引起肿瘤的生长,并且同时伴随着肿瘤血管化的进一步加强。新生血管的生成需要有肿瘤细胞、内皮细胞和细胞外基质蛋白之间的相互作用。而调节这一相互作用的酶主要包括丝氨酸蛋白酶和金属基质蛋白酶等。而这些酶的表达还受到血管生长因子的影响。

有大量潜在的抑制因子影响新生血管形成。目前已有 25 种以上的抑制因子被鉴定出来。因为血管生成是维系肿瘤生长和转移所必需的,这些抑制因子可能在肿瘤的治疗过程中发挥重要作用。软骨衍生抑制因子(CDI),一种抗血管生成的因子,是从软骨中分离出来的。软骨衍生抑制因子通过抑制胶原酶活性来发挥作用,它不但可以抑制新生血管生成,而且能够抑制内皮细胞迁移和增殖。与之功能相似的另外一种因子——金属基质蛋白酶抑制因子,也是通过拮抗胶原酶的活性来抵抗新生血管生成的。其他的血管生成抑制因子还包括血小板因子 4(PF4)和血管抑制素(angiotatin)。血小板因子 4 可能是通过抑制与肝素相结合的基础成纤维细胞生长因子(bFGF)的作用来发挥抑制血管生成的功能。而血管抑制素是一个相对分子质量为 38 000 的纤维蛋白溶酶原片断,具有阻止转移瘤生长的特性。

第二节 细胞连接与细胞黏附

少数活力高且有高转移潜能的肿瘤细胞进入机体循环系统后存活下来,并相互聚集形成微小肿瘤。当到达特定的继发器官时,肿瘤必须牢固附着在血管内皮层,这是肿瘤逸出血管进入继发器官基质增殖生长的先期准备和必要条件。肿瘤细胞锚定黏附过程受多种因素调节。

肿瘤细胞形成瞬时连接的能力对于转移的发生是必要条件。转移瘤细胞必须能够与其他细胞或细胞外基质发生黏附作用。整合素在肿瘤细胞与细胞外基质的黏附过程中发挥重要功能。整合素是一种跨膜受体,能够与许多细胞外基质分子相结合,其中包括层粘连蛋白、纤连蛋白、玻璃粘连蛋白和胶原蛋白等。整合素通

过与细胞内的骨架成分发生相互作用,从而参与多条信号转导通路。而这些信号则是通过细胞骨架成分的磷酸化和钙离子的内流所引起的。整合素是以异源二聚体的形式存在的,并且通过 RGD 三肽序列与细胞外基质蛋白相互结合。有研究表明, RGD 三肽小分子能够竞争性结合整合素,从而抑制黑色素瘤细胞的转移。

人们已经发现,特定的整合素在肿瘤细胞的骨转移过程中发挥一定功能。 $\alpha v \beta 3$ 整合素(玻璃体黏附蛋白受体)是骨附着器的基本成分之一,可以将信号转导至细胞质膜。近年来研究表明,这种类型的整合素在骨寄居的乳腺癌细胞中表达较高,提示 $\alpha v \beta 3$ 整合素的表达与肿瘤的骨转移能力呈正相关。而 $\alpha v \beta 1$ 整合素则介导血管细胞黏附分子 1(VCAM1)与纤维连接蛋白之间的黏附作用。研究人员利用人类 $\alpha 4$ cDNA 转染中国仓鼠卵巢细胞(CHO),结果增加了老鼠发生骨转移的风险,说明这种整合素在使转移瘤细胞停滞在骨的过程中发挥作用。

另外,细胞黏附分子 CD44、VLA-4 和免疫球蛋白超家族等还参与肿瘤细胞与骨髓元件的结合过程。其中,CD44 和 VLA-4 在内皮细胞与骨髓成纤维细胞的黏附过程中发挥功能,而免疫球蛋白超家族之一的细胞间黏附分子 1(ICAM1)则参与肿瘤细胞与骨髓巨噬细胞的黏附过程。

黏附分子 E 钙黏素是肿瘤细胞转移过程中的一个重要抑制因子。E 钙黏素可以维持同型细胞之间的黏附作用。肿瘤细胞中 E 钙黏素表达下降与肿瘤的进一步发展密切相关。科学家利用 E 钙黏素的 cDNA 转染具有高度转移能力的上皮来源肿瘤细胞系,结果发现可以导致肿瘤细胞恶性侵袭能力下降,并使肿瘤细胞发生分化,从而抑制溶骨性骨转移的进一步发展。然而,这种对具有高转移能力上皮肿瘤细胞的影响可以通过利用抗钙黏素抗体的处理来阻断。这一结果说明 E 钙黏素能够阻遏肿瘤细胞的侵袭和转移。

