

目 录

第一章 概述	1
第二章 转移性卵巢肿瘤原发肿瘤的病理特点	16
第三章 转移性卵巢肿瘤的分子机制	30
第四章 转移性卵巢肿瘤的检查、诊断与治疗	46
第五章 胃癌卵巢转移	80
第六章 结直肠癌卵巢转移	89
第七章 小肠肿瘤卵巢转移	103
第八章 胰腺肿瘤卵巢转移	105
第九章 肾细胞癌卵巢转移	112
第十章 骨肿瘤卵巢转移	124
第十一章 乳腺癌卵巢转移	129
第十二章 女性生殖系统肿瘤卵巢转移	134
参考文献	141

第一章 概 述

转移性卵巢肿瘤，又称继发性卵巢癌，是指其他部位的恶性肿瘤转移到卵巢而形成的肿瘤。卵巢是其他脏器恶性肿瘤转移的常见部位。卵巢转移性肿瘤约占卵巢恶性肿瘤的10%~25%。据统计，在全身各部位发生的恶性肿瘤中，以消化道及盆腔来源的恶性肿瘤转移到卵巢较为常见，如来源于胃、小肠、结肠、直肠、胆囊、胰腺等部位的恶性肿瘤；而甲状腺、乳腺、眼、鼻咽部、肺、肾脏及肾上腺等部位的恶性肿瘤转移至卵巢的也不少见。

第一节 转移性卵巢肿瘤的流行病学

肿瘤的转移（metastasis），是指恶性肿瘤细胞脱离原来的部位，通过血液循环或淋巴系统等路径直接扩散到身体的其他部位继续生长，形成同样性质的新病灶。此新病灶称为“继发灶”或“转移灶”，而原来的肿瘤称为“原发灶”。转移是良性肿瘤与恶性肿瘤的主要区别之一。肿瘤患者的死亡多是由局部复发和远处转移所致。随着手术技术的进步及放射治疗技术的提高，肿瘤患者手术后的局部复发率逐渐降低，而远处转移则成为肿瘤患者死亡的主要原因。

患者恶性肿瘤发生卵巢转移的概率很高。转移性卵巢肿瘤多发生于绝经期前的妇女，可能原因是处于生殖期女性的卵巢生理功能比较活跃、血液和淋巴供应丰富，并且处于生殖期的女性在排卵时卵巢表面有破裂口，破裂处利于肿瘤细胞的转移和生长。Tada-Hashimoto 等报道，转移性卵巢肿瘤占卵巢癌的10%~30%，其中，胃肠道肿瘤转移至卵巢，引起转移性卵巢肿瘤的占36%（胃癌占23%，结肠癌占11%，其他占2%）。Taylor 等报道，转移性卵巢肿瘤的原发肿瘤来源于胃肠道的占74%（胃61%、结肠13%）。在国内，转移性卵巢肿瘤占卵巢肿瘤的8.1%~12.6%。在国内，引起转移性卵巢肿瘤的原发病灶（前三位）分别位于消化道（67.0%）、生殖道（8.1%）和乳腺（2.6%）；在国外，其分别位于乳腺（33.3%）、生殖道（37.5%）和消化道（20.8%）。

肿瘤转移至卵巢的常见途径有4种：血行转移、种植转移、淋巴结转移和直接侵犯。血行转移是其主要的转移途径，腹腔内肿瘤卵巢转移发生率高与此有关。

在诊断方面，因源于胃肠道的转移性卵巢肿瘤的症状和体征无特征性表现，故手术前容易误诊。对于年龄小于40岁，B超检查提示有盆腔包块，尤其为双侧盆腔包块合



并腹腔积液者，考虑为卵巢肿瘤，为明确诊断，要常规行胃镜、肠镜检查，并要检查肿瘤标记物，排除胃肠道恶性肿瘤引起的转移性卵巢肿瘤。

近年来，随着国内恶性肿瘤发病率的急剧增加，转移性卵巢肿瘤的发病率也迅速增加。

目前，对于转移性卵巢肿瘤还没有明确的分类方法。我们借助于国际上对结直肠癌卵巢转移通用的分类方法，将转移性卵巢肿瘤分为同时性卵巢转移和异时性卵巢转移。同时性卵巢转移是指原发肿瘤在确诊时发现的卵巢转移或原发肿瘤行根治性切除术后6个月内发生的卵巢转移；原发肿瘤行根治性切除术6个月后发生的卵巢转移称为异时性卵巢转移。但也有部分学者将这个时间界定为4个月或12个月。还有其他的分类方法，如根据有无临床症状分为有症状转移性卵巢肿瘤和无症状转移性卵巢肿瘤。临床工作中，需要根据临床需要及关注点的不同综合判断，予以分类。

