

肿瘤新生血管及分子靶向治疗新策略

阎锡蕴

中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101

收稿日期: 2010-03-08; 接受日期: 2010-03-10

通讯作者: 阎锡蕴, 电话: (010)64888583, E-mail: yanxy@sun5.ibp.ac.cn

导读 血管靶向治疗是肿瘤治疗的策略之一, 从1971年哈佛大学医学院 Folkman 博士提出“阻断血管, 饿死肿瘤”的假说, 到2004年第一个抑制肿瘤血管药物的问世, 肿瘤新生血管靶向治疗逐渐成为生物医学和临床研究的热点。我国科学家在该领域做出了积极贡献: 自主研发的血管内皮抑制素“恩度”于2005年上市, 作者实验室发现的肿瘤血管新靶点 CD146 也引起国际同行的关注。该综述介绍了这一领域的发展历程及未来的前景。

摘要: 肿瘤血管靶向治疗是基于肿瘤新生血管与正常血管的不同, 药物专一识别并阻断肿瘤新生血管, 使肿瘤细胞“饿死”, 而不影响正常细胞。从1971年 Folkman 提出“饿死肿瘤”的假说到2004年第一个血管靶向药物上市, 记载着30多年领域发展的传奇经历。当今, 肿瘤血管已成为生物医学和临床研究的热点, 新的发现层出不穷。该文重点介绍肿瘤血管新靶点、新机制、新药物与未来发展。

关键词: 血管生成; 肿瘤; 抑制剂; 靶向治疗

中图分类号: Q26, R730.5

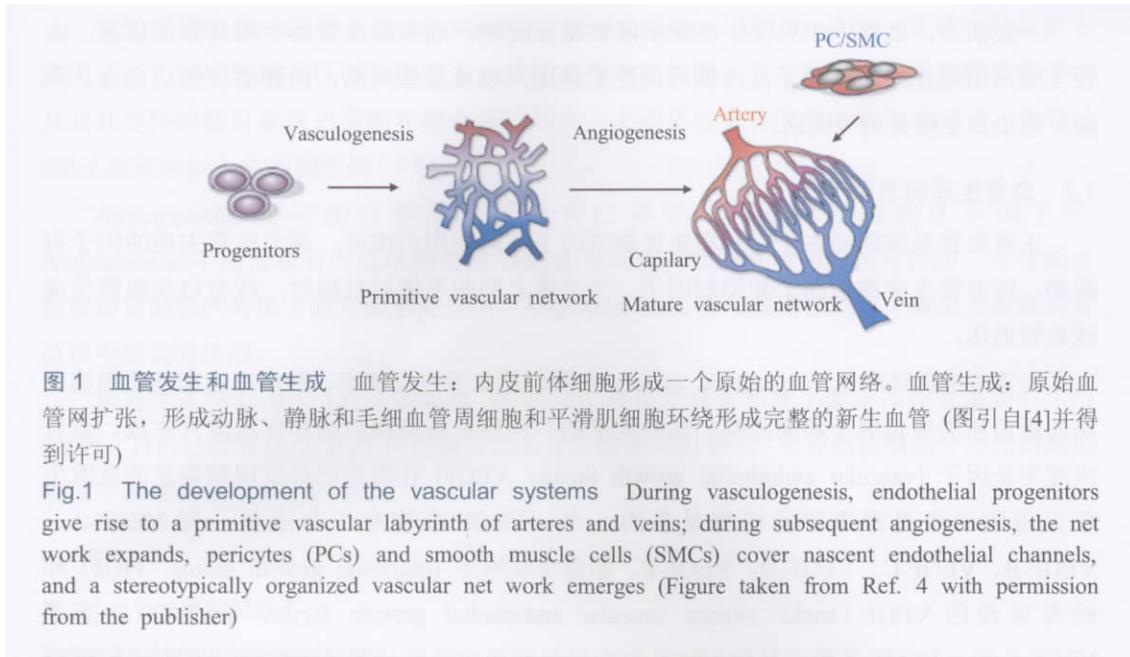
0 引言

早在1787年, John Hunter^[1,2]首次用血管生成 (angiogenesis) 一词描述血管新生的过程。在之后的200多年里, 虽然也有关于肿瘤新生血管的报道, 但都没有引起学术界的重视。1971年, Judah Folkman^[3]首次提出“肿瘤的生长和转移依赖于血管生成”的假说。当时, 大多数学者对此持怀疑或否定态度。然而经过30多年锲而不舍的研究。2004年, 第一个抑制肿瘤血管的药物 Avastin (靶向血管内皮生长因子的抗体) 在美国上市。2005年, 我国自主研发的重组人血管内皮抑制素“恩度”在中国上市。目前, 这一肿瘤治疗新策略不仅被普遍接受, 而且成为了肿瘤学研究的热点。全世界已经有大约5亿多人从血管生成治疗中获益^[4], 超过200家生物和制药公司正在致力于发展抗血管生成药物, 肿瘤血管新靶点、新机理及候选药物层出不穷^[5-8]。本文就其研究进展及未来发展作一综述。

