

文章编号:1004-7220(2010)06-0479-06

· 综述 ·

## 肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附行为的研究进展

刘万钱, 马萍萍, 杨力

(重庆大学 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

**摘要:** 肿瘤转移是恶性肿瘤的主要生物学特征,是引起癌症患者死亡的重要原因。肿瘤转移的发生是一个复杂的动态过程,涉及到血管、淋巴道和转移器官微环境等诸多因素调控。在其血管途径的转移过程中,微血管内肿瘤细胞的靶器官特异性捕获和黏附是肿瘤在特定器官内转移形成的关键性步骤。为更好地了解和认识肿瘤细胞捕获和黏附行为及肿瘤转移形成的机制,本文就微血管内肿瘤细胞捕获和黏附研究中的理论假说、研究方法及其生物力学、内皮细胞和趋化因子等调控因素的研究进展进行了简要的综述,并归纳了该领域内若干可供探索的途径和新方向。

**关键词:** 肿瘤转移; 细胞黏附; 生物力学; 剪切力

**中图分类号:** R318.01 **文献标志码:** A

### Advances in the study on organ specific arrest and adhesion of metastatic tumor cells

LIU Wan-qian, MA Ping-ping, YANG Li (Chongqing University, Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** Tumor metastasis, the main biological characteristic of malignance tumor, is the important cause of death for most cancer patients. The process of tumor metastasis is complex and involves a dynamic combination of vessel, lymphatic system and microenvironment of metastatic organ. Organ specific arrest and adhesion of tumor cells within microvessels of potential target organs is a vital step during the formation of blood borne metastasis. In this article, recent studies on the organ specific arrest and adhesion of circulating tumor cells were comprehensively summarized focusing on the related theory, hypothesis and methodology including the model employed and the research methods involved. The article also discussed the biomechanical factors, endothelial cells and chemokines regulating the arrest and adhesion of circulating tumor cells, and pointed out some recent new phenomena as well as new approaches and directions worthy of investigation.

**Key words:** Tumor metastasis; Cell adhesion; Biomechanics; Shear stress

肿瘤细胞在体内向邻近部位侵袭和远处转移是恶性肿瘤有别于良性肿瘤的主要生物学特征,也是造成肿瘤患者死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。1839年,法国妇科专家 Recamier 提出“转移(metastasis)”一词。此后,临床研究发现特定类型的肿瘤往往转移到某些特定的器官,比如乳腺癌和前列腺癌容易转移到淋

巴结、肺、肝脏和骨;结肠癌易转移到肝脏和肺;皮肤癌易转移到肺。目前,肿瘤转移形成的这种器官特异性行为已为科学界广泛接受;然而,科学界对其机制尚不清楚。因此,完全阐释肿瘤转移形成的这一器官特异性机制对于治疗肿瘤、提高患者的生存率来说至关重要。

收稿日期:2010-07-21; 修回日期:2010-08-27

作者简介:刘万钱(1979-),男,讲师,研究方向:生物医学工程、生物力学。

通讯作者:杨力,男,教授,博士研究生导师,E-mail:yangli@cqu.edu.cn。

肿瘤转移是一个复杂的、多机制参与的过程,涉及血管、淋巴道、周围组织器官的侵袭和体内腔扩散等方式。图1所示为血管途径肿瘤转移形成的主要过程<sup>[2]</sup>。在此过程中,微血管内肿瘤细胞的捕获和黏附在肿瘤转移形成中起着关键性作用。近年来,

研究发现血流动力学、基质力学、内皮细胞和趋化因子等微环境因素在原发瘤细胞特异性转移至远处组织器官的过程中起着很大的作用。为此,本文将对有关微血管内肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附行为的研究进展进行简要回顾。

