

· 综述 ·

部分上皮-间充质转化在癌症转移中的研究进展

候娜, 韩楚, 李锦锦, 李龙江

四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科 国家口腔疾病临床医学研究中心

口腔疾病研究国家重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: 转移是许多恶性肿瘤患者死亡的重要因素,也是影响治疗效果的主要障碍,在许多组织类型中,转移是由上皮-间充质转化(EMT)促进的。研究发现 EMT 是一个连续动态过程,一些细胞既表达上皮标志物,又表达间充质标志物,称为部分 EMT。肿瘤细胞中的部分 EMT 被认为可以增强其侵袭性,产生循环的肿瘤细胞和癌症干细胞,并促进对抗癌药物的耐药性。这些表型变化是由肿瘤微环境中各个因子调控的,本综述中对部分 EMT 与肿瘤微环境的关系及对肿瘤转移及发展的影响进行讨论。

关键词: 上皮-间充质转化, 部分; 肿瘤微环境; 肿瘤转移

中图分类号: R73-3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0143-05

Research progress on the role of partial epithelial mesenchymal transition in cancer metastasis

HOU Na, HAN Chu, LI Jin-jin, LI Long-jiang

Head and Neck Tumor Surgery Department, West China School/Hospital of Stomatology Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: LI Long-jiang, E-mail: muzili63@163.com

Abstract: Metastasis is an important contributor to death in many cancer patients and a major barrier to effective treatment. In many tissue types, metastasis is facilitated by epithelial-mesenchymal transition (EMT). It has been found that EMT is a continuous and dynamic process, and some cells express both epithelial and mesenchymal markers, which is called partial EMT. Partial EMT in tumor cells is thought to enhance their invasiveness, generate circulating tumor cells and cancer stem cells, and promote resistance to anticancer drugs. These phenotypic changes are regulated by various factors in the tumor microenvironment. This review discuss the relationship between partial EMT and the tumor microenvironment, and the influence of tumor metastasis and development.

Keywords: Epithelial mesenchymal transition, partial; Tumor microenvironment; Tumor metastasis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81972538)

上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,主要参与胚胎发生,并与成人组织再生、伤口愈合和纤维化相关^[1-4]。在人体中,EMT 程序在皮肤损伤时被激活,以促进集体迁移。EMT 也发生在病理条件下,包括纤维化和癌症。肾脏中肾小管上皮细胞经历 EMT 导致肾纤维化^[5],有报道称肺泡上皮细胞 EMT 是特发性肺纤维化中肌成纤维细胞的来源^[6-7]。同样 EMT 在癌症中起着重要作用,特别是转移^[8]。在生物学过程中,EMT 是一个高度调控的过程,而在肿瘤进展过程中发生的另一种 EMT 是失调的,是短暂的在上皮细胞转化过程中,观察到顶端和基底外侧极性丧失,细胞黏附破坏,骨架重构,成为迁移的间充质细胞。

所有这些过程都与编码特定细胞表型特征的蛋白基因表达有关。EMT 对不同肿瘤(包括前列腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌)发生的影响已被证实^[9-10]。在肿瘤进展的相关病理过程中,EMT 被认为影响和促进转移级联。

1 EMT 发生的机制

上皮细胞向间质细胞转化的关键标志是具有上皮表型特征的蛋白,如 E-cadherin、细胞角蛋白或黏连蛋白,这些蛋白浓度和活性在这一过程中降低。另一方面,可以观察到癌细胞获得了间充质细胞特性,即 N-cadherin、波形蛋白、纤维连接蛋白或玻璃体连接蛋白的数量增加^[11-13]。表观遗传调控机制对 EMT 的基因表达有显著影响。癌症中伴随不正确的基因

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.030

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972538)

