

整合素介导血源性转移中肿瘤细胞与宿主细胞相互作用规律研究进展

赵凤龙, 李莉, 杨红, 吴春惠, 刘贻尧
(电子科技大学 生命科学与技术学院, 生物物理系, 成都 610054)

摘要: 血源性转移(hematogenous metastasis)是肿瘤细胞转移的重要途径之一。肿瘤细胞的血源性转移是一个复杂的病理学过程,肿瘤细胞进入血液并伴随血液循环而运动,同时通过其表面的整合素分子与血液中的白细胞、血小板等相互作用,或直接与血管内皮细胞发生相互作用,并引发一系列的生物学事件,促进肿瘤细胞的转移。许多生物大分子(如整合素、选择素、趋化因子或细胞因子等)参与并介导肿瘤细胞的黏附与迁移过程,进而形成新的肿瘤转移灶。因此,阐明肿瘤细胞血源性转移对治疗肿瘤的恶性转移、提高癌症患者的寿命有着极其重要的意义。本文综述了整合素在肿瘤细胞血源性转移中的作用及其所涉及的信号转途径,并对其未来研究热点进行展望。整合素在肿瘤血源性转移中作用的深入研究将对临床肿瘤药物靶点的发现和癌症患者的治疗有着重要意义。

关键词: 肿瘤细胞; 细胞黏附; 血源性转移; 整合素; 信号转导

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Integrin-mediated tumor cell-host cell interaction during hematogenous metastasis and their regulatory mechanisms

ZHAO Feng-long, LI Li, YANG Hong, WU Chun-hui, LIU Yi-yao (Department of Biophysics, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

Abstract: Hematogenous metastasis is one of the most important ways for metastasis of tumor cells and this is a complex pathophysiological process. Tumor cells enter the bloodstream and move with the blood circulation, meanwhile interact with leukocyte, platelets via integrins, or directly interact with endothelial cells to cause a series of biological behaviors and promote the metastasis of tumor cells. These activated integrins, collaborating with other molecules (e. g. integrins, selectins, cytokines and chemokines), will induce various signal cascades to mediate tumor cell adhesion and migration, and form a new metastatic foci. Hence, better understanding of hematogenous metastasis process is of great significance for treating malignant metastasis of tumor cells and improving life of tumor patients. In this review, the roles of integrins during hematogenous metastasis of tumor cells and their signal transduction were summarized, and new perspectives for future investigation were also discussed. The elucidation about the mechanism of hematogenous metastasis of tumor cells will help to provide a rational basis for anticancer drug development and drug target discovery.

Key words: Tumor cells; Cell adhesion; Hematogenous metastasis; Integrin; Signal transduction

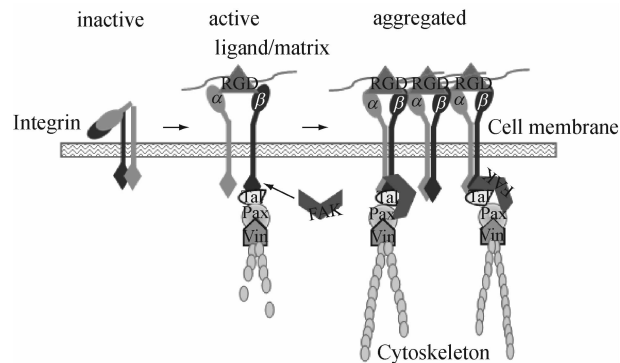
肿瘤细胞的转移行为是导致癌症患者死亡的主要因素。肿瘤细胞转移是一个高度复杂的病理生理学过程^[1],肿瘤细胞首先发生上皮细胞间质转型,随后分泌基质金属蛋白酶降解细胞外基质,肿瘤细胞脱落原发肿瘤病灶发生侵袭和迁移,跨过血管内皮细胞进入血管,在血液循环中肿瘤细胞会与血管壁内皮发生对接、滚动并在血管内皮发生黏附,迁移进入靶部位组织间隙,然后增殖形成新的肿瘤组织,同时肿瘤细胞一些细胞因子诱导并形成新生血管为新的肿瘤转移灶提供养分,此过程称为血源性转移(hematogenous metastasis),它是肿瘤细胞转移的重要方式之一。研究发现在血源性转移过程中整合素分子起重要作用,它不仅参与肿瘤细胞的运动、黏附、侵袭和细胞外基质降解,同时也能够作为信号通路的力学或化学感受器参与调节血源性转移这一过程^[2-3]。因此,阐明整合素及其相关分子在肿瘤细胞血源性转移过程中的作用机制对肿瘤治疗具有重要的作用。本文简要综述血源性转移过程中肿瘤细胞与宿主细胞的相互作用规律,以及整合素在血源性转移过程中的作用及其信号转导途径。

