

消化系统恶性肿瘤血管正常化的研究进展

李隆敏,许桐瑛,朱文婷,谢蕊,周庆鑫,白玉贤
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:传统抗肿瘤血管疗法是通过破坏肿瘤血管阻断其营养供应而达到抑制肿瘤生长的目的,然而长期抗血管药物的运用会使肿瘤血管出现严重的退化而阻碍药物和氧的传输,导致肿瘤细胞对化疗的耐药及对放疗的敏感性降低。“血管正常化”理论则认为通过合理使用抗血管生成药物,能使肿瘤血管在消退之前出现短暂的趋于正常的时间窗,在此时间窗内联合放化疗治疗,可以更有效地发挥其抗肿瘤的效应。全文就血管正常化理论的提出,血管正常化的机制,尤其对血管正常化理论在临床消化系统肿瘤的运用及面临的问题展开综述。

关键词:消化系统肿瘤;血管正常化;抗肿瘤血管药物

中图分类号:R735 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)12-0988-06
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.12.A009

Research Progress on Normalization of Vasculature in Digestive Tract Malignant Tumor

LI Long-min, XU Tong-ying, ZHU Wen-ting, et al.
(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: The traditional anti-angiogenic therapy is to block the nutrient and oxygen supply by inhibiting new blood vessels generation in cancer tissue. However, the long-term use of anti-angiogenic agents would induce resistance in tumor tissue and reduce sensitivity to radiation treatment when the severe regression of tumor blood vessels occurs. The theory of “normalization of tumor vascular” shows that antiangiogenic therapy may transiently “normalize” the tumor vasculature to enhance the inhibitory effects of chemoradiotherapy during the normalization time window by the reasonable use of antiangiogenesis drugs. In this article, we will discuss the theory and mechanism of “normalization of tumor vascular”, as well as the application of this theory in clinical management of digestive tract tumor, and the problems it may confront.

Key words: digestive tract tumor; vascular normalization; anti-angiogenic agents

目前,消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率均呈不断增长的趋势,使其成为全世界广泛讨论和重点关注的问题^[1]。消化系统恶性肿瘤患者预后差、生存率低,因此,及时而有效的治疗是延长患者生存期和提高患者生活质量的关键。近些年来,“血管正常化”理论在医学领域获得了广泛的认同和研究,给消化系统恶性肿瘤的治疗带来了新的希望。

1 血管正常化

1.1 血管正常化理论的提出

传统的抗血管疗法即所谓的肿瘤细胞“饥饿疗

法”,最早由美国哈佛大学的 Folkman 博士^[2]在 1971 年提出,他指出肿瘤组织的生长必须依赖血液提供营养,如果能阻断肿瘤组织周围的血管,癌细胞就会因得不到营养而被活活饿死。之后以此为理论基础的抗血管生成药物开始进入临床。1994 年 8 月,哈佛大学癌症研究中心开展了全球闻名的“Lewis 肺癌小鼠”实验,即将天然的“肿瘤血管抑制剂”喂食 7 只 Lewis 肺癌小鼠 2 周,7 只小鼠肿瘤全部消失。该实验为“饿死癌细胞理论”掀起了高潮。在我国,肿瘤“饥饿疗法”最早由第二军医大学南京医学院徐根兴教授开始研究,他于 1996 年从人体肝脏基因文库中筛选克隆出一种人内皮抑素(endostatin)基因,并指出该基因主要作用于肿瘤血管基底膜,能特异性抑制肿瘤血管内皮细胞增殖生长,从而阻止肿瘤血管

收稿日期:2016-01-12;修回日期:2016-02-29
通讯作者:白玉贤,E-mail:bai_yuxian@126.com

生成来切断肿瘤血液供应,使肿瘤细胞凋亡、肿瘤萎缩并退化到最初的休眠状态,最终实现“饿死”肿瘤、治疗癌症的目的。所以,传统抗肿瘤血管治疗的根本是破坏肿瘤血管来达到抑制肿瘤生长的目的。

2001年,Jain^[3]提出了一个有悖于这一传统观点的理论,即肿瘤血管正常化理论,他认为合理使用抗血管生成药物,可以在血管消退之前修复异常的肿瘤血管系统,使肿瘤血管趋于正常,更有效地运输药物和氧到肿瘤细胞,从而提高肿瘤组织对放化疗的敏感性。近些年来,这一理论已经被越来越多的研究者接受和认同,现已成为临床肿瘤治疗的新方向。

