

肿瘤血管正常化的研究现状

王耀烺, 张培彤

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要:恶性肿瘤的生长和转移依赖邻近的新生血管,有效阻断血管新生是抗肿瘤生长的治疗手段之一。而长期应用抗血管生成药则会导致肿瘤组织耐药,学者们在该现象深入研究中发现抗血管生成药在抗血管生成的过程中存在逆转肿瘤新生血管、使血管正常化的作用,“肿瘤血管正常化”理论由此提出。全文针对这一理论对其现有的中西医研究尤其是活血药研究进行综述。

关键词:恶性肿瘤;血管正常化;活血药

中图分类号:R730.5 文章编号:B 文章编号:1004-0242(2015)06-0494-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.06.A013

Research Progress of Normalization of Tumor Vasculature

WANG Yao-hang, ZHANG Pei-tong

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: Tumor growth and metastasis depend on neighbor neovascularization. Effectively blocking angiogenesis is one of the treatments for anti-tumor growth. The long-term use of anti-angiogenic agents is able to induce resistance in tumor tissue. When scholars studied the phenomenon, they found that the anti-angiogenic drugs could make the tumor vascular normalization in anti-angiogenic process. Therefore the theory of "normalization of tumor vascular" was put forward. The progress of the theory in Western medicine and traditional Chinese medicine, especially blood-activating agents in TCM are reviewed in this paper.

Key words: tumor; vascular normalization; blood-activating drug

恶性肿瘤的发病率逐年升高,而传统的治疗手段尚不能显著提高5年生存率,延长患者生存时间。因此人们在努力寻找肿瘤治疗新靶点,以求找到治疗新途径,提高患者生存率。随着研究深入,学者们发现按现有的某些治疗手段治疗一段时间后,肿瘤组织便会产生耐药,而在对耐药性的研究中意外发现一些治疗新靶点,“肿瘤血管正常化”便是其中之一。

1 肿瘤血管正常化

1.1 肿瘤血管正常化理论的提出

实体瘤的生长与转移依赖于血管新生。在无血

管新生的情况下,肿瘤细胞团块靠扩散方式从周围环境获得充足的营养和氧气,但此时肿瘤体积很少超过 $1\text{mm}^3 \sim 2\text{mm}^3$ 。1907年,Goldman发现血管围绕着肿瘤生长,提出肿瘤的生长依赖邻近的毛细血管。1971年,Folkman^[1]首次提出“肿瘤生长和转移是血管依赖性的,阻断肿瘤血管生成是遏止肿瘤生长的有效策略”,以此理论基础进行的研究使抗血管生成药物进入临床,并取得疗效。然而,近年来诸多临床前及临床研究显示,短时间应用抗肿瘤血管生成药物可起到治疗效果,长期使用则会导致肿瘤中心区血管坏死,引起低氧、酸性微环境,反而使实体肿瘤细胞对放疗敏感性下降出现耐药,甚至在使用抗血管疗法数月后,患者会出现病情复发的现象^[2]。针对临床上出现的这些问题,Jain^[3]提出了“肿瘤血管正常化”理论,认为肿瘤血管不同于普通血管,其在

收稿日期:2014-09-22;修回日期:2014-11-23

通讯作者:张培彤, E-mail: zhangpeitong@sohu.com

功能及结构上均处于异常。促血管生成因子及抗血管生成因子的失衡,导致内皮细胞的迁移与增殖。异常增多的内皮细胞及周细胞使肿瘤血管扭曲、膨胀、囊状扩张,导致肿瘤血管的渗透性增高。并且由于血管周围癌细胞的压迫,阻碍了血液供应,导致血管网时间及空间上的异常。此外,由于血管的高渗透性导致间质高,进而影响氧气扩散,导致低氧环境的产生,而某些抗血管生成药物可以纠正不成熟、无效血管,使肿瘤血管正常化。对抗血管治疗提出另一理论:即在药物破坏肿瘤血管前,合理地运用抗血管生成药物可以使原来扭曲异常的肿瘤血管趋于正常,血管结构变得规则、血管基底膜转为完整、血管周围支持细胞增多,血管供应营养物质能力增强,能更有效地输送氧和药物到肿瘤细胞,提高化疗和放疗的效果。

