

· 综述 ·

乳腺癌血管生成拟态的分子机制研究进展

陈宇潇 倪成铭 张金梦 孙瑞凤 陈婷 张治宣 宫海凤 杨薇 赵涵 蔡维维
邱丽颖 冯磊

【摘要】 血管生成拟态(VM)是指不依赖内皮细胞的,由侵袭性肿瘤细胞构成的功能性血管样结构。乳腺癌中,VM 参与了肿瘤的血液供应、转移和耐药等过程,与患者不良预后有关。笔者主要论述了血管性信号通路、上皮-间质转化(EMT)及 HER-2、钠氢交换子调节因子 1(NHERF1)、紧密连接蛋白 claudin 等关键蛋白在乳腺癌 VM 形成过程中的作用,旨在为临床诊疗策略的优化及靶向药物的研发提供理论依据和方向。

【关键词】 新生血管化,病理性; 乳腺肿瘤; 血管生成蛋白质类

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

肿瘤血管的结构功能与肿瘤的生长、转移密切相关。近年来的研究发现,构成肿瘤血管结构的细胞存在异质性,其不仅可以是宿主来源的内皮细胞,还可以是由肿瘤细胞转分化形成的内皮细胞,或由肿瘤细胞直接构成^[1-2]。而这种不依赖内皮细胞的,由侵袭性肿瘤细胞构成的功能性管腔样结构,即为血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)。VM 由 Maniotis 等^[1]在 1999 年研究人眼葡萄膜恶性黑色素瘤时发现并提出。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在中国其发病率呈持续上升趋势。研究发现乳腺癌中 VM 能够促进肿瘤生长、转移和耐药,与患者的不良预后有关^[3-4]。近年来,国内外学者主要从肿瘤微环境、肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质重塑等方面开展研究,部分阐明了乳腺癌 VM 形成的分子机制,为药物研发提供了潜在靶点,为临床策略的优化提供了理论依据。

一、VM 在乳腺癌中的临床研究

VM 本身可以改善乳腺癌的微循环,促进肿瘤细胞转移,同时形成 VM 的肿瘤细胞因具有更高干细胞特性而表现出更恶性的生物学行为。Wagenblast 等^[5]揭示了 VM 促进乳腺癌转移的一种具体机制,其证明具有抗凝活性的丝氨酸蛋白酶抑制剂 Serpine2 和分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukoprotease inhibitor, Slni)2 种蛋白是乳腺癌中 VM 生成的首要条件,并且这 2 种蛋白还可以增加血管渗透性,通过促进肿瘤细胞进入血管的过程,从而促进肿瘤细胞转移,为抗肿瘤治疗提供了新靶点。进一步的临床研究表

明,乳腺癌中 VM 高表达与患者的淋巴结转移、高组织学分级、诺丁汉预后指数呈正相关,VM 阳性患者的 OS 和 5 年生存率均显著低于 VM 阴性者^[4]。

与此同时,VM 还被认为与乳腺癌内皮性血管靶向治疗的失败有关。临床研究表明,尽管运用贝伐珠单抗联合单药化疗可以延长乳腺癌患者的无进展生存期,但对 OS 却无明显影响^[6]。类似的,针对舒尼替尼的 3 期临床试验结果提示,联合或单独应用舒尼替尼并不能有效改善乳腺癌患者的临床结局^[7-8]。有学者认为这与血管靶向治疗诱导了肿瘤侵袭性增加,以及肿瘤通过其他信号通路促进肿瘤血管生成等有关^[9]。而最近的研究发现,血管阻断剂考布他汀 A4 磷酸酯(combretastatin A4 phosphate, CA4P)、抗血管生成剂舒尼替尼等内皮性血管靶向药物可造成肿瘤内局部的缺氧微环境,继而通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)/缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)激活 VM 相关信号通路,促进了 VM 的形成,从而导致肿瘤的快速再生和侵袭性增加^[3, 10]。

