

肿瘤治疗的新策略:抗血管生成治疗的 耐药机制研究

邢帆^{1#}, 何铭含^{1#}, 李欣¹, 樊欣悦¹, 杜娟^{1,2}, 代怡晨¹,
高于斐¹, 张静^{1,3*}, 高宁^{1,2*}

(1. 延安大学延安医学院, 陕西 延安 716000; 2. 延安市陕北肿瘤防治重点实验室,
陕西 延安 716000; 3. 西安医学院, 陕西 西安, 710021)

摘要: 肿瘤的发生发展依赖于异常血管的形成, 这类增生的血管既能为肿瘤细胞提供充足营养, 也是其实现侵袭转移的关键路径。随着肿瘤血管生成机制的逐步阐明, 抗血管生成治疗已成为一类极具应用前景的肿瘤靶向治疗策略, 其核心机制是靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其相关信号转导通路, 通过抑制肿瘤微环境中异常血管的生成与成熟, 阻断肿瘤的营养供给与转移路径, 从而抑制肿瘤进展。目前, 临床中常用的抗血管生成剂主要包括抗VEGF信号通路的大分子单抗类药物、抗VEGFR等受体小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂以及重组人血管内皮抑制剂。然而, 临床实践中发现, 尽管多数患者在治疗初期可获得一定疗效, 但随着治疗的持续, 部分患者会逐渐出现获得性耐药, 导致治疗效果下降, 甚至治疗失败, 极大地限制了抗血管生成治疗的临床应用。针对这一临床难题, 本文系统总结了抗血管生成治疗耐药的主要分子机制, 为临床抗耐药治疗策略的制定以及相关基础与转化研究提供理论参考和思路支撑。

关键词: 肿瘤; 血管生成; 耐药机制

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-2639(2026)03-0090-09

恶性肿瘤源于细胞发生恶性转化, 其核心生物学特征为增殖失控, 进展至晚期可通过侵袭与扩散的方式实现远处转移^[1-2]。肿瘤细胞生长需要消耗大量的氧气和营养物质, 当肿瘤体积超过1~2 mm³时, 单纯的被动扩散已无法满足其自身需求。此时, 肿瘤细胞可分泌多种促血管生成因子, 诱导周围正常血管向肿瘤内部出芽形成新生微血管。这类肿瘤源性新生血管属于病理性血管, 与正常血管相比, 具有通透性高、形态曲折、排列紊乱、血流受损等特点, 更利于肿瘤细胞入侵血液循环, 进而发

生远处器官转移^[3-4]。与此同时, 肿瘤血管的灌注不良会导致局部缺氧, 进一步诱导促血管生成因子大量释放, 形成了一个推动肿瘤进展的恶性循环^[5-6]。

20世纪70年代, Folkman率先提出抗血管生成治疗理念, 主张通过抑制肿瘤血管生成来限制肿瘤的生长与转移^[7-8]。随着肿瘤血管生成机制的逐步阐明, 首个抗血管生成药物贝伐单抗获批用于转移性结直肠癌的治疗, 标志着抗血管生成治疗进入临床应用阶段^[9-10]。抗血管生成药物最初旨在饥饿肿瘤, 但是大多数肿瘤患者的生存获益不大, 主要原因是

基金项目: 国家自然科学基金(32360162、32460232); 陕西省教育厅科研项目(23JK0732); 2025年陕西省大学生创新训练计划项目(S202510719111); 延安大学研究生科研创新计划项目(YKY2025009); 延安市科学技术协会青年人才托举计划项目(2023-20-1); 延安大学博士科研启动资金项目(YDBK 2023-30)

作者简介: 邢帆(1999—), 女, 陕西延安人, 在读硕士研究生。研究方向: 肿瘤分子病理。

何铭含(2002—), 女, 辽宁锦州人, 在读硕士研究生。研究方向: 肿瘤分子病理。

通信作者: 张静(1982—), 男, 陕西紫阳人, 博士, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 肿瘤药理学。

