

肺癌新生血管生成机制研究进展

杨劭航, 臧远胜, 李 兵*

第二军医大学长征医院呼吸内科, 上海 200003

[摘要] 肺癌的生长和转移都需要新生血管的支持, 新生血管生成在肺癌的发生、发展中扮演关键角色。新生血管生成由肿瘤微环境所决定, 多种信号分子共同参与其调控。肺癌新生血管生成的主要过程可归纳为: (1) 肿瘤不断生长促使其微环境内部发生“血管生成转换”而启动促血管程序; (2) 基质金属蛋白酶诱导细胞外基质 (ECM) 降解与重构; (3) 内皮细胞在血小板源性生长因子和趋化因子的诱导下通过重构的 ECM 发生定向迁移; (4) 在血管内皮细胞生长因子和成纤维细胞生长因子的作用下, 内皮细胞大量增殖; (5) 在 Dll4-Notch 通路的诱导下, 最终形成血管管腔结构并具有完善的供血功能。目前, 抑制血管生成已成为肺癌治疗的重要方向, 新生血管生成全过程中的每个阶段均可能成为抑制肺癌的靶点。深入了解肺癌新生血管生成机制, 对寻找有效的抗血管、抗肺癌治疗方法具有重要临床意义。

[关键词] 肺肿瘤; 血管生成; 病理性新生血管化; 信号通路

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)04-0434-06

Mechanism of lung cancer angiogenesis: recent advance

YANG Meng-hang, ZANG Yuan-sheng, LI Bing*

Department of Respiratory Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Angiogenesis is essential for tumor growth and metastasis, and it plays a key role in the development and progression of lung cancer. Angiogenesis is determined by the tumor microenvironment and regulated by multiple signaling pathways. Lung cancer angiogenesis process can be summarized as follows: (1) Continuing growth of tumor promotes the so-called “angiogenic switch” in the microenvironment, starting the angiogenic process; (2) Matrix metalloproteinases (MMPs) induce the degradation and remodeling of extracellular matrix (ECM); (3) Endothelial cells migrate through the remodeled ECM as induced by platelet-derived growth factor (PDGF) and chemokines; (4) In presence of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF), endothelial cells greatly proliferates; and (5) Lumen formation and vascular function are achieved by Dll4-Notch signaling. Currently, inhibition of angiogenesis has become an important option for lung cancer. Each stage of angiogenesis may become a potential target for treatment. New lights on the mechanisms of lung cancer angiogenesis is of great clinical significance for seaching effective anti-angiogenic and anti-lung cancer therapeutic methods.

[Key words] lung neoplasms; angiogenesis; pathologic neovascularization; signaling pathway

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(4): 434-439]

新生血管的形成是实体肿瘤生长的关键步骤, 也是肿瘤浸润和转移的必要前提。肿瘤血管生成的经典理论^[1]认为: 肿瘤在早期通过弥散作用获取营养和氧气; 而后期随着肿瘤体积的增长, 弥散方式已不能满足其需要, 肿瘤通过启动新生血管形成以获得更多的营养和氧气。作为实体肿瘤, 肺癌的生长

过程也不例外, 需要新生血管的支持, 抑制血管生成成为目前肺癌治疗的重要方向。因此, 了解肺癌新生血管生成的具体机制, 对找到抑制肿瘤血管的合适靶点, 从而开发出有效的抗肺癌治疗方法, 具有十分重要的意义。本文就肺癌新生血管生成的主要过程和机制进行综述。

[收稿日期] 2012-11-16 **[接受日期]** 2013-03-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81172227), 上海市教委科研资助项目(12ZZ073)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81172227) and Research Foundation of Shanghai Municipal Education Commission (12ZZ073)。

[作者简介] 杨劭航, 硕士生。E-mail: yangmenghang@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885322, E-mail: lbxwzhao@yahoo.com.cn