转移性卵巢肿瘤经常呈多个，体积较大，散在分布，结节中央多发生坏死、出血，包膜下的转移灶可形成“脐凹”。

恶性肿瘤卵巢转移多数确诊较晚，预后较差，患者大多于治疗后1年内死亡。以结直肠癌为例，结直肠癌同时性卵巢转移不接受任何治疗患者的中位生存时间小于1年。据研究报道，结直肠癌卵巢转移切除术后，同时性卵巢转移者1、3、5年的生存率分别为60%、40%、20%；异时性卵巢转移者1、3、5年的生存率分别为77.9%、57.9%、26.3%，中位生存时间小于3年。统计发现，未经治疗的结直肠癌卵巢转移患者的预后较差：同时性卵巢转移者1年的生存率为19.7%，2年和5年的生存率分别为9.4%和0.8%，而无卵巢转移的结直肠癌患者1年、2年及5年的生存率分别为69.7%、57.8%和39.0%。

肿瘤转移是一个连续的、多步骤的且极为复杂的过程，很多肿瘤可向特定器官、组织转移，因此早发现、早治疗是防治转移性卵巢肿瘤的关键。在过去，转移性卵巢肿瘤被认为不可能治愈且是无治疗希望的疾病，医生往往束手无策，患者只能放弃治疗。随着诊断和治疗技术的进步以及多学科序贯综合治疗的发展，一些转移性卵巢肿瘤患者通过治疗获得了延长生命的满意疗效，甚至达到了治愈的理想效果。目前，转移性卵巢肿瘤主要治疗方法为手术、放疗和化疗，也有内分泌及免疫治疗；在手术治疗方式的选择上，没有固定的模式。患者一般情况允许的前提下，同时性转移者，如果原发灶可切除，应尽可能切除原发灶和盆腹腔转移灶；异时性转移者，则行转移灶的切除，残余肿瘤直径尽可能不超过2 cm。也有学者认为，即使患者合并卵巢外转移，只要能同时切除或者经辅助放射治疗、化学治疗或新辅助放射治疗、化学治疗等方法证实或者预计可以控制者，切除术可以使患者受益。由此可见，在确保手术安全性的基础上，转移性卵巢肿瘤切除的手术指征有扩大的趋势。



第二节 转移性卵巢肿瘤的发病机制

肿瘤的转移过程受多种因素影响，各种因素又相互制约。在各种复杂的因素中，如果缺少某一种因素，即可阻止肿瘤细胞发生转移。肿瘤细胞发生转移必须具备一系列潜在的、使宿主体内平衡机制发生改变的因素，这种改变平衡机制的相互作用的因素，使得不同肿瘤的转移能力不同，即便是同种类型的肿瘤也有不同的转移能力。

肿瘤的转移与肿瘤细胞本身的生物学特性有关。一些肿瘤（如头、颈部肿瘤）进展以局部浸润和复发为主，较少出现转移；而另一些肿瘤（如小细胞肺癌、骨肉瘤等）极易发生转移。肿瘤的类型不同，转移的途径亦不同。一般来说，恶性肿瘤多发生淋巴道转移，而肉瘤以血行转移多见。此外，在临床上还看到，某些肿瘤容易向特定器官转移，如神经母细胞瘤容易发生卵巢及肾上腺转移，前列腺癌及甲状腺癌容易发生骨转移。

