



## 血管生成拟态生物学特性及在肿瘤治疗中的研究进展

周子墨, 武世伍

引用本文:

周子墨, 武世伍. 血管生成拟态生物学特性及在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 277-280.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.037>

---

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 间充质干细胞与肿瘤关系的研究进展

蚌埠医学院学报. 2019, 44(1): 134-137 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.038>

#### 血管生成拟态在直肠腺癌中的临床病理意义

Clinical pathological significance of vasculogenic mimicry in rectal adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2019, 44(1): 23-25 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.006>

#### 甘露糖结合凝集素、C反应蛋白与糖尿病肾病关系的研究进展

蚌埠医学院学报. 2016, 41(1): 129-132 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.042>

#### 细胞自噬与肿瘤微环境的关系研究进展

蚌埠医学院学报. 2018, 43(7): 979-981 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.07.043>

#### 脑小血管病的药物治疗研究进展

蚌埠医学院学报. 2016, 41(2): 279-281 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.049>

- [41] HAN X, ROSS J, KOLUMAM G, *et al.* Cardiovascular effects of renal distal tubule deletion of the FGF receptor 1 gene[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 29.
- [42] GOMART S, GAUDREAU-MÉNARD C, JESPER S, *et al.* Leptin-Induced Endothelium-Independent vasoconstriction in thoracic aorta and pulmonary artery of spontaneously hypertensive rats; role of calcium channels and stores[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169205.
- [43] ÁLVAREZ-MIGUEL I, CIDAD P, PÉREZ-GARCÍA MT, *et al.* Differences in TRPC3 and TRPC6 channels assembly in mesenteric vascular smooth muscle cells in essential hypertension[J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1497.
- [44] LIU FF, MA ZY, LI DL, *et al.* Differential expression of TRPC channels in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(6): 2645.
- [45] NUMAGA-TOMITA T, KITAJIMA N, KURODA T, *et al.* TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39383.
- [46] HAN JW, LEE YH, YOEN SI, *et al.* Resistance to pathologic cardiac hypertrophy and reduced expression of CaV1.2 in Trpc3-depleted mice[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 421(1/2): 55.
- [47] ZHANG Y, KNIGHT W, CHEN S, *et al.* Multiprotein complex with TRPC (transient receptor potential-canonical) channel, PDE1C (phosphodiesterase 1C), and A2R (adenosine A2 Receptor) plays a critical role in regulating cardiomyocyte cAMP and survival[J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 1988.
- [48] KITAJIMA N, NUMAGA-TOMITA T, WATANABE M, *et al.* TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37001.
- [49] HAN L, LI J. Canonical transient receptor potential 3 channels in atrial fibrillation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 1.
- [50] QI Z, WONG CK, SUEN CH, *et al.* TRPC3 regulates the automaticity of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 169.
- [51] HOWARTH FC, QURESHI MA, JAYAPRAKASH P, *et al.* The pattern of mRNA expression is changed in sinoatrial node from Goto-Kakizaki type 2 diabetic rat heart[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8454078.

(本文编辑 周洋)

[文章编号] 1000-2200(2021)02-0277-04

· 综述 ·

## 血管生成拟态生物学特性及在肿瘤治疗中的研究进展

周子墨, 武世伍

[关键词] 肿瘤/治疗; 血管生成拟态; 综述

[中图分类号] R 73 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.037

肿瘤血管和肿瘤的生长、转移等有着密切联系。大多数实体肿瘤都起源于没有血管的恶性细胞的聚集。虽然无血管的三维聚集的肿瘤细胞可以通过单纯扩散作用和周围环境进行营养物质和代谢产物的交换,但其生长具有自限性(直径最多为 1~2 mm)。只有在富含营养的血液流动引发时,肿瘤快速生长、浸润以及向其他器官转移才成为可能<sup>[1]</sup>。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是由 MANIOTIS 等<sup>[2]</sup>在研究高侵袭性葡萄膜黑色素瘤微循环时发现的一种与胚胎发育中的血管新生类似的特殊的肿瘤微环境模式。随后,各项研究<sup>[3-5]</sup>证实在许多实体肿瘤中都有 VM 的存在。这一理论的提出是对以往的肿瘤微环境模式的挑战,也是其一个重要的补充。在研究中还发现晚期癌症病人的预后与肿瘤组织中的血管拟态具有明显的相关性<sup>[6]</sup>,这为肿瘤的转移评估和预后提供了更多的方法,也为肿瘤的抗血管治疗提供了新的视野。本文就 VM 的生物学特性和 VM 在肿瘤治

