

## • 综述 •

## 血管内皮生长因子受体及其小分子抑制剂的研究进展

刘冰妮, 刘 默, 刘登科, 刘 颖

天津药物研究院 天津市分子设计与新药发现重点实验室 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 目前抗血管生成治疗是抗肿瘤研究的热点。血管内皮生长因子(VEGF)是刺激血管生成的重要因子之一, 血管内皮生长因子受体(VEGFR)在肿瘤新生血管中高表达, 因此成为肿瘤靶向治疗的理想靶点。以VEGF、VEGFR为靶点的抗肿瘤药物除了常见的单克隆抗体药物阿伐斯汀外, 小分子抑制剂舒尼替尼、索拉非尼等也已经广泛使用; 另外, 一些具有上市潜力的药物, 如范得他尼、西地尼布、瓦他拉尼、阿西替尼等也值得关注。已上市和正在进行临床研究的VEGFR小分子抑制剂按结构大致分为6类: 喹啉及喹啉类、哒嗪类、吡啶类、咪唑和吡咯嘧啶类、吡啶类和其他结构等。对VEGF、VEGFR的生物学功能, 其代表性的小分子抑制剂研究进行综述。

**关键词:** 血管内皮生长因子受体抑制剂; 血管内皮生长因子; 血管生成; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)04-0245-06

## Advances in studies on vascular endothelial growth factor receptor and its small-molecule inhibitors

LIU Bing-ni, LIU Mo, LIU Deng-ke, LIU Ying

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Recently, the anti-angiogenic therapy is a hot focus for antitumor research. The vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important angiogenesis stimulators. The vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) is high expressed in the new vessels of tumor tissues, so the antiangiogenic therapy aiming at VEGFR becomes an ideal treatment method. Besides the monoclonal antibody drug Avastin, the small-molecule inhibitors such as sunitinib and sorafenib are already widely used in the antitumor therapy aimed at VEGF and VEGFR. Moreover, it is also worth attention to some clinical drugs with potential market acceptance (vandetanib, cediranib, vatalanib, axitinib, *et al*). For the drugs on the market and VEGFR-targeted small-molecule inhibitors in clinical study, we roughly divided them into six kinds on structures including quinoline and quinazoline, pyridazine, indazole, imidazole, pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, indole, and others. The recent studies of the biological function of VEGF and VEGFR and their representative small-molecule inhibitors are reviewed in this paper.

**Key words:** vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitors; VEGF; angiogenesis; antitumor

当前抗肿瘤研究的热点之一是抗肿瘤血管生成的治疗方法。根据肿瘤血管生成理论, 当实体肿瘤直径大于2 mm时需诱导新的血管生成以获取血供, 否则肿瘤将会因缺血、缺氧而坏死<sup>[1]</sup>。新生血管为肿瘤生长提供营养及排泄代谢物, 抑制其新生血管生成可以控制肿瘤生长。血管内皮生长因子

(VEGF)是促进新生血管生成的重要因子之一, 血管内皮生长因子受体(VEGFR)在肿瘤血管中高表达, 是抗肿瘤血管生成的理想靶点<sup>[2-4]</sup>。已有具吡啶、吡啶等结构的靶向药物成功上市。笔者对VEGF及VEGFR的生物学性质、已上市的VEGFR靶向药物、临床小分子抑制剂的研究概况进行综述。

收稿日期: 2011-03-18

基金项目: 国家重大新药创制专项(2011ZX09401-009)

作者简介: 刘冰妮(1978—), 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事药物设计、合成等研究工作。Tel: (022)23006856 E-mail: liubn@tjipr.com

## 1 VEGF 与 VEGFR

血管生成取决于多种生长因子, 其中 VEGF 在肿瘤血管生成时对内皮细胞表现出的专一性、重要性使其成为研究热点。VEGF 是刺激血管生成的众多因子中最强有力的生长因子, 又称血管通透因子, 它直接作用于内皮细胞, 促使有丝分裂发生、新生血管生长。VEGF 家族成员有 A、B、C、D、E 和胎盘生长因子。多数恶性肿瘤细胞有自分泌 VEGF 功能, 转移的肿瘤细胞释放 VEGF 刺激了局部血管生成<sup>[5]</sup>。已上市的阿伐斯汀就是针对 VEGF 的单克隆抗体, 可封闭 VEGF, 使其不能与受体结合, 阻断其生物效应<sup>[6]</sup>。

