

恶性肿瘤淋巴管生成的研究进展

李 姣¹, 郑 盛^{2*}, 杨 涓²

¹大理大学临床医学院 云南大理

²大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】恶性肿瘤淋巴管生成是指在肿瘤微环境中, 淋巴管内皮细胞(LECs)通过增殖、迁移和管腔形成等过程, 生成新的淋巴管。这一过程在肿瘤转移中起着至关重要的作用, 是肿瘤淋巴转移的重要机制。因此, 深入理解淋巴管生成的机制对于寻找新的治疗靶点和早期诊断标志物至关重要。本文综述的目的是探讨相关淋巴管生成的分子机制, 并分析肿瘤微环境与淋巴管内皮细胞之间的相互作用, 旨在为相关淋巴管生成的研究和临床诊疗提供新的视角。

【关键词】恶性肿瘤; 淋巴转移; 淋巴管生成; 肿瘤微环境

【基金项目】云南省地方高校(部分)基础研究联合专项面上项目(202301BA070001-029, 202301BA070001-044)、云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目(202405AC350067)

【收稿日期】2025 年 4 月 18 日

【出刊日期】2025 年 5 月 25 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250230

Research progress on lymphangiogenesis of malignant tumors

Jiao Li¹, Sheng Zheng^{2*}, Juan Yang²

¹School of clinical medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Malignant tumor lymphangiogenesis refers to the generation of new lymphatic vessels by lymphatic endothelial cells (LECs) in the tumor microenvironment through processes such as proliferation, migration, and lumen formation. This process plays a crucial role in tumor metastasis and is an important mechanism for tumor lymphatic metastasis. Therefore, a deep understanding of the mechanism of lymphangiogenesis is crucial for finding new therapeutic targets and early diagnostic biomarkers. The purpose of this review is to explore the molecular mechanisms of lymphangiogenesis and analyze the interaction between tumor microenvironment and lymphatic endothelial cells, aiming to provide a new perspective for the research and clinical diagnosis and treatment of lymphangiogenesis.

【Keywords】 Malignant tumor; Lymphatic metastasis; Lymphangiogenesis; Tumor microenvironment

随着社会经济发展与环境因素变迁, 恶性肿瘤已成为全球重大公共卫生威胁。传统治疗手段(手术、放疗、化疗)虽能抑制肿瘤增殖, 但难以根除具有侵袭转移特性的恶性肿瘤, 急需探索新型干预策略^[1]。有大量研究表明早期淋巴管生成与肿瘤侵袭性呈显著正相关。淋巴系统作为肿瘤细胞扩散的关键通道, 其生成(即淋巴管生成, lymphangiogenesis)在肿瘤进展中扮演着至关重要的角色^[2]。在过去淋巴管系统常被认为在肿瘤转移中起被动作用, 但越来越多的研究显示, 淋巴管在肿瘤转移过程中发生了主动的改变, 其中包括淋巴管生成的过程^[3]。有证据表明淋巴管参与塑造抗肿瘤免疫反

应。抗原、细胞因子和危险信号从肿瘤引流到前哨淋巴结, 以促进 T 细胞的浸润。在多种疾病中, 异常的淋巴管生成与疾病的发生和发展密切相关。研究揭示了一组淋巴管生成因子和级联反应, 这些因子和反应可能作为调节异常淋巴管生成的潜在靶点, 从而进一步调节疾病的进展^[4]。近年来, 随着肿瘤免疫学领域的快速发展, 针对肿瘤相关性淋巴管生成(tumor-associated lymphangiogenesis)的研究取得了显著进展, 越来越多的临床试验已经证明了干预措施的潜力, 并展示了目前可用的治疗方法在未来临床转化中的可行性。靶向淋巴管生成的启动子或抑制剂不仅可以直接调节异常

