

消化道恶性肿瘤淋巴管生成的研究进展

李锐, 高善玲

■背景资料

消化道恶性肿瘤的发病率日益增多, 而肿瘤的淋巴道转移是导致患者最终死亡的重要因素之一。在某些恶性肿瘤中已经证实有淋巴管生成, 被称为淋巴管生成因子的VEGF-C、VEGF-D及其受体VEGFR-3能够诱导淋巴管的生成。恶性肿瘤中的淋巴管生成因子不但能够促进肿瘤淋巴管的生成, 而且与淋巴道转移密切相关。

李锐, 高善玲, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 李锐, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. xinyu0426@163.com
电话: 0451-89808026

收稿日期: 2006-02-16 接受日期: 2006-03-03

摘要

消化道恶性肿瘤的发病率日益增高, 而肿瘤的淋巴道转移是导致患者最终死亡的重要因素之一。在某些恶性肿瘤中已经证实有淋巴管生成, 被称为淋巴管生成因子的VEGF-C、VEGF-D及其受体VEGFR-3能够诱导淋巴管的生成。恶性肿瘤中的淋巴管生成因子不但能够促进肿瘤淋巴管的生成, 而且与淋巴道转移密切相关。近年来对于消化道恶性肿瘤的淋巴管生成以及淋巴道转移的研究正在开展, 本文将对消化道恶性肿瘤淋巴管生成机制, 淋巴管生成与肿瘤淋巴道转移的关系, 最新研究进展以及此项研究的临床意义加以综述。

关键词: 恶性肿瘤; 淋巴管生成; 血管内皮生长因子; 消化道

李锐, 高善玲. 消化道恶性肿瘤淋巴管生成的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(9):894-899

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/894.asp>

0 引言

消化道恶性肿瘤发病日益增多, 而恶性肿瘤的淋巴道转移是导致患者最终死亡的重要因素之一。淋巴管和区域淋巴结肿瘤细胞的检测对肿瘤的分期, 手术和放疗均有重要意义^[1]。因此肿瘤淋巴管生成与淋巴道转移的关系是近年肿瘤转移机制的一大研究热点。

1 肿瘤淋巴管的生成

血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)能够明显的促进某些内皮细胞的有丝分裂, 特别是具有强大的促血管生成作用。VEGF-C和VEGF-D是VEGF家族的两个新成员。VEGF-C被确认为是一种刺激酪氨酸受体Flt4 (VEGFR-3)因子, 其mRNA在成人组织包

括胎盘、卵巢、肌肉和小肠中表达。VEGF-D是另一个重要的淋巴管生成因子, 与VEGF-C高度同源, 在皮肤角质细胞中过表达时也有淋巴管生成作用^[2]。血管内皮生长因子受体有3种, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, 这3种受体的表达有所不同, 其中VEGFR-1表达于血管内皮细胞, VEGFR-2在血管、淋巴管内皮细胞上均有表达, 而VEGFR-3在胚胎早期可表达于血管内皮细胞, 到胚胎后期和出生后VEGFR-3仅表达于淋巴管内皮细胞。VEGF-C和VEGF-D两者既可与VEGFR-2结合介导血管、淋巴管的生长, 又可与VEGFR-3结合介导淋巴管生长^[3]。

由于VEGF-C与VEGFR-3的高度亲和力, 使VEGF-C促进淋巴管生成作用成为主导, VEGF-C的作用属于一种旁分泌模式, 通过结合受体(VEGFR-2/VEGFR-3)使受体自身磷酸化, 通过胞质内信号传导, 使DNA有丝分裂增强, 导致细胞增殖^[4]。VEGF-C还可能是肿瘤细胞自分泌的一种肿瘤细胞活性调节因子^[5]。He *et al*^[6]在动物模型中发现新的淋巴管形成主要是从原有淋巴管以发芽的方式生成。Szuba *et al*^[7]曾采用兔耳淋巴水肿模型观察了重组VEGF-C对淋巴管生成的促进作用, 发现经皮下注射VEGF-C后, 不但兔耳淋巴管显著增生, 而且淋巴管功能明显改善。另有研究^[8]显示, VEGF-C^{-/-}小鼠会出现持续的组织淋巴水肿, VEGF-C^{-/-}基因剔除胚鼠静脉内皮可以向淋巴管内皮转化, 但无法出芽形成淋巴管, 导致胚鼠因广泛组织水肿死亡, 在转染了VEGF-C、VEGF-D后, 静脉可以出芽形成淋巴管。

