

肿瘤血管生成与靶向治疗的研究现状

何先忠, 葛庆, 王强*

安徽医科大学第一附属医院肝胆外科; 教育部肿瘤免疫医药基础研究创新中心; 安徽省医药基础研究创新中心; 肿瘤免疫微环境研究及治疗安徽省重点实验室 安徽合肥

【摘要】肿瘤血管生成是肿瘤发生和进展的关键环节, 在不同类型的肿瘤及其生长、浸润、侵袭以及转移的过程中均发挥着关键作用。该过程涉及多种分泌因子以及复杂的信号通路, 并受到非血管内皮细胞的调节。新生的肿瘤血管通常具有扭曲、扩张的形态, 与正常血管相比, 其灌注减少, 管壁渗漏, 渗透性增加。这些结构特点不仅限制了化疗或者免疫治疗的有效性, 还促进了癌细胞的转移与浸润。自 Judah Folkman 首次提出靶向肿瘤血管生成可以抑制肿瘤生长的理论以来, 研究者们已开发出多种靶向血管治疗策略, 包括抗血管生成治疗和血管正常化治疗。然而, 尽管在这些领域取得了显著进展, 靶向肿瘤血管治疗仍面临诸多挑战, 许多药物未能达到预期的临床效果。本综述旨在总结肿瘤血管生成的机制及其相应的靶向治疗策略, 探讨未来靶向肿瘤血管治疗的发展方向。通过对肿瘤血管生成过程及其特征的系统理解, 期望为更有效的治疗手段的开发提供新思路。

【关键词】肿瘤血管生成; 肿瘤血管共选; 抗血管生成治疗; 血管正常化

【基金项目】安徽省自然科学基金 (No. 2408085Y040); 国家自然科学基金 (No. 82573912)

【收稿日期】2024 年 10 月 28 日 **【出刊日期】**2025 年 5 月 27 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20250002

Current research on tumor angiogenesis and vascular-targeted therapy

Xianzhong He, Qing Ge, Qiang Wang*

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; MOE Innovation Center for Basic Research in Tumor Immunotherapy; Anhui Provincial Innovation Institute for Pharmaceutical Basic Research; Anhui Province Key Laboratory of Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy, Hefei, Anhui

【Abstract】Tumor angiogenesis is a critical factor in the onset and progression of tumors, displaying distinct characteristics across various tumor types and developmental stages. This process involves numerous secreted factors and signaling pathways, and is influenced by non-endothelial cells. Tumor blood vessels typically exhibit curvature and dilation, along with variations in perfusion and permeability compared to normal blood vessels. These structural features not only impede the effective delivery of chemotherapy or immunotherapy agents but also facilitate the metastasis of cancer cells. Since Judah Folkman first proposed the concept that targeting tumor angiogenesis can inhibit tumor growth, various strategies for targeted vascular therapy have been developed, including anti-angiogenic therapies and vascular normalization techniques. However, despite significant advancements, targeted tumor vascular therapies continue to encounter numerous challenges regarding implementation and efficacy, with many drugs failing to achieve the anticipated clinical outcomes. This review aims to summarize the mechanisms underlying tumor angiogenesis and its associated targeted therapy strategies, while exploring future directions for the development of targeted tumor angiogenesis therapies. By gaining a deeper understanding of the processes and characteristics of tumor angiogenesis, this work aspires to provide new insights for the development of more effective treatment modalities.

