

结直肠癌血管形成、侵袭和转移的研究进展

施凉潘, 潘运龙

背景资料
结直肠癌从血管形成到侵袭转移, 其生物学行为在不断的改变着, 各种因子共同调节着肿瘤的生成与发展。了解结直肠癌不同时期的分子生物学的改变可进一步了解结直肠癌的发生和发展, 并可通过抑制肿瘤分子生物学的改变达到治疗肿瘤的目的。

施凉潘, 潘运龙, 暨南大学附属第一医院外一科 广东省广州市 510630
国家自然科学基金资助项目, No. 30772131
通讯作者: 施凉潘, 510630, 广东省广州市, 暨南大学附属第一医院外一科. tian1159@126.com
电话: 020-85227303
收稿日期: 2007-09-16 修回日期: 2007-12-17

Advances in the research of angiogenesis, invasion and metastasis of colorectal carcinoma

Liang-Pan Shi, Yun-Long Pan

Liang-Pan Shi, Yun-Long Pan, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772131
Correspondence to: Liang-Pan Shi, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. tian1159@126.com
Received: 2007-09-16 Revised: 2007-12-17

Abstract

Colorectal carcinoma is a frequent malignant tumor. Its occurrence, pathogenesis and progression are constantly changing. The changes in oncological molecular biology have been confirmed as a new neo-index to distinguish metastasis and predict prognosis. Tumor neovascularization is an important element in tumor development and affects its biological behavior, in terms of invasion and metastasis. Metastatic cells can induce neovascularization feedback. So repeatedly, forming a progressive chain reaction. This review focuses on the characterized molecules that are implicated in colorectal carcinoma angiogenesis, invasion and metastasis, and attempts to highlight their clinical correlations.

Key Words: Colorectal carcinoma; Angiogenesis; Invasion; Metastasis

Shi LP, Pan YL. Advances in research of angiogenesis, invasion and metastasis of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(1): 62-67

摘要

结直肠癌是一种常见恶性肿瘤, 在结直肠癌发生、发展过程中, 其机制在不断地改变。肿瘤分子生物学的改变在许多临床肿瘤中已被证实是一个判断转移, 预测预后的新指标。血管形成作为肿瘤生长中的一个重要因素, 参与并影响着肿瘤的特征性生物学行为, 即侵袭和转移。而侵袭和转移的细胞又可诱发新一轮的血管形成, 如此反复, 形成一条递增链式反应。本文主要描述与结肠癌的血管形成, 侵袭和转移相关的特征性分子, 并集中说明其与临床的相关性。

关键词: 结直肠癌; 血管形成; 侵袭; 转移

施凉潘, 潘运龙. 结直肠癌血管形成、侵袭和转移的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(1): 62-67
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/62.asp>

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类的身心健康。结直肠癌在不同的发展过程中, 其分子生物学也不同。了解结直肠癌不同时期的分子生物学的改变可进一步了解结直肠癌的发生和发展, 并可通过抑制肿瘤分子生物学的改变达到治疗肿瘤的目的。本文主要综述与结直肠癌的血管形成、侵袭和转移的相关特征性分子来说明其与疾病进展和术后生存率的相关性。

1 血管形成

Folkman^[1]在1971年首次提出肿瘤的血管形成是肿瘤发展的机制之一的观点现已得到证实。肿瘤的血管形成受一系列正向和负向的相互调节。形成一个肿瘤前血管原的环境, 必然有血管原因子增加和抗血管原因子的减少, 这种环境的改变导致肿瘤新生血管的生成。一些潜在的血管原因子已得到证实, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生的内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)、血管

生成素(angiopoietins)、凝血酶敏感素(thrombospondins, TSP)和Erythropoietin-producing hepa-tocellular(Eph)^[2].

