

血管新生抑制剂的作用途径及其在抗肿瘤治疗中的应用研究进展

陈延绅, 朱玉蓉, 刘花, 龙欣, 程锴, 尤慧柠, 冯燕, 封卫毅^{*}(西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061)

摘要: 近年来, 血管新生抑制剂药物在抗肿瘤治疗中正得到广泛应用。血管新生抑制剂能够阻止肿瘤组织的血液供应, 导致实体肿瘤组织内缺氧, 进而引发组织坏死。由于正常组织与肿瘤组织间的血管新生过程存在显著差异, 因此该过程为新型抗肿瘤药物的研发提供了新的途径及思路。早在 1972 年就有研究学者提出应用血管新生抑制剂治疗实体肿瘤的方法。21 世纪初, FDA 批准了贝伐单抗和索拉菲尼用于治疗不同类型的肿瘤疾病。在过去的 20 年中, 研究人员一直在改进血管新生抑制剂药物的疗效, 并探索其有效治疗恶性肿瘤的可能机制。本综述主要阐明血管新生抑制剂的不同作用途径, 并讨论该类药物在临床中的应用, 为恶性肿瘤的治疗提供参考。

关键词: 血管新生; 肿瘤; 作用途径; 血管新生抑制剂

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)16-2042-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.021

引用本文: 陈延绅, 朱玉蓉, 刘花, 等. 血管新生抑制剂的作用途径及其在抗肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 2042-2048.

Advances in the Role of Angiogenesis Inhibitors and Their Application in Anti-tumor Therapy

CHEN Yanshen, ZHU Yurong, LIU Hua, LONG Xin, CHENG Kai, YOU Huining, FENG Yan, FENG Weiye^{*}
(Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: In recent years, angiogenesis inhibitor drugs have been widely used in the course of anti-tumor therapy. An angiogenesis inhibitor can block the blood supply to the tumor tissue, resulting in hypoxia in the solid tumor tissue, which in turn causes tissue necrosis. Because there are significant differences in the process of angiogenesis between normal tissue and tumor tissue, this process provides new ways and ideas for the development of new anti-tumor drugs. As early as 1972, researchers had proposed methods for the treatment of solid tumors using angiogenesis inhibitors. At the beginning of the 21st century, FDA approved bevacizumab and sorafenib for the treatment of different types of neoplastic diseases. Over the past two decades, researchers had been improving the performance of angiogenesis inhibitor drugs and exploring possible mechanisms for their effective treatment of malignancies. This review mainly clarifies the different pathways of angiogenesis inhibitors, and discusses the clinical application of these drugs, which provide reference for the treatment of malignant tumors.

KEYWORDS: angiogenesis; tumor; route of action; angiogenesis inhibitor

“血管新生”这一概念是由英国外科医师约翰·亨特于 1787 年提出的, 旨在描述伤口愈合过程中形成的新血管^[1]。血管新生是从现有的血管树形成新血管树, 从而向某些组织提供氧气和营养物质, 并且去除其中的二氧化碳和废物的生理过程。自 1972 年 Judah Folkman 提出应用血管新生抑制剂的治疗思路以来, 肿瘤血管新生便成为研究的热点^[2]。

机体内血管新生由促血管新生因子[如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)]等和抗血管新生因子(如血小板反应蛋白-1)等调节因子协调^[2]。在稳态条件下, 促血管新生因

子与抗血管新生因子处于平衡状态。但肿瘤微环境中存在组织缺氧, 血管新生的平衡转向了促血管新生^[3-4]。有研究报道指出由于纤溶酶原激活物和胶原酶的活化, 肿瘤细胞及其他组织细胞(例如巨噬细胞)释放促血管新生因子, 导致周围血管系统基底膜受到破坏^[5]。一些促血管新生因子可作为内皮细胞(endothelial cell, EC)的趋化因子, 在肿瘤组织内引起迁移和增殖, 从而形成血管腔结构^[6]。此外, 也有研究学者指出释放的血管新生因子吸引循环骨髓祖细胞并刺激其分化为 EC^[7], 然后形成新的基底膜, 吸引周细胞绕过新生血管^[8]。这些新生血管不仅能促进肿瘤的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372379, 81972814)

作者简介: 陈延绅, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 13299097682
药师, 博导 Tel: (029)85323242 E-mail: fengweiyi@mail.xjtu.edu.cn

