

肿瘤血管供应模式及其分子机制

杨 丹^{1,2} 综述,王继华² 审校

(1. 南华大学医学院,湖南 衡阳 421001;2. 湖南省人民医院耳鼻喉科)

摘 要: 肿瘤血管生成对于肿瘤的发生、发展是至关重要的,因此肿瘤血管供应模式的研究意义重大。经典的血管生成是指由内皮细胞排列围成内皮依赖性血管,但近年来一些非内皮依赖性血管的发现给传统肿瘤新生血管模式带来了冲击。本文归纳了当前肿瘤血管供应的不同模式,随着对这些血管生成方式研究的深入,必将对肿瘤的临床诊断及治疗提供新的方法和策略。

关键词: 肿瘤血管新生; 内皮依赖性血管; 血管生成拟态; 肿瘤干细胞

中图分类号:R730 **文献标识码:**A

肿瘤的生成、转移与肿瘤新的血管生成息息相关,肿瘤血管生成也一直成为人们认识肿瘤生长进程及进行肿瘤治疗的一个重要途径。1971年,外科医生 Folkman 首次提出了肿瘤生长依赖血管新生的假说。最初对肿瘤新生血管的认识只是一个机械的解剖学概念。而当前的研究发现,肿瘤的血管新生完全是一个动态的过程,其中包括细胞与细胞之间、细胞与细胞基质之间不断地相互作用、传导信号,进而迁移、增殖、伸展并管腔形成等。随着对肿瘤本质认识的逐步深入,分子靶向治疗在治疗肿瘤方面发挥的作用愈加重要,通过抑制肿瘤血管生成来阻止肿瘤发展和转移合乎逻辑,相关药物研究也随之蓬勃发展。然而近年来的临床实践却不尽如人意,这提示当前对肿瘤血管生成的分子生物学了解还不够。本文就现今发现的肿瘤主要供血模式做一综述。

1 内皮依赖性血管

内皮依赖性血管是目前一类较为经典的肿瘤血管生成方式,它是一类内皮化血管,即血管内壁由分化成熟的内皮细胞覆盖,肿瘤细胞不参与血管壁的构成,包括出芽式血管生成、套入式血管生成^[1]。

1.1 出芽式血管生成

出芽式血管生成是指在已经存在的血管上以出芽的方式生出内皮细胞排列围成的血管,也可认为是一种血管从头生成过程,其血管起源于已存在的内皮细胞,正常成体的血管内皮细胞处于相对静止的状态,只有0.01%的血管内皮细胞在特定条件下发生分裂增殖,更新速度也极为缓慢(250~300天)^[2]。然而当周围组织微环境的平衡被打破后,在促血管生成因子的作用下,一些静止的血管内皮细胞被激活,其增殖周期可短至几天,原有的血管基底膜和细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)发生局部降解和重构,内皮细胞通过ECM定向迁移至新部位并随之增殖和分化,最终形成新的ECM及管腔结构^[3]。

在这些过程中,内皮细胞及其周围组织受到多种调节因素的影响。现认为基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)是ECM重构最重要的蛋白水解酶,在肿瘤血管生成中发挥作用的主要是MMP-2、MMP-9、MMP-14。MMPs可使血管基底膜发生重构,从而允许内皮细胞出芽;同时降解细胞外胶原,释放被胶原束缚的血管生成因子,增强其生物利用度^[4];MMPs介导的降解胶原还可使新生出芽的内皮细胞与重构的ECM之间重新发生选择性相互作用^[5]。在一些肿瘤研发领域,Yu等^[6]通过小鼠肺癌皮下移植瘤模型发现MMP-9的高表达与微血管密度(Microvessel density, MVD)增高相关,提示MMP-9参与肿瘤血管生成过程。ECM的降解与重构为新生血管打通了道路,随后内皮细胞在相关因

收稿日期:2013-10-17

作者简介:杨丹,硕士研究生,研究方向:头颈肿瘤的基础与临床, E-mail: danteyang2008@163.com. 通讯作者王继华,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:头颈肿瘤及临床和实验研究, E-mail: wjh57@hotmail.com.