1.1 VEGF 是第一个被发现具有刺激肿瘤血管形成的蛋白. 1983年Senger *et al*^[3]从豚鼠的肝癌中提炼出一种34-42 kDa的蛋白分子, 并发现其具有诱导微血管的通透性(后被命名为血管通透性因子). 1989年Ferrara *et al*^[4]在内皮细胞中发现一种能刺激有丝分裂的特征性蛋白, 并将这种蛋白命名为VEGF蛋白. 以后, 进一步对这些蛋白克隆和表达的研究, 揭露了他们同属一种分子^[5-6]. 后来其他被证明与VEGF结构和功能相似的蛋白被归为VEGF家族成员. 目前, 这个家族包括六个成员: VEGF(即VEGF-A), 胎盘生长因子(PLGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D和VEGF-E. 而VEGF(即VEGF-A, 下同)有五种亚型, 这些不同的亚型来自RNA的选择剪接, 并根据在其基本结构域的氨基酸个数的不同来命名: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉和VEGF₂₀₆. 在多数细胞中, VEGF₁₆₅被公认为是最主要的亚型.

为了阐述VEGF及其亚型在肿瘤血管形成的重要性, 我们首先要认清这些蛋白的受体. 目前, 有三个已被证实能够靶向VEGF家族成员的受体, 这些受体包括VEGFR-1, 即flt-1(fetal liver tyrosine kinase-1); VEGFR-2, 即KDR/flk-1(kinase domain region/fetal liver kinase-1); VEGFR-3, 即flt-4(fetal liver tyrosine kinase-4). 检测这些受体的位点、结构和功能发现: 他们对内皮细胞相对专一并包含一个细胞内的酪氨酸激酶信号域. VEGFR-1和VEGFR-2主要在血管内皮上表达, VEGFR-3主要表达于淋巴内皮. VEGF的主要活性是通过VEGFR-1和VEGFR-2实现的, VEGFR-3主要作用是作为VEGF-C和VEGF-D的受体.

VEGF的表达受几种因子的共同调节: 局部组织缺氧, 细胞因子, 肿瘤基因, 肿瘤抑制基因和各种生长因子^[7]. 足够的组织氧合对细胞的生存至关重要, 组织缺氧与恶性肿瘤的发展, 转移灶的形成和对放疗的耐受性相关. 缺氧诱导因子-1(HIF-1)是一种在组织缺氧中调节VEGF表达的主要调节剂. HIF-1由两个亚单位组成, 即HIF-1 α 和HIF-1 β . HIF-1结合到内皮细胞的低氧易感增强子区而上调VEGF表达^[8]. 在体外实验中, 缺氧可上调VEGF的表达, 然而, 在活体实验中, 有关VEGF在慢性缺氧性疾病中的调节却意见不一. Oltmanns *et al*^[9]通过对14例健康人在人为控制的缺氧环境下(氧饱和度为75%)与含氧量正常的对

照组的双盲实验中发现: 在保持血糖和血浆胰岛素水平稳定的条件下, 急性缺氧可减少VEGF的表达水平($P<0.05$); 与体外实验的比较, 健康人群中, 急性缺氧可减少血浆VEGF的浓度, 这暗示全身的VEGF浓度可能受到多方面的调节, 而非仅在细胞基础上的表达. Semenza^[10]却认为在各种病理生理缺氧环境下, VEGF mRNA可被诱导并呈高表达. 参与VEGF的进一步调节机制的因子还包括转录生长因子- β 、上皮生长因子、白介素-1 α 、白介素-6和前列腺素E等^[11].

VEGF的生物效应包括: 在血管内皮细胞中有促进有丝分裂的活性并诱导血管形成的能力^[4]; 具有抑制细胞凋亡的能力并充当一种内皮细胞生存因子^[5]; 在阻断种植有肝癌细胞小鼠的肝动脉研究中, VEGF能刺激基质金属蛋白酶(MMP)中间质胶原酶(MMP-1)的表达, 这种表达体现在mRNA和蛋白水平上^[12]. 同时, VEGF也能诱导纤溶酶原活化因子的mRNA和蛋白水平的表达和活性, 从而推断VEGF可能有细胞外蛋白水解的作用. 由于VEGF能诱导微血管的通透性, 血管通透性的增加而出现血浆蛋白的外漏造就了一个纤维素丰富的环境, 在这个环境中可刺激成纤维细胞和内皮细胞的迁移, 因此他也被看成有促进肿瘤的血管形成的作用^[13].