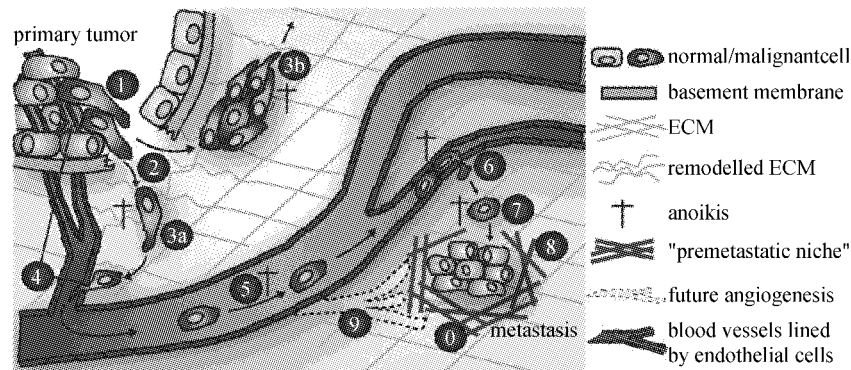


图1 血管途径肿瘤转移步骤的示意图<sup>[2]</sup>

Fig.1 Schematic diagram of the metastatic cascade of tumor cells

## 1 微血管内肿瘤细胞捕获和黏附的靶器官特异性

肿瘤细胞的捕获和黏附是血管途径肿瘤转移形成的一个重要早期性事件。在肿瘤转移过程中,肿瘤细胞的捕获和黏附不仅是血管途径肿瘤转移形成的首要条件,而且在肿瘤转移形成的器官特异性中起着决定性的作用<sup>[3-4]</sup>。研究发现,肿瘤细胞是在微血管内被捕获和黏附,但这种捕获和黏附却并非随机的。Schlüter等<sup>[5]</sup>通过在体的研究发现,结肠肿瘤细胞优先在肝、肺等微血管内被捕获和黏附,而在其他器官却十分罕见。同样,研究发现乳腺肿瘤细胞则优先在肺、肝、骨等器官的微血管内被捕获和黏附,在其他器官内同样很罕见。这些研究发现体内不同器官的微血管内肿瘤细胞捕获和黏附行为存在着显著性差异(即靶器官特异性)。

## 2 血管途径肿瘤转移的相关假说

1889年, Paget<sup>[6]</sup>首先提出关于肿瘤转移的“种子与土壤”假说,认为原发肿瘤细胞(种子)在机体任何器官内都可通过循环系统任意传输和存在,只有与适宜肿瘤细胞生长的器官微环境(土壤)成功地相互作用才能形成肿瘤转移。与此相反, Ewing

等<sup>[7]</sup>提出的“动力学”假说则认为肿瘤细胞在途经第1个微血管系统时的随机性力学接触是决定因素,而基于血管构型的血流动力学(剪切应力等)则决定肿瘤细胞在此毛细血管内何处被捕获,强调肿瘤细胞流经途径的重要性和捕获的动力学随机性。此后,众多学者通过对肿瘤病亡者的尸体解剖及相关的实验研究发现这两种假说都存在缺陷,尚不能完整地解释肿瘤细胞转移的器官特异性。

1978年, Fidler<sup>[8]</sup>提出肿瘤转移的“肿瘤异质性”理论,认为由于遗传性状的不稳定,由单克隆起源的肿瘤细胞在不断增殖的过程中会发生异质性,导致肿瘤细胞的转移潜能有高低之分。为了弄清遗传性状在肿瘤转移的器官特异性过程中的作用, Massague实验室首先从乳腺肿瘤细胞株(MDA-MB231)分离提取出具有不同器官转移能力的细胞群(Single cell populations, SCPs),采用心室注射等方式研究了SCPs细胞转移的器官特异性<sup>[9]</sup>。研究发现,这些具有不同基因表达特征的SCPs细胞表现出显著的器官特异性转移行为。尤为值得注意的是,部分SCPs细胞显示出清晰的单一或多个靶器官的肿瘤转移形成。遗憾的是,尽管目前关于遗传基因调控肿瘤器官特异性转移形成的机制研究在分子水平上得到一些支持,但关于其是否参与微血管内

肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附行为的研究却未见报道。此外,越来越多的研究发现肿瘤转移的器官特异性不单是由肿瘤细胞本身的遗传性状所决定,而在很大程度受到器官内微环境的调节。

### 3 微血管内肿瘤细胞捕获和黏附行为的研究模型

对于微血管内肿瘤细胞捕获和黏附行为的研究,近年来已从早期静态的研究发展到在体内外的血流动力学、基质力学、趋化因子等调控机理研究的层面。

#### 3.1 体内研究模型

在体内的研究主要采用活体荧光显微技术<sup>[5,10]</sup>:即通过对 CD 鼠或裸鼠的不同血管部位进行肿瘤细胞悬液的注射,然后采用活体荧光显微镜直接观察荧光标记的肿瘤细胞在不同器官的微血管内捕获和黏附情况。此外,国际上有学者采用微血管显微注射法研究体内肿瘤细胞黏附和渗出行为,但已有文献尚未发表相关的模型图示。

#### 3.2 体外研究模型

体外模拟微血管中肿瘤细胞捕获和黏附的模型主要有平行平板流动腔系统<sup>[11]</sup>、改良型 Boyden 流动腔系统<sup>[12]</sup>和联合培养流动腔系统<sup>[13]</sup>。总体而言,这些加载系统均由 3 部分组成:(1) 流动腔室;(2) 液体灌流系统;(3) 温度及 pH 值控制系统(见图 2)<sup>[14]</sup>。不同系统间的区别主要在于腔室结构设计和研究目的不同。通过模拟血管内血流和内皮细胞层等环境因素研究肿瘤细胞的捕获、黏附和渗出等机制。

### 4 肿瘤细胞捕获和黏附行为的微环境调控机制

#### 4.1 血流动力学因素

当肿瘤细胞成功侵入血液循环系统后,它们就必须承受血流环境中力的作用,尤其是液体流动力和剪切力。体内外的研究表明微血管内肿瘤细胞的捕获和黏附等行为是肿瘤转移形成的关键性步骤,并受血流动力学等力学因素的调控。因此,完全弄清血流作用下肿瘤细胞捕获和黏附行为的调控机制对于认识肿瘤转移形成的器官特异性机理来说是至关重要的。