1.2 肿瘤血管与肿瘤微环境、转移及侵袭

肿瘤微环境是在肿瘤生长过程中由肿瘤细胞、基质细胞和细胞外基质等共同构成的局部稳态环境,为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等提供了必要的物质基础^[4]。肿瘤血管的生成是一个复杂的过程,其中促血管生成因子和血管生成抑制因子间的失衡是一个关键因素^[5,6]。在肿瘤组织中,多种转录因子,如缺氧诱导因子(HIF)等,可引发促血管生成因子如血管上皮生长因子(VEGF)和血小板源性衍生生长因子(PDGF)的表达,使促血管生成占优势,导致肿瘤微血管密度(MVD)增加,血管形态迂曲、膨胀、呈囊状,周细胞形态异常,功能不足,连接松散甚至缺失,基底膜不完整、厚薄不均。肿瘤血管的结构及功能异常导致局部血流紊乱,无效循环增加;血管壁屏障功能缺失导致局部血液渗漏,进而使间质压(IFP)升高,肿瘤组织血流灌注进一步受到阻碍,氧、营养物质及代谢产物的递送受到抑制,形成肿瘤细胞低氧、低pH、高IFP的肿瘤微环境。高IFP干扰药物在肿瘤细胞中的弥散;低pH值环境能诱导血管内皮生长因子表达,低氧亦可上调各种血管生长因子,两者综合作用,进一步加重促血管生成因子与血管生成抑制因子间的失衡,形成恶性循环;同时,低氧环境可诱发HIF-1 α 表达增加,被激活的基因可重新调整肿瘤细胞代谢,导致氧耗减少,糖酵解增加,出现耐低氧、高转移细胞,细胞表型发生转化,恶性程度增高^[7],使其对放化疗敏感性降低,导致肿瘤细胞更具

有侵袭性和转移性;HIF-1 α 还可诱导转移相关基因的转录,可降低E-钙黏蛋白的表达,促进上皮-间质转化,促进肿瘤浸润和转移^[8]。

另外,新生的肿瘤血管导致的肿瘤微环境引起的免疫抑制是促进肿瘤生长与转移的又一重要条件^[9]。异常的微环境影响免疫细胞的增殖、存活及功能^[10]。近期的临床前及临床研究发现,在肿瘤微环境中,抗肿瘤免疫细胞相对缺乏,而与肿瘤相关的免疫细胞,例如肿瘤相关性巨噬细胞(TAM)和调节性T细胞^[11-15]则明显增多。

1.3 影响肿瘤血管正常化的分子机制

血管生成是由多种细胞因子和细胞参与的动态、协调的过程。参与血管形成的细胞因子可以分成两类——促血管形成生长因子与抑制血管形成的因子。其中,最常见的是VEGF和促血管生成素(Ang)家族。Ang和VEGF相互协调作用,共同促进血管的形成。VEGF/VEGFR主要影响血管形成早期阶段,而Ang/Tie2主要影响血管形成的晚期阶段,在血管的重塑和新生血管网的成熟中起重要作用。

VEGF是重要的血管生成性调节因子,现已发现的VEGF家族成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(PGF)。该家族的成员可以选择性地增强血管和/或淋巴管内皮细胞的有丝分裂,刺激内皮细胞增殖并促进血管生成,提高血管特别是微小血管的通透性,使血浆大分子外渗沉积在血管外的基质中,促进新生毛细血管网的建立,为肿瘤细胞的生长提供营养等。研究表明,抗VEGF治疗可以提高肿瘤组织内血液灌注,减轻低氧,进而改善肿瘤微环境,提高细胞毒药物及放射治疗的敏感性^[16,17]。应用VEGFR2抑制剂SKLB1002阻断VEGF信号通路,可以引起形态学及功能上的血管“正常化”^[18]。另外,值得注意的是,长期阻断VEGF会破坏大多数肿瘤血管,导致肿瘤的血管生成模式改变(如形成马赛克血管),最终造成对VEGF阻断剂的耐受^[19]。