*通讯作者: 郑盛

的淋巴管生成,还可以提高多种治疗的疗效^[5]。现将肿瘤相关性淋巴管生成的最新研究现状进行综述。

1 肿瘤相关淋巴管生成的分子机制

1.1 VEGF 家族

VEGF C 和 VEGF D 是主要的淋巴管生成因子,通过与 VEGFR3 结合,诱导淋巴管生成。VEGF-C 是由 Joukov 等最早从人类前列腺癌细胞通过克隆技术后分离提出的一种促淋巴管生成因子。目前 VEGF-C 和 VEGF-D 是公认的主要淋巴管生成因子。在转基因鼠和其他体外模型已证实两者主要通过 VEGFR-3 信号途径诱导淋巴管生成。其中 VEGF-C/VEGFR-3 轴在肿瘤细胞的增殖及淋巴管加速肿瘤进展的过程中起着关键作用。VEGFC 诱导的 VEGFR3 激活导致丝氨酸激酶 AKT 和 ERK 磷酸化,从而促进 LEC 增殖、迁移和存活^[6]。VEGF-D 通过结合并激活 VEGFR-3,在促进淋巴管生成中起着次要作用^[7]。

此外,许多分子也可通过调控此通路在肿瘤相关淋巴管生成中发挥重要作用。例如 VEGF-A 通过募集分泌 VEGF-C/D 的巨噬细胞以及 VEGF-A/VEGFR2 信号传导参与淋巴管生成过程^[8]。肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF): HGF 可以使其受体 HGF-R 激活,或者激活 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路来发挥促淋巴管生成的作用^[9]。前列腺素 E2 与 EP1 受体结合以促进 VEGF-C 的表达,从而促进淋巴管生成^[10]。FGF2 (也称为碱性成纤维细胞生长因子, bFGF)增加 VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 的表达,从而间接增加通过 VEGFR3 信号传导的淋巴管生成。胶原和钙结合的 EGF 结构域 1 (collagen and calcium-binding EGF domain-containing protein 1, CCBE1) 是 A 分解素和金属蛋白酶与血小板反应素基序 3 (ADAMTS3) 促进 VEGF-C 蛋白水解的关键因素,是一种在淋巴管发育过程中起关键作用的细胞外基质蛋白。它主要通过调控 VEGF-C 的活化来促进淋巴管生成,在胚胎发育和病理状态下的淋巴管形成中发挥重要作用^[11]。神经纤毛蛋白-2 (NP-2) 与 VEGFR-3 的协同作用在淋巴管生成中发挥重要作用。NP-2 与 VEGFR-3 的相互作用显著增强了细胞对 VEGF-C 和 VEGF-D 的敏感性,从而促进淋巴内皮尖端细胞的延伸和发芽。这一过程是淋巴管从静脉分叉的关键步骤,标志着淋巴管生成的启动。在淋巴管生成过程中,淋巴内皮细胞表达的鬼臼毒素 (PPT) 通过促进血小板聚集,导致新生淋巴管与静脉分离。此外,VEGFR-3 的激活能够进一步激活下游信号通路,如 Akt 和

p42/p44MAPK 通路。这些通路不仅保护淋巴内皮细胞免于凋亡,还进一步促进细胞迁移,从而推动淋巴管生成的持续进行。这些机制揭示了 NP-2 和 VEGFR-3 在淋巴管生成中的协同作用及其对肿瘤转移和组织修复的潜在影响^[12]。