通信作者: 李龙江, E-mail: muzili63@163.com

出版日期: 2023-01-20

重编程的表观遗传修饰包括 CpG 岛内 DNA 甲基化水平的改变和组蛋白翻译后共价的改变。所有观察到的修饰,都是稳定但可逆的变化,影响基因表达水平,导致疾病的发展和进展,并因此影响癌细胞数量的失控增长^[14]。EMT 的特征是细胞骨架重组和突起的形成,这些突起可以改变能量的生产与消耗,部分原因是特定的转录因子如 Snail、Slug、Twist 上调,这些转录因子之前被认为与细胞代谢改变有关。越来越多的证据表明,这种与 EMT 相关的程序上升为肿瘤恶性的中心驱动因素,这种表型转变是由一组转录因子协调的,其中最重要的是 Snail、Twist、Zeb 和 Fox 家族^[15-16]。EMT 中关键信号通路的表达也是代谢异常类型的主要调控因子,主要有缺氧诱导因子(HIF- α)、MYC、FOXO1。异常的肿瘤代谢促进 EMT 和转移能力,EMT 也能够反向调节癌症代谢。通常情况下,HIF- α 、MYC、FOXO1 作为调节两个生物学过程的连接分子,同时赋予癌细胞恶性表型。EMT 受复杂的调控网络调控,包括转录因子、miRNA、生长因子、非编码 RNA 和表观遗传修饰因子^[17-18]。

2 部分 EMT(pEMT)

上皮细胞和间充质细胞一直被视为截然不同的两种细胞群,通常由上皮标志物的丢失和间充质标志物的获得来定义^[19-22]。然而,最近的研究表明,EMT 是一个逐渐发生的过程,其特征是在上皮细胞和间充质细胞之间表达不同水平的上皮和间充质标记物,并表现出中间形态、转录和表观遗传特征。原发肿瘤中,癌细胞很少发生完全 EMT,多数在上皮和 pEMT 状态之间转化。除了遗传性弥漫性胃癌和遗传性小叶乳腺癌等罕见病例外,肿瘤细胞很少进行完全 EMT^[23-24]。EMT 是一个短暂、可逆的细胞去分化过程,癌细胞在 EMT 连续体的不同阶段之间过渡,包括 EMT、部分间充质转化和间充质细胞状态。EMT 不是一个双重过程,而是可以通过多种稳定的缓和状态进展^[22,25],通常被交替称为中间 EMT、中间间充质 EMT、部分间充质 EMT、混合上皮/间充质 EMT、不完全 EMT、半间充质 EMT、类 EMT、亚稳态^[26]。混合 E/M 状态的重要性得到了如下观察的支持,诱导完全间充质状态导致肿瘤起始和/或定植潜能的丧失,而与上皮或间充质状态的细胞相比,混合 E/M 状态的细胞可能表现出最大的肿瘤发生潜能^[27-29]。单细胞研究提供了混合 E/M 细胞共表达上皮细胞和间充质细胞标记物的证据,如 E-cadherin (CDH1) 和 vimentin (VIM),从而克服了批量测量的局限性。头颈部鳞状细胞癌前缘可见恶性混杂 E/M 细胞^[30]。一系列单细胞研究使用了不同的上皮和间充质标志物来确定癌细胞系中杂交 E/M 细胞的相对丰度,例如肺癌细胞系和透明细胞肾癌中的 Snail/E-cadherin,结肠癌中的 Snail/E-cadherin/occludin 共表达^[31],还有乳腺癌细胞系 vimentin 与角蛋白中间丝共表达^[32],还有卵巢癌中也发现了同样现象^[33]。此外,在循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、小鼠模型、非小细胞肺癌患者转移的淋巴结及脑转移瘤中也观察到混合 E/M 表型^[34-35],用于评估头颈部肿瘤异质性的单细胞转录组学确定

了混合 EMT 程序,由 EMT 转录因子(TFs)的不完全激活定义,并且显示 pEMT 的细胞空间定位于肿瘤前缘^[30]。EMT 细胞形态变化是否与杂交 E/M 的分子特征相对应还有待进一步鉴定。

