

·综述·

结直肠癌肝转移的发生机制

方涓靖^{1,2}, 万德森^{1,2}

Molecular Mechanism of Liver Metastasis from Colorectal Cancer

FANG Yu-Jing^{1,2}, WAN De-Sen^{1,2}

[ABSTRACT] The morbidity and mortality of colorectal cancer are increasing over the world, while liver metastasis is the main cause of death. Many studies have elucidated the mechanisms. We searched the key words, such as colorectal cancer, liver metastasis and molecular factors, through PubMed, Medline and National Knowledge Infrastructure CNKI literature searching system, and discussed the studies in the recent decade. Thirteen well-identified and elucidated molecular factors, which belong to 8 categories, including matrix metalloproteinases, urokinase plasminogen activator receptor, intergrin, osteopontin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, interferon- β , insulin-like growth factor receptor 1, nuclear matrix protein, vascular endothelial growth factor, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , insulin-like growth factor, extracellular signal-regulated protein kinase and proteinase-activated receptors were reviewed in the article. Correlations of these molecular factors to colorectal cancer were summarized, which maybe helpful to give a new insight into the treatment and prediction of colorectal cancer with liver metastasis.

KEYWORDS: Colorectal neoplasm; Liver neoplasm/secondary; Molecular mechanism

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心
腹科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Abdominal
Surgery,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 万德森

Correspondence to: WAN De-Sen

Tel: 86-20-87343125

E-mail: wds_fk@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-08-02

修回日期: 2007-09-18

【摘要】 结直肠癌的发病率及死亡率在全世界以每年递增的趋势发展着,而其主要的死亡原因是肝转移。这一事件引起了众多学者的关注,大量研究也从各方面对其机理进行了论证。我们应用 PubMed 和 MedLine,以及中国期刊网全文数据库(CNKI)两大文献检索文库,用“结直肠癌”、“肝转移”、“分子机制”等关键词进行检索,总结了近十年间有关结直肠癌的研究,试图提供一个结直肠癌肝转移的基本框架。本文中重点分析一些可能控制此事件的关键分子,对 8 类 13 项分子指标,包括基质金属蛋白酶、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体、整合素、骨桥蛋白、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、干扰素- β 、胰岛素样生长因子 I 型受体、核基质蛋白、血管上皮生长因子、过氧化物酶体增殖物激活受体、胰岛素样生长因子、细胞外信号调节激酶和蛋白酶活化受体等与结直肠癌之间的关系进行了总结和分析,以期寻找治疗和预测结直肠癌肝转移的新靶点提供新思路。

关键词: 结直肠肿瘤; 肝肿瘤/继发性; 分子机制

中图分类号: R735.3+5 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2008)05-0549-06

癌是人类恶性肿瘤中出现最频繁的类型,绝大多数的癌症死亡原因是由于转移而不是源于肿瘤本身,其中肝转移是结直肠癌主要的死亡原因之一。结直肠癌在西方国家占肿瘤死亡的第二位,全世界结直肠癌发病率每年以 2% 的速度上升^[1]。据文献报道,当结直肠癌确诊时,已经有 20%~40% 病

例发生了肝转移,而治愈性根治术后再发的肝转移率为 50%;结直肠癌死亡的患者肝转移率高达 45%~71%^[2]。

在 Paget^[3]提出“种子和土壤”原理以前,关于癌症转移的机制已经被争论了超过一百年。在过去的数十年中,对于癌症的研究主要集中在对肿瘤的发展和转移机制的研究上。转移的选

择过程需要癌细胞成功地完成许多连续受限的步骤;它们必须脱离原发灶,侵入宿主间质内,渗入淋巴管或血管,播散到远处器官的毛细血管床,在新的微循环下生长,进一步增殖而形成转移灶^[4]。结直肠癌肝转移也是一个复杂的动态过程。近年来人们在结直肠癌肝转移的机制方面已经做了很多研究工作,笔者在本文中将对对此作简要评述。

