

结直肠癌肝转移的分子机制研究进展



惠鹏¹, 刘连新², 梁英健¹

1. 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科(哈尔滨 150001)

2. 中国科技大学附属第一医院南区肝胆外科(合肥 230036)

【摘要】 目的 对近年来国内外就结直肠癌肝转移的分子机制研究进展的文献进行总结,旨在为结直肠癌肝转移的诊治及研究提供帮助。方法 复习近年来国内外针对结直肠癌肝转移的文献并进行综述。结果 影响结直肠癌肝转移的分子机制复杂,如 microRNA-192 可通过多个靶点抑制结直肠癌肝转移, microRNA-181a 则可以促进结直肠癌肝转移。转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β) 通过抑制细胞增殖和 Smad 依赖性信号传导诱导细胞凋亡,起到抑制肿瘤生长的作用。CEA 水平的升高不仅对结直肠癌的诊断提供帮助,作为结直肠癌患者的预后指标,CEA 还影响结直肠癌细胞在血管中的存活、改变肝脏微环境以及循环肿瘤细胞在肝脏中的黏附和存活,促进肝转移。结论 结直肠癌肝转移的分子机制尚未完全阐明,通过对结直肠癌肝转移机制的深入研究,可为结直肠癌肝转移提供分子靶向治疗靶点,如贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等。检测结直肠癌患者血清学 CEA 的变化,可以有助于结直肠癌的诊断、判断复发和预后以及转移情况。

【关键词】 结直肠癌; 肝转移; 研究进展

Research progress about the molecular mechanism of liver metastasis from colorectal cancer

HUI Peng¹, LIU Lianxin², LIANG Yingjian¹

1. Department of Liver Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, P. R. China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230036, P. R. China

Corresponding author: LIANG Yingjian, Email: genomeliang@sina.com

【Abstract】 Objective To summarize the papers about the molecular mechanisms of liver metastasis from colorectal cancer in recent years and in order to provide assistance for the diagnosis and treatment of liver metastases from colorectal cancer. **Method** The relevant literatures at home and abroad in recent years about the molecular mechanisms of liver metastasis from colorectal cancer were reviewed. **Results** The molecular mechanism of liver metastasis from colorectal cancer is complicated. For example, microRNA-192 could inhibit liver metastasis from colorectal cancer through multiple targets, however microRNA-181a could promote liver metastasis from colorectal cancer. TGF- β inhibits liver metastasis from colorectal cancer by inhibiting cell proliferation and Smad-dependent signaling to induce apoptosis. Elevated CEA level not only help in the diagnosis of colorectal cancer, but also as a prognostic indicator for colorectal cancer patients. CEA could promote liver metastasis by affecting the survival of colorectal cancer cells in vessels, changing the liver microenvironment, and affecting the adhesion and survival of circulating tumor cells in the liver. **Conclusions** The molecular mechanism of liver metastasis of colorectal cancer has not been fully elucidated. Through in-depth study of the mechanism of liver metastasis of colorectal cancer, it can provide molecular targets for targeted therapy in patients with liver metastases from colorectal cancer, such as bevacizumab, cetuximab, panitumab and so on. Detecting the change of serological markers in patients with colorectal cancer can help diagnose, judge recurrence, prognosis and metastasis.

【Keywords】 colorectal cancer; liver metastasis; research progress

DOI: 10.7507/1007-9424.201812046

基金项目: 黑龙江省博士后基金(项目编号: LBH-Z16100)