肿瘤发生转移的基本步骤是相似的，主要包括以下 10 个方面：

（1）原发肿瘤形成后，肿瘤细胞逐渐分化增生，其最初生长所消耗的营养通过组织的弥散功能提供。

（2）当原发肿瘤直径大于 1 mm 时，即有新生血管生成，此时，肿瘤细胞合成和分泌不同的促进或抑制血管生成的小分子物质，以便在机体组织内形成毛细血管网。

（3）在黏附分子的调节下，一些肿瘤细胞的能动性增强，使得肿瘤细胞从原发部位分离、脱落；另一些肿瘤细胞可以突破组织基底膜发生转移。由于肿瘤细胞穿过毛细血管、小静脉血管及淋巴管等管壁时仅受到较小的阻力，因此，肿瘤细胞穿过以上管壁进入血液循环是转移最常见的途径。

（4）单一的肿瘤细胞或细胞聚集体的脱落和栓塞。

（5）进入血液循环的肿瘤细胞大部分被迅速破坏，一旦肿瘤细胞在循环中幸存，它们将会有进一步的生物学行为。

（6）肿瘤细胞通过黏附于毛细血管内皮细胞或暴露于内皮下的基底膜，在远处器官的毛细血管床中滞留。

（7）肿瘤细胞可在血管腔内增殖。大部分肿瘤细胞通过类似浸润的机制侵入器官实质内。

（8）具有合适的细胞表面受体的肿瘤细胞，对旁分泌生长因子有反应，因而可以在器官实质内不断增殖。

（9）肿瘤细胞必须逃避宿主特异性和非特异性免疫反应防御机制对其的破坏。

（10）当转移瘤的直径大于 1 mm 时，瘤体组织内即产生血管网络。转移瘤本身也可以出现转移现象，即转移瘤还可以产生新的转移瘤。

肿瘤转移是一个十分复杂的过程，我们对转移的机制尚未完全明确。过去对肿瘤转移的机制多从生物学行为和生化特征的改变去探讨。近年来、随着生命科学的发展，特



别是遗传学及分子生物学理论与技术的突飞猛进，人们发现肿瘤转移具有一定的遗传物质基础，同时还受基因转录及其表达水平的调控，但其最根本的机制还有待进一步的研究。

一、癌基因、抑癌基因与肿瘤转移

肿瘤转移涉及一系列基因的变化，包括肿瘤细胞从原发灶进入血管和淋巴管，通过黏附于内皮细胞，并且在适当的部位驻留形成转移灶的过程。肿瘤的转移受多种基因的调控。目前，研究发现了许多与肿瘤转移相关的基因，包括 *MTS1*、*NM23*、*MTA1*、*WD-NM* 等。另外，还发现 *RAS* 和 *MYC* 基因家族和突变型的 *TP53* 基因的异常表达与肿瘤的转移也有一定的相关性。

MTS1 是从鼠乳腺肉瘤细胞株中发现的一种与肿瘤转移密切相关的基因，其在发生转移的肿瘤细胞中高表达，而在未转移的肿瘤细胞中不表达，因而称为转移基因 *MTS1*。人类的 *MTS1* 基因与鼠的非常相似，两者编码的蛋白仅有 7 个氨基酸的不同。研究发现，*MTS1* 蛋白可能通过 *S100* 蛋白家族中的 Ca^{2+} 结合蛋白起作用。 Ca^{2+} 结合蛋白在细胞的生长及分化中起着重要作用，*MTS1* 基因产物与 Ca^{2+} 结合蛋白家族中的 *S100B* 的氨基酸序列有 55% 的同源性，两者对细胞的微管聚合具有抑制作用。研究发现，表达 *MTS1* 基因的正常组织都具有迁移性，提示与细胞运动相关的某基因的表达可能在肿瘤细胞转移过程中起重要作用。

MAT1 基因是在研究不同转移潜能的鼠乳腺癌细胞株时，通过差异杂交技术分离并克隆的。*MAT1* 的 mRNA 在鼠的多种正常器官（包括心、肺、肾、卵巢）中均有低水平表达，而在睾丸中高水平表达，这提示 *MAT1* 基因是实现机体生理功能所必需。*MTA1* 蛋白由 703 个氨基酸组成，具有明显亲水性，不具有 N 末端信号序列，也不具有跨膜或者膜相关的区域，既不是细胞表面蛋白亦不是分泌蛋白。*MTA1* 蛋白具有 2 个酪氨酸激酶、9 个蛋白激酶 C、7 个酪氨酸激酶 II 磷酸化位点，以及 4 个 N-糖基化位点和富含脯氨酸的 *sreH3* 结合位点。*MTA1* 蛋白可通过影响不同信号转导通路来发挥作用。在人乳腺癌细胞株中，*MAT1* 基因在具有转移性的 MCF-7/LCC1 中高表达；在食管癌患者中，*MAT1* 基因的表达同肿瘤的转移正相关，*MAT1* 基因过表达患者的肿瘤淋巴结转移率较高，而与患者的年龄、肿瘤位置无关；在 *MAT1* 基因过表达的结直肠癌患者中，Dukes 分期较晚，淋巴结受累较多见；在 *MAT1* 基因过表达的胃癌患者更多出现浆膜浸润、淋巴结转移及血管受累症状。