1 蛋白水解酶

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞合成和分泌的生物大分子,分布在细胞表面和细胞之间,参与细胞的粘附、迁移、增殖和分化等过程,与肿瘤细胞的浸润、转移有重要关系。肿瘤细胞的侵袭过程主要包括:减少细胞间的粘附作用,细胞运动性增强,降解ECM酶的分泌增多,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),组织蛋白酶(cathepsins),纤溶酶原活化因子(plasminogen activators)。在进入循环后,肿瘤细胞可与白细胞和血小板形成聚合物,由此增加了在远处毛细血管床形成瘤栓的可能性。同时肿瘤细胞可与血管内皮细胞粘附,诱发内皮退缩,随后通过特殊的细胞表面受体与基底膜(basement membrane, BM)的糖蛋白结合,由此肿瘤细胞可侵入器官的实质内,形成首次侵袭。

1.1 基质金属蛋白酶

转移生物学近年来发展很快,许多研究涉及转移的形成机制,其中包括降解ECM的水解蛋白酶。人们研究最多的是MMPs家族,它在结构上属于锌内肽酶(zinc endopeptidase)类,可以降解细胞外基质蛋白,已知的MMP至少有18种^[5]。根据它们的结构、底物特性和细胞定位,MMP被分为以下五类:胶原酶类、明胶酶类、基质溶解素类、膜型MMPs及其它^[5]。

MMPs主要与纤维母细胞迁移的附着和分离阶段有关。在附着阶段,许多MMPs与粘附分子共同聚集在细胞表面。MMPs可以协助肿瘤细胞通过ECM的秘区而形成迁移。有研究显示,当细胞从基质分离,在基质纤维上囊

泡内的粘附分子和MMPs的过度表达可以作为细胞迁移的早期标记物^[6]。在针对MMPs的基因多态性方面的研究亦表明MMPs可以作为早期发现结直肠癌的指标^[7]。此外,Oba等^[8]应用选择性MMP-2和MMP-9抑制剂MMI-166对移植了人结肠癌的大鼠进行了5周的实验,发现MMI-16可明显减低MMP-2的活性,同时降低癌细胞的侵袭特性,并可通过有效抑制肿瘤脉管系统而降低肝脏的微血管密度(microvessel density, MVD)。近来发现环氧酶(cyclooxygenase, COX)与结直肠癌肝转移有相关性。Ishizaki等^[9]进行的动物实验显示,选择性的COX2抑制剂Etodolac可通过减低MMP9的活性而明显地降低结肠癌肝转移的发生率。

MMP1(interstitial collagenase, 间质胶原酶)是极少数的可以降解原纤维间质胶原的酶,它是MMPs的主要组成部分。MMP1在正常成人组织中的表达水平很低,但是在肿瘤组织中表达却明显增高。近期Beaucher等^[10]在果蝇属肿瘤中的研究证实MMP1的分泌与肿瘤转移有直接相关性,这为进一步研究结直肠癌肝转移提供了新的实验依据。

MMP-7(matrilysin, 基质溶解蛋白)是MMPs家族中已知的最小成员。最初,MMP-7的cDNA是由人类癌的cDNA文库克隆而来的,并由Miyazaki等^[11]首次在人直肠癌细胞株的培养基中检测到其蛋白产物。由于MMP-7具有很强的ECM降解活性,许多研究显示MMP-7在恶性结直肠肿瘤及结直肠癌肝转移灶中过度表达^[12]。由此我们可以将MMP-7作为结直肠癌肝转移新的治疗靶点,进一步深入研究。

1.2 尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)

uPAR是uPA的特异性受体,广泛存在于体内多种血细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及某些肿瘤细胞膜上。uPA是降解ECM和BM的主要蛋白酶,参与多种酶的激活和血管生成。uPAR在许多癌症的浸润和转移中都发挥了重要作用^[13]。Ahmed等^[14]的研

究发现,当uPA与uPAR结合后,将促进uPA-uPAR- β 1整合素复合物的形成;当uPAR缺乏跨膜组分时,细胞内的信号将通过 β 1整合素连接分子而起作用。此外,在裸小鼠模型中,结肠癌肝转移是受3'末端的反义uPAR mRNA所抑制的^[15],同时在抑制了uPAR的表达后,也降低了人结肠癌的发生、HCT116细胞株的侵袭和活力,以及降低uPA的分泌^[14]。以上这些都可证明uPAR在结直肠癌肝转移中的重要地位。

2 粘附分子

粘附分子是影响转移发展的关键成分。具有代表性的粘附分子包括:整合素、钙粘蛋白、选择蛋白、免疫球蛋白、透明质酸盐的结合蛋白等。许多分子因子影响这些粘附分子并且与肝转移有特殊的关系。

2.1 整合素(integrin)

