

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.034>

肿瘤微环境中的基质细胞在转移形成中的角色

钱阳阳¹ 综述 郑唯强² 审校

(第二军医大学附属长海医院 1. 消化内科; 2. 病理科, 上海 200433)

[摘要] 传统观念认为癌症的进展仅仅是由癌细胞基因和表型变化的多个过程所致。但最近20年的研究显示肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)对于肿瘤行为的影响是同等重要的。TME的组成包括局部的基质细胞, 如定植的成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)和巨噬细胞, 远处招募的细胞如内皮细胞、免疫细胞包括髓系和淋巴系细胞、骨髓来源的前体细胞和循环中的血小板。TME能够分泌影响并调控肿瘤表型的分子, 如能揭示成瘤细胞与微环境之间的关系, 必定能够为肿瘤的发生发展及治疗等一系列难题提供全新的视角。

[关键词] 肿瘤微环境; 肿瘤转移; 基质细胞; 成纤维细胞; 巨噬细胞; 中性粒细胞

Stromal cells of the tumor microenvironment in tumor metastasis

QIAN Yangyang¹, ZHENG Weiqiang²(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Changhai Hospital,
Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Generally, it was believed that tumor progression was caused by a multistep process with genetic and epigenetic changes targeting only tumor cells. However, over the past two decades, the tumor microenvironment (TME) proved to play an equally important role in developing and establishing the morphology, growth and invasiveness of a malignancy. The TME includes local stromal cells, such as resident fibroblasts and macrophages, as well as distinct recruited cells such as endothelial cells, immune cells. Cancer-associated fibroblasts interact with tumor cells and additional components of the stroma, and once activated can induce vascular permeability and angiogenesis. Tumor-associated macrophages and tumor-associated neutrophils can exert protumoral functions, while inhibiting the antitumoral immune surveillance. Since the TME plays a key role in developing and establishing the morphology, growth and invasiveness, revealing the relationship between them might promote innovative treatments that make controlling metastasis possible.

Keywords tumor microenvironment; tumor metastasis; stromal cell; fibroblast; macrophage; neutrophil

收稿日期 (Date of reception): 2017-01-04

通信作者 (Corresponding author): 郑唯强, Email: zheng6947@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81272905)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81272905).

恶性肿瘤患者中90%的死亡是由转移导致的,但现在针对肿瘤转移的预防性或治疗性策略仍处于匮乏阶段。我们知道,肿瘤转移播散包括多个细胞生命活动进程。首先肿瘤细胞从胞外基质分离,入侵并存活于邻近组织、血管和淋巴管,经血液和淋巴循环播散,通过黏附于血管壁而停留在远处器官的微血管系统,然后由血管和淋巴管外渗到远处器官实质中,最终形成转移和扩散^[1]。

实体肿瘤不仅包括恶性肿瘤细胞,还有其他非恶性的细胞成分,它们共同组成肿瘤的基质组织,包括宿主的支持组织和结缔组织。它们由许多不同类型的细胞组成,包括成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)、定植的上皮细胞、外膜细胞、肌CAF、血管及淋巴管的内皮细胞以及免疫系统各种炎性细胞浸润等^[2-3]。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)现在被认为是决定转移灶中肿瘤细胞生存并增殖的一大重要因素。肿瘤细胞向基质细胞发出信号并刺激它们产生有利于肿瘤细胞转移的微环境^[4]。最新的研究^[5]显示基质组织在肿瘤的发生发展中不仅仅是一个被动的旁观者,相反地,基质细胞和肿瘤细胞间有着双向、动态且错综复杂的关系。总的来说,基质组织中的非恶性细胞可以形成一种独特的微环境,从而调节肿瘤细胞的特性。反过来,肿瘤形成的过程中,肿瘤细胞又会影响微环境的产生和调节。因此,TME是一个包含肿瘤细胞、基质组织和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的动态网络。其中,正常CAF分化而来的肿瘤相关性CAF被证实于肿瘤基质细胞中占有相当的数量且和肿瘤的起源和进展关系密切^[5]。除此以外,TME中所包含一系列免疫和炎性细胞,如巨噬细胞是成瘤过程和肿瘤进展过程中的必要免疫细胞^[6],因此本文主要就TME中研究比较深入的CAF及免疫炎性细胞在肿瘤转移过程中的角色做一综述。

