

# 血管生成拟态与肿瘤微循环

曾楷峰, 施瑞华

曾楷峰, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

施瑞华, 教授, 主任医师, 主要从事上消化道肿瘤的基础与临床研究.  
作者贡献分布: 本文由曾楷峰综述; 施瑞华审校.

通讯作者: 施瑞华, 教授, 210029, 江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院消化内科. ruihuashi@126.com

电话: 025-83674636

收稿日期: 2009-05-21 修回日期: 2009-07-07

接受日期: 2009-07-13 在线出版日期: 2009-07-18

## Vasculogenic mimicry and microcirculation in tumors

Kai-Feng Zeng, Rui-Hua Shi

Kai-Feng Zeng, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ruihuashi@126.com

Received: 2009-05-21 Revised: 2009-07-07

Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-07-18

### Abstract

Vasculogenic mimicry (VM), a term that describes a novel form of angiogenesis-independent microcirculation pattern recently found in few highly aggressive tumors, is formed by tumor cells, rather than endothelial cells. VM is closely correlated with the invasiveness, metastasis and prognosis of related tumors. The presence of VM is associated with an embryonic like phenotype acquired by tumor cells and the biological effects of many proteins. Furthermore, tumor microenvironment also plays an important role in the development of VM. Here, we will review the advances in research on the characteristic, formative mechanisms and clinical significance of VM.

Key Words: Vasculogenic mimicry; Angiogenesis; Tumor; Microcirculation

Zeng KF, Shi RH. Vasculogenic mimicry and microcirculation in tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(20): 2015-2020

### 摘要

血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是

近几年在少数高度恶性肿瘤中发现的一种独立于血管生成的全新肿瘤内微循环模式,即由恶性肿瘤细胞而非血管内皮细胞围成、细胞外基质界限的血管样结构. VM与肿瘤侵袭、转移及患者预后密切相关,其发生和肿瘤细胞呈现多潜能胚胎样表型及多种蛋白分子的生物学效应有关,肿瘤局部微环境也起着重要作用. 现就VM的特点、发生机制及临床意义等研究进展作一综述.

关键词: 血管生成拟态; 血管生成; 肿瘤; 微循环

曾楷峰, 施瑞华. 血管生成拟态与肿瘤微循环. *世界华人消化杂志* 2009; 17(20): 2015-2020

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2015.asp>

### 0 引言

肿瘤的生长和转移与新生血管形成密切相关. 既往观点认为内皮细胞依赖性血管是肿瘤循环的唯一形式. Maniotis *et al*<sup>[1]</sup>发现在高侵袭性黑色素瘤中,存在一种高碘酸-希夫(periodic acid-schiff, PAS)染色阳性, CD34阴性的管网状结构. Maniotis *et al*将其称为血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM),并推测其参与了肿瘤的微循环. 随后在卵巢癌、炎性乳腺癌、前列腺癌、骨肉瘤、肝细胞癌、胆囊癌、恶性食管间质瘤及肺癌等一些恶性肿瘤中证实了血管生成拟态的存在<sup>[2-9]</sup>. 近期,有学者发现急性白血病患者的骨髓间质细胞在体外Matrigel基质胶上培养时亦能形成VM<sup>[10]</sup>. VM的发现和提出,改变了人们对肿瘤微循环的观点,是对肿瘤微循环理论的必要补充,也为抗肿瘤治疗带来新的思路,引起研究者的极大兴趣.

### 1 VM的结构和特点

VM常位于肿瘤内部,是由肿瘤细胞通过自身变形围成,没有血管内皮细胞参与的、由细胞外基质界定的微循环管道. 这些结构可以是实芯也可以是中空. VM管壁PAS染色阳性,而CD34等内皮细胞标志物染色阴性,进一步提示VM中不含内皮细胞<sup>[1]</sup>. Shirakawa *et al*<sup>[11]</sup>对

### ■背景资料

血管生成拟态(VM)是Maniotis教授最早在恶性黑色素瘤中发现的一种独立于传统肿瘤血管生成的全新的肿瘤内微循环模式. 他的形成涉及多方面的机制,并与肿瘤的侵袭、转移以及患者的不良预后密切相关,是近年来肿瘤研究领域的热点. 血管生成拟态的提出为肿瘤临床治疗提供了新的思路 and 方向,有望成为肿瘤分子靶向治疗的新靶点.