1 肿瘤微环境与肺癌新生血管生成

肿瘤微环境由肿瘤局部理化因素和多种细胞及其分泌的因子共同组成,它是新生血管生成的先决因素,也是肺癌新生血管生成的实施场所。肿瘤同时具备促血管生成和抑制血管生成两种功能,在肿瘤发生初期,通过调节血管生成因子及其受体的水平,将这两种对立的功能保持在一个相对平衡的状态,而当肿瘤直径达到数毫米时,低氧和营养物质的缺乏愈见突出,为了维持自身继续生长,肿瘤释放细胞因子和生长因子改变其微环境,导致周围一些正常的、静止的细胞被激活,此时,之前的平衡被打破,促血管作用成为主导作用,这一过程被称为“血管生成转换(angiogenic switch)”,其中涉及到多种细胞、多条通路,它们之间相互交叉、相互影响,构成一个复杂的血管生成调控体系^[2]。

在促血管生成因子的作用下,血管内皮细胞和血管周围细胞被激活,原有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定向迁移至新的部位并随之增殖和分化,最终形成新的基底膜及管腔结构^[2-3]。尽管新生血管在早期为肿瘤提供了更多的氧气和养分,但持续的重建导致肿瘤血管易渗漏和扭曲,造成血管内部血流异常及功能障碍,这都归因于肿瘤微环境中持续存在的促血管刺激信号^[4-5]。此外,ECM的局部降解作为一种创伤,被机体察觉后招致炎症细胞聚集,后者可释放炎症因子对血管生成起到正性或负性的调节作用^[2]。由于在肿瘤中观察到异常新生血管、炎症反应、区域性坏死及稠密的基质,有学者形象地将肿瘤描述为“永不愈合的创伤”^[6-7]。在肺癌新生血管生成过程中牵涉到的许多方面都可作为治疗肺癌的靶点,在设计抗血管药物时应考虑到哪些阶段和组分最易受到药物的影响,以及如何有效地将药物送达肿瘤微环境中,以便药物在其中直接发挥作用。

2 ECM 重构、内皮细胞迁移与肺癌新生血管生成

肿瘤间质持续性重构是肿瘤新生血管形成的重要步骤,是内皮细胞迁移的前提条件。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是参与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和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,释放被基质束缚的血管生成因子,增强其生物利用度^[8-9]。MMPs介导的胶原降解还可以使本来处于隐藏状态的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)位点暴露,后者能被新生出芽内皮细胞表达的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 所识别,从而使这些新生出芽的内皮细胞与重构的ECM之间发生选择性相互作用^[10]。MMPs同时具有下调血管生成的作用,其分解胶原产生的某些片段可抑制血管生成^[11]。因此,MMPs在维持肿瘤促血管和抗血管平衡,以及启动“血管生成转换”过程中发挥着至关重要的作用。在肺癌领域研究发现,将Lewis肺癌细胞通过皮内注射接种于MMP-2基因敲除小鼠的体内,成瘤体积与野生型小鼠相比减少24%,肿瘤肺转移率降低77%,提示宿主来源的MMP-2对促进肿瘤生长和转移都是必要的^[12]。Yu等^[13]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-9参与了肺癌新生血管生成过程。

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)和趋化因子等。PDGF家族包括5个成员(PDGF-A、PDGF-B、PDGF-AB、PDGF-C和PDGF-D)和3类受体(PDGFR- α 、PDGFR- β 和PDGFR- $\alpha\beta$),PDGF由内皮细胞表达并通过旁分泌形式发挥作用^[14-15]。研究发现,在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)中PDGF的表达率为30%~40%;NSCLC中PDGF高表达者其MVD均较高^[16],且PDGF高表达预示着较差的预后^[17];而在SCLC患者中,PDGF高表达者和低表达者的五年生存率无明显差异^[18]。趋化因子中的CXC家族成员CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7和CXCL8(IL-8)也可促进内皮细胞的迁移,CXCR2敲除小鼠肺癌血管较野生型减少^[19];NSCLC手术标本中的CXCL5水平与MVD呈现直接相关性^[20]。以上这些诱导内皮细胞迁移的信号分子均可能成为治疗肺癌的潜在靶点。