整合素是由 α 和 β 两条链通过非共价键连接而成的异二聚体跨膜糖蛋白,目前已经发现18种不同的 α 亚单位和9种 β 亚单位,提供许多配对组合及产生必要的受体差异。 β 亚单位有一个细胞内的末端,具有将外界的刺激传入细胞内通路的功能,例如在前面提到过的具有激活ERK通路作用的uPA-uPAR- β 1整合素复合物。整合素可以与许多种ECM分子结合,其中层粘连蛋白在门静脉和肝静脉的腔上皮细胞的胞质溶胶中高表达,同时Kitayama等^[16]研究人员利用生物学剪切流动模型证实了 α 6 β 1、 α 6 β 4、 α 2 β 1与层粘连蛋白在结直肠癌细胞株中的联合作用,由此研究人员认为 α 6 β 1、 α 6 β 4、 α 2 β 1在结直肠癌中的表达为肝转移提供了与门静脉和肝静脉优先结合的有利条件。

2.2 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)

OPN最初是作为一种分泌型糖基化磷蛋白由转化的哺乳动物细胞中分离出来的。OPN与骨组织的矿化、血管形成、增加细胞寿命、急慢性感染等生物、病理现象密切相关,并且可通过抑制巨噬细胞及肾脏管状上皮中的诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达对组织发挥主

要的保护作用^[17]。

同时 OPN 在肿瘤的侵袭和转移等方面也发挥着重要的作用, 它的许多重要的下游信号可以调节肿瘤的侵袭行为^[18]。有研究显示 OPN 至少可以调节两个 ECM 降解蛋白酶^[19], 当细胞侵袭 ECM 时, 它可以上调 proMMP-2 在转录因子 KB 中的表达。而 OPN 通过其受体 CD44 及整合素 ($\alpha_v\beta_3$ -integrin) 在许多信号转导途径中的作用可以促进癌症转移。来自功能性研究的资料显示 $\alpha_v\beta_3$ -integrin 可调节肿瘤细胞的迁移^[20]、上皮细胞寿命、迁移和新生血管形成^[20-22]。与此同时, CD44 控制着结直肠癌细胞在肿瘤中的生长, 体外实验显示 OPN 与整合素结合后可增强胞膜中 CD44 的表达, 进一步增强肝癌细胞 HepG2 的粘附力, 促进肝转移形成^[23]。

浙江大学丁凌等^[24]研究发现 OPN 蛋白定位于结直肠癌细胞、肝转移细胞及转移灶旁的肝细胞质中, 而在无结直肠癌的正常结直肠组织及肝细胞中并无表达。Yeatman 等^[25]和 Agrawal 等^[26]研究肿瘤与正常结肠组织中的 OPN 表达比例, 发现癌症患者中为 15 倍, 肝转移患者中为 27 倍, 因此 OPN 可以被认为是结直肠癌肝转移潜在的标记物。然而 OPN 在结直肠癌中升高的机制尚不清楚。有研究证明 TCF4/LEF 转录因子诱导 OPN 在乳腺癌中的表达^[27]。TCF-4/LEF 转录因子是由积蓄的 β -catenin 激活的, 或者我们可以认为 Wnt 信号通路是解释 OPN 在结直肠癌中上调的可能机制。另外有研究人员认为 OPN 是通过上调 uPA 的表达和分泌, 以及依赖 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的表达来诱导细胞的迁移, 从而达到增加肝转移的潜在机制^[28]。

3 细胞存活 (cell survival)

正常细胞缺乏粘附的能力, 远离原发灶后将引起细胞凋亡或缺乏逃避免疫系统的能力, 而导致细胞毁灭, 而许多分子因子为结直肠癌细胞在肝脏环境中的生存提供了必要的条件。

3.1 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)

