

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.012

· 综述 ·

## 血管生成拟态在胃癌研究和治疗中的研究进展

### Advances in vasculogenic mimicry in gastric cancer research and therapy

耿茜<sup>1,2</sup>综述; 束永前<sup>1,2</sup>审阅(1. 南京医科大学第一附属医院 肿瘤科, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学附属常州第二人民医院 肿瘤科, 江苏 常州 213000)

**[摘要]** 血管生成拟态(VM)是一种独立于内皮细胞的血管样结构,通常存在于需要血管生长的实体肿瘤中。VM与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及胃癌患者的不良预后密切相关。VM的存在可能是胃癌患者抗血管生成药物耐药的原因之一,抗血管生成同时靶向VM治疗将有望成为胃癌治疗的新方向。

**[关键词]** 血管生成拟态; 胃癌; 抗血管生成; 靶向治疗

**[中图分类号]** R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0621-05

胃癌(gastric cancer, GC)是临床上常见的恶性肿瘤之一,其发病率、病死率均位于肿瘤的前列<sup>[1]</sup>,目前,手术仍然是治疗胃癌的最主要方式<sup>[2]</sup>。此外,还包括以化学治疗、免疫治疗、靶向治疗为主的综合治疗<sup>[3-5]</sup>。然而,一些抗血管生成靶向药物在胃癌患者中尚未取得理想的治疗效果,提示也许有其他的肿瘤血液供应模式存在<sup>[6]</sup>。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是1999年美国Iowa大学的MANIOTIS等<sup>[7]</sup>在人眼葡萄膜黑色素瘤组织中发现的一种新的肿瘤血液供应模式,由肿瘤细胞围成能自给自足营养的类似血管的管道<sup>[8]</sup>,具有供氧、营养转运和转运细胞代谢废物等多种功能。VM在乳腺癌、肝癌、结肠癌、肺癌等多种肿瘤中广泛存在,并往往伴随着患者的不良预后<sup>[9-12]</sup>。本文综述了胃癌中VM的发现,与胃癌患者预后的关系,以及调控VM形成的机制,并探讨靶向VM形成在胃癌治疗中的潜力,为临床研究者和医生在胃癌研究与治疗中提供有益的理论。

#### 1 VM在胃癌中的发现

LI等最早报道了VM在胃腺癌中的发现<sup>[13]</sup>,可通过过碘酸-雪夫氏染色阳性和CD31、CD34等多种内皮细胞标志物染色为阴性进行鉴定。该研究共收集173例胃腺癌石蜡包埋样本,结果发现40例(23.1%)胃腺癌样本中存在VM,尤其是在分化差的胃腺癌中。与无VM的患者相比,有VM的患者更容易发生血行转移( $P=0.020$ )和远处复发( $P=0.029$ )。此外,VM组中缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的表达均高于非VM组,提示缺氧可能在胃腺癌的VM形成中起到一定的作用。

Kaplan-Meier生存分析显示,VM组患者的总生存期较非VM组更短( $P=0.022$ )。COX比例风险模型也表明,VM和TNM分期是胃腺癌不良预后的独立预测因素。

#### 2 VM与胃癌预后不良

目前,仅有一项纳入了9项研究共997例中国胃癌患者的Meta分析<sup>[14]</sup>提出VM与胃癌患者更差的预后相关。经统计表明,VM与胃癌患者更短的总生存期、更差的病理学分级、更高的临床分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度及远处转移均密切相关。此后,YOU等<sup>[15]</sup>研究发现,在127例石蜡包埋的胃癌样本中,29例(22.8%)存在VM,86例(67.7%)半乳糖凝集素-1(galectin-1, Gal-1)表达阳性,Gal-1与VM的形成呈正相关,并且均与患者的不良预后相关。WANG等<sup>[16]</sup>在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中进行VM相关基因表达的检索后,通过单因素和多因素Cox回归分析表明,VM相关基因serpin家族F成员1(serpin family F member 1, SERPINF1)和组织因子通路抑制剂2(tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI2)是影响胃癌患者预后的独立危险因素。临床标本免疫组化也进一步提示SERPINF1蛋白在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织,再次证实VM与胃癌发生发展密切相关。