子的引导下通过重构的 ECM 发生定向迁移。诱导内皮细胞迁移的主要因子有血小板源性生长因子 (Platelet derived growth factor, PDGF) 和趋化因子 (Chemokines, CCL) 等。PDGF 由内皮细胞表达并通过旁分泌形式发挥作用^[7]。一些肿瘤研究中发现, PDGF 高表达者其 MVD 均较高, 且 PDGF 高表达预示着较差的预后^[8]。趋化因子中的 CXC 家族成员 CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8 (IL-8) 也可促进内皮细胞的迁移^[9]。CXCL2 敲除小鼠肺癌血管较野生型较少; 其手术标本中的 CXCL5 水平与 MVD 呈现直接相关性^[10]。

血管内皮细胞增殖是新生血管形成的核心环节, 发生定向迁移的内皮细胞在各种生长因子的诱导下进行增殖, 为新生血管提供细胞数量的积累。诱导内皮细胞增殖最重要的因子是血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 通路是目前在血管生成过程中证据最多, 作用最明确的信号通路。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性丝裂原, 能特异性促进内皮细胞分裂增殖, 该家族中包括 5 种 VEGF 成员, 即 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E。近年来研究中发现, 肿瘤细胞分泌 VEGF-A, 与内皮细胞表面的受体 VEGFR-2 结合后发挥其血管新生的作用效应^[7]。在大量动物实验中发现, VEGF 过表达可引起小鼠移植瘤 MVD 增高, 而抑制 VEGF 信号则导致肿瘤血管生成及肿瘤生长均受到抑制^[11]。VEGF 高表达于人类多种肿瘤, 一些学者发现 VEGF 的不同亚型在不同病理类型的肿瘤中的表达量及其对预后的影响存在差异; Nakashima 等^[12]发现 VEGF-C 是鳞癌的危险因素, VEGF-A 则是腺癌的危险因素。VEGF 的表达受低氧诱导因子 1 α (HIF- α) 诱导上调; 肿瘤内部相对低氧环境刺激肿瘤细胞产生和释放 HIF- α , HIF- α 作为启动因子促进下游的 VEGF 表达, 激活 VEGF 通路^[13]。近年来另有研究发现: 成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF) 可不依赖 VEGF 而直接与内皮细胞表面受体结合发挥内皮细胞增殖作用^[14]; 另外其他一些因子也被报道在肿瘤血管生成过程中具有调节作用, 如血小板源性生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (Transforming growth factor- β , TGF- β)、血管生成因子 (Angiopoietin, Ang) 等^[3], 但机制还未确切清楚。

1.2 套入式血管生成

与出芽式血管生成完全不同, 套入式血管生成

是在已有的血管管腔内形成大量的跨血管组织微柱, 导致原有的血管腔被分割, 形成新生血管。这一过程中内皮细胞数目增加很少或不增殖, 并且无基底膜降解, 形成血管的速度快、消耗能量更经济, 因此其过程在几小时甚至几分钟内就可完成^[15]。目前证明几乎存在的所有正常器官和恶性肿瘤中均可发现套入式血管生成模式。有研究提示: 在晚期由于肿瘤需要更高的血管密度, 肿瘤内部的血管生成可转为以套入式血管生成为主^[16]。

套入式血管生成包括以下几个连续性过程: (1) 两侧相对应的内皮细胞膜逐渐靠拢并发生接触形成内皮间连接; (2) 接触面的细胞膜变薄, 并在细胞间质产生的压力下出现小孔, 孔状结构逐渐增大, 形成穿过管腔的通道; (3) 由成纤维细胞和周细胞组成的间充质细胞会形成柱状间隙和血管组织结构; (4) 柱状间隙结构直径增大, 内皮细胞回缩, 形成两支独立的分支血管; (5) 最后通过动静脉分化过程形成功能特化的血管, 这是一个动态、周而复始的过程^[16]。

