

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.05.021

## 肿瘤微环境与肿瘤转移

### Tumor microenvironment and tumor metastasis

王倩荣 综述;刘文超 审阅(第四军医大学 西京医院 肿瘤中心,陕西 西安 710032)

[摘要] 肿瘤转移与肿瘤微环境中成纤维细胞、转化生长因子、肿瘤相关巨噬细胞、趋化因子及其受体、凝血酶等多种因素密切相关。成纤维细胞通过促进肿瘤血管生成、促进癌细胞与细胞外基质黏附、促进细胞外基质降解等环节参与肿瘤的转移。TGF- $\beta$ 是由巨噬细胞、间质细胞和肿瘤细胞产生,它能对抗血管内皮的紧密连接和黏附连接,使毛细血管壁完整性受到破坏,从而导致毛细血管通透性增加,使肿瘤细胞从血管中游出进入器官组织中形成种植转移。肿瘤相关性巨噬细胞可合成和分泌 EGF 等细胞因子,引导肿瘤细胞穿越血管壁,促进肿瘤的转移。趋化因子及其受体对肿瘤细胞的迁移起着决定性的作用。凝血酶能通过影响微环境中其他细胞的行为而为肿瘤转移提供一个相容的环境。明晰肿瘤转移与肿瘤微环境的关系,进而明确在肿瘤发生、发展、转移过程中发挥重要作用的关键分子,寻找其相对应的靶点,对于肿瘤的诊断及治疗具有重要的作用。

[关键词] 肿瘤;转移;肿瘤微环境

[中图分类号] R730.2; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)05-0569-05

目前,恶性肿瘤的发病原因及发生机制尚不十分明了,而肿瘤转移的特性不仅展现出肿瘤的恶性行为,也成为肿瘤治疗的难点。现已发现,肿瘤微环境不仅为肿瘤细胞的生长提供条件,还是肿瘤细胞与微环境相互作用的场所<sup>[1-3]</sup>。肿瘤微环境是指肿瘤细胞在生长过程中,由肿瘤细胞及细胞外间质相互作用后形成的肿瘤细胞生长的特殊环境。这一环境具有肿瘤组织内血供不平衡、间质压力较正常组织高、营养物质相对缺乏的特点。研究<sup>[4]</sup>表明,肿瘤细胞之所以能在特定的器官发生或转移,肿瘤微环境起着至关重要的作用。侵袭和转移过程是恶性肿瘤的基本生物学特征,也是肿瘤患者死亡的主要原因。肿瘤的侵袭和转移是肿瘤细胞、宿主和肿瘤微环境之间一系列复杂、多步骤、多因素相互作用的序贯连续过程。不仅与肿瘤细胞侵袭性增强、黏附力降低有关,而且与肿瘤血管生成、基质降解、间质重构、微环境改变等密切相关。其中肿瘤微环境中与肿瘤转移相关的有成纤维细胞、转化生长因子、肿瘤相关巨噬细胞、趋化因子及其受体、凝血酶等。

### 1 成纤维细胞

#### 1.1 成纤维细胞的特性

成纤维细胞一直被认为是维持组织结构和参与损伤修复的一种惰性细胞。但近年研究<sup>[5]</sup>表明,成纤维细胞也是一个异质性和组织特异性的细胞群体,而且也能被细菌产物、细胞因子等激活。激活的成纤维细胞可产生细胞因子、合成趋化因子、募集或

招引白细胞、杀伤靶细胞、启动炎症反应等。肿瘤细胞能够从周围微环境中募集成纤维细胞,使其激活并通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、生长因子、血管因子和蛋白激酶等影响肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。

癌组织中的成纤维细胞不同于其周围正常成纤维细胞。肺腺癌有成纤维细胞与正常支气管成纤维细胞相比,多种基因表达上调或下调,其蛋白质合成水平也存在明显差异<sup>[6]</sup>。即使同一组织如肺癌组织中的成纤维细胞也存在着差异,中央纤维变性肺癌患者存在着一种缺乏肌原和内皮标志且与其组织来源不同的成纤维细胞,可能是由肺癌附近血液中祖细胞迁移到肺癌间质分化而来<sup>[7]</sup>。

