

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.01.009

## 抗肿瘤血管生成治疗的研究进展及应对策略

李娜<sup>1,2</sup>, 邢书娟<sup>1,2</sup>, 黄国友<sup>3</sup>, 冷欢<sup>4</sup>, 李鹏<sup>4</sup>, 王琳<sup>1,2</sup>

(1. 西安外事学院 医学院, 中国陕西 西安 710077; 2. 西安外事学院 生命科学应用研究中心, 中国陕西 西安 710077;  
3. 西安交通大学 仿生工程与生物力学中心, 中国陕西 西安 710049; 4. 西安医臻生物医药科技有限公司, 中国陕西  
西安 710086)

**摘要:** 抗血管生成疗法作为癌症治疗的重要方法之一, 能够显著抑制肿瘤的生长与转移。然而, 在临床应用中仍无法避免抗血管生成药物耐药性的产生, 且目前对其耐药机制的研究尚不完善, 严重阻碍了临床治疗进程。因此, 基于抗血管生成药物耐药机制的研究, 寻找新的靶点, 以及整合新的治疗方案, 对于改善肿瘤的临床治疗效果意义重大。基于此, 本文主要从血管生成在肿瘤发展中的作用机制、抗血管生成治疗药物的应用现状及其介导的耐药机制、未来的研究策略等方面综述了抗肿瘤血管生成治疗的最新研究进展。

**关键词:** 抗血管生成; 血管内皮细胞生长因子(VEGF); 耐药性; 血管预防

中图分类号: Q507, R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)01-0062-06

## Research Progress of Anti-tumor Angiogenesis Therapy and Its Countermeasures

LI Na<sup>1,2</sup>, XING Shu-juan<sup>1,2</sup>, HUANG Guo-you<sup>3</sup>, LENG Huan<sup>4</sup>, LI Peng<sup>4</sup>,  
WANG Lin<sup>1,2</sup>

(1. College of Medicine, Xi'an International University, Xi'an 710077, Shaanxi, China; 2. Applied Research Center for Life Science, Xi'an International University, Xi'an 710077, Shaanxi, China; 3. Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBC), Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, China; 4. Xi'an MedGenTech Bio-Pharm Co., Ltd., Xi'an 710086, Shaanxi, China)

**Abstract:** As one of the important methods for treating malignant tumors, anti-angiogenesis therapy can significantly inhibit the growth and metastasis of tumors. However, resistance to anti-angiogenic drugs cannot be avoided in clinical application. At present, the research on drug resistance mechanism needs to be improved, and there are many obstacles in the development of clinical treatment. The research focusing on the mechanism of drug resistance, the search for new targets and integration of new therapeutic schemes will be of great significance for improving the clinical therapeutic efficacy of tumors. Herein, the latest progresses of anti-angiogenesis therapy against tumors were reviewed, including the mechanism of angiogenesis in tumor development, the application status of anti-angiogenic drugs, the related drug resistance mechanisms, and the future research strategies.

**Key words:** anti-angiogenesis; vascular endothelial growth factor (VEGF); drug resistance; angioprevention

(*Life Science Research*, 2020, 24(1): 062~067)

癌症, 又称恶性肿瘤, 国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 于 2018 年发布的最新全球癌症数据报告指出, 2018 年将新增约 1 810 万癌症确诊病例和 960

收稿日期: 2019-05-31; 修回日期: 2019-07-27

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(31900939); 陕西省“千人计划”青年项目; 陕西省教育厅专项科研项目(18JK1135); 西安外事学院博士科研启动基金资助项目(XAIU2018070106)

作者简介: 李娜(1992—), 女, 山西运城人, 助教; \*通信作者: 王琳(1980—), 女, 山西运城人, 博士, 西安外事学院副教授, 主要从事肿瘤组织模型构建和病理机理研究, E-mail: wanglin0527@126.com。

