



陈忠平, 中山大学肿瘤防治中心神经外科创科主任、主任医师, 教授, 胶质瘤首席专家。2004年筹建成立了中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会, 任第一、二、五届主任委员。中国名医百强榜“脑胶质瘤手术Top10医生”。先后获得国家自然科学基金面上项目7个, “973计划”分题, 广东省/广州市多项重点项目资助。主要研究方向: 胶质瘤耐药分子机制及临床应用研究、胶质瘤血管拟态研究。在国际上首次揭示并以转基因试验证实核苷酸修复系统中的 *ERCC2* 基因表达与脑胶质瘤对烷化剂抗癌药耐药相关; 在国际上首先报道人脑胶质瘤内存在血管形成拟态现象。主编《神经系统肿瘤》《胶质瘤》《神经系统肿瘤化疗手册》《中枢神经系统常见肿瘤诊疗纲要》等专业参考书。获包括WHO中国青年(神经科学)优秀论著奖(1993)、加拿大神经科学学会奖(Francis McNaughton Memorial Prize)(1998)和王忠诚中国神经外科医师年度奖(2006年度学术奖)在内等多项学术奖励。

脑胶质瘤血管拟态研究

奚少彦 梅鑫 李聪 蔡海平 陈银生 陈忠平*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 虽经积极的手术, 辅以放疗、化疗等综合治疗, 患者的预后仍然不佳, 高度恶性的胶质母细胞瘤的5年生存率在10%以下。抗血管治疗等新颖治疗手段逐步在胶质瘤患者的治疗方案尝试。然而, 临床研究结果显示, 胶质瘤的抗血管治疗只能提高肿瘤患者的无进展生存期, 不能提高总生存期。抗血管治疗在其他实体瘤已获得很好临床效果, 在胶质瘤为何效果不佳? 针对这个临床问题, 该团队从2004年开始, 做了系列探索。首先, 该团队发现胶质瘤中存在一种血管拟态现象(vasculogenic mimicry, VM), 也即由肿瘤细胞组成的管道; 这种血管拟态在肿瘤发生发展的各个阶段中持续存在, 是独立于内皮依赖血管的一种肿瘤营养供给管道, 是肿瘤生长所需的重要结构。该团队进一步剖析胶质瘤的微循环系统, 发现胶质瘤内存在四种微循环结构: (1) 血管内皮细胞依赖性管道; (2) 肿瘤细胞依赖性管道(血管拟态); (3) 细胞外基质依赖性管道; (4) 马赛克管道(血管内皮细胞和肿瘤细胞共同存在)。深入的研究发现胶质瘤干细胞能够在VEGF的刺激下形成血管拟态并转分化为血管内皮细胞, 提示血管拟态能够转变成经典肿瘤血管。此外, 该团队还发现, 细胞外基质蛋白Tenascin-C可以促进胶质瘤血管拟态形成, Tenascin-C通过EGF样结构域结合胶质瘤细胞膜表面EGFR激活下游Akt/raf/MMP2/MMP9信号通路轴促进胶质瘤血管拟态形成。该团队的研究在理论上填补和完善了经典肿瘤血管生成理论, 在临床上解释了目前胶质瘤抗血管内皮的治疗疗效不佳的深层原因, 为将来靶向胶质瘤干细胞抑制血管拟态形成进而达到抗血管治疗胶质瘤提供了理论基础。

关键词 胶质瘤; 血管拟态; 抗血管治疗; Tenascin-C

收稿日期: 2024-12-06 接受日期: 2025-02-10

国家自然科学基金面上项目(批准号: 82072761、30571914、30973478、81372685)和中山大学肿瘤防治中心高层次人才特殊支持计划(批准号: CIRP-SYSUCC-PT13120101)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-87343310, E-mail: chenzhp@sysucc.org.cn

Received: December 6, 2024

Accepted: February 10, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82072761, 30571914, 30973478, 81372685), and the Cancer Innovative Research Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.CIRP-SYSUCC-PT13120101)