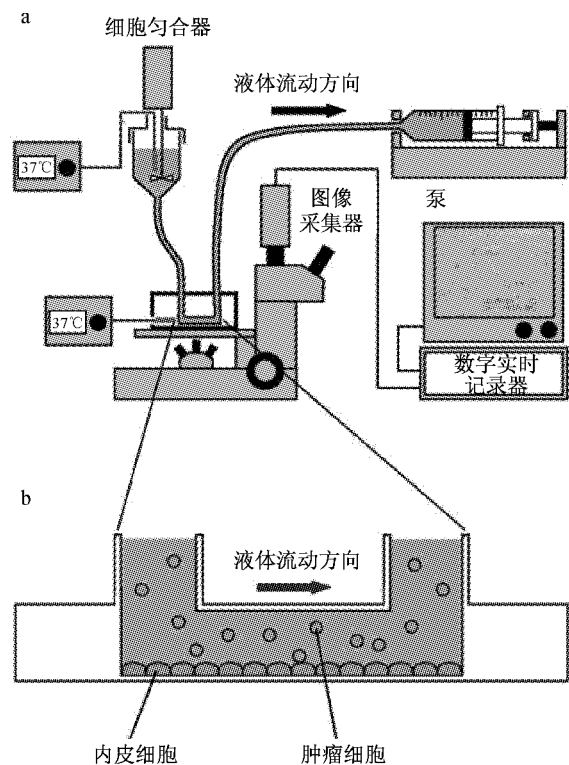


图 2 流动腔灌注系统示意图<sup>[14]</sup>

Fig. 2 Schematic drawing of the perfusion system

为了弄清血流剪切应力作用下肿瘤细胞捕获和黏附的生物学规律,学术界做了大量的研究。Ghodsnia 等<sup>[15]</sup>研究发现,在静态情况下肿瘤细胞呈圆形放射状铺展,应力纤维减少;而将肿瘤细胞暴露在不同大小的剪切力作用后,细胞被拉伸,呈放射状和轴向状铺展,应力纤维增加,并且细胞总体的黏附行为随剪切力大小的改变而变化。Dong 等<sup>[16]</sup>研究发现,血流环境下肿瘤细胞的黏附能力与剪切速率成反比,而与剪切力大小(一定范围内)的关系不大。同时,研究表明剪切力可调控内皮细胞、白细胞和血小板等细胞的生物学行为,从而影响微血管内肿瘤细胞捕获和黏附。

研究表明,剪切力可激活肿瘤细胞内的一系列特殊信号通路,从而诱导细胞骨架的重建,并最终导致肿瘤细胞与血管壁的黏连得以加强。如剪切力可通过激活 Src 来装配肌动蛋白细胞骨架、形成焦点黏连从而增加细胞与基质的黏着;同时,也可通过上调肿瘤细胞黏着斑激酶的磷酸化,从而增强细胞对胶原基质的黏附。Burdick 等<sup>[17]</sup>研究还发现剪切应

力可调节肿瘤细胞整合素等黏附分子的生化作用,从而影响肿瘤细胞与内皮细胞间的黏附。此外,Liang等<sup>[18]</sup>研究发现,剪切力调节了肿瘤细胞表达的 $\beta 2$ 整合素与中性粒细胞表面的黏附分子ICAM1之间作用的动力学速率和亲和力,从而参与肿瘤细胞在微血管内捕获和黏附等过程中的调控。这些研究表明,血流动力学参数在微血管内肿瘤细胞捕获和黏附的过程中起着重要的调控作用。

#### 4.2 基质力学

在众多影响肿瘤侵袭和转移的因素中,胞外基质是肿瘤转移必须逾越的第一道屏障。胞外基质的组成成分和理化性质不仅调控血管内皮细胞的生物学特性,而且还影响肿瘤细胞与内皮细胞间黏附分子的作用,参与肿瘤细胞在微血管内的黏附和渗出等行为的调控<sup>[9,19]</sup>。

基质力学作为重要的力学微环境参与体内细胞生物学行为和生理功能的调控。在体内,不同的器官或组织具有自身特有的力学性质(特异性);微血管内皮细胞或基质的力学性质取决于所处器官或组织的力学性质。研究发现细胞对于黏附基质的力学性质变化尤为敏感<sup>[20-21]</sup>。基质力学可通过调节细胞形态、骨架重组、应力纤维分布和黏附分子表达等影响肿瘤发生、生长、侵袭和生存等过程<sup>[22]</sup>。同样,在特定基质力学条件下,体外培养的肿瘤细胞表现出细胞铺展面积、形态和分泌物等生物学行为急剧变化及黏附分子表达改变的现象。有趣的是,Kostic等<sup>[9]</sup>采用对应于体内器官或组织力学性质的基质进行了肿瘤细胞增殖和迁移等行为的基质力学研究。研究发现,SCPs细胞在不同力学性质的基质上细胞增殖和迁移等行为呈显著性差异。敲除基质力学感应的Fyn激酶基因则可显著减低SCPs细胞对基质力学调控的反应。更为值得关注的是,Schmitz<sup>[23]</sup>和Wu等<sup>[24]</sup>研究发现基质的力学性质调节了细胞黏附分子受-配体间的力学作用,并影响细胞的黏附行为。这些结果提示基质力学不仅在调节肿瘤细胞和内皮细胞形态、细胞骨架重构、黏附表达等细胞行为方面起着重要的作用,而且有可能在调控肿瘤细胞的靶器官特异性捕获和黏附等过程中起着决定性的作用。

