

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.047

胃癌的肿瘤微环境研究进展

曹晓雪 宋 光[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:肿瘤微环境是决定肿瘤细胞行为的主要影响因素,有别于正常细胞与其周围组织所形成的微环境,组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等构成了肿瘤组织代谢环境的生物学特征,这种特性在肿瘤的发生、进展、转移中扮演重要的角色。胃癌早期症状不典型、转移迅速、死亡率高,是消化系统最常见的恶性肿瘤,目前,关于肿瘤微环境的研究尚处于起步阶段,对胃癌肿瘤微环境的研究有助于我们进一步认识胃癌发生发展的机制,并为临床诊断、治疗胃癌提供依据。因此,本文就近年来在胃癌肿瘤微环境方面的研究进展作一综述。

关键词:胃癌;肿瘤微环境;肿瘤微环境特点;肿瘤微环境模型

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)31-6177-03

Research Progress of Gastric Tumor Microenvironment

CAO Xiao-xue, SONG Guang[△]

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The tumor microenvironment is one of the main factors to determine the behavior of tumor cells which is different from normal cells and their surrounding tissue microenvironment, tissue hypoxia and acidosis, interstitial hypertension, a large number of growth factors and generation of proteolytic enzymes and immune inflammatory reactions constitute the biological characteristics of the tumor tissue metabolic environment. This feature plays an important role in tumorigenesis, progression, and metastasis. Gastric cancer early symptoms are not typical, rapid transfer of high mortality, is the most common malignant tumors of the digestive system, the research is still in its infancy on the tumor microenvironment, the gastric tumor microenvironment helps to further our knowledge of gastric cancer the development of mechanisms for clinical diagnosis, and to provide basis for the treatment of gastric cancer. Therefore, this paper reviewed the recent research progress in gastric tumor microenvironment.

Key words: Gastric cancer; Tumor microenvironment; Tumor microenvironment characteristics; Tumor microenvironment model

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6177-03

前言

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤。在我国,胃癌的发病率及死亡率位居所有恶性肿瘤首位^[1],肿瘤微环境与肿瘤细胞有着密切的联系,二者的相互作用决定肿瘤转移的最终归宿。研究表明,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^[2],胃癌肿瘤微环境在胃癌形成过程中发挥了重要作用。

多年前,著名的“种子与土壤”假说被 Stephen Paget 提出^[3],但当时该假说并未得到人们足够的重视。人们集中研究肿瘤细胞自身分子生物学的变化,却从不考虑非肿瘤细胞组成的微环境对肿瘤发生中的作用,因此使得人类的抗肿瘤之路走得十分艰难。直到近几年,人们发现肿瘤与肿瘤微环境是一个不可分割的整体,才开始重视对非肿瘤细胞组成的微环境对肿瘤发生中的作用的研究。如在 2004 年和 2007 年,美国立癌症研究所(NCI)发布了两项与肿瘤微环境相关的文件,旨在加强对肿

瘤微环境的研究。相关研究认为:导致肿瘤的恶性转化,是由于某些细胞因子、蛋白酶或受体等之间的相互作用改变了组织间的渗透压,影响肿瘤组织的营养代谢环境,并发挥出免疫炎症作用,促进肿瘤新生血管生成,从而利于肿瘤的侵袭与转移^[4,6]。因此,监测肿瘤微环境成分的变化来监测细胞的动态,可用于癌症的预防和靶向治疗。

1 肿瘤微环境概述

肿瘤微环境的概念最早由 Lord 于 1979 年提出,其完整的理论体系经过了多次修改和补充。肿瘤微环境是一个具有组织缺氧、酸中毒、间质高压等特点的复杂综合环境系统,由基质细胞(stromal cell)、细胞因子(cytokine)(如 VEGF、FGF、TGFβ 等)、免疫细胞、肿瘤细胞等共同组成。相关研究表明,肿瘤细胞周围的环境,即微环境(microenvironment)在肿瘤的发生、发展、转移起着重要的作用,且影响着治疗的反应。肿瘤微环境中大量的蛋白水解酶、生长因子与免疫炎症反应共同作用于肿瘤细胞表面,对细胞增殖、分化等产生重要影响。胃癌肿瘤细胞之间以及与胃癌微环境成分存在着各种形式的交流:向基质中分泌表达特异性蛋白分子,如 VEGF 促进新生血管的形成;借助基质成分进行信息物质的传递;通过粘附或破坏细胞外基质的

