



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.013

<http://www.lcblzz.com/articles/356>

VEGF-C与VEGF-D比值变化与肿瘤淋巴道转移的研究进展

王静文¹, 唐建武², 张玉琳¹, 应志国¹ 综述

(1. 宁波卫生职业技术学院医学技术学院, 浙江 宁波 315100; 2. 大连医科大学病理学教研室, 辽宁 大连 116044)

[摘要] 肿瘤侵袭周边原有淋巴管以及诱导组织内新生淋巴管的形成, 是肿瘤淋巴道转移的必要条件。VEGF-C和VEGF-D是特异性淋巴管生长调节因子, 与淋巴管的增生和分化密切相关。二者的比值升高可能是肿瘤淋巴道转移的早期事件和潜在评估指标。本文介绍VEGF-C和VEGF-D的结构、功能、比值变化以及二者与肿瘤淋巴道转移关系的研究进展。

[关键词] VEGF-C; VEGF-D; 肿瘤; 淋巴道转移

Changes in the ratio of VEGF-C to VEGF-D and tumor lymphatic metastasis

WANG Jingwen¹, TANG Jianwu², ZHANG Yulin¹, YING Zhiguo¹

(1. School of Medical Technology, Ningbo College of Health Sciences, Ningbo Zhejiang 315100;

2. Department of Pathology, Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116044, China)

Abstract Invasion of the surrounding original lymphatic vessel and induction of the lymphangiogenesis formation are the necessary conditions for tumor lymphatic metastasis. VEGF-C and VEGF-D are specific lymphatic growth regulators, which are closely related to the development and differentiation of lymphatic vessels. The increase of the ratio of VEGF-C to VEGF-D might be the early event and a potential evaluation index for tumorigenesis and lymphatic metastasis. This review focuses on the research progress in the structure, function and the ratio of VEGF-C to VEGF-D. The correlation between ratio of VEGF-C to VEGF-D and the tumor lymphatic metastasis is also discussed.

Key words VEGF-C; VEGF-D; tumor; lymphatic metastasis

淋巴道转移是实体肿瘤的主要转移方式之一, 其程度和范围是决定患者预后的重要因素。以往诸多研究^[1-2]多关注肿瘤中血管内皮生长因

子(VEGF)-C和VEGF-D各自的表达情况; 新近研究^[3]发现, 肿瘤原发灶和转移灶中VEGF-C表达升高而VEGF-D表达降低, 故VEGF-C与VEGF-D比值

收稿日期 (Date of reception): 2014-04-01

通信作者 (Corresponding author): 王静文, Email: wangjingwen1366@163.com

基金项目 (Foundation item): 宁波卫生职业技术学院科研课题 (201305)。This work was supported by the Fund of Ningbo College of Health Sciences, Jiangsu Province, P. R. China (201305).

升高可能是肿瘤发生及其随后淋巴道转移的早期事件和潜在评估指标之一。本文主要对VEGF-C和VEGF-D结构和功能特点、VEGF-C与VEGF-D比值在肿瘤淋巴道转移中的变化、特别是相关机制的研究进展作一概述。

1 VEGF-C和VEGF-D的结构和功能特点

VEGF在早期被称为血管通透因子(vascular permeability factor, VPF),是血管及淋巴管内皮细胞的特异性肝素结合生长因子。VEGF家族有VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F和胎盘生长因子(placenta growth factor, PlGF)等几个亚型,分别特异性地与相应血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-1(FIT-1), -2(KDR/Flk-1)或-3(FIT-2)亚型结合。其中VEGF-A和-B主要与血管内皮细胞表面VEGFR-1和-2结合,VEGF-C和-D则更多与淋巴管内皮细胞表面VEGFR-3结合。

人类VEGF-C基因位于染色体4q34,编码一个长度为419个氨基酸残基的前体多肽。VEGF-C的结构特点是:1)在同源结构域内有3个N端糖基化位点;2)在同源区域两侧的氨基端和羧基端有独特结构;3)与VEGF其他家族成员不同,VEGF-C第2位的半胱氨酸残基不影响二聚体形成,故成熟的VEGF-C大部分为非共价的二硫键结合的同源二聚体;4)VEGF-C基因的上游启动序列包括SP-1, AP-2, NF- κ B等转录因子结合位点,但没有TATA盒(TATA box/Hogness box)^[3-4]。VEGF-C主要表达于成人心脏、胎盘、小肠、甲状腺、卵巢和处于增殖期的子宫内膜,少量表达于肺、胸腺、前列腺和外周血白细胞。