#### 4.3 趋化因子

2001年,Muller等<sup>[25]</sup>首次报道趋化因子受体

CXCR4和CCR7在人乳腺癌及其转移灶肺及淋巴结中高表达。同时,研究发现乳腺肿瘤细胞能向其转移的主要靶器官——淋巴结和肺组织产生的趋化移动;阻碍趋化因子与白细胞受体作用的抗体可以减少小鼠乳腺癌细胞向淋巴结和肺组织的转移。Valdivia-Silva等<sup>[26]</sup>研究发现炎症因子可上调肿瘤细胞表面部分趋化受体的表达,从而参与肿瘤细胞黏附和渗出行为的调控。由此,有学者提出的“趋化调节”假说<sup>[27]</sup>,认为趋化因子及其受体的相互作用可调节肿瘤细胞的器官特异性转移,强调肿瘤细胞高趋化因子受体表达与转移区域高度分泌配体的特异性结合的影响。

此外,研究表明趋化因子不仅可通过激活细胞表面的各种黏附分子(如整合素)调节肿瘤细胞与纤维蛋白原、纤维连接蛋白、间质细胞和内皮细胞间的黏附,加强细胞的运动迁移潜能;而且通过趋化因子受-配体轴的激活调控肿瘤细胞的浸润和生存,允许肿瘤在远处播散器官内快速生长<sup>[28]</sup>。这些研究提示趋化因子受-配体相互作用通路在肿瘤细胞捕获和黏附中也起着重要作用。

#### 4.4 内皮细胞

内皮细胞层是血管腔面的单层扁平细胞。研究显示,内皮细胞的胞质突起伸向管腔而形成的指状微绒毛和内皮细胞连接处的微皱襞或瓣膜状突起等结构,有利于肿瘤细胞的附着。同时,研究发现内皮细胞不仅是肿瘤细胞黏附和迁移运动的基层,而且还可通过与肿瘤细胞的直接接触或胞外分泌等方式调节细胞黏附分子的表达和分布,从而影响肿瘤细胞的捕获和黏附行为。

为了研究内皮细胞在肿瘤细胞捕获和黏附中的作用,Karmer等<sup>[29]</sup>首次进行肿瘤细胞与内皮细胞间作用的体外试验,初步揭示内皮细胞对肿瘤细胞的黏附和渗出行为具有重要的调控作用。此后,众多学者研究了剪切力作用下内皮细胞对肿瘤细胞捕获和黏附的行为影响,发现肿瘤细胞的捕获和黏附能力与内皮细胞所受的剪切力参数有重要的关联性<sup>[12,15-17]</sup>。在对肿瘤细胞的黏附力学特性研究中发现,与内皮细胞的接触可显著的增强肿瘤细胞的黏附力,从而有利于肿瘤细胞在体内血流条件下对内皮细胞的黏附和细胞抗血流冲击能力。这些结果证实内皮细胞参与了剪切力作用下肿瘤细胞的

捕获和黏附行为的调控。

#### 4.5 其他因素

微血管内肿瘤细胞捕获和黏附的机制十分复杂,除上述研究较为广泛的微环境外,还包括以下因素的作用:(1)黏附分子<sup>[28]</sup>。如整合素、选择素和钙黏蛋白等在肿瘤细胞对血小板、白细胞和内皮细胞等的黏附过程中起着至关重要的作用,可促进肿瘤的转移。整合素等黏附分子作用的阻断可完全或部分的阻碍肿瘤细胞捕获和黏附的行为,而上调其表达则可增强微循环内肿瘤细胞的捕获和黏附能力。(2)低氧<sup>[30]</sup>。在某些特定的组织部位,微管壁存在显著差异的低氧低营养状态极易导致血管内皮细胞受损,这可能为肿瘤细胞的附壁提供有利条件。由此,不同组织内血流内所携带的肿瘤细胞附着于血管内皮细胞上的结果可能就会出现明显差异。(3)白细胞<sup>[16]</sup>。白细胞在肿瘤组织中占主导地位,参与组织重建、肿瘤血管再生以及肿瘤细胞的黏附、侵袭等过程。(4)血小板<sup>[31]</sup>。血小板不仅可与肿瘤细胞黏附形成复合物,保护肿瘤细胞免受血流中剪切力的破坏以及逃避机体免疫系统的免疫清除作用;还可使肿瘤细胞更易于黏附到血管内皮,从而促进肿瘤转移以及释放大量的生长因子促进肿瘤细胞生长。(5)炎症因子<sup>[26]</sup>。炎症因子可通过调节肿瘤细胞趋化受体表达以及微血管内环境变化来影响肿瘤细胞的生物学行为。以上所述这些物理和化学因素都可能在肿瘤细胞的靶器官特异性捕获和黏附过程中起着调控作用,其机制都有待于进一步研究和探索。