Debbie 等<sup>[8]</sup>研究证明,肿瘤相关性成纤维细胞在转移性乳腺癌 4T1 小鼠模型肿瘤微环境免疫调节中起关键作用。在体内用 DNA 疫苗靶向成纤维细胞激活蛋白,以消除肿瘤相关性成纤维细胞,结果导致肿瘤微环境中 Th2 向 Th1 转化。这一转变是由于 IL-2 与 IL-7 蛋白表达增加、抑制肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞的聚集,减少肿

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30973473, 30572100)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30973473, No. 30572100)

[作者简介] 王倩荣(1986-),女,山西省运城市人,硕士,主要从事肿瘤内科治疗及肿瘤生物学研究。E-mail: wangqianrong1@126.com

[通信作者] 刘文超(LIU Wen-chao, corresponding author), E-mail: liuch@fmmu.edu.cn

瘤血管生成和淋巴管形成。此外,该 DNA 疫苗还可提高多柔比星的疗效,使 IL-6 和 IL-4 蛋白表达增强,同时提高树突状细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞聚集。与肿瘤系统治疗联合应用还能减少肿瘤相关血管内皮生长因子 Pdgc 和 GM-CSF mRNA 和蛋白的表达<sup>[9]</sup>。

## 1.2 成纤维细胞与肿瘤转移

1.2.1 成纤维细胞促进肿瘤血管的生成 肿瘤转移依赖于血管的生成,肿瘤血管生成先于肿瘤细胞的脱落和扩散,没有血管生成的肿瘤难以继续其转移步骤。肿瘤血管生成必须依赖于内皮细胞。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、IL-8 等血管生成因子,能显著增加内皮细胞胶原酶 IV 等蛋白酶的表达,促进内皮细胞的侵袭和迁移<sup>[10]</sup>。血管内皮细胞还可与肿瘤间质中成纤维细胞、肿瘤细胞等相互作用,促进肿瘤血管的生成,进而促进肿瘤的转移<sup>[11]</sup>。

1.2.2 成纤维细胞促进肿瘤细胞与 ECM 黏附 肿瘤细胞必须先与 ECM 接触,降解 ECM,才能离开原发部位向远处靶器官迁移。这一过程由基质特异性细胞表面受体介导,整合素(integrin)能改变肿瘤细胞与 ECM 黏附力,直接或间接调控肿瘤转移能力。整合素 $\alpha$  过表达于肿瘤间质成纤维细胞,并能够调节胰岛素样生长因子(insulinlike growth factor 2, IGF2)的表达,促进肿瘤转移<sup>[12]</sup>。层黏连蛋白 LN 存在于血管基底膜中,是一种糖蛋白。肿瘤细胞(LN)受体可与其结合,使肿瘤细胞黏着于血管基底膜,促进肿瘤转移。Ylemisoini 等<sup>[13]</sup>在 15 例肺癌患者肿瘤组织标本发现间质成纤维细胞 LN mRNA 表达明显上升。

1.2.3 成纤维细胞促进 ECM 降解 转移过程不仅仅是细胞增殖过度所致压力升高的被动过程,而且是需要蛋白质的合成与降解。脱落的肿瘤细胞进入血液循环,必须先降解并穿过 ECM 及基底膜屏障。ECM 和基底膜也是肿瘤细胞合成的细胞因子等扩散的屏障。肿瘤细胞合成的 FGF-2 能够通过促进成纤维细胞增生使 ECM 降解,从而促进转移<sup>[14]</sup>。在正常稳定的组织中,成纤维细胞仅表达少量 MMPs,但在肺癌细胞的作用下,成纤维细胞合成 MMPs 能力大大加强,并可介导 MMPs 酶原的活化,促进肿瘤 ECM 和基底膜的降解。大部分 MMPs 如 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-11、MT-MMPs 可由癌间质成纤维细胞生成并通过 CD147 与细胞表面特异性受体结合,进而促进转移。Guo 等<sup>[15]</sup>发现,CD147-MMP 复合物能从肺癌 LX1X 细胞上解离

