

肿瘤血管生成机制及抗肿瘤血管新生的靶向药物研究进展

鲁美钰, 仲维兰, 司春枫, 刘青花, 关淑贞, 杨小平, 徐茂磊
(滨州医学院药学院, 山东 烟台 264003)

摘要: 抗肿瘤血管新生治疗是以血管内皮细胞为靶点, 通过降低血管活性因子的活性、抑制内皮细胞增殖和迁移、改变肿瘤生长微环境, 从而抑制肿瘤生长过程中的血管新生, 切断肿瘤的供养, 最终达到遏制肿瘤生长和转移的目的, 是一种全新的靶向肿瘤治疗方法。该方法具有高效特异性、不易产生耐药性、药物易于到达靶部位和毒副作用小等优点, 可以有效地抑制肿瘤的转移和复发, 现在已成为抗肿瘤血管生成药物研究的热点之一, 该文综述了肿瘤血管生成的机制及抗血管新生治疗药物的最新研究进展。

关键词: 抗血管生成治疗; 血管新生; 肿瘤; 靶向治疗

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.002

Tumor angiogenesis and tumor vascular-targeted drug: research advances

LU Meiyu, ZHONG Weilan, SI Chunfeng, LIU Qinghua, GUAN Shuzhen, YANG Xiaoping, XU Maolei
(College of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264003, China)

Abstract: Anti-angiogenesis therapy targeting vascular endothelial cells is a new promising method, which could reduce the activity of vasoactive factors and inhibit proliferation and migration of endothelial cell, as well as improve the tumor growth microenvironment. The

基金项目: 国家自然科学基金(81541158); 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2014YY051); 山东省自然科学基金(ZR2015PH002); 山东省医药卫生科技发展计划(2014WS0479); 山东省高等学校科技计划(J15LM51)

通信作者: 杨小平, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤免疫药理学, E-mail: yangxiaoping@bzmc.edu.cn

- [17] HOPPIN S, EDLICH F, CLELAND MM, et al. The soluble form of Bax regulates mitochondrial fusion via MFN2 homotypic complexes [J]. *Mol Cell*, 2011, 41(2): 150-160.
- [18] 张帆. 中枢神经系统损伤后谷氨酸的神经细胞毒性作用的机理研究[D]. 济南: 山东大学, 2015: 70-73.
- [19] GIBIN W, SKINNER ME, LOMBARD DB. Sirtuins: guardians of mammalian Healthspan[J]. *Trends Genet*, 2014, 30(7): 271-286.
- [20] MORIGI M, PERICO L, ROTA C, et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 715-726.
- [21] KINCAID B, BOSSY-WETZEL E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 48.
- [22] WEIR HJ, MURRAY TK, KEHOE PG, et al. CNS SIRT3 expression is altered by reactive oxygen species and in Alzheimer's disease[J]. *PloS One*, 2012, 7(11): e48225.
- [23] OSBORNE B, COONEY GJ, TURNER N. Are sirtuin deacetylase enzymes important modulators of mitochondrial energy metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(4): 1295-1302.
- [24] ZENG L, YANG Y, HU Y, et al. Age-related decrease in the mitochondrial sirtuin deacetylase expression associated with ROS accumulation in the auditory cortex of the mimetic aging rat model[J]. *PloS One*, 2014, 9(2): e88019.
- [25] 贾娇坤, 鲁玲玲, 杨慧. DJ-1 抗氧化应激相关机制及其与帕金森发病的关系[J]. *解剖科学进展*, 2012, 18(5): 473-477.
- [26] MAITA C, MAITA H, IGUCHI-ARIGA SM, et al. Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants[J]. *PloS one*, 2013, 8(1): e54087.
- [27] THOMAS KJ, MCCOY MK, BLACKINTON J, et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 40-50.
- [28] ISHIKAWA S, TAIRA T, TAKAHASHI-NIKI K, et al. Human DJ-1-specific transcriptional activation of tyrosine hydroxylase gene [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 39718-39731.
- [29] SHINBO Y, TAIRA T, NIKI T, et al. DJ-1 restores p53 transcription activity inhibited by Topors/p53BP3 [J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(3): 641-648.
- [30] TAIRA T, SAITO Y, NIKI T, et al. DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death [J]. *EMBO Rep*, 2004, 5(2): 213-218.
- [31] HEO JY, JI HP, KIM SJ, et al. DJ-1 null dopaminergic neuronal cells exhibit defects in mitochondrial function and structure: involvement of mitochondrial complex I assembly [J]. *PloS One*, 2012, 7(3): e32629.
- [32] KATO I, MAITA H, IGUCHI-ARIGA SM, et al. Oxidative status of DJ-1 dependent regulation of the p53 signaling [J]. *Neurosci Res*, 2010, 68(Suppl1): e307.