1.2 血管正常化的机制

合理使用抗血管生成药物,能够使肿瘤血管在消退之前短暂趋于正常,即所谓的“血管正常化”,而这个短暂的时间段即“血管正常化时间窗”,此时间窗通常为一至数天,在时间窗内肿瘤微血管结构和功能会发生明显改变,逐渐修复异常^[4]。血管结构重构与血管稳态失衡是肿瘤血管病变的关键因素,所以修复异常的肿瘤血管是治疗许多肿瘤疾病的共同环节,即通过修复肿瘤血管使肿瘤血管在结构和功能上趋于正常,进而影响肿瘤细胞的生长和转移,并能极大地改善血管异常造成的肿瘤细胞对化疗耐药和局部缺氧导致的对放疗敏感性下降等缺陷,从而提高临床综合治疗的效果。肿瘤血管的修复是一个精细而复杂的过程,是许多细胞因子共同作用的结果。

1.2.1 微血管形态及分布正常化

肿瘤微血管的改变首先表现为形态和密度的改变。肿瘤组织内的血管形态异常表现为卷曲、扩张、相互交错、直径大小不一、分支增多。虽然血管密度较大,但大多是畸形无效的血管且分布不均。

影响肿瘤血管形态和密度的分子机制有:①血管内皮生长因子(VEGF)^[5-10]和色素上皮衍生因子(PEDF)^[10-12];VEGF家族成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(PIGF),这些生长因子在肿瘤组织中的表达异常增多。VEGF家族可以选择性地增强血管和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,而PEDF是VEGF的拮抗因子,是一种功能强大的内源性血管生成抑制剂,能高效抑制新生血管的生成。抗血管药物运用后VEGF表达减少,PEDF

表达增多,VEGF/PEDF比值降低,从而抑制了VEGF的信号通路,使血管生成及分支减少,血管卷曲度减小,直径均一,分布均匀;②金属蛋白酶家族(MMPs)^[5-7,13]是一种蛋白水解酶,可降解多种细胞基质使内皮细胞从血管壁上脱落后以出芽的形式形成新的血管,使肿瘤血管分支增多、密度增大,出现相互交通等畸形血管形态,并增加血管密度;③富含组氨酸糖蛋白(HRG)^[14]:研究表明其可以抑制促血管生长因子PIGF使新血管生成减少并使异常的肿瘤血管形态恢复正常。

1.2.2 微血管组织结构正常化

结构改变首先表现在内皮细胞的改变。正常组织的血管有一层静息的相互联系的内皮细胞层,能够为血流的灌注提供稳定的支持。与正常组织血管内皮细胞相比,肿瘤组织血管的内皮细胞会出现重叠生长甚至缺失脱落。因此,促进内皮细胞间互相紧密联系,诱导内皮细胞的静息状态等均有助于血管正常化。

与内皮细胞密切相关的细胞因子有:①VEGF及其受体(VEGFR):可以维持内皮细胞的活性、诱导内皮细胞增殖和迁移。VEGFR1是内皮细胞生存的关键,VEGFR2调节毛细血管的生成;②血管生成素—血管生成素受体轴^[5-7,15,16]:即血管生成素(Ang)及其内皮细胞上的受体TIE2。Ang1的主要作用是维持血管内皮细胞的稳定性和完整性;Ang2则能竞争性抑制Ang1,降低内皮细胞的稳定性。因此,阻断Ang2有利于内皮细胞间的相互连接;③脯氨酸羟化酶2(PHD2)^[7,13]:是一种内皮细胞上的氧感受酶,当特异性地阻断内皮细胞PHD2时可诱导内皮细胞回归静息状态,降低内皮细胞对VEGF的反应性。除此之外,抑制PHD2还可以上调内皮细胞黏附蛋白的表达,使内皮细胞间连接紧密,血管渗漏减少;④血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)^[7,17]:主要存在于血管内皮细胞表面,把相邻的血管内皮细胞连接在一起,维持血管结构和功能的完整性,其在肿瘤细胞和血管内皮细胞均能表达而不表达于其他组织。特异性抑制肿瘤细胞上VE-cadherin的表达能促使肿瘤微血管正常化;⑤MMPs:它可以使内皮细胞从血管壁上脱落,影响内皮细胞的稳定性;⑥神经纤毛蛋白1(NRP-1):是VEGFR-2的共受体,可增强VEGF与VEGFR-2的结合,促进内皮细胞有丝分裂。

