

胶质母细胞瘤中血管生成拟态形成机制的研究进展

辛 恒 樊友武

【摘要】 血管生成拟态(VM)是一种类似血管的结构,存在于依赖血管的实体肿瘤中,是由高侵袭性肿瘤细胞通过自身变形和细胞外基质重塑形成的,是高侵袭性肿瘤进展的特殊供血来源。VM有两种类型:管状型和基质型,其中管状型是由肿瘤细胞构成的,而不是内皮细胞;基质型是由细胞外基质而不是细胞构成。VM在包括胶质母细胞瘤(glioblastoma,GBM)在内的多种人类恶性肿瘤中都有存在,与肿瘤的增殖、侵袭及复发都有很大的关系。本文就VM的概念、VM与GBM的关系、GBM中VM形成机制及针对VM治疗GBM的前景进行综述。

【关键词】 胶质母细胞瘤;血管生成拟态;形成机制

【文章编号】 1009-153X(2024)02-0119-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Research progress on the mechanism of vasculogenic mimicry formation in glioblastoma

XIN Heng, FAN You-wu. Department of Neurosurgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

【Abstract】 Vasculogenic mimicry (VM) is a vascular-like structure that exists in vascular-dependent solid tumors. It is formed by highly invasive tumor cells through self-deformation and extracellular matrix remodeling and is a special blood supply source involved in the progression of highly invasive tumors. There are two types of VM: tubular and matrix. The tubular form is made of tumor cells, not endothelial cells. The matrix form is made of extracellular matrix rather than cells. VM exists in many kinds of human malignant tumors, including glioblastoma (GBM), and is closely related to tumor proliferation, invasion and recurrence. This article reviews the concept of VM, the relationship between VM and GBM, the formation mechanism of VM in GBM and the prospect of VM therapy for GBM.

【Key words】 Glioblastoma; Vasculogenic mimicry; Formation mechanism

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人原发性中枢神经系统恶性肿瘤,WHO分级Ⅳ级,以快速进展和预后差为特征,中位生存期仅16~18个月^[1]。根据世界卫生组织发布的《中枢神经系统肿瘤分类(第五版)》^[2],GBM分为巨细胞GBM、肉瘤样GBM、上皮样GBM,具有不同的临床特征和预后情况。目前,GBM主要被定义为异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)野生型肿瘤,并作为一种独立诊断,区别于WHO分级Ⅱ~Ⅳ级IDH突变型星形胶质瘤。目前,GBM的治疗技术有所提高,但是病人的整体预后仍较差^[3],这与GBM的高侵袭性和高复发性有关。

血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种存在于依赖血管的实体肿瘤中的类似血管的结构,是由高侵袭性肿瘤细胞通过自身变形和细胞外基质重塑形成的,是高侵袭性肿瘤进展的特殊供血来源。GBM是典型的血管依赖性肿瘤,其形成过程

中存在着VM现象,且肿瘤恶性程度越高,VM进展越快,现象越显著^[4]。GBM中VM的形成是一个复杂的过程,涉及多种机制,如肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)、缺氧和肿瘤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等。目前,在GBM的临床治疗中,出现问题的原因之一是肿瘤血管生成过于丰富,使肿瘤的血液供应难以受到限制^[5]。抗血管生成疗法是一项先进的辅助治疗技术,被应用于GBM的治疗。然而,血管生成抑制剂的治疗在临床实践中并没有达到预期的治疗效果^[6]。GBM通过VM的形成获得血液供应,从而逃避常规的以内皮细胞为靶点的抗血管生成治疗^[7]。本文主要概述GBM中VM形成机制的研究进展。

1 VM的概念

肿瘤的血管系统一直是研究肿瘤防治的重点。然而,针对肿瘤血管的治疗药物往往效果有限,甚至肿瘤可以产生抵抗药物作用的新演化方式。VM可仿照胚胎时期血管网络模式,是为肿瘤组织提供营养物质的一种新型肿瘤血液循环模式,与肿瘤的入侵、转移和预后有关。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.02.012
作者单位:210006 南京,南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院神经外科(辛 恒、樊友武)
通信作者:樊友武,Email:njsyfyw@126.com