人类VEGF-D基因定位于染色体Xp22.31,编码蛋白含有354个氨基酸,其结构、功能及特异性配体均与VEGF-C相似,也有3个潜在N链糖基化位点,N-末端氨基酸序列有高度疏水区域,是蛋白分泌信号序列的典型结构。VEGF-D与VEGF-C的同源区有62%的同源性,在VEGF家族中只有它们拥有长N-端扩展区(此区两者25%同源)和长C-端扩展区(此区两者37%同源),主要在成人的心、肺、骨骼肌、肠道等组织中表达。

VEGF-C是一种分泌性多肽,可由血管淋巴管内皮细胞和癌细胞及其间质细胞产生,通过自分泌或旁分泌方式发挥作用^[5]。VEGF-D是一种内皮细胞有丝分裂原,是受c-fos调节诱导的生长因

子(c-fos-induced growth factor, FIGF),同时也受钙黏附素-11介导的细胞间接触所诱导;在正常胚胎早期调节心血管系统发育,在胚胎后期和成体则主要作用于淋巴管。VEGF-C和VEGF-D都可与VEGFR-2和VEGFR-3结合,但以VEGFR-3为主。若与VEGFR-2结合,在炎症和组织损伤后再生过程中,可调节淋巴管及血管的新生,同时可促进肿瘤的血管内皮细胞及造血干细胞增生分化,并增加血管通透性;若与VEGFR-3结合,则诱导淋巴管内皮细胞生成,并促进肿瘤细胞游走、侵袭和转移。

2 VEGF-C与VEGF-D比值在肿瘤及其淋巴道转移时的改变

VEGF-C和VEGF-D表达的改变,不仅对淋巴管生成起重要的调节作用,而且影响肿瘤淋巴道转移的能力。近年来,对于VEGF-C与VEGF-D表达比值的变化与肿瘤淋巴道转移关系的研究受到极大重视,可能成为肿瘤发生、发展、转移、预后和治疗中新的潜在评价与计量指标。

在许多肿瘤及其淋巴结转移中,VEGF-C的表达高于正常组织,而VEGF-D的表达则相反。VEGF-C高表达可以使肿瘤中的淋巴管增粗,数量增加,密度增强;还促进癌细胞进入淋巴管,使淋巴结转移率增加;而VEGF-D表达降低,可以使VEGF-C更有机会与相应受体结合^[6-8]。与正常结肠组织相比,结直肠癌组织中VEGF-C表达增高但VEGF-D表达降低^[9-10]。肺腺癌淋巴结阳性者VEGF-C的表达高于淋巴结阴性者;而VEGF-D在肺腺癌淋巴结阳性者的表达低于淋巴结阴性者;有淋巴管侵袭者较之无淋巴管侵袭者VEGF-C表达升高;肝癌细胞淋巴道高转移者VEGF-C与VEGF-D比值明显高于淋巴道低转移者^[11-12]。新近的研究^[1]发现:在胃癌发展与转移过程中,VEGF-C与VEGF-D比值一直保持逐步升高的趋势;且VEGF-D的降低对VEGF-C与VEGF-D比值升高的影响较大;而VEGF-C与VEGF-D比值升高在胃癌转移早期起重要作用,是胃癌淋巴道转移的早期事件。对头颈部鳞癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、直肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤等的研究^[7,13-16],也得出相似的结论。

除了肿瘤组织学所见之外,Al-Moundhri等^[17]还发现胃癌患者血清VEGF-C的浓度升高而血清VEGF-D浓度下降,但二者相对应的特异性受体

总数基本恒定, 即VEGF-C与VEGF-D间在数量上和功能上存在某种拮抗作用。也有研究^[18]发现VEGF-D高表达的异种移植卵巢浆液性腺癌较之低表达者, 肿瘤体积更大, 瘤细胞凋亡比率更低, 瘤内淋巴管密度更高, 淋巴结转移率也更高。