第三节 肿瘤的侵袭

肿瘤的侵袭过程是指新生肿瘤细胞穿过细胞外基质屏障的转位过程。该过程涉及脉管基底膜的降解和穿透以及肿瘤细胞穿过脉管后在结缔组织中的移动。局部脉管基底膜的损伤通常伴随肿瘤转移,而良性病变则无此改变。当肿瘤细胞与脉管内皮黏附后,可诱导内皮细胞回缩,从而露出细胞外基质。肿瘤细胞可与细胞外基质的有机成分结合,这些有机成分包括纤维结合素、层黏素和血小板反应素,它们可以促进肿瘤转移定位在特定的器官。而细胞外基质中的多肽系列可阻止血行性转移的形成。侵袭的发生需要局部细胞外基质的水解、伪足的延伸和细胞的迁移等。肿瘤细胞恶性表型的出现不仅仅是由一个基因或蛋白引起的。肿瘤细胞的侵袭过程包含肿瘤细胞的遗传调控失常导致对细胞生理学事件的刺激和抑制失衡。这一调控失常只在一小部分细胞中发生,仅有 0.05% 的游离肿瘤细胞形成

转移。

参与肿瘤侵袭过程的主要成分是在细胞正常生理学事件中发挥功能的分子。肿瘤细胞的侵袭过程与生理条件下正常细胞穿过组织屏障的过程相似。血管生成、胚胎发生、形态发生、神经生长锥的延伸和归巢,以及滋养层细胞植入等过程都是一种生理上的侵袭过程。与肿瘤的恶性侵袭相比较,生理上的侵袭过程在刺激因子撤除之后是受到严密调控的。在研究肿瘤转移过程中一个基本问题是,转移瘤细胞是怎样激活侵袭过程中的生物化学反应的。

一个三维基质环境中的侵袭过程,在整个细胞体发生转位之前分为三种情况。①圆柱体形的伪足发生伸展。有证据表明伪足是细胞运动和侵袭的成分之一。缺少细胞核的细胞伪足组分仍然保留感觉和定向运动的能力,说明它们拥有爬行所必需的感觉和运动能力。②细胞表面水解酶和黏附分子受体聚集在伪足周围。③在细胞表面配体的刺激作用下,伪足开始伸展并引起细胞迁移,而细胞骨架对于伪足的伸展十分重要,其中肌动蛋白的结构为伪足的伸展提供了机械基础并最终导致细胞迁移。另外,伪足的伸展还伴随其他一些侵袭过程中的细胞生物学事件的发生。侵入细胞的前缘必须表达活化的蛋白酶,之后当细胞运动到水解区域时,细胞前缘必须黏附到细胞外基质上,从而拉动细胞向前。而此时的细胞后缘则需要离开之前的黏附部位使细胞向前运动。

细胞基底膜和组织间质在肿瘤细胞侵袭调控过程中发挥整合的作用。基底膜形成的屏障,是肿瘤细胞在侵袭过程必须要跨越的。而细胞外基质中可能还贮存有潜在的蛋白水解酶和细胞因子,它们可以被侵袭细胞的伪足所激活。基质金属蛋白酶是一类锌指结合酶家族。科学家已经重点研究了基质金属蛋白酶在肿瘤侵袭过程中的重要作用,基质金属蛋白酶的表达水平与侵袭力密切相关。基质金属蛋白酶也许可以成为恶性肿瘤治疗的一个有效靶点。

基质金属蛋白酶以酶原形式分泌,并且需要细胞外的刺激使之被激活。基质金属蛋白酶通常被分为三类:①间质胶原酶;②间质溶解素;③明胶酶(Ⅳ型胶原酶)。间质胶原酶能够降解Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅶ和Ⅹ型纤维胶原的螺旋区为1/4的氨基端和3/4的羧基端。而间质溶解素包括间质溶解素-1、间质溶解素-2、间质溶解素-3三种类型和基质溶解因子等,这些酶类可以解离纤连蛋白、蛋白聚糖和Ⅳ型胶原的非螺旋区。明胶酶除了能够水解纤连蛋白、弹力蛋白外,还可以降解明胶和Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ型天然胶原等。所以这些基质金属蛋白酶的表达水平与肿瘤的侵袭性呈正相关。它们都能够被体内抑制剂——基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)抑制活性。目前基质金属蛋白酶组织抑制剂主要分为三种,即TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3。TIMP-1能够特异性结合活化的间质胶原酶、间质溶解素-1和活化的与非活化的明胶酶B,并抑制其活性。TIMP-2则是相对分子质量为72000的Ⅳ型胶原酶的抑制剂,并且既可以与激活的酶结合,又可以与非活化的酶相互作用