

[文章编号] 1000 - 4718(2008)01 - 0195 - 03

· 综 述 ·

卵巢癌血管生成的多样性^{*}

尧良清¹, 顾漪萍², 丰有吉¹, 殷莲华²

(¹复旦大学附属妇产科医院, 上海 200011; ²复旦大学上海医学院, 上海 200032)

Diversity of angiogenesis in ovarian carcinoma

YAO Liang - qing¹, GU Yi - ping², FENG You - ji¹, YIN Lian - hua²

(¹Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China;

²Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

[A Review] The growth and spread of malignant neoplasms largely depend on angiogenesis. Recent studies demonstrate that a various types of neovascularization including angiogenesis, vasculogenesis and vasculogenic mimicry exist in a few highly aggressive tumors. Ovarian carcinoma is the leading cause of death in gynecologic malignancy. Here, we review the effect of angiogenesis, vasculogenesis and vasculogenic mimicry in development and spread of ovarian carcinoma.

[关键词] 血管生成; 卵巢肿瘤

[KEY WORDS] Angiogenesis; Ovarian neoplasms

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

新血管生成在个体发育、创伤愈合等过程中起着至关重要的作用,也是肿瘤生存、转移、复发的组织基础^[1]。研究表明,少数极恶性肿瘤存在血管生成(angiogenesis)、血管形成(vasculogenesis)和血管生成拟态(vasculogenic mimicry)等方式,多种血管新生方式与肿瘤的转移、复发等恶性生物行为密切相关。卵巢癌的死亡率在女性生殖道肿瘤中居首位,患者5年生存率长期徘徊在30%左右,最新研究证实,卵巢恶性肿瘤血管生成具有多样性,本文将就卵巢癌不同血管生成方式的研究进展及其与卵巢恶性生物学行为的关系进行综述。

1 卵巢癌血管生成

肿瘤血管生成(angiogenesis):是指新血管从已存在的血管周围生成的过程,包括组织周围休眠的血管内皮细胞(endothelial cell, EC)激活、细胞外基质和基底膜降解、EC增殖和迁移、管腔结构形成和融合以及细胞外基质重建等多个步骤。

Folkman首先提出“肿瘤血管生成”概念,认为肿瘤生长依赖于血管生成。目前研究已表明,在癌变的过程中,肿瘤常会出现生长迟滞甚至进入休眠状态,肿瘤休眠与细胞周期控制、机体免疫监视等有

关,而休眠细胞的激活则需要血管生成参与^[2]。肿瘤细胞的分裂速度与其供血血管的距离成反比,提示EC可决定肿瘤生长速度,如果没有血管系统,肿瘤组织会处于停滞、静止状态,肿瘤只能局限性生长,体积不会超过1 mm³ - 2 mm³^[3]。如果肿瘤体积继续增大,肿瘤组织必须激活EC,诱导血管生成,在新血管生成后肿瘤可呈指数倍生长,并向周围组织浸润和出现远处转移。由于在成熟健康组织,EC处于静息状态,而肿瘤细胞通过缺氧适应调节EC增殖和血管生成,促进肿瘤生长、转移和复发,所以血管生成又称为肿瘤生长的“血管性开关”。

Gilead等^[2]培养人卵巢癌MLS多细胞团,进行裸鼠皮下移植,结果表明卵巢癌团簇细胞可以休眠,而血管生成具有激活休眠的卵巢癌细胞并促进其生长的作用。一项关于I期卵巢上皮性癌血管生成的研究发现,肿瘤微血管密度(MVD)分布高者更容易出现浸润性生长。Nishida等^[4]研究血管生成对卵巢癌的转移以及对患者生存率的影响,结果显示:高表达VEGF和VEGF受体类型的卵巢癌更易侵袭和转移,且该类患者预后差。研究表明,血管生成可以促进卵巢癌的生长、转移、复发,使得卵巢癌恶性程度

