

口腔癌相关成纤维细胞的研究进展

郑晓斌综述 陈作良审校

(福建医科大学口腔教学医院·厦门口腔医院口腔内科 福建 厦门 361003)

[摘要] 间质细胞与细胞外基质构成的肿瘤-宿主界面微环境对肿瘤细胞的生长、浸润和转移具有重要作用。其中，癌相关成纤维细胞是最重要的宿主细胞，对口腔癌的发生发展起着重要的作用，以其为靶标所进行的肿瘤间质治疗开拓了肿瘤防治新途径。下面就癌相关成纤维细胞及其来源、与口腔癌的关系和治疗作一综述。

[关键词] 癌相关成纤维细胞；口腔癌；治疗

[中图分类号] R 739.81 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.02.015

Research progress of oral cancer-associated fibroblast ZHENG Xiao-bin, CHEN Zuo-liang. (Dept. of Oral Medicine, Xiamen Stomatological Hospital, Teaching Hospital of Stomatology, Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

[Abstract] Tumor-host interface microenvironment is composed of mesenchymal cells and extra cellular matrix components, which plays an important role in the growth, invasion and metastasis of tumor cells. The most important cell component in this environment is the cancer-associated fibroblast(CAF), which plays an important role in oral cancer development, and the tumor mesenchymal therapy which aims to CAF exploit a new path of tumor prevention and treatment. This article is an overview about CAF and its original, researching its relation with oral cancer and therapy.

[Key words] cancer-associated fibroblast ; oral cancer ; therapy

在发展中国家，口腔癌的发病率可达到全身肿瘤发病率的25%^[1-3]。尽管近年来口腔癌的放化疗治疗有了较大的发展，但其患者的生存率并无显著的提高。存活的患者通常都存在外形变化和不同程度的功能丧失，而一些治愈的患者往往在数年内又会复发^[4]，因此急需寻找一些新的有效的治疗靶点。癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)作为肿瘤-宿主界面微环境中最主要的宿主细胞之一，通过直接的细胞-细胞接触、可溶性因子的分泌和对细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)的修饰对该体系的平衡起着重要的调控作用^[5-6]。有关乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和肺癌等多种类型的上皮肿瘤的研究显示，CAF促进上皮细胞的恶性转变^[6]，因而CAF有可能成为抗肿瘤治疗的新靶点。

1 CAF

CAF 又称肌成纤维细胞、瘤旁成纤维细胞或

间质反应性成纤维细胞，是肿瘤间质中的成纤维细胞群。CAF 存在于伴有结缔组织生成的实体瘤中，如乳腺癌和胰腺癌间质。刘易斯在口腔浸润癌组织标本中发现了表型转化的成纤维细胞。周红梅等^[6]参照Micke等^[7]的方法，用组织块培养法获得原代口腔 CAF 和口腔黏膜正常成纤维细胞(normal fibroblast, NF)，以质量分数 0.25%的胰蛋白酶将其消化传代，联合机械刮除法 and 酶消化法纯化细胞，通过形态学观察和多种蛋白的免疫组化染色对口腔 CAF 进行了初步鉴定。该研究分离得到了第 3 代纯化的口腔 CAF，并观察到口腔 CAF 呈长梭形、细胞质突减少、细胞大小不一致、细胞生长密集且排列紊乱以及肌丝和电子致密斑等超微结构。同时，口腔 CAF 的细胞角蛋白免疫组化染色呈阴性，波形蛋白、 α_2 -平滑肌动蛋白、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease, MMP)-22 染色阳性。上述口腔 CAF 的特点与国外研究前列腺、乳腺 CAF 的结论基本一致。

郑晓辉等^[8]在将 CAF 与口腔黏膜 NF 相比较的过程中发现，口腔 CAF 的染色体核型未见明显差异，口腔 CAF 仍保留正常细胞的基本遗传特征

[收稿日期] 2009-06-04；[修回日期] 2009-11-26

[作者简介] 郑晓斌(1984—)，男，福建人，硕士

[通讯作者] 陈作良，Tel：13600910252

且无恶化,但在形态结构、生长方式和蛋白表达等方面与 NF 有显著性差异。尽管 CAF 本身没有癌变,但其生物学特性的改变有利于维持肿瘤-宿主微环境平衡,因此 CAF 在促进肿瘤的发展、浸润和转移中起着重要的作用。