万癌症死亡病例<sup>[1]</sup>。从发病率和死亡率数据来看,肺癌是最常见且死亡率最高的癌症,其次是乳腺癌和结直肠癌。然而,由于不同国家和地区的经济发展程度以及相关的社会 and 生活方式等不同,这些数据呈现出较大差异<sup>[2]</sup>。很多癌症患者发现患病时已处于晚期,癌细胞发生了恶化和转移,这是导致患者死亡的重要原因。因此,深入研究肿瘤转移和复发的调控机制将为抗癌药物的未来发展提供新思路。

血管生成(angiogenesis)是肿瘤发生、发展以及转移的重要条件<sup>[3]</sup>。肿瘤微环境(tumor microenvironment)中的各组成成分可通过多种途径调节肿瘤新血管生成,促使肿瘤的发生和转移。因此,以血管生成通路为靶点而研发的新型抗肿瘤药物,不仅可以清除肿瘤生长和转移所必需的血管,还可以重组肿瘤免疫微环境。临床研究结果表明,血管靶向治疗在肿瘤综合治疗中占据着重要地位。但是,与其他抗肿瘤药物一样,抗血管生成治疗药物也难以避免耐药(drug resistance)现象的产生<sup>[4]</sup>。基于此,本文阐述了肿瘤血管生成在肿瘤发展中的作用机制、现有血管靶向药物存在的问题与不足以及未来抗肿瘤的研究策略和方向。

## 1 肿瘤新血管生成

血管生成是从现有的内皮细胞中生成新的血管,进而向各种器官提供充足氧气和营养的过程,其对于肿瘤的生长和转移至关重要,已被证明是肿瘤治疗的重要靶标<sup>[5]</sup>。肿瘤血管生成是一个复杂的过程,受到多种促血管生成因子(pro-angiogenic factors)和抗血管生成因子(anti-angiogenic factors)的严格调控。

在肿瘤新生血管形成过程中,支持肿瘤生长的促血管生成因子主要有:血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管生成蛋白(angiogenin, Ang)和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等,这些因子通过与相应的受体结合,激活下游信号通路,从而调控肿瘤新血管的生成;抗血管生成因子主要有:血小板应答蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1)、血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)、

金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)以及干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )等,这些内源性抑制剂可直接抑制血管内皮细胞的增殖与迁移活性,从而抑制血管生成,并阻断肿瘤的生长与转移<sup>[6]</sup>。

正常生理状态下,肿瘤组织中的促血管生成因子与抗血管生成因子处于动态平衡中,使得肿瘤处于休眠状态。当平衡被打破,并朝向促血管方向发展时,肿瘤细胞将分泌血管生成因子。单核细胞、巨噬细胞等相关细胞受促血管生成因子上调或抗血管生成因子下调的刺激,产生血管生成分子,导致新血管生成,促进肿瘤细胞发生转移<sup>[7]</sup>。因此,针对血管生成因子及其受体的靶向药物的使用将成为临床治疗肿瘤的重要策略之一。

## 2 抗肿瘤血管生成药物

大多数抗血管生成药物是靶向作用于促血管生长因子及其受体,或下游信号通路中的关键分子,通过阻断肿瘤的营养供应,从而抑制肿瘤的生长和转移。在抗血管生成药物中,小部分药物是由肿瘤细胞中分离出的内源性抑制因子经人工改造而成<sup>[8]</sup>。现有获FDA (Food and Drug Administration)批准上市的抗血管生成药物主要包括:大分子单抗药物和小分子靶向抑制剂,可单独使用,亦可与化疗药物联合使用,在临床上均取得了一定的疗效<sup>[9]</sup>。但是,这些药物在临床应用中也存在一些局限性,例如:严重的毒副作用、长期使用导致耐药现象的产生。目前,这些抗血管生成药物产生耐药的机制尚不清楚,探究其耐药产生的机理将为肿瘤治疗及新药研发提供新的方向和策略。