2 肿瘤微管的特点及淋巴管的识别

2.1 肿瘤微淋巴管的特点 很多研究表明, 肿瘤内部存在着无功能的条索状的淋巴管, 而肿瘤周围即癌旁的淋巴管呈管腔状, 淋巴管的密度(LMVD)增加, 淋巴管有功能。Padera *et al*^[9]研究表明, 小鼠转移瘤周围检测到VEGFR-3阳性的功能性淋巴管, 并认为癌周扩大的淋巴管足以导致肿瘤淋巴道转移。张雅芳 *et al*^[10]在电镜下

观察到癌组织周围的淋巴管密度较正常高, 淋巴管内皮细胞及细胞器均有明显变化, 内皮细胞连接开关增加. 常见淋巴管管壁破坏和不完整, 而癌区淋巴管分布于各层组织中, 超微结构变化不明显. Yanai *et al*^[11]的研究则认为将人胃癌细胞系AZ521(该细胞系极少出现淋巴转移和VEGF-C表达)创建的VEGF-C转染子(AZ VEGF-C)转染到裸鼠胃内后, 这些细胞出现了较高的转移潜能, 并促进肿瘤内淋巴管生长. 也有报道认为在乳腺癌中没有分化的淋巴管, 未分化的淋巴管多存在于肿瘤周围, 而淋巴管的密度与肿瘤的侵袭性呈负相关, 并认为乳腺癌的淋巴转移可能是通过预先存在的淋巴管进行的^[12]. 不同实验结果的原因可能是所用试剂规格不同, 所用仪器设备有差别, 更重要的是没有找到真正能够识别肿瘤中新生淋巴管的特异的方法.

2.2 淋巴管的识别 常用的淋巴管识别技术: 淋巴管注射法; 酶组织化学染色方法; 免疫组织化学方法; 电镜技术; 放射性核素示踪技术等. 免疫组化染色法目前被认为是鉴别淋巴管内皮细胞, 尤其是与血管内皮细胞相鉴别的最佳方法. VEGFR-3是淋巴管最具特异性的标志物, 也是在培养的淋巴管内皮细胞中保持其特异性表达的唯一标志物. Veikkola *et al*^[2]报道, VEGFR-3转基因鼠皮下淋巴管增生、扩张; 敲除VEGFR-3基因或可溶性VEGFR-3转基因鼠胚则出现淋巴管发育不全. Witmer *et al*^[13]则通过连续切片法, 并采用PAL-E标记可进一步判断VEGFR-3阳性脉管的归属. Prox-1是同源异型盒转录因子基因产物, 与胚胎淋巴管芽的生长, 内皮细胞的表型改变紧密相关^[14], 是淋巴管发育不可缺少的因子. 敲除prox-1基因后, 静脉内皮细胞无法向淋巴内皮细胞定向分化, 胚胎发育时以出芽方式自静脉内皮细胞生成淋巴管过程受阻, 表明prox-1是淋巴管生成最基本的调控因子^[15]. Podoplanin(肾小球足突细胞膜黏蛋白)为一种膜性黏蛋白, 可选择性表达于淋巴管内皮上. Podoplanin在淋巴管内皮细胞的表达有许多特点, 在正常组织表达与淋巴管管径大小有关, 由单层内皮构成的淋巴毛细细胞表达最明显, 而有平滑肌的淋巴管表达稍差^[16]. 在人体中Podoplanin表达于成骨细胞、肾的足细胞、肺泡I型上皮细胞和胸膜及胸腺上皮细胞, 在皮肤淋巴管上也有强烈表达^[17]. LYVE-1(淋巴管内皮透明质酸受体)参与淋巴管内皮对透明质酸的结合和吸收,

是第一个在淋巴管内皮上发现的透明质酸受体, 在活体LYVE-1只表达于淋巴管, 均匀分布于淋巴管内皮细胞基底面和胞腔面. Mouta *et al*^[18]和Jackson *et al*^[19]的实验研究则表明, LYVE-1除表达于淋巴管内皮细胞外, 也表达于正常肝窦内皮细胞上, 故而认为LYVE-1与prox-1联合检测会更好标志淋巴管内皮细胞. Cursiefen *et al*^[20]采用免疫金标记技术及免疫电镜技术研究了角膜的淋巴管生成, 发现表达Podoplanin和LYVE-1的内皮细胞具有淋巴内皮细胞的超微结构特点, 因而认为二者可以作为淋巴管内皮细胞特异性标志物. 其他标志物还有Desmoplakin, Lyp-1等, 但他们都不是真正意义上的淋巴管特异性标记物, 因此寻找更加特异的标志物是我们研究中需要努力完成的任务之一.