*通讯作者: 王强, 教授, 研究方向: 表观遗传与消化道肿瘤

【Keywords】Tumor angiogenesis; Tumor vessel co-option; Anti-angiogenic therapy; Vessel normalization

1 引言

肿瘤组织在发展过程中需要大量的氧气和营养物质, 这促使肿瘤细胞靠近已有血管或形成新的血管来满足其代谢需求。早期 Judah Folkman 在快速生长的恶性肿瘤中发现显著的血管化现象, 而在静止或休眠的肿瘤中则少见这种现象^[1]。他假设通过阻断肿瘤血管可以“饿死肿瘤”, 这一理论引发了研究界的极大兴趣, 激励了广大研究人员探索与血管生成相关的因子及信号通路, 并开发出多种靶向血管的治疗策略。自 2004 年第一款靶向血管生成的抗肿瘤药物-贝伐珠单抗获得 FDA 批准用于治疗转移性直肠癌以来^[2], 越来越多的血管靶向药物陆续被开发出来, 也进一步验证了阻断肿瘤血管生成作为治疗策略的有效性和可行性。尽管该领域仍面临耐药性和副作用等诸多挑战, 但持续的研究和临床试验不断推动着血管靶向疗法的发展, 为癌症治疗带来了新希望。

2 肿瘤血管形成

血管作为营养物质运输的重要媒介, 对于细胞生长至关重要。在健康成人的生理条件下, 内皮细胞 (Endothelial cell, EC) 基本处于静止状态^[3], 增殖率极低, 从而维持血管的稳定性和完整性。因血管内皮细胞的低周转率, 生理性的血管生成多发生在胚胎发育、组织修复、月经周期、肌肉生长及器官内膜的再生等过程中^[4]。有研究分析小鼠命运图谱后发现, 在小鼠主动脉中, 只有约 3% 的血管内皮细胞进入细胞周期^[5]。然而在快速生长的恶性肿瘤中, 由于对氧气和营养物质的巨大需求, 血管生成显著增强, 从而形成肿瘤内部异常的血管网。目前已知的肿瘤血管生成方式有多种类型, 其中最为人所熟知的是出芽性血管生成, 这种方式与正常血管生成关系最为密切。此外, 还有肠套叠性血管生成以及在恶性肿瘤中才发现的非经典血管生成方式: 如血管共选和血管模拟^[6]。

2.1 出芽式血管生成

出芽式血管生成 (Sprouting Angiogenesis, SA) 是指肿瘤血管起源于已存在的内皮细胞, 通过出芽的方式形成新的肿瘤血管^[7]。出芽式血管生成历经尖端细胞选择, 新生血管芽延伸和管腔形成过程。在

这过程中, 一部分内皮细胞会转变为尖端细胞 (Endothelial tip cell), 启动出芽过程, 而随后的茎细胞 (Endothelial stalk cell) 则增殖, 帮助维持新生血管的结构和功能完整性。然而, 由于尖端细胞和茎细胞在成管过程中可以切换位置和功能, 因而他们之间的界限并不总是清晰^[8], 已发现 Notch 信号通路在决定细胞命运和分化中起关键作用, 并参与尖端细胞与茎细胞的转化^[9]。影响血管生成最重要的分子是血管内皮生长因子 (VEGF), 该因子由肿瘤细胞及其周围基质产生和分泌, 并在缺氧微环境中上调^[10]。内皮细胞在接受 VEGF 刺激之后, 通过 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 和神经纤毛蛋白-1 (NRP1) 上调 Notch 配体 DLL4 的表达, DLL4 通过旁分泌形式与邻近的内皮细胞中的 Notch1 结合, 激活转录调节因子 NCID, 限制邻近细胞的 VEGF 信号转导, 并调控相关基因的表达 (如上调 VEGFR1 表达而下调 VEGFR2, VEGFR3, NRP1 表达)。尖端细胞的形成能力取决于 VEGFR2 的表达水平、VEGF 的刺激以及快速或高水平表达 DLL4 的能力。相反, Jagged-1 (JAG1) 在茎细胞中强烈表达, 阻止尖端细胞的 DLL4 表达, 抑制其 DLL4-Notch1 信号通路, 避免尖端细胞中的 Notch 信号被激活, 从而保持其表型特性^[11]。通过这一过程, 尖端细胞延伸出大量丝状伪足并表现出运动和侵袭性表型, 茎细胞则跟随尖端细胞从原有血管分出, 形成官腔和新生血管芽间的连接。两个新生血管芽之间或者单个新生血管芽与原有血管之间会进行血管吻合, 借助连接蛋白如血管内皮细胞钙粘连蛋白 (VE-cadherin) 在丝状足连接点沉积并形成环状结构, 最终在该位置形成管腔^[12]。除了 VEGF 外, 其他多种促血管生成因子及其信号通路在出芽性血管生成过程中也发挥了重要作用。比如成纤维细胞生长因子 (FGF) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 等通过调控内皮细胞增殖、平滑肌细胞和周细胞的募集, 参与 SA 的调控。同时, Eph/ephrin 通路^[13]和 Apelin/APLNR 通路等^[14]多种信号通路也参与新生血管生成。此外各类趋化因子 (如 CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7 和 CXCL8) 通过与其共受体 CXCR2 结合促进血管生成^[15]。