2 CAF 的来源

CAF 可能来源于以下情况:1)CAF 由宿主残存间质中的成纤维细胞在肿瘤细胞分泌的转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)作用下转染分化而来,这可能是 CAF 的主要来源^[9];2)由于 CAF 与血管平滑肌细胞和血管外膜细胞有极大的相似性,因而推测少部分 CAF 有可能是血管平滑肌细胞和血管外膜细胞从血管基膜迁移至间质后转染分化而成^[7];3)上皮性肿瘤细胞也是 CAF 的来源之一,通过依赖 TGF- β 下调上皮钙黏着蛋白的表达,从而向间充质细胞转变,也即上皮间充质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[10];4)当 TGF- β 上调 α 平滑肌抗原(α -smooth muscle antigen, α -SMA)表达时,将导致 CD4 阳性的骨髓基质干细胞向 CAF 分化^[11];5)衰老的人成纤维细胞增加表皮生长因子、ECM 蛋白和 MMP 表达,由此改变了邻近上皮的微环境并能促进上皮细胞增殖,以至产生致瘤性,其功能特性类似于 CAF,所以衰老的人成纤维细胞也可能是 CAF 的前体细胞^[9]。尽管成纤维细胞是 CAF 的主要前体细胞,但有关 CAF 的起源始终存有争议。

3 CAF 与口腔癌

相对于正常组织来源的成纤维细胞,肿瘤组织来源的 CAF 可通过分泌多种生长因子、细胞因子和 ECM 调控分子以及合成 ECM 参与肿瘤的发生发展。同时,肿瘤细胞也可通过 TGF- β 、PDGF、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和集落生成因子等诱导间质反应。

3.1 CAF 对口腔癌的影响

3.1.1 CAF 在口腔肿瘤血管生成中的作用 肿瘤血管新生是一种由多种细胞因子及其成分参与的、动态的和协调的复杂过程,主要包括血管内皮基膜溶解、内皮细胞向肿瘤组织迁移以及内皮细胞在迁移前沿增殖、管道化、分支形成血管环和形成新的基膜等步骤。Walter-Yohrling 等^[12-13]

认为,肿瘤血管的形成和发展主要受肿瘤细胞的调控。但林靖雯等^[14]却发现,CAF 在肿瘤血管内皮细胞的募集、活化、增殖和血管芽的形成中扮演着关键角色。目前,有关乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌等组织的 CAF 研究证实,CAF 较 NF 有着更强大的分泌功能,且参与内皮细胞活化和肿瘤血管新生过程。宋惠云等^[14]发现,口腔 CAF 在体外具有增强人脐静脉内皮细胞株 Ecv304 细胞活性和迁移的能力。该研究探讨了口腔 CAF 对血管内皮样细胞生物学特性的影响,为进一步研究 CAF 调控肿瘤血管新生的作用及其机制提供了实验依据。

3.1.2 CAF 对口腔癌细胞株增殖活性的影响 紧邻变异上皮细胞的 CAF 是最重要的间质细胞,它通过与上皮细胞交换复杂的生物信号对上皮细胞的生物学行为产生重要影响,可促进肿瘤形成、生长、侵袭和转移^[15]。Kellermann 等^[16]发现,CAF 能够促进肿瘤细胞的增殖。林靖雯等^[17]通过建立口腔 CAF 与舌癌细胞株 Tca8113 的交互作用模型对 Tca8113 进行形态学观察,通过甲噻唑四唑氮和流式细胞术观测口腔 CAF 对 Tca8113 增殖活性及其细胞周期的影响。结果显示,CAF 和 Tca8113 直接混合培养组的 Tca8113 细胞形态和生长方式发生了变化;CAF 较 NF 增强了 Tca8113 的增殖活性并提高了处于 S 期和 G₂ 期癌细胞的数量比。该研究表明,口腔 CAF 在体外可促进癌细胞 Tca8113 的增殖,但来自不同个体的 CAF 的生物学特性和对肿瘤细胞的影响却不尽相同,还需扩大样本来源范围以得到更确切的结论,而且由于体外研究结果不能完全代表体内的真实状态,因此更需建立动物模型等验证其研究结果。如能进一步明确 CAF 对肿瘤发生发展的作用机制,将有可能开辟一条以 CAF 为抗癌靶标的肿瘤间质治疗新途径。