由于VEGF在肿瘤血管形成中的重要作用, 大量的研究正在验证VEGF表达、肿瘤血管计数和VEGFRs的表达对结肠癌的预后价值. Ishigami *et al*^[14]通过免疫印迹杂交法对60例确认为结肠癌的患者检测其VEGF mRNA水平, 结果发现: VEGF与肿瘤的发展、侵袭和转移相关; VEGF mRNA的过度表达与不良预后高度相关. Doger *et al*^[15]却认为, VEGF在结肠癌标本的表达情况不能作为生存时间和淋巴结转移的影响因子. Des Guetz *et al*^[16]通过近年来发表的关于结肠癌的MVD(45篇)或者VEGF(27篇)表达的论文进行分析, 发现高MVD的患者暗示高复发率和低生存时间, MVD与生存率呈现负相关, 高VEGF表达的患者预示高复发率和更差的生存时间.

总之, 大多研究支持VEGF可作为肿瘤预后不良的一个参照因子. 阻断VEGF的表达将可抑制肿瘤的血管形成、并可能阻止肿瘤的侵袭和转移. 通过十多年的努力, 世界上首个批准上市的VEGF抑制剂-贝伐单抗(Avastin), 于2004年通过美国FDA的批准并上市用于治疗晚期结直肠癌的一线药物. 相信在不久的将来, 抗血管形成的药物将成为治疗晚期肿瘤的一种有效、副作

研发前沿
目前对结肠癌的发生、发展(特别是肿瘤的生物学行为, 如血管形成、侵袭和转移)各个不同时期的分子生物学改变尚未完全清楚. 但VEGF和MMPs等蛋白的改变对结肠癌的发生、发展起着关键的作用. 通过了解并阻断这些关键蛋白的生物学表达, 将有助于结直肠癌的进一步治疗.

相关报道

Ferrara *et al*对肿瘤的血管形成特别是VEGF进行了详细的研究,指出其与肿瘤的血管形成密切相关; Zucker *et al*对MMPs进行详细的报道,并指出了其与肿瘤的侵袭和转移高度相关。

用小的新药物。

1.2 血小板衍生的内皮细胞生长因子 PD-ECGF 也被称为胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP), 目前已被证实其在结直肠癌中的表达有两种功效。第一, 其已涉及作为一种血管原的刺激因子, Takahashi *et al*^[17]通过对96例结肠癌标本行PD-ECGF免疫染色, 观察到在高血管计数、低VEGF表达的标本中比在高血管计数、高VEGF表达的标本中PD-ECGF有更高的表达。这暗示在VEGF表达低的肿瘤中, PD-ECGF作为一种重要的血管因子。第二, PD-ECGF催化可逆的嘧啶磷酸分解作用, 如脱氧胸腺嘧啶核苷, 这是一个对正常代谢的重要角色。PD-ECGF在结直肠癌肿瘤的行为机制可能是提高氟嘧啶的活性, 由此可提高结直肠癌对5-FU治疗的敏感性。支持这个理论的证据是通过把PD-ECGF互补DNA转入到多细胞株中(包括HT29人结直肠癌细胞株), 应用转染分析法可证明其增强了对5-FU的敏感性^[18]。PD-ECGF是否作为一个预后参数, 其意见不一。Takebayashi *et al*^[19]对163例结肠癌标本行PD-ECGF免疫染色, 发现结肠癌标本的PD-ECGF染色与肿瘤大小、侵入范围、淋巴结转移和静脉的侵入明显相关。而Saito *et al*^[20]通过对86例结直肠癌标本行PD-ECGF的免疫染色, 结果发现PD-ECGF高表达的标本有较低的淋巴结和远处转移的发生率, 但却与肿瘤大小、组织类型、浸润深度、淋巴和静脉转移无相关性。因此, 有关PD-ECGF表达的预后价值有待于进一步的研究。