2.2 肠套叠性血管生成

肠套叠性血管生成(Intussusceptive Angiogenesis, IA)又称分裂性血管生成,首先由 Burri 团队于 1986 年在新生大鼠肺部发现^[16]。IA 是一种通过将先前存在的血管一分为二而产生新血管的血管生成机制,与 SA 相比,IA 在过程上表现出不同的特征。在 IA 形成的过程中,血管内皮细胞会增大和变扁平,这一过程不依赖于内皮细胞的高度增殖能力,也不会破坏基底膜。因此 IA 的代谢成本较低,是一种更快和更有效的血管生成方式^[17]。研究表明,血流机械力在调控 IA 的过程中发挥了重要作用。新生血管通常形成于承受低剪切力的血管区域^[18],在这些区域,毛细血管壁会向内陷入血管腔中,形成两个相对的血管壁,当内陷血管壁与原有血管壁接触时,细胞间连接分子会介导二者的连接,最终将管腔一分为二,从而形成新的血管。除了血流动力学因素外,IA 的生成还受多种分子途径的调节。尽管目前关于 IA 的分子机制研究数据相对比较少,但已知可以影响 IA 的调节因子包括 VEGF、FGF2、PDGF、血管生成素、促红细胞生成素(EPO)、内皮糖蛋白、一氧化氮(NO)和缺氧诱导因子(HIF)等^{[19],[20],[21],[22]}。有研究表明,在抗血管生成治疗过程中,IA 可以代替 SA 发挥补偿作用,这可能是导致抗血管治疗效果不够理想的机制之一^[23]。然而,尽管 IA 在血管生成的重要性逐渐被认知,目前对 IA 研究仍然相对有限,这在很大程度上是由于实验模型的限制所致。

2.3 肿瘤血管共选

肿瘤血管共选(Tumor Vessel Co-option, VCO)是一种非血管生成的血管形成方式,其中恶性肿瘤通过类似“劫持”正常组织中已有的血管来满足其自身的生长需求^[24]。发生血管共选的恶性肿瘤细胞通常具有很强的迁移和侵袭能力。这些癌细胞能够沿着预先存在于非恶性组织中的血管表面迁移,或浸润正常组织间的血管,最终导致血管并入肿瘤组织^{[25],[26]}。这一过程使肿瘤细胞获得所需营养物质的同时不需要生成新的血管。迄今为止,研究肿瘤血管共选的方法依赖于组织病理学分析。如 Pezzella 团队的研究表明,在晚期非小细胞肺癌患者中,癌细胞表现出四种不同的组织病理学生长模式。其中一种生长模式显示,癌细胞在充满肺泡间隙的同时并没有破坏肺泡壁,这使得正常的肺泡毛细血管能够被肿