疗的最新研究作一综述。

### 1 VM 生物学特性

1.1 VM 的结构和功能 FOLBERG 等<sup>[7]</sup>对 VM 的定义为由侵袭性肿瘤细胞而非内皮细胞连接、以细胞外基质成分为分界而形成的微循环管道。研究<sup>[2]</sup>发现 VM 管壁呈高碘酸-希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色阳性,CD31、CD34 等内皮细胞标志物染色为阴性,表明 VM 管壁不是由内皮细胞而是直接由肿瘤细胞构成,这种管道模式为恶性肿瘤提供充足的血供,在肿瘤的生长中起着重要作用。研究<sup>[1]</sup>显示 VM 与宿主血管存在连接点,这使肿瘤细胞能够更容易地通过基底膜样物进入血液,从而有利于肿瘤的侵袭和转移。VM 的形态具有多样性, FOLBERG 等<sup>[8]</sup>首先将 PAS 阳性图案分为大约 7 种,并归纳为两类:管状和图纹状<sup>[7]</sup>。

1.2 VM 的起源 对于 VM 这一概念提出,尚存在一些争议。FOSS 等<sup>[9]</sup>认为 VM 是肿瘤组织内红细胞外渗后的反应性表现。而在后来的一系列研究结果提示, VM 可能是侵袭性肿瘤的一种特殊的特性<sup>[4]</sup>,为这一学说提供了强有力的证据。VM 的形成包括恶性肿瘤细胞的可塑性、细胞外基质的重构和 VM 与宿主循环系统的链接 3 个因素<sup>[10]</sup>。VM 是肿

[收稿日期] 2017-12-10 [修回日期] 2018-07-19

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(1708085MH230)

[作者单位] 蚌埠医学院 临床医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 周子墨(1997-),男,2015 级学生。

[通信作者] 武世伍, 硕士, 教授。E-mail: 1239459880@qq.com

瘤早期生长的主要血供方式;在中期因为肿瘤体积增大,血管内皮增厚,出现马赛克血管;最终,内皮依赖性血管取代马赛克血管成为主要的血供方式。肿瘤细胞逐渐渗入血管内皮,并最终完全取代血管内皮细胞,形成 VM。在最新的研究<sup>[11]</sup>中发现,肿瘤干细胞样细胞(cancer stem-like cells, CSLCs)在 VM 的形成中可能有着重要的作用。

**1.3 VM 形成的分子机制** 目前 VM 的研究主要集中在其形成的分子机制和信号通路,而其详细的调控机制尚不清楚。在对黑素瘤等肿瘤细胞的相关研究<sup>[10]</sup>中发现一些信号分子和胚胎血管新生中的信号分子相似。这些分子在肿瘤转移、侵袭和基质重建中都有重要作用,包括血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin),上皮细胞激酶(EPH receptor A2, EphA2),磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K),层黏连蛋白 5 $\gamma$ 2(laminin 5 $\gamma$ 2, Ln-5 $\gamma$ 2),基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),低氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1, HIF-1 $\alpha$ ),局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)。

在研究中还发现其他分子的调控作用。环腺苷酸(cyclic AMP, cAMP)介导的信号通路与内皮祖细胞的分化有关<sup>[12]</sup>,并可通过多条通路影响肿瘤细胞可塑性。最近研究<sup>[13]</sup>发现福斯克林(Forskolin)可以提高 cAMP 水平,激活 Epac/Rap1 信号通路,抑制 ERK1/2 和 PI3K/Akt 通路,抑制 VM 的形成。

