

肿瘤微环境胶原变化和肿瘤转移的研究进展*

李志明¹, 邱炜凤¹, 张杰铭¹, 王禄芳¹, 郭志荣¹综述, 严俊^{2△}审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学南方医院普外科, 广州 510515)

[摘要] 恶性肿瘤的危害在于侵袭和远处转移, 肿瘤微环境中胶原变化和肿瘤转移密切相关。肿瘤微环境中胶原变化主要表现在新生胶原、密度、方向、长度、交联等方面, 这些变化可以通过影响肿瘤细胞的代谢、水扩散和大分子运输、基因表达、血管生成等方面, 也可以通过促进上皮间充质转化、免疫和基质细胞等来影响肿瘤的侵袭转移。深入了解肿瘤微环境中胶原变化和肿瘤转移的关系对于防治肿瘤具有积极的指导意义。

[关键词] 肿瘤; 微环境; 胶原; 肿瘤转移

[中图法分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)16-2206-04

胶原作为胶原原纤维存在于细胞外基质中, 是脊椎动物肌腱、软骨、骨和皮肤组织的主要拉伸元素, 为组织提供拉伸强度, 并在组织支架、细胞黏附、细胞迁移、癌症、血管生成、组织形态发生和组织修复等方面有重要作用^[1]。

1 肿瘤微环境胶原变化

肿瘤微环境中 I 型胶原的变化可以促进肿瘤的侵袭转移, 主要表现在新生胶原、密度、方向、长度、交联等方面, 见图 1。

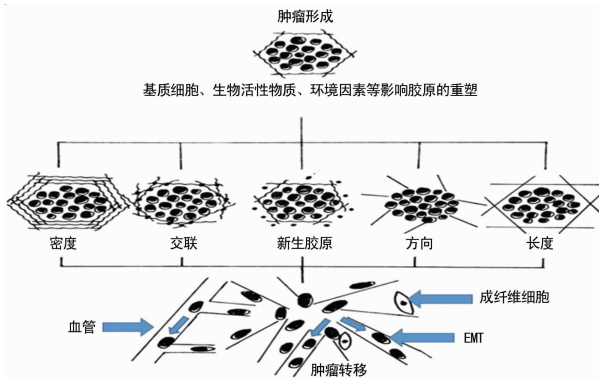


图 1 肿瘤微环境中 I 型胶原的变化促进肿瘤的侵袭转移

1.1 新胶原的产生 $\alpha 1(I)3$ (由 3 个 $\alpha 1$ 链组成的同源三聚体) 是仅在癌组织中表达的 I 型胶原蛋白亚型, 这种由浸润性癌细胞产生的同型三聚体含有肿瘤胶原的特定片段并且对基质金属蛋白酶抵抗, 癌细胞可以在基质胶原被基质金属蛋白酶清除后利用它建立一种侵袭通路(表 1), 来支持肿瘤细胞增殖和引导肿瘤细胞侵袭转移。它促进肿瘤细胞增殖和侵袭的作用明确的^[2]。新胶原会出现在肿瘤中, 新的胶原表位 HU177 也会选择性地 在卵巢癌中产生, HU177 胶原表位的产生提供了存在于基质细胞上先前无法

识别的 $\alpha 10\beta 1$ 配体, 此配体选择性控制血管生成和基质细胞积累, 积累的基质细胞通过分泌促进卵巢肿瘤生长的致瘤因子促进肿瘤的生长侵袭^[3], 见表 1。

表 1 I 型胶原变化和对应的促进肿瘤侵袭转移机制

肿瘤微环境胶原变化	影响肿瘤侵袭转移的机制
新生胶原	直接建立一个对基质金属蛋白酶抵抗的侵袭通路来促进转移; 积累基质细胞分泌致瘤因子。
密度	促进大分子物质运输改变肿瘤细胞代谢; 促进 EMT; 抑制转化免疫细胞功能; 促进基因表达。
方向	直接提供转移通路; 促进 EMT。
长度	刺激激活成纤维细胞。
交联	增加组织纤维化和硬度, 通过整合素信号系统促进侵袭转移。