TP53 基因是许多恶性肿瘤中十分常见的共同损伤基因靶位，当野生型 *TP53* 基因发生突变时，其纯合子或杂合子失去对细胞生长的抑制作用而导致细胞癌变。有研究表明，17p 等位基因丢失伴野生型 *TP53* 基因突变是最常见的致癌模式。

C-MYC 作为 *MYC* 原癌基因家族成员，属于核蛋白类，能在细胞核内产生转化蛋白，对正常细胞的生长和分化起重要作用。*C-MYC* 基因的表达调控受到从转录到翻译的各阶段的调节，影响任何一个环节都可以导致 *C-MYC* 蛋白增多，其过表达同肿瘤发生相关。



RAS 原癌基因家族首先发现于大鼠肉瘤细胞中，其也常见于人类各种肿瘤中。*ras* 原癌基因家族所编码的蛋白质高度相似，具有鸟苷酸结合能力及 GTP 酶活性，能将 GTP 水解为 GDP。*RAS* 基因可通过突变、扩增及过表达影响 p21 蛋白，使其构象发生改变而导致其活化，最终引起细胞恶变。*ras* 基因最常见的改变是编码区的错义突变。

肿瘤转移抑制基因 *NM23* 是一个多功能基因，参与了包括细胞运动与黏附、生长与分化以及细胞周期调控在内的多个生理过程，其家族共有 9 个成员，其转移抑制功能主要由 *NM23-H1* 和 *NM23-H2* 体现。研究表明，*NM23-H1* 和 *NM23-H2* 基因的表达水平与多种肿瘤的转移行为和预后相关。在卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤中，*NM23-H1* 的 mRNA 水平与肿瘤的侵袭和转移呈负相关。在恶性血液肿瘤和成神经细胞瘤中，*NM23-H1* 基因的上调会抑制细胞分化，促进肿瘤增殖和浸润。*NM23-H2* 是 *C-MYC* 和血小板衍生生长因子的转录调节因子，与细胞生长调节相关。在前列腺癌中，*NM23-H2* mRNA 水平可能与组织分化相关。*NM23* 对某些实体肿瘤的转移抑制作用明显，但具体机制仍有待进一步研究。目前研究发现，*NM23* 表达的变化可能会影响细胞微管的聚合与解聚，从而影响微管的组装，形成非整倍体细胞，进而促进肿瘤的发展；另有一些研究发现，*NM23* 蛋白可以与核酸相互作用，影响下游 *C-MYC* 等癌基因的调控；此外，*NM23* 基因可以与 *TP53*、EB 病毒核抗原 3C 基质金属蛋白酶等多种癌基因及抑癌基因相互作用，从而发挥抑制转移的作用。

二、细胞黏附分子与肿瘤转移

恶性肿瘤的浸润和转移是非随机性的高选择性过程，涉及肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞与宿主之间的一系列复杂的相互作用。肿瘤细胞能够浸润和转移到远处，黏附是其前提与关键步骤。有学者对肿瘤细胞的浸润与转移提出了三步假说，即黏附、降解与迁移。首先，肿瘤细胞脱离原发灶黏附在细胞外基质（extracellular matrix, ECM）结构上；其次，降解细胞外基质；最后，通过降解的基质进行移动。黏附作用是由肿瘤细胞表面细胞外基质糖蛋白成分的特异性受体来介导的。这些特异性受体主要是一些细胞黏附分子（cell adhesion molecule, CAM），其在各种生理和病理生理过程中均发挥重要作用，如介导细胞间、细胞与细胞外基质及某些血浆蛋白间的识别和结合，并参与肿瘤细胞内外信息的传递。细胞黏附分子（CAM）可以介导肿瘤细胞与正常细胞之间的黏附，参与肿瘤细胞之间，肿瘤细胞与血管内皮细胞、淋巴细胞、器官实质细胞及其他细胞之间的相互作用。黏附在肿瘤细胞的浸润中发挥着双重作用：一方面，肿瘤细胞必须先从其黏附的原发灶脱离才能够浸润；另一方面，肿瘤细胞借助黏附才可以迁移。肿瘤细胞从连续的黏附接触和黏附解除中获得迁移的牵引力，因而黏附和去黏附过程是浸润与转移的首要过程。