E-mail: chenianshen1120@126.com *通信作者: 封卫毅, 男, 主任

进一步生长和侵袭,还可以促进肿瘤细胞向远处组织的转移^[9-11]。

不同类型肿瘤诱发血管新生的能力存在差异,如胰腺神经内分泌癌是一种高度血管化的肿瘤,而胰腺导管腺癌却具有低血管新生潜能^[12-13]。此外,血管化程度及其进展在同一肿瘤组织中并不均一,从一个微小区域到另一个微小区域存在差异^[14],肿瘤组织内血管新生的激活最终导致形成功能障碍的内皮血管结构,并且会引起血管的渗透性增加^[15]。除了 EC 之外,周细胞在功能上和结构上具有支持血管内皮的作用^[16]。1989 年,成功克隆的 VEGF-A 被认为是研究实体瘤血管新生分子基础的重要的有效途径^[17]。

1 血管新生抑制剂的作用机制

正常血管根据内皮内膜和基底膜可以分为以下 3 类:①连续毛细血管,此类血管在血脑屏障中最为常见,具有连续的内皮基底膜和紧密的单层 EC,因此可有效防止其他物质发生转移。②开孔毛细血管,其特征是连续的内皮基底膜和松散的单层内皮,允许常见的物质转移(如肺)。③穿孔毛细血管,这类血管的内皮基底下有膜穿孔,并且内皮单层疏松,因此允许激素和多肽等大分子的转移(如内分泌腺)。虽然肿瘤内的血管类型与穿孔毛细血管相似,但是肿瘤内血管具有发育不成熟、通透性较高、混乱、血流不均匀、血流发生中断等特征。血管新生过程在正常组织与肿瘤组织之间的差异为抗肿瘤药物的研发提供了新的靶点。血管新生抑制剂是一种潜在治疗实体肿瘤的新策略,它主要依赖于阻止肿瘤组织供血,导致实体肿瘤组织内缺氧和坏死。血管新生抑制剂对肿瘤内血管的选择性主要取决于其与正常血管之间的表型差异,因为这些表型差异能够增加肿瘤内血管对抗血管新生药物的敏感性,其作用机制是通过诱导肿瘤内皮的形态发生变化,继而激活多种通路,最终能够使血管新生过程受到抑制,血流供应受阻,并引发肿瘤坏死^[18]。有研究报道指出通常在给药后 5~25 min 即可以观察到供应肿瘤血液的小动脉血管收缩、血流量明显减少、肿瘤内供血不足的现象发生^[19]。6~24 h 后,由于肿瘤血管内的血小板活化、血液凝固、血管阻塞、炎症细胞募集和血管重塑,肿瘤发生坏死^[20]。

2 肿瘤治疗的抗血管新生潜在靶向途径

当肿瘤微环境中的促血管新生因子的作用超过抗血管新生因子时,则会发生肿瘤组织内新生血管的形成。通过研究血管新生调节的通路,发现有多种调节因子经不同的途径直接或间接地影响肿瘤内血管新生的过程,因而靶向作用于这些途径中的一种或多种因子将有可能达到抑制肿瘤内血管新生的目的,具体作用途径见图 1。

2.1 VEGF 与血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)途径

VEGF 是肿瘤细胞和 EC 之间的标志性共生信使,由多种细胞类型(成纤维细胞、炎性细胞和多种类型肿瘤细胞)分泌而来,能够与 EC 上丰富的 VEGFR 相互作用^[21]。EC 膜上的 VEGFR 在 VEGF 作用下启动细胞内信号转导过程,维持 EC 存活,并引起 EC 的增殖与迁移^[22]。FDA 批准的第 1 种用于治疗实体肿瘤的血管新生抑制剂药物是贝伐单抗,这是一种人源化单克隆抗 VEGF 抗体,其作用机制为阻断 4 种不同的 VEGF 配体(VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D)与 3 种 VEGF 受体(VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3)的作用^[23-24]。其中,VEGF-A 与 VEGFR-2 的相互作用在促进肿瘤内血管新生最为突出,并且 VEGF-A 和 VEGF-B 对 VEGFR-1 和 VEGFR-2 具有较高的亲和力^[25]。然而,VEGFR1 被认为是一种诱饵受体,参与 VEGF-A 与 VEGFR-2 之间相互作用的负反馈^[26]。VEGF-C 和 VEGF-D 通过与 VEGFR-3 相互作用促进淋巴管的形成^[27-28]。