3 内皮细胞增殖与肺癌新生血管生成

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细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),VEGF通路也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和VEGF-E。VEGF的受体VEGFR具有酪氨酸激酶活性,其中VEGFR-1和VEGFR-2主要参与血管生成,而VEGFR-3主要与淋巴管生成有关。在肿瘤新生血管生成中发挥作用的主要是VEGF-A和其对应受体VEGFR-2,肿瘤细胞分泌VEGF-A,与内皮细胞表面的受体VEGFR-2结合后发挥其生物学效应^[3,14,21]。研究表明,VEGF过表达可引起小鼠肺癌移植瘤MVD增高^[22],而抑制VEGF信号则导致肿瘤血管生成及肿瘤生长均受抑制^[23-24]。VEGF高表达于包括肺癌在内的多种人类肿瘤,NSCLC肿瘤组织VEGF高表达者其MVD也相应较高^[25]。一些学者发现VEGF的不同亚型在不同病理类型肺癌中的表达量及其对预后的影响存在差异;Nakashima等^[26]发现VEGF-C是鳞癌的危险因素,VEGF-A则是腺癌的危险因素;Zhao等^[27]发现VEGF-C在SCLC中高表达。VEGF的表达受低氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor- 1α , HIF- 1α)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- 1α ,HIF- 1α 作为启动因子促进下游的VEGF表达,激活VEGF通路。在NSCLC和SCLC组织中均发现HIF- 1α 表达明显升高,而癌旁及正常组织中则不能测出^[28];利用RNA干扰技术沉默肺癌A549细胞HIF- 1α 基因可使VEGF mRNA的表达明显减少^[29]。

另一种促内皮细胞增殖的重要因子是成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)。FGF家族共有18种配体和4种主要的受体(FGFRs),其中FGF-2表现出强大的促血管生成活性。FGF-2是恶性肿瘤中常见的一种可溶性肝素结合性多肽,

由4号染色体短臂上的一个基因编码。FGF-2与其受体FGFR-1结合,促进内皮细胞的有丝分裂,并对血管生成具有很强的诱导作用。但不同于VEGF的是,FGF-2的促有丝分裂效应是非特异性的,外胚层和中胚层起源的细胞都可作为其作用靶点。FGF-2的表达与肿瘤低分化、血管浸润和淋巴结转移等均有关^[14,30]。Takanami等^[31]最先在157例肺腺癌病例中发现74%的病例有FGF-2表达,这些病例都处于较晚阶段、TNM分期较高、存活率较低。FGFRs也被发现常在肿瘤中高表达,在内皮细胞培养和动物模型中均发现FGFR的激活可诱导血管生成^[32-33]。研究还发现,肺癌中FGFR-1和VEGF的表达呈现显著相关性^[34],提示FGF与VEGF通路在肺癌血管生成方面存在相互作用。

此外,其他一些因子也被报道在恶性肿瘤血管生成过程中具有调节作用,如血管生成素、转化生长因子、表皮生长因子和血小板活化因子等^[3,14],但这些因子在肺癌血管生成中发挥作用的报道十分有限。

4 肺癌新生血管管腔结构的形成及血管功能的完善

尽管内皮细胞在生长因子的作用下大量增殖,但仍需要经过调控使其形成规则的管腔结构,保证新生血管内血流通畅,才能具备正常的供血、供氧功能;此外,大量VEGF诱导内皮细胞过度出芽和过多增殖,不利于新生血管功能的完善,因此需要对VEGF通路进行适当的负反馈调节。充当这一关键角色的是Dll4-Notch信号通路,该通路已被公认为血管生成的重要调节通路,越来越多的证据表明Dll4-Notch通路与肿瘤的发生发展尤其是肿瘤血管生成调控关系密切。该通路中Dll4是配体,Notch是受体,二者都位于细胞膜上,通过细胞与细胞之间相互作用调节肿瘤血管生成。VEGF的大量聚集诱导肿瘤周边血管内皮细胞产生Dll4,它可刺激内皮细胞膜上的受体Notch(主要是Notch1)的胞外部分,促使其胞内部分裂解并移位至胞核内调控基因转录,发挥调控作用^[35]。Dll4在肿瘤组织中的表达量明显高于癌旁组织和正常组织^[36-37]。

Dll4-Notch通路可以减少血管的过度增殖,调节新生血管形成管腔结构;阻断Dll4-Notch可导致肿瘤血管密度增加,但新生血管网络结构不良且无

功能,同时肿瘤体积明显减小^[37-38]。体外实验显示,上调 Dll4 可减少内皮细胞增殖,而阻断 Dll4 则促进内皮细胞增殖^[38-39]。这一现象在肿瘤动物模型中也得到证实:在小鼠成纤维肉瘤皮下移植瘤模型中,阻断 Dll4 使肿瘤血管密度较对照组增加;将具有阻断 Dll4 作用的 Dll4-Fc 反病毒载体感染大鼠 C6 胶质瘤细胞,再移植于动物皮下,发现 Dll4 阻断组的肿瘤血管密度较对照组增加,但这些大量的新生血管管腔闭塞、缺乏血液灌注^[37]。针对 Notch1 的封闭性抗体对肿瘤血管的效应与阻断 Dll4 效果类似^[40]。

Dll4 在肿瘤血管中的表达与 VEGF 直接相关,阻断荷瘤小鼠体内 VEGF 可导致肿瘤血管 Dll4 的表达量显著减少^[37],而用 VEGF 刺激体外培养的内皮细胞则可增加 Dll4 的表达^[41],这些都说明 Dll4-Notch 通路 with VEGF 的表达存在密切联系。同时,研究还发现 Dll4-Notch 通路对 VEGF 信号具有负反馈调节作用^[42]。在体外实验中,过表达 Dll4 引起 VEGFR-2 表达下降,而阻断 Dll4 后,VEGFR-2 表达上调^[38-39]。Hellström 等^[43]的研究表明 Dll4-Notch 通路可以抑制 VEGF 诱发的内皮尖端细胞形成。近期在视网膜尖端细胞中研究发现,Notch 对血管生成的调控并不依赖于 VEGF-A 和 VEGFR-2 信号,而是主要调控 VEGF-C 的受体 VEGFR-3,这一发现提示,在进行抗血管药物研究时,除了经典的 VEGF-A 和 VEGFR-2 信号外,与 Notch 通路相互联系的配体和受体也值得重视^[44]。

5 小结

在全球范围内,肺癌已成为癌症死亡的首要病因,且其发病率仍呈上升趋势。多数肺癌患者在初诊时已属晚期,丧失了手术机会,化疗成为其主要治疗手段^[45]。尽管近年来国内外开展了大量直接针对肺癌细胞的细胞毒药物开发研究,但肿瘤细胞具有不稳定性和生物异质性,因此常造成系统性化疗的失败,肺癌化疗的总体有效率和肺癌患者的生存率指标仍未有明显提高。而位于肿瘤基质的血管内皮细胞具有遗传学稳定性,并且不易对抗血管药物产生耐药,因此针对阻断肺癌血供的研究是目前公认的肺癌治疗研究突破口之一。在上述肺癌血管生成过程中,参与 ECM 重构、内皮细胞迁移及增殖、管腔结构形成等环节的各条通路上的分子都有可能成为

