

肿瘤细胞迁移特性及细胞迁移能力表征

高卫栋 王红兵* 吴泽志 杨本艳姿 林雨

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400044)

摘要 细胞运动特征及其变化主要受细胞自身状况和微环境二方面的影响, 细胞适应不同环境的运动响应方式存在差异, 在二维培养基质上细胞迁移方式主要分为个体迁移和群体迁移, 而在三维培养基质中其迁移模式主要为间充质迁移和阿米巴迁移。肿瘤细胞因其结构功能状况异常, 在上述环境中的迁移特征出现不同程度的异化, 其主要倾向为顽固、无目的和侵袭性的迁移运动。对细胞的迁移能力进行量化表征, 有助于对细胞迁移本质的进一步认识。根据细胞培养环境的不同, 分别介绍了二维和三维培养基质上细胞的不同迁移模式及肿瘤细胞的迁移运动特征, 以及测量细胞迁移能力的体外测试手段和方法, 并分析总结了这些方法的优缺点。

关键词 细胞迁移模式; 迁移能力量化; 肿瘤细胞运动特征

细胞的迁移运动不仅是细胞进行很多重要生理活动的基础, 同时也是炎症反应和肿瘤发生等病理过程中的重要步骤和关键环节。细胞与细胞以及细胞与微环境的相互作用关系是决定细胞迁移运动方式的主要影响因素。由于与细胞迁移运动直接相关的细胞黏附和骨架活动调节异常, 导致肿瘤细胞的迁移不仅偏离了正常细胞的轨迹, 更偏离了运动调节的目的, 了解这些变化的形成原因以及不同迁移运动方式间的内在联系, 将会加深对肿瘤细胞在不同条件下的迁移特性及其过程机制的认识, 进而为控制肿瘤细胞恶性转移找到更为有效的措施。对细胞的迁移能力进行测定, 可以帮助人们更好的分析各种生理和病理反应过程的细节信息。随着体外研究模型的不断改进, 对体外培养细胞迁移能力的检测, 在很多情况下得到了与体内情况相吻合的结果。近年来随着计算机技术的迅猛发展, 许多传统的体外测量方法又进一步得到了改进。本文主要对细胞的迁移运动模式和肿瘤细胞迁移运动特征及体外检测细胞迁移能力的方法进行总结。

1 细胞迁移模式及肿瘤细胞迁移运动特征

1.1 细胞迁移模式

细胞迁移运动普遍存在于组织发育、伤口愈合、血管发生等许多正常的生理过程中, 同时又存在于像肿瘤发生这样的病理过程中。很多情况下, 细胞迁移运动并不是随机和无目的的, 而是受到趋化因子的触发和诱导^[1,2], 在趋化因子出现后, 它通过与细胞表面受体的相互作用, 诱导出各种细胞内的应答, 如细胞极化产生、骨架重排、小泡运输加快等, 这

些应答反应最终协助细胞完成迁移运动。

细胞的迁移运动方式由其自身状态和微环境共同决定。体外培养的细胞处于不同的基质环境时, 会选择不同的迁移运动方式。在二维(two dimension, 2D)培养基质上细胞的迁移方式主要分为个体迁移和群体迁移。而在三维(three dimension, 3D)培养基质上的细胞, 其迁移方式主要分为间充质迁移和阿米巴迁移^[3]。

1.1.1 个体迁移和群体迁移(single cell migration and collective cell migration)

细胞迁移运动过程主要包含以下四个循环步骤: ①在细胞迁移的前导端, 局部细胞膜出现前伸而形成伪足; ②伪足通过黏附结构黏附到基底; ③细胞骨架收缩, 引起细胞位置的整体易位; ④尾端脱黏附及回缩^[4]。通过以上步骤循环进行, 细胞将一步步向目的地前行。细胞黏附、迁移和极化的保持等过程都依赖于整合素的靶向作用及其所包含黏附位点的重组动力, 也即在细胞前端的胞吐作用能够为细胞提供新的黏附受体来辅助细胞迁移, 同时这些运动的受体在细胞的尾部通过胞吞内化, 故由此形成以胞吞和胞吐为调节方式的整合素循环^[5]。