E-mail: yadxzj@163.com

高宁(1989—), 女, 陕西安塞人, 博士, 讲师, 硕士研究生导师。研究方向: 肿瘤分子病理。

E-mail: yadxgaoning@163.com

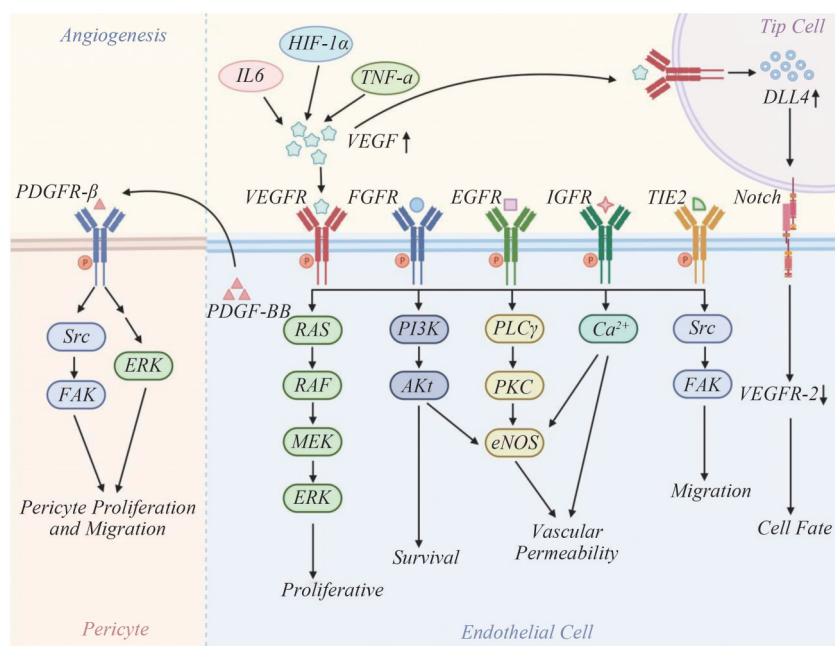
#共同第一作者, *共同通信作者

肿瘤通过多种机制对抗血管生成药物产生耐药^[11-12]。近年来,抗血管生成治疗的耐药难题已引发广泛关注,并得到深入探究。本篇文章系统综述了抗血管生成治疗耐药的核心分子机制,以期临床克服耐药及确立相关靶向策略提供参考与思路。

1 抗血管生成治疗的主要靶点

血管内环境的稳定受大量促血管生成因子和

抗血管生成因子的协同调控,当这两类因子处于动态平衡时,脉管系统是相对静止的。然而,肿瘤细胞为了满足自身对营养物质的需求,会大量分泌促血管生成因子,打破这种平衡,使调控“天平”向促血管生成方向倾斜。目前,已发现多种促血管生成因子及其受体参与肿瘤血管生成(图1),其中部分为临床已确认的抗血管生成治疗靶点,部分为仍处于研究阶段的潜在靶点。



PDGF主要作用于周细胞(左),通过调节周细胞的增殖和迁移促进新生血管的成熟和稳定。VEGF、FGF、EGF、IGF、Ang与EC(右)表面的相关受体结合后通过激活Ras/ERK、PI3K/Akt、PLCγ/PKC、Ca²⁺、Src/FAK等信号通路促进ECs存活(Survival)、增殖(Proliferative)、迁移(Migration)以及通透性(Permeability)来调控肿瘤血管生成。Notch信号通路主要调节血管分支,VEGF激活的ECs通过上调DLL4争夺成为尖端细胞(上),DLL4表达上调后与邻近EC的Notch受体结合,通过Notch胞内结构域(NICD)负反馈调节柄细胞VEGFR2的表达,进而决定EC命运(Cell Fate),抑制血管出芽并促进血管成熟。

图1 肿瘤血管生成关键调控因子及其信号通路网络

VEGF通路是目前临床已确认的、肿瘤血管生成的核心驱动靶点,其通过与对应受体结合,激活下游PI3K、MAPK、RAS、ERK及PLC-γ等信号通路,进而调控内皮细胞(endothelial cells, EC)存活、增殖、迁移、分化以及通透性^[13-14]。不仅如此,VEGF在恶性肿瘤的发展中具有局部和全身免疫抑制功能,既能抑制细胞毒性T淋巴细胞的运输和增殖,又能促进免疫抑制细胞的募集,其作为抗血管生成治疗靶点的有效性已被大量临床研究证实,且已有相关靶向药物广泛应用于临床^[15]。血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)及其受体是临床辅助抗血管生成治疗的确认靶点,部分多靶点抑制剂已覆盖该靶点。作为一类强效生长因子,

其与对应受体结合后,不仅激活与VEGF相同或相似的通路,还可以促进周细胞的募集并指导周细胞向新生血管迁移,从而增强血管的稳定性^[16]。PDGF常与VEGF协同调控肿瘤血管生成,在缺氧或创伤修复时,VEGF先诱导血管初步形成,PDGF则进一步促进血管成熟和稳定^[17]。此外,成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子及Notch信号通路均为抗血管生成治疗的潜在靶点,目前相关靶向调控机制的研究仍在持续探索中^[18-20]。

2 抗血管生成药物的疗效与挑战

目前,已有多种抗血管生成药物获批用于临床

恶性肿瘤治疗(表 1)。大量研究证实,多数抗血管生成药物可降低肿瘤血管密度、阻断肿瘤血供,进而有效地抑制肿瘤生长。但各类药物的疗效存在个体差异,且长期应用仍存在耐药、疗效衰减、不良反应明显、缺乏特异性标志物等难题。其中,耐药性是制约抗血管生成药物疗效、导致治疗失败的核心因素^[21]。

表 1 常见的抗血管生成药物

药物名称	主要靶点	适应证	已报道的耐药机制	参考文献
贝伐单抗	VEGF-A	CRC、NSCLC、RCC、OC、GBM	替代性血管生成信号通路的激活、VEGF 通路代偿性上调、免疫抑制、肿瘤微环境代谢改变、PI3K/Akt 通路的代偿性激活、肿瘤细胞的干细胞样特性增强	[12, 27, 28]
雷莫芦单抗	VEGFR-2	CRC、NSCLC、GC	免疫抑制、替代性血管生成信号通路的激活	[29-30]
索拉非尼	VEGFR、PDGFR、RAF	HCC、RCC、TC	替代性血管生成信号通路的激活、免疫抑制、CA2 表达升高、肿瘤细胞的自噬活性上调、肿瘤微环境代谢改变、IL6 表达升高	[31-33]
仑伐替尼	VEGFR、FGFR、PDGFR、RET	HCC、RCC、TC	替代性血管生成信号通路的激活、免疫抑制、基质重塑	[34-36]
卡博替尼	VEGFR、c-Met、c-KIT、Ret、AXL、Tie-2	MTC、HCC、RCC	免疫抑制、基质重塑、肿瘤细胞的干细胞样特性增强、c-Met 表达降低	[37-38]
帕唑帕尼	VEGFR、PDGFR、c-KIT	RCC、STS	Erk 通路激活、多种酪氨酸激酶表达异常、免疫抑制、IL6 表达升高	[39-40]
阿帕替尼	VEGFR-2、Src、c-Kit	GC、HCC	YY1(锌指蛋白)表达升高、免疫抑制、替代性血管生成信号通路的激活	[41-42]