[收稿日期] 2006 - 04 - 30

[修回日期] 2006 - 08 - 15

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(Na 30471806; Na 30470689); 中国博士后科学基金资助项目(Na 20040350454); 上海市科学技术委员会计划资助项目(Na 04JC14021); 上海市医学重点学科建设资助项目(Na 05 III016)

E - mail: yaoliangqingcn@126.com

增高^[5]。

2 卵巢癌血管形成

肿瘤血管形成 (vasculogenesis):是指成人骨髓或外周血中血管内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC)通过不同的机制动员后,受到某种趋化作用,直接参与肿瘤血管新生的过程^[6]。

EPC是一种能直接分化为 EC的定向干细胞,以前认为 EPC在人出生后并不存在,血管形成仅存在于胚胎发育期。自 Asahara首先在成人外周血中分离到 CD34⁺和 KDR⁺标记细胞,在体外诱导后可分化为 EC,近年来先后在脐带血、骨髓中陆续发现 CD34⁺或 Flk-1⁺或 AC133⁺标记的干细胞均可分化为 EC,从而证实成年个体中存在 EPC^[7,8]。尽管对 EPC发育分化机制尚不十分清楚,目前认为 EPC标记为 CD34⁺/Flk-1⁺/AC133⁺,EPC在体外培养分化为成熟 EC过程中,干细胞标志 AC133⁺逐渐下降、消失,EPC细胞表型过渡到 EC^[7],AC133是区别 EC和 EPC的主要标志。

成年个体存在 EPC提示,血管形成可能存在于成人的病理与生理过程中。最近几年研究证实,EPC不仅参与了成人缺血性疾病、创伤愈合等血管形成^[8-10],还参与了肺癌、乳腺癌、非何杰金氏淋巴瘤等恶性肿瘤的血管新生^[11,12],后者表明,血管形成为部分恶性肿瘤无限制、侵袭性生长提供了更多的选择和机会,使得癌肿组织生物行为更趋恶性。

卵巢癌也具有血管形成能力,Bagley等^[13]报道,用人卵巢癌细胞系 SKOV₃与 EPC进行三维培养,EPC可以形成管道与网络等空间结构;细胞表面标记分析显示,EPC和人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)、人毛细血管内皮细胞 (human micro vascular endothelial cell, HMVEC)均能表达血管内皮生长因子 2 (VEGF₂)等标记;和 HUVEC一样,EPC也具有浸润、穿透卵巢癌细胞团簇的能力。卵巢癌血管形成使得其高度恶性的生物行为具有更广泛的血管基础。

3 卵巢癌血管生成拟态

肿瘤血管生成拟态 (vasculogenic mimicry):是肿瘤可塑性 (plasticity)的一种表现,指肿瘤细胞表现出一种多潜能胚胎样的表型,在没有 EC参与下,细胞表型出现转化,通过自身变形和基质重塑直接形成特有的微循环管道,通道内无 EC衬覆。该类型血管样通道生成机制、管壁结构与血管生成、血管形成不一样。

最近,Folberg等^[14]和 Maniotis等^[15]研究高侵袭性葡萄膜黑色素瘤时,发现直径大于 1cm的肿块很少坏死,但是普通病理切片上难以见到由 EC构成的新生血管;PAS染色可见多种阳性管道结构,和原有

静脉连接,有的管道可见红细胞;该类管道可表达 Ulex, CD31和 CD34等公认的血管标记;dDNA微阵列分析表明该类细胞可表达多种与微管道形成有关的基因如 CTGF, TIE-1, ECK等,遂提出血管生成拟态概念。该研究还表明,正常葡萄膜细胞和低侵袭的葡萄膜黑色素瘤细胞无法产生这种管道,说明拟态血管的形成与肿瘤的恶性程度有关。已有研究表明,血管生成拟态仅出现在少数极恶性肿瘤中,使该类肿瘤细胞可通过该通路获得营养供应以满足其快速生长的需要,从而获得较高的侵袭能力和恶性度^[16-18]。