1.3 凝血酶敏感素 TSP家族包含五种大分子物质, 他们共同作用于细胞表面和细胞外基质, 调节细胞和血管形成的相互作用, 基于三维结构的不同可将其进一步分成若干个亚科。TSP-1和TSP-2同是三聚体蛋白而被归属为亚科A, 而TSP-3、TSP-4和软骨低聚物基质蛋白均是五聚物蛋白而被归属为亚科B。TSP-1和TSP-2已被较为广泛的研究并证实他们在肿瘤的血管形成中扮演重要的角色。TSP-1由 α -血小板颗粒释放, 具有正向调节创面愈合的功能。TSP-1的过度表达可导致创伤愈合和损伤性肉芽组织增生的延迟, 降低内皮细胞的增殖, 减少成纤维细胞移入到创口中, 并且减少肉芽组织中30%的血管密度^[21]。TSP-2主要是由促进成纤维细胞的释放, 从而治疗皮肤的创伤。TSP-1和TSP-2两者都表现出有抑制肿瘤生长和血管形成的功能, 但是, 有关他们在预后的功能却相矛盾。Maeda *et al*^[22]通过对100例结

直肠癌标本进行TSP-1表达的检测发现TSP-1阴性的肿瘤有更差的预后。Tokunaga *et al*^[23]应用逆转录多聚酶链式反应法, 评估61例结肠癌患者的TSP-2和VEGF的表达发现, TSP-2阳性/VEGF阴性的肿瘤患者其预后较好。这些研究支持, 在结直肠癌中, 抗血管原因子的正向平衡可成为较好预后的前兆的理论。

1.4 血管生成素ANG 是一类生长因子家族, 能特异性结合内皮细胞特异的酪氨酸激酶受体Tie-2并作为其配体。目前有4种已知的血管生成素, 即Ang-1, Ang-2, Ang-3和Ang-4, 但仅仅Ang-1和Ang-2涉及结直肠癌的肿瘤生成。Ang-1被认为起着稳定血管的效应, 这种稳定效应是通过与Tie-2受体结合, 促进内皮细胞和周围的细胞外基质的相互作用而起效。Ang-2是肿瘤血管发生不稳定的信号, 表达于血管出芽区和退变区。Ahmad *et al*^[24]把经过Ang-1和Ang-2互补DNA转染的HT29结肠癌细胞sc到裸鼠中, 通过CD31介导的免疫组化染色法, 检测肿瘤血管计数。实验表明, Ang-1转染的肿瘤有明显低下的血管密度, 而经Ang-2转染的肿瘤却有明显增高的血管密度, 并能促进肿瘤的生长。虽然确切的机制尚未清楚, 目前资料提示Ang-2在VEGF存在的情况下可诱导血管形成, 而Ang-1在VEGF存在情况下的过度表达却是抗血管原性的。

1.5 Ephrins 促红细胞生成素产生的肝癌扩增序列家族是一种相对新的酪氨酸激酶受体家族, 其功能已被认为与胚胎发生和肿瘤血管形成相关, 这一点是通过调节细胞的黏附和迁移而起作用的。目前, 这个家族包括14个受体和8个配体, 大量研究表明这些受体在不同的人类肿瘤中呈增量调节或者过度表达, 如成胶质细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌和结直肠癌等各种实体瘤。这些受体的配体位于ephrins末端, 存在于质膜内或锚定在质膜上。这些受体和配体基于其结构、序列的同源性和亲合力大小可划分为A、B两个亚型。Liu *et al*^[25]通过在人结直肠癌标本中, 运用免疫组化法对ephrin家族成员EphB4和ephrin-B2进行染色, 在与癌旁正常黏膜的比较中发现ephrin-B2和EphB4在所有肿瘤标本中均有过度表达, 这一点表明ephrins在结肠癌的发展中扮演着角色。

2 侵袭和转移

结直肠癌的生成和发展的一个重要机制是转化的细胞侵入和跨过基底膜的能力, 这个过程有

利于腺瘤发展成为癌和转移灶. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)就是涉及这个过程的特定酶类. MMPs不仅包括降解过程的一部分酶素, 而且包括限制肿瘤活性的抑制因子. MMPs的一般功能就是降解蛋白多糖和基质糖蛋白. 同时, MMPs对于肿瘤的演进、基底膜完整性的缺失也是相当重要的, 这可能与肿瘤远处转移和预后不良的可行性增加相关^[26]. 因此, MMPs的过度表达可能是多级过程的一部分, 这个过程就是赘生细胞能够增殖和转移的过程. 在这里, 我们主要描述MMPs的主要类别和MMPs的组织抑制子(TIMPs), 并主要说明其在体内、外的动物研究资料上的进展.