### 2.1 抗体药物

贝伐单抗(bevacizumab)为重组人源化的靶向VEGF的单克隆抗体<sup>[10]</sup>。2004年,全球首个抗血管生成药物安维汀(Avastin)——贝伐珠单抗注射液,凭借其优异的肿瘤抑制作用在众多药物中脱颖而出。与化疗药物的不同在于,安维汀能够准确靶向VEGF,进而直接、快速地阻止肿瘤血管生成。许多研究均证明,它可以和多种化疗药物联合使用,只要每2~3周使用一次,即可获得良好的效果<sup>[11]</sup>。安维汀的出现,使得肿瘤药物的治疗新策略最终得以实施<sup>[12]</sup>。尽管如此,贝伐单抗在临床应用中同样也会产生耐药性、免疫反应,而且其静脉给药的方式使得患者的依从性受限,同时,价格因素使其在临床上的普及受限。

此外,还有一些与贝伐单抗作用靶点不同的抗体药物,如阿柏西普(aflibercept)、西妥昔单抗(ce-tuximab)、帕尼单抗(panitumumab)等。其中,阿柏西普是一种作用靶标为 VEGF-A 和 PlGF 的人重组融合蛋白<sup>[13]</sup>,而西妥昔单抗和帕尼单抗均为与人 EGF 受体特异性结合的单克隆抗体<sup>[14-15]</sup>。两者的区别在于,西妥昔单抗属于嵌合型 IgG1 单克隆抗体,而帕尼单抗是 IgG2 且为完全人源化的单克隆抗体。尽管这些单抗在临床上已取得一定疗效,但在改善患者的总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存期(progress free survival, PFS)方面也不尽如人意,并且缺乏可靠的疗效预测因子;同时,使用一段时间后,会有耐药现象的出现,并存在严重的毒副作用<sup>[16]</sup>。

## 2.2 小分子抑制剂

舒尼替尼(sunitinib)是一种多靶向血管生成抑制药物,可与多种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)结合,包括血小板衍生生长因子受体- $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ )、PDGFR- $\beta$ 、血管内皮细胞生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1)、VEGFR-2、VEGFR-3、干细胞因子受体(stem cell factor receptor, SCFR)、fms 样酪氨酸激酶-3 (fms-like tyrosine kinase-3, Flt-3)、集落刺激因子-1 受体(colony-stimulating factor-1 receptor, CSF-1R)和 Ret (rearranged during transfection),从而预防肿瘤生长、病理性血管生成和癌转移进展<sup>[17]</sup>。安洛替尼(anlotinib)是一种可口服给药的多受体酪氨酸激酶小分子抑制剂,其通过 VEGFR-2 和间质表皮转化因子信号通路的双重阻断而抑制骨肉瘤的生长、转移和血管生成<sup>[18]</sup>。此外,沙利度胺(thalidomide)可以使放疗后癌细胞内 VEGF 的表达减少,降低肿瘤体内微血管密度,抑制癌细胞的转移<sup>[19]</sup>。然而,这些小分子抑制剂的选择性较差,对其他不相关的靶点也有一定的抑制作用,并且由此产生的脱靶毒性给其耐受性和安全性带来影响。因此,选择性高、亲和力强的小分子抑制剂在肿瘤临床治疗上仍有较大的需求,亟待开发。