在内皮细胞增殖、转移进而生成血管的过程中, 作为信号通路的 VEGFR 是关键途径。VEGFR 在肿瘤新生血管中高表达。血管内皮细胞具有遗传稳定性, 所以 VEGFR 抑制剂不易产生耐药性, 易于到达靶点, 在肿瘤组织内高浓度聚集<sup>[7-8]</sup>。VEGFR 主要有 3 类: VEGFR-1, 即 fms 样酪氨酸激酶 (fms-like tyrosine, FLT-1); VEGFR-2, 即激酶插入区受体 (kinase insert domain containing receptor, KDR) 和 VEGFR-3 (FLT-4)。VEGFR 是具有高度特异性的跨膜受体, 蛋白结构由跨膜区、胞外区和胞内区 3 部分组成。胞外区是 VEGF 的结合位点, 含有 7 个免疫球蛋白样的功能区; 胞内区有 1 个插入片段的酪氨酸蛋白激酶 (PTK); VEGFR 生物学功能是与配体结合后通过级联式的磷酸化反应使信号逐级传导和放大, 引起细胞相应的生物学效应, 从而诱导血管内皮细胞的分裂、增殖和迁移, 增强毛细血管通透性、使血浆外渗, 促成周围血管大量形成。KDR 和 FLT-1 两种受体都能与 VEGF 特异性结合, 被 VEGF 刺激后发生磷酸化反应。Suhandja 等<sup>[9]</sup>的实验表明, 在人内皮细胞中 KDR 的表达高于 FLT-1。Brenner 等<sup>[10]</sup>采用受体选择突变的 VEGF 来鉴别 VEGF 与这 2 种受体结合的特性, 发现选择性结合 KDR 的 VEGF 是完全有活性的内皮细胞分裂原, 而选择性结合 FLT-1 的突变 VEGF 促进内皮增生的能力明显降低, 推测 KDR 可能是 VEGF 的主要受体, 值得重点研究。由于 KDR 活性腔与配体复合物晶体结构的测定可以探索结合模式, 因此对合理设计药物有重要意义。

## 2 VEGFR 小分子抑制剂

以 VEGF 及 VEGFR 为靶点进行抗肿瘤治疗的方法有多种, 其中发展较快的是单克隆抗体和

VEGFR 小分子抑制剂, 现已上市和处于临床研究的 VEGFR 小分子抑制剂较多, 按结构可大致分成喹啉及喹唑啉类、哒嗪类、吡啶类、咪唑和吡咯啉类、吡啶和其他 (含脲基类化合物等) 类型。

### 2.1 喹啉及喹唑啉类

范得他尼 (vandetanib, ZD6474), 英国阿斯利康公司研发的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可靶向于肿瘤发生、发展 2 种受体, 即表皮生长因子受体 (EGFR) 和 VEGFR, 还可选择性地抑制丝氨酸/苏氨酸激酶。范得他尼对 VEGFR2 的  $IC_{50}$  为 40 nmol/L<sup>[11]</sup>。Williams 等<sup>[12]</sup>的小鼠体内实验也表明范得他尼对 VEGFR 有良好的抑制作用, 剂量为 25、50 mg/(kg·d), 给药 7 d 后, 抑制率分别为 61%、73%。范得他尼常见不良反应是腹泻、皮疹、恶心、呕吐以及无症状的 QT 间期延长<sup>[13]</sup>。2006 年美国 FDA 批准范得他尼作为治疗滤泡性、髓样、未分化甲状腺癌以及局部进展期和转移性乳头状甲状腺癌的孤儿药上市。目前, 此药正在多国实施晚期非小细胞肺癌的 III 期临床试验。

西地尼布 (cediranib, AZD2171), 英国阿斯利康公司开发, 主要靶向于 VEGFR1、2、3 和血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)。该药品有强的抑制 VEGFR 作用 ( $IC_{50} < 1$  nmol/L), 小鼠体内实验表明其剂量为 1.5 mg/(kg·d) 时, 对肺癌、乳腺癌等均有效<sup>[14]</sup>, 主要不良反应是腹泻、头痛等。西地尼布对复发性恶性胶质瘤及肺癌等治疗的临床研究正在进行中。