MMPs是一组结构相关的肽链内断酶, 他们涉及正常组织降解和重塑的过程, 如血管形成和创伤修复. MMPs也与一些病理状况有关, 如关节炎. 每一个独特的MMPs共享几个相似的蛋白结构域, 他们基础结构的改变, 靶向相对应的细胞膜底物, 并能够激活其他的MMPs成员, 形成级联效应. MMP家族的原始类别包括胶原蛋白酶、间质溶解素、基质溶解因子、明胶酶、膜型金属蛋白酶和TIMPs. 胶原蛋白酶(MMP-1, -8和-13)主要是降解胶原, 并限制其他MMPs的活性. 间质溶解素(MMP-3, -10, -11和-12)主要是降解弹力蛋白、蛋白聚糖、层粘连蛋白和纤维结合素, 并能够激活胶原蛋白酶. 基质溶解因子(MMP-7)是最基本的MMP并且有最广泛的活性, 他能降解广泛的蛋白聚糖、层粘连蛋白、纤维结合素、明胶酶、胶原IV和弹力蛋白, 他也是一些胶原蛋白酶和明胶酶A(MMP-2)的原始激活剂. 明胶酶(MMP-2和-9)可降解明胶剂、胶原和弹力蛋白, 他们几乎没有激活其他MMPs的能力. 膜型金属蛋白酶(1-6)是一类锚在细胞膜上并可能参与细胞外基质元件的降解, 但是他们在明胶酶的激活中可能扮演着主要的角色. TIMPs是抑制MMP家族一些成员激活的一类蛋白, 包括TIMP-1和TIMP-2, 尤以后者为重要^[27]. 有资料报告TIMPs具有抗肿瘤或者抗转移的效能, 但最近的研究多表明TIMPs具有双面效应, TIMPs也可能与恶性肿瘤的活性相关. Roca *et al*^[28]通过回顾性研究并随访5年, 应用免疫染色法对81例结直肠癌患者进行研究, 结果发现, 通过多变量分析显示TIMP-1和TIMP-2与肿瘤的预后呈负相关, 但通过单变量分析却显示只有TIMP-2的过度表达可作为总生存率的预后因子.

至今, 已证明三种MMPs与结直肠腺

瘤和结直肠癌密切相关. MMP-2是主要的降解胶原IV的分子. 已有报道MMP-2在胃癌、胰腺癌和结直肠癌等实体瘤中的过度表达. MMP-7可能通过赘生细胞来表达, 并可能作用于新生物生长的早期阶段. 通过与正常黏膜的比较学习发现MMP-9 mRNA在结直肠癌中呈现高水平, 同时伴随着无瘤生成率和总体生存率的明显缩短. Heslin *et al*^[29]指出, MMP-7的过度表达发生在致癌的级联效应的早期阶段, 即从正常黏膜发展到腺瘤的阶段. 腺瘤需要一定的能力才能发展成为具有侵袭力的腺癌, 研究发现MMP-7在这阶段仍然保持着较高的水平, 这种能力是通过MMP-7的活化作用或者其他调节子(在这些组织中还没被定义的调节因子, 如其他的MMPs、前列腺素和生长因子等)的激活效应而使MMP-2和MMP-9的表达增强. 这可能有助于肿瘤细胞发展成为具有侵袭能力的癌细胞, 或者在原先正常组织中新血管的发生.

最近, Zinzindohoué *et al*^[30]通过对201例结直肠癌患者行多重PCR技术来检测MMP-1和MMP-3的基因型, 结果发现, MMP基因型与临床结果存在相关性, MMP-1的高度表达与肿瘤的侵入、转移和预后存在正相关, 而MMP-3的活性则做为MMP-1的补充, MMP-3的高度表达与癌症危险性相关. Jung *et al*^[31]通过免疫印迹法对41例结直肠癌患者进行分析, 结果发现, 肿瘤的浸润深度与MMPs和TIMPs无相关性, 但微血管计数与肿瘤的浸润深度存在正相关. TIMP-2的上调与邻近淋巴结的侵入成正相关, TIMP-2的过度表达与淋巴结的转移亦存在正相关.