1.2 其他促进淋巴管生成分子

血小板衍生生长因子 BB (platelet derived growth factor BB): 有研究结果显示, PDGF-BB 是一种不需依赖 VEGF-C/D/VEGFR-3 信号通路的促淋巴管生长因子。其在多种生理和病理过程中发挥重要作用。PDGF-D 是 PDGF 家族的一个成员,与 PDGFR β 结合后可激活下游信号通路,如 ERK/NF- κ B 和 JNK 信号传导。这些信号通路的激活能够促进肿瘤相关成纤维细胞 (CAFs) 分泌多种细胞因子,进而影响肿瘤微环境。研究发现,CCA 细胞分泌的 PDGF-D 能够与 CAFs 上表达的 PDGFR β 结合,激活 ERK/NF- κ B 和 JNK 信号通路。这一级联反应进一步促进了 CAFs 分泌 VEGF-C,从而增加淋巴管的生成,并促进肿瘤细胞的内渗。此外,研究还表明,PDGF-D 能够刺激 CAFs 分泌 VEGF-A 和 VEGF-C,进而募集淋巴内皮细胞 (LECs) 进入肿瘤微环境^[13]。Hsp90 α 是淋巴管生成过程中 LVEC 的细胞内调节因子。Hsp90 α 通过来自细胞膜的脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 传递促淋巴管生成信号。LRP1 上调 AKT 的表达以协调 LVEC 的功能^[14]。胰岛素样生长因子 (Insulin-like factors, IGFs): 淋巴内皮细胞增殖和迁移某些情况下还可被 IGF-1、2 所促进,即 IGF-1、2 也可诱导肿瘤淋巴管生成血管紧张素 (AngII) 在促进淋巴管生成及增加淋巴管通透性过程中也起到重要作用;这些发现为开发针对淋巴管生成的治疗策略提供了新的靶点和思路^[15]。

1.3 淋巴管生成抑制因子

近期,多项研究揭示了在特定生理或病理条件下,一些分子表现出显著的抗淋巴管生成活性,其中包括转化生长因子 β -1 (TGF- β 1)、干扰素 γ (IFN γ)、内皮抑素、血小板反应蛋白-1 (TSP1) 和核心蛋白聚糖等。尽管这些细胞因子和生长因子调节淋巴管生成的具体机制尚未完全明确,但它们被认为在生理稳态中发挥关键作用,通过精细调控淋巴管生成来维持组织功能和免疫平衡。Oka 等和 Clavin 等的研究表明, TGF- β 1 可通过一条独立于 VEGF-C 的信号通路抑制淋巴管生成,并显著下调淋巴管特异性基因 (如 VEGF-R3 和 Prox-1) 的表达。Kataru 等进一步证实, T 细胞来源的 IFN γ 能够有效抑制炎症性淋巴结中的淋巴管生成,这

表明免疫细胞分泌的细胞因子在淋巴管生成调控中具有重要作用^[16]。TSP1 血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1) 是一种众所周知的血管生成抑制剂; 研究发现, TSP1 可以抑制淋巴管内皮细胞中 Erk 信号通路的激活。此外 TSP1 可能通过与 VEGF-C 等促淋巴管生成因子竞争受体或直接抑制其信号传导, 从而抑制淋巴管生成^[17]。核心蛋白聚糖是一种具有肿瘤抑制功能的基质蛋白多糖, 主要通过调节参与癌症生长和血管生成的几种酪氨酸激酶受体。我们发现, 在乳腺癌同种异体移植模型中, 核心蛋白聚糖的全身递送下调了一组参与淋巴管发育的肿瘤相关基因, 包括 Lyve1 和 Podoplanin。核心蛋白聚糖通过多种机制抑制淋巴管生成, 包括抑制受体酪氨酸激酶信号通路、调节细胞外基质重塑、诱导细胞凋亡、阻断 VEGFR3 信号通路以及调节免疫细胞功能等。这些机制共同作用, 使其在抑制肿瘤淋巴管生成和癌症进展中发挥重要作用^[18]; 有研究指出, IL-2 可以抑制肝癌细胞中的 VEGF-DmRNA 表达, 进而抑制淋巴管的生成^[19]。

