

文章编号:1005-6947(2006)09-0705-03

· 综述 ·

# 大肠癌中 VEGF 促淋巴生成作用的研究进展

贡海兵 综述 张国锋, 范跃祖 审核

(同济大学医学院, 上海 200092)

**摘要:**淋巴道转移是结直肠癌最重要的转移途径,是其难以根治,影响外科治疗的重要因素。血管内皮生长因子(VEGF)家族是一类特异性地作用于内皮细胞的生长因子,其控制血管生成作用的研究较为透彻,但它们对淋巴道生发中的作用研究尚少。本文主要就 VEGF 对淋巴管生成的作用和结直肠微环境对该因子表达的影响,及以此为作用靶点的一些抗淋巴生成治疗方法作一综述。

**关键词:**结直肠肿瘤/病理学;淋巴转移;综述

**中图分类号:**R735.35; R733.4

**文献标识码:**A

大量临床病理资料表明,淋巴管生成是实体瘤播散的重要过程。目前,肿瘤新生血管生成在促进实体瘤的生长及转移中的作用研究较多,有关机制的研究也较为透彻。大多研究表明肿瘤生长转移过程中也有新生淋巴管生成,但如何生成及生成后在肿瘤播散中的作用及其机制都不甚明了。近年来,大量研究表明肿瘤的淋巴管生成是肿瘤转移过程的重要环节<sup>[1]</sup>。进一步研究表明血管内皮生长因子(VEGF)家族是淋巴管生成的重要调节因子,无论在正常组织的淋巴管生发,还是肿瘤中淋巴管形成中都发挥着重要的作用。因此 VEGF 家族成为研究肿瘤淋巴管生成的热点。本文将重点讨论其在结直肠癌中的促淋巴管生成作用。

## 1 VEGF 家族及其促淋巴管生成作用

VEGF 家族的成员包括 VEGF-A, PLGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 5 个成员<sup>[2]</sup>。VEGF 家族及其受体 VEGFR-1-2 和-3 的发现为研究肿瘤脉管系统的生成提供了工具。目前的研究认为:

VEGF-B 与 VEGFR-1 结合只能促进肿瘤新生血管的形成,而对淋巴管的形成并无影响;VEGF-C, VEGF-D 结合 VEGFR-2 促进血管生成,结合 VEGFR-3 既可促进肿瘤血管的生成又能促进淋巴管的形成;VEGF-A 结合 VEGFR-1 或 VEGFR-2 是较肯定的促血管生成因子,但也有资料表明 VEGF-A 也能促进新生淋巴管的形成。

### 1.1 VEGF-A

多数研究者认为,VEGF-A 通过与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合可促进肿瘤新生血管生成。Kubo 等<sup>[3]</sup>通过对角膜的研究指出,VEGF-A 只能促血管生成对淋巴管的生成没有作用,一些用腺病毒作为工具的研究也表明 VEGF-A 只能促进血管生成<sup>[4]</sup>。但最近 Cursiefen 等<sup>[5]</sup>研究了角膜模型后认为:VEGF-A 不仅可以促进新生血管生成还可促进淋巴管的生成。此外他们还观测到不论是通过损伤骨髓减少整个免疫系统的巨噬细胞还是减少局部的巨噬细胞均可以明显地减少新生血管及淋巴管的形成。故推测 VEGF-A 通过招募巨噬细胞刺激血管及淋巴管形成。至于 VEGF-A 在结直肠癌中是否也具有促淋巴管生成的作用目前还尚未见报道。

