

PM_{2.5}引起的肿瘤新生血管形成和转移研究进展

孟梅, 周泉生

苏州大学唐仲英血液学研究中心, 苏州 215123

摘要 PM_{2.5}指直径≤2.5 μm的颗粒物,它很容易穿过呼吸道屏障,进入血液循环,可诱发肺癌等多种恶性肿瘤,已成为恶性肿瘤新的诱因。近年研究揭示,PM_{2.5}可刺激肿瘤细胞合成和分泌血管内皮生长因子(VEGF),促进血管内皮细胞介导的肿瘤血管新生;并可激活肿瘤细胞,使其通过血管生成拟态直接形成肿瘤血管;还能使肿瘤干细胞向肿瘤内皮细胞转化,促进肿瘤新生血管形成。此外,PM_{2.5}可促进肿瘤细胞及其他多种细胞分泌趋化因子和白细胞介素,招募骨髓和血液中白细胞进入肿瘤组织,诱发局部慢性炎症反应,诱导上皮细胞-间充质细胞转化(EMT)的发生,增加肿瘤细胞干性、迁移和转移能力;还可破坏血管稳态,增加血管通透性,为肿瘤细胞的转移打开方便之门。PM_{2.5}在肿瘤的新生血管形成和转移中起了重要作用,然而,至今对其作用机制知之甚少。因此,进一步深入研究PM_{2.5}诱导的肿瘤新生血管形成及转移机制,能为PM_{2.5}引起的恶性肿瘤防治提供可靠的理论依据和新的应对策略。

关键词 PM_{2.5}; 癌症; 肿瘤新生血管; 肿瘤转移

中图分类号 R730.231

文献标志 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.007

Progress in PM_{2.5}-caused Tumor Neovascularization and Metastasis

MENG Mei, ZHOU Quansheng

Cyrus Tang Hematology Center, Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract PM_{2.5} refers to the particles with 2.5 μm or less in diameter, which can easily go through the barrier of respiratory track and enter the blood circulation. PM_{2.5} can induce various malignant tumors including lung cancer, and it has become a new cause of cancers. Recent studies have revealed that PM_{2.5} may stimulate synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) and various vascular growth factors, promote vascular endothelial cell-mediated tumor angiogenesis, activate tumor cells and allow cancer cells to directly form tumor vasculature through vasculogenic mimicry, and induce the trans-differentiation of cancer stem cells into tumor endothelial cells, enhancing tumor neovascularization. In addition, PM_{2.5} can escalate tumor cells and many other cells to secrete chemokines and cytokines which recruit bone marrow and blood white cells into tumor tissue, and bring about local chronic inflammation. PM_{2.5} may also induce epithelial-mesenchymal transition (EMT), resulting in an increment of cancer cell stemness, migration, and metastasis. Furthermore, PM_{2.5} may damage vascular homeostasis system, increase vascular permeation, opening a door for tumor cell metastasis. Taken together, PM_{2.5} plays important roles in tumor neovascularization and metastasis; whereas, its mechanisms are enigmatic. Thus, more extensive study of the mechanisms of PM_{2.5}-induced tumor neovascularization and metastasis will provide a reliable theory, strategy, and new approach for prevention and treatment of PM_{2.5}-caused malignant tumors in the future.

Keywords PM_{2.5}; cancer; neovascularization; tumor metastasis

收稿日期:2014-08-12;修回日期:2014-08-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81372376)

作者简介:孟梅,硕士研究生,研究方向为肿瘤与血管,电子信箱:mmcatmengmei@163.com;周泉生(通信作者),教授,研究方向为肿瘤血管与肿瘤转移,电子信箱:zhouqs@suda.edu.cn

引用格式:孟梅,周泉生.PM_{2.5}引起的肿瘤新生血管形成和转移研究进展[J].科技导报,2014,32(26):52-57.

近年来,中国各地经常被雾霾笼罩,PM_{2.5}浓度的严重超标,已成为恶性肿瘤和心脑血管疾病新的诱因,日益威胁广大人民的生命健康。PM_{2.5}很容易穿过呼吸道屏障,进入血液循环,可诱发肺癌等多种恶性肿瘤,促进肿瘤新生血管形成和肿瘤转移,是近年来国内外关注的研究热点。本文介绍PM_{2.5}引起的恶性肿瘤发生、肿瘤新生血管形成和转移的研究进展。