根据细胞黏附分子（CAM）的结构与功能，可将其分为钙黏蛋白（cadherin）、整合素（integrin）、免疫球蛋白超家族（immunoglobulin superfamily, IgSF）、选择素（selectin）与其他黏附分子等。

钙黏蛋白是种跨膜糖蛋白，通过钙依赖的同种亲和性细胞间的黏附参与建立和维持



细胞间的连接，其主要功能是介导与细胞骨架系统的连接，并通过细胞质的连环素（catenin）形成复合物，从而与细胞内的微丝结合。钙黏蛋白包括典型性钙黏蛋白（C-cad）和非典型性钙黏蛋白（No-cad）。C-cad 又包括 E - 钙黏蛋白（E-cad）、N - 钙黏蛋白（N-cad）、P - 钙黏蛋白（P-cad）及血管内皮蛋白（VE-cad）。E-cad 主要分布于上皮组织，能够介导 Ca^{2+} 依赖性的细胞间黏附，其在细胞膜外的基序结构决定了其结合的特异性，依赖该结构域之间的相互作用，相邻的同种上皮黏附在一起。E-cad 在细胞膜内的结构域结合 β - 连环素（ β -catenins）形成复合物， β - 连环素和肌动蛋白细胞骨架促进细胞之间的黏附。E-cad 的改变可以使上皮细胞由无浸润性变为有浸润性。肿瘤细胞中，E-cad 转变成成为 N-cad，这在浸润过程中有助于肿瘤细胞结合到基质上。肿瘤细胞还可以通过转录抑制、启动子区域甲基化、阻断细胞骨架的连接、降解细胞内结构域、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）水解细胞外结构域等一系列作用抑制 E-cad 的表达。

整合素是由 α 、 β 两个非共价结合糖蛋白亚基组成的异二聚体膜表面蛋白黏附分子。人的整合素是由 24 种 α 亚基和 9 种 β 亚基组成的异二聚体。整合素激活细胞内信号通路是依靠细胞内一种酪氨酸蛋白激酶黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）起作用。目前研究发现，整合素与肿瘤的发生、发展和转移有密切的关系。整合素的组成种类较多，研究较为复杂，并且与多种肿瘤的增殖、转移有关。近年来研究发现，整合素可以通过影响肿瘤细胞与基膜、细胞间的黏附和信号转导，在肿瘤转移过程中发挥重要作用。

白介素 - 1 α （interleukin-1 α , IL-1 α ）可上调整合素 $\alpha 9$ 的表达，进而激活尿激酶型纤溶酶原激活物（urokinase-type plasminogen activator, uPA）及其受体（uPA receptor, uPAR），细胞外调节蛋白激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）和 RAS 等下游信号通路，从而促进肿瘤的生长及转移。卵巢癌患者肿瘤组织及卵巢癌细胞株中均有许多不同的整合素表达，其表达有助于肿瘤细胞侵入内皮细胞下的基质。整合素 $\alpha v \beta 6$ 随卵巢肿瘤分级的增高而增多，并且其侵袭转移还与整合素介导有关。在直肠癌中，整合素 $\alpha v \beta 6$ 也有上调现象。整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 是层黏蛋白的受体。整合素能直接介导转移性直肠癌肿瘤细胞黏附在卵巢血窦内， $\alpha 6$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 6$ 可直接介导肿瘤细胞在卵巢微环境中黏附。