2 肿瘤微环境与淋巴管内皮细胞的相互作用

2.1 肿瘤细胞与 LECs 的相互作用

肿瘤细胞本质是追求持续地增殖, 因此生长的压力迫使其在肿瘤微环境中不断寻求有利于自身生存和生长的条件, 其中就包括淋巴管内皮细胞 (LECs)。肿瘤细胞和肿瘤基质通过分泌 VEGF 和其他细胞因子和趋化因子诱导新的淋巴毛细管的形成。随后与特定受体的相互作用通过刺激细胞增殖和纵向生长诱导基于 LEC 的管形成, 生成的 LEC 通过分泌的趋化因子 CXCL1 可以促进或增强淋巴管生成和淋巴转移。血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 已被确定为参与肿瘤血管生成和淋巴管生成的调节的多方面因子。VEGF-C 不仅在内皮细胞中表达, 而且在肿瘤细胞中也表达^[20]。肿瘤细胞和肿瘤微环境细胞产生生长因子 (如淋巴管生成因子 VEGF-C/D), 可促进淋巴管生成, 从而诱导肿瘤细胞的转移和扩散^[21]。在小鼠模型中, CC (宫颈癌) 细胞分泌的外泌体封装的 microRNA-1468-5p 可以促进 LEC 中程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 的表达。然后, LEC 通过与 PD-1 结合来损害 CD8⁺ T 细胞免疫, 从而实现 CC 免疫逃逸^[22]。LEC 可以通过产生生长因子来维持肿瘤细胞或将肿瘤抗原呈递给免疫细胞, 从而在 TME 中发挥重要作用^[23]。VEGF 信号通路通过与其他基质元件的相互作用促进免疫抑制。VEGF 与 T 细胞上的 VEGFR2 结合, 以增加免疫检查点的表达。这个过程还显着抑制了效应 T 细胞的细胞毒性; 抑制

单核细胞分化为树突状细胞及其成熟, 抑制树突状细胞抗原呈递; 将 Tregs 募集到肿瘤中, 并促进巨噬细胞极化为 M2 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)^[24]。人肺腺癌细胞中, VEGF-C 触发 Src-p38 丝裂原活化的 protein 激酶 (MAPK) 的激活, 随后上调转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 (C/EBP) 的表达, 导致 contactin-1 的表达增加。contactin-1 通过重排含 F-肌动蛋白的微丝束, 在癌症转移的调节中起重要作用^[25]。

2.2 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 与 LECs 的相互作用

成纤维细胞称为 CAF 或肌成纤维细胞; 肿瘤部位的 CAF 保持永久激活, 就像组织纤维化一样。原发肿瘤部位的肿瘤细胞, 癌症相关成纤维细胞可以分泌淋巴管生成因子, 如 VEGFC、COX-2、HIF1 α 趋化因子, 如 CCL21、CXCL12, 它们影响淋巴管内皮细胞通透性、粘附分子的表达、淋巴内皮细胞对新生毛细血管形成的迁移能力以及肿瘤周围和淋巴管中不连续基底膜的细胞外基质 (ECM) 的重塑^[26]。例如, CAFs 中半乳糖凝集素-1 过表达会促进邻近癌细胞的发育, 并且与几种癌症的不良预后相关, 包括乳腺癌和前列腺癌以及喉癌。有研究证明: 在 CAF 中表达趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 12 CXCL12) 可诱导癌细胞的上皮-间质转化 (EMT), 从而促进胃癌和前列腺癌的癌症进展。此外, 一个团队发现, 源自衰老 CAF-CMs 的 MMP-2 诱导上皮浸润和角质形成细胞盘状成胶原蛋白。白细胞介素-22 (IL-22) 也由 CAF 表达, 通过 STAT3 和 ERK 信号转导促进胃癌细胞侵袭。使用 3D 侵袭模型, 另一项研究发现 HCT116 细胞表现出显著侵袭性表型, 而培养基来源于人真皮成纤维细胞 (HDF)^[27]。

2.3 肿瘤相关免疫细胞与 LECs 的相互作用

在肿瘤微环境 (TME) 中, 多种免疫相关细胞通过复杂的相互作用和信号传导, 共同塑造了肿瘤的免疫景观。其中, 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、中性粒细胞、肥大细胞 (MC)、B 细胞和树突状细胞 (DC) 等细胞通过分泌血管内皮生长因子 (VEGFA/C/D) 促进淋巴管生成。此外, TAM、肥大细胞和嗜碱性粒细胞通过调节 VEGFC-VEGFR3 信号传导, 进一步推动淋巴管生成。树突状细胞 (DC) 作为免疫系统的“哨兵”, 连接着先天性和适应性免疫反应。它们在宿主防御病原体和抗肿瘤免疫中发挥重要作用。在反应性淋巴结 (LN) 中, 常驻的经典 DC 在炎症相关转录因子 HIF-1 α 、STAT3 和 CREB 的调控下, 分泌具有生物活性的 VEGF-A。此外, DC 还释放其他经典的血管生成因子,