**[基金项目]** 常州市应用基础研究科技项目(No. CJ20220086);常州市卫健委青年人才科技项目(No. QN202116)

**[作者简介]** 耿茜(1988—),女,博士生,副主任医师,主要从事肿瘤学的研究。E-mail: karen881216@163.com

**[通信作者]** 束永前, E-mail: shuyongqian@cscsco.org.cn

### 3 胃癌中与 VM 相关的因素

#### 3.1 关键 VM 信号通路

尽管目前 VM 形成的分子机制还有待明确,但也有许多研究对其进行了探讨,在胃癌中涉及 VM 形成的信号通路包括 PI3K、HIF-1 $\alpha$ 、Twist、Hedgehog 等。

XU 等<sup>[17]</sup>报道,VEGF 可以通过 PI3K 信号传导途径诱导 VM 的形成。木犀草素通过抑制 VEGF 分泌抑制胃癌中血管生成和 VM 的形成<sup>[18]</sup>。肿瘤相关成纤维细胞通过 EphA2-PI3K 信号通路促进胃癌中 VM 的形成<sup>[19]</sup>。感染 EBV 的上皮癌细胞形成与肿瘤生长相关的肿瘤血管网络,此不同于内皮来源的血管生成,与 VEGF 无关,而是 EBV 诱导了上皮癌细胞形成的 VM,相关 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  信号通路被激活<sup>[20]</sup>。

来自肿瘤相关成纤维细胞的肝细胞生长因子(HGF),促进结肠癌转移相关因子 1 (metastasis associated in colon cancer 1, MACC1)、Twist1 和 Twist2 的核易位,通过 Twist 信号通路促进胃癌组织中 VM 形成<sup>[21]</sup>。也有研究<sup>[22]</sup>表明,HGF 可通过 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路促进胃癌组织中血管生成、VM 和马赛克血管的形成。HMGA2 通过 Twist1-VE-cadherin 信号通路促进胃癌组织中 VM 形成,并影响胃癌患者的预后<sup>[23]</sup>。

Gal-1 可通过 Hedgehog 信号通路上调胶质瘤相关癌基因 1 的表达,从而增加 MMP2、MMP14 这些 VM 相关分子的表达,促进 VM 形成<sup>[24]</sup>。藏红花素也可通过 hedgehog 信号通路抑制胃癌血管生成(包括内皮血管生成和 VM)和转移<sup>[25]</sup>。

CEACAM6 是糖基磷脂酰肌醇连接的免疫球蛋白超家族的成员,它可以通过 FAK 信号通路促进胃癌中的肿瘤血管和 VM 生成<sup>[26]</sup>。EBV 上调 CXCL8 表达,并通过 NF- $\kappa$ B 信号通路促进胃癌中 VM 的形成<sup>[27]</sup>。自噬特异性基因 (beclin1、ATG5、ATG7) 在胃癌 VM 形成过程中高表达,其作用机制为通过维持肿瘤细胞内基因的稳定表达,加强饥饿环境下细胞生存及侵袭能力帮助肿瘤细胞 VM 形成,从而为肿瘤组织提供供氧通道,使其在不利环境下得以生存<sup>[28]</sup>。

#### 3.2 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与 VM 的关系

既往有研究表明,ncRNA,如长链非编码 RNA (lncRNA) 和微小 RNA (miRNA) 在胃癌 VM 的形成和调控中起着重要作用。例如,肿瘤相关成纤维细胞衍生的外泌体 miR-29b-1-5p 在胃癌组织中表达上调,miR-29b-1-5p 抑制剂可通过下调 VSIG1/ZO-1 表

达,从而抑制胃癌细胞的活力、迁移、侵袭和 VM 形成,并促进细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