1.2 胶原密度 在肿瘤细胞微环境中同时存在胶原的降解生成等生理过程, 上述生理过程共同调节细胞外基质中胶原的密度。胶原密度的增加会促进肿瘤的生成和进展。脯氨酰羟化酶、赖氨酰氧化酶等的表达可以促进乳腺肿瘤中的胶原沉积^[4]。基质金属蛋白酶在肿瘤侵袭的前沿降解基质胶原^[5], 抑制基质金属蛋白酶的表达和活性可以作为一个抗癌的直接靶点^[6], ROCK 信号通路也是通过基质金属蛋白酶来促进胰腺腺癌的发展^[7]。I 型胶原以外的其他类型胶原生成增多也会对肿瘤的转移产生影响。在卵巢肿瘤中甲硫氨酸 tRNA 可以促进间质成纤维细胞 II 型胶原的分泌, 进而促进肿瘤生长和血管发生^[8]。乳腺癌中, III 型胶原蛋白通过抑制黏附、侵袭和转移等过程来限制肿瘤转移, 体内外试验表明 III 型胶原蛋白缺乏均可以促进肿瘤细胞增殖, 减少肿瘤细胞凋亡^[9]。结直肠癌肝转移与 IV 型胶原蛋白的增高密切相关, 发生肝转移的结直肠癌原发灶基质中 IV 型胶原蛋白高

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773117); 广东省科技计划项目(公益研究与能力建设专项)(2014B020215002); 广东省自然科学基金重大基础研究培育项目(2015A030308006); 广州市产学研协同创新重大专项(201704020062); 广州市科协科技推广项目; 南方医科大学临床研究培育项目(C1033439); 南方医院高层次课题匹配经费计划(2014067); 大学生创新创业训练计划项目(201712121132)。作者简介: 李志明(1995—), 在读本科, 主要从事胃肠道肿瘤多光子成像研究。△ 通信作者, E-mail: yanjunfudan@163.com。

表达^[10]。肺肿瘤中,V型胶原蛋白增加内皮和上皮细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的生长和侵袭^[11]。癌症相关成纤维细胞重塑一个富含胶原蛋白的基质^[12],胶原密度增加使得基质增厚和硬化,促进细胞迁移、肿瘤转移^[13]。在小鼠乳腺组织增加胶原可以增加约3倍的肿瘤形成概率,以及约3倍的肺转移概率^[14],继续在淋巴结中观察胶原密度,肿瘤转移淋巴结中胶原密度明显增加,上述结果显示转移到淋巴结的癌细胞仍然可以改变淋巴结细胞外基质的组成来促进肿瘤的转移^[15]。

1.3 胶原纤维的方向 胶原纤维为癌细胞提供了1个支架,胶原纤维锚定点和形状的保持促进了癌细胞的增殖侵袭^[16]。实验发现1级乳腺癌中胶原纤维与肿瘤边界平行,3级乳腺癌胶原纤维与肿瘤边界接近垂直,在肿瘤发生侵袭的部位,胶原纤维垂直于不规则形状的肿瘤边界^[17]。乳腺癌细胞沿着胶原纤维排列方向突破基底膜,进入血管内渗,实验证明上皮细胞和成纤维细胞介导肌动蛋白收缩性以定向胶原纤维^[18-19],细胞侵袭沿着胶原纤维表明胶原纤维方向的改变促进肿瘤细胞侵袭^[17]。对8周和10周肿瘤样本胶原排列的实验证实了胶原纤维与切线的夹角从 $0^{\circ}\sim 90^{\circ}$ 的转变^[14],利用胶原排列与肿瘤边界切线的夹角来度量 and 预测侵袭转移情况,为临床提供一种新的评估预测肿瘤进展情况的方法^[20]。

1.4 胶原纤维的长度 研究发现在头颈部、食管癌和结直肠癌的肿瘤基质中,增加的胶原纤维长度与患者的低存活率存在相关性,上述胶原纤维长度的改变是由一部分平滑肌肌动蛋白阳性的癌相关成纤维细胞介导^[21],见表1。

1.5 胶原蛋白的交联 胶原交联的发生使细胞外基质变硬,组织纤维化,胶原交联通过整合素信号系统促进肿瘤的侵袭转移^[22],见表1。赖氨酰羟化酶2通过羟化胶原蛋白上的赖氨酸残基,增加胶原交联,增加组织硬度从而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[23]。赖氨酰氧化酶氧化催化胶原和弹性蛋白之间的共价交联,保持细胞外基质的刚性和结构稳定性来促进肿瘤侵袭和转移^[24-25]。

2 变化的胶原影响肿瘤转移的机制

胶原是把双刃剑,乳腺癌中细胞外基质3型胶原可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡^[9]。胶原主要通过下列几个方面促进肿瘤侵袭转移。