因此,就肿瘤血管靶向治疗而言,传统的血管靶向药物可诱导乳腺癌发生 VM 等适应性改变而产生耐药,而抗内皮性血管和 VM 生成可能是一种更为理想的治疗策略。然而,需要指出的是目前针对乳腺癌 VM 的药物研究大多仍处于探索阶段,其疗效尚缺乏临床试验证实。

二、VM 形成的信号通路

1. 血管性信号通路

血管内皮细胞钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin)和促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2(erythropoietin producing hepatocellular receptor A2, EphA2)是较早被证实与 VM 有关的 2 种蛋白。VE-cadherin 可以调节 EphA2 的磷酸化水平及部位,从而激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)1/2,继而激活枢纽型 PI3K;活化的 EphA2 也可不依赖 FAK、ERK1/2 而直接激活 PI3K 信号通路^[11-13]。而 PI3K 可以上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)14 的表达,进而激活 MMP2,最终导

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.02.008

基金项目:江苏省中医药管理局中医药科技创新基金项目(HZ0816KY);无锡市科技局项目(CSE31N1330);江南大学大学生创新创业训练计划项目(2016390Y);江南大学无锡医学院本科教育教学改革研究项目(JG2016YY008)

作者单位:214000 江南大学无锡医学院

通信作者:冯磊,Email: feng2008lei@163.com

致层黏连蛋白 5 γ 2 被切割为 γ 2' 和 γ 2x 片段,促进细胞外基质重塑和 VM 的形成^[12, 14-15]。VE-cadherin 及 EphA2 是多条信号通路的下游靶点,因而 VE-cadherin/PI3K/MMP 作为共同终末通路,该通路的下调表达往往是分子水平 VM 形成受到抑制的标志。Sun^[16]、Zeng^[17]、Ju^[18] 及 Shi 等^[19] 学者构建了不同修饰物修饰的靶向性载药脂质体,其内分别包裹了奎纳克林、达沙替尼、塞来昔布和舒尼替尼等药物,而这些药物可以下调肿瘤细胞中 VE-cadherin、FAK、PI3K、MMP2 和 MMP9 等蛋白的表达,抑制乳腺癌 VM 的形成。然而,乳腺癌中各因子影响 VE-cadherin、EphA2 表达的具体机制尚未完全清楚。在肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 研究中发现,EMT 因子 Twist1 可以直接结合于 VE-cadherin 基因的启动子区并促进其转录,从而上调 VE-cadherin 的表达,最终促进 VM 的形成^[20]。Twist 也可以通过下调微小 RNA (microRNA, miR)-27a-3p 而间接地上调 VE-cadherin 表达,实验证明 miR-27a-3p 可以结合于 VE-cadherin 3' -UTR 从而下调其表达^[21]。乳腺癌中 Twist 是否通过同样的机制促进 VE-cadherin 的表达尚需进一步的研究证实。

环氧化酶 (cyclooxygenase, COX)2 可以催化花生四烯酸转化为前列腺素 (prostaglandin, PG) E2,并通过激活前列腺素类受体 (prostanoid receptors, EP) 1-4,最终提高肿瘤细胞的增殖能力、侵袭能力和血管生成。在乳腺癌中,COX2 的高表达与肿瘤的淋巴结转移、病理分级、HER-2 表达水平等均呈正相关,提示患者预后不良^[22]。近期研究提示,三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是 COX2 高表达的独立预测因素^[23]。此外,COX2 被证实与乳腺癌中 VM 形成有关,运用 COX2 选择性抑制剂塞来昔布或小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 可以抑制肿瘤细胞 VM 形成,而加入外源性 PGE2 后,可以解除这种抑制效应^[24]。针对 EP 的研究发现,在炎性乳腺癌中,利用 EP3 激动剂硫前列酮可以抑制肿瘤 VM 的形成,而 EP4 拮抗剂 GW627368X 则对 VM 形成无明显影响;而 TNBC 中 VM 的形成则不受硫前列酮或 GW627368X 的影响,提示 EP3 介导了 COX2 促进炎性乳腺癌形成 VM 的过程^[25]。此外,Ravi 等^[26] 发现藻青蛋白可以抑制 TNBC 中 VM 形成,其机制可能与藻青蛋白抑制 COX2 表达有关。上述研究为乳腺癌中以 COX2 为靶点的 VM 靶向治疗提供了依据和新的思路。