3.1.3 CAF 对口腔癌细胞株侵袭活性的影响 侵袭是肿瘤的一大生物学特性,不仅与肿瘤细胞自身特性有关,还受到邻近肿瘤宿主成分的影响。CAF 作为癌周宿主间质中最主要的细胞成分,较 NF 更能促进肿瘤细胞的浸润^[18]。有关前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌等的研究显示,CAF 对癌细胞的增殖和侵袭均有影响^[15]。一项有关 83 例侵袭性结直肠癌的免疫组化研究也显示,CAF 的数量与肿瘤细胞对淋巴管的侵袭和淋巴结转移呈正相关^[19]。尽管已有多项研究证实,CAF 对多种肿瘤

细胞侵袭性有影响,但关于口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)细胞侵袭性的影响却鲜有报道,仅 Lewis等^[20]采用 TGF- β_1 成功诱导了口腔 NF 向肌成纤维细胞转化,并证实得到的肌成纤维细胞可促进 OSCC 细胞侵袭。

林靖雯等^[1]采用重建基膜细胞侵袭实验研究直接分离自舌癌组织旁的 CAF 对舌癌细胞株侵袭特性的影响,探讨其在 OSCC 发展中的作用。结果发现,CAF 较 NF 能促使更多的 Tca8113 细胞穿透基膜。该研究采用重建基膜细胞侵袭实验证实,直接分离自舌癌组织旁的 CAF 具有促进舌癌细胞株侵袭的作用。但该研究所构建的细胞交互作用模型与体内真实状态仍存在一定的差距,故还需构建细胞共同培养的三维模型和动物模型以验证研究结果。

3.2 癌细胞对 CAF 的影响

肿瘤细胞对 CAF 的作用主要通过细胞因子实现。其中, TGF- β 、PDGF、IGF 和细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducement, EMMPRIN)都被认为是肿瘤形成过程中的关键因子。

3.2.1 TGF- β 对 CAF 的作用 TGF- β 可刺激成纤维细胞发生特征性的形态改变并上调 α -SMA, 转化成纤维细胞为 CAF^[18]。同时, CAF 也可再反作用于上皮细胞,促进上皮细胞恶变。两者持续不断地交互作用,进一步促进了 OSCC 的发展。

3.2.2 PDGF 对 CAF 的作用 PDGF 是由 PDGF-AA、BB、CC 和 DD 等多肽链组成的生长因子家族^[21],其受体是一种跨膜糖蛋白,具有酪氨酸蛋白激酶活性,由 α 和 β 亚单位构成。其受体与其配体结合后促使受体分子形成二聚体,从而发挥生物学效应。PDGF 能够诱导 α -SMA 表达,促进 CAF 的形成和聚集^[22]。PDGF 本身还能诱导成纤维细胞分泌基质成分和生长因子,如 IGF-1、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和内皮素 3。这些生长因子能调节肿瘤的生长和肿瘤的微环境。

3.2.3 IGF 对 CAF 的作用 IGF 是一类广谱性的促生长因子,主要包括 IGF-1、2,其化学结构与胰岛素类似。IGF-1 协同 TGF 促进成纤维细胞活化为肌成纤维细胞^[23], IGF-2 也可促进成纤维细胞增生活化成肌成纤维细胞^[24]。

3.2.4 EMMPRIN 对 CAF 的作用 人类的 emmprin 基因位于 19q13.3,编码产生一种由 248 个氨基酸

组成的蛋白质。EMMPRIN 能诱导 α -SMA 表达,促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,从而促进肿瘤恶性转化^[25]。肿瘤细胞分泌 EMMPRIN 刺激周围成纤维细胞产生大量的 MMP,进而促进肿瘤的浸润和转移^[26]。