如 FGF2、内皮素-1 (ET-1)、CXCL12 和 COX-2。其中, FGF2 不仅激活内皮细胞, 诱导间充质细胞中 VEGF-A 的表达, 还能募集和激活巨噬细胞和肥大细胞, 表现出促血管生成的特性。DC 还通过分泌趋化因子 CXCL8、CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL5, 间接调节血管生成。这些募集的髓系细胞可通过包含骨桥蛋白的信号通路, 触发促血管生成的 IL-1 β 分泌。中性粒细胞来源的 VEGF 通过自分泌扩增机制刺激中性粒细胞迁移, 这一过程在炎症和癌症期间可能促进病理血管生成。髓源性抑制细胞 (MDSC) 则通过诱导癌症相关成纤维细胞 (CAF) 的分化, 直接影响肿瘤基质, 从而营造免疫抑制和肿瘤允许的微环境。MDSC 在炎症和肿瘤衍生因子 (如 CXCL12、GM-CSF 和 CCL2) 的诱导下, 在次级淋巴器官 (SLO) 中被激活和积累。MDSC 具有多种免疫调节特性, 通过释放 VEGF-A 和 MMP9 促进肿瘤血管生成。在小鼠黑色素瘤模型中, MDSC 还通过 A2B 腺苷受体诱导 VEGF-A 的产生。VEGF-A 进一步刺激 MDSC 从骨髓募集, 形成一个自我增强的反馈回路, 促进免疫抑制和血管生成。这些复杂的细胞间相互作用和信号传导网络, 不仅揭示了肿瘤微环境的复杂性, 还为开发新的免疫治疗策略提供了潜在的靶点^[28-31]。

2.4 肿瘤细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 对 LECs 的作用

ECM 是一个复杂的三维网络, 由纤维蛋白 (如胶原蛋白和纤连蛋白) 和非纤维蛋白 (即糖胺聚糖、蛋白聚糖和糖蛋白) 组成。有研究证明; 透明质酸是 ECM 的重要粘多糖, 有趣的是淋巴管内皮细胞只表达一种透明质酸受体, 称为 LYVE-1; LYVE-1 受体对肿瘤相关淋巴管生成的功能影响尚不完全清楚。然而, 最近证明, 低分子量透明质酸通过与 LYVE-1 结合促进淋巴管内皮细胞 (LEC) 增殖、迁移和管形成。因此, 在肿瘤背景下, 透明质酸似乎促进血液和淋巴管生成。总之, ECM 和细胞-底物相互作用的动态重塑显示出肿瘤介导的淋巴管生成的一个重要特征。基质细胞也可产生的几种可溶性因子与淋巴管生成和淋巴浸润的调节有关 (包括 VEGFA、VEGFC、VEGFD、PDGFBB 和血管生成素。此外, 趋化因子信号通路 (CCL21/CCR7 和 CCL19/CCR7) 介导免疫细胞归巢至 LN。其他趋化因子受体, 如 CXCR2、CXCR3 和 CXCR4, 也有助于淋巴管生成^[32-34]。

3 总结与展望

近年来, 随着对肿瘤淋巴管生成机制的深入研究,

肿瘤发生发展与淋巴管系统之间的生物学联系得到进一步阐明。研究表明, 抗肿瘤淋巴管生成治疗因其毒副作用小、疗效显著、广谱性强且不易诱发耐药等优势, 已成为恶性肿瘤治疗领域的重要研究方向。通过干预肿瘤相关淋巴管生成来阻断肿瘤淋巴转移, 为改善肿瘤预后提供了新策略。