Ang和受体Tie2主要影响血管的重塑和成熟阶段。Ang1的主要作用是维持血管内皮细胞的稳定性和完整性,但并不刺激细胞分裂。Ang2主要由内皮细胞表达,其功能是竞争性抑制Ang1,形成不稳定的内皮细胞,降低内皮细胞的稳定性,增加其对生长因子的敏感性。阻断Ang1或高表达Ang2会导致

血管的异常,而阻断细胞外基质中的 Ang2 有利于内皮细胞的紧密连接、周细胞的覆盖和血管分布的空间均一化。Tie 家族对肿瘤新血管生成亦有重要促进作用,Tie2 参与构建血管非内皮细胞的部分,使得血管结构得以成熟,在正常细胞中 Tie2 低表达。抑制 Tie2 的活性可以增加周细胞覆盖率,降低血管通透性,增加血流灌注,改善缺氧,使肿瘤血管结构和功能正常化,延缓肿瘤生长,延缓转移进程,提高放化疗药物的敏感性^[20]。

在血管生成过程中,周细胞的更新以及内皮细胞与周细胞的相互作用在血管生成中至关重要,缺乏周细胞将导致内皮细胞增生及血管形态异常。B 型血小板衍生生长因子(PDGF-B)是经典的促周细胞覆盖的细胞因子,与周细胞表达的 PDGFR β 结合维持着周细胞的密度和数量。临床前实验证实,敲除 PDGF-B 基因可以造成血管壁周细胞的缺失,而 PDGF-B 的过表达可以促使肿瘤血管正常化^[21]。另外,RGS5 是 RGS 家族的一员,调控许多生理过程,包括血压调节、平滑肌细胞病理学以及肿瘤血管发生,主要由缺氧的内皮细胞产生。动物实验显示,RGS5 的缺失可以增加周细胞的覆盖率,增加血液灌注及进入肿瘤组织的 T 细胞数量,延长小鼠的生存期^[22]。

血管基膜 (VBM) 是特殊的细胞外基质薄层组织,它既可以提供给内皮细胞机械和功能上的支持,还可在血管新生的起始阶段影响内皮细胞的增殖和分化,是肿瘤细胞浸润扩散过程中的一道天然屏障。基质金属蛋白酶(MMPs)是迄今为止发现的与肿瘤侵袭关系最为密切的一类蛋白水解酶,其除可降解细胞外基质(ECM)、增加毛细血管通透性外,MMPs 还参与了血管生成的过程^[23]。其一方面参与 VBM 的重塑和 ECM 的降解,另一方面使血管周细胞从正在生成的血管上脱离,造成血管结构被破坏,使内皮细胞从血管壁上脱落下来形成新血管。ECM 被破坏后,毛细血管通透性增加,促进了循环液体和肿瘤细胞从血管内渗出,使 IFP 升高,挤压肿瘤血管,导致血管管径不均匀,血管形态扭曲,使肿瘤微环境进一步恶化。

虽然抗肿瘤血管生成药物可以调节肿瘤间质促血管生成因子和血管生成抑制因子恢复平衡,逆转肿瘤血管异常结构,从而使肿瘤血管及其微环境发

生暂时的正常化。“正常化”的血管可使血管数量减少,间质压降低,肿瘤内氧含量升高,改善肿瘤微环境,有利于化疗药物进入到肿瘤组织内部,增强药物敏感性,在该时间窗内联合化疗药可取得较为明显的治疗效果。然而,抗血管形成治疗的“血管正常化时间窗”较短,导致有效治疗时间缩短。因此,如何延长肿瘤“血管正常化时间窗”及改善肿瘤微环境成为目前亟需解决的问题。