TRAIL 是肿瘤坏死因子 (tumor

necrosis factor, TNF) 超家族的成员之一, 其抗肿瘤活性强, 同时保护正常细胞。TRAIL 主要在人肝脏的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 和鼠科的脾脏及肝脏的 NK 细胞中表达, 在 NK T 细胞中或普通的 T 细胞中不表达。TRAIL 优先介导肿瘤细胞死亡的潜在机制尚不清楚, 有学者假设是由于在正常细胞和肿瘤细胞表面的 TRAIL 受体的差异表达而引起的。研究显示正常细胞具有 R3 或 R4 受体, 使得细胞不受破坏^[29]。人们虽然仍不清楚 NK 细胞介导肿瘤细胞凋亡的机制, 但是其在肝转移中所起到的保护作用是肯定。而 TRAIL 在肝转移中所起的作用仍在研究过程中, 抗 TRAIL 抗体的应用可以明显增加肝转移灶在结肠癌鼠模型中的发生率^[30], 因此 TRAIL-/- 的小鼠具有肝转移的易感性^[31]。另有研究发现 TRAIL-R2 的启动子具有潜在的 β -catenin/TCF 结合序列, 因此 TRAIL 可能是通过 Wnt 通路而上调表达的^[32]。到目前为止已有许多研究表明 TRAIL 及其 4 个受体的不同表达均与转移灶肿瘤细胞的寿命有相关性。

3.2 干扰素- β (interferon- β , IFN- β)

IFN- β 是一种细胞因子, 它的抗转移作用在许多癌症中都有表现^[33]。Zimmer 等^[34]利用基因表达谱方法, 比较低分化转移能力较弱的结肠癌细胞株 (MIP-101) 及其 IFN- β 抵抗的亚细胞株 (β -MIP-101), 结果显示 IFN- β 抵抗的细胞株显著下调凋亡基因, 说明 IFN- β 在预防肝转移和改变基因表达方面均发挥了重要的作用。许多分子因子在 IFN- β 的作用下防止结直肠癌肝转移灶的形成, 其中由腺瘤细胞分泌的 IFN- β 刺激 iNOS 产生的一氧化氮 (NO) 具有抑制肿瘤生长和转移的作用^[35]。有学者在结直肠癌细胞株 MIP-101 中的研究也显示在抑制了 iNOS 的活性后, 将延长肿瘤细胞的寿命并潜在增加肝转移的可能性^[36]。以上证据均可说明 iNOS 受 IFN- β 表达调控, 并与结直肠癌的肝转移密切相关。

另一个受 IFN- β 影响的分子因子是胰岛素样生长因子 I 型受体 (insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1), 它对于结直肠癌肝转移的进

展过程有促进作用。在所有 IFN- β 抵抗的结直肠癌细胞株中 IGF-1 的表达均上调, 说明在正常情况下 IFN- β 是通过下调这一受体对肿瘤细胞起到抑制作用的^[37]。但是 IFN- β 是否可以作为一个结直肠癌肝转移形成的生物标记物, 仍需要更多研究证据的支持。

3.3 核基质蛋白 (nuclear matrix protein, NMP)

癌细胞中经常发生细胞核或结构的改变, 这些改变经常导致核基质混合物的变化, 包括外周核纤层蛋白、蛋白复合物、残余核仁等, 其中核基质蛋白占细胞核骨架的 10%。在细胞核骨架改变的情况下, 由于转录或复制的作用而引起基因表达的改变, 并转化为肿瘤的形成。Brunagel 等^[38]学者的研究分析了 NMPs 在肝转移灶、癌旁肝组织和相应的结肠癌组织中的表达, 高度证明了这种蛋白可以作为结肠癌肝转移的标志性物质对疾病进行预测。

4 血管生成 (angiogenesis)

血管生成是原发肿瘤生长扩散的关键步骤, 某些血管生成素和生成因子, 如血管上皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可通过促进血管生长大大增加肿瘤转移的几率。VEGF 是从粘液细胞或神经母细胞瘤中提取的较强血管生长因子, 与肝素有较强亲和性, 能直接作用于血管内皮细胞, 促进内皮细胞迁移、增生, 并可增加血管的通透性, 可协助肿瘤细胞侵入脉管系统。VEGF 分子包括 A 至 F 六种分子, 这些分子主要通过内皮细胞的酪氨酸激酶受体 VEGFR-1、-2 中的一种相结合, 传导特异性的细胞内信号。

近年来有许多研究证明了 VEGF 在结直肠癌肝转移的形成中扮演着重要的角色^[39]。另有研究表明 VEGF 在原发结直肠癌细胞中上调, 同时在其相应的肝脏转移灶中下调^[40]。对于这种现象的可能的解释是, 由于肿瘤的增大引起低氧刺激导致 VEGF 上调, 其后由于肝脏实质的高度血管化, 消除了低氧的刺激而减低了 VEGF 的表达。由此可以证明 VEGF 不但有起始肝转移的作用, 还有维持肝转移的功能。然