通信作者: 梁英健, Email: genomeliang@sina.com

结直肠癌是全球范围内最常见的消化系统肿瘤之一^[1]。根据 2018 年 9 月美国癌症学会发布的全球癌症统计数据,结直肠癌发病率为 11%,排第 3

位,死亡率为9%,排第2位^[2]。2015癌症统计数据 displays,我国结直肠癌发病率及病死率在所有癌症中位列第5位,每年确诊37.6万例,死亡19.1万例,并且呈现明显的逐年上升趋势^[3]。鉴于结直肠癌的转移方式以及解剖学特点,肝脏是结直肠癌最常见的远处转移脏器。有15%~25%的患者在确诊时同时伴有肝转移,发生肝转移但没有经过治疗的患者中位生存期仅为6.9个月,肝转移灶无法切除的患者其5年存活率低于5%,而可行根治切除术的患者中位生存期为35个月,5年存活率可达30%~57%^[4]。一般认为,结直肠癌的发生、发展、侵袭和转移是一个多阶段、多步骤、多基因参与的复杂过程^[5]。然而,目前对于导致结直肠癌转移过程的分子机制的了解还非常有限,对于驱动结直肠癌在进展和侵袭转移方面的分子机制尚未完全阐明。鉴于结直肠癌肝转移的高发病率和致死率,进一步探究结直肠癌的发病机制以及转移机制对于改善结直肠癌的治疗效果具有十分重要的意义。笔者现就结直肠癌肝转移发生机制的最新研究进展予以综述,其目的在于为今后的研究起到一定的参考作用。

1 微小 RNA (microRNA/miRNA) 对结直肠癌肝转移的双重作用

miRNA 是进化保守的长度约为 22 nt 的非蛋白质编码 RNA^[6], miRNA 通过与靶基因的 3'非翻译区 (UTR) 的序列特异性相互作用,在转录后水平抑制许多不同基因靶标的表达,从而抑制翻译或导致 mRNA 降解来沉默基因^[7];在人类细胞中,估计 miRNA 调节超过 1/3 的人类基因和大多数遗传途径^[8]。已有大量数据表明,许多 miRNA 与结直肠癌的肝转移有关,miRNA 基因调控的多效性也表明某些 miRNA 可能作为肿瘤转移的关键介质^[9-10]。Geng 等^[11]的研究结果发现:miRNA-192 可以通过抑制几个促转移基因的表达来抑制肿瘤转移的多个步骤,表达 miR-192 的肿瘤出现细胞凋亡增加,细胞增殖和血管生成减少;他们发现 Bcl-2、Zeb2 及血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的表达受 miR-192 的调控,Bcl-2 是一种促存活蛋白,miR-192 通过下调 Bcl-2 的表达促进癌细胞的凋亡;其次,Zeb2 是参与上皮-间充质转变 (EMT) 的主要转录因子,Zeb2 通过抑制 E-钙粘蛋白的表达来促进 EMT,而 miR-192 通过下调结直肠癌细胞中的 Zeb2 的表达增加 E-钙粘蛋白表达,进而抑制 EMT,降低结直肠癌肝转移的发生

率;最后,VEGFA 是一种重要的促血管生成因子,miR-192 的另一作用是抑制 VEGFA 的表达,VEGFA 的表达主要在转录和翻译水平受到调节,通过抑制新生血管的生成而抑制结直肠癌肝转移。

Zhang 等^[12]发现,miR-320a 在结直肠癌肝转移组织中的表达明显下调,认为 miR-320a 与结直肠癌进展和肝转移的发展有关,还发现神经毡蛋白 1 (NRP-1) 是 miR-320a 的直接靶标,NRP-1 编码的 mRNA 含有与 miR-320a 互补的 3'UTR 元件。NRP-1 是一种分子量为 (120~130)×10³ 的位于细胞膜表面的糖蛋白,并作为血管内皮生长因子 (VEGF) 的共同受体^[13];当 miR-320a 直接与 NRP-1 的 3'UTR 结合后,抑制了血管生成和癌细胞转移^[12]。临床前研究中发现,NRP-1 调节结肠癌的血管形成和转移,与注射用对照载体转染的相同细胞系后的裸鼠相比,表达 NRP-1 的肿瘤在质量、体积和血管数量方面都更重或更大或更多^[14]。这些结果表明,在结直肠癌中,miR-320a 通过下调 NRP-1 的表达抑制肿瘤血管生成和肝转移。

Ji 等^[15]研究发现,miR-181a 表达的上调在结直肠癌肝转移中起重要作用,并且 miR-181a 促肿瘤是通过抑制其下游靶基因 WIF-1 (即 Wnt 抑制因子-1) 的表达,WIF-1 是一种分泌型拮抗剂,可直接与 Wnt 蛋白结合并抑制 Wnt 信号传导途径,高表达的 miR-181a 通过抑制 WIF-1 的表达减少其与 Wnt 蛋白的结合而无法抑制 Wnt 通路。 β -catenin 是 Wnt 信号传导途径中的一个重要组成成分,在其信号传导途径中发挥着重要作用,当 VEGF 与相应受体结合后,受体发生磷酸化并激活下游信号发生一系列的生物学反应,而 β -catenin 通过上调 VEGF 的表达并促进肿瘤血管生成,加快肿瘤转移^[16]。有研究^[15]发现:miR-181a 的过表达可以有效地促进体内结直肠癌细胞生长速率及体内肿瘤的生长和肝转移,敲除 miR-181a 减少了结直肠癌细胞的转移和侵袭,而敲除 WIF-1 可增强结直肠癌细胞的生长和转移,miR-181a 的高表达与结直肠癌肝转移,尤其是异时肝转移显著相关,结直肠癌肝转移患者中 miR-181a 表达率显著高于无转移患者且 miR-181a 高表达的患者预后更差,而同家族的 miR-181b-d 的表达并没有变化,其结果表明 miR-181a 与结直肠癌转移的关联是特异性的,此外还发现 miR-181a 通过直接调节 WIF-1 诱导 EMT。

还有研究^[17]发现:miRNA-203 基因位于人 14 号染色体的 14q32, 33 区域,这一区域是染色体上的脆性区域、其杂合性的丢失可能是机体发生恶性

肿瘤的重要促发因素之一。miRNA-203 可通过与转录因子、分泌蛋白、受体、转运蛋白等多种靶点相互作用而发挥功能,由 miRNA-203 启动的下游基因甲基化或表达失调导致大量靶基因的正常表达, p63 是抑癌基因 p53 家族一员, Δ Np63 α 通过激活细胞生长及增殖相关基因及负性调节细胞周期抑制因子从而促进肿瘤细胞增殖,发挥出类似于促癌基因的功能。另有研究^[18]表明, miRNA-203 在转录后水平抑制 Np63 表达,进而影响细胞的转导通路,发挥抑癌作用。

2 长链非编码 RNA (LncRNA) 通过多种途径促进结直肠癌肝转移

功能基因组学的研究表明,编码蛋白质的基因组不足 2%,而超过 98% 的基因组为非编码 RNA,包括以小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA) 等为代表的小 RNA 和 LncRNA, LncRNA 是由超过 200 个核苷酸组成的不编码蛋白质的 RNA^[19],其具有转录干扰、染色体重排、组蛋白修饰、剪接修饰基因序列、蛋白质功能调节和参与小 RNA 的构建^[20]、细胞凋亡及细胞周期调控等。LncRNA 在肿瘤的发生发展过程中起着致癌基因或抑癌基因的作用,它的异常表达与肿瘤的发生发展关系密切,对结直肠癌的侵袭与转移起重要的调控作用。越来越多的证据表明, LncRNA 可通过表观遗传作用使相关基因异常表达,促使肿瘤的发生、侵袭与转移等^[19]。有研究^[21]观察到 LncRNA TUG1 在结直肠癌细胞中高表达,通过抑制 miR-600 的表达而促进 KIAA1199 表达,然后加速 EMT 和结直肠癌细胞的转移。据报道, LncRNAs 可通过与 miRNA 的竞争性结合促进或抑制肿瘤过程^[22]; miR-600 是一种新发现的 miRNA,最初是在乳腺癌干细胞中被报道^[23]。Zhang 等^[24]发现, miR-600 过表达显著抑制了 CRC 细胞的迁移和侵袭能力,但 miR-600 在结直肠癌转移中的潜在机制尚不清楚。

研究^[21]发现:在结直肠癌组织以及结直肠癌转移组织中表达下调, KIAA1199 作为其的直接靶标,被 miR-600 负调控以调节结直肠癌细胞转移,并且 miR-600 低表达预测结直肠癌患者的临床预后差, TUG1 的高表达降低了 miR-600 的表达,低表达的 miR-600 通过负调控促进 KIAA1199 的高表达,另外 WB 实验表明,高表达 KIAA1199 促进 EMT 相关的蛋白质,从而促进结直肠癌细胞的肝转移。研究发现,炎症微环境参与结直肠癌肿瘤形成^[25-26], CCL20 是在肿瘤微环境中的主要趋化因子

之一^[27-28],在人的各种组织中表达如各种免疫细胞、正常结肠、胃组织等,其趋化因子受体是 CCR6^[26-27]。CCL20 被肿瘤细胞分泌后不仅作用于免疫细胞,而且还作用于肿瘤细胞本身。有研究^[29]发现, LncRNA u50535 的高表达与结直肠癌患者预后不良相关并促进结直肠癌的生长和转移, LncRNA u50535 是位于人细胞核中染色体 13q13.1 上的致癌因子,其可能是 CCL20 的上游调节因子,可上调 CCL20 的表达。CCL20 过表达再通过 CCR6 介导的 PI3K/ERK/AKT 信号传导途径促进结直肠癌细胞的增殖和肝转移^[30-31]。LncRNA SLCO4A1-AS1 位于染色体 20q 上, Yu 等^[32]研究发现,在结直肠癌组织和正常组织之间的所有差异表达的 LncRNA 中, SLCO4A1-AS1 是上调最显著的,高表达的 SLCO4A1-AS1 能显著促进结直肠癌细胞的增殖、肝转移和抑制凋亡,并与结直肠癌的预后不良和肿瘤恶性有关;作者在分析 SLCO4A1-AS1 与癌症相关的信号转导途径的关系后发现, SLCO4A1-AS1 表达与 Wnt/ β -catenin 信号传导途径相关, SLCO4A1-AS1 (900-1200nt) 直接与 β -catenin 结合,并在结直肠癌中激活 Wnt/ β -catenin 信号传导途径, SLCO4A1-AS1 通过与 β -连环蛋白结合抑制 GSK β 介导的磷酸化,从而减少泛素化介导的 β -catenin 的降解而增强 β -catenin 的稳定性,导致 β -catenin 在细胞中的积累并促进结直肠癌的增殖与肝转移。

3 转化生长因子 β (TGF- β) 促进结直肠癌肝转移的发生和 Smad4 在 TGF- β 信号传导通路中的作用

TGF- β 是一种多功能多肽,可调节多种生物学功能,如细胞增殖、分化、迁移、细胞存活、血管生成、免疫监视等。一般认为, TGF- β 信号传导途径在肿瘤发生发展的不同阶段其作用不同,在肿瘤发生前和早期进展阶段, TGF- β 通过抑制肿瘤细胞增殖和 Smad 依赖性信号传导诱导细胞凋亡而起到抑制肿瘤生长的作用^[33];但在肿瘤晚期阶段,肿瘤细胞失去 TGF- β 肿瘤抑制效应^[34],获得包括 EMT 在内的致瘤特性、产生有丝分裂原、逃避免疫等导致发生转移^[35]。在结直肠癌中, TGF- β 抑制效应的丧失是由于 TGF- β 信号传导途径的已知因子(特别是 T β RII 和 Smad4)的丢失或突变造成的。3 种 TGF- β 同种型 (TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3) 在哺乳动物的上皮中由各自独有的基因编码并以组织特异性和发育调节方式表达,其中, TGF- β 1 是最丰富且无处不在表达的亚型^[34]。TGF- β 配体与 II 型 TGF- β 受

体 (TBR II) 的结合来启动 TGF- β 信号传导。该配体首先与 II 型受体的胞外域紧密结合形成二聚体, 随后募集 TGF- β I 型受体 (TBR I), 形成 4 种受体分子的大配体-受体复合物。通过二聚体配体与两种类型受体的细胞外结构域结合诱导受体细胞内激酶结构域的紧密接近和生产性构象, 促进 I 型受体的磷酸化和随后的活化, 然后 TBRI 激活 Smad2 和 Smad3, 其与 Smad4 相关并转位至细胞核, 在那里调节 TGF- β 靶基因的转录^[36]。有研究^[37]支持 TGF- β 信号抑制结直肠癌的观点, 许多结直肠癌逃避了 TGF- β 信号传导途径的肿瘤抑制效应, 并且分泌的 TGF- β 通过激活非 Smad 信号传导途径来促进致癌功能, 包括 p38MAPK、ERK、PI3K、JNK 和 Rho。有研究^[38]发现, TGF- β 1 诱导癌症相关成纤维细胞 (CAF) 与结直肠癌细胞黏附共同向肝脏转移, CAF 可增加结直肠癌细胞的存活、增殖和血管形成, 这种效应可以通过阻断 TGF- β 1 信号传导而被逆转, 使用 TGF- β 1 抑制肽 P17 阻断肿瘤细胞与 CAFs 的黏附并显著减少其向肝脏的转移。有动物实验^[39]表明, 通过靶向针对 TGF- β 可以预防结直肠癌肝转移, TGF- β 可以作为结直肠癌靶向治疗的一个靶点。目前正开发处于临床试验中的试剂包括单克隆抗体、可溶性受体、抑制性肽和小分子, 例如 LY2157299^[40]。

Smads 家族蛋白在 TGF- β 信号传导途径中具有不可替代性, 负责将 TGF- β 信号从细胞表面传递至细胞核, 共同激活或抑制靶基因的转录。Smad4 是转化生长因子超家族中关键的信号转导元件, 不仅参与细胞信号传导通路, 而且在细胞黏附、分化、细胞衰老以及凋亡等生理活动中发挥重要的作用。有研究^[41]发现, Smad4 基因的突变、缺失以及异常表达与人类的多种肿瘤的发生、发展、侵袭和转移有着密切的关系, 在 30% ~ 40% 的结直肠癌患者中可以见到 Smad4 的缺失; 另外有研究^[42]发现, 结直肠癌中的 Smad4 的缺失使得 TGF- β 从抑癌转变为促癌, 而且结直肠癌组织中表达 Smad4 水平高的患者其生存率明显优于表达低的患者, 阴性表达者更易发生肝转移。

4 癌胚抗原 (CEA)

CEA 是结直肠癌患者最常检测的肿瘤标志物。CEA 是属于免疫球蛋白超家族中的一种高分子量糖蛋白。它是促进人结直肠癌细胞聚集的细胞间黏附分子^[43]。CEA 是在胃肠道和胰腺的内胚层衍生上皮的恶性肿瘤中发现的, CEA 存在于人正

常组织的顶膜上, 但在结直肠癌患者体内过表达并且分布于整个细胞膜^[44]。随着肿瘤细胞的老化凋亡, 其可进入血液, 也就是说血液中 CEA 含量越高, 提示病情越晚、恶性程度越高。结直肠癌和 CEA 表达之间的密切关系使得 CEA 可以作为肿瘤标志物。血清 CEA 水平升高不仅对结直肠癌的诊断具有重要的临床意义, 而且与患者的预后和结直肠癌肝转移有关。CEA 主要通过以下 3 个步骤来影响肝转移, 第 1 步, CEA 可以通过抑制失巢凋亡来预防血液中结直肠癌细胞的死亡。第 2 步, CEA 与 Kupffer 细胞受体蛋白—异源核 RNA 结合蛋白 M4 (hnRNP M4) 结合, 这是因为 CEA 的 N 和 A1 结构域之间的 5 种氨基酸 (Pro-Glu-Leu-Pro-Lys, PELPK) 是 CEA 与 Kupffer 细胞的结合区段, 其与结直肠癌肝转移的转移和 EMT 的起始有关。Kupffer 细胞是保护肝脏的巨噬细胞, 在 CEA 与 hnRNP M4 结合后改变肝脏微环境以有利于结直肠癌细胞的存活。第 3 步, CEA 上调与转移有关的细胞黏附分子^[45]。Hostetter 等^[46]的研究发现, 在注射弱转移性结直肠癌细胞之前将 CEA 注射到小鼠中可以增加结直肠癌的肝转移, 给转移性差的结直肠癌细胞转染 CEA cDNA 后, 发现其转移性增强; 相反, 抑制 CEA 表达可以降低结直肠癌细胞的肝转移潜能。

4 总结与展望

随着人们生活水平的提高和饮食习惯发生改变, 结直肠癌的发病率越来越高, 结直肠癌患者发生肝转移是其死亡的主要原因, 早预防、早发现、早治疗可以大大提高结直肠癌肝转移患者的 5 年生存率。对结直肠癌患者定期监测血清学指标, 如临床常用的 CEA, 可以判断肿瘤复发、预后及转移情况。通过对导致结直肠癌发生转移机制的深入研究, 可为结直肠癌肝转移提供分子靶向治疗靶点, 如开发针对 TGF- β 的靶向治疗药物, 例如 LY2157299; 另外如针对 VEGF 的靶向治疗药物, 被 FDA 批准的针对结直肠癌肝转移的贝伐单抗, 其他的还有西妥昔单抗、帕尼单抗等。总之, 上述分子均与结直肠癌肝转移相关, 可以作为结直肠癌肝转移的肿瘤标志物, 一旦肿瘤标志物发生变化, 应高度怀疑是否发生肝转移, 及时改变治疗方案, 提高结直肠癌患者治愈率、生活质量。

参考文献

- 1 Huang X, Zou Y, Lian L, *et al.* Changes of T Cells and cytokines TGF- β 1 and IL-10 in mice during liver metastasis of colon carcinoma: implications for liver anti-tumor immunity.

- Gastrointest Surg*, 2013, 17(7): 1283-1291.
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
 - 3 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017) 版. 中国实用外科杂志, 2018, 38(10): 1089-1103.
 - 4 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (V 2018). *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(4): 302-314.
 - 5 Li Z, Wang H, Xu Z, *et al*. Expression and mechanism of microRNA-181A on incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1403-1408.
 - 6 Chen W, Lin G, Yao Y, *et al*. MicroRNA hsa-let-7e-5p as a potential prognosis marker for rectal carcinoma with liver metastases. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6913-6924.
 - 7 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
 - 8 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
 - 9 Tian Q, Liang L, Ding J, *et al*. MicroRNA-550a acts as a pro-metastatic gene and directly targets cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 4 in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48958.
 - 10 Fang L, Du WW, Yang W, *et al*. MiR-93 enhances angiogenesis and metastasis by targeting LATS2. *Cell cycle*, 2012, 11(23): 4352-4365.
 - 11 Geng L, Chaudhuri A, Talmon G, *et al*. MicroRNA-192 suppresses liver metastasis of colon cancer. *Oncogene*, 2014, 33(46): 5332-5340.
 - 12 Zhang Y, He X, Liu Y, *et al*. MicroRNA-320a inhibits tumor invasion by targeting neuropilin 1 and is associated with liver metastasis in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2012, 27(3): 685-694.
 - 13 Soker S, Takashima S, Miao HQ, *et al*. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*, 1998, 92(6): 735-745.
 - 14 Parikh AA, Fan F, Liu WB, *et al*. Neuropilin-1 in human colon cancer: expression, regulation, and role in induction of angiogenesis. *Am J Pathol*, 2004, 164(6): 2139-2151.
 - 15 Ji D, Chen Z, Li M, *et al*. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 86.
 - 16 Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K-ras pathways in colonic neoplasia. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6050-6054.
 - 17 冯磊, 徐明清. miR-203 与肿瘤关系的研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(2): 259-263.
 - 18 Yuan Y, Zeng ZY, Liu XH, *et al*. MicroRNA-203 inhibits cell proliferation by repressing Δ Np63 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2011, 11: 57.
 - 19 靖琳, 任建琳, 季青, 等. 长链非编码 RNA 调控结直肠癌侵袭与转移机制的研究进展. *国际消化病杂志*, 2015, 35(5): 334-337.
 - 20 靳雪芹, 卢忠心. 长链非编码 RNA 与肿瘤研究进展. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(12): 1492-1495.
 - 21 Sun J, Hu J, Wang G, *et al*. LncRNA TUG1 promoted KIAA1199 expression via miR-600 to accelerate cell metastasis and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 106.
 - 22 Xie CR, Wang F, Zhang S, *et al*. Long Noncoding RNA HCAL facilitates the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by acting as a ceRNA of LAPTM4B. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 440-451.
 - 23 EI Helou R, Pinna G, Cabaud O, *et al*. miR-600 Acts as a Bimodal Switch that Regulates Breast Cancer Stem Cell Fate through WNT Signaling. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2256-2268.
 - 24 Zhang P, Zuo Z, Wu A, *et al*. miR-600 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting p53 in mutant p53-expressing human colorectal cancer cell lines. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1789-1796.
 - 25 McLean MH, Murray GI, Stewart KN, *et al*. The inflammatory microenvironment in colorectal neoplasia. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15366.
 - 26 Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W, *et al*. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-572.
 - 27 Frick VO, Rubie C, Keilholz U, *et al*. Chemokine/chemokine receptor pair CCL20/CCR6 in human colorectal malignancy: An overview. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 833-841.
 - 28 Liu J, Zhang N, Li Q, *et al*. Tumor-associated macrophages recruit CCR6+regulatory T cells and promote the development of colorectal cancer via enhancing CCL20 production in mice. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19495.
 - 29 Yu X, Yuan Z, Yang Z, *et al*. The novel long noncoding RNA u50535 promotes colorectal cancer growth and metastasis by regulating CCL20. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 751.
 - 30 Cheng XS, Li YF, Tan J, *et al*. CCL20 and CXCL8 synergize to promote progression and poor survival outcome in patients with colorectal cancer by collaborative induction of the epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett*, 2014, 348(1-2): 77-87.
 - 31 Brand S, Olszak T, Beigel F, *et al*. Cell differentiation dependent expressed CCR6 mediates ERK-1/2, SAPK/JNK, and Akt signaling resulting in proliferation and migration of colorectal cancer cells. *J Cell Biochem*, 2006, 97(4): 709-723.
 - 32 Yu J, Han Z, Sun Z, *et al*. LncRNA SLCO4A1-AS1 facilitates growth and metastasis of colorectal cancer through beta-catenin-dependent Wnt pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 222.
 - 33 Zhang B, Halder SK, Zhang S, *et al*. Targeting transforming growth factor-beta signaling in liver metastasis of colon cancer. *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 114-120.
 - 34 Li Y, Cao H, Jiao Z, *et al*. Carcinoembryonic antigen interacts with TGF- β receptor and inhibits TGF- β signaling in colorectal cancers. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8159-8168.
 - 35 Are C, Simms N, Rajput A, *et al*. The role of transforming growth factor-beta in suppression of hepatic metastasis from colon cancer. *HPB(Oxford)*, 2010, 12(7): 498-506.
 - 36 Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
 - 37 Hoosein NM, McKnight MK, Levine AE, *et al*. Differential sensitivity of subclasses of human colon carcinoma cell lines to the growth inhibitory effects of transforming growth factor-beta 1. *Exp Cell Res*, 1989, 181(2): 442-453.
 - 38 Gonzalez-Zubeldia I, Dotor J, Redrado M, *et al*. Co-migration of colon cancer cells and CAFs induced by TGFbeta(1) enhances liver

- metastasis. *Cell Tissue Res*, 2015, 359(3): 829-839.
- 39 Villalba M, Evans SR, Vidal-Vanaclocha F, *et al*. Role of TGF-beta in metastatic colon cancer: it is finally time for targeted therapy. *Cell Tissue Res*, 2017, 370(1): 29-39.
- 40 Calon A, Tauriello DV, Batlle E. TGF- β in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 15-22.
- 41 Cheng D, Zhao S, Tang H, *et al*. MicroRNA-20a-5p promotes colorectal cancer invasion and metastasis by downregulating Smad4. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45199-45213.
- 42 Itatani Y, Kawada K, Fujishita T, *et al*. Loss of SMAD4 from colorectal cancer cells promotes CCL15 expression to recruit CCR1⁺ myeloid cells and facilitate liver metastasis. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1064-1075.
- 43 Stikma J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(4): 239-244.
- 44 Ilantzis C, Demarte L, Screatton RA, *et al*. Deregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation. *Neoplasia*, 2002, 4(2): 151-163.
- 45 Lee JH, Lee SW. The roles of carcinoembryonic antigen in liver metastasis and therapeutic approaches. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 7521987.
- 46 Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, *et al*. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Nati Cancer inst*, 1990, 82(5): 380-385.

收稿日期: 2018-12-13 修回日期: 2019-03-26

本文编辑: 李纓来