### 1.2 VEGF-C 在大肠癌中的作用

1.2.1 促淋巴管生成作用 VEGF-C 通过与 VEGFR-3 结合促进肿瘤新生淋巴管的形成已成共识,有学者<sup>[6]</sup>观

测了 99 例早期大肠癌患者和 18 例已有淋巴结转的大肠癌患者的 VEGF-C 的表达,发现 VEGF-C 的表达与淋巴结的受累程度、有无淋巴结转移、以及肿瘤浸润的深度有关,而与患者的性别,肿瘤的组织学分型,有无静脉侵犯,以及有无肝脏转移无关。进一步研究表明,VEGF-C 高表达的患者较早出现淋巴结转移,且生存时间短于低表达者,因此,推测 VEGF-C 在大肠癌的淋巴道转移过程中发挥重要作用。为了明确大肠癌中 VEGF-C 是否直接影响淋巴管的生成,并促进其淋巴道转移,Kawakami 等<sup>[7]</sup>设计了能够稳定地表达绿色荧光蛋白的大肠癌细胞株-DLD1/GFP,并将这种能高表达 VEGF-C 的癌细胞种植到裸鼠的大肠壁。结果,种植了高表达 VEGF-C 的 DLD1/GFP 细胞的一组裸鼠的淋巴结转移率为 100%,而对照组的荷瘤鼠只有 25%。免疫组化染色显示 VEGF-C 促进肿瘤周围淋巴管的生成及生长,并在这些新生成的淋巴管内发现了表达绿色荧光蛋白的癌栓。由此推测,VEGF-C 促进大肠癌淋巴管的生成,并通过这些新生的淋巴管促进肿瘤的转移。至于 VEGF-C 如何促进淋巴道转移,有研究认为是:(1) VEGF-C 促进淋巴管内皮细胞分泌趋化因子或类似的物质,这些物质吸引肿瘤细胞的迁移刺激瘤细胞进入淋巴管<sup>[8]</sup>。(2) VEGF-C 是强的脉管通透因子,

收稿日期:2005-09-07;

修订日期:2006-01-21。

**作者简介:**贡海兵,男,山西朔州人,同济大学医学院硕士研究生,主要从事胃肠肿瘤方面的研究。

**通讯作者:**贡海兵 电话:021-65985295; E-mail:gonghaibing2@163.com。

能增加淋巴管的通透性及内皮细胞的迁移,进而增加癌细胞的浸润。(3)分泌 VEGF-C 的癌细胞通过淋巴管内皮细胞上的受体 VEGFR-3 的亲合作用,使肿瘤细胞特异性地黏附到淋巴管内皮细胞上<sup>[9]</sup>。亦有资料指出<sup>[10]</sup>,肿瘤主要是通过周围淋巴管发生转移,而肿瘤中的淋巴管对转移影响甚微。不过,大多的研究还未深入到分子水平,有些具体机制还有待于深入研究。

**1.2.2 VEGF 的表达在大肠癌诊疗中的意义** 许多研究者推测 VEGF 的表达可能与病情的进展有一定的关系。有研究者分析了 30 例结肠息肉和 145 例大肠癌患者的 VEGF 的表达<sup>[11]</sup>,结果表明:所有腺瘤和良性的赘生物都不表达 VEGF,在 90 例无转移的大肠癌患者中,有 43 (48%) 例表达 VEGF,55 例有转移的患者中有 29 (53%) 例表达 VEGF。因此推断,VEGF 的表达率及表达强度与大肠癌的进展和患者的预后密切相关。李大林等<sup>[12]</sup>对 48 例大肠癌手术切除标本及 48 例远癌大肠组织的微血管密度 (MVD) 及 VEGF 进行检测。结果显示,大肠癌组织 MVD 及 VEGF 的表达均与大肠癌的淋巴结转移、远处转移及 Dukes 分期有关 ( $P < 0.01$ )。但是,VEGF 不是独立的风险因素,除了在肿瘤的转移方面具有一定的预见价值外,其表达并不与大肠癌的病情发展成平行关系,也与病理分期不相一致。迄今为止,VEGF 的表达还不是预测大肠癌病情及预后的理想指标。不过也有报道<sup>[13]</sup>指出:随着大肠癌病程的进展,VEGF 的表达随之增加,认为 VEGF 的表达与大肠癌的复发有关。因此,如何定位 VEGF 的表达在大肠癌进展中的诊疗意义,还需要进一步探索。

## 2 大肠微环境对 VEGF-C 表达的影响

体内环境对 VEGF-C 的表达有影响目前研究尚少。为此,有人将人类结肠癌细胞株 - KM12,分别种植到裸鼠皮下和盲肠壁<sup>[14]</sup>,然后用逆转录 - 多聚酶链反应和免疫组化技术测定

