

[文章编号] 1007-385X(2006)05-0393-04

VEGFs 家族及其与胃癌关系的研究进展

Study on VEGFs family and its relationship with gastric cancer: Recent progress

刘超综述; 王立审阅(重庆医科大学附属第一医院 消化内科, 重庆 400016)

[摘要] 目前发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)家族包括7个成员: VEGF-A, 胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 和蛇毒 VEGF(snake venom VEGF, svVEGF); 其同源受体有酪氨酸激酶受体 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)等多种类型。其中, VEGF-A 与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合在血管生成中起关键作用, 而 VEGF-C、VEGF-D 与 VEGFR-2、VEGFR-3 结合在淋巴管生成中起关键作用。胃癌血管生成、淋巴管生成对胃癌的发生发展及转移至关重要。近年研究表明, VEGF-A 在胃癌组织中高表达, 并在胃癌血管生成中起关键作用; VEGF-C、VEGF-D 在胃癌组织中高表达, 而在胃癌淋巴管生成中起关键作用; VEGF-A、VEGF-C 及 VEGF-D 与胃癌血管转移、淋巴管转移呈正相关。因此, 研究 VEGFs 家族成员在胃癌生长及侵袭转移中的作用及其机制, 可为胃癌的抗血管、抗淋巴管治疗提供新的靶点。

[关键词] 血管内皮生长因子; 胃癌; 血管生成; 淋巴管生成

[中图分类号] 735.2 **[文献标识码]** A

根据 Folkman^[1]的假说, 实体肿瘤若无新生血管提供营养, 其生长不会超过 2~3 mm。肿瘤内新生血管形成后, 血供由弥散变为灌注, 肿瘤生长才呈指数方式进行, 并最终达到难以控制的体积。肿瘤侵袭和转移的步骤^[2]为细胞脱离原发瘤群体, 通过浸润在周围间质中生长, 与局部毛细血管或毛细淋巴管接触并穿过其管壁, 或突入腔道(如浆膜腔)被转运到靶组织, 再穿透毛细血管或毛细淋巴管壁并在基质中不断增生, 形成继发瘤。肿瘤细胞进入毛细血管或毛细淋巴管是肿瘤扩散的关键一步, 肿瘤内部及附近新生血管和淋巴管的形成为肿瘤扩散提供了条件。胃癌是我国发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一, 癌细胞通过淋巴管和血管向局部淋巴结、腹腔和远处转移是导致患者死亡的主要原因。已知血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGFs)家族中, VEGF-A 在肿瘤血管生成^[3]中起关键作用, 而 VEGF-C、VEGF-D 在淋巴管^[4]生成中起关键作用, 因此研究 VEGFs 家族成员与胃癌的关系可能为胃癌的防治提供新的思路。

1 VEGFs 家族的一般生物学特性

目前国内外研究认为, VEGFs 家族包括7个成员^[5]: VEGF-A, 胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 和蛇毒 VEGF(snake venom VEGF, svVEGF)。其同源受体有酪氨酸激酶受体 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)等多种类型。VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 也可与非酪氨酸激酶受体 neuropilin-1 和 neuropilin-2 结合^[6]。

血管内皮生长因子通过与细胞膜上的相应受体 VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor)结合而发挥作用。VEGFR 位于细胞膜表面, 具有受体酪氨酸激酶(RTK)活性。

当受体和配体结合后, 促进受体二聚体化及细胞质部分酪氨酸残基自我磷酸化, 使细胞外信号传递到细胞内, 引起下游信号分子级联反应, 发挥生物学效应。不同的 VEGFR 有其各自的特异性。VEGFR-1 主要分布在血管内皮细胞和单核细胞上, 与相应配体结合后调节内皮细胞分化和形成管腔。VEGFR-2 主要分布在血管内皮细胞上, 主要起诱导细胞有丝分裂、增殖和迁移的作用。VEGFR-3 主要分布在淋巴管内皮细胞上, 促进淋巴内皮细胞增殖, 并参与调节血管重建和大血管形成。neuropilin-1 和 neuropilin-2 不直接参与信号传导, 但似乎能促进 VEGF-A、VEGF-B、PIGF 与 VEGFR-1/2 的结合。