其次,微血管结构改变还表现为血管屏障功能的改变。在正常血管生成过程中,周细胞覆盖着内皮细胞,加强内皮细胞稳定性,为血管内皮层提供一定的机械屏障,标志着血管的成熟度。在肿瘤组织,周细胞连接松散甚至缺如,这些异常造成肿瘤血管的渗透性增加。周细胞的不断更新以及内皮细胞与周细胞的相互作用是血管生成的关键因素。此外,血管基底膜也支持着血管的稳定,为血管的另一层机械屏障,正常情况下其粘附于内皮细胞,能选择性地控制小分子和细胞通过。然而,肿瘤组织内血管基底膜通常疏松地黏附在内皮细胞上,厚薄不均、间断甚至缺失,从而失去了其原有的屏障功能。

影响血管屏障的分子机制主要有:① β 型血小板衍生生长因子(β -PDGFB)^[5-7,18]:是一种促周细胞覆盖的细胞因子,特异性地阻断PDGFB可以导致周细胞覆盖减少,使血管渗透性增加,促进PDGFB的分泌可以使周细胞覆盖更广;②G蛋白信号转导调控因子(RGS5)^[5-8,15]:特异性地抑制RGS5可以使血管周细胞覆盖增多,血管渗透性减小。RGS5可调节血管周细胞的成熟,并增强淋巴细胞的附着或移行能力;③血管生成素—血管生成素受体(Ang-Tie)轴:它除了作用于内皮细胞外也同样作用于周细胞。Ang-Tie信号通路控制周细胞的覆盖,由周细胞自身产生的Ang-1能促进周细胞覆盖于内皮细胞上,减少血管壁的渗漏,使肿瘤血管趋于成熟;④一氧化氮(NO)^[7]:它是一种具有高反应性的活性自由基,能介导许多细胞反应的发生。其中,内皮细胞型NO合酶能促进周细胞的覆盖,促进血管的成熟与稳定;⑤MMPs:其在肿瘤组织的表达异常增加,可以使周细胞从新生血管上脱落,其中MMP-9可降解细胞基底膜的主要组份IV型胶原,使血管渗漏增多。抗血管药物应用后,MMPs表达减少,使血管壁更完整均匀;⑥PIGF^[19]:据研究表达PIGF的肿瘤周细胞覆盖率增加;⑦PEDF^[12]:可以增强内皮细胞与周细胞的连接,增加周细胞的覆盖率,此外,还可以使异常增厚的肿瘤血管基底膜变薄,使肿瘤血管趋向正常。

1.2.3 微血管形态结构正常化导致功能正常化

肿瘤组织微血管形态结构的异常会造成血管正常功能的丧失,使血流局部停滞或紊乱,呈现时间和空间上的不均一性,无效循环增加。另外,管壁屏障功能受损使血液渗漏增多,进而使组织液静水压不

断升高,肿瘤血管受压迫,血流进一步受阻,最终将导致氧气及营养的输送减少,使肿瘤组织缺氧和酸中毒,形成恶性的肿瘤代谢微环境,加速了肿瘤的转移和生长。抗血管药物治疗后肿瘤分泌的一些细胞因子发生相应的变化,使肿瘤微血管结构趋于正常,减少了畸形的无效血管,减少渗漏,降低了组织液静水压升高对血管的压迫,从而使肿瘤血管对血液及氧的运输功能趋于正常。此外,血管壁渗漏减少,使血管内外渗透压梯度加大,有利于抗肿瘤药物透过血管壁进入肿瘤组织,达到杀死肿瘤细胞的目的。

