

VEGF 165b在结直肠癌组织中的差异表达及其意义

赵一军, 梁勇, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊

赵一军, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊, 上海交通大学附属上海市第六人民医院普外科 上海市 200233

梁勇, 徐州医学院附属医院普外科 江苏省徐州市 221002

赵一军, 硕士, 主要从事胃肠外科及外科营养的临床与基础研究。作者贡献分布: 此课题由杨俊与梁勇设计; 研究过程由赵一军与韩华中操作完成; 数据分析及本论文写作由赵一军完成; 论文由杨俊、石忱长及朱庆超审阅。

通讯作者: 杨俊, 副主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海第六人民医院普外科。yangjuns@foxmail.com
收稿日期: 2013-10-25 修回日期: 2013-11-13

接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2014-01-18

Clinical significance of differential expression of VEGF 165b between colorectal cancer and normal intestinal mucosa tissues

Yi-Jun Zhao, Yong Liang, Chen-Zhang Shi, Hua-Zhong Han, Qing-Chao Zhu, Jun Yang

Yi-Jun Zhao, Chen-Zhang Shi, Hua-Zhong Han, Qing-Chao Zhu, Jun Yang, Department of Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Yong Liang, Department of Surgery, Xuzhou Medical College Affiliated Hospital, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. yangjuns@foxmail.com

Received: 2013-10-25 Revised: 2013-11-13

Accepted: 2013-11-19 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) 165b between colorectal cancer (CRC) and normal intestinal mucosa tissues and its role in the development of CRC.

METHODS: Real-time qRT-PCR was performed to detect the expression of VEGF 165b mRNA in 20 fresh CRC tissues and 20 matched normal intestinal mucosa tissues. Statistical methods were used to compare the expression of VEGF 165b in CRC tissues and normal intestinal mucosa tissues; tissues inside and outside the serosal layer; tissues with and without lymph node metastasis; tissues of TNM stages II and III tumors.

RESULTS: The positive expression rate of VEGF 165b mRNA in normal intestinal mucosa tissues was significantly higher than that in CRC tissues ($P = 0.006$). The expression of VEGF 165b was not statistically significant between CRC tissues and normal intestinal mucosa tissues, between tissues inside and outside the serosal layer, between tissues with and without lymph node metastasis, or tissues between TNM stages II and III tumors.

CONCLUSION: VEGF 165b might play a role in inhibiting the development of CRC and provide a new target for the diagnosis, prognosis and treatment of this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Colorectal Cancer; Alternative splicing; VEGF 165b; Real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction

Zhao YJ, Liang Y, Shi CZ, Han HZ, Zhu QC, Yang J. Clinical significance of differential expression of VEGF 165b between colorectal cancer and normal intestinal mucosa tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 273-278
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/273.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.273>

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子165b(vascular endothelial growth factor 165b, VEGF 165b)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织及其配对的正常黏膜组织中的表达情况, 探讨其与结直肠癌发生与发展的关系。

方法: 用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction, real-time qRT-PCR)分别检测20对结直肠癌组织及其配对的正常肠黏膜组织中VEGF 165b mRNA的表达情况; 运用统计学方法对结直肠癌组织与正常黏膜组织、浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达情

■背景资料

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 165b是VEGFA最重要的选择性剪接变异体之一, 具有拮抗血管生长、抑制肿瘤生长的作用。以往的研究显示VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、尤文氏肉瘤、糖尿病视网膜膜、Denys-Drash综合征、系统性硬化症等疾病密切相关。本实验进一步探讨VEGF 165b与结直肠癌发生与发展的关系。

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■研究前沿

选择性剪接是一种重要的转录后调控机制,具有促进基因组复杂性和蛋白质组多样性的作用,其过程受多种顺式作用元件和反式作用因子的调控。选择性剪接及其调控机制的异常与包括癌症在内的多种疾病密切相关。