(收稿日期: 2017-02-14, 修回日期: 2017-03-23)

anti-angiogenesis therapy could ultimately curb tumor growth and metastasis by inhibiting neovascularization during tumor growth and cutting off the tumor's nutritional supply. The method has the advantages of high specificity, resistance to drug resistance, easy access to the target site and low toxic side effects, and can effectively inhibit tumor metastasis and recurrence. It has become one of the hot spots of anti-tumor drug research. In this review, we review the mechanisms of tumor angiogenesis and the latest advances in anti-angiogenesis drugs.

Key words: anti-angiogenesis therapy; angiogenesis; malignant tumor; targeted therapy

1971年, Folkman教授提出了“肿瘤生长和转移依赖于新生血管生成”的理论, 该理论的出现为抗肿瘤血管生成药物提供了新的研究方向和理论基础。众所周知, 肿瘤在发生、发展的过程中会形成大量的新生血管, 这些新生的血管为肿瘤的生长提供其所需要的营养和水分, 同时向远处扩散肿瘤细胞, 在体内不同部位形成新的转移灶。Hanahan等研究发现, 在肿瘤血管生成的过程中会受到“血管生成开关”的调节^[1], 血管生成的增强因子或抑制因子会发生相应的变化, 当“开关”处于开放状态时, 形成大量的新生血管。近年来, 抗肿瘤血管生成研究已从早期的非特异性栓塞、切断肿瘤血管发展到对肿瘤血管进行特异性、靶向性阻断的新高度。

1 肿瘤血管生成的机制

在肿瘤持续生长的过程中, 当肿瘤体积达到一定程度后, 肿瘤持续生长所需要的营养成分来源于新生的肿瘤血管。血管新生主要包括以下几个方面: (1) 缺氧、缺血等刺激性因子扩张毛细血管, 使毛细血管的通透性大大增加。 (2) 进而纤维蛋白渗出, 抑制血管生长等基质发生相应变化。 (3) 同时胶原酶被激活, 细胞基底膜破坏, 细胞外的基质进行重新塑形。 (4) 血管生成因子使血管内皮细胞增生。 (5) 新生成的血管内皮细胞排列成管状结构, 最后形成新的肿瘤血管。目前发现肿瘤新生血管主要有芽生式血管、套叠式血管、马赛克血管、充塞式血管以及血管生成拟态等几种不同生成方式, 其生成机制也各不相同。

1.1 芽生式血管 最早发现的肿瘤血管新生方式是芽生式血管生成。在血管生成因子 (angiogenic factor) 作用下, 处于静息状态的血管内皮细胞 (vascular endothelial cell) 降解细胞基底膜, 然后侵入到细胞外基质中, 逐渐形成管腔状结构, 最后形成血管。上述血管新生的过程中起最重要作用的因子为血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。研究表明, VEGF可以扩张毛细血管, 增大细胞膜的通透性, 进而使纤维蛋白原从血管中渗出, 内皮细胞发生迁移, 最后形成管状结构。近些年研究发现 VEGF家族由 VEGF-A、

VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D及胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 等构成, VEGF-A是VEGF家族中重要组成部分, 通过VEGFR-2信号传导作用于内皮细胞, 然后刺激血管内皮细胞的生成, 当VEGFR-2缺乏时, VEGF信号传导因受影响, 使血管生成受到一定的限制。同时, VEGF还可诱导内皮细胞的增殖, 增强纤溶酶原和金属蛋白酶的活性, 加速细胞外基质及其它物质的降解, 内皮细胞发生迁移^[2]。