血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 是血管生成重要的调节因子之一,在多种肿瘤中过表达,与肿瘤的增殖、侵袭和转移有关。黑色素瘤中 VEGF-A 通过激活血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-1 而非 VEGFR-2,继而活化蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) α ,从而促进肿瘤细胞 VM 形成^[27]。黑色素瘤中肿瘤细胞还可以在內皮素 1 的促进下,通过 VEGF-C/VEGFR-3 形成 VM^[28]。而与之不同的是,在乳腺癌中,高表达的 VEGF 通过激活 VEGFR-2、VEGFR-3,上调 MMP9 的表达,从而促进 VM 形成^[29]。此外,成纤维生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板源生长因子受体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) 是与 VEGFR 具有广泛序列同源性的受体

酪氨酸激酶,其配体碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、VEGF、血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 之间具有协同作用,共同促进肿瘤的发生。乳腺癌的研究发现,PDGFR- β 能够促进肿瘤的血管形成、侵袭、转移^[30]。近期,Plantamura 等^[31] 证明了 PDGFR- β 和 FGFR-2 介导了 TNBC 中的 VM 形成。其运用选择性 FGFR 抑制剂 PD173074 联合 PDGFR 抑制剂伊马替尼,或运用 siRNA 沉默两者基因,均可抑制 VM 形成,而沉默 VEGFR-1 和 VEGF 基因则效果不显著。值得注意的是,该试验发现利用多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼可以明显抑制乳腺癌中 VM 形成,这与 Hess 等^[13] 的报道相一致。而 Zhang 等^[3] 则指出舒尼替尼可以造成肿瘤缺氧继而诱导 VM 的形成。舒尼替尼在 VM 中的作用存在矛盾性的原因尚不清楚,可能是由于 VM 信号通路的复杂性,因而针对 VM 信号通路的某一上游蛋白进行阻断时,其可以通过其他途径进行代偿,最终降低了其抑制 VM 的疗效。

2. EMT 相关信号通路

EMT 指肿瘤细胞从上皮表型向间质表型转变时,对应标志物表达的改变以及肿瘤细胞获得迁徙性或侵袭性增强的功能性改变。在乳腺癌及其他肿瘤中,这个过程被认为与肿瘤细胞获得干细胞特性、自我更新能力、对传统治疗产生抵抗等均相关。针对 VM 的研究证明,EMT 过程是 VM 形成的重要基础,肿瘤细胞可以通过 EMT 获得间质细胞表型,从而模仿内皮细胞,模拟胚胎时期血管形成过程,构成功能性管道^[32]。

Twist 是一种保守的螺旋-环-螺旋转录因子,是调控肿瘤细胞 EMT 过程及促进肿瘤侵袭转移的关键因子。研究证明乳腺上皮细胞中 Twist1、Twist2 蛋白高表达,可以促进肿瘤经历 EMT 而获得干细胞表型^[33]。与 VM 直接相关的是,在 HCC 中, Twist1 上调可以通过诱导 EMT 过程,继而促进 VM 的形成^[21]。而抗凋亡蛋白 Bcl-2 可以通过与 Twist1 形成复合体,帮助 Twist1 进入细胞核并提高其转录活性,协同促进 VM 形成^[34]。在 TNBC 中,Zhang 等^[3] 发现运用 siRNA 抑制 Twist1 表达后,MDA-MB-231 细胞株中的 CD133 表达下降,VM 的形成受到抑制;而 MCF-7 细胞株在转染 Twist1 后获得了形成 VM 的能力,并且其构成 VM 的肿瘤细胞是 CD133 阳性的,提示 Twist1 表达可以导致 CD133 阳性细胞亚群增加,继而促进 VM 形成。此外,利用葡萄籽花青素则可以通过降低 TNBC 细胞中 Twist1 表达,逆转 EMT 过程从而抑制其 VM 形成^[35]。