3 肿瘤转移与 pEMT

EMT 在肿瘤转移的起始和发展中起着重要作用,EMT 似乎驱动转移^[10,25,36]。研究表明,EMT 可通过肿瘤恶性、重编程肿瘤代谢、破坏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等途径诱导肿瘤转移。转移级联是一个多步骤的过程,包括癌细胞从原发肿瘤分离并随后迁移和侵袭到周围的微环境,当癌细胞完成这些转移级联的第一步时,它们呈现出各种影响其迁移的微环境特征,包括 ECM 和化学信号因子所给予的物理作用。癌细胞通过侵入血管和淋巴系统从肿瘤中传播^[37]。最近研究表明,当迁移的癌细胞遇到这些微环境的阻碍,如增加的基质密度或增加的限制,就会相应的改变它们的能量,以促进它们在全身的成功运动。在转移的早期阶段,癌细胞从原发肿瘤分离,通过基底膜侵入,并穿过 ECM。这些步骤的完成被认为是细胞成功定植新组织和形成继发肿瘤所必须的^[38]。转移可能在不同程度上,既包括主动过程(即细胞向血管爬行),也包括被动过程(即细胞被渗漏的血管吞没),为什么细胞转移仍然是一个悬而未决的问题,最近引起了人们从生态动力学的角度来看待转移。与单独转移的典型间质细胞相比,CTCs 可形成不成比例的高转移率,这表明扩散的癌细胞遵循“团结就能生存,分裂就会灭亡”的规律^[39]。肿瘤细胞脱离原发肿瘤,侵入周围组织,成功转移至继发部位。一般来说,有两种主要的侵袭方式:单细胞(阿米巴样和间充质样运动)和细胞集体迁移^[1,40]。癌细胞可以根据环境刺激在这两种入侵策略之间切换。在细胞集体迁移过程中,癌细胞在侵袭周围组织时保持细胞-细胞粘连,并表现出多种迁移方式,如细胞密集簇、出芽、细胞窄或细胞宽片等。对胰腺、乳腺、结肠和肺腺癌肿瘤出芽的三维定量评估显示,3D 重建的肿瘤模型中,所有侵袭细胞迁移极为罕见(<0.000 3%),提示集体细胞迁移是这些癌症的主要侵袭机制^[41]。共同入侵的细胞由两个亚群组成:领袖细胞和跟随细胞。当领袖细胞出现在侵袭细胞的前缘,通常被拉长,他们的肌动蛋白驱动的突起延伸到微环境中,而跟随细胞在后面形成多细胞单元的个体。领袖细胞和跟随细胞相互影响对方的行为,也可以动态地改变自己的位置^[42]。在集体迁移中,领导者-追随者的选择和协调可以发生在不同的非排他性水平:机械、分子和界面^[43]。混合 E/M 表型与集体细胞迁移有关。许多 E/M 杂交表型的形状,如极性丧失、向梭形细胞形态转移、总 E-cadherin 和/或膜性 E-cadherin 部分丧失以及 ZEB1 核积累,已被证明在肿瘤芽中表现出来^[44]。Snail 可以通过诱导小鼠鳞状细胞癌模型和头颈部肿瘤患者 CTC 簇的集体迁移,一种生物物理模型再现了不同癌症类型的 CTC 簇的频率和大小分布,强调了多种混合 E/M 状态的细胞在形成不同大小的 CTC 簇中的重要性,CTC 簇还包括基质细胞,如血小板、免疫细胞和癌症

相关成纤维细胞,这些细胞在血液循环中保护 CTC 簇免受剪切压力和免疫攻击,并可能分泌细胞因子以促进定植^[45]。由于驱动集体入侵的分子机制的多样性,使得 E/M 杂交表型与集体入侵之间的联系变得模糊,此外,集体入侵队列中细胞的 EMT 状态可能会因空间定位而变化。在最近的一项研究中,利用 3D 方法研究了肿瘤细胞球形体的机体侵袭,结果显示具有混合 E/M 表型的 CSC 样细胞位于肿瘤外围,主导集体转移^[46]。

4 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中成分与 pEMT

肿瘤是一个动态的假器官,包含多种细胞类型,相互作用,创造了一个独特的生理机能。TME 由肿瘤细胞、基质细胞及其分泌因子和周围 ECM 组成。TME 是高度动态的,肿瘤细胞和 TME 在肿瘤进展过程中共同进化^[47]。Pastushenko 等^[21]研究 TME 对 pEMT 的贡献,进一步扩展了 TME 的不同维度,包括肿瘤内在因子、ECM 相关因子和基质相关因子,以及它们在调节 pEMT 表型中的作用,随着肿瘤细胞向 EMT 发展,不同基质成分的组成会发生变化,尤其单核细胞和巨噬细胞的免疫浸润显著增加,以及血管和淋巴管密度增加。

4.1 肿瘤内在因素 缺氧等肿瘤内在因素可能有助于细胞在 pEMT 状态下的稳定^[48-49],缺氧条件下培养的乳腺和胰腺癌细胞系,上皮和间充质标记物的表达以及迁移增加。并且缺氧的头颈鳞癌细胞表现出 pEMT 表型,即 E-cadherin 和 vimentin 同时表达,加上 TME 中 VEGF 的高表达,这些细胞产生了高度侵袭性和血管化的侵袭肿瘤环境^[50]。肿瘤细胞可以表现出代谢重编程以及代谢可塑性,以便在不同的微环境下生存,也可以经历上皮细胞到 pEMT 状态的转变^[51-52]。