## 3 抗血管生成药物介导的耐药机制

抗血管生成药物介导的耐药性主要由肿瘤微环境反应性的变化引起,包括:其他促血管生成因子的表达、缺氧加重以及其造成的肿瘤细胞自噬、周细胞的覆盖增加等。

## 3.1 多种血管生成因子的参与

肿瘤血管生成受到多种因素的共同作用,涉及多种生长因子和信号通路。其中,VEGF 是参与血管生成的主要因子,其能够刺激血管内皮细胞增殖,促进体内新血管生成;Ang、FGF、PDGF 等其他促血管生成因子可通过与内皮细胞或其上的受体作用促进内皮细胞的迁移、增殖、成管等活性<sup>[20]</sup>。因此,VEGF 信号通路靶向治疗是主要的而非唯一的抗血管生成疗法。当药物作用于 VEGF/VEGFR 时,阻断 VEGF/VEGFR 参与的信号通路并造成肿瘤微环境的改变,与此同时,其他血管生成因子介导的信号通路可能被激活,从而导致肿瘤复发<sup>[21]</sup>。研究发现,小鼠胰岛细胞瘤在接受 VEGFR 抑制剂的初期,血管结构和肿瘤退化,药物出现短暂稳定的有效性。然而,抑制剂的短期使用会造成肿瘤微环境缺氧,进而上调肿瘤细胞中其他血管生成因子如 FGFs 等的表达,导致肿瘤血管的重建和再生。而同时使用 FGFs 的抑制剂,则有助于限制肿瘤血管的再生,降低肿瘤的发展<sup>[22]</sup>。多种血管生成信号传导途径的激活可导致肿瘤细胞逃避抗血管生成疗法,这可能是临床上抗血管生成药物产生抗药性的主要原因。因此,通过多靶向血管生成抑制剂的联合使用来降低耐药现象的产生是未来治疗癌症的重要研究方向。

## 3.2 其他方式的耐药

除了多种血管生成因子介导的耐药外,越来越多的证据表明自噬可能在抗血管生成治疗的肿瘤耐药中发挥作用。例如,在肿瘤治疗中,贝伐单抗会导致胶质母细胞瘤中转录因子 IRF1 (interferon-regulatory factor 1)等表达上调,此时受 IRF1 调控的自噬会增强肿瘤对贝伐单抗的耐药性<sup>[23]</sup>。抑制 IRF1 介导的自噬可促进细胞凋亡,进而增强抗 VEGF 治疗的有效性。而且,抗血管生成治疗会促使肿瘤微环境缺氧区域的增加,同时增加癌症干细胞数量,促进肿瘤细胞克服营养不良,并使其通过增殖、侵袭、扩散、转移等途径逃避恶劣的微环境,产生耐药<sup>[24]</sup>。

缺氧与蛋白激酶 B (serine/threonine protein kinase, Akt)活性之间存在一定的联系。相关研究表明,在缺氧的细胞中,Akt 被激活,从而促进细胞生存和肿瘤发生,这为抑制肿瘤耐药提供了线索<sup>[25]</sup>。周细胞是包裹内皮细胞的细胞,其作为血管脉络的重要调控者,能够维持血管的稳定、生长和生存。当抑制剂 BRAFV600E 单独使用,或与靶向

周细胞介导的酪氨酸激酶受体的药物联合使用时,周细胞会分泌一种特殊因子,诱发癌细胞对抑制剂产生耐受性<sup>[26]</sup>。因此,靶向作用这些特殊因子可作为一种新型策略,并可将其转化到临床中来治疗对常规疗法产生耐药性的恶性肿瘤患者。

## 4 未来策略

### 4.1 血管预防

尽管抗血管生成疗法提高了部分癌症的治疗效果,但对大多数患者来说,其总体临床效益并不高,并且主要以延长无进展生存期(PFS)的单一形式来评判。因此,癌症预防愈发成为一个迫切追寻的目标。越来越多的证据支持临床前模型以及流行病学和临床干预研究中的血管预防(angio-prevention)方法<sup>[27]</sup>。早在 1971 年, Folkman<sup>[28]</sup>就提出,可以通过预防显微癌症的新生血管形成来维持肿瘤的休眠状态。血管预防可用来抑制血管生成的诱发条件,如慢性炎症、肿瘤发生前的病变以及隐匿性肿瘤等。血管预防药物是对抗血管生成或潜在炎症的化学预防药物,其通过影响肿瘤微环境来加强宿主防御系统,进而更持久地抑制临床上可检测到的肿瘤的发展。