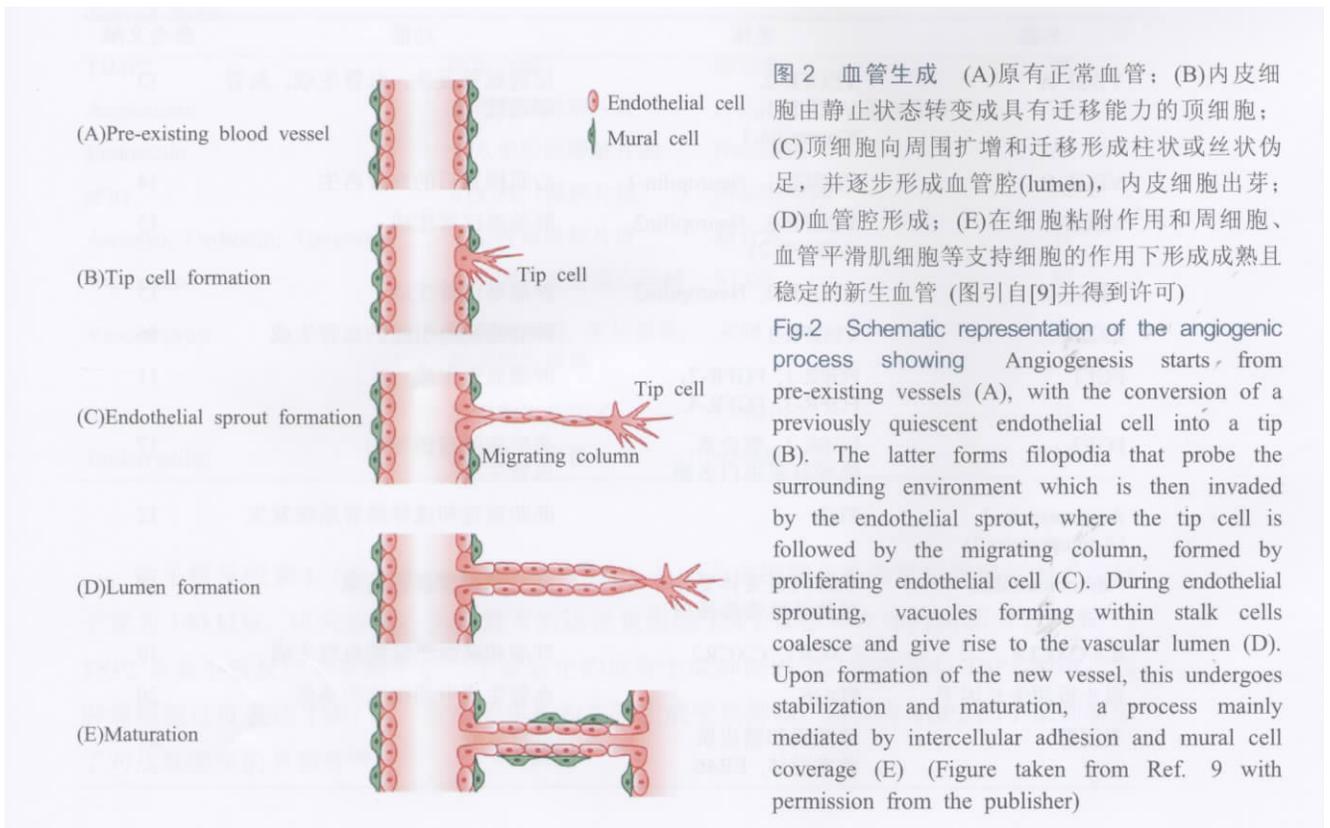
1 血管生成与疾病

1.1 血管生成

血管是人体胚胎发育的第一器官和最大的网络系统。在胚胎早期, 内皮前体细胞 (endothelial progenitor cell) 分化并逐渐形成血管网 (图1), 这一过程称为血管发生 (vasculogenesis)。血管生成 (angiogenesis) 是指在原有血管的基础上, 内皮细胞以发芽的模式形成新血管的过程^[9]。血管生成是在促血管生成因子的作用下, 血管内



皮细胞从静止状态变成具有迁移能力的顶细胞 (tip cell)，同时激活间质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP2 或 MMP9) 降解血管外基质，帮助顶细胞向周围扩增和迁移形成柱状丝状伪足，并逐步形成血管腔 (lumen)。最后，周细胞 (pericyte cell, PC) 和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, SMC) 等支持细胞 (mural cell) 环绕在内皮细胞周围形成完整的新生血管 (图 2)。



一般认为, 血管生成只发生在胚胎器官发育时期, 成人后血管处于相对静止状态, 血管生成只出现在妊娠期和子宫内膜周期性重建期, 以及某些疾病, 如肿瘤、伤口愈合、风湿、感染和免疫失调等疾病。

1.2 血管生成调节因子

正常血管系统的动态平衡是靠血管调节因子共同作用而维持, 调节血管生成的因子有两类, 即血管生成激活因子和抑制因子。当二者之间的平衡被打破时, 就会启动血管生成或血管退化。

血管生成促进因子 (angiogenic factor) 主要包括血管内皮细胞、肿瘤细胞和基质细胞分泌的蛋白质类生长因子和类固醇。这些因子的共同特征是能够启动和促进血管生成。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在所有已经发现和鉴定的血管生成促进因子中是最重要且研究最多的一个。VEGF 家族有 7 个成员, 即 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 和蛇毒来源的 VEGF (snake venom vascular endothelial growth factor, svVEGF)。除了 VEGF-E 和 svVEGF 之外, 其他 VEGF 家族成员均是由哺乳动物基因编码。它们通过结合酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinases receptor) VEGFR-1 (flt-1)、VEGFR-2 (flk-1 / KDR) 和 VEGFR-3 (flt-4) 而发挥不同的生物学功能^[10]。表 1 示主要促血管生成因子及功能。

表 1 促血管生成因子

Table 1 Pro-angiogenic factors

名称	受体	功能	参考文献
VEGF-A	VEGFR-2, VEGFR-1, Neuropilin-1	促进血管发生, 血管生成, 血管渗透性	13
VEGF-B	VEGFR-1, Neuropilin-1	心肌梗塞后的血管再生	14
VEGF-C	VEGFR-3, Neuropilin2, (VEGFR-2)	胚胎淋巴管生成	15
VEGF-D	VEGFR-3, Neuropilin2	肿瘤淋巴管生成	15
PIGF	VEGFR-1	肿瘤或缺血引起的血管生成	16
FGF1	FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4	肿瘤血管生成	11
FGF2	FGFR-1, 整合素, 硫酸肝素蛋白多糖	炎症和肿瘤诱导的血管生成	17
Angioproten-1 (Angioproten-2)	Tie2	胚胎重建和成体脉管系统发生	12
Adrenomedullin	类降钙素受体受体 / 受体活性修饰蛋白	胚胎和肿瘤血管生成	18
IL8/CXCL8	CXCR1, CXCR2	肿瘤和缺血诱发的血管生成	19
血小板源生长因子	PDGF	血管生成中周细胞的募集	20
类固醇	雌激素和糖皮质激素受体, ER46	血管生成	21

碱性成纤维生长因子 2 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是另一重要的促血管生成因子, 由肿瘤细胞和巨噬细胞产生。碱性成纤维生长因子 2 主要通过酪氨酸激酶受体及其共受体硫酸肝素蛋白多糖和整合素的结合, 上调某些重要的促血管生成因子, 并通过 Bcl-2 途径抑制内皮细胞的凋亡^[11]。

Angiopoietins 是一类在胚胎血管发育过程中发挥重要作用的生长因子^[12]。Angiopoietins-1 通过血管内皮细胞受体 Tie2 介导细胞和细胞基质间的相互作用, 并在新生血管对周细胞的募集方面发挥重要作用。Angiopoietins-2 参与眼睛玻璃体、肠道及皮肤发育过程中的血管生成。