Wnt/ β -catenin 信号通路与细胞增殖、胚性干细胞的保持与分化等有关。该信号通路的激活已被证明与结肠癌肿瘤细胞 EMT 及 VM 形成相关,利用 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制蛋白 Pickkopf-1 可以下调肿瘤细胞的干细胞特性和 CD133、VE-cadherin 等表达^[36]。在 TNBC 中,实验运用 Wnt 信号调控分子 Wnt-C59、 β -catenin 抑制剂硫化舒林酸及 β -catenin-siRNA、端锚聚合酶抑制剂 XAV939 等在不同节点阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路,均观察到 VM 的形成受到抑制,从而证明 Wnt/ β -catenin 对 TNBC 中 VM 形成起到调控作用^[36]。

其他与 EMT 过程相关的重要的分子还包括 CD133、

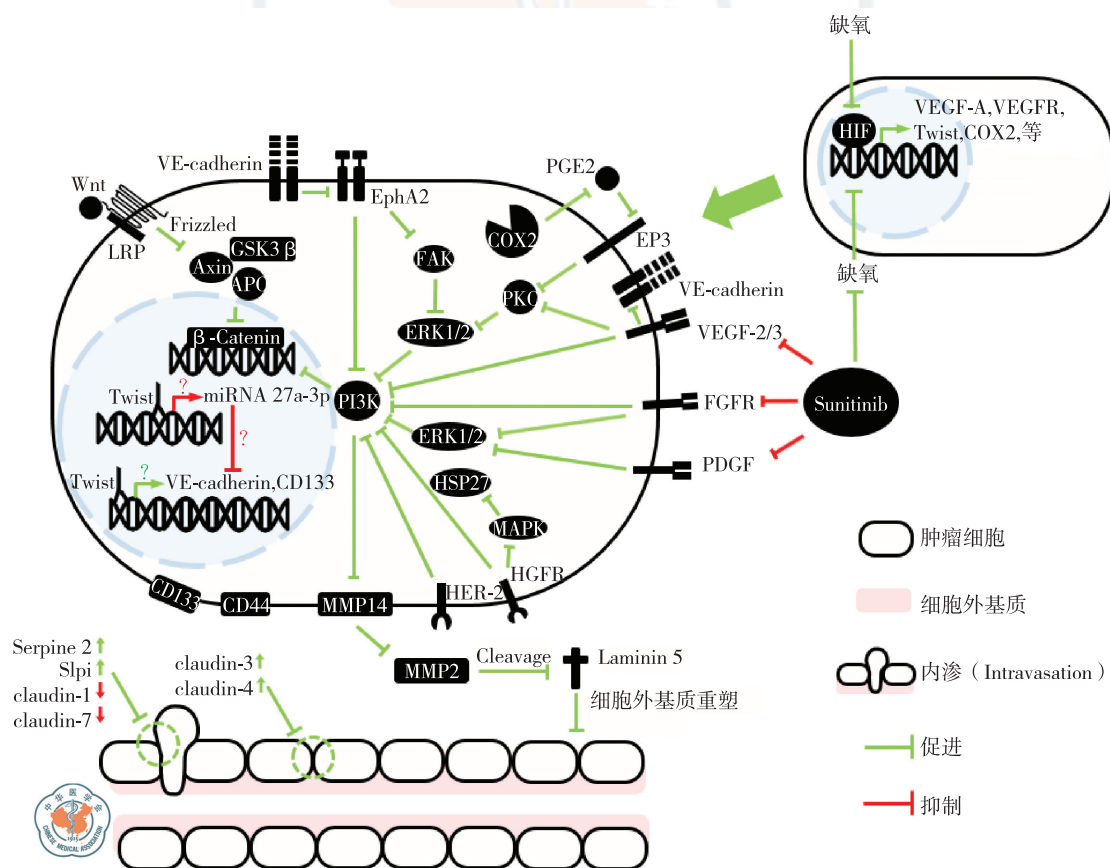
CD44、泛素特异性蛋白酶 44 (ubiquitin specific protease 44, USP44)、上皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等, 针对这些分子的研究进一步肯定了 CSCs 在乳腺癌 VM 形成中所扮演的重要角色。CD133 是位于微绒毛等膜突起处或一些上皮细胞的顶面的五次跨膜糖蛋白, 亦被认为是乳腺癌、胶质瘤、结直肠癌等多种肿瘤 CSCs 的通用标志物^[37]。有研究通过克隆形成实验发现, TNBC 中肿瘤细胞 CD133 表达阳性与其 VM 相关, 提示具有 CD133 阳性表型和 CSCs 特征的 TNBC 亚细胞群具有形成 VM 的能力^[38]; CD44 是细胞外基质成分透明质酸的受体, 是乳腺癌 CSCs 标志物之一, 与细胞的增殖、迁移等有关。实验发现在尤文 (Ewing) 肉瘤中敲除 CD44 基因可以抑制肿瘤形成 VM 结构, 提示 CD44 在 VM 的形成中起到了重要作用^[39]; USP44 是干细胞相关因子 OCT-4 潜在的下游靶点, 研究证明沉默 USP44 可以导致乳腺癌 CSCs 中纺锤体的多极化及 VM 形成的减少^[40]; EGF 被认为介导了乳腺 CSCs 形成 VM 的过程, 而热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 27 则被认为是这条信号通路中的下游分子^[41]。该研究发现应用吉非替尼抑制 EGFR 磷酸化或应用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 敲除 EGFR 基因, 以

