

L1 细胞黏附分子在胰腺癌侵袭转移作用机制的研究进展*

王奕智 综述 葛春林 审校

摘要 胰腺癌是当今世界上死亡率最高的肿瘤之一。以其早期症状不明显、诊断手段缺乏、肿瘤标志物不特异、容易发生早期淋巴结转移以及晚期难以手术治愈而被称为“癌中之王”。由于胰腺癌手术治疗晚期癌症疗效不佳及对放化疗方案的耐药性,目前对于胰腺癌靶向治疗的研究越来越多。L1 细胞黏附分子(L1CAM)是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中的一员,通常表达于正常的神经组织中。近年来的研究表明,L1CAM 在胰腺癌细胞中表达异常增多,并且可以与 $\alpha 5$ -integrin 结合,作用于下游 TGF- $\beta 1$ /JUK/slug 通路,激活下游肿瘤侵袭转移相关因子,介导肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、耐药性以及异常血管生成等方面的效应,从而促进胰腺癌细胞的侵袭转移。因此,深入的研究和实验或许可以促进胰腺癌未来的治疗发展,为胰腺癌提供一个新的治疗手段。

关键词 胰腺癌 L1 细胞黏附分子 侵袭 转移

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2017.07.327

Advances in the mechanism of action of L1CAM in pancreatic cancer invasion and metastasis

Yizhi WANG, Chunlin GE

Correspondence to: Chunlin GE; E-mail: gechunlin@139.com

Department of Pancreatic and Biliary Surgery, 1st Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Abstract Pancreatic cancer has the highest mortality among malignant cancers. Known as "the king of cancer," it lacks early symptoms, diagnostic methods and oncologic markers. Early lymph node metastasis could be found in this disease. Moreover, advanced pancreatic cancer is incurable by surgery. Due to the limited efficacy of surgery, as well as radiotherapy and chemotherapy tolerance, therapeutic methods for pancreatic cancer are being explored. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) is a member of the cell adhesion molecule immunoglobulin (Ig) super family that is usually expressed in normal developing nervous tissues. L1CAM is highly expressed in pancreatic cancer cells, binds with $\alpha 5$ -integrin to activate downstream factors that mediate tumor metastasis and invasion via the TGF- $\beta 1$ /JUK/slug signaling pathway, induces epithelium-mesenchymal transition, and resists chemotherapy drugs. However, L1CAM forms abnormal vessels that increase the invasiveness of pancreatic cancer cells. This abnormal L1CAM expression in pancreatic cancer cells is a new therapeutic target in pancreatic cancer treatment. Therefore, future studies on L1CAM could promote the development of pancreatic cancer therapy and provide new treatment methods.

Keywords: pancreatic cancer, L1CAM, invasion, metastasis

胰腺癌是世界上十大最常见的恶性肿瘤之一,患者平均生存率不足 6 个月,确诊后的 5 年生存率 < 5%^[1]。在我国,胰腺癌业已成为第六大致死性肿瘤。由于胰腺癌早期症状缺乏,易发生侵袭转移,晚期能够产生耐药性,故总体治愈率不高^[1-2]。L1 细胞黏附分子(L1CAM 或 CD171)是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中的一员,通常表达于正常的神经组织中,并在神经系统的发育中起重要作用。最近有研究发现,L1CAM 具有多种生物活性,并且在已知的多种病变组织中也有一定的表达。例如在多种肿瘤细

胞中^[3-6],L1CAM 呈现不同程度的异常表达,其中包括人类脑胶质瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌及结直肠癌。L1CAM 在肿瘤组织与胰腺癌细胞系中的表达与肿瘤预后不良密切相关^[7-8]。联合应用 L1CAM 抗体和吉西他滨或紫杉醇相较单独应用细胞毒性化疗药物,能更加有效地延缓严重联合免疫缺陷小鼠模型皮下 Colo357 胰腺癌细胞系的生长速度^[9],由此证明 L1CAM 在胰腺癌发生中的重要作用。本文就近年来关于 L1CAM 在胰腺癌侵袭转移中作用机制的研究做一综述,希望能够阐明 L1CAM 在胰腺癌治疗中的重

作者单位:中国医科大学附属第一医院胰胆外科(沈阳市 110001)