2.2 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)途径

FGF 主要是由成纤维细胞分泌,并且存储在 EC 的基底膜附近。FGF 分为 2 种,FGF-1 和 FGF-2,其分别与相应的跨膜酪氨酸激酶受体 FGFR-1 和 FGFR-2 相互作用发挥促血管新生的效应,其中 FGF-2 与 FGFR-2 参与 EC 的增殖、迁移和分化,可促进肿瘤内新生血管的生成^[29-30]。此外,FGF-2 与 FGFR-2 的作用过程还参与调节胶原酶和尿激酶型纤溶酶原激活物产生的过程,因而可促进血管新生组织重塑^[22-31]。2000 年,研究学者首次将阻滞 FGF-2 与 FGFR-2 的相互作用作为抑制血管新生的方法^[32],并且有研究表明联合抗 VEGF 和

抗 FGF 方法比单独使用血管新生抑制剂的疗效更为显著^[33]。

2.3 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)与血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)途径

PDGF 是一组多肽(PDGF A, B, C 和 D), 能够与跨膜酪氨酸激酶受体(PDGFR- α 和 PDGFR- β)相互作用, 从而引发下游信号的传导。PDGF 信号传导的激活主要将周细胞招募到新血管中, 随后分泌大量的促血管新生因子, 从而增强 EC 的增殖和迁移, 促进血管的成熟过程^[34]。

2.4 胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)与 VEGFR 途径

PLGF 属于 VEGF 超家族并作用于 VEGFR-1。有研究表明 PLGF 敲除小鼠在完整的血管系统中能够健康的存活^[35]。因此, 抗 PLGF 作为抑制肿瘤内血管新生的治疗药物作用靶点的潜力可能有限, 因为它与标志性血管新生剂 VEGF 共享相同的受体^[36]。

2.5 血管生成素(angiopoietin, ANG)与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, TIE)途径

ANG 属于生长因子家族(ANG-1、ANG-2、ANG-3 和 ANG-4), 其与 EC 上表达的 TIE-1 和 TIE-2 偶联。ANG-1 和 ANG-2 与 TIE-2 受体之间的相互作用能够促进肿瘤血管形成过程^[37]。ANG-1 是一种完全激动剂, 可将周细胞招募到新生血管周围; 另一方面, ANG-2 被认为是一种部分激动剂, 可诱导周细胞驻留并使 EC 暴露于其他血管新生因子之中。值得一提的是, ANG-1 仅由肿瘤细胞表达和分泌。此外, ANG-2 的过度表达与肿瘤侵袭性和临床预后不良有着紧密的相关性^[23]。

2.6 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)与细胞间充质-上皮细胞转化蛋白(c-mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET)途径

c-MET 属于跨膜酪氨酸激酶家族, 由多效性 HGF 激活后可引发正常组织细胞以及肿瘤细胞和肿瘤相关 EC 的存活、增殖和迁移^[38]。有研究表明, HGF 经 c-MET 诱导的血管新生是通过过度释放促血管新生因子(如 VEGF)介导的^[39]。

2.7 RET 途径

在转染期间重新排列的原癌基因酪氨酸激酶

蛋白的突变形式(RET)因与各种肿瘤类型的生长进展相关而受到密切的关注, 有研究表明 RET 也与肿瘤内血管新生有关^[40]。然而, RET 参与肿瘤内血管新生的确切机制尚不完全清楚, 有可能是通过招募促血管新生细胞因子而发生作用^[34]。一些临床研究表明, 抗 VEGFR-2 和抗 FGFR 治疗可以使 RET 的表达下调^[31]。

2.8 整合素

整合素家族包含多个亚基, 属于异二聚功能细胞外基质(extracellular matrix, ECM)信号肽。它们通过精氨酸天冬氨酸残基介导细胞与 ECM 成分(如纤维蛋白原、纤连蛋白和玻连蛋白)之间的干扰^[41]。 $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 是 EC 上表达量较多的整合素, 并且它们在肿瘤血管新生的过程中表达上调^[42]。 $\alpha_v\beta_3$ 介导 FGF-2-和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的血管新生, 而 $\alpha_v\beta_5$ 介导 VEGF 诱导的血管新生^[43]。在所有的整合素中, $\alpha_v\beta_3$ 被认为是最有潜力的血管新生因子, 成为肿瘤血管新生相关药物研究的重要靶点^[42]。

2.9 VE-钙黏蛋白

VE-钙黏蛋白是一种内皮细胞特异性同型二聚体黏附分子, 可促进细胞与细胞黏附连接的形成^[44]。在肿瘤血管新生的过程中, VE-钙黏蛋白的表达上调, 并且 VE-钙黏蛋白启动子区域呈现高度激活的状态^[45]。