2 血管正常化理论运用于消化系统恶性肿瘤

随着人们生活水平的提高、生活方式及生存环境的改变,我国胃癌、肝癌、大肠癌等消化系统恶性肿瘤在人群中的发病率逐年上升,并呈现年轻化趋势。目前我国消化道中晚期肿瘤的治疗原则没有发生根本性改变,仍然遵循“以手术为主、放化疗及生物治疗为辅的综合治疗”的传统方式。近些年来,由于对“血管正常化”理论的深入研究,抗血管药物因其具有促血管正常化而改善肿瘤组织血液灌注和氧供,且无明显耐药性和毒性,并具有潜在的遏制肿瘤细胞转移的优势而逐步应用于临床并取得了一定的疗效^[20]。

目前,抗血管药物联合传统化疗药物、多靶点药物或放疗作用于消化系统恶性肿瘤已成为基础和临床研究的一大热点,其中,在肝癌、肠癌、胰腺癌以及胃癌方面已经取得了一定的成果。

2.1 肝癌与血管正常化药物治疗

来那度胺具有抗血管生成作用,通过使肿瘤血管正常化改变肿瘤组织微环境来增强索拉菲尼的抗肿瘤效应。Ou等^[21]研究表明,来那度胺在与索拉菲尼联合治疗肝癌时可以明显降低微血管密度,增加微血管周细胞和基底膜覆盖率,使血管正常化指数(VNI)增大,最终阻止肿瘤增长,实验动物生存期延长。萨利多胺是一种镇静剂,曾被用作妊娠时防止孕妇呕吐的药物,而其抗肿瘤血管作用目前已在人和动物实验上得到证实。Chen等^[22]用萨利多胺处理肝癌细胞裸鼠移植瘤时发现在两天内肿瘤微血管发生明显改变,血管杂乱的分支减少,微血管中直径较大

较均匀者得以保留,无效血管及不成熟的小血管减少,进而提高了肿瘤组织的血液灌注及对氧气的运输,最终提高了放疗的敏感性。丹参酮ⅡA是一种中草药提取物,Wang等^[23]将其作用于肝癌移植瘤模型上,发现其可以使肿瘤微血管周细胞覆盖率增加,提高了血管壁的成熟度,另外还可以增加血管内皮细胞的生成,使其连接更为紧密。丹参酮ⅡA通过加强肿瘤血管壁的完整性,增加了血管对氧气及营养物质的运输,降低缺氧,改善了肿瘤组织微环境,进而抑制肝癌姑息性切除术后肿瘤的转移。

2.2 肠癌与血管正常化药物治疗

Vangestel等^[24]对结肠癌的裸鼠移植瘤研究表明,贝伐单抗治疗2~4天后观察肿瘤血管,微血管密度明显增加,周细胞及基底膜覆盖率增加,血管成熟度明显增大,即贝伐单抗使肿瘤血管出现一个正常化的时间窗,此时间窗内血管运输功能趋于正常,对氧气及伊立替康的运输增多,加强了伊立替康的抗肿瘤效应。同样,贝伐单抗在临床研究上也有相似的效果:Willett等^[25]选择了6例原发性直肠癌晚期患者,在用贝伐单抗治疗12天后患者肿瘤微血管密度明显减少而周细胞覆盖率增加,循环内皮细胞减少,血液灌注和血容量明显减少,肿瘤体积缩小,表明贝伐单抗具有明显的抗肿瘤血管效应。具有相似作用的还有VEGFR-2抗体DC101^[26]。据研究,DC101治疗3天后,结肠癌组织的血管形态结构明显出现变化,血管密度和直径减小,卷曲度减小,形态均一化,屏障结构的改变表现在周细胞及基底膜的覆盖增加,血管趋于成熟,血管壁渗漏减少,血管内外压力梯度增大,使抗肿瘤药物更多的渗透到肿瘤组织,达到抗癌效果。Chakroborty等^[27]研究表明多巴胺也可以使肿瘤血管正常化。在结肠癌的裸鼠移植瘤模型上多巴胺可以通过调节Ang和KLF2的表达来增加周细胞覆盖率和加强内皮细胞的稳定性,使肿瘤组织的血液灌注得以改善,进而增加了肿瘤组织化疗药物浓度,增强了药物的抗肿瘤效应。Debergh等^[28]通过临床及动物实验证明低分子肝素同样具有抗肿瘤血管作用。体外实验表明在运用低分子肝素7天后与对照组比较,结肠癌组织微血管分布区域、数量、直径及长度减小,但周细胞覆盖率增加,血管成熟度增加。另外,低分子肝素还可以抑制99%乙酰肝素酶的活性,使细胞外基质降解减少,血管渗漏减