1 PM_{2.5}及其诱导肿瘤的发生

空气污染有害物PM_{2.5}的主要来源包括化石化工燃料的燃烧、交通运输工具的尾气排放、室内房屋装修物、烹调 and 抽烟等。PM_{2.5}主要有毒成分包括碳黑(black carbon, BC)、硫酸盐、硝酸盐和铵盐等,占PM_{2.5}总颗粒数的90%以上。雾霾中的PM_{2.5}颗粒是由向大气中一次排放的上述有害成分,在大气中经过化学反应和转化,二次生成的气溶胶颗粒物^[1]。室内房屋装修物、厨房烹饪和吸烟等也是PM_{2.5}有害物产生的主要方式之一。许多房屋内甲醛等含量超标;烹饪油炸和炒菜时,PM_{2.5}可迅速飙升8~20倍;在室内吸烟可使PM_{2.5}升高20多倍,达到严重污染级别。由于中国人民的饮食以油炸和炒菜为主,又有约3.5亿烟民,再加上大多数人都长时间在室内工作和学习,很难避免室内PM_{2.5}有害物对身体健康的危害^[2]。

PM_{2.5}的来源可根据其所处空间位置的不同分为以下两类:一是室外空气污染的PM_{2.5},即室外环境下由自然或人为因素引起的空气污染物,其中自然因素包括森林火灾或火山爆发等自然灾害引起的有害物质的产生和空气质量的下降;人为因素是引起空气污染的主要因素,其中包括工业发展带来的工业污染物质的肆意排放,交通工具所排放的废气^[2],以及采矿业产生的各类矿粉、粉尘、及重金属颗粒物质;二是室内空气污染的PM_{2.5},是指由抽烟、室内燃煤、厨房油烟、装修房间等引起的室内环境中PM_{2.5}的大量产生和排放。无论室内还是室外环境中的PM_{2.5},其诱发肿瘤的有害物质主要包括多环芳香烃、金属铁、碳黑、硝酸盐、硫酸盐、二氧化硅及放射性同位素如铀等各种有毒物质^[3]。

PM_{2.5}指数越高,对人类身体的损害越大。它直接伤害的不仅仅是呼吸道,对心血管系统、神经系统、泌尿生殖系统、生殖系统、甚至胎儿受孕、发育等都有损害,可能引起多器官病变,甚至直接导致死亡。包含PM_{2.5}的污染物可诱发多种恶性肿瘤的发生,如肺癌^[4]、子宫平滑肌瘤^[5]、脑瘤、白血病^[6]等。大量的研究表明,长时间暴露于PM_{2.5}的环境中不但减少人的寿命,还会增加患各种慢性疾病的几率,如慢性阻塞性支气管炎、哮喘、心脑血管疾病等^[7,8]。

2013年10月17日,世界卫生组织(WHO)首次将“室外空气污染物”列为一类致癌物,并将它视为迄今为止“最广泛传播的致癌物”。这份报告数据依据来源于世界五大洲超过1000份独立研究报告。WHO已有十足的把握和证据证实室外空气污染物与肺癌、膀胱癌有着直接的关系。室外空气污染物已经成为除黄曲霉素、亚硝酸胺、尼古丁之外的又一致癌

物质。2014年6月27日,WHO调查数据显示,空气污染已经成为危害人类健康的最主要诱因之一,数据显示2012年约有700万人因空气污染死亡,主要由癌症、心脏病及呼吸系统疾病所致。而PM_{2.5}是空气污染物中的罪魁祸首^[3,9,10]。在PM_{2.5}异常升高时,人体的呼吸道是首当其冲的部位,肺癌的发病率在所有PM_{2.5}诱发癌症中比例最高,死于肺癌的患者也最多。

大量研究显示,肿瘤转移与患者5年预后差直接相关,90%的恶性肿瘤患者的死亡是由肿瘤转移所致,因而肺癌转移成为肺癌患者的死神^[11,12]。研究表明,较高浓度的PM_{2.5}会对细胞产生毒性,引起细胞氧化应激反应,导致DNA损伤和突变,日积月累最终诱发癌症发生^[13,14];而较低浓度的PM_{2.5}则能引起多种炎症反应相关基因的异常表达,如*CRCP*、*BMP2*、*F2R*、*IL10RB*、*MECOM*、*XCR1*和*NCF1*基因表达增加,而*MGLL*和*MIF*基因表达则减少^[14],诱发炎症反应,影响机体的免疫能力,导致基因突变和肿瘤发生^[15-17]。因此,可以从PM_{2.5}引起氧化应激、炎症反应、基因突变、免疫反应等机制方面着手,进一步深入研究PM_{2.5}诱发肺癌等癌症的发生机制。