而亦有研究人员利用血管生成抑制剂 YH-16 对结肠癌肝转移动物进行试验治疗,并未发现 VEGF 表达的明显改变^[41],联合 5-FU 应用后 VEGF 的表达则明显降低^[42]。此外,VEGF 可以通过上调 uPA 的表达而增加肝转移的形成^[43],但其机制尚不清楚,仍需进一步的实验证明。

5 过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)

1990 年,Isseemann 等^[44]首先发现了一种新的甾体激素受体,即 PPARs。它属于细胞核受体超家族,同其它甾体激素受体一样,PPARs 也是配体激活转录因子,它的主要功能是将环境、营养或炎症等刺激转化为胞内信号,从而发挥重要的信使作用。PPARs 具有 α 、 β 和 γ 三种异构体。一直以来人们关注它的热点是它和代谢综合症的关系,PPARs 已成为治疗代谢综合症的新靶点,

除了在一系列的生理过程中起重要作用外,PPARs 还对细胞凋亡与肿瘤的发生发展起重要的调节作用。其中,PPAR γ 在治疗结直肠癌等上皮癌中显示了相当大的前景。在最初的研究中,研究人员热衷于利用 PPAR γ 的激动药诱导多种肿瘤上皮细胞的生长停滞和凋亡,并利用结直肠癌的动物模型进行了类似的研究,但是在初期的临床实验中却缺乏有利证据^[45]。通常在癌症发生的早期,APC 基因突变前,激活 PPAR γ 才具有肿瘤抑制作用^[46],PPAR γ 激动剂的使用可以减少肿瘤的数量^[47],而当 APC 基因已经突变后,它的使用将会增加结直肠癌肿瘤的数量和体积^[48]。因此近期在结直肠癌的鼠模型中的研究显示抑制 PPAR γ 较激活 PPAR γ 在治疗晚期结直肠癌更重要^[49]。同时有研究证明 PPAR γ 的抑制剂可以明显降低结直肠癌细胞的迁移和入侵,显示 PPAR γ 与结直肠癌的肝转移亦存在着密切关系。

6 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)

有许多学者认为 IGF 系统在很多

人类癌症转移中起了很重要的作用。如 Barozzi 等^[50]在研究了包括 TGF- α 、EGFR、MMP-2、IGF-II、VEGF 和微血管密度在结直肠癌转移患者的结直肠癌组织中的表达时发现,只有 TGF- α 、MMP-2 和 IGF-II 是预测肝转移的重要指标。这一结果被 Hakam 等^[37]进行的另一项研究所证实。

而 IGF 系统引起癌症转移的机制又是如何呢?我们知道肿瘤生长的主要限素因子是营养和氧气的供应。低氧环境可诱导新生血管形成,并可促进血源性转移^[51],由此营养的缺乏对于肿瘤生长的影响被削弱,有学者因此提出利用高压氧的治疗抑制肿瘤生长以预防肿瘤的转移^[52]。虽然低氧是刺激肿瘤依赖的血管生成的一个主要因素,但是有学者指出 IGFs 和胰岛素在这个过程中实际上起了重要的作用^[53]。此外,IGF-I 和 IGF-II 可诱导缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1),形成 HIF/芳香烃受体核转位蛋白复合物。这种复合物参与调节低氧反应基因,如 VEGF。相反,IGF-1 可以通过 MAPK 和 PI-3K 通路直接诱导 HIF-1 蛋白的合成,而且 IGF-II、IGF 结合蛋白 2 (IGF-binding protein,IGFBP-2)和 IGFBP-3 的合成也需要 HIF-1 的参与^[53]。许多动物实验也证实了 IGF 系统在肿瘤转移中的作用^[54]。

7 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)

在哺乳动物细胞中,MAPK 信号转导通路即丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPKs)通路,主要包括三条平行的通路,ERK 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)通路、P38 MAPK 通路。其中,ERK 是经典的 MAPK,包括 ERK1 (p44) 和 ERK2 (p42),通称为 ERK1/2,它被各种生长因子激活后具有促进细胞生长、分化、侵袭和转移的作用。有学者研究发现 ERK1/2 参与肠道损伤后的细胞存活,抑制该通路可促进肠道损伤和细胞凋亡^[55]。许多研究证明在 MAPK 通路中受体酪氨酸激酶经多种生长因子激活