个体迁移是指单个细胞先从细胞群体中脱离出来, 再通过以上所描述的细胞迁移运动步骤进行迁移^[6]。由于钙黏素等细胞间连接蛋白的表达受抑制^[7], 导致细胞间连结解散, 细胞游离并自由迁徙。群体迁移的细胞总是细胞与细胞连接在一起进行整

收稿日期: 2008-01-17 接受日期: 2008-04-08

国家自然科学基金资助项目(No.10372137)

* 通讯作者。Tel: 023-66885061, Fax: 023-65102507, E-mail: whbdzx@yahoo.com.cn

体性的迁移运动。这类细胞由于细胞与细胞间连接的存在,单个细胞无法从群体细胞通过相互连结形成的约束中脱离出来。上述迁移运动主要存在于上皮癌细胞中,也存在于伤口愈合时上皮细胞,以及血管生成时的内皮细胞的迁移运动中。

1.1.2 间充质迁移和阿米巴迁移(mesenchymal migration and amoeboid migration) 在3D基质上培养的细胞不同于2D基质上培养的细胞,由于基质纤维的存在,细胞要想迁移运动就必须克服这一障碍。这时细胞主要采用间充质迁移和阿米巴迁移这两种迁移方式。在这两种迁移运动方式中,细胞会呈现出两种不同的形态,一种会形成类似成纤维细胞那样的梭形,而另一种会形成圆形。梭形细胞采用间充质迁移而圆细胞则采用阿米巴迁移。

间充质迁移又称动力依赖型(haptokinetic)迁移^[3],以这种方式迁移的细胞,其迁移步骤与细胞在2D的基质上的迁移步骤基本相同,所不同的是增加了对其迁移路线上的胞外基质的重构影响。整合素介导了细胞与基质的相互作用,它通过与肌动蛋白骨架结合而进一步加强细胞-基质的连接,并通过诱发细胞收缩而使细胞极化伸长,形成梭状的形态。整合素介导细胞黏附于胞外基质,提供胞外基质和肌动蛋白骨架间的物理连接,同时,还在细胞膜双向信号转导中扮演信号受体。在迁移过程中整合素介导的黏附,与细胞所黏附基质的重构都包含在一个完整的迁移行为实现中,这二者通过跨膜信号转导相互关联。

阿米巴迁移又称非动力依赖型(non-haptokinetic)迁移^[4],其特征是肌动蛋白单体聚局域与胶原纤维相互作用的边界模糊,β1整合素不聚集,不产生胶原纤维的结构重组,因细胞与基底黏附不牢,所以多呈圆形。当细胞迁移运动时,通常会通过收缩挤压自身,促使细胞变形以穿过胞外基质中的间隙。间充质迁移类型见于大多数组织细胞,阿米巴迁移方式存在于淋巴瘤细胞和肺癌细胞中,同时这种迁移运动现象还能在淋巴细胞和中性粒细胞等非瘤细胞中观察到。

1.2 肿瘤细胞迁移运动特征

肿瘤细胞骨架发育缺陷和黏附分子表达异常必然引起其运动迁移行为发生改变,其中最明显的变化涉及三个方面:①细胞连结普遍削弱^[8],导致以细胞间连结最为发达的上皮类组织细胞突变转化后出现细胞随机迁徙,引起组织解体的现象;②细胞与基底黏附失调,由于整合素表达与基质金属蛋白酶分泌异常,导致细胞黏附不稳和脱黏附现象^[9];③肿瘤细胞普遍软化(刚度

大约比正常细胞低4倍)^[10],使其黏附的基质环境硬度相对增大,导致细胞内张力增加,从而有利其迁移运动^[11]。肿瘤细胞的迁移运动行为并未脱离正常组织细胞的基本模式,但与正常组织细胞通过调动迁移行为参与组织重建相反,肿瘤细胞非时、非地及失控的迁移运动将对组织结构稳定性维持产生负面影响。

