

- culating and target-specific nanoparticles: theory to practice [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(2): 283-318.
- [7] LEWIN M, CARLESSO N, TUN C H, et al. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow *in vivo* tracking and recovery of progenitor cells [J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(4): 410-414.
- [8] SUN C, FANG C, STEPHEN Z, et al. Tumor-targeted drug delivery and MRI contrast enhancement by chlorotoxin-conjugated iron oxide nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2008, 3(4): 495-505.
- [9] HASENPUSCH G, GEIGER J, QAGNER K, et al. Magnetized aerosols comprising superparamagnetic iron oxide nanoparticles improve targeted drug and gene delivery to the lung [J]. *Pharm Res*, 2012, 29 (5): 1308-1318.
- [10] PARK K, HARRAH T, GOLDBER E B, et al. Multiplexed sensing based on Brownian relaxation of magnetic nanoparticles using a compact AC susceptometer [J]. *Nanotechnology*, 2001, 22(8): 085501.
- [11] RICHARDS J M, SHAW C A, LANG N N, et al. *In vivo* mononuclear cell tracking using superparamagnetic particles of iron oxide: feasibility and safety in humans [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(4): 509-517.
- [12] LASKAR A, GHOSH M, KHATTACK S I, et al. Degradation of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-induced ferritin by lysosomal cathepsins and related immune response [J]. *Nanomedicine*, 2012, 7(5): 705-717.
- [13] PUPPI J, MITRY R R, MODO M, et al. Use of a clinically approved iron oxide MRI contrast agent to label human hepatocytes [J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(6): 963-975.
- [14] SCHULZE K, KOCH A, PETRI-FINK A, et al. Uptake and biocompatibility of functionalized poly(vinylalcohol) coated superparamagnetic maghemite nanoparticles by synoviocytes *in vitro* [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, 6(9/10): 2829-2840.
- [15] ERNSTING M J, FOLTZ W D, UNZYS E, et al. Tumor-targeted drug delivery using MR-contrasted docetaxel-carboxymethylcellulose nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(15): 3931-3941.
- [16] LIN J J, CHEN J S, HUANG S J, et al. Folic acid-Pluronic F127 magnetic nanoparticle clusters for combined targeting, diagnosis, and therapy applications [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(28): 5114-5124.
- [17] RUEHM S G, COROT C, VOGT P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits [J]. *Circulation*, 2001, 103(3): 415-422.
- [18] CENGELLI F, MAYSINGER D, TSCHUDI-MONNET F, et al. Interaction of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles with brain structures [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(1): 108-116.
- [19] NEUBERGER T, SCHOPF B, HOFMANN H, et al. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system [J]. *J Magn Magn Mater*, 2005, 293(1): 483-496.
- [20] SILVA A C, OLIVEIRA T R, MAMANI J B, et al. Application of hyperthermia induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in glioma treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6(3): 591-603.

收稿日期: 2012-07-25

血管生成抑制剂的研究进展

钟加菊¹, 张佳宇², 苑振宽¹, 韩维娜^{1*} (1.哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081; 2.佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 154007)

摘要: 目的 探讨血管生成抑制剂的作用靶点及其分类, 对临床研究进展进行综述, 尤其在肿瘤方面, 为新药合成和发现提供参考。方法 综述了近年来国内外相关报道, 根据血管生成抑制剂的作用靶点进行分类, 并对临床研究和作用机制进行讨论, 重点强调了小分子酪氨酸激酶(protein-tyrosine kinases, PTK)抑制剂的分类和作用机制。结果 血管生成抑制剂分为八大类, 分别进行抗肿瘤治疗的讨论, 并就其代表药物及开发上市状况进行概述, 同时阐明血管生成抑制剂的其他应用。结论 血管生成抑制剂与传统的化疗药物抑制肿瘤细胞相比, 能够直接抑制血管生成, 这将在抗肿瘤转移方面有广阔的前景。

