

[文章编号] 1007-385X(2007)06-0596-05

肿瘤淋巴管生成与肿瘤的淋巴道转移

Tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of tumor

任为正¹, 叶鸿飞¹综述; 毕玉顺^{2*}审阅 (1. 山东大学学生队; 2. 山东大学医学院 解剖学教研室, 济南 250012)

[摘要] 淋巴管在肿瘤转移过程中起着至关重要的作用。近年来发现, 在多种肿瘤组织内部也存在微淋巴管, 只是处于萎缩状态, 肿瘤内淋巴管生成显著影响未发生肿瘤转移患者的存活率。肿瘤内淋巴管的存在与否有赖于特异淋巴管内皮标志物, 近年来发现并被认可的主要有 VEGFR-3、Podoplanin、Prox-1、LYVE-1 等。研究证实 VEGF-C 及 VEGF-D 通过活化 VEGFR-3 对肿瘤淋巴管生成进行调控。VEGF-C 的表达可促进瘤周淋巴管增生, 促进肿瘤的淋巴结转移, 多数人认为可作为患者预后不良的独立指标; VEGF-D 不但可诱导肿瘤内的淋巴管生成, 而且可导致肿瘤细胞向附近淋巴道播散, 其表达水平与淋巴转移及低生存率相关。针对 VEGFR-3 信号转导系统的抗淋巴管生成治疗, 有望成为抗淋巴转移的一个有效途径, 而其中每一个环节都可能成为控制肿瘤生长、转移以及治疗肿瘤的潜在靶点。

[关键词] 淋巴管生成; VEGF-C; VEGF-D; 肿瘤淋巴转移

[中图分类号] R730.2 [文献标识码] A

侵袭和转移是恶性肿瘤的基本特征, 也是影响疗效和导致患者死亡的主要原因。肿瘤发生播散和转移的途径主要有: (1) 局部浸润; (2) 体腔、体表直接种植; (3) 经血管的血性转移; (4) 经淋巴管的淋巴转移。其中淋巴转移发生在大多数肿瘤转移的初始阶段, 是确定临床治疗方案和预测肿瘤患者预后的重要依据。

淋巴转移是恶性肿瘤的扩散的重要途径^[1]。过去, 由于缺乏特异性识别标志物, 肿瘤淋巴管生成的研究未引起人们足够的重视。近年来随着淋巴分子生物学研究的深入, 肿瘤淋巴管生成的研究开始成为肿瘤淋巴转移研究的热点。现就肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴道转移的相关研究现状综述如下。

1 淋巴管内皮标志物

1.1 血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)

VEGFR-3 又称 flt-4, 是淋巴管内皮细胞上第一个被克隆的分子标志。Joukov 等^[2]报道 VEGFR-3 仅表达于成人淋巴管内皮中, 为淋巴管特异性的标记物。Bronislaw 等^[3]的证明 VEGFR-3 特异性地表达于淋巴管内皮。

1.2 Podoplanin

Podoplanin 表达于良性淋巴瘤、淋巴管内皮细胞及人体肾足细胞、成骨细胞、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。王艳等^[4]以 podoplanin 检测肺的恶性肿瘤和炎性假瘤淋巴管生成情况, 发现其表达限于单一内皮细胞层的薄壁淋巴管, 与 CD31 阳性血管数不相关。Podoplanin 被认为是在肿瘤转移研究中较特异的淋巴管标志物。

1.3 Prox-1

Prox-1 表达于晶状体、心脏、肝脏、胰腺和神经系

统等的非内皮细胞, 但在内皮细胞中仅在成人正常组织、胚胎淋巴管内皮细胞或肿瘤组织的淋巴管内皮细胞上可检测到^[5]。移除 prox-1 基因后, 胚胎发育时 prox-1 表达的原始静脉内皮细胞生成淋巴管过程被阻断, 表明 prox-1 是淋巴管生成最基本的调控因子。

1.4 LYVE-1

LYVE-1 是一种位于淋巴管腔面的特异性氨基葡聚糖透明质酸受体, 均匀分布在淋巴管的管腔面和基底面, 可将透明质酸通过淋巴内皮转运至淋巴。Mouta 等^[6]的研究表明, LYVE-1 也表达于肝血窦内皮细胞和胰、肾、肾上腺及甲状腺上皮细胞上, 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^[7]。其他标记物如 5'-核苷酸酶、桥粒蛋白(desmoplakin)、Lyp-1 等, 因尚缺乏严格的对比研究, 是否可作为淋巴管内皮细胞特异标记物尚待考证。