况统计与分析。

结果: VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,统计具有显著性差异($P = 0.006$);在浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达无明显差别,统计无显著性差异($P > 0.05$)。

结论: VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用,为结直肠癌的诊断、治疗和预后提供新的靶点。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 选择性剪接; VEGF 165b; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提示: 本文通过检测血管内皮生长因子165b在结直肠癌组织及其配对的正常黏膜组织中的表达情况,表明VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达,提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用。

赵一军, 梁勇, 石忱长, 韩华中, 朱庆超, 杨俊. VEGF 165b在结直肠癌组织中的差异表达及其意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 273-278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/273.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.273>

0 引言

结直肠癌是最常见的消化系恶性实体肿瘤之一,其发生与发展都依赖于血管生成,而血管的生成主要由促血管生成因子和抑血管生成因子调控失衡,促血管生成因子增多所致。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在调控血管生成方面具有重要意义,其家族成员包括VEGFA、PIGF、VEGFB、VEGFC和VEGFD(FIGF),而VEGFE和VEGFF分别存在于病毒和蛇类毒液中。VEGFA作为VEGF基因家族最重要的成员之一,由8个外显子和7个内含子构成,其中外显子6、7、8可选择性剪接,至少产生25种选择性剪接变异体。VEGFA mRNA外显子8的C末端的剪接方式不同可产生两大亚家族剪接体,即VEGFA_{xxx}和VEGFA_{xxxb}, xxx代表氨基酸的数目。VEGFA_{xxx}是通过临近剪接位点(8a)方式产生,具有促血管生成作用,而VEGFA_{xxxb}是通过远端剪接位点(8b)方式产生,具有

抗血管生成作用。VEGF 165b由7个外显子构成,缺乏外显子6,由Bates等^[1]于2002年首次从肾小球上皮细胞分离得到,具有抑制血管生成的作用,在结构上与VEGF 165仅表现末端6个氨基酸的不同。研究发现VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、尤文氏肉瘤、糖尿病视网膜、Denys-Drash综合征等组织中表达下降^[2-8],在系统性硬化症等组织中表达上调^[9-11],具有拮抗血管生长、抑制肿瘤生长的作用。本研究采用实时定量聚合酶链反应检测VEGF 165b在结直肠癌组织和正常黏膜组织中的表达情况,初步探讨其与结直肠癌发生发展的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-01在上海交通大学附属第六人民医院普外科进行手术的结直肠癌患者20例(病理证实),于术中切除肿瘤标本后剪取肿瘤处黏膜组织和距肿瘤10 cm以上正常大肠黏膜组织(病理证实无肿瘤浸润转移)作为肿瘤组和正常黏膜组。全部病例术前均未行放射治疗、化学治疗;其中男11例,女9例。年龄39-81岁,平均65岁。并对临床资料按照浆膜内侧与浆膜外侧、无淋巴结转移与有淋巴结转移以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期(Ⅰ期与Ⅳ期例数少,无统计意义)进行分组(表1)。每例取肿瘤组和正常黏膜组新鲜标本各3块,离体后立即放入液氮速冻待检。实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)方法检测20例结直肠癌组织中VEGF 165b的表达、20例正常黏膜组织中VEGF 165b的表达。本研究所有临床标本均事先得到家属知情同意和伦理委员会批准。TOYOBO Re-verTra Ace[®] qPCR RT Kit Code No.FSQ-101、TOYOBO SYBR Green Realtime PCR Master Mix Code No. QPK-201(日本TOYOBO公司);Thermo nanodrop 2000微量浓度测试仪(美国赛默飞),Funglyn FTC-3000实时荧光定量PCR仪(加拿大枫岭生物),Ultra Pure UF除热源型超纯水机(上海和泰仪器有限公司),XIANG YI H1650-W台式微量高速离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);BIO-RAD Powerpac Basic电泳仪系统(美国伯乐公司)。