细胞迁移过程中,诸如迁移速率、迁移效率以及细胞取向和定位等运动特性均与细胞的结构功能状态密切相关,肿瘤细胞因其骨架活动和信号转导异常,虽然迁移速率明显高于正常细胞,但因迁移的方向频繁发生改变呈原位“翻滚”,其迁移路程较长而实际位移很短,故迁移效率远低于正常细胞^[12]。同时,胞外基质的物理特性对细胞迁移行为也有显著影响,正常细胞能够感应胞外的物理信号,并相应调整其迁移行为,如在不同硬度和微观结构的基底上,正常细胞的迁移速率和迁移方向会随之变化,细胞始终如一地向硬度增加的方向迁移。而肿瘤细胞则显得比较“迟钝”,胞外基质的物理特性改变似乎对它们没有影响或影响很小^[13]。正是由于肿瘤细胞丧失位置信息的识别能力,相对正常细胞高效及定位和取向明确等迁移运动特征,肿瘤细胞迁移轨迹离散、相邻细胞运动协同性差,最终导致群体细胞呈无序堆积。

3D基质上呈间充质迁移方式的肿瘤细胞,最为突出的变化是增强了对阻挡在其迁移路线上的胞外基质的降解能力。在细胞迁移过程中细胞前导端形成伪足突触,再在突触上形成由整合素介导的黏附结构。这时整合素介导的黏附结构能够与基质相互作用,并使基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)在迁移细胞的前导端聚集,蛋白水解酶通过降解胞外基质来为肿瘤细胞的向前运动清除物理障碍^[14]。Brooks等^[15]研究证实基质金属蛋白酶2(MMP2)与β3整合素结合,可使MMP2一直处于活性态。Baum等^[16]研究显示当β1和β3整合素表达上调后,细胞分泌MMP2也会增加。并且为了方便侵润,激活的MMP可与β1整合素共定位于迁移细胞表面的黏着斑处。以上研究表明在细胞迁移调节中,整合素表达与基质金属蛋白酶分泌存在相关性。其关联的实质是基质微观环境将通过反馈回路影响细胞黏附调节,只不过肿瘤细胞的调节努力,总是失当和过度的,而通常的结果是进一步加重了失衡。

在肿瘤的发生过程中,多数的胞外基质降解酶都上调,如:MMP、丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶、胶原降解酶等。基质降解酶过量分泌可造成胞外基质

破坏, 细胞黏附失稳。因而 3D 基质上另一类细胞的迁移运动, 采用了一套不同于间充质迁移的机制, 即不依赖于整合素的阿米巴迁移。最近的实验研究指出^[9], 肿瘤细胞刚度普遍下降, 并认为肿瘤细胞的软化倾向对其迁移运动十分有利。细胞变软不仅可促进细胞在支撑基质上铺展和爬行, 同时又使因肿瘤细胞黏附调节异常产生的大量脱黏附圆细胞更易穿越基质纤维间隙, 这样, 原本锚定依赖生长的各种组织细胞发生恶性转化后自然兼具了间充质细胞和吞噬类细胞的双重运动特质, 从而大大增强了肿瘤细胞的转移潜能。

肿瘤细胞的迁移运动是一个多步骤过程, 该过程受到胞内外多种分子的调节。在细胞迁移过程中, 细胞前部的 Rho 蛋白出现选择性递减, 细胞周边依靠 Rac 形成富含肌动蛋白的片状伪足, Cdc42 则与丝状伪足的形成有关, 丝状伪足能够感受趋向性信号确定移动的方向。RhoA 与细胞收缩力量的产生及其细胞体—尾部的交替运动有关。最后, Ras 调节了黏着斑和应力纤维的循环^[17,18]。