1 整合素的结构和功能

1.1 整合素的结构

整合素是一类细胞膜表面黏附分子受体家族,主要介导细胞与细胞外基质的黏附;也有研究发现,整合素家族的黏附分子还能介导细胞与细胞之间的相互作用。目前研究发现整合素是由两个跨膜的多肽链 α 亚基和 β 亚基(总共18种)通过非共价键结构相互作用组成了约24种不同的异源二聚体。 α 亚基的分子量为120~150 kD, β 亚基的分子量为90~110 kD,不同的 α 亚基和不同的 β 亚基之间的氨基酸有不同程度的同源性,在结构上有共同的特点。它们的每一个亚基分别含有一个较大的胞外区、一个跨膜片段和一个较短的胞内区。 α 亚基和 β 亚基N末端结构域间的结合形成整合素能够与其配体相结合的头,而它们的C末端部分穿透细胞膜使整合素与细胞骨架和一些信号分子相互作用。目前为止,已确定整合素根据其配体亲和力的大小可分为以下3种:①低亲和力构象;②高亲和力构象;③中间亲和力构象。整合素的胞质区信号通过尾部传导至细胞外配体结合结构域,致使整合素从

一个“低亲和力构象”状态或称“静息”状态,转变为高亲和力的构象状态或称“激活”状态(见图1);而介于上述两者之间的构象称之为“中间亲和力构象”状态^[4]。是否存在其他状态,目前还无统一观点。



RGD - 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸整合素结合基序, Talin - 踝蛋白, Paxillin - 桩蛋白, Vinculin - 纽蛋白

图1 整合素活化与聚集示意图

Fig.1 Schematic diagram of integrin activation and clustering

1.2 整合素的功能

整合素的主要功能之一是通过与其相应配体的结合,介导细胞与细胞外基质及细胞与细胞之间的黏附。整合素的胞内段C末端结构域还能直接与细胞骨架蛋白如踝蛋白(talin)、桩蛋白(paxillin)、纽蛋白(vinculin)、 α -辅肌动蛋白(α -actinin)、细丝蛋白(filamin)等肌动蛋白结合分子与F-肌动蛋白(filamentous actin)结合,将细胞外基质与细胞骨架蛋白连接在一起(见图1),维持细胞的形态,影响细胞的黏附、运动、吞噬等作用。整合素在黏附位置聚集成黏着斑的形式存在,与结合在其上的细胞骨架蛋白形成黏着斑。整合素的另一个重要功能是参与细胞的信号转导。整合素分子的胞内区本身没有激酶活性,因而其信号转导主要通过与其相关的信号分子介导,这些信号分子包括接头蛋白(Fyn-Shc)、蛋白激酶(focal adhesion kinase, FAK)和一些跨膜的生长因子受体(FI-K)等^[5]。整合素通过信号转导来影响细胞骨架的变化、细胞的运动、黏附侵袭能力、基因转录及细胞的增殖与分化、存活与凋亡等。整合素具有双向的信号传导机制:一种是由内向外信号传导(inside-out signaling),另一种是由外向内信号传导(outside-in signaling)。由内向外信号传导

是通过细胞本身功能状态的改变,将细胞内信号通过其胞内区传递到细胞外,调节整合素与配体的结合能力、整合素的聚集以及随后形成黏着斑-细胞骨架蛋白与信号分子的复合物,进而影响整合素分子的亲和性、以及细胞外基质的变化等^[6]。由外向内信号传导是整合素与其配体结合或感受到细胞外微环境中力学信号的刺激后使细胞内的信号分子发生级联反应激活细胞内的信号通路,主要包括 FAK-PI3K、FAK-Ras-MAPK、FAK-CAS-Crk-JNK 等,这些整合素介导的信号通路参与调控细胞的基因表达、增殖、细胞骨架的重排和细胞的黏附能力,最后影响基因表达,进而影响细胞增殖等生物学行为(见图2)。目前研究表明,整合素的 α 亚基的作用主要在于与配体的结合,而 β 亚基则在信号转导中起着更重要的作用。