1.2 套叠式血管 血管壁向毛细管腔内凹陷, 然后逐步的靠近、接触, 进而融合。血管融合处管壁细胞膜逐渐变薄, 演变成小孔, 孔状结构逐渐增大、融合, 形成管腔样通道, 该血管新生的方式为套叠式生长。套叠式血管生成的特点是在已有的血管管腔内形成大量的跨血管组织微柱, 该过程形成迅速, 在几分钟内就可完成。

1.3 马赛克血管 显微镜下观察肿瘤血管壁上排列着血管内皮细胞和肿瘤细胞, 两者构成肿瘤的血管管腔, 在生成的肿瘤边缘部位, 肿瘤细胞群被一团密布的血管网包围, 称为马赛克血管^[3]。肿瘤细胞侵入血管管腔并暂时停留在血管壁上, 激活促肿瘤血管生成因子, 使肿瘤血管基底膜降解加速, 以利于肿瘤细胞穿入以增加马赛克血管的数量。

1.4 充塞式血管 在肿瘤形成的早期阶段, 肿瘤血管保持正常的形态。但随着肿瘤的持续生长, 肿瘤内部的血管组织被肿瘤细胞逐步地包围进而填充, 该处血管逐渐退化, 由于肿瘤血管的退化, 肿瘤内部发生缺氧, 促进VEGF的表达, 在肿瘤边缘部位形成新的血管, 此血管生成方式称为充塞式血管。VEGF、血管紧张素等都在该血管生成方式的过程中起了重要作用。研究证实肿瘤边缘新生血管很难被抗血管生成药物清除。

1.5 血管生成拟态 侵袭性生长的恶性肿瘤, 在没有内皮细胞的参与下, 肿瘤细胞发生相应变化, 并进一步通过自身的变形形成管腔状结构, 该血管生成方式与传统肿瘤血管生成方式完全不同, 它本身并不依附于血管内皮细胞, 肿瘤与血液可直接接触, 是一种全新的肿瘤血管生成方式, 称之为“血管

生成拟态”^[4]。

2 抗血管生成药物分类及其作用机制

2.1 血管内皮生长因子抑制剂

2.1.1 VEGF/VEGFR 的分子靶向药物 血管内皮生长因子是指肿瘤来源的血管生成促进因子,研究发现,肿瘤细胞和肿瘤的相关间质细胞均可分泌该类生长因子,其作用为促进血管新生和炎症的形成。

血管内皮生长因子抑制剂能够消除血管生成促进因子,抑制血管内皮细胞的生成和转移,减缓基底膜降解。血管内皮生长因子抑制剂用于临床的时间并不长,但大量研究结果表明,该类药物有明显的治疗效果。贝伐单抗(avastin)是美国食品及药物管理局批准的第一个抗肿瘤血管生成的人源化单克隆抗体,可与 VEGF-A 结合,减少血管内皮细胞生长因子与受体的结合,抑制血管的生长^[5]。阿柏西普(zaltrap)作为血管内皮生长因子的受体,可与血管内皮细胞生长因子-A、血管内皮细胞生长因子-B 和 PLGF 等靶点结合,已批准其用于结肠癌、直肠癌和肾细胞癌的临床治疗^[6]。以上两种药物均可治疗糖尿病性黄斑水肿,最近研究显示,若黄斑水肿患者的视力损失较轻微,选择阿柏西普的治疗效果优于贝伐单抗。

2.1.2 内源性血管生成抑制剂 内源性血管生成抑制剂可直接抑制肿瘤血管的生成。血管抑素(angiotatin)能抑制肿瘤血管内皮细胞的生长,降低血管内皮生长因子的活性,抑制肿瘤血管新生,从而减缓肿瘤的生长^[7-8]。血管内皮抑素(endostatin)是一种常见的内源性抗血管生成抑制剂,其抗肿瘤效果比血管抑素显著。其作用机制是竞争纤维母细胞生长因子,抑制内皮细胞增殖,从而减缓多种实体肿瘤原发灶和转移灶的生长转移^[9],研究表明在膀胱癌中显示了良好的抗肿瘤作用。重组人血管内皮抑素(恩度)作用于多条细胞信号传导的通路,其作用机制为降低肿瘤血管生长相关蛋白,抑制肿瘤新生淋巴管的生成,对非小细胞肺癌的治疗效果甚佳^[10]。最新研究显示,重组人血管内皮抑素对中晚期宫颈癌患者也有较好的疗效^[11]。