1 肿瘤相关性 CAF

CAF几乎是所有实体肿瘤中含量最多的一种基质细胞。CAF与普通的成纤维细胞不同,它们表达平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),CAF表面蛋白(fibroblast surface protein 1, FSP1),CAF活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)以及其他的一些标志物如NG2硫酸软骨素蛋白聚糖(NG2),血小板源性生长因子受体 α/β (platelet-derived growth factor receptor- α/β ,

PDGFR α/β)或平足蛋白^[7]。CAF可以通过各种机制来推动肿瘤的恶化。这些CAF影响肿瘤细胞的增生、凋亡、干性及代谢^[8-12]。CAF也通过与TME中的其他细胞成分的相互作用来刺激ECM重建、血管形成、炎症及免疫抑制等反应。此外,肿瘤细胞的播散和转移定植是由CAF介导的。肿瘤治疗方面,CAF不仅阻断抗癌药物的治疗效果,同时还诱导肿瘤的耐药性^[13]。现在的研究^[7]进展对CAF能促进肿瘤侵袭的理解可能最为透彻。CAF能通过分泌金属蛋白酶(metalloproteinases, MMP)或细胞因子包括TNF α 来促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Moller等^[14]发现基质中的CAF对于器官转移瘤的产生及定植有重要的影响。他们先前已经证实原发肿瘤基质中的CAF可以通过产生S100A4蛋白来刺激肿瘤的转移。最近,他们又证实了肿瘤也会分泌某些因子来下调CAF在转移灶定植处fibulin-5的表达,从而上调MMP9的表达并刺激肿瘤的转移定植。MMP能促进ECM的降解,黏附细胞黏附分子如钙粘素,从而促进肿瘤细胞转移。

CAF与成瘤细胞有着密切的关系,并形成了肌纤维性的微环境,通过旁分泌信号及对肿瘤细胞直接的机械性压力促进肿瘤的生长、生存及恶化。CAF影响肿瘤进展过程中的结构,同时也参与肿瘤周围基质的重建,这是成瘤细胞侵袭、扩展、转移的先决条件。Karagiannis等^[15]提出一个综合性的肿瘤侵袭及转移的模型,他们认为CAF支持的微环境有双重促瘤作用,CAF不仅能够去分化、增殖及生存提供必要的信号,同时也易化肿瘤细胞的局部侵袭及转移过程。CAF的表型与正常的成纤维细胞是不同的,其过表达一系列因子,如细胞因子、生长因子及趋化因子(MMPs, TGF β , MCT4, VEGF, HGF, IL-22),诱导ECM的沉积,促进血管及EMT的形成,调控代谢,同时能够增强肿瘤细胞增殖及其化疗的耐受性^[16]。

通过在小鼠体内进行基因实验,Corsa等^[17]发现肿瘤及基质细胞中的盘状结构域受体2(discoidin domain receptor 2, DDR2)对于乳腺癌的转移至关重要,但并不影响原发肿瘤的生长。与此同时,肿瘤细胞的氧感受器脯氨酰羟化酶2(prolyl hydroxylase 2, PHD2)被证实能促进乳腺癌的转移但不影响原发肿瘤,其机制为PHD缺乏时会降低CAF的活化,促进肿瘤血管的正常化^[18]。结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的进展和终末期转移由CAF、内皮细胞及不同的免疫细胞组成的循环生态

系统所主导。CRC中CAF表达的 α -SMA会导致不良预后。由CAF表达的纤维母细胞FAP- α 及间质细胞衍生因子1(stromal-derived factor-1, SDF-1)与CRC的远期复发及转移密切相关^[19]。Liu等^[20]还指出在NOD/SCID小鼠中, CAF能促进肝癌细胞体外转移和侵袭, 并易化转移至骨、脑和肺的过程, 其机制是CAF分泌的趋化因子配体2(chemokine C-C motif ligand, CCL2), CCL5, CCL7, CCL16能通过协同活化肝癌细胞中的Hedgehog和TGF- β 通路来促进癌细胞的转移。

2 免疫炎性细胞

炎症与肿瘤的关系已得到广泛的研究。TME受炎性细胞的影响且对肿瘤的进展、生长及生存

发挥重要的作用^[21]。免疫细胞是肿瘤的正常成分, 它们的作用很复杂, 有拮抗也有促进肿瘤生长的作用。其实, 拮抗及促进肿瘤生长的炎性细胞共同调控着肿瘤的进展。促肿瘤的炎性细胞包括巨噬细胞亚群、肥大细胞、中性粒细胞及T淋巴细胞和B淋巴细胞。