## 5 结论与展望

肿瘤转移是恶性肿瘤细胞向原发肿瘤以外的部位侵袭和生长的过程,是一个多因子参与的、高度复杂有序的、多转移途径的、有器官特异性的连续过程。在此过程中,微血管内肿瘤细胞的捕获和黏附是血管途径转移形成的重要早期性事件。除了本文所阐述的血流动力学、基质力学、内皮细胞以及趋化因子等因素促进肿瘤细胞捕获和黏附行为外,目前仍有不少关于微血管内肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附方面的机制未明。如,组织特异性的基质力学性质是否通过对微血管内皮细胞生物学行为等的调节参与肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附行为的

调控并起着决定性的作用;肿瘤的异质性是否意味着不同种类肿瘤细胞的捕获和黏附仅受不同的黏附分子、趋化因子等途径的调控;不同种类的肿瘤细胞在相同器官或组织微血管内捕获和黏附的靶器官特异性机理如何,等等问题都有待于进一步深入研究。

此外,已有血流微环境对血管内细胞生物学行为调控的研究为肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附机制的研究提供了很大的借鉴。探索血管内肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附过程中的分子机制与正常细胞(如间充质干细胞、白细胞等)的不同之处,有利于阐释其调控机理,发现新的肿瘤预防和治疗方法;从而可以特异性地杀死肿瘤细胞而不影响正常细胞的自我更新。总之,通过基础研究、动物模型建立、肿瘤患者的临床调查等方面研究的结合,对微血管内肿瘤细胞靶器官特异性捕获和黏附行为的研究和探索,不但具有重大的理论意义和临床应用价值,同时还有助于新型抗癌药物的研制与开发。

**致谢:**感谢国家自然科学基金(10902130, 30870608),高等学校学科创新引智计划(国家“111计划”)(B06023)和中央高校基本科研业务费(CD-JXS112300)资助。

#### 参考文献:

- [1] Gupta GP, Massagué J. Cancer Metastasis. Building a Framework [J]. Cell, 2006, 127:679-685.
- [2] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2009, 1796: 293-308.
- [3] Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2:563-572.
- [4] Gassmann P, Enns A, Haier J. Role of tumor cell adhesion and migration in organ-specific metastasis formation [J]. Onkologie, 2004, 27(6):577-582.
- [5] Kerstin S, Peter G, Andreas E, et al. Organ-specific metastatic tumor cell adhesion and extravasation of colon carcinoma cells with different metastatic potential [J]. The American Journal of Pathology, 2006, 169(3):1064-1073.
- [6] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J]. Lancet, 1889, 133: 571-573.
- [7] Ewing J. A treatise on tumors, neoplastic diseases, ed [M]. Philadelphia, Saunders, 1928.
- [8] Fidler IJ. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis [J]. Cancer Res, 1978, 38(9): 2651-2660.