选择素是一类细胞膜表面糖蛋白，主要调节血液中钙依赖性、短暂性细胞间黏附的膜表面糖蛋白，至少包括 3 种：P - 选择素、L - 选择素和 E - 选择素。P - 选择素存在于血小板及血管内皮细胞，L - 选择素位于白细胞，E - 选择素位于激活的内皮细胞上。三者炎症反应中有非常重要的功能，可调节血细胞间相互作用，使血细胞在组织和血液间相互迁移，达到调节机体功能的作用；还与肿瘤的发生、发展有关。P - 选择素主要介导血液中的肿瘤细胞与血小板间的起始黏附。肿瘤早期肿瘤细胞与血小板的作用通过 P - 选择素调节，聚集的血小板与白细胞促进血源性肿瘤转移，形成肿瘤血栓。该过程可以被肝素抑制。肝素糖醛酸残基上 C 碱基在 P - 选择素的识别中起重要作用，2 - O 肝素去硫酸化可调节人黑色素瘤细胞的黏附，阻止肿瘤转移。目前，肝素已被证明可以作为 P - 选择素的配体，抑制肿瘤细胞与血小板的相互作用，从而用作预防和治疗肿瘤



转移的潜在的药物前体。血循环中的肿瘤细胞通过白细胞表面的 L - 选择素与白细胞相互作用。L - 选择素的缺失可抑制肿瘤转移，但不影响血小板的聚集与瘤栓的形成。E - 选择素在活性内皮细胞上表达，与表达含有唾液酸路易斯残基的细胞结合。唾液酸化的路易斯抗原（sLeX）与选择素的相互作用有助于促进肿瘤细胞黏附到卵巢窝内皮细胞。临床研究发现，乳腺癌的卵巢转移与血清中可溶性 E - 选择素密切相关。E - 选择素介导肿瘤细胞与内皮细胞的黏附时，肿瘤细胞的黏附效率与 E - 选择素呈正相关，并且和肿瘤的血源性转移有密切关系。当肿瘤细胞表达 E - 选择素配体后，配体与血管内皮细胞的 E - 选择素结合，调节肿瘤细胞与血管内皮细胞的相互作用。

免疫球蛋白超家族这类黏附分子具有一个或多个免疫球蛋白样结构域，它们的作用不需要钙离子等来调节，属于非钙依赖性黏附分子。按分布，其分为神经细胞黏附分子（neural cell adhesion molecule, NCAM）和细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule, ICAM）。NCAM 在各种细胞表面都有表达，与钙黏蛋白相似，通过嗜同效应（homophilic effect）而起作用；ICAM 与血细胞表面的整合素通过嗜异效应（heterophilic effect）相互作用。NCAM 中含有大量唾液酸，会因唾液酸含有大量阴离子，从而抑制细胞的黏附。钙黏蛋白和 NCAM 在同种细胞上表达，钙黏蛋白的作用较强，主要起维持细胞器形态的作用，而 NCAM 作用力较弱，常与功能调节有关。免疫球蛋白超家族中与肿瘤转移关系极为密切是癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）与结直肠癌缺失基因（DCC）。CEA 是目前研究较多的肿瘤标志物之一，也属于免疫球蛋白超家族，参与细胞间的黏附，并且参与构建并维持上皮结构的完整性。在肿瘤细胞株中，CEA 的异常分布扰乱正常细胞间黏附，破坏上皮的完整性，进而导致组织结构的破坏；CEA 还可以增加肿瘤细胞的侵袭能力及其在卵巢内形成转移灶的概率。DCC 与 NCAM 同源，与细胞的黏附有关，在增生与分化的结直肠上皮细胞中的表达增加，在浸润性结直肠癌及卵巢转移灶中表达基本缺失。CD147 是一种细胞外金属蛋白酶诱导物，属于免疫球蛋白家族中的一员，是位于肿瘤细胞表面的糖蛋白，它的高表达能促进肿瘤细胞的侵袭、转移，并能增强肿瘤细胞的耐药性。

其他黏附分子如 CD44 是一种跨膜糖蛋白，是透明质酸的受体，它分为标准型（CD44s）和变异型（CD44v）。CD44s 能抑制结直肠癌转移，过表达癌细胞株中 CD44s 能明显抑制小鼠卵巢转移瘤的生长。CD44v6（CD44v 中的一种）在良性大肠腺瘤及分化好的结肠癌组织中表达上调，在结直肠癌侵袭转移过程中表达下调。CD44 表达降低与浸润程度相关。