OSI930 是美国 OSI Pharmaceuticals 公司开发的靶向于 VEGFR2、Kit 及 PDGFR- $\beta$  的小分子抑制剂, 对上述 3 个靶点的  $IC_{50}$  分别是 9、80、31 nmol/L<sup>[15]</sup>。临床研究表明, OSI930 能抑制肿瘤细胞生长、肿瘤血管的增生, 具有广泛的治疗窗, 现处于 II 期临床研究中。

KRN633 和 KRN951 是由日本 Kirin Brewery 公司开发的口服喹啉类酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗肿瘤血管生成及生长的活性, 其中 KRN951 在体外抑制 VEGFR2 磷酸化的  $IC_{50}$  为 0.16 nmol/L, 活性高于其他上市的及临床研究中的药物, 具有很好的开发潜力及应用前景<sup>[16]</sup>。

喹啉及喹唑啉类 VEGFR 抑制剂的结构见图 1。

### 2.2 哒嗪类

瓦他拉尼 (vatalanib, PTK-787), 由瑞士诺华、德国先灵公司开发, 能有效地抑制 VEGFR、PDGFR 及 c-kit 受体激酶, 对 VEGFR2 的  $IC_{50}$  为 39 nmol/L,

耐受性好, 药动学性质优良, 口服生物利用度良好, 用于前列腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、乳腺癌等的治疗<sup>[17]</sup>。小鼠体内实验表明, 瓦他拉尼对白血病也有治疗作用, 抑制率可达 76%, 期望能成为治疗白血病的新手段<sup>[18]</sup>。

特拉替尼 (telatinib, BAY 57-9352), 德国拜耳公司开发, 是 VEGFR2、VEGFR3 的高效抑制剂, 对这 2 个靶点的 IC<sub>50</sub> 分别为 6、4 nmol/L, 同时也是 PDGFR-β 及 c-kit 激酶抑制剂, 对结肠癌、乳腺癌、胰腺癌及非小细胞肺癌模型均有效, 最高耐受剂量达 1 500 mg/d, 耐受性好<sup>[19]</sup>。

吡嗪类 VEGFR 抑制剂的结构见图 2。

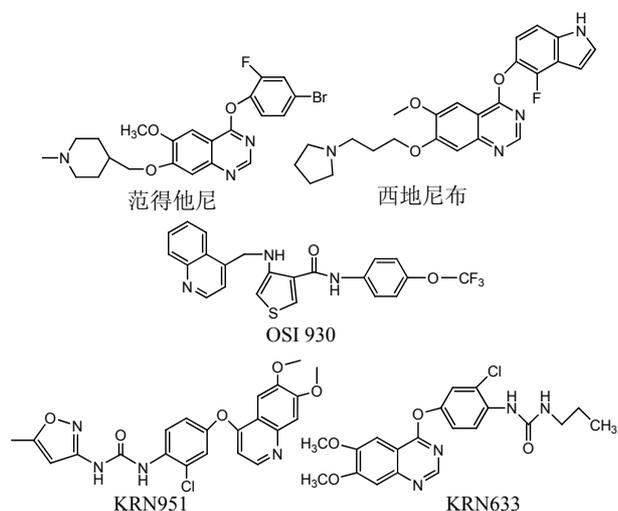


图 1 喹啉及喹唑啉类 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 1 Structures of quinoline and quinazoline VEGFR inhibitors

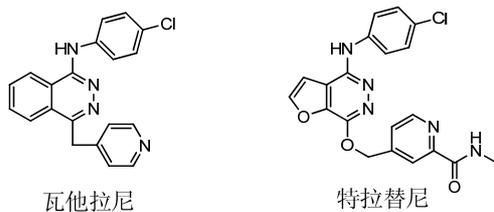


图 2 吡嗪类 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 2 Structures of pyridazine VEGFR inhibitors

### 2.3 吡唑类

帕唑帕尼 (pazopanib), 英国葛兰素史克公司研发, 是靶向于 VEGFR、PDGFR、纤维母细胞生长因子受体 (FGFR) 等激酶的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 对 VEGFR 的 IC<sub>50</sub> < 50 nmol/L<sup>[20]</sup>。帕唑帕尼对非小细胞肺癌、肉瘤和肾细胞癌都有抑制作用,