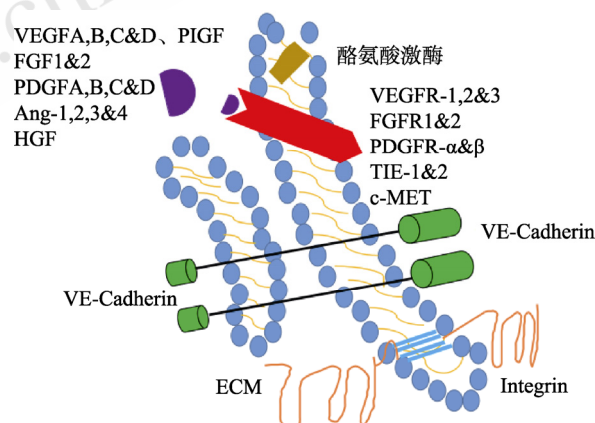


图1 肿瘤血管新生途径

Fig. 1 Tumor angiogenesis pathway

3 抗肿瘤治疗中的血管新生抑制剂

目前已有多种基于抗血管新生机制的肿瘤靶向治疗药物开始应用于临床, 并且取得了良好的临床效果。主要在临床上应用的血管新生抑制剂见表1。

表 1 常见肿瘤血管新生抑制剂分类

Tab. 1 Classification of common angiogenesis inhibitors

分类	名称	作用途径	临床应用
单克隆抗体	贝伐单抗	抗 VEGF-A	非小细胞肺癌、肾癌、结直肠癌、卵巢癌
	IMC-18F	抗 VEGFR-2	非小细胞肺癌、肾癌、转移性结直肠癌
诱饵受体与融合肽	Zaltrap	PIGF	联合其他化疗药物治疗转移性结直肠癌
	Trebananib	ANG	肝细胞癌、卵巢癌
酪氨酸酶抑制剂	索拉替尼	RET	肝癌、肾癌、甲状腺癌
	舒尼替尼	RET	胃肠道间质瘤、肾癌
疫苗	VEGFR-2 肽	VEGFR	联合吉西他滨治疗胰腺癌

3.1 单克隆抗体

靶向特异性配体或参与血管新生受体的单克隆抗体是作用于特定致病途径的最直接的方法。然而,合成基于蛋白质的药物在技术层面上可能面临着巨大的挑战。

3.1.1 贝伐单抗 贝伐单抗是原型人源化单克隆抗 VEGF-A 抗体,临床上主要用于与血管新生增强相关的疾病以及某些肿瘤的治疗,例如非小细胞肺癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌和胶质母细胞瘤。贝伐单抗于 2004 年获得 FDA 批准,能够延长部分肿瘤的无进展增殖期和患者的总生存率^[46]。

3.1.2 Ramucirumab 和 IMC-18F1 Ramucirumab 是人源化单克隆抗 VEGFR-2 抗体,并能选择性结合 VEGFR-2 的细胞外结构域。由于 III 期试验结果显示无法改善肝细胞癌患者的临床症状,因此尚未获得 FDA 的批准^[47]。然而,IMC-18F(重组单克隆抗 VEGFR-2 抗体)已经被批准用于非小细胞肺癌、胃癌和转移性结直肠癌的治疗^[48]。

3.1.3 其他单克隆抗体 针对血管新生中涉及的特定配体或受体的其他人源化单克隆抗体正在考虑用于治疗恶性肿瘤,例如西妥昔单抗(抗 EGFR 抗体)、MEDI3617 或 REGN910(抗 ANG-2 抗体)和 GAL-F2(抗 FGF-2 抗体)^[49]。目前正在研发一种双特异性抗 ANG2 双抗^[50]。

3.2 诱饵受体与融合肽

诱饵受体是某些膜结合受体的可溶形式,可以与原始膜竞争结合受体,并且配体的亲和力与膜受体相同,这种竞争性结合会抑制膜受体的下游信号传导。

3.2.1 Ziv-aflibercept(Zaltrap) Zaltrap 是一种复杂

的融合蛋白,由 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的细胞外结构域组成,通过 Fc 标签区段连接在一起。Zaltrap 与 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF 结合,阻止其与 VEGFR 结合并抑制血管新生^[51]。Zaltrap 已经被 FDA 批准与 5-FU、伊立替康和甲酰四氢叶酸联合用于转移性结直肠癌^[52]。