瘤细胞所共选^[27]。尽管 VCO 的现象在临床观察中已被确认,但其分子机制至今仍不明确,相关研究较少。目前尚未开发出针对血管共选的靶向药物。

2.4 肿瘤细胞血管模拟

肿瘤血管模拟(Tumor Cell Vasculogenic Mimicry, VM)是 1999 年由 Maniotis 首次在黑色素瘤中发现的一种现象^[28],其中,癌细胞能够形成类似血管的管腔结构。这些类血管管腔结构不仅可以运输从血管中渗漏出的液体至肿瘤组织,还能够与内皮血管连接,为恶性肿瘤生长提供血液供应^[29]。研究显示,将人类转移性黑色素瘤移植到小鼠缺血性肢体中时,黑色素瘤和血管内皮细胞共同构成了嵌合脉管系统^[30]。此外,缺氧诱导因子 1(HIF-1)可以与 Notch 通路交叉调控未分化细胞状态,从而促进 VM 的形成^[31]。同时,缺氧也被证实存在于肝细胞癌,尤文氏肉瘤和黑色素瘤中可以诱导 VM 的产生^[32]。VM 的生成过程中不涉及血管内皮细胞,因此其生理特征呈现出显著的异质性。此外,由于缺乏内皮细胞相关的分子标识物,抗血管生成药物的治疗效果受到限制,这可能是血管靶向药物耐药性原因之一。

3 血管靶向药物治疗策略

3.1 抗血管生成治疗

抗血管生成治疗(Anti-angiogenic therapy, AAT)是血管靶向治疗中研究最广泛的治疗策略,主要针对出芽性血管生成,通过抑制新生肿瘤血管形成来抑制肿瘤进展。这类治疗通常是通过阻断 VEGF 家族,PDGF 家族,FGF 家族和 Ang 等关键分子发挥抗血管作用。其中,最经典的药物是靶向 VEGF-A 的重组人源化单克隆抗体贝伐珠单抗,该药物于 2004 年获得 FDA 批准,成为首个血管生成抑制剂^[33]。目前,贝伐珠单抗已被临床用于多种肿瘤的治疗,包括结直肠癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、卵巢癌、肾细胞癌、胶质母细胞瘤,且取得了一定的疗效。雷莫芦单抗(Ramucirumab)则是靶向 VEGFR-2 的药物,用于治疗胃癌、胃食管交界处癌、结肠直肠癌、肝细胞癌和非小细胞肺癌^[34]。此外,还有靶向表皮生长因子受体(EGFR)的药物,如西妥昔单抗(Cetuximab),帕尼单抗(Panitumumab),奈西妥尤单抗(Necitumumab)^[35]。尽管针对血管生成因子的靶向药物种类繁多,但多数药物的治疗效果仅限于特定类型的肿瘤。同时,由于疗效的限制,这些药

物通常只能延长患者的无进展生存期, 对总体生存期的影响相对较小^[36]。

3.2 血管破坏

血管破坏策略是针对肿瘤血管高度不稳定性和敏感特征而开发的一类血管破坏药物 (Vascular disrupting agents, VDAs)^[37]。这些药物通过直接破坏肿瘤血管, 来达到抑制肿瘤组织生长的作用。例如, 微管蛋白结合剂通过解聚并破坏肿瘤血管内皮细胞的微管结构, 影响其形状、运动、粘附性、增殖能力和功能, 最终诱导内皮细胞凋亡。代表性药物康布他汀 A4-磷酸盐 (Combretastatin A4-Phosphate, CA4P) 已进入 III 期临床试验, 然而, 尽管该药物在临床前研究中表现出良好的血管破坏作用, 但在临床试验中却未能显著改善患者的无进展生存期或总体生存期^[38]。与此同时, 类黄酮则通过促进炎症级联反应, 发挥对血管的细胞毒性作用^[39], 代表药物如 5,6-二甲基黄酮-4-乙酸 (DMXAA) 也进入了 III 期临床试验, 但同样未能显示对患者无进展生存期或总生存期的显著改善^[40]。

此外还有一些配体定向分子药物, 它们可以通过结合特定的表面蛋白 (如整合素、细胞粘附分子和受体等), 将毒素、凝血剂或促凋亡因子选择性的递送到肿瘤血管内皮细胞中发挥破坏肿瘤血管作用^[41]。然而, 这些血管破坏治疗策略被发现具有心血管毒性^[42], 可能导致肿瘤内部因缺氧加剧而刺激血管生成, 进而引发肿瘤耐药和复发^[43]。