现有的血管预防药物大致包含三类:第一类,绿茶、黄酮类化合物、有机硫化合物、丁香酚、姜黄素、水飞蓟宾等,通过抑制蛋白酶参与血管基底膜和细胞外基质的降解来抑制血管生成和转移<sup>[29-30]</sup>;第二类,咪喹莫特、它莫西芬、植物雌激素(染料木黄酮、肠内酯、槲皮素、姜黄素)等,可通过诱导内源性抗血管生成因子和激素使先天性血管生成和微小肿瘤生长受到抑制;第三类,白芦藜醇、植物素(芹黄素、木樨草素、杨梅酮)、普萘洛尔、阿司匹林等抗炎药物,可靶向作用于信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路以及其他重要的炎症介质,预防肿瘤血管生成<sup>[31]</sup>。研究报道,抗炎药物——环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂通过抑制 COX-2 而干扰 MMP-2、MMP-9、VEGF 以及  $\alpha v\beta 3$  等介导的血管生成<sup>[32]</sup>。

人体内在的防止肿瘤血管生成的能力可使癌细胞处于长期休眠状态。尽管目前还不清楚隐性癌症是否会继续发展成临床疾病,但是血管预防在一定程度上能避免这种情况的发生。另外,研究表明,阻断慢性炎症可预防促肿瘤极化作用和血管生成<sup>[33]</sup>。因此,针对当今社会所面临的癌症大

流行,血管预防及其临床发展将减缓癌细胞的恶化,加快癌症治疗进程。

### 4.2 IFN- $\alpha$ 与 VEGF 相关抗体的联合使用及分子改造

干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )作为治疗血液肿瘤和实体瘤的多效性细胞因子,可单独使用,也可与其他药物联合使用<sup>[34]</sup>。尽管 IFN- $\alpha$  有着极强的抗肿瘤效应,但其在体内的半衰期比较短,需要频繁使用。在临床上,有效剂量的 IFN- $\alpha$  会产生毒副作用,包括严重的抑郁、发烧、头疼、关节和肌肉疼痛等,这使得很多病人放弃使用 IFN- $\alpha$  治疗。为了延长 IFN- $\alpha$  的半衰期,将 IFN- $\alpha$  与肿瘤靶标的 CD20 抗体连接形成融合蛋白,结果显示其半衰期在药物动力学和抗肿瘤研究中得到了改善<sup>[35]</sup>。

IFN- $\alpha$  与抗 VEGF 的抗体具有协同作用。相关研究报道, IFN- $\alpha 2$  与抗 VEGFR-2 抗体 JZA00 融合形成的融合蛋白 JZA01<sup>[36]</sup>,可通过抑制肿瘤细胞迁移、扩散以及血管生成,激活抗肿瘤免疫反应。尽管融合蛋白 JZA01 中 IFN- $\alpha 2$  的活性有所减弱,但是在结直肠癌细胞 HCT-116 和 SW620 中,其可特异性结合 VEGFR-2,表现出极强的抗肿瘤效应。体外实验中, JZA01 在 NOD-SCID 小鼠 HCT-116 肿瘤模型中也表现出有效性。这样, IFN- $\alpha$  与抑制血管生成的抗体联合使用不仅会重新激活肿瘤微环境的抗肿瘤免疫功能,同时会阻断肿瘤血管生成,减少营养供给。因此, VEGF/VEGFR-2 信号通路靶向因子与 IFN- $\alpha$  的联合在阻断肿瘤增殖和促进癌细胞凋亡方面具有广阔的应用前景。

### 4.3 寻找新的靶标和开发新药物

血管生成是一个复杂的生理过程,是肿瘤发育和进展不可或缺的一部分。因此,切断肿瘤血管生成的信号通路可使得肿瘤的发展受到抑制。临床常用化疗药物在应用中存在一些局限性,包括耐药性、逃避 VEGF 依赖性的血管生成、减少放疗反应等。因此,基于纳米颗粒的抗血管生成药物传递系统已成为抗血管生成研究领域的热点之一。