后可促进细胞迁移^[56]。这提示 ERK 可通过直接作用于细胞内运动工具影响肿瘤转移过程。在人类的多种肿瘤中,如结直肠癌中均可检测到 ERK 表达水平的提高。理论上干预这种激酶的可能阻止肿瘤的生长,因此在结直肠癌肝转移中对于 ERK 通路的研究日益受到重视。

8 蛋白酶活化受体 (proteinase-activated receptors, PARs)

PARs 属于 G 蛋白偶联受体家族成员,介导跨膜信号转导。胰蛋白酶是最有效的 PAR-2 激活剂,可激活表达于肠上皮细胞和胰腺导管上皮细胞的 PAR-2。Nishibori 等^[57]的研究显示经胰蛋白酶激活的 PAR-2 可促进结肠癌细胞有丝分裂从而影响结直肠癌细胞的增殖及肿瘤生长。有研究证实 PAR-2 可上调白介素 8 (interleukin-8, IL8) 促进癌细胞迁移^[58]。PAR-2 刺激诱导 ERK1/2 磷酸化产生增殖反应,研究说明 MAPK-ERK 通路是 PAR-2 影响结直肠癌的关键^[59]。并且有体外细胞生物学实验证实 PAR-2 经胰蛋白酶激活后作用于 MMPs 和 MAPK-ERK 信号通路,在肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移的过程中发挥了重要的作用^[60]。

9 小结

综上所述,肝转移在结直肠癌的进展中是一个恶性事件,它的发展是一个多环节多步骤的复杂过程。我们重点介绍了一些可能控制此事件的关键分子,希望为寻找治疗和预测结直肠癌肝转移的新靶点提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] 万德森,陈功. 结直肠癌的流行病学及其危险因素研究近况 [J]. 实用癌症杂志, 2000, 5(2): 220-222.
- [2] 夏振龙. 大肠癌肝转移的发生率及临床特点 [J]. 中国实用外科杂志, 1999, 19(10): 579.
- [3] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J]. Lancet, 1889, 1: 571-573.
- [4] Chambers A F, Groom A C, MacDonald I C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic

- sites [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002,2(8):563-572.
- [5] Hidalgo M, Eckhardt S G. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001,93(3):178-193.
- [6] d'Ortho M P, Will H, Atkinson S, et al. Membrane-type matrix metalloproteinases 1 and 2 exhibit broad-spectrum proteolytic capacities comparable to many matrix metalloproteinases [J]. *Eur J Biochem*, 1997,250(3):751-757.
- [7] Lievre A, Milet J, Carayol J, et al. Genetic polymorphisms of MMP1, MMP3 and MMP7 gene promoter and risk of colorectal adenoma [J]. *BMC Cancer*, 2006,6:270.
- [8] Oba K, Konno H, Tanaka T, et al. Prevention of liver metastasis of human colon cancer by selective matrix metalloproteinase inhibitor MMI-166 [J]. *Cancer Lett*, 2002,175(1):45-51.
- [9] Ishizaki T, Katsumata K, Tsuchida A, et al. Etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits liver metastasis of colorectal cancer cells via the suppression of MMP-9 activity [J]. *Int J Mol Med*, 2006,17(2):357-362.
- [10] Beaucher M, Hersperger E, Page-McCaw A, et al. Metastatic ability of *Drosophila* tumors depends on MMP activity [J]. *Dev Biol*, 2007,303(2):625-634.
- [11] Miyazaki K, Hattori Y, Umenishi F, et al. Purification and characterization of extracellular matrix-degrading metalloproteinase, matrin (pump-1), secreted from human rectal carcinoma cell line [J]. *Cancer Res*, 1990,50(24):7758-7764.
- [12] Zeng Z S, Shu W P, Cohen A M, et al. Matrix metalloproteinase-7 expression in colorectal cancer liver metastases; evidence for involvement of MMP-7 activation in human cancer metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2002,8(1):144-148.
- [13] Dano K, Romer J, Nielsen B S, et al. Cancer invasion and tissue remodeling—cooperation of protease systems and cell types [J]. *Apmis*, 1999,107(1):120-127.
- [14] Ahmed N, Oliva K, Wang Y, et al. Downregulation of urokinase plasminogen activator receptor expression inhibits Erk signalling with concomitant suppression of invasiveness due to loss of uPAR-beta1 integrin complex in colon cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2003,89(2):374-384.
- [15] Ahmed N, Oliva K, Wang Y, et al. Proteomic profiling of proteins associated with urokinase plasminogen activator receptor in a colon cancer cell line using an antisense approach [J]. *Proteomics*, 2003,3(3):288-298.
- [16] Kitayama J, Nagawa H, Tsuno N, et al. Laminin mediates tethering and spreading of colon cancer cells in physiological shear flow [J]. *Br J Cancer*, 1999,80(12):1927-1934.
- [17] Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al. Osteopontin—a molecule for all seasons [J]. *Qjm*, 2002,95(1):3-13.
- [18] Rittling S R, Chambers A F. Role of osteopontin in tumour progression [J]. *Br J Cancer*, 2004,90(10):1877-1881.
- [19] Wai P Y, Kuo P C. The role of Osteopontin in tumor metastasis [J]. *J Surg Res*, 2004,121(2):228-241.
- [20] Senger D R, Perruzzi C A. Cell migration promoted by a potent GRGDS-containing thrombin-cleavage fragment of osteopontin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996,1314(1-2):13-24.
- [21] Brooks P C, Montgomery A M, Rosenfeld M, et al. Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels [J]. *Cell*, 1994,79(7):1157-1164.
- [22] Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model [J]. *Science*, 1998,279(5349):377-380.
- [23] Gao C, Guo H, Downey L, et al. Osteopontin-dependent CD44v6 expression and cell adhesion in HepG2 cells [J]. *Carcinogenesis*, 2003,24(12):1871-1878.
- [24] 丁凌,郑树,曹江. 大肠癌及其肝转移组织骨桥蛋白 mRNA 的表达 [J]. *中华医学杂志*, 2002,82(14):970-973.
- [25] Yeatman T J, Chambers A F. Osteopontin and colon cancer progression [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003,20(1):85-90.
- [26] Agrawal D, Chen T, Irby R, et al. Osteopontin identified as colon cancer tumor progression marker [J]. *C R Biol*, 2003,326(10-11):1041-1043.
- [27] Tuck A B, Chambers A F. The role of osteopontin in breast cancer: clinical and experimental studies [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2001,6(4):419-429.
- [28] Tuck A B, Elliott B E, Hota C, et al. Osteopontin-induced, integrin-dependent migration of human mammary epithelial cells involves activation of the hepatocyte growth factor receptor (Met) [J]. *J Cell Biochem*, 2000,78(3):465-475.
- [29] Degl-Esposti M A, Dougall W C, Smolak P J, et al. The novel receptor TRAIL-R4 induces NF-kappaB and protects against TRAIL-mediated apoptosis, yet retains an incomplete death domain [J]. *Immunity*, 1997,7(6):813-820.
- [30] Takeda K, Hayakawa Y, Smyth M J, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells [J]. *Nat Med*, 2001,7(1):94-100.
- [31] Cretney E, Takeda K, Yagita H, et al. Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2002,168(3):1356-1361.
- [32] Chaudhary P M, Eby M, Jasmin A. Death receptor 5, a new member of the TNFR family, and DR4 induce FADD dependent apoptosis and activate the NF-kappaB pathway [J]. *Immunity*, 1997,7:821-830.