2 肿瘤淋巴管生成

2.1 淋巴管内皮生长因子

2.1.1 VEGF-C Joukov 等^[2]从前列腺癌细胞中分离纯化并克隆了 VEGFR-3 的配体 VEGF-C, 证实 VEGF-C 可诱导牛毛细血管内皮细胞在胶原上的迁移, 认为 VEGF-C 可通过旁分泌模式调节淋巴管的生长。Simona^[8]等发现 VEGF-C 可以选择性地诱导淋巴细胞存活且并促进淋巴内皮细胞增生、迁移, 并形成管腔样结构。但应用淋巴管内皮细胞特异标记物 LYVE-1 进行

[基金项目] 山东大学大学生科技创新基金(No. 137)。Supported by Science Innovation Fundation of Shandong University (No. 137)

[作者简介] 任为正(1986-), 男, 河北省滦南人, 本科生

* Corresponding author. E-mail: byshun@sdu.edu.cn

免疫染色,发现 VEGF-C 不仅可促进瘤周及瘤内形成新的淋巴管,而且可促进原有淋巴管增生、管径增加,并诱导淋巴管间及淋巴管与血管间的吻合,从而促进淋巴转移及血性转移。

2.1.2 VEGF-D 淋巴管生成因子 VEGF-D 与 VEGF-C 高度同源,但仅诱导淋巴管生成^[9]。Stacker 等^[10]将 VEGF-D 基因转入肿瘤细胞,然后原位移植到 SCID/NOD 小鼠,结果发现转基因瘤内淋巴管数目明显增多,瘤周也有较多的淋巴管;转基因瘤局部淋巴转移发生率为 61% (14/23),明显高于对照组 (0/14),表明 VEGF-D 也可诱导肿瘤淋巴管生成,促进肿瘤的淋巴转移。

2.1.3 作用机制 目前对于 VEGF-C/D 促进肿瘤淋巴管、血管生成及淋巴结转移的具体机制尚未阐明。有研究认为在肿瘤生长过程中由于缺氧或组织内压力增加等原因可导致 VEGF-C 或 VEGF-D 分泌增多,而 VEGF-C 和 VEGF-D 通过与其受体 VEGFR-3 的作用促进淋巴管生成。Veikkola 等^[11]利用转基因小鼠的研究表明,VEGF-C156S 和 VEGF-D 均可促进皮肤淋巴管增殖、管腔变大,证实通过 VEGFR-3 信号传导可诱导淋巴管生成。Bronislaw 等^[3]的研究证明,彻底阻断成熟小鼠的 VEGFR-3 可抑制正常组织及肿瘤中由 VEGF-C 诱导的淋巴管生成,而对血管生成、成活率和其他现有淋巴管功能无任何影响。因此认为 VEGFR-3 可调节淋巴管内皮细胞的增殖和移动,在淋巴管的再生中发挥重要的调节作用。

2.2 肿瘤淋巴管的分布特点及肿瘤淋巴转移

近年来发现,在多种肿瘤组织内部也存在微淋巴管、新生淋巴管及淋巴管样迷路,只是处于萎缩状态。研究^[12-13]发现,胰腺癌肿瘤周边区的淋巴管密集分布,多呈扩张状,而肿瘤中心区的淋巴管相对稀疏且多表现为闭锁状或细条索样,提示胰腺癌瘤周边区存在着淋巴管的生成,真正有功能的淋巴管多位于肿瘤周边区,而中心区的淋巴管可能大多处于无功能状态。有学者认为上述现象的原因可能是不断分化增殖的肿瘤细胞产生持续的机械压力和瘤内组织压,瘤内淋巴管在此压力作用下发生塌陷、萎缩;或由于肿瘤细胞的入侵,破坏了淋巴管网络,使肿瘤内部仅留下残余的内皮细胞所致^[14]。而最新研究^[15]表明,较高的淋巴管密度 (LVD)可能是一个重要的预后不良指标,在 VEGF-C 和 VEGF-D 的调节下,肿瘤内淋巴管生成显著影响未发生肿瘤转移患者的存活率^[16]。

淋巴管转移常常是一些肿瘤初始转移阶段最主要的途径,肿瘤细胞进入引流淋巴结,继而再进入血流,造成更广泛的远处转移,威胁患者生命。Massi^[17]等认为肿瘤内淋巴管分布是预测肿瘤前哨淋巴结转移的重