ZHAO 等<sup>[30]</sup>研究发现,在胃癌细胞 SGC-7901 和 AGS 中过表达 lncRNA PVT1,可显著增加 VM 的数量,而沉默 lncRNA PVT1 导致 VM 形成减少。当稳定表达 lncRNA PVT1 的 SGC-7901 细胞皮下注射到 NOD/SCID 小鼠中时,肿瘤生长速度更快,且小鼠肿瘤组织中含有更丰富的微血管,包括 CD31 阳性的内皮细胞,提示 lncRNA PVT1 在体内水平也可促进 VM 形成。机制上,lncRNA PVT1 促进 STAT3 招募到 Slug 启动子,并转录增强 Slug 的表达,从而诱导 VM 形成。

在 150 例胃癌临床标本中,lncRNA MALAT1 的表达与 VM 和内皮血管的密度密切相关<sup>[31]</sup>。通过下调 lncRNA MALAT1 的表达,胃癌细胞的迁移、侵袭、致瘤性和 VM 形成能力均降低,同时血管通透性增加。此外,lncRNA MALAT1 可调节 VE-钙黏蛋白 (VE-cadherin)、 $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、MMP-2、MMP-9、p-ERK、p-FAK 等的表达,而这些指标被认为与 VM 和血管生成的经典信号通路密切相关。

目前,越来越多学者探究 ncRNA 与肿瘤的关系,准确识别其参与 VM 的形成,为靶向胃癌 VM 治疗提供了理论基础。

#### 3.3 上皮间质转化 (EMT) 与 VM 的关系

发生 EMT 时,上皮细胞中钙黏蛋白 E (E-cadherin) 的表达受到抑制,导致上皮细胞由典型的多边形或鹅卵石形转变为纺锤形的间质细胞形态,迁移能力提高,并可表达间质细胞相关标志物,如神经钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (vimentin) 等<sup>[32]</sup>。EMT 的激活导致细胞极性丧失、细胞间连接破坏、基底膜降解和细胞外基质重塑,因此,EMT 赋予癌细胞更大的转移潜能,这也就与 VM 的形成有着密不可分的联系<sup>[33-34]</sup>。

例如,Hippo 信号通路的效应因子 TAZ 可通过 EMT 促进胃癌的迁移和侵袭,上调 VM 相关蛋白 VE-cadherin、MMP2、MMP9 的表达,从而促进 VM 的形成<sup>[35]</sup>。下调曲霉素 c 可通过抑制 ERK 磷酸化阻遏 EMT 进程,最终抑制胃癌中 VM 的形成<sup>[36]</sup>;Gal-1 除通过 Hedgehog 信号通路促进 VM 形成外<sup>[24]</sup>,还可通过激活 EMT 促进 VM 形成,且体外研究和临床样本中 Gal-1 的表达与 vimentin、E-cadherin 密切相关<sup>[37]</sup>。N-myc 下游调控基因 1 (N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1) 可抑制胃癌中 VM 的形成,并与胃癌患者不良预后呈负相关。对其机制研究进一步发现,NDRG1 降低了 EMT 相关蛋白的表达,而 HER2 的表达可能在这一过程中发挥了重要作用<sup>[38]</sup>。

### 3.4 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)与VM的关系

CSC被认为是肿瘤的发生、发展、转移和最终复发的原因。CD133是一种常见的CSC标志物,最初被认为是造血干细胞和祖细胞的标志物,现在被认为是多种实体瘤的CSC标志物<sup>[39]</sup>。Lgr5是一种新的CSC标志物,参与了包括胃癌在内的多种癌症发生发展<sup>[40]</sup>。ZHOU等<sup>[41]</sup>报道,261例胃癌组织中,VM、CD133、Lgr5的表达与淋巴结转移、TNM分期、患者总生存期相关,且VM与CSC标志物CD133、Lgr5的表达呈正相关关系。