金纳米粒子(AuNPs)具有生物相容性好、尺寸可调、合成方便、表面修饰方便、载药量大等优点,长期以来被用作抗癌纳米药物。Mukherjee 等<sup>[37]</sup>首次展示了 5 nm 大小的球形裸金纳米粒子的抗血管生成特性。该研究证实, AuNPs 能够抑制 VEGF-F165 (HBGF)的活性。Pan 等<sup>[38]</sup>发现 AuNPs 通过 VEGF165 诱导 VEGFR-2 和 Akt 磷酸化,从而抑

制肿瘤血管生成, 并且 AuNPs 的抗肿瘤活性在小鼠异种移植和腹水模型中也得到了证实。除了金纳米粒子, 二氧化硅和铜纳米颗粒也被用于抗肿瘤血管生成研究。Setyawati 等<sup>[39]</sup>的研究表明, 介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticle, MSNP)的抗血管生成治疗对粒子的大小具有依赖性, 可导致细胞内活性氧类产生, 激活 p53 肿瘤抑制通路, 由此产生的信号级联反应会限制内皮细胞的增殖、迁移和侵袭, 最终阻碍肿瘤的生长。Song 等<sup>[40]</sup>报道了铜纳米颗粒的抗血管生成特性, 其能够抑制 HUVEC 细胞增殖、成管和迁移, 并可剂量依赖性地导致细胞周期阻滞。此外, 铜纳米颗粒可以剂量和时间依赖的方式抑制 VEGFR-2 的表达, 这在蛋白质和 mRNA 水平上均得到验证。

尽管纳米药物在肿瘤的实验室研究中具有显著的效果, 但是在临床实施之前仍需要考虑一些问题, 包括纳米材料的急性和慢性毒性以及药物动力学和药效学评价、生物降解和清除能力、给药途径、剂量以及频率等; 并且, 将纳米药物用于癌症的抗血管生成治疗需要更多关于生理屏障、癌细胞代谢特性和其他与材料特性相关的重要信息, 以提高其抗癌效率<sup>[41]</sup>。因此, 未来的挑战是设计和开发新的专门针对癌细胞且没有任何副作用的抗血管生成纳米药物。此外, 与美国 FDA 批准的化疗药物的联合治疗将有助于改善抗血管生成纳米材料的抗癌作用。

## 5 展望

在肿瘤的发展进程中, 肿瘤新生血管形成非常活跃, 并伴随着大量的分子事件, 包括多种信号通路的激活。因此, 抗血管生成治疗方法在肿瘤的治疗过程中发挥着举足轻重的作用。多年来, 抗血管生成治疗药物取得的临床疗效大多是血管靶向药物与化疗药物联合作用的结果<sup>[11]</sup>, 这说明, 血管靶向药物联合化疗比单独化疗或血管靶向治疗更有优势。因此, 关于治疗策略, 一方面要杀伤癌细胞, 另一方面要调节肿瘤的微环境, 尤其是支持肿瘤生长的重要微环境因素, 如新血管生成。如果两者可以组合, 则可产生协同效应。未来, 将血管靶向治疗与现有治疗方法相结合来治疗肿瘤, 应备受关注。另外, 虽然很多抗肿瘤血管生成药物正逐渐应用于临床, 且在临床研究中也有一定的表现, 但还需开展许多相关的临床试验, 以评估药物在肿瘤治疗中的效果。