VEGF-A 由 Ferrara^[7]于 1989 年首先从牛垂体细胞培养液中分离纯化获得, 通常所说的 VEGF 即指 VEGF-A。VEGF-A 通过与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合, 在血管生成中起关键性作用^[3]。VEGF-A 在许多肿瘤组织中高表达, 但也被很多其他类型细胞分泌。VEGF-A 是一种高度特异性的内皮细胞有丝分裂素, 其主要功能为: (1)刺激内皮细胞分裂、增殖, 促进血管形成; (2)增加血管尤其是微小血管的通透性, 使血浆大分子物质外渗沉积在血管外基质中, 为肿瘤细胞生长和新生毛细血管的建立提供营养。VEGF-A 主要通过 VEGFR-2 结合发挥作用。VEGF-A 与 VEGFR-1 结合后, 只有弱自磷酸化作用发生, 并且好像没有活化下游的信号传导以引发内皮细胞增殖和存活等关键的內皮细胞反应。VEGF-A 与 VEGFR-2 结合后, 激活磷脂酰胆碱特异性磷脂酶 C, 水解磷脂酰肌醇二磷酸, 产生二酯酰甘油和肌醇

[作者简介] 刘超, (1980-), 男, 山东平邑人, 硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤的生物治疗方面的研究

[通讯作者] 王立, E-mail: wangli380@yahoo.com.cn

三磷酸,诱导内皮细胞生长并增加血管通透性。

PIGF 首先在人胎盘中发现,PIGF 基因在妊娠各个阶段的胎盘中高表达。PIGF 仅与 VEGFR-1 结合。VEGFR-1 在许多类型细胞上都有表达,低氧能上调其表达。研究发现 PIGF 可加强 VEGF-A 在内皮细胞上的活性,即 PIGF 能替换 VEGF-A 与 VEGFR-1 结合,从而使 VEGF-A 可与 VEGFR-2 结合而发挥作用。对出生后动物研究显示,VEGFR-1 的信号转导是病理性血管形成的一个关键步骤^[8,9]。实验证实^[9] VEGFR-1 抗体可以抑制肿瘤、自身免疫性关节炎等病理性新生血管生成。进一步研究证实,VEGF-A/PIGF 异二聚体可与 VEGFR-1/VEGFR-2 异二聚体结合进行信号转导,且 VEGF-A/PIGF 异二聚体优于单独的 VEGF-A。

VEGF-B 是 VEGFR-1 和 neuropilin-1 的配体,也能与 VEGF-A 形成异二聚体,但 VEGF-B 与 VEGFR-1 结合信号传递的确切作用尚不清楚。

VEGF-C、VEGF-D 两者结构类似,都有氨基末端和羧基末端,这在其他 VEGFs 家族成员中没有。VEGF-C、VEGF-D 主要与 VEGFR-3 特异性结合刺激淋巴管生成,也可与 VEGFR-2 结合促进血管生成。VEGF-C 与 VEGFR-3 结合后,通过 PKC(蛋白激酶 C)依赖的 p42/p44 MAPK 活化信号级联和 PI3K/AKT 磷酸化产生的信号诱导细胞生长和迁移及抗凋亡^[10]。VEGF-C/D 最初以前体形式合成并仅能与 VEGFR-3 结合,蛋白水解后方可与 VEGFR-2 结合,这可能防止了通过 VEGFR-2 诱导的不必要的血管生成作用^[11]。VEGF-C、VEGF-D 也可与 neuropilin-2 结合,neuropilin-2 为信号素受体,分布于神经系统,但也表达于淋巴管上。

VEGF-E 基因在口疮病毒基因组中鉴定并显示与 VEGF-A 有类似活性,可以促进血管形成,但其仅与 VEGFR-2 结合而不与 VEGFR-1 结合。

目前尚未发现 VEGF-E 和 svVEGF 与肿瘤相关的报道。根据与受体结合的模式,VEGFs 家族其它 5 个成员可分成 3 个亚组:(1) VEGF-A,与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合;(2) PIGF 和 VEGF-B,只与 VEGFR-1 结合;(3) VEGF-C 和 VEGF-D,与 VEGFR-2 和 VEGFR-3 结合。

2 VEGFs 家族与胃癌的关系

2.1 VEGF-A 与胃癌的关系

肿瘤新生血管形态不规则,壁薄,常呈窦状,基底膜不完整,通透性大,有利于肿瘤细胞侵入。微血管密度(microvessel density, MVD)是目前衡量血管生成密度的一个公认指标,与肿瘤患者预后密切相关。VEGF-A 是血管生成的关键性因子,它可以促进血管生长和改造进程,同时也对内皮细胞有促有丝分裂和刺激生存的作用^[3]。胃癌患者癌组织及血浆 VEGF-A 水平高于健康对照者和胃良性病变者。研究发现低氧诱导因子 1 α 与 VEGF-A 表达显著相关($P < 0.01$),说明低氧能促进 VEGF-A 表达^[12]。胃癌患者血清 VEGF-A 水平与肿瘤相关,因为手术 3 周后患者血清 VEGF-A 水平显著降低^[13]。这都提示胃癌细胞分泌 VEGF-A。Ichinoe 等^[14]