3.3 肿瘤血管正常化

肿瘤血管具有灌注性差, 渗漏性高, 弯曲扩张等异常特征, 肿瘤血管正常化 (Vessel Normalization) 则是一种通过改善肿瘤血管的灌注、调节肿瘤间质中渗透压的过程^[44], 从而在短暂时间内恢复肿瘤血管的正常生理特性, 这种变化有助于提高抗肿瘤药物的疗效。研究发现, 缺失或药物抑制 SHP2 可以减缓多种小鼠肿瘤模型中的肿瘤生长和微血管密度, 具体机制与干预 SHP2 基因可下调 SOX7 的表达, 从而抑制内皮细胞的增殖、迁移及成管, 增加周细胞覆盖率和血管灌注能力有关, 这使 SHP2 有望成为潜在的抗血管生成靶点^[45]。此外, 阻断 Notch 信号通路配体 DLL1 (Delta-like 1) 可诱导长期的肿瘤血管正常化, 表现为血管灌注功能和肿瘤微环境缺氧状态显著改善^[46]。另有研究表明, 阻断 CD93/IGFBP7

通路能够促进血管系统正常化, 增加免疫细胞的浸润, 从而发挥抗肿瘤作用, 在动物模型中显著增强了 PD-1 免疫检查点抑制剂的疗效^[47]。然而, 肿瘤血管正常化是一个短暂且复杂的过程, 治疗窗口难以把握, 且药物剂量在很大程度上会影响治疗结果, 增加了临床应用的挑战^[48]。

4 总结

在过去几十年的科学研究中, 研究人员对肿瘤血管的认识越来越深刻, 并逐渐揭示了其与肿瘤微环境间的复杂关系。迄今为止, 研发出的血管靶向药物多数仅对特定的肿瘤类型显示出有限疗效, 如帕尼单抗 (Panitumumab) 用于治疗结直肠癌^[49], 吉非替尼 (Gefitinib) 和厄洛替尼 (Erlotinib) 用于治疗非小细胞肺癌^[50] [51], 并且在确定适当药物浓度和合适治疗窗口方面仍面临巨大挑战。此外, 针对血管共选和血管模拟等非经典血管生成模式的研究尚显不足, 缺乏有效的治疗策略, 这可能在成为未来抗血管生成治疗耐药的重要原因之一。未来的研究需要进一步关注周细胞, 平滑肌细胞等参与血管结构组成的关键细胞, 它们可能在血管生成过程中发挥重要的调控作用。有研究表明, 虽然内皮细胞并非传统意义上的抗原呈递细胞, 但在炎症状态下, 它们可以表达主要组织相容性复合物 I 类 (MHC I) 和 II 类 (MHC II) 分子, 激活或调控 T 细胞功能^[52]。这一发现进一步揭示了免疫细胞与血管内皮细胞的相互作用, 以及肿瘤微环境中的其他细胞的潜在影响。随着肿瘤空间多组学的兴起, 我们对肿瘤血管及其与肿瘤微环境的其他成分之间的复杂关系的理解将日渐深入, 这为未来的肿瘤治疗研究提供了更全面和更创新的方向。

参考文献

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [2] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. New England journal of medicine, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [3] Kenswil K J G, Pisterzi P, Sánchez-Duffhues G, et al. Endothelium-derived stromal cells contribute to hematopoietic bone marrow niche formation[J]. Cell Stem