4.2 ECM 肿瘤 ECM 指的是 TME 中,填充于肿瘤细胞之间,促进肿瘤细胞间黏附,参与细胞通讯的非细胞成分。肿瘤细胞和 ECM 之间调节完全 EMT 方面的证据已经得到充分证实^[47],传统上,EMT 被认为是通过 EMT 转录因子的胶原依赖性,以及通过基质硬度、渗透压、液体流动或组织张力的机械传导而激活的^[53]。pEMT 也通过 ECM 介导的因子如胶原、纤维粘连蛋白、层粘连蛋白等调节^[54],这些二维的及三维的实验验证了该结论。

4.3 基质细胞相关因子 主要的基质细胞包括肿瘤相关成纤维细胞 (carcinoma-associated fibroblasts, CAF), 肿瘤相关脂肪细胞 (cancer-associated adipocytes, CAAs), 脂肪组织来源的基质细胞 (adipose-tissue derived stromal cells, ASCs) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs), 除了基质细胞外,基质细胞衍生的细胞因子或趋化因子也有助于 pEMT 的调节。然而,还需要实验证据。(1) 癌相关成纤维细胞 CAF; CAF 是 TME 中最丰富的细胞类型之一,通过肿瘤细胞分泌的旁分泌因子和微环境介导的双向干扰将正常成纤维细胞分化为 CAF,从而通过 pEMT 进一步推动肿瘤进展^[55]。实验证明,CAF 的进一步激活与 pEMT 状态下细胞的集体迁移和稳定有关。Matsumura 等^[56]使用共植入异种移植瘤模型来

确定绿色荧光蛋白 (GFP) 标记的肿瘤细胞和人基质成纤维细胞之间的相互作用,直接证明 CAF 驱动肿瘤细胞簇的形成和上皮癌和 pEMT 癌群体的集体迁移。Puram 等^[30]表明,前沿肿瘤细胞与周围 CAF 之间的旁分泌相互作用通过 TGF β /TGF β I 轴促进 pEMT 程序。(2) ASCs; 研究表明,ECM 与脂肪组织的比率影响肿瘤进展与转移^[57],且脂肪组织分泌的激素及瘦素也被报道通过 FAK-ERK 依赖途径在乳腺癌细胞中诱导 pEMT。(3) TAMs; 其是 TME 的另一个主要组成部分。Dallavalasa 等^[58]研究表明,TAMs 通过分泌趋化因子、细胞因子和生长因子产生免疫抑制性 TME,促进转移级联反应。尽管 TAMs 和极化表型 M1 和 M2 型已被广泛研究与癌症进展有关,但 TAMs 在诱导 pEMT 中作用的实验证据仍有待探讨。

5 展望

EMT 已经是一个公认的现象,其中上皮细胞经历间充质转化的内在可塑性解释了上皮癌侵袭性和转移表型的几个关键特征。通过激活这一途径,肿瘤转化早期的上皮细胞可以分离,获得运动性,并改变它们的转录组,从而有利于淋巴系统和循环系统的侵袭和扩散。一旦到达一个适宜的生态位,这些细胞可以全部或部分地通过 MET 恢复为上皮肿瘤表型。目前,这一解释已经被细化到包括 pEMT,因为功能可塑性并不必然与特定的分化途径有关。随着时间的推移,具有功能可塑性的 pEMT⁺ 细胞可能会出现,这是由内部和外部因素所驱动的,例如暴露于治疗药物。证实 pEMT 状态可能标志着浸润和转移能力的出现。尚待解决主要问题之一是基于定义的上皮和间充质标记物的共表达来规范 pEMT 的表征。目前,pEMT 的定义是基于许多上皮和间充质标记物的共表达,没有明确的共识。此外,新出现的科学证据强调了早期、中期和晚期 pEMT 的状态存在,涵盖了从完全上皮到完全间充质表型的光谱。可能之后研究重点会放在识别能够在 pEMT 不同阶段稳定细胞的分子模式和/或环境因素,以及这种稳定对肿瘤进展治疗耐药和阻止肿瘤进展的影响。可利用单细胞技术来确定不同于含有 E、E/M 和 M 表型的异质性混合物的大量肿瘤样本,以及 pEMT 在异质性肿瘤中是如何被调节的。此外,随着 TME 在激活和维持 pEMT 中作用的新证据的出现,了解肿瘤在其环境中的细胞和分子相互作用有助于了解其对肿瘤进展和治疗耐药性的作用。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Kim DH, Xing TS, Yang ZB, et al. Epithelial mesenchymal transition in embryonic development, tissue repair and cancer: a comprehensive overview [J]. J Clin Med, 2017, 7(1): 1.
- [2] Roche J. The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer [J]. Cancers, 2018, 10(2): 52.
- [3] Vergara D, Simeone P, Franck J, et al. Translating epithelial mesenchymal transition markers into the clinic: novel insights from proteomics [J]. EuPA Open Proteom, 2016, 10: 31-41.
- [4] Carver EA, Jiang R, Lan Y, et al. The mouse snail gene encodes a