要依据。Nakamura^[18]认为,Podoplanin 表达升高与肿瘤淋巴结转移密切相关。许多研究认为,肿瘤细胞分泌的 VEGF-C 和 VEGF-D 诱导淋巴管生成,肿瘤淋巴管的增多将增加肿瘤细胞进入淋巴系统潜在进入点的密度,从而增加肿瘤细胞的转移潜能,这是肿瘤淋巴转移的一个可能机制。很多临床研究显示,在原发性肿瘤如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、睾丸癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、肺癌、胸膜癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、成神经细胞瘤等中淋巴转移、淋巴管浸润与 VEGF-C 或 VEGF-D 之间明显相关^[19-22]。但 Schneider^[12]提出,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,新生淋巴管生成并非肿瘤淋巴转移的必要条件。Sipos 等^[23]也认为,胰腺导管腺癌的淋巴道播散与淋巴管生成无关。Wobser 等^[24]对原发性黑色素瘤中 VEGFR-3/CD31 的系列免疫组化染色也未能有力证实淋巴管生成与淋巴结转移的相关性。

2.2.1 VEGF-C 的作用 VEGF-C 的表达在肿瘤转移方面具有重要作用。在人类许多恶性肿瘤原发组织中 VEGF-C 的表达与区域淋巴结转移显著相关。一些最近的研究也证实,癌细胞分泌的 VEGF-C 对胰腺癌及非小细胞肺癌淋巴管生成时淋巴道内皮细胞的迁移起重要作用从而促进淋巴结转移^[25-26],Li 等^[28]的研究提示,VEGF-C 可促进瘤周淋巴管增生,在侵袭性微乳头状乳癌中淋巴管浸润和转移时有发生。Takizawa^[28]对非小细胞肺癌的研究显示,受其自分泌环强度的影响,VEGF-C 可促进肿瘤的淋巴结转移,VEGF-C/VEGFR-3 之比值可作为预测淋巴结转移的重要指标。Huang 等^[29]也指出原发性乳腺癌中 VEGF-C mRNA 的表达与淋巴管生成及腋淋巴结的转移呈正相关。Mylona 等^[30]认为 VEGF-C 可作为病人预后不良的独立指标,同时肿瘤中 VEGF-C 和间质 VEGFR-3 的同步表达也可为预后提供额外信息。但也有否认其相关性的报导:Arinaga 等^[31]的研究未发现 VEGF-C 的表达与淋巴结转移的相关性。Al-Mowallad^[32]等对 122 例乳腺癌患者进行分析后更认为,VEGF-C 表达和患者预后无相关关系。同样 Gisterek^[33]的研究也认为对预后不良的患者 VEGF-C 起不到指标作用。也有人认为,VEGF-C 和 VEGF-D 的表达影响淋巴管大小而非其数量^[34]。Möbius 等^[35]的研究表明,食管鳞状细胞癌患者发生淋巴结转移后 VEGF-C 表达显著增高。而食管腺癌患者 VEGF-C 的表达与临床病理参数并无相关性。这也许表明肿瘤细胞恶性表型的转变是一个复杂的过程,可能涉及多种基因的参与,这可能是由于不同癌症自身特异性所致。

2.2.2 VEGF-D 作用 Jüttner 等^[36]对胃癌的研究表

明, VEGF-D 和 VEGFR-3 可作为最新的独立预后标记分子。Ishikawa 等^[37]对 105 例早期胃癌的研究发现, VEGF-D 的表达随肿瘤浸润深度的增加而增强。Stacker 等^[10]通过对淋巴管内皮细胞的特异性标志物 LYVE-1 的染色发现, VEGF-D 不但可诱导肿瘤内的淋巴管生成, 而且可导致肿瘤细胞向附近淋巴道播散, 其诱导的淋巴道播散可被 VEGF-D 的特异性单克隆抗体所阻断。Von 等^[38]的研究表明, 肿瘤的淋巴转移的发生指示胰腺导管癌患者很可能预后不良, 而在人胰腺导管癌中 VEGF-D 在刺激淋巴管生成及肿瘤淋巴管转移中起关键作用。George 等^[39]证实, RT-PCR 方法测得的直肠癌肿瘤中 VEGF-D mRNA 水平低于正常组织, 而免疫组化染色结果显示, 肿瘤中 VEGF-D 蛋白表达呈较高水平, VEGF-D 蛋白表达水平与淋巴转移及低生存率相关。Orlandini 等^[40]的研究明, β -链接素对 VEGF-D mRNA 起负向调节作用, 故而 VEGF-D 可能仅在 β 链接素缺失或低表达的肿瘤中对淋巴转移起到一定作用。Yasuoka 等^[41]对乳头状甲状腺癌的研究指出, VEGF-D 的表达和淋巴管密度的增大对乳头状甲状腺癌淋巴转移起重要作用。Hu 等^[42]在对 69 名结肠直肠癌患者 108 个月中或其临终前对所有患者进行追踪检查显示, VEGF-D 的表达与淋巴转移及长期预后密切相关, 可作为预后诊断指标。但在 Gisterek 等^[33]的研究中 VEGF-D 并未显示任何预后价值。最近有研究表明 VEGF-D 可诱导淋巴管生成促进淋巴结和肺的转移, 但抑制血管生成和肿瘤生长^[43], 其真正的功能以及其与 VEGF-C, VEGFR-3 的关系尚需进一步阐明。