血管生成抑制因子 (angiogenesis inhibitors) 在维系血管系统平衡中发挥着重要的作用 (表 2)。目前已经发现至少 27 种内源性的血管生成抑制因子^[22], 主要包括细胞分泌蛋白质抑制因子和蛋白质水解后的多肽。

表 2 血管生成抑制因子

Table 2 Antiangiogenic factors

名称	来源	受体	参考文献
TSP1	细胞分泌	CD36, CD47, HSPG	23
TSP2	细胞分泌	CD36	24
Platelet factor-4	细胞分泌	CXCR3-B, HSPG	25
Interferon- α/β	细胞分泌	干扰素受体	26
Pigment epithelium-derived factor	细胞分泌	PEDF-R	27
TIMP2	细胞分泌	整合素	28
Angiostatin	血浆酶原降解片段	F ₀ -F ₁ ATP 酶, angiomotin	29
Endostatin	十八型胶原降解片段	Nucleolin	30
sFlt1	VEGFR-1降解片段	诱骗型受体	14
Arresten, Canstatin, Tumstatin	四型胶原降解片段	整合素	31
Vasostatin	内质网钙结合蛋白降解	VEGF	32
Vasoinhibins	泌乳刺激素, 生长激素, 胎盘催乳激素	未知	33
NK4	肝细胞生长因子	C-Met	34
Endorepellin	基膜蛋白多糖	a2b1 整合素	35

血小板反应素 1 (thrombospondin-1, TSP1) 是一个由细胞分泌的蛋白质抑制因子, 分子量为 140 kDa。研究发现, 无论是天然还是重组的 TSP1 都能够在体内阻断血管生成^[23]。TSP2 是血小板反应素家族中第二个被鉴定的血管生成抑制因子。其作用与 TSP1 相似, 当肿瘤细胞过度表达 TSP2 时, 肿瘤的生长和血管生成受到抑制, 而缺失 TSP2 的小鼠则增加了对皮肤癌变的易感性^[24]。

血管抑素 (angiostatin) 是来源于血浆酶原蛋白质水解后产生的抑制血管生成的肽段。内皮抑素 (endostatin) 是胶原蛋白 XVIII 羧基端的片段, 最初发现于荷瘤小鼠的血液和尿液中, 分子量为 20 kDa。内皮抑素具有强烈抑制血管生成的功能。

最新的研究发现, 某些 miRNA 也对血管生成起调节作用。根据 miRNA 对于血管生成的不同作用, 可将其分为促进血管生成和抑制血管生成两大类。目前报道的促进血管生成 miRNA, 主要包括 miR-17-92 cluster、miR-210、miR-130a 等^[36]。其中有关 miR-17-92 cluster 的研究较多, 认为这组 miRNA 协同癌基因的功能, 促进肿瘤细胞和血管内皮细胞的增殖, 进而促进肿瘤血管生成。抑制血管生成的 miRNA 主要包括 miR-221、miR-222、miR-15 和 miR-16^[37]。有报导称 miR-221&222 作用于血管内皮细胞, 阻碍内皮细胞介导的血管生成。这方面的研究还处于刚刚起步阶段, 有关的作用机制还有待进一步探讨。

1.3 血管生成与疾病

目前发现与血管生成相关的疾病有 70 多种, 主要包括恶性肿瘤、眼部血管瘤、感染、糖尿病、多发性硬化症、子宫内膜异位症等 (表 3)。其中, 肿瘤是研究得最多的一种疾病。

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 亦被证明是一种与血管新生关系密切的疾病, 早期的病理改变为持久性滑膜炎及血管翳形成。血管翳具有类似于肿瘤组织的侵蚀性, 它可侵蚀和破坏关节软骨和骨组织, 最终引起不可逆的关节僵直和功能丧失。研究发现, 类风湿性关节炎患者的关节滑液中存在大量的血管内皮生长因子 VEGF^[38]。临床研究^[39]表明, 患者关节内血管增生与其病情的严重程度呈正相关, 抑制血管新生药物可缓解患者关节炎的病情。

表 3 血管生成相关疾病

Table 3 Disease related to angiogenesis

疾病类型	可能的病因病理
血管增生相关疾病	
肿瘤	过度分泌促血管生成因子, 诱发血管生成
感染性疾病	病原体表达促血管生成因子基因, 如 HIV-Tat 蛋白, 诱导血管新生; 细菌感染增加了缺氧诱导因子-1 表达, VEGF 上调, 促进血管生成
自身免疫病 (如系统性硬症)	血管新生的部分原因是由于浆细胞和白细胞激活所致
牛皮癣	VEGF、Tie-2 和 PlGF 高表达, 致使血管增生
子宫内膜异位	血管内皮生长因子受体 1 (VEGFR-1) 及受体 2 (VEGFR-2) 高表达, 导致子宫异位内膜侵蚀和异位生长
血管生成不足相关疾病	
神经系统疾病 (如阿尔茨海默病)	β -淀粉样蛋白引起血管内皮细胞毒性而导致血管收缩, 微血管退化和脑部的血管病
脑血管病(如中风)	血管生成与患者的存活相关; 动脉病导致中风
糖尿病	由于血管生成减少造成的肢体缺血
先兆子痫	可溶性 flt-1 中和 VEGF 引起血管生成低下; 促炎与抗炎细胞因子比例失衡
缺血性心脏病	VEGF 下降导致毛细血管-心肌细胞纤维比例失调

由于血管生成不足而导致的疾病，主要包括阿尔茨海默病、糖尿病、先兆子痫等（表3）。其中先兆子痫是一种妊娠疾病，目前认为血管内皮细胞功能失调是其主要病因之一^[40]。在大多数先兆子痫患者体内，可溶性 VEGF 受体 sFlt1 水平异常升高，而胎盘生长因子（PLGF）和血管内皮生长因子（VEGF）的水平异常低。由于体内过多的 sflt-1 与 PLGF 和 VEGF 结合，竞争抑制了促血管生成因子与受体 flt-1 的结合，导致血管内皮功能异常。