*本文课题受辽宁省教育厅项目(编号:L2014294)和沈阳市科学技术计划项目(编号:F15-199-1-48)资助

通信作者:葛春林 gechunlin@139.com

要作用,为胰腺癌的治疗增加一个新的靶点。

1 L1CAM的结构和生物学功能

L1CAM 属于免疫球蛋白超家族中的一员,是长度为 200~220 kDa 的跨膜糖蛋白。其中包含 6 个球蛋白样区域和 5 个Ⅲ型纤连蛋白重复区,之后连接一个跨膜区和一个高度保守的胞质尾区^[10]。除了上述的这种全长型 L1CAM,另外一种剪接变异型 L1CAM 则缺乏 2 号外显子,存在 27 号外显子。虽然在非神经组织中,后一种类型表达居多,但在肿瘤的发生发展中,全长型 L1CAM 的表达才真正起到关键作用^[11]。全长型 L1CAM 的 Ig6 区上,存在 Arg-Gly-Asp (RGD)蛋白序列区支持 L1CAM 与整合素相互结合发挥生物学作用^[12]。同时有报道称,在 L1 胞外区上存在构象变化区域能够直接与Ⅲ型纤连蛋白的第三区相互作用调节受体多聚化和整合素募集。胞外区另外一个特点是同质性结合位点以及成纤维细胞生长因子受体(FGFR)同源区^[13]。L1CAM 的跨膜编码区位于 25 号外显子上,羧基端胞内区由 26、27、28 号外显子编码^[14]。除同质性结合之外,L1CAM 还可以异质性结合许多其他类型的蛋白分子,包括 L1CAM 家族的其他成员、背中线球蛋白相关轴突表面蛋白、神经蛋白聚糖、层纤连蛋白以及多种整合素^[15],这些异质性结合可以促进神经外生。

L1CAM 最初被认为在神经组织的发育和再生中起作用^[16],而且能够促进神经的外生、集束、突触形成以及神经细胞在发育神经及成人大脑中的存活^[17],因此编码 L1CAM 的基因变异往往会导致许多疾病的发生,如胼胝体发育不全、神经发育迟缓、痉挛性截瘫、拇指内收、强直状态以及脑积水(CRASH 综合征)^[18]。除了表达在正常与异常的神经组织当中,L1CAM 近来也越来越多地被发现表达于诸多癌细胞系与肿瘤组织当中^[19],而高水平 L1CAM 的表达往往意味着患者预后不良,生存时间较短。

近年来大量研究发现,L1CAM 不仅在正常神经系统中起作用,同时也能够促进肿瘤的发生发展。过表达的 L1CAM 已经被证明可以促进肿瘤的增殖^[20]。另外,有研究还表明抑制 L1CAM 的表达可以减缓胆管癌^[21]及卵巢癌^[22]的增殖。有研究利用延时及流式细胞周期分析法,证明 L1CAM 能够通过纤维母细胞生长因子受体(FGFR),增加胶质瘤细胞的移动及增殖能力。L1CAM 同时在肿瘤的侵袭与转移中发挥作用。在肿瘤的转移灶以及原发肿瘤的侵袭部位,都发现了高表达水平的 L1CAM^[23-24]。而在肿瘤的上皮间质转化(EMT)中,L1CAM 也起到重要的作用。在对子宫内膜癌的研究中发现,L1CAM 表达于肿瘤的侵袭部位,而 E-钙黏蛋白表达缺失,这成为 L1CAM 可以促进肿瘤 EMT 发生的一个重要

证据^[25-26]。

2 L1CAM在胰腺癌侵袭转移中的作用

随着 L1CAM 在肿瘤细胞中的异常表达被逐渐证实,L1CAM 在胰腺癌中的作用也越发重要。在一项针对 107 例手术切除的 PDAC 组织进行免疫组织化学的实验中发现,107 例 PDAC 组织标本中,23 例组织 L1CAM 免疫组织化学阳性,而其中大多数(21 例)显示 L1CAM 主要表达在胰腺癌组织向外侵袭的部分。并且证明 L1CAM 的阳性率与胰腺癌的组织分期、淋巴结转移及远处转移关系密切。在一项多变量分析中,L1CAM 的阳性表达与患者生存率缩短相一致($P=0.000\ 2$),并在多变量分析中意义显著($P=0.009$)^[27]。在一项囊括 123 例胰腺癌前病变、原发胰腺导管腺癌(PDAC)以及胰腺癌肝转移组织的大样本队列试验中,原发 PDAC 中 L1CAM 免疫组织化学阳性率达 92.7%,淋巴结转移达 80.0%,肝转移率 100%^[28]。另外,Ben 等^[29]研究发现,L1CAM 阳性表达与胰腺癌淋巴结转移($P=0.007$)、血行播散($P=0.012$)以及周围神经转移($P=0.001$)有关。研究表明,L1CAM 在胰腺癌中主要通过以下几种途径促进癌细胞的侵袭转移。