及应用槲皮素抑制 HSP27 或应用 shRNA 敲除 HSP 基因, 均可以抑制乳腺癌 CSCs 在体外形成 VM, 而强制表达 HSP27 可以消除吉非替尼对 VM 形成的抑制作用^[41]。

综上所述, EMT 是乳腺癌 VM 形成过程中的重要环节, 而 VM 作为干细胞表型的其中一种表现, 针对 CSCs 或 EMT 过程的 VM 靶向治疗, 可能比单纯的 VM 靶向治疗意义更大。然而, 有研究发现索拉非尼可以抑制 HCC 的 EMT 过程, 但同时长时间的索拉非尼能诱导 HCC 中 E-钙黏蛋白减少, 波形蛋白显著增加, 呈现 EMT 特征, 从而发生耐药^[42-43]。结合前述的舒尼替尼相关研究^[3, 19, 31], 基于 VM 形成机制的复杂性, 针对其上游靶点进行阻断的治疗是否有效, 仍需要进一步的研究来证明。

3. 与 VM 形成相关的其他关键蛋白

HER-2 是一种具有酪氨酸激酶活性的蛋白质, 属于 EGFR 家族。其可以与 EGFR 家族的其他成员 EGFR、HER-3 或 HER-4 形成同源二聚体而产生活化信号。HER-2 是判断乳腺癌预后的独立指标, 其基因的高表达往往提示乳腺癌恶性程度高, 易复发转移。最近的研究发现, 乳腺癌患者中肿瘤内 VM 数量与 HER-2 的表达水平有关, 外源性 HER-2 可