目前对于套入式血管生成的分子调控机制尚不十分清楚, 但有些因素的作用已逐渐显现出来。近年来研究发现力学刺激可诱发一系列针对内皮细胞的生理、病理反应, 通过微柱生成新的血管也是其中之一。关于血管内皮细胞如何将力学机械刺激转化为细胞内的及细胞之间的分子信号传导机制尚未完全清楚, 但发现内皮细胞基因对力学刺激做出反应后, 能引起 PECAM-VE-cadherin- β -catenin-VEGFR 信号通路的表达, 增强套入式血管生成^[17]。Ivanka 等^[18]在体外实验中发现, 阻断 Notch 信号通路导致鸡胚绒毛尿囊中的血管床中大量微柱形成, 因而指出 Notch 信号通路在套入式血管生成中起到重要作用。

套入式血管生成模式对肿瘤抗血管生成治疗提出新的问题, 因为目前临床上抗新生血管疗法主要针对内皮细胞的增殖, 虽可抑制出芽式血管生成, 但对套入式血管生成难以奏效, 以上这些信号分子均可成为治疗肿瘤的潜在靶点。

2 募集内皮祖细胞的血管生成

最新的研究结果表明, 骨髓来源的内皮祖细胞 (Endothelial progenitor cells, EPCs) 在生理性和病理性血管生成中发挥作用。EPCs 可分化为成熟的血

管内皮细胞并募集到肿瘤局部,粘附、插入到周围血管内参与血管新生。与成熟血管内皮细胞相比,EPCs 作为血管内皮细胞的前体细胞,具有迟发性高增值潜能。在一般肿瘤血管生成的条件下,肿瘤只动员局部临近的内皮细胞,使内皮细胞以出芽方式形成肿瘤血管。然而,当肿瘤不能从局部动员内皮细胞时,骨髓中的 EPCs 可能是肿瘤血管壁细胞的主要来源^[19]。

EPCs 需要多种趋化因子的作用下才能募集、定向迁移到靶组织,参与血管新生。目前认为,VEGF 可直接提高 EPCs 的运动和迁移,并可作用于 EPCs,使 EPCs 本身分泌 MMP-9,促进 EPCs 的增殖和迁移^[20]。有研究表明基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) 与 EPCs 表面的趋化因子受体 4 (CXCR-4) 结合后可改变其细胞极性促进募集^[21]。另外 SDF-1/CXCR-4 信号通路可通过蛋白激酶 B 磷酸化途径使得 VEGF 表达上调,在肿瘤内部可通过该途径促进 EPCs 募集和血管新生^[22]。除此之外,胎盘生长因子 (Placental growth factor, PLGF)、FGF、雌激素等都对 EPCs 有动员和募集作用^[23]。现今大多数的学者认为,部分肿瘤血管内皮细胞来源于 EPCs,然而也有学者并不认同,可能因为不同的肿瘤类型对 EPCs 血管生成依赖程度并不一致,如有的肿瘤如恶性胶质瘤、胃癌等对 EPCs 血管生成依赖较明显,但是黑色素瘤却没表现出对 EPCs 血管生成的依赖性^[24]。

总之,目前对于骨髓分化的 PECs 在肿瘤血管生成中的作用还有许多困惑,如到底是何种因素在诱导 EPCs 向肿瘤募集中起主要作用;EPCs 具体参与肿瘤血管生成的那一阶段;在肿瘤组织如何分布及其分子调控机制。因此,尽管以 EPCs 作为肿瘤抗血管药物的新靶点似乎有广阔的前景,但合理有效地应用到临床实践还必须克服很多瓶颈,如确定依赖 EPCs 血管生成的肿瘤类型、EPCs 向肿瘤募集的途径及机制等,这些方面还要做大量的研究。

3 非内皮依赖性血管生成——血管生成拟态

血管生成拟态 (Vasculogenic mimicry, VM) 是近十几年来发现的一种不同于经典的内皮细胞依赖的肿瘤微血管结构、是高侵袭性肿瘤为满足自身的血供,通过自身变形和细胞外基质重构而形成的一种类似血管样的通道。VM 的特点可概括如下:①

CD34 染色阴性,PAS 染色阳性^[25];②管道内壁没有血管内皮细胞^[26];③由细胞外基质界定的微循环管道;④VM 和肿瘤微血管相通,其内有血液流动供应细胞生长。自 1999 年 Mantiotis 首次在恶性黑色素瘤中提出这种血供模式后,相继已在喉鳞状细胞癌^[27]、卵巢癌^[28]、肝癌^[29]、乳腺癌^[30]、恶性胶质瘤^[31]等多种肿瘤组织中发现 VM 的存在。

VM 的形成机制比较复杂,涉及的信号通路较多,现今研究的重点过程大致有三个中心环节:①肿瘤细胞高表达 MMP 类物质,MMP 是 VM 形成经典信号通路 VE-cadherin、EphA2/P13K/MMPs/Laminin-5 γ 2 中的下游分子,MMP 活化后可促进 EMC 中的成分层黏连蛋白 5 γ 2 (Laminin-5 γ 2) 水解成片段,这些片段沉积于肿瘤外环境中为 VM 形成提供空间结构,在此基础上肿瘤细胞还分泌一些 ECM (IV 型胶原、PAS 阳性物质) 参与构成 VM 的基底膜样结构^[32];②肿瘤细胞分泌细胞粘附分子促进 VM 管壁肿瘤细胞之间的粘附是 VM 形成的必要条件,钙粘连蛋白 (VE-cadherin) 是一种内皮特异性的钙依赖跨膜蛋白,介导细胞之间的互相粘附。上皮细胞激酶 (EphA2) 是酪氨酸激酶的受体蛋白,作为 VE-cadherin 的下游因子,EphA2 与 VE-cadherin 关系密切,两者共同聚集在细胞与细胞之间的黏附点,促进了构成 VM 周围肿瘤细胞彼此之间的粘附^[33];③肿瘤细胞出现多潜能胚胎细胞表型,或出现多种与内皮细胞表型有关的基因表型可能是 VM 模拟血管变形的重要分子基础。Mantiotis 等^[34]运用 cDNA 微阵列技术对高、低侵袭性人黑色素瘤细胞进行基因分析,结果显示了有 210 个基因存在差异性表达,且高侵袭性黑色素瘤能同时表达包括内皮细胞、造血干细胞等细胞表型的特异性基因。由此可见肿瘤细胞在 VM 形成过程中能通过模仿内皮细胞基因表型与生物学行为,发生了向内皮细胞塑形的过程。

除发现 VM 并不是由单一的血管内皮依赖性血管这种“正常的血管”构成的,还有学者描述了马赛克血管 (Mosaic vessels, MV) 这种模式,即由瘤细胞和血管内皮细胞相间排列在肿瘤血管壁上,共同围成血管腔,它可能是一种独立的肿瘤血供方式,也可能是 VM 和经典血管生成方式间的一种过渡形式。可以推测内皮依赖性血管、血管拟态现象在肿瘤发生发展过程中可能是相互关联、相互转化、相互调节的。

4 肿瘤干细胞与肿瘤新生血管的关系

随着肿瘤研究的不断深入,目前肿瘤生物学的研究中最具吸引力的理论之一是肿瘤干细胞(Carcinoma stem cell, CSCs)的假说,该理论认为肿瘤中存在一小部分具有干细胞特性的癌细胞,其拥有自我更新、分化潜能和侵袭能力等方面的可诱导性和可逆性,可谓之肿瘤干细胞可塑性。成体细胞的可塑性是生物体内普遍存在的现象,现已发现多种成体干细胞在特定条件下可定向分化为内皮祖细胞或内皮细胞参与血管新生。那么,肿瘤干细胞是否也可转化为血管内皮细胞参与肿瘤血管新生呢?基于高侵袭性肿瘤具有多能的、胚胎样表型的研究结果,Shen 等^[35]的研究提示在某些条件的诱导下,肿瘤干细胞有可能向血管内皮细胞方向分化,其机制可能为:肿瘤干细胞能沿着 SDF-1 浓度梯度趋化至高表达 SDF-1 的器官形成转移灶,通过改变局部微环境(如上皮间质转化)以有利于后续血管新生^[36]。

也有报道指出,肿瘤干细胞在 VM 形成过程中可能也扮演了一定的角色。Yao 等^[37]认为肿瘤微环境决定了肿瘤干细胞的可塑性,从而使肿瘤细胞模仿血管管道而形成 VM。这具有重要的临床意义,如针对肿瘤干细胞可塑性特定的分子,将会是有效地抑制 VM 形成和肿瘤血管生成。

总之,随着对肿瘤供血模式研究的深入,人们逐步认识到关于肿瘤血管生成的方式还有许多未解之谜。上述关于肿瘤血管供血模式的认识,提示了这些肿瘤生成方式可能独立地出现在特定部位,也可能随着肿瘤的进展而交错更替,还可能因肿瘤的类型形成不同的血管生成方式,但均是肿瘤通过筛选而获得的一种适应机体环境的最佳生成方式。这解释了为什么目前抗血管生成治疗并不能完全阻断肿瘤血管生成。根据肿瘤不同的血供模式,设计出针对不同靶点,探索多靶点联合用药,将是今后研究的重点方向。

参考文献:

- [1] Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets[J]. Nat MED, 2011, 17(11):1359-1730.
- [2] Jakobsson L, Franco CA, Bentley K, et al. Endothelial cells dynamical-ly compete for the tip cell position during angiogenic sprouting[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(10): 945-953.

- [3] Carmeliet PK, Jain PK. Molecular mechanisms and clinical applicatio-ns of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473(7347):298-307.
- [4] Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(1):103-120.
- [5] Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Role of matrix metallopro-teinas-es in cancer progression and their pharmacological targeting[J]. FE-BS J, 2011, 278(1): 16-27.
- [6] Yu W, Chen L, Yang YQ, et al. Cytochrome P450-hydrox-y-lase promotes angiogenesis and metastasis by upregulation of VEGF and MMP-9 in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(3): 619-629.
- [7] Sakurai T, Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis[J]. Oncology, 2011, 81(1):24-29.
- [8] Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, et al. Prognostic impact of fibroblas-t, growth factor 2 in non-small cell lung cancer: coexpression with VEG-FR-3 and PDGF-B predicts poor survival[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(5):578-585.
- [9] Keane MP, Belperio JA, Xue YY, et al. Deplet-ion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine mode-l of lung cancer[J]. J Immunol, 2004, 172(5):2853-2860.
- [10] White ES, Flaherty KR, Carskadon S, et al, Macrophage m-igration inhibitory factor and CXC chemokine expres-sion in non-small c-ell lung cancer; role in angiogenesis and prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(2): 853-860.
- [11] Li X, Wang X, Ye H, et al. Barbigerone, an isoflavone, inhibit-s tumor angiogenesis and human non-small-cell lung cancer xenografts growth through VEGFR2 signaling pathways[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(3):425-437.
- [12] Nakashima T, Huang CL, Liu D, et al. Expression of vascular endoth-elial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as progn-ostic factors for non-small cell lung cancer[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(6): 157-165.
- [13] Fokas E, Hanze J, Kamlah F, et al. Irradiation-dependent effects on tu-mor perfusion and endogenous and exogenous hypoxia markers in an A549 xenograft model[J]. Int J Radiat Oncol Biolphys, 2010, 77(5):1500-1508.
- [14] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiol-ogy and therapy[J]. Nat Rev Drug Discov,