2 PM_{2.5}促进肿瘤新生血管形成

肿瘤在形成初期<2 mm时并无血管形成。当肿瘤生长到>2 mm时,就需要建立自己的血管来供应营养物质和氧气,排除代谢物质。一般说来,恶性程度高和转移性强的原发肿瘤具有较强的新生血管生成能力。研究发现,恶性肿瘤组织中富含肿瘤血管或淋巴管,肿瘤新生血管的数量,与肿瘤生长和转移密切相关^[18,19]。由于肿瘤新生血管形成在恶性肿瘤的生长和转移中起了举足轻重的作用,肿瘤新生血管形成已被公认为是恶性肿瘤的最重要的标志(hallmark)之一。

肿瘤细胞形成肿瘤新生血管的方式有6种,可分为血管内皮细胞形成血管和肿瘤细胞形成血管两大类。内皮细胞形成血管的方式有3种:1) 肿瘤血管新生(angiotogenesis),指在原有正常血管的基础上,通过肿瘤细胞释放的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),诱导血管内皮细胞向肿瘤组织迁移、增殖分化,内皮细胞以芽生方式,形成新的毛细血管^[20,21];2) 诱导骨髓血管祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCS)分化成血管内皮细胞,进而形成毛细血管网^[21,22];3) 内皮细胞以套叠方式(intussusception)形成血管^[21,23]。肿瘤细胞直接形成血管的方式亦有3种:1) 肿瘤细胞通过血管拟态(vasculogenic mimicry)直接形成肿瘤血管,不依赖于血管内皮细胞^[11,12,24];2) 肿瘤干细胞分化成肿瘤内皮细胞后形成肿瘤血管,由肿瘤内皮细胞组成的血管,在形态和功能方面都不同于正常血管^[25];3) 肿瘤细胞通过与血管内皮细胞的相互协同(co-option),共同形成肿瘤血管^[26]。

2.1 PM_{2.5}促进内皮细胞介导的肿瘤血管新生

VEGF是促进肿瘤血管新生的重要调节因子。PM_{2.5}诱导肿瘤细胞合成和释放VEGF,诱导内皮细胞向肿瘤组织迁移,以芽生方式形成肿瘤血管。研究表明,香烟烟雾等PM_{2.5}可以增加VEGF的分泌,促进肿瘤血管新生^[27,28]。值得一提的是,

当人们长期处于富含PM_{2.5}的二手烟烟雾环境中时,PM_{2.5}诱导肿瘤细胞 VEGF 及其受体的表达,促进肿瘤血管新生^[29]。其次,PM_{2.5}也可促进骨髓血管祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCS)转化成内皮细胞,参与肿瘤血管的形成。EPCS是指能分化为血管内皮细胞的前体细胞,包括从血液血管干细胞(hemangioblast)到成熟内皮细胞之间的多个阶段的细胞。EPCS长期遭受香烟烟雾中PM_{2.5}的作用,尤其是经含有尼古丁或苯并芘等有害物质作用后,促进氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生,激活NF-κB信号通路,促进肿瘤血管形成、增殖、侵袭、迁移。提示PM_{2.5}可以通过促进EPCS分化成内皮细胞促进肿瘤血管的形成^[30,31](图1)。

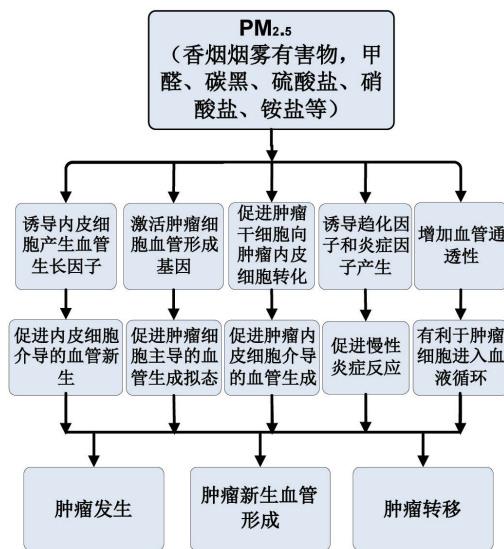


图1 PM_{2.5}诱发肿瘤发生,肿瘤新生血管形成和肿瘤转移的途径
Fig. 1 PM_{2.5}-induced tumorigenesis, neovascularization and metastasis