胃癌细胞VM形成后,除自噬特异性基因表达增加外,多潜能基因(c-Myc、Oct3/4、Sox-2)的表达同时增加,多潜能基因在多能干细胞中特异性表达,提示VM与CSC相关<sup>[28]</sup>。

## 4 VM与胃癌治疗

大多数血管生成抑制剂都易产生耐药性,耐药机制之一是当抗血管生成药物应用时会代偿性地促进VM的形成,而这种VM增殖后不但会产生耐药性,还会加剧肿瘤的侵袭和转移<sup>[42-43]</sup>。因此,仅仅对抗经典的血管生成过程是远远不够的,同时抑制血管生成和VM的形成是胃癌治疗的潜在研究方向。

### 4.1 靶点的选择

如上所述,VM的形成与诸多因素有关,因此,对于VM形成的抑制性治疗可以针对以上任何一个过程。VEGF是一种有效的多功能细胞因子,它不仅能增强形成血管结构的血管上皮细胞增殖,抑制其凋亡,还能增加血管通透性,促进血管渗漏和侵袭<sup>[44]</sup>。在MMP中,特别是MMP-2和MMP-9与癌症转移相关。VM与MMP-2、MMP-9、VEGF和VEGFR-1水平呈正相关<sup>[45]</sup>,故针对MMP、VEGF或VEGFR的抗体可能是对抗VM形成的策略。前述提及miR-29b-1-5p抑制剂可抑制胃癌细胞VM形成,提示一些RNA抑制剂也可能成为潜在候选药物<sup>[29]</sup>。

VM指数与胃癌中的免疫细胞和CD28、CD86、BTLA、CD40LG、CD4、CD8A等免疫检查点相关<sup>[6]</sup>,提示VM可能通过调节免疫细胞和免疫监视来促进胃癌的发病和转移,这为免疫治疗VM提供了潜在的靶点和新的见解。已有研究提示,VM参与免疫浸润的过程,抗血管生成和免疫治疗的联合也许可以带来更好的临床疗效<sup>[46-47]</sup>。

### 4.2 传统中医药抑制VM形成

不少研究发现,中药能显著抑制VM的形成,提示传统中药中可能存在抗胃癌新生血管生成的潜在候选药物。例如,从传统中药香参中提取的脱氢氟舒尔,可降低MMP-2的表达及抑制MMP-2的蛋白酶

活性,被证明在体内外均能有效抑制胃癌细胞介导的VM形成,且毒性极低<sup>[48]</sup>。人参皂苷Rg3通过抑制胃癌SGC7901细胞中Wnt/ $\beta$ -catenin通路激活从而抑制细胞的侵袭、迁移以及VM的形成,为Rg3的抗胃癌作用提供了理论基础<sup>[49]</sup>。前述提及的藏红花素可抑制胃癌内皮血管生成、VM和转移,提示其可能是一种有效的胃癌治疗药物<sup>[25]</sup>。

西黄丸由牛黄、麝香、乳香、没药组成,黄米饭捣烂制丸,具有清热解毒、消肿散结之功效,研究<sup>[50]</sup>发现,西黄丸单用或配合现代抗肿瘤手段可治疗胃癌等多种肿瘤疾患,机制上,西黄丸可能是通过抑制HIF-1 $\alpha$ 、VE-Cadherin蛋白的表达,并影响其下游通路EphA2蛋白的磷酸化而阻止胃癌VM形成从而抑制肿瘤组织生长<sup>[51]</sup>,为西黄丸防治胃癌的分子机制做了进一步的阐述。

## 5 结语

VM作为一种全新的肿瘤微循环模式受到人们关注,并与胃癌患者的不良预后密切相关。而VM生成的机制较为复杂,PI3K、HIF-1 $\alpha$ 、Twist等多种信号通路参与其中,EMT、CSC也与VM形成有着密不可分的联系。临床上,VM形成在抗血管药物的耐药性中是非常重要的,现有研究表明中草药中提取的化合物能够抑制VM的形成,但仍有待更多的临床研究数据验证其在胃癌患者中的安全性及疗效。未来抗血管生成同时靶向VM治疗将有望成为胃癌治疗的新方向。