1.2 方法

1.2.1 引物设计与合成: 引物设计参照文献[6,12]。VEGF 165b上游引物: 5'-TCAGAGCGGAGA-AAGCATTTGT-3',下游引物: 5'-TCCTGGT-

表 1 临床入组患者标本基本资料

	<i>n</i>	百分比(%)
性别		
男	11	55
女	9	45
原发肿瘤位置		
升结肠	2	10
横结肠	2	10
乙状结肠	8	40
直肠	8	40
TNM分期		
I	4	20
II	7	35
III	7	35
IV	2	10
浸润深度		
T1	1	5
T2	3	15
T3	4	20
T4	12	60
淋巴结转移		
N0	11	55
N1	4	20
N2	5	25
远处转移		
M0	18	90
M1	2	10

GAGAGATCTGCAAGT-3', 130 bp; GAPDH上游引物: 5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGA-3', 下游引物: 5'-CCTGGAAGATGGTGATGGGAT-3', 225 bp. 引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成.

1.2.2 组织总RNA提取与检测: 按试剂说明书操作步骤提取组织总RNA. 所提取总RNA完整性经1.5%琼脂糖凝胶电泳检测. 用nanodrop微量分析仪定量并检测其纯度, 检测 A_{260} 、 A_{279} 、 A_{230} 的吸收峰已经核算浓度. 并计算 $A_{260/279}$ 以及 $A_{260/230}$ 的比值验证RNA纯度. $A_{260/279}$ 比值为1.8-2.0者可用于逆转录反应, -80 °C保存备用.

1.2.3 实时荧光定量PCR检测: 逆转录(RT)采用TOYOBO ReverTra Ace qPCR RT Kit(20 μ L体系), 8 μ L RNase-free H₂O与6 μ L总RNA混匀, 冰上冷却; 将预先配好的RT组份(5 \times RT buffer 4 μ L、Enzyme mix 1 μ L、RT primer 1 μ L)取6 μ L加入到上述体系(冰上加样), 组成逆转录完成的20 μ L体系. RT反应条件为: 65 °C变性5 min, 42 °C逆转录18 min, 98 °C灭活5 min, 1个循环. PCR反应体系为: RNase-free H₂O 7.2 μ L、2 \times real-time PCR Master Mix 10 μ L、上游引物

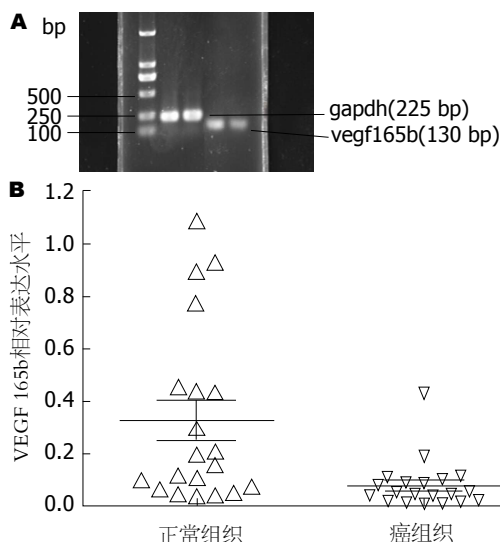


图 1 VEGF 165b在结直肠癌组织与正常黏膜组织中的表达. A: 电泳图; B: 统计图. VEGF: 血管内皮生长因子.

F1(10 μ mol/L) 0.4 μ L、下游引物R1(10 μ mol/L) 0.4 μ L、cDNA 2 μ L. PCR反应条件为: 94 °C 30 s; 94 °C 20 s, 61 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40个循环; 72 °C 1 min, 降温至4 °C-10 °C. 1.5%琼脂糖凝胶电泳, 50 \times TAE缓冲液, PCR产物及Marker均上样5 μ L, 于140 V下电泳25 min, EB染色10 min, 紫外灯下观察.