3 结论

总之, MMPs在从结直肠腺瘤发现到结直肠癌阶段起着重要的作用. TIMPs是抑制MMP家族一些成员的一类蛋白, 具有抗肿瘤又有促肿瘤生成的双面性. 临床上通过MMPs抑制物来控制肿瘤生长的应用既要注意本身的抗MMPs作用又要尽可能使TIMPs发挥出抗肿瘤的效应, 这一点仍需要进一步的研究学习.

结直肠癌从血管形成到侵袭和转移的过程, 其生物学效应(表现在蛋白分子水平上)亦在不断的改变中, 各种因子共同调节着肿瘤的生成与发展. 通过对癌发生的某个特定通道的深刻认识特别是对于不同过程、不同机制之间的相互作用的了解将有助于我们获得对结直肠癌的

创新盘点

本文以结直肠癌的血管形成、侵袭和转移相关的特征性分子来说明其与疾病进展和术后生存率的相关性为主线, 对结直肠癌各个不同发展时期的特征性生物学行为进行了全面的总结并综述不同蛋白之间的相互联系.

应用要点
对结直肠癌血管
形成、侵袭转移
的生物学变化的
了解,可为临床基
因治疗结直肠癌
提供理论依据。

进一步了解. 从而为抑制肿瘤的药物研发提供理论依据, 相信在不久的将来, 通过抑制不同通道来抗肿瘤的药物将成为晚期肿瘤患者的新希望。

4 参考文献

- 1 Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186
- 2 Ellis LM, Liu W, Ahmad SA, Fan F, Jung YD, Shaheen RM, Reinmuth N. Overview of angiogenesis: Biologic implications for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2001; 28: 94-104
- 3 Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985
- 4 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 851-858
- 5 Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-1309
- 6 Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989; 246: 1309-1312
- 7 Robinson CJ, Mulloy B, Gallagher JT, Stringer SE. VEGF165-binding sites within heparan sulfate encompass two highly sulfated domains and can be liberated by K5 lyase. *J Biol Chem* 2006; 281: 1731-1740
- 8 Makino Y, Uenishi R, Okamoto K, Ise T, Hosono O, Tanaka H, Kanopka A, Poellinger L, Haneda M, Morimoto C. Transcriptional up-regulation of inhibitory PAS domain protein gene expression by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1): a negative feedback regulatory circuit in HIF-1-mediated signaling in hypoxic cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 14073-14082
- 9 Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Hackenberg C, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Acute hypoxia decreases plasma VEGF concentration in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E434-E439
- 10 Semenza GL. Angiogenesis in ischemic and neoplastic disorders. *Annu Rev Med* 2003; 54: 17-28
- 11 Evans SM, Judy KD, Dunphy I, Jenkins WT, Hwang WT, Nelson PT, Lustig RA, Jenkins K, Magarelli DP, Hahn SM, Collins RA, Grady MS, Koch CJ. Hypoxia is important in the biology and aggression of human glial brain tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8177-8184
- 12 Guo WJ, Li J, Chen Z, Zhuang JY, Gu WH, Zhang L, Pang J, Lu CH, Zhang WZ, Cheng YF. Transient increased expression of VEGF and MMP-1 in a rat liver tumor model after hepatic arterial occlusion. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 381-386
- 13 Bates DO, Harper SJ. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. *Vascul Pharmacol* 2002; 39: 225-237
- 14 Ishigami SI, Arai S, Furutani M, Niwano M, Harada T, Mizumoto M, Mori A, Onodera H, Imamura M.

Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1379-1384

- 15 Doger FK, Meteoglu I, Tuncyurek P, Okyay P, Cevikel H. Does the EGFR and VEGF expression predict the prognosis in colon cancer? *Eur Surg Res* 2006; 38: 540-544
- 16 Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006; 94: 1823-1832
- 17 Takahashi Y, Bucana CD, Liu W, Yoneda J, Kitadai Y, Cleary KR, Ellis LM. Platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1146-1151
- 18 Yoshinaga K, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Mori M. Platelet-derived endothelial cell growth factor mediates Rho-associated coiled-coil domain kinase messenger RNA expression and promotes cell motility. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 582-587
- 19 Takebayashi Y, Akiyama S, Akiba S, Yamada K, Miyadera K, Sumizawa T, Yamada Y, Murata F, Aikou T. Clinicopathologic and prognostic significance of an angiogenic factor, thymidine phosphorylase, in human colorectal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1110-1117
- 20 Saito S, Tsuno N, Nagawa H, Sunami E, Zhengxi J, Osada T, Kitayama J, Shibata Y, Tsuruo T, Muto T. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor correlates with good prognosis in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 42-49
- 21 Streit M, Velasco P, Riccardi L, Spencer L, Brown LF, Janes L, Lange-Asschenfeldt B, Yano K, Hawighorst T, Iruela-Arispe L, Detmar M. Thrombospondin-1 suppresses wound healing and granulation tissue formation in the skin of transgenic mice. *EMBO J* 2000; 19: 3272-3282
- 22 Maeda K, Nishiguchi Y, Yashiro M, Yamada S, Onoda N, Sawada T, Kang SM, Hirakawa K. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in colorectal carcinoma. *Int J Mol Med* 2000; 5: 373-378
- 23 Tokunaga T, Nakamura M, Oshika Y, Abe Y, Ozeki Y, Fukushima Y, Hatanaka H, Sadahiro S, Kijima H, Tsuchida T, Yamazaki H, Tamaoki N, Ueyama Y. Thrombospondin 2 expression is correlated with inhibition of angiogenesis and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 354-359
- 24 Ahmad SA, Liu W, Jung YD, Fan F, Wilson M, Reinmuth N, Shaheen RM, Bucana CD, Ellis LM. The effects of angiopoietin-1 and -2 on tumor growth and angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 1255-1259
- 25 Liu W, Ahmad SA, Jung YD, Reinmuth N, Fan F, Bucana CD, Ellis LM. Coexpression of ephrin-Bs and their receptors in colon carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 934-939
- 26 Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 101-117
- 27 Boedefeld WM 2nd, Bland KI, Heslin MJ. Recent insights into angiogenesis, apoptosis, invasion, and metastasis in colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*

- 2003; 10: 839-851
- 28 Roca F, Mauro LV, Morandi A, Bonadeo F, Vaccaro C, Quintana GO, Specterman S, de Kier Joffé EB, Pallotta MG, Puricelli LI, Lastiri J. Prognostic value of E-cadherin, beta-catenin, MMPs (7 and 9), and TIMPs (1 and 2) in patients with colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2006; 93: 151-160
- 29 Heslin MJ, Yan J, Johnson MR, Weiss H, Diasio RB, Urist MM. Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. *Ann Surg* 2001; 233: 786-792
- 30 Zinzindohoué F, Lecomte T, Ferraz JM, Houllier AM, Cugnenc PH, Berger A, Blons H, Laurent-Puig P. Prognostic significance of MMP-1 and MMP-3 functional promoter polymorphisms in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 594-599
- 31 Jung SA, Yang SK, Kim JS, Shim KN, Im SA, Myung SJ, Jung HY, Yu CS, Kim JC, Hong WS, Kim JH, Min YI. The expression of matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) and angiogenesis in relation to the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in submucosally invasive colorectal carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 401-408

同行评价
本文内容充实, 思路清晰, 层次分明, 有一定的学术价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WCJD 和 *WJG* 2008 年对作者贡献分布 将开始实行公开策略

本刊讯 *WCJD*和*WJG*即将开始实行在每篇文章的脚注内注明每个作者对文章的贡献率, 如: 作者贡献分布: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献均等; 此课题由陈湘川, 庞丽娟, 陈玲, 杨兰, 张金芳, 齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲, 杨兰, 张金芳, 蒋金芳, 杨磊, 李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川, 杨兰及 庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川, 庞丽娟及李洪安完成。(总编辑: 马连生 2007-11-15)