下来,因此 CD147 不仅可刺激成纤维细胞产生 MMP-1,还可与肺癌细胞表面 MMP-1 结合,促进肺癌转移。

## 2 转化生长因子 $\beta$ 与肿瘤转移

转化生长因子  $\beta$ (transformation growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )是一种多功能细胞因子,对于内环境稳态有着关键作用,可以抑制肿瘤细胞的生长<sup>[16]</sup>。在肿瘤微环境,TGF- $\beta$  是由巨噬细胞、间质细胞和肿瘤细胞产生,作为一个在缺氧反应和炎症条件下肿瘤进展的自然反应<sup>[17]</sup>。TGF- $\beta$  受体是膜丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,但其转录因子 Smad 在胃肠道、胰腺癌、卵巢癌、肝细胞癌、胶质瘤和肺腺癌等经常被灭活<sup>[18]</sup>。

原发性肿瘤细胞转移至特定的器官是一个非随机化过程。在乳腺癌细胞转移至肺的过程中,乳腺癌微环境中 TGF- $\beta$  起着关键性作用。研究<sup>[19]</sup>发现,在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性的乳腺癌患者中,TGF- $\beta$  应答信号(TGF-beta response signal, TBRS)与肺转移相关,但与骨转移无关,且 TBRS 与 ER 阳性乳腺癌细胞的转移亦无关。阻断 TBRS 信号后肺转移减少,通过对 TBRS 下游元件的分析发现,血管生成素样蛋白 4(angptl 4)在乳腺癌细胞溢出血管过程中起着重要作用。Angptl 4 是通过 Smad 信号转导途径诱导产生,它能对抗血管内皮的紧密连接和黏附连接,使毛细血管壁完整性破坏,肺毛细血管通透性增加,肿瘤细胞从血管中溢出进入肺组织种植转移。而 angptl 4 对于乳腺癌骨转移则无影响,这是由于这两种组织微环境的内在差别造成。肺血管内皮连接作为屏障限制肿瘤细胞通过;相反,骨髓脉管系统包括窦状隙,具有不连续的内皮细胞,使造血细胞和其他细胞容易通过。TGF- $\beta$  可作为药物的靶用于防治乳腺癌肺转移,也可将 TGF- $\beta$  作为可能出现肺转移的高风险乳腺癌患者的预测方法。

TGF- $\beta$  是一种潜在的调节肿瘤发生、发展和转移的因子。TGF- $\beta$  信号在肿瘤细胞特定的刺激条件下可以抑制肿瘤进展。原发性和转移性癌的进展是受宿主与肿瘤细胞相互作用的复杂网络调节的,新近研究<sup>[20]</sup>显示,TGF- $\beta$  可以通过体内肿瘤源性 TGF 依赖性宿主与肿瘤细胞相互作用。基因表达图结果显示,TGF- $\beta$  高表达与乳腺癌患者的不良预后有关。即反应性基因表达与预后差有关<sup>[21]</sup>。在制定肿瘤的治疗策略时,除了要注意肿瘤细胞的信号传递,还应注意 TGF- $\beta$  依赖性宿主与肿瘤细胞相互作用。

TGF- $\beta$  信号与调节肿瘤启动进展和转移密切相

关。TGF- $\beta$  信号可以通过调节肿瘤细胞及其微环境来发挥作用。TGF- $\beta$  可通过抑制 G<sub>1</sub>/S 期细胞周期促进细胞凋亡,也可以作为一个增殖和上皮向间质转变的肿瘤促进因子,在癌细胞中发挥肿瘤抑制或肿瘤促进作用,其作用依赖于许多因素的刺激。并行信号通路的激活与转录共激活因子或共抑制因子的表达,突变或灭活的下游介质如 Rb 或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,对 TGF- $\beta$  信号有重要影响。但是,癌症是一全身性疾病,因此非单一因素能促进癌细胞进展。TGF- $\beta$  信号除了调节内在癌细胞信号外,还调节肿瘤细胞之间和相邻的肿瘤微环境的相互作用<sup>[22]</sup>。