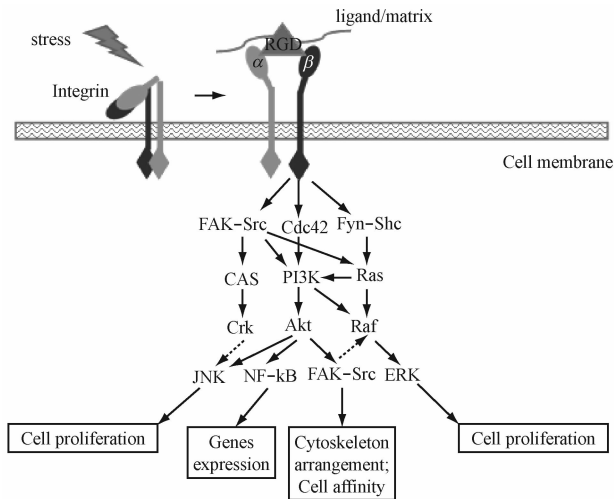


图2 整合素介导的一些重要信号通路

Fig. 2 Selective signaling pathways mediated by integrins

2 血源性转移过程中肿瘤细胞与宿主细胞的相互作用

肿瘤细胞的血源性转移是一个复杂的病理生理学过程,同时也是一个高度调节和动态的细胞生物学调节过程。肿瘤细胞脱离原发肿瘤灶进入血管,与血管内皮细胞发生相互作用后黏附在血管内皮细胞,随后发生滚动、铺展,牢固黏附在血管内皮细胞向通透性发生改变的功能紊乱的内皮细胞部位迁移,从而跨过血管内皮细胞向血管外组织间隙迁

移,形成新的转移灶。同时在其他血细胞(如白细胞、血小板)的参与下,伴随血液循环肿瘤细胞与血液中的相关血细胞发生相互作用,对肿瘤细胞在血液中的黏附、迁移、生存和增殖有一定的影响。大量研究表明,肿瘤细胞进入微循环血管后,肿瘤细胞通过白细胞或血小板表面的配体分子与白细胞或血小板相互作用,介导肿瘤细胞在血管内皮细胞上的黏附,同时血管内皮细胞也会表达大量的黏附分子,加强了肿瘤细胞在血管内皮细胞上捕获与黏附。在此过程中,白细胞或血小板起到桥梁作用。另一方面,有研究报道证实,白细胞或血小板的聚集程度与肿瘤细胞的转移能力有关。此外,肿瘤细胞通过自身表面的一些分子(如 $\alpha_v\beta_3$ 整合素)可直接与血管内皮细胞发生黏附。以上研究表明,肿瘤细胞与血管内宿主细胞的相互作用能够为肿瘤细胞的转移提供条件(见图3)。

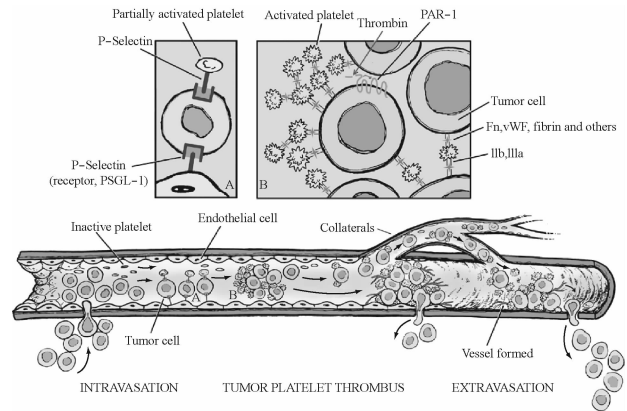


图3 肿瘤细胞血源性转移过程^[7]

Fig. 3 Pathological processes of hematogenous metastasis of tumor cells in blood stream

2.1 白细胞在肿瘤细胞血源性转移过程中的作用

目前越来越多的研究表明,白细胞在肿瘤细胞血源性转移过程中起着至关重要的作用。在血液循环的微环境中,巨多核细胞专一性高表达其表面的L-选择素(L-selectin)通过与结肠癌细胞表面的唾液酸化Lewis/x结合后,使之与白细胞发生对接,随后在CD11a和CD11b进一步参与下,这种相互作用变得更加牢固(firm adhesion),从而促进结肠癌细胞的血源性转移^[8]。另有报道表明,L-选择素亦可介导低剪切力条件下鳞状癌细胞与白细胞相互作用,鳞状癌细胞的转移潜能明显提高^[9]。此外,巨多核白

细胞也能够加速黑素瘤细胞转移过程,通过整合素 $\alpha_3\beta_3$ 和细胞间黏附分子(ICAM-1),巨多核白细胞可以被募集到凝血酶诱导过量表达纤维黏连蛋白的黑素瘤细胞表面,加速黑素瘤细胞的转移。在肿瘤细胞所处的微循环的血流环境中,血流剪切力调节肿瘤细胞表达的 β_2 整合素与中性粒细胞表面的黏附分子ICAM-1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的捕获和黏附等过程中的调控^[10]。此外,剪切力还能够增加中性粒细胞内源性白细胞介素-8(IL-8)的分泌,使中性粒细胞 β_2 的活化水平上调,增强 β_2 整合素介导的黑素瘤细胞与中性粒细胞相互作用,促进黑素瘤细胞的转移^[11]。