口服生物利用度好 (剂量 10 mg/kg 时为 72%), 常见不良反应是腹泻、高血压、恶心等, 在临床中还曾观察到肝脏毒性。该药已于 2009 年 10 月由美国 FDA 批准上市, 适应症为晚期肾细胞癌。

阿西替尼 (axitinib), 美国辉瑞公司研发的一种强效的选择性 VEGFR 抑制剂, 可持续、显著地抑制肿瘤血管生成。阿西替尼作用的主要机制是通过抑制 VEGFR 磷酸化而发挥抗肿瘤作用, 对 VEGFR2 的 IC<sub>50</sub> 为 0.2 nmol/L<sup>[21]</sup>。目前阿西替尼处于 III 期临床阶段, 适应症有转移性肾细胞癌、甲状腺癌、胰腺癌等。

ABT869 (linifanib), 美国雅培公司和基因泰克公司共同开发的多靶点药物, 能抑制 VEGFR 及 PDGFR 激酶, 通过阻断新生血管生成、切断肿瘤的血液供应而抑制肿瘤, 能有效阻断 VEGF 刺激的内皮细胞增殖 (IC<sub>50</sub> 为 0.2 nmol/L), 对 KDR 的 IC<sub>50</sub> 为 4 nmol/L, 在不同动物体内均显示良好的药动学性质, 常见不良反应有腹泻、疲劳、厌食等<sup>[22]</sup>。目前该药处于肝癌 III 期临床研究以及肺癌、乳腺癌、结肠癌的 II 期临床研究中。

吡唑类 VEGFR 抑制剂的结构见图 3。

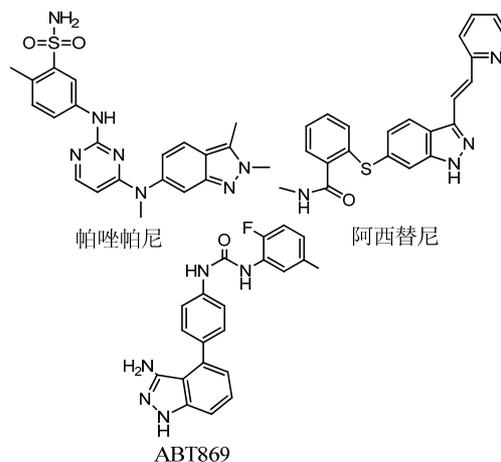


图 3 吡唑类 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 3 Structures of indazole VEGFR inhibitors

### 2.4 咪唑、吡咯并嘧啶类

瑞士诺华公司研发的多维替尼 (dovitinib) 为口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 可有效抑制与肿瘤血管生成相关的多种激酶, 如 Flt3 (IC<sub>50</sub> 为 1 nmol/L)、VEGFR (IC<sub>50</sub> 为 10 nmol/L) 等<sup>[23]</sup>, 目前处于肾细胞癌 II 期临床研究中<sup>[24]</sup>。同样是诺华公司研发的 AEE788 是 EGFR 和 VEGFR 的抑制剂, 可抑制肿瘤血管生成, 对两种酪氨酸激酶的 IC<sub>50</sub> < 0.1

$\mu\text{mol/L}$ 。AEE788 能抑制 EGF、VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖，也能抑制 VEGF 诱导的小鼠移植瘤的血管生成，作用明显<sup>[25]</sup>。另有研究表明，AEE788 在体外能够抑制滤泡状甲状腺癌细胞的生长，对裸鼠甲状腺癌细胞也有一定的抑制作用<sup>[26]</sup>。咪唑、吡咯并嘧啶类 VEGFR 抑制剂的结构见图 4。

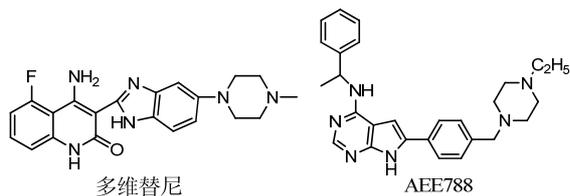


图 4 咪唑、吡咯并嘧啶类 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 4 Structures of imidazole and pyrrolo[2,3-d]pyrimidine VEGFR inhibitors