### 3 肿瘤相关性巨噬细胞与肿瘤转移

#### 3.1 肿瘤相关性巨噬细胞的特性

在几乎所有的原发性和转移性肿瘤中,巨噬细胞是浸润的炎细胞的主要成分,从肿瘤发生的早期到肿瘤的晚期都有巨噬细胞的浸润。巨噬细胞来源于骨髓 CD34 的祖细胞。祖细胞不断分裂增殖、分化成前单核细胞释放到外周血进一步分化成单核细胞,单核细胞穿越血管壁。到达局部组织,成为组织特异性巨噬细胞,在肿瘤微环境中受到肿瘤细胞的作用,功能与正常的组织巨噬细胞不同<sup>[23]</sup>。与正常组织巨噬细胞相比,肿瘤相关性巨噬细胞表型相对不成熟,低表达巨噬细胞分化抗原 CDS1、高表达 IL1<sup>[24]</sup>。正常的组织巨噬细胞具有溶解肿瘤细胞、向 T 淋巴细胞提呈肿瘤相关性抗原、表达免疫刺激性分子、刺激 T 淋巴细胞增殖和抗肿瘤的能力。相反,肿瘤相关性巨噬细胞在肿瘤微环境中受到一些物质如 IL1、IL10、TGF- $\beta$ 、前列腺素 E2 等的作用,其抗原提呈能力显著降低,同时它可合成和分泌抑制 T 淋巴细胞增殖和活性的细胞因子,并促进血管形成<sup>[25-27]</sup>。

#### 3.2 肿瘤相关性巨噬细胞与肿瘤转移

胃癌血管周围和纤维间质中也可见数量不等的肿瘤相关性巨噬细胞散在分布,可能与胃癌的转移有关,这些分布于血管周围的肿瘤相关性巨噬细胞可合成和分泌 EGF 等细胞因子,引导肿瘤细胞在间质中向血管运动,并穿越血管壁,促进肿瘤的转移。有局部淋巴结转移的胃癌组织中肿瘤相关性巨噬细胞的计数高于无淋巴结转移者,提示肿瘤相关性巨噬细胞可能促进胃癌的局部淋巴结转移<sup>[19-28]</sup>。

### 4 趋化因子及其受体影响肿瘤细胞转移

#### 4.1 趋化因子及其受体的特点

趋化因子是一类对免疫细胞有趋化作用的小分

子蛋白质,共约 50 种。各种趋化因子的氨基酸序列同源性相对较低(20%~30%),但其高级结构却很相近,有相似的单体螺旋结构构成蛋白质的骨架,C 端为  $\alpha$ -螺旋;N 端不规则,以 4 个保守的半胱氨酸序列形成的 2 个二硫键为特征。N 端的生物活性比较强,是与受体结合的活性部位。根据其形成二硫键的 4 个保守半胱氨酸的位置分类,可将趋化因子分为 4 类:(1)2 个半胱氨酸的位置如果相邻,属于 CC 家族,成员包括有:CCL3,即巨噬细胞炎性蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP1);CCL2,即单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1);CCL5;RANTES 等。(2)2 个半胱氨酸如果被一个氨基酸隔开,则属于 CXC 家族,如 CXCL8,即 IL-8;CXCL10,即干扰素诱导蛋白(interferon-inducible polypeptide-10, IP10)等。根据此类因子 N 端与第 1 个半胱氨酸之间是否存在谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(glutamate-leucine-arginine, ELR)序列,可将其分为含 ELR 和不含 ELR 的 CXC 族趋化因子。(3)CX<sub>2</sub>C 亚家族只有 1 个成员,即 CXCL1 fractalkine。(4)C 亚家族也只有 1 个成员,即 C 趋化因子。

趋化因子发挥生物学活性时必须结合受体。趋化因子与其受体的结合未见明显特异性,目前已经发现约 50 种配体和 19 种受体。研究<sup>[29]</sup>表明,CC 亚家族趋化因子与受体结合时表现出交叉反应性。