白细胞通过其表面的L-选择素、整合素参与介导肿瘤细胞与白细胞的相互作用,并使之与内皮细胞牢固黏附在内皮细胞上,在内皮细胞上发生迁移、定向地向通透性增加的内皮细胞部位迁移运动,使肿瘤细胞穿透血管皮到达周围组织间隙形成新的肿瘤病灶的过程中,白细胞起到了肿瘤细胞与内皮细胞黏附和迁移的桥梁作用,故白细胞在肿瘤细胞血源性转移过程中起到至关重要的作用。

2.2 血小板参与肿瘤细胞的血源性转移

现已证实,肿瘤细胞具有激活血小板并诱导血小板聚集的能力。肿瘤细胞通过产生组织因子、凝血酶和基质金属蛋白酶等物质激活血小板,从而促进血小板与肿瘤细胞发生黏附并聚集进而增强了肿瘤细胞的转移能力。

GPIIb/IIIa是血小板膜上特有含量最丰富的糖蛋白整合素,也是介导血小板与肿瘤细胞黏附和聚集的重要黏附分子,其配体具有一个特定的RGD序列(精氨酸-甘氨酸-天冬酰胺)。Amirkhosravi等^[12]研究发现,血小板聚集能够促进肿瘤细胞转移是因为其血小板表面大量表达血小板糖蛋白GPIIb/IIIa这种黏附分子,它可以通过与肺癌细胞表面表达的整合素 $\alpha_3\beta_3$ 的RGD序列相互作用促进肿瘤细胞与血小板黏附和聚集,通过体内和体外实验利用血小板糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剂XV454均能使肺癌细胞的转移能力下降。同时研究证实,血小板糖蛋白GPIIb/IIIa参与黑素瘤细胞在血小板上的黏附;体外实验证明,几种改良的肝素衍生物能够抑制黑素瘤细胞在固定化血小板上的黏附。此外研究证

实,持续活化的血小板细胞表面糖蛋白GPIIb/IIIa在纤维蛋白原存在的情况下,通过与细胞表面的整合素 $\alpha_3\beta_3$ 的相互作用介导黑素瘤细胞与血小板的相互作用在黑素瘤细胞的血源性转移过程中发挥着重要的作用^[13]。在剪切力条件下研究血小板与肿瘤细胞的相互作用对肿瘤细胞转移的影响已经成为了热点问题。研究发现,在低切应力条件下固定化血小板能够为结肠癌LS174T的黏附提供条件,同时黏附在血管壁的血小板能够通过血小板糖蛋白GPIIb/IIIa捕获血流中的LS174T结肠癌细胞,从而增强结肠癌细胞与固定化血小板的对接滚动及牢固黏附^[14]。另一方面,血小板通过其表面糖蛋白GPIIb/IIIa可增加结肠癌细胞和单核巨噬细胞在血管内皮细胞上的黏附^[15]。这些都为癌细胞跨血管内皮层侵袭到周围组织中提供了条件。

另外,GPIb-IX-V也是血小板表面重要黏附分子之一,其配体包括血管假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和巨噬细胞抗原-1(macrophage antigen-1, Mac-1)等。研究表明它通过与内皮细胞表面的vWF相互作用介导黑素瘤细胞与内皮细胞的黏附,从而加速黑素瘤细胞的血源性转移^[13]。高表达在血小板表面的GPIb-IX-V与功能紊乱的内皮细胞发生相互作用,使血小板在内皮细胞发生聚集,从而使血小板在血管表面形成附壁微血栓,使得肺癌细胞大量黏附在紊乱的内皮细胞层,增加肺癌细胞跨血管内皮层的能力,进入到组织间隙形成新的肺癌转移病灶^[16]。

此外,P-选择素主要储存于血小板的 α 颗粒及内皮细胞的棒状小体中,其配体包括P-选择素糖蛋白配体(PSGL-1)和CD24等,P-选择素的表达是血小板活化的一个特异性标志,它能够与肿瘤细胞(如结肠癌、肺癌、乳腺癌、黑素瘤)表面的配体结合,血小板主要通过黏附分子P-选择素介导肿瘤细胞血小板表面滚动,从而募集肿瘤细胞至血小板表面,通过抗体抑制实验也证实了这一现象^[17]。P-选择素介导血小板与肿瘤细胞相互作用,也对其黏附和转移有着重要的作用。