关键词: 血管内皮生长因子受体-2; 单靶点 PTK 抑制剂; 多靶点 PTK 抑制剂

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)01-0213-06

Advance in Angiogenesis Inhibitors

ZHONG Jiaju¹, ZHANG Jiayu², YUAN Zhengkuan¹, HAN Weina^{1*} (1.College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2.Jiamusi University, Jiamusi 154007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate clinical research progress and its classification by angiogenesis inhibitors target, and provide a reference for a new tumor drug synthesis and discovery. **METHODS** According to the correlative reports in

基金项目: 黑龙江省卫生厅课题(2010-196)

作者简介: 钟加菊, 女, 助教 Tel: (0451)86685745

E-mail: kuailiewoxing@126.com

*通信作者: 韩维娜, 女, 博士, 副教授

Tel:

(0451)86685745 E-mail: hwnetree@yahoo.com.cn

recent years, angiogenesis inhibitors, especially small-molecule protein-tyrosine kinases(PTK) inhibitors, were discussed about their classification, clinical research and mechanism. **RESULTS** Angiogenesis inhibitors divided into eight categories, its representative anti-tumor drugs and listed status development was summarized. Furthermore, other applications of the angiogenesis inhibitor were also illustrated. **CONCLUSION** Compared with traditional chemotherapy drugs inhibiting tumor cell, angiogenesis inhibitors can directly inhibit angiogenesis, so it has a broad prospect in anti-tumor transfer in the future.

KEY WORDS: VEGFR-2; single-target PTK inhibitors; multi-target PTK inhibitors

恶性肿瘤严重危害人们的健康, 据 WHO 统计, 全世界平均每年死于恶性肿瘤者达 700 万人。全世界癌症死亡人数将继续上升, 预计到 2030 年可能将超过 1 310 万。肿瘤侵袭转移是肿瘤治疗失败的主要原因。根据肿瘤血管生成理论, 当实体肿瘤直径>2 mm 时需诱导新的血管生成以获取血供, 否则肿瘤将会因缺血、缺氧而坏死^[1], 因此血管生成抑制剂有很好的疗效。多种肿瘤血管生成因子都通过与相应的酪氨酸受体结合, 促进血管生成, 其中血管内皮生长因子(VEGF)是作用最强、特异性最高的促血管生成因子, 并且目前成熟的抗肿瘤血管生成靶点只有血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)号传导通路。VEGFR-2 不仅分布在血管内皮细胞, 也分布在部分肿瘤细胞, 对 VEGF 的信号传导和血管内皮生长起主导作用。因此以 VEGF-2 作为靶点的抗肿瘤药物成为研究的热点^[2-3]。随着现代中药的发展, 人们发现一些中药及其有效成分也有较好的抑制血管生成的活性。

笔者根据血管生成抑制剂作用靶点不同, 将其分为以下 8 种: ①直接作用于受体酪氨酸激酶(protein-tyrosine kinases, PTK)抑制剂; ②直接作用于核酸(RNA)的抑制剂; ③直接作用于 VEGF 的抑制剂; ④作用于基质金属蛋白酶抑制剂; ⑤直接作用于新生血管内皮细胞的抑制剂; ⑥作用于整合素蛋白的拮抗剂; ⑦非特异性血管生成抑制剂; ⑧天然药物及其成分中具有潜在抑制血管生成的物质。

1 作用于 PTK 的抑制剂

随着分子生物学技术手段的不断发展, 在人类基因组中发现了约 2 000 个激酶, 目前已知的 PTK 受体有 60 多个, 根据胞外区结构不同, 又可以分为 20 个亚家族。分别为: ①VEGFR 家族, 包括: VEGFR-1, 即 fms 样酪氨酸(fmsliketyrosine, FLT-1), VEGFR-2 即激酶插入区受体(KDR)和 VEGFR-3(FLT-4); ②表皮生长因子受体(EGFR)家族, 包括: EGFR (HER1), HER2, HER3, HRE4; ③胰岛素受体(INSR)家族; ④血小板衍生生长因子