## [参考文献]

- [1] YU Z Q, BAI X Y, ZHOU R N, *et al.* Differences in the incidence and mortality of digestive cancer between Global Cancer Observatory 2020 and Global Burden of Disease 2019[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(4): 615-625. DOI: 10.1002/ijc.34740.
- [2] KINAMI S, KAIDA D, OKAMOTO K, *et al.* Long-term survival prognosis of function-preserving curative gastrectomy for early gastric cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2024, 27(3): 115[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38304174/>. DOI: 10.3892/ol.2024.14248.
- [3] SESTITO M, PRATT H, SCHMIDT C, *et al.* Recent advances for treatment of upper gastrointestinal malignancy[J]. *J Surg Oncol*, 2024, 129(1): 48-62. DOI: 10.1002/jso.27530.
- [4] CAI T Z, LIANG L G, ZHAO X X, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 193: 104216[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38029945/>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104216.
- [5] KIM I H. Emerging targets for systemic treatment of gastric cancer: HER2 and beyond[J]. *J Gastric Cancer*, 2024, 24(1): 29-56. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e6.

- [6] RIBATTI D, ANNESE T, TAMMA R. Vascular co-option in resistance to anti-angiogenic therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1323350[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38148844/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1323350.
- [7] MANIOTIS A J, FOLBERG R, HESS A, *et al.* Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(3): 739-752. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65173-5.
- [8] GENG B, LIU W Y, WANG J P, *et al.* The categorizations of vasculogenic mimicry in clear cell renal cell carcinoma unveil inherent connections with clinical and immune features[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1333507[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178861/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1333507.
- [9] LI F, SUN H Z, YU Y H, *et al.* RIPK1-dependent necroptosis promotes vasculogenic mimicry formation *via* eIF4E in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5): 335 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37217473/>. DOI: 10.1038/s41419-023-05841-w.
- [10] ZHAO N, CHEN C, GUO Y H, *et al.* LOXL2 serves as a prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma by mediating immune infiltration and vasculogenic mimicry[J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(5): 661-672. DOI: 10.1016/j.dld.2022.09.003.
- [11] DU Q, LIN Y D, DING C P, *et al.* Pharmacological activity of matrine in inhibiting colon cancer cells VM formation, proliferation, and invasion by downregulating claudin-9 mediated EMT process and MAPK signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2787-2804. DOI: 10.2147/DDDT.S417077.
- [12] ZHANG L, WU J T, YIN W W, *et al.* Vasculogenic mimicry-associated novel gene signature predicted prognosis and response to immunotherapy in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2024, 253: 155048[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38147724/>. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155048.
- [13] LI M, GU Y J, ZHANG Z G, *et al.* Vasculogenic mimicry: a new prognostic sign of gastric adenocarcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(2): 259-266. DOI: 10.1007/s12253-009-9220-7.
- [14] GUO Q J, YUAN Y, JIN Z C, *et al.* Association between tumor vasculogenic mimicry and the poor prognosis of gastric cancer in China: an updated systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2408645[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812528/>. DOI: 10.1155/2016/2408645.
- [15] YOU X L, WANG Y J, WU J, *et al.* Prognostic significance of galectin-1 and vasculogenic mimicry in patients with gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3237-3244. DOI: 10.2147/OTT.S165899.
