

[文章编号] 1007-385X(2007)03-0291-05

· 综述 ·

以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤药物的研究进展

Development of anti-tumor drugs targeting VEGF/VEGFR: a progress

陈川 综述, 俞德超^{1*}, 滕理送² 审阅(1. 成都康弘生物科技有限公司, 成都 610000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003)

[摘要] 肿瘤的生长和迁移依赖于大量新生血管的生成, 其中 VEGF/VEGFR 途径在肿瘤新生血管生成中起关键作用。近年来, 以 VEGF/VEGFR 作为靶标的抗肿瘤药物的研发取得了很大的进展, 已有数种药物进入临床试验或已上市。针对 VEGF/VEGFR 信号传导途径研发的抗肿瘤药物主要包括中和 VEGF/VEGFR 的抗体(如贝伐单抗、IMC-1121B)、可溶的 VEGFR 类蛋白(VEGF-Trap)和酪氨酸激酶抑制剂(索拉非尼, 舒尼替尼)等, 其中 VEGF 的人源化抗体贝伐单抗是第一个被美国 FDA 批准上市的抗血管生成药物。虽然以 VEGF/VEGFR 为靶点的抗肿瘤药物疗效显著, 但也发现其有某些不良反应, 如血压升高、胃肠穿孔、血栓形成等。此类药物在与传统的放化疗药物联合使用治疗肿瘤时具有协同增效作用, 但这种作用机制还不清楚。综述还对抗血管生成药物抗性的原因进行了讨论。

[关键词] VEGF/VEGFR; 抗肿瘤药物; 血管生成

[中图分类号] R730.54 **[文献标志码]** A

血管生成对肿瘤的生长和转移有着重要作用。新生血管的生长和成熟是一个复杂的多因子和多信号传导过程的结果, 其中涉及到很多血管生成因子[如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 血管生成素(angiopoietin)等]和抑制血管生成的因子[如内皮细胞抑制素(endostatin), 肿瘤抑素(tumstatin), 可溶性血管内皮生长因子受体(sVEGFR)等]。一般情况下这两类因子处于平衡状态。肿瘤发生时能促进血管生成因子分泌, 其中最主要的是 VEGF。近年来以 VEGF 及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)作为靶分子的抗肿瘤新药研发取得了很大的进展, 已经有数个药物经美国 FDA 批准上市(表 1)。本文就 VEGF 及其受体在抗肿瘤血管生成治疗中的研究进展作一综述。

1 VEGF/VEGFR 的结构和生理功能

VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、胎盘生长因子(PlGF), 其中 VEGF-A(简称 VEGF)在血管生成中起重要作用。VEGF mRNA 经过剪切可产生 4 种不同的亚型: VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆。它们的主要区别是与肝素和细胞外基质的结合能力不同。VEGF-A 可形成同源二聚体, 或与 VEGF-B、PlGF 形成异源二聚体。VEGF-C、VEGF-D 在胚胎和出生后的淋巴管发育中起着重要作用。VEGF-E 是一种可溶性病毒蛋白。最近 VEGF 家族又增加了一个成员, 从蛇毒中发现的 VEGF-F^[1]。它的表达受许多的转录调控因子的调节, 如 Sp1, HIF-1, STAT-3, AP-1 等。一些原癌基因的激活(*Ras*, *Src*, *HER2/neu*, *Bcr/Abl*)和抑癌基因(*VHL*, *TP53*,

p73, *PTEN*, *p16*)的失活都可以使其表达量升高^[2]。

VEGFR 有 3 种即 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flk-1)、VEGFR-3(Flt-4)。VEGFR 是一类酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 它由 7 个类 Ig 结构域组成的胞外区; 一个跨膜结构区和胞质内酪氨酸激酶结构区组成。VEGFR 的胞外段是与 VEGF 结合的区域, 两者结合后 VEGFR 构象发生变化, 导致受体二聚化, 其胞内段酪氨酸位点发生自磷酸化, 激活下游的信号传导通路。其中 VEGFR-1 主要分布在血管内皮细胞, 在巨噬细胞、单核细胞、造血干细胞中也有表达, 可与 VEGF-A、VEGF-B 和 PlGF-1 结合。与 VEGFR-2 相比, VEGFR-1 与 VEGF 的亲合力高 10 倍, 但不能激活内皮细胞增殖的信号。VEGFR-1 可能是作为 VEGF 促血管生成的反向调节因子发挥作用, VEGFR-1 还具有介导单核细胞迁移、内皮祖细胞征募、促进造血干细胞存活等生物学功能^[3]。VEGFR-2 主要分布在血管内皮细胞和造血干细胞中, 但在一些非内皮细胞类型也有表达。VEGFR-2 可以与 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 结合。VEGF 刺激内皮细胞的增殖、增加血管的通透性和新血管的生成作用主要是通过结合和激活 VEGFR-2 来实现的^[4]。VEGFR-3 主要表达在淋巴管内皮细胞, 还表达在单核细胞、巨噬细胞等细胞中。VEGFR-3 可以与 VEGF-C 和 VEGF-D 结合。VEGFR-3 参与维持淋巴管内皮细胞的存活, 并促进它增殖和迁移, 与肿瘤细胞淋巴节转移有关^[5]。

[作者简介] 陈川(1977-), 男, 河北石家庄人, 博士, 主要从事肿瘤生物治疗研究。Email: hyperchuan@yahoo.com.cn

* Corresponding author. Email: mich204@yahoo.com

表 1 作用于 VEGF 及其受体的药物
Tab. 1 Antiangiogenesis drugs targeting VEGF/VEGFR

药物名称	作用靶点	肿 瘤	研发单位	研究进展	参考文献
单克隆抗体					
贝伐单抗(avastin)	VEGF	结直肠癌,肾细胞癌,乳腺癌,非小细胞型肺癌	Roche/Genetech	FDA 批准上市(结直肠癌,非小细胞型肺癌)	[9]
HuMV833	VEGF	晚期癌症(结肠直肠癌,乳腺癌)	Protein Design Laboratories	Phase 1	[11]
VEGF Trap	VEGF	肾细胞癌,非霍奇金淋巴瘤,卵巢癌	Sanofi-Aventis/Regeneron	Phase 2/3	[14]
IMC-1121B	VEGF	晚期癌症	Imclone	Phase 1	[16]
酪氨酸激酶的抑制剂					
索拉非尼(sorafenib, BAY 43-9006)	VEGFR-2/3, raf PDGFR- β , c-Kit	肾细胞癌	Bayer/Onyx	FDA 批准上市	[21]
舒尼替尼(sunitinib, SU 11248)	VEGFR-1/2/3, PDGF, c-Kit	胃肠道间质瘤和晚期肾细胞癌	Pfizer	FDA 批准	[22]
Vatalanib (PTK 787)	VEGFR-1/2/3, EGFR, FGFR, RET	晚期直肠癌	Novartis	Phase 3	
AEE 788	VEGFR-1/2, EGFR	结肠癌,多形性恶性胶质瘤	Novartis	Phase 2	
Axitinib (AG 013736)	VEGFR-1/2, PDGFR- β	肾癌	Pfizer	Phase 2	
AMG-706	VEGFR-1/2/3, PDGFR	胃肠癌,非小细胞型肺癌	Amgen	Phase 2	
ZD 2171	VEGFR-1/2/	非小细胞型肺癌,结直肠癌	Astra Zeneca	Phase 2	
ZD6474	VEGFR-1/2, PDGFR- β , c-Kit	非小细胞型肺癌	Astra Zeneca	Phase 2	[24]
CP-547632	VEGFR-2, EGFR, PDGFR	卵巢癌,非小细胞型肺癌	OSI/Pfizer	Phase 2	
Pazopanib	VEGFR-2	骨髓瘤,乳腺癌,肾癌	GlaxoSmithKline	Phase 2	
CHIR 258	VEGFR-1/2, PDGFR, FGFR3	实体肿瘤	Chiron	Phase 1	
KRN 951	VEGFR-2	晚期实体肿瘤(肾细胞癌)	Chiron	Phase 1	

2 以 VEGF/VEGFR 为靶标的抗肿瘤药物的研发进展

大量研究结果表明 VEGF 在许多癌症组织中过量表达,包括肝癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌等等。VEGF 及其受体在肿瘤的生长和转移中起关键性作用,所以可以通过阻断或干扰 VEGF/VEGFR 信号传导通路来控制肿瘤生长。以 VEGF/VEGFR 为靶标的抗肿瘤药物与传统的肿瘤治疗药物相比有很大的优势。在正常生理条件下,人血管生成只在创伤愈合和月经周

期等生理活动中起作用,所以使用抗血管生成药物治疗肿瘤,对人体毒性作用小;肿瘤的生长和迁移依赖于大量新生血管的生成,以 VEGF/VEGFR 为靶点可以达到广谱的抗肿瘤效果;与肿瘤细胞不同,血管内皮细胞具有遗传稳定性,所以被认为是理想的治疗靶点,不易产生对抗血管生成药物的抗性;而且内皮细胞与血液直接接触使药物更加容易到达血管内皮细胞。

2.1 以 VEGF 为靶点的药物

2.1.1 贝伐单抗(商品名 Avastin) 贝伐单抗是美国

Genetech 开发的针对 VEGF-A 的人源化的鼠单克隆抗体。它可选择性中和 VEGF,但不与 VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 等相互作用,特异封闭 VEGF 的生物学功能,如内皮细胞有丝分裂原活性、血管通透性、血管生成活性等^[6]。在临床前实验中,贝伐单抗可有效地抑制多种人类肿瘤细胞移植瘤的生长,如横纹肌肉瘤、恶性胶质瘤、平滑肌肉瘤、乳腺癌等^[7]。但是在体外试验并不能抑制人肿瘤细胞系的生长,可能是由于贝伐单抗只是针对新生血管的生成有关^[8]。

贝伐单抗与依立替康/5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(IFL)联合治疗转移性结肠癌的Ⅱ、Ⅲ期临床试验中,与单独使用化疗药物相比,患者总生存期显著地提高,也未发现抗贝伐单抗的抗体产生^[9]。该药在2004年被FDA批准与化学药物联合治疗转移性结直肠癌的一线用药,也是第一个被批准的以抗血管生成来治疗癌症的药物。贝伐单抗与化疗药物联合使用不仅在结肠癌中有效,而且在肾细胞癌、乳腺癌、非小细胞型肺癌等的Ⅱ、Ⅲ期临床试验中也不同程度地提高了患者的总生存期。在2006年,贝伐单抗又被FDA批准与化学治疗联合作为非鳞状非小细胞晚期肺癌治疗的一线治疗药物。虽然患者对贝伐单抗单独或与化疗药物联合治疗的耐受性较好,但也观察到一些对人体的不良反应,如血压升高、血栓形成、出血、蛋白尿等^[10]。贝伐单抗的治疗作用证明了以血管生成作为靶点治疗肿瘤的可行性,这为肿瘤治疗提供了新思路。

另一个抗 VEGF 人源化单抗 HuMV833 治疗晚期癌症的临床Ⅰ期试验已经结束,1例结肠直肠癌患者获得了14个月的稳定期,其他的患者也有良好的反应,临床Ⅱ期试验即将开展^[11]。

2.1.2 VEGF Trap VEGFR 在体内存在不同的剪切形式,其中一种为可溶性的 VEGFR (sVEGFR)。sVEGFR 只有 VEGFR 胞外的类 Ig 的结构域,人们称这种重组的 sVEGFR 为“Trap”。VEGF Trap 是通过基因工程的方法,将 VEGFR-1 的第2个 Ig 结构域与 VEGFR-2 的第3个 Ig 结构域和人 IgG 的 Fc 片段连接在一起。这样得到的重组蛋白比单纯的 sVEGFR 不仅延长了在体内的半衰期,同时增强了与 VEGF 的结合力^[12]。VEGF Trap 与 VEGF 的结合力比贝伐单抗高,并且它还可与 PlGF 和 VEGF-B 结合。VEGF Trap 在异种移植的小鼠肿瘤模型中完全抑制肿瘤的生长,并使肿瘤的体积缩小^[13]。VEGF Trap 已经结束了在实体肿瘤和非霍奇金淋巴瘤临床Ⅱ期试验,进入卵巢癌Ⅲ期临床试验^[14]。

国内成都康弘生物科技有限公司通过蛋白化学优化筛选的方法,利用包含不同的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 胞外类 Ig 结构域融合蛋白,再与人 Fc 段结合,最终得到了一个具有更好药代动力学和更高 VEGF 结合力的

融合蛋白 KH903^[15]。在小鼠直肠癌 LoVo、肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7 和肝癌 Hep3B 等异种动物模型上, KH903 表现出较好的抗肿瘤活性。它与化疗药物结合使用时可产生抗肿瘤的协同作用。另外,体内外试验表明 KH903 比贝伐单抗的亲合力要高 50~100 倍,多种动物模型上证明 KH903 比贝伐单抗有更强的抗肿瘤活性。KH903 在国内临床Ⅰ期试验很快启动。

2.2 以 VEGFR 为靶点的药物

VEGF 可与细胞外基质结合并储存起来,这样使不同组织、时间的 VEGF 浓度不一,中和 VEGF 比较困难。相反,VEGFR 的数量有限且易被饱和,一些研究者认为抑制 VEGFR 比阻断 VEGF 能更有效地抑制 VEGF 信号传导途径^[16]。

2.2.1 抗 VEGFR 抗体 美国 ImClone 公司研发了人源化的抗 VEGFR-2 的抗体 IMC-1C11,它能特异的与 VEGFR-2 结合。IMC-1C11 在体外能抑制人上皮细胞的迁移与增殖,在多种小鼠肿瘤实验中表现出了显著抑制血管生成的能力。在结肠直肠癌伴随肝转移的临床Ⅰ期试验中,患者表现了很好的耐受性,但没有观察到肿瘤消退^[17]。ImClone 公司还开发了另一种抗 VEGFR-2 抗体的 IMC-1121B,它是完全人源化的单克隆抗体,也能抑制 VEGF 对 VEGFR-2 的激活,现已进入实体肿瘤的Ⅰ期临床试验^[18]。

2.2.2 核酸治疗 核酶能水解特定的 RNA,这种特异性是来自与核酶的结合臂的匹配。Angiozyme 是美国 Boulder 公司研发的一种抗 VEGFR-1、VEGFR-2 的核酶,这种核酶降低了内皮细胞 VEGFR-1/-2 mRNA 的表达,阻断了 VEGF 所介导的生物学功能。Angiozyme 在鼠肿瘤模型中显示了抗肿瘤生长和转移的作用。在临床Ⅰ期试验中表现了很好的耐受性,并且在晚期肿瘤临床Ⅱ期试验中也有很好的疗效^[19-20]。

反义核苷酸是指能够与 mRNA 互补配对的单链 DNA 或 RNA 片段,在转录和翻译水平上阻止蛋白的合成,加速 mRNA 的降解,抑制靶基因的生物学功能。VasGene 公司开发了一种反义核苷酸(VEGF-AS),能特异地减少 VEGF-A、VEGF-C 的水平,在临床Ⅰ期试验中患者体内 VEGF 水平降低,一个患有 AIDS-卡伯希肉瘤的患者症状完全减退,一个皮肤 T 淋巴细胞瘤患者也表现了很好的反应性,临床试验还在评估中^[21]。

此外,美国 Intradigm 公司使用一种新的 RNAi 转运系统开发出能作用于 VEGF 的 RNA 干扰抑制剂 ICS-283,它通过短肽 RGD 配体来识别 $\alpha v\beta 3$ 表达的内皮细胞。在临床前试验研究中,ICS-283 能抑制多种动物模型肿瘤的生长^[22]。具有很好的开发前景。

2.3 以酪氨酸激酶为靶点的药物

人们以 VEGFR 胞内部分的酪氨酸激酶为靶点设

计出许多的小分子化学药物来抑制激酶的激活(tyrosine kinase inhibitors, TKI)。最为引人注目的是索拉非尼和舒尼替尼。索拉非尼(nexavar, sorafenib)是由美国 Onyx 制药公司和德国拜尔公司开发的以 RAF/MEK/ERK 信号途径为靶点的药物,它也能抑制 VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- β 、Flt-3、c-Kit 受体的活性,在临床前实验中能有效地抑制肿瘤细胞的增殖和血管的生成。在转移性肾细胞癌的临床 III 期试验中,索拉非尼显著地提高了患者的总生存期^[23]。在 2005 年 7 月,索拉非尼被 FDA 批准为治疗晚期肾细胞癌的药物。另一个 TKI 药物是辉瑞公司的舒尼替尼(sunitinib),除了能作用于 VEGFR-2,还可作用于 PDGFR- β 、c-Kit、Flt-3。在随机临床 III 期治疗中,舒尼替尼成功地抑制了对伊马替尼产生抗性的胃肠道间质瘤患者的肿瘤发展^[24]。在 2006 年 1 月被 FDA 的批准作为治疗胃肠道间质瘤和晚期肾细胞癌药物。

TKI 药物具有很多的优点,由于是小分子化合物,易于口服或注射;能作用于多个靶点、作用效率高、安全性好、抑制肿瘤效果显著。正因为这些优点,不同医药公司投入了大量人力物力相继开发了许多种 TKI 药物如 PTK787、ZD6474、AG013736 等,相信不久将有更多的此类药物投放市场(表 1)。

3 以 VEGF/VEGFR 为靶标抗肿瘤药物的存在问题

3.1 药效

VEGF/VEGFR 的靶向药物能抑制肿瘤的生长和转移,延长患者生命,但效果有限。在结直肠癌的随机 III 期临床试验中,贝伐单抗与化疗药物联合治疗只能延长癌症患者总生存期 4.7 个月。但抗血管生成药物在动物实验中肿瘤抑制效果明显。临床试验疗效差可能还与治疗肿瘤的时期选择有关,抗血管生成药物比较适合于早期肿瘤患者。晚期肿瘤血管不丰富,处于严重缺氧状态,并有大量的坏死区域,这使得晚期肿瘤依赖血管生成的程度低。这些说明需要更深入地研究 VEGF 在体内的生物学作用,设计更好的临床前试验来评估抗血管生成药物。

3.2 安全性

通过阻断 VEGF 途径进行肿瘤治疗已取得了很好的效果,与传统化疗药物相比,这类药物不良反应小,但是治疗机制比人们原来想象的要复杂得多。在抗体治疗过程中还有许多不良反应如血压升高、血栓形成、出血、蛋白尿和胃肠穿孔等。深入研究 VEGF 的在体内生物学功能可以更好地设计抗 VEGF 药物的临床试验,从患者选择上避免临床试验的失败,如高血压,可以提供降压药物把高血压引起的反应降到最低,或直接把可能危及生命的患者排除^[25]。

3.3 用药剂量

抗血管生成药物在治疗不同肿瘤时所用剂量有很大的差异。瑞典阿斯利康公司的酪氨酸激酶的抑制剂 ZD6474 在低剂量时(100 mg/d)表现出比高剂量(300 mg/d)更好的疗效,高剂量时产生了很大的不良反应。这种现象可能的原因是 ZD6474 对 VEGFR-2 抑制能力比 EGFR 强,在低剂量时 ZD6474 能有效地抑制 VEGFR-2,但在高剂量时对 VEGFR-2 和 EGFR 途径都有抑制^[26]。贝伐单抗在治疗不同肿瘤时,剂量也有很大的变化。这种剂量差异可能是因为不同肿瘤的表达血管生成因子水平和所处外围的环境不同造成的,一些肿瘤需要更高剂量的药物来抑制血管生成。

3.4 联合治疗

3.4.1 联合放疗 最近发现抗 VEGF/VEGFR 的药物与放化疗联合治疗肿瘤时具有协同增效作用,并且不良反应比单独放化疗小。肿瘤内部的缺氧可以活化 VEGF 的生成和肿瘤存活通路,从而对放射性治疗产生抗性。放射性治疗与血管生成抑制药物联合,可以同时作用内皮细胞和肿瘤细胞来克服这种抗性。一些研究者认为 VEGF/VEGFR 的靶向药物能使血管短暂的“正常化”,提高了氧浓度,增加了肿瘤细胞对放射治疗的敏感性,并且还通过抑制放射性治疗后 VEGF 浓度升高来达到抑制肿瘤再生长。但最近研究发现,抗血管生成药物使血管“正常化”,只是个非常短暂的时期,并且与治疗时间和肿瘤类型相关。但在一般情况下,抗血管生成药物显著减少了血管密度,加剧了肿瘤的缺氧。虽然氧浓度没有提高,但与抗血管生成药物联合治疗时同样具有增效作用。这说明抗血管生成的靶向药物怎样与放疗有效地联合及这种联合治疗的具体机制还需要进一步研究^[27-28]。

3.4.2 联合化疗 单一使用抗 VEGF 的抗体药物治疗癌症并不能比化疗有更大的优越性,在与传统化疗结合时却能更好地增加患者的生存期。一些研究者认为这种增效作用是因为抗血管生成的药物可以使肿瘤血管“正常化”,所以使得化疗药物能到达肿瘤内部,从而促进肿瘤细胞的死亡。但这种“正常化”并不是普遍的效应,研究者发现抗血管生成药物能降低肿瘤组织液压,从而使得药物更容易渗入肿瘤内部^[28]。贝伐单抗与卡培他滨联合应用提高了治疗过的转移性乳腺癌患者的反应率,但不能增加患者无瘤生存间期和总生存期;当与紫杉醇联合使用时,能提高未治疗过再发性和转移性乳腺癌患者的总生存期。造成这种差异的原因有两个:已治转移性乳腺癌患者中其他的血管生成因子使得血管生成不依赖于 VEGF;与不同化学药物的联合使用的机制不同。

TKI 在与化疗药物联合治疗时却没有表现很好的

疗效,但在单独治疗时表现出和抗 VEGF 与化学治疗药物一样的治疗效果。一些研究者认为 TKI 能作用多个靶点,单独治疗时表现出较好的效果,但这种多靶点除作用 VEGFR 外,还作用于 PDGFR- β 等其他的酪氨酸激酶受体,抑制了血管的“正常化”,在与化疗药物联合时显现不出协同增效作用,具体的机制还需要进一步的研究。以上的临床试验说明不同的 VEGF/VEGFR 靶向药物在与传统的化疗药物联合使用时需要设计不同的试验方案^[29]。

3.5 抗性的产生

在使用 VEGF/VEGFR 做为药靶的抗肿瘤药物研究中,还要考虑肿瘤细胞对抗血管生成药物的抗性。使用血管内皮生长因子抑制物作为治疗药物时,特别是使用与化疗药物进行联合使用时,有些患者对此类药物的反应性很低。这种抗性的产生的原因:(1) VEGF 的血管生成途径可能被其他途径所代替,这些途径可能是 VEGF 基因家族其他的成员如 VEGF-D、VEGF-C、VEGFR-2 结合的血管生成途径,或者通过不与 VEGF 相关的血管生成途径^[30-31]。(2) 肿瘤细胞的增殖适应了低氧环境,这种增殖不依赖于新生血管的形成。(3) 肿瘤细胞可以征集骨髓来源的血管生成细胞。(4) 肿瘤生长时缺氧的微环境使得其他细胞因子得到高表达,如白细胞介素-8、血管生成素、碱性纤维细胞生长因子(bFGF)等,这些高表达的因子促使血管生成和肿瘤入侵。(5) 整合素信号传导途径对肿瘤血管生成和侵袭有促进作用。(6) 一般来说血管内皮细胞是遗传稳定的二倍体细胞,但在某些情况下变得不稳定,从而对抗血管生成的药物产生抗性^[32]。

4 结 语

抗血管生成是治疗肿瘤的一个新途径,使得抗血管生成药物成为研究的热点,已有 3 种药物被 FDA 批准上市,数十种的药物正在临床试验之中(表 1)。人们期望通过设计更好的抗血管生成药物,与传统的化疗药物联合最终能多方位的治疗肿瘤。血管生成在除肿瘤外其他的一些疾病,如视网膜病变、风湿性关节炎、动脉粥样硬化、子宫内膜异位症等也发挥了重要的作用。因此针对 VEGF/VEGFR 的治疗药物也同样适用这些疾病。已经有 2 种治疗老年性黄斑病变抗血管生成的药物 Lucentis 和 Macugen 上市,这也加速了抗血管生成药物在治疗肿瘤外其他病症的研究。

[参 考 文 献]

[1] Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors [J]. FEBS Letters, 2006, 580(12): 2879 - 2887.
[2] Xie K, Wei D, Shi Q, *et al.* Constitutive and inducible expression

and regulation of vascular endothelial growth factor [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(5): 297-324.

- [3] Zachary I, Gliki G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family [J]. Cardiovasc Res, 2001, 49(3): 568-581.
[4] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 669-676.
[5] Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, *et al.* Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation [J]. Trends Immunol, 2004, 25(7): 387-395.
[6] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, *et al.* Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(5): 391-400.
[7] Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies [J]. Cancer Res, 2005, 65(3): 671-680.
[8] Kim KJ, Li B, Winer J, *et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth *in vivo* [J]. Nature, 1993, 362(6423): 841-844.
[9] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.
[10] de Castro Junior G, Puglisi F, de Azambuja E, *et al.* Angiogenesis and cancer: a cross-talk between basic science and clinical trials (the “do ut des” paradigm) [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59(1): 40-50.
[11] Jayson GC, Mulatero C, Ranson M, *et al.* Phase I investigation of recombinant anti-human vascular endothelial growth factor antibody in patients with advanced cancer [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(4): 555-563.
[12] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, *et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(17): 11393-11398.
[13] Huang J, Frischer JS, Serur A, *et al.* Regression of established tumors and metastases by potent vascular endothelial growth factor blockade [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(13): 7785-7790.
[14] Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant decoy receptor vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity [J]. Clin Colorectal Cancer, 2004, 4(Suppl. 2): S81 - S85.
[15] 刘 征. 抑制血管新生的融合蛋白质及用途: 中国, ZL200510073595. 4 [P]. 2005-12-22.
[16] Zhu Z, Witte L. Inhibition of tumor growth and metastasis by targeting tumor-associated angiogenesis with antagonists to the receptors of vascular endothelial growth factor [J]. Invest New Drugs, 1999, 17(3): 195-212.
[17] Posey JA, Ng TC, Yang B, *et al.* A phase I study of anti-kinase insert domain-containing receptor antibody, IMC-1C11, in patients with liver metastases from colorectal carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4): 1323-1332.