

胰腺癌的浸润和转移研究进展

郑海涛, 赵鸿鹏, 卢俊

郑海涛, 赵鸿鹏, 卢俊, 山东大学山东省立医院普外科
山东省济南市 250012
通讯作者: 卢俊, 250012, 山东省济南市, 山东大学山东省立医院普外科.
lujunsd@126.com
电话: 0531-86620239
收稿日期: 2005-01-21 接受日期: 2005-04-01

摘要

浸润和转移是恶性肿瘤重要的生物学特征, 尤其转移是绝大多数恶性肿瘤的致死因素. 此过程涉及到黏附分子、血管和淋巴管的形成、转移促进和抑制基因、细胞的运动和趋化性等. 本文综述了这几方面近年来在胰腺癌中分子生物学方面的研究进展.

郑海涛, 赵鸿鹏, 卢俊. 胰腺癌的浸润和转移研究进展. 世界华人消化杂志
2005;13(10):1219-1222
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1219.asp>

0 引言

浸润和转移是恶性肿瘤发生、发展中密不可分的相关阶段, 肿瘤的浸润包括肿瘤细胞粘连, 酶降解、移动、基质内增殖等一系列过程; 转移包括原发肿瘤扩展、浸润、肿瘤细胞脱离、转送和继发性生长等环节. 浸润贯穿转移的全过程, 浸润是转移的前奏, 转移是浸润的结果. 此过程涉及到黏附分子(免疫球蛋白超家族、整合素、钙粘素、选择素)、细胞的运动和趋化性、基质金属蛋白酶家族、转移促进和抑制基因、血管和淋巴管形成等. 本文介绍了近年来胰腺癌中的基础研究和治疗进展.

1 促进胰腺癌的浸润和转移

1.1 黏附分子和细胞外基质 Li *et al*^[1]分析了47个胰腺浸润性导管癌和12个正常胰腺标本, 在正常胰腺细胞边缘, 正常导管和腺泡细胞膜显示E-钙粘素和 α -catenin 强染色. E-钙粘素、 α -catenin在胰腺癌中异常表达分别是53.2%, 61.7%, 都与淋巴结及肝转移显著相关. E-钙粘素和 α -catenin表达呈正相关($r = 0.88$), 说明E-钙粘素和 α -catenin的联合失活与胰腺癌的浸润、转移有关. 在转移性胰腺癌细胞, 经IL-1 α 处理后, 整合素 $\alpha 6$ 亚单位表达增强, 转移癌细胞显示优先黏附并浸润到层粘连蛋白—此过程可被IL-1 α 增强. 在发生肝转移的胰腺癌组织, 整合素 α 亚单位和IL-1 I型受体强烈表达. 研究认为, IL-1 α 通过增加IL-1 I型受体水平, 增加整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 的表达^[2].

高级糖基末端产物受体(RAGE), 是免疫球蛋白超家

族中多配体的细胞表面分子, Takada *et al*^[3]研究发现RAGE在高转移性胰腺癌中强烈表达, 在低转移性细胞系少有表达, MMP-9也呈现类似的趋势.

粘蛋白1(MUC1)是多态性、高糖基化I型跨膜蛋白, 在胰腺癌中过表达, 具有细胞表面TR结构域和细胞质CT尾巴. MUC1的TR部分与邻近的细胞直接介导黏附或抗黏附相互作用, 相互作用后可激发经由CT传导的信号通路. 研究显示^[4], 与对照转染细胞和缺乏TR或CT结构的MUC1表达细胞相比较, 全长MUC1的过表达呈现低浸润和转移表型. Hinoda *et al*^[5]发现MUC1在胰腺癌中高度表达, 在III、IV期患者中的阳性率是55.7%, IV比III期显著提高, 两期的大体生存率有明显差异, 也说明MUC1与胰腺癌的进展有关. MUC5AC, MUC6是两个主要的粘蛋白类型, 在胰腺浸润性导管癌中, 其免疫活性分别是63.6%和43.5%. MUC5AC阴性表达与淋巴浸润、静脉浸润、淋巴结转移显著相关, MUC5AC阳性表达患者预后好于阴性表达者, 而MUC6的表达与患者生存无关^[6].

Uchima *et al*^[7]研究了胰腺腺泡胰蛋白酶原(PAT)的生物学作用, 胰腺癌细胞产生的TASF、有活性的尿激酶型纤维蛋白溶酶原促进子(u-PA)可以激活PAT. 在PAT存在时, 胰腺癌细胞浸润明显增强, 不但可以降解细胞外基质(ECM)蛋白, 而且可以激活其他潜伏的蛋白激酶, 这种ECM-蛋白激酶网络形成恶性循环, 促进肿瘤细胞的浸润.

有丝分裂活性的蛋白激酶2(MEK-2)是与浸润、转移的相关因子. 在单细胞生长方式的胰腺癌细胞系, MEK-2及磷酸化MEK-2连续表达, 但是在岛样克隆细胞系略微表达, 用MEK抑制剂U0126处理后, MEK-2及磷酸化MEK-2表达降低, 并可见到细胞分离. 体内研究发现胰腺癌组织中MEK-2及磷酸化MEK-2也表现为过表达, 并且磷酸化的MEK-2在肿瘤前沿比肿瘤中心表达更强. Tan *et al*^[8]认为MEK-2活性可能是胰腺癌浸润—转移瀑布反应的第一步. MEK-2和细胞紧密连接、肿瘤的进展也有关, Tan *et al*^[9]用MEK抑制剂U0126处理可明显诱导细胞—细胞连接跨膜蛋白occludin的表达. 用分离因子处理可明显阻断occludin的表达, 明显诱导磷酸化MEK1/2以及ERK1/2的表达. 用分离因子处理后的细胞系再用U0126处理, occludin表达恢复, 而磷酸化MEK1/2以及ERK1/2的表达受到抑制. 作者认为MEK/ERK信号通路可能通过影响细胞间occludin的定位和表达从而调控胰腺癌的细胞分离状态.

Maspin是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员, 在乳癌和

前列腺癌中被发现具有抑制癌细胞浸润和转移的作用^[10]。但是, Lim *et al*^[10]发现所有胰腺导管腺癌中 Maspin 表达, 而相应的正常胰腺组织中表达较弱或不表达, 统计发现 Maspin 的表达与肿瘤分级正相关, 高表达者危险性增加。所以认为, Maspin 与胰腺癌的进展有关。

蛋白激酶微管连接蛋白 I (SERPINE-2) 也是丝氨酸蛋白酶抑制因子, 在正常胰腺标本和慢性胰腺炎组织中很少或者没有表达, 胰腺癌组织中强表达。SERPINE-2 增强了细胞种植肿瘤的局部浸润, 同时发现在浸润肿瘤中伴有 ECM 的体积增大, 型胶原、纤维连接蛋白、层粘蛋白在 ECM 沉积。Buchholz *et al*^[11]认为, SERPINE-2 是通过改变肿瘤内 ECM 产物和装配来增强胰腺癌细胞系的浸润潜能。

1.2 细胞运动和趋化 自分泌运动因子 (AMF) 及其受体的表达增加广泛存在于多种恶性肿瘤中, 最近的研究显示, AMF 经缺氧介导, 增强胰腺癌细胞的随机移动。AMF 过表达可刺激胰腺癌细胞体外浸润; 体内实验发现原位种植到裸鼠胰腺后, 空载体转染的细胞出现局部的无肝转移征象的相对小的肿瘤, AMF 转染的细胞出现较大肿瘤及肝转移。此外, AMF 过表达可下调 E-钙粘素, 加速癌细胞的分离^[12]。

细胞生长因子已知可调节细胞黏附分子的表达, Nakajima *et al*^[13]研究发现 TGF- β 可刺激 N-钙粘素及 Vimentin 蛋白 (一种间质特异性标志物) 的表达, 降低 PAN-1 细胞系中 E-钙粘素的表达。N-钙粘素在胰腺原发肿瘤中的表达是 13/30 (43.3%), 转移肿瘤中是 8/15 (53.3%)。N-钙粘素表达与神经浸润、组织类型、原发肿瘤中纤维母细胞生长因子表达、转移肿瘤中 TGF- β 、Vimentin 表达有显著相关性。

腹水可明显刺激胰腺癌细胞的迁移, 脂质抽提分离研究和薄层色谱显示 LPA 是腹水活性成分, 并且水平较高。LPA1 受体介导这种活性, 在高迁移活性的胰腺癌细胞中 LPA1 受体 mRNA 显著表达, 低迁移活性中未发现此现象。针对 LPA1 受体的小干扰 RNA (siRNA) 可特异性抑制受体 mRNA 的表达, 消除对腹水的迁移反应^[14]。

1.3 基质金属蛋白酶家族 与正常胰腺组织比较, 皮下种植的仓鼠胰腺导管癌中 MMP-2、MMP-9 过表达。与对照组血清相比较, 血清中 MMP-2、MMP-9 水平也显著升高, 胰腺癌生长与血清 MMP 水平显著相关。研究显示基质金属蛋白酶 (MMP) mRNA 的过表达与胰腺导管癌的进展有关^[15]。有报道, 32 例胰腺癌切除标本中 31 例发现静脉浸润, 与未发生肝转移的病例比较, 肝转移病例中受浸润的大、中血管的密度明显升高, 并且与 MMP-2、MMP-9 过表达有关。癌组织中破坏型静脉 (有癌细胞浸润的管腔片断) 的数量与肝脏转移、MMP-2、MMP-9 过表达也显著相关^[16]。

人类巨噬细胞金属蛋白酶 (HME) 也是基质金属蛋白酶家族成员, 在人类胰腺癌中, HME 的过表达达到 64%。在正常胰腺样本中, HME mRNA 仅呈低水平表达。随访发现 HME 过度表达的患者生存期明显缩短^[17]。

1.4 转移促进基因 Sato *et al*^[18]用单核苷酸芯片分析了

和间质纤维母细胞共同培养的胰腺癌细胞全基因组的基因表达, 发现 COX-2 基因在两种细胞中均明显扩增。体外浸润分析发现, 与纤维母细胞共同培养可增加胰腺癌细胞的浸润, 此效应可用选择性 COX-2 抑制剂等部分阻断。

Synuclein- γ 原来是乳癌特异性基因, 涉及浸润、转移以及化疗抵抗性等。在 12 个胰腺癌细胞系中, 11 个发现 Synuclein- γ mRNA 高表达。细胞系和肿瘤样本中的 Synuclein- γ 蛋白表达是 69%, 并且发现 Synuclein- γ 过表达与神经、淋巴结浸润有关^[19]。

1.5 新生血管形成 肿瘤的转移、扩散过程中必需依赖血管的生成, 目前已知某些血管生成素和生长因子如: 血管内皮生长因子 (VEGF)、上皮生长因子 (EGF)、成纤维生长因子 (FGF) 通过促进血管生长可加速肿瘤的转移。多种活性物可以调节肿瘤血管的生成, 如血管生成营养素、IL-1、IL-8 及一些小分子脂类、核苷酸及维生素等。肿瘤血管生成是一个复杂的过程, 一般包括以下步骤: 血管内皮基质膜溶解; 内皮细胞向肿瘤组织迁移; 内皮细胞在迁移前沿增殖; 内皮细胞管道化、血管分支形成血管环以至形成新的基底膜^[20]。

新近发现, 血红素加氧酶 1 (HO-1) 可刺激有严重联合免疫缺陷鼠的胰腺癌血管形成。逆转录病毒转染胰腺癌细胞系后, HO-1 的过表达并不干扰体外的肿瘤生长, 但体内研究显示转染后可加速肿瘤生长。用亚锡中卟啉抑制 HO-1 的活性可以剂量依赖方式暂时延迟肿瘤生长。与空转染或野生型比较, HO-1 转染后血管明显增加。HO-1 刺激体外血管生长, 并增加内皮细胞存活。所以, HO-1 基因过表达可刺激胰腺癌浸润, 加速血管形成和转移^[21]。

已知缺氧和血管形成有非常密切的关系。肿瘤缺氧的作用是癌症研究中的一个主要焦点, 胰腺癌组织中显示氧张力非常低, 胰腺癌细胞系皮下种植成瘤后, 再把一小片肿瘤组织种植到胰腺间质, 然后监测不同的器官及种植肿瘤中氧含量, 结果差异很大。在此模型中, 肿瘤氧合与转移分数密切相关, 在肿瘤中心及成块肿瘤边缘均可见到缺氧, 在转移的肺间质中发现大量缺氧细胞, 研究证实肿瘤组织缺氧高度涉及胰腺癌的进展^[22]。

1.6 其他方面 凝血栓蛋白-1 (TSP-1) 被认为是肿瘤生长和转移的潜在调节因子, 胰腺浸润导管癌中 TSP-1 的分散表达与淋巴结转移、神经浸润、TNM 分期显著相关。研究发现, TSP-1 的表达是预后的显著因素之一^[23]。

肿瘤相关抗原 RCAS1 在多种癌细胞中表达, 其可通过介导受体阳性的免疫细胞凋亡, 使肿瘤细胞逃避免疫监视。在 80 例胰腺腺癌中, RCAS1 阳性率达到 96%, 虽然与淋巴结转移和肿瘤分期临界相关, 但无显著差异 ($P>0.05$)。RCAS1 高表达患者生存期明显缩短, 多因素分析显示 RCAS1 表达是独立预后因素^[24]。

2 抑制胰腺癌的浸润和转移

Sato *et al*^[25]应用生物芯片筛查了胰腺癌细胞系, 发

现组织因子通路抑制2基因(TFPI-2)一编码广谱的丝氨酸蛋白激酶抑制剂,可抑制ECM的降解.与正常胰腺中大量表达相反,大部分胰腺癌细胞系及原发性胰腺导管肿瘤(IPMNs)未见TFPI-2mRNA表达,其失表达与启动子CpG岛异常甲基化有关系.在原发性及种植性胰腺癌,该基因异常甲基化的发生率是73%,并且与IPMNs的进展显著相关($P = 0.002$).原先不表达的胰腺癌细胞系经脱甲基处理后表达恢复,但发现细胞扩增、迁移、体外浸润潜力明显抑制.

即使在胰腺癌的早期阶段,癌细胞就有沿胰腺内、外神经浸润的明显倾向,胶质细胞来源的神经营养因子(GDNF),体内外模型说明是胰腺癌细胞有效和潜在的化学吸引物.用GDNF处理PANC-1胰腺癌细胞,可导致GTP酶单体:R-RAS, Rac-1, RhoA激活,并激活有丝分裂活性的蛋白激酶ERK和JNK,以及激活磷脂酰肌醇-3激酶/AKT通路,从而介导细胞的迁移和浸润^[26].

TGF- β 1是一多功能多肽,调节细胞的生长分化,ECM的聚集、细胞黏附特征,血管形成及免疫功能.蛋白酶抑制剂GM(gabexate mesilate)可下调胰腺癌细胞系的浸润和转移潜能,但是不影响这些细胞的扩增.另外,GM不但抑制肿瘤相关胰蛋白酶原(TAT)、u-PA,而且降低MMP-2, u-PA的产物,以上反应都继发于TGF- β 1的下调^[27].

间质细胞来源因子(SDF-1/CXCR4)涉及多种类型的细胞迁移,SDF-1以剂量依赖方式刺激胰腺癌细胞的迁移和浸润,SDF-1的作用可被其抑制剂TN14003完全阻断,二者的刺激和抑制效果是通过有丝分裂活性的蛋白激酶磷酸化的改变来介导的,SDF-1可导致肌动蛋白聚合显著增加.小分子拮抗剂TN14003是一有效的胰腺癌抗转移试剂^[28].

整合素链,特别是 β 4,可刺激肿瘤浸润.丁酸钠(NaBT)可诱导成形细胞的分化.实验发现 β 4在高侵袭性的细胞中表达更高一些,NaBT降低胰腺癌细胞系中 β 4的表达,包括少量细胞表面 β 4,癌细胞的浸润也被NaBT降低.所以,NaBT代表了一个新的抑制胰腺癌浸润的策略^[29].

Rho相关丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(ROCK)调节细胞骨架蛋白和肌动蛋白收缩,在细胞黏附和移动中起关键作用.在胰腺癌组织中ROCK-1的表达率是85.7%,正常胰腺中不表达.ROCK-1的反义寡核苷酸以剂量依赖方式显著抑制Panc-1细胞系的趋触性^[30].肌凝蛋白轻链激酶(MLCK)可提高肌凝蛋白II的活性,两个特异性MLCK抑制剂(ML-7, ML-9),体内、外实验证实能抑制胰腺癌细胞的移动和黏附、胰腺癌细胞聚集^[31].

具有血小板结构域的解离素和金属蛋白酶-1, 8(METH-1, METH-2),是两个新近发现的抑制血管生长的基因,METH-1在胰腺癌组织中和非癌组织中显著表达,但是METH-2未表达.METH-1在癌组织中的表达显著低于非癌组织中,METH-1与血管分布无显著相关,但与严重的淋巴结转移和腹膜后浸润显著相关^[32].

3 基因治疗的进展

BB-94是新型基质金属蛋白酶抑制剂,在3-3000 μ g/L之间无细胞毒性,可完全抑制MMP-2、MMP-9的产物,阻止细胞体外浸润.体内研究显示,BB-94可阻止和减少癌细胞经脾注射后肝转移的死亡率.与对照组比较,BB-94治疗后肝脏肿瘤负荷明显减少^[33].MMI-166是新型选择性基质金属蛋白酶抑制剂.在体外,MMI-166抑制细胞系来源的MMP-2、MMP-9明胶酶活性,并能以剂量依赖方式抑制癌细胞通过基底膜样屏障.在100 μ g/L无明显细胞毒性.MMI-166治疗后,显著降低肝表面转移的发生率,肿瘤体积、微血管密度、凋亡指数也显著降低,但是肿瘤细胞的扩增方面无显著差异^[34].

肝细胞生长因子(HGF)通过介导肿瘤-间质相互作用,提高肿瘤浸润和转移.NK4功能上作为HGF的拮抗剂和血管形成抑制剂,有人研究了其在胰腺癌中的应用.胰腺癌细胞系种植到裸鼠,第3 d用NK4处理,发现可逆转从胰腺原位癌到浸润癌的过程.如果第10 d开始处理,仍可抑制肿瘤生长、腹膜播散.如果在晚期(注射后24 d)应用,也可延长生存时间,抑制腹膜播散、腹水增加、腹壁浸润.NK4的抗肿瘤效果与微血管密度降低有关,说明其抑制肿瘤效果主要是抗血管生成活性^[35-36].

P202是一种干扰素诱导的蛋白,与特定的转录催化剂相互作用,抑制转录活性.体外浸润分析显示:P202表达阳性的胰腺癌细胞浸润减弱.表达P202的肿瘤血管生成的标志物降低,如:IL-8, VEGF,并且发现MMP-2活性降低.应用P202/SN2脂质复合体在裸鼠种植模型中发现有治疗效果,证实将来有用于临床的可行性^[37].

另外,RAGE可作为胰腺癌的治疗靶点进行研究^[3],COX-2选择性抑制剂^[18]、LPA1受体拮抗剂Ki16425也是癌细胞迁移和浸润的潜在治疗药物^[14].

总之,胰腺癌转移和浸润的过程的各方面仍未完全明了,目前的基因治疗有一定的局限性.随着对浸润和转移机制的深入研究,比较系统完整的胰腺癌浸润、转移分子模型的形成后,针对性的药物治疗才有显著效果.

4 参考文献

- Li YJ, Meng YX, Ji XR. Relationship between expressions of E-cadherin and alpha-catenin and biological behaviors of human pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:471-477
- Sawai H, Funahashi H, Yamamoto M, Okada Y, Hayakawa T, Tanaka M, Takeyama H, Manabe T. Interleukin-1 α enhances integrin α 6 β 1 expression and metastatic capability of human pancreatic cancer. *Oncology* 2003;65:167-173
- Takada M, Hirata K, Ajiki T, Suzuki Y, Kuroda Y. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and MMP-9 in human pancreatic cancer cells. *Hepatogastroenterology* 2004;51:928-930
- Kohlgraf KG, Gawron AJ, Higashi M, Meza JL, Burdick MD, Kitajima S, Kelly DL, Caffrey TC, Hollingsworth MA. Contribution of the MUC1 tandem repeat and cytoplasmic tail to invasive and metastatic properties of a pancreatic cancer cell line. *Cancer Res* 2003;63:5011-5020
- Hinoda Y, Ikematsu Y, Horinouchi M, Sato S, Yamamoto K,