2.2 PM_{2.5}促进肿瘤细胞主导的血管生成拟态

恶性肿瘤可通过肿瘤细胞介导的血管生成拟态来形成肿瘤血管^[32],肿瘤血管生成拟态与肿瘤生长、转移,以及肿瘤病人的预后差密切相关^[24]。关于PM_{2.5}促进肿瘤血管拟态的机制迄今知之甚少。苏州大学唐仲英血液学研究中心周泉生课题组研究发现,PM_{2.5}中重要致癌成分之一香烟烟雾提取物在低浓度时,对于肿瘤细胞的血管拟态有很明显的促进作用(未发表),提示PM_{2.5}有可能通过促进肿瘤血管拟态来形成肿瘤新生血管。二手烟作为人们日常生活中最常接触的一类PM_{2.5},研究表明香烟烟雾中的尼古丁、多环芳香烃等毒性物质能异常激活肿瘤细胞,促进肿瘤细胞增殖,血管形成,侵袭和迁移^[33-35](图1),其机制有待于深入研究。

研究表明,肿瘤血管并非都是由正常血管内皮细胞组成,可由肿瘤内皮细胞组成,肿瘤内皮细胞具有肿瘤细胞的特性,如基因突变、染色体的多倍体、恶性增殖、浸润性、转移、抗药性等^[36]。研究发现,多种恶性肿瘤细胞可表达CD133等肿瘤干细胞标志性蛋白,同时还表达内皮细胞的标志性蛋

白如CD31、CD34和CD144等,肿瘤干细胞可通过转分化,变为肿瘤内皮细胞形成肿瘤血管^[36,37]。尽管PM_{2.5}直接诱导肿瘤干细胞向肿瘤内皮细胞的分化的报道很少,但研究已经证实香烟烟雾能诱导胚胎内血管重构^[38,39],提示PM_{2.5}影响血管形成和重构可能就是由于激发了胚胎或成人体内干细胞的潜能,引起干细胞向血管内皮细胞的分化(图1)。有关PM_{2.5}诱导肿瘤干细胞向肿瘤内皮细胞的分化的机制,亟需深入研究。

3 PM_{2.5}促进肿瘤转移

PM_{2.5}除了能够诱导肿瘤发生和新生血管形成外,还能通过以下多种途径促进肿瘤转移。

3.1 PM_{2.5}诱发的炎症反应与肿瘤转移

当PM_{2.5}进入人体,呼吸系统首当其冲,诱发呼吸道和肺部炎症反应。研究证实大约30%的癌症与慢性炎症有关^[40]。PM_{2.5}的长期刺激能够引起慢性炎症反应,长期慢性炎症在肿瘤的起始、发展和转移等过程中起重要作用^[41,42]。

PM_{2.5}引发慢性炎症导致肿瘤转移的原因主要有两个方面:一方面,PM_{2.5}激活炎症反应,形成炎症微环境,并逐步向肿瘤微环境转换;另一方面,炎症反应刺激肿瘤细胞产生各种趋化因子,招募免疫细胞向炎症发生部位和肿瘤组织浸润,炎症细胞及肿瘤细胞分泌多种趋化因子和白细胞介素,如MCP-1、CCL2、MIP-1α、CCL3、CXCL5和CXCL8等^[43-45]。PM_{2.5}还能促进肿瘤细胞产生ROS^[46-48]。ROS的升高则促进肿瘤转移。众所周知,抽烟是促进肺癌发生最主要的因素。首先,香烟烟雾中的PM_{2.5}可以通过引起细胞内炎症反应和ROS的升高而激活与肿瘤转移相关的基因,低氧诱导因子-1(HIF-1)基因的过表达,转录因子HIF-1驱动多种肿瘤转移相关基因的表达,促进肺癌转移^[49-51]。此外,血管生成素样基因(ANGPTL2)在非小细胞肺癌的转移中起了关键的作用^[52],苏州大学唐仲英血液学研究中心周泉生课题组的研究发现,PM_{2.5}有害成分CSE(cigarette smoke extractive)能够促进肺癌细胞中ANGPTL2基因的表达(未发表),提示PM_{2.5}可能通过增加ANGPTL2基因的表达,引发细胞内一系列的信号通路激活,导致肺癌的转移。

白细胞介素和ROS使血管内皮细胞损伤,血管通透性增加,促进肿瘤细胞进入血液系统,并转移到其他组织器官^[46]。总之,PM_{2.5}能诱发呼吸道慢性炎症反应,产生多种趋化因子、白细胞介素和ROS,使血管内皮细胞损伤,血管通透性增加,使肿瘤细胞进入血液系统,并转移到其他组织器官(图1)。