在肿瘤细胞迁移过程中其迁移运动方式会遵循一定的模式, 但其运动模式不是固定不变的, 肿瘤细胞的自身状态和微环境的变化都会对其迁移方式产生很大影响。改变某些因素肿瘤细胞的运动状态能在不同的迁移模式之间转换。例如当 Rho 的活性增高时, 肿瘤细胞能够从阿米巴迁移模式转换到间充质迁移模式, 而当存在基质降解酶的抑制剂或者基质降解酶活性降低时, 肿瘤细胞则从间充质迁移模式转换到阿米巴迁移模式, 当肿瘤细胞 Rac 的活性降低时, 肿瘤细胞也能够从间充质迁移模式转换到阿米巴迁移模式^[19]。正如 Decaestecker 等^[20]所指出: 多扩散、较少水解酶与胞外骨架作用的阿米巴迁移模式可增强细胞在较松连接组织中的“营救”通路。由于上述原因, 在肿瘤治疗中就很难通过某种单一的手段来有效抑制肿瘤细胞的侵润转移。为了抑制肿瘤侵袭生长和转移, 肿瘤细胞迁移运动的多种途径和多个环节应该同时被阻断。

细胞的迁移运动千变万化, 从细胞伪足变化、胞体收缩和尾部脱附配合等动态信息, 来对细胞的迁移运动特征进行解剖和分析, 从而更准确地把握细胞运动的变化规律。这些研究工作的开展与细胞迁移活动测量技术和定量表征方法的研发密切相关。体外测量细胞的迁移活动涉及二方面的问题, 一是, 体外研究模型与在体状况的符合程度, 二是, 测量方法本身的可靠性和成本。图像识别和计算机技术的应用为该研究方向的

深入发展提供了很好的技术支撑。追求实时、全息及高通量检测是该研究方向的发展趋势。

2 体外测量细胞迁移能力的方法

2.1 单层创伤模型(monolayer wound model)

使用吸管末端、注射器针头或电流来划伤融合生长的单层细胞^[21], 伤痕的愈合过程通过显微拍摄或实时显微摄像进行检测监视(图 1a)。测量创伤边界的缩窄速率和对迁移经过初始创伤边界的细胞进行计数, 从而对细胞迁移进行量化表征^[22,23]。伤痕修复所需的时间从几个小时到几天不等, 这是由细胞种类、培养条件以及划伤程度等多种因素所共同决定的。目前, 这一测量方法已经有了进一步改善, 如可以自动控制并能够重复划痕, 因此就可为不同的实验组别创造出相同的初始状态。

2.2 环形测定方法(ring assays)

细胞最初被限制生长在环状的聚四氟乙烯树脂或玻璃的中央区域, 置于培养皿中培养几个小时(确保闭合区形成融合生长层)后移走这一环形物。冲洗培养皿, 以清除某些会产生干扰的细胞, 观察留下的细胞的迁移运动。最后对样品进行固定、染色^[24,25]。细胞迁移的测量是通过计算被细胞覆盖的净增面积与总面积比, 或者是迁移细胞最外端到中心的平均线性距离得出的(图 1b)。这种测量方法需要显微成像技术和类似 ImageTool 这样的图数交互软件。

由于划伤细胞导致了细胞形态改变及增殖与迁移的激活等特殊的细胞反应^[26], 单层创伤模型并不适用于对细胞迁移行为的研究, 而环形测定方法既避免了上述问题, 同时面积的变化更易于监视, 目前多用环形测定方法来取代单层创伤模型。

对细胞群体迁移运动进行测量有两个特点: ①不考虑单个细胞的移动; ②也不考虑细胞的生长增殖对测量结果的影响。实际上, 迁移和生长两个因素都会对最后结果产生影响^[27]。所以, 从细胞群体测量方法中得到的数据很难只用细胞运动的力学机制来解释, 同时也会导致最后相关性分析不准确。要真正解决这些问题, 有必要建立测量单个细胞运动路径的方法。

2.3 单个细胞轨迹测量方法(single cell tracking)

单细胞迁移检测特别适用于对一些涉及单细胞迁移的生理病理活动的研究, 比如炎症反应, 免疫反应和肿瘤迁移等。通常是用带有图像采集系统的显微镜来监测, 并自动记录细胞在培养基上的运动变