2.1 肿瘤相关性巨噬细胞 (TAM)

肿瘤相关髓系细胞(tumor-associated myeloid cells, TAMC)是一类重要的免疫细胞, 其中包括肿瘤相关性巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)和肿瘤相关性中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TAN)等^[22](图1)。令人惊奇的是, 巨噬细胞可以占肿瘤组织的50%以上, 成为浸润TME的主要免疫细胞。

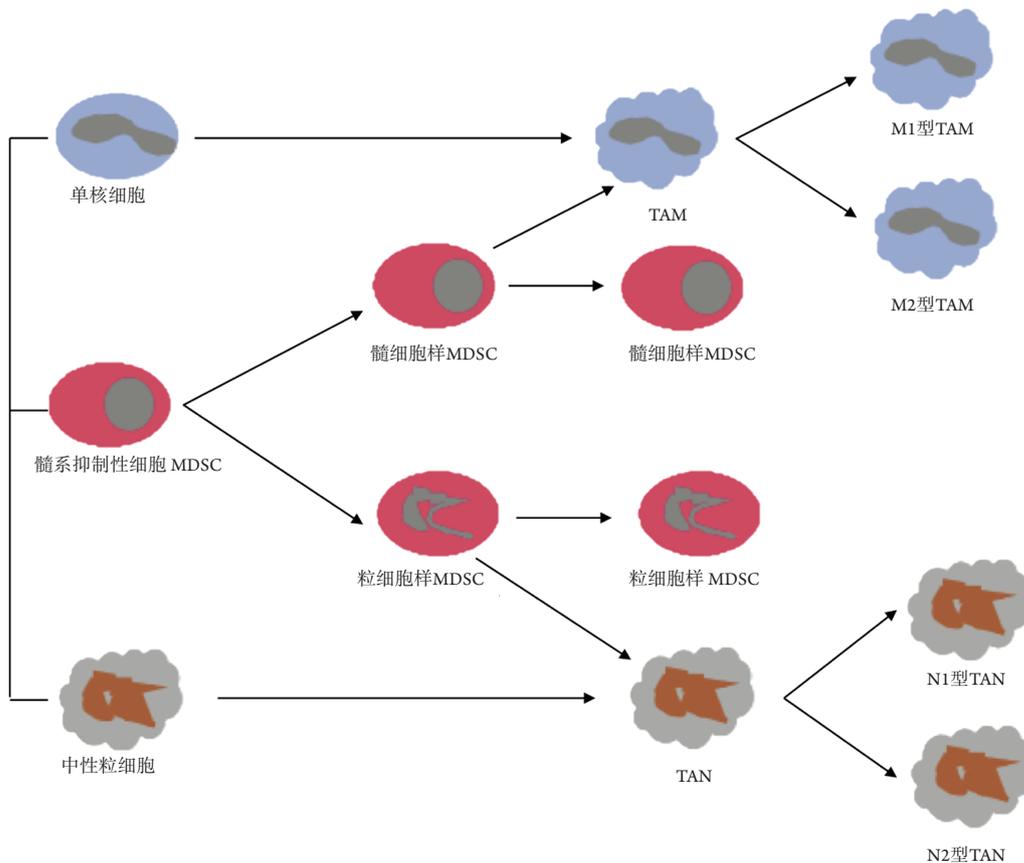


图 1 TAM 和 TAN 从骨髓细胞分化而来

Figure 1 Differentiation of TAM and TAN from bone marrow cells

根据巨噬细胞对TME中刺激的反应, 它们可以分成两个亚群, 即经典活化的巨噬细胞(M1)及选择性活化的巨噬细胞(M2)。M1型巨噬细胞有抗肿瘤和促炎的作用, 而M2型巨噬细胞则有抗炎、促进血管生成和愈合伤口的能力。人类M1型巨噬细胞的表面标志物包括MHCII, CCR7, CD80, CD86和促炎因子如IL2和TNF α , M2表达CD163, CD206, CD204和IL-10^[23]。巨噬细胞的极化是由一系列复杂的通路包括炎症调控因子、信号分子和转录因子来调控的。通过JAK1/JAK2到STAT1/STAT2的转导信号启动了M1型巨噬细胞极化所含的炎性基因的转录, 而JAK1/JAK3到STAT6的信号则促进M2型巨噬细胞表型的生成。人和鼠的巨噬细胞极化中的一系列生物标志物已被识别。但是, 这一过程的基因表达的调控机制尚未理清^[24]。TME中, TAM呈现出M2型巨噬细胞的作用, 可以增强肿瘤的进展及血管形成, 并提示预后不佳^[25]。不同的生长因子和趋化因子都与TAM的分化和趋化直接相关。在TME中, 巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和CCL-2都高度过表达, 使得TAM所占比例升高。TAM的趋化始于细胞因子受体CCR2的活化。此后, CSF-1吸引巨噬细胞至肿瘤周围。其他细胞因子如TNF α 及IL-6, 也可能参与到招募巨噬细胞的过程中^[26]。在肿瘤转移的过程中, 巨噬细胞对于免疫逃逸, 肿瘤细胞进出血管及转移前微环境的形成均有着重要的作用。在动物模型中阻断CSF-1的信号能降低循环肿瘤细胞的数量并减少肿瘤转移^[27]。