3 VEGF-C与VEGF-D比值与肿瘤淋巴道转移相关性的机制

关于肿瘤淋巴道转移的发生机制存在两种观点: 一是肿瘤以侵袭肿瘤周边原有淋巴管的方式进入淋巴液形成淋巴道转移; 二是肿瘤通过诱导新生淋巴管形成的方式进入淋巴液发生淋巴道转移。无论哪种形式的淋巴管生成, 在肿瘤及其淋巴道转移过程中都起着不容忽视的作用^[7,19]。

VEGF-C与VEGF-D比值升高, 与肿瘤的发生、发展、侵袭以及淋巴道转移等生物学行为间存在着密切关系。在VEGF家族成员中, 只有VEGF-C和VEGF-D含有内切蛋白酶功能的Furin-like酶。该酶是一种前蛋白转换酶, 可以对分泌途径中的VEGF-C和VEGF-D前体进行剪切加工, 使之成熟并具有生物活性。正因为如此, VEGF-C和VEGF-D才能够通过同一双向反馈机制, 控制VEGFR-2和VEGFR-3的选择性激活信号, 在调节血管和淋巴管生成中发挥决定性作用^[19]。

VEGF-C, VEGF-D以及VEGFR-3信号转导通路激活是刺激淋巴管生成的重要分子生物学事件。VEGF-C和VEGF-D与VEGFR-3结合后, 诱导酪氨酸激酶磷酸化, 通过激活磷脂酰肌醇3激酶信号通路、蛋白激酶C依赖的p42/p44促分裂活性蛋白激酶(MAPK)信号通路、LYVE-1, SOX18, Prox-1-, Syk/SLP76-, podoplanin/Ang-2/Nrp-2或FoxC2信号通路等, 促进正常和肿瘤淋巴管的生成、扩张或通透性增加^[20-21]。VEGF-C高表达还与肿瘤细胞向区域淋巴结迁徙回流密切相关, 影响肿瘤干细胞存活以及肿瘤免疫调节功能, 在肿瘤脱离基质到达转移灶时抑制细胞凋亡, 这些作用有利于继发性肿瘤的形成^[5,22]。

VEGF-C和VEGF-D的产生、功能以及调控等的机制目前还不甚清楚, 但根据已有资料推测, 引起VEGF-C与VEGF-D比值升高的原因可能有3方面: 第一, VEGF-C和VEGF-D同为VEGFR-3的配体, 二者在结合过程中彼此拮抗、相互竞争, 因而此消彼长。VEGF-D表达降低时使VEGF-C拥有更多的机会与受体结合, 反之亦然。第二、

VEGF各亚型的表达受到蛋白酶解加工程度以及受体有效性的影响, 一旦VEGF-C和VEGF-D的任一绝对值发生改变, 势必引起两者比值变化。第三、VEGF家族成员也可能受到上游或下游某些癌基因或抑癌基因的调节, 在肿瘤发生和发展的不同时期、不同阶段发挥不同作用。由于VEGF-C和VEGF-D是一对关联性极强的家族成员, 将VEGF-C与VEGF-D的比值作为一个整体来分析, 具有更加全面和科学的意义^[10-11]。

有学者^[8,19]认为肿瘤淋巴道转移主要基于3个因素: 1)肿瘤细胞表达趋化因子受体-4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR-4)和基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 促进肿瘤细胞趋向淋巴结运动转移; 2)VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3信号转导系统激活, 既促进新生或原有淋巴管内皮细胞表达VEGFR-3, 也促进VEGF-C/VEGF-D对肿瘤细胞的趋化运动; 3)趋化因子-21[Chemokine (C-C motif) ligand 21, CCL-21]和趋化因子受体-7(CC chemokine receptor 7, CCR-7)诱发宿主对肿瘤细胞产生免疫耐受, 同时CCL-21驱动肿瘤细胞以浓度梯度形式表达CCR-7并向间质淋巴管趋化运动。

4 小结与展望

大量临床和实验研究表明: VEGF-C与VEGF-D的比值变化与淋巴管生成和肿瘤淋巴道转移存在密切关系, 是肿瘤发生及其淋巴道转移的早期事件和潜在评估指标之一。但VEGF-C与VEGF-D比值升高是否就是促进肿瘤发生淋巴道转移的根本原因, 其对于指导临床诊断、治疗究竟具有何种潜在应用价值, 还需要进一步深入研究。