肿瘤细胞表面的黏附分子与肿瘤的侵袭、转移等生物学行为密切相关，表面黏附分子通过与细胞外基质或与细胞的配体相结合，从而启动细胞内各种信号通路，同时也改变了肿瘤细胞的一些特性。因此，研究肿瘤细胞的表面黏附分子对于研究肿瘤细胞的侵袭、转移具有重要的意义。

三、蛋白降解酶与肿瘤转移

肿瘤的侵袭与转移的过程，涉及同质性细胞黏附、溶解酶的产生以及与 ECM 相互



作用、异质性细胞黏附及肿瘤细胞运动等多种因素。已有研究证实，肿瘤细胞的侵袭、转移能力与其诱导产生降解 ECM 和基底膜（basement membrane, BM）的蛋白酶的能力相关。因此，基质金属蛋白酶（MMP）与基质金属蛋白酶抑制因子（tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP）在肿瘤的侵袭及转移过程中发挥了重要作用。

MMP 家族由多个具有独特底物和多样性功能的成员组成，主要包括 MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 MMP-12 等，其中以 MMP-9 及 MMP-12 的高表达最为常见。根据催化底物的不同，MMP 分为 5 类：I 型胶原酶（MMP-1、MMP-8），可以降解以 I 型胶原为主的血管周围的细胞外基质；IV 型胶原酶（MMP-2、MMP-9），可以降解细胞外基质和基底膜主要结构蛋白 IV 型胶原；基质降解类（MMP-3、MMP-10、MMP-11）；广泛底物酶（MMP-7、MMP-20、MMP-12）；类膜基质蛋白酶（MMP-4、MMP-17、MMP-24），可以通过 C 端的跨膜区域或糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白结合于细胞表面，降解明胶、纤维连接蛋白、蛋白聚糖等细胞外基质成分。

MMP 在肿瘤的进展和转移中的作用已经得到公认。对人类各种肿瘤中 MMP 的表达与活性的研究表明，MMP 参与肿瘤早期的发生，如肿瘤恶变、血管生成、肿瘤原发灶和转移灶的生长。基底膜及胞外基质的降解是血管生成过程中的一个重要步骤，MMP 是降解细胞外基质最重要的酶类，几乎可以降解细胞外基质中的各种蛋白成分，破坏组织学屏障，在肿瘤侵袭、转移中起着重要作用。

MMP 的活性可受到内源性抑制物 $\alpha 2$ -巨球蛋白、TIMP 家族的抑制。TIMP 是 MMP 的天然抑制物，也是目前肿瘤侵袭及转移领域的研究热点之一，主要包括 TIMP1、TIMP2、TIMP3 及 TIMP4。目前已经发现，TIMP 可以抑制 MMP 的所有活性，使肿瘤的侵袭与转移能力下降。TIMP 与 MMP 之间存在着动态平衡关系，在细胞移行和 ECM 重建过程中发挥着重要作用，当肿瘤侵袭时，两者之间的平衡被打破，为肿瘤的侵袭与转移提供了一个重要的有利因素。

尿激酶纤溶酶原激活物（uPA）系统包括 uPA、uPA 受体、纤溶酶原激活物抑制物 PAI-1 和 PAI-2，其可以通过多个途径促进肿瘤细胞转移。uPA 可以增强肿瘤细胞表面纤溶酶的活性，同时激活其他基质水解酶共同降解 ECM 和 BM，有利于肿瘤细胞的转移；uPA 具有信号转导的作用，可引起细胞内酪氨酸激酶活化以及 Src 家族激酶的释放或活化，使细胞骨架重排，促进细胞增殖、黏附和迁移；uPA 可以激活储存在 ECM 中的生长因子，从而促进肿瘤细胞与内皮细胞的增殖与迁移；uPA 的激活还可以促进内皮细胞的迁移与新生血管的形成，同时激活的生长因子也能加速肿瘤新生血管的生成。