- [16] WANG J, XIA W, HUANG Y J, *et al.* A vasculogenic mimicry prognostic signature associated with immune signature in human gastric cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1016612[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505458/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1016612.
- [17] XU X Y, ZONG Y, GAO Y X, *et al.* VEGF induce vasculogenic mimicry of choroidal melanoma through the PI3k signal pathway [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3909102[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31380420/>. DOI: 10.1155/2019/3909102.
- [18] ZANG M D, HU L, ZHANG B G, *et al.* Luteolin suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation through inhibiting Notch1-VEGF signaling in gastric cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 913-919. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.140.
- [19] KIM H S, WON Y J, SHIM J H, *et al.* Role of EphA2-PI3K signaling in vasculogenic mimicry induced by cancer-associated fibroblasts in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3031-3038. DOI: 10.3892/ol.2019.10677.
- [20] XIANG T, LIN Y X, MA W L, *et al.* Vasculogenic mimicry formation in EBV-associated epithelial malignancies[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5009[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30479336/>. DOI: 10.1038/s41467-018-07308-5.
- [21] WANG L, LIN L, CHEN X, *et al.* Metastasis-associated in colon cancer-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer by upregulating TWIST1/2[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11492-11506. DOI: 10.18632/oncotarget.3416.
- [22] DING X S, XI W Q, JI J, *et al.* HGF derived from cancer-associated fibroblasts promotes vascularization in gastric cancer *via* PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2):1185-1195. DOI: 10.3892/or.2018.6500.
- [23] SUN J Y, SUN B C, SUN R, *et al.* HMGA2 promotes vasculogenic mimicry and tumor aggressiveness by upregulating Twist1 in gastric carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2229[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533522/>. DOI: 10.1038/s41598-017-02494-6.
- [24] YOU X L, WU J, WANG Y J, *et al.* Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma *via* the Hedgehog/GLI signaling pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(21): 21837-21853. DOI: 10.18632/aging.104000.
- [25] ZANG M D, HOU J Y, HUANG Y K, *et al.* Crocetin suppresses angiogenesis and metastasis through inhibiting sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 576: 86-92. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.092.
- [26] ZANG M D, ZHANG Y Q, ZHANG B G, *et al.* CEACAM6 promotes tumor angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastric cancer *via* FAK signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 1020-1028. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.02.005.
- [27] ZHANG J Y, DU Y, GONG L P, *et al.* EBV-induced CXCL8 upregulation promotes vasculogenic mimicry in gastric carcinoma *via* NF- $\kappa$ B signaling[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 780416[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321317/>. DOI: 10.3389/fcimb.2022.780416.
- [28] DING Y P, YANG X D, WU Y, *et al.* Autophagy promotes the survival and development of tumors by participating in the formation of vasculogenic mimicry[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2321-2327. DOI: 10.3892/or.2014.3087.
- [29] WU C Q, LI D M, CHENG X, *et al.* Downregulation of cancer-associated fibroblast exosome-derived miR-29b-1-5p restrains vasculogenic mimicry and apoptosis while accelerating migration and invasion of gastric cancer cells *via* immunoglobulin domain-containing 1/zonula occluden-1 axis[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(17): 1807-1826. DOI: 10.1080/15384101.2023.2231740.
- [30] ZHAO J, WU J, QIN Y Y, *et al.* LncRNA PVT1 induces aggressive vasculogenic mimicry formation through activating the STAT3/Slug axis and epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(5): 863-876. DOI: 10.1007/s13402-