注: CRC: 结直肠癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; RCC: 肾细胞癌; OC: 卵巢癌; GBM: 胶质母细胞瘤; GC: 胃癌; TC: 甲状腺癌; STS: 软组织肉瘤; MTC: 甲状腺髓样癌。

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是抗血管生成治疗应用最广泛的恶性肿瘤类型,其耐药机制主要包括 VEGF 信号通路紊乱、肿瘤免疫抑制微环境形成及 VM 的参与^[22]。研究^[23]发现,在对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂产生耐药的 NSCLC 细胞中,VEGF 信号通路呈现多维度异常激活状态,其异常涉及 VEGF 家族成员(VEGF-A、VEGF-C)、对应受体(VEGFR2 和 KDR)及下游信号通路的异常表达与激活。不仅如此,VEGF 的过度激活还会诱导肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)向 M2 型极化,进而形成利于肿瘤生长的免疫抑制微环境,进一步削弱机体抗肿瘤免疫应答。在肝细胞癌中,抗血管生成治疗的耐药机制主要涉及血管生成信号通路的替代性激活、缺氧微环境、VM 及代谢重编程。其中,缺氧状态及 PI3K/AKT 通路的异常激活,可上调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)的表达,进而促进糖酵解酶的合成,此时肿瘤细胞可借助瓦伯格效应高效获取生长所需的能量,而伴随糖酵解产生的乳酸,会进一步诱导肿瘤血管生成,最终削弱抗血管生成药物的治疗效果^[24]。在结直肠癌中,抗血管生成治疗的耐药机制主要包括

VEGF 通路的异常激活、肿瘤干细胞的调控作用及肠道菌群失衡。当肠道菌群失衡时,其代谢产物稳态会受到破坏,其中胆汁酸可通过多种分子机制增强肿瘤细胞的增殖与转移能力,并促进肿瘤血管生成,最终诱发抗血管生成治疗耐药^[25]。卵巢癌的抗血管生成治疗耐药与免疫抑制微环境密切相关,其中 CAF 可以促进肿瘤血管生成与重塑,进而介导肿瘤细胞对治疗的抵抗^[26]。深入探究不同恶性肿瘤耐药的特异性机制,将为抗血管生成治疗的优化提供重要理论支撑,最终助力克服耐药难题。

3 抗血管生成治疗耐药的分子机制

3.1 替代性血管生成信号通路的激活

VEGF-A 作为肿瘤血管生成的核心,是靶向抑制肿瘤血管形成的明星靶点^[43]。然而,在抗血管治疗过程中,肿瘤细胞及相关促血管生成细胞可通过代偿性表达 VEGF-C 和胎盘生长因子,持续维持肿瘤血管的生成,进而削弱抗血管治疗的效果。此外,肿瘤细胞还可通过激活 VEGF 非依赖性信号通路而逃避抗 VEGF 治疗,在使用 VEGFR 抑制剂干预治疗时,FGF/FGFR、EGF/EGFR 及 HGF/c-MET 等信号通路被快速激活,替代 VEGF 通路的促血管生成

功能^[44]。δ样蛋白4-Notch受体(delta-like protein 4-notch receptor, Dll4-Notch)与VEGF在新血管生成及血管发芽协调过程中发挥关键调控作用。研究^[45]证实,Dll4的表达受VEGF信号调控,若单纯抑制VEGF,会导致肿瘤血管出现生长迅速和结构紊乱的现象,进而削弱抗血管生成药物的治疗效果。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)在多种恶性肿瘤中表达上调,该因子可显著上调VEGF的表达,且即便阻断VEGF信号,HGF仍能独立促进新血管形成,从而避开了抗VEGF药物的作用,导致抗血管治疗效果下降^[46]。

肿瘤血管生成的关键因子及其信号通路并非独立发挥作用,而是在抗血管生成治疗过程中形成了复杂的交互调控与代偿网络。这些通路之间还存在紧密的级联激活关系,通过信号的逐级传导与放大,进而增强肿瘤血管的生成能力。其中,HGF/c-Met通路可激活下游NF-κB信号通路,进一步形成级联正反馈环路,介导肿瘤对抗血管生成治疗产生耐药^[47]。肿瘤血管生成信号通路的复杂性,提示抗血管生成治疗应聚焦于多通路联合抑制或靶向调控网络中的关键节点,从而有效地提升治疗效果。