3 抗肿瘤新生淋巴管治疗展望

大量研究表明 VEGF-C/VEGF-D 可通过活化 VEGFR-3, 促进淋巴管生成, 从而增加肿瘤淋巴道转移的发生率。因此针对 VEGFR-3 信号转导系统的抗淋巴管生成治疗, 有望成为抗淋巴转移的一个有效途径^[44]。而其中每一个环节都可能成为控制肿瘤生长、转移以及治疗肿瘤的理想靶点, 抑制该信号通路传导, 达到抗肿瘤淋巴转移的目的^[45]。如可通过抑制 VEGF-C 表达抑制肿瘤淋巴管生成^[46], 以 VEGF-C、VEGF-D 蛋白水解过程为靶点, 抑制其活化^[47]; 应用 VEGF-D 的中和抗体, 抑制其过表达的肿瘤细胞的淋巴转移^[48-49]; 用可溶性 VEGFR-3-Ig 封闭 VEGF-C 活性^[50]; 利用雌激素拮抗剂阻滞 VEGF-D 生成^[51]; 利用 siRNA 转基因隐性载体抑制 VEGF-C 的表达^[46]等等。但最近也有研究表明, 自发 RIP-Tag2 肿瘤在撤离 VEGF 抑制剂一周后血供即完全恢复, 而再次使用时效果与初次相同^[52]。此外, 生长抑素可能通过对

VEGF-C/FLT4 信号通路的阻滞而抑制大肠癌淋巴管生成及转移^[53]。总之, 虽然在肿瘤淋巴管生成与肿瘤淋巴转移中还有许多问题尚未明确, 但随着研究的不断深入, 抗肿瘤新生淋巴管治疗有望成为肿瘤生物治疗的新模式, 具有良好的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality[J]? Clin Cancer Res, 2001, 7(3): 462-468.
- [2] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, *et al.* A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J]. EMBO J, 1996, 15(7): 1751
- [3] Pytowski B, Goldman J, Persaud K, *et al.* Complete and specific inhibition of adult lymphatic regeneration by a novel VEGFR-3 neutralizing antibody[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(1): 14-21.
- [4] 王 艳, 朱 波. Podoplanin 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与肿瘤淋巴转移的关系[J]. 重庆医学, 2005, 34(11): 1664-1666.
- [5] Wigle JT, Harvey N, Detmar M, *et al.* An essential role for Prox 1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype[J]. EMBO J, 2002, 21(7): 1505-1513.
- [6] Mouta-Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, *et al.* LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis [J]. Cancer Res, 2001, 61(22): 8079-8084.
- [7] 李 锐, 高善玲. 消化道恶性肿瘤淋巴管生成的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(9): 894-899.
- [8] Podgradbinska S, Braan P, Velasco P. Molecular characterization of lymphatic endothelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(25): 16069-16074.
- [9] Achen MG, Jdtsch M, Kukk E, *et al.* VEGF-D is a ligand for the tyrosine kinases VEGFR-2 and VEGFR-3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(2): 548-553.
- [10] Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME. *et al.* VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics[J]. Nat Med, 2001, 7(2): 186-191.
- [11] Veikkola T, Jussila L, Makinen T, *et al.* Signaling via vascular endothelial growth factor receptor 3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice[J]. EMBO J, 2001, 20(6): 1223-1231.
- [12] Schneider M, Büchler P, Giese N, *et al.* Role of lymphangiogenesis and lymphangiogenic factors during pancreatic cancer progression and lymphatic spread[J]. Int J Oncol, 2006, 28(4): 883-890.
- [13] 张彦斌. 淋巴管生成在直肠癌淋巴转移中的作用及其对预后的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 5(20): 387-390.
- [14] Jain RK, Fenton BT. Intratumoral lymphatic vessels: a case of mistaken identity or malfunction[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(6): 417-421.
- [15] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, *et al.* Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis

- in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 91(2): 125-132.
- [16] Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, *et al.* Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 110(6): 1287-1294.
- [17] Massi D, Puig S, Franchi A, *et al.* Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(2): 166-173.
- [18] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, *et al.* Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(1): 77-82.
- [19] Stacker SA, Hughes RA, Achen MG. Molecular targeting of lymphatics for therapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(1):65-74.
- [20] 李 凯,陶 京,王春友. 胰腺癌淋巴管生成与血管内皮生长因子 C 的关系[J]. *中华实验外科杂志*,2006,23(1): 16-17.
- [21] Ding MX, Lin XQ, Fu XY, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor-C and angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(28): 4582-4585.
- [22] 姜汉国,高 媚,唐蔚萍,等. VEGF, VEGF-C 和 VEGF-D 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J]. *癌症*, 2005, 24(9): 1136-1139.
- [23] Sipos B, Kojima M, Tiemann K, *et al.* Lymphatic spread of ductal pancreatic adenocarcinoma is independent of lymphangiogenesis [J]. *J Pathol*, 2005, 207(3): 301-312.
- [24] Wobser M, Siedel C, Schrama D, *et al.* Expression pattern of the lymphatic and vascular markers VEGFR-3 and CD31 does not predict regional lymph node metastasis in cutaneous melanoma[J]. *Arch Dermatol Res*, 2006, 297(8): 352-357.
- [25] 王 艳,朱 波,叶明福,等. 非小细胞肺癌 VEGF-C 表达与淋巴管生成和淋巴转移关系的研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(2): 182-186.
- [26] Ochi N, Matsuo Y, Sawai H, *et al.* Vascular endothelial growth factor-C secreted by pancreatic cancer cell line promotes lymphatic endothelial cell migration in an *in vitro* model of tumor lymphangiogenesis[J]. *Pancreas*, 2007, 34(4): 444-451.
- [27] Li YS, Kaneko M, Amatya VJ, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Pathol Int*, 2006, 56(5): 256-261.
- [28] Takizawa H, Kondo K, Fujino H, *et al.* The balance of VEGF-C and VEGFR-3 mRNA is a predictor of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(1):75-79.
- [29] 黄俊辉,李 洋,刘 克,等. VEGF-C 介导的乳腺肿瘤淋巴管生成及定位[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2006, 31(1): 36-39, 51.
- [30] Mylona E, Alexandrou P, Mpakali A, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(3):294-300.
- [31] Arinaga M, Noguchi T, Takeno S, *et al.* Clinical significance of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 in patients with non-small cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 97: 457-464.
- [32] Al-Mowallad A, Kirwan C, Byrne G, *et al.* Vascular endothelial growth factor-C in patients with breast cancer[J]. *In Vivo*, 2007, 21(3): 549-551.
- [33] Gisterek I, Matkowski R, Koźak J, *et al.* Evaluation of prognostic value of VEGF-C and VEGF-D in breast cancer-10 years follow-up analysis[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 2797-2802.
- [34] Mylona E, Nomikos A, Alexandrou P, *et al.* Lymphatic and blood vessel morphometry in invasive breast carcinomas: relation with proliferation and VEGF-C and -D proteins expression[J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(8): 825-835.
- [35] Möbius C, Freire J, Becker I, *et al.* VEGF-C expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus[J]. *World J Surg*, 2007, 31(9): 1768-1772.
- [36] Jüttner S, Wissmann C, Jöns 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.
- [37] 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.
- [38] Von Marschall Z, Scholz A, Stacker SA, *et al.* Vascular endothelial growth factor-D induces lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in models of ductal pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(3): 669-679.
- [39] George ML, Tutton MG, Janssen F, *et al.* VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D in colorectal cancer progression[J]. *Neoplasia*, 2001, 3(5):420-427.
- [40] Orlandini M, Semboloni S, Oliviero S. β -catenin inversely regulates VEGF-D mRNA stability[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(45): 44650-44656.
- [41] Yasuoka H, Nakamura Y, Zuo H, *et al.* VEGF-D expression and lymph vessels play an important role for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(8): 1127-1133.
- [42] Hu WG, Li JW, Feng B, *et al.* Vascular endothelial growth factors C and D represent novel prognostic markers in colorectal carcinoma using quantitative image analysis[J]. *Eur Surg Res*, 2007, 39(4): 229-238.
- [43] Kopfstein L, Veikkola T, Djonov VG, *et al.* Distinct roles of vascular endothelial growth factor-D in lymphangiogenesis and metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(4): 1348-1361.
- [44] Thiele W, Sleeman JP. Tumor-induced lymphangiogenesis: a target for cancer therapy[J]. *J Biotechnol*, 2006, 124(1): 224-241.
- [45] Achen MG, Mann GB, Stacker SA. Targeting lymphangiogenesis to prevent tumour metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(10): 1355-1360.
- [46] Chen Z, Varney ML, Backora MW, *et al.* Down-regulation of vascular endothelial cell growth factor-C expression using small inter-