目前已上市的抗血管生成药物是攻击为肿瘤生长提供营养的新生血管, 改变肿瘤微环境的靶向治疗药物, 并没有针对明确驱动肿瘤血管生成的基因。肿瘤的发生涉及多基因的改变且依赖血管生成, 针对血管生成特定基因的靶向治疗可控制肿瘤的发展。抗血管生成基因治疗是通过基因工程技术有选择性地靶向作用于肿瘤血管生成信号通路中的关键基因(如 *Raf-1*、*Rac-1* 等), 下调促血管生成因子基因的表达, 或增强血管生成抑制因子基因的表达, 从而抑制肿瘤的生长。该策略已在动物实验中得到验证, 但在临床应用中面临诸多问题, 例如: 靶基因序列的选择, 载体递送材料产生的细胞毒性、免疫原性等。因此, 深入了解肿瘤血管生成的分子机制, 根据基因突变情况, 准确选择靶基因和合适的载体递送体系, 将为肿瘤的治疗带来新的希望。

此外, 在临床应用中, 抗血管生成药物产生的耐药性给癌症治疗带来了新的挑战。抗血管生成治疗产生的耐药机制由多因素介导, 涉及多种因子和信号途径。因此, 深入探索抗血管生成治疗药物耐药的调控机制, 将为新药开发及其临床应用提供新的方案。

## 参考文献(References):

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. *European Journal of Cancer*, 2018, 103: 356-387.
- [3] LI W W, LI V W, HUTNIK M, *et al.* Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention[J]. *Journal of Oncology*, 2012, 2012: 879623.
- [4] STEINBICHLER T B, DUDAS J, SKVORTSOV S, *et al.* Therapy resistance mediated by cancer stem cells[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2018, 53: 156-167.
- [5] LI M, ZHANG F, SU Y, *et al.* Nanoparticles designed to regulate tumor microenvironment for cancer therapy[J]. *Life Sciences*, 2018, 201: 37-44.
- [6] LI T, KANG G, WANG T, *et al.* Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 16(1): 687-702.
- [7] VIALLARD C, LARRIVEE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [8] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.