2 活血药与肿瘤血管正常化的关系

2.1 活血药与肿瘤血管正常化的关系

瘀血之说起源于《黄帝内经》:“五脏之道皆出于经遂以行气血,血气不和,百病乃变化而生。”《金匱要略》最早描述血瘀证:“病人胸满,唇痿舌青,口燥,但欲漱水不欲咽,无寒热,脉微大来迟,腹不满,其人言我满,为有瘀血”。血瘀证在肿瘤患者中极为常见。王清任在《医林改错》中描写到:“肚腹结块,必有形之血”,明确指出血瘀与肿瘤之间的关系。实际上,血瘀证贯穿于肿瘤整个发病过程中。唐容川在《血证论》中指出:“瘀血在经络脏腑之间,则结为瘤瘕,瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形”、“瘤者常聚不散,血多气少,气不胜血故不散,或纯是血质,或血中裹水,或血积既久,亦能化为痰水,水即气也,概之为病,总是气与血胶结而成”。王清任在《医林改错》中言:“气无形不能结块,结块者,必有形之血也”、“元气亏损,瘀血阻滞”。因此,活血化瘀药在恶性肿瘤血瘀证中起到十分重要的作用。

目前活血药对肿瘤的生长及转移影响的认识主要集中在以下两点:①活血药能促进肿瘤的扩散及转移^[24];②活血药能抑制肿瘤的侵袭转移^[25]。杨振江等^[26]通过观察小鼠肿瘤 MVD 及 VEGF、MMP-2 蛋白表达等指标的变化,探讨中药活血化瘀复方瘀毒清对肿瘤血管生成的影响及其作用机制,结果发现瘀毒清可以抑制肿瘤组织 VEGF、MMP-2 蛋白的表达,抑制肿瘤血管生成。同时也有学者认为某些活血药对肿瘤的生长及转移无明显的抑制或促进作用,如不同浓度的丹参注射液对荷瘤小鼠的瘤重、瘤体积及肺部转移灶无明显的抑制或促进作用,对肿瘤转移相关因子 VEGF 的表达无影响^[27]。

活血药与肿瘤血管正常化的关系也存在两种认

识:①活血药可促进恶性肿瘤血管的新生。动物实验显示丹参、赤芍、莪术3味中药能不同程度地提高小鼠 Lewis 肺癌 VEGF 的表达,增加肿瘤组织的微血管密度(MVD),促进肿瘤血管生成,对肿瘤 MVD 和 VEGF 的影响强度与给药剂量有一定关系^[28];②活血药能抑制新生肿瘤血管,促进肿瘤血管正常化,进而抑制肿瘤的生长转移。研究发现丹参水提取液对 VEGF 基因具有下调作用,且呈一定的剂量依赖性,在一定程度上影响非小细胞肺癌的侵袭与转移,认为这可能是丹参抑制肿瘤细胞增殖的机制之一^[29];丹参粗提物以及丹酚酸 B 均可促进血管内皮细胞生长、增殖,丹酚酸 B 可以上调 MMP-2、VEGF、VEGFR2 的表达^[30]。另外,丹参酮 II A 虽然对肿瘤组织内的 MVD 并无显著抑制作用,但对血管周细胞有促进作用,可以提高周细胞的生成,显著增加微血管壁完整性,改善组织缺氧,逆转肿瘤新生血管,使其正常化;体外实验证实,丹参酮 II A 可显著增强血管内皮细胞体外成管能力,可能与上调 VEGFR1 和 PDGFR 表达密切相关^[31]。此外,活血药的剂量不同对肿瘤血管生成的作用亦存在差异,如当归在 30~60g/kg 的剂量时可减少瘤内微血管密度、瘤内积血和肿瘤肺转移结节,持久维持肿瘤血管正常形态,降低血管通透性,延长荷瘤小鼠中位生存时间,与肿瘤化疗药物联合使用能提高疗效,减少不良反应^[9]。

从研究结果发现,同为活血药或同一种活血药对肿瘤血管生成的作用不尽相同,有些甚至截然相反。造成这种现象的原因除与不同种类的活血化瘀药对肿瘤转移、侵袭及血管新生的影响不同,还可能与同种活血药不同的提纯方法或不同单体对肿瘤转移、侵袭及血管新生的影响存在差异有关。另外,虽然丹参可提高 VEGF 的表达,促进血管新生,但丹参酮 II A 却可在此基础上促进周细胞表达,达到抑制肿瘤生长的目的,与传统认为降低 VEGF 表达、减少 MVD 达到肿瘤血管正常化的观点并不完全一致。而肿瘤新生血管与正常血管的一个最根本的差异即是肿瘤组织内是否存在着有效的循环血液灌注。肿瘤新生血管虽然分布密集,但血管网高度无序,血管壁不完整导致渗出增加、组织间高压,使其形成无效血液循环;而正常血管则周细胞成熟,内皮细胞连接紧密,血管壁完整,微血管分布均匀,血液灌注充分。