少。微血管的这些正常化改变减少了癌细胞的生长和转移,降低了肿瘤的侵袭性。在临床试验中,研究人员将恶性肿瘤患者随机分组接受低分子肝素治疗,也证明了应用低分子肝素的癌症患者预后更好,生存率提高;Kirane等^[29]的研究表明,COX-2抑制剂阿利考昔可以增加结肠癌组织微血管周细胞覆盖率,促进血管结构稳定,与埃罗替尼和吉西他滨联合时可明显增强后者的抗肿瘤效应,减少扩散,促进肿瘤细胞凋亡;Ro 48-8071是氧化鲨烯环化酶(OSC)的一种选择性抑制剂,Maione等^[30]将其运用在转移性结肠癌小鼠模型上,2周后观察发现肿瘤微血管周细胞覆盖率明显增加,血管趋于正常,肿瘤组织灌注增加、乏氧减轻,肿瘤生长和转移明显抑制。由于Ro 48-8071使肿瘤血管正常化提高了肿瘤组织的血液灌注,当将Ro 48-8071和5-Fu联合使用时,增加了对5-Fu的运输,与单独5-Fu或单独Ro 48-8071治疗相比,Ro 48-8071明显增强了5-Fu的抗肿瘤效应。与之类似的还有Neijzen等^[31]的实验,研究表明伊立替康脂质体可以使结肠癌异种移植瘤血管出现正常化而提高对5-Fu的运输,使其抑瘤作用增强。

2.3 胰腺癌与血管正常化药物治疗

Nagathihalli等^[32]对胰腺导管癌的裸鼠移植瘤模型研究表明,STAT3(信号传导与转录激活因子)抑制剂联合吉西他滨可以正常化肿瘤血管,通过增加微血管密度,重塑肿瘤间质,下调胞苷脱氨酶,进而增加药物的运输,提高治疗效应。Raykov等^[33]的实验表明ITPP(环己六醇环-1,2,3,4,5,6-三)通过调节血管因子的表达和使胰腺癌组织血管周细胞和内皮细胞增多,血管结构趋于正常,从而减轻肿瘤组织缺氧和提高对化疗药物的运输。ITPP与小剂量吉西他滨联合时即可明显延长患者的生存期。Kirane等^[29]在胰腺癌模型上同样证明COX-2抑制剂阿利考昔可以增加胰腺癌组织微血管周细胞覆盖率,促进血管结构稳定。另外,Kano等^[34]在胰腺癌移植瘤模型上实验,在应用T β R-1抑制剂24小时后肿瘤血管出现了明显改变,内皮细胞明显增多,周细胞覆盖率下降但成熟度增加,促进了大分子物质在肿瘤组织的聚集,使得T β R-1抑制剂结合纳米载体治疗临床难治性肿瘤成为可能;Maione等^[30]也在胰腺癌模型上进行了同样的实验,实验表明Ro 48-8071明显地抑制了新生血管的生成并使肿瘤血管正常化,抑

制癌细胞的扩散同时促进其凋亡,最终抑制了肿瘤的生长和转移。

2.4 胃癌与血管正常化药物治疗

Kano 等^[34]同样也在胃癌移植瘤模型上进行了实验,在应用 T β R-1 抑制剂 24 小时后肿瘤血管内皮细胞明显增多,周细胞覆盖率下降但成熟度增加。在临床方面,郑勇斌等^[35]收集了 93 例进展期及局部晚期无法手术的胃癌患者,随机分为 A 组(采用 FOLFOX4 常规新辅助化疗)、B 组(A 组方案加贝伐单抗)和 C 组(按“肿瘤血管正常化窗口假设”,给予贝伐单抗 5 天后联合 A 组方案),通过将 3 组患者的疗效、不良反应和临床结局进行比较发现 C 组患者治疗后,肿瘤分期下降率以及 R0 切除率明显高于前两组,说明经贝伐单抗治疗使肿瘤血管正常化可以增强化疗药物的抗癌效应。