2.1 L1CAM与EMT

肿瘤的发生发展与 EMT 密不可分。EMT 分为 3 种类型,其中Ⅲ型 EMT 与肿瘤的转移扩散存在密切关系,而转化生长因子- β (TGF- β)信号通路被认为在 EMT 中扮演重要角色^[30]。Geismann 等^[31]研究表明,正常胰腺导管细胞系 H6c7 与间质胰腺成肌纤维细胞(PMF)共培养时发现,PMF 分泌的 TGF- β 1 可刺激 L1CAM 的表达,从而使正常的 H6c7 细胞系获得转移增强的表现型,另外在自分泌 TGF- β 1 的胰腺癌细胞系 Colo357 和 Panc-1 的实验中同样证明了这一点。但 TGF- β 1 下游通路却并不通过经典的 smad 2/3,而是通过 JUK/sluc 通路介导 L1CAM 的产生。Western blot 检测表明,共培养细胞 H6c7co 失去了 E-钙黏蛋白而表达大量波形蛋白,这正是细胞 EMT 增强的表现。在动物实验中,种植正常 H6c7 细胞系后,6 只小鼠仅有 2 只表现微小病变;种植 H6c7co 的 8 只小鼠中 7 只出现胰腺肿瘤的生长,且通过抗体抑制 L1CAM 表达能够显著减少细胞生长和转移^[32]。为了证明 slug 是与 L1CAM 基因直接相互作用来激活 L1CAM 的表达,利用生物工程学预测出 slug 与 L1CAM 启动子上可能的结合位点,之后利用 siRNA 干扰上述预测位点 1241 和 433 确实可使 L1CAM 的表达减少,由此说明 slug 可通过结合 L1CAM 启动子直接诱导 L1CAM 的生成^[33]。后续的研究表明,TGF- β 1 不仅可以通过 JUK/sluc 通路介导 EMT,同时还可以通

过促进胰腺癌细胞 IL-1 β 和 NF- κ B 的激活起到同样效果。在实验中,阻断 L1CAM 表达能够减少 TGF- β 1 介导的 IL-1 β 分泌以及 NF- κ B 的激活,而通过小白菊内酯抑制 NF- κ B 的活性同样可以抑制癌细胞的侵袭和转移,说明 NF- κ B 在肿瘤转移侵袭中也扮演着重要角色^[34]。另有国内的研究表明,运用构建质粒转导痘病毒技术及 Western blot、PCR 等技术证明 L1CAM 不通过 TGF- β 1 途径,而是 p38/ERK1/2 信号通路调节癌细胞侵袭转移^[35]。

2.2 L1CAM 与血管异常生成

胰腺癌的侵袭转移离不开肿瘤内新生血管的生成,而血管生成主要由众多生长因子及相关受体酪氨酸激酶所调控^[36],其中最重要的调控成血管细胞分化和血管生成的因子当属 VEGF 蛋白家族以及其受体。在 VEGF 亚型中,VEGF-A 明显增加胰腺癌细胞的运动性,在诱导胰腺癌细胞的迁徙和转移方面起重要作用,VEGF-A 阳性的患者预后比较差^[37]。另外,许多蛋白分子可作用于 PI3K/AKT、Notch3、MET/VEGF-B、IL-6/STAT3 以及 Src/STAT3 信号通路,对 VEGF 产生作用,从而影响胰腺癌中的血管生成^[38-42]。Magrini 等^[43]在小鼠实验中证明,L1CAM 在小鼠胰腺癌异常血管生成中发挥作用,使用 L1CAM 抗体能够减少血管生成,减缓肿瘤的生长和转移。该研究也验证了 L1CAM 通过 IL-6/JAK/STAT 信号通路影响血管生成的机制。