- fering RNA vectors in mammary tumors inhibits tumor lymphangiogenesis and spontaneous metastasis and enhances survival[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 9004-9011.
- [47] McColl BK, Baldwin ME, Roufail S, *et al.* Plasmin activates the lymphangiogenic growth factors VEGF-C and VEGF-D[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(6): 863-868.
- [48] Yonemura Y, Fushida S, Bando E, *et al.* Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)-3 in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(7): 918-923.
- [49] Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, *et al.* Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis[J]. *EMBO J*, 2001, 20(4): 672-682.
- [50] Karpanen T, Egeblad M, Kalkainen MJ, *et al.* Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1786-1790.
- [51] Currie MJ, Hanrahan V, Gunningham SP. Expression of vascular endothelial growth factor D is associated with hypoxia inducible factor (HIF-1a) and the HIF-1a target gene DEC1, but not lymph node metastasis in primary human breast carcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(8): 829-834.
- [52] Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, *et al.* Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(10): 2585-2587.
- [53] 周琳, 史成章. 大肠癌组织中生长抑素和血管内皮生长因子-C 的表达及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 5(2): 203-205.
- [收稿日期] 2007-08-01 [修回日期] 2007-10-29
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

抵制不端行为 净化学术风气

学术不端行为是指在科学研究和学术活动中的各种造假、抄袭、剽窃和其他违背科学共同惯例的行为。为抵制学术不端行为,净化学术风气,中国科协在 2007 年 1 月发布了《科技工作者科学道德规范(试行)》,现将不端行为概括为以下 7 条:

(1) 故意做出错误的陈述,捏造数据或结果,破坏原始数据的完整性,篡改实验记录和图片,在项目申请、成果申报、求职和提职申请中做虚假的陈述,提供虚假获奖证书、论文发表证明、文献引用证明等。

(2) 侵犯或损害他人著作权,故意省略参考他人出版物,抄袭他人作品,篡改他人作品内容;未经授权,利用被自己审阅的手稿或资助申请中的信息,将他人未公开的作品或研究计划发表或透露给他人或为己所用;把成果归功于对研究没有贡献的人,将对研究工作做出实质性贡献的人排除在作者名单之外,僭越或无理要求著者或合著者身份。

(3) 成果发表时一稿多投。

(4) 采用不正当手段干扰和妨碍他人研究活动,包括故意毁坏或扣压他人研究活动中必需的仪器设备、文献资料、以及其他与科研有关的财务;故意拖延对他人项目或成果的审查、评价时间,或提出无法证明的论断;对竞争项目或结果的审查设置障碍。

(5) 参与或与他人合谋隐匿学术劣迹,包括参与他人的学术造假,与他人合谋隐藏其不端行为,监察失职,以及对投诉人打击报复。

(6) 参加与自己专业无关的评审及审稿工作;在各类项目评审、机构评估、出版物或研究报告审阅、奖项评定时,出于直接、间接或潜在的利益冲突而作出违背客观、准确、公正的评价;绕过评审组织机构与评议对象直接接触,收取评审对象的馈赠。

(7) 以学术团体、专家的名义参与商业广告宣传。

(本刊编辑部)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,本刊对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:(1) 品种、品系及亚系的确切名称;(2) 遗传背景或其来源;(3) 微生物检测状况;(4) 性别、年龄、体重;(5) 质量等级及合格证书编号;(6) 饲养环境和实验环境;(7) 健康状况;(8) 对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。省部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

(本刊编辑部)