2.3 内皮细胞与肿瘤细胞相互作用

内皮细胞在肿瘤细胞血源性转移过程中既起到宿主细胞又起到肿瘤细胞转移的屏障作用。在肿瘤细胞未表现出癌细胞特异性和组织特异性的特征情

况下,肿瘤细胞与内皮细胞发生相互作用。使肿瘤细胞在血管内皮层上滚动,从而牢固黏附在血管内皮层,造成血管内皮细胞功能紊乱其通透性增加,为肿瘤细胞跨过血管内皮细胞进入周围组织间隙提供条件。但血管内皮细胞在血管最内层其致密排列在血管壁,对肿瘤细胞的转移又起到屏障作用。体外研究表明,在血流剪切力条件下,高表达泌乳激素-3 (Galactin-3) 和汤-弗二氏抗原(Thomsen-Friedenreich antigen)的乳腺癌细胞在单层内皮细胞上的黏附能力显著增强^[18]。一些基质金属蛋白酶能够在肿瘤细胞跨内皮层迁移过程中起到重要作用,它们可以降解细胞外基质。基质金属蛋白酶-2 组织抑制子(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)能够调节基质金属蛋白酶-2 (metalloproteinase-2, MMP-2)介导的内皮细胞功能紊乱造成的血管内皮细胞层通透性增加,促进乳腺癌细胞穿透肺部微血管内皮细胞的迁移,最终增加乳腺癌细胞的转移机率^[19]。微血管环境中存在有血小板活化因子(PAF)通过 Ca^{2+} 和 PI3K 依赖的信号通路诱导内皮细胞基质金属蛋白酶-9 (metalloproteinase-9, MMP-9)的表达并降解细胞外基质,改变血管内皮细胞层的通透性,血管内皮细胞层通透性的改变为肿瘤细胞的转移创造条件^[20]。另有研究发现,在微循环环境中,白细胞介素 $1-\beta$ (IL- 1β) 能够刺激血管内皮细胞通过 ERK-MAPK 信号途径上调 E-选择素的表达,故肿瘤细胞通过 E-选择素被内皮细胞捕获,形成滚动牢固黏附,并促使肿瘤细胞外渗出微血管进入周围组织间隙形成新的肿瘤转移灶^[21]。研究发现,肿瘤细胞与血管内皮细胞发生紧密的接触活化血管内皮细胞内的 NF- κ B 信号通路上调血管内皮细胞的相关黏附分子(如 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin),使得肿瘤细胞表面的整合素与相关配体的黏附分子发生相互作用,增加肿瘤细胞在血管内皮细胞层的黏附和跨内皮细胞的迁移能力,促进肿瘤细胞的血源性转移^[22]。

但有些肿瘤细胞的转移具有特定的癌细胞特异性和组织选择偏好性。肿瘤细胞不与内皮细胞直接相互作用,在特定的靶器官部位发生类似于牢固黏附的滞留现象,其原因可能是由于具有组织特异性的肿瘤细胞整合素或黏附分子在微循环中发挥着一定的作用。例如,肝血窦内通常出现的滞留(类似

于牢固黏附)而难以观察其在内皮细胞上的滚动。

显而易见,肿瘤细胞只有在特定的情况下才能与血管内皮细胞直接发生相互作用。在此过程中,整合素介导肿瘤细胞与内皮细胞的对接、滚动及牢固黏附,最终使得肿瘤细胞跨过血管壁到达远端的组织间隙,形成新的肿瘤转移灶。

3 整合素及其信号转导调控肿瘤细胞血源性转移

整合素在参与肿瘤细胞与内皮细胞及血细胞等宿主细胞相互作用中也起着至关重要的作用。许多肿瘤细胞过表达一些整合素分子,为肿瘤细胞黏附和迁移提供分子基础。Very Late Antigen-4 (VLA-4)整合素能够促进黑色素瘤细胞在血管内皮细胞上的黏附及迁移的能力^[23]。因此,可以判断肿瘤细胞表面整合素的活化所引发的信号转导可能在其血源性转移过程有重要调控作用。有研究报道表明,活化的整合素能够与肿瘤细胞分泌的 MMPs (如 MMP-2/9) 相互作用降解细胞外基质,从而破坏肿瘤细胞迁移的屏障,调节癌细胞的迁移能力^[24]。Verbick 等^[25]研究发现,去整合素和 MMPs 的结构域 ADAM23 能够在肿瘤细胞血源性转移过程中负调控肿瘤细胞整合素的活化,从而下调其转移能力。在乳头癌基质侵袭转移过程中,通过乳头癌细胞自身分泌的生长因子诱导整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的活化降解细胞外基质,增强乳头癌细胞的侵袭能力。此外,肿瘤细胞膜表面的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 还可通过与细胞外基质中相关配体(如玻璃黏连蛋白、骨桥蛋白等)结合介导前列腺癌细胞的黏附和迁移侵袭行为^[26]。

Burdick 等^[27]报道,在 0.1 Pa 的剪切流场下结肠癌细胞在内皮细胞上从滚动到牢固黏附,除 E-selectin 起重要作用外,同时其结肠癌细胞膜上的 α_2 、 α_6 和 β_1 整合素也有部分贡献。研究表明,整合素 β_1 能够介导肿瘤细胞与宿主细胞和细胞外基质的黏附,这样被活化的 β_1 整合素会使得其与细胞外基质和宿主细胞上相应配体的亲合能力显著增加。已有研究表明,细胞外压力能够诱导依赖细胞骨架 Src 的活化,活化的 Src 起始 PI3K/FAK/Akt1 信号通路的信号级联反应,同时促使胞浆的 FAK, p85 及 Akt 向聚集有 FAK 和整合素 β_1 的部位发生转位并与 FAK 和整合素相结合,从而增强整合素 β_1 与其胞

外基质的亲和能力,促进肿瘤细胞的黏附能力。在许多抗癌药物研究中发现,一些抗肿瘤药物(如他莫昔芬、茶黄素、 α -番茄碱、小檗碱和多西紫杉醇等)能够通过抑制整合素与细胞外基质的结合降低肿瘤细胞转移的能力,这些研究为肿瘤药物的开发提供了更多的理论和实验基础^[28]。

在肿瘤细胞血源性转移中,整合素作为一种重要的细胞膜表面黏附分子受体,能够在肿瘤细胞黏附和迁移过程中承担化学和力学信号传导作用,调节肿瘤细胞与宿主细胞的相互作用;在跨内皮细胞迁移这一复杂的病理和生理过程及血液循环的微环境中,肿瘤细胞表面的整合素能够作为化学和力学信号感受器对外界化学和力学信号迅速做出反应,将信号传递到细胞内使细胞内发生一系列的信号级联反应,调节肿瘤细胞血源性转移的过程。

研究表明,前列腺癌细胞表面整合素 $\alpha_v\beta_3$ 与细胞外基质专一性底物玻璃黏连蛋白结合将这种化学信号传递至细胞内,使细胞内的磷脂酰肌醇激酶(PI-3K)磷酸化,随后 PI-3K 将其下游蛋白激酶 B(PKB/Akt)磷酸化,从而增加前列腺癌细胞与其整合素 $\alpha_v\beta_3$ 细胞外基质配体的结合能力和迁移能力^[29]。此外,在肿瘤细胞通过整合素在细胞外基质上的黏附是由整合素与细胞外基质结合后募集黏着斑激酶(FAK)与整合素和细胞外基质形成黏着复合物,这一复合物会使 FAK 自身的 397 位酪氨酸发生磷酸化,同时受到整合素与细胞外基质刺激的 PI-3K 会通过其 p85 亚基的 SH3 和 SH2 结构域结合到 FAK 的羧基端并被磷酸化,催化磷脂酰肌醇-4 磷酸(PIP)和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PI-P2)的肌醇环 D3 位磷酸化分别生成 PI(3,4)P2 和 PI(3,4,5)P3,这两种产物会使细胞骨架发生重排,调节细胞的黏附和迁移等行为。具有 RGD 序列的去整合素结构域能够特异性与黑色素瘤细胞表面整合素结合,使肌动蛋白细胞骨架发生重排和多聚化,同时磷酸化 FAK,下调细胞核内原癌基因 c-Fos 的含量,抑制 NF- κ B 从细胞质到细胞核内的转运,从而抑制 NF- κ B 活化,最终实现抑制黑色素瘤细胞的血源性转移^[30]。

研究发现,在大量表达 β_3 的 LNCaP 细胞中,活化整合素 $\alpha_v\beta_3$ 能够上调与细胞运动相关 cdc2 的 mRNA 水平的同时,还能够增加 cdc2 与 cyclin B2 的

专一性结合能力;此外,cdc2 与 cyclin B2 的结合和钙调素结合蛋白在细胞膜的褶皱部位,从而调节细胞的迁移能力,揭示了一种整合素调节肿瘤细胞转移的新途径。

在人肺腺癌细胞中, α -番茄素能够使 PI-3K/Akt 和 ERK 信号途径失活,抑制 MMP-2,9 及 uPA 的 mRNA 和蛋白酶水平,从而抑制人肺腺癌细胞的转移。在鼠黑色素瘤细胞中,他莫昔芬能够通过抑制 PKC/MEK/ERK 和 PKC/PI-3K/Akt 途径,降低黑色素瘤细胞浸润和转移的能力。同时,茶黄素能够通过抑制 p53 和超氧化自由基(ROS)的串话(cross-talking)进一步抑制 NF- κ B 的活化,最终达到抑制人乳腺癌细胞的迁移的效果。

此外,血小板活化因子诱导 MMP-9 的表达依赖于相互独立的 Ca^{2+} 和 PI-3K,以及 Ca^{2+} 和 PI-3K 的 ERK 信号通路,同时需要 NF- κ B 的活化,从而达到降解细胞外基质改变血管内皮细胞层通透性的目的,为肿瘤细胞穿透血管壁到达周围组织间隙提供条件。在血液微循环中,肿瘤细胞与内皮细胞通过整合素介导的紧密接触通过活化 NF- κ B 信号通路调控了内皮细胞表面黏附分子表达上调,为肿瘤细胞的黏附和迁移提供分子基础。同时,一些炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 等)能够通过 NF- κ B 和 p38/MAPK 途径使内皮细胞功能发生紊乱相关黏附分子表达上调,血管内皮层通透性发生改变,增加了肿瘤细胞黏附和穿透血管壁进入周围组织间隙的能力^[31]。

在肿瘤细胞血源性转移过程中,肿瘤细胞进入血液微环境中,并暴露在血流产生的剪切力下,肿瘤细胞表面的整合素将这种力学信号通过肿瘤细胞表面的整合素作为力学信号感受器传递至细胞内,使肿瘤细胞发生一系列的信号级联反应。研究发现,细胞外压力能够增加结肠癌细胞表面整合素的亲和力,并且依赖于肌动蛋白通过细胞内的 FAK/Src/PI-3K/Akt 信号途径向细胞外传递信号,增强了结肠癌细胞的黏附能力,从而促进结肠癌细胞的血源性转移^[32]。因此,肿瘤细胞表面的整合素分子作为血液微环境中的化学和力学信号感受器在调节肿瘤细胞的转移能力过程中起着重要的作用。

4 总结与展望

肿瘤转移是恶性肿瘤细胞向远端组织侵袭和生

长的过程,是一个多因素参与的、高度复杂有序的、多转移途经的、有器官特异性的病理生理过程。在此过程中,微血管内整合素介导肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用参与肿瘤细胞的捕获、滚动和迁移是肿瘤细胞血源性转移的重要基础。除了本文所阐述的整合素在肿瘤细胞与白细胞、血小板、内皮细胞以及其相应的配体相互作用介导肿瘤细胞血源性转移的相关机制外,目前仍有很多关于整合素介导肿瘤细胞血源性转移尚未阐明的分子机制。例如:不同细胞外基质对整合素介导肿瘤细胞在特异性组织部位黏附和迁移的影响及其分子机制;不同种类的肿瘤细胞在相同器官或组织微血管内的黏附和迁移的靶器官机理特异性如何;白细胞也会表达整合素,白细胞表面的整合素是否参与在肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用及其在介导肿瘤细胞血源性转移过程中的分子机制;血小板糖蛋白 GPIIb/IIIa 与 vWF 在介导肿瘤细胞与微血管内皮细胞相互作用过程中的亲和力动力学以及分子机制等问题都有待于进一步深入的研究。

此外,血流微环境对整合素介导肿瘤细胞在微血管内的生物学行为的研究为肿瘤细胞的血源性转移提供了很多的借鉴。探索微循环中肿瘤细胞黏附和迁移过程中整合素介导肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用规律及其分子机制,有利于阐释血流微环境对肿瘤细胞血源性转移的调控机理,发现新的肿瘤预防和治疗方法,从而为治疗癌症提供新的理论依据。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,对整合素介导血源性转移中肿瘤细胞与宿主细胞相互作用规律研究和探索,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。

参考文献:

- [1] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms [J]. *BBA-Rev Cancer*, 2009, 1796(2): 293-308.
- [2] Rusnati M, Tanghetti E, Dell'Era P, *et al.* Alpha(v) beta(3) integrin mediates the cell-adhesive capacity and biological activity of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in cultured endothelial cells [J]. *Mol Biol Cell*, 1997, 8(12): 2449-2461.
- [3] Thamilselvan V, Craig DH, Basson MD. FAK association with multiple signal proteins mediates pressure-induced colon cancer cell adhesion via a Src-dependent PI3K/Akt pathway [J]. *FASEB J*, 2007, 21(8): 1730-1741.
- [4] Takagi J, Petre BM, Walz T, *et al.* Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling [J]. *Cell*, 2002, 110(5): 599-611.
- [5] Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling [J]. *Science*, 1999, 285(5430): 1028-1032.
- [6] 吕守芹, 杨帆, 龙勉. 细胞-分子生物力学研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2009, 24(2): 79-84.
- [6] Lv SQ, Yang F, Long M. Advances in study on cellular and molecular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(2): 79-84.
- [7] Nierodzik ML, Karpatkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis; Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype [J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(5): 355-362.
- [8] Jadhav S, Bochner BS, Konstantopoulos K. Hydrodynamic shear regulates the kinetics and receptor specificity of polymorphonuclear leukocyte-colon carcinoma cell adhesive interactions [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5986-5993.
- [9] Resto VA, Burdick MM, Dagia NM, *et al.* L-selectin-mediated lymphocyte-cancer cell interactions under low fluid shear conditions [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15816-15824.
- [10] Liang S, Fu C, 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(3): C743-C753.
- [11] Liang S, Hoskins M, Dong C. Tumor cell extravasation mediated by leukocyte adhesion is shear rate dependent on IL-8 signaling [J]. *Mol Cell Biomech*, 2010, 7(2): 77-91.
- [12] Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, *et al.* Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation and lung metastasis by the oral GPIIb/IIIa antagonist XV454 [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3): 549-554.
- [13] Zhang C, Liu Y, Gao Y, *et al.* Modified heparins inhibit integrin alpha(IIb)beta(3) mediated adhesion of melanoma cells to platelets in vitro and in vivo [J]. *Inter J Cancer*, 2009, 125(9): 2058-2065.
- [14] McCarty OJ, Mousa SA, Bray PF, *et al.* Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions [J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1789-1797.
- [15] Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia-from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: Drug discovery for targeting the tumor microenvironment [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115(4): 446-452.

- [16] Erpenbeck L, Nieswandt B, Schon M, *et al.* Inhibition of platelet GPIb alpha and promotion of melanoma metastasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(2): 576-586.
- [17] Kim YJ, Borsig L, Han HL, *et al.* Distinct selectin ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leukocytes, and endothelium [J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(2): 461-472.
- [18] Khaldoyanidi SK, Gliinsky VV, Sikora L, *et al.* MDA-MB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigen-galectin-3 interactions [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(6): 4127-4134.
- [19] Shen Q, Lee ES, Pitts RL, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase-2-mediated endothelial barrier dysfunction and breast cancer cell transmigration through lung microvascular endothelial cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(7): 939-951.
- [20] Ko HM, Kang JH, Choi JH, *et al.* Platelet-activating factor induces matrix metalloproteinase-9 expression through Ca²⁺- or PI3K-dependent signaling pathway in a human vascular endothelial cell line [J]. *FEBS Lett*, 2005, 597(28): 6451-6458.
- [21] Woodward J. Crossing the endothelium; E-selectin regulates tumor cell migration under flow conditions [J]. *Cell Adh Migr*, 2008, 2(3): 151-152.
- [22] Haddad O, Chotard-Ghodsnia R, Verdier C, *et al.* Tumor cell/endothelial cell tight contact upregulates endothelial adhesion molecule expression mediated by NFkappaB: Differential role of the shear stress [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(4): 615-626.
- [23] Liang S, Dong C. Integrin VLA-4 enhances sialyl-Lewisx/a-negative melanoma adhesion to and extravasation through the endothelium under low flow conditions [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(3): C701-C707.
- [24] Rolli M, Fransvea E, Pilch J, *et al.* Activated integrin alphavbeta3 cooperates with metalloproteinase MMP-9 in regulating migration of metastatic breast cancer cells [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2003, 100(16): 9482-9487.
- [25] Verbisck NV, Costa ET, Costa FF, *et al.* ADAM23 negatively modulates alpha(v)beta(3) integrin activation during metastasis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5546-5552.
- [26] Zheng DQ, Woodard AS, *et al.* Substrate specificity of alpha(v)beta(3) integrin-mediated cell migration and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway activation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(32): 24565-24574.
- [27] 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(4): C977-C987.
- [28] Shih YW, Shieh JM, Wu PF, *et al.* Alpha-tomatine inactivates PI3K/Akt and ERK signaling pathways in human lung adenocarcinoma A549 cells: Effect on metastasis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(8): 1985-1995.
- [29] Adam Y, Edwards RH, Schuldiner S. Expression and function of the rat vesicular monoamine transporter 2 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294(4): C1004-C1111.
- [30] Oliva IB, Coelho RM, Barcellos GG, *et al.* Effect of RGD-disintegrins on melanoma cell growth and metastasis: involvement of the actin cytoskeleton, FAK and c-Fos [J]. *Toxicol*, 2007, 50(8): 1053-1063.
- [31] Kuldo JM, Westra J, Asgeirsdottir SA, *et al.* Differential effects of NF- κ B and p38 MAPK inhibitors and combinations thereof on TNF- α - and IL-1 β -induced proinflammatory status of endothelial cells in vitro [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289(5): C1229-C1239.
- [32] Thamilselvan V, Basson MD. Pressure activates colon cancer cell adhesion by inside-out focal adhesion complex and actin cytoskeletal signaling [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(1): 8-18.