2.3 L1CAM 与耐药性

L1CAM 在胰腺癌细胞中表达增加能够提高肿瘤细胞的耐药性,促进细胞的增殖。研究表明,NO 在肿瘤细胞的耐药性中起重要作用。在比较对化疗敏感的胰腺癌细胞系 PT45-P1 与依托泊苷诱导的耐药 PT45-P1res 细胞系时发现,后者 L1CAM 的表达水平显著升高,并且具有 IL-1 β 依赖性。而且,敲除 L1CAM 或转染载有 L1CAM 的基因后,可增加或降低 NO 诱导的 caspase-3/caspase-7 凋亡活性^[44]。在上述过程中,L1CAM 与 α 5-integrin 的结合在胰腺癌细胞的耐药性中起到重要作用。阻断或敲除 α 5-integrin 可降低耐药细胞系 PT45-P1res 的耐药性,而对照组利用 siRNA 阻断 L1CAM 上与 α 5-integrin 结合位点也可以达到相同效果^[45]。L1CAM 结合 α 5-integrin 后,激活 α 5-integrin 下游的 PI3K/ILK 通路作用于下游的 NF- κ B,而 NF- κ B 激活又可以刺激下游细胞因子 IL-6、IL-8、IL-13 以及 NOS 生成,从而作用于 NO,诱导细胞耐药性^[46]。而在上文中提及,NF- κ B 同时也能够介导胰腺癌的侵袭与转移。因此,NF- κ B 同时在胰腺癌耐药性与侵袭转移中起到重要作用。FOLFIRI-NOX 方案(奥沙利铂、伊立替康、亚叶酸盐、5-

FU)以及纳米白蛋白紫杉醇联合吉西他滨被认为是当前治疗转移性胰腺癌的一线治疗方案,虽然其大大延长了晚期胰腺癌患者的生存率,但由于胰腺癌细胞的耐药性,其总体治疗效果并不乐观。有报道称,胰腺癌细胞对 5-FU 化疗敏感性通常与胸苷合成酶(TS)水平呈负相关,高水平 TS 往往表示肿瘤预后不良。在实验中,5-FU 处理获得的化疗抗性 Panc-1 细胞系高表达 TS 以及生存素,后者于 G2/M 期表达抑制化疗药物产生的细胞坏死作用。深入研究证明,依赖 slug 而非 β -连环蛋白作用的 L1CAM 水平升高在 5-FU 耐药性胰腺癌细胞的侵袭和转移中起到重要作用,敲除 slug 基因表达能够降低 L1CAM 水平^[17]。

除上述 3 种机制外,L1CAM 通过诱导胰腺癌细胞周围免疫耐受细胞 T-reg(主要是 CD4⁺CD25⁺CD69⁺T-reg 细胞)的富集产生免疫逃逸从而使癌细胞避免免疫细胞的杀伤,延长癌细胞的生存率,促进侵袭转移^[47]。

3 总结与展望

L1CAM 作为一种在正常神经组织发育过程中的重要因子,在胰腺癌组织、胰腺癌前病变以及转移癌组织中表达水平升高,因而成为判断患者预后程度的重要指标。L1CAM 可以通过 TGF- β 1 等途径在胰腺癌的侵袭转移中起作用,同时也在胰腺癌的异常血管生成方面起重要作用,并且在化疗药物的使用方面,L1CAM 表达水平增高也可导致胰腺癌的化疗抗性增加。虽然 L1CAM 在胰腺癌细胞转移和 EMT 方面研究颇多,但迄今为止,使用人胰腺癌组织及人胰腺癌细胞系证明 L1CAM 在胰腺癌肿瘤新生血管方面作用的研究却非常少见。L1CAM 诱导癌细胞免疫耐受的研究也乏善可陈。希望通过大量的研究得以证明 L1CAM 在胰腺癌发生发展中的作用,为更好地进行胰腺癌相关治疗诊断提供帮助,同时为今后胰腺癌的化疗提供更多的选择。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] Chrystoja CC, Diamandis EP, Brand R, et al. Pancreatic cancer[J]. Clin Chem, 2013, 59(1):41-46.
- [3] Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, et al. Expression of L1 cell adhesion molecule and morphologic features at the invasive front of colorectal cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(1):138-144.
- [4] Schäfer H, Dieckmann C, Kornienko O, et al. Combined treatment of L1CAM antibodies and cytostatic drugs improve the therapeutic response of pancreatic and ovarian carcinoma[J]. Cancer Lett, 2012, 319(1):66-82.
- [5] Bao S, Wu Q, Li Z, et al. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(15):6043-6048.
- [6] Hai J, Zhu CQ, Bandarchi B, et al. L1 cell adhesion molecule promotes