Wang等^[28]对12篇文献的分析结果显示总的TAM及M2型巨噬细胞的浸润增加的胃癌患者总的生存率差, 而M1型巨噬细胞比例增加的胃癌患者有较高的生存率。Baghel等^[29]证实巨噬细胞来源的MIP-1 β 通过上调乳腺癌细胞中的MYO3A基因的表达, 增强肿瘤细胞侵袭和转移的能力。在非小细胞肺癌的患者中, M2型巨噬细胞的比例达到70%, M1型的巨噬细胞仅占30%。研究^[30]证实肿瘤基质中M1型巨噬细胞的浓度与患者的生存时间呈正相关。由巨噬细胞和肿瘤细胞产生的半胱氨酸组织蛋白酶能促进肿瘤的增殖、侵袭及转移。Yan等^[31]证实TH2细胞因子IL-4与IL-6及IL-10在巨噬细胞内产生协同作用, 通过STAT3及STAT6通路的互相作用来激活IRE1 α , 从而使巨噬细胞产生更多的蛋白酶来促进肿瘤的生长及侵袭。

2.2 肿瘤相关性中性粒细胞 (TAN)

炎症环境中的中性粒细胞能招募巨噬细胞, 招募的巨噬细胞又能影响中性粒细胞的功能, 因而TAM和TAN之间有着广泛的相互作用^[32]。众所周知, 与正常中性粒细胞能吞噬细菌, 活化免疫系统, 感染时损伤组织的作用相反, TAN在肿瘤存在时有免疫抑制的作用^[22]。与巨噬细胞类似, TAN有两种完全不同的亚型即N1和N2型, N1型细胞释放抑制肿瘤生长和转移的细胞因子, N2型细胞则有促瘤作用。研究^[33]显示: IFN β 和TGF β 可以调控TAN的表型。中性粒细胞被证实能易化肿瘤的形成、促进肿瘤的生长及转移, 刺激肿瘤血管生成并介导免疫抑制。血液及肿瘤组织中的中性粒细胞数量与疾病的进展及预后相关^[34-35]。大鼠模型实验^[36]提示早期肿瘤细胞中的TAN有较高的肿瘤细胞毒性, 产生大量TNF α , NO和H₂O₂, 而在后期, CCL17, CCL2, CCL5和VEGF都升高, 促瘤表型得以显现。因此, 中性粒细胞在肿瘤进展的过程中可能会被诱导向促瘤表型发展。

炎症反应中白细胞亚型的比例会变化。2005年中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)被首次证实与CRC患者的预后相关。研究^[37]证实术前循环系统中NLR可以预测CRC转移复发风险和患者的生存率。NLR已经成为CRC肝转移术后的独立预测因子。许多研究^[38]显示: TAN可能通过释放不同的趋化因子, 激活并招募单核/巨噬细胞来影响巨噬细胞向抗炎或促炎的亚型分化。除此以外, TAN还分泌髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO), 这对于单核/巨噬细胞的招募及血小板的活化也很重要。研究^[39]表明: TAN可以产生许多蛋白质来刺激肿瘤细胞的增殖和侵袭, 如中性粒细胞含有大量的丝氨酸蛋白酶和MMP, 活化后大量释放, 通过重塑ECM并增强生物活性信号分子(促进转移和促进迁徙)来易化肿瘤细胞的迁徙和侵袭。在循环系统中, TAN还可以诱导肿瘤细胞贴附到血管内皮细胞来帮助肿瘤的转移^[39]。