#### 4.2 趋化因子及其受体与肿瘤转移

趋化因子及其受体在肿瘤细胞转移过程中发挥着关键作用。肿瘤细胞一般会表达一些较为特异的趋化因子受体及广泛、大量的配体。受体与配体的结合可以引起肿瘤细胞的运动,使其向靶器官转移。如黑素瘤细胞常表达 CCR7 和 CCR10,而在其转移的最佳部位——皮肤和淋巴结中则可发现大量配体的表达;若将含有 CCR7 的逆转录载体转染入 B16 黑素瘤细胞,可加速 B16 细胞向淋巴结转移<sup>[30]</sup>。乳腺癌细胞可表达 CXCR4,其配体在乳腺癌细胞转移的目标器官中高表达<sup>[31]</sup>。用原位杂交技术检测肿瘤组织中胃癌细胞,其中 66% 是 CCR7 阳性的肿瘤细胞,出现转移灶的淋巴结 CCR7 呈强阳性,而无转移灶的淋巴结 CCR7 呈阴性,表明原位肿瘤细胞 CCR7 的表达是决定胃癌淋巴结转移的重要因素<sup>[32]</sup>。

### 5 凝血酶与肿瘤转移

#### 5.1 凝血酶的一般生物学特性

凝血酶在血液凝固、炎症、创伤修复和组织重

塑、胚胎发生、血管形成、动脉硬化的发生发展等生理及病理过程中都发挥着重要作用<sup>[33]</sup>。在血液凝固方面,凝血酶促进血小板聚集,并在血液凝固级联反应的最后阶段转化纤维蛋白原为纤维蛋白。在炎症反应和创伤愈合过程中,凝血酶趋化并促进单核细胞、巨噬细胞、嗜中性白细胞到达损伤部位,同时促使上述细胞分泌细胞因子和化学因子:血小板释放血栓素 A<sub>2</sub>、血小板因子 4、PDGF 等炎性介质,增强 NK 细胞的细胞溶解能力。凝血酶对血管内皮细胞的作用主要是激活内皮细胞释放前列环素、内皮素 1 和 NO,并通过激活 NF- $\kappa$ B 而引起内皮细胞表达黏附分子 ICAMCD45 和 VCAMCD106<sup>[34]</sup>,增强血管的通透性,促进白细胞的游出。更重要的是凝血酶做为一种促有丝分裂剂可促进平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、单核细胞的增殖。以上过程都是炎症和创伤修复过程中必不可少的条件。另外,凝血酶还在调节神经起源细胞的生长和分化以及骨的形成方面起作用<sup>[35]</sup>。

## 5.2 凝血酶与肿瘤转移

凝血酶(thrombin)是一种凝血系统重要的酶,除了其生理作用外,在导致正常细胞的致瘤潜能和恶性细胞转移表型方面起重要作用。凝血酶能通过影响肿瘤微环境中其他细胞的行为而为肿瘤转移提供一个相容的环境。凝血酶激活血小板对其他细胞和 ECM 的黏附,增强血管的通透性和黏附分子的表达,趋化单核细胞,激发内皮细胞和成纤维细胞的核分裂活性,使肥大细胞脱颗粒。肿瘤环境中这些细胞的相互作用过程即是肿瘤转移过程中间质重建的过程<sup>[36]</sup>。

肿瘤转移是肿瘤细胞与肿瘤微环境之间相互作用的结果,肿瘤微环境中的多种因素均参与了肿瘤转移的发生,然而肿瘤转移是一个非常复杂的过程,明晰其各个环节,对于解决肿瘤转移的难题将发挥重要的作用,并能为肿瘤治疗开辟新的途径。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Mantovani A, Romero P, Karolina Palucka A K, et al. Tumour immunity: Effector response to tumour and role of the microenvironment [ J ]. *Lancet*, 2008, 371( 9614 ): 771-783.

[ 2 ] Herreros B, Sanchez-Aguilera A, Piris MA. Lymphoma microenvironment: Culprit or innocent [ J ]. *Leukemia*, 2008, 22( 1 ): 49-58.

[ 3 ] Witz IP. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor microenvironment [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 1 ): 9-13.

[ 4 ] Hugo HJ, Kokkinos MI, Blick T, Ackland ML, Thompson EW, et al. Defining the E-cadherin repressor interactome in epithelial-mesenchymal transition: The PMC42 model as a case study [ J ].