注: β -catenin 为 β -连环蛋白; Axin 为轴抑制蛋白; APC 为肠腺瘤息肉病基因; COX 为环氧化酶; Claudin 为紧密连接蛋白; EGFR 为表皮生长因子受体; EP 为前列腺素类受体; EphA2 为促红细胞生成素产生肝细胞受 A2; ERK 为细胞外信号调节激酶; Frizzled 为卷曲蛋白; FAK 为黏着斑激酶; FGFR 为成纤维生长因子受体; GSK3 β 为糖原合成酶激酶 3 β ; HER 为人类表皮生长因子受体; HSP 为热休克蛋白; HIF 为缺氧诱导因子; LRP 为低密度脂蛋白受体相关蛋白; Laminin 为层粘连蛋白; MMP 为基质金属蛋白酶; MAPK 为丝裂原激活的蛋白激酶; PDGF 为血小板源生长因子; PI3K 为磷脂酰肌醇-3-羟激酶; PG 为前列腺素; Serpine 2 为丝氨酸蛋白酶抑制剂; Scl 为分泌性白细胞蛋白酶抑制因子; Sunitinib 为舒尼替尼; Twist 为上皮间质转化因子; VE-cadherin 为血管内皮细胞钙黏蛋白; VEGF 为血管内皮生长因子; VEGFR 为血管内皮生长因子受体

图 1 乳腺癌血管生成拟态形成的分子机制示意图

以通过上调 VE-cadherin 增加 MCF-7 细胞株在体外形成管腔样结构^[44]。

钠氢交换子调节因子 1 (Na^+/H^+ exchanger regulatory factor 1, NHERF1) 作为一种支架蛋白,能通过其氨基端的 PDZ-1、PDZ-2 结构域以及羧基端的 EB 结构域,与多种蛋白质相互作用并调节其功能,从而参与肿瘤增殖、凋亡、转移等过程。Cardone 等^[45] 分别用空载质粒、野生型 NHERF1、PDZ-1 或 PDZ-2 结构域突变的 NHERF1 转染 MDA-MB-231 细胞株,发现 PDZ-2 突变克隆细胞能够形成 VM,而野生型或 PDZ-1 突变克隆细胞形成 VM 的能力受损,进而提出 PDZ-1 和 PDZ-2 结构域对肿瘤 VM 及其他表型的调控作用并不一致,两者活性相当时对 VM 形成表现出抑制作用,而当在某种微环境因素作用下 PDZ-2 活性受到抑制时,肿瘤形成 VM 的能力增强,反之亦然。

紧密连接蛋白 claudin 是紧密连接中最重要的组成部分,而紧密连接对于封闭内皮细胞与上皮细胞间的间隙,维持细胞极性和通透性等有重要作用。研究证明,claudin-1 和 claudin-7 在侵袭性乳腺癌中表达下降,这被认为肿瘤的侵袭转移创造了条件^[46-47]。近期的研究发现,claudin 阴性的乳腺癌细胞亚群表达更多内皮性基因,更易于形成 VM,并且其血管通透性更高^[48]。而另一方面,Cui 等^[49] 提出 claudin-4 可能通过促进肿瘤细胞间的连接而参与乳腺癌 VM 的形成。claudin-4 单克隆抗体或 shRNA 可以抑制乳腺癌细胞形成 VM,而 MCF-7 细胞株中 claudin-4 的高表达则可以诱导 VM 的形成^[49]。上述研究提示,深入了解不同的 claudin 家族成员在乳腺癌发生及 VM 形成过程中所扮演的角色是有必要的,将有助于相关药物的研发。

三、结语

乳腺癌 VM 参与肿瘤生长转移耐药等过程,与患者不良预后显著相关^[4],故针对其开展诊疗具有一定的临床意义。乳腺癌细胞可以在缺氧等环境下通过 Twist、Wnt 等信号通路发生 EMT。EMT 作为 VM 形成的重要基础,使乳腺癌细胞获得了更高的干细胞特性,表达 VE-cadherin 等间质细胞表型,从而完成关键的细胞外间质重塑过程,形成 VM。而 HER-2、NHERF1、claudin、Serpine2 和 Sipi 等蛋白也不同程度地参与其中(图 1)。针对上述过程的深入研究将有助于乳腺癌 VM 诊疗策略的优化和靶向药物的研发。