3.2 非血管生成的血管重塑机制

血管共选是指肿瘤细胞直接利用宿主器官中预先存在的血管,以维持自身生长与转移,该机制多发生于肿瘤进展早期,因此肿瘤细胞对靶向VEGF等促血管生成因子的药物不敏感。这种耐药机制主要存在于脑肿瘤、肺癌及肝癌等血管密集的肿瘤中,也是此类肿瘤抗血管生成治疗发生原发性耐药的主要原因之一^[48]。目前,关于血管共选分子机制尚不完全明确,已有研究^[49]表明其可能与血管黏附及内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关。有研究^[50]探究脑转移分子机制时发现,耗尽黏附因子L1CAM后,会阻碍肿瘤细胞通过血管共选的方式利用脑组织的脉管系统。此外,Wnt7a、Runt相关转录因子1及丝氨酸蛋白酶2,不仅可参与调控EMT过程,还可促进肿瘤细胞通过血管共选途径获取营养,进一步推动肿瘤进展。

血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是指部分具有EC相似功能的肿瘤细胞,在无EC参与的情况下,自行排列形成血管样结构,从而实现独立于经典血管生成途径的血供重建过程,多在抗血管生成治疗压力下被激活,主要发生在治疗后肿瘤进

展阶段。VM在结直肠癌、肝癌及肾癌中更为常见,能够介导肿瘤继发性(获得性)耐药的形成与发展^[51]。在神经胶质瘤中,VEGF-A可显著促进VM的发生^[52]。此外,缺氧环境亦可在多种肿瘤中诱导VM形成。HIF-1α不仅可通过上调纤维肉瘤中神经纤毛蛋白-1的表达促进VM发生,还可通过上调黑色素瘤和食管癌中VE-钙黏蛋白的表达,进而推动VM形成。敲低HIF-1α后,EphA2、VE-钙黏蛋白等VM相关基因的表达水平也随之下调^[53]。

综上,血管共选的发生依赖于肿瘤细胞与EC之间黏附分子的表达,而VM的发生与VEGF及HIF等旁路信号通路的激活密切相关。二者作用模式虽不相同,但可在部分肿瘤中协同存在,共同构成复杂的耐药网络,深入探究二者在不同肿瘤类型中的调控机制,对于优化抗血管生成治疗策略具有重要意义。

3.3 内皮-间质转化

EC具有显著表型可塑性,可失去其形态与功能,获得间充质干细胞的增殖、迁移及胶原合成能力,即EMT。E-钙黏蛋白的缺失及间充质蛋白的表达升高是其重要特征^[54]。转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)在肿瘤组织中常呈现高表达状态,被公认为是诱导EMT发生的主要因子^[55]。在食管腺癌中,TGF-β可通过调控NF-κB通路,诱导EMT的发生^[56]。在前列腺癌中,RFX6作为调节因子X家族的成员,可通过上调转录因子HOXA10的表达,激活TGF-β信号通路,进而促进EMT发生,增强肿瘤细胞的转移能力^[57]。除TGF-β外,HGF同样被证实参与EMT进程的调控。TWIST1不仅是介导EMT发生的核心转录因子,也是HGF诱导肿瘤耐药的关键下游效应分子^[58]。

EC发生转化后,其分裂和运动能力显著增强,同时VE-钙黏蛋白表达下调,细胞间黏附能力下降,进一步导致肿瘤微环境中异常血管生成增多,在加速肿瘤进展的同时也诱导了肿瘤对治疗的抵抗。此外,EMT还参与免疫抑制微环境的形成。在结直肠癌中,转化的EC通过分泌CC族趋化因子配体2(CCL2, MCP-1)诱导M2型TAM活化,进一步引发肿瘤进展及免疫抑制,最终加速肿瘤恶化并削弱抗血管生成治疗的效果^[59]。目前,免疫疗法与抗血管生成疗法在联合治疗恶性肿瘤方面已取得了显著成效^[60]。免疫抑制微环境的逆转,对提升免疫治疗疗效至关重要。因此,靶向EMT以调节EC功能、改善免疫抑制微环境,在恶性肿瘤

治疗方面是一种极具前景的治疗策略。

3.4 缺氧微环境

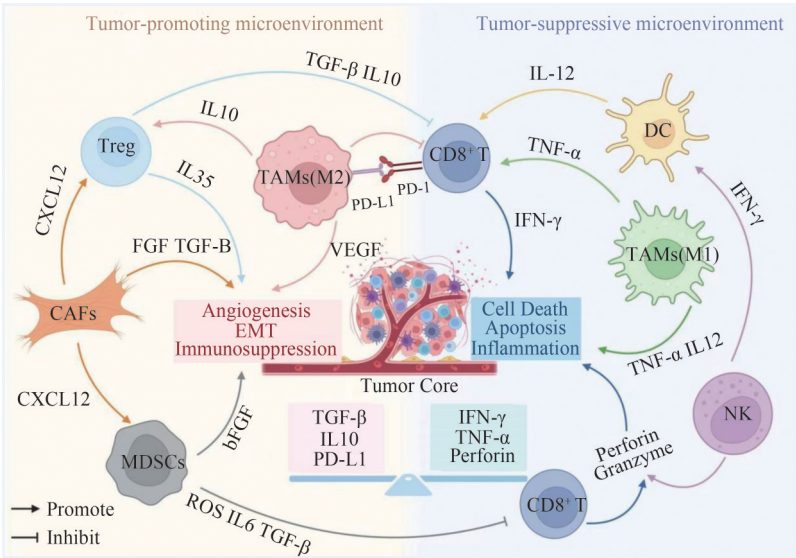
缺氧是肿瘤微环境的重要特征之一,面对低氧环境,肿瘤细胞可进行代谢重编程,通过改变糖酵解相关蛋白的表达,增加葡萄糖摄取以促进肿瘤的生长。缺氧诱导因子在肿瘤微环境中呈现高表达状态,可以帮助肿瘤细胞及基质细胞适应缺氧环境^[61]。HIF-1 α 主要参与肿瘤急性缺氧应答,促进肿瘤细胞能量代谢从氧化磷酸化转向糖酵解,进而增强肿瘤在缺氧环境中的生存能力。HIF-1 α 不仅可通过上调分泌蛋白 ESM1 的表达,促进卵巢癌的糖酵解进程和 VM 的发生^[62],还可通过激活 VEGF 及 Notch 信号通路,促进 EC 依赖性血管生成^[63]。此外,HIF-1 α 与肿瘤迁移、侵袭进程密切相关,可上调 MMP2、MMP9 及 EMT 相关分子 claudin-4、波形蛋白、E-钙黏蛋白的表达,最终驱动肿瘤恶性进展并诱导抗血管治疗耐药^[64]。

缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor 2- α , HIF-2 α)在介导慢性缺氧适应、血管重塑及免疫抑制微环境的维持中发挥关键作用,在长期抗血管生成治疗诱导的缺氧环境中更为关键。

HIF-2 α 能够通过调节血管成熟相关因子 Ang-2 的表达,促进血管重塑与增强血管的稳定性,减少机体对传统抗血管生成药物的敏感性,最终增强肿瘤在治疗压力下的存活能力^[65]。此外,HIF-2 α 在调控肿瘤免疫抑制微环境方面具有独特作用,通过促进 M2 型 TAM 与调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)活化,参与肿瘤免疫逃逸,最终削弱抗血管生成药物的治疗效果^[66]。HIF-1 α 与 HIF-2 α 并非完全独立,而是通过协同与互补的方式诱导抗血管生成治疗耐药。因此,深入探究二者在不同肿瘤中的作用,可为 HIF 抑制剂的研发及克服抗血管生成治疗耐药提供重要理论依据。

3.5 免疫抑制细胞的作用

肿瘤微环境中的免疫细胞在肿瘤生长和对治疗的反应中扮演着重要角色,与抗血管生成治疗耐药之间存在着多种联系(图2)。肿瘤相关免疫细胞按其功能可分为肿瘤抑制型免疫细胞和肿瘤促进型免疫细胞,与抗血管生成治疗耐药相关的主要是微环境中的肿瘤促进型免疫细胞,主要包括 M2 型 TAM、Treg、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和 B 淋巴细胞。



肿瘤微环境中的细胞按其功能可分为肿瘤抑制细胞和肿瘤促进细胞,二者之间动态平衡。肿瘤促进细胞(左)包括 M2 型 TAMs、Treg 细胞、MDSC 以及肿瘤相关成纤维细胞(CAF)。上述细胞不仅可以通过分泌 VEGF、FGF、TGF- β 、IL-35 等细胞因子,促进肿瘤血管生成(angiogenesis)、EMT 以及免疫抑制微环境(immunosuppression)的形成,进而推动肿瘤进展,还可以通过分泌 TGF- β 、IL-10、ROS、IL-6 等细胞因子,抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性。肿瘤抑制性细胞(右)主要包括 CD8⁺ T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞(DC)和 M1 型肿瘤相关巨噬细胞(M1-TAM)。上述细胞可通过分泌 IFN- γ 、TNF- α 、IL12、穿孔素(perforin)及颗粒酶(granzyme),促进肿瘤细胞死亡(cell death)、凋亡(apoptosis)以及炎症反应(inflammation)的发生,进而发挥抗肿瘤作用。肿瘤微环境中各类细胞之间还可通过分泌 CXCL12、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 及 IL-10 等多种细胞因子和趋化因子,招募并激活 MDSC、CD8⁺ T 细胞、DC 细胞及 Treg 细胞等相应靶细胞。

图2 肿瘤微环境中不同细胞的功能及其与血管生成调控的网络

Treg细胞可通过两种途径抑制抗肿瘤免疫细胞的活性:一是通过直接的细胞接触;二是通过分泌TGF- β 、IL-10及IL-35等免疫调节细胞因子。同时,其还可上调免疫检查点分子CTLA-4和PD-1的表达,最终促进肿瘤的生长、转移及血管生成^[67]。此外,Treg细胞的聚集会导致VEGF水平升高,进一步促进肿瘤血管生成,最终削弱抗血管生成药物的治疗效果^[68]。MDSC在肿瘤免疫抑制及诱导肿瘤血管生成过程中同样发挥关键作用:一方面,其可通过抑制细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性,进而削弱机体抗肿瘤免疫功能;另一方面,可通过促进FGF、PDGF及HGF等促血管生成因子的表达,促进肿瘤血管生成^[69]。M2型TAM是介导抗血管生成治疗耐药的核心参与者,其不仅可通过HIF-1 α 依赖方式分泌CXCL12招募EC,还可通过分泌TNF- α 激活NF- κ B通路,进而促进VEGF、FGF及PDGF的表达,最终加剧肿瘤对抗血管生成药物的耐药^[70]。阐明肿瘤微环境中各类免疫细胞与肿瘤血管生成的相互作用及其分子机制,能够为构建抗血管生成治疗联合免疫治疗策略提供重要的理论依据。