受体(PDGFR)家族, 包括: PDGFR- α , PDGFR- β 和集落刺激因子 1 受体(CSFR-1), 干细胞生长因子受体(KIT/SCFR); ⑤成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族, 包括: FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4; ⑥原肌球蛋白受体激酶(TRK)家族, TRK-A, TRK-B, TRK-C; ⑦干细胞生长因子受体(HGFR); ⑧红细胞生成素产生肝细胞受体(EPHG); ⑨血管生成素受体(TIE), 包括: TIE-1, TIE-2(TEK); ⑩白细胞酪氨酸激酶受体(LTK), 包括: ALK, LTK。其中 FGFR 和 VEGFR 在血管生成中作用最为重要^[4-5]。

小分子 PTK 抑制剂选择性高、毒性小、不易产生耐药性, 成为研究的重点。它的作用机制为: 当细胞因子和受体细胞的胞外区结合后, 受体二聚化并催化胞内区酪氨酸残基自身磷酸化, 通过级联反应向细胞内进行信号转导; 而受体 PTK 抑制剂可分为大分子抑制剂和小分子抑制剂, 小分子抑制剂又可以分为单靶点抑制剂和多靶点抑制剂。

1.1 大分子 PTK 受体抑制剂

IMC-1C11 是一种部分人源化抗 VEGFR-2 抗体, Ramucirumab 是完全人源化的抗 VEGFR-2 抗体, IMC-18F1 则是作用于 VEGFR-1 的重组人单克隆抗体; 他们通过与 VEGFR 结合, 抑制配体与 VEGFR 结合而发挥抗血管生成作用^[6]。

1.2 小分子 PTK 受体抑制剂

随着分子生物学的发展, 人们对酪氨酸受体的结构研究逐渐成熟, 其中美国 FDA 批准已经上市的小分子 PTK 抑制剂有伊马替尼、达沙替尼、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼、舒尼替尼、拉帕替尼、尼洛替尼和帕唑帕尼等。已超过 100 个候选药物正处于临床试验阶段, 这些抑制剂按结构可大致分成喹啉及喹唑啉类、哒嗪类、吡啶类、咪唑类、咪唑和吡咯嘧啶类、二芳基脲其他类型, 目前成熟的抗肿瘤血管生成靶点只有 VEGFR-2 号传导通路, 这些药物及抑制剂主要作用于 VEGFR-2, 见表 1。

表 1 多靶点小分子 PTK 抑制剂的研究现状

Tab 1 The research present situation of multiple-targeted small molecule tyrosine kinase inhibitors