3.2 PM_{2.5}诱导的上皮细胞-间充质细胞转化(EMT)与肿瘤转移

上皮细胞-间充质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)使肿瘤细胞迁移和侵袭能力增强^[53]。PM_{2.5}可以通过诱导细胞生长因子如TGFB、FGF、IGF和PDGF、EGF等的产生,从而促进EMT。例如,IGF-1可通过促进黏蛋白-1(Mucin-1)来促进EMT发生^[54]。研究表明,EMT可以通过上调前血管形成因子VEGF-A,促进肿瘤血管新生,有利于肿瘤

转移^[55]。此外, *FoxO4* 基因的表达与周围烟雾环境具有相关性, *FoxO4* 基因的低表达则促进 EMT 现象的发生^[56]。研究还表明, $PM_{2.5}$ 有害成分 CSE 能够激活 Rac1/Smad2 和 Rac1/PI3K/Akt 这条信号通路, 促进 EMT 的发生, 多种肺癌转移^[57]。众所周知, EMT 与恶性肿瘤的转移密切相关。 $PM_{2.5}$ 可能通过促进 EMT 的发生, 从而促进肿瘤转移(图 1), 其分子机制有待于进一步研究。

3.3 $PM_{2.5}$ 引起的血管稳态失衡与肿瘤转移

$PM_{2.5}$ 可以穿过呼吸道屏障, 进入血液循环, 引起血管内皮细胞损伤, 降低血管稳态和完整性, 增加血管渗漏, 引起血管功能障碍, 有助于肿瘤细胞通过血管内皮层, 进入血液循环, 进而迁移到其他部位, 引起多种肿瘤转移。血管通透性的维持主要依赖于血管内皮细胞的完整性, 外部的因素如空气污染、油烟、香烟中的 $PM_{2.5}$ 都会引起血管内皮细胞直接损伤, 或造成内皮细胞内骨架的损坏, 使得血管内皮细胞的通透性增加^[58]。香烟烟雾中含有 200 多种有毒物质, 这些有害物质的颗粒绝大部分 < 300 nm, 平均为 180 nm, 属于 $PM_{0.5}$ ^[59]。抽烟后, 这些纳米有害颗粒能够在 5 min 内进入血液循环, 抑制内皮细胞的功能, 破坏血管壁完整性和血管稳态。

血管稳态的建立和维护是一个极其复杂的过程, 其中 EC (endothelial cell) 之间的黏附连接和紧密连接在血管稳态的建立和维护中起举足轻重的作用。 $PM_{2.5}$ 能够诱发慢性炎症, 在炎症过程中, 细菌和病毒分泌多种毒素引起内皮细胞功能障碍或凋亡, 导致细胞间黏附连接降低和血管通透性增加; 其次, 血液中白细胞被激活并释放多种趋化因子、白细胞介素、蛋白水解酶、血管通透因子以及 ROS, 使血管黏附连接关键蛋白 VE-cadherin 内吞或降解, 破坏 EC 之间的黏附连接, 降低血管稳态, 增加血管通透性^[60,61]。 $PM_{2.5}$ 对血管稳态的破坏就意味着血管内皮细胞受损, 血管通透性增加, 随之而来的是给肿瘤细胞进入血液循环, 发生转移提供了契机(图 1)。然而, $PM_{2.5}$ 促进肿瘤转移的机制, 至今尚不清楚, 有待于深入研究。

4 结论

近年来, 雾霾天气的日益严重, 肺癌等恶性肿瘤的发病率逐年上升, 随着雾霾的日趋严重性, $PM_{2.5}$ 对人类的危害也会越来越明显。值得一提的是 $PM_{2.5}$ 诱发恶性肿瘤的发生和发展, 一般需要 10~20 年潜伏期, 因此, 近年来的雾霾和 $PM_{2.5}$ 诱发人类恶性肿瘤, 要到 10 年以后才能显现出来。越来越多的研究表明 $PM_{2.5}$ 与肿瘤发生、新生血管形成和转移有着直接的关系。但是其机制尚不清楚, 亟需进一步深入研究。因此, 进一步深入研究 $PM_{2.5}$ 诱导的肿瘤新生血管形成及转移机制, 能为今后 $PM_{2.5}$ 引起的恶性肿瘤防治措施的制定, 提供可靠的理论依据和新的应对策略。

参考文献 (References)

[1] Puett R C, Hart J E, Yanosky J D, et al. Particulate matter air pollution

exposure, distance to road, and incident lung cancer in the nurses' health study cohort[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, doi: 10.1289/ehp.1307490.