2.1 促进上皮间充质转化(EMT)过程 肿瘤和细胞外基质之间的不平衡生物力学是引发EMT的关键触发因素,并导致肿瘤侵袭^[26-27]。这种生物力导致EMT,使得癌细胞形态变化,黏附性能减弱,运动性和侵袭性增强^[28]。

2.2 直接增大转移距离和空间 乳腺肿瘤微环境中的基质胶原重新定向,垂直边界的胶原纤维不增加肿瘤细胞侵袭速度,但可以通过增大行进的距离和空间

来促进迁移的效率^[29],见表1。

2.3 通过基质及免疫细胞等间接影响 隐蔽性胶原表位提供了促进基质细胞积累的新配体,基质细胞分泌促进卵巢肿瘤生长的致癌因子从而促进肿瘤细胞的侵袭转移^[3]。与中性粒细胞信号相关的细胞因子在胶原密集型乳腺肿瘤微环境中明显升高,实验证明用抗中性粒细胞抗体治疗可以减少肿瘤数目并抑制转移,在野生型乳腺肿瘤中无明显效果,中性粒细胞在胶原密集型乳腺肿瘤细胞外基质中加速肿瘤进展^[30-31]。胶原蛋白在调节巨噬细胞抑制或促进肿瘤侵袭方面起关键作用^[32],研究表明在I型胶原上培养的巨噬细胞降低了对肿瘤细胞的细胞毒性作用,表明胶原抑制巨噬细胞分化为抗肿瘤M1型来促进肿瘤的侵袭转移^[33]。胶原降解产物可用作单核细胞的趋化性刺激物^[34-35],胶原降解片段可招募肿瘤相关巨噬细胞,肿瘤相关巨噬细胞在实体肿瘤中很丰富,可以用来预测预后不良^[36]。肿瘤相关巨噬细胞响应于肿瘤进展,促进肿瘤血管发生、侵袭和外渗^[37-38]。细胞外硬度可以通过整联蛋白介导的粘连和胶原介导的白细胞相关Ig样受体的激活来影响T淋巴细胞活化^[39]。

2.4 驱动代谢转变 胶原密度驱动乳腺癌细胞的代谢转变。与在低密度基质中培养的肿瘤细胞相比,在高密度胶原基质中生长的乳腺癌细胞通过三羧酸循环的氧消耗和葡萄糖代谢均降低,谷氨酰胺驱动三羧酸循环的能力显著增强,这些功能代谢的改变反映了代谢基因表达的显著变化。肿瘤细胞改变其代谢以支持肿瘤的进展和增殖^[40]。

2.5 介导水扩散和大分子运输 I型胶原纤维增强恶性乳腺肿瘤中的水扩散。在肿瘤中观察到致密排列的纤维可以促进分子的定向移动(表1),和低I型胶原纤维密度的区域相比,高胶原密度的区域具有较高的大分子运输^[41]。

2.6 促进基因表达 胶原密度增加促进肿瘤细胞环氧合酶-2(COX-2)基因的表达(表1),COX-2在促进肿瘤侵袭转移方面具有直接作用^[42]。结肠肿瘤中胶原蛋白诱导间充质基因表达,促进上皮向间质的转化,进而促进肿瘤细胞侵袭^[43]。胶原结合受体Endo180通过转化生长因子 β 信号介导来促进基因表达,促进侵袭转移^[44]。

2.7 促进血管生成 胶原代谢的抑制具有抗血管生成作用,血管形成和存活与基底膜处合适的胶原合成和沉积密切相关^[45]。特别是血管基底膜中的IV型胶原在调节血管生成中起关键作用,IV型胶原的结构完整性对于肿瘤血管生成是最重要的^[46]。

3 应用

3.1 基质金属蛋白酶介导的胶原降解导致外周循环胶原片段增多,因此在转移性结直肠癌患者血清中胶原片段升高。I、III和IV型胶原的蛋白质片段可以作

为结直肠癌新的生物标志物,与具有腺瘤和对照组的受试者相比,生物标志物在癌症患者血清中水平显著升高。生物标记物在Ⅳ期转移性结直肠癌患者血清中与所有其他阶段相比显著升高,这些生物标记物(特别是 Pro-C3)的水平可以用来评估肿瘤侵袭性和发展情况,这将为肿瘤患者诊断和监测治疗效果提供新的临床工具^[47]。

3.2 放射治疗促进Ⅰ型胶原蛋白特定的纤维排列,因此在治疗后仍然有肿瘤细胞存活,定向的胶原纤维网可能会促进更加具有侵袭力的转移。为改善上述情况通过直接修复细胞外基质中胶原纤维方向以达到阻止肿瘤细胞侵袭转移的作用^[19]。