Nodal、Notch 等与肿瘤细胞的自我更新和维持分化能力相关。Nodal 基因属于 TGF- $\beta$  家族,包括 4 种 Notch 的亚型(Notch-1/2/3/4)。有研究<sup>[14]</sup>发现 Notch-1 的缺失与小鼠严重的脉管重塑障碍有关,并可能导致小鼠死亡。Notch-4 缺失虽不会影响脉管系统,但 Notch-1/4 双突变会导致更加严重的脉管形成障碍。Notch 及其亚型在脉管形成中的作用提示其可能与促进内皮祖细胞样的肿瘤细胞可塑性能力有关。而在恶性黑素瘤(malignant melanoma, MM)细胞中,Nodal 的表达上调,激活的 Nodal 信号可以增强 VE-cadherin 的表达,进而促进 VM 形成,当抑制 Nodal 的表达,VE-cadherin 的表达下降,进而抑制 VM 形成和 MM 细胞的侵袭能力<sup>[15]</sup>。

此外在相关研究<sup>[16-19]</sup>中还发现缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、半乳糖素-3(galactin-3, Gal-3)、迁移诱导蛋白-7(migration-inducing protein 7, Mig7)、环氧酶(cyclooxygenase, Cox)等也与 VM 形成有关。

## 2 VM 临床意义

在过去的几年中,抗血管生成疗法已经成为一种有效的癌症治疗策略和手段。通过抑制内皮细胞增殖和/或内皮细胞迁移到缺氧的肿瘤组织,从而阻碍肿瘤细胞氧气和营养的供应。VM 为多种肿瘤治疗提供了新的靶点,有重要的临床意义。

**2.1 MM** MM 作为最具侵袭性的高度恶性肿瘤,死亡率占

皮肤恶性肿瘤第一位<sup>[20]</sup>。在对 MM 的研究中,发现并提出了 VM 这一概念<sup>[2]</sup>。近年来,随着对 MM 发生分子机制的探索不断深入,分子靶向治疗受到越来越多的关注。ORECCHIA 等<sup>[21]</sup>发现,活性黏结合蛋白多糖-1(syndecan-1)与其他 VM 标志物共表达,通过人类特异性重组抗体 OC-46F2 阻断 Syndecan-1 活性后,MM 细胞失去了在体外形成类似管状结构的能力。在使用 OC-46F2 作为单一治疗或与肿瘤血管生成相关联 b-fibronectin isoform(B-FN)的免疫细胞因子 L19-IL2 联合,观察到血管密度的显著降低和 VM 结构的丧失。这体现了 syndecan-1 在 MM VM 中的作用,而 syndecan-1 和 B-FN 有望成为转移性 MM 治疗的新靶点。目前针对基质金属蛋白-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的研究<sup>[22]</sup>表明,MMP-2 的分泌和表达在 VM 形成中起到关键作用,针对 MMP-2 的分子靶向药物和标志物受到人们的关注。去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)通过抑制 MMP-2 表达,抑制肿瘤的生长和 MM 的形成,在 MM 细胞的形成中起着重要的作用<sup>[23]</sup>,表明 NCTD 是一种潜在的 MM 靶向治疗药物。Rictor 是雷帕霉素靶蛋白复合体 2(rapamycin-insensitive complex of mTOR, mTORC2)的重要组成部分,其通过 AKT-MMP-2/9 通道,起到调节 VM 的作用<sup>[24]</sup>,提示 Rictor 可能是一个 VM 形成的潜在生物标志物,可以用来预测 MM 病人的预后。因此在治疗 MM 的新治疗方案中,通过把传统药物和目前最先进的靶向治疗策略相结合,有针对性的治疗将具有巨大的潜力。

**2.2 肺癌** 肺癌作为现今第二多被诊断出的癌症,因其死亡率极高<sup>[25]</sup>,被广泛关注。WHO 将肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。对 VM 在 NSCLC 中的发生机制研究中我们发现多种因子的表达可以作为肿瘤不良预后的潜在标志和靶向治疗的新靶点。WU 等<sup>[26]</sup>发现 CD133 在 VM 中表达明显高于正常水平,提示 CD133 和 VM 的积极表达与肿瘤分化、淋巴结转移、临床分期和预后有关。YAO 等<sup>[11]</sup>发现 DKK1 可以通过诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤干细胞(cancer stem-like cell, CSC)相关蛋白的表达来促进 VM 的形成,并且显著地促进了 NSCLC 肿瘤细胞的迁移、入侵和增殖,提示 DKK1 可作为预后不良的指标和治疗目标。WU 等<sup>[27]</sup>研究发现,在 NSCLC 的入侵和转移过程中,乳腺丝抑蛋白(Maspin)的表达可能会受到影响,与 VM 存在一定的关系。结合 Maspin、VM 和肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)的联合检测可以帮助预测 NSCLC 的发生进展和预后。LI 等<sup>[28]</sup>发现,在 NSCLC 病人中,尿激酶型纤溶酶原激活物受体(the urokinase plasminogen activator receptor, uPAR+)表达与 VM 的形成、转移和预后不良有关。目前,对于 VM 在 SCLC 的研究, WILLIAMSON 等<sup>[29]</sup>第一次报道了 VM 血管存在于 SCLC 病人肿瘤标本中,并在其中发挥一定功能作用。从 H460 细胞系中筛选的 uPAR+ 细胞具有较高的侵入性、迁移能力和管状结构的形成能力,uPAR+ 表现可预测 SCLC 病人的 VM 形成,肿瘤转

移和预后较差。因此,对 uPAR + 的分子机制的确定以及了解这些子群体将为阻止 SCLC 转移、血管生成和生长提供新的治疗靶点,并使对 VM 的调控成为治疗和干预 SCLC 的新的治疗目标。

**2.3 肝癌** 原发性肝癌的发病率在全球癌症发病率占第 5 位,而细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)占 80% ~ 90%<sup>[30-31]</sup>,因其易复发和转移而成为临床治疗非常艰难的恶性肿瘤之一,因为肿瘤转移和复发不仅和细胞自身的增殖有关,还需要依赖其周围血管的支持。肝癌细胞可通过 VM 的形式和宿主血管相通,成为肿瘤细胞生长、侵袭、转移及复发的新途径。在关于 HCC 的 VM 研究中,我们发现多种因子在 VM 发生中有调节作用。门静脉侵袭(portal vein invasion, PVI)在 HCC 病人中常见,CHEN 等<sup>[32]</sup>发现 VM 形成有关的调节因子如 Notch1、Vimentin、MMP-2/9 在 PVI 发生有关,提示 VM 形成是肝细胞癌中 PVI 的促进因子,为肿瘤侵袭和转移提供了条件。

属于锌指转录因子的 Slug(SNAI2)是关于 Twist1 诱导的 EMT 和转移的重要介质。Slug 的表达与 EMT 和癌症干细胞(CSCs)表型有关。同时,VM 的形成和 VM 介质的过表达也受到了 Slug 的诱导,促进 CSCs 亚群的增殖和保护,并最终促成了 VM 的形成<sup>[33]</sup>,相关的分子途径可作为抑制 HCC 血管生成和转移的新治疗靶点。南蛇藤提取物(celastrus orbiculatus extract, COE)是一种十一萜类化合物,实验<sup>[34]</sup>证明,COE 可以抑制 notch1 的表达以肿瘤生长和 VM 的形成,可作为肝细胞癌治疗的一个传统药物。

**2.4 乳腺癌** 乳腺癌作为当今女性最常见恶性肿瘤,极大地危害女性健康。我国乳腺癌发病率在近几年呈现上升和年轻化趋势。根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER2),将其分为 2 种亚型:三阴乳腺癌(TNBC)和非三阴乳腺癌(non-TNBC)。而 TNBC 和 non-TNBC 在其特性和治疗上都有很大区别,与 non-TNBC 相比,TNBC 的侵袭性更强,极易向其他器官转移,导致病人预后更差<sup>[35]</sup>。与 VM 有关的分子在 TNBC 中表达异常。CUI 等<sup>[36]</sup>在研究中表明 Claudin-4 与 VM 在人类乳腺癌细胞的形成有关,Claudin-4 过度升高会促进血管在体外形成。YAO 等<sup>[37]</sup>在研究中发现,Combretastatin A4 Phosphate(CA4P)可以诱导组织缺氧,从而刺激 VM 形成,导致预后不良。当肿瘤细胞暴露在缺氧环境下时,其与 VM 相关的蛋白质,如 HIF-1 $\alpha$ 、VE-cadherin、MMP-9、Cdc42、EGFR、p-Akt、p-mTOR 都会大量表达,当暴露于有 DMBT 的缺氧介质时,有关蛋白含量都会减少。DMBT 通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /VE-cadherin/MMPs 信号转导途径,抑制低氧诱导的 VM 的形成<sup>[38]</sup>。表明 DMBT 可以作为一种治疗剂来抑制人类乳腺癌中的 VM 的形成。

### 3 问题与展望

虽然 VM 的研究进展提示了一种新的治疗策略,然而迄今为止抗血管生成治疗对 VM 治疗效果仍存在争议。研究<sup>[39]</sup>表明,抗血管生成治疗可能引起肿瘤的恶性进展。这

种治疗虽然最初可以抑制肿瘤生长,但因为血管生成被抑制而选择其他组织侵袭,最终导致预后不良。然而,到目前为止还没有对抗血管生成后肿瘤恶性程度增加的报道,但对于高侵袭性恶性肿瘤,通过这种选择逃避方式适应甚至恶化和转移是存在可能性的。

作为肿瘤一种新供血方式,VM 的发生体现出恶性肿瘤细胞的可塑性与肿瘤干细胞多潜能分化性。深入研究 VM 在肿瘤生长、转移中的作用,有利于临床判断和评估相关肿瘤的分期和预后,为后续治疗提供更多的方法,也为相关靶向药物的研制提供有利的思路,在癌症治疗中有很大的前景。

### [参 考 文 献]

- [1] CHUNG HJ, MAHALINGAM M. Vasculogenic mimicry and vascular invasion in cutaneous malignant melanoma-implications for therapeutic strategies and targeted therapies[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 14(5):621.
- [2] MANIOTIS AJ, 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.
- [3] LIN X, SUN B, ZHU D, et al. Notch4 + cancer stem-like cells promote the metastatic and invasive ability of melanoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(8):1079.
- [4] YUE WY, CHEN ZP. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma? [J]. J Histochem Cytochem, 2005, 53(8):997.
- [5] ZHANG WX, ZHOU P, MENGET A, et al. Down-regulating Myoferlin inhibits the vasculogenic mimicry of melanoma via decreasing MMP-2 and inducing mesenchymal-to-epithelial transition[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(3):1743.
- [6] VARTANIAN AA. Signaling pathways in tumor vasculogenic mimicry[J]. Biochemistry Mosc, 2012, 77(9):1044.
- [7] FOLBERG R, MANIOTIS AJ. Vasculogenic mimicry[J]. APMS, 2004, 112(7/8):508.
- [8] FOLBERG R, RUMMELT V, GINDERDEUREN R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma[J]. Ophthalmology, 1993, 100(9):1389.
- [9] FOSS AJ, ALEXANDER RA, HUNGERFORD JL, et al. Reassessment of the PAS patterns in uveal melanoma[J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(3):240.
- [10] LI C, CHEN YS, CHEN ZP. Advances on study of the origin and molecular mechanism of vasculogenic mimicry[J]. Chin J Neuro-oncol, 2011, 9(4):272.
- [11] YAO LL, ZHANG DF, ZHAO XL, et al. Dickkopf-1-promoted vasculogenic mimicry in non-small cell lung cancer is associated with EMT and development of a cancer stem-like cell phenotype[J]. Cell Mol Med, 2016, 20(9):1673.
- [12] PAULIS YW, SOETEKOUW PM, VERHEUL HM, et al. Signaling pathways in vasculogenic mimicry[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1806(1):18.
- [13] LISSITZKY JC, PARRIAUX D, RISTORCELLI E, et al. CyclicAMP signaling as a mediator of vasculogenic mimicry in aggressive human melanoma cells *in vitro*[J]. Cancer Res, 2009,

- 69(3):802.
- [14] KREBS LT, XUE Y, NORTON CR, *et al.* Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice[J]. *Genes Dev*, 2000,14:1343.
- [15] KHALKHALI-ELLIS Z, KIRSCHMANN DA, SEFTOR EA, *et al.* Divergence(s) in nodal signaling between aggressive melanoma and embryonic stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2015,136(5):242.
- [16] ZHOU TJ, HUANG XH, GONG L, *et al.* Vasculogenic mimicry and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Genet Mol Res*, 2016,15(1):1.
- [17] MOURAD-ZEIDAN AA, MELNIKOVA VO, WANG H, *et al.* Expression profiling of Galectin-3-depleted melanoma cells reveals its major role in melanoma cell plasticity and vasculogenic mimicry[J]. *Am J Pathol*, 2008,173(6):1839.
- [18] 屈波, 盛冠男, 余飞, 等. 逆转录病毒介导 shRNA 抑制 Mig-7 基因对人肝癌细胞血管生成拟态及体外侵袭转移的抑制作用[J]. *南方医科大学学报*, 2016,36(11):1482.
- [19] RONG X, HUANG B, QIU S, *et al.* Tumor-associated macrophages induce vasculogenic mimicry of glioblastomamultiforme through cyclooxygenase-2 activation[J]. *Oncotarget*, 2016,7(51):83976.
- [20] 段然, 梁筱, 李青峰. 恶性黑色素瘤的分子靶向治疗进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017,32(6):563.
- [21] ORECCHIA P, CONTE R, BALZA E, *et al.* Targeting syndecan-1, a molecule implicated in the process of vasculogenic mimicry, enhances the therapeutic efficacy of the L19-IL2 immunocytokine in human melanoma xenografts [J]. *Oncotarget*, 2015,6(35):37426.
- [22] SEFTOR EA, MELTZER PS, KIRSCHMANN DA, *et al.* Molecular determinants of human uveal melanoma invasion and metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002,19(13):233.
- [23] WANG ZY, YOU DY, LU MN. Inhibitory effect of norcantharidin on melanoma tumor growth and vasculogenic mimicry by suppressing MMP-2 expression [J]. *Oncol Lett*, 2017,13(5):1660.
- [24] LIANG XM, SUN R, ZHAO XL, *et al.* Rictor regulates the vasculogenic mimicry of melanoma via the AKT-MMP-2/9 pathway[J]. *Cell Mol Med*, 2017,21(12):3579.
- [25] WU K, HOUSE L, LIU, W, *et al.* Personalized Targeted Therapy for Lung Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012,13:11471.
- [26] WU SW, YU L, WANG DN, *et al.* Aberrant expression of CD133 in non-smallcell lung cancer and its relationship to vasculogenic mimicry[J]. *BMC Cancer*, 2012,12:535.
- [27] WU SW, YU L, CHENG ZN, *et al.* Expression of maspin in non-small cell lung cancer and its relationship to vasculogenic mimicry [J]. *Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2012,32(3):346.
- [28] LI YL, SUN BC, ZHAO XL, *et al.* Subpopulations of uPAR + contribute to vasculogenic mimicry and metastasis in large cell lung cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015,98:136.
- [29] WILLIAMSON SC, METCALF R, TRAPANI F, *et al.* Vasculogenic mimicry in small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2016,7:13322.
- [30] ABDEL-RAHMA O. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): from bench to bedside[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2013,25(4):165.
- [31] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115.
- [32] CHEN J, ZHAO M, ZHANG ZS, *et al.* COE inhibits vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via suppressing Notch1 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017,208:165.
- [33] SU D, SUN BC, LIU TJ, *et al.* Slug promoted vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2013,17(8):1038.
- [34] CHEN J, WU ZF, ZHANG ZS, *et al.* Vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma contributes to portal vein invasion [J]. *Oncotarget*, 2016,7(47):77987.
- [35] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(6):4429.
- [36] CUI YF, LIU AH, AN DZ, *et al.* Claudin-4 is required for vasculogenic mimicry formation in human breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015,6(13):11087.
- [37] YAO N, REN K, JIANG CH, *et al.* Combretastatin A4 phosphate treatment induces vasculogenic mimicry formation of W256 breast carcinoma tumor *in vitro* and *in vivo* [J]. *Tumor Biol*, 2015,36(11):8499.
- [38] LI S, ZHANG Q, ZHOU L, *et al.* Inhibitory effects of compound DMBT on hypoxia-induced vasculogenic mimicry in human breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,96:982.
- [39] PÁEZ-RIBES M, ALLEN E, HUDOCK J, *et al.* Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2009,15(3):220.

( 本文编辑 姚仁斌 )