- [2] Bakand S, Hayes A, Dechsakulthorn F. Nanoparticles: A review of particle toxicology following inhalation exposure[J]. *Inhalation Toxicology*, 2012, 24(2): 125-135.
- [3] Meng X, Ma Y, Chen R, et al. Size-fractionated particle number concentrations and daily mortality in a Chinese city[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(10): 1174-1178.
- [4] Hamra G B, Guha N, Cohen A, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014.
- [5] Mahalingaiah S, Hart J E, Laden F, et al. Air pollution and risk of uterine leiomyomata[J]. *Epidemiology*, 2014, 25(5): 682-688.
- [6] Nursan C, Muge A T, Cemile D, et al. Parent's knowledge and perceptions of the health effects of environmental hazards in Sakarya, Turkey[J]. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2014, 64(1): 38-41.
- [7] Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution[J]. *Environmental Pollution*, 2008, 151(2): 362-368.
- [8] Chen H, Goldberg M S, Villeneuve P J. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases[J]. *Reviews on Environmental Health*, 2008, 23(4): 243-297.
- [9] Liu L, Breitner S, Schneider A, et al. Size-fractionated particulate air pollution and cardiovascular emergency room visits in Beijing, China [J]. *Environmental Research*, 2013, 121: 52-63.
- [10] Guo Y, Li S, Tian Z, et al. The burden of air pollution on years of life lost in Beijing, China, 2004-08: Retrospective regression analysis of daily deaths[J]. *British Medical Journal*, 2013, 347: f7139.
- [11] Wang W, Lin P, Han C, et al. Vasculogenic mimicry contributes to lymph node metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2010, 29: 60, doi: 10.1186/1756-9966-29-60.
- [12] Liu R, Yang K, Meng C, et al. Vasculogenic mimicry is a marker of poor prognosis in prostate cancer[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13(7): 527-533.
- [13] Kouassi K S, Billet S, Garcon G, et al. Oxidative damage induced in A549 cells by physically and chemically characterized air particulate matter ($PM_{2.5}$) collected in Abidjan, Cote d'Ivoire[J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2010, 30(4): 310-320.
- [14] Ding X, Wang M, Chu H, et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China[J]. *Toxicology Letters*, 2014, 228(1): 25-33.
- [15] Lund A K, Lucero J, Harman M, et al. The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 184(1): 82-91.
- [16] Musah S, De Jarnett N, Hoyle G W. Tumor necrosis factor- α mediates interactions between macrophages and epithelial cells underlying proinflammatory gene expression induced by particulate matter[J]. *Toxicology*, 2012, 299(2-3): 125-132.
- [17] Kuroda E, Coban C, Ishii K J. Particulate adjuvant and innate immunity: Past achievements, present findings, and future prospects[J]. *International Reviews of Immunology*, 2013, 32(2): 209-220.
- [18] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.