化。以($t \times Y$)坐标来定位单个细胞，通过跟踪细胞的整个运动过程来建立细胞运动轨迹(图1c)，由此对细胞的动力学特征进行定性定量表征，比如细胞运动的距离、速度、方向、迁移的持续时间等^[28,29]。然而为了得到准确的统计学结果，需要对大量细胞作长时间的轨迹跟踪，目前，利用软件支持的自动操作系统已逐渐应用。还有一些研究者用荧光染料来标记细胞，以便更容易实现轨迹跟踪^[30]。其中，细胞识别是基于细胞与培养基不同的相位差，或者是通过细胞形态学的几何参数来判别^[31,32]。Debeir 等^[33]通过图像识别软件的支持和连续观察实验系统，已经获得高效的细胞运动轨迹图，同时，该实验系统还可以实现对孔板中的多个样品进行重复扫描监控^[34]。

对单个细胞移动进行测量，可以将细胞迁移与细胞生长这两个因素的影响区分开来，这给分析某些特

定影响因素(如抗肿瘤迁移药物)在细胞迁移中的作用带来方便。在对群体细胞迁移运动测量中，不同区域的细胞状态不一，或者细胞对某些特定刺激的反应不相同，以及细胞增殖生长等因素均可能会对细胞群体迁移产生影响，而通过对单细胞运动状态跟踪测定，这些复杂影响很容易被区别和量化表征^[35]。

2.4 单细胞趋化性伪足的微吸管研究法(micro-pipette visualization of chemotactic pseudopod protrusion on single cells)

在研究癌细胞趋化性运动行为上，本研究法具有直观、精细、定量和单细胞在线观测的优点。上世纪九十年代以来，Usami 等^[36]首先将微管吸吮技术用于白细胞趋化运动力的研究。Usami 等通过在微吸管内施加不同的正压力观察趋化性伪足被抑制的程度并进而定义了单细胞在趋化剂作用下的趋化

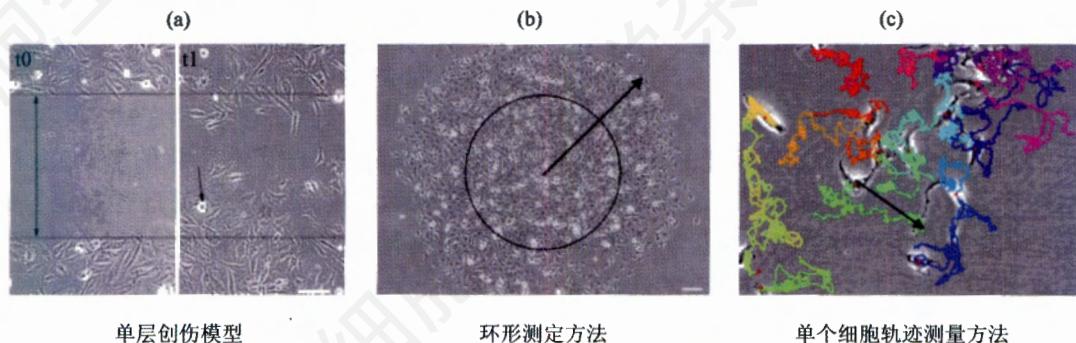


图1 体外2D基质上测量细胞迁移能力的方法^[20]