发现早期浸润型胃癌 MVD 较高且与 VEGF-A 高表达有直接联系。胃癌 MVD 升高不但使肿瘤获得更多的血供,而且增加了胃癌血管转移的可能。

体外实验发现,VEGF-A 也能促进人淋巴管内皮细胞增殖和迁移,并发现淋巴管内皮细胞均表达 VEGFR-2。实验证实,VEGF-A 可诱导肿瘤和局部淋巴结淋巴管生成并促进肿瘤淋巴转移^[15]。Song 等^[16]发现 VEGF-A mRNA 表达与胃癌淋巴结转移和 TNM 分期相关。Aoyagi 等^[17]对 40 例有腹膜转移的 II 期胃癌患者研究发现,VEGF-A 表达与胃癌腹膜转移相关,且 VEGF-A 表达可作胃癌网膜复发的有效指标。

正是由于胃癌组织中 VEGF-A 促进了胃癌血管和淋巴管转移,胃癌 VEGF-A 高表达与患者预后有关。Fondevila 等^[18]对 156 例胃癌患者进行研究,发现胃癌组织 VEGF-A 阳性患者生存期明显短于 VEGF-A 阴性患者。

VEGF-A 在胃癌组织中高表达与患者免疫功能也存在一定联系。IL-12 是具有抗肿瘤和抗转移活性的细胞因子,在细胞免疫中起重要作用。Nakayama 等^[19]研究发现胃癌组织中 IL-12 阳性细胞密度与血浆 VEGF-A 水平呈负相关。成熟树突状细胞(dendritic cell, DC)在抗肿瘤免疫中起重要作用,而 VEGF-A 可以抑制 DC 成熟。Tsukayama 等^[20]研究发现在 VEGF-A 高表达的进展期胃癌患者中 CD83⁺成熟 DC 密度显著降低($P < 0.05$)。这提示 VEGF-A 在胃癌中具有免疫抑制的作用。

2.2 PIGF、VEGF-B 与胃癌的关系

PIGF 在多种恶性肿瘤中表达,并具有一定临床病理意义。Wei 等^[21]发现 PIGF 在结肠直肠癌中表达并与患者预后相关。PIGF 与胃癌的关系目前报道较少。Chen 等^[22]研究发现,胃癌组织 PIGF 蛋白水平显著高于相应健康胃黏膜,且 PIGF 表达与胃癌浆膜浸润、淋巴结转移、肿瘤分期和患者生存率显著相关。

VEGF-B 可在许多类型肿瘤细胞中检测出来,常和 VEGF-A 等其他促血管生成因子共同存在。研究发现 VEGF-B 在卵巢癌、结肠直肠癌、肺腺癌、肾细胞癌和前列腺癌等中表达,其中一些研究表明 VEGF-B 在癌组织中的表达高于正常组织,提示 VEGF-B 也参与肿瘤血管生成。但目前尚未发现 VEGF-B 与胃癌关系的报道,VEGF-B 是否在胃癌中表达及是否参与胃癌血管生成还有待于研究。

2.3 VEGF-C、VEGF-D 与胃癌的关系

人类大多数癌主要通过淋巴管转移,局部淋巴结转移是大多数肿瘤患者最重要的预后因素。近年来的研究揭示了淋巴管内皮细胞生长、迁移和存活信号转导系统,这一系统包括 VEGF-C、VEGF-D 和 VEGFR-3^[4]。Yonemura 等^[23]研究发现,在实验性胃癌模型中,VEGF-C、VEGF-D 通过诱导 VEGF-3 表达而促进淋巴管生成。Hachisuka 等^[24]发现胃癌组织中 VEGF-C 表达与淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)显著相关,提示 VEGF-C 在胃癌淋巴管形成中起关键性作用。Onogawa 等^[25]研究发现 VEGF-C 是早期胃癌淋巴管生成的主要调节因素。VEGF-C 在胃癌组织中表达高低与