2 肿瘤血管靶分子

肿瘤血管是异常增生的血管。与正常血管相比，无论在结构还是功能方面都有很多差异。肿瘤新生血管分布不规则，血管扩张，管壁薄且有较少周细胞覆盖。肿瘤新生血管内皮不连续，有肿瘤细胞嵌入血管内皮形成马赛克结构。尽管异常弯曲的肿瘤血管通透性增加，但是运送氧气和营养物质的效率很低。在分子水平，肿瘤新生血管标志分子有两种形式，一种存在于循环系统，如可溶性蛋白质和多肽，以及循环内皮细胞；另一种是表达在血管内皮细胞和基质细胞上的膜蛋白分子。由于肿瘤微环境的变化，血管内皮和基质细胞过度分泌和表达（或缺失）一些蛋白质分子，这些分子将成为肿瘤新生血管的标志分子。另外，细胞表面的膜受体所诱发的细胞信号通路也将成为重要的新靶标分子。

2.1 VEGF 及其受体

血管内皮生长因子（VEGF）及其受体（VEGF receptor, VEGFR）是肿瘤血管生成最重要的靶分子，参与机体所有（胚胎发育、生理、病理）的血管生成，也是迄今研究最多且最深入的肿瘤新生血管标志分子。在 VEGF 家族的 5 个成员中，VEGF-A 在血管生成中发挥最重要的功能^[10]，它能够结合 VEGFR-2 和 VEGFR-1。当 VEGF-A 与 VEGFR-2 结合时，促进内皮细胞增殖和血管生成。而 VEGF-A 与 VEGFR-1 结合，对血管生成的功能更加复杂。在某些条件下，VEGFR-1 被认为是一个拮抗受体，可以干扰 VEGF-A 与 VEGFR-2 的相互作用。但是，越来越多的证据表明，VEGFR-1 可以招募单核细胞及其它骨髓来源的细胞到肿瘤微环境中，促进肿瘤血管生成。此外，VEGFR-1 还可以促进内皮细胞分泌胞外金属蛋白酶及其它生长因子。

图 3 示以 VEGF、VEGF 受体及其信号通路为靶标的各种各样血管抑制剂，包括抗 VEGF 抗体^[41]、抗 VEGF 受体的抗体^[42]、特异识别 VEGF 的小分子核酸、可溶性 VEGF 受体，以及针对 VEGF 信号通路的各种小分子抑制剂。此外，以信号通路为靶标的反义核酸和 siRNA 也为肿瘤血管治疗开辟了新的领域。

Semaphorin 是一类从病毒到哺乳动物中都非常保守的膜蛋白家族，根据其 C 端的不同可分为 8 类^[43]。其中 semaphorin class 3 和 class 4 参与肿瘤血管生成^[44]。Sema 4 是膜蛋白，促进肿瘤血管生成。然而，Sema 3 是分泌蛋白，抑制肿瘤血管生成。一般来说，在肿瘤微环境中，促进血管生成因子远远多于抑制因子。如果在接受抗促进肿瘤血管生成因子药物治疗的同时，加入内源性的抑制肿瘤血管生成因子 Sema 3A 等，从而使得促进血管生成因子与抑制肿瘤血管生成因子达到一个新的平衡，相信能达到更好的疗效。

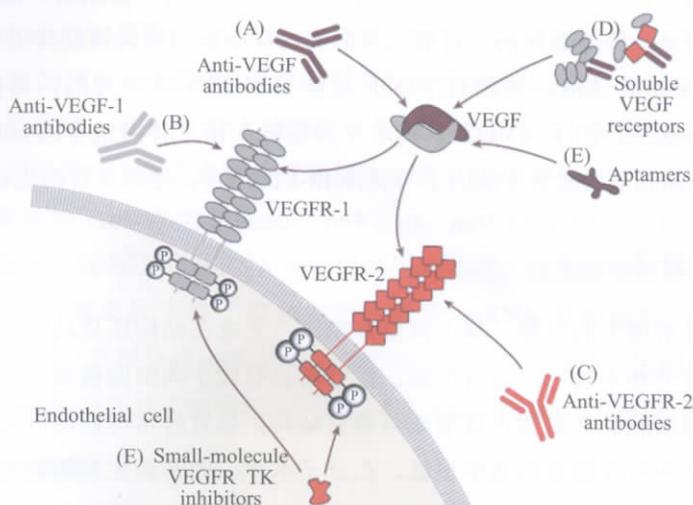


图 3 靶向 VEGF/VEGFR 及其信号通路的多种新策略 各种血管抑制剂包括抗 VEGF-A 抗体(A)、抗 VEGF 受体的抗体(B,C)、可溶性 VEGF 受体(D)、识别 VEGF 的适配体和各种 VEGF RTK 小分子抑制剂(E) (图引自[41]并得到许可)

Fig.3 Antiangiogenesis targeting VEGF and VEGF signaling These include monoclonal antibodies targeting VEGF-A (A) or the VEGF receptor (B,C). (D) Chimeric soluble receptors such as the “VEGF-trap” (domain 2 of VEGFR-1 and domain 3 of VEGFR-2 fused to a Fc fragment of an antibody). (E) Additional extracellular inhibitors are aptamers that bind the heparin-binding domain of VEGF165. A variety of small-molecule VEGFR TK inhibitors that inhibit ligand-dependent receptor autophosphorylation of VEGFR-1 and VEGFR-2 are being tested. Additional strategies to inhibit VEGF signalling include antisense and siRNA targeting VEGF-A or its receptors (Figure taken from Ref. 41 with permission from the publisher)

2.2 细胞粘附分子

血管内皮与基质细胞黏附分子对肿瘤血管生成的作用越来越受到关注^[9]。这类蛋白主要包括 4 个家族：整合素 (integrin)、钙联蛋白 (cadherin)、选择素 (selectin) 及免疫球蛋白样蛋白 (immunoglobulin-like protein)。

整合素是一类由 α 亚基和 β 亚基组成的异源二聚体，其中 α 亚基 18 种， β 亚基 8 种，组成整合素家族成员 24 种。目前研究表明，影响肿瘤血管生成的整合素主要包括 4 种： $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 和 $\alpha 2 \beta 1$ 。其中， $\alpha v \beta 3$ 是最引人注目的肿瘤血管新靶标。这是因为， $\alpha v \beta 3$ 在肿瘤血管上选择性地大量表达，而在正常静止的血管不表达； $\alpha v \beta 3$ 可以与金属蛋白酶 MMP2 相互作用，促进顶细胞迁移，对肿瘤血管生成的起始非常重要； $\alpha v \beta 3$ 是细胞外基质组分 vitronectin 的受体，介导内皮细胞与细胞外基质的黏附。更有意思的是， $\alpha v \beta 3$ 与其配体结合，可以向胞内传播细胞增殖、迁移或生存信号；如果没有配体结合，将向胞内传播凋亡信号。整合素可以通过胞内区与黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 或非受体酪氨酸激酶 Src 相互作用，调节 Rho A 信号通路；它也可以通过 actin 结合蛋白与细胞骨架相连。在内皮细胞中特异性敲除整合素的各种 α 亚基或 β 亚基，大部分导致胚胎致死，说明整合素对血管生成具有重要作用，也因此被称为“开启血管生成的钥匙”^[45]。目