### 2.5 吡啶类

舒尼替尼 (sunitinib)，美国辉瑞公司开发，是选择性多靶点酪氨酸激酶抑制剂，靶向于 VEGFR、PDGFR 等<sup>[27]</sup>。临床研究证实舒尼替尼对多种晚期恶性肿瘤，如肾癌、胃肠间质瘤、乳腺癌、肝癌及肺癌等均有抑制作用。2006 年 1 月批准该药上市，用于治疗肾细胞癌和胃肠间质瘤。2010 年，由于舒尼替尼较高的严重不良反应发生率，辉瑞公司先后停止了该药在肝癌、乳腺癌及晚期前列腺癌等适应症的临床研究。

BIBF-1120 (vargatef<sup>TM</sup>)，德国 Boehringer Ingelheim 公司研发，是一种口服有效的多靶点酪氨酸

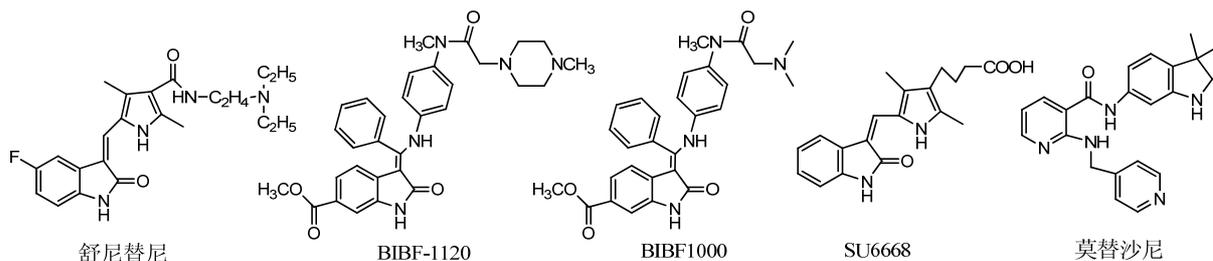


图 5 吡啶类 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 5 Structures of indole VEGFR inhibitors

### 2.6 其他

索拉非尼 (sorafenib)，德国拜耳公司开发，能抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 RAF 激酶、VEGFR、PDGFR、c-kit 等活性，具有双重抗肿瘤途径：既通过阻断 RAF 激酶介导的信号通路直接抑制肿瘤细胞增殖，也通过抑制肿瘤血管的生成间接遏制肿瘤

酸激酶抑制剂，靶向于 VEGFR、PDGFR 及 FGFR 等<sup>[28]</sup>。BIBF-1120 对 VEGFR2 的  $\text{IC}_{50}$  为 21  $\text{nmol/L}$ ，临床研究表明该药活性显著，对多种肿瘤生长均有明显的抑制作用，安全性较高，常见不良反应为轻中度的腹泻、腹痛等。该公司开发的另一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂 BIBF1000，能竞争性地结合到 VEGFR2、FGFR1、PDGFR $\alpha$  酪氨酸激酶区 ATP 结合位点上， $\text{IC}_{50}$  分别为 28、43、35  $\text{nmol/L}$ <sup>[29]</sup>，显示出良好的活性。另有体内研究表明 BIBF1000 有减弱纤维变性作用，有望成为治疗肺纤维化的新方法<sup>[30]</sup>。

SU6668，美国 Sugen 公司开发的 VEGFR、PDGFR、bFGFR 抑制剂，能阻断与肿瘤血管有关的生长因子的形成及释放，从而抑制肿瘤血管生成以达到抗肿瘤作用。体外实验表明，SU6668 通过与酪氨酸激酶底物 ATP 竞争而抑制激酶磷酸化，对 VEGFR2 的  $K_i$  值为 2.1  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[31]</sup>。动物体内实验表明，SU6668 可抑制多种肿瘤细胞的生长，对结肠癌、肺癌、黑色素瘤等肿瘤细胞抑制率达 90% 以上<sup>[32]</sup>。该药目前处于 II 期临床试验研究中。