*Corresponding author. Tel: +86-20-87343310, E-mail: chenzhp@sysucc.org.cn

Study of Vasculogenic Mimicry in Glioma

XI Shaoyan, MEI Xin, LI Cong, CAI Haiping, CHEN Yinsheng, CHEN Zhongping*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer,
Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract Glioma is the most common adult primary malignant tumor of the central nervous system. Despite aggressive surgical resection followed by adjuvant therapies such as radiotherapy and chemotherapy, the prognosis remains poor, with the five-year survival rate for highly malignant glioblastoma being less than 10%. Novel therapeutic approaches, such as anti-angiogenic therapies, have been gradually explored as part of glioma treatment strategies. However, clinical studies have shown that anti-angiogenic therapies primarily extend PFS (progression-free survival) in glioma patients without significantly improving OS (overall survival). While anti-angiogenic treatments have shown promising clinical results in other solid tumors, their efficacy in gliomas remains limited. To address this clinical challenge, they have initiated a series of investigations since 2004. First, they identified a phenomenon of VM (vasculogenic mimicry) in gliomas, where in tumor cells-derived vascular-like channels. The presence of VM could be found throughout the various stages of tumorigenesis and provides essential nutrients for tumor growth apart from the endothelial-independent vascular structure. They further analyzed the glioma microcirculation and identified four distinct microvascular structures: (1) endothelial cell-dependent vessels; (2) tumor cell-dependent channels (VM); (3) ECM (extracellular matrix)-dependent channels; and (4) mosaic vessels (a combination of endothelial cells and tumor cells). Further studies revealed that glioma stem cells can form VM and differentiate into endothelial cells by the stimulation of VEGF, suggesting that VM can evolve into classical tumor vasculature. Additionally, they found that the extracellular matrix protein Tenascin-C promotes the formation of VM in gliomas. Tenascin-C facilitates this process by binding to the membranes EGFR via EGF-like domains, thereby activating the downstream Akt/Raf/MMP2/MMP9 signaling axis to promote VM formation. Their research theoretically refines and expands upon classical tumor angiogenesis models, and clinically, it explains for the limited efficacy of current anti-angiogenic therapies in gliomas. These findings offer a theoretical foundation for future strategies targeting glioma stem cells to inhibit VM, potentially improving anti-angiogenic treatment outcomes in glioma therapy.

Keywords glioma; vasculogenic mimicry; anti-angiogenic therapy; Tenascin-C

胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,脑肿瘤已成为40岁以下肿瘤患者的第2位死亡原因^[1]。胶质瘤根据2021年WHO分级分为4级,其中WHO 4级的胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)恶性程度最高,而且预后最差。尽管近年来推行的手术联合同步放疗及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)辅助化疗的治疗方案有效地延长了45%~50%的具有O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化患者的生存期,但是GBM患者的5年生存率大多不到10%,总生存期不到2年^[2]。GBM的组织学特征之一是高度的微血管增生。微血管异常增生不仅是胶

质瘤主要的病理特点之一,而且众多的研究也证实微血管密度与胶质瘤的级别和预后具有相关性^[3-4]。因此,通过抑制胶质瘤新生血管形成,阻断胶质瘤的营养供给从而“饿死”肿瘤细胞的治疗观念一直是肿瘤学研究的前沿方向。

肿瘤生长存在两个时期:在肿瘤形成的早期(无血管期),肿瘤体积微小,肿瘤细胞通过弥散作用进行新陈代谢;随着肿瘤体积增大,瘤内很快长入新的血管,形成了自身独立的血管系统。经典血管生成理论认为,肿瘤血管来源于瘤周血管的出芽成型(即血管生成, angiogenesis)和内皮祖细胞的招募分化(即血管发生, vasculogenesis)两个主要方面,而这

两个过程都以肿瘤微环境中的细胞分泌的各种血管生成因子为始动因素,从而建立了一个肿瘤细胞与肿瘤微循环相互作用的网络。基于以上的认识,FOLKMAN^[5]提出肿瘤生长和转移是血管依赖性的,抗血管生成(anti-angiogenesis)是遏止肿瘤生长的有效策略的学说。

目前抑制肿瘤血管生成的治疗方案包括针对血管生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTK)。VEGFR的靶向药物在肠癌等实体瘤中取得肯定效果,然而,在胶质瘤的临床治疗效果却并不如人意。例如,美国FDA在2004年批准上市的第一个拮抗VEGF的人源化抗体贝伐单抗(Bevacizumab, Avastin),相关临床研究结果显示无论单药还是联合替莫唑胺辅助治疗只能提高GBM患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),而总生存时间并没有明显的提高^[6]。针对这个临床困惑问题,我们课题组从2004年开始,针对胶质瘤的血管拟态现象、分类及机制等,做了系列探索研究。