- tumorigenicity and metastatic potential in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7):1914-1924.
- [7] Li S, Jo YS, Lee JH, et al. L1 cell adhesion molecule is a novel independent poor prognostic factor of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23):7345-7351.
 - [8] Ben QW, Wang JC, Liu J, et al. Positive expression of L1CAM is associated with perineural invasion and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2213-2221.
 - [9] Schafer H, Dieckmann C, Kornienko O, et al. Combined treatment of L1CAM antibodies and cytostatic drugs improve the therapeutic response of pancreatic and ovarian carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1):66-82.
 - [10] Hortsch M. The L1 family of neural cell adhesion molecules: old proteins performing new tricks[J]. *Neuron*, 1996, 17(4):587-593.
 - [11] Hauser S, Bickel L, Weinspach D, et al. Full-length L1CAM and not its Delta2/Delta27 splice variant promotes metastasis through induction of gelatinase expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18989.
 - [12] Thelen K, Kedar V, Panicker AK, et al. The neural cell adhesion molecule L1 potentiates integrin-dependent cell migration to extracellular matrix proteins[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(12):4918-4931.
 - [13] Weidle UH, Eggle D, Klostermann S. L1-CAM as a target for treatment of cancer with monoclonal antibodies[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(12):4919-4931.
 - [14] Silletti S, Mei F, Sheppard D, et al. Plasmin-sensitive dibasic sequences in the third fibronectin-like domain of L1-cell adhesion molecule (CAM) facilitate homomultimerization and concomitant integrin recruitment[J]. *J Cell Biol*, 2000, 149(7):1485-1502.
 - [15] Gavert N, Ben-Shmuel A, Raveh S, et al. L1-CAM in cancerous tissues [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(11):1749-1757.
 - [16] Lund, K, Dembinski JL, Solberg N, et al. Slug-dependent upregulation of L1CAM is responsible for the increased invasion potential of pancreatic cancer cells following long-term 5-FU treatment[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123684.
 - [17] Trinh-Trang-Tan MM, Bigot S, Picot J, et al. AlphaIIb spectrin participates in the surface expression of cell adhesion molecule L1 and neurite outgrowth[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2):365-380.
 - [18] Muñoz A, Cabrera-López JC, Santana-Rodríguez A, et al. X-linked hereditary spastic paraplegia due to mutation in the L1CAM gene: three cases reports of CRASH syndrome[J]. *Rev Neurol*, 2016, 62(5): 218-222.
 - [19] Raveh S, Gavert N, Ben-Ze'ev A. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) in invasive tumors[J]. *Cancer Lett*, 2009, 282(2):137-145.
 - [20] Tsutsumi S, Morohashi S, Kudo Y, et al. L1 Cell adhesion molecule (L1CAM) expression at the cancer invasive front is a novel prognostic marker of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. 2011, 103(7):669-673.
 - [21] Raveh S, Gavert N, Ben-Ze'ev A. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) in invasive tumors[J]. *Cancer Lett*, 2009, 282(2):137-145.
 - [22] Min JK, Kim JM, Li S, et al. L1 cell adhesion molecule is a novel therapeutic target in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14):3571-3580.
 - [23] Bergmann F, Wandschneider F, Sipos B, et al. Elevated L1CAM expression in precursor lesions and primary and metastatic tissues of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(4):909-915.
 - [24] Chen MM, Lee CY, Leland HA, et al. Inside-out regulation of L1 conformation, integrin binding, proteolysis, and concomitant cell migration[J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(10):1671-1685.
 - [25] Siesser PF, Maness PF. L1 cell adhesion molecules as regulators of tumor cell invasiveness[J]. *Cell Adh Migr*, 2009, 3(3):275-277.
 - [26] Huszar M, Moldenhauer G, Gschwend V, et al. Expression profile analysis in multiple human tumors identifies L1 (CD171) as a molecular marker for differential diagnosis and targeted therapy[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(8):1000-1008.
 - [27] Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, et al. Up-regulation of L1CAM is linked to loss of hormone receptors and E-cadherin in aggressive subtypes of endometrial carcinomas[J]. *J Pathol*, 2010, 220(5):551-561.
 - [28] Bergmann F, Wandschneider F, Sipos B, et al. Elevated L1CAM expression in precursor lesions and primary and metastatic tissues of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(4): 909-915.
 - [29] Ben QW, Wang JC, Liu J, et al. Positive expression of L1-CAM is associated with perineural invasion and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2213-2221.
 - [30] Banyard J, Bielenberg DR. The role of EMT and MET in cancer dissemination[J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(5):403-413.
 - [31] Geismann C, Morscheck M, Koch D, et al. Up-regulation of L1CAM in pancreatic duct cells is transforming growth factor beta1- and slug-dependent: role in malignant transformation of pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10):4517-4526.
 - [32] Schäfer H, Geismann C, Heneweier C, et al. Myofibroblast-induced tumorigenicity of pancreatic ductal epithelial cells is L1CAM dependent[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1):84-93.
 - [33] Geismann C, Arlt A, Bauer I, et al. Binding of the transcription factor Slug to the L1CAM promoter is essential for transforming growth factor- β 1 (TGF- β)-induced L1CAM expression in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(1):257-266.
 - [34] Kiefel H, Bondong S, Pfeifer M, et al. EMT-associated up-regulation of L1CAM provides insights into L1CAM-mediated integrin signalling and NF- κ B activation[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(10):1919-1929.
 - [35] Ben Q, An W, Fei J, et al. Downregulation of L1CAM inhibits proliferation, invasion and arrests cell cycle progression in pancreatic cancer cells in vitro[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4):785-790.
 - [36] TAKAHASHI H, SHIBUYA M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109(3):227-241.
 - [37] Doi Y, Yashiro M, Yamada N, et al. VEGF-A/VEGFR-2 signaling plays an important role for the motility of pancreas cancer cells[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(8):2733-2743.
 - [38] Sun Y, Wu C, Ma J, et al. Toll-like receptor 4 promotes angiogenesis in pancreatic cancer via PI3K/AKT signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 347(2):274-282.
 - [39] Tang J, Zhu Y, Xie K, et al. The role of the AMOP domain in MUC4/Y-promoted tumour angiogenesis and metastasis in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):91.
 - [40] Zhu M, Zhang Q, Wang X, et al. Metformin potentiates anti-tumor effect of resveratrol on pancreatic cancer by down-regulation of VEGF-B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51):84190-84200.
 - [41] Hu B, Zhang K, Li S, et al. HIC1 attenuates invasion and metastasis by inhibiting the IL-6/STAT3 signalling pathway in human pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(2):387-398.
 - [42] Liu X, Guo X, Li H, et al. Src/STAT3 signaling pathways are involved in