3 问题及展望

目前,消化系统肿瘤抗血管疗法尚处于初级阶段,依然存在着许多问题:是否适合所有消化系统肿瘤的治疗?是否适合所有的病患?哪些抗血管药物会使肿瘤血管出现正常化?肿瘤“血管正常化时间窗”通常较短,导致进行有效治疗时间很短,疗效有限。因此,如何来确定并延长肿瘤“血管正常化时间窗”并在此时间窗内实行更为有效的联合治疗方案等,这些都是当前研究领域亟待解决的问题。近些年来,各种抗肿瘤血管药物逐步应用于临床并取得了一定的疗效,随着对“血管正常化”理论的进一步研究和不断的实验探索,抗血管疗法不仅在肿瘤治疗还在其他血管性疾病的治疗上都将迎来更广阔的发展前景。

参考文献:

- [1] Li B, Li YH, Lv N. Investigation of current situation of China tumor[J]. Wan Qing, 2015, (3):93-95.[李斌,李亚红,吕诺.中国肿瘤现状调查[J].晚晴,2015,(3):93-95.]
- [2] Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors[J]. APMIS, 2004, 112(7-8):496-507.
- [3] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. Nature Medicine, 2001, 7(9):987-989.
- [4] Shen N. The research progress of the time window of anti-angiogenesis drugs [J]. Journal of Cancer Control and

Treatment, 2014, 27(5):251-255.[沈娜.抗血管生成药物时间窗的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2014, 27(5):251-255.]

- [5] Peng F, Chen M. The advances of anti-angiogenesis and normalization of tumor vasculature [J]. Chin J Lung Cancer, 2009, (7):799-804.[彭芳,陈明.抗血管生成和肿瘤血管正常化的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, (7):799-804.]
- [6] Wang YH, Zhang PT. Research progress of normalization of tumor vasculature[J]. China Cancer, 2015, 24(6):494-500.[王耀焱,张培彤.肿瘤血管正常化的研究现状[J].中国肿瘤, 2015, 24(6):494-500.]
- [7] Wang SL, Sheng XB, Wei ZH, et al. Tumor blood vessel normalization and antitumor therapy [J]. Tumor, 2013, (7):653-657.[汪思亮,盛晓波,韦忠红,等.肿瘤血管正常化与肿瘤治疗[J].肿瘤, 2013, (7):653-657.]
- [8] Huang WL, Wang JH. Regulator of G-protein signaling 5 normalizes tumor vessels[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2010, 23(10):1090-1092.[黄维荪,王靖华. G 蛋白信号调节蛋白 5 在肿瘤血管正常化中的作用[J].医学研究生学报, 2010, 23(10):1090-1092.]
- [9] Zhang Z, Neiva KG, Lingen MW, et al. VEGF-dependent tumor angiogenesis requires inverse and reciprocal regulation of VEGFR1 and VEGFR2 [J]. Cell Death and Differentiation, 2010, 17(3):499-512.
- [10] Peng F, Xu Z, Wang J, et al. Recombinant human endostatin normalizes tumor vasculature and enhances radiation response in xenografted human nasopharyngeal carcinoma models[J]. PloS One, 2012, 7(4):e34646.
- [11] Liu CC. The advances of pigment epithelium-derived factor and cervical cancer[J]. Hainan Med J, 2014, 25(1):62-64.[刘程程.色素上皮衍生因子与宫颈癌的研究进展[J].海南医学, 2014, 25(1):62-64.]
- [12] Xu Z, Dong Y, Peng F, et al. Pigment epithelium-derived factor enhances tumor response to radiation through vasculature normalization in allografted lung cancer in mice [J]. Cancer Gene Therapy, 2015, 22(4):181-187.
- [13] Ziyad S, Iruela-Arispe ML. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis[J]. Genes & Cancer, 2011, 2 (12):1085-1096.
- [14] He Y. Scientists of Belgium have discovered a protein which can normalizes tumor vasculature [J]. Chinese Journal of Tropical Agriculture, 2010, 12:64.[何屹.比利时科学家发现一种蛋白可使异常肿瘤血管正常化[J].热带农业科学, 2010, 12:64.]
- [15] Moon WS, Park HS, Yu KH, et al. Expression of angiopoietin 1, 2 and their common receptor Tie2 in human gastric