1 胶质瘤中存在血管生成拟态

在1999年,美国爱荷华大学的MANIOTIS团队^[7]根据对人眼葡萄膜黑色素瘤微循环的研究,首次提出了与经典肿瘤血管生成途径不同,不依赖内皮细胞的全新肿瘤微循环形成模式,即血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)的概念。VM在组织学上可以采用血管内皮细胞标记物CD34-血管外基质高碘酸雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)双染技术进行观察,PAS阳性/CD34阴性的有肿瘤细胞形成的管网结构即为VM,其特点是管道内没有血管内皮细胞衬覆,高度可塑的肿瘤细胞模仿机体血管内皮细胞并围成管道,而管道中可观察到红细胞,具有微循环功能。在随后的研究中发现不仅葡萄膜黑色素瘤中存在血管生成拟态,在肺癌^[8]、肝癌^[9]、乳腺癌^[10]、前列腺癌^[11]、鼻咽癌^[12]等癌肿中同样存在。2004年我们采用CD34-PAS双染法,对45例星型细胞瘤[15例(World Health Organization WHO)2级胶质瘤,15例3级胶质瘤和15例4级胶质母细胞瘤]内的微循环结构观察,发现肿瘤内的微血管主要由内皮细胞依赖性管道构成,其中在2例胶质母细胞瘤中观察到了VM管道,首次证实了胶质瘤中也存在VM现象^[13]。

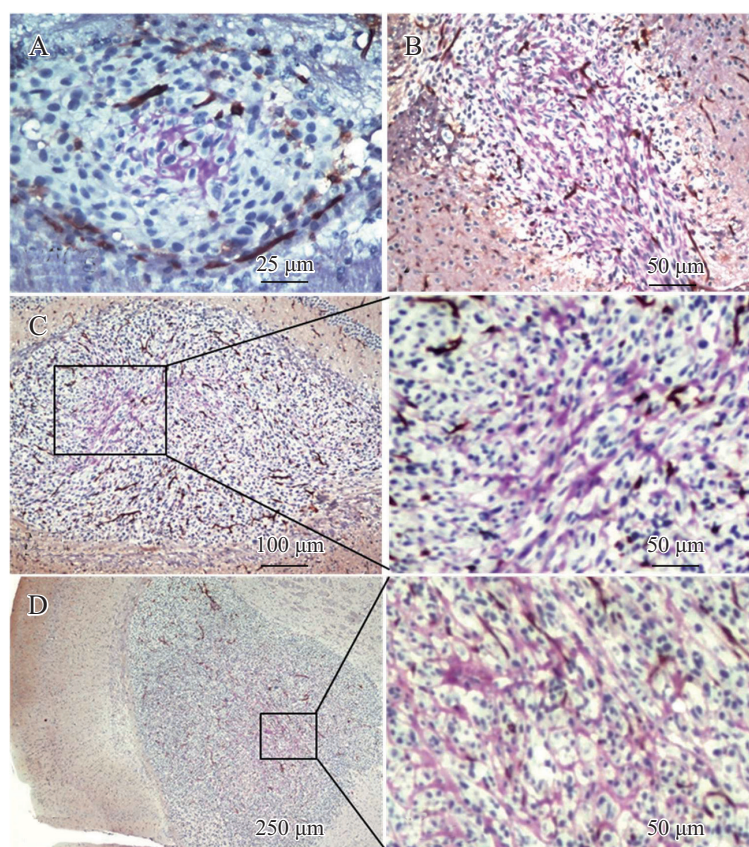
2 血管拟态是胶质瘤患者临床预后的独立预测因素

我们发现胶质瘤存在血管拟态后,深入探讨血管拟态在胶质瘤存在的临床意义。通过收集分析101份胶质瘤病人的肿瘤微血管结构组织和对应的临床病理参数发现,在101例胶质瘤病人中有13例是存在血管拟态的13/101(12.9%)。胶质瘤的WHO分级越高,肿瘤内的血管拟态结构数量越多:分别在8/21(38.1%)胶质母细胞瘤、3/39(7.7%)3级胶质瘤、2/35(5.7%)2级胶质瘤中发现VM存在;血管拟态和肿瘤内的COX-2和MMP2表达水平具有明显相关性,但是与患者性别、年龄、癫痫发作、Ki-67指数、VEGF表达没有明显相关性。血管拟态数量更多的胶质瘤患者对比血管拟态数量少的患者具有更差的总生存期,中位生存期在血管拟态阳性组为15月,血管拟态阴性组为38月;而且,血管拟态数量与微血管密度呈反比,即血管拟态数量越多的肿瘤组织内微血管密度越低,提示血管拟态是独立于内皮血管结构的肿瘤营养供给管道^[14]。

3 血管拟态持续存在于胶质瘤生长过程中

肿瘤在体积微小时依靠物质的弥散来获取营养,当直径大于1~2 mm时则需要独立的肿瘤血管来维持肿瘤生长的营养需求^[15]。胶质瘤血管拟态是肿瘤细胞形成类似于血管的结构,以支持自身的生长而不依赖于“传统”的血管生成过程。这种现象使肿瘤能够有效地获取营养和氧气,促进肿瘤的增殖,增强其侵袭性和转移能力^[16]。然而,VM是胶质瘤生长过程中的常规特征还是暂时现象尚不清楚。我们通过建立胶质瘤皮下和原位移植瘤动物模型,获得不同成瘤时间的异种移植瘤,采用CD34和PAS双染方法评估VM和内皮细胞依赖性血管。发现VM在U87皮下移植瘤和原位移植瘤的生长的过程中均持续存在(图1)。进一步分析表明,内皮细胞依赖性血管的微血管密度(microvessel density, MVD)与皮下移植瘤的肿瘤大小呈正相关,而VM密度(vasculogenic mimicry density, VMD)与肿瘤大小之间没有显著的相关性。而VMD与MVD呈现负相关性^[17]。这一结果表明VM和内皮细胞依赖性血管在胶质瘤的生长过程中持续存在并具有互补性,共同为肿瘤的生长提供营养支持。

LI等^[18]的研究也证实,在肿瘤的极早期(ex-



CD34阴性/PAS阳性的VM与CD34阳性的血管内皮依赖性血管共同存在于U87原位移植瘤中, 并且VM在血管内皮依赖性血管相对较少的肿瘤的中心区域更多见(CD34-PAS双染)。A: 肿瘤细胞接种后5天; B: 肿瘤细胞接种后10天; C: 肿瘤细胞接种后15天; D: 肿瘤细胞接种后25天。Both VMs(CD34 negative/PAS positive) and endothelial-independent vascular structure(CD34 positive) in U87 orthotopic xenograft model, VMs are more common in the center of the tumor (CD34-PAS double staining). A: five days after tumor cell injection; B: ten days after tumor cell injection; C: fifteen days after tumor cell injection; D: twenty-five days after tumor cell injection.

图1 U87原位移植瘤中的血管生成拟态和血管内皮依赖性血管

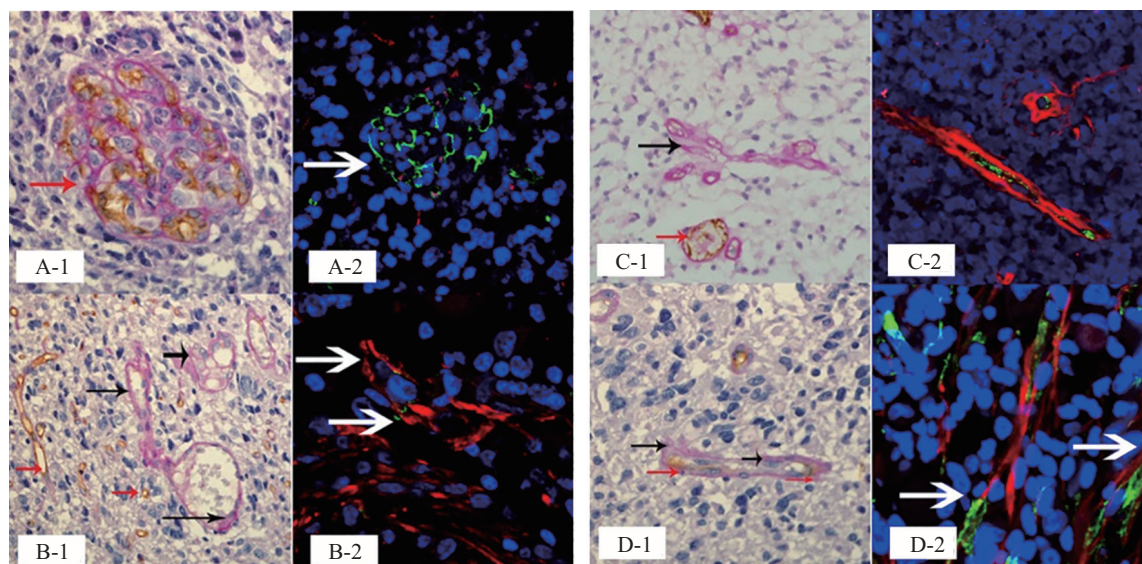
Fig.1 VMs and endothelial-independent vascular structure in U87 orthotopic xenograft model

tremely early stage, EES)就已经出现了肿瘤细胞的重塑, 肿瘤细胞通过形成类似内皮细胞的结构, 开始模拟血管的功能而形成VM。随着肿瘤的发展, 胶质瘤的中期阶段血管拟态更为明显, 肿瘤细胞能够形成管状结构, 这些结构不仅可为肿瘤提供氧气和营养, 还可能逃避身体自身的抗肿瘤血管生成机制。抗肿瘤血管生成药物的抵抗也可能与VM密切相关^[19]。在肿瘤晚期阶段, 血管拟态结构更加复杂和成熟。这些结构不仅支持肿瘤的进一步生长, 还可能与肿瘤的转移行为有关。研究表明, 这些拟态血管的存在与患者预后不良相关, 可能导致胶质瘤更加具有侵袭性^[16,20]。

4 胶质瘤内存在四种微循环供给管道

为了更好地理解胶质瘤微循环构筑和探讨有效靶向肿瘤养分供给系统, 我们采用CD34-PAS双重

染色技术分析了胶质母细胞瘤内的微循环模式, 发现了存在以下4种微循环管道: (1) 血管内皮细胞依赖性管道(endothelium dependent vessels); (2) 肿瘤细胞依赖性管道(tumor cell dependent vessels); (3) 肿瘤细胞外基质依赖性管道(ECM dependent vessels); (4) 马赛克血管(mosaic vessels)。在这4种管道中都能发现红细胞存在(图2)。对48例GBM临床标本统计发现, VM阳性胶质瘤中的内皮依赖微血管密度(microvascular density, MVD)为19.46%, VM阴性组的MVD为30.17%($P=0.001$)。显示存在VM的GBM中血管内皮依赖性血管比没有VM的GBM要少。我们分析了VM阳性组病例中这4种微循环模式的构成比例, 结果显示肿瘤细胞依赖性管道、细胞外基质依赖性管道以及马赛克血管这3种非内皮细胞依赖性血管的微循环管道占了约1/3的微循环管道比例, 提示这3种非血管内皮细胞依赖性管道是内皮依赖微血管的补充, 具有



A: 内皮细胞依赖性管道, 如红色及白色箭头所示; B: 肿瘤细胞依赖性管道, 如黑色及白色箭头所示; C: 基质依赖性管道, 如黑色及红色箭头所示; D: 马赛克血管, 如黑色及白色箭头所示。A-1、B-1、C-1、D-1为免疫组化染色(CD34-PAS双染)的胶质母细胞瘤标本, 棕色显示血管走行; A-2、B-2、C-2、D-2为免疫荧光染色的胶质母细胞瘤标本, 绿色显示血管走行。

A: endothelial cell-dependent vessels, as the red and white arrows show; B: tumor cell-dependent channels (VM), as the black and white arrows show; C: ECM (extracellular matrix)-dependent channels, as the black arrows show; D: mosaic vessels (a combination of endothelial cells and tumor cells), as the black and white arrows show. A-1,B-1,C-1,D-1 showed the vessels in the GBM specimen by CD34-PAS histological staining. A-2,B-2,C-2,D-2 showed the vessels in the GBM specimen by immunofluorescence.

图2 胶质瘤内四种微循环管道

Fig.2 Four distinct microvascular structures were identified

微循环功能, 参与了肿瘤组织的营养供给^[21-22]。

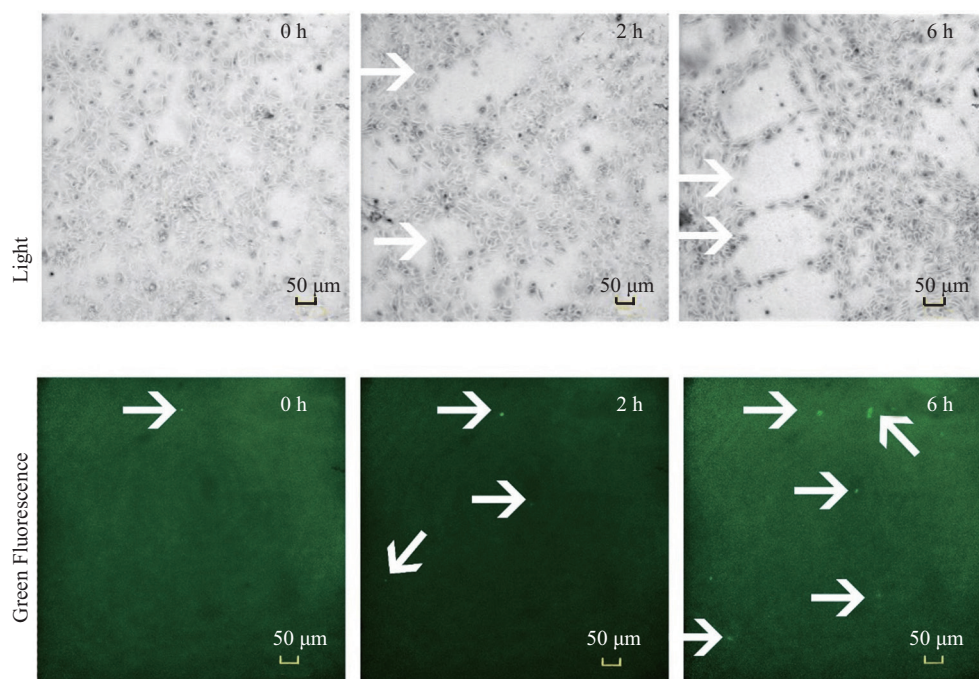
5 胶质瘤干细胞在VEGF刺激下形成血管拟态并转分化为血管内皮细胞

胶质瘤干细胞具有干细胞相关的功能特点, 包括自我更新和多向分化等潜能。因此, 可以推测胶质瘤干细胞能够通过一系列的机制激活肿瘤组织的血管生成。为了了解VM的形成以及可能的转归, 我们研究了胶质瘤干细胞在血管拟态形成过程中的功能。我们采用活细胞成像仪成功观察到了胶质瘤干细胞在体外VEGF细胞因子的刺激下形成了血管拟态结构并且转分化为CD34/CD31阳性的血管内皮细胞(图3)。在64例胶质母细胞瘤标本中我们可以观察到有30例是存在胶质瘤干细胞转分化成的血管内皮细胞, 其中有21例标本中存在这类血管内皮细胞形成的肿瘤血管。此外, 在裸鼠皮下移植瘤实验的组织标本中也发现70%的样本中也存在胶质瘤干细胞转分化形成的内皮细胞构成的肿瘤血管结构。这些研究结果证明了胶质瘤干细胞确实是可以转分化成血管内皮细胞并形成血管拟态, 在组织形态上表现为马赛克血管结构(图4), 提

示胶质瘤干细胞是导致血管生成拟态的重要原因之一^[23]。

6 细胞外基质蛋白TNC(Tenascin-C)促进胶质瘤血管拟态形成

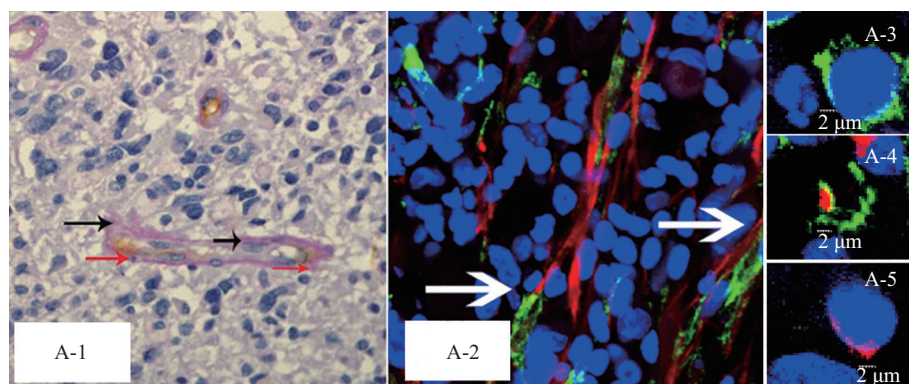
我们课题组在探索VEGF对肿瘤微循环构筑的作用时, 发现抑制肿瘤内VEGF的表达水平, 能够有效地延长小鼠生存期, 并降低肿瘤中包括VM在内的微循环密度, 然而肿瘤组织中仍然存在部分血管结构不受影响^[23]。PEZZOLO等^[24]的研究发现, 在VEGF刺激下, Oct-4阳性/TNC阳性的神经母细胞瘤在体外实验中能够形成VM, 并表达血管内皮细胞特异性标记物CD31和VE-Cadherin, 随后转分化为血管内皮细胞; 而TNC阴性的神经母细胞瘤则没有这种功能。此外他们还发现TNC⁺的神经母细胞瘤在小鼠动物模型中形成的微循环管道包含了大量VM结构。这些研究提示VEGF可能通过激活TNC基因促进神经母细胞瘤VM形成, TNC在VM形成中发挥着重要作用。为了探究TNC与VM之间的关系, 我们用包含229个不同级别胶质瘤的组织芯片检测了TNC在胶质瘤中的表达情况^[25]。发现TNC表达



上排: 细胞悬浮在三维凝胶中(0 h)。然后细胞聚集(2 h)并形成闭合的典型VM通道(6 h), 白色箭头指示VM管道结构。下排: 免疫荧光染色显示GSC-1细胞向内皮细胞的转分化。CD34阳性细胞的数量随时间增加, 白色箭头指示CD34阳性细胞。

CD34 expression in 3D cultures of RFP-GSC-1 with VEGF during a 6 h culture period. Very little CD34 (green) expression was observed at 0 h and its expression was higher at 2 h in tube like structures. White arrows showed the VM channels in the upper figures, White arrows showed CD34 positive cells in the lower figures.

图3 胶质瘤干细胞GSC-1促进VM管道形成
Fig.3 VM channel formation by glioma stem cell GSC-1



A-1: 临床标本免疫组化染色(CD34/PAS双染)结果。黄色标记CD34阳性; 红色标记PAS阳性。黑色和红色箭头示马赛克管道。A-2: 临床患者标本免疫荧光染色结果。红色荧光标记GFAP阳性; 绿色荧光标记CD34阳性; 黄色荧光标记GFAP阳性和CD34阳性共定位。白色箭头示马赛克管道。A-3~A-5: 马赛克管道的存在证明各个微循环管道之间具有连续性。此时可以同时观察到CD34阳性的肿瘤细胞(A-3)、共定位表达CD34-GFAP的肿瘤细胞(A-4)和GFAP阳性的肿瘤细胞(A-5)。

A-1: MVs in clinical specimens are lined by CD34 positive and PAS positive cells. Brown color shown for CD34 positive, and red color shown for PAS positive. Mosaic vessels were shown by the arrows. A-2: MVs in xenograft specimens detected using IF staining. A3-A5: green signal for CD34 positive (A-3), and yellow signal for GFAP and CD34 colocation (A-4). Red signal for GFAP positive (A-5). The arrows showed mosaic vessels.

图4 胶质瘤中的马赛克管道
Fig.4 Mosaic vessels in glioma

水平在胶质瘤组织中普遍上调, 而且胶质瘤级别越高, TNC表达量也越多。根据TNC组化结果评分及表达水平的中位数, 我们将胶质瘤患者分为TNC阳

性组和TNC阴性组, 分析发现TNC阳性组患者对比TNC阴性组患者具有更差的临床生存期。此外, 我们在50例GBM样本中, 通过免疫组化和CD31/PAS

双染的方式,在连续切片的组织中分别检测了TNC表达及分布,以及GBM中微循环包括经典内皮血管及VM结构的位置关系。结果显示,TNC表达主要分布在VM的周围,TNC高表达与VM阳性存在显著相关性。体外实验证实,TNC的表达与血管拟态具有显著相关性,而且高表达TNC的胶质瘤细胞株U251和A172以及原代胶质瘤细胞同样具有更强的血管拟态形成能力。使用外源性TNC蛋白处理胶质瘤细胞能增强血管拟态形成能力,相反,敲降胶质瘤细胞内TNC水平后(>70%),其血管拟态形成能力也显示减弱。这进一步说明TNC水平与细胞的血管拟态形成能力具有很强的相关性。动物实验也证实,下调TNC后,肿瘤组织内血管拟态数量显著减少。我们的深入研究显示,TNC通过结合细胞EGFR受体,激活下游Akt/Raf/MMP2/MMP9信号通路,从而促进VM的形成^[25]。我们对TNC结构进行剖析,发现TNC主要包含EGF和FNIII两个重要结构域。这两个结构域分别通过与细胞表面的不同特异性受体结合,将促生长的信号由细胞外传递到细胞内,启动细胞内信号转导的级联反应,改变靶基因的转录活性,从而调控细胞功能。因此,我们推测TNC通过其EGF样结构域结合胶质瘤细胞表面EGFR,激活下游mTOR、Akt、Ras、Raf、MMP2、MMP9信号通路,从而促进胶质瘤血管拟态形成。

7 结语

我们此项系列研究工作从发现胶质瘤中存在血管拟态现象,血管拟态存在的临床意义,到血管拟态是由肿瘤干细胞形成并且在转分化为血管内皮细胞后变成经典肿瘤血管,血管拟态的形成依赖于TNC与细胞EGFR受体结合,进而激活下游Akt/Raf/MMP2/MMP9信号轴。逐步揭示血管拟态对胶质瘤发生发展的作用,在理论上完善了经典肿瘤血管生成概念。在临床上解释了目前胶质瘤抗血管内皮的治疗疗效不佳的深层原因。而探索寻找可以同时抗VM和内皮细胞依赖性血管的措施^[26],以及将来靶向胶质瘤干细胞抑制血管拟态形成达到确切有效的抗血管治疗胶质瘤也是我们的努力方向。然而,对胶质瘤VM的研究,虽然肯定了它的存在,其形成的机制也有了许多研究^[27-28],但仍然不是十分明确,特别是与传统意义上的肿瘤血管之间的相互关系,以及临床治疗应用导向的研究工作还有很长的路需要我们去走。

参考文献 (References)

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] GIRARDI F, MATZ M, STILLER C, et al. Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 556,237 adults diagnosed in 59 countries during 2000-2014 (CONCORD-3) [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(3): 580-92.
- [3] KORKOLOPOULOU P, PATSOURIS E, KAVANTZAS N, et al. Prognostic implications of microvessel morphometry in diffuse astrocytic neoplasms [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2002, 28(1): 57-66.
- [4] YAO Y, KUBOTA T, TAKEUCHI H, et al. Prognostic significance of microvessel density determined by an anti-CD105/endo-glin monoclonal antibody in astrocytic tumors: comparison with an anti-CD31 monoclonal antibody [J]. Neuropathology, 2005, 25(3): 201-6.
- [5] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-6.
- [6] KAKA N, HAFAZALLA K, SAMAWI H, et al. Progression-free but no overall survival benefit for adult patients with Bevacizumab therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancers, 2019, 11(11): 1723.
- [7] MANIOTIS A J, 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): 739-52.
- [8] PENG Z, WANG J, SHAN B, et al. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1 [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 167.
- [9] SHUAI Q, CAO L, QIN Z, et al. VE-cadherin fusion protein substrate enhanced the vasculogenic mimicry capability of hepatocellular carcinoma cells [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(8): 1699-712.
- [10] WU Q, WANG J, LIU Y, et al. Epithelial cell adhesion molecule and epithelial-mesenchymal transition are associated with vasculogenic mimicry, poor prognosis, and metastasis of triple negative breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(5): 1678-89.
- [11] YEO C, HAN D S, LEE H J, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses vasculogenic mimicry through inhibiting the Twist/VE-Cadherin/AKT pathway in human prostate cancer PC-3 cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 439.
- [12] XIANG T, LIN Y X, MA W, et al. Vasculogenic mimicry formation in EBV-associated epithelial malignancies [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5009.
- [13] YUE W Y, CHEN Z P. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma [J]? J Histochem Cytochem, 2005, 53(8): 997-1002.
- [14] LIU X M, ZHANG Q P, MU Y G, et al. Clinical significance of vasculogenic mimicry in human gliomas [J]. J Neurooncol, 2011, 105(2): 173-9.
- [15] ZHANG S, GUO H, ZHANG D, et al. Microcirculation patterns in different stages of melanoma growth [J]. Oncol Rep, 2006, 15(1): 15-20.
- [16] YANG W Y, TAN Z F, DONG D W, et al. Association of aquaporin-1 with tumor migration, invasion and vasculogenic mimicry in glioblastoma multiforme [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):

- 3206-11.
- [17] LI C C Y, ZHANG Q P, CHEN J L, et al. Vasculogenic mimicry persists during glioblastoma xenograft growth [J]. 2018, 1: 16-21.
- [18] LI C, LI S, DU K, et al. On-chip replication of extremely early-stage tumor behavior [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(17): 19768-77.
- [19] WU H B, YANG S, WENG H Y, et al. Autophagy-induced KDR/VEGFR-2 activation promotes the formation of vasculogenic mimicry by glioma stem cells [J]. Autophagy, 2017, 13(9): 1528-42.
- [20] AHSAN R, BAISIWALA S, AHMED A U. Rogue one: another faction of the Wnt empire implicated in assisting GBM progression [J]. Transl Cancer Res, 2017, 6(Suppl 2): S321-S7.
- [21] 陈银生, 李梅鑫, 陈芙蓉, 等. 人脑胶质母细胞瘤微循环模式观察[J]. 中国神经肿瘤杂志(CHEN Y S, LI M X, CHEN F R, et al. Study of microcirculation patterns in human glioblastoma [J]. Chinese Journal of Neuro-Oncology), 2012, 10(2): 76-83.
- [22] MEI X, CHEN Y S, ZHANG Q P, et al. Association between glioblastoma cell-derived vessels and poor prognosis of the patients [J]. Cancer Commun, 2020, 40(5): 211-21.
- [23] MEI X, CHEN Y S, CHEN F R, et al. Glioblastoma stem cell differentiation into endothelial cells evidenced through live-cell imaging [J]. Neuro Oncol, 2017, 19(8): 1109-18.
- [24] PEZZOLO A, PARODI F, MARIMPIETRI D, et al. Oct-4⁺/Tennascin C⁺ neuroblastoma cells serve as progenitors of tumor-derived endothelial cells [J]. Cell Res, 2011, 21(10): 1470-86.
- [25] CAI H P, WANG J, XI S Y, et al. Tenascin-mediated vasculogenic mimicry formation via regulation of MMP2/MMP9 in glioma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 879.
- [26] KE C, LUO J R, CEN Z W, et al. Dual antivasculature function of human fibulin-3 variant, a potential new drug discovery strategy for glioblastoma [J]. Cancer Sci, 2020, 111(3): 940-50.
- [27] CAMERINO I, FRANCO P, BAJETTO A, et al. *Ruta graveolens*, but not rutin, inhibits survival, migration, invasion, and vasculogenic mimicry of glioblastoma cells [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11789.
- [28] WANG C, LIU Y, ZUO Z, et al. Dual role of exosomal circCMTM3 derived from GSCs in impeding degradation and promoting phosphorylation of STAT5A to facilitate vasculogenic mimicry formation in glioblastoma [J]. Theranostics, 2024, 14(14): 5698-724.