名 称	作用靶点	研究阶段	临床运用
sorafenib/Nexavar	VEGFR-2,3, PDGFR, Raf, Flt-3	2005 上市	肝癌, 肾癌
dasatinib(BMS-35482)	Bcr-Abl, SRC, Src, c-Kit,	2007 上市	慢性粒细胞性白血病
Lapatinib(GW-572016)	EGFR(ErbB-1), HER2(ErbB-2)	2007 上市	乳腺癌
Nilotinib	Bcr-Abl, SCF Kit, PDGF	2007 上市	慢性髓细胞性白血病
pazopanib	VEGFR, PDGFR, FGFR	2009 上市	肾细胞癌
imatinib(STI-571)	KIT PDGFRA	2011 上市	慢性粒细胞性白血病胃肠道间质瘤
sunitinib/SU11248	VEGFR, PDGFR, Flt-3, c-kit	2011 上市	进展性胰腺神经内分泌瘤
vandetanib/ZD-6474	EGFR, VEGFR, RET	2011 上市	晚期(转移性)甲状腺髓样癌
Semaxanib/SU5416	Flk-1/KDR, VEGFR	III期临床	结直肠癌
Tivozanib(AV-951)	VEGFR-1,2,3	III期临床	晚期肾细胞癌(RCC)
BIBF/1120	VEGFR-2, PDGFR, FGFR	III期临床	非小细胞肺癌
BIBtr/1120	VEGF, PDGF, FGF	III期临床	晚期卵巢癌和 NSCLC
AMG-706 /motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit, RET	II 期临床	乳腺癌
SU-6668	VEGFR-2, PDGFR, FGFR	II 期临床	临床肠癌、肺癌、黑色素瘤
BIBW-2929	EGFR, HER-2	III期临床	乳腺癌
BIBW-2929	EGFR, HER-2	II 期临床	前列腺癌, 头颈部癌症
PD183805	EGFR	II 期临床	针对紫杉醇治疗失败的卵巢癌
Cediranib/AZD-2171	VEGFR, PDGFR, c-kit	I 期临床	儿童中枢神经系统性癌症
AEE-788	VEGFR-1, 2, EGFR, HER2	I 期临床	晚期癌症
CHIR-258	FGFR, EGFR, VEGFR 和 PDGFR	I 期临床	多发性骨髓瘤
XL-647	VEGFR, EGFR, HER2,4	II 期临床	
BAY-57-9352	VEGFR-2,3, PDGFR, c-kit	II 期临床	
BMS-582664	VEGFR-2, FGFR	II 期临床	
XL-880	VEGFR-2, PDGFR, c-kit, Flt-3, Tie-2	II 期临床	
OSI-930	VEGFR-2, c-kit	II 期临床	
KRN-951	VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit	I 期临床	
CHIR-258 /dovitinib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR-1,3, EGFR, Flt-3, c-kit	I 期临床	
XL-999	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR-1,3, Flt-3, c-kit	I 期临床	

1.2.1 多靶点 PTK 抑制剂

1.2.1.1 喹啉及喹唑啉类化合物 喹啉及喹唑啉类化合物的药物及抑制剂主要有：范得它尼(vandetanib, ZD6474)，西地尼布(AZD217)，KRN633 和 KRN951, ZD1839 OSI930 等。代表药物范得它尼是由 AstraZeneca 公司开发的一种经口给药的小分子 PTK 抑制剂，它通过作用于肿瘤细胞 EGFR、VEGFR 和原癌基因(rearranged during transfection, RET)等 PTK 受体，抑制诱导肿瘤细胞血管生成。2011 年 8 月，范得它尼被 FDA 批准作为第 1 个不适合手术的晚期(转移性)甲状腺髓样癌的治疗药物。并且，范得它尼和多烯紫杉醇连用治疗非小细胞肺癌正处于临床 III 期试验^[7]。

1.2.1.2 吡唑类 吡唑类代表药物有舒尼替尼(sunitinib, U11248)、莫替沙尼、BIBF-1120、

SU6668、SU11248 和 SU5616 等。代表药物舒尼替尼是由美国辉瑞公司开发的选择性多靶点 PTK 抑制剂，主要作用于 VEGFR-1, 2, 3, PDGFR, bFGF, FLT3 和干细胞因子受体(c-kit)等。2006 年 1 月，FDA 批准舒尼替尼用于不能手术的晚期肾细胞癌和伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤。2011 年，批准用于不能手术切除的肿瘤或肿瘤已扩散到其他部位的进展性胰腺神经内分泌瘤患者，并且 II 期临床试验中发现，这种药物可以对黑色素瘤有一定帮助，但是只是对于皮肤接受不到太阳光照射的身体部分有一定帮助，比如口腔黏膜表面、足底、手掌心等^[8]。

1.2.1.3 吡唑类 吡唑类包括 AG-013736(axitinib)和 GW-786034(pazopanib)。AG-013736(axitinib)作用于 VEGFR-1, 2, 3, PDGFR-β, c-kit(CD117)。

2012年1月, FDA批准AG-013736用于其他药物治疗失败的晚期肾细胞癌(RCC), 但是20%的患者存在腹泻、高血压、疲劳、食欲下降、恶心、hand-foot综合症等不良反应, 普遍的不良反应包括体质量下降、呕吐、乏力、便秘^[9]。