- [9] Kostic A, Lynch CD, Sheetz MP. Differential matrix rigidity response in breast cancer cell lines correlates with the tissue tropism [J]. PLoS ONE, 2009, 4(7):e6361.
- [10] Haier J, Korb T, Hotz B, *et al.* An intravital model to monitor steps of metastatic tumor cell adhesion within the hepatic microcirculation [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(4): 507-514.
- [11] 刘肖珩, 陈槐卿. 流室系统的流体动力学模拟[J]. 生物医学工程杂志, 1999, 16(4): 441-444.
- [12] Slattery MJ, Liang SL, Dong C. Distinct role of hydrodynamic shear in leukocyte-facilitated tumor cell extravasation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 288: C831-839.
- [13] 姜宗来, 陈双红, 张炎. 内皮细胞与平滑肌细胞联合培养的新模型[J]. 中国学术期刊文摘, 1999, 5(1): 80-81.
- [14] Strell C, Lang K, Niggemann B, *et al.* Surface molecules regulating rolling and adhesion to endothelium of neutrophil granulocytes and MDA-MB-468 breast carcinoma cells and their interaction [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(24): 3306-3316.
- [15] Ghodsnia RC, Haddad O, Leyrat A, *et al.* Morphological analysis of tumor cell/endothelial cell interactions under shear flow [J]. J Biomech, 2007, 40(2): 335-344.
- [16] Liang SL, Slattery MJ, Dong C, *et al.* Hydrodynamic shear rate regulates melanoma-leukocyte aggregation, melanoma adhesion to the endothelium, and subsequent extravasation [J]. Annals of Biomedical Engineering, 2008, 36(4): 661-671.
- [17] Burdick MM, McCaffery JM, Kim YS, *et al.* Colon carcinoma cell glycolipids, integrins, and other glycoproteins mediate adhesion to HUVECs under flow [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284: 977-987.
- [18] Liang SL, Fu CL, Wagner D, *et al.* Two-dimensional kinetics of  $\beta$ 2-integrin and ICAM-1 bindings between neutrophils and melanoma cells in a shear flow [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294: C743-C753.
- [19] Paszek MJ, Weaver VM. The tension mounts: mechanics meets morphogenesis and malignancy [J]. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2004, 9(4): 325-341.
- [20] Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate [J]. Science, 2005, 310(5751): 1139-1143.
- [21] Engler AJ, Shamik S, Sweeney HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. Cell, 2006, 126: 677-689.
- [22] Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, *et al.* Tensional homeostasis and the malignant phenotype [J]. Cancer cell, 2005, 8: 241-254.
- [23] Schmitz J, Benoit M, Gottschalk KE. The Viscoelasticity of Membrane Tethers and Its Importance for Cell Adhesion [J]. Biophysical Journal, 2008, 95: 1448-1459.
- [24] Wu L, Xiao BT, Jia XL, *et al.* Impact of carrier stiffness and microtopology on two-dimensional kinetics of P-selectin and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) interactions [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(13): 9846-9854.
- [25] Müller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. Nature, 410:50-56.
- [26] Valdivia-Silva JE, Franco-Barraza J, Silva ALE, *et al.* Effect of pro-inflammatory cytokine stimulation on human breast cancer: Implications of chemokine receptor expression in cancer metastasis [J]. Cancer Letters, 2009, 283: 176-185.
- [27] Wang Z, Ma QY.  $\beta$ -Catenin is a promising key factor in the SDF-1/CXCR4 axis on metastasis of pancreatic cancer [J]. Medical Hypotheses, 2007, 69:816-820.
- [28] Dittmar T, Heyder C, Gloria-Maercker E, *et al.* Adhesion molecules and chemokines: the navigation system for circulating tumor (stem) cells to metastasize in an organ-specific manner [J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25:11-32.
- [29] Kramer RH, Nicolson GL. Interactions of tumor cells with vascular endothelial cell monolayers: A model for metastatic invasion [J]. Proc Natl Acad Sci, 1979, 76(11): 5704-5708.
- [30] Finger EC, Giaccia AJ. Hypoxia, inflammation, and the tumor microenvironment in metastatic disease [J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(2): 285-293.
- [31] Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells [J]. Blood, 2010, 115(17): 3427-3436.