4 CAF 与肿瘤治疗策略

由于 CAF 可促进肿瘤的形成、生长、侵袭和转移,故将 CAF 及其所产生的因子作为抗肿瘤治疗药物设计的靶点已成为可能。CAF 适合作为抗肿瘤治疗新靶点的原因有:1)CAF 是非转化细胞,其基因组较肿瘤细胞稳定,不可能出现抗原丢失和治疗耐受;2)间质成分通常占肿瘤组织质量分数的 50%~90%,是丰富的靶标结构;3)CAF 通常靠近肿瘤间质中的血管内皮细胞并围绕癌巢;4)间质细胞在各种肿瘤中的差异较小,针对肿瘤间质的抗肿瘤治疗可用于多种实体肿瘤。

4.1 阻断 CAF 传出的异常信号

抑制 CAF 可阻断其传出的促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移信号。Cheng等^[27]发现,应用成纤维细胞活化蛋白多克隆抗体处理人结肠癌细胞 HT-29 异种移植瘤后,肿瘤生长减慢。目前,各种生长因子、细胞因子和 MMP 抑制剂正投入临床各期试验中,但该途径在口腔癌治疗方面的应用则有待于进一步的研究。

4.2 阻止传入 CAF 的促活化信号

Muraoka等^[28]发现,可溶性 TGF- β 受体拮抗剂(SBI-14352)可结合并使细胞外的 TGF- β 失活,因而阻断传入 CAF 的促其转分化和血管生成的信号。该类药物已用于临床前试验中。另外, Egeblad等^[29]同样发现,曲尼司特、吡非尼酮、己酮可可碱和 MMP 抑制剂可通过调控 TGF- β 的产生和激活,而具有抗肿瘤效应。但这些药物尚未广泛应用于口腔癌的治疗。

4.3 祛除 CAF

诱导 CAF 程序性死亡也是抗肿瘤间质治疗的策略之一。目前,已设计出的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽触发依赖半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶的程序性死亡途径,降低了 CAF 的生存率。另外, Pietras等^[30-31]发现,实体瘤间质液压(interstitial fluid pressure, IFP)升高可妨碍抗肿瘤药物的有效运输,CAF 可通过 PDGF 调节 IFP。体内动物研究证实,PDGF 受体拮抗剂可有效降低 IFP,提高化疗药物的治疗效果。

5 展望

成纤维细胞和肿瘤细胞突变究竟谁是因谁是果目前尚无定论，也未发现有关口腔癌上皮细胞分化程度和CAF增殖活性两者关系的报道。但越来越多的证据显示，成纤维细胞突变先于肿瘤细胞突变的发生。对遗传性错构瘤息肉综合征的研究显示，遗传学的改变更早发生于基质成纤维细胞^[32]。由此可推论：CAF的异常增殖活性对上皮细胞的分化等生物学特性产生了影响，从而使肿瘤微环境的平衡失调，有利于肿瘤的发生发展。破坏CAF的生长或扰乱其功能，有可能阻碍新生血管形成和干扰肿瘤细胞的生长和侵袭。因此，CAF将成为肿瘤基因治疗或免疫治疗的新的靶点。该类肿瘤间质治疗也将会成为口腔肿瘤防治的新途径。