4 总结与展望

抗血管生成治疗现已成为多种恶性肿瘤的重要治疗手段,然而,耐药性和不良反应是限制抗血管生成药物长期疗效的关键问题^[71]。肿瘤血管正常化有望成为克服抗血管生成治疗耐药的有效策略。由2型神经纤维瘤病NF2基因编码的Merlin,作为肿瘤血管生成的关键分子守门人,可通过减少VEGFR2的内化,抑制尖端细胞的形成并维持毛细血管完整性,从而调控肿瘤血管的生成过程^[72]。此外,PTPN11编码的蛋白酪氨酸磷酸酶SHP 2在包括血管EC在内的多种细胞中普遍表达,其功能异常可影响肿瘤血管的生长与密度。研究^[73]发现,敲除SHP 2后,不仅能降低肿瘤血管密度、抑制肿瘤生长,还会导致肿瘤血管趋于正常化,增加血管灌注并提高周细胞覆盖度,这些改变均有利于药物发挥作用及提升联合免疫治疗的效果。通过基因编辑技术将这些决定血管生成的关键基因进行修饰并结合纳米递送技术,在提高治疗效果的同时,可显著减少脱靶毒性以及不良反应,为肿瘤患者的治疗带来更长远的临床获益^[74-75]。

除此之外,血管相关生物标志物在预测疾病治疗反应及耐药性发生方面具有巨大潜力。然而,目

前临床上可用于评估血管生成的生物标志物仍十分有限,未来需要加大对血管相关生物标志物的开发力度。近年来,抗血管生成治疗已不再局限于恶性肿瘤的治疗,在类风湿性关节炎和年龄相关的黄斑变性等非癌领域也展现出巨大潜力^[76-78],这预示着抗血管治疗具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Brown J S, Amend S R, Austin R H, et al. Updating the definition of cancer[J]. *Molecular Cancer Research*, 2023, 21(11):1142-1147.
- [2] Li Y X, Liu F S, Cai Q J, et al. Invasion and metastasis in cancer: Molecular insights and therapeutic targets [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10:57.
- [3] Zeng Q, Mousa M, Nadukkandy A S, et al. Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2023, 23(8): 544-564.
- [4] Lanitis E, Irving M, Coukos G. Tumour-associated vasculature in T cell homing and immunity: Opportunities for cancer therapy [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2025, 25(11):831-846.
- [5] Yang S X, Fang Y S, Ma Y C, et al. Angiogenesis and targeted therapy in the tumour microenvironment: From basic to clinical practice [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2025, 15(4):e70313.
- [6] Ribatti D. Aberrant tumor vasculature. Facts and pitfalls [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15:1384721.
- [7] Ribatti D. The Fundamental contribution of Judah folkman in the setting of angiogenesis assays [M]//*Vascular Morphogenesis: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer, 2021:15-25.
- [8] Cao Y H, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(6):476-495.
- [9] Zhang K Y, Shi Y Y, Jin Z, et al. Advances in tumor vascular growth inhibition [J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2024, 26(9):2084-2096.
- [10] Wang F, Jin Y, Wang M, et al. Combined anti-PD-1, HDAC inhibitor and anti-VEGF for MSS/pMMR colorectal cancer: A randomized phase 2 trial [J]. *Nature Medicine*, 2024, 30(4):1035-1043.
- [11] Azimi M, Manavi M S, Afshinpour M, et al. Emerging immunologic approaches as cancer anti-angiogenic therapies [J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2025, 27(4):1406-1425.
- [12] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J].

- Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8: 198.
- [13] Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol M Z I, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF [J]. European Journal of Pharmacology, 2023, 949: 175586.
- [14] Patel S A, Nilsson M B, Le X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. Clinical Cancer Research, 2023, 29(1): 30-39.
- [15] Li J, Li X L, Li C Q. Immunoregulation mechanism of VEGF signaling pathway inhibitors and its efficacy on the kidney [J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2023, 366(6): 404-412.
- [16] Ai J Y, Liu C F, Zhang W, et al. Current status of drugs targeting PDGF/PDGF [J]. Drug Discovery Today, 2024, 29(7): 103989.
- [17] Sang B T, Wang C D, Liu X, et al. PDGF-BB/PDGF β induces tumour angiogenesis *via* enhancing PKM2 mediated by the PI3K/AKT pathway in Wilms' tumour [J]. Medical Oncology, 2023, 40(8): 240.
- [18] Li C N, Wu P J, Xie X T, et al. Aberrant Notch-signaling promotes tumor angiogenesis in esophageal squamous-cell carcinoma [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025, 10: 233.
- [19] Zhou W T, Wang R, Liu X N, et al. Endothelial cell-derived IGFBP7 suppresses angiogenesis and tumor progression in colorectal cancer *via* the VAPB-TGF- β 1 pathway [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2026, 45(1): 73.
- [20] Zhang J, Zhao J J, Zhou H D, et al. Endothelial KLF15/VASN axis inhibits angiogenesis *via* activation of Notch1 signaling [J]. Circulation Research, 2025, 136(12): 1595-1609.
- [21] Gacche R N. Changing landscape of anti-angiogenic therapy: Novel approaches and clinical perspectives [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2023, 1878(6): 189020.
- [22] Zhong X Y, Gao Y T, Lv J J, et al. Vascular mimicry developments in non-small cell lung cancer [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2025, 776: 152195.
- [23] Hong S, Yu N, Cho J Y, et al. VEGF signal complexity confers resistance to atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel in EGFR-tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer [J]. MedComm, 2025, 6(9): e70335.
- [24] Zhang H T, Yang Z M, Jiang Z W, et al. Aberrant angiogenic signaling in HCC: Therapeutic targeting and drug resistance [J]. Frontiers in Oncology, 2025, 15: 1595195.
- [25] Yang Z N, Zhang X Q, Bai X Z, et al. Anti-angiogenesis in colorectal cancer therapy [J]. Cancer Science, 2024, 115(3): 734-751.
- [26] Sulaiman R, De P, Aske J C, et al. Patient-derived primary cancer-associated fibroblasts mediate resistance to anti-angiogenic drug in ovarian cancers [J]. Biomedicines, 2023, 11(1): 112.
- [27] Tang Y L, Li D D, Duan J Y, et al. Resistance to targeted therapy in metastatic colorectal cancer: Current status and new developments [J]. World Journal of Gastroenterology, 2023, 29(6): 926-948.
- [28] Li W H, Zhou C, Yu L, et al. Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer [J]. Autophagy, 2024, 20(1): 114-130.
- [29] Reckamp K L, Redman M W, Dragnev K H, et al. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A [J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(21): 2295-2306.
- [30] Llovet J M, Singal A G, Villanueva A, et al. Prognostic and predictive factors in patients with advanced HCC and elevated alpha-fetoprotein treated with ramucirumab in two randomized phase III trials [J]. Clinical Cancer Research, 2022, 28(11): 2297-2305.
- [31] Lu H, Liu H Y, Yan R H, et al. Carbonic anhydrase 2 facilitates sorafenib resistance by counteracting MCT4-mediated intracellular pH dysregulation in HCC [J]. Cell Reports, 2024, 43(12): 114996.
- [32] Zheng Y, Ye S T, Huang S Y, et al. Lefamulin overcomes acquired drug resistance *via* regulating mitochondrial homeostasis by targeting ILF3 in hepatocellular carcinoma [J]. Advanced Science, 2024, 11(30): 2401789.
- [33] Ishibashi K, Koguchi T, Matsuoka K, et al. Interleukin-6 induces drug resistance in renal cell carcinoma [J]. Fukushima Journal of Medical Science, 2018, 64(3): 103-110.
- [34] Huang M L, Long J T, Yao Z J, et al. METTL1-Mediated M7G tRNA modification promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Research, 2023, 83(1): 89-102.
- [35] Lu Y X, Zhu J H, Zhang Y X, et al. Lactylation-driven IGF2BP₃-mediated serine metabolism reprogramming and RNA M6A: Modification promotes lenvatinib resistance in

- HCC[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(46):2401399.
- [36] Jin H J, Shi Y P, Lv Y Y, et al. EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib [J]. *Nature*, 2021, 595(7869):730–734.
- [37] Zhang S M, Yuan L, Danilova L, et al. Spatial transcriptomics analysis of neoadjuvant cabozantinib and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma identifies independent mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Genome Medicine*, 2023, 15(1):72.
- [38] Gao C, Wang S H, Shao W Q, et al. Rapamycin enhances the anti-tumor activity of cabozantinib in cMet inhibitor-resistant hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers of Medicine*, 2022, 16(3):467–482.
- [39] Yokoyama N, Matsunobu T, Matsumoto Y, et al. Activation of ERK1/2 causes pazopanib resistance *via* downregulation of DUSP6 in synovial sarcoma cells [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:45332.
- [40] Qiao Z W, Shiozawa K, Kondo T. Proteomic approach toward determining the molecular background of pazopanib resistance in synovial sarcoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65):109587–109595.
- [41] Feng X, Xu D, Xing Z Q, et al. Apatinib mesylate inhibits cell proliferation and the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma through ERK/ELK-1/snail pathway [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2025, 83(2):2201–2211.
- [42] Geng Z H, Du J X, Chen Y D, et al. YY1: A key regulator inhibits gastric cancer ferroptosis and mediating apatinib-resistance [J]. *Cancer Cell International*, 2024, 24(1):71.
- [43] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2023, 24(11):816–834.
- [44] Zhang R, Yao Y T, Gao H W, et al. Mechanisms of angiogenesis in tumour [J]. *Frontiers in Oncology*, 2024, 14:1359069.
- [45] Hasan S S, Fischer A. Notch signaling in the vasculature: Angiogenesis and angiocrine functions [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2023, 13(2):a041166.
- [46] de Melo Oliveira R H, Patil A, Annex B H, et al. A mechanistic computational model of HGF-VEGF-mediated endothelial cell proliferation and vascular permeability [J]. *IScience*, 2025, 28(8):113199.
- [47] Lai X F, Zhang Y, Li M Y, et al. HGF/c-met promotes breast cancer tamoxifen resistance through the EZH2/HOTAIR-miR-141/200a feedback signaling pathway [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2025, 64(4):769–783.
- [48] Ribatti D, Annese T, Tamma R. Vascular co-option in resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13:1323350.
- [49] Dudley A C, Griffioen A W. Pathological angiogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(3):313–347.
- [50] Carrera-Aguado I, Marcos-Zazo L, Carrancio-Salón P, et al. The inhibition of vessel co-option as an emerging strategy for cancer therapy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(2):921.
- [51] Pandiar D, Smitha T, Krishnan R P. Vasculogenic mimicry [J]. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2023, 27(1):228–229.
- [52] Luo C Y, Chen G Z, Li R X, et al. Juglone suppresses vasculogenic mimicry in glioma through inhibition of HuR-mediated VEGF-A expression [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2024, 227:116458.
- [53] Saha D, Mitra D, Alam N, et al. Lupeol and Paclitaxel cooperate in hindering hypoxia induced vasculogenic mimicry *via* suppression of HIF-1 α -EphA2-Laminin-5 γ 2 network in human oral cancer [J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2023, 17(3):173.
- [54] Lu J, Kornmann M, Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19):14815.
- [55] Deng Z Q, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9:61.
- [56] Liu D J, van der Zalm A P, Koster J, et al. Predictive biomarkers for response to TGF- β inhibition in resensitizing chemo (radiated) esophageal adenocarcinoma [J]. *Pharmacological Research*, 2024, 207:107315.
- [57] Zhong M J, Xu W J, Tian P, et al. An inherited allele confers prostate cancer progression and drug resistance *via* RFX6/HOXA10-orchestrated TGF β signaling [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(32):2401492.
- [58] Kumar V, Yochum Z A, Devadassan P, et al. TWIST1 is a critical downstream target of the HGF/MET pathway and is required for MET driven acquired resistance in oncogene driven lung cancer [J]. *Oncogene*, 2024, 43(19):1431–1444.
- [59] Bao Z, Zeng W, Zhang D, et al. SNAIL induces EMT and lung metastasis of tumours secreting CXCL2 to promote the invasion of M2-type immunosuppressed macrophages in colorectal cancer [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(7):2867–2881.
- [60] Kabir A U, Subramanian M, Kwon Y, et al. Linking tumour angiogenesis and tumour immunity [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2026, 26(1):35–51.
- [61] Musleh Ud Din S, Streit S G, Huynh B T, et al. Therapeutic