- [33] Toth C A, Thomas P. The effect of interferon treatment on 14 human colorectal cancer cell lines: growth and carcinoembryonic antigen secretion *in vitro* [J]. J Interferon Res, 1990,10 (6):579-588.
- [34] Zimmer R, Thomas P. Expression profiling and interferon-beta regulation of liver metastases in colorectal cancer cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2002, 19(6):541-550.
- [35] Brune B, Lapetina E G. Protein thiol modification of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a target for nitric oxide signaling [J]. Genet Eng (N Y), 1995,17:149-164.
- [36] Jessup J M, Battle P, Waller H, et al. Reactive nitrogen and oxygen radicals formed during hepatic ischemia-reperfusion kill weakly metastatic colorectal cancer cells [J]. Cancer Res, 1999,59(8):1825-1829.
- [37] Hakam A, Yeatman T J, Lu L, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in human colorectal cancer [J]. Hum Pathol, 1999,30(10):1128-1133.
- [38] Brunagel G, Vietmeier B N, Bauer A J, et al. Identification of nuclear matrix protein alterations associated with human colon cancer [J]. Cancer Res, 2002,62(8):2437-2442.
- [39] Vermeulen P B, Van den Eynden G G, Huguet P, et al. Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 1999,79(2):316-322.
- [40] Jung Y D, Ahmad S A, Akagi Y, et al. Role of the tumor microenvironment in mediating response to anti-angiogenic therapy [J]. Cancer Metastasis Rev, 2000,19(1-2):147-157.
- [41] 周志伟, 万德森, 王国强, 等. 血管生成抑制剂 YH-16 抑制结肠癌肝转移的研究 [J]. 癌症, 2006,25(7):818-822.
- [42] 周志伟, 万德森, 王国强, 等. 血管生成抑制剂 YH-16 联合氟尿嘧啶抑制结肠癌肝转移的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2006,9(2):161-164.
- [43] Konno H, Abe J, Kaneko T, et al. Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the liver metastasis of colorectal cancer [J]. Jpn J Cancer Res, 2001,92(5):516-523.
- [44] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. Nature, 1990,347(6294):645-650.
- [45] Kulke M H, Demetri G D, Sharpless N E, et al. A phase II study of troglitazone, an activator of the PPARgamma receptor, in patients with chemotherapy-resistant metastatic colorectal cancer [J]. Cancer J, 2002, 8(5):395-399.
- [46] Girnun G D, Spiegelman B M. PPARgamma ligands: taking Ppart in chemoprevention [J]. Gastroenterology, 2003,124(2):564-567.
- [47] Osawa E, Nakajima A, Wada K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress colon carcinogenesis induced by azoxymethane in mice [J]. Gastroenterology, 2003,124(2):361-367.
- [48] Yang K, Fan K H, Lamprecht S A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist troglitazone induces colon tumors in normal C57BL/6J mice and enhances colonic carcinogenesis in Apc1638 N/+ Mlh1+/- double mutant mice [J]. Int J Cancer, 2005,116(4):495-499.
- [49] Fearon E R, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis [J]. Cell, 1990,61(5):759-767.
- [50] Barozzi C, Ravaioli M, D'Errico A, et al. Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel [J]. Cancer, 2002,94(3):647-657.
- [51] Hanze J, Weissmann N, Grimminger F, et al. Cellular and molecular mechanisms of hypoxia-inducible factor driven vascular remodeling [J]. Thromb Haemost, 2007,97(5):774-787.
- [52] Daruwalla J, Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy for malignancy: a review [J]. World J Surg, 2006,30(12):2112-2131.
- [53] Feldser D, Agani F, Iyer N V, et al. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2 [J]. Cancer Res, 1999,59(16):3915-3918.
- [54] Sakatani T, Kaneda A, Iacobuzio-Donahue C A, et al. Loss of imprinting of Igf2 alters intestinal maturation and tumorigenesis in mice [J]. Science, 2005,307(5717):1976-1978.
- [55] Gauthier R, Harnois C, Drolet J F, et al. Human intestinal epithelial cell survival: differentiation state-specific control mechanisms [J]. Am J physiol Cell Physiol, 2001,280(6):C1540-C1554.
- [56] Hartmann G, Weidner K M, Schwarz H, et al. The motility signal of scatter factor/hepatocyte growth factor mediated through the receptor tyrosine kinase met requires intracellular action of Ras [J]. J Biol Chem, 1994,269(35):21936-21939.
- [57] Nishibori M, Mori S, Takahashi H K. Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): PAR-2-mediated proliferation of colon cancer cell [J]. J Pharmacol Sci, 2005,97(1):25-30.
- [58] Hjortoe G M, Petersen L C, Albrektzen T, et al. Tissue factor-factor VII a-specific up-regulation of IL-8 expression in MDA-MB-231 cells is mediated by PAR-2 and results in increased cell migration [J]. Blood, 2004,103(8):3029-3037.
- [59] Darmoul D, Gratio V, Devaud H, et al. Protease-activated receptor 2 in colon cancer: trypsin-induced MAPK phosphorylation and cell proliferation are mediated by epidermal growth factor receptor transactivation [J]. J Biol Chem, 2004,279(20):20927-20934.
- [60] Shi X, Gangadharan B, Brass L F, et al. Protease-activated receptors (PAR1 and PAR2) contribute to tumor cell motility and metastasis [J]. Mol Cancer Res, 2004,2(7):395-402.

[编辑及校对:甘可建]