- [19] Gomes F G, Nedel F, Alves A M, et al. Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: Tumor/endothelial crosstalk and cellular/microenvironmental signaling mechanisms[J]. *Life Sciences*, 2013, 92 (2): 101-107.
- [20] Capdevila J, Carrato A, Tabernero J, et al. What could Nintedanib (BIBF 1120), a triple inhibitor of VEGFR, PDGFR, and FGFR, add to the current treatment options for patients with metastatic colorectal cancer?[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2014, doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.05.004.
- [21] Styp-Rekowska B, Hlushchuk R, Pries A R, et al. Intussusceptive angiogenesis: Pillars against the blood flow[J]. *Acta Physiologica (Oxford)*, 2011, 202(3): 213-223.
- [22] Phinney D G, Prockop D J. Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11): 2896-2902.
- [23] De Spiegelaere W, Casteleyn C, Van Den Broeck W, et al. Intussusceptive angiogenesis: A biologically relevant form of angiogenesis[J]. *Journal of Vascular Research*, 2012, 49(5): 390-404.
- [24] Cao Z, Shang B, Zhang G, et al. Tumor cell-mediated neovascularization and lymphangiogenesis contrive tumor progression and cancer metastasis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1836(2): 273-286.
- [25] Kwon M J, Shin Y K. Regulation of ovarian cancer stem cells or tumor-initiating cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(4): 6624-6648.
- [26] Dome B, Paku S, Somlai B, et al. Vascularization of cutaneous melanoma involves vessel cooption and has clinical significance[J]. *The Journal of Pathology*, 2002, 197(3): 355-362.
- [27] Birrane G, Li H, Yang S, et al. Cigarette smoke induces nuclear translocation of heme oxygenase 1 (HO-1) in prostate cancer cells: nuclear HO-1 promotes vascular endothelial growth factor secretion [J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 42(6): 1919-1928.
- [28] Jazwa A, Loboda A, Golda S, et al. Effect of heme and heme oxygenase-1 on vascular endothelial growth factor synthesis and angiogenic potency of human keratinocytes[J]. *Free radical Biology & Medicine*, 2006, 40(7): 1250-1263.
- [29] Chu Y K, Lee S C, Byeon S H. VEGF rescues cigarette smoking-induced human RPE cell death by increasing autophagic flux: Implications of the role of autophagy in advanced age-related macular degeneration[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(12): 7329-7337.
- [30] Sugimoto A, Masuda H, Eguchi M, et al. Nicotine enlivenment of blood flow recovery following endothelial progenitor cell transplantation into ischemic hindlimb[J]. *Stem Cells and Development*, 2007, 16(4): 649-956.
- [31] Ji K, Xing C, Jiang F, et al. Benzo [a] pyrene induces oxidative stress and endothelial progenitor cell dysfunction via the activation of the NF- κ B pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 31(4): 922-930.
- [32] Hendrix M J, Sefter E A, Hess A R, et al. Vasculogenic mimicry and tumour-cell plasticity: Lessons from melanoma[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3(6): 411-421.
- [33] Warren G W, Singh A K. Nicotine and lung cancer[J]. *Journal of Carcinogenesis*, 2013, doi: 10.4103/1477-3163.
- [34] Singh S, Pillai S, Chellappan S. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in tumor growth and metastasis[J]. *Journal of Oncology*, 2011, 2011: 456743, doi: 10.1155/2011/456743.
- [35] Warren G W, Romano M A, Kudrimoti M R, et al. Nicotinic modulation of therapeutic response in vitro and *in vivo*[J]. *International Journal of Cancer*, 2012, 131(11): 2519-2527.
- [36] Masoumi M S, Amini A, Morris D L, et al. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2012, 31(1-2): 143-162.
- [37] Liu T J, Sun B C, Zhao X L, et al. CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(5): 544-553.
- [38] Ejaz S, Ejaz A, Sohail A, et al. Vascular and morphogenetic abnormalities associated with exposure of cigarette smoke condensate during chicken and murine embryogenesis[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2010, 23(4): 305-311.
- [39] Ejaz S, Insan-ud-din, Ashraf M, et al. Cigarette smoke condensate and total particulate matter severely disrupts physiological angiogenesis[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47(3): 601-614.
- [40] Acuner-Ozabacan E, Engin B, Guven-Maiorov E, et al. The structural network of Interleukin-10 and its implications in inflammation and cancer[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15 (S4): S2.
- [41] Pinato D J. Cancer-related inflammation: An emerging prognostic domain in metastatic castration-resistant prostate carcinoma[J]. *Cancer*, 2014, doi: 10.1002/encr.28889.
- [42] 杨凌, 马琼锦, 李莉珊, 等. PM_{2.5}亚慢性染毒对小鼠肺部炎症及Th17/Treg的影响[J]. *卫生研究*, 2014, 43(3): 387-392.
Yang Ling, Ma Qiongjin, Li Lishan, et al. Effects of airborne fine particulate matters on pulmonary inflammation injury and Th17/Treg balance of sub-chronic exposure mice[J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2014, 43(3): 387-392.
- [43] Ding L, Li B, Zhao Y, et al. Serum CCL2 and CCL3 as potential biomarkers for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biology*, 2014, in press.
- [44] Balamayooran G, Batra S, Cai S, et al. Role of CXCL5 in leukocyte recruitment to the lungs during secondhand smoke exposure[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2012, 47 (1): 104-111.
- [45] Mortaz E, Henricks P A, Kraneveld A D, et al. Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1812(9): 1104-1110.
- [46] Mierke C T. The fundamental role of mechanical properties in the progression of cancer disease and inflammation[J]. *Reports on Progress in Physics*, 2014, 77(7): 076602.
- [47] Lee M S, Eum K D, Fang S C, et al. Oxidative stress and systemic inflammation as modifiers of cardiac autonomic responses to particulate air pollution[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.012.
- [48] Sreeja S, Geetha R, Priyadarshini E, et al. Substitution of soy protein for casein prevents oxidative modification and inflammatory response induced in rats fed high fructose diet[J]. *ISRN Inflammation*, 2014, 2014: 641096.
- [49] Guo L, Li L, Wang W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediates nicotine-induced hypoxia-inducible factor-1 α expression in human non-small cell lung cancer cells[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1822(6): 852-861.