- KAI1-induced downregulation of VEGF-C expression in pancreatic cancer[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6):4774-4778.
- [43] Magrini E, Villa A, Anqioli F, et al. Endothelial deficiency of L1 reduces tumor angiogenesis and promotes vessel normalization[J]. J Clin Invest, 2014, 124(10):4335-4350.
- [44] Sebens Muerkoster S, Werbing V, Sipos B, et al. Drug-induced expression of the cellular adhesion molecule L1CAM confers anti-apoptotic protection and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. Oncogene, 2007, 26(19):2759-2768.
- [45] Sebens Muerkoster S, Kotteritzsch J, Geismann C, et al. $\alpha 5$ -integrin is crucial for L1CAM-mediated chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. Int J Oncol, 2009, 34(1):243-253.
- [46] Kiefel H, Bondong S, Erbe-Hoffmann N, et al. L1CAM-integrin interaction induces constitutive NF-kappaB activation in pancreatic adenocarcinoma cells by enhancing IL-1beta expression[J]. Oncogene, 2010, 29(34):4766-4778.
- [47] Grage-Griebenow E, Jerg E, Gorys A, et al. L1CAM promotes enrichment of immunosuppressive T cells in human pancreatic cancer correlating with malignant progression[J]. Mol Oncol, 2014, 8(5):982-997.
- (2016-11-10 收稿)
(2017-03-16 修回)
(编辑:周晓颖 校对:孙喜佳)



作者简介

王奕智 专业方向为胰腺癌相关分子作用机制研究。
E-mail: 2268549208@qq.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》诚聘审稿专家

《中国肿瘤临床》创刊于1963年,是由中国科协主管、中国抗癌协会主办的肿瘤学半月刊(每月15、30日出版),现任主编为我国著名肿瘤学家郝希山院士。本刊秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的宗旨,主要报道国内外肿瘤学领域创新性研究成果与先进临床诊疗经验,以肿瘤临床医师、技术人员及科研工作者为读者对象,为促进肿瘤学领域学术交流、推动肿瘤学科发展、培养肿瘤学专业人才服务。目前被国内外主要医学检索系统收录,为中国中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),2011年荣获“中国精品科技期刊”荣誉,2013年被评为“天津市优秀期刊”,2013年与2015年分别获得中国科协精品期刊项目资助。

为进一步提高学术质量,加快审稿速度,《中国肿瘤临床》编辑部面向国内外诚聘审稿专家。诚盼具备条件、热心审稿工作的肿瘤领域专家、学者踊跃自荐或推荐。审稿专家聘任条件及申请表格请见本刊网站(http://www.cjco.cn/CN/news/news_576.shtml)。

——本刊编辑部