参 考 文 献

- 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.
- Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells[J]. *Nature*, 2010, 468(7325):824-828.
- Zhang D, Sun B, Zhao X, et al. Twist1 expression induced by sunitinib accelerates tumor cell vasculogenic mimicry by increasing the population of CD133+ cells in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:207.
- Liu T, Sun B, Zhao X, et al. OCT4 expression and vasculogenic mimicry formation positively correlate with poor prognosis in human breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11):19 634-19 649.
- Wagenblast E, Soto M, Gutiérrez-ángel S, et al. A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis[J]. *Nature*, 2015, 520(7547):358-362.
- Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29):3307-3329.
- Barrios CH, Liu MC, Lee SC, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(1):121-131.
- Crown JP, Diéras V, Staroslawska E, et al. Phase III trial of sunitinib in combination with capecitabine versus capecitabine monotherapy for the treatment of patients with pretreated metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23):2870-2878.
- Kerbel RS. Reappraising antiangiogenic therapy for breast cancer[J]. *Breast*, 2011, 20 Suppl 3:S56-60.
- Yao N, Ren K, Jiang C, et al. Combretastatin A4 phosphate treatment induces vasculogenic mimicry formation of W256 breast carcinoma tumor in vitro and in vivo[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11):8499-8510.
- Hess AR, Seftor EA, Gruman LM, et al. VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(2):228-233.
- Hess AR, Hendrix MJ. Focal adhesion kinase signaling and the aggressive melanoma phenotype[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(5):478-480.
- Hess AR, Seftor EA, Seftor RE, et al. Phosphoinositide 3-kinase regulates membrane Type 1-matrix metalloproteinase (MMP) and MMP-2 activity during melanoma cell vasculogenic mimicry[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16):4757-4762.
- Hess AR, Postovit LM, Margaryan NV, et al. Focal adhesion kinase promotes the aggressive melanoma phenotype[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21):9851-9860.
- Seftor RE, Seftor EA, Koshikawa N, et al. Cooperative interactions of laminin 5 gamma2 chain, matrix metalloproteinase-2, and membrane type-1-matrix/metalloproteinase are required for mimicry of embryonic vasculogenesis by aggressive melanoma[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(17):6322-6327.
- Sun MG, Shi JF, Li XY, et al. Targeting epirubicin plus quinacrine liposomes modified with DSPE-PEG2000-C (RGDFK) conjugate for eliminating invasive breast cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(8):1339-1353.
- Zeng F, Ju RJ, Liu L, et al. Application of functional vincristine plus dasatinib liposomes to deletion of vasculogenic mimicry channels in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34):36 625-36 642.
- Ju RJ, Li XT, Shi JF, et al. Liposomes, modified with PTD (HIV-1) peptide, containing epirubicin and celecoxib, to target vasculogenic mimicry channels in invasive breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(26):7610-7621.
- Shi JF, Sun MG, Li XY, et al. A combination of targeted sunitinib liposomes and targeted vinorelbine liposomes for treating invasive breast cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2015, 11(9):1568-1582.
- Sun T, Zhao N, Zhao XL, et al. Expression and functional significance