VM 的概念由 Maniotis 等^[8]于 1999 年对人眼葡萄膜黑色素瘤的微循环模式研究后首次提出。目前, VM 的分类有两种, 包括管状型和基质型, 其中管状型是由肿瘤细胞构成的, 而不是内皮细胞; 基质型是由 ECM 而不是细胞构成。VM 是指在肿瘤形成初期, 肿瘤细胞受到缺血和缺氧的刺激, 在某些细胞因子和激素的作用下, 通过自身改变而产生的一种类似血管的管路。VM 在许多实体肿瘤中得到证实, 如 GBM、乳腺癌、肺癌和膀胱癌等。VM 以波形蛋白、钙粘蛋白、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等基因的失调为特征, 可通过 CD31/PAS 双重染色检测。VM 结构的判定标准是^[9]: VM 血管壁无血管内皮细胞; 血管样通道内肿瘤细胞的排列; PAS 染色呈阳性, CD31 染色呈阴性, 同时内皮血管通道 CD31 染色呈阳性, 内皮血管通道 PAS 染色呈阴性; 血管样通道中存在红细胞。

2 VM 与 GBM

肿瘤之所以能迅速生长, 关键在于血管生成, 这是肿瘤生长必不可少的条件之一。因此, 血管生成在 GBM 等恶性肿瘤中的表现尤为突出, 而且新形成的血管被认为是由预先存在的脑毛细血管萌发再生而成。但是传统的抗血管生成疗法的治疗效果并不好。VM 的发现, 提供了新的思路来研究 GBM 新血管的形成。Yue 和 Chen^[10]于 2005 年在人脑星形细胞瘤中证实了 VM 的存在。VM 的形成使 GBM 迅速生长, 并导致肿瘤细胞的侵袭力增加, 恶性程度提高。因此, 为了给治疗 GBM 提供新的思路和策略, 研究 VM 在 GBM 中的形成机制就变得尤为重要。

3 GBM 中 VM 形成机制

3.1 CSCs 可以与肿瘤微环境相互作用, 从而促进肿瘤生长, 是肿瘤细胞亚群, 具有自我更新、分化和播种新肿瘤的能力。CSCs 表现出自我更新和多谱系分化能力, 可能通过转分化参与肿瘤相关血管生成或在肿瘤微环境中形成毛细血管样血管模拟物。CSCs 已被证实存在于多种实体肿瘤中, 如 GBM、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和肺癌等。以往的研究表明, VM 的形成是由 CSCs 诱导的。Ricci-Vitiani 等^[11]在 GBM 中发现, 大部分血管内皮细胞与注射了肿瘤干细胞的小鼠肿瘤细胞发生了相同的基因组改变。血管内皮中含有一部分肿瘤的致瘤细胞, 通过 VM 可以生成血管化结构很高的肿瘤。研究表明, GBM 中存在 CSCs, 且有 CSCs 的一种独特的表面标记物—

CD133 阳性^[12]。同时, Liu 等^[13]研究显示在 CD133 阳性的癌细胞中, VM 相关基因如 MMP-2、MMP-9 和 VE-cadherin 的表达增加, 这可能与 CSCs 的转分化能力相关, 而以 CD133 和巢蛋白表达为特征的肿瘤干细胞是治疗耐药和复发发病机制的主要来源。

3.2 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 与 VM 的形成 TME 是指所有非癌宿主细胞 (免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、炎性细胞) 及非细胞成分 (细胞外基质、细胞因子和细胞外囊泡)^[14]。TME 的特点是缺氧、pH 值低、间质高压及血管渗透性高, 这些特点不同于正常内环境的炎性反应^[15]。在肿瘤生长过程中, 肿瘤细胞与 TME 各成分之间会发展出支持肿瘤细胞发生、进展、侵袭和转移的动态关系。而在 VM 形成过程中, 这种动态的相互关系也扮演着不可或缺的角色。

3.2.1 EMT 与 VM EMT 是指上皮细胞失去其细胞的极性和细胞间的紧密联系及粘连 (特点为膜性 E-cadherin 丧失), 上皮细胞在某些因素的影响下表现出具有浸润性和游走迁移能力的特点, N-cadherin 的表达和迁移能力也随之增加。EMT 受诱导因子、转录因子家族和一系列信号通路基因的调节, 并与 GBM 的侵袭和进展有关^[16]。研究发现, 有 VM 形成的 GBM 中表达增高的是与 EMT 有关的调节因子; 而 EMT 的相关调节因子下调时, GBM 中 VM 形成明显受到抑制^[17]。在 GBM 中, 参与 VM 过程的肿瘤细胞通常会经历诱发细胞迁移和侵袭的 EMT 过程。肿瘤细胞表现出间质细胞的特征, 伴随间质表型蛋白 Vimentin, VE-cadherin, Slug 及 Snail 表达上调, 同时促进了 MMP 的表达, 却使上皮表型蛋白 E-cadherin 表达下降。作为 EMT 的转录因子, SNAI1、SNAI2、TWIST1 和 PDGFB 的表达在高级别、老年、IDH 野生型和 1p/19q 共缺失胶质瘤中显著升高, 而 ZEB1 和 ZEB2 表达在低级别、IDH 突变、1p/19q 未缺失、年轻胶质瘤中高表达。同时, EMT 基因与细胞过程相关, 例如细胞粘附、细胞间信号传导、有丝分裂和血管生成等^[13]。更有研究指出, 在 EMT 的分类中, VM 属于其亚型之一^[18]。EMT 在 VM 的形成过程中起着举足轻重的作用, 因此它可以通过调整 EMT 过程中的黏附分子等因素, 进而调整 VM 的形成。EMT 相关诱导因子、转录调节因子和信号通路基因是 GBM 恶性进展的重要参与者, 可以调整 VM 的形成, 这可能为 GBM 的预后评估提供新的思路和线索。