Tao等^[40]对胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者的病理结果行免疫组化发现: 在临近肿瘤的血管中, 循环肿瘤细胞由白细胞包裹, 且单因素及多因素的分析结果均显示NLR与远期的转移有密切的关系。所以他们认为TAN可能通过与循环肿瘤细胞的相互作用来帮助肿瘤的远期转移。与此同时, NLR也能有效预测PDAC在治疗性手术后会发生远期转移的可能性。Meta研究^[41]分析指出: NLR值越高的乳腺癌

患者, 其生存的时间越短, 但进行亚组分析时, 单因素与多因素分析却不同。总体而言, NLR是显示乳腺癌预后情况的良好指标, 且NLR值越高, 其预后越差^[41]。同样的, Luo等^[42]的分析显示NLR值不同的泌尿系肿瘤患者, 其生存时间也是截然不同的, 高NLR值预示预后不良。

3 结语

肿瘤细胞和基质细胞有着广泛的相互作用。CAF调控肿瘤细胞的恶性表型, 与微环境中的其他细胞进行交互、重塑ECM、招募免疫细胞, 这些特性使其成为开发肿瘤治疗新药物、提高肿瘤治疗有效性研究中的重要潜在目标^[43-44]。TME中的免疫炎性细胞促进免疫抑制环境的形成, 进而促进肿瘤的免疫逃逸。黄连素、白藜芦醇、胡椒碱等天然物质被证实可以阻断TME中的促瘤因素来产生抗癌的效果^[45]。大鼠模型研究显示阿仑膦酸-葡聚糖聚合物可以直接消除TME中的TAM, 从而降低血管新生, 重新激活免疫监控并抑制肿瘤生长^[46]。

目前, 通过干预TME中的促瘤因素来治疗肿瘤的研究仍处于初步阶段, 肿瘤细胞与微环境间的复杂联系更需要进一步的探索。只有完全揭示TME对肿瘤进展和转移形成中的作用机制, 才能更好地转化为临床预防治疗肿瘤的有效靶点。

参考文献

- Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: Drivers of tumour metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-439.
- Spano D, Zollo M. Tumor microenvironment: A main actor in the metastasis process[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(4): 381-395.
- Poggi A, Giuliani M. Mesenchymal stromal cells can regulate the immune response in the tumor microenvironment[J]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(4): E41.
- 许晶, 管晓翔. 肿瘤微环境的组成及其在肿瘤转移中的作用[J]. *癌症进展*, 2014, 12(2): 144-148.
XU Jing, GUAN Xiaoxiang. The component and role of the tumor microenvironment in tumor metastasis[J]. *Oncology Progress*, 2014, 12(2): 144-148.
- Luga V, Wrana JL. Tumor-stroma interaction: Revealing fibroblast-secreted exosomes as potent regulators of wnt-planar cell polarity signaling in cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6843-6847.
- Hu JM, Liu K, Liu JH, et al. The increased number of tumor-associated macrophage is associated with overexpression of vegf-c, plays an important role in kazakh escc invasion and metastasis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 102(1): 15-21.
- Calon A, Tauriello DV, Batlle E. Tgf-beta in caf-mediated tumor growth and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 15-22.
- Chen WJ, Ho CC, Chang YL, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate the plasticity of lung cancer stemness via paracrine signalling[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3472.
- Guido C, Whitaker-Menezes D, Capparelli C, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by tgf-beta drives tumor growth: Connecting tgf-beta signaling with "warburg-like" cancer metabolism and l-lactate production[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16): 3019-3035.
- Pavlidis S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, et al. The reverse warburg effect: Aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(23): 3984-4001.
- Shiga K, Hara M, Nagasaki T, et al. Cancer-associated fibroblasts: Their characteristics and their roles in tumor growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2443-2458.
- Li XY, Hu SQ, Xiao L. The cancer-associated fibroblasts and drug resistance[J]. *European Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11): 2112-2119.
- Mezawa Y, Orimo A. The roles of tumor- and metastasis-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human carcinomas[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 675-689.
- Moller HD, Ralfkjaer U, Cremers N, et al. Role of fibulin-5 in metastatic organ colonization[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 553-563.
- Karagiannis GS, Poutahidis T, Erdman SE, et al. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(11): 1403-1418.
- Yan Y, Wang LF, Wang RF. Role of cancer-associated fibroblasts in invasion and metastasis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(33): 9717-9726.
- Corsa CA, Brenot A, Grither WR, et al. The action of discoidin domain receptor 2 in basal tumor cells and stromal cancer-associated fibroblasts is critical for breast cancer metastasis[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(11): 2510-2523.
- Kuchnio A, Moens S, Bruning U, et al. The cancer cell oxygen sensor phd2 promotes metastasis via activation of cancer-associated fibroblasts[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(6): 992-1005.
- Tommelein J, Verset L, Boterberg T, et al. Cancer-associated fibroblasts connect metastasis-promoting communication in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 63.