3.2.2 Trebananib Trebananib 是与 Fc 标签区段融合的生物活性肽,旨在阻断 ANG-1 和 ANG-2 与 TIE-2 受体之间的相互作用,从而发挥抗血管新生作用^[53]。由于 Trebananib 对肝细胞癌的临床试验疗效欠佳,相关研究已经停止^[54],但针对卵巢癌的临床试验仍在进行^[55]。

3.3 受体酪氨酸激酶抑制剂 (protein receptor tyrosine kinase inhibitor, RTKI)

此血管新生抑制剂在抗肿瘤治疗中最为常见。1996 年设计合成第 1 种 RTKI 用于抑制 VEGFR 细胞内酪氨酸激酶活性并引发抗血管新生反应^[56]。实际上,这些 RTKI 抑制酪氨酸激酶的活性,而酪氨酸激酶附着于涉及血管新生的多种受体的细胞内结构域,例如 VEGFR、FGFR、PDGFR、TIE 受体、RET、c-MET 和 Eph 受体。RTKI 可能对一种受体结合的细胞内酪氨酸激酶结构域具有特异性,或者与多种受体发生非特异性的交叉反应。由于其具有多个靶向目标,非特异性 RTKI 可被看作为单一疗法^[57]。

3.3.1 FDA 批准的 RTKI FDA 批准了多种用于抗肿瘤治疗的 RTKI。索拉非尼和舒尼替尼是靶向 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-b 和 RET 受体的多靶点多酪氨酸激酶抑制剂。索拉非尼被批准的适应证有治疗肝细胞癌、肾细胞癌和甲状腺癌^[58]。舒尼替尼则被批准用于治疗胃肠道间质瘤和肾细胞癌^[59]。其他 RTKI 如阿西替尼、Nintedanib、Regorafenib、Pazopanib、Cabozantinib 和 Vandetanib 抑制各种血管新生的介导受体。RTKI 还被 FDA 批准用于不同类型的实体肿瘤的治疗,如晚期肾细胞癌、转移性髓质甲状腺癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、胃肠道间质瘤和肝细胞癌等多种类型实体肿瘤的治疗^[34]。

3.3.2 尚在研究中的 RTKI 由于已经批准上市的 RTKI 在临床应用中取得了良好的疗效,因此目前有很多用于其他实体瘤治疗的 RTKI 也正在研

究和开发。与其他 RTKI 类似, 新型药物抑制多种血管新生受体。Brivanib、Cediranib、Dovitinib、Lenvatinib 和 Linfanib 正在接受针对如肝细胞癌、转移性结直肠癌、晚期非小细胞肺癌、转移性肾细胞癌和甲状腺癌等实体瘤治疗进行 III 期临床试验^[60]。

3.4 抗肿瘤血管新生疫苗

从理论上讲, 针对肿瘤内 EC 的疫苗比针对肿瘤细胞的疫苗更有效。首先, EC 较好地暴露于血流和血源性免疫细胞上, 而肿瘤细胞相比之下比较隐蔽, 且远离免疫 T 细胞。其次, EC 的遗传性比较稳定。与肿瘤细胞相比, 肿瘤内 EC 的表位很少发生突变^[61]。也有一些研究显示肿瘤内 EC 存在某些类型的遗传不稳定性^[62]。如乳腺癌 EC 和肝癌 EC 分别显示对长春新碱和阿霉素等化疗的耐药性^[63-64]。另一方面, 当正常细胞内的抗原表达不足时, 很难找到仅在肿瘤细胞内表达的抗原。抗肿瘤 EC 疫苗与正常血管 EC 的交叉反应是极其严重的, 能够引发从伤口愈合不良到自身免疫性疾病等一系列病理特征^[65]。然而, 也有一些针对特定血管新生的配体或受体的疫苗, 且显示出良好的临床疗效。

尽管 VEGF 在造血系统中扮演着重要的角色, 但还是设计了抗 VEGF 疫苗, 并在多种肿瘤异种移植模型中发挥了抗肿瘤血管新生的药理作用。例如一些抗 VEGF 疫苗在 I 期临床试验中显示出良好的耐受性, 并且对造血系统的损害作用也较小^[66]。此外, 针对 VEGFR-2 的疫苗具有抗肿瘤血管新生、抗肿瘤转移的药理作用, 而且不良反应几乎都可以忽略^[67-68]。最近有研究学者发现了一种特异性的肿瘤内 VEGFR-2 肽(VEGFR2-169)可诱导 T 细胞对肿瘤内 EC 产生选择性的细胞毒性反应。在 1 项针对胰腺癌的临床研究中, 其与吉西他滨联合使用患者耐受性良好, 未出现严重不良反应^[69]。