莫替沙尼 (motesanib, AMG-706)，安进公司、日本武田药品工业株式会社和千年制药公司共同研发的一种口服血管生成抑制剂，通过抑制 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 ( $\text{IC}_{50}$  分别为 2、3、6  $\text{nmol/L}$ ) 阻碍肿瘤新生血管生成<sup>[33]</sup>，还能通过阻断 PDGFR 和 c-kit 信号而发挥抗肿瘤作用。

吡啶类 VEGFR 抑制剂的结构见图 5。

细胞生长，对 VEGFR 的  $\text{IC}_{50}$  为 15~90  $\text{nmol/L}$ <sup>[34]</sup>。2005 年美国 FDA 批准索拉非尼上市，适应症为晚期肾癌，2006 年在中国上市，2007 年 FDA 批准其用于肝癌的治疗。该药品的不良反应主要有腹泻、高血压等。

CP-547632 是美国辉瑞公司开发的口服选择性

酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 VEGFR、PDGFR、FGFR 等激酶活性,对 VEGFR2 的  $IC_{50}$  为 11 nmol/L,具有良好的耐受性及口服活性<sup>[35]</sup>。索拉非尼和 CP-547632 均为含脲基化合物,结构见图 6。

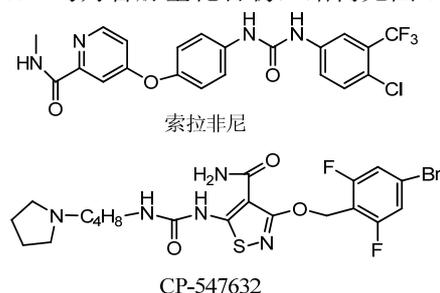


图 6 含脲基的 VEGFR 抑制剂的结构

Fig. 6 Structures of VEGFR inhibitors containing ureido

### 3 结语

随着对 VEGF 及其受体功能研究的不断深入,以其为靶点的抗肿瘤药物研究取得了较大进展,除了已经上市的药物和处于临床研究中的候选药物外,还有大量临床前研究正在进行中。通过临床观察,发现这类抑制剂也存在一些问题,如临床前实验研究中采用鼠移植瘤模型的新生血管丰富,对抑制剂较敏感,而临床病例中实体瘤生长缓慢时期新生血管相对较少,会出现对药物敏感性下降现象;其次,VEGFR 抑制剂在不同特质的组织器官中药效不尽相同,如多数 VEGFR 抑制剂对肾细胞癌有效,缘于肾组织中有丰富的毛细血管,几种已上市的药物如索拉非尼、舒尼替尼和帕唑帕尼等主要适应症都是肾癌,而对其他适应症的临床研究进展相对较慢。再有作为 ATP 竞争性抑制剂,这类药物对体内其他与 ATP 作用的酶参与的正常生理活动是否有不利影响,尚待进一步研究。为此,寻找活性更强、适应症广泛、选择性和安全性更高的 VEGFR 抑制剂是该靶向药物未来的研究趋势。

### 参考文献

- [1] 齐鲁楠. 肿瘤血管生成拟态的研究进展 [J]. 广西医学, 2009, 31(5): 731-734.
- [2] Qian Y Y, Liu Y Q. Inhibition of *Celastrus orbiculatus* extracts on VEGF expression in hepatoma cells of mice [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(1): 72-76.
- [3] 朱芳, 伍钢, 何远桥, 等. 白花丹醌对肝癌细胞 HepG2 增殖及血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 775-778.
- [4] 刘柏炎, 蔡光先, 刘维, 等. 补阳还五汤对大鼠局灶性脑缺血后血管内皮生长因子及其受体 F1K1 的影响

[J]. 中草药, 2007, 38(3): 394-397.