a：初始状态 t_0 和最终状态 t_1 的显微照片。b：黑圈以内为初始状态，黑线箭头处为最终状态细胞边缘。c：使用跟踪记录设备，得到的细胞轨迹图。

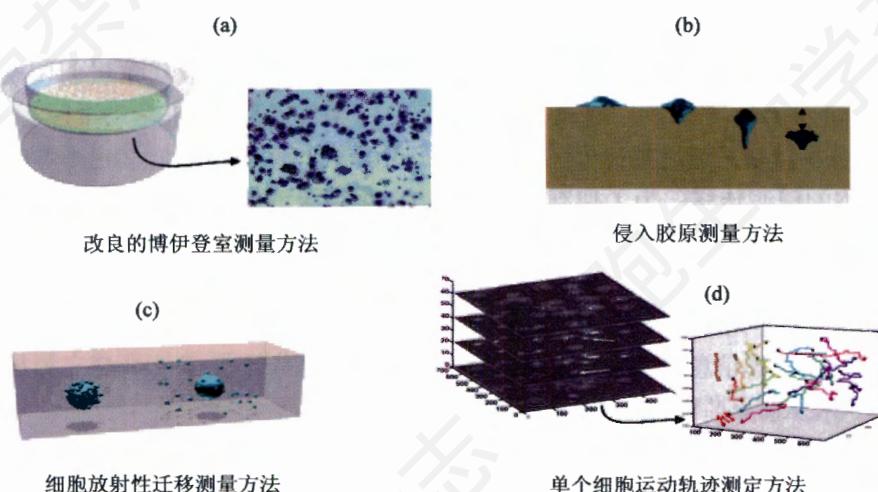


图2 体外3D基质上测量细胞迁移能力的方法^[20]

a：试验中趋化性物质放在下室中而细胞培养在上室中，将穿过过滤器的细胞染色，便于计数。b：细胞培养在胶原表面，使用相差显微镜对细胞侵入的深度监视和记录。c：细胞培养在微载体上包埋进凝胶中。将每个细胞在水平横截面的投影作为测量时细胞所处的位置。d：在不同时间内对同一个XY区间连续切片观察，测量Z方向上细胞随时间的位置变化，基于记录的影像通过软件重构细胞三维运动轨迹。

力。Dong 等^[37]和 You 等^[38]将这一技术进一步用于黑色素细胞 A2058 对 IV 型胶原趋化时伪足形成的研究。Dong 等首先观察了细胞伪足形成的动态特征, 进一步考察了百日咳毒素处理和趋化液渗透浓度对 A2058 伪足形成的影响, 这些作者还进一步采用大小双管法观察细胞在微管内向着趋化源的移位运动。傅遍红等^[39]和 Yang 等^[40]采用双微吸管法研究了肝癌细胞趋化性伪足形成的动力学行为。进一步, 这些作者在双微吸管中的一侧微吸管引入整合素抗体筛选了肝癌细胞在胞外基质作用下的趋化性相关整合素受体谱。这些研究表明, 本研究法不仅可以实现在单细胞水平趋化性伪足形成的定量研究, 而且有可能发展成为针对趋化性伪足形成的抗癌转移药物的有效筛选手段。

2.5 改良的博伊登室测量方法(modified boyden)

这是一种最常用的细胞迁移测量方法, 主要用到了由孔板构成的过滤器。过滤器的小孔可以限制培养在上面的细胞穿过。这一方法通常用在趋化性分析和肿瘤细胞主动侵入的试验中, 在进行趋化性分析试验时, 趋化性物质放在下室中, 而细胞培养在上室内, 通过趋化物质的作用, 细胞会主动穿过小孔(图 2a)。为了不同的试验需要, 可在过滤器上包被细胞外基质或者其他蛋白, 通常应用单层上皮细胞包被来模拟肿瘤细胞穿过组织屏障的情况^[41]。对细胞迁移能力的评价, 是通过细胞穿过过滤器的百分率来判定的。

但在实际观察中发现细胞与滤器膜的贴附能力, 细胞穿过过滤器孔的能力, 以及细胞贴附到过滤器下表面的能力有很大差异。这些不同可能是受到细胞密度, 方向性迁移程度以及过滤片孔径大小的影响。导致细胞穿过膜的百分比并不是仅仅与细胞运动迁移能力有关, 因此用博伊登室来测量肿瘤细胞迁移能力存在很多不确定性, 为了更精确的估计迁移能力, 如何控制上述因素的影响将是该研究方法进一步改善的关键^[42]。

利用细胞计数作为主要的迁移能力判定指标, 需要分别计算穿过滤片两侧的细胞数量, 将所有区域的细胞计数是一件非常费时的工作, 但若仅对一些随机区域的细胞进行计数, 又可能会导致总计数结果不可靠。目前, 比色、荧光和放射标记等一些技术方法已被运用来解决这一难题^[43]。

2.6 侵入胶原测量方法(collagen invasion assay)

这一方法是将细胞接种于胶原表面, 最后通过观测细胞迁移进入胶原内部的距离来估计细胞迁移能力的大小。使用装配有计算机辅助监视的相差显微

镜, 能够层层聚焦到凝胶的不同位置, 这样就可以测量出细胞侵入的深度^[44](图 2b)。

2.7 细胞放射性迁移测量方法(radial cell migration)

将细胞培养在一个微载体上(图 2c), 随后将它包埋在细胞可以自由移动的胶原凝胶或者纤维凝胶中。因为凝胶的浓度很低, 所以细胞在其中可以自由移动, 然后将每个细胞在水平横截面的投影作为测量时细胞所处的位置。细胞迁移能力估算与 2D 基质上环形测量方法类似, 通过测量细胞从起始点迁移出来的距离决定。这一测量方法已应用于上皮细胞迁移能力量化和它在 3D 纤维凝胶中形成管状结构的能力判定^[45,46]。

使用透明凝胶便于试验中可以连续观察细胞运动, 配合先进准确的实时观测系统, 通过自动追踪程序来监控细胞的运动, 在三维测量基础上建立细胞在三维空间随时间变化的轨迹图(图 2d)^[47]。其中有一些装置运用到了全息摄影技术, 这一设备可以在没有任何机械扫描的情况下记录 3D 样品的结构信息。

目前, 体外测量细胞迁移的试验多是在 2D 基质上进行, 但是这种基质环境与体内的实际情况存在差异。已经有很多试验证明培养在 3D 基质上的细胞在基因表达, 增殖, 迁移和自发的组织化方面比起硬质 2D 基质上的细胞很不一样^[48,49]。为了更精准地模拟在体环境, 对细胞迁移定性和定量的试验应尽可能在 3D 基质上进行。

3 小结与展望

肿瘤细胞能够通过自身的运动在组织中侵润转移, 如何控制癌细胞的运动是治疗肿瘤的关键问题之一。本文总结分析了细胞在不同培养环境中的不同迁移运动方式, 以及肿瘤细胞的迁移运动特征和一定条件下运动模式间相互转换的诱发因素。正是因为这些运动方式存在特定的分子机制, 导致了肿瘤细胞的迁移运动有着多种不同的控制机制, 这些因素大大增加了在肿瘤治疗时控制癌细胞恶性转移的难度。

分析比较了体外多种测量细胞迁移能力方法的优缺点。这些方法可以用来比较不同种类细胞迁移能力的大小, 也可以用来测量某些因素(如抗肿瘤迁移类药物)对肿瘤细胞迁移能力的影响, 并对这些因素影响的大小做出初步的评价。但体外试验终究只是对体内可能情况的估计和推演, 若要得到更为精确的结果, 必须设计可行的在体试验。但由于体内直接观测细胞迁移的技术复杂而且成本较高, 如何解决体外研究模型与在体病理生理环境不完全相符这一矛盾, 目前还没有更好的办法。然而为了更好地模拟体内环

境,更多的试验将采用3D的基质环境作为试验背景;同时,既兼顾到了模拟体内的环境,又考虑到了简便性和成本的体外测量方法将会不断被开发出来。

参考文献(References)