### ■同行评议者

田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院

## ■研发前沿

目前,关于血管生成拟态的研究主要涉及其发生的分子机制及其作为靶点的肿瘤治疗的研究等方面。近来,不断有新的关于血管生成拟态的调节因子被报道,但其发生机制仍未能完全明确。许多问题有待进一步解决,例如形成血管生成拟态的肿瘤细胞与其他肿瘤细胞有何区别,其与肿瘤干细胞又有何联系?而针对血管生成拟态的治疗目前仍处于实验探索阶段,需寻找最佳的分子靶点以有效拮抗其形成,抗VM治疗与抗血管生成的联合治疗也将是研究的方向之一。

炎性乳腺癌血管和VM的血液动力学研究证实VM和肿瘤微血管相通,其内有血液流动供应细胞生长。Folberg *et al*<sup>[12]</sup>也发现黑色素瘤中的PAS阳性VM结构直接与脉絡膜血管层中的涡静脉或进入肿瘤的微血管相连接。随后, Frenkel *et al*<sup>[13]</sup>应用共聚焦激光扫描血管造影技术对脉絡膜黑素瘤患者的研究证实, VM不属于内皮细胞形成的脉管系统的一部分,而且血液能在VM结构中循环而不是蓄积下来。这些都提示VM参与了肿瘤的微循环,这也解释了在恶性黑色素瘤中心普遍没有坏死现象的原因。但在肿瘤中VM与血管是如何共存的? Zhang *et al*<sup>[14]</sup>通过对不同阶段的小鼠黑色素瘤移植瘤的观察,提出肿瘤血供的“三阶段现象”。即肿瘤早期血供主要来自VM,随着体积的增大,内皮细胞增殖,在VM和内皮细胞依赖性血管之间出现马赛克血管(由肿瘤细胞与内皮细胞共同参与构成),之后内皮细胞依赖性血管逐渐取代前两者成为肿瘤血供的主要方式。马赛克血管可能是VM和内皮细胞依赖性血管的中间阶段。

## 2 VM形成的调节机制

2.1 肿瘤细胞的去分化 Seftor *et al*<sup>[15]</sup>研究发现,黑色素瘤MUM-2细胞分化成2个克隆MUM-2B和MUM-2C。MUM-2B侵袭性高,可形成VM,而MUM-2C侵袭性低,不能形成VM;两者有210个基因表达不同,MUM-2B分子标志与多能胚胎样基因型相似。基因表达微阵列分析<sup>[16]</sup>显示侵袭性肿瘤细胞同时表达多种基因,包括上皮细胞、肾、神经、肌肉、内皮细胞、成纤维干细胞、周细胞表型特异基因。同时发现,黑色素瘤细胞特异的分化标记表达显著下调。提示高侵袭性葡萄膜黑色素瘤呈现多潜能胚胎干细胞的表型。Fujimoto *et al*<sup>[17]</sup>将膀胱癌ECV304细胞培养于I型胶原凝胶,发现其能形成管网状结构,并表达数个内皮相关标记因子,表明ECV304细胞具有内皮细胞性特征,使其能模拟并与内皮细胞协作促进肿瘤微循环的形成。这些结果充分证实了高度恶性肿瘤细胞的可塑性,能去分化逆转多潜能胚胎干细胞表型。

2.2 磷脂酰肌醇-3-激酶和基质金属蛋白酶及层粘连蛋白 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路在细胞的增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等方面起重要调节作用,而且与肿瘤细胞的迁移、黏附、肿瘤血管生成以及细胞外基质的降解等相关<sup>[18]</sup>。Hess *et al*<sup>[19]</sup>

在黑色素瘤研究中,证实磷脂酰肌醇-3-激酶特异性影响膜型-基质金属蛋白酶1(membrane type 1-matrix metalloproteinase, MT1-MMP)和基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)活性,在VM形成中起关键作用。活化的PI3K能激活MT1-MMP的活性;MT1-MMP在金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)协同下激活MMP-2。激活后的MT1-MMP和MMP-2促进层粘连蛋白(laminin, LN)5 $\gamma$ 2链裂解为 $\gamma$ 2'和 $\gamma$ 2x片段,沉积于肿瘤外环境中,促使肿瘤VM形成。应用PI3K特异性抑制剂后,MMP-2和MT1-MMP活性下降,进而阻滞LN-5 $\gamma$ 2链的裂解,导致 $\gamma$ 2'和 $\gamma$ 2x片段水平降低,最终延缓黑色素瘤VM的形成。Hendrix *et al*<sup>[16]</sup>亦发现,在高侵袭性黑色素瘤细胞中LN-5 $\gamma$ 2链及MMPs在VM网状结构染色区高表达,应用LN-5 $\gamma$ 2链反义寡核苷酸、MMP-2或MT1-MMP抗体可抑制VM发生。

2.3 血管上皮钙黏附素与上皮细胞激酶及黏附斑激酶 有研究<sup>[16]</sup>认为,血管上皮钙黏附素(VE-cadherin)能在相邻黑色素瘤细胞间同型结合,使上皮细胞激酶(EphA2)局限化于细胞膜上,与相邻细胞上的相应膜配体ephrin-A1相结合并发生磷酸化,同时黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)在细胞膜上跟EphA2以及可能的整合素相互作用,引起FAK磷酸化和活化,共同促进了VM形成。另一项研究<sup>[20]</sup>发现,黑色素瘤FAK第397和576位酪氨酸残基磷酸化可促进高侵袭性黑色素瘤形成VM;如果黑色素瘤细胞表达FAK相关非激酶蛋白,可阻断细胞外信号调节激酶介导的信号转导通路,从而抑制侵袭表型,使肿瘤细胞侵袭、转移和形成VM的能力降低。Hess *et al*<sup>[21]</sup>经体外实验证实,在高侵袭性黑色素瘤细胞中,敲除VE-cadherin或EphA2的表达影响EphA2磷酸化及其信号转导通路下游区,并导致细胞不能形成血管样结构。Margaryan *et al*<sup>[22]</sup>的研究也证实了EphA2可明显促进黑色素瘤VM形成。说明VE-cadherin及EphA2可能在VM形成中起关键作用。

2.4 蛋白酪氨酸激酶与上皮细胞激酶 Hess *et al*<sup>[23]</sup>经体外免疫荧光技术研究发现,蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)表达在高侵袭性黑色素瘤中明显升高,其活性在VM局部有所增加。而且PTKs的受体EphA2可在高侵袭性黑色素瘤细胞中特异性地表达,参与了血管样通道的形成,抑制PTKs活性或者敲除EphA2

基因可明显抑制VM产生. 提示PTKs引起的信号转导蛋白磷酸化对VM形成也很重要.

**2.5 环氧化酶-2** 环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)作为前列腺素E2的限速酶, 在多种上皮肿瘤中高表达, 通过多种信号通路参与癌症发生发展<sup>[24]</sup>. Basu *et al*<sup>[25]</sup>发现COX-2过表达的侵袭性乳腺癌细胞在三维Matrigel培养基培养时能形成VM结构, 而表达低水平COX-2的低侵袭性细胞株并不能形成这种管腔. 当使用塞来考昔或COX-2 siRNA处理肿瘤细胞后, 其管腔结构受到明显抑制. 可见COX-2参与了VM形成的调节.

**2.6 组织因子途径抑制物** Ruf *et al*<sup>[26]</sup>将低度侵袭性黑色素瘤细胞培养在含有重组组织因子途径抑制物-2(tissue factor pathway inhibitor-2, TFPI-2)的三维基质中, 能够产生一些血管样通道. 阻滞TFPI-2可抑制MMP-2的活性, 提示TFPI-2可能是侵袭性黑色素瘤形成VM的一个必要通路. 肿瘤细胞表达的TFPI-1可阻断TF相关的凝血通路, 发挥抗凝作用, 有利于血液在PAS阳性管道中流动. 这些结果说明肿瘤细胞不仅具有内皮细胞形态, 而且具有内皮细胞抗凝血功能, 以维持VM管道的血流灌注.

**2.7 肿瘤局部微环境** 缺氧可以促进少数恶性肿瘤VM的形成. Hendrix *et al*<sup>[27]</sup>在黑色素瘤裸鼠移植瘤模型中发现, 缺氧环境使高侵袭性黑色素瘤细胞恶性细胞基因表型转化多能胚胎样干细胞, 选择性地表达某些血管内皮细胞基因, 使其能够参与VM形成. Yao *et al*<sup>[28]</sup>研究发现, 缺氧是卵巢上皮癌细胞形成VM的重要诱导因素, 西罗莫司可通过抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达阻断VM形成. Sun *et al*<sup>[29]</sup>也发现黑色素瘤细胞在缺氧微环境中缺氧诱导因子HIF-1 $\alpha$ 表达增加, 并诱导VM管道形成以获得足够的供氧.

有学者<sup>[30]</sup>将不能形成VM的低侵袭性黑色素瘤细胞置于曾经培养过高侵袭性黑色素瘤细胞的基质中进行三维培养, 发现低侵袭性细胞的基因表达发生了显著变化, 并产生了VM. 当去除这种基质后, 低侵袭性细胞则失去形成VM的能力. Folberg *et al*<sup>[31]</sup>认为高侵袭性黑色素瘤能产生VM增殖所需的细胞外基质微环境: Laminin、IV型胶原、VI型胶原和纤维结合蛋白. 因此高侵袭性黑色素瘤细胞处理过的细胞外基质微环境能诱导VM的产生. 这说明肿瘤细胞外基质重塑也参与VM的形成.

**2.8 其他** VM形成的具体机制目前尚不完全清

楚, 除以上调节机制外, 研究者们近来又相继报道了多种与VM相关的调节因子. 有研究<sup>[32]</sup>认为, 迁移诱导蛋白-7(migration-inducing protein 7, Mig-7)在促进肿瘤细胞双向分化模拟内皮细胞特征表型过程中起重要作用. Petty *et al*<sup>[33]</sup>在三维培养中发现, Mig-7的表达能引起肿瘤细胞侵袭和VM的发生, 且Mig-7只在存在VM的高侵袭性黑色素瘤细胞表达. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能强有力的诱导内皮细胞增生和管状形成, 是诱导血管生长的强效因子<sup>[34]</sup>. 近来研究发现其与VM形成亦存在一定相关性. Mei *et al*<sup>[35]</sup>用特异性siRNA抑制VEGF的表达, 证实VEGF水平的降低与骨肉瘤细胞株MG63的VM减少相关. Wang *et al*<sup>[36]</sup>在卵巢癌的研究中也发现, VEGF-a(即VEGF)在VM形成中起重要作用, 并推测VEGF-a $\rightarrow$ EphA2 $\rightarrow$ MMPs $\rightarrow$ VM是VM形成的主要途径. Mourad-Zeidan *et al*<sup>[37]</sup>使用RNA干扰沉默黑色素瘤细胞半乳凝素-3(Galectin-3, Gal-3)表达后, VE-cadherin蛋白表达显著降低, 并使肿瘤细胞侵袭性及VM形成能力受到显著抑制. 提示Gal-3在VM形成过程中起重要作用. Su *et al*<sup>[38]</sup>通过RNA干扰实验证实, 沉默DNA结合抑制因子2(inhibitor of DNA binding 2, Id2)能相应下调VE-cadherin的表达, 同时使恶性黑色素瘤细胞不能形成VM. 推测Id2通过其靶分子VE-cadherin在VM形成中起重要调节作用. Le Mercier *et al*<sup>[39]</sup>发现使用siRNA技术下调神经胶质瘤细胞(brain-expressed X-linked gene 2, BEX2)基因能明显抑制VM的形成, 并削弱肿瘤细胞的侵袭性. 推测BEX2可能也参与了VM的形成.

### 3 VM的临床意义

**3.1 VM与肿瘤预后** VM的存在使得肿瘤组织血供丰富, 肿瘤细胞直接构成管壁, 无内皮细胞衬附. 由于缺乏内皮细胞衬附, VM管壁上的肿瘤细胞更容易脱落入其管道中, 进入血管随宿主血循环向远处转移<sup>[40]</sup>. Shirakawa *et al*<sup>[41]</sup>发现存在VM的病例较无VM者具有更高的血源性转移率和更低的5年存活率. 推测VM的存在与肿瘤预后成反比. Guzman *et al*<sup>[42]</sup>证实原发性肝细胞癌患者中VM的存在与原位肝移植后肿瘤的复发相关. Sun *et al*<sup>[43-44]</sup>发现存在VM的原发性肝细胞癌患者生存期显著低于无VM组. 而在胃肠道间质瘤的研究中也证实VM阳性肿瘤患者易于发生肝转移, 推测VM的存在是肿瘤预后不良的

#### ■ 相关报道

随着分子生物学及其他基础科学的发展, 近年来关于血管生成拟态的新的调节因子不断被报道, 为以血管生成拟态为靶标的肿瘤治疗研究提供了广阔前景. Su *et al*研究发现DNA结合抑制因子2(Id2)能相应下调VE-cadherin的表达, 进而抑制VM形成, 提示Id2通过其靶分子VE-cadherin在VM形成中起重要调节作用, 为抗VM治疗提供了新的思路.

## ■创新盘点

本文综述了国内外相关文献,对血管生成拟态的结构特点、发生机制、与肿瘤预后关系及以其为靶点的肿瘤治疗策略等多个方面作了全面、系统地总结,并介绍了近期报道的多种新的血管生成拟态调节因子。

独立预测因素。这些研究都说明VM不仅是侵袭性肿瘤获取血供的一种方式,而且与恶性肿瘤转移和不良预后密切相关。

**3.2 VM与肿瘤治疗** 传统的抗肿瘤血管新生治疗主要针对血管内皮细胞,而对恶性肿瘤自身能够形成VM结构未加以考虑,所以对某些肿瘤疗效不佳。van der Schaft *et al*<sup>[45]</sup>发现Anginex, TNP-470和内皮抑素(endostatin)3种作用于内皮细胞的血管生成抑制因子对黑色素瘤细胞VM相对无影响。VM在肿瘤中的发现,是对传统的抗肿瘤血管新生治疗的挑战和补充,迫使我们重新思考针对血管形成的治疗方法。拮抗某些肿瘤细胞黏附分子表达或抑制肿瘤侵袭相关蛋白酶合成及细胞外基质合成与分泌的分子靶向治疗,能有效抑制VM以阻断血液供应,可用于治疗高侵袭性、高血道转移性肿瘤。且分子靶向治疗具有对正常细胞影响较小、毒性轻微、安全性优于细胞毒性化疗药物等优点<sup>[46]</sup>。所以,以VM作为肿瘤分子靶向治疗靶点具有良好的应用前景。目前针对VM的治疗仍处于探索阶段。Hess *et al*提出应用PI3K特异性抑制剂能有效延缓黑素瘤VM的形成<sup>[19,23]</sup>。抑制蛋白酪氨酸激酶活性和敲除EphA2可明显抑制VM的产生。Vartanian *et al*<sup>[47]</sup>发现抗氧化剂能显著降低VEGF、VEGF受体和活性细胞凋亡蛋白酶(active caspase-3)蛋白水平,进一步抑制VM的形成。Zhang *et al*<sup>[48]</sup>通过动物实验发现沙利度胺能抑制MMP-2及MMP-9表达,进而抑制VM形成。最近一项研究发现,福斯高林(血小板凝集抑制剂)能诱导环磷腺苷(cyclic AMP)表达增多,进而通过多重信号通路抑制VM的形成<sup>[49]</sup>。这些发现将为肿瘤VM的靶向治疗带来新的希望。同时,肿瘤发生发展往往存在多靶点、多环节调控过程<sup>[50]</sup>,意味着治疗针对的靶点越多越能取得满意的结果。如何将抗VM治疗与其他分子靶向治疗相结合以及靶向治疗药物与化疗药物合理组合而达到最佳疗效<sup>[51]</sup>,也是今后肿瘤治疗研究的方向之一。

## 4 结论

VM的发现改变了人们对肿瘤血供的传统观念。VM分子机制的研究为恶性肿瘤临床治疗打下了理论基础,从而为阻止其进展、预防复发、抑制血行转移、提高患者的生存率及生活质量创造了重要条件。VM现象解释了抗内皮细胞治疗肿瘤疗效不佳的原因,并为开发针对肿瘤VM新的基因治疗提供了理论依据。肿瘤VM机制的

研究初步证实了肿瘤细胞可向胚胎样多能干细胞方向转化,也将丰富胚胎学、肿瘤干细胞理论及肿瘤基础理论。目前,关于VM的研究尚处于初步阶段,还有很多的机制和现象尚需要进一步探索,如发生VM时肿瘤细胞本身有何具体变化? VM的特异性标记物是什么? 肿瘤干细胞和组成VM的肿瘤细胞有何联系? 是否所有的低分化高侵袭性肿瘤都存在VM? 相信随着研究的不断深入,人们对VM的认识将更加客观和系统,并更好的将对VM的研究应用到肿瘤临床治疗中。

## 5 参考文献

- 1 Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, Seftor EA, Gardner LM, Pe'er J, Trent JM, Meltzer PS, Hendrix MJ. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 1999; 155: 739-752
- 2 Sood AK, Seftor EA, Fletcher MS, Gardner LM, Heidger PM, Buller RE, Seftor RE, Hendrix MJ. Molecular determinants of ovarian cancer plasticity. *Am J Pathol* 2001; 158: 1279-1288
- 3 Kobayashi H, Shirakawa K, Kawamoto S, Saga T, Sato N, Hiraga A, Watanabe I, Heike Y, Togashi K, Konishi J, Brechbiel MW, Wakasugi H. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin in an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256). *Cancer Res* 2002; 62: 860-866
- 4 Sharma N, Seftor RE, Seftor EA, Gruman LM, Heidger PM Jr, Cohen MB, Lubaroff DM, Hendrix MJ. Prostatic tumor cell plasticity involves cooperative interactions of distinct phenotypic subpopulations: role in vasculogenic mimicry. *Prostate* 2002; 50: 189-201
- 5 Cai XS, Jia YW, Mei J, Tang RY. Tumor blood vessels formation in osteosarcoma: vasculogenesis mimicry. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 94-98
- 6 Zhao XL, Du J, Zhang SW, Liu YX, Wang X, Sun BC. [A study on vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2006; 14: 41-44
- 7 范跃祖, 孙伟, 张文忠, 葛春艳. 原发性胆囊癌患者肿瘤血管生成拟态及其临床意义. *中华医学杂志* 2007; 87: 145-149
- 8 Zhao H, Gu XM. Study on vasculogenic mimicry in malignant esophageal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2430-2433
- 9 韩义明, 王静, 王国平, 敖启林. 肺癌组织中血管生成拟态和HIF-1 $\alpha$ 的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2008; 24: 269-272
- 10 Mirshahi P, Rafii A, Vincent L, Berthaut A, Varin R, Kalantar G, Marzac C, Calandini OA, Marie JP, Soria C, Soria J, Mirshahi M. Vasculogenic mimicry of acute leukemic bone marrow stromal cells. *Leukemia* 2009; 23: 1039-1048
- 11 Shirakawa K, Kobayashi H, Heike Y, Kawamoto S, Brechbiel MW, Kasumi F, Iwanaga T, Konishi F, Terada M, Wakasugi H. Hemodynamics in vasculogenic mimicry and angiogenesis of

- inflammatory breast cancer xenograft. *Cancer Res* 2002; 62: 560-566
- 12 Folberg R, Hendrix MJ, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 361-381
  - 13 Frenkel S, Barzel I, Levy J, Lin AY, Bartsch DU, Majumdar D, Folberg R, Pe'er J. Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry patterns of uveal melanoma by confocal indocyanine green angiography. *Eye* 2008; 22: 948-952
  - 14 Zhang S, Guo H, Zhang D, Zhang W, Zhao X, Ren Z, Sun B. Microcirculation patterns in different stages of melanoma growth. *Oncol Rep* 2006; 15: 15-20
  - 15 Seftor EA, Meltzer PS, Kirschmann DA, Pe'er J, Maniotis AJ, Trent JM, Folberg R, Hendrix MJ. Molecular determinants of human uveal melanoma invasion and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 233-246
  - 16 Hendrix MJ, Seftor EA, Hess AR, Seftor RE. Molecular plasticity of human melanoma cells. *Oncogene* 2003; 22: 3070-3075
  - 17 Fujimoto A, Onodera H, Mori A, Nagayama S, Yonenaga Y, Tachibana T. Tumour plasticity and extravascular circulation in ECV304 human bladder carcinoma cells. *Anticancer Res* 2006; 26: 59-69
  - 18 孙晓杰, 黄常志. PI3K-Akt信号通路 with 肿瘤. 世界华人消化杂志 2006; 14: 306-311
  - 19 Hess AR, Seftor EA, Seftor RE, Hendrix MJ. Phosphoinositide 3-kinase regulates membrane Type 1-matrix metalloproteinase (MMP) and MMP-2 activity during melanoma cell vasculogenic mimicry. *Cancer Res* 2003; 63: 4757-4762
  - 20 Hess AR, Hendrix MJ. Focal adhesion kinase signaling and the aggressive melanoma phenotype. *Cell Cycle* 2006; 5: 478-480
  - 21 Hess AR, Seftor EA, Gruman LM, Kinch MS, Seftor RE, Hendrix MJ. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 228-233
  - 22 Margaryan NV, Strizzi L, Abbott DE, Seftor EA, Rao MS, Hendrix MJ, Hess AR. EphA2 as a promoter of melanoma tumorigenicity. *Cancer Biol Ther* 2009 [Epub ahead of print]
  - 23 Hess AR, Seftor EA, Gardner LM, Carles-Kinch K, Schneider GB, Seftor RE, Kinch MS, Hendrix MJ. Molecular regulation of tumor cell vasculogenic mimicry by tyrosine phosphorylation: role of epithelial cell kinase (Eck/EphA2). *Cancer Res* 2001; 61: 3250-3255
  - 24 Becker MR, Siegelin MD, Rompel R, Enk AH, Gaiser T. COX-2 expression in malignant melanoma: a novel prognostic marker? *Melanoma Res* 2009; 19: 8-16
  - 25 Basu GD, Liang WS, Stephan DA, Wegener LT, Conley CR, Pockaj BA, Mukherjee P. A novel role for cyclooxygenase-2 in regulating vascular channel formation by human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R69
  - 26 Ruf W, Seftor EA, Petrovan RJ, Weiss RM, Gruman LM, Margaryan NV, Seftor RE, Miyagi Y, Hendrix MJ. Differential role of tissue factor pathway inhibitors 1 and 2 in melanoma vasculogenic mimicry. *Cancer Res* 2003; 63: 5381-5389
  - 27 Hendrix MJ, Seftor RE, Seftor EA, Gruman LM, Lee LM, Nickoloff BJ, Miele L, Sheriff DD, Schattman GC. Transendothelial function of human metastatic melanoma cells: role of the microenvironment in cell-fate determination. *Cancer Res* 2002; 62: 665-668
  - 28 Yao LQ, Feng YJ, Ding JX, Xu CJ, Jin HY, Yin LH. [Primary study of vasculogenic mimicry induced by hypoxia in epithelial ovarian carcinoma] *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2005; 40: 662-665
  - 29 Sun B, Zhang D, Zhang S, Zhang W, Guo H, Zhao X. Hypoxia influences vasculogenic mimicry channel formation and tumor invasion-related protein expression in melanoma. *Cancer Lett* 2007; 249: 188-197
  - 30 Seftor EA, Meltzer PS, Kirschmann DA, Margaryan NV, Seftor RE, Hendrix MJ. The epigenetic reprogramming of poorly aggressive melanoma cells by a metastatic microenvironment. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 174-196
  - 31 Folberg R, Arbieva Z, Moses J, Hayee A, Sandal T, Kadkol S, Lin AY, Valyi-Nagy K, Setty S, Leach L, Chévez-Barrios P, Larsen P, Majumdar D, Pe'er J, Maniotis AJ. Tumor cell plasticity in uveal melanoma: microenvironment directed dampening of the invasive and metastatic genotype and phenotype accompanies the generation of vasculogenic mimicry patterns. *Am J Pathol* 2006; 169: 1376-1389
  - 32 Robertson GP. Mig-7 linked to vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 2007; 170: 1454-1456
  - 33 Petty AP, Garman KL, Winn VD, Spidel CM, Lindsey JS. Overexpression of carcinoma and embryonic cytotrophoblast cell-specific Mig-7 induces invasion and vessel-like structure formation. *Am J Pathol* 2007; 170: 1763-1780
  - 34 Tseng PL, Tai MH, Huang CC, Wang CC, Lin JW, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Hu TH. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. *J Surg Oncol* 2008; 98: 349-357
  - 35 Mei J, Gao Y, Zhang L, Cai X, Qian Z, Huang H, Huang W. VEGF-siRNA silencing induces apoptosis, inhibits proliferation and suppresses vasculogenic mimicry in osteosarcoma in vitro. *Exp Oncol* 2008; 30: 29-34
  - 36 Wang JY, Sun T, Zhao XL, Zhang SW, Zhang DF, Gu Q, Wang XH, Zhao N, Qie S, Sun BC. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 758-766
  - 37 Mourad-Zeidan AA, Melnikova VO, Wang H, Raz A, Bar-Eli M. Expression profiling of Galectin-3-depleted melanoma cells reveals its major role in melanoma cell plasticity and vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 2008; 173: 1839-1852
  - 38 Su F, Li B, Wang J, Xu X, Ren R, Li L, Gao F, Liu X. Molecular regulation of vasculogenic mimicry in human uveal melanoma cells: role of helix-loop-helix Id2 (inhibitor of DNA binding 2). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 411-419
  - 39 Le Mercier M, Fortin S, Mathieu V, Roland I, Spiegl-Kreinecker S, Haibe-Kains B, Bontempi G, Decaestecker C, Berger W, Lefranc F, Kiss R. Galectin 1 proangiogenic and promigratory effects in the Hs683 oligodendroglioma model are partly mediated through the control of BEX2 expression. *Neoplasia* 2009; 11: 485-496
  - 40 Folberg R, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry.

## ■应用要点

血管生成拟态的发现引起人们对传统抗肿瘤血管生成治疗的反思,可能成为临床治疗高度恶性肿瘤的全新分子靶标和方向。对血管生成拟态的深入研究也将更好地在肿瘤临床治疗中起指导作用。

## ■同行评价

本文就血管生成拟态的特点、发生机制及临床意义等研究进展进行了综述,属综述性文章,有关血管生成拟态与肿瘤微循环相关综述近年有较多报道,本文内容全面,可靠,有一定的可读性。

- APMIS 2004; 112: 508-525
- 41 Shirakawa K, Wakasugi H, Heike Y, Watanabe I, Yamada S, Saito K, Konishi F. Vasculogenic mimicry and pseudo-comedo formation in breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 99: 821-828
- 42 Guzman G, Cotler SJ, Lin AY, Maniotis AJ, Folberg R. A pilot study of vasculogenic mimicry immunohistochemical expression in hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1776-1781
- 43 Sun B, Zhang S, Zhang D, Du J, Guo H, Zhao X, Zhang W, Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with high tumor grade, invasion and metastasis, and short survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 16: 693-698
- 44 Sun B, Qie S, Zhang S, Sun T, Zhao X, Gao S, Ni C, Wang X, Liu Y, Zhang L. Role and mechanism of vasculogenic mimicry in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2008; 39: 444-451
- 45 van der Schaft DW, Seftor RE, Seftor EA, Hess AR, Gruman LM, Kirschmann DA, Yokoyama Y, Griffioen AW, Hendrix MJ. Effects of angiogenesis inhibitors on vascular network formation by human endothelial and melanoma cells. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1473-1477
- 46 吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3666-3672
- 47 Vartanian AA, Burova OS, Stepanova EV, Baryshnikov AY, Lichinitser MR. Melanoma vasculogenic mimicry is strongly related to reactive oxygen species level. *Melanoma Res* 2007; 17: 370-379
- 48 Zhang S, Li M, Gu Y, Liu Z, Xu S, Cui Y, Sun B. Thalidomide influences growth and vasculogenic mimicry channel formation in melanoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27: 60
- 49 Lissitzky JC, Parriaux D, Ristorcelli E, Vérine A, Lombardo D, Verrando P. Cyclic AMP signaling as a mediator of vasculogenic mimicry in aggressive human melanoma cells in vitro. *Cancer Res* 2009; 69: 802-809
- 50 Ellis LM, Hicklin DJ. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6371-6375
- 51 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ 。 $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t=4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2009-07-18)