- targeting of hypoxia-inducible factors in cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(4): 2060.
- [62] Zhang J, Ouyang F, Gao A B, et al. ESM1 enhances fatty acid synthesis and vascular mimicry in ovarian cancer by utilizing the PKM2-dependent Warburg effect within the hypoxic tumor microenvironment [J]. *Molecular Cancer*, 2024, 23(1):94.
- [63] Zhang S, Liu C D, Li W, et al. Kaempferol promotes angiogenesis through HIF-1 α /VEGF-A/Notch1 pathway in ischemic stroke rats [J]. *Neurochemistry International*, 2025, 185: 105953.
- [64] Zong S Q, Tang Y F, Li W, et al. A Chinese herbal formula suppresses colorectal cancer migration and vasculogenic mimicry through ROS/HIF-1 α /MMP2 pathway in hypoxic microenvironment [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11:705.
- [65] Bakleh M Z, Al Haj Zen A. The distinct role of HIF-1 α and HIF-2 α in hypoxia and angiogenesis [J]. *Cells*, 2025, 14(9):673.
- [66] Salehi-Sangani P, Maharati A H, Payami B, et al. HypoxamiRs in pancreatic cancer: Master regulators of the hypoxic tumor microenvironment [J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2025, 41(1):146.
- [67] Li Z L, Ma J, Xu M D, et al. Regulatory T cells in renal cell carcinoma: Tumor-promoting mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 163: 115322.
- [68] Zheng L, Wu D, Xie H W, et al. Revisiting Tregs in cancer and beyond: Immunological control and therapeutic potential [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1581093.
- [69] Parvin M, Rashid M H, Arbab A S. Isolation and immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cell-derived exosomes [M]//Myeloid-derived suppressor cells. Amsterdam: Elsevier, 2024: 105-118.
- [70] Toledo B, Zhu Chen L, Paniagua-Sancho M, et al. Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: A call for precision immunotherapy [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2024, 17(1):44.
- [71] Haibe Y, Kreidieh M, El Hajj H, et al. Resistance mechanisms to anti-angiogenic therapies in cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10:221.
- [72] Bae J H, Yang M J, Jeong S H, et al. Gatekeeping role of N/2/Merlin in vascular tip EC induction through suppression of VEGFR2 internalization [J]. *Science Advances*, 2022, 8(23): eabn2611.
- [73] Xu Z Y, Guo C Y, Ye Q L, et al. Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization [J]. *Nature Communications*, 2021, 12:6310.
- [74] Seyyednia E, Oroojalian F, Baradaran B, et al. Nanoparticles modified with vasculature-homing peptides for targeted cancer therapy and angiogenesis imaging [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 338: 367-393.
- [75] Jasim S A, Farber I M, Noraldeem S A M, et al. Incorporation of immunotherapies and nanomedicine to better normalize angiogenesis-based cancer treatment [J]. *Microvascular Research*, 2024, 154: 104691.
- [76] Zhao X R, Hu L T, Liu G B, et al. Fibronectin binds integrin $\alpha 5 \beta 1$ to regulate macular neovascularization through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Experimental Eye Research*, 2024, 242: 109880.
- [77] Zhao F, He Y N, Zhao Z H, et al. The Notch signaling-regulated angiogenesis in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1272133.

[收稿日期 2026-03-28; 责任编辑 梁 毅]