前，以 $\alpha v\beta 3$ 为靶标的药物 Vitaxin 和 Abergin 已经处于临床 期或 期实验，用于治疗结肠癌、前列腺癌等多种肿瘤。 $\alpha v\beta 5$ 被认为是 TNF- α 和 VEGF 促进肿瘤血管生成所必需，并可以促进肿瘤血管生成起始及内皮细胞的迁移。

钙联蛋白是一类依赖于钙离子的膜蛋白，负责细胞与细胞的识别及细胞与组织的黏附。钙联蛋白的表达具有组织特异性，例如在血管内皮细胞表达的是 VE-cadherin，这也是一个潜在的肿瘤血管生成的靶标^[46]。目前报道有一个以 VE-cadherin 为靶标的抗体 E4G10 可以特异性识别肿瘤血管并抑制其生成，而不识别正常的血管。这可能是由于该抗体识别 VE-cadherin 的抗原表位在正常血管上被掩盖，而在肿瘤血管上这个表位被暴露出来，预示着潜在的临床应用价值。另外一个钙联蛋白 N-cadherin，被认为在血管内皮细胞与支持细胞的相互作用中发挥作用，还与 FGFR 有相互作用，也被认为是一个潜在的肿瘤血管生成的靶标。

与上述两种黏附分子相比，免疫球蛋白样超家族对肿瘤血管生成的作用研究相对较少。尽管有报导，内皮细胞特异性黏附分子 (endothelial cell specific adhesion molecule, ESAM) 和连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM)、细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAMs)、癌胚抗原相关细胞黏附分子 (carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule, CEACAM) 等参与血管生成^[47]。然而这些分子的特异分布和作用机制还有待探讨。

细胞黏附分子 CD146，又称黑色素瘤细胞黏附分子 (melanoma cell adhesion molecule, MCAM)，最初是由 Johnson 实验室^[48]从黑色素瘤中分离的，被认为是黑色素瘤的标志分子。2003 年，作者实验室首次报道血管内皮 CD146 是一个新的肿瘤血管标志分子，特异表达在肿瘤新生血管并参与肿瘤血管生成^[49]。随后，比较系统的实验结果证明 CD146 可能具有膜受体的功能，参与 VEGF 调节血管生成过程。我们发现肿瘤分泌物中的某种因子能够诱导 CD146 分子二聚化，通过 p38 MAPK 信号通路活化 NF- κ B，上调多种促血管生成基因 (VEGF、IL-8、ICAM-1、MMP9) 的表达，从而促进肿瘤血管的生成^[50,51]。动物实验表明，CD146 中和抗体 AA98 或 CD146 siRNA 都能够显著抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，以及多种肿瘤 (肝癌、胰腺癌、肉瘤) 的生长和转移^[52]。更有趣的发现是，不是所有抗 CD146 的抗体都具有 AA98 同样的功能，在我们研究的 10 余株 CD146 抗体中，只有抗体 AA98 具有抑制血管生成的功能。进一步的结构与功能研究证明，AA98 所识别的表位是二硫键依赖的构象型表位，而这个表位是 CD146 二聚化及引发下游促血管生成信号所必须的。如果通过点突变改变这一表位的某个氨基酸，CD146 便丧失了二聚化及引发下游信号的能力^[53,54]。基于这些发现，我们提出“肿瘤特异抗原表位”的新概念，即在肿瘤微环境中，由于温度、pH 和调节因子的变化，使得血管内皮细胞或肿瘤细胞膜上的某些蛋白质发生了构象变化，暴露了一些正常情况下被掩饰的表位，后者可以作为肿瘤新生血管的靶标。由于这种靶标不是整个蛋白质分子，而是某一个特定的区域，因此称作肿瘤特异抗原表位。

2.3 靶细胞

血管内皮细胞在肿瘤血管生成过程中起非常关键的作用。由于以下特点，血管内皮细

胞被认为是肿瘤血管生成治疗的理想靶标：1) 肿瘤血管内皮细胞与正常内皮不同，因此是肿瘤特异标志物；2) 内皮细胞膜上有多种重要受体参与血管生成，是血管生成的关键点；3) 血管内皮细胞结构稳定，与肿瘤细胞相比不易突变，因此不易产生耐药性；4) 血管内皮几乎在所有实体瘤中具有共同或相似的特征，因此一个靶点可以用于不同的肿瘤治疗，如抗 VEGF 抗体药物 Avastin 可以用于结肠癌和肺癌的治疗；5) 血管内皮与血液中的药物直接接触，可以减少药物浓度。综上，血管内皮细胞具有含有多种肿瘤特异标志分子、不易突变、广谱存在于各种肿瘤中、药物容易接触等特点，因此是肿瘤血管生成治疗的理想靶标。

最近的研究发现，血管内皮细胞不仅作为血管的重要成分参与营养和氧气的输送，促进肿瘤的生长和组织修复，而且还释放许多细胞因子调控血管生成和肿瘤的生长^[5]。由血管内皮细胞分泌的细胞因子统称为 angiocrine。这是一类血管内皮衍生因子，也是一类血管生成的新靶标。

此外，骨髓来源的内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 或造血祖细胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC) 对肿瘤血管生成的作用已经引起越来越多的关注，甚至被称为“血管修饰细胞” (vascular modifying cell)。这些细胞具有趋化性，在 VEGF 等促血管生成因子的刺激下被招募到肿瘤微环境中。一般来说，肿瘤细胞在发生远端转移前先形成一个转移前小生境 (pre-metastasis niche)，VEGFR-1⁺ EPCs 便首先定位于此。随着肿瘤细胞及 VEGFR-1⁺ EPCs 不断从转移前小生境中迁移并发生远端转移时，VEGFR-2⁺ EPCs 便在骨髓中增殖并进入外周血系统，成为循环的内皮干祖细胞 (circulating endothelial progenitor cells, CEPCs)。在处于肿瘤转移处已经初成血管的 VEGFR-1⁺ EPCs 的协助下，循环的 VEGFR-2⁺ EPCs 被招募过来并嵌入新生的肿瘤血管中。所以，VEGFR-1⁺ EPCs 被认为在肿瘤血管新生及招募 VEGFR-2⁺ EPCs 过程中具有重要作用。选择性抑制 VEGFR-1⁺ EPCs 的功能，可以去除转移前小生境 (pre-metastasis niche)，减少肿瘤远端转移灶的形成；而选择性抑制 VEGFR-2⁺ EPCs 的功能，尽管可以形成肿瘤远端转移灶，却无法产生肿瘤血管生成，预示着这两者可以作为潜在的抑制肿瘤转移及肿瘤血管的靶标^[55,44]。