2.2 小分子受体酪氨酸激酶抑制剂 血管内皮细胞上的血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)属于酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)依赖性受体,研究表明降低 TK 的活性可有效抑制肿瘤血管的生成。酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)通过细胞膜进行扩散,竞争细胞内受体酪氨酸激酶结构域 ATP 结合的位点,从而抑制相应受体的激活,进而

抑制肿瘤血管新生。

索拉非尼(sorafenib)是一种以 VEGFR、P38、Raf-1、c-KIT、PDGFR- β 和 Flt-3 为靶点的多激酶抑制剂,对肿瘤血管的新生具有明显的抑制作用,用于无法切除的肝细胞癌和晚期肾细胞癌患者的临床应用,治疗效果显著。舒尼替尼(sunitinib)是多种酪氨酸激酶抑制剂,主要抑制 CSF-1R、VEGFRs、PDGFR- β 、RET 和 PDGFR- α ^[12-13],对于胃肠道间质瘤、转移性肾细胞癌和晚期胰腺神经内分泌肿瘤具有良好的临床治疗效果^[14]。

2.3 抑制整合蛋白分子药物 肿瘤细胞在侵袭过程中,内皮细胞与基底膜的相互作用是通过整合素介导的。整合素(integrin)属于以 α 、 β 异二聚体形式表达的跨膜糖蛋白家族,其主要功能是与相应的配体结合,促进细胞与细胞、基底膜的黏附。血管内皮细胞表面的整合素可以与细胞外基质某位点相结合,从而加快内皮细胞的迁移和肿瘤血管的形成。在黑色素瘤和神经胶质瘤的研究中,发现整合素 $\alpha_v\beta_3$ 可以黏附相应的转移受体,同时还可降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),促进肿瘤血管新生。整合素拮抗剂西仑吉肽(cilengitide),可被整合素识别并进行相应结合,诱导肿瘤细胞发生凋亡,抑制肿瘤血管新生,从而减缓肿瘤的生长,目前正处于对恶性胶质瘤Ⅲ期的临床试验阶段^[15]。

2.4 化疗药物 近年来研究发现,化疗药物不仅具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,同时也可抑制肿瘤血管新生。紫杉醇是临床常用的化疗药物,其作用机制是在细胞分裂的过程中使细胞停滞在 G2/M 期,细胞发生凋亡,从而有效的抑制肿瘤形成过程中新生血管的生成^[16]。临床上广泛应用于乳腺癌、肺癌、卵巢癌及食管癌等恶性肿瘤的中晚期治疗。环磷酰胺进入体内后,可对肿瘤细胞产生强烈的细胞毒作用,同时对免疫系统也有显著的抑制作用,从而抑制新生血管的生成,对恶性淋巴瘤有一定的疗效^[17]。

2.5 非特异性血管生成抑制剂 其他一些药物尽管他们抑制血管生成的机制目前还未明确,但通过体内外研究已证实其具有抗血管生成的作用。沙利度胺(thalidomide)因其对胎儿产生严重致畸作用而被广泛关注。近年来研究发现,沙利度胺可抑制血管新生。其作用机制是通过抑制 VEGF 和成纤维细胞因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的分泌,从而抑制血管新生^[18]。此外,羧基氨基咪唑、丙戊酸、依泽替米贝等也可抑制血管新生,还有正在临床实验的白细胞介素-12、舒拉明钠、角鲨胺等都具有抗肿瘤血管生成的作用。

2.6 基质金属蛋白酶抑制剂 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是参与细胞外基质重构的最重要的蛋白水解酶。研究表明, MMPs 可以使血管的基底膜发生重构, 使细胞外基质和血管基底膜同时发生降解, 进而释放血管生成调节因子, 进而为肿瘤血管提供足够的生长空间^[19]。近年来, 人们发现 MMPs 家族中的明胶酶 A 和明胶酶 B 在肿瘤的转移中起重要作用。Fernandez-Garcia 等^[20]通过免疫组织化学法检测乳腺癌中的纤连蛋白及 MMP-9 表达情况发现, 乳腺癌细胞产生的纤连蛋白与乳腺癌组织中单核细胞产生的 MMP-9、MMP-11 之间存在潜在的循环通路, 进而促进了乳腺癌细胞的转移。基质金属蛋白酶抑制剂 (matrix metallo proteinase inhibitor, MMPI) 可有效抑制乳腺癌的转移。MMP-14 的单抗 dx-2400, 其作用机制为通过抑制 MMP-14, 减少 MMP-2 的含量, 抑制肿瘤血管新生, 从而减缓肿瘤生长和转移灶的形成^[21]。

2.7 疫苗 抗肿瘤血管生成疫苗是抗血管新生治疗的一个新领域, 抗肿瘤血管生成疫苗治疗具有抗癌谱广、毒副作用低、药物易于到达靶部位、不易产生耐药性等优点。抗肿瘤血管生成疫苗主要作用于血管内皮生长因子和血管内皮细胞等靶点。在一项以 VEGF 为靶抗原的临床研究中发现, 用 VEGF 突变体联合细菌为佐剂制备的 CIGB-247 疫苗在 50 例晚期实体瘤患者中展现出较明显的疗效, 明显延长了生存期^[22]。以人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 作为抗原制备的疫苗在临床研究中, 对脑肿瘤和转移性结肠癌也显示了一定的治疗效果, 但是在治疗性免疫中并不能完全控制肿瘤的生长^[23-26]。徐茂磊等^[27-30]对 HUVEC 疫苗治疗方案进行了优化, 以 HUVEC 细胞为抗原, 引入 OK432 等为佐剂制备得到佐剂优化的新型 HUVEC 疫苗, 该疫苗激发机体产生了更强的免疫应答, 在预防性及治疗性免疫中对 B16F10 黑色素瘤、EAC 乳腺癌以及小鼠 H22 肝细胞癌等肿瘤均显示了较好的治疗效果^[31-36]。

3 结语

血管生成抑制剂通过降低某些血管活性因子的活性抑制内皮细胞的增殖或迁移、改善肿瘤生长微环境从而达到抗肿瘤的作用, 该治疗方法使药物易于到达靶部位、不易产生耐药性和对机体产生较低的毒副作用。抗肿瘤血管生成治疗用于肿瘤临床治疗的时间并不很长, 但大量实验表明^[37-40], 该治疗方法具有较明确的治疗效果及广阔的应用前景, 与化疗药物联用, 具有协同增效的治疗作用。

但由于肿瘤血管生成机制相对复杂, 易受肿瘤类型影响, 基因组缺乏相对的稳定性, 也给治疗带来了一定困难, 此外, 抗肿瘤血管生成治疗还具有双重性的特点, 一方面能够有选择性的作用于新生的肿瘤血管, 另一方面对机体正常的血管也有一定的影响, 因此如何进一步开发特异性针对肿瘤血管的靶向药物分子, 提高抗肿瘤血管的治疗效果, 是抗血管生成靶向药物今后研发的主要方向之一。此外, 根据个体差异、肿瘤不同类型制定个体化治疗策略, 积极寻找新的靶点、研发新的药物、多种药物联合应用也还需要进一步研究。

参考文献

- [1] HANAHAN D. Rethinking the war on cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9916):558-563.
- [2] 孙文早, 王亮, 黄晶, 邹毅, 等. 血管内皮生长因子 VEGF 和转录因子 YY1 在垂体瘤中表达的意义[J]. 安徽医药, 2015, 19(9):1776-1777.
- [3] WANG N, WU Y, ZENG N, et al. E2F1 Hinders Skin Wound Healing by Repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression, Neovascularization, and Macrophage Recruitment[J]. PLoS One, 2016, 11(8):e0160411.
- [4] KANDARAKOV OF, KALASHNIKOVA MV, VARTANIAN AA. Homogeneous and heterogeneous 3D melanoma models in vitro [J]. Molekuliarnaia biologiya, 2015, 49(6):998-1001.
- [5] 鄢文, 靳文, 王昂, 宋维舒, 等. 贝伐单抗联合培美曲塞维持治疗对晚期非鳞状非小细胞肺癌患者循环 microRNA-19 以及白细胞介素-27 表达的影响[J]. 安徽医药, 2015, 19(9):1786-1790.
- [6] MACDONALD DA, Martin J, Muthusamy KK, et al. Aflibercept exhibits VEGF binding stoichiometry distinct from bevacizumab and does not support formation of immunelike complexes[J]. Angiogenesis, 2016, 19(3):389-406.
- [7] LIANG YZ, Zeng ZL, Hua LL, et al. Expression and significance of angiostatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in brain tissue of diabetic rats with ischemia reperfusion[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2016, 9(6):587-591.
- [8] PAN JG, Zhou X, Han RF. Potent antitumour activity of the combination of HSV-TK and endostatin armed oncolytic adeno-associated virus for bladder cancer in vitro and in vivo[J]. Journal of Surgical Oncology, 2012, 105(3):249-257.
- [9] WANG P, JIANG LZ. Recombinant human endostatin reduces hypertrophic scar formation in rabbit ear model through down-regulation of VEGF and TIMP-1[J]. African Health Sciences, 2016, 16(2):542-553.
- [10] SHANG LQ, ZHAO J, WANG W, et al. Inhibitory Effect of Endostatin on Lymphangiogenesis in Non-small Cell Lung Cancer and Its Effect on Circulating Tumor Cells [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2014, 17(10):722-729.
- [11] HU W, FANG J, NIE J, et al. Efficacy and safety of extended use of platinum-based doublet chemotherapy plus endostatin in patients with advanced nonsmall cell lung cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(28):e4183.

- [12] GU W, WANG B, GAN H, et al. Prognostic value of pathological features of primary lesion in metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(15):1783-1793.
- [13] KYRIAKOPOULOS CE, CHITTORIA N, CHOUEIRI TK, et al. Outcome of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium[J]. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2015, 13(2):e79-85.
- [14] FUNAKOSHI T, LATIF A, GALSKEY MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with suni-tinib: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 88(1):30-41.
- [15] KHASRAW M, LEE A, MCCOWATT S, et al. Cilengitide with metronomic temozolomide, procarbazine, and standard radiotherapy in patients with glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter in ExCentric, an open-label phase II trial[J]. *Journal of neuro-oncology*, 2016, 128(1):163-171.
- [16] MATSUOKA A, MAEDA O, MIZUTANI T, et al. Bevacizumab Exacerbates Paclitaxel-Induced Neuropathy: A Retrospective Cohort Study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0168707.
- [17] ASATI DP, INGLE V, JOSHI D. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with macrophage activation syndrome treated by cyclosporine and prednisolone[J]. *Indian Dermatology Online Journal*, 2016, 7(6):529-532.
- [18] FENG YM, LIANG GJ, PAN B, et al. Notch pathway regulates female germ cell meiosis progression and early oogenesis events in fetal mouse[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(5):782-791.
- [19] 吴筠, 蔡德鸿, 陈宏, 张桦, 柯涓. 血清 MMP-9 水平与 IGT 人群亚临床动脉粥样硬化的关系[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5):934-936.
- [20] FERNANDEZ-GARCIA B, EIRO N, MARIN L, et al. Expression and prognostic significance of fibronectin and matrix metalloproteases in breast cancer metastasis[J]. *Histopathology*, 2014, 64(4):512-522.
- [21] CORA D, ASTANINA E, GIRAUDO E. Semaphorins in cardiovascular medicine[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2014, 20(10):589-598.
- [22] GAVILONDO JV, HERNANDEZ-BERNAL F, AYALA-AVILA 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.
- [23] BOTTCHE M, HOFMANN AD, BRUNS H, et al. Mesenchymal Stromal Cells Disrupt mTOR-Signaling and Aerobic Glycolysis During T-Cell Activation[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(2):516521.
- [24] TANAKA M, TSUNO NH, FUJII T, et al. Human umbilical vein endothelial cell vaccine therapy in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Cancer Science*, 2013, 104(2):200-205.
- [25] TANAKA M, YAMAGUCHI M, SHIOTA M, et al. Establishment of neutralizing rat monoclonal antibodies for fibroblast growth factor-2[J]. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy*, 2014, 33(4):261-269.
- [26] TANAKA M, MIYAJIMA M, HISHIOKA N, et al. Humic acid induces the endothelial nitric oxide synthase phosphorylation at Ser1177 and Thr495 Via Hsp90 α and Hsp90 β upregulation in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Environmental Toxicology*, 2015, 309(2):223-231.
- [27] XU ML, XING Y, ZHOU L, et al. Improved efficacy of therapeutic vaccination with viable human umbilical vein endothelial cells against murine melanoma by introduction of OK432 as adjuvant[J]. *Tumor Biology*, 2013, 34(3):1399-1408.
- [28] XU ML, ZHOU L, YANG XP. Anti-tumor effects of OK432 optimized umbilical vein endothelial cell vaccine in murine breast cancer[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2014, 30(10):1430-1436.
- [29] XU ML, ZHOU L, ZHAN P, et al. Enhanced antitumor efficacy by combination treatment with a human umbilical vein endothelial cell vaccine and a tumor cell lysate based vaccine[J]. *Tumor Biology*, 2013, 34(5):3173-3182.
- [30] XU ML, ZHOU L, ZHANG YL. A Fixed Human Umbilical Vein Endothelial Cell Vaccine With 2 Tandem Repeats of Microbial HSP70 Peptide Epitope 407-426 As Adjuvant for Therapy of Hepatoma in Mice[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2015, 38(7):276-284.
- [31] PONT I, CALATAYUD-PASCUAL A, LÓPEZ-CASTELLANO A, et al. Anti-angiogenic drug loaded liposomes: Nanotherapy for early atherosclerotic lesions in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190540.
- [32] MAJ E, FILIP-PSURSKA B, MILCZAREK M, et al. Vitamin D derivatives potentiate the anticancer and anti-angiogenic activity of tyrosine kinase inhibitors in combination with cytostatic drugs in an A549 non-small cell lung cancer model[J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 52(2):337-366.
- [33] MU X, FANG C, ZHOU J, et al. Fusion with human lung cancer cells elongates the life span of human umbilical endothelial cells and enhances the anti-tumor immunity[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2016, 142(1):111-123.
- [34] RENNER DN, MALO CS, JIN F, et al. Improved Treatment Efficacy of Antiangiogenic Therapy when Combined with Picornavirus Vaccination in the GL261 Glioma Model [J]. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*, 2016, 13(1):226-236.
- [35] PFANKUCHE VM, SPITZBARTH I, LAPP S, et al. Reduced angiogenic gene expression in morbillivirus-triggered oncolysis in a translational model for histiocytic sarcoma[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(4):816-830.
- [36] FUJIWARA Y, OKADA K, OMORI T, et al. Multiple therapeutic peptide vaccines for patients with advanced gastric cancer[J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 50(5):1655-1662.
- [37] BORHANI K, BAMDAD T. Low Dose of Lenalidomide Enhances NK Cell Activity: Possible Implication as an Adjuvant [J]. *Iranian Journal of Immunology: IJI*, 2017, 14(2):151-158.
- [38] LI L, YANG S, SONG L, et al. An Endogenous Vaccine Based on Fluorophores and Multivalent Immunoadjuvants Regulates Tumor Micro-Environment for Synergistic Photothermal and Immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3):860-873.
- [39] GORDY JT, LUO K, FRANCICA B, et al. Anti-IL-10-mediated Enhancement of Antitumor Efficacy of a Dendritic Cell-targeting MIP3 α -gp100 Vaccine in the B16F10 Mouse Melanoma Model Is Dependent on Type I Interferons[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2018, 17(2):237-239.
- [40] INDRACCOLO S, VALENTA S. Uncovering Metabolic Effects of Anti-angiogenic Therapy in Tumors by Induced Metabolic Bioluminescence Imaging[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2016, 1464:175-184.

(收稿日期:2017-03-15,修回日期:2017-04-23)