- [50] Dewhirst M W, Cao Y, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response[J]. Nature Reviews Cancer, 2008, 8(6): 425-437.
- [51] Li Y, Ye D. Cancer therapy by targeting hypoxia-inducible factor-1 [J]. Current Cancer Drug Targets, 2010, 10(7): 782-796.
- [52] Sasaki H, Suzuki A, Shitara M, et al. Angiotensin-like protein *ANGPTL2* gene expression is correlated with lymph node metastasis in lung cancer[J]. Oncology letters, 2012, 4(6): 1325-1328.
- [53] Huang R Y, Wong M K, Tan T Z, 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 & Disease, 2013, 4: e915.
- [54] Liao G, Wang M, Ou Y, et al. IGF-1-induced epithelial-mesenchymal transition in MCF-7 cells is mediated by MUC1[J]. Cell Signal, 2014, 26(10): 2131-2137.
- [55] Fantozzi A, Gruber D C, Pisarsky L, et al. VEGF-mediated angiogenesis links EMT-induced cancer stemness to tumor initiation[J]. Cancer Research, 2014, 74(5): 1566-1575.
- [56] Xu M M, Mao G X, Liu J, et al. Low expression of the *FoxO4* gene may contribute to the phenomenon of EMT in non-small cell lung cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(9): 4013-4020.
- [57] Shen H J, Sun Y H, Zhang S J, et al. Cigarette smoke-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition is mediated by Rac1 activation [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 1840(6): 1838-1849.
- [58] Ozaki K, Hori T, Ishibashi T, et al. Effects of chronic cigarette smoking on endothelial function in young men[J]. Journal of Cardiology, 2010, 56(3): 307-313.
- [59] Lu Q, Sakhatsky P, Grimmell K, et al. Cigarette smoke causes lung vascular barrier dysfunction via oxidative stress-mediated inhibition of RhoA and focal adhesion kinase[J]. American Journal of Physiology-lung Cellular and Molecular Physiology, 2011, 301(6): L847-857.
- [60] Giannotta M, Trani M, Dejana E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: Active guardians of vascular integrity[J]. Developmental Cell, 2013, 26(5): 441-454.
- [61] Oas R G, Nanes B A, Esimai C C, et al. p120-catenin and beta-catenin differentially regulate cadherin adhesive function[J]. Molecular Biology of the Cell, 2013, 24(6): 704-714.

(编辑 陈华姣)

·学术动态·



中国科学技术协会

中国科协第89期“新观点新学说学术沙龙”达成“阿尔茨海默病上海共识”

2014年8月22—23日,主题为“基于创新理论的阿尔茨海默病早期诊治新靶标研究”的中国科协第89期“新观点新学说学术沙龙”在上海举行。中国科学院院士、同济大学校长裴钢,中国科学院院士、浙江大学医学部主任段树民,中国科学院上海生命科学研究院研究员王以政,华中科技大学同济医学院教授王建枝,复旦大学上海医学院主任医师钟春玖担任领衔科学家。40余位专家与会研讨。

本次沙龙达成5点共识:1)全社会要高度重视阿尔茨海默病的防治及其研究。亟待成立国家阿尔茨海默病研究学术团体和基金会,以统筹全国的力量推动阿尔茨海默病的研究并定期向国家有关部门提供决策研究和咨询报告;2)要积极开展阿尔茨海默病的转化医学研究。建立中国跨学科、跨专业的阿尔茨海默病产学研用的创新驱动体系,以推进阿尔茨海默病的研发进程;3)阿尔茨海默病研究要重心下移和前移。积极开展社区大规模多中心的流行病学研究,同时建立科学、规范和标准的临床信息库和样本库,重点进行阿尔茨海默病生物标志物和早期预警、早期诊断研究;尽早建立符合中国国情且科学、易行、统一的阿尔茨海默病诊断标准,规范阿尔茨海默病诊断流程;4)阿尔茨海默病研究要立足中国的优势和特色。建立更加接近人类生理生理特点的阿尔茨海默病动物和细胞模型(如非人灵长类等),加大多模式(如中西医结合治疗、物理疗法等)、多靶标防治阿尔茨海默病的研究力度;5)运用多种形式加大科普宣传,帮助社会各阶层、患者及其家属正确面对阿尔茨海默病,选择合适的生活方式和态度延迟阿尔茨海默病的发生,延缓疾病的进程。

详见中国科协网 <http://www.cast.org.cn/n35081/n35533/n38560/15873535.html>。