除了血管内皮细胞外，周细胞、基质细胞和间质细胞、肿瘤相关成纤维细胞都将成为肿瘤新生血管的新靶标。血管周细胞及间质细胞不仅分泌大量的促血管生成因子，而且在血管生成中环绕在血管内皮细胞周围增加血管的稳定性。有研究表明，一些新生血管抑制剂，如 VEGFRs 和 PDGFR β 抑制剂，能够抑制周细胞的功能，从而减少新生血管的稳定性。另外，在肿瘤微环境中存在大量炎性细胞，其中肿瘤相关成纤维细胞 (carcinoma-activated fibroblasts, CAFs) 表达 PDGFR β ，与 PDGF-BB 结合后释放 VEGF 和 PlGF，促进血管生成和肿瘤的生长与转移。

3 抗肿瘤血管生成药物

2004 年 2 月，第一个抗血管生成药物 Avastin 通过了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的审批，用于结肠癌的治疗^[56]。随后，Macugen、VEGF-trap、Endostatin 等多种抗血管生成的药物陆续在美国及其他国家上市 (表 4)。这些药物主要通过

两种途径发挥作用：1) 破坏新生血管，造成血栓阻止肿瘤的血液供应，使肿瘤细胞“饿死”并减少肿瘤转移。2) 使肿瘤血管“正常化”。这是 Jain 博士^[57]提出的新观点。由于肿瘤内血管扩张、扭曲、运输血液的效率低下，这种不正常的血管网络造成肿瘤内部供血不足，诱发促血管生成因子增多。抗肿瘤血管药物能够使得肿瘤血管及其微环境由原来的结构和功能的紊乱状态向正常状态转变，使得肿瘤细胞从乏氧状态中解脱出来，从而改善肿瘤的微环境，增加肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性。

表 4 肿瘤血管靶向药物

Table 4 Angiogenic drugs on the market

通过日期	药物名称	药物靶点	批准国家	适应症
2003年 12 月	Thalidomide	TNF- α , bFGF, VEGF	澳大利亚	多发硬化
2004年 2 月	Bevacizumab/Avastin(抗体药物)	VEGF-A	美国	结肠癌
2004年 11 月	Tarceva (6, 7-二(2-甲氧基乙氧基)-N-(3-乙炔苯基)喹唑啉-4-氨盐酸盐)	EGFR-TK	美国	肺癌
2004年 12 月	Avastin(抗体药物)	VEGF-A	瑞士	结肠癌
2004年 12 月	Macugen(aptamer) (核酸药物)	VEGF-A	美国	黄斑性视力退化
2005年 1 月	Avastin(抗体药物)	VEGF-A	欧盟 (25 个国家)	结肠癌
2005年 9 月	Endostatin(重组蛋白)	Nucleolin	中国	肺癌
2005年 12 月	Lenalidomide/Revlimid (Thalidomide 衍生物)	TNF- α , bFGF, VEGF	美国	多发性骨髓瘤
2005年 12 月	Nexavar(Sorafenib)	VEGF-1,-2,-3, PDGFR	美国	晚期肾细胞癌
2006年 2 月	Pegaptanib(Macugen)	VEGF	欧洲	黄斑性视力退化
2007年 12 月	Panzem(2-甲氧基雌二醇)	未知	美国	风湿性关节炎

与化疗药物相比，肿瘤新生血管靶向药物有以下主要特点：

1) 专一针对肿瘤血管，副作用较小。由于化疗药物缺乏选择性，在杀死快速增长的肿瘤细胞的同时，还损伤其它正常细胞（如造血细胞和毛囊等）。因此，病人接受化疗后会出现脱发，以及白细胞、血小板下降。而靶向药物是基于正常血管与肿瘤血管的区别，专一破坏肿瘤血管而对正常细胞无（或较少）伤害，因此副作用小。

由于这种药物的专一性，肿瘤血管靶向药物还对个体治疗提出了新的要求。例如，avastin 是一种人源化抗体，通过阻断 VEGF 与内皮细胞受体 Flt-1 及 KDR 结合，从而抑制

肿瘤血管生成和肿瘤的生长与转移。Avastin 联合 IFL 已成为转移性结肠癌的一线化疗方案。然而, avastin 对于乳腺癌的治疗没有达到预期的效果。分析其中的原因可能是因为结肠癌患者的肿瘤血管生成主要依赖于 VEGF 诱导, 而乳腺癌早期的血管生成依赖于 VEGF, 晚期主要依赖于 FGF 和 PlGF。临床接受治疗的病人大多是乳腺癌晚期。因此, 对 avastin 不敏感。这些现象提示, 药物的治疗效果不仅取决于药物的作用靶点, 而且取决于肿瘤的类型、分期和病人自身的情况。

2) 用药量小, 疗效高。由于药物直接作用于血管内皮, 无需进入实体瘤内部, 因此少量药物即可破坏血管内皮细胞, 引起血管堵塞。阻断一根毛细血管, 就可以“饿死”成千上万个肿瘤细胞。

3) 耐药性小。这是一个显著而且重要的特点。临床上化疗药物治疗失败的主要原因是机体产生耐药性。从理论上讲, 这是由于血管内皮细胞不像肿瘤细胞那样容易突变。从临床研究得到的结果证实了这一点。例如, 2003 年, Thalidomide 在澳大利亚批准上市, 用于治疗早期的多发性骨髓瘤^[59], 很多病人用药 3~5 年都没有发现耐药性^[59]。另一个例子是 Endostatin, 在治疗良性肿瘤或胰岛细胞癌并转移到肝脏的病人时, 患者每天服用此种药物, 坚持三年后半肿瘤慢慢消退, 既不出现抗药性也没有毒性。