- 2009,8(3):235-253.
- [15] Beatrice Nico, Enrico Crivellato. Intussusceptive microvascular growth in human glioma[J]. Clin Exp Med, 2010,10(2):93-98.
 - [16] Wnuk M, Hlushchuk k, Tuffin G, et al. The effect of PTK787/ZK222584, an inhibitor of VEGFR and PDGFR beta pathways on Intussusceptive angiogenesis and glomerular recovery form Thy1. 1 nephritis [J]. Pathol, 2011,178(4):1899-1912.
 - [17] Baum O, Suter F, Gerber B, et al. VEGF-A promotes Intussusceptive Angiogenesis in the developing chicken chorioallantoic membrane [J]. Microcirculation, 2010, 17(6):447-457.
 - [18] Ivanka D, Ruslan H, Andreco M, et al. Inhibition of Notch signaling induces extensive Intussusceptive neoangiogenesis by recruitment of mononuclear cells[J]. Angiogenesis, 2013,16(4):921-937.
 - [19] Liu J, Huang J, Yao WY, et al. The origins of vascularization in tumors [J]. Front Biosci, 2012, 17(1):2559-2565.
 - [20] Beate H, Shahin R, Haruyo A, et al. Low-dose irradiation promotes tissue revascularization through VEGF release from mast cells and MMP-9 mediated progenitor cell mobilization[J]. J Exp Med, 2005,202(6):739-750.
 - [21] Zhu Z, Chen G, Li X, et al. Endothelial progenitor cells homing to the orthotopic implanted liver tumor of nude mice[J]. HuanZhong Univ Sci Technol Med Sci, 2012, 32(5):5-9.
 - [22] Hanjaya-Putra D, Yee J, Ceci D, et al. Vascular endothelial growth factor and substrate mechanics regulate in vitro tubulogenesis of endothelial progenitor cells [J]. Cell Mol Med, 2010,14(10):36-47.
 - [23] Bouvard C, Gafsou B, Dizier B, et al. Alpha6-integrin subunit plays a major role in the proangiogenic properties of endothelial progenitor cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010,30(8):1569-1575.
 - [24] Pilar de la Puente, Barbara Muz, Feda Azab, et al. Cell Trafficking of endothelial progenitor cells in tumor progression[J]. Clinical Cancer research, 2013, 19(13):3360-3368.
 - [25] Sun W, Shen ZY, Zhang H, et al. Overexpression of HIF-1 α in primary gallbladder carcinoma and its relation to vasculogenic mimicry and unfavourable prognosis [J]. Oncol Rep, 2012,27(6):1990-2002.
 - [26] Frenkel S, Barzel I, Levy J, et al. Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry and unfavourable prognosis [J]. Eye, 2008,22(7):948-952.
 - [27] Wang W, Lin P, Han CR, et al. Research vasculogenic mimicry contributes to lymph node metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010,29(60):1-9.
 - [28] Zhu PF, Ning YX, Yao LQ, et al. The proliferation, apoptosis, invasion of endothelial-like epithelial ovarian cancer cells induced by hypoxia [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010,29(10):124.
 - [29] Ma JI, Han SX, Zhu Q, et al. Role of Twist in vasculogenic mimicry formation in hypoxic hepatocellular carcinoma cells in vitro [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011,408(4):686-691.
 - [30] Karroum A, Mirshahi P, Faussat AM, et al. Tubular network formation by adriamycin-resistant MCF-7 breast cancer cells is closely linked to MMP-9 and VEGFR-2/VEGFR-3 over-expressions [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 685(1-3):1-7.
 - [31] Smith SJ, Tilly H, Jennifer H, et al. CD105 (Endoglin) exerts prognostic effects via its role in the microvascular niche of paediatric high grade glioma [J]. Acta Neuropathol, 2012,124(1):99-110.
 - [32] Kirschmann DA, Seftor EA, Hardy KM, et al. Molecular pathways vasculogenic mimicry in tumor cells diagnostic and therapeutic implications [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(10):2726-2732.
 - [33] Paulis Y, Soetekouw P, Verheul H, et al. Signalling pathways in vasculogenic mimicry [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2010,1806(1):18-28.
 - [34] 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.
 - [35] Shen R, Ye Y, Chen L, et al. Precancerous stem cells can serve as tumor vasculogenic progenitors [J]. PloS One, 2008,3(2):e1652
 - [36] Krohn A, Song YH, Muehlberg F, et al. CXCR4 receptor positive spheroid forming cells are responsible for tumor invasion in vitro [J]. Cancer Lett, 2009,280(1):65-71.
 - [37] Yao XH, Ping YF. Contribution of cancer stem cells to tumor vasculogenic mimicry [J]. Protein Cell, 2011,2(4):266-272.

(此文编辑:蒋湘莲)