- key regulator of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(23): 8184-8188.
- [5] Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3): 341-350.
- [6] Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix[J]. *PNAS*, 2006, 103(35): 13180-13185.
- [7] Jolly MK, Somarelli JA, Sheth M, et al. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotypes promote metastasis and therapy resistance across carcinomas[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 194: 161-184.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: a historical overview [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(6): 100773.
- [10] Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, et al. EMT in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 128-134.
- [11] Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2): 76-83.
- [12] Comijn J, Berx G, Vermassen P, et al. The two-handed E box binding zinc finger protein SIP₁ downregulates E-cadherin and induces invasion[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1267-1278.
- [13] Shirakihara T, Saitoh M, Miyazono K. Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by δ EF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF- β [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(9): 3533-3544.
- [14] Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA, et al. EMT: 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [15] Beerling E, Seinstra D, de Wit E, et al. Plasticity between epithelial and mesenchymal states unlinks EMT from metastasis-enhancing stem cell capacity [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(10): 2281-2288.
- [16] Puisieux A, Brabletz T, Caramel J. Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(6): 488-494.
- [17] Jia DY, Li XF, Bocci F, et al. Quantifying cancer epithelial-mesenchymal plasticity and its association with stemness and immune response[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 725.
- [18] de Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 97-110.
- [19] Huang RYJ, Wong MK, Tan TZ, et al. An EMT spectrum defines an anoikis-resistant and spheroidogenic intermediate mesenchymal state that is sensitive to e-cadherin restoration by a src-kinase inhibitor, saracatinib (AZD0530) [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(11): e915.
- [20] Hong T, Watanabe K, Ta CH, et al. An *Ovol2-Zeb1* mutual inhibitory circuit governs bidirectional and multi-step transition between epithelial and mesenchymal states[J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(11): e1004569.
- [21] Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT [J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 463-468.
- [22] Jordan NV, Johnson GL, Abell AN. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(17): 2865-2873.
- [23] Barber M, Murrell A, Ito Y, et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer [J]. *J Pathol*, 2008, 216(3): 295-306.
- [24] Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 37.
- [25] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.
- [26] Grigore AD, Jolly MK, Jia DY, et al. Tumor budding: the name is EMT. Partial EMT [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(5): 51.
- [27] Bierie B, Pierce SE, Kroeger C, et al. Integrin- β 4 identifies cancer stem cell-enriched populations of partially mesenchymal carcinoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): E2337-E2346.
- [28] Topel H, Bagirsakci E, Comez D, et al. lncRNA HOTAIR overexpression induced downregulation of c-Met signaling promotes hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 110.
- [29] Celià-Terrassa T, Meca-Cortés O, Mateo F, et al. Epithelial-mesenchymal transition can suppress major attributes of human epithelial tumor-initiating cells [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(5): 1849-1868.
- [30] Puram SV, Tirosh I, Parkh AS, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer [J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1611-1624.
- [31] Hiew MSY, Cheng HP, Huang CJ, et al. Incomplete cellular reprogramming of colorectal cancer cells elicits an epithelial/mesenchymal hybrid phenotype [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 57.
- [32] Hendrix MJ, Seftor EA, Seftor RE, et al. Experimental co-expression of vimentin and keratin intermediate filaments in human breast cancer cells results in phenotypic interconversion and increased invasive behavior [J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(2): 483-495.
- [33] Strauss R, Sova P, Liu Y, et al. Epithelial phenotype confers resistance of ovarian cancer cells to oncolytic adenoviruses [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5115-5125.
- [34] Iyer A, Gupta K, Sharma S, et al. Integrative analysis and machine learning based characterization of single circulating tumor cells [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1206.
- [35] Yu M, Bardia A, Wittner BS, et al. Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition [J]. *Science*, 2013, 339(6119): 580-584.
- [36] Hu XH, Harvey SE, Zheng R, et al. The RNA-binding protein AKAP8 suppresses tumor metastasis by antagonizing EMT-associated