1.2.1.4 烟碱类衍生物 AMG-706(motesanib)是一种可以口服给药的VEGFR-1, 2, 3, RET, c-kit, PDGFR抑制剂。2011年, AMG-706在非小细胞癌临床III期没有显示好的疗效, AMG-706现处于临床II期治疗乳腺癌的研究中^[10]。

1.2.1.5 其他 索拉非尼(sorafenib), 吡咯并嘧啶类的抑制剂AEE-788和MethylGene公司新开发的一类吡啶并噻吩类化合物能够同时抑制VEGFR-2和c-Met两个靶点^[11]。

1.2.2 单靶点 PTK 抑制剂

1.2.2.1 哒嗪类 代表药物瓦他拉尼(vatalanib, PTK-787)是一种口服有效且耐受性良好的血管生成抑制剂, 瓦他拉尼对VEGFR-2有很高的选择性抑制作用, 其抑制作用是对PDGFR及c-kit, FLT-3受体的几百倍至上千倍。目前处于转移性结肠癌III期临床研究^[11]。同时还发现瓦他拉尼对白血病也有治疗作用, 抑制率可达76%, 期望能成为治疗白血病的新手段; 主要不良反应: 高血压、肠胃不适(腹泻、恶心、呕吐)、疲劳、头晕^[12]。

1.2.2.1 2-吡唑酮类 代表药物: 阿西替尼和ABT-869(linifanib)。ABT-869是美国雅培公司和基因泰克公司共同开发的多靶点药物, ABT-869主要作用于VEGFR, 处于结直肠癌、肝细胞癌III期临床研究^[13]。

1.2.2.2 羧甲酰胺 羧甲酰胺作为一种新型的VEGFR抑制剂, 主要由2-芳胺基苯类和苯甲酰胺类构成, AZD-2171和AMG-706在2008年由于疗效不够显著和耐受性较差等原因中止了III期临床试验^[14]。

1.2.2.3 嘧啶二胺类 嘧啶二胺类代表药物帕唑帕尼(votrient)作为一种新型的VEGFR-2单靶点抑制剂, 对VEGFR-2的活性分别是对PDGFR- α/β , c-kit, FGFR-1和c-fms活性的3, 2.5, 4, 5倍, 因此表现出很好的选择性; 该药已于2009年10月由美国FDA批准上市, 适应症为晚期肾细胞癌^[15]。

1.2.2.4 其他 Dorsomorphin类似物作为一种新

发现的作用于VEGFR-2的抑制剂, 其中DNH4是一种强有效的、选择性的VEGFR-2抑制剂^[16]。

2 作用于 RNA 的血管内皮生长抑制剂

直接作用于RNA的抑制剂可以分为3种: 反义核酸、核酶和siRNA。反义寡核苷酸是一段可与特定靶标RNA互补的碱基序列, 通过靶标序列形成双链结构, 最终导致靶基因沉默。核酶是一段具有催化活性的RNA片段, 抗VEGF通过参与VEGF的RNA的剪切、加工过程, 特异性切割靶RNA序列, 从而阻断了靶基因表达。siRNA是一段双链的长度为20~25个核苷酸RNA序列, 通过结合并降解与之同源的mRNA, 最终导致靶基因沉默, 比如, 已有实验证明, 构建COX-2的siRNA, 能使其编码COX-2的mRNA表达明显降低, 抑制率为55.84%, 存在显著性差异^[17-20]。

抗肿瘤药如环磷酰胺(cyclophosphamide)在体内形成强亲电性的烷化剂乙撑亚胺离子或碳正离子, 进而通过共价键与生物大分子(如DNA、RNA或某些重要的酶类)中的富电子基团结合, 使其丧失活性或DNA分子发生断裂, 最终抑制血管内皮细胞的生成^[21]。