4) 治疗多种疾病: 一种肿瘤血管药物可以用于多种肿瘤的治疗。例如, avastin 不仅对结肠癌有治疗效果, 而且对肺癌的疗效也很好。抑制新生血管药物不仅仅用于肿瘤的治疗, 还可以用于其它血管生成相关的疾病。例如, Macugen 是第一个抗血管生成的 RNA 核酸药物。它特异结合 VEGF165 并封闭其功能, 从而抑制血管生成^[60]。2004 年 12 月, 该药由美国 FDA 批准上市, 主要应用于眼科疾病新生血管型 (湿性) 老年黄斑病 (age-related macular degeneration, AMD) 的治疗。

我国在血管靶向药物方面的研究已经步入国际先进行列。内皮抑素 (endostatin) 是 XVIII 型胶原 C 端片段 (分子量 20 kDa), 最早是 Folkman 实验室从小鼠血管内皮细胞的培养上清中分离得到的天然产物, 随后研制出重组内皮抑素。Endostatin 的溶解性问题一直是困扰其临床应用的瓶颈。我国科学家罗永章等人研究其折叠与复性, 通过改变其氨基酸序列, 使该蛋白的药用性能和疗效得到显著提高。2005 年 9 月, 恩度获中国国家药品监督管理局签发的新药证书, 用于包括非小细胞肺癌的多种肿瘤的治疗。

2009 年, 康弘药业研制的新生血管抑制剂 KH902 获得国家一类新药证书。KH902 是由 VEGF 受体与抗体 Fc 融合蛋白, 通过中和 VEGF 而抑制肿瘤血管生成。KH902 作为新型治疗黄斑病的药物, 耐受性良好。经 KH902 治疗的患者表现出最佳矫正视力明显提高、眼底出血减少等临床疗效^[60]。

4 展 望

肿瘤和血管生成都是十分复杂的过程。随着病人年龄的不同、肿瘤类型的不同、同类肿瘤的不同分期而发生着不同的变化。因此, 深入了解血管生成在各种相关疾病中的分子机理, 不仅有助于发现新的药物靶点, 而且有利于指导临床用药, 提高疗效。从这个意义上讲, 抗血管生成疗法也需要个体化治疗。今后血管生成研究将出现多学科交叉, 如血管

生成与免疫系统的相互作用、影像学在肿瘤诊断和治疗中的应用等等。另一个研究重点将是结合药物的作用机理和临床应用效果，把多种血管生成药物与化疗药物优化组合，研制“抗血管生成鸡尾酒疗法”。临床研究表明，抗血管生成药物的给药剂量并非越大越好，给药量与肿瘤治疗效果之间呈现一种 U 型的曲线。目前，对于这种 U 型曲线还没有明确的解释。希望在不远的将来，发现更多更好新生血管标志分子，不仅能够用于靶向治疗，而且可用于肿瘤的早期诊断、监测肿瘤复发、指导临床用药量并评价其疗效。

参考文献：

1. Ide AG, Baker NH, Warren SL. Vascularization of the Brown Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am J Roentgenol*, 1939, 42: 891~899
2. Algire GH, Chalkley HW, Legallais FY, Park HD. Vascular reactions of normal and malignant tissues *in vivo*. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. *J Natl Cancer Inst*, 1945, 6: 73~85
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182~1186
4. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, 438: 932~936
5. Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumor growth and tissue repair by angiocrine factors. *Nature*, 2010, 10: 138~146
6. Zee YK, O'Connor JPB, Parker GJM, Jackson A, Clamp AR, Taylor MB, Clarke NW, Jayson GC. Imaging angiogenesis of genitourinary tumors. *Nature*, 2010, 7: 69~82
7. Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *British Journal of Cancer*, 2010, 102: 8~18
8. Miller TW, Isenberg JS, Roberts DD. Molecular regulation of tumor angiogenesis and perfusion via redox signaling. *Chem Rev*, 2009, 109: 3099~3124
9. Francavilla C, Maddaluno L, Cavallaro U. The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 2009, 19: 298~309
10. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2007, 2: 251~275
11. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 159~178
12. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol*, 2006, 27: 552~555
13. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*, 2006, 39(5): 469~478
14. Li X, Tjwa M, Van HI, Enholm B, Neven E, Paavonen K, Jeltsch M, Juan TD, Sievers RE, Chorianopoulos E, Wada H, Vanwildemeersch M, Noel A, Foidart JM, Springer ML, von Degenfeld G, Dewerchin M, Blau HM, Alitalo K, Eriksson U, Carmeliet P, Moons L. Reevaluation of the role of VEGF-B suggests a restricted role in the revascularization of the ischemic myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9): 1614~1620
15. Saharinen P, Petrova TV. Molecular regulation of lymphangiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014: 76~87
16. Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, Zacchigna S, Loges S, Pattarini L, Chorianopoulos E, Liesenborghs L, Koch M, De Mol M, Autiero M, Wyns S, Plaisance S, Moons L, van Rooijen N, Giacca M, Stassen JM, Dewerchin M, Collen D, Carmeliet P. Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell*, 2007, 131: 463~475
17. Ribatti D, Vacca A, Rusnati M, Presta M. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18: 327~334
18. Caron KM, Smithies O. Extreme hydrops fetalis and cardiovascular abnormalities in mice lacking a functional Adrenomedullin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 615~619
19. Brat DJ, Bellail AC, Meir Van EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-Oncology*, 2005, 7: 122
20. Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med*, 2008, 5: 19
21. Kim KH, Moriarty K, Bender JR. Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors. *Steroids*, 2008, 73: 864~869
22. Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS*, 2004, 112: 496~507
23. Kanda S, Shono T, Tomasini-Johansson B, Klint P, Saito Y. Role of thrombospondin 1-derived peptide, 4N1K, in FGF-2-induced angiogenesis. *Exp Cell Res*, 1999, 252: 262~272
24. Simantov R, Febbraio M, Silverstein RL. The anti-angiogenic effect of thrombospondin-2 is mediated by CD36 and inhibited by Histidine-rich Glycoprotein. *Matrix Biology*,

