以 VEGF/VEGFR 为靶点的肺癌治疗药物研究进展*

白如玉[1,2] 李亨芬[1,2] 聂金梅[1,2] 邢永梅[1,2] 邹 金[1,2] 刁 勇[1,2△]

(1 分子药物教育部工程研究中心 福建 泉州 362021；2 华侨大学分子药物学研究所 福建 泉州 362021)

摘要 目的：论述以血管内皮生成因子(VEGF)及其受体 VEGFR 为靶点的肺癌的研究现状，探讨 VEGF 及 VEGFR 与肺癌发生及发展的关系，为肺癌抗血管生成的治疗提供新的药物作用途径。**方法：**依据近年国内外的相关文献，进行归纳和分析，对 VEGF 及肺癌发生相关系统进行研究，并在此基础上，提出肺癌抗血管治疗的新思路。**结果：**研究发现，在肺癌的发生及发展过程中，VEGF 出现过量表达。为达到抑制其促血管生成的作用，以 VEGF/VEGFR 为靶点，研制抑制 VEGF 活性的药物或干扰 VEGFR 的药物，可在一定程度上实现通过抑制相关抗血管生成治疗肺癌的目的。**结论：**利用新的抗血管途径有望在肺癌治疗中研发出新药，提高肺癌治疗效果。

关键词：肺癌；血管生成；靶点；VEGF；研究进展

中图分类号：R734.2，Q71 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2012)14-2785-06

Treatments of Lung Cancer Targeting VEGF and VEGFR*

BAI Ru-yu[1,2], LI Heng-fen[1,2], NIE Jin-mei[1,2], XING Yong-mei[1,2], ZOU Jin[1,2], DIAO Yong[1,2△]

(1 Engineering Research Center of Molecular Medicine, Ministry of Education, Quanzhou 362021;

2 Institute of Molecular Medicine Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

ABSTRACT Objective: To provide a new way of anti-angiogenic drug treatment for lung cancer by studying the research status of lung cancer targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR, and discussing the relationship between VEGF/VEGFR and the occurrence and development of lung cancer. Methods: Summarizing and analyzing the relationship between VEGF and related systems in lung cancer based on the literatures both at home and abroad in recent years. Results: VEGF is overexpressed in the development process of lung cancer. To inhibit angiogenesis effect of VEGF/VEGFR, to some extent, some new drugs could be found to treat the lung cancer. Conclusion: When the new drugs are developed in the new anti-angiogenic pathway, the treatment of lung cancer will be improved.

Key words: Lung cancer; Angiogenesis; Target; VEGF; Research

Chinese Library Classification(CLC): R734.2，Q71 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)14-2785-06

血管生成是肿瘤发生、发展的必要条件，抗血管生成已成为肿瘤治疗的新策略。研究表明血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)在肺癌中表达升高，并且在肺癌细胞生长和转移过程中发挥重要作用。因此 VEGF 及其受体 VEGFR 成为肺癌治疗和药物研发的新靶点，针对此靶点研制的部分试剂已经进入临床前实验阶段，一部分已经被批准应用于临床对于相应疾病进行治疗。本文在分析了 VEGF/VEGFR 对肺癌发生、发展相关机理的基础上，对以 VEGF/VEGFR 为靶点的肺癌治疗药物研究进展进行综述，寻找以 VEGF/VEGFR 为靶点肺癌治疗的新的作用途径。

1 VEGF/VEGFR 与肺癌

VEGF 是血小板源生长因子超家族(Platelet-derived growth factor family)中的一员，目前主要包括 VEGF-A、胎盘生长因子、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E，VEGF-A 是其中最重要的成员。人 VEGF 基因定位于染色体 6p21.3，是一个单一基因，由 8 个外显子、7 个内显子组成，全长 14 kb。VEGF 经过转录水平的剪切，可产生 5 种异构体，即 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206，相对分子量为 34-46 KD，序列高度保守，具有生物活性的是糖蛋白单体构成的二聚体[1]。VEGF 通过其受体 VEGFR 介导下游信号的传导，促进血管内皮细胞增殖，分化成熟，抑制血管内皮细胞凋亡，诱导血管平滑肌细胞迁移，并促进血管平滑肌细胞合成和分泌基质金属蛋白酶，加速基质降解以及趋化炎症细胞等，最终促使新毛细血管生成和其功能成熟。其受体 VEGFR 包括：VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1/KDR)、VEGFR-3(Flt-4)、神经纤毛蛋白-1(Neuropilin-1，NRP-1)和神经纤毛蛋白-2(Neuropilin-2，NRP-2)[2-3]。VEGF 的大部分生物学功能通过其受体 VEGFR-2 实现。肺癌

* 基金项目：国家自然科学基金项目(30973591)；福建省对外合作重点项目(2009I0017)；福建省自然科学基金青年人才创新项目(2011J05080)；华侨大学"中央高校基本科研业务费"科研基地专项基金项目资助(JB-JD1003)；泉州市科技与开发项目(2011Z5)；华侨大学高层次人才科研启动费项目(09BS624)

作者简介：白如玉(1985-)，男，硕士研究生

△通讯作者：刁勇(1967-)，男，教授，博士生导师，Tel/Fax:86-595-22692516，E-mail：diaoyong@hqu.edu.cn

(收稿日期：2011-11-15 接受日期：2011-12-11)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的生长需要大量的氧气和营养物质，在直径约 1-2 mm 之前，肺癌组织通过弥散作用即可获取氧气和营养物质。当肺癌直径超过 2 mm 后，需要新生血管来提供更多的氧气和营养物质来维持生长。在组织缺氧的情况下，缺氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）等细胞因子会促进 VEGF 的表达和分泌。VEGF 不仅能诱导肺癌血管生成，促进肺癌生长，还可能参与肺癌耐药的形成[4]，诱导生存素的表达而保护肿瘤内皮细胞逃避化疗引起的凋亡[5]，其过度表达与非小细胞肺癌转移潜能增加和预后不良有关。

2 以 VEGF 为靶标的肺癌治疗药物

2.1 VEGF 抗体

贝伐单抗（Avastin）是一种针对 VEGF-A 的人源化单克隆抗体，含有人的抗体结构域和能与 VEGF 结合的鼠抗体补体决定域，可阻断 VEGF 生物功能[6]。单用贝伐单抗对肺癌的控制率为 52%。贝伐单抗联合化疗治疗晚期肺癌疗效可显著提高[7-8]，因为肿瘤血管正常化降低了肿瘤细胞间质的压力，改善了具有细胞毒性抗癌药物进入肿瘤组织的传递方式，发挥了协同效果[9]。非小细胞肺癌（NSCLC）晚期患者的 II 期临床试验结果证明化疗药物厄洛替尼与贝伐单抗联合治疗比单用化疗药物的患者提高了一年生存率，毒副反应较少，是肺癌二线治疗的最佳方案。

2.2 VEGF-trap

VEGF-Trap 由人 VEGFR-1 和 VEGFR-2 片段与人 IgG 的恒定区融合而成，结合 VEGF 后阻断信号传递，从而起到抑制血管生成的作用。它与 VEGF 的结合力大概是 VEGF 单克隆抗体的 100 倍，但是两者的药物代谢动力学相似。VEGF-Trap 对非小细胞肺癌的生长抑制率为 40-50%，并且降低了肿瘤中微血管密度[10]。VEGF-Trap 对于肺癌的转移可发挥抑制作用[11-14]。

2.3 MMP-2 抑制剂

在肺癌血管生成中，由 MMP-2 介导的 VEGF 的表达发挥着重要作用，MMP-2 抑制剂可能成为一种新的肺癌治疗药物[15]。Chetty 等人的研究表明，针对 MMP-2 的 RNAi 可能会破坏 VEGF 介导的肺癌血管生成，而加入过量 MMP-2 后又会恢复血管生成作用。抑制 MMP - 2 的转录可通过 PI3K/AKT 途径使 VEGF 和 HIF-1α 表达量减少，从而降低了其功能。

2.4 6a-P

在肺癌的血管生成中，硫酸肝素糖蛋白（heparin sulphate proteoglycans，HSPGs）与 VEGF 的相互作用起到非常关键的作用，而 6a-P 是由 VEGF 基因中外显子 6a 区域对应由 20 个氨基酸组成人工合成的一条肽段，能够与 VEGF 竞争性结合于 HSPGs，从而阻断 VEGF 信号传递，抑制血管生成。Lee 等人研究表明：6a-P 可以阻止 VEGF165 结合于多种类型细胞表面，其中在高浓度（10 ng/ml）下对于 VEGF165 与人脐静脉内皮细胞结合量下降 96%，从而抑制了血管生成和肿瘤生长，并且导致了肿瘤细胞凋亡，首次证明了肽段 6a-P 在体内和体外都具有抑制血管生成功能[16]。由此可知 6a-P 有望成为肺癌治疗的一种潜在药物。

2.5 多途径抑制作用药物

肺癌血管生成是由多途径作用的结果，在抗血管生成药物研究中，具有多途径抑制作用的药物成为研究重点。

2.5.1 LMPs LMPs 是一种凋亡 T 淋巴细胞的衍生颗粒，不仅能够降低高增值细胞的存活率，而且还能够通过 VEGF/VEGFR-2 途径抑制血管生成。Yang 等人研究表明，在 Lewis 肺癌（lewis lung cancer，LLC）小鼠模型中，与对照组相比，瘤内注射 LMPs (2.5 mg/kg) 使肿瘤大小下降超过 50%，肿瘤微血管密度和 VEGF-A 水平也明显下降，因为 LMPs 通过降低了 VEGF-A 的表达水平，起到了促进细胞凋亡和抑制血管生成的作用。LMPs 有望成为一种抗血管生成治疗剂，成为肺癌的一种新的治疗策略[17]。

2.5.2 DAAP DAAP 是一种双抗血管生成蛋白，它可以同时结合具有促血管生成作用的 VEGF-A 和血管生成素，抑制其功能。Koh 等人研究表明，相较于 VEGF-Trap，DAAP 在抑制肿瘤生成及转移中为一种非常有效的分子，所以同时抑制 VEGF-A 和血管生成素的 DAAP 有望成为抑制血管生成及转移的一种新的治疗药物[18]。

2.5.3 DIM-C-pPhC$_6$H$_5$ 1,1- 二（3,- 吲哚基）-1（对联苯）甲烷 (DIM-C-pPhC$_6$H$_5$)能够降低 VEGF 和 CD31（一种血小板内皮细胞粘附分子）的表达，Ichite 等人研究表明，在肺癌裸鼠模型中 DIM-C-pPhC$_6$H$_5$ 单独的吸入式治疗方式肺减重 40%，而联合多西紫杉醇的治疗方法肺减重 64%。研究表明，DIM-C-pPhC$_6$H$_5$ 通过多种途径增强了多西紫杉醇的抗肿瘤活性，说明 DIM-C-pPhC$_6$H$_5$ 可以通过联合多种药物来达到治疗肺癌的效果[19]。

2.6 改变物质平衡达到抑制血管生成作用药物

血管生成是一个由多种因子参与的过程，打破其作用平衡有望成为通过抑制血管生成达到肺癌治疗的新的策略。

2.6.1 丁酸钠 丁酸钠是一种组蛋白脱乙酰基酶抑制剂，它能够增加染色质组蛋白乙酰化，调节多种基因表达。Ciura 等人研究表明，在人肺微血管内皮细胞中，丁酸钠通过选择性剪切上调了具有抗血管生成作用的 VEGF121b，VEGF165b 和 VEGF189b 的量，但是具有促血管生成作用的 VEGF121a 和 VEGF165a 的量却没有明显变化，结果显示丁酸钠在人肺微血管内皮细胞中增加了抗血管生成 VEGF 变异体的量，改变了促血管生成与抑制血管生成 VEGF 量的平衡，在肿瘤血管生成中显示出抗血管生成的活性。丁酸钠也通过降低缺氧因子对其的作用，从而抑制了 VEGF 的生成量和血管生成作用。由此丁酸钠被认为是一种治疗肺癌的潜在药物[20]。

2.6.2 转录因子 E2F1 和剪切因子 SC35 E2F1 是一个对于细胞周期调控的关键因子，对于血管生成过程具有负调控作用，Merdzhanova 等人研究表明，在人肺腺癌细胞株 H358 中，过量表达的 E2F1 明显下调了 VEGF 的表达；而在 E2F1 沉默的情况下，VEGF 的表达量上升。进一步研究表明，E2F1 虽然下调了 VEGF 的表达，但是上调了抗血管生成作用的 VEGFxxxb（VEGF 一种剪切变异体，例如 VEGF165b）的表达，改变了 VEGFxxx/VEGFxxxb 的平衡。SC35 而是一种剪切因子，为 E2F1 作用过程中的新的转录靶点，证实 SC35 在 E2F1 诱导的 VEGF165b 上调的过程中是必需的。体内的实验证实 E2F1 和 SC35 抑制了血管生成作用，但是 SC35 过量表达并没有影响

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

VEGF 总量表达，说明其是通过调节 VEGFxxx 和 VEGFxxxb 的量来起到抑制血管生成作用的。指出 E2F1 和 SC35 可能为具有相反作用的 VEGF 变异体表达差异的开关，成为用来治疗肺癌的一种新的途径[21]。

2.7 间接作用于 VEGF

2.7.1 IL-12 白细胞介素 12 (Interleukin-12，IL-12)是由 B 细胞和巨噬细胞产生的一种二聚体细胞因子，具有促进 T 细胞和 NK 细胞增殖和杀死肿瘤细胞的作用。Imagawa 等人证明，在小鼠模型中瘤内注射表达 IL-12 的逆转录重组病毒起到了抗肿瘤和抗血管生成作用，VEGF 在 mRNA 和蛋白水平表达都明显降低[22]。Bielawska 等人研究表明，在一氧化氮合酶缺陷小鼠中，病毒转导的 IL-12 的表达通过抑制肿瘤血管形成抑制了肿瘤的生长，虽然在这一模型中，VEGF 的表达水平是上升的，但是 IL-12 对于血管生成的抑制作用是非常明显的，说明 IL-12 对于血管生成的抑制作用并不是全部通过降低 VEGF 的水平来调节的，而是通过其他的途径起作用的，那么在针对 VEGF 的抗血管生成作用中，增强 IL-12 的抗血管生成作用会增强靶向 VEGF 的治疗作用[23]。

2.7.2 Axl Axl 在多种肿瘤中表达，参与例如肿瘤细胞生长，迁移，侵袭和血管生成等多个肿瘤生成过程中，YW327.6S2 为其抗体，Ye 等人证明，在 A549 非小细胞肺癌中，YW327.6S2 增强了抗 VEGF 的治疗效果并且诱导了肿瘤细胞的凋亡。实验中发现单独抗 VEGF 的抗体和单独抗 Axl 的抗体对于 A549 肿瘤的生长具有相似的治疗效果，与对照相比，抑制率为 30%，而两种抗体的联合使用具有更好的抑制效果，抑制率为 60%。体内的实验表明，与单抗相比两抗体的联合使用明显抑制了肿瘤的生长，说明 YW327.6S2 的使用增强了抗 VEGF 的抗肿瘤生长效果，说明在针对 VEGF 的抗肿瘤血管生成过程中，降低或沉默 Axl 会得到更好治疗效果[24]。

3 以 VEGFR 为靶标的肺癌治疗药物

VEGFR 作为 VEGF 信号转导的受体，主要作用是介导 VEGF 的血管内皮细胞增生，趋化内皮细胞和增加血管通透性等功能。针对以 VEGFR 为靶点的血管生成抑制剂已有报道，部分药物已进入临床试验。

3.1 IMC-1C11 (VEGFR-2 单克隆抗体)

由于 VEGF 可与细胞外基质结合，这样使不同时间的 VEGF 浓度不一，针对 VEGF 的治疗比较困难，相反，VEGFR 的数量有限且易被饱和，所以有研究者认为抑制 VEGFR 对于治疗血管再生更为有效。IMC-1C11 是一种针对 VEGFR-2 的单克隆抗体，能够抑制 VEGF 与 VEGFR-2 结合，阻断磷酸化从而起到抑制血管生成作用。而对于可溶性抗体来说，VEGFR 的抗体 IMC-1C11 在理论上更有优势，因为可溶性抗体的过量表达常常导致治疗抵抗性的出现[25]。

3.2 凡德他尼

凡德他尼是一个口服多靶向的酪氨酸激酶小分子抑制剂，能够同时抑制 VEGFR 和 EGFR。一项早期Ⅱ期剂量研究的试验中，药物分别以三种剂量 (100，200 和 300 mg/day) 注射，结果在三种剂量下的应答率分别为 17.6%，5.6%和 16.7%[26]。凡德他尼联合化疗治疗肺癌疗效可显著提高，在一项非小细胞肺癌Ⅱ期临床治疗中，对单一多烯紫杉醇 (docetaxel，DOC) 治疗与 DOC 与凡德他尼 (100 或 300mg/day) 联合治疗进行了比较，发现包含凡德他尼的联合治疗大大的延长了病人的无进展生存时间 (progression-free survival，PFS) [27]。但是 Flanigan 等在其研究中指出凡德他尼对于非小细胞肺癌的治疗前景是不确定的，现在仍然有很多测试凡德他尼的实验正在进行中。有研究指出病人分类、临床特征及分子预测物在凡德他尼治疗非小细胞肺癌进一步发展中是非常重要的[28]。

3.3 索拉非尼

索拉非尼 (nexavar，sorafenil) 是第一个口服的多激酶抑制剂，为一种多靶点的生物靶向新药，靶向作用于 VEGFR-2 和 VEGFR-3，对于血管生成起抑制作用。目前索拉非尼已被 FDA 批准用于转移性肾癌和肝细胞癌的治疗，但是在非小细胞肺癌治疗方面也取得了很好的进展。临床前实验中，索拉非尼对小鼠非小细胞肺癌模型 NCI-J460，NCI-H23 和 A549 都显示出比较强的抗肿瘤作用。临床前动物实验中，索拉非尼与顺铂等化疗药物联合应用显示出协同抗肿瘤作用，且毒副作用不增加[29]。一项Ⅱ期临床研究表明索拉非尼 (800 mg/day) 单药治疗晚期非小细胞肺癌效果显著，肿瘤缩小、PFS 延长并且不良反应低[30]。索拉非尼具有广谱的抗肿瘤作用，单药治疗非小细胞肺癌显示出良好的应用前景，而与化疗药物联合治疗的最佳方案以提高其疗效的临床试验正在进行中。

3.4 舒尼替尼

舒尼替尼 (sutent，sunitinil) 是一种对于 VEGFR-1，VEGFR-2 和 VEGFR-3 多靶向的酪氨酸激酶抑制剂，对 VEGFR 等多种受体酪氨酸激酶具有抑制作用，在肺癌等多种肿瘤的临床试验中显示出抗肿瘤活性。舒尼替尼对于复发非小细胞肺癌的治疗具有显著的疗效，在一项Ⅱ期临床研究中舒尼替尼显示出良好的整体反应率并且具有令人满意的安全性，说明舒尼替尼对于复发的非小细胞肺癌的治疗是一个非常有前景的药物，联合其他靶向药物和化疗药物在治疗 NSCLC 的实验正在进行中[31-33]。

4 治疗方案存在的问题及前景展望

抗血管生成治疗是肺癌治疗的一个崭新领域，具有特异性强、耐药性不易产生、不受肿瘤细胞周期限制等优点，因 VEGF 和 VEGFR 在肿瘤血管生成中的重要作用，而成为抗肿瘤血管生成的重要靶点，在肺癌的治疗中具有应用前景。以 VEGF 及其受体为靶点的部分药物已上市用于肺癌治疗，部分正用于临床试验，像 6a-P 和丁酸钠等已经由实验证明其在肺癌中具有抗血管生成作用，得到了可喜的成绩，但是没有一种药物在抗血管生成治疗肺癌中得到突破性进展，出现的最突出的问题就是药物引起的毒性、抗性及治疗效果。

鉴于细胞中血管生成信号通路中激酶过量表达，治疗中可以采用酪氨酸激酶抑制剂来降低药物引起的毒性。而对于药物的抗性来说，可以采用多靶点抑制剂或抑制剂结合治疗方式来靶向多个血管生成途径以得到更好的疗效并避免抗性，或者采用免疫反应低的药物来治疗，例如近年来研究人员发现了 VEGF 家族中的一个内源性抑制性剪切变异体 VEGF165b，其不同于其他 VEGF 家族成员具有促进血管生成作用，而具有抑制血管生成的功能。它通过抑制血管生成作用从而抑制了肿瘤

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

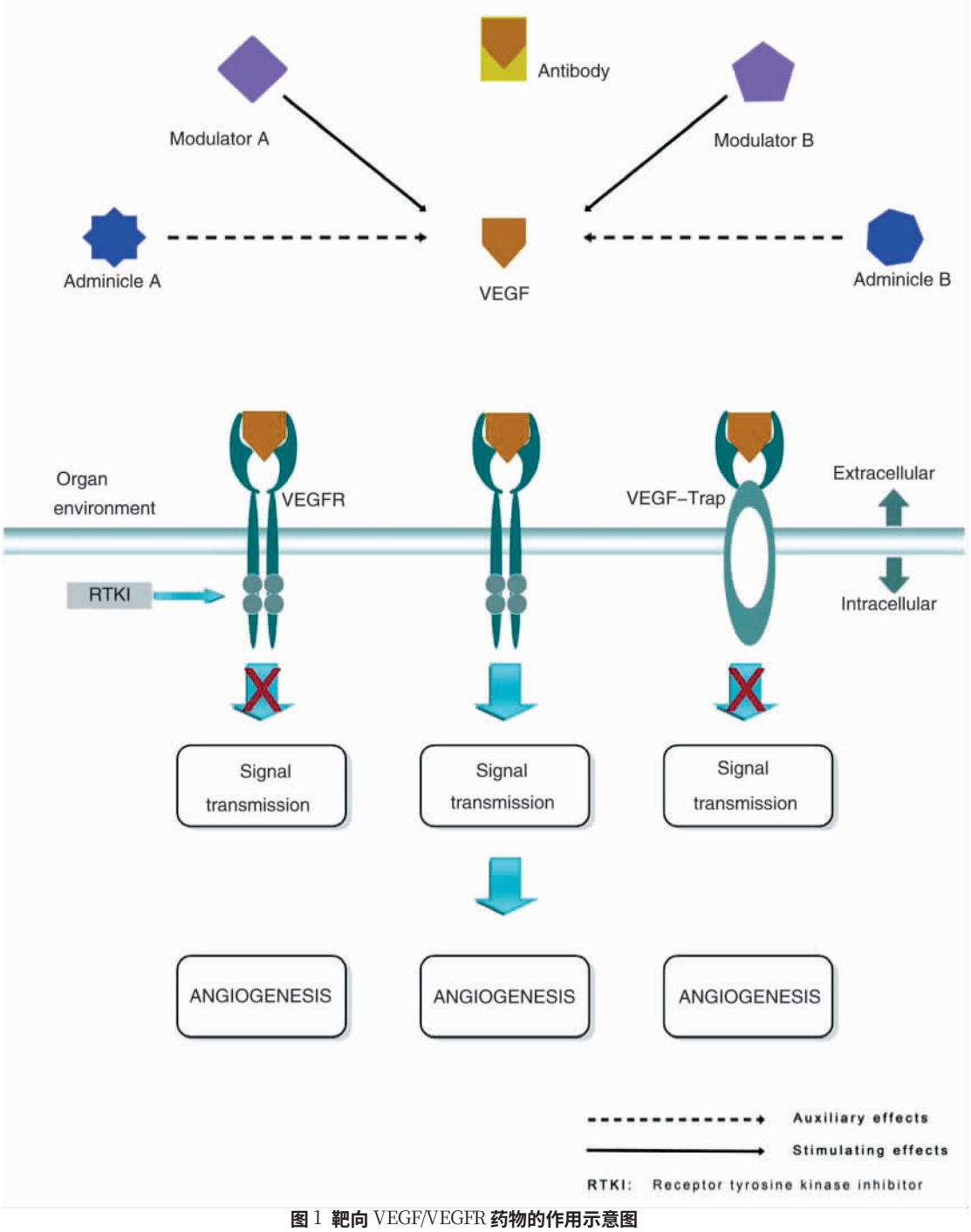

图 1 靶向 VEGF/VEGFR 药物的作用示意图

Fig.1 Effect diagram of drugs targeted VEGF/VEGFR. Antibody can neutralize VEGF; Direct inhibition of VEGF with VEGF-Trap blocks the angiogenic cascade. Modulator A and B regulate the expression of VEGF; Adminicle A and B act on VEGF; RTKI(Receptor tyrosine kinase inhibitor) can block the downstream signaling; VEGF-Trap can combine with VEGF, but it will not transmit signals; Organ environment have a very large impact for the treatment with VEGF/VEGFR as a target

的生长已在肾细胞癌以及前列腺癌中得到证实，其免疫反应低及其对于正常血管没有影响的特点让其成为肺癌治疗的一个潜在药物，研究也表明 VEGF165/VEGF165b 的平衡与血管生成有关。对于单个的治疗药物来说，其治疗效果是非常有限的，通过寻求一种药物的组合方式可以得到一个较好的治疗效果，这也是研究者目前研究的重点。

以 VEGF 及 VEGFR 为靶点的肺癌治疗药物中，作用的效果是不同的，一些可引起 VEGF 丧失其作用的，另一些是通过降低 VEGF 的量起作用的，还有一些是间接作用于 VEGF 起到调节作用，一些是通过改变起到相反作用的 VEGF 量打破平衡来起作用的，所以对于肺癌治疗来说，可以通过联合用药来扩大其作用范围以达到治疗的最佳效果。随着对于血管生成信号通路及肺器官所处的环境的进一步研究了解，相信针对血管生成的肺癌治疗方案会更加成熟，随着更多更有希望的靶向药物的出现，肺癌的治疗必将进入一个全新的时代。

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 以 VEGF/VEGFR 为靶标药物在肺癌治疗及研究中作用效果图表

Table 1 The treatment and research chart of drugs targeted VEGF/VEGFR in lung cancer

Effect Target	Effect Type	Effect Substances	Effect Result	Research Progress
VEGF	VEGF-antibody	Avastin	Block VEGF-induced Biological Effection	Received FDA approval for the treatment of lung cancer
	Multiple pathways	LMPs、DAAP DIM-C-pPhC$_6$H$_5$	Multi-channel inhibiting angiogenesis	Expected to get better treatment effect through multi-channel
	Regulate VEGF expression	MMP-2	Decrease the expression of VEGF	Expected to become a new way of anti-angiogenic therapy
		Sodium butyrate E2F1、SC35	Change the balance of VEGFxxx /VEGFxxxb	
	Play a subsidiary role for the effect of VEGF	IL-12	Stimulate the effect of anti-angiogenesis	Expected to become a new way of anti-angiogenic therapy
		Ax1	Weaken the effect of anti-angiogenesis	
VEGFR	VEGFR-antibody	IMC-1C11	Block Biological Effection	Majority received FDA approval for the treatment of lung cancer
	RTKI	Vandetanib sorafenib sunitinib	Block Biological Effection	

参考文献(References)

[1] 刘刚.血管内皮生长因子与肿瘤生长的关系[J]. J Chinese PLA Postgrad Med Sch, 2010, 13(1):93-94
Liu Gang. Correlation between vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor growth[J]. J Chinese PLA Postgrad Med Sch, 2010,13 (1):93-94

[2] 赵小峰,董浩,黄晓平,等. 以 VEGF/ VEGFR 为靶点的肝癌药物研究进展[J]. 海峡药学, 2009, 21(7):22-24
Zhao Xiao-feng, Dong Hao, Huang Xiao-ping, et al. Advances of hepatocellular carcinoma drugs targeting VEGF and VEGFR[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2009, 21(7):22-24

[3] 霍勇,高炜,丁文惠.心肌梗死[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2003, 4171
Huo Yong, Gao Wei, Ding Wen-hui. Miocardial infarction [M]. Shenyang: Liaoning science and Technology Press, 2003, 4171

[4] 卫小红,马爱群,邵杰,等. 肺耐药相关蛋白表达与非小细胞肺癌血管生成的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版),2010,31(1) :89-91
Wei Xiao-hong, Ma Ai-qun, Shao Jie, et al. Correlation between expression of lung resistance-related protein and angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Xian Jiao tong University (Medical Sciences),2010, 31(1):89-91

[5] Tran J, Master Z, Yu JL, et al . A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF [J]. Proc Natl Acad Sci, 2002, 99(7): 4349-4354

[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] Sandler A, Gray R,Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550

[8] Herbst RS, O'Neill VJ, Fehren-bacher L, et al. Phase Ⅱ study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (30):4743-4750

[9] Nagahiro Saij, Hirotsugu Kenm. Recent Development of Molecular-Targeted Drugs in Lung Cancer[J]. Inter Med, 2010, 49 :1926-1928

[10] Lu H, Klein RS, Schwartz EL. Antiangiogenic and antitumor activity of 6-(2-aminoethyl)amino-5-chlorouracil, a novel small-molecule inhibitor of thymidine phosphorylase, in combination with the vascular endothelial growth factor-trap[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15:5136-5144

[11] 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, 2003, 100: 7785-7790

[12] Frischer JS, Huang J, Serur A, et al. Effects of potent VEGF blockade on experimental Wilms tumor and its persisting vasculature [J]. Int J Oncol, 2004, 25:549-553

[13] Verheul HM, Hammers H, van Erp K, et al. Vascular endothelial growth factor trap blocks tumor growth, metastasis formation, and vascular leakage in an orthotopic murine renal cell cancer model [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(14):4201-4208

[14] Teng LS, Jin KT, He KF, et al. Clinical Applications of VEGF-Trap (Aflibercept) in Cancer Treatment[J]. Chin Med Assoc, 2010, 73 (9): 450-452

[15] Chetty C, Lakka SS, Bhoopathi P, et al. MMP-2 alters VEGF expression via alphaVbeta3 integrin-mediated PI3K/AKT signaling in A549 lung cancer cells[J]. Int J Cancer, 2010, 127(5):1081-1083

[16] Lee TY, Folkman J, Javaherian K.HSPG-Binding Peptide Corresponding to the Exon a-Encoded Domain of VEGF Inhibits Tumor Growth by locking Angiogenesis in Murine Model[J]. PLoS ONE, 2010, 5

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(4):1-5

[17] Yang C, Gagnon C, Hou X .Low density lipoprotein receptor mediates anti-VEGF effect of lymphocyte T-derived micro-particles in Lewis lung carcinoma cells[J] .Cancer Biol Ther, 2010, 10(5):448-456

[18] Koh YJ, Kim HZ, Hwang SI, et al. Double Antiangiogenic Protein, DAAP, Targeting VEGF-A and Angiopoietins in Tumor Angiogenesis, Metastasis, and Vascular Leakage[J]. CancerCell,2010, 18(2):171-184

[19] Ichite N, Chougule M, Patel AR, et al. Inhalation delivery of a novel diindolylmethane derivative for the treatment of lung cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(11):3003-3014

[20] Ciura J, Jagodziń ski PP. Butyrate increases the formation of anti-angiogenic vascular endothelial growth factor variants in human lung micro-vascular endothelial cells[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37(8):3729-3734

[21] Merdzhanova G, Gout S, Keramidas M. The transcription factor E2F1 and the SR protein SC35 control the ratio of pro-angiogenic versus antiangiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor-A to inhibit neovascularization in vivo[J] . Oncogene, 2010, 29: 5392-5403

[22] Imagawa Y, Satake K, Kato Y, et al. Antitumor and antiangiogenic effects of interleukin 12 gene therapy in murine head and neck carcinoma model[J]. Auris Nasus Larynx, 2004, 31(4): 239-245

[23] Aleksandra BP, Severine B, Houssem B, et al. The anti-angiogenic activity of IL-12 is increased in iNOS-/- mice and involves NK cells [J]. J Mol Med, 2010, 88(8): 775-784

[24] Ye X, Li Y, Stawicki S, et al. An anti-Axl monoclonal antibody attenuates xenograft tumor growth and enhances the effect of multiple anticancer therapies[J]. Oncogene, 2010, 29:5254-5264

[25] Fayette J, Soria JC, Armand JP. Use of angiogenesis inhibitors in tumour treatment [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(8): 1111-1112

[26] Kiura K, Nakagawa K, Shinkai T, et al. A randomized, double-blind, phase II a dose-finding study of Vandetanib (ZD6474) in Japanese patients with non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3 (4): 386-393

[27] Heymach JV, Johnson BE, Prager D, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27): 4270-4277

[28] Flanigan J, Deshpande H, Gettinger S, et al. Current status of vandetanib (ZD6474) in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Biologics: Targets and Therapy, 2010, 4: 240-243

[29] Richly H, Henning BF, Strumberg D, et al. Results of a Phase I trial of sorafenib(BAY 43-9006)in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors[J].Ann Oncol, 2006, 17(5):866-873

[30] Gatzemeier U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18S):7002

[31] Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 650-656

[32] Novello S, Scagliotti GV, Rosell R, et al. A phase II study of continuous daily sunitinib dosing in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2007, 2(8): S470

[33] Socinski MA. The current status and evolving role of sunitinib in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3 (6): S119-S123

更正声明

作者李堃发表在《现代生物医学进展》2012 年第 12 卷第 11 期第 2085-2090 页的论文"中、重度牙周炎与冠心病患者白细胞介素 17 及血脂水平的比较",其作者顺序更正为：

李 堃[1] 邓 婧[1] 于新波[1△] 田建会[2] 时 艳[1]

特此更正

《现代生物医学进展》编辑部

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net