*Cells Tissues Organs*, 2011, 193( 1 ): 23-40.

[ 5 ] Nazareth MR, Broerick L, Simpson-Abelson JR, et al. Characterization of human lung tumor-associated fibroblasts and their ability to modulate the activation of tumor-associated T cells [ J ]. *J Immunol*, 2007, 178( 9 ): 5552-5562.

[ 6 ] Nakamum N, Iijima T, Mase K, et al. Phenotype differences of proliferating fibroblasts in the stroma of lung adenocarcinoma and normal bronchus tissue [ J ]. *Cancer Sci*, 2004, 95( 3 ): 226-232.

[ 7 ] Ishii G, Ito TK, Aoyagi K, et al. Presence of human circulating pro-genitor cells for ca/leer stroma fibroblasts in the blood of lung cancer patients [ J ]. *Stem Cell*, 2007, 25( 6 ): 1469-1477.

[ 8 ] Liao D, Luo Y, Markowitz D, et al. Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune microenvironment in a 4T1 murine breast cancer model [ J ]. *PLoS One*, 2009, 4( 11 ): e7965.

[ 9 ] Zhu CQ, Popova SN, Brown AR, et al. Integrin alpha 11 regulate IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells [ J ]. *Proc Natl Acad U S A*, 2007, 104( 28 ): 11754-11759.

[ 10 ] Grice DM, Vetter I, Faddy HM, et al. Golgi calcium pump secretory pathway calcium ATPase 1 ( SPCA1 ) is a key regulator of insulin-like growth factor receptor ( IGF1R ) processing in the basal-like breast cancer cell line MDA-MB-231 [ J ]. *J Biol Chem*, 2010, 285( 6 ): 37458-37466.

[ 11 ] Jec JA, Polard JW. Microenvironmental regulation of metastasis [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9( 6 ): 243-252.

[ 12 ] Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression [ J ]. *Nature*, 2004, 432( 9 ): 332-337.

[ 13 ] Soini Y, Pääkkö P, Autio-Harmanen H. Genes of laminin B1 chain, alpha 1( IV ) chain of type IV collagen, and 72kd type IV collagenase are mainly expressed by the stroma cells of lung carcinomas [ J ]. *Am J Pathol*, 1993, 142( 5 ): 1622-1630.

[ 14 ] Jo M, Lester RD, Montel V, Eastman B, et al. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition ( EMT ) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284( 5 ): 22825-22833.

[ 15 ] Guo H, Li R, Zucker S, et al. EMMPIN( CD147 ), an inducer of matrix metalloproteinase synthesis, also binds interstitial collagenase to the tumor cell surface [ J ]. *Cancer Res*, 2000, 60( 4 ): 888.

[ 16 ] Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: The molecular Jekyll and Hyde of cancer [ J ]. *Nature Rev*, 2006, 6( 9 ): 506-520.

[ 17 ] Massague J. TGF beta in cancer [ J ]. *Cell*, 2008, 134( 11 ): 215-230.

[ 18 ] Stover DG, Bierie B, Moses HL. A delicate balance: TGFbeta and the tumor microenvironment [ J ]. *J Cell Biochem*, 2007, 236( 7 ): 217-229.

[ 19 ] Derynck R, Zhang YU. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGFbeta family signalling [ J ]. *Nature*, 2003, 425( 6 ): 577-584.