统计学处理 计数资料数据以mean \pm SD表示. 两组计数资料的比较采用成组设计的 t 检验; 组间比较采用SNK(Student-Newman-Keuls)法; 运用GraphPad Prism统计分析软件对资料进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调 与正常黏膜组织相比, VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调, 统计具有显著性差异($P = 0.006$, 图1), 提示VEGF 165b可能具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用.

2.2 VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达无明显差异, 统计具有无显著性差异($P > 0.05$, 图2A), 提示VEGF 165b在结直肠癌组织中持续低表达, 与结直肠癌的浸润相关性较低.

2.3 VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达无明显差异, 统计具有无显著性差异($P > 0.05$, 图2B), 提示VEGF 165b与结直肠癌的淋巴结转移无明显关联.

■ 相关报道

Woolard等研究证实, VEGF 165b在恶性前列腺组织中较良性前列腺组织中明显下降, 提示VEGF 165b具有抑制前列腺癌增殖和转移的作用. 姜翠苹等研究证实VEGF 165b在膀胱移行细胞癌和肾细胞癌中均表达下调, 提示VEGF 165b具有抑制膀胱移行细胞癌和肾细胞癌发生和发展的作用.

■ 创新盘点

本研究国内首次运用RT-PCR方法证实VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显下调,提示多种相关基因的选择性剪接与结直肠癌发生发展可能存在密切联系,为结直肠癌的研究提供了新的思路与方向。

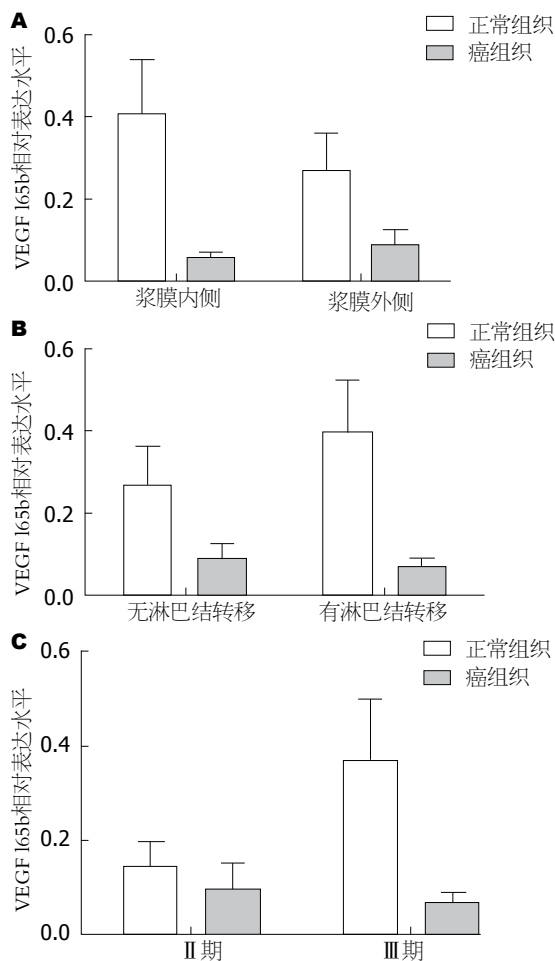


图2 VEGF 165b在组织中的表达。A: VEGF 165b在浆膜内侧与浆膜外侧组织中的表达; B: VEGF 165b在无淋巴结转移与有淋巴结转移组织中的表达; C: VEGF 165b在II期与III期组织中的表达。VEGF: 血管内皮生长因子。

2.4 VEGF 165b在II期与III期组织中的表达无显著性差异 VEGF 165b在II期与III期组织中的表达无明显差异,统计具有无显著性差异($P>0.05$,图2C),提示VEGF 165b与结直肠癌的淋巴结浸润和转移无明显联系。