- Cell, 2021, 28(4): 653-670. e11..
- [4] Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?[J]. Nature reviews Drug discovery, 2007, 6(4): 273-286.
 - [5] Li Y, Liu Z, Han X, et al. Dynamics of Endothelial Cell Generation and Turnover in Arteries During Homeostasis and Diseases[J]. Circulation, 2024, 149(2): 135-154.
 - [6] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2020, 77: 1745-1770.
 - [7] Ribatti D, Crivellato E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal[J]. Developmental biology, 2012, 372(2): 157-165.
 - [8] Betz C, Lenard A, Belting H G, et al. Cell behaviors and dynamics during angiogenesis[J]. Development, 2016, 143(13): 2249-2260.
 - [9] Jakobsson L, Bentley K, Gerhardt H. VEGFRs and Notch: a dynamic collaboration in vascular patterning[J]. Biochemical Society Transactions, 2009, 37(6): 1233-1236.
 - [10] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.
 - [11] Tammela T, Zarkada G, Wallgard E, et al. Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation[J]. Nature, 2008, 454(7204): 656-660.
 - [12] Lenard A, Ellertsdottir E, Herwig L, et al. In vivo analysis reveals a highly stereotypic morphogenetic pathway of vascular anastomosis[J]. Developmental cell, 2013, 25(5): 492-506.
 - [13] Surawska H, Ma P C, Salgia R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer[J]. Cytokine & growth factor reviews, 2004, 15(6): 419-433.
 - [14] Wysocka M B, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer[J]. Frontiers in physiology, 2018, 9: 557.
 - [15] Heidemann J, Ogawa H, Dwinell M B, et al. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2[J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(10): 8508-8515.
 - [16] Caduff J H, Fischer L C, Burri P H. Scanning electron microscope study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung[J]. The Anatomical Record, 1986, 216(2): 154-164.
 - [17] Iaccarino G, Ciccarelli M, Sorriento D, et al. Ischemic neoangiogenesis enhanced by β 2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system[J]. Circulation research, 2005, 97(11): 1182-1189.
 - [18] Lee G S, Filipovic N, Miele L F, et al. Blood flow shapes intravascular pillar geometry in the chick chorioallantoic membrane[J]. Journal of angiogenesis research, 2010, 2: 1-9.
 - [19] Crivellato E, Nico B, Vacca A, et al. Recombinant human erythropoietin induces intussusceptive microvascular growth in vivo[J]. Leukemia, 2004, 18(2): 331-336..
 - [20] Hlushchuk R, Styp-Rekowska B, Dzambazi J, et al. Endoglin inhibition leads to intussusceptive angiogenesis via activation of factors related to COUP-TFII signaling pathway[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182813.
 - [21] Castro P R, Barbosa A S, Pereira J M, et al. Cellular and molecular heterogeneity associated with vessel formation processes[J]. BioMed research international, 2018, 2018(1): 6740408.
 - [22] Vimalraj S, Pichu S, Pankajam T, et al. Nitric oxide regulates intussusceptive-like angiogenesis in wound repair in chicken embryo and transgenic zebrafish models[J]. Nitric Oxide, 2019, 82: 48-58.
 - [23] Hlushchuk R, Riesterer O, Baum O, et al. Tumor recovery by angiogenic switch from sprouting to intussusceptive angiogenesis after treatment with PTK787/ZK222584 or ionizing radiation[J]. The American journal of pathology, 2008, 173(4): 1173-1185.
 - [24] Donnem T, Reynolds A R, Kuczynski E A, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology[J]. Nature Reviews Cancer, 2018, 18(5): 323-336.
 - [25] Montana V, Sontheimer H. Bradykinin promotes the chemotactic invasion of primary brain tumors[J]. Journal of