肿瘤细胞的扩散、转移首先必须穿越由 ECM 与 BM 组成的屏障，该屏障主要由结构蛋白和糖氨聚糖两种成分构成。结构蛋白主要包括胶原、层黏素、纤维结合蛋白和玻璃体结合蛋白等；糖氨聚糖主要成分是硫酸乙酰肝素蛋白多糖（heparan sulfate proteoglycan, HSPG）。HSPG 主要由一个蛋白核心和数个与之共价连接的线性硫酸乙酰肝素（heparan sulfate, HS）侧链组成。过去的研究大多集中在底物为结构蛋白的丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶以及 MMP，事实上，糖氨聚糖作为 ECM 和 BM 的主要成分之一，其相应的水解酶也起着重要作用。研究发现，肝素酶在肿瘤细胞穿越血管壁、扩散、转移的过程中也发挥着重要作用。肝素酶可通过降解 HSPG，并与蛋白水解酶协同作用，



破坏、改变 ECM 与 BM 的结构，从而促进肿瘤细胞的侵袭与转移；可通过促进 HS 结合型生长因子或细胞因子的释放而间接促进肿瘤细胞的转移；可通过将活性的 HS-bFGF 复合体从 ECM 和肿瘤微环境中释放出来，促进肿瘤细胞、内皮细胞和成纤维细胞的增生、迁移，间接诱发肿瘤血管生成反应；还可以促进 uPA 和组织型纤溶酶原激活物使纤溶酶原激活成为纤溶酶，而纤溶酶有活化 MMP 和促进 HS 结合型活性碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）释放的功能。此外，肝素酶还能促进释放组织特异性生长因子，参与肿瘤细胞转移的器官组织特异性选择。

四、血管形成与肿瘤转移

血管生成被认为是肿瘤具有侵袭性的标志。丰富的血管网可以为肿瘤细胞提供充足的氧气、营养成分以及各种肿瘤生长因子等，同时也是肿瘤转移的通道。肿瘤细胞及肿瘤基质中的肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophage, TAM）、淋巴细胞和成纤维细胞等都能产生血管生长因子，促进肿瘤生长。肿瘤血管生成受到众多细胞因子的调控。目前，发现血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）、转化生长因子 α （transforming growth factor alpha, TGF- α ）、血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor, PDGF）和肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor alpha, TNF- α ）等可以促进肿瘤血管生成，同时，肿瘤细胞还诱导生成血小板反应蛋白 1、血管抑素、内皮抑素和脉管抑素等抗血管生成因子。

血管生成过程的主要步骤如下：血管生长因子被炎性细胞、血小板和裂解的细胞释放后，与附近内皮细胞表面的特异性受体结合，导致酪氨酸激酶受体磷酸化，从而启动信号转导；活化的内皮细胞发生增殖，并通过出芽方式穿出血管基膜；血管生长因子（如 VEGF、PDGF 等）募集外周血中内皮祖细胞至血管形成部位；原有毛细血管的延伸，主要通过活化内皮细胞表面的整合素与 ECM 相互黏附作用实现；新的血管腔的形成，主要通过细胞与细胞间、细胞与基质间的相互作用来实现的；血管成熟，通过募集平滑肌细胞与周细胞，进而形成血管壁。血管的形成过程是一系列细胞和分子（如各种血管生长因子）及其受体、内皮细胞、间质细胞和 ECM 等相互作用的结果。

VEGF 是促进血管生成的主要因子。VEGF 主要通过刺激血管生成、促进内皮细胞增生和迁移、增加微小血管的通透性及促进细胞外基质降解等机制促进肿瘤血管形成、肿瘤细胞浸润与转移。低氧诱导因子 -1（hypoxia-inducible factor-1, HIF-1）是在基因水平上直接调控 VEGF 表达的一个最为关键的转录因子，也是恶性肿瘤诱导新生血管形成的一个主要调控因子。

FGF 是体内分布最广泛的生长因子之一，有 bFGF 和 aFGF 两大类。FGF 的生物学功能复杂，能刺激成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等多种细胞分裂增殖，同时又是一种趋化因子，对内皮细胞、成纤维细胞和星形胶质细胞有趋化作用。bFGF 可刺激内皮细胞产生胶原酶和血浆素原激活物，使血管基底膜降解；还可提高组织中血纤溶酶原激活因子（plasminogen activator, PAs）的水平，并能诱导生成其他蛋白，是直接诱导