基于 VEGF 家族成员及其受体表达谱建立新型生物标志物体系, 为实现肿瘤转移早期预警和个体化治疗提供分子依据。VEGF 信号通路作为调控淋巴管生成和肿瘤转移的核心分子机制, 其深入研究不仅有助于揭示肿瘤微环境的动态演变规律, 更为临床开发新型治疗靶点、优化疗效评估体系提供了重要的理论支撑。未来需进一步整合多组学技术, 系统解析该通路的时空调控网络, 推动恶性肿瘤诊疗向精准化、综合化方向发展。

参考文献

- [1] Zhang C, Dong HK, Gao JM, et al. Advances in the diagnosis and treatment of MET-variant digestive tract tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 2024 Nov 15;16(11):4338-4353.
- [2] Mao Z, Rodriguez NJ, Yurgelun MB, et al. Gastrointestinal Cancer Precursor Conditions and Their Detection. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024 Aug;38(4):783-811.
- [3] .Diao X, Guo C, Li S. Progress in the Mechanism of Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2021 Dec 20;24(12):874-880. Chinese.
- [4] Hu Z, Zhao X, Wu Z, et al. Lymphatic vessel: origin, heterogeneity, biological functions, and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Jan 3;9(1):9. doi: 10.1038/s41392-023-01723-x. PMID: 38172098; PMCID: PMC10764842.
- [5] 郭梦丽.壁虎粗多肽抑制肝癌淋巴管生成的作用及机制研究[D].河南科技大学,2018.
- [6] Song CY, Hsieh SL, Yang SY, et al. Visfatin Facilitates VEGF-D-Induced Lymphangiogenesis through Activating HIF-1 α and Suppressing miR-2277-3p in Human Chondrosarcoma. *Int J Mol Sci*. 2024 May 9;25(10):5142.
- [7] Kawamura K, Lee C, Yoshikawa T, et al. Prediction of cervical lymph node metastasis from immunostained specimens of tongue cancer using a multilayer perceptron