作者简介:曹晓雪(1986-),女,硕士,主要研究方向:胃癌肿瘤微环境, E-mail: cxiaoxue@163.com

[△]通讯作者:宋光, E-mail: songguang_99@126.com

(收稿日期:2013-12-28 接受日期:2014-01-23)

结构发生转移等。寻找出胃癌肿瘤微环境的特征与胃癌之间的联系,有利于对胃癌的早期预防和进行靶向治疗。目前,微环境和胃癌之间关系的研究已经越来越受到重视。

2 胃癌肿瘤微环境的特点

胃癌代谢环境的生物学的特性十分利于肿瘤的增殖、侵袭、转化等,是促使恶性肿瘤产生、恶变并发生转移的重要原因,这些特征包括以下几个方面:

2.1 低氧微环境

低氧是恶性肿瘤微环境的特征之一,同时也是肿瘤发生恶性转化甚至转移的启动因素。胃癌细胞在微环境中能通过调节某些转录因子、肿瘤相关基因的表达等来影响肿瘤细胞的生物学特性,适应低氧环境。早在1955年,Thomlinson等^[7]就已经发现这种缺氧状态存在于许多恶性肿瘤组织中,并随着低氧检测技术的不断完善,越来越多的证据表明人类肿瘤普遍存在低氧微环境。Brizel等^[9]于1996年首次发现人类肿瘤远处转移与肿瘤低氧微环境有着密切的相关性。越来越多的实验表明,肿瘤在恶变过程中存在一定的缺氧区域,我们考虑促使肿瘤扩散和转移的主要原因表现在肿瘤细胞的需求增加和自身血供不足两个方面。目前发现,HIF-1是肿瘤低氧微环境中最重要的转录因子^[10]。利用单克隆抗体进行免疫组化的技术,结果显示,HIF-1 α 过表达于缺氧的胃癌组织中,并参与肿瘤的发生发展过程,且受PI3K/Akt、MAPK信号转导通路的调控。也有研究发现,HIF-1 α 可促使血管内皮生长因子(VEGF)的表达,诱发胃癌血管生成,在胃癌侵袭转移过程中二者具有相互叠加或协同作用^[13]。

2.2 酸性微环境

酸中毒是肿瘤组织代谢环境的另一个基本特征。肿瘤细胞在缺氧和有氧糖酵解代谢的过程中,产生了可激活催化CO₂的相关酶的HIF-1和乳酸,使得碳酸在胞内聚集,最终产生胞内呈碱性和胞外呈酸性的微环境。Schlappack等在1991年进行了实验性动物转移模型实验,结果表明肿瘤细胞在酸性条件下培养后注射到小鼠体内,其肺部的转移结节数与正常培养细胞组有显著性差异^[14]。后续的研究显示,癌细胞的侵袭和转移能力在酸性条件下会显著增加,究其原因,是缺氧的肿瘤组织酸化导致细胞外基质降解和正常细胞死亡,促进了肿瘤细胞在酸性微环境中生长增殖,并使肿瘤转移。高燕、赵伟等人通过实验发现,在一定的酸性培养环境下的肿瘤细胞出现增殖抑制,但凋亡不明显^[17]。酸碱微环境对肿瘤细胞生长转移的调控机制尚不清楚,但大多数人认为,肿瘤酸性微环境的形成是肿瘤细胞为了适应生存而进行自然选择的结果,其对肿瘤细胞的产生、增殖、转化有重要影响。人们认为,调节肿瘤细胞微环境的pH值将会是一个杀死癌细胞的有效措施。

2.3 间质高压

较高的间质压力是肿瘤微环境的另一个特征,该特性严重影响了药物在肿瘤内部的输运。研究发现,产生肿瘤间质高压的原因有两个方面:一是肿瘤组织缺乏正常组织应有的、用于组织液动态平衡的功能性淋巴系统;二是肿瘤血管具有高渗的特性,该特性使得肿瘤出现间质高压。目前,降低肿瘤间质压有3种方法:①通过放射线或药物杀死肿瘤;②降低血液流阻;③

改变肿瘤内部微环境动力学参数,如改变胶体渗透压、渗透率、水力传导系数等。

2.4 免疫炎症反应

肿瘤微环境一旦形成,肿瘤组织内聚集大量的抑制性免疫细胞,如MDSC、调节性T细胞,它们在肿瘤免疫逃逸、肿瘤生长与恶变中起了重要的作用。近年来人们把免疫系统在肿瘤发生和发过程中起到的宿主保护和肿瘤造型功能称为“癌症免疫校正(cancer immunoediting)”,其包括三个动态的阶段,为:清除、平衡和逃逸。肿瘤免疫逃逸在肿瘤侵袭与转移的过程中是一个重要环节,是引起胃癌难以治愈和复发的关键原因。Peinado H、Lavotshkin S等人的研究发现,机体的免疫监视功能发生异常将加速胃癌的免疫逃逸和恶变^[21]。另外,炎症尤其是慢性炎症与大多数肿瘤的发生都有联系,它可以增加肿瘤发生的风险。肿瘤细胞可以分泌炎症调节因子,英国研究人员最新发现低剂量阿司匹林可降低结肠癌的发生率。

2.5 主要生长因子和蛋白水解酶

近年的研究发现,肿瘤的主要生长因子和蛋白水解酶与肿瘤的生长、侵袭和转移有着非常密切的联系。例如,血管内皮生长因子(VEGF)是最有效的一类促血管生成因子,而血管生成是肿瘤发生和发展的重要条件之一,有研究表明,VEGF可增加促炎细胞因子IL-18的产生而促进了胃癌细胞的转移。蛋白水解酶中的基质金属蛋白酶(MMPs),可对非基质成分与基质成分产生作用,进而改变肿瘤微环境,从多方面促进肿瘤的发生和发展。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类蛋白水解酶,通过对基质成分和非基质成分的作用可改变肿瘤生存的微环境^[2],并从多方面促进肿瘤演进。Deryugina等人对胃癌的研究发现,MMP-14可上调血管内皮生长因子的表达,促进胃癌血管的生成,这说明蛋白水解酶和生长因子之间也存在着联系。

3 胃癌肿瘤微环境模型现状

3.1 体外实验

体外实验是指在体外建立模拟人体内的肿瘤组织环境,并开展相关研究。其中,建立和发展细胞培养系统是体外实验的关键。许多研究者通过建立胃癌肿瘤微环境体外模型研究肿瘤微环境和对肿瘤细胞的影响,并取得了一定成果。

Bissell MJ博士发展了三维培养系统,该系统能精确地研究了肿瘤和间质之间的关系^[28]。针对目前体外缺氧细胞培养模型方法较为烦琐的问题,张俊文、王丕龙等运用GasPaK产气袋法体外创建了胃癌细胞微缺氧培养模型,并采用该模型对肿瘤缺氧环境进行研究,证实了缺氧能促进胃癌侵袭转移及血管形成。Chen M等运用体外实验,使用V-ATPase抑制剂PPI降低胃腺癌细胞系SGC7901的pHi,提高化学治疗药物的细胞毒性,并发现在给药后24h再加入抗肿瘤药物时产生的细胞毒性作用最大。

3.2 体内实验

动物模型是人类肿瘤学研究的重要工具之一。虽然动物肿瘤的生物学特性与人类肿瘤有着明显差异,而运用免疫缺陷动物建立人类肿瘤的移植模型能更好地研究人类肿瘤生物学行为。

体内试验是研究胃癌肿瘤微环境最常用的方法,一般是通

过培养肿瘤细胞株建立裸鼠荷瘤模型。裸小鼠成瘤模型建立方法是将胃癌细胞注射至裸鼠皮下,观察并测量裸鼠成瘤情况,切片光镜观察瘤体组织结构。建立理想的裸小鼠胃癌模型是研究胃癌生长、转移生物学特性及其分子调控机制,以及找寻治疗新药、新方法的重要载体。目前,用于建立模型的胃癌细胞株种类较多,包括人胃癌细胞株 BGC-823、SGC-7901、HS-746T 和人胃腺癌细胞株 MGC-803、AGS 等,并已广泛地应用相关模型进行研究^[30]。

朱华、冼丽萍等人对人胃癌裸鼠移植瘤转移模型的基本原理及研究概况进行了深入探讨,并认为将新鲜人胃癌组织块移植到裸鼠胃壁以构建人胃癌裸鼠移植瘤的转移模型,已成为目前研究人类胃癌生物学行为和抗肿瘤实验性治疗的主要方法之一。此外 FAISS 等人也应用该模型进行研究,发现通过抑制肿瘤细胞 V-ATPase 活性,改变酸性环境,进而抑制动物模型上入胃癌移植瘤的生长。

4 小结与展望

综上所述,胃癌肿瘤微环境是一个复杂的综合系统,具有低氧、酸中毒、间质高压、免疫炎症性反应等特点,这些特性影响胃癌的增殖、侵袭和转移过程,通过监视和调控胃癌肿瘤微环境是预防癌症和进行靶向治疗的有效手段。目前,人们仍缺乏对胃癌微环境的认识,仍无法精确的反映体内整个微环境的变化情况。为了促使胃癌的发生发展机制的研究更加清晰,人们试图通过系统生物学的手段,寻找胃癌发生发展过程中的特异蛋白质及其之间的相互作用来解开这些难点。肿瘤缺氧、酸中毒等信号通路是一个受多因素调控的复杂网络,那么如何阻断该信号通路,并寻找肿瘤新的治疗策略、提高治疗效果,将成为我们未来努力的方向。

参考文献(References)

- [1] Chen L, Li T. Advances in treatment of gastric cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(6): 571-574
- [2] 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
- [3] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6): 453-458
- [4] Sogn J A, Anton-Culver H, Singer D S. Meeting report: NCI think tanks in cancer biology[J]. Cancer Res, 2005, 65(20): 9117-9120
- [5] Mbeunkui F, Johann D J, Jr. Cancer and the tumor microenvironment: A review of an essential relationship[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 63(4): 571-582
- [6] Gao Ming, Wu Jia-ming. The tumor microenvironment and tumor progression[J]. The Medical Reviews, 2008, 20(5): 412-417
- [7] Thomlinson R, Gray L. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy[J]. Br J Cancer, 1955, 9(4): 539-549
- [8] Hede K. Environmental protection: studies highlight importance of tumor microenvironment[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(15): 1120-1121
- [9] Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma[J]. Cancer Res, 1996, 56: 941-943
- [10] Goteri G, Lucarini G, Montik N, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Hypoxia Inducible Factor-1alpha (HIF-1alpha), and Microvessel Density in Endometrial Tissue in Women With Adenomyosis [J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(2): 157-163
- [11] Guo Hua, Zhu Jin-shui. Hypoxic microenvironment and gastric cancer[J]. The World Chinese digest Magazine, 2008, 16(21): 2381-2384
- [12] Kitano H. Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(3): 227-235
- [13] Li Guo-yuan, Zhao Jiu-da, Wang Cheng. HIF-1 and VEGF in Gastric Cancer the Expression and Clinical Significance [J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 20(8): 602-607
- [14] Schlappack OK, Zimmermann A, Hill RP. Glucose starvation and acidosis: effect on experimental metastatic potential, DNA content and MTX resistance of murine tumour cells[J]. Br J Cancer, 1991, 64(4): 663-670
- [15] Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(4): 771-794
- [16] Harguindeguy S, Arranz JL, Wahl ML, et al. Proton transport inhibitors as potentially selective anticancer drugs [J]. Anticancer Res, 2009, 29(6): 2127-2136
- [17] Gao Yan, Zhao Wei. Gastric Cancer AGS Intracellular PH Value Measurement and Acidic Environment on the Proliferation and Apoptosis effect[J]. Modern Biology Progress, 2008, 09-1656-03
- [18] Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4): 937-949
- [19] Diresta GR, Lee J, Heale JH, et al. "Artificial lymphatic system": a new approach to reduce interstitial hypertension and increase blood flow, pH and pO₂ in solid tumors[J]. Ann Biomed Eng, 2000, 28(5): 543-555
- [20] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting[J]. Immunity, 2004, 21(2): 137-148
- [21] Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation old sayings and new thoughts[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(2): 139-146
- [22] Choi JH, Oh YH, Park YW, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor-D expression and VEGFR-3-positive vessel density with lymph node metastasis in gastric carcinoma [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(4): 592-597
- [23] Tsirlis TD, Papastratis G, Masselou K, et al. Circulating lymphangiogenic growth factors in gastrointestinal solid tumors, could they be of any clinical significance?[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(17): 2691-2701
- [24] Michiyo Kodama, Yasuhiko Kitadai. Expression of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and PDGF-receptor b is associated with lymphatic metastasis in human gastric carcinoma [J]. Cancer Sci, 2010, 9(101): 1984-1989