治疗靶点。在临床应用中,重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体贝伐单抗 (bevacizumab) 以及 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼 (sorafenib) 与化疗联合使用已获得较好的临床效果。未来的研究应把目标集中于参与肿瘤新生血管生成过程中改变肿瘤微环境的关键性调控分子,针对阻断这些关键分子的研究有望带来新的肺癌治疗方法。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285:1182-1186.
- [2] Weis S M, Cheresh D A. Tumor angiogenesis; molecular pathways and therapeutic targets[J]. *Nat Med*, 2011, 17:1359-1370.
- [3] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473: 298-307.
- [4] Weis S M, Cheresh D A. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability[J]. *Nature*, 2005, 437:497-504.
- [5] Hellberg C, Ostman A, Heldin C H. PDGF and vessel maturation[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2010, 180: 103-114.
- [6] Demaria S, Pikarsky E, Karin M, Coussens L M, Chen Y C, El-Omar E M, et al. Cancer and inflammation; promise for biologic therapy[J]. *J Immunother*, 2010, 33: 335-351.
- [7] Grivennikov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140:883-899.
- [8] Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu T H, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2:737-744.
- [9] Deryugina E I, Quigley J P. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis; contrasting, overlapping and compensatory functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803:103-120.
- [10] Humphries J D, Byron A, Humphries M J. Integrin ligands at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119:3901-3903.
- [11] Gialeli C, Theocharis A D, Karamanos N K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and

- their pharmacological targeting[J]. *FEBS J*, 2011, 278: 16-27.
- [12] Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, Yoshioka T, Nishimoto H, Itohara S. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice [J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 1048-1051.
- [13] Yu W, Chen L, Yang Y Q, Falck J R, Guo A M, Li Y, et al. Cytochrome P450 ω -hydroxylase promotes angiogenesis and metastasis by upregulation of VEGF and MMP-9 in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68: 619-629.
- [14] Sakurai T, Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis[J]. *Oncology*, 2011, 81: 24-29.
- [15] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine [J]. *Genes Dev*, 2008, 22: 1276-1312.
- [16] O'Byrne K J, Koukourakis M I, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward W P, et al. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82: 1427-1432.
- [17] Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Busund L T, Bremnes R M. Prognostic impact of fibroblast growth factor 2 in non-small cell lung cancer: coexpression with VEGFR-3 and PDGF-B predicts poor survival [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4: 578-585.
- [18] Shinohara E T, Gonzalez A, Massion P P, Olson S J, Albert J M, Shyr Y, et al. PDGFR-beta expression in small cell lung cancer patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 431-437.
- [19] Keane M P, Belperio J A, Xue Y Y, Burdick M D, Strieter R M. Depletion of CXCR2 inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine model of lung cancer [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 2853-2860.
- [20] White E S, Flaherty K R, Carskadon S, Brant A, Iannettoni M D, Yee J, et al. Macrophage migration inhibitory factor and CXC chemokine expression in non-small cell lung cancer: role in angiogenesis and prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 853-860.
- [21] Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21: 154-165.
- [22] Yuan A, Lin C Y, Chou C H, Shih C M, Chen C Y, Cheng H W, et al. Functional and structural characteristics of tumor angiogenesis in lung cancers overexpressing different VEGF isoforms assessed by DCE- and SSCE-MRI [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e16062.
- [23] Ma Y P, Yang Y, Zhang S, Chen X, Zhang N, Wang W, et al. Efficient inhibition of lung cancer in murine model by plasmid-encoding VEGF short hairpin RNA in combination with low-dose DDP [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 56.
- [24] Li X, Wang X, Ye H, Peng A, Chen L. Barbigerone, an isoflavone, inhibits tumor angiogenesis and human non-small-cell lung cancer xenografts growth through VEGFR2 signaling pathways [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70: 425-437.
- [25] Inoshima N, Nakanishi Y, Minami T, Izumi M, Takayama K, Yoshino I, et al. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 3480-3486.
- [26] Nakashima T, Huang C L, Liu D, Kameyama K, Masuya D, Ueno M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors for non-small cell lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2004, 10: 157-165.
- [27] Zhao X, Sun X, Li X L. Expression and clinical significance of STAT3, P-STAT3, and VEGF-C in small cell lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13: 2873-2877.
- [28] Zhong H, De Marzo A M, Laughner E, Lim M, Hilton D A, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in common human cancers and their metastases [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5830-5835.
- [29] Fokas E, Hanze J, Kamlah F, Eul B G, Lang N, Keil B, et al. Irradiation-dependent effects on tumor perfusion and endogenous and exogenous hypoxia markers in an A549 xenograft model [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77: 1500-1508.
- [30] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 235-253.
- [31] Takanami I, Imamura T, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, et al. Immunohistochemical detection of basic fibroblast growth factor as a prognostic indicator in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1996, 26: 293-297.
- [32] Cao Y, Cao R, Hedlund E M. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling

- pathways[J]. *J Mol Med*,2008,86:785-789.
- [33] Korc M, Friesel R E. The role of fibroblast growth factors in tumor growth[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009,9:639-651.
- [34] Slodkowska J, Sikora J, Roszkowski-Sliz K, Radomyski A, Androsiuk W. Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor receptors in lung cancer[J]. *Anal Quant Cytol Histol*,2000, 22:398-402.
- [35] Kuhnert F, Kirshner J R, Thurston G. Dll4-Notch signaling as a therapeutic target in tumor angiogenesis[J]. *Vasc Cell*,2011,3:20-27.
- [36] Gale N W, Dominguez M G, Noguera I, Pan L, Hughes V, Valenzuela D M, et al. Haploinsufficiency of delta-like 4 ligand results in embryonic lethality due to major defects in arterial and vascular development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101:15949-15954.
- [37] Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos N J, Coetsee S, Boland P, Gale N W, et al. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis[J]. *Nature*,2006,444:1032-1037.
- [38] Ridgway J, Zhang G, Wu Y, Stawicki S, Liang W C, Chantry Y, et al. Inhibition of Dll4 signaling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis[J]. *Nature*,2006,444:1083-1087.
- [39] Williams C K, Li J L, Murga M, Harris A L, Tosato G. Up-regulation of the Notch ligand Delta-like 4 inhibits VEGF-induced endothelial cell function [J]. *Blood*, 2006,107:931-939.
- [40] Wu Y, Cain-Hom C, Choy L, Hagenbeek T J, de Leon G P, Chen Y, et al. Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors [J]. *Nature*, 2010, 464: 1052-1057.
- [41] Patel N S, Li J L, Generali D, Poulson R, Cranston D W, Harris A L. Up-regulation of delta-like 4 ligand in human tumor vasculature and the role of basal expression in endothelial cell function[J]. *Cancer Res*, 2005, 65:8690-8697.
- [42] Thurston G, Kitajewski J. VEGF and Delta-Notch; interacting signalling pathways in tumour angiogenesis [J]. *Br J Cancer*,2008,99:1204-1209.
- [43] Hellström M, Phng L K, Hofmann J J, Wallgard E, Coultas L, Lindblom P, et al. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis[J]. *Nature*,2007,445:776-780.
- [44] Benedito R, Rocha S F, Woeste M, Zamykal M, Radtke F, Casanovas O, et al. Notch-dependent VEGFR3 up-regulation allows angiogenesis without VEGF-VEGFR2 signalling[J]. *Nature*,2012,484:110-114.
- [45] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*,2013,63:11-30.

[本文编辑] 尹 茶

· 书 讯 ·

《常见病原生物图解》已出版

《常见病原生物图解》由朱淮民、任浩主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0565-7,32开,定价:25.00元。

《常见病原生物图解》以图文并茂的形式,简明扼要地介绍了常见细菌、病毒、真菌、原虫和寄生虫等感染性病原生物。主要针对病原生物的形态、结构、致病机制和病原学检查进行阐述。该书实用性强,可供医学院校师生参考使用,也可作为基层医务工作者的培训教材。

该书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

发行电话:021-65493093

<http://www.smmup.cn>