3 讨论

VEGF 165b是VEGFA最重要的选择性剪接变体,为研究最为深入的VEGFA之一,其末端6个氨基酸由外显子8b编码,依次为半胱氨酸-天冬氨酸-苏氨酸-精氨酸-赖氨酸-天冬氨酸,而VEGF 165末端6个氨基酸由外显子8a编码,依次为半胱氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸-精氨酸-精氨酸。由于VEGF 165b末端2个精氨酸,被赖氨酸和天冬氨酸取代,丢失1个二硫键,导致其结合VEGFR2和神经菌毛素1(neuropilin1, NRP1)能力下降,引起下游信号通路一系列的变化。研究显示,VEGF 165b除存在于肿瘤组织等外,也存在于

正常的人体组织且占据所有VEGFA相当大的比例,如玻璃体液、血浆、尿液、肾皮质、肾小球、结肠上皮细胞、膀胱、平滑肌、肺、胰岛组织等^[13-15],具有拮抗血管生成、抑制内皮细胞生长、细胞保护、增加血管渗透性和舒张血管等作用。VEGF 165b在视网膜色素上皮细胞、足细胞和微血管内皮细胞的表达主要受生长因子的调节,如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等; IGF-1刺激蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)激活丝氨酸/精氨酸蛋白激酶1(serine/arginine protein kinase 1, SRPK1), SRPK1磷酸化激活富含丝氨酸/精氨酸剪接因子1(serine/arginine-rich splicing factor 1, SPSF1, ASF/SF2),结合于VEGF mRNA前体的临近剪接位点(8a),促使VEGFAxxx的表达^[16,17], WT1亦可结合SPSF1,产生相同效应^[18]; TGF- β 刺激p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路,激活下游C1k/sty蛋白激酶,引起富含丝氨酸/精氨酸剪接因子6(serine/arginine-rich splicing factor 6, SPSF6, SRp55)磷酸化,结合于VEGF mRNA前体的远端剪接位点(8b),促使VEGFAxxxb的表达^[11,17];另外,转录因子1(E2F1)通过上调富含丝氨酸/精氨酸剪接因子2(serine/arginine-rich splicing factor 2, SPSF2, SC35),促使VEGF 165b的表达^[19]。

研究表明,VEGF 165b在肾细胞癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤等多种肿瘤组织中表达下调,具有拮抗血管生成和生长,抑制肿瘤组织生成和发展的作用。Cui等^[20]对肾小球足突细胞的研究中发现,分化良好的足突细胞VEGF 165b高水平表达,而未分化的足突细胞VEGF 165b表达下降。Rennel等^[5]研究证实,VEGF 165b过量表达可以抑制小鼠肿瘤模型中前列腺癌、肾细胞癌和尤文氏肉瘤的生长。Woolard等运用酶联免疫吸附试验(ELISA)和RT-PCR证实,VEGF 165b在恶性前列腺组织中较良性前列腺组织中明显下降,提示VEGF 165b具有抑制前列腺癌增殖和转移的作用。姜翠苹等^[7,8]运用SP免疫组织化学和RT-PCR方法证实,VEGF 165b在膀胱移行细胞癌和肾细胞癌中均表达下调,提示VEGF 165b具有抑制膀胱移行细胞癌和肾细胞癌发生和发展的作用。上述研究结果进一步证实VEGF 165b可能具有拮抗血管生成从而抑制肿瘤生长的作用,成为判断肿瘤预后的指标。

本研究为进一步探讨VEGF 165b在结直肠癌发生、发展、浸润与转移中的作用, 采用RT-PCR方法, 从mRNA水平检测结直肠癌组织与正常黏膜组织中VEGF 165b的表达情况. 并运用统计学方法对结直肠癌组织与正常黏膜组织、浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达情况统计与分析. VEGF 165b在结直肠癌组织中的表达明显低于正常黏膜组织的表达, 统计具有显著性差异($P = 0.006$), 与Varey等^[21]研究结果相同; 在浆膜内侧与浆膜外侧组织、无淋巴结转移与有淋巴结转移组织以及TNM分期Ⅱ期与Ⅲ期组织中的VEGF 165b mRNA的表达无明显差别, 无统计学意义($P > 0.05$). 上述结果提示, VEGF 165b可能与结直肠癌的发生和发展密切相关, 而与肿瘤的浸润和转移无明显关联.

总之, VEGF 165b在结直肠癌中表达明显下调, 可能具有抑制肿瘤发生和发展的作用. 进一步阐明VEGF 165b肿瘤发生和发展的确切机制以及VEGF 165b表达调控机制, 将为结直肠癌诊断、治疗和预后提供重要靶点.

4 参考文献

- 1 Bates DO, Cui TG, Doughty JM, Winkler M, Sugiono M, Shields JD, Peat D, Gillatt D, Harper SJ. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 4123-4131 [PMID: 12124351]
- 2 Konopatskaya O, Churchill AJ, Harper SJ, Bates DO, Gardiner TA. VEGF165b, an endogenous C-terminal splice variant of VEGF, inhibits retinal neovascularization in mice. *Mol Vis* 2006; 12: 626-632 [PMID: 16735996]
- 3 Schumacher VA, Jeruschke S, Eitner F, Becker JU, Pitschke G, Ince Y, Miner JH, Leuschner I, Engers R, Everding AS, Bulla M, Royer-Pokora B. Impaired glomerular maturation and lack of VEGF165b in Denys-Drash syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 719-729 [PMID: 17267748 DOI: 10.1681/asn.2006020124]
- 4 Díaz R, Peña C, Silva J, Lorenzo Y, García V, García JM, Sánchez A, Espinosa P, Yuste R, Bonilla F, Domínguez G. p73 Isoforms affect VEGF, VEGF165b and PEDF expression in human colorectal tumors: VEGF165b downregulation as a marker of poor prognosis. *Int J Cancer* 2008; 123: 1060-1067 [PMID: 18546269 DOI: 10.1002/ijc.23619]
- 5 Rennel E, Waine E, Guan H, Schüller Y, Leenders W, Woolard J, Sugiono M, Gillatt D, Kleinerman E, Bates D, Harper S. The endogenous anti-angiogenic VEGF isoform, VEGF165b inhibits human tumour growth in mice. *Br J Cancer* 2008; 98: 1250-1257 [PMID: 18349828 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604309]
- 6 Tayama M, Furuhashi T, Inafuku Y, Okita K, Nishide T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. Vascular endothelial growth factor 165b expression in stromal cells and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4867-4874
- 7 姜翠苹, 王德林. 膀胱移行细胞癌组织与正常组织中VEGF165b的差异表达及其意义. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 1137-1140
- 8 姜翠苹, 王德林, 彭波. 肾细胞癌组织与正常组织中VEGF165b的差异表达及其意义. *重庆医科大学学报* 2009; 34: 281-284
- 9 Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1241-1254 [PMID: 20132409 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01027.x]
- 10 Manetti M, Guiducci S, Romano E, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Conforti ML, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1425-1427 [PMID: 23572336 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203183]
- 11 Manetti M, Guiducci S, Romano E, Ceccarelli C, Bellando-Randone S, Conforti ML, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 2011; 109: e14-e26 [PMID: 21636803 DOI: 10.1161/circresaha.111.242057]
- 12 Delcombel R, Janssen L, Vassy R, Gammons M, Haddad O, Richard B, Letourneur D, Bates D, Hendricks C, Waltenberger J, Starzec A, Sounni NE, Noël A, Deroanne C, Lambert C, Colige A. New prospects in the roles of the C-terminal domains of VEGF-A and their cooperation for ligand binding, cellular signaling and vessels formation. *Angiogenesis* 2013; 16: 353-371 [PMID: 23254820 DOI: 10.1007/s10456-012-9320-y]
- 13 Perrin RM, Konopatskaya O, Qiu Y, Harper S, Bates DO, Churchill AJ. Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia* 2005; 48: 2422-2427 [PMID: 16193288 DOI: 10.1007/s00125-005-1951-8]
- 14 Bevan HS, van den Akker NM, Qiu Y, Polman JA, Foster RR, Yem J, Nishikawa A, Satchell SC, Harper SJ, Gittenberger-de Groot AC, Bates DO. The alternatively spliced anti-angiogenic family of VEGF isoforms VEGFxxx in human kidney development. *Nephron Physiol* 2008; 110: p57-p67 [PMID: 19039247 DOI: 10.1159/000177614]
- 15 Woolard J, Bevan HS, Harper SJ, Bates DO. Molecular diversity of VEGF-A as a regulator of its biological activity. *Microcirculation* 2009; 16: 572-592 [PMID: 19521900 DOI: 10.1080/10739680902997333]
- 16 Nowak DG, Amin EM, Rennel ES, Hoareau-Aveilla C, Gammons M, Damodaran G, Hagiwara M, Harper SJ, Woolard J, Ladomery MR, Bates DO. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) splicing from pro-angiogenic to anti-angiogenic isoforms: a novel therapeutic strategy for angiogenesis. *J Biol Chem* 2010; 285: 5532-5540 [PMID: 19906640 DOI: 10.1074/jbc.M109.074930]
- 17 Nowak DG, Woolard J, Amin EM, Konopatskaya O, Saleem MA, Churchill AJ, Ladomery MR, Harper SJ, Bates DO. Expression of pro- and anti-angiogenic