4 结语与展望

随着对血管新生机制研究的逐步深入, 靶向肿瘤内血管系统的抗肿瘤治疗药物和相关治疗手段也随之增多。血管新生抑制剂药物与其他抗肿瘤药物的联合使用在提高肿瘤治疗效果、降低化疗药物毒性、提高患者生存率等方面发挥了重要作用^[70-71]。因此, 在不久的将来会有越来越多的血管新生抑制剂药物应用于临床, 预期将会取得更好的治疗效果, 最终造福广大肿瘤患者。

REFERENCES

- [1] LENZI P, BOCCI G, NATALE G. John Hunter and the origin of the term "angiogenesis" [J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2): 255-256.
- [2] FOLKMAN J, SHING Y. Control of angiogenesis by heparin and other sulfated polysaccharides [M]//*Advances in Experimental Medicine and Biology*. Boston, MA: Springer US, 1992: 355-364.
- [3] BAERISWYL V, CHRISTOFORI G. The angiogenic switch in carcinogenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(5): 329-337.
- [4] PAYEN V L, BRISSON L, DEWHIRST M W, et al. Common responses of tumors and wounds to hypoxia [J]. *Cancer J*, 2015, 21(2): 75-87.
- [5] HASHIMOTO T, SHIBASAKI F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch [J]. *Front Pediatr*, 2015(3). Doi:10.3389/fped.2015.00033.
- [6] RIBATTI D, NICO B, CRIVELLATO E, et al. The history of the angiogenic switch concept [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 44.
- [7] LAURENZANA A, FIBBI G, MARGHERI F, et al. Endothelial progenitor cells in sprouting angiogenesis: Proteases pave the way [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(7): 606-620.
- [8] KIRSCH M, SCHACKERT G, BLACK P M. Angiogenesis, metastasis, and endogenous inhibition [J]. *J Neuro-Oncol*, 2000, 50(1/2): 173-180.
- [9] NICOSIA R F, TCHAO R, LEIGHTON J. Interactions between newly formed endothelial channels and carcinoma cells in plasma clot culture [J]. *Clin Exp Metastasis*, 1986, 4(2): 91-104.
- [10] BIELENBERG D R, ZETTER B R. The contribution of angiogenesis to the process of metastasis [J]. *Cancer J*, 2015, 21(4): 267-273.
- [11] RAICA M, CIMPEAN A M, RIBATTI D. Angiogenesis in pre-malignant conditions [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(11): 1924-1934.
- [12] TURNER H E, HARRIS A L, MELMED S, et al. Angiogenesis in endocrine tumors [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(5): 600-632.
- [13] OLIVE K P, JACOBETZ M A, DAVIDSON C J, et al. Inhibition of hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer [J]. *Science*, 2009, 324(5933): 1457-1461.
- [14] KIRSCH M, SCHACKERT G, BLACK P M. Metastasis and angiogenesis [M]//*Cancer Treatment and Research*. Boston, MA: Springer US, 2004: 285-304.
- [15] NAGY J, CHANG S H, SHIH S C, et al. Heterogeneity of the tumor vasculature [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(3): 321-331.
- [16] RAZA A, FRANKLIN M J, DUDEK A Z. Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(8): 593-598.
- [17] KECK P, HAUSER S, KRIVI G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF [J]. *Science*, 1989, 246(4935): 1309-1312.
- [18] TOZER G M, KANTHOU C, BAGULEY B C. Disrupting