6 参考文献

- [1] 林靖雯, 周红梅, 李胜富, 等. 口腔癌相关成纤维细胞对舌癌细胞株侵袭特性的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2006, 24(2): 101-103.
- [2] Magrath I, Litvak J. Cancer in developing countries: Opportunity and challenge[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(11): 862-874.
- [3] Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeeva TV, et al. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: The return of an old public health problem[J]. Cancer Causes Control, 1994, 5(3): 259-265.
- [4] Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, et al. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data Base report[J]. Head Neck, 2002, 24(2): 165-180.
- [5] Kunz-Schughart LA, Knuechel R. Tumor-associated fibroblasts(part 1): Active stromal participants in tumor development and progression[J]. Histol Histopathol, 2002, 17(2): 599-621.
- [6] 周红梅, 刘英, 胡涛, 等. 口腔癌相关成纤维细胞的分离培养及初步鉴定[J]. 中华口腔医学杂志, 2004, 39(2): 122-125.
- [7] Micke P, Ostman A. Tumour-stroma interaction: Cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy[J]. Lung Cancer, 2004, 45(Suppl 2): S163-S175.
- [8] 郑晓辉, 刘英, 周红梅, 等. 口腔癌相关成纤维细胞的染色体核型分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(2): 159-160.
- [9] Rønnov-Jessen L, Celis JE, Van Deurs B, et al. A fibroblast-associated antigen: Characterization in fibroblasts and immunoreactivity in smooth muscle differentiated stromal cells[J]. J Histochem Cytochem, 1992, 40(4): 475-486.

- [10] Petersen OW, Nielsen HL, Gudjonsson T, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer can provide a nonmalignant stroma[J]. Am J Pathol, 2003, 162(2): 391-402.
- [11] Chauhan H, Abraham A, Phillips JR, et al. There is more than one kind of myofibroblast: Analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(4): 271-276.
- [12] Walter-Yohrling J, Pratt BM, Ledbetter S, et al. Myofibroblasts enable invasion of endothelial cells into three-dimensional tumor cell clusters: A novel *in vitro* tumor model[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52(4): 263-269.
- [13] Hawighorst T, Skobe M, Streit M, et al. Activation of the tie₂ receptor by angiopoietin-1 enhances tumor vessel maturation and impairs squamous cell carcinoma growth[J]. Am J Pathol, 2002, 160(4): 1381-1392.
- [14] 宋惠云, 周红梅. 口腔癌相关成纤维细胞对血管内皮细胞生物学特性的影响[D]. 成都: 四川大学华西口腔医学院口腔黏膜病研究室, 2007.
- [15] Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression[J]. Nature, 2004, 432(7015): 332-337.
- [16] Kellermann MG, Sobral LM, da Silva SD, et al. Mutual paracrine effects of oral squamous cell carcinoma cells and normal oral fibroblasts: Induction of fibroblast to myofibroblast transdifferentiation and modulation of tumor cell proliferation[J]. Oral Oncol, 2008, 44(5): 509-517.
- [17] 林靖雯, 陈谦明, 李胜富, 等. 口腔癌相关成纤维细胞对舌癌细胞株增殖活性的影响[J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(2): 184-187.
- [18] Casey TM, Eneman J, Crocker A, et al. Cancer associated fibroblasts stimulated by transforming growth factor (TGF)₂-beta-1 increase invasion rate of tumor cells: A population study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(1): 39-49.
- [19] Liang P, Hong JW, Ubukata H, et al. Myofibroblasts correlate with lymphatic microvessel density and lymph node metastasis in early-stage invasive colorectal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2005, 25(4): 2705-2712.
- [20] Lewis MP, Lygoe KA, Nystrom ML, et al. Tumour-derived TGF-beta-1 modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent invasion of squamous carcinoma cells[J]. Br J Cancer, 2004, 90(4): 822-832.
- [21] Heldin CH, Eriksson U, Ostman A. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens[J]. Arch Biochem Biophys, 2002, 398(2): 284-290.
- [22] Lederle W, Stark HJ, Skobe M, et al. Platelet-derived growth factor-BB controls epithelial tumor phenotype by differential growth factor regulation in stromal cells[J]. Am J Pathol, 2006, 169(5): 1767-1783.

Dent Res, 2006, 85(11) 996-1000.

[4] Stephan B, Greife HA, Pridmore A, et al. Activity of pradofloxacin against *Porphyromonas* and *Prevotella* spp. Implicated in periodontal disease in dogs :Susceptibility test data from a European multicenter study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6) 2149-2155.

[5] Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy : An overview[J]. Ann Periodontol, 1998, 3(1) 281-287.

[6] Riewald M, Ruf W. Science review :Role of coagulation protease cascades in sepsis[J]. Crit Care, 2003, 7(2) :123-129.