3 VEGF-C和肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴道转移的关系

许多研究者通过RT-PCR、原位杂交、Western blot、免疫组化等方法从基因水平和分子水平上检测到许多肿瘤细胞如黑色素瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、口腔部鳞癌等都表达VEGF-C. 并且其表达水平与肿瘤淋巴管生成及淋巴道转移呈正相关. 为研究消化道肿瘤淋巴管生成及淋巴道转移提供了依据. 如Skobe *et al*^[21]发现转染VEGF-C的黑色瘤细胞的移植肿瘤有显著的瘤内血管和淋巴管生成, 癌周也有丰富的扩张淋巴管, 淋巴管的数量与肿瘤淋巴道转移密切相关. Mattila *et al*^[23]发现过表达VEGF-C的乳腺癌细胞接种裸鼠后肿瘤生长增快, 在无血管区出现淋巴管增生; 可溶性VEGFR-3蛋白可以中和VEGF-C, 能阻止VEGF-C的淋巴管生成作用, 但不能使肺转移的发生率降低. 但Krishnan *et al*^[24]的研究表明, 以可溶性VEGFR-3受体球蛋白封闭VEGF-C和VEGF-D活性可抑制淋巴结和肺转移. Beasley *et al*^[25]采用免疫组化及实时PCR等技术分析了人头颈癌标本, 分析结果表明, 人恶性肿瘤能诱导肿瘤淋巴管生成, 而瘤灶内淋巴管计数与肿瘤的颈淋巴转移相关. 多因素分析还显示VEGF-C是预测术后5 a生存率的危险因子. Nisato *et al*^[26]用转基因动物研究发现, VEGF-C不是通过促进淋巴管增生, 而是通过活化已存在的淋巴管来完成肿瘤淋巴道转移. 淋巴管内皮细胞可能会在局部释放旁分泌因子影响瘤细胞浸润, 或是通过改变现有或新生的淋巴管内皮细胞的一些特性以有利

■创新盘点

本文从基本知识开始逐步深入主题, 通过大量近5 a来国内外科研究成果来说明此项研究的意义及研究进展, 使读者读后即能对该研究有所认识.

■应用要点

首先是在科研上, 继续不断发现特异性淋巴管特异性标志物, 从而更准确的得出肿瘤转移与淋巴管新生的关系, 指导临床进一步的抗淋巴管生成治疗。

于肿瘤细胞向淋巴管内渗透、转移^[21-22]。Arinaga *et al*^[27]采用免疫组化方法检测了180例非小细胞肺癌VEGF-C表达, 发现VEGF-C表达与淋巴结转移无关, 但提示预后较差。AL-Rawi *et al*^[28]研究发现, IL-7可明显上调MCF-7乳腺癌细胞VEGF-D的表达, 从而诱导淋巴管生成及肿瘤的淋巴道转移。但对此尚未有确切研究证实。

临床病理研究中VEGF-C表达与肿瘤淋巴结转移的关系较明确, 但肿瘤内淋巴管密度与VEGF-C表达和淋巴结转移关系的研究尚少。Schoppmann *et al*^[29]研究显示乳腺癌肿瘤内淋巴管密度与淋巴结转移显著相关。VEGF-C也可促进肿瘤血管生成及其血道转移。Valtola *et al*^[30]报道VEGF-C与乳腺癌的血管生成和血道转移有关。VEGF-C、VEGF-D亦可结合并激活VEGFR-2可解释在一定的条件下能够促进肿瘤血管生成, 但Hamada *et al*^[31]研究表明VEGF-C/VEGFR-3信号通路也与血管发生和造血有关。这也可能成为增加肿瘤向血液循环系统播散的因素之一。

4 消化道肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴道转移的研究进展

国内外对于消化道恶性肿瘤淋巴管生成的研究日渐增多。Auvinen *et al*^[32]报道食管Barrett's上皮向异型增生和Barrett's腺癌进展过程中VEGF-C表达逐渐增加, 且VEGFR-3表达也相应上调, 尤其是在异型增生和腺癌阶段。龙志强 *et al*^[33]在食管鳞癌患者的研究中得出, 血清VEGF-C水平为区分有无淋巴结转移提供了有意义的补充, 是食管鳞癌淋巴结转移的可靠标志物。