Sood等^[19,20]发现晚期卵巢恶性肿瘤组织切片中,7% - 10%含红细胞的管道由肿瘤细胞覆盖,而早期卵巢恶性肿瘤和良性卵巢肿瘤内微循环管道均由 EC覆盖;绝大部分卵巢癌细胞株在三维培养中有拟态血管生成,而所有普通永生化卵巢上皮细胞株则不具备这种能力,卵巢癌拟态血管生成使得卵巢癌的生物行为更趋侵袭和转移性。

肿瘤和血管生成之间具有双向促进的作用,只有部分极恶性肿瘤才能诱导多种血管生成,而血管生成的多样性使得肿瘤更趋恶性,卵巢癌是目前被证实具有多样血管生成能力的人体恶性肿瘤之一。肿瘤血管形成和血管生成拟态的发现,不仅有助于解释某些肿瘤高度恶性的生物学行为,更可为该类肿瘤抗血管治疗提供新的理论依据和治疗靶标,然而目前关于卵巢癌诱导 EPC趋化、拟态管道重建机制等问题还不清楚,已成为寻找肿瘤治疗突破的理论障碍,解析上述问题,不仅对肿瘤血管发育和肿瘤细胞可塑性的研究有指导意义,同时可为遏制卵巢癌生长、转移和复发提供新的治疗策略。

【参 考 文 献】

- [1] Carmeliet P. Manipulating angiogenesis in medicine [J]. J Intern Med, 2004, 255(5): 538 - 561.
- [2] Gilead A, Meir G, Neeman M. The role of angiogenesis, vascular maturation, regression and stroma infiltration in dormancy and growth of implanted MLS ovarian carcinoma spheroids[J]. Int J Cancer, 2004, 108(4): 524 - 531.
- [3] Giatromanolaki A, Sivridis E, Tsikouras P, et al. Angiogenesis and vascular survival ability in ovarian adenocarcinomas[J]. Virchows Arch, 2004, 445(5): 521 - 526.
- [4] Nishida N, Yano H, Komai K, et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1364 - 1374.
- [5] Ueda M, Terai Y, Kanda K, et al. Tumor angiogenesis and molecular target therapy in ovarian carcinomas [J].

- Hum Cell, 2005, 18(1): 1 - 16
- [6] 杨德业, 张怀勤, 季亢挺, 等. 内皮组细胞在体外培养成血管样结构的初步观察 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(10): 1970 - 1974
- [7] Kim SY, Park SY, Kim JM, et al Differentiation of endothelial cells from human umbilical cord blood AC133 - CD14⁺ cells [J]. Ann Hematol, 2005, 84 (7): 417 - 422
- [8] Ott I, Keller U, Knodler M, et al Endothelial - like cells expanded from CD34⁺ blood cells improve left ventricular function after experimental myocardial infarction [J]. FASEB J, 2005, 19(8): 992 - 994
- [9] Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction [J]. Blood, 2005, 105(1): 199 - 206
- [10] Gill M, Dias S, Hattori K, et al Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2⁺ AC133⁺ endothelial precursor cells [J]. Circ Res, 2001, 88(2): 167 - 174
- [11] Young MR. Tumor skewing of CD34⁺ progenitor cell differentiation into endothelial cells [J]. Int J Cancer, 2004, 109(4): 516 - 524
- [12] Shirakawa K, Furshata S, Watanabe I, et al Induction of vasculogenesis in breast cancer models [J]. Br J Cancer, 2002, 87(12): 1454 - 1461
- [13] Bagley RG, Yohrling WY, Cao XH, et al Endothelial precursor cells as a model of tumor endothelium: characterization and comparison with mature endothelial cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(18): 5866 - 5873
- [14] Folberg R, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry [J]. AP-MS, 2004, 112(7): 508 - 525
- [15] 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 - 752
- [16] Hoffmeyer MR, Wall KM, Dhamawardhane SF. *In vitro* analysis of the invasive phenotype of SUM 149, an inflammatory breast cancer cell line [J]. Cancer Cell Int, 2005, 5(1): 1 - 11
- [17] Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL, et al Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo - oxygenase - 2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(4): R422 - R435
- [18] Sun B, Zhang S, Zhao X, et al Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas [J]. Int J Oncol, 2004, 25(6): 1609 - 1614
- [19] Sood AK, Seftor EA, Fletcher MS, et al Molecular determination of ovarian cancer plasticity [J]. Am J Pathol, 2001, 158(4): 1279 - 1288
- [20] Sood AK, Fletcher MS, Coffin JE, et al Functional role of matrix metalloproteinases in ovarian tumor cell plasticity [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(4): 899 - 909

(上接第 194 页)

核苷酸增强了 Hu78 细胞对紫杉醇的敏感性。流式细胞术结果显示紫杉醇联合 AODN 组诱导 27.15% 的 Hu78 细胞发生凋亡, 明显高于紫杉醇组。分析表明, 2 者在诱导细胞凋亡方面可能有协同作用。2 者联合作用抑制效应增加的原理可能是紫杉醇可降解端粒, 使端粒长度缩短, 增加基因组的不稳定性, 防止 ALT 激活途径的产生, 使细胞对凋亡的敏感性增加; 而端粒酶抑制剂 hTERT 反义寡核苷酸抑制了 Hu78 细胞端粒酶活性后, 端粒 DNA 不断缩短, 且阻断 DNA 的修复, 使染色体 DNA 可能变得更脆弱, 使肿瘤细胞对化疗药敏感性增加。本实验结果与 Kondo 等^[6]报道相一致, 他们发现反义端粒酶 RNA 能增加神经胶质瘤细胞对顺铂诱导凋亡的敏感性; 同时他们又根据人端粒酶 RNA 片段设计出 AODN, 并与寡 - 2,5 腺嘌呤核苷酸 (2 - 5A) 连接, 与不同浓度的顺铂联合作用用于神经胶质瘤细胞, 结果发现 2 者具有协同作用^[7]。

本实验与以往的类似实验的结果表明, 同时针对端粒酶和端粒的治疗将是今后肿瘤基因治疗的一个方向, 2 者具有协同抗肿瘤效应; 而且针对端粒酶逆转录酶基因 hTERT 的反义核酸将是有很好的应用前景的化疗药物增敏剂, 与传统的化疗药联用具有独特优势。

【参 考 文 献】

- [1] Mo Y, Gan Y, Song S, et al Simultaneous targeting of

telomeres and telomerase as a cancer therapeutic approach [J]. Cancer Res, 2003, 63(3): 579 - 585

- [2] Nakamura TM, Morin GB, Chapman KB, et al Telomerase catalytic subunit homologs from fission yeast and human [J]. Science, 1997, 277(5328): 955 - 959
- [3] 范 钰, 郑 树, 丁佳逸. 脂质体介导的 cripto 反义寡核苷酸析制结肠癌细胞端粒酶活性 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(4): 762 - 765
- [4] Shay JW. Meeting report: The role of telomeres and telomerase in cancer [J]. Cancer Res, 2005, 65(9): 3513 - 3517
- [5] Suau F, Cottin V, Archer F, et al Telomerase activation in a model of lung adenocarcinoma [J]. Eur Respir J, 2006, 27(6): 1175 - 1182
- [6] Rizzieri DA, Sand GJ, McGaughey D, et al Low - dose weekly paclitaxel for recurrent or refractory aggressive non - Hodgkin lymphoma [J]. Cancer, 2004, 100(11): 2408 - 2414
- [7] Kondo Y, Komata T, Kondo S, et al Combination therapy of 2 - 5A antisense against telomerase RNA and cisplatin for malignant gliomas [J]. Int J Oncol, 2001, 18(6): 1287 - 1292