由此可见,我们不能简单的从几个指标评价活

血药在肿瘤血管正常化及转移、侵袭方面的作用,而应该做多角度多方位的深入研究。部分活血药虽然对 VEGF、MVD 缺乏明显的抑制作用,但可促进正常血管内皮细胞的增生,修饰其中不成熟或者畸形的血管,强化残余血管的完整性,促进形成正常化的血管网,增加有效血液循环,改善肿瘤内高 IFP、低氧、低 pH 的恶性微环境,重新平衡瘤内血管生成正性调节因子与血管生成负性调节因子,增加免疫分子及有效抗癌药物到达肿瘤组织的剂量,提高放疗的敏感性。

2.2 活血药在肺癌血管正常化中的应用

近年来中医中药学者在肺癌抗血管生成中的作用做了大量研究,其研究重点主要集中在中药单体及复方方面。

在中药单体方面,研究显示川芎嗪能明显减少小鼠 Lewis 肺癌肿瘤的体积、重量和肺转移灶数,并能抑制肿瘤细胞 VEGF 的表达,降低其 MVD^[32]。与化疗药物联合应用,活血药抗肿瘤作用更为明显。动物实验研究显示,高剂量榄香烯联合紫杉醇较单用紫杉醇或榄香烯在抗肺癌血管生成方面存在明显差异,其可显著降低 VEGF 表达,减少 MVD,达到抑制肿瘤生长的目的^[33]。

中药复方在肺癌抗血管生成方面的研究较多,涉及的药物主要为活血化瘀、扶正解毒药物等。研究显示以“扶正活血,解毒散结,熄风通络”为治则的艾康颗粒,体外实验对 PG 细胞 VEGF、bFGF、MMP-9 表达有明显抑制作用,并随药物血清浓度增高、作用时间延长而抑制作用增强^[34];消癌平注射液^[35]、清热消积方^[36]等均可通过降低血管内皮细胞表达 VEGF 和 bFGF 的生成,减少肿瘤血管生成,抑制小鼠肿瘤生长。有研究将肺岩宁方^[37]按组方原则分为不同组分进行研究,结果显示肺岩宁组及抗癌组有明显的抑制微血管密度 MVD 的作用,提示肺岩宁中抑制血管表达的主要可能与抗癌组分有关。同时有临床研究^[38]亦证明,以健脾益肾+化瘀解毒为治则的消积饮可使患者血清中 VEGF 值明显减低,且与以健脾益肾为治则的对照组存在明显差异。

近十年来中医中药在抗肺癌血管生成方面做出大量研究,但以肺癌血管正常化为出发点做的基础及临床研究较少,尤其是活血药对肺癌血管正常化的研究更少。对有关成果研究发现,有些活血药是通

过降低 VEGF 表达、减少 MVD 而达到抑制肺癌生长的目的；而有些活血药则通过肿瘤血管正常化以达到治疗目的。因此，我们需要明确哪些活血药是通过抗肿瘤血管生成达到抑制肿瘤生长的作用，哪些活血药是可逆转肿瘤新生血管，使其正常化、改善肿瘤微环境以达到抗癌目的。