3.3 原位肿瘤的三维成像显示了 3 个肿瘤相关胶原特征(TACS),其提供了一种新的描述肿瘤情况的方法:TACS-1,胶原密度增加作为定位小肿瘤区域的标志;TACS-2,在肿瘤周围紧绷胶原纤维的存在,表明肿瘤生长导致肿瘤体积增加;TACS-3,促进侵袭的特定排列的胶原纤维,表明肿瘤的侵袭性和转移性生长潜力^[17]。在临床根据上述胶原特征可以对肿瘤进行预测评估,解决困扰临床工作的一大难点。

4 小 结

研究不同病理类型的肿瘤微环境中胶原的具体变化,以及胶原变化影响不同来源肿瘤转移的机制,通过胶原在不同类型肿瘤建立肿瘤预测模型是未来对胶原变化和肿瘤转移关系研究的重点,肿瘤的侵袭转移与肿瘤微环境胶原密切相关,对胶原变化和肿瘤转移关系做深入研究可对防治肿瘤转移产生重要的临床意义。

参考文献

- [1] KADLER K E, BALDOCK C, BELLA J, et al. Collagens at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(12):1955-1958.
- [2] MAKAREEVA E, HAN S, VERA J C, et al. Carcinomas contain a matrix metalloproteinase-resistant isoform of type I collagen exerting selective support to invasion [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11):4366-4374.
- [3] CARON J M, AMES J J, CONTOIS L, et al. Inhibition of ovarian tumor growth by targeting the HU177 cryptic collagen epitope[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(6):1649-1661.
- [4] GILKES D M, CHATURVEDI P, BAJPAI S, et al. Collagen prolyl hydroxylases are essential for breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(11):3285-3296.
- [5] PAGE-MCCAW A, EWALD A J, WERB Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(3):221-233.
- [6] JABLONSKA-TRYPUC A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(Suppl 1):177-183.
- [7] RATH N, MORTON J P, JULIAN L, et al. ROCK signaling promotes collagen remodeling to facilitate invasive pancreatic ductal adenocarcinoma tumor cell growth[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2):198-218.
- [8] CLARKE C J, BERG T J, BIRCH J, et al. The initiator methionine tRNA drives secretion of type II collagen from stromal fibroblasts to promote tumor growth and angiogenesis[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(6):755-765.
- [9] BRISSON B K, MAULDIN E A, LEI W, et al. Type III collagen directs stromal organization and limits metastasis in a murine model of breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(5):1471-1486.
- [10] NYSTROM H, NAREDI P, BERGLUND A, et al. Liver-metastatic potential of colorectal cancer is related to the stromal composition of the tumour[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(12):5183-5191.
- [11] PARRA E R, ALVENO R A, FAUSTINO C B, et al. Intranasal administration of type V collagen reduces lung carcinogenesis through increasing endothelial and epithelial apoptosis in a urethane-induced lung tumor model[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(4):321-329.
- [12] WANG K, WU F, SEO B R, et al. Breast cancer cells alter the dynamics of stromal fibronectin-collagen interactions [J]. *Matrix Biol*, 2017(60/61):86-95.
- [13] FANG M, YUAN J, PENG C, et al. Collagen as a double-edged sword in tumor progression[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4):2871-2882.
- [14] PROVENZANO P P, INMAN D R, ELICEIRI K W, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression[J]. *BMC Med*, 2008, 6:11.
- [15] RIZWAN A, BULTE C, KALACHIVAN A, et al. Metastatic breast cancer cells in lymph nodes increase nodal collagen density[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10002.
- [16] UCHUGONOVA A, ZHAO M, WEINIGEL M, et al. Multiphoton tomography visualizes collagen fibers in the tumor microenvironment that maintain cancer-cell anchorage and shape[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(1):99-102.
- [17] PROVENZANO P P, ELICEIRI K W, CAMPBELL J M, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion[J]. *BMC Med*, 2006, 4(1):38.
- [18] WYCKOFF J B, WANG Y, LIN E Y, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6):2649-2656.
- [19] HAN W, CHEN S, YUAN W, et al. Oriented collagen fibers direct tumor cell intravasation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40):11208-11213.
- [20] BURKE K A, DAWES R P, CHEEMA M K, et al. Second-harmonic generation scattering directionality predicts tumor cell motility in collagen gels [J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20(5):51024.
- [21] HANLEY C J, NOBLE F, WARD M, et al. A subset of myofibroblastic cancer-associated fibroblasts regulate col-

- lagen fiber elongation, which is prognostic in multiple cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6159-6174.
- [22] LEVENTAL K R, YU H, KASS L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling[J]. *Cell*, 2009, 139(5): 891-906.
- [23] CHEN Y, TERAJIMA M, YANG Y, et al. Lysyl hydroxylase 2 induces a collagen cross-link switch in tumor stroma[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1147-1162.
- [24] WANG T H, HSIA S M, SHIEH T M. Lysyl oxidase and the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1): E62.
- [25] MOTRESCU E R, BLAISE S, ETIQUÉ N, et al. Matrix metalloproteinase-11/stromelysin-3 exhibits collagenolytic function against collagen VI under normal and malignant conditions[J]. *Oncogene*, 2008, 27(49): 6347-6355.
- [26] TORZILLI P A, BOURNE J W, CIGLER T, et al. A new paradigm for mechanobiological mechanisms in tumor metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(5/6): 385-395.
- [27] ESSEX D W, LI M, MILLER A, et al. Protein disulfide isomerase and sulfhydryl-dependent pathways in platelet activation[J]. *Biochemistry*, 2001, 40(20): 6070-6075.
- [28] NETTI P A, BERK D A, SWARTZ M A, et al. Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(9): 2497-2503.
- [29] RICHING K M, COX B L, SALICK M R, et al. 3D collagen alignment limits protrusions to enhance breast cancer cell persistence[J]. *Biophys J*, 2014, 107(11): 2546-2558.
- [30] GARCIA-MENDOZA M G, INMAN D R, PONIK S M, et al. Neutrophils drive accelerated tumor progression in the collagen-dense mammary tumor microenvironment [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 49.
- [31] PARKS W C, WILSON C L, LOPEZ-BOADO Y S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8): 617-629.
- [32] POLLARD J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 71-78.
- [33] KAPLAN G. In vitro differentiation of human monocytes. Monocytes cultured on glass are cytotoxic to tumor cells but monocytes cultured on collagen are not [J]. *J Exp Med*, 1983, 157(6): 2061-2072.
- [34] WEATHINGTON N M, VAN HOUWELINGEN A H, NOERAGER B D, et al. A novel peptide CXCR ligand derived from extracellular matrix degradation during airway inflammation[J]. *Nat Med*, 2006, 12(3): 317-323.
- [35] POSTLETHWAITE A E, KANG A H. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes[J]. *J Exp Med*, 1976, 143(6): 1299-1307.
- [36] BINGLE L, BROWN N J, LEWIS C E. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression; implications for new anticancer therapies[J]. *J Pathol*, 2002, 196(3): 254-265.
- [37] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [38] BOUDREAU N, MYERS C. Breast cancer-induced angiogenesis; multiple mechanisms and the role of the microenvironment[J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(3): 140-146.
- [39] ROTH J M, CAUNT M, CRETU A, et al. Inhibition of experimental metastasis by targeting the HUIV26 cryptic epitope in collagen[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(5): 1576-1586.
- [40] MORRIS B A, BURKEL B, PONIK S M, et al. Collagen matrix density drives the metabolic shift in breast cancer cells[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13: 146-156.
- [41] KAKKAD S, ZHANG J, AKHBARDEH A, et al. Collagen fibers mediate MRI-detected water diffusion and anisotropy in breast cancers[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(10): 585-593.
- [42] ESBONA K, INMAN D, SAHA S, et al. COX-2 modulates mammary tumor progression in response to collagen density[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 35.
- [43] VELLINGA T T, DEN UIJL S, RINKES I H, et al. Collagen-rich stroma in aggressive colon tumors induces mesenchymal gene expression and tumor cell invasion[J]. *Oncogene*, 2016, 35(40): 5263-5271.
- [44] HUIJBERS I J, IRAVANI M, POPOV S, et al. A role for fibrillar collagen deposition and the collagen internalization receptor endo180 in glioma invasion[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9808.
- [45] MARAGOUKAKIS M E, MISSIRLIS E, KARAKIULAKIS G D, et al. Basement membrane biosynthesis as a target for developing inhibitors of angiogenesis with anti-tumor properties[J]. *Kidney Int*, 1993, 43(1): 147-150.
- [46] KALLURI R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 422-433.
- [47] KEHLET S N, SANZ-PAMPLONA R, BRIX S, et al. Excessive collagen turnover products are released during colorectal cancer progression and elevated in serum from metastatic colorectal cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30599.