- tumour blood vessels [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(6): 423-435.
- [19] SKLIARENKO J V, LUNT S J, GORDON M L, et al. Effects of the vascular disrupting agent ZD6126 on interstitial fluid pressure and cell survival in tumors [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2074-2080.
 - [20] ROBINSON S P, MCINTYRE D J O, CHECKLEY D, et al. Tumour dose response to the antivascular agent ZD6126 assessed by magnetic resonance imaging [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(10): 1592-1597.
 - [21] SHING Y, FOLKMAN J, SULLIVAN R, et al. Heparin affinity: Purification of a tumor-derived capillary endothelial cell growth factor [J]. *Science*, 1984, 223(4642): 1296-1299.
 - [22] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.
 - [23] KIM K J, LI B, HOUCK K, et al. The vascular endothelial growth factor proteins: Identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies [J]. *Growth Factors*, 1992, 7(1): 53-64.
 - [24] VASUDEV N S, REYNOLDS A R. Anti-angiogenic therapy for cancer: Current progress, unresolved questions and future directions [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(3): 471-494.
 - [25] DVORAK H F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4368-4380.
 - [26] FISCHER C, MAZZONE M, JONCKX B, et al. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: Drug targets for anti-angiogenic therapy? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(12): 942-956.
 - [27] TAMMELA T, ALITALO K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise [J]. *Cell*, 2010, 140(4): 460-476.
 - [28] LEE S, CHEN T T, BARBER C L, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [J]. *Cell*, 2007, 130(4): 691-703.
 - [29] IYER R, FETTERLY G, LUGADE A, et al. Sorafenib: a clinical and pharmacologic review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(11): 1943-1955.
 - [30] CARLISLE B, DEMKO N, FREEMAN G, et al. Benefit, risk, and outcomes in drug development: A systematic review of sunitinib [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): djv292. Doi: 10.1093/jnci/djv292.
 - [31] KHALID E B, AYMAN E M E K, RAHMAN H, et al. Natural products against cancer angiogenesis [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(11): 14513-14536.
 - [32] COMPAGNI A, WILGENBUS P, IMPAGNATIELLO M, et al. Fibroblast growth factors are required for efficient tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(24): 7163-7169.
 - [33] WANG L, PARK H, CHHIM S, et al. A novel monoclonal antibody to fibroblast growth factor 2 effectively inhibits growth of hepatocellular carcinoma xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4): 864-872.
 - [34] ZHAO Y J, ADJEI A A. Targeting angiogenesis in cancer therapy: Moving beyond vascular endothelial growth factor [J]. *Oncol*, 2015, 20(6): 660-673.
 - [35] DEWERCHIN M, CARMELIET P. PlGF: A multitasking cytokine with disease-restricted activity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(8): a011056.
 - [36] NIELSEN D L, SENGELØV L. Inhibition of placenta growth factor with TB-403: A novel antiangiogenic cancer therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(6): 795-804.
 - [37] THOMAS M, AUGUSTIN H G. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(2): 125-137.
 - [38] GRAVEEL C R, TOLBERT D, VANDE WOUDE G F. MET: A critical player in tumorigenesis and therapeutic target [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(7): a009209. Doi: 10.1101/cshperspect.a009209.
 - [39] JAHANGIRI A, DE LAY M, MILLER L M, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-MET as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1773-1783.
 - [40] VERRIENTI A, TALLINI G, COLATO C, et al. RET mutation and increased angiogenesis in medullary thyroid carcinomas [J]. *Endocr - Relat Cancer*, 2016, 23(8): 665-676.
 - [41] WEIS S M, CHERESH D A. V integrins in angiogenesis and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a006478. Doi: 10.1101/cshperspect.a006478.
 - [42] KHAN K A, BICKNELL R. Anti-angiogenic alternatives to VEGF blockade [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(2): 197-210.
 - [43] FRIEDLANDER M, BROOKS P C, SHAFFER R W, et al. Definition of two angiogenic pathways by distinct alpha(v) integrins [J]. *Science*, 1995, 270(5241): 1500-1502.
 - [44] DEJANA E, GIAMPIETRO C. Vascular endothelial-cadherin and vascular stability [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(3): 218-223.
 - [45] PRANDINI M H, DREHER I, BOUILLOT S, et al. The human VE-cadherin promoter is subjected to organ-specific regulation and is activated in tumour angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2005, 24(18): 2992-3001.
 - [46] TEWARI K S, SILL M W, LONG H J III, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 734-743.
 - [47] BERRETTA M, RINALDI L, BENEDETTO F D, et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2016(7). Doi: 10.3389/fphar.2016.00428.
 - [48] GRABOWSKI J, GLODE A. Ramucirumab: A vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor with activity in several malignancies [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(13): 957-968.
 - [49] KHAN K A, BICKNELL R. Anti-angiogenic alternatives to VEGF blockade [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(2): 197-210.
 - [50] SAJIB S, ZAHRA F T, LIONAKIS M S, et al. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 1-14.
 - [51] RICCI V, RONZONI M, FABOZZI T. Aflibercept a new target therapy in cancer treatment: A review [J]. *Crit Rev Oncol*, 2015, 96(3): 569-576.
 - [52] SCARTOZZI M, VINCENT L, CHIRON M, et al. Erratum to: Aflibercept, a new way to target angiogenesis in the second