3 作用于 VEGF 的抑制剂

3.1 单克隆抗体类

Avastin(bevacizumab), 贝伐单抗, 西多昔单抗(Eerbitux), 该类抑制剂为人源化的抗VEGF单抗, 通过与VEGF结合, 从而阻止VEGF与VEGFR-A的结合, 但是单独抑制VEGFR-A会导致血管生成救援反应。贝伐单抗在2004年被FDA批准作为治疗晚期结直肠癌的一线药物正式上市, 现在已被批准用于非小细胞性肺癌及治疗转移性肾细胞癌、乳腺癌和侵袭性脑瘤^[22]。

3.2 可溶性 VEGFR

Aflibercept, 这一类抑制剂的结构与VEGFR细胞的胞外结构域相似, 通过与VEGF高亲和力的结合, 从而阻断VEGF信号传导通路。目前正在用于早期转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、胰腺癌与前列腺癌的III期临床试验^[23]。

4 作用于基质金属蛋白酶抑制剂

马立马司他(Marimastat, 2516)主要作用机制为: 与金属蛋白酶的锌指结构结合, 从而降低基质金属蛋白酶活性, 有效抑制细胞外基质降解和基底膜破坏, 抑制肿瘤血管生成^[24]。

5 作用于新生血管内皮细胞

恩度、烟曲霉素衍生物(TNP-470)、血管抑制剂(angiotatin)、血管内皮抑素(endostatin)和一些内源性的抑制剂,如内皮他丁和血管他丁、凝血酶敏感素(TSP-1)等^[25]。

6 作用于整合素蛋白拮抗剂

作用于整合素蛋白拮抗剂 Vitaxin,通过与肿瘤细胞中高表达的 $\alpha v\beta 3$ 结合,致血管内皮细胞凋亡,破坏新生血管形成,已在乳腺癌、结肠癌、肺癌及黑色素瘤研究中证实,现已进行 II 期临床试验^[26]。

7 非特异性血管生成抑制剂

已有研究证明沙利度胺(反应停)、羧基氨基咪唑、丙戊酸、依泽替米贝、维生素 C 等也有抑制血管生成的作用,机制未明确^[27-28]。

8 天然药物及其成分中具有潜在价值的物质

近年来,植物来源的抑制血管生成的活性成分主要集中在萜类、生物碱、黄酮类和多酚类上,尤其是萜类化合物数量最多,已发现天然药物如雷公藤、皂苷、土槿皮、昆布、蟾酥、云芝、紫杉醇、多西紫杉醇、参一胶囊、复方丹参注射液等中药和制剂具有抗血管生成活性。同时还发现,天然药物有效成分如去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)、姜黄素(curcumin)、羟基红花黄色素 A 也能抑制肿瘤血管生成。研究表明,大部分中药能下调 VEGF, PDGF 和 bFGF 的表达量,同时还能提高肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(INF)活性,具体的作用机制还不是很明确^[29-31]。

9 血管生成抑制剂的其他应用

血管生成抑制剂除了在癌症方面有重要疗效,在其他与血管过度增长有关的疾病方面也深受关注,并且对以下疾病也有治疗作用:视网膜病变、风湿性关节炎、动脉粥样硬化、子宫内膜异位症、哮喘等;尤其在眼科疾病方面得到重要应用。

VEGF 是眼内新生血管形成的主要刺激因子,过度表达会增加血管渗漏和炎症反应的危险性。近年来,在玻璃体内注射 VEGF 抑制剂用于年龄相关性黄斑变性(AMD)、中心性渗出性脉络膜视网膜病变及病理性近视引起的脉络膜新生血管(CNV)的治疗;增生型糖尿病视网膜病变(PDR)、视网膜血管阻塞、早产儿视网膜病变及新生血管