参考文献

1. Cheng D, Liang B, Li Y. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF-C) as a diagnostic and prognostic marker in patient with ovarian cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55309.
2. Laird A, O'Mahony FC, Nanda J, et al. Differential expression of prognostic proteomic markers in primary tumour, venous tumour thrombus and metastatic renal cell cancer tissue and correlation with patient outcome[J]. PLoS one, 2013, 8(4): e60483.
3. 王静文, 唐建武, 王波, 等. 血管内皮生长因子比值在胃癌及转移

- 灶中的变化及意义[J]. 中华消化杂志, 2012, 9(32): 638-640.
- WANG Jingwen, TANG Jianwu, WANG Bo, et al. The changes and significance in the ratio of vascular endothelial growth factors in gastric carcinoma and lymphatic metastasis[J]. Chinese Journal of Digestion, 2012, 9(32): 638-640.
- Matsumoto M, Roufail S, Inder R, et al. Signaling for lymphangiogenesis via VEGFR-3 is required for the early events of metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(6): 819-832.
 - Semenza GL. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis[J]. Oncogene, 2013, 32(35): 4057-4063.
 - Yamada Y, Nezu J, Shimane M, et al. Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF-D[J]. Genomics, 1997, 42(3): 483-488.
 - Karaman S, Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(3): 922-928.
 - Xiao Z, Luo G, Liu C, et al. Molecular mechanism underlying lymphatic metastasis in pancreatic cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 925845.
 - Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression[J]. J Pathol, 2003, 200(2): 183-194.
 - 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.
 - Audet N, Beasley NJ, MacMillan C, et al. Lymphatic vessel density, nodal metastases, and prognosis in patients with head and neck cancer[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 131(12): 1065-1070.
 - Koyama Y, Kaneko K, Akazawa K, et al. Vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor-D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis[J]. Clin Breast Cancer, 2003, 4(5): 354-360.
 - Pentheroudakis G, Angouridakis N, Wirtz R, et al. Transcriptional activity of human epidermal growth factor receptor family and angiogenesis effectors in locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma and correlation with patient outcome[J]. J Oncol, 2009, 2009: 854127.
 - Strauss L, Volland D, Kunkel M, et al. Dual role of VEGF family members in the pathogenesis of head and neck cancer (HNSCC): possible link between angiogenesis and immunotolerance[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(8): 280-292.
 - Wosztyl A, Ziolkowska E, Robak E, et al. Clinical relevance of VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3 axis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2013, 122(21): 5060-5060.
 - Shibata MA, Shibata E, Morimoto J, et al. Therapy with siRNA for Vegf-c but not for Vegf-d suppresses wide-spectrum organ metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4237-4247.
 - Al-Moundhri MS, Al-Shukaili A, Al-Nabhani M, et al. Measurement of circulating levels of VEGF-A, -C, and -D and their receptors, VEGFR-1 and -2 in gastric adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(24): 3879-3883.
 - Du LC, Chen XC, Wang D, et al. VEGF-D-induced draining lymphatic enlargement and tumor lymphangiogenesis promote lymph node metastasis in a xenograft model of ovarian carcinoma[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12:14.
 - Siegfried G, Khatib AM. Processing of VEGF-C and -D by the proprotein convertases: importance in angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumorigenesis[C/OL]//Colloquium series on protein activation and cancer[2014-03-29]. <http://www.morganclaypool.com/doi/abs/10.4199/C00097ED1V01Y201310PAC006>.
 - Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node[J]. Lung Cancer, 2007, 58(2): 205-213.
 - Thiele W, Sleeman JP. Tumor-induced lymphangiogenesis: a target for cancer therapy [J]. Biotechnology, 2006, 124(1): 224-241.
 - Ishii H, Chikamatsu K, Sakakura K, et al. Primary tumor induces sentinel lymph node lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2010, 46(5): 373-378.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 王静文, 唐建武, 张玉琳, 应志国. VEGF-C 与 VEGF-D 比值变化与肿瘤淋巴道转移的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(3): 286-289. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.013

Cite this article as: WANG Jingwen, TANG Jianwu, ZHANG Yulin, YING Zhiguo. Changes in the ratio of VEGF-C to VEGF-D and tumor lymphatic metastasis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(3): 286-289. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.013