■应用要点

本研究表明VEGF 165b结直肠癌组织中的表达明显下调, 提示具有抗血管生成、抑制肿瘤生长的作用, 从而为结直肠癌的诊断、治疗和预后提供参考。

■同行评价

本文探讨血管内皮生长因子165b与结直肠癌发生与发展的关系,内容客观,观点新颖,具有一定的科学意义.

- isoforms of VEGF is differentially regulated by splicing and growth factors. *J Cell Sci* 2008; 121: 3487-3495 [PMID: 18843117 DOI: 10.1242/jcs.016410]
- 18 Amin EM, Oltean S, Hua J, Gammons MV, Hamdollah-Zadeh M, Welsh GI, Cheung MK, Ni L, Kase S, Rennel ES, Symonds KE, Nowak DG, Royer-Pokora B, Saleem MA, Hagiwara M, Schumacher VA, Harper SJ, Hinton DR, Bates DO, Lodomery MR. WT1 mutants reveal SRPK1 to be a downstream angiogenesis target by altering VEGF splicing. *Cancer Cell* 2011; 20: 768-780 [PMID: 22172722 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.016]
- 19 Merdzhanova G, Gout S, Keramidas M, Edmond V, Coll JL, Brambilla C, Brambilla E, Gazzeri S, Eymin B. The transcription factor E2F1 and the SR protein SC35 control the ratio of pro-angiogenic versus antiangiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor-A to inhibit neovascularization in vivo. *Oncogene* 2010; 29: 5392-5403 [PMID: 20639906 DOI: 10.1038/onc.2010.281]
- 20 Cui TG, Foster RR, Saleem M, Mathieson PW, Gillatt DA, Bates DO, Harper SJ. Differentiated human podocytes endogenously express an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor (VEGF165b) mRNA and protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F767-F773 [PMID: 14644752 DOI: 10.1152/ajprenal.00337.2003]
- 21 Varey AH, Rennel ES, Qiu Y, Bevan HS, Perrin RM, Raffy S, Dixon AR, Paraskeva C, Zaccheo O, Hassan AB, Harper SJ, Bates DO. VEGF 165 b, an antiangiogenic VEGF-A isoform, binds and inhibits bevacizumab treatment in experimental colorectal carcinoma: balance of pro- and antiangiogenic VEGF-A isoforms has implications for therapy. *Br J Cancer* 2008; 98: 1366-1379 [PMID: 18349829 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604308]

编辑 田滢 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