性青光眼等的治疗,并且已经取得一定的疗效。其中的代表药物有 bevacizumab(商品名 Avastin)、Lusentis^[32-33]。

另有研究发现,哮喘患者的平滑肌细胞分泌的 VEGF 显著增加,且 VEGF 浓度与血管通透性正相关,由 VEGF 引起的血管通透性增高的强度比组胺大 50 000 倍,并且还能够舒张微血管,VEGF 通过增加血管通透性、介导血管新生,引起水肿和细胞外基质的改变,从而引起气道炎症;同时也可以引起气道高反应性以及气道阻塞。因此,VEGF 抑制剂将可能在哮喘诊治中发挥重要作用^[34-35]。

10 展望

随着人们对疾病发病机制的研究,发现很多疾病的发生都与血管生成有关,因此对血管生成抑制剂的深入研究具有重大意义。在所有的抗血管生成抑制剂中,PTK 抑制剂和中药占主要的优势,由于多数 PTK 抑制剂对多种 PTK 靶点有抑制作用,因此抗肿瘤活性较高,同时也会产生一些不可预知的不良反应,因此,设计和发展选择性高、耐受性好的可控多靶点抑制剂成为小分子抑制剂的研究趋势。中药在肿瘤治疗中有独特功效,无论是抗血管生成,还是耐药、术后调理、减轻放化疗不良反应、改善临床症状和体征,都发挥了重要作用;并且与国际上通用的抗血管生成药物相比,价格比较便宜,因此对中药进行筛选、重组和研发,深入挖掘中医药抑制肿瘤血管生成的优势和潜能非常必要。

REFERENCES

- [1] ZHANG W Z, HAN R. Tumor angiogenesis inhibitors research strategies and progress [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2000, 22(2): 93-95.
- [2] SHINKARUK S, BAYLE M, LAIN G, et al. Vascular endothelial cell growth factor(VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy [J]. Curr Med Chem Anticancer Agents, 2003, 3(2): 95-117.
- [3] BIKKER J A, BROOIJMANS N, WISSNER A, et al. Domain mutations in cancer: Implications for small molecule drug design strategies [J]. J Med Chem, 2009, 52(6): 1493-1509.
- [4] HOLMES K, ROBERTS O L, THOMAS A M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition [J]. Cell Signal, 2007, 19(10): 2003-2012.
- [5] ZHANG S J, LIN R X, XIA Y, et al. Selection and their antitumor activity of antisense oligonucleotides targeting messenger RNA of vascular endothelial growth factor receptor [J]. Chin J Cancer Resh(中国肿瘤杂志), 2005, 17(3):