3.2.2 缺氧 缺氧条件下的 TME 可促使 CSCs 生成, 继而促进 VM 的形成。缺氧是肿瘤细胞恶化的重要因

素,是TME中最典型的表现。在缺氧诱发因素下形成VM的关键成分有三个:CSCs、上皮-内皮转化(epithelium-endothelial transformation, EET)和ECM重塑。CSCs是VM过程中的“种子”。在缺氧条件的影响下,通过EET过程,在ECM重塑的“土壤”上形成VM结构。缺氧是TME中最典型的特征,同时也是最重要的因素,可诱发肿瘤细胞的恶性转化。缺氧引起肿瘤代谢变化、免疫逃逸、血管生成等一系列变化,这个过程伴随着大量细胞途径的激活,其中,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)是调控大量缺氧相关基因表达的最关键分子。研究发现,高级别胶质瘤组织HIF-1 α 呈现过表达,并且与较低的生存率有关^[19]。在缺氧条件下,程序性死亡配体-1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)被诱导表达,敲低HIF-1 α 或HIF-1 α 抑制剂可抑制PD-L1过表达,从而起到抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用,并对血管的生成起到抑制作用。HIF-1 α 高表达会造成血液灌注不足。在缺氧状态下,高表达的HIF-1 α 能降低VE-cadherin表达,提高Vimentin表达,使GBM细胞呈现EMT,进而促进VM生成。Fernandez-Barrala等^[20]发现缺氧可通过直接调控VEGFR1、VEGF-A、EPA2、COX-2、TWIST和节点表达等多种信号通路参与血管生成。Le Joncour等^[21]发现在GBM中,缺氧激活MMP2和MMP9的表达,并加强对邻近组织的侵袭。EMT可通过调节不同转录因子来促进侵袭性和转移表型,从而促进缺氧诱导的VM。GBM以广泛的组织缺氧为特征,缺氧在TME中的存在是影响胶质瘤干细胞表型最突出的非细胞自主性因素之一。

3.2.3 ECM 重塑 是TME中VM形成过程中的又一重要改变,其中腱糖蛋白-C(tenascin-C, TNC)是腱糖蛋白家族中最早发现的重要ECM分子,在神经组织中由星形胶质细胞表达和释放。最新研究发现,外源性TNC能刺激VM形成,敲低TNC则显著抑制GBM在体外和体内中的VM形成,并减少细胞的侵袭和迁移^[22]。

4 针对VM治疗GBM的前景

针对VM的发生机制展开了多项研究,为治疗GBM中VM提供了方向。但GBM中VM的治疗较为复杂,临床上已开始应用针对GBM血管内皮细胞的抗肿瘤药物靶向针剂,但其效果差强人意,成效甚微。由于GBM血管生成的目的在于提供足够的血液供给癌细胞生长,且肿瘤血管系统复杂,GBM在

常规抗血管生成治疗上效果并不显著。作为GBM的替代灌注途径,VM不受抗血管生成药物的影响。因此,在GBM中寻找VM的高效靶向治疗药物是必不可少的。目前,在GBM中,针对VM的相关治疗药物尚未明确,需要进一步研究证实。研发能够同时针对内皮血管和VM的新药,可为治疗GBM带来新的希望。目前对GBM中VM的研究还处于初级阶段,需要进一步深入探索的机制和现象还很多。随着学习的深入,不管是对GBM病人的治疗,还是对预后的判断,VM的临床价值都会逐渐体现出来。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:辛恒撰写文章;樊友武对文章的知识性内容作批评性审阅。

【参考文献】

[1] GRITSCH S, BATCHELOR TT, GONZALEZ CASTRO LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system [J]. *Cancer*, 2022, 128(1): 47-58.

[2] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.

[3] VERDUGO E, PUERTO I, MEDINA M. An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(11): 1083-1111.

[4] HUANG M, KE Y, SUN X, *et al.* Mammalian target of rapamycin signaling is involved in the vasculogenic mimicry of glioma via hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 1973-1980.

[5] DANESHIMEHR F, BARABADI Z, ABDOLAH S, *et al.* Angiogenesis and its targeting in glioblastoma with focus on clinical approaches [J]. *Cell J*, 2022, 24(10): 555.

[6] PELLERINO A, BRUNO F, SOFFIETTI R, *et al.* Antiangiogenic therapy for malignant brain tumors: does it still matter [J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(7): 777-785.

[7] LIU M, RUAN X, LIU X, *et al.* The mechanism of BUD13 m6A methylation mediated MBNL1-phosphorylation by CDK12 regulating the vasculogenic mimicry in glioblastoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1017.

[8] 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.

[9] XIANG T, LIN YX, MA W, *et al.* Vasculogenic mimicry formation in EBV-associated epithelial malignancies [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 5009.

[10] YUE WY, CHEN ZP. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 3(8): 997-1002.

[11] 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.

[12] BISEROVA K, JAKOVLEVS A, ULJANOV S R, *et al.* Cancer stem cells: significance in origin, pathogenesis and treatment of glioblastoma [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 621.

[13] 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.

[14] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.

[15] FANG C, CEN D, WANG Y, *et al.* ZnS@ZIF-8 core-shell nanoparticles incorporated with ICG and TPZ to enable H2S-amplified synergistic therapy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7671-7682.

[16] WEI X, CHEN Y, JIANG X, *et al.* Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 1-18.

[17] JIA J, CHU L, ZENG X, *et al.* GOLPH3 promotes vascular mimicry via the epithelial mesenchymal transition in glioblastoma cells [J]. *Turk Neurosurg*, 2023, 33(5): 722-730.

[18] LIU Q, QIAO L, LIANG N, *et al.* The relationship between vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1761-1769.

[19] DING XC, WANG LL, ZHANG XD, *et al.* The relationship between expression of PD-L1 and HIF-1 α in glioma cells under hypoxia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1-5.

[20] FERNANDEZ-BARRAL A, ORGAZ JL, GOMEZ V, *et al.* Hypoxia negatively regulates antimetastatic PEDF in melanoma cells by a hypoxia inducible factor-independent, autophagy dependent mechanism [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32989.

[21] LE JONCOUR V, GUICHET PO, DEMBL KP, *et al.* Targeting the urotensin II/UT G protein-coupled receptor to counteract angiogenesis and mesenchymal hypoxia/necrosis in glioblastoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 652544.

[22] TUNCKALE T, CALISKAN T, POTOGLU B, *et al.* Investigation of serum E-Cadherin, VEGF121, survivin, tenascin C and tetraspanin 8 levels in patients with glioblastoma [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124(4): 304-308.

(2023-04-06 收稿, 2023-11-14 修回)

(上接第 118 页)

[30] CHEN LF, YANG Y, MA XD, *et al.* Optimizing the extent of Resection and minimizing the morbidity in insular high-grade glioma surgery by high-field intraoperative MRI guidance [J]. *Turk Neurosurg*, 2017, 27(5): 696-706.

[31] LEROY HA, DELMAIRE C, LE RHUN E, *et al.* High-field intraoperative MRI and glioma surgery: results after the first 100 consecutive patients [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(7): 1467-1474.

[32] MATSUMAE M, NISHIYAMA J, KURODA K. Intraoperative MR imaging during glioma resection [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2022, 21(1): 148-167.

[33] SHAH AH, SEMONCHE A, EICHBERG DG, *et al.* The role of laser interstitial thermal therapy in surgical neuro-oncology: series of 100 consecutive patients [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(2): 266-275.

[34] HAFEZ DM, LIEKWEG C, LEUTHARDT EC. Staged laser interstitial thermal therapy (LITT) treatments to left insular low-grade glioma [J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(3): E337-E342.

[35] EASWARAN TP, LION A, VORTMEYER AO, *et al.* Seizure freedom from recurrent insular low-grade glioma following laser interstitial thermal therapy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(5): 1055-1059.

[36] SALEM U, KUMAR VA, MADEWELL JE, *et al.* Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT) [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 65.

[37] ROSSI M, GAY L, CONTI NIBALI M, *et al.* Challenging giant insular gliomas with brain mapping: evaluation of neurosurgical, neurological, neuropsychological, and quality of life results in a large mono-institutional series [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629166.

[38] LU VM, GOYAL A, QUINONES-HINOJOSA A, *et al.* Updated incidence of neurological deficits following insular glioma resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 177: 20-26.

(2022-02-28 收稿, 2022-07-06 修回)