- 2005, 24: 27~34
25. Bkfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor 24 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(6): 1017~1721
26. McCarty MF, Bielenberg D, Donawho C, Bucana CD, Fidler IJ. Evidence for the causal role of endogenous interferon- α/β in the regulation of angiogenesis, tumorigenicity, and metastasis of cutaneous neoplasms. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19: 609~615
27. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 1999, 285: 245~248
28. Seo DW, Li HM, Guedez L, Wingfield PT, Diaz T, Salloum R, Wei BY, Stetler-Stevenson WG. TIMP-2 mediated inhibition of angiogenesis: an MMP-independent mechanism. *Cell*, 2003, 114(2): 171~180
29. Moser TL, Kenan DJ, Ashley TA, Roy JA, Goodman MD, Misra UK, Cheek DJ, Pizzo SV. Endothelial cell surface F_1F_0 ATP synthase is active in ATP synthesis and is inhibited by angiostatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 6656~6661
30. Shi HB, Huang YJ, Zhou H, Song XM, Yuan SP, Fu Y, Luo YZ. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin. *Blood*, 2007, 110(8): 2899~2906
31. Mundel TM, Kalluri R. Type IV collagen-derived angiogenesis inhibitors. *Microvasc Res*, 2007, 74(2-3): 85~89
32. Pike SE, Yao L, Jones KD, Cherney B, Appella E, Sakaguchi K, Nakhasi H, Teruya-Feldstein J, Wirth P, Gupta G, Tosato G. Vasostatin, a calreticulin fragment, inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *J Exp Med*, 1998, 188: 2349~2356
33. Clapp C, Aranda J, Gonzalez C, Jeziorski MC, de la Escalera GM. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17: 301~307
34. Merkulova-Rainon T, England P, Ding SL, Demerens C, Tobelem G. The N-terminal domain of hepatocyte growth factor inhibits the angiogenic behavior of endothelial cells independently from binding to the c-met receptor. *J Biol Chem*, 2003, 278(39): 37400~37408
35. Woodall BP, Nyström A, Iozzo RA, Eble JA, Niland S, Krieg T, Eckes B, Pozzi A, Iozzo RV. Integrin $\alpha_2\beta_1$ is the required receptor for endorepellin angiostatic activity. *J Biol Chem*, 2008, 283: 2335~2343
36. Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Yu J, Gerber SA, Harrison KD, Pober JS, Iruela-Arispe ML, Merkenschlager M, Sessa WC. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 14082~14087
37. le Sage C, Nagel R, Egan DA, Schrier M, Mesman E, Mangiola A, Anile C, Maira G, Mercatelli N, Ciafrè SA, Farace MG, Agami R. Regulation of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J*, 2007, 26: 3699~3708
38. Ozgonenel L, Cetin E, Tutun S, Tonbaklar P, Aral H, Guvenen G. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2010, online
39. Schoettler N, Brahn E. Angiogenesis inhibitors for the treatment of chronic autoimmune inflammatory arthritis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(5): 425~433
40. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004, 350: 672~683
41. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005, 438(15): 967~974
42. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumor activity. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8: 579~591
43. Gao DC, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science*, 2008, 319: 195~198
44. Vajkoczy P, Blum S, Lamparter M, Mailhammer R, Erber R, Engelhardt B, Vestweber D, Hatzopoulos AK. Multistep nature of microvascular recruitment of ex vivo-expanded embryonic endothelial progenitor cells during tumor angiogenesis. *J Exp Med*, 2003, 197: 1755~1765
45. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science*, 1999, 285: 1028~1032
46. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci*, 2008, 121: 2115~2122
47. Ishida T, Kundu RK, Yang E, Hirata K, Ho YD, Quertermous T. Targeted disruption of endothelial cell-selective adhesion molecule inhibits angiogenic process *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34598~34604
48. Johnson JP, Bar-Eli M. Melanoma progression associated glycoprotein MUC18/MCAM mediates homotypic cell adhesion through interaction with a hereophilic ligand. *Int J Cancer*, 1997, 73: 769~774
49. Yan XY, Lin Y, Yang DL, Shen Y, Yuan M, Zhang ZQ, Li PY, Xia HT, Li L, Luo DD, Liu Q, Mann K, Bader BL. A novel anti-CD146 monoclonal antibody, AA98, inhibits angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 102(1): 184~191
50. Bu PC, Gao LZ, Zhuang J, Feng J, Yang DL, Yan XY. Anti-CD146 monoclonal antibody AA98 inhibits angiogenesis via suppression of nuclear factor- κ B activation. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5(11): 2872~2878
51. Bu PC, Zhuang J, Feng J, Yang DL, Shen X, Yan XY. Visualization of CD146 dimerization and its regulation in living cells. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2007, 1773(4): 513~520

52. Kang YY, Wang FC, Feng J, Yang DL, Yang X, Yan XY. Knockdown of CD146 reduces the migration and proliferation of human endothelial cells. *Cell Research*, 2006, 16(3): 313~318
53. Zhang Y, Zheng CG, Zhang JB, Yang DL, Feng J, Lu D, Yan XY. Generation and characterization of a panel of monoclonal antibodies against distinct epitopes of human CD146. *Hybridoma*, 2008, 27(5): 345~352
54. Zheng CG, Qiu YJ, Zeng QQ, Zhang Y, Lu D, Yang DL, Feng J, Yan XY. Endothelial CD146 is required for *in vitro* tumor-induced angiogenesis: the role of a disulfide bond in signaling and dimerization. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2009, 41(11): 2163~2172
55. Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, Bambino K, McDonnell K, Mittal V. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis. *Science*, 2008, 319: 195~198
56. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2335~2342
57. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, 307: 58~62
58. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 4082~4085
59. Gelati M, Corsini E, Frigerio S, Pollo B, Broggi G, Croci D, Silvani A, Boiardi A, Salmaggi A. Effects of thalidomide on parameters involved in angiogenesis: an *in vitro* study. *J Neurooncol*, 2003, 64: 193~201
60. Zhang M, Yu D, Yang C, Xia Q, Li W, Liu B, Li H. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor- fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharmaceutical Research*, 2009, 26(1): 204~210

Angiogenesis: A Promising Strategy for Tumor Therapy

YAN Xiyun

National Key Laboratory of Biomolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Received: , 2010 Accepted: , 2010

Corresponding author: YAN Xiyun, Tel: +86(10)64888583, E-mail: yanxy@sun5.ibp.ac.cn

Abstract: Inhibiting angiogenesis is a promising strategy for treatment of cancer, whose aim is to block tumor blood vessels and allow tumor die from starvation. In 1971 Folkman hypothesized that tumor growth is angiogenesis-dependent. In 2004 the first antiangiogenesis drug received approval from the US FDA for cancer treatment. Angiogenesis is now a hot area of tumor biology. Various novel targets, mechanism and inhibitors have been found. This review will focus on recent progress of these projects providing insight into angiogenesis research.

Key Words: Angiogenesis; Tumor; Inhibitors; Targeted therapy