- 161-170.
- [6] UNDERINER T L, RUGGERI B, GINGRICH D E. Development of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) kinase inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(6): 731-745.
 - [7] QU G H, ZHANG Y. Many targets kinase inhibitors antitumor drugs: ZD6474 [J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 2008, 28(16): 1389-1391.
 - [8] ROWAN A D, LITHERLAND G J, WANG H, et al. Metalloproteases as potential therapeutic targets in arthritis treatment [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12(1): 1-18.
 - [9] WILMES L J, PALLAVICINI M G, FLEMING L M, et al. AG-013736, anovelinhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases, inhibits breast cancer growth and decreases vascular permeability as detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(3): 319-327.
 - [10] SONPAVDE G, HUTSON T E. Pazopanib: A novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor [J]. *Curr Oncol Rep*, 2007, 9(2): 115-119.
 - [11] LA D S, BELZILE J, BREADY J V, et al. Novel 2,3-dihydro-1,4-benzoxazines as potent and orally bioavailable inhibitors of tumor-driven angiogenesis [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(6): 1695-1705.
 - [12] CARDONES A R, BANEZ L L. VEGF inhibitors in cancer therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(3): 387-394.
 - [13] ALBERT D H, TAPANG P, MAGOC T J, et al. Preclinical activity of ABT-869, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4): 995-1006.
 - [14] HODOUSA B L, GEUNS-MEYER S D, HUGHES D P E, et al. Synthesis, structural analysis, and SAR studies of triazine derivatives as potent, selective Tie-2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(10): 2886-2895.
 - [15] HARRIS P A, BOLOOR A, CHEUNG M, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide(Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4632-4640.
 - [16] HAO J, HO J N, LEWIS J A, et al. *In vivo* structure-activity relationship study of dorsomorphin analogues identifies selective VEGF and BMP inhibitors [J]. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(2): 245-253.
 - [17] WU H P, FENG G S, LIANG H M, et al. Vascular endothelial growth factor antisense oligodeoxynucleotides with lipiodol in arterial embolization of liver cancer in rats [J]. *World J Gastroenterol*(世界胃肠病学杂志), 2004, 10(6): 813-818.
 - [18] CIAFRE S A, NIOLA F, WANNENES F, et al. An anti-VEGF ribozyme embedded within the adenoviral VAI sequence inhibits glioblastoma cell angiogenic potential *in vitro* [J]. *J Vasc Res*, 2004, 41(3): 220-228.
 - [19] RASKOPF E, VOGT A, SAUERBRUCH T, et al. siRNA targeting VEGF inhibits hepatocellular carcinoma growth and tumor angiogenesis *in vivo* [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(6): 977-984.
 - [20] SHENG Y, LI R J, FANG D, et al. Selection of specific siRNA inhibiting the expression of COX-2 [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2012, 29(5): 377-380.
 - [21] TU Z W, TAO Y F, DONG J, et al. Cytotoxic drugs and its anti-angiogenesis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2011, 28(7): 618-622.
 - [22] LI X C, JIANG G H. Research progress in multi-target agent therapy for non-small cell lung cancer [J]. *J Oncol*(肿瘤学杂志), 2010, 16(12): 918-921.
 - [23] RUDGE J S, HOLASH J, HYLTON D, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18363-18367.
 - [24] MILNER J M, ROWAN A D, CAWSTON T E, et al. Metalloproteinase and inhibitor expression profiling of resorbing cartilage reveals pro-collagenase activation as a critical step for collagenolysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(5): R142.
 - [25] SAMI S, HOTI N, XU H M, et al. Valproic acid inhibits the growth of cervical cancer both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biochem*, 2008, 144(3): 357-362.
 - [26] POSEY J A, KHAZAELI M B, DELGROSSO A, et al. A pilot trial of vitaxin, a humanized anti-vitronectin receptor(anti alpha v beta 3) antibody in patients with metastatic cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2001, 16(2): 125-132.
 - [27] FIGG W D, KRUGER E A, PRICE D K, et al. Inhibition of angiogenesis: treatment options for patients with metastatic prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2002, 20(2): 183-194.
 - [28] SOLOMON K R, PELTON K, BOUCHER K, et al. Ezetimibe is an inhibitor of tumor angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 1017-1026.
 - [29] LI Y F, ZHONG N, SHENG W X, et al. Curcumin induction human cancer cell SGC-7901 apoptosis [J]. *Jiangsu Med J*(江苏医药), 2010, 36(11): 1278-1280.
 - [30] YANG F, GAO Q L. Effect and mechanism of Chinese medicine in inhibiting tumor angiogenesis aspect [J]. *China J Chin Med*(中医学报), 2011, 158(26): 775-778.
 - [31] LU D, DAI Y. Angiogenesis inhibitors of resistance mechanism research progress [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*(中国民族民间医药), 2010, 15(2): 17-19.
 - [32] ROSENFELD P J, MOSHFEGHI A A, PULIAFITO C A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab(avastin) for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2005, 36(4): 331-335.
 - [33] SIMÓ R, HERNÁNDEZ C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(9): 1574-1580.
 - [34] SENGER D R, GALLI S J, DVORAK A M, et al. Tumors cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid [J]. *Science*, 1983, 219(4587): 983-985.
 - [35] ASAI K, KANAZAWA H, KAMOI H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(5): 595-599.

收稿日期: 2012-06-05