- line treatment of metastatic colorectal cancer(mCRC) [J]. Target Oncol, 2016(11): 489-500.
- [53] BAMIAS A, LIONTOS M, LYKKA M, et al. Profile of trebananib(AMG386) and its potential in the treatment of ovarian cancer [J]. Oncotargets Ther, 2014: 1837-1845.
- [54] NOWAK-SLIWINSKA P, GRIFFIOEN A W. Angiogenesis inhibitors in combinatorial approaches [J]. Angiogenesis, 2017, 20(2): 183-184.
- [55] AL WADI K, GHATAGE P. Efficacy of trebananib(AMG 386) in treating epithelial ovarian cancer [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(6): 853-860.
- [56] STRAWN L M, MCMAHON G, APP H, et al. Flk-1 as a target for tumor growth inhibition [J]. Can Res 1996, 56(15): 3540-3545.
- [57] DIETERICH L C, DUCOLI L, SHIN J W, et al. Distinct transcriptional responses of lymphatic endothelial cells to VEGFR-3 and VEGFR-2 stimulation [J]. Sci Data, 2017(4). Doi: 10.1038/sdata.2017.106.
- [58] KARAMAN S, LEPPÄNEN V M, ALITALO K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J]. Development, 2018, 145(14): dev151019. Doi: 10.1242/dev.151019.
- [59] CARLISLE B, DEMKO N, FREEMAN G, et al. Benefit, risk, and outcomes in drug development: A systematic review of sunitinib [J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(1): djv292. Doi: 10.1093/jnci/djv292.
- [60] BOURN J, CEKANOVA M. Cyclooxygenase inhibitors potentiate receptor tyrosine kinase therapies in bladder cancer cells *in vitro* [J]. Drug Des Dev Ther, 2018(12): 1727-1742.
- [61] WAGNER S C, ICHIM T E, MA H, et al. Cancer anti-angiogenesis vaccines: Is the tumor vasculature antigenically unique? [J]. J Transl Med, 2015(13). Doi: 10.1186/s12967-015-0688-5.
- [62] BUSSOLATI B, DEAMBROSIO I, RUSSO S, et al. Altered angiogenesis and survival in human tumor-derived endothelial cells [J]. Faseb J, 2003, 17(9): 1159-1161.
- [63] GRANGE C, BUSSOLATI B, BRUNO S, et al. Isolation and characterization of human breast tumor-derived endothelial cells [J]. Oncol Rep, 2006: 12(2): 381-382.
- [64] XIONG Y Q, SUN H C, ZHANG W, et al. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(15): 4838-4846.
- [65] LI Y W, BOHLEN P, HICKLIN D. Vaccination against angiogenesis-associated antigens: A novel cancer immunotherapy strategy [J]. Curr Mol Med, 2003, 3(8): 773-779.
- [66] GAVILONDO J V, HERNÁNDEZ-BERNAL F, AYALA-ÁVILA M, et al. Specific active immunotherapy with a VEGF vaccine in patients with advanced solid tumors. Results of the CENTAURO antigen dose escalation phase I clinical trial [J]. Vaccine, 2014, 32(19): 2241-2250.
- [67] CHEN R L, WANG S C, YAO Y L, et al. Anti-metastatic effects of DNA vaccine encoding single-chain trimer composed of MHC I and vascular endothelial growth factor receptor 2 peptide [J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2269-2276.
- [68] LIANG P H, ZHANG K Q, XU G L, et al. Construction of a DNA vaccine encoding Flk-1 extracellular domain and C3d fusion gene and investigation of its suppressing effect on tumor growth [J]. Cancer Immunol Immun, 2009, 59(1): 93-101.
- [69] MIYAZAWA M, OHSAWA R, TSUNODA T, et al. Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer [J]. Cancer Sci, 2010, 101(2): 433-439.
- [70] KUUSK T, ALBIGES L, ESCUDIER B, et al. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer [J]. Angiogenesis, 2017, 20(2): 205-215.
- [71] EISERMANN K, FRAIZER G. The androgen receptor and VEGF: mechanisms of androgen-regulated angiogenesis in prostate cancer [J]. Cancers (Basel), 2017, 9(4): 32.

收稿日期: 2019-07-11

(本文责编: 曹粤锋)