- development and progression of ovarian cancer: a potential novel pharmacological target[J]. Journal of oncology, 2010, 2010: 1-15
- [3] Mukaida N, Baba T. Chemokines in tumor development and progression[J]. Exp Cell Res, 2012, 318(2):95-102
- [4] Kiefer F, Siekmann AF. The role of chemokines and their receptors in angiogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(17): 2811-2830
- [5] Barbieri F, Bajetto A, Florio T. Role of chemokine network in the development and progression of ovarian cancer: a potential novel pharmacological target[J]. Journal of oncology, 2009, 2010: 1-15
- [6] 林晓琰, 王泽华, 王晓翊, 等. 趋化因子 SDF-1 及其受体对卵巢癌细胞增殖及迁移的影响[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(22): 2580-2582
Lin Xiao-yan, Wang Ze-hua, Wang Xiao-yu, et al. Effects of chemokine stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 on the proliferation and migration of ovarian cancer cells[J]. The Journal of Practical Medicine, 2006, 22(22): 2580-2582
- [7] 许静, 汪宏波, 沈晓燕, 等. VEGF 和 SDF-1/CXCR4 在促进卵巢癌细胞侵袭与增殖中的相关作用 [J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(5): 366-370
Xu Jing, Wang Hong-bo, Shen Xiao-yan, et al. The correlative contribution of VEGF and SDF-1 /CXCR4 in ovarian cancer cells invasion and proliferation[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2007, 16(5): 366-370
- [8] 郭清, 吴小华, 吕英璞, 等. CXCL12-CXCR4 趋化因子轴与卵巢癌关系研究[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(1): 49-52
Guo Qing, Wu Xiao-hua, Lv Ying-pu, et al. Potential Value of Chemokine CXCL12-CXCR4 in the Growth of Ovarian Cancer Cells [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 29(1): 49-52
- [9] 梁江红. CXCL12/CXCR-4 对卵巢癌高低转移细胞的作用机制探讨 [J]. 西部医学, 2012, 24(5): 845-847
Liang Jiang-hong. Effects of CXCL12/CXCR-4 on proliferation and migration of high and low metastatic human ovarian cancer cells in vitro[J]. Medical Journal of West China, 2012, 24(5): 845-847
- [10] Yuecheng Y, Xiaoyan X. Stromal-cell derived factor-1 regulates epithelial ovarian cancer cell invasion by activating matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 [J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(5): 430-435
- [11] Porcile C, Bajetto A, Barbieri F, et al. Stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1alpha/CXCL12) stimulates ovarian cancer cell growth through the EGF receptor transactivation [J]. Exp. Cell Res, 2005, 308(2): 241
- [12] Shen X, Wang S, Wang H, et al. The role of SDF-1/CXCR4 axis in ovarian cancer metastasis [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2009, 29(3): 363-367
- [13] 主改侠, 张敏鸽, 段钊, 等. SDF-1 及其受体 CXCR4 在上皮性卵巢肿瘤中的表达及意义[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2008, 29(2): 223-226
Zhu Gai-xia, Zhang Min-ge, Duan Zhao, et al. Expression and significance of chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in human epithelial ovarian tumours [J]. Journal of Xi'an Jiao tong University (Medical Sciences), 2008, 29(2): 223-226
- [14] 李芳, 朱怀仕, 马丁. 卵巢癌趋化因子受体 CXCR4 的表达及意义 [J]. 济宁医学院学报, 2003, 26(3): 1-3
Li Fang, Zhu Huai-shi, Ma Ding. Chemokine receptor CXCR4 expression in ovarian cancer and its significance [J]. Journal of Jining Medical College, 2003, 26(3): 1-3
- [15] Guo L, Cui Z-M, Zhang J, et al. Chemokine axes CXCL12/CXCR4 and CXCL16/CXCR6 correlate with lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma [J]. Chinese journal of cancer, 2011, 30(5): 336
- [16] Popple A, Durrant L, Spendlove I, et al. The chemokine, CXCL12, is an independent predictor of poor survival in ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2012, 106(7): 1306-1313
- [17] Pils D, Pinter A, Reibenwein J, et al. In ovarian cancer the prognostic influence of HER2/neu is not dependent on the CXCR4/SDF-1 signalling pathway[J]. Br J Cancer, 2007, 96(3): 485-491
- [18] Righi E, Kashiwagi S, Yuan J, et al. CXCL12/CXCR4 blockade induces multimodal antitumor effects that prolong survival in an immunocompetent mouse model of ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2011, 71(16): 5522-5534
- [19] Jiang Y-p, Wu X-h, Xing H-y, et al. Role of CXCL12 in metastasis of human ovarian cancer [J]. Chinese Medical Journal Beijing-English Edition, 2007, 120(14): 1251
- [20] Ray P, Lewin SA, Mihalko LA, et al. Noninvasive imaging reveals inhibition of ovarian cancer by targeting CXCL12-CXCR4 [J]. Neoplasia (New York, NY), 2011, 13(12): 1152

(上接第 6179 页)

- [25] Zhang Peng, Yu Ji-wei, Jiang Bo-jian. Cancer Stem Cells and Gastrointestinal Cancer Occurrence and Metastasis [J]. Chinese General External Basis and Clinical Magazine, 2009, 16(1): 81-84
- [26] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma [J]. Anticancer Res, 2006, 26(5A): 3579-3583
- [27] Deryugina EI, Soroceanu L, Strongin AY. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2002, 62(2): 580-588
- [28] LaBarge MA, Petersen OW, Bissell MJ. Of microenvironments and mammary stem cells[J]. Stem Cell Rev, 2007, 3(2): 137-146
- [29] Zhang Jun-long, Wang Pi-long. Hypoxia on Gastric Cancer Cell Invasion and Metastasis and the Influence of the Formation of Blood Vessels[J]. Basic Researches, 2010, 35(6): 849-852
- [30] Kanamori N, Fujii M, Kochi M, et al. Evaluation of combination chemo therapy with 5-FU, CDDP and CPT-11 for human gastric carcinoma transplanted into nude mice comparative study of in vivo chemosensitivity test[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(6): 881-884