- 020-00532-6.
- [31] LI Y, WU Z Z, YUAN J, *et al.* Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 395: 31-44. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.035.
- [32] DAI X J, YU Y W, ZOU C, *et al.* Traditional *Banxia Xiexin Decoction* inhibits invasion, metastasis, and epithelial mesenchymal transition in gastric cancer by reducing lncRNA TUC338 expression [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21064[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37964840/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21064.
- [33] XIAO T, BAO J L, TIAN J, *et al.* Flavokawain A suppresses the vasculogenic mimicry of HCC by inhibiting CXCL12 mediated EMT[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154687[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36804756/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154687.
- [34] JIA J, CHU L Z, ZENG X, *et al.* Golp3 promotes vascular mimicry *via* the epithelial mesenchymal transition in glioblastoma cells[J]. *Turk Neurosurg*, 2021, 33(5):722-730. DOI: 10.5137/1019-5149.jtn.34807-21.2.
- [35] ZHANG Y H, BAI J R, CHENG R F, *et al.* TAZ promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer through the upregulation of TEAD4[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(4): 714-726. DOI: 10.1111/jgh.15779.
- [36] KANG X, XU E, WANG X Z, *et al.* Tenascin-c knockdown suppresses vasculogenic mimicry of gastric cancer by inhibiting ERK- triggered EMT[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 890 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34588421/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04153-1.
- [37] YOU X L, LIU Q H, WU J, *et al.* Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer by upregulating EMT signaling[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25): 6286-6297. DOI: 10.7150/jca.33765.
- [38] DONG X Y, HONG Y H, SUN H Z, *et al.* NDRG1 suppresses vasculogenic mimicry and tumor aggressiveness in gastric carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3003-3016. DOI: 10.3892/ol.2019.10642.
- [39] FLESKEN-NIKITIN A, HWANG C I, CHENG C Y, *et al.* Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche[J]. *Nature*, 2013, 495: 241-245. DOI: 10.1038/nature11979.
- [40] YANG L, LEVI E, ZHU S S, *et al.* Cancer stem cells biomarkers in gastric carcinogenesis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2013, 44(4): 428-435. DOI: 10.1007/s12029-013-9534-2.
- [41] ZHOU L, YU L, FENG Z Z, *et al.* Aberrant expression of markers of cancer stem cells in gastric adenocarcinoma and their relationship to vasculogenic mimicry[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10): 4177-4183. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.10.4177.
- [42] LIN X Y, LONG S, YAN C C, *et al.* Therapeutic potential of vasculogenic mimicry in urological tumors[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1202656[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37810976/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1202656.
- [43] SHAO Y, LU B J. The emerging roles of circular RNAs in vessel co-option and vasculogenic mimicry: clinical insights for anti-angiogenic therapy in cancers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(1): 173-191. DOI: 10.1007/s10555-021-10000-8.
- [44] JIANG Y M, HUANG J T, HUANG Z Z, *et al.* ADAMTS12 promotes oxaliplatin chemoresistance and angiogenesis in gastric cancer through VEGF upregulation[J/OL]. *Cell Signal*, 2023, 111: 110866[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619822/>. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110866.
- [45] LV J F, SUN B C, SUN H Z, *et al.* Significance of vasculogenic mimicry formation in gastric carcinoma[J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(1/2): 35-41. DOI: 10.1159/000455144.
- [46] YI M, JIAO D C, QIN S, *et al.* Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 60[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925919/>. DOI: 10.1186/s12943-019-0974-6.
- [47] SONG Y X, FU Y, XIE Q, *et al.* Anti-angiogenic agents in combination with immune checkpoint inhibitors: a promising strategy for cancer treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1956 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983126/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01956.
- [48] LIU W M, MENG M, ZHANG B, *et al.* Dehydroeffusol effectively inhibits human gastric cancer cell-mediated vasculogenic mimicry with low toxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287(2): 98-110. DOI: 10.1016/j.taap.2015.05.003.
- [49] 李焯婷, 唐有为. 人参皂苷Rg3体外通过抑制Wnt/ $\beta$  联蛋白通路阻止胃癌SGC7901细胞血管生成拟态的形成[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5): 518-523. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.006.
- [50] GUO Q J, LIN J Y, LIU R, *et al.* Review on the applications and molecular mechanisms of *Xihuang* Pill in tumor treatment[J/OL]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2015, 2015: 854307[2024-02-10]. <https://doi.org/10.1155/2015/854307>. DOI: 10.1155/2015/854307.
- [51] 郭秋均, 高业博, 魏华民, 等. 西黄丸调控HIF-1 $\alpha$  抑制胃癌MGC-803细胞荷瘤裸鼠血管生成拟态的机制研究[J]. *北京中医药*, 2021, 40(9): 940-945. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2021.09.004.

[收稿日期] 2024-02-20

[修回日期] 2024-05-09

[本文编辑] 向正华