- neural network. *Cancer Med.* 2023 Mar;12(5):5312-5322.
- [8] Chennakesavalu M, Somala SRR, Dommaraju SR, et al. Corneal6.Song CY, Hsieh SL, Yang SY, Lin CY, Wang SW, Tsai CH, Lo YS, Fong YC, Tang CH. Visfatin Facilitates VEGF-D-Induced Lymphangiogenesis through Activating HIF-1 α and Suppressing miR-2277-3p in Human Chondrosarcoma. *Int J Mol Sci.* 2024 May 9;25(10):5142.
- [9] Zhang X, Ma L, Xue M, et al. Advances in lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Cell Commun Signal.* 2024 Apr 2;22(1):201. doi: 10.1186/s12964-024-01574-1. PMID: 38566083; PMCID: PMC10986052.
- [10] Lin S, Chai Y, Zheng X, et al. The role of HIF in angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumor microenvironment in urological cancers. *Mol Biol Rep.* 2023 Dec 12;51(1):14.
- [11] Ji H, Hu C, Yang X, et al. Lymph node metastasis in cancer progression: molecular mechanisms, clinical significance and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Sep 27;8(1):367.
- [12] Zhang Z, Zhao R, Wu X, et al. Research progress on the correlation between corneal neovascularization and lymphangiogenesis (Review). *Mol Med Rep.* 2025 Feb;31(2):47.
- [13] Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M, et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep.* 2021 Feb 4;3(3):100251. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100251. PMID: 34151244; PMCID: PMC8189933.
- [14] Cong B, Cao X, Jiang WG, Ye L. Molecular and Cellular Machinery of Lymphatic Metastasis in Breast Cancer. *Onco Targets Ther.* 2025 Feb 4;18:199-209.
- [15] Dieterich LC, Tacconi C, Ducoli L, et al. Lymphatic vessels in cancer. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1837-1879.
- [16] Savetsky IL, Ghanta S, Gardenier JC, et al. Th2 cytokines inhibit lymphangiogenesis. *PLoS One.* 2015 Jun 3;10(6):e0126908. doi: 10.1371/journal.pone.0126908. PMID: 26039103; PMCID: PMC4454507.
- [17] Singla B, Aithbathula RV, Pervaiz N, et al. CD47 Activation by Thrombospondin-1 in Lymphatic Endothelial Cells Suppresses Lymphangiogenesis and Promotes Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023 Jul;43(7):1234-1250.
- [18] Mondal DK, Xie C, Pascal GJ, et al. Decorin suppresses tumor lymphangiogenesis: A mechanism to curtail cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 Apr 30;121(18):e2317760121. doi: 10.1073/pnas.2317760121. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38652741; PMCID: PMC11067011.
- [19] 赵红博,熊桂宏,李明秋.抑制肿瘤血管淋巴管生成的 VEGFR 分子机制及调控的研究进展[J].中国医学创新,2023,20(15):184-188.
- [20] 周玥莹,曲义坤.过表达趋化因子 CXCL1 在胃癌中的作用及研究进展[J].中国医药导报,2024,21(05):49-52.
- [21] Liu P, Ding P, Sun C, et al. Lymphangiogenesis in gastric cancer: function and mechanism. *Eur J Med Res.* 2023 Oct 7;28(1):405.
- [22] Li Y, Gao X, Huang Y, et al. Tumor microenvironment promotes lymphatic metastasis of cervical cancer: its mechanisms and clinical implications. *Front Oncol.* 2023 May 10;13:1114042. doi: 10.3389/fonc.2023.1114042. PMID: 37234990; PMCID: PMC10206119.
- [23] Li JJ, Mao JX, Zhong HX, et al. Multifaceted roles of lymphatic and blood endothelial cells in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J Hepatol.* 2024 Apr 27;16(4):537-549.
- [24] Pal S, Bhowmick S, Sharma A, et al. Lymphatic vasculature in ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023 Sep;1878(5):188950. doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188950. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37419192; PMCID: PMC10754213.
- [25] Lin S, Chai Y, Zheng X, et al. The role of HIF in angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumor microenvironment in urological cancers. *Mol Biol Rep.* 2023 Dec 12;51(1):14.
- [26] Kazakova A, Sudarskikh T, Kovalev O, et al. Interaction of tumor associated macrophages with stromal and immune components in solid tumors: Research progress (Review). *Int J Oncol.* 2023 Feb;62(2):32.
- [27] Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017 Feb 25;8(5):761-773. doi: 10.7150/jca.17648. PMID: 28382138; PMCID: PMC5381164.

- [28] Xu L, Wang X, Wang B, et al. The global landscape and research trend of lymphangiogenesis in breast cancer: a bibliometric analysis and visualization. *Front Oncol.* 2024 Mar 14;14:1337124.
- [29] Menzel L, Höpken UE, Rehm A. Angiogenesis in Lymph Nodes Is a Critical Regulator of Immune Response and Lymphoma Growth. *Front Immunol.* 2020 Dec 3;11:591741.
- [30] Chida K, Oshi M, An N, et al. Gastric cancer with enhanced myogenesis is associated with less cell proliferation, enriched epithelial-to-mesenchymal transition and angiogenesis, and poor clinical outcomes. *Am J Cancer Res.* 2024 Jan 15;14(1):355-367. doi: 10.62347/NCIM3072. PMID: 38323295; PMCID: PMC10839307.
- [31] Park MS, Kim SE, Lee P, et al. Potential role of ANGPTL4 in cancer progression, metastasis, and metabolism: a brief review. *BMB Rep.* 2024 Aug;57(8):343-351.
- [32] Lampejo AO, Fonseca Perez L, Girgis MM, et al. A Novel in vivo Rat Mesentery Model for Studying Tumor Spheroid-Induced Microvascular Remodeling. *J Vasc Res.* 2024 Dec 19:1-15.
- [33] Schlereth SL, Refaian N, Iden S, et al. Impact of the prolymphangiogenic crosstalk in the tumor microenvironment on lymphatic cancer metastasis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:639058.
- [34] Ju W, Cai HH, Zheng W, et al. Cross talk between lymphangiogenesis and malignant melanoma cells: New opinions on tumour drainage and immunization (Review). *Oncol Lett.* 2024 Jan 5;27(2):81.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS