

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.015

· 转化医学 ·

抗 VEGF/VEGFR 类抗癌药物研发的现状和展望

Current status and future perspective of research on anti-VEGF/VEGFR against-cancer drugs

马定昌, 孙文正, 杨彬(广东东阳光药业有限公司, 广东 东莞 523867)

[摘要] 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体 VEGFR(VEGF receptor)所介导的“出芽式血管生成(sprouting angiogenesis)”,在生理及病理性血管生成中均扮演着重要的角色,尤其在肿瘤血管生成方面起到关键的作用。靶向 VEGF 以及 VEGFR 的药物正在不断被开发出来,如 bevacizumab、sorafenib、afibercept 等,这些药物以不同的方式抑制 VEGF/VEGFR 信号通路,在临床上已被证明能有效抑制多种肿瘤的生长,成功实现了相关药物的临床转化。但随着临床研究的不断推进,抗 VEGF/VEGFR 靶向治疗的局限性逐渐显露出来,包括肿瘤对药物的抵抗性以及药物带来的不同程度的毒性作用,这些问题同时也是转化医学面临的重要问题,故新靶点以及新药物的研发迫在眉睫。本文对抗 VEGF/VEGFR 抗癌药物研发和治疗的背景、现状以及面临的挑战等问题进行了系统的综述,并为相关药物临床转化的推进作出了展望。

[关键词] VEGF; 血管生成; 肿瘤; 靶向治疗; 转化医学

[中图分类号] R979.1; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)05-0637-09

自从 Folkman 等^[1]于 1971 年提出以抑制肿瘤血管生成作为肿瘤治疗的理念之后,关于肿瘤血管生成的研究不断深入。其中,对 VEGF 及其受体 VEGFR 基因的发现与鉴定,对于认识肿瘤血管生成,是重要的里程碑事件^[2]。而 VEGF/VEGFR 介导的信号通路的发现,为理解生理性血管生成以及肿瘤血管生成提供了更直观的视角^[3]。在基础理论的支持下,抗肿瘤研究的临床转化开始得以实现,以 VEGF 为靶点的抗肿瘤药物被不断开发出来,其中 bevacizumab 成为第一个抗血管生成的抗肿瘤单抗药物,被批准用于转移性结直肠癌的治疗^[4]。Bevacizumab 同时被应用于其他适应证的临床研究,其他的以 VEGF 为靶点的药物也陆续被开发出来。

而除 VEGF/VEGFR 介导的信号通路外,其他相关的信号途径也被发现在肿瘤血管生成中扮演重要角色,包括 Angiopoietin (Ang)-Tie、Delta-Notch 以及 Eph-rin-Eph 等等^[3]。而鉴于目前抗 VEGF 治疗在临床转化上所遇到的阻力,寻找新的靶点以及新的治疗药物已经成为了新的方向。本文全面介绍 VEGF 与生理性及与肿瘤血管生成的关系、抗 VEGF 药物的开发现状以及抗 VEGF 治疗的问题与发展方向。

1 VEGF 与生理性及病理性血管生成

已有大量的实验证据表明,VEGF 在血管的生长及分化中起着重要的作用。“出芽式血管生成”是生理性血管生成最经典的理论,VEGF/VEGFR2 信号在顶端细胞(tip cell)迁移、茎细胞(stalk cells)增

殖以及血管出芽中起着重要的作用^[5]。更多关于 VEGF 促进血管生成的分子机制参照 Jonathan 等^[5]的综述。具体而言,VEGF 在生理性血管生成中扮演四大角色,即内皮细胞的分裂素、复活因子、抗凋亡因子以及强有力的血管通透因子;并在胚胎及早期产后发育、软骨内骨生成、女性生殖系统以及伤口愈合中起着重要的作用^[6]。

同时,VEGF/VEGFR2 信号也在肿瘤血管形成、生长以及转移中起着关键作用。肿瘤内部的低氧环境激活低氧诱导因子 HIF(hypoxia-inducible factor),HIF 通过增加基因转录的频率以及加强 VEGF 的 mRNA 的稳定性来促进 VEGF 的过表达;另一方面肿瘤细胞可通过自分泌与旁分泌结合的方式维持 VEGF 的水平,在基质金属蛋白酶(MMPs)与周皮细胞的参与下,VEGF 刺激内皮细胞出芽并迁移,最终致使肿瘤血管网的延伸与扩充^[7],为肿瘤的生长提供足够的血液供应。因此,低氧诱导的 VEGF 信号是肿瘤生长的重要因素,如 VEGF 可通过 VEGF/

[基金项目] 广东省引进创新科研团队计划资助项目(No. 201101Y0104990178)。Projects supported by the Innovative Research Team Program of Guangdong Province(No. 201101Y0104990178)

[作者简介] 马定昌(1992-),男,广东省清远市人,本科,研发人员,主要从事单克隆抗体开发,E-mail: madingchang@hecpharm.com

[通信作者] 杨彬(Yang Bin, corresponding author),Email: yangbin@hecpharm.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20151017.1635.016.html>

VEGFR2--Neuropilin-1 信号途径促进胶质细胞瘤的生长^[8]。VEGF 介导的血管生成被发现广泛存在于乳腺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、膀胱癌和前列腺癌等恶性肿瘤中^[7]。以 VEGF 介导的血管生成成为靶点, 已成为目前治疗肿瘤的重要策略之一^[7,9-10]。

2 抗 VEGF/VEGFR 药物开发现状及其瓶颈

2.1 单抗类药物

2.1.1 抗 VEGF 单抗 第一个以 VEGF 为靶点的全长人源化小鼠单抗 Bevacizumab(贝伐单抗), 自被 FDA 批准应用于转移性结直肠癌的治疗^[4]以来, 在临床上与化疗结合被广泛用于各种实体瘤以及眼科疾病的治疗试验(表 1), 但临床效果在不同的肿瘤之间存在差异^[11-19]。目前, Bevacizumab 还被 FDA 批准用于非小细胞肺癌、肾细胞癌的治疗; 但由于未能改善总生存期(overall survival, OS), 并出现罕见的偶发性致命副作用而被 FDA 撤销用于转移性乳腺癌治疗的批准, 此外, 高昂的治疗费用也受到不少的质疑^[20]。而在卵巢癌、恶性胶质瘤、转移性黑色素瘤等数种实体瘤的临床试验中, 也普遍发现 Bevacizumab 并没有改善患者的 OS, 只对其中几种实体瘤患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)有改善^[14-18]。有研究利用 Meta 分析^[21-22]指出, 相比单独利用化疗, Bevacizumab 会导致更大频率的致死性不良事件(fatal adverse events, FAEs); 以及增加眼疾患者(severe systemic events, SSEs)的风险。Bevacizumab 在肿瘤以及眼疾临床治疗上的局限已逐渐凸显出来。

与 Bevacizumab 同源的重组 Fab 单抗, Ranibizumab(雷珠单抗), 主要被批准用于包括年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD)、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等新生血管相关眼疾的治疗^[23-26](表 1)。相比于 Bevacizumab, Ranibizumab 对 VEGF-A 有更高的亲和力, 并由于缺少 FC 段而具有较小的免疫原性^[10]。但在 Leveziel 等^[27]的报道中, 有高达 17% 的 AMD 患者, 被检测到有抗 Ranibizumab 免疫球蛋白的出现。Wu 等^[22]利用 meta 分析指出, Ranibizumab 与 Bevacizumab 在眼科疾病的治疗中疗效相近, 但 Bevacizumab 表现出增加眼疾患者 SSEs 的风险, 而 Ranibizumab 则相对安全。但在个别临床试验中会出现视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)脱落, 以及在长期用药中出现耐药性(包括 ranibizumab 和 bevacizumab)以及在光学相干断层扫

描出现持续流体等不良现象, 而这些治疗局限都能在 aflibercept 的治疗中得到一定的改善^[28-29]。Ranibizumab 在眼科疾病治疗的安全性仍需要更长时间的考察与研究。此外, 以 VEGF-C 为靶点的单抗 VGX-100, 在临床前的研究^[30]发现, 可有效抑制角膜移植所伴随的抗原提呈细胞的成熟与转移, 提高角膜移植的存活率, 有望应用于角膜移植的辅助治疗中。而由 ESBAtech 开发的以 VEGF 为靶点的单链抗体 FV 片段(single-chain FV, scFv)ES-BA1008, 主要用于 AMD 的临床治疗, 目前正处于 III 期临床, 但未见相关文献报道。

2.1.2 抗 VEGFR 抗体 Ramucirumab 是唯一已上市的抗 VEGFR2 的全长人源 IgG1 单抗, 可特异性地结合 VEGFR2 的胞外域并阻断 VEGFR2 相关的信号通路。在各种实体瘤开展广泛试验的 Ramucirumab(表 1), 已作为胃癌与非小细胞肺癌的治疗用单抗被 FDA 批准上市, 但在数个 III 期临床试验中, 并未取得转移性乳腺癌及肝癌 OS 的改善^[31-34]。其他的抗 VEGFR 抗体包括以 VEGFR-2 为靶点的 tanibirumab、sevacizumab、GMR-011 以及以 VEGFR-3 为靶点的 mF4-31C1, 在临床前的动物模型上均表现出不同程度的抗肿瘤以及新生血管活性^[35-38](表 1)。

2.1.3 双特异性抗体 目前在研的以 VEGF 为靶点之一的双特异性抗体有两种, 一种是由 Roche 开发的, 以血管生成素 2(Ang-2)以及 VEGF 为靶点的单抗 RG-7221, 临床前发现具有抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞传播以及移植瘤生长等活性^[39](表 1); 另外一种抗 DKLL-4/VEGF 单抗, 其中包括由 Celgene 和 OncoMed 共同开发的 OMP-305B83, 以及由 AbbVie 开发的 ABT-165, 目前未有相关文献报道。

2.2 融合蛋白与多肽类疫苗

2.2.1 VEGFR 融合肽 VEGFR 融合肽, 即 VEGF-Trap, 作为一种 VEGF 诱饵受体, 能结合所有类型的 VEGF 并具有较低的免疫原性^[40]。相比于 Bevacizumab 与 Ranibizumab, VEGF-Trap 与 VEGF-A 有更高的亲和力, 能结合前两者不能结合的 PlGF 与 VEGF-B, 并对 VEGFR1 与 VEGFR2 的活化, 以及 VEGF-A 介导的钙动员与内皮细胞迁移有着更强的抑制作用^[41]。

目前已开发的 VEGF-Trap 有两种, 一是由 Regeneron 与拜耳联合开发的 Aflibercept(阿柏西普), 二是由国内康弘药业开发的 conbercept(康柏西普)。Aflibercept 在临床上被广泛用于各种实体瘤的治疗(表 2), 对肿瘤表现出很高的抑制率以及良

表 1 单抗类药物

类型	药物	靶点及机制	最高阶段	临床前研究及临床应用	治疗效果	安全性
抗 VEGF 抗体	Bevacizumab	VEGF 配体拮抗剂	上市 (mCRC、mRCC、NSCLC)	mCRC、mRCC、NSCLC、mBC(III)#、OC(III)、GBM(III)、PC(III)、MM(III)、HC(II)、NET(II)、AMD	[mCRC] + 化疗, PFS 与 OS ^[11] ; [mRCC] + IFN, PFS 与 OS ^[12] ; [NSCLC] + 化疗, PFS 与 OS ^[13] ; [mBC]PFS, no OS ^[14] ; [OC]PFS, no OS ^[15] ; [GBM]PFS, no OS ^[16] ; [PC] + 化疗, no PFS 与 OS ^[17] ; [MM]no OS ^[18] ; [AMD]提高视敏度,疗效与 Ranibizumab 相似 ^[19]	有增加肿瘤患者 SAEs 与 FAEs 的风险 ^[21] ,有增加眼疾患者 SSEs 的风险 ^[22]
	Ranibizumab	VEGF 配体拮抗剂	上市(AMD、DME)、(RVO、MCNV)*	AMD、DME、RVO、MCNV	[AMD]防止视力丧失,提高 VA ^[23] ; [DME]防止视力丧失,提高 BCVA ^[24] ; [RVO]降低 CMT,提高 BCVA ^[25] ; [MCNV]降低 CMT,提高 BCVA ^[26]	未证明增加眼疾患者不良事件的风险 ^[22]
	VGX-100	VEGF-C 配体拮抗剂	I 期临床	小鼠角膜移植模型	抑制角膜血管生成反应,提高角膜移植存活率 ^[30]	-
	Ramucirumab	VEGFR2 拮抗剂	上市(NSCLC、GC 或 GEJ)	GC 或 GEJ、NSCLC、mBC(III)、HC(III)、mRCC(II)、mCRC(II)、EFP(II)、MM(II)	[GC]+ 紫杉醇, OS ^[31] ; [NSCLC]+ 多烯紫杉醇,中位 PFS,中位 OS ^[32] ; [mBC]+ 多烯紫杉醇,中位 PFS, no 中位 OS ^[33] ; [HC]no PFS 与 OS ^[34]	无报道有增加不良事件的风险
抗 VEGFR 抗体	Tanibirumab (TTAC-0001)	VEGFR2 拮抗剂	I 期临床	大鼠模型	抑制和使脉络膜新生血管退化 ^[35]	-
	IMC-3C5 (mF4-31C1)	VEGFR3 拮抗剂	I 期临床	小鼠角膜移植模型; 小鼠前列腺癌模型	提高淋巴管生成,提高角膜移植存活率 ^[36] ;抑制肿瘤淋巴管生成及迁移 ^[37]	-
	Sevacizumab	VEGFR2 拮抗剂	I 期临床	小鼠移植瘤	对肿瘤生长有强烈抑制作用 ^[38]	-
双特异性抗体	RG-7221 (anti-A2V)	Ang2 与 VEGF 配体拮抗剂	II 期临床	小鼠肿瘤模型	强烈抑制肿瘤血管生成、肿瘤细胞传播以及小鼠肿瘤模型与人移植瘤的生长 ^[39]	-

*:经欧盟批准,在欧洲上市;#:表示该药物有文献报道的最高阶段;括号内为上市对应的适应证;-:表示未有相关文献报道;+:表示结合相关药物;[]:括号内为适应证,其注释参考表 3,括号外为疗效,加 no 表示临床上未达到该适应症的相应观察终点,未加 no 表示达到相应观察终点。mCRC: metastatic colorectal cancer; mRCC: metastatic renal cell carcinoma; mBC: metastatic breast cancer; OC: ovarian cancer; SAEs: serious adverse event; GBM: glioblastoma; PC: pancreatic cancer; MM: metastatic melanoma; HC: hepatocellular carcinoma; NET: neuroendocrine tumors; VA: visual acuity; MCNV: myopic choroidal neovascularization; BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central foveal thickness; GC: gastric cancer; GEJ: gastroesophageal junction cancer; EFP: epithelial ovarian, fallopian tubes or peritoneal carcinoma

好的患者耐受性^[42]。但除了 mCRC 却没有发现在其他肿瘤上取得对患者 OS 的改善^[43-45]。并且, aflibercept 同样会带来一般抗 VEGF 治疗伴随的副作用,而且会提高化疗相关副作用的频率($\geq 5\%$),包括中性粒细胞减少、高血压、腹泻、蛋白尿等^[46]。同时, Qi 等^[47]利用 meta-分析发现, aflibercept 的临床使用会提高致死性不良事件(FAEs)发生的频率,

包括感染、出血、胃肠毒性等。在另一方面, aflibercept 对 AMD 患者在最佳矫正视力上有改善作用^[48],并且在对抗 Bevacizumab 与 Ranibizumab 抵抗的 AMD 患者中, aflibercept 能有效降低视网膜厚度以及视网膜流体体积,但并未改善视敏度^[49]。而 conbercept 与 aflibercept 一样,对 VEGF-A 所有亚型以及 PIGF 与 VEGF-B 有着高亲和力,表现出显著的抗

血管生成活性^[50]。在体外实验中, conbercept 被发现能抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的迁移以及其血管空腔的形成,并能诱导 HUVECs 的细胞凋亡,在玻璃体注射治疗中,也同样发现可抑制视网膜血管新生^[51]。Conbercept 由于对患者 BVCA 有改善而在国内被批准用于 AMD 的治疗^[52],但其安全性以及效能的持久性还有待进一步的临床实验验证。

2.2.2 多肽类疫苗 通过诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTLs)反应来对肿瘤细胞进行杀伤,是抗肿瘤疫苗的一大特性(表 2)。Elpamotide 特异性结合 VEGFR2-169 受体亚型,能诱

导人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)单体型 A * 2402 阳性患者发生 CTLs 反应,从而抑制肿瘤的血管生成,有望用于胆道癌以及胰腺癌的治疗^[53-54]。CIGB-247 则是一个以 VEGF 为抗原的疫苗,已经开始在肺肿瘤中的临床研究^[55]。而有另外一种疫苗,则是通过融合多种治疗性蛋白,其中包括 VEGFR1/2,也被发现确实能诱导 CTL 反应^[56-57]。其他的疫苗类药物包括 VEGFR1-770/VEGFR1-1084,OCV-101 以及 hVEGF26-104/RFASE 等,这些疫苗大多是 VEGFR 的拮抗剂或调节剂,但其具体活性及疗效尚未见相关文献报道。

表 2 融合蛋白、多肽类疫苗及其他类药物

类型	药物	靶点及机制	最高阶段	临床前研究及临床应用	治疗效果	安全性
融合蛋白	Aflibercept	VEGF-A 与 VEGF-B 配体拮抗剂	上市(AMD、mCRC)	AMD、mCRC、NSCLC (III)#、PCa(III)、MM (II)、OC(II)、GCS (II)、GBM(II)	[mCRC] + FOLFIRI, PFS 与 OS ^[43] ; [NSCLC] + 多西紫杉醇, 中位 PFS, no 中位 OS ^[44] ; [PCa] no OS ^[45] ; [AMD] 防止 BCVA 丧失, 提高 BCVA ^[48]	提高 NSCLC 患者、PCa 患者 SAEs 的频率 ^[44-45] ;
	Cconbercept	VEGF 配体拮抗剂	上市(AMD)*	AMD	提高 BCVA ^[52]	耐受性良好
肽类疫苗	Elpamotide	VEGFR2 拮抗剂	III 期临床	BTC(II)、PC(I)	[BTC] + 化疗, 适度的抗肿瘤活性, 提高患者生存中值 ^[53] ; [PC] + 化疗, 有效诱导 CTL 反应 ^[54]	安全性良好
	VEGFR1/2 peptide	VEGFR1 与 VEGFR2 调节剂	II 期临床	ESCC (I)、mCRC (I)	[ESCC] + 放化疗, 有效诱导 CTL 反应 ^[56] ; [mCRC] 有效诱导 CTL 反应 ^[57]	安全性良好, 暂未发现严重不良事件
	CIGB-247	VEGF 配体调节剂	I 期临床	小鼠肺肿瘤模型	抑制肿瘤生长, 减少肿瘤转移的数量及大小 ^[58]	-
RNA 适体	Pegaptanib	VEGF-165 配体拮抗剂	上市(AMD)	AMD、DME(II / III)	[AMD] 防止视力的继续丧失, 改善视力 ^[63] ; [DME] 提高视敏度 ^[64]	安全性良好
人参皂素	Ginsenoside Rg3	VEGF 配体拮抗剂	上市*	小鼠肺癌模型	抑制肿瘤生长及迁移、减缓体重下降以及提高总生存期 ^[65]	-
寡糖类	Muparfostat sodium	VEGFR 拮抗剂	III 临床	HC(II)	[HC] 提高 DFS ^[66]	耐受性良好
类环肽	Plitidepsin	VEGFR1 调节剂	III 临床	NSCLC(II)、SCLC (II)、MTC(II)、RCC (II)、MM(I / II)	在 MM 患者上表现出抗肿瘤活性 ^[67]	耐受性良好

*: 经欧盟批准, 在欧洲上市; #: 表示该药物有文献报道的最高阶段; 括号内为上市对应的适应证; -: 表示未有相关文献报道; +: 表示结合相关药物; []: 括号内为适应证, 其注释参考表 3, 括号外为疗效, 加 no 表示临床上未达到该适应证的相应观察终点, 未加 no 表示达到相应观察终点。PCa: prostatic carcinoma; GCS: gynecology carcinoma sareomatodes; BTC: biliary tract cancer; ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; MTC: medullary thyroid carcinoma

2.3 VEGF/多靶点酪氨酸酶抑制剂

VEGF 的两个主要受体 Flt-1 与 Flk-1/KDR 都是酪氨酸激酶受体,因此,酪氨酸酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 在抗肿瘤血管生成的临床治疗中得到广泛的应用。Sorafenib (索拉非尼), sunitinib (舒尼替尼) 与 pazopanib (帕唑帕尼) 是三种最初被 FDA 批准用于肾细胞癌治疗的 TKI。但这些小分子在治疗中出现的“脱靶效应 (off-target effects)”以及因此引发的各种副作用是限制其疗效的关键因素^[58]。Tivozanib 与 Axitinib 是两种近年被 FDA 批准用于转移性肾细胞癌的治疗的 TKI, III 期临床均显示其在无进展生存期与肿瘤反应率方面均优于原有的肾细胞癌药物 sorafenib, 并表现出可控的副作用, 但对患者的 OS 均无明显改善。而 FDA 基于影响了患者的 OS, 撤销了对 Tivozanib 用于肾细胞癌治疗的批准^[59-60]。目前, 特异性更高的 TKI, 包括 cediranib、motesanib、vandetanib 与 nintedanib 等, III 期临床显示绝大多数能对肿瘤的反应率 (response rate, RR) 以及患者的 PFS 有明显的改善, 但均未发现对 OS 的改善^[61]; 同时, 利用 Meta 分析发现, VEGF TKI 会较普遍引起包括贫血、粒细胞减少、出血、高血压和腹泻等在内的多种副作用^[62]。

2.4 其他药物

Pegaptanib (哌加他尼钠) 是一种 28 个碱基大小的 RNA 适体, 可通过特异结合胞外的致病亚型 VEGF165 来抑制眼球的血管异常, 临床上被用于 AMD 与 DME 的治疗^[63-64] (表 2)。国内上市的中药一类单体制剂, 参一胶囊 (ginsenoside Rg3), 是一种人参皂苷, 在肝癌的小鼠模型上被证明有抑制肿瘤生长及迁移、减缓体重下降以及提高 OS 的作用^[65]。Muparfostat 的钠盐是一种肝素酶抑制剂, 但对 VEGF 受体也有抑制作用, 能延长肝癌患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS)^[66]。类环肽 plitidepsin 在多种实体瘤中都有开展临床研究 (表 2), 但除了黑色素瘤^[67], 并未报道在其他实体瘤上有抗肿瘤活性。还有一种新型药物 DARPins (预设计锚蛋白重复蛋白), 不仅具有高亲和力以及高特异性, 而且体积小, 稳定性高, 能部分克服单抗药物的局限性, 是未来靶向药物发展的一个重要方向^[68]。

3 抗 VEGF/VEGFR 药物研发的挑战与对策

由于肿瘤血管生成的复杂性以及 VEGF 在生理性以及病理性血管生成中的双重作用, 目前用于肿瘤及眼疾治疗的抗 VEGF 药物, 在其临床转化中都在不同程度上遇到治疗瓶颈。

3.1 抗 VEGF 药物面临的挑战

抗 VEGF/VEGFR 药物治疗面临的问题可分为两大方面: 一是肿瘤对抗 VEGF/VEGFR 药物的抵抗; 二是抗 VEGF/VEGFR 药物治疗中出现的严重副作用。肿瘤抵抗性出现的原因可能有: 一是通过对药物的快速适应来回避抗血管生成治疗, 这些适应包括上调其他促血管生成环路、从骨髓中招募血管祖细胞以及促血管生成的单核细胞、增加周皮覆盖保护血管等方式^[69]; 二是肿瘤自身预先存在的补偿机制来回避药物的杀伤, 比如除 VEGF 外的其他促血管生成因子的活化, 如胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF), 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs), interleukin-8 等^[5]、预先存在的炎症因子对血管的保护等^[69]; 三是肿瘤自身对于 VEGF 介导的血管生成的独立性, 不同的肿瘤有不同的形成血管的机制, 除了血管生成, 肿瘤还可通过后血管生成、血管球血管形成、套叠性微血管生长、血管选定以及血管拟态等方式来维持血管的丰度^[70], 如黑色素瘤以及肺癌的转移就被发现是独立于血管生成的^[71]。

在临床中抗 VEGF/VEGFR 药物不仅可以抑制肿瘤血管的生成, 同样能对正常的血管生成产生影响, 如修饰先前存在的血管, 导致肾小球以及多种内分泌器官内皮细胞的丧失^[72]。VEGF 是介导机体内皮细胞生长以及血管生成的重要细胞因子, 因此, VEGF 的抑制可导致机体不同的损害, 如高血压、胃肠毒性、甲状腺功能减退、蛋白尿、凝血障碍和神经毒性等等^[73]。由于 VEGF 在血管舒张以及维持正常肾功能中的重要作用, 抗 VEGF/VEGFR 治疗所引起的肾损伤, 包括蛋白尿、血栓性微血管病等也有广泛的临床研究证据^[74]; VEGF 抑制对于心脏的损伤也有相关的研究报道^[75]。除了对机体自身的毒性外, 也有研究^[72]发现抗 VEGF 治疗出现严重的反弹, 如在短暂的抑制过后, 出现肿瘤血管的快速“再生”; 或是诱导肿瘤低氧以及 stanniocalcin 2 的表达, 直接促进肿瘤生长^[76]。还有研究^[77]提出, VEGF 抑制 HGF (肝细胞生长因子) 依赖的 c-MET 蛋白的磷酸化以及肿瘤细胞的迁移, 抗 VEGF 治疗有可能会阻断 VEGF 的抑制效应从而导致肿瘤细胞侵袭性增加。

3.2 抗 VEGF/VEGFR 药物临床研究的局限性

药物在人体上的临床效果总会低于临床前的癌症模型的试验效果, 而导致这种局限性的一个重要原因是临床前研究所用的动物模型与人体施药后反应的不对等性^[78]。动物模型的肿瘤血管结构生长

迅速, 并抵抗血管生成治疗有更高的可塑性及更明显的反应, 而人体肿瘤的生长周期长, 用药周期也长, 对药物治疗的反应慢, 并受更多的因素影响^[79]。

虽然在临床研究发现不少药物只改善患者的 PFS, 而对 OS 没有明显作用, 但对于以 PFS 或者 OS 作为观察终点的方法受到了质疑, 一方面 OS 的确定需要数年的时间, 另外有不同研究利用 Meta 分析以及合并分析 (pooled analysis) 都指出, 无论是肿瘤反应、疾病进展时间 (time to progression, TTP) 还是 PFS, 均无法很好预测 OS^[80]。新的指示物或者观察点亟需确定, 虽然利用抗血管生成药物来抑制肿瘤生长在临床转化中已取得一定的成功, 但至今未曾确定一种有效的生物标记^[81], 这同时也是转化医学中面临的重要课题。另一个问题是肿瘤的诊断往往在肿瘤成熟的后期, 这很大程度限制了治疗的效果以及治疗的策略。因此, 确定一种有效的预测性生物标记是有必要的, 有两方面的好处: 筛选病人, 使药物治疗的疗效最大化, 并避免多余的治疗; 防止生物标记阴性的病人接受无益的治疗所带来的副作用^[82]。

3.3 抗 VEGF/VEGFR 药物研究的可能方向

最新研究^[9]提出, 肿瘤血管生成的机制不局限于经典的“出芽式血管生成”, 还包括周皮细胞-内皮细胞粘附接触、渗透性增加、血管舒张以及骨髓来源的内皮祖细胞的参与等复杂过程。抗 VEGF/VEGFR 治疗或许只抑制了肿瘤生长的其中一个环节或途径, 而有更多的环节及途径维持肿瘤的血流供应, 这或许是肿瘤对 VEGF/VEGFR 药物产生抵抗性的原因。对于这个问题, 可能的方向有以下几点: (1) 转移靶点, 临床前的研究建议以 VEGF 家族的其他成员 (如 PIGF) 为靶点, 在低氧的条件下, 外源性的 PIGF 可刺激肿瘤细胞的增殖及迁移, 抗 PIGF 治疗能抑制新生血管丛的发育^[83]; 或以介导肿瘤细胞与微环境相互作用的整合素 (integrin) 为靶点, 新开发的靶向 $\beta 1$ 整合素的单抗 OS2966 已在临床上证明, 在 bevacizumab 抵抗的恶性胶质瘤模型上, 能有效促使肿瘤的萎缩^[84]。(2) 多靶点同时用药, 如 bevacizumab 与 VEGFR TKI 联合用药, 或是同时靶向 VEGF 及其他配体 (如神经毡蛋白, neuropilin) 进行用药, 这种方式已证明可以加强临床治疗的疗效^[78]; 或是同时靶向 VEGF 与其他因子用药, 如对肺癌或结直肠癌的小鼠模型同时施用抗白介素 17 (IL-17) 单抗与抗 VEGF 单抗, 被证明疗效要好于单独施加抗 VEGF 单抗^[85];(3) 寻找新的临床生物标记以及建立更有效快速的临床评价体系, 目前关于

生物标记物的确定还存在一定的争议, 有支持循环型促血管因子 (circulating angiogenic factors, CAF) 的, 包括 VEGF、PIGF 以及 VEGFR^[61], 也有许多研究支持循环型内皮细胞^[86]; 还有一些在用 aflibercept 治疗的胶质细胞瘤研究中, 支持骨髓细胞以及趋化因子作为治疗进展的生物标记^[87], 更多关于生物标记的研究请参照 Huang 等^[61]的综述。

4 结语

不可否认抗 VEGF 治疗在肿瘤治疗上取得了令人瞩目的成就, 已经开发的和正在开发的抗 VEGF 药物为肿瘤的治疗带来了曙光。就目前而言, aflibercept 表现出了相比其他抗 VEGF/VEGFR 药物更大的优越性, 相信在不久的将来会被应用于更多实体瘤的治疗。但临床上肿瘤抗性以及毒性作用的解决涉及转化医学的众多方面, 既需要对肿瘤致病机制临床前研究, 也需要开发出不同性质的亲和力更高和安全性更好的药物, 以及不同的用药方法 (如多种单抗、单抗与化药、单抗与中药联用等)。

[参考文献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [2] Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen [J]. *Science*, 1989, 246(4935): 1306-1309.
- [3] Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1): 1-9.
- [4] Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(2): 328-335.
- [5] Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and anti-angiogenic therapies in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3190-3200.
- [6] Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(6): C1358-1366.
- [7] Gerald M. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis [J]. *Oncologist*, 2000, 5(Suppl 1): 3-10.
- [8] Hamerlik P, Lathia JD, Rasmussen R. Autocrine VEGF-VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 507-520.
- [9] Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: Mechanisms of anti-tumour activity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 579-591.
- [10] Pieramici DJ, Rabena MD. Anti-VEGF therapy: Comparison of current and future agents [J]. *Eye*, 2008, 22(10): 1330-1336.
- [11] Welch S, Spithoff K, Rumble RB, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: A systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(6): 1152-1162.

- [12] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2137-2143.
- [13] Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(8): e22681.
- [14] Kümler I, Christiansen OG, Nielsen DL. A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8): 960-973.
- [15] Ye Q, Chen HL. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: A meta-analysis from four phase III randomized controlled trials [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(3): 655-666.
- [16] Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma[DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 9: CD008218. doi:10.1002/14651858.
- [17] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: Phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3617-3622.
- [18] Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): Preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 620-630.
- [19] Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(7): 1465-1475.
- [20] Hayes DF. Bevacizumab treatment for solid tumors: Boon or bust? [J]. *JAMA*, 2011, 305(5):506-508.
- [21] Huang H, Zheng Y, Zhu J, et al. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3):e89960.
- [22] Wu B, Wu H, Liu X, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(7): e101253.
- [23] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1419-1431.
- [24] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801.
- [25] Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(8): 1594-1602.
- [26] Wu TT, Kung YH. The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(2): 129-133.
- [27] Levezuel N, Pelat T, Watier H, et al. Detection of antiranibizumab antibodies among patients with exudative age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232(1): 53-56.
- [28] Fujii A, Imai H, Kanai M, et al. Effect of intravitreal aflibercept injection for age-related macular degeneration with a retinal pigment epithelial tear refractory to intravitreal ranibizumab injection [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1199-1202.
- [29] Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: Tachyphylaxis or tolerance? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(1): 1-2.
- [30] Hajrasouliha AR, Funaki T, Sadrai Z, et al. Vascular endothelial growth factor-C promotes alloimmunity by amplifying antigen-presenting cell maturation and lymphangiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1244-1250.
- [31] Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235.
- [32] Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9944): 665-673.
- [33] Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, et al. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled Phase III Trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(2): 141-148.
- [34] Zhu AX, Finn RS, Mulcahy M, et al. A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(23):6614-6623.
- [35] Kim J, Kim TE, Kim JA, et al. Intravitreal tanibirumab, a fully human monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor receptor 2, partially suppresses and regresses laser-induced choroidal neovascularization in a rat model [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(10):847-853.
- [36] Bock F, Onderka J, Dietrich T, et al. Blockade of VEGFR3-signalling specifically inhibits lymphangiogenesis in inflammatory corneal neovascularisation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(1):115-119.
- [37] Burton JB, Priceman SJ, Sung JL, et al. Suppression of prostate cancer nodal and systemic metastasis by blockade of the lymphangiogenic axis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7828-7837.
- [38] Yu Y, Lee P, Ke Y, et al. Development of humanized rabbit monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor receptor 2 with potential antitumor effects [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(3): 543-550.
- [39] Kienast Y, Klein C, Scheuer W, et al. Ang-2-VEGF-A Cross-Mab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A

- and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24):6730-6740.
- [40] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(17): 11393-11398.
- [41] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(2): 171-185.
- [42] Teng LS, Jin KT, He KF. Clinical applications of VEGF-trap (aflibercept) in cancer treatment [J]. *J Chin Med Assoc*, 2010, 73(9): 449-456.
- [43] Taberero J, Van Cutsem E, Lakomý R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):320-331.
- [44] Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, et al. Aflibercept and dDocetaxel versus docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A randomized, controlled phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(29): 3640-3647.
- [45] Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase 3, double-blind randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8):760-768.
- [46] Saif MW, Relias V, Syrigos K, et al. Incidence and management of Ziv-aflibercept related toxicities in colorectal cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5): 1028-1035.
- [47] Qi WX, Tang LN, Shen Z, et al. Treatment-related mortality with aflibercept in cancer patients: A meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(4): 461-467.
- [48] Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: Ninety-six-week results of the VIEW studies [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 193-201.
- [49] Griffin DR, Richmond PP, Olson JC. Intravitreal aflibercept outcomes in patients with persistent macular exudate previously treated with bevacizumab and/or ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [DB/OL]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 497178. doi: 10.1155/2014/497178.
- [50] Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect in vivo [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(8): e70544.
- [51] Wang F, Bai Y, Yu W, et al. Anti-angiogenic effect of KH902 on retinal neovascularization [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(9): 2131-2139.
- [52] Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9):1740-1747.
- [53] Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, et al. Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(2):490-495.
- [54] 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.
- [55] Bequet-Romero M, Morera Y, Ayala-Àvila M, et al. CIGB-247: A VEGF-based therapeutic vaccine that reduces experimental and spontaneous lung metastasis of C57Bl/6 and BALB/c mouse tumors [J]. *Vaccine*, 2012, 30(10):1790-1799.
- [56] Linuma H, Fukushima R, Inaba T, et al. Phase I clinical study of multiple epitope peptide vaccine combined with chemoradiation therapy in esophageal cancer patients [DB/OL]. *J Transl Med*, 2014, 12:84. doi: 10.1186/1479-5876-12-84.
- [57] Hazama S, Nakamura Y, Takenouchi H, et al. A phase I study of combination vaccine treatment of five therapeutic epitope-peptides for metastatic colorectal cancer; safety, immunological response, and clinical outcome [DB/OL]. *J Transl Med*, 2014, 12: 63. doi: 10.1186/1479-5876-12-63.
- [58] Bhargava P, Robinson MO. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: Current status [J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(2):103-111.
- [59] Akaza H, Fukuyama T. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(2): 283-97.
- [60] Mehta A, Sonpavde G, Escudier B. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: Results and implications of the TIVO-1 trial [J]. *Future Oncol*, 2014, 10(11):1819-1826.
- [61] Huang Y, Carbone DP. Mechanisms of and strategies for overcoming resistance to anti-vascular endothelial growth factor therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2):193-201.
- [62] Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Safety and efficacy of addition of VEGFR and EGFR-family oral small-molecule tyrosine kinase inhibitors to cytotoxic chemotherapy in solid cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(5): 636-647.
- [63] Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(9):1508-1525.
- [64] Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6): 1107-1118.
- [65] Zhou B, Wang J, Yan Z. Ginsenoside Rg3 attenuates hepatoma VEGF overexpression after hepatic artery embolization in an orthotopic transplantation hepatocellular carcinoma rat model [DB/OL]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1945-1954. doi: 10.2147/OTT.

- S69830.
- [66] Liu CJ, Chang J, Lee PH, et al. Adjuvant heparanase inhibitor PI-88 therapy for hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11384-11393.
- [67] Plummer R, Lorigan P, Brown E, et al. Phase I - II study of plitidepsin and dacarbazine as first-line therapy for advanced melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(6):1451-1459.
- [68] Stumpp MT, Binz HK, Amstutz P. DARPins: A new generation of protein therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(15/16): 695-701.
- [69] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8):592-603.
- [70] Tímár J, Döme B. Antiangiogenic drugs and tyrosine kinases [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(5):462-469.
- [71] Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation [J]. *Nat Med*, 2010, 16(1):116-122.
- [72] Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 2610-2621.
- [73] Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3(2): 132-143.
- [74] Hayman SR, Leung N, Grande JP, et al. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(4): 285-294.
- [75] Gupta R, Maitland ML. Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardio-toxicity [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(6): 430-435.
- [76] Miyazaki S, Kikuchi H, Iino I, et al. Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(2): 295-307.
- [77] Lu KV, Chang JP, Parachoniak CA, et al. VEGF inhibits tumor cell invasion mesenchymal transition through a MET/VEGFR2 complex [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 21-35.
- [78] Ebos JM, Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(4): 210-221.
- [79] Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 83-95.
- [80] Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: Is survival the only thing that matters? [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 1922-1923.
- [81] Luu DC, Chao J. How can we manage resistance to antiangiogenic drugs? [J]. *Clin Investig (Lond)*, 2014, 4(6): 483-486.
- [82] Leamon CP, Lovejoy CD, Nguyen B. Patient selection and targeted treatment in the management of platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2013, 6: 113-125.
- [83] Zhou AY1, Bai YJ, Zhao M, et al. Placental growth factor expression is reversed by antivascular endothelial growth factor therapy under hypoxic conditions [J]. *World J Pediatr*, 2014, 10(3): 262-270.
- [84] Jahangiri A, Aghi MK, Carbonell WS. Betal integrin: critical path to antiangiogenic therapy resistance and beyond [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 3-7.
- [85] Chung AS, Wu X, Zhuang G, et al. An interleukin-17-mediated paracrine network promotes tumor resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1114-1123.
- [86] Longo R, Gasparini G. Anti-VEGF therapy: The search for clinical biomarkers [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(3): 301-314.
- [87] de Groot JF, Piao Y, Tran H, et al. Myeloid biomarkers associated with glioblastoma response to anti-VEGF therapy with aflibercept [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(14): 4872-4881.
- [收稿日期] 2015 - 02 - 22 [修回日期] 2015 - 09 - 10
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

- (1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。
- (2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。
- (3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* HI、*Sal* I 等。
- (4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。
- (5)各种物理量的量符号应斜体(pH 用正体除外),例如长度 *l*(或 *L*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。
- (6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。
- (7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。
- (8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)