- of Twist1 in hepatocellular carcinoma: its role in vasculogenic mimicry [J]. *Hepatology*, 2010, 51(2):545-556.
- [21] Zhao N, Sun H, Sun B, et al. miR-27a-3p suppresses tumor metastasis and VM by down-regulating VE-cadherin expression and inhibiting EMT: an essential role for Twist-1 in HCC [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23 091.
- [22] Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(3):632-635.
- [23] Mosalpuria K, Hall C, Krishnamurthy S, et al. Cyclooxygenase-2 expression in non-metastatic triple-negative breast cancer patients [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5):845-850.
- [24] Basu GD, Liang WS, Stephan DA, et al. A novel role for cyclooxygenase-2 in regulating vascular channel formation by human breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(6):R69.
- [25] Robertson FM, Simeone AM, Lucci A, et al. Differential regulation of the aggressive phenotype of inflammatory breast cancer cells by prostanoic receptors EP3 and EP4 [J]. *Cancer*, 2010, 116 (11 Suppl):2806-2814.
- [26] Ravi M, Tentu S, Baskar G, et al. Molecular mechanism of anti-cancer activity of phycocyanin in triple-negative breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:768.
- [27] Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I, et al. VEGFR1 and PKC α signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner [J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(2):91-98.
- [28] Spinella F, Caprara V, Di Castro V, et al. Endothelin-1 induces the transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-3 and modulates cell migration and vasculogenic mimicry in melanoma cells [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3):395-405.
- [29] 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.
- [30] Gehmert S, Gehmert S, Prantl L, et al. Breast cancer cells attract the migration of adipose tissue-derived stem cells via the PDGF-BB/PDGF β signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3):601-605.
- [31] Plantamura I, Casalini P, Dugnani E, et al. PDGFR β and FGFR2 mediate endothelial cell differentiation capability of triple negative breast carcinoma cells [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(5):968-981.
- [32] Sun B, Zhang D, Zhao N, et al. Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors [J]. *Oncotarget*, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.8461.
- [33] Fang X, Cai Y, Liu J, et al. Twist2 contributes to breast cancer progression by promoting an epithelial-mesenchymal transition and cancer stem-like cell self-renewal [J]. *Oncogene*, 2011, 30(47):4707-4720.
- [34] Sun T, Sun BC, Zhao XL, et al. Promotion of tumor cell metastasis and vasculogenic mimicry by way of transcription coactivation by Bcl-2 and Twist1: a study of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1690-1706.
- [35] Luan YY, Liu ZM, Zhong JY, et al. Effect of grape seed proanthocyanidins on tumor vasculogenic mimicry in human triple-negative breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(2):531-535.
- [36] Qi L, Song W, Liu Z, et al. Wnt3a promotes the vasculogenic mimicry formation of colon cancer via Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):18 564-18 579.
- [37] Medema JP. Cancer stem cells: the challenges ahead [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4):338-344.
- [38] Liu TJ, Sun BC, Zhao XL, et al. CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5):544-553.
- [39] Paulis YW, Huijbers EJ, van der Schaft DW, et al. CD44 enhances tumor aggressiveness by promoting tumor cell plasticity [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23):19 634-19 646.
- [40] Liu T, Sun B, Zhao X, et al. USP44+ cancer stem cell subclones contribute to breast cancer aggressiveness by promoting vasculogenic mimicry [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(9):2121-2131.
- [41] Lee CH, Wu YT, Hsieh HC, et al. Epidermal growth factor/heat shock protein 27 pathway regulates vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells [J]. *Biochimie*, 2014, 104: 117-126.
- [42] van Malenstein H, Dekervel J, Verslype C, et al. Long-term exposure to sorafenib of liver cancer cells induces resistance with epithelial-to-mesenchymal transition, increased invasion and risk of rebound growth [J]. *Cancer Lett*, 2013, 329(1):74-83.
- [43] Nagai T, Arai T, Furuta K, et al. Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(1): 169-177.
- [44] Liu T, Sun B, Zhao X, et al. HER2/neu expression correlates with vasculogenic mimicry in invasive breast carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(1):116-122.
- [45] Cardone RA, Greco MR, Capulli M, et al. NHERF1 acts as a molecular switch to program metastatic behavior and organotropism via its PDZ domains [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(11):2028-2040.
- [46] Krämer F, White K, Kubbies M, et al. Genomic organization of claudin-1 and its assessment in hereditary and sporadic breast cancer [J]. *Hum Genet*, 2000, 107(3):249-256.
- [47] Kominsky SL, Argani P, Korz D, et al. Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Oncogene*, 2003, 22(13):2021-2033.
- [48] Harrell JC, Pfefferle AD, Zalles N, et al. Endothelial-like properties of claudin-low breast cancer cells promote tumor vascular permeability and metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2014, 31(1):33-45.
- [49] 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):11 087-11 097.

(收稿日期:2016-05-11)

(本文编辑:宗贝歌)