2.3 可能使肿瘤血管正常化的活血药

纵观活血药在肿瘤血管正常化方面的研究，发现以下几种活血药在逆转肿瘤血管正常化方面可能起到积极作用。

首先是在前文中已经提到的丹参酮 II A^[34]，其可逆转肿瘤新生血管，使其血管正常化。其次，有实验研究发现灯盏细辛有十分明显的“活血化瘀”作用，其可扩张血管、改善微循环，但血管管径粗细均匀，管周渗出不严重，血管走向平行一致，其在促进血管生成的同时保持了血管完整性即保证了血管正常化，对金地鼠颊囊癌变起到阻抗作用^[39]。另外，虽然活血药在肿瘤血管正常化方面的研究较少，但其在心血管疾病尤其是在改善心肌缺血、心肌梗死方面应用较多。实验研究发现丹参、川芎、三七等活血药具有诱导新生血管的形成、增加侧支循环、改善梗塞区血液灌注的作用，配伍益气药其促血管作用更为明显。如藏文华等^[40]以丹参、黄芪配伍对急性心肌梗死模型大鼠梗死心肌边缘区新生微血管数目以及 VEGF、bFGF 蛋白表达的影响进行研究，发现益气活血药可能通过促进 VEGF、bFGF 的蛋白表达，达到促进微血管形成，增加梗死心肌边缘区域的微血管数目的目的。雷燕等^[41]也发现黄芪、当归有促进血管内皮细胞增殖及 DNA 合成的作用，在缺血心肌新生血管的发生和发展中可能具有一定作用。因此有学者^[42]认为某些行气活血中药可能具有促进血管生成的作用，从而有利于冠心病侧支循环的形成，减轻心肌缺血缺氧。

根据此类现象，有人提出“良性血管增生”和“恶性血管增生”的观点，认为“良性血管增生”的形态特征可归纳为“均匀的血管扩张，适度的密度增加，无灶性出血，无结构紊乱”，而活血药的促血管作用则属于促进“良性血管增生”^[43]。因此，我们可以借鉴活血药在心血管方面的研究，推测益气活血、行气活血药等可能在肿瘤血管正常化方面起到促进良性血管增生的作用。

3 小结

2001 年“肿瘤血管正常化”理论提出后，其研究价值逐渐受到学者们的认可，让人们重新认识到抗血管生成药物对肿瘤生长的作用。越来越多的临床前研究肯定了肿瘤血管的正常化对于抗肿瘤治疗的效果，然而如何将其应用到临床治疗中是目前研究的一大挑战。中医中药在肿瘤血管正常化中的作用目前并不十分清晰，即使对有部分实验研究支持对肿瘤血管正常化起积极作用的活血药，仍面临诸多问题：如是否所有的活血药均存在使肿瘤血管正常化的作用；如何寻找肿瘤血管正常化时间窗并且将其延长以获得更大的临床效益；血管正常化疗法是否对于所有的肿瘤均有作用，如若不是，是否可以寻找一种特异性标志物以确定何种患者适合血管正常化的疗法。因此，如何解决这些问题将是我们以后的研究重点。

参考文献：

- [1] Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors[J].APMIS, 2004,112(7-8):496-507.
- [2] Van Cutsem E,Lambrechts D,Prenen H,et al. Lessons from the adjuvant bevacizumab trial on colon cancer;what next?[J]. J Clin Oncol,2011,29(1):1-4.
- [3] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy:a new paradigm for combination therapy [J]. Nat Med,2001,7(9):987-989.
- [4] Albini A,Magnani E,Noonan DM. The tumor micro environment;biology of a complex cellular and tissue society [J].QJNucl Med Mol Imaging,2010,54(3):244-248.
- [5] Jain RK. Normalization of tumor vasculature;an emerging concept in anti-angiogenic therapy [J].Science,2005,307(5706):58-62.
- [6] Fidler IJ,Ellis LM. Neoplastic angiogenesis—not all blood vessels are created equal [J].N Engl J Med,2004,351(3):215-216.
- [7] Brahimi-Horn MC,Chiche J,Pouyssegur J. Hypoxia and cancer[J].J Mol Med (Berl),2007,85(12):1301-1307.
- [8] Krishnamachary B,Zagzag D,Nagasawa H,et al. Hypoxia inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by CF3,ZFH1A,and ZFH1B[J].Cancer Res,2006,66(5):2725-2731.