Ishikawa *et al*^[34]证明胃癌中VEGF-C、VEGF-D表达与淋巴浸润有明确的相关性, 而与血道转移无关。未分化型早期胃癌VEGF-C阴性表达者无淋巴结转移, 而VEGF-D阳性表达者有淋巴结转移, VEGF-C和VEGF-D阳性染色者有较高淋巴结转移率(44%), 相反VEGF-C和VEGF-D阴性染色者未发生淋巴结转移。胃癌中VEGF-C及其蛋白表达与淋巴侵犯, 静脉侵犯, 淋巴结转移及低的5 a生存率相关^[35]。董文广 *et al*^[36]用免疫组化检测得出, 与正常组织相比胃癌VEGF-C与VEGFR-3表达均上调, 相应淋巴管密度增加, VEGF-C与VEGFR-3表达无相关性。与文献[37]报道相一致。Yonemura *et al*^[38]研究显示胃癌肿瘤内淋巴管密度与VEGF-C表达及淋巴结转移均显著相关。Shida *et al*^[39]对50对正常胃组织和胃癌组织研究, 结果是VEGF-C和

VEGF-D在大多数病例中表达, 只有VEGF-C的表达导致肿瘤淋巴结转移, VEGFR-3的表达伴随VEGF-C和VEGF-D的表达, 但是不伴有淋巴结转移, 但其表达与肿瘤的不良预后相关联。

Furudoi *et al*^[40]发现152例结肠癌中有71例在肿瘤浸润边缘有肿瘤细胞VEGF-C表达, VEGF-C与淋巴管和淋巴结转移密切相关。许天文 *et al*^[41]对94例大肠癌患者进行分析, 其中53.2%的患者VEGF-C呈阳性表达, VEGF-C在淋巴结转移阳性中表达与阴性比较有统计学意义, 并与淋巴管浸润及Dukes'分期密切相关。姜金波 *et al*^[42]经实验证明VEGF-C阳性的患者生存率明显低于VEGF-C阴性的患者($P = 0.002\ 25$), LMVD高密度组患者生存率明显低于LMVD低密度组患者($P = 0.0036$), VEGF-C和LMVD在结肠癌淋巴结转移中起重要作用, 对于判断结肠癌的侵袭性和预后有重要的参考价值, LMVD可以作为判断结肠癌预后的独立指标。牟江洪 *et al*^[43]得出高LMVD的结直肠癌的患者5 a生存率较低LMVD的患者有所降低, 并认为癌周LMVD检测可以判断肠癌患者预后。

胆管癌组织与正常胆管组织VEGF-C表达水平之间有显著性差异, 且VEGF-C表达与胆管癌的分化程度, 肿瘤大小和淋巴结转移有关^[44]。陈元文 *et al*^[45]实验得出胰腺癌VEGF-C与VEGFR-3表达增高, 具有促进胰腺癌的淋巴管增生的作用。VEGF-C与VEGFR-3和LMVD都与胰腺癌淋巴道转移有关, 都可以作为检测胰腺癌有无淋巴结转移的重要指标。VEGF-C与VEGFR-3的作用, 对控制胰腺癌的淋巴道转移可能是一个有效的选择。Wang *et al*^[46]证明肝癌的淋巴道转移归因于淋巴管的生成, VEGF-C和VEGF-D的改变可能影响淋巴管的生成, 并对肝癌的淋巴转移产生有效的影响。

5 研究消化道肿瘤淋巴管生成的临床意义

大量研究表明VEGF-C/VEGF-D可通过活化VEGFR-3, 刺激肿瘤淋巴内皮细胞增殖、迁移, 促进淋巴管生成, 从而增加肿瘤淋巴道转移的发生率。因此, 阻断淋巴管生成是抑制肿瘤淋巴道转移的有效方法。对于肿瘤的抗淋巴管治疗国内外已有一些研究, 一些抗肿瘤淋巴管生成治疗已在动物模型上成功开展, 并取得了抑制肿瘤淋巴道转移的作用。如功能性阻断抗体, 可溶性VEGFR-3, 小分子肽抑制剂, PCs抑制剂。利用VEGFR-3抑制剂或VEGF-C、VEGF-D的中和