- Nakano T, Fukui M, Suehiro Y, Hamanaka Y, Nishikawa Y, Kida H, Waki S, Oka M, Imai K, Yonezawa S. Increased expression of MUC1 in advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2003;38:1162-1166
- 6 Jinfeng M, Kimura W, Hirai I, Sakurai F, Moriya T, Mizutani M. Expression of MUC5AC and MUC6 in invasive ductal carcinoma of the pancreas and relationship with prognosis. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:9-18
- 7 Uchima Y, Sawada T, Nishihara T, Umekawa T, Ohira M, Ishikawa T, Nishino H, Hirakawa K. Identification of a trypsinogen activity stimulating factor produced by pancreatic cancer cells: its role in tumor invasion and metastasis. *Int J Mol Med* 2003;12:871-878
- 8 Tan X, Egami H, Kamohara H, Ishikawa S, Kurizaki T, Yoshida N, Tamori Y, Takai E, Hirota M, Ogawa M. Involvement of the mitogen-activated protein kinase kinase 2 in the induction of cell dissociation in pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2004;24:65-73
- 9 Tan X, Tamori Y, Egami H, Ishikawa S, Kurizaki T, Takai E, Hirota M, Ogawa M. Analysis of invasion-metastasis mechanism in pancreatic cancer: involvement of tight junction transmembrane protein occludin and MEK/ERK signal transduction pathway in cancer cell dissociation. *Oncol Rep* 2004;11:993-998
- 10 Lim YJ, Lee JK, Jang WY, Song SY, Lee KT, Paik SW, Rhee JC. Prognostic significance of maspin in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2004;19:15-18
- 11 Buchholz M, Biehl A, Neebatae A, Wagner M, Iwamura T, Leder G, Adler G, Gress TM. SERPINE2 (protease nexin I) promotes extracellular matrix production and local invasion of pancreatic tumors *in vivo*. *Cancer Res* 2003;63:4945-4951
- 12 Tsutsumi S, Yanagawa T, Shimura T, Kuwano H, Raz A. Autocrine motility factor signaling enhances pancreatic cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2004;10:7775-7784
- 13 Nakajima S, Doi R, Toyoda E, Tsuji S, Wada M, Koizumi M, Tulachan SS, Ito D, Kami K, Mori T, Kawaguchi Y, Fujimoto K, Hosotani R, Imamura M. N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:4125-4133
- 14 Yamada T, Sato K, Komachi M, Malchinkhuu E, Tobo M, Kimura T, Kuwabara A, Yanagita Y, Ikeya T, Tanahashi Y, Ogawa T, Ohwada S, Morishita Y, Ohta H, Im DS, Tamoto K, Tomura H, Okajima F. Lysophosphatidic acid(LPA) in malignant ascites stimulates motility of human pancreatic cancer cells through LPA1. *J Biol Chem* 2004;279:6595-6605
- 15 Iki K, Takeo T, Kubozoe T, Aoki S, Hayashi J, Tsunoda T. Detection of serum MMPs in tumor-bearing hamsters. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:478-484
- 16 Nagakawa Y, Aoki T, Kasuya K, Tsuchida A, Koyanagi Y. Histologic features of venous invasion, expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, and the relation with liver metastasis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002;24:169-178
- 17 Balaz P, Friess H, Kondo Y, Zhu Z, Zimmermann A, Büchler MW. Human macrophage metalloelastase worsens the prognosis of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2002;235:519-527
- 18 Sato N, Maehara N, Goggins M. Gene expression profiling of tumor-stromal interactions between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts. *Cancer Res* 2004;64:6950-6956
- 19 Li Z, Scialab G, Peng B, Hess KR, Abbruzzese JL, Evans DB, Chiao PJ. Overexpression of synuclein- γ in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2004;101:58-65
- 20 曾益新. 肿瘤学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:254-255
- 21 Sunamura M, Duda DG, Ghattas MH, Lozonoschi L, Motoi F, Yamauchi J, Matsuno S, Shibahara S, Abraham NG. Heme oxygenase-1 accelerates tumor angiogenesis of human pancreatic cancer. *Angiogenesis* 2003;6:15-24