[ 20 ] Serie B, Harold L. Moses-Gain or loss of TGF- $\beta$  signaling in mam-

- mary carcinoma cells can promote metastasis [ J ]. *Cell Cycle*, 2009, 8( 20 ): 3319-3327.
- [ 21 ] Lewis C, Pollard JW. Distinct role of macrophage in different tumor microenvironments [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 2 ): 605-612.
- [ 22 ] Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4( 1 ): 71-78.
- [ 23 ] Stout RD, Jiang C, Matta B, et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in micro-environmental [ J ]. *J Immunol*, 2005, 175( 1 ): 342-349.
- [ 24 ] Duluc D, Delneste Y, Tan F, et al. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor associated macrophage like cells [ J ]. *Blood*, 2007, 110( 13 ): 4319-4330.
- [ 25 ] Montuenga LM, Pio R. Tumour-associated macrophages in non small cell lung cancer: The role of interleukin10 [ J ]. *Eur Respir J*, 2007, 30( 4 ): 608-610.
- [ 26 ] Allis CD, Kincaid K, Alt JM, et al. M-1/M-2 macmphages and the Th1/Th2 paradigm [ J ]. *J Immunol*, 2000, 164( 12 ): 6166-6173.
- [ 27 ] 郭双平, 王文亮, 李擒龙. 肿瘤相关性巨噬细胞与胃癌浸润和转移的关系 [ J ]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23( 2 ): 233-234.
- [ 28 ] Proudfoot AE. Chemokine receptors: Nmhifaceted therapeutic targets [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2( 2 ): 106-115.
- [ 29 ] Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: Implications for new anti-cancer therapies [ J ]. *J Pathol*, 2002, 196( 3 ): 254-265.
- [ 30 ] Wiley HE, Gonzalez EB, Maki T, et al. Expression of CC chemokine receptor-7 and regional lymph node metastasis of B16 murine melanoma [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93( 21 ), 1638-1643.
- [ 31 ] Joyce JA, Pollard JW ( 2009 ) Microenvironmental regulation of metastasis [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 9( 1 ): 239-252.
- [ 32 ] Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, et al. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma [ J ]. *Cancer Res*, 2002, 62( 10 ): 2937-2941.
- [ 33 ] Polyak K, Weinberg RA ( 2009 ) Transitions between epithelial and mesenchymal states: Acquisition of malignant and stem cell traits [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 8( 9 ): 265-273.
- [ 34 ] Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion *in vitro* following expression of intercellular adhesion molecule-1 ( ICAM-1; CD45 ) and vascular cell adhesion molecule-1 ( VCAM-1; CD106 ) [ J ]. *Blood*, 1998, 92( 9 ): 1259-1267.
- [ 35 ] Li G, Ryaby JT, Carney DH, et al. Bone formation is an cedby thrombin-related peptide TP508 during distraction osteogenesis [ J ]. *J Orthop Res*, 2005, 23( 6 ): 196-202.
- [ 36 ] Zhang Y, Gong LH, Zhang HQ, Du Q, et al. Extracellular ATP enhances *in vitro* invasion of prostate cancer cells by activating Rho GTPase and upregulating MMPs expression [ J ]. *Cancer Lett*, 2010, 293( 4 ): 189-197.
- [ 收稿日期 ] 2011 - 07 - 02 [ 修回日期 ] 2011 - 08 - 17
- [ 本文编辑 ] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的国内惟一的肿瘤生物治疗专业高级学术刊物,为中国中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊主编为中国免疫学会理事长曹雪涛教授(院士、973首席科学家),编委会由包括11名院士和9名外籍专家的众多名家大师组成。重点报道我国肿瘤生物治疗领域基础理论与临床应用研究的新成果、新理论、新技术及新经验,宣传我国肿瘤生物治疗的政策和发展策略。主要栏目有述评、院士论坛、专家论坛、论著(基础研究,临床研究)、研究快报、技术方法、文献综述、学术争鸣等。双月刊,国内外公开发行。

本刊已被美国《化学文摘》(CA)、《剑桥科学文摘》(CSA)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich IPD),俄罗斯《文摘杂志》(AJ),荷兰《医学文摘》(EMbase),英国《国际农业和生物科学研究文摘》(CABI)、《公共健康研究数据库》(GH),波兰《哥白尼索引》(IC)等多个国际著名检索系统收录;已被国内所有知名检索系统和专业相关文摘期刊收录。本刊在肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者踊跃投稿,请通过本刊网站远程投稿系统,也可通过电子信箱或邮寄投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每期定价12.00元,全年定价72.00元。邮发代号:4-576,请通过邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将72.00元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路800号第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编200433)

联系人:王莹,韩丹;联系电话:021-55620605×22,021-81871002×22;传真:021-81871007

网址:www.biother.org;电子邮箱:cjcb@biother.org