- [5] Su J Z, Ru X L, Yun X, *et al.* Selection and their antitumor activity of antisense oligonucleotides targeting messenger RNA of vascular endothelial growth factor receptor 2 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10): 2872-2881.
- [6] Nimeiri H S, Oza A M, Morgan R J, *et al.* Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: A trial of the Chicago, PMH, and California Phase II consortia [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1): 49-55.
- [7] Amino N, Ideyama Y, Yamano M, *et al.* YM-359445, an orally bioavailable vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor, has highly potent antitumor activity against established tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1630-1638.
- [8] Rini B. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1098-1106.
- [9] Suhandja A, Hofman H. Role of growth factors and their receptors in proliferation of microvascular endothelial cell [J]. *Microsc Res Tech*, 2003, 60(1): 70-75.
- [10] Brenner R M, Nayak N R, Slayden O D, *et al.* Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 95(5): 60-74.
- [11] Hennequin L F, Stokes E S, Thomas A P, *et al.* Novel 4-anilinoquinazolines with C-7 basic side chains: design and structure activity relationship of a series of potent, orally active, VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(6): 1300-1312.
- [12] Williams K J, Telfer B A, Brave S, *et al.* ZD6474, a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling, combined with radiotherapy: schedule-dependent enhancement of antitumor activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8587-8593.
- [13] Arnold A M, Seymour L, Smylie M, *et al.* Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 20 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4278-4284.
- [14] Wedge S R, Kendrew J, Hennequin L F, *et al.* AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4389-4400.
- [15] Petti F, Thelemann A, Kahler J, *et al.* Temporal quantitation of mutant Kit tyrosine kinase signaling

- attenuated by a novel thiophene kinase inhibitor OSI-930 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(8): 1186-1197.
- [16] Nakanmra K, Taguchi E, Miura T, *et al.* KRN951, a highly potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, has antitumor activities and affects functional vascular properties [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9134-9142.
- [17] Liu Y, Poon R T, Li Q, *et al.* Both antiangiogenesis and angiogenesis independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3691-3699.
- [18] Paesler J, Gehrke I, Gandhirajan R K, *et al.* The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vatalanib and pazopanib potently induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13): 3390-3398.
- [19] Gelderblom H, Verweij J, Steeghs N, *et al.* Phase I, safety, pharmacokinetic and biomarker study of BAY 57-9352, an oral VEGFR-2 inhibitor, in a continuous schedule in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 3040.
- [20] Harris P A, Bloor A, Cheung M, *et al.* Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide(pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4632-4640.
- [21] Dana D H L, Helen Y Z, Maren L G, *et al.* Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3 [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7272-7283.
- [22] 徐芳媛, 邢爱敏. 抗肿瘤药 linifanib [J]. *药学进展*, 2010, 34(7): 329-331.
- [23] Lopes de Menezes D E, Peng J, Garrett E N, *et al.* CHIR-258: a potent inhibitor of FLT3 kinase in experimental tumor xenograft models of human acute myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5281-5291.
- [24] Sumanta K P, Marcin K, Hua Y, *et al.* Breaking through a plateau in Renal Cell Carcinoma therapeutics: development and incorporation of biomarkers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12): 3115-3125.
- [25] Traxler P, Allegrini P R, Brandt R, *et al.* AEE788: a dual family epidermal growth factor receptor/ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(14): 4931-4941.
- [26] Shimamura T, Ji H B, Minami Y, *et al.* Non-small-cell lung cancer and Ba/F3 transformed ceHs harboring the ERBB2 G776insV\_G/C mutation are sensitive to the dual specific epidermal growth factor receptor and ERBB2 inhibitor HKI-272 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6487-6491.
- [27] Sulkes A. Novel multitargeted anticancer oral therapies: sunitinib and sorafenib as a paradigm [J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(10): 628-632.
- [28] Hilberg F, Roth G J, Krssak M, *et al.* BIBF1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4774-4782.
- [29] Bisping G, Kropff M, Wenning D, *et al.* Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups [J]. *Blood*, 2006, 107(5): 2079-2089.
- [30] Chaudhary N I, Roth G J, Hilberg F, *et al.* Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(5): 976-985.
- [31] Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, *et al.* Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(9): 1287-1295.
- [32] Douglas L A, Vajkoczy P, Shawver L K, *et al.* SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors [J]. *Cancer Res*, 2000(15): 4152-4160.
- [33] Coxon A, Bush T, Saffran D, *et al.* Broad antitumor activity in breast cancer xenografts by motesanib, a highly selective, oral inhibitor of vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and Kit receptors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 110-118.
- [34] Wilhelm S M, Carter C, Tang L, *et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [35] Beebe J S, Jani J P, Knauth E, *et al.* Pharmacological characterization of CP-547, 632, a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7301-7309.