- carcinoma: implication for angiogenesis[J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(2): 272–278.
- [16] Falcon BL, Hashizume H, Koumoutsakos P, et al. Contrasting actions of selective inhibitors of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on the normalization of tumor blood vessels [J]. *The American Journal of Pathology*, 2009, 175(5): 2159–2170.
- [17] Agrawal V, Maharjan S, Kim K, et al. Direct endothelial junction restoration results in significant tumor vascular normalization and metastasis inhibition in mice [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2761–2777.
- [18] Falcon BL, Pietras K, Chou J, et al. Increased vascular delivery and efficacy of chemotherapy after inhibition of platelet-derived growth factor-B[J]. *The American Journal of Pathology*, 2011, 178(6): 2920–2930.
- [19] Yang X, Zhang Y, Yang Y, et al. Vascular endothelial growth factor-dependent spatiotemporal dual roles of placental growth factor in modulation of angiogenesis and tumor growth [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2013, 110(34): 13932–13937.
- [20] Xu X, Fu C. Mechanism exploration and future prospects of antiangiogenic agents improving tumor blood supply and oxygenation[J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2014, 17(11): 1148–1151.
- [21] Ou DL, Chang CJ, Jeng YM, et al. Potential synergistic anti-tumor activity between lenalidomide and sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 29(12): 2021–2031.
- [22] Chen F, Feng Y, Zheng K, et al. Enhanced antitumor efficacy of a vascular disrupting agent combined with an antiangiogenic in a rat liver tumor model evaluated by multiparametric MRI[J]. *PloS One*, 2012, 7(7): e41140.
- [23] 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]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2012, 5: 69.
- [24] Vangestel C, Van de Wiele C, Van Damme N, et al. (99mTc-(CO)(3) His-annexin A5 micro-SPECT demonstrates increased cell death by irinotecan during the vascular normalization window caused by bevacizumab [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(11): 1786–1794.
- [25] Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2): 145–147.
- [26] Baker GJ, Yadav VN, Motsch S, et al. Mechanisms of glioma formation: iterative perivascular glioma growth and invasion leads to tumor progression, VEGF-independent vascularization, and resistance to antiangiogenic therapy[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(7): 543–561.
- [27] Chakroborty D, Sarkar C, Yu H, et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Kruppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2011, 108(51): 20730–20735.
- [28] Debergh I, Pattyn P, Ceelen W. Microvascular effects of the low molecular weight heparins in a colorectal xenograft model; an intravital microscopy study[J]. *J Surg Res*, 2015, 194(2): 488–495.
- [29] Kirane A, Toombs JE, Ostapoff K, et al. Apicobix, a novel inhibitor of COX-2, markedly improves standard therapy response in molecularly defined models of pancreatic cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2012, 18(18): 5031–5042.
- [30] Maione F, Oliaro-Bosso S, Meda C, et al. The cholesterol biosynthesis enzyme oxidosqualene cyclase is a new target to impair tumour angiogenesis and metastasis dissemination[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 9054.
- [31] Neijzen R, Wong MQ, Gill N, et al. Irinophore CTM, a lipid nanoparticulate formulation of irinotecan, improves vascular function, increases the delivery of sequentially administered 5-FU in HT-29 tumors, and controls tumor growth in patient derived xenografts of colon cancer [J]. *J Control Release*, 2015, 199: 72–83.
- [32] Nagathihalli NS, Castellanos JA, Shi C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3, mediated remodeling of the tumor microenvironment results in enhanced tumor drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1932–1943.e9.
- [33] Raykov Z, Grekova SP, Bour G, et al. Myo-inositol trisphosphate-mediated hypoxia reversion controls pancreatic cancer in rodents and enhances gemcitabine efficacy[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(11): 2572–2582.
- [34] Kano MR, Bae Y, Iwata C, et al. Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling[J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2007, 104(9): 3460–3465.
- [35] Zheng YB, Cao FY, Liu KJ, et al. Value of normalization-window of tumor vasculature in neoadjuvant chemotherapy for patients with unresectable gastric cancer[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2012, 15(1): 55–58. [郑勇斌, 曹峰瑜, 刘克杰, 等. 肿瘤血管正常化窗口对不能切除胃癌患者新辅助治疗的指导[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(1): 55–58.]