- 22 Büchler P, Reber HA, Lavey RS, Tomlinson J, Büchler MW, Friess H, Hines OJ. Tumor hypoxia correlates with metastatic tumor growth of pancreatic cancer in an orthotopic murine model. *J Surg Res* 2004;120:295-303
- 23 Tobita K, Kijima H, Dowaki S, Oida Y, Kashiwagi H, Ishii M, Sugio Y, Sekka T, Ohtani Y, Tanaka M, Inokuchi S, Makuuchi H. Thrombospondin-1 expression as a prognostic predictor of pancreatic ductal carcinoma. *Int J Oncol* 2002;21:1185-1195
- 24 Hiraoka K, Hida Y, Miyamoto M, Oshikiri T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Shinohara T, Itoh T, Shichinohe T, Kondo S, Kasahara N, Katoh H. High expression of tumor-associated antigen RCAS1 in pancreatic ductal adenocarcinoma is an unfavorable prognostic marker. *Int J Cancer* 2002;99:418-423
- 25 Sato N, Parker AR, Fukushima N, Miyagi Y, Iacobuzio-Donahue CA, Eshleman JR, Goggins M. Epigenetic inactivation of TFPI-2 as a common mechanism associated with growth and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2004;24:850-858
- 26 Veit C, Genze F, Menke A, Hoeffert S, Gress TM, Gierschik P, Giehl K. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase is required for glial cell line-derived neurotrophic factor-induced migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res* 2004;64:5291-5300
- 27 Uchima Y, Sawada T, Nishihara T, Maeda K, Ohira M, Hirakawa K. Inhibition and mechanism of action of a protease inhibitor in human pancreatic cancer cells. *Pancreas* 2004;29:123-131
- 28 Mori T, Doi R, Koizumi M, Toyoda E, Ito D, Kami K, Masui T, Fujimoto K, Tamamura H, Hiramatsu K, Fujii N, Imamura M. CXCR4 antagonist inhibits stromal cell-derived factor 1-induced migration and invasion of human pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2004;3:29-37
- 29 Farrow B, Rychahou P, O'Connor KL, Evers BM. Butyrate inhibits pancreatic cancer invasion. *J Gastrointest Surg* 2003;7:864-870
- 30 Kaneko K, Satoh K, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Expression of ROCK-1 in human pancreatic cancer: its down-regulation by morpholino oligo antisense can reduce the migration of pancreatic cancer cells *in vitro*. *Pancreas* 2002;24:251-257
- 31 Kaneko K, Satoh K, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Myosin light chain kinase inhibitors can block invasion and adhesion of human pancreatic cancer cell lines. *Pancreas* 2002;24:34-41
- 32 Masui T, Hosotani R, Tsuji S, Miyamoto Y, Yasuda S, Ida J, Nakajima S, Kawaguchi M, Kobayashi H, Koizumi M, Toyoda E, Tulachan S, Arai S, Doi R, Imamura M. Expression of METH-1 and METH-2 in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3437-3443
- 33 Jimenez RE, Hartwig W, Antoniu BA, Compton CC, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on pancreatic cancer invasion and metastasis: an additive strategy for cancer control. *Ann Surg* 2000;231:644-654
- 34 Matsushita A, Onda M, Uchida E, Maekawa R, Yoshioka T. Antitumor effect of a new selective matrix metalloproteinase inhibitor, MMI-166, on experimental pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2001;92:434-440
- 35 Tomioka D, Maehara N, Kuba K, Mizumoto K, Tanaka M, Matsumoto K, Nakamura T. Inhibition of growth, invasion, and metastasis of human pancreatic carcinoma cells by NK4 in an orthotopic mouse model. *Cancer Res* 2001;61:7518-7524
- 36 Maehara N, Nagai E, Mizumoto K, Sato N, Matsumoto K, Nakamura T, Narumi K, Nukiwa T, Tanaka M. Gene transduction of NK4, HGF antagonist, inhibits *in vitro* invasion and *in vivo* growth of human pancreatic cancer. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:417-426
- 37 Wen Y, Yan DH, Wang B, Spohn B, Ding Y, Shao R, Zou Y, Xie K, Hung MC. p202, an interferon-inducible protein, mediates multiple antitumor activities in human pancreatic cancer xenograft models. *Cancer Res* 2001;61:7142-7147