VEGF-C mRNA 的表达。结果示本来在体外不表达 VEGF-C mRNA 的 KM12 细胞株,植入裸鼠体内后开始表达 VEGF-C,而且,植在盲肠壁上的 KM12 细胞比植入皮下的 KM12 细胞表达率更高。以往的资料也表明,转移到肝脏的瘤体 VEGF-C 的表达量低于在肠壁的瘤体。有研究进一步指出,植入裸鼠肠壁的 KM12 细胞和植入皮下的 KM12 细胞生成的肿瘤具有不同的转移潜能<sup>[15]</sup>。上述资料说明,促成淋巴生成因子的表达受大肠微环境的调控。故认为,实验研究大肠癌的淋巴生成应以癌细胞种植到大肠壁为模型。大肠癌的建模方法有多种。有人提出将大肠癌细胞株先种于裸鼠皮下传代增殖<sup>[16]</sup>,若干代后取出皮下瘤块,切成小块用医用胶粘在小鼠轻度损伤的结肠浆膜面上。此方法简单易行,且能较客观地模拟结肠癌的各种生物学特性,是建立模型的理想方法。

## 3 大肠癌的抗淋巴治疗

既然 VEGF-C 在大肠肿瘤的进展中发挥重要的作用,有人设想通过阻断淋巴管的生成,减少肿瘤的淋巴道转移,从而提高肿瘤的治疗效果。Shimizu 等<sup>[17]</sup>研究发现,VEGF-C 的中和抗体可抑制 VEGF-C 高表达肿瘤细胞淋巴转移的发生。Fairouz 等<sup>[18]</sup>在已有转移的结肠癌患者的化疗药中加入了 VEGF 的单克隆抗体,结果治疗效果比单用化疗药明显提高。关于抗淋巴生成的治疗现已经成为研究热点,有望继抗血管生成治疗后,为癌症治疗提供一条新的途径。

## 4 展望

尽管肿瘤淋巴管生成在消化道肿瘤中的作用研究获得一些共识,如肿瘤细胞有 VEGF-C 和 VEGF-D 表达,其表达与肿瘤临床病理特征相关,并影响患者的预后和生存,基质 VEGFR 表达也与生存预后有关。但上述结果也存在异议。目前主要问题集中在:(1) VEGF-C 促进淋巴管生成的分子机制还未阐明及其表达与大肠癌病程进展的关系;(2) 肿瘤新生淋巴管在

肿瘤淋巴道转移中的确切作用及其具体机制;(3) 尚未有更特异的淋巴内皮细胞标记物的研发及更精确的淋巴管密度测定方法;(4) 有效的淋巴管生成阻断剂的发现或合成制造,以及抗淋巴疗法的副作用等发面的研究。肿瘤淋巴管生成在肿瘤淋巴转移中的许多机制仍未阐明,故大力发展相关的基础与临床研究,将对阐明肿瘤淋巴道侵袭转移机制、大肠癌的早期治疗以及改善进展期肿瘤患者的预后具有深远意义。

## 参考文献:

- [1] Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis [J]. *Cancer*, 2003, 98 (2): 413 - 423.
- [2] Achen MG, Stacker SA. The vascular endothelial growth factor family; proteins which guide the development of the vasculature [J]. *Int J Exp Pathol*, 1998, 79 (5): 255 - 265.
- [3] Kubo H, Renhai C, Ebba B, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea [J]. *PNAS*, 2002, 99 (13): 8868 - 8873.
- [4] Byzova TV, Goldman CK, Jaukan J, et al. Adenovirus encoding vascular endothelial growth factor-D induces tissue-specific vascular patterns in vivo [J]. *Blood*, 2002, 99 (12): 4434 - 4442.
- [5] Cursiefen C, Chen L, Leonardo P, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (7): 1040 - 1050.
- [6] Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83 (7): 887 - 891.
- [7] Kawakami M, Yanai Y, Hata F, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model [J]. *Surg Today*, 2005, 35 (2): 131 - 138.