性抗体阻断其信号通道时, 就可以抑制实验动物模型中的淋巴管生成^[47]. 用可溶性VEGFR-3受体蛋白能够明显抑制小鼠肺癌的淋巴管生成, 降低淋巴结转移率^[48]. Shimizu *et al*^[49]在胃癌的动物模型研究中应用抗VEGFR-3抗体可明显降低肿瘤的淋巴管密度及淋巴结转移. Karpanen *et al*^[50]采用AdR3-Ig静脉注射治疗转染VEGF-C的乳腺癌细胞系MCF-7鼠原位种植肿瘤, 结果其肿瘤内不存在增生淋巴管. 表明静脉注射AdR3-Ig可抑制肿瘤淋巴管生成及淋巴道转移的发生. $\alpha 1$ -PDX是一种PCs的广泛性抑制剂^[51], 通过阻止VEGF-C或VEGF-D的成熟, 可能达到抑制肿瘤淋巴管生成的作用.

大量的研究已证实消化道肿瘤存在着肿瘤淋巴管生成, 而肿瘤淋巴管生成可促进淋巴道转移, 淋巴管系统参与肿瘤生长与转移的各个环节, 肿瘤转移的早期诊断有赖于应用特异敏感的淋巴管标志物与先进的技术方法对淋巴管生成与淋巴结转移作出准确的诊断, 有助于对肿瘤生物学特性进行精确的评估. 消化道恶性肿瘤有些会在早期即发生淋巴道转移, 因此应以早期发生淋巴道转移的肿瘤为重点, 深入探讨肿瘤淋巴道转移与肿瘤新生淋巴管调控机制. 肿瘤淋巴道转移机制与肿瘤新生淋巴管研究成为继血管生成机制研究的前沿领域, 针对肿瘤新生淋巴管机制研制特异性拮抗剂有望成为肿瘤生物治疗的一种新途径.

6 参考文献

- 1 Tille JC, Nisato R, Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumour metastasis. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 112-131
- 2 Veikkola T, Jussila L, Makinen T, Karpanen T, Jeltsch M, Petrova TV, Kubo H, Thurston G, McDonald DM, Achen MG, Stacker SA, Alitalo K. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice. *EMBO J* 2001; 20: 1223-1231
- 3 Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104
- 4 Makinen T, Veikkola T, Mustjoki S, Karpanen T, Catimel B, Nice EC, Wise L, Mercer A, Kowalski H, Kerjaschki D, Stacker SA, Achen MG, Alitalo K. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *EMBO J* 2001; 20: 4762-4773
- 5 Lalla RV, Boisoneau DS, Spiro JD, Kreutzer DL. Expression of vascular endothelial growth factor receptors on tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 882-888
- 6 He Y, Rajantie I, Ilmonen M, Makinen T, Karkkainen MJ, Haiko P, Salven P, Alitalo K. Preexisting lymphatic endothelium but not endothelial progenitor cells are essential for tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Res* 2004; 64: 3737-3740
- 7 Szuba A, Skobe M, Karkkainen MJ, Shin WS, Beynet DP, Rockson NB, Dakhil N, Spilman S, Goris ML, Strauss HW, Quertermous T, Alitalo K, Rockson SG. Therapeutic lymphangiogenesis with human recombinant VEGF-C. *FASEB J* 2002; 16: 1985-1987
- 8 Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, Jeltsch M, Jackson DG, Talikka M, Rauvala H, Betsholtz C, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004; 5: 74-80
- 9 Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, Carreira CM, Brown EB, Boucher Y, Choi NC, Mathisen D, Wain J, Mark EJ, Munn LL, Jain RK. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science* 2002; 296: 1883-1886
- 10 张雅芳, 赵玲辉, 刘慧冬, 李玉兰, 李益民, 徐晶莹. 人结肠癌和胃癌淋巴管形态结构的研究. *解剖科学进展* 2003; 9: 8-12
- 11 Yanai Y, Furuhashi T, Kimura Y, Yamaguchi K, Yasoshima T, Mitaka T, Mochizuki Y, Hirata K. Vascular endothelial growth factor C promotes human gastric carcinoma lymph node metastasis in mice. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 419-428
- 12 Williams CS, Leek RD, Robson AM, Banerji S, Prevo R, Harris AL, Jackson DG. Absence of lymphangiogenesis and intratumoural lymph vessels in human metastatic breast cancer. *J Pathol* 2003; 200: 195-206
- 13 Witmer AN, van Blijswijk BC, Dai J, Hofman P, Partanen TA, Vrensen GF, Schlingemann RO. VEGFR-3 in adult angiogenesis. *J Pathol* 2001; 195: 490-497
- 14 Hong YK, Detmar M. Prox1, master regulator of the lymphatic vasculature phenotype. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 85-92
- 15 Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell* 1999; 98: 769-778
- 16 Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, Diem K, Weninger W, Tschachler E, Alitalo K, Kerjaschki D. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385-394
- 17 Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Horvat R, Amann G, Kowalski H, Kerjaschki D. Podoplanin-a specific marker for lymphatic endothelium expressed in angiosarcoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999; 83: 270-275
- 18 Mouta Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, Padera TP, Boucher Y, Tomarev SI, Jain RK. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res* 2001; 61: 8079-8084
- 19 Jackson DG. Biology of the lymphatic marker LYVE-1 and applications in research into lymphatic trafficking and lymphangiogenesis. *APMIS* 2004; 112: 526-538
- 20 Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Kuchle M, Sorokin L, Breiteneder-Geleff S, Alitalo K, Jackson D. Lymphatic vessels in vascularized human corneas:

■名词解释

PCs: PCs叫前蛋白转化酶, 广泛存在于生物界, 参与多种前体蛋白转化为成熟蛋白的酶解过程. 在多种疾病如肿瘤, 糖尿病, 病毒感染等中发挥作用. VEGF-C/VEGF-D成熟过程中涉及PCs的作用, 其前体蛋白能激活VEGFR 3.

■同行评价

本文内容较新,综述较全面,表达清楚,有一定的指导意义。

- immunohistochemical investigation using LYVE-1 and podoplanin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2127-2135
- 21 Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7: 192-198
- 22 Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, Compagni A, Baetens D, Prevo R, Banerji S, Huarte J, Montesano R, Jackson DG, Orci L, Alitalo K, Christofori G, Pepper MS. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001; 20: 672-682
- 23 Mattila MM, Ruohola JK, Karpanen T, Jackson DG, Alitalo K, Harkonen PL. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors. *Int J Cancer* 2002; 98: 946-951
- 24 Krishnan J, Kirkin V, Steffen A, Hegen M, Weih D, Tomarev S, Wilting J, Sleeman JP. Differential *in vivo* and *in vitro* expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats. *Cancer Res* 2003; 63: 713-722
- 25 Beasley NJ, Prevo R, Banerji S, Leek RD, Moore J, van Trappen P, Cox G, Harris AL, Jackson DG. Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1315-1320
- 26 Nisato RE, Tille JC, Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Thromb Haemost* 2003; 90: 591-597
- 27 Arinaga M, Noguchi T, Takeno S, Chujo M, Miura T, Uchida Y. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 457-464
- 28 Al-Rawi MA, Watkins G, Mansel RE, Jiang WG. Interleukin 7 upregulates vascular endothelial growth factor D in breast cancer cells and induces lymphangiogenesis *in vivo*. *Br J Surg* 2005; 92: 305-310
- 29 Schoppmann SF, Birner P, Studer P, Breiteneder-Geleff S. Lymphatic microvessel density and lymphovascular invasion assessed by anti-podoplanin immunostaining in human breast cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 2351-2355
- 30 Valtola R, Salven P, Heikkila P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, Pihlajaniemi T, Weich H, deWaal R, Alitalo K. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol* 1999; 154: 1381-1390
- 31 Hamada K, Oike Y, Takakura N, Ito Y, Jussila L, Dumont DJ, Alitalo K, Suda T. VEGF-C signaling pathways through VEGFR-2 and VEGFR-3 in vasculoangiogenesis and hematopoiesis. *Blood* 2000; 96: 3793-3800
- 32 Auvinen MI, Sihvo EI, Ruohola T, Salminen JT, Koivistoinen A, Siivola P, Ronnholm R, Ramo JO, Bergman M, Salo JA. Incipient angiogenesis in Barrett's epithelium and lymphangiogenesis in Barrett's adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2971-2979
- 33 龙志强, 李简. 血清VEGF-C水平作为食管鳞癌淋巴转移标志物的临床研究. *中国现代医学杂志* 2005; 15: 2885-2888
- 34 Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Nagawa H. Expression of vascular endothelial growth factor C and D (VEGF-C and -D) is an important risk factor for lymphatic metastasis in undifferentiated early gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 21-27
- 35 达明绪, 伍晓汀, 罗婷. 淋巴管生成因子与消化道肿瘤. *中国普外基础与临床杂志* 2005; 12: 630-633
- 36 董文广, 王天宝, 韩方海, 李玉明, 詹文华. 淋巴管生成与胃癌病期进展的关系. *四川大学学报(医学版)* 2005; 36: 743-744
- 37 Noguchi T, Takeno S, Shibata T, Uchida Y, Yokoyama S, Muller W. VEGF-C expression correlates with histological differentiation and metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2002; 9: 995-999
- 38 Yonemura Y, Fushida S, Bando E, Kinoshita K, Miwa K, Endo Y, Sugiyama K, Partanen T, Yamamoto H, Sasaki T. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 918-923
- 39 Shida A, Fujioka S, Kobayashi K, Ishibashi Y, Nimura H, Mitsumori N, Yanaga K. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D in gastric carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 38-43
- 40 Furudoi A, Tanaka S, Haruma K, Kitadai Y, Yoshihara M, Chayama K, Shimamoto F. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C expression and angiogenesis at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology* 2002; 62: 157-166
- 41 许天文, 陈道达, 陈剑英, 郑勇斌, 连彦军. 血管内皮生长因子-C在大肠癌中的表达及其与淋巴转移的关系. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 598-600
- 42 姜金波, 朱民, 李雪梅, 寿楠海, 吕丽红, 邵军, 尹金岭. 结肠癌VEGF-C表达、淋巴管密度与淋巴转移和预后的关系. *山东大学学报(医学版)* 2005; 43: 616-620
- 43 牟江洪, 阎晓初, 李增鹏, 王东, 段光杰, 向德兵, 肖华亮, 张沁宏. 结直肠癌淋巴管生成的特点及其临床病理意义. *中华病理学杂志* 2005; 34: 348-352
- 44 马玮, 张云锋, 王作仁. 肝胆管癌中血管内皮生长因子C(VEGF-C)的表达及意义. *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 463-465
- 45 陈元文, 钱学华. VEGF-C表达和淋巴管生成与胰腺癌淋巴道转移的关系. *重庆医科大学学报* 2005; 30: 542-543
- 46 Wang KF, Ye SL, Weng YQ, Liang CM, Zhao Y, Gao DM, Tang ZY. The relationship between lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in murine hepatic carcinoma of high and low metastatic potentialities. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 187-191
- 47 Makinen T, Jussila L, Veikkola T, Karpanen T, Kettunen MI, Pulkkanen KJ, Kauppinen R, Jackson DG, Kubo H, Nishikawa S, Yla-Herttuala S, Alitalo K. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 2001; 7: 199-205
- 48 He Y, Kozaki K, Karpanen T, Koshikawa K, Yla-Herttuala S, Takahashi T, Alitalo K. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 819-825

- 49 Shimizu K, Kubo H, Yamaguchi K, Kawashima K, Ueda Y, Matsuo K, Awane M, Shimahara Y, Takabayashi A, Yamaoka Y, Satoh S. Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Sci* 2004; 95: 328-333
- 50 Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, Kubo H, Yla-Herttuala S, Jaattela M, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res* 2001; 61: 1786-1790
- 51 Bergeron E, Basak A, Decroly E, Seidah NG. Processing of alpha4 integrin by the proprotein convertases: histidine at position P6 regulates cleavage. *Biochem J* 2003; 373: 475-484

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议

本刊讯 第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议将于2006-08在哈尔滨举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文3000字及摘要800字各1份, 电脑打印(附软盘), 2006-06-15截稿.

2 联系方式

哈尔滨市哈尔滨医科大学二院消化内科 刘冰熔 教授, 电话: 13313695959, E-mail: liubingrong@medmail.com.cn.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第二届全国小肠疾病学术会议

本刊讯 第二届全国小肠疾病学术会议将于2006-08-23/27在太原举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文, 结构式摘要(1000字), 电脑打印(附软盘)或E-mail, 2006-04-31截稿.

2 联系方式

山西省太原市双塔东街29号山西省人民医院内镜中心 陈星; 邮编: 030012; 电话: 0351-4960028; E-mail: senj29@163.com.