- alternative splicing[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 486.
- [37] Massagué J, Ganesh K. Metastasis-initiating cells and ecosystems [J]. Cancer Discov, 2021, 11(4): 971-994.
- [38] Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 162-180.
- [39] Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell(CSC) resistance drivers[J]. Life Sci, 2019, 234: 116781.
- [40] Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration; diversity and escape mechanisms[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 362-374.
- [41] Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, et al. Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface [J]. J Pathol, 2014, 234(3): 410-422.
- [42] Zhang J, Goliwas KF, Wang WJ, et al. Energetic regulation of coordinated leader-follower dynamics during collective invasion of breast cancer cells[J]. PNAS, 2019, 116(16): 7867-7872.
- [43] Konen J, Summerbell E, Dwivedi B, et al. Image-guided genomics of phenotypically heterogeneous populations reveals vascular signalling during symbiotic collective cancer invasion[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15078.
- [44] Li CF, Chen JY, Ho YH, et al. Snail-induced claudin-11 prompts collective migration for tumour progression[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(2): 251-262.
- [45] Aceto N, Toner M, Maheswaran S, et al. En route to metastasis; circulating tumor cell clusters and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Trends Cancer, 2015, 1(1): 44-52.
- [46] Quan QH, Wang XD, Lu CY, et al. Cancer stem-like cells with hybrid epithelial/mesenchymal phenotype leading the collective invasion[J]. Cancer Sci, 2020, 111(2): 467-476.
- [47] Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 84.
- [48] Saxena K, Jolly MK, Balamurugan K. Hypoxia, partial EMT and collective migration; emerging culprits in metastasis[J]. Transl Oncol, 2020, 13(11): 100845.
- [49] Singh M, Venkata Krishnan H, Ranganathan S, et al. Controlled three-dimensional tumor microenvironments recapitulate phenotypic features and differential drug response in early vs advanced stage breast cancer[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4(2): 421-431.
- [50] Li Y, Fu L, Li JB, et al. Increased expression of EIF5A2, via hypoxia or gene amplification, contributes to metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1701-1713.
- [51] Jia DY, Park JH, Jung KH, et al. Elucidating the metabolic plasticity of cancer: mitochondrial reprogramming and hybrid metabolic states[J]. Cells, 2018, 7(3): 21.
- [52] Thomson TM, Balcells C, Cascante M. Metabolic plasticity and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 967.
- [53] Aiello NM, Kang YB. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1016-1026.
- [54] Chaturvedi V, Fournier-Level A, Cooper HM, et al. Loss of Neogenin1 in human colorectal carcinoma cells causes a partial EMT and wound-healing response[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4110.
- [55] Yoshida GJ, Azuma A, Miura Y, et al. Activated fibroblast program orchestrates tumor initiation and progression; molecular mechanisms and the associated therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2256.
- [56] Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, et al. Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity [J]. Life Sci Alliance, 2019, 2(4): e201900425.
- [57] Seo BR, Bhardwaj P, Choi S, et al. Obesity-dependent changes in interstitial ECM mechanics promote breast tumorigenesis [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(301): 301ra130.
- [58] Dallavalasa S, Beeraka NM, Basavaraju CG, et al. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis-current status [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(39): 8203-8236.

收稿日期:2022-06-07 修回日期:2022-06-21 编辑:王宇

(上接第142页)

- [38] Hao CC, Chen G, Zhao HS, et al. PD-L1 expression in glioblastoma, the clinical and prognostic significance; a systematic literature review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1015.
- [39] Noronha C, Ribeiro AS, Taipa R, et al. PD-L1 tumor expression is associated with poor prognosis and systemic immunosuppression in glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2022, 156(3): 453-464.
- [40] 石柳,李木子,高勤.异柠檬酸脱氢酶及信号传导和转录活化因子1在星形细胞肿瘤发生发展中的作用[J].中国临床研究, 2021, 34(11): 1553-1555, 1560.
- Shi L, Li MZ, Gao Q. The role of isocitrate dehydrogenase and signal transducer and activator of transcription 1 in the occurrence and development of astrocytoma [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(11): 1553-1555, 1560.

收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-05-06 编辑:王国品