文章编号:1005-6947(2006)09-0707-03

· 综述 ·

# 结肠癌抗血管生成治疗研究进展

李占霞, 杨翔 综述 张国锋 审校

(上海市同济大学附属同济医院 普通外科, 上海 200065)

**摘要:** 结直肠癌的总体治愈率近10年来没有得到显著提高,其原因在于15%~35%的患者在原发肿瘤被发现时已出现肝转移。虽然结直肠癌肝转移手术切除后的5年生存率已接近40%,但是绝大多数患者确诊时由于肝转移灶过大、与大血管关系密切及肝内多发转移灶等原因,只有20%左右的肝转移患者适合于手术治疗。可见,单纯靠改进手术技巧和应用传统的化疗药物很难提高治疗效果。而肿瘤的抗血管生成治疗为结肠癌的治疗提供了新的思路。

**关键词:** 结直肠肿瘤/药物疗法; 抗血管生成药/治疗应用; 综述

**中图分类号:** R735.55; R44

**文献标识码:** A

结直肠癌的总体治愈率近10年来没有得到显著提高,原因在于当原发肿瘤被发现时,已有15%~35%的患者出现肝转移,结直肠癌患者在行

根治术后出现肝转移的占25%,即最终有约60%的患者出现肝转移。而结直肠癌肝转移手术切除后的5年生存率已接近40%。遗憾的是,绝大多数患者确诊时由于肝转移灶过大、与大血管关系密切及肝内多发转移灶等原因,只有20%左右的肝转移患者适合于手术治疗<sup>[1]</sup>。可见,单纯靠改进手术技巧很难提高手术切除率,降低术后的复发率、转移率。传统的化疗药物针对的是异常增殖的肿瘤细胞,具有遗传不稳定性,故而易于发生突变而耐药,且毒副反应大。而肿瘤的抗血管生成治疗为结肠癌的治疗提供了

新的思路。

## 1 血管生成与结肠癌

在结肠肿瘤发生、侵袭、转移的多步骤过程中,无论肿瘤转移的起始或终末阶段,血管生成(tumor angiogenesis)均发挥重要作用<sup>[2]</sup>(附图)。而以结肠肿瘤血管生成的各个环节为靶点,研制血管生成抑制剂,有望为结肠肿瘤的防治提供一条新途径。因其针对血管内皮细胞,遗传性质稳定,很少发生变异,故应用于肿瘤不易产生耐药性,且无毒性反应。

**基金项目:** 同济大学科技发展基金(1508 219021)。

**收稿日期:** 2005-12-12;

**修订日期:** 2006-03-24。

**作者简介:** 李占霞,女,河南人,上海市同济大学附属同济医院硕士研究生,主要从事胃肠肿瘤方面的研究。

**通讯作者:** 张国锋 E-mail: lijames1984@hotmail.com。

- [ 8 ] Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis [ J ]. *EMBO J*, 2002, 20 ( 4 ): 672 - 682.
- [ 9 ] Karkkainen MJ, Makinen T, Alitalo K. Lymphatic endothelium: a new frontier of metastasis research [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4 ( 1 ): E2 - 5.
- [ 10 ] Cassella M, Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer [ J ]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 979 ( 3 ): 120 - 130.
- [ 11 ] Lee JC, Chow NH, Wang ST, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients [ J ]. *Eur J Cancer*, 2000, 36 ( 6 ): 748 - 753.
- [ 12 ] 李大林, 李杨, 李传祖, 等. CD105 和 VEGF 在大肠癌新生血管中的表达 [ J ]. *中国普通外科杂志*, 2003, 11 ( 12 ): 816 - 818.
- [ 13 ] Takahashi Y, Tucker SL, Kitadai Y, et al. Vessel counts and expression of vascular endothelial growth factors as prognostic factors in node-negative colon cancer [ J ]. *Arch. Surg*, 1997, 132 ( 5 ): 541 - 546.
- [ 14 ] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor ( VEGF ) -C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma [ J ]. *Eur J Cancer*, 2004, 40 ( 10 ): 1604 - 1609.
- [ 15 ] Morikawa K, Walker SM, Jessup JM, et al. In vivo selection of highly metastatic cells from surgical specimens of different primary human colon carcinoma implanted into nude mice [ J ]. *Cancer Res*, 1988, 48 ( 7 ): 1943 - 1948.
- [ 16 ] 张国锋, 王元和, 王强. 人结肠癌裸鼠原位种植瘤及转移模型的建立 [ J ]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12 ( 11 ): 823 - 826.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] Fairouz K, Herbert IH, Louis F, et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil ( FU ) / Leucovorin ( LV ) With FU / LV Alone in Patients With Metastatic [ J ]. *Colorectal Cancer*, 2003, 21 ( 1 ): 60 - 65.