- [9] PARK J E, JIN M H, HUR M, *et al.* GC1118, a novel anti-EGFR antibody, has potent KRAS mutation-independent anti-tumor activity compared with cetuximab in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5): 932-940.
- [10] TAMURA R, TANAKA T, OHARA K, *et al.* Persistent restoration to the immunosupportive tumor microenvironment in glioblastoma by bevacizumab[J]. *Cancer Science*, 2018, 110(2): 499-508.
- [11] HOGLANDER E K, NORD S, WEDGE D C, *et al.* Time series analysis of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab-treated breast carcinomas reveals a systemic shift in genomic aberrations[J]. *Genome Medicine*, 2018, 10: 92.
- [12] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, *et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1654-1663.
- [13] SARWAR S, CLEARFIELD E, SOLIMAN M K, *et al.* Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 2(2): CD011346.
- [14] BAGCHI A, HAIDAR J N, EASTMAN S W, *et al.* Molecular basis for necitumab inhibition of EGFR variants associated with acquired cetuximab resistance[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018, 17(2): 521-531.
- [15] HUXLEY N, CRATHORNE L, VARLEY-CAMPBELL J, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal No. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal No. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technology Assessment*, 2017, 21(38): 1-294.
- [16] MIZUKAMI T, IZAWA N, NAKAJIMA T E, *et al.* Targeting EGFR and RAS/RAF signaling in the treatment of metastatic colorectal cancer: from current treatment strategies to future perspectives[J]. *Drugs*, 2019, 79(6): 633-645.
- [17] RANDRUP HANSEN C, GRIMM D, BAUER J, *et al.* Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(2): 461.
- [18] WANG G, SUN M, JIANG Y, *et al.* Anlotinib, a novel small molecular tyrosine kinase inhibitor, suppresses growth and metastasis via dual blockade of VEGFR2 and MET in osteosarcoma[J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 145(4): 979-993.
- [19] AGUIAR P M, DE MENDONCA LIMA T, COLLEONI G W B, *et al.* Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: an overview of systematic reviews with meta-analyses[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017, 113: 195-212.
- [20] HE T, QI F, JIA L, *et al.* Tumor cell-secreted angiogenin induces angiogenic activity of endothelial cells by suppressing miR-542-3p[J]. *Cancer Letters*, 2015, 368(1): 115-125.
- [21] ZHAO M, YU Z, LI Z, *et al.* Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG1 in colon cancer after bevacizumab treatment *in vitro*: a potential self-regulating mechanism[J]. *Oncology Reports*, 2017, 37(1): 601-607.
- [22] CASANOVAS O, HICKLIN D J, BERGERS G, *et al.* Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(4): 299-309.
- [23] LIANG J, PIAO Y, HENRY V, *et al.* Interferon-regulatory factor-1 (IRF1) regulates bevacizumab induced autophagy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31479-31492.
- [24] PENG F, CHEN M. Antiangiogenic therapy: a novel approach to overcome tumor hypoxia[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, 29(8): 715-720.
- [25] GUO J, CHAKRABORTY A A, LIU P, *et al.* pVHL suppresses kinase activity of Akt in a proline-hydroxylation-dependent manner[J]. *Science*, 2016, 353(6302): 929-932.
- [26] PRETE A, LO A S, SADOW P M, *et al.* Pericytes elicit resistance to vemurafenib and sorafenib therapy in thyroid carcinoma via the TSP-1/TGFbeta1 axis[J]. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(23): 6078-6097.
- [27] ALBINI A, TOSETTI F, LI V W, *et al.* Cancer prevention by targeting angiogenesis[J]. *Nature Review Clinical Oncology*, 2012, 9(9): 498-509.
- [28] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [29] CAO Y, CAO R. Angiogenesis inhibited by drinking tea[J]. *Nature*, 1999, 398(6726): 381.
- [30] YANG M D, LAI K C, LAI T Y, *et al.* Phenethyl isothiocyanate inhibits migration and invasion of human gastric cancer AGS cells through suppressing MAPK and NF-kappaB signal pathways[J]. *Anticancer Research*, 2010, 30(6): 2135-2143.
- [31] LAMY S, AKLA N, OUANOUI A, *et al.* Diet-derived polyphenols inhibit angiogenesis by modulating the interleukin-6/STAT3 pathway[J]. *Experimental Cell Research*, 2012, 318(13): 1586-1596.
- [32] GATELY S, LI W W. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy[J]. *Seminars in Oncology*, 2004, 31(2 Suppl. 7): 2-11.
- [33] ALBERTO M, ANTONIO S A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity[J]. *Current Opinion Immunology*, 2010, 22: 231-237.
- [34] FARKAS A, KEMENY L. Interferon-alpha in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology[J]. *The British Journal of Dermatology*, 2011, 165(2): 247-254.
- [35] XUAN C, STEWARD K K, TIMMERMAN J M, *et al.* Targeted delivery of interferon-alpha via fusion to anti-CD20 results in potent antitumor activity against B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2010, 115(14): 2864-2871.
- [36] LI Z, ZHU Y, LI C, *et al.* Anti-VEGFR2-interferon-alpha2 regulates the tumor microenvironment and exhibits potent antitumor efficacy against colorectal cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1290038.
- [37] MUKHERJEE P, BHATTACHARYA R, WANG P, *et al.* Antiangiogenic properties of gold nanoparticles[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(9): 3530-3534.
- [38] PAN Y, DING H, QIN L, *et al.* Gold nanoparticles induce nanostructural reorganization of VEGFR2 to repress angiogenesis[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2013, 9(10): 1746-1756.
- [39] SETYAWATI M I, LEONG D T. Mesoporous silica nanoparticles as an antitumoral-angiogenesis strategy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(8): 6690-6703.
- [40] SONG H, WANG W, ZHAO P, *et al.* Cuprous oxide nanoparticles inhibit angiogenesis via down regulation of VEGFR2 expression[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(6): 3206-3216.
- [41] MUKHERJEE S. Recent progress toward antiangiogenesis application of nanomedicine in cancer therapy[J]. *Future Science OA*, 2018, 4(7): FSO318.