胃癌患者临床病理特征及预后相关。健康胃粘膜 VEGF-C 表达阴性^[26],而胃癌组织中 VEGF-C mRNA 呈高水平表达 ($P < 0.001$)^[27]。Yonemura^[24]等对 85 例原发性胃癌研究发现,VEGF-C 由癌细胞产生而非来自间质组织。与肿瘤血管类似,癌周的毛细淋巴管缺乏完整的基膜,内皮细胞连接疏松,胃癌组织中 VEGF-C 高表达促进了癌组织及癌周淋巴管生成,从而使胃癌细胞更容易进入淋巴管发生扩散。Kitadai 等^[28]发现胃癌淋巴结转移组比无淋巴结转移组中 VEGF-C 表达显著增多。Onogawa 等^[25]对 140 例黏膜下层浸润胃癌样本检测发现,VEGF-C 表达与淋巴浸润、淋巴结转移相关。在未分化型胃癌,VEGF-C 阴性表达提示无淋巴结转移^[29]。Tsutsumi 等^[30]对 102 例原发性浸润至固有肌层和/或浆膜下层的胃癌患者进行回顾性研究,发现 VEGF-C 是否表达与患者肿瘤浸润深度、总生存率等临床病理特征存在统计学差异,多变量分析得知,VEGF-C 是此类胃癌的独立预后因素。

VEGF-D 在胃癌组织中表达增高,并促进胃癌淋巴转移。Juttner 等^[26]发现癌组织 VEGF-D 阳性率高于健康胃黏膜。实验^[29]发现 VEGF-D 与胃癌淋巴浸润显著相关,在未分化型胃癌,VEGF-D 阳性提示淋巴结转移。研究发现^[26] VEGF-D 与胃癌患者低生存率有关,多变量回归分析得知 VEGF-D、VEGFR-3 是胃腺癌根治切除手术后的独立预后因素。但也有研究发现 VEGF-D 与胃癌临床病理特征无关^[27,29],这可能所选胃癌标本类型及分化程度不同有关。

最近研究再次证实 VEGF-C/D 与胃癌淋巴转移联系密切^[31]。Shimizu 等^[32]研究发现,对原位胃癌小鼠全身给予抗 VEGFR-3 抗体,可以抑制局部淋巴结转移,并可减少肿瘤内淋巴管密度。这提示 VEGFR-3 抗体抑制淋巴管生成可能成为抗胃癌淋巴结转移的潜在治疗方案。

3 结 语

综上所述,VEGFs 家族成员对胃癌血管和淋巴管的生成都起关键作用。血管生成是胃癌生长及扩散的基础和前提。VEGF-A 在肿瘤血管形成中起关键作用,VEGF-A 的人源化单克隆抗体贝伐单抗 (bevacizumab) 已被美国 FDA 批准应用于结肠直肠癌的治疗并取得良好效果。采用贝伐单抗联合伊立替康和顺铂一线治疗 24 例转移性胃癌或者胃食管连接部腺癌的患者,初步结果显示,靶向治疗联合化疗的抗肿瘤活性值得关注,但治疗带来较多不良反应,其疗效和安全性有待于试验更多患者进行验证。胃癌主要通过淋巴管转移,VEGF-C 和 VEGF-D 被认为是淋巴管生成中的关键性调节因子。最近的研究已经突出了淋巴管生成的重要性,进一步研究 VEGF-C/D、VEGFR-3 的调节因素以及它们在胃癌淋巴管生成及淋巴浸润中的作用及其机制,可为胃癌的抑制淋巴管生成治疗提供新的靶点,由此可能研制出抑制胃癌淋巴转移的新型药物。此外,VEGFs 家族中的 VEGF-B、VEGF-E 以及 svVEGF 与肿瘤乃至胃癌的关系目前国内外尚无报道,还有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285 (21): 1182-1186.
- [2] 范维柯. 现代肿瘤学基础 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 151-161.
- [3] Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer [J]. *Oncology*, 2005, 69 (Suppl 3): 4-10.
- [4] He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1654 (1): 3-12.
- [5] Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109 (3): 227-241.
- [6] Neufeld G, Kessler O, Herzog Y. The interaction of neuropilin-1 and neuropilin-2 with tyrosine-kinase receptors for VEGF [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 515: 81-90.
- [7] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161 (2): 851-858.
- [8] Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1 [J]. *Nat Med*, 2003, 9 (7): 936-943.
- [9] Lutttun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 [J]. *Nat Med*, 2002, 8 (8): 831-840.
- [10] Makinen T, Veikkola T, Mustjoki S, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 [J]. *EMBO J*, 2001, 20 (17): 4762-4773.
- [11] Scavelli C, Vacca A, Di Pietro G, et al. Crosstalk between angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor progression [J]. *Leukemia*, 2004, 18 (6): 1054-1058.
- [12] Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in gastric adenocarcinoma [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9 (1): 44-49.
- [13] Ding S, Lin S, Dong X, et al. Potential prognostic value of circulating levels of vascular endothelial growth factor-A in patients with gastric cancer [J]. *In Vivo*, 2005, 19 (4): 793-795.
- [14] Ichinoe M, Mikami T, Shiraishi H, et al. High microvascular density is correlated with high VEGF, iNOS and COX-2 expression in penetrating growth-type early gastric carcinomas [J]. *Histopathology*, 2004, 45 (6): 612-618.
- [15] Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis [J]. *J Exp Med*, 2005, 201 (7): 1089-1099.
- [16] Song ZY, Wen SQ, Peng JP, et al. Significance of vascular endothelial growth factor expression and its correlation with inducible nitric oxide synthase in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (9): 1250-1255.