20. Liu J, Chen S, Wang W, et al. Cancer-associated fibroblasts promote hepatocellular carcinoma metastasis through chemokine-activated hedgehog and tgf-beta pathways[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(1): 49-59.
21. Lim H, Moon A. Inflammatory fibroblasts in cancer[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(8): 1021-1031.
22. Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6058147.
23. De Beule N, De Veirman K, Maes K, et al. Tumor-associated macrophage-mediated survival of myeloma cells through stat3 activation[J]. *J Pathol*, 2017, 241(4): 534-546.
24. Lu L, McCurdy S, Huang S, et al. Time series mirna-mrna integrated analysis reveals critical mirnas and targets in macrophage polarization[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37446.
25. Gordon S, Plüddemann A, Martinez Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues- phenotypic diversity and functions[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 36-55.
26. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1588-1596.
27. Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, et al. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 180-185.
28. Wang XL, Jiang JT, Wu CP. Prognostic significance of tumor-associated macrophage infiltration in gastric cancer: A meta-analysis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4): gmr15049040.
29. Baghel KS, Tewari BN, Shrivastava R, et al. Macrophages promote matrix protrusive and invasive function of breast cancer cells via mip-1beta dependent upregulation of myo3a gene in breast cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): e1196299.
30. Orozco-Morales M, Soca-Chafre G, Barrios-Bernal P, et al. Interplay between cellular and molecular inflammatory mediators in lung cancer[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3494608.
31. Yan D, Wang H-W, Bowman RL, et al. Stat3 and stat6 signaling pathways synergize to promote cathepsin secretion from macrophages via ire1a activation[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(11): 2914-2927.
32. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519-531.
33. Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, et al. Type i ifns induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 1982-1993.
34. Zhang X, Zhang W, Yuan X, et al. Neutrophils in cancer development and progression: Roles, mechanisms, and implications[J]. *Int J Oncol* 2016, 49(3): 857-867.
35. Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: Trying to heal the wound that cannot heal[J]. *Immunol Rev* 2016, 273(1): 329-343.
36. Swierczak A, Mouchemore KA, Hamilton JA, et al. Neutrophils: Important contributors to tumor progression and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(4): 735-751.
37. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: The relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 204-211.
38. Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 61: 357-369.
39. Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(2): 83-91.
40. Tao L, Zhang L, Peng Y, et al. Neutrophils assist the metastasis of circulating tumor cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: A new hypothesis and a new predictor for distant metastasis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4932.
41. Wei B, Yao M, Xing C, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5567-5575.
42. Luo Y, She DL, Xiong H, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor of urologic tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(40): e1670.
43. Sun Y. Tumor microenvironment and cancer therapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 205-215.
44. Roy A, Li SD. Modifying the tumor microenvironment using nanoparticle therapeutics[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2016, 8(6): 891-908.
45. Casey SC, Amedei A, Aquilano K, et al. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(Suppl): S199-S223.
46. Zhan X, Jia L, Niu Y, et al. Targeted depletion of tumour-associated macrophages by an alendronate-glucomannan conjugate for cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(38): 10046-10057.

本文引用: 钱阳阳, 郑唯强. 肿瘤微环境中的基质细胞在转移形成中的角色[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1742-1747. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.034

Cite this article as: QIAN Yangyang, ZHENG Weiqiang. Stromal cells of the tumor microenvironment in tumor metastasis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1742-1747. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.034