[7] Jobbagy Z, Fabian CB, Memoli VA, et al. A novel *Streptococcus* organism identified in a case of fulminant endocarditis using 16S rDNA sequencing[J]. J Mol Diagn, 2004, 6(2) :145-148.

[8] Karnoutsos K, Papastergiou P, Stefanidis S, et al. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease :The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies[J]. Hippokratia, 2008, 12(3) :144-149.

[9] Kozarov E, Sweier D, Shelburne C, et al. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR[J]. Microbes Infect, 2006, 8(3) 687-693.

[10] Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques[J]. J Periodontol, 2000, 71(10) :1554-1560.

[11] 谷宇新, 李庆星, 由彦玲, 等. 牙周炎对2型糖尿病患者血清C反应蛋白水平的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2006, 24(5) :435-437.

[12] Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, et al. Effect of treat-

ing periodontitis on C-reactive protein levels : A pilot study[J]. BMC Infect Dis, 2002, 2 30.

[13] Liu H, Wu BH, Rowse GJ, et al. Induction of CD4-independent E7-specific CD8⁺ memory response by heat shock fusion protein[J]. Clin Vaccine Immunol, 2007, 14(8) :1013-1023.

[14] Slevin M, Elaslali AB, Miguel Turu M, et al. Identification of differential protein expression associated with development of unstable human carotid plaques[J]. Am J Pathol, 2006, 168(3) :1004-1021.

[15] Shelburne CE, Shelburne PS, Dhople VM, et al. Serum antibodies to *Porphyromonas gingivalis* chaperone HtpG predict health in periodontitis susceptible patients [J]. PLoS One, 2008, 3(4) :1984.

[16] Allen PF. Assessment of oral health related quality of life[J]. Health Qual Life Outcomes, 2003, 1 :40.

[17] Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health : Psychological, behavioral, and biological determinants[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2005, 1 :607-628.

[18] Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes :Randomised clinical trial[J]. BMJ, 2008, 337 :a1680.

[19] 葛 颂, 吴亚菲, 刘天佳, 等. 中、重度慢性牙周炎与冠心病相关性的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(3) 262-266.

[20] Li L, Michel R, Cohen J, et al. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*[J]. BMC Microbiol, 2008, 8 26.

(本文编辑 汤亚玲)

(上接第181页)

[23] Simmons JG, Pucilowska JB, Keku TO, et al. IGF- and TGF-beta-1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(3) :G809-G818.

[24] Grotendorst GR, Rahmanie H, Duncan MR. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation[J]. FASEB J, 2004, 18(3) :469-479.

[25] Huet E, Vallée B, Szul D, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 promotes myofibroblast differentiation by inducing alpha-smooth muscle actin expression and collagen gel contraction : Implications in tissue remodeling[J]. FASEB J, 2008, 22(4) :1144-1154.

[26] Guo H, Li R, Zucker S, et al. EMMPRIN(CD147), an inducer of matrix metalloproteinase synthesis, also binds interstitial collagenase to the tumor cell surface[J]. Cancer Res, 2000, 60(4) :888-891.

[27] Cheng JD, Dunbrack RL Jr, Valianou M, et al. Promotion of tumor growth by murine fibroblast activation protein, a serine protease, in an animal model[J]. Cancer Res, 2002, 62(16) :4767-4772.

[28] Muraoka RS, Dumont N, Ritter CA, et al. Blockade of TGF-beta inhibits mammary tumor cell viability, migration, and metastases[J]. J Clin Invest, 2002, 109(12) :1551-1559.

[29] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3) :161-174.

[30] Pietras K, Rubin K, Sjöblom T, et al. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy[J]. Cancer Res, 2002, 62(19) :5476-5484.

[31] Pietras K, Stumm M, Hubert M, et al. STI 571 enhances the therapeutic index of epothilone B by a tumor-selective increase of drug uptake[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(10 Pt 1) 3779-3787.

[32] Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamaromatous polyposis syndromes :Molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations [J]. Ann Surg Oncol, 2001, 8(4) 319-327.

(本文编辑 汤亚玲)