- [17] Aoyagi K, Kouhiji K, Yano S, *et al.* VEGF significance in peritoneal recurrence from gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2005, 8(3):155-163.
- [18] Fondevila C, Metges JP, Fuster J, *et al.* p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 206-215.
- [19] Nakayama Y, Inoue Y, Nagashima N, *et al.* Relationships between local and systemic expression of interleukin-12 and plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(5C): 3289-3294.
- [20] Tsukayama S, Omura K, Yoshida K, *et al.* Prognostic value of CD83-positive mature dendritic cells and their relation to vascular endothelial growth factor in advanced human gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(2):369-375.
- [21] Wei SC, Tsao PN, Yu SC, *et al.* Placenta growth factor expression is correlated with survival of patients with colorectal cancer[J]. *Gut*, 2005, 54(5):666-672.
- [22] Chen CN, Hsieh FJ, Cheng YM, *et al.* The significance of placenta growth factor in angiogenesis and clinical outcome of human gastric cancer[J]. *Cancer Lett JT*, 2004, 213(1):73-82.
- [23] Yonemura Y, Endo Y, Tabata K, *et al.* Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(5):318-327.
- [24] Hachisuka T, Narikiyo M, Yamada Y, *et al.* High lymphatic vessel density correlates with overexpression of VEGF-C in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(4): 733-737.
- [25] Onogawa S, Kitadai Y, Amioka T, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in early gastric carcinoma: correlation with clinicopathological parameters [J]. *Cancer Lett*, 2005, 226(1):85-90.
- [26] Juttner S, Wissmann C, Jons T, *et al.* Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(2):228-240.
- [27] Liu J, Yu HG, Yu JP, *et al.* Overexpression of cyclooxygenase-2 in gastric cancer correlates with the high abundance of vascular endothelial growth factor-C and lymphatic metastasis[J]. *Med Oncol*, 2005, 22(4): 389-397.
- [28] Kitadai Y, Kodama M, Cho S, *et al.* Quantitative analysis of lymphangiogenic markers for predicting metastasis of human gastric carcinoma to lymph nodes[J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(3):388-392.
- [29] Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, *et al.* 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[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(1):21-27.
- [30] Tsutsumi S, Kuwano H, Shimura T, *et al.* Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) expression in pT2 gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(62):629-632.
- [31] Shida A, Fujioka S, Kobayashi K, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D in gastric carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11(1):38-43.
- [32] Shimizu K, Kubo H, Yamaguchi K, *et al.* Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(4): 328-333.
- [收稿日期] 2006 - 06 - 28 [修回日期] 2006 - 08 - 10
[本文编辑] 郁晓路

(上接第 389 页)

- othelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3[J]. *EMBO J*, 2001, 20(17): 4762-4773.
- [22] Sironi M, Conti A, Bernasconi S, *et al.* Generation and characterization of a mouse lymphatic endothelial cell line[J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 325(1):91-100.
- [23] 周宏志, 顾晓明, 胡敏, 等. 小鼠肝癌 H22 诱导淋巴管生成的体外研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(1): 39-42.
- [24] Roberts N, Kloos B, Cassella M, *et al.* Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2650-2657.
- [25] Lin J, Lalani AS, Harding TC, *et al.* Inhibition of lymphogenous metastasis using adeno-associated virus-mediated gene transfer of a soluble VEGFR-3 decoy receptor[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 6901-6909.
- [26] Chen Z, Varney ML, Backora MW, *et al.* Down-regulation of vascular endothelial cell growth factor-C expression using small interfering RNA vectors in mammary tumors inhibits tumor lymphangiogenesis and spontaneous metastasis and enhances survival[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 9004-9011.
- [27] Shin JW, Min M, Larrieu-Lahargue F, *et al.* Prox1 promotes lineage-specific expression of fibroblast growth factor (FGF) receptor-3 in lymphatic endothelium: A role for FGF signaling in lymphangiogenesis[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(2): 576-584.
- [收稿日期] 2006 - 07 - 11 [修回日期] 2006 - 09 - 26
[本文编辑] 韩丹