- Neuroscience, 2011, 31(13): 4858-4867.
- [26] Wang W, Zhou Y, Wei R, et al. Bradykinin promotes proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells through STAT3 signaling pathways[J]. *Oncology reports*, 2019, 42(6): 2521-2527.
- [27] Pezzella F, Di Bacco A, Andreola S, et al. Angiogenesis in primary lung cancer and lung secondaries[J]. *European Journal of Cancer*, 1996, 32(14): 2494-2500.
- [28] Seftor R E B, Hess A R, Seftor E A, et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversy to therapeutic promise[J]. *The American journal of pathology*, 2012, 181(4): 1115-1125.
- [29] Ruf W, Seftor E A, Petrovan R J, et al. Differential role of tissue factor pathway inhibitors 1 and 2 in melanoma vasculogenic mimicry[J]. *Cancer research*, 2003, 63(17): 5381-5389.
- [30] Hendrix M J C, Seftor R E B, Seftor E A, et al. Transendothelial function of human metastatic melanoma cells: role of the microenvironment in cell-fate determination[J]. *Cancer research*, 2002, 62(3): 665-668.
- [31] Vartanian A, Stepanova E, Grigorieva I, et al. VEGFR1 and PKC α signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner[J]. *Melanoma research*, 2011, 21(2): 91-98.
- [32] Kirschmann D A, Seftor E A, Hardy K M, et al. Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Clinical cancer research*, 2012, 18(10): 2726-2732.
- [33] Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [34] Fuchs C S, Tomasek J, Yong C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2014, 383(9911): 31-39.
- [35] Bonner J A, Harari P M, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(6): 567-578.
- [36] Yang Y, Zhang Y, Iwamoto H, et al. Discontinuation of anti-VEGF cancer therapy promotes metastasis through a liver revascularization mechanism[J]. *Nature communications*, 2016, 7(1): 12680.
- [37] Siemann D W. The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by tumor-vascular disrupting agents[J]. *Cancer treatment reviews*, 2011, 37(1): 63-74.
- [38] Grisham R, Ky B, Tewari K S, et al. Clinical trial experience with CA4P anticancer therapy: focus on efficacy, cardiovascular adverse events, and hypertension management[J]. *Gynecologic oncology research and practice*, 2018, 5: 1-10.
- [39] Dark G G, Hill S A, Prise V E, et al. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature[J]. *Cancer research*, 1997, 57(10): 1829-1834.
- [40] Abotaleb M, Samuel S M, Varghese E, et al. Flavonoids in cancer and apoptosis[J]. *Cancers*, 2018, 11(1): 28.
- [41] Daei Farshchi Adli A, Jahanban - Esfahlan R, Seidi K, et al. An overview on Vadimezan (DMXAA): The vascular disrupting agent[J]. *Chemical biology & drug design*, 2018, 91(5): 996-1006.
- [42] Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, Monhemi H, et al. RGD delivery of truncated coagulase to tumor vasculature affords local thrombotic activity to induce infarction of tumors in mice[J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 8126.
- [43] Gill J H, Rockley K L, De Santis C, et al. Vascular Disrupting Agents in cancer treatment: Cardiovascular toxicity and implications for co-administration with other cancer chemotherapeutics[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2019, 202: 18-31.
- [44] Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M, et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors[J]. *Science*, 2006, 313(5794): 1785-1787.
- [45] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005,

- 307(5706): 58-62.
- [45] Xu Z, Guo C, Ye Q, et al. Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization[J]. Nature communications, 2021, 12(1): 6310.
- [46] Zhang N, Yin R, Zhou P, et al. DLL1 orchestrates CD8+ T cells to induce long-term vascular normalization and tumor regression[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021, 118(22): e2020057118.
- [47] Sun Y, Chen W, Torphy R J, et al. Blockade of the CD93 pathway normalizes tumor vasculature to facilitate drug delivery and immunotherapy[J]. Science translational medicine, 2021, 13(604): eabc8922.
- [48] Winkler F, Kozin S V, Tong R T, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases[J]. Cancer cell, 2004, 6(6): 553-563.
- [49] Price T J, Peeters M, Kim T W, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study[J]. The Lancet Oncology, 2014, 15(6): 569-579.
- [50] Kim E S, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. The Lancet, 2008, 372(9652): 1809-1818.
- [51] Lee S M, Khan I, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The lancet oncology, 2012, 13(11): 1161-1170.
- [52] Stamatiades E G, Tremblay M E, Bohm M, et al. Immune monitoring of trans-endothelial transport by kidney-resident macrophages[J]. Cell, 2016, 166(4): 991-1003.
- 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。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**