- [1] Kundra V et al. *Nature*, 1994, **367**: 474
- [2] Huttenlocher A et al. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, **7**: 697
- [3] Yamazaki D et al. *Jpn Cancer Assoc*, 2005, **96**: 1349
- [4] Lauffenburger DA et al. *Nature*, 1996, **383**: 390
- [5] Pellinen T et al. *J Cell Sci*, 2006, **119**: 3723
- [6] Friedl P et al. *Int J Dev Biol*, 2004, **48**: 441
- [7] Lozano E et al. *Bioessays*, 2003, **25**: 452
- [8] Sundfeldt K. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, **202**: 89
- [9] 杨本艳等. 生物物理学报, 2008, **24**: 12
- [10] Hampton T. *JAMA*, 2008, **299**: 276
- [11] Lo CM et al. *Biophys J*, 2000, **79**: 144
- [12] Totsukawa G et al. *J Cell Biol*, 2004, **164**: 427
- [13] Tzvetkova-Chevolleau T et al. *Biomaterials*, 2008, **29**: 1541
- [14] Borrirukwanit K et al. *Matrix Biol*, 2006, **26**: 291
- [15] Brooks PC et al. *Cell*, 1996, **85**: 683
- [16] Baum O et al. *Int J Oncol*, 2007, **30**: 325
- [17] Sahai E. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, **15**: 87
- [18] Rosen EM et al. *Exp Cell Res*, 1990, **186**: 22
- [19] KjØller L et al. *Exp Cell Res*, 1997, **232**: 420
- [20] Decaestecker C et al. *Med Res Rev*, 2007, **27**: 149
- [21] Keese CR et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 1554
- [22] Watanabe M et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, **44**: 3332
- [23] André F et al. *Oncogene*, 2004, **23**: 1177
- [24] Cleek RL et al. *J Biomed Mater Res*, 1997, **35**: 525
- [25] Cai G et al. *Methods Cell Sci*, 2000, **22**: 107
- [26] Zahm JM et al. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1997, **37**: 33
- [27] Coomber BL et al. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**: 215
- [28] Czirok A et al. *Phys Rev Lett*, 1998, **81**: 3038
- [29] Hoppe A et al. *Med Biol Eng Comput*, 1999, **37**: 419
- [30] Dormann D et al. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2002, **52**: 221
- [31] De Hauwer C et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **232**: 267.
- [32] De Hauwer C et al. *Cytometry*, 1999, **36**: 1
- [33] Debeir O et al. *IEEE Trans Med Imaging*, 2005, **24**: 697
- [34] Krooshoop DJ et al. *J Immunol Methods*, 2003, **280**: 89
- [35] Nagy N et al. *Lab Invest*, 2001, **81**: 599
- [36] Usami S et al. *Biophys J*, 1992, **63**: 1663
- [37] Dong C et al. *Microvasc Res*, 1994, **47**: 55
- [38] You J et al. *Exp Cell Res*, 1999, **248**: 160
- [39] 傅遍红等. 生物医学工程学杂志, 2004, **21**: 741
- [40] Yang ZW et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, **3**: 12
- [41] Lee TH et al. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 5277
- [42] Sieuwerts AM et al. *Clin Exp Metastasis*, 1997, **15**: 53
- [43] de la Monte SM et al. *Biotechniques*, 2004, **33**: 98
- [44] Bracke ME et al. In: Brooks SA et al. (eds.) *Cell Behavior In vitro and In vivo*, Totowa: Humana Press, 2001, 81
- [45] Vernon RB et al. *Microvasc Res*, 1999, **57**: 118
- [46] Vernon RB et al. *Matrix Biol*, 2002, **21**: 661
- [47] Demou ZN et al. *Cancer Res*, 2002, **62**: 5301
- [48] Cukierman E et al. *Science*, 2001, **294**: 1708
- [49] Li S et al. *FASEB J*, 2003, **17**: 97

Characteristics of Cancer Cell Motility and the Quantitative Analysis of Cell Migration

Wei-Dong Gao, Hong-Bing Wang*, Zhe-Zhi Wu, Yanzi-Yangben, Yu Ling

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract Characteristics and changes in cell motility are affected by the condition of cells as well as micro-environment, which influenced cells' movement behavior to adjust to the different micro-environment. In the two-dimensional culture matrix, cell migration patterns can be divided as single migration or collective migration, and in three-dimensional cultivate their migration patterns cell undergo mesenchymal migration or amebic migration. Because of the abnormal conditions of structure and function, the cancer cell moving characteristics is in varying degrees of alienation contrast to normal cell. Quantify the abilities of cell migration contribute to the further understanding of nature. Based on the different cell culture environment, we introduced the two-dimensional and three-dimensional culture matrix cell migration patterns, stated the characteristics of tumor cell migration and movement, as well as the testing means and methods to measure cell migration *in vitro*, and we also analyze the pros and cons of the *in vitro* tests available to quantify quantitative of cell migration.

Key words mode of cell migration; quantitative analysis of cell migration; characteristics of cancer cell migration

Received: January 17, 2008 Accepted: April 8, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.10372137)

*Corresponding author. Tel: 86-23-66885061, Fax: 86-23-65102507, E-mail: whbdzx@yahoo.com.cn