- [9] Du GJ, Shi XY. A New treatment for cancer: targeting the tumor microenvironment [J]. International Journal of Pharmaceutical Research, 2011, 38(5): 336–340. [杜钢军, 时小燕. 治疗癌症的新途径: 靶向肿瘤微环境[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(5): 336–340.]
- [10] Huang Y, Goel S, Dan DG, et al. Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy [J]. Cancer Res, 2013, 73(10): 2943–2948.
- [11] Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? [J]. Science, 2013, 339(6117): 286–291.
- [12] Huang Y, Yuan J, Righi E, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(43): 17561–17566.
- [13] Schmid MC, Varner JA. Myeloid cells in the tumor microenvironment: modulation of tumor angiogenesis and tumor inflammation [J]. J Oncol, 2010, 2010: 201026.
- [14] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. Cell, 2010, 141(1): 39–51.
- [15] Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(2): 539–549.
- [16] Goel S, Duda DG, Xu L, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases [J]. Physiol Rev, 2011, 91(3): 1071–121.
- [17] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. Science, 2005, 307(5706): 58–62.
- [18] Shen G, Li Y, Du T, et al. SKLB1002, a novel inhibitor of VEGF receptor 2 signaling, induces vascular normalization to improve systemically administered chemotherapy efficacy [J]. Neoplasia, 2012, 59(5): 486–493.
- [19] Jain RK. Lessons from multidisciplinary translational trials on anti-angiogenic therapy of cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4): 309–316.
- [20] Zheng J. Cellular and molecular biology cancer [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2011. 281–304. [郑杰. 肿瘤的细胞和分子生物学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011. 281–304.]
- [21] Liu J, Liao S, Huang Y, et al. PDGF-D improves drug delivery and efficacy via vascular normalization, but promotes lymphatic metastasis by activating CXCR4 in breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11): 3638–3648.
- [22] Hamzah J, Jugold M, Kiessling F, et al. Vascular normalization in Rgs5-deficient tumours promotes immune destruction [J]. Nature, 2008, 453(7193): 410–414.
- [23] Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(2): 346–359.
- [24] Ding G, Song MZ, Yu EX. Study on the Mechanism of Danshen, Chishao on Walker256 cancer liver metastasis in rats [J]. China Oncology, 2001, 11(4): 364–366. [丁罡, 宋明志, 于尔辛. 丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究 [J]. 中国癌症杂志, 2001, 11(4): 364–366.]
- [25] Zhang LD, Zhang Y, Lu Y. Effect of Blood-activating and stasis-dissolving drugs prevent tumor recurrence and metastasis [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, 29(1): 146–147. [张良登, 张月, 逯阳. 活血化瘀中药防治恶性肿瘤复发与转移探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(1): 146–147.]
- [26] Yang ZJ, Zhao X, Zou YZ, et al. Study on anti B16 melanoma angiogenesis Yuduqing [J]. Bulletin of Medicine Research, 2004, 33(2): 14. [杨振江, 赵霞, 邹映珍, 等. 瘀毒清抗 B16 黑色素瘤血管生成的研究 [J]. 医学研究通讯, 2004, 33(2): 14.]
- [27] Liang H, Jiang YH, Chu L, et al. Effects of Salvia miltiorrhiza injection expression of metastasis and VEGF growth of Lewis lung cancer xenografts in mice [J]. Journal of Modern Oncology, 2008, 16(2): 177–181. [梁华, 姜玉华, 褚磊, 等. 丹参注射液对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤生长转移及 VEGF 表达的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 177–181.]
- [28] Huang ZM, He XQ. Effects of Radix Salviae Miltiorrhizae, radix paeoniae rubra, Rhizoma Curcumae on angiogenesis of Lewis lung cancer in mice [J]. Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2006, 6(1): 74–75. [黄兆明, 何小琴. 丹参、赤芍、莪术对小鼠 Lewis 肺癌血管生成的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2006, 6(1): 74–75.]
- [29] Wen Y. Effects of Salvia miltiorrhiza and hairyvein agri-mony inhibition and related gene expression of angiogenesis A549 cell proliferation [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Traditional Medicine, 2010. [温雅. 丹参和仙鹤草抑制 A549 细胞增殖及对血管生成相关基因表达的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.]
- [30] Lay IS, Chiu JH, Shiao MS, et al. Crude extract of Salvia miltiorrhiza and salvianolic acid B enhance in vitro angiogenesis in murine SVR endothelial cell line [J]. Planta Med, 2003, 69(1): 26–32.
- [31] Wang WQ, Liu L, Sun HC, et al. Tanshinone II A inhibits

- metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 69.
- [32] Xu XY, Yan PK, Chen G, et al. Inhibitory effect of Tetramethylpyrazine on the expression of vascular growth and VEGF lung cancer in mice [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2004, 20 (2): 151-154. [徐晓玉, 严鹏科, 陈刚, 等. 川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(2): 151-154.]
- [33] Zhang ZF, Chen JS, Lin XY, et al. Study of elemene combined with paclitaxel resistant Lewis lung cancer angiogenesis [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2008, 17(30): 4685-4687. [张志锋, 陈金水, 林小燕, 等. 榄香烯联合紫杉醇抗 Lewis 肺癌血管生成的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(30): 4685-4687.]
- [34] Wang ZX. Basic and clinical study of ACON particles inhibiting tumor angiogenesis and anti-metastasis effect [D]. Jinan: Shandong University of Chinese Traditional Medicine, 2005. [王志学. 艾康颗粒抑制肿瘤血管生成及抗转移作用的基础与临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.]
- [35] Liang XH, Gao GH, Zhou XL, et al. Study of xiaoai ping injection of anti C57 murine lewis lung cancer tumor angiogenesis [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2010, 15 (8): 689-692. [梁晓华, 高广辉, 周鑫莉, 等. 消癌平注射液抗 C57 小鼠 Lewis 肺癌肿瘤血管生成的研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(8): 689-692.]
- [36] Chen PF, Jin YQ, Pan L. Effect of expression of VEGF, bFGF product party on SPC-A-1 lung cancer cells and induced endothelial cell HUVEC of heat dissipation [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 31 (19): 1836-1838. [陈培丰, 金莹祺, 潘磊. 清热消积方对 SPC-A-1 肺癌细胞及其诱导的 HUVEC 内皮细胞表达 VEGF、bFGF 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(19): 1836-1838.]
- [37] Zhang M, Xu ZH, Wang ZQ, et al. Feiyanning decoction and its different components effect on Lewis lung cancer in mice transplanted tumor VEGF, bFGF expression and angiogenesis [J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2011, 17 (3): 332-334. [张铭, 徐振晔, 王中奇, 等. 肺岩宁方及其不同组分对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤 VEGF、bFGF 表达及血管生成的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(3): 332-334.]
- [38] Hong HX. Jianpi Bushen Stasis Detoxification anti non clinical research on the generation of small cell lung cancer tumor vessel [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Traditional Medicine, 2009. [洪宏喜. 健脾补肾化痰解毒法抗非小细胞肺癌肿瘤血管生成临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.]
- [39] Zhou CT, Jin ZG, Zhang SL, et al. Study on the effect of Erigeron breviscapus on morphological characteristics of golden hamster cheek pouch carcinoma angiogenesis [J]. *Journal of Clinical Stomatology*, 2000, 16 (3): 166-169. [周曹同, 金芝贵, 张水龙, 等. 灯盏细辛对金地鼠颊囊癌血管生成影响的形态特征研究 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2000, 16(3): 166-169]
- [40] Zang WH, Yin SH, Tang DC, et al. Effects of Invigorating Qi and promoting blood circulation drugs on acute myocardial infarction model in rats with myocardial infarction angiogenesis [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2014, 39(5): 901-906. [藏文华, 殷沈华, 唐德才, 等. 补气活血药对急性心肌梗死模型大鼠梗死心肌边缘区域新生血管的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(5): 901-906.]
- [41] Lei Y, Gao Q, Li YS, et al. Study of Astragalus, angelica and their combination on the role of vascular endothelial cell proliferation of [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2003, 23(10): 753-756. [雷燕, 高倩, 李悦山, 等. 黄芪、当归及其组方促血管内皮细胞增殖作用的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(10): 753-756.]
- [42] Liang Y, Lin DH, Wang Q. Qi deficiency and blood stasis is the key to the interpretation of coronary heart disease pathogenesis [J]. *Chinese Archives of Tradition*, 2003, 21 (4): 588. [梁煜, 林代华, 王清. 气虚血瘀是冠心病的病机关键释义 [J]. *中医药学刊*, 2003, 21(4): 588.]