

• 专 论 •

抗肿瘤血管新药的研究进展

陈 娇^{1,2}, 徐为人^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300070

摘 要: 目前肿瘤血管靶向治疗新药的研究主要集中在两个方向, 即肿瘤血管生成抑制剂 (tumor angiogenesis inhibitor, TAI) 和肿瘤血管靶向制剂 (vascular targeting agent, VTA)。TAI 类旨在抑制肿瘤血管生成的过程, 近年来研究较多的为血管内皮生长因子 (VEGF) 类、基质金属蛋白酶 (MMP) 类、血管抑素类、内皮抑素类等; 而 VTA 类则是通过破坏肿瘤组织中已存在的血管从而使肿瘤坏死, 主要包括小分子类 VTA 和生物类 VTA。对近年来各类抗肿瘤血管治疗新药的种类、作用机制及各自的临床研究进展进行综述。

关键词: 肿瘤血管生成抑制剂 (TAI); 内皮生长因子 (VEGF); 基质金属蛋白酶 (MMP); 肿瘤血管靶向制剂 (VTA)

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)01-0001-05

Progress on anti-angiogenesis new drugs

CHEN Jiao^{1,2}, XU Wei-ren¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Nowadays two aspects were involved in research on new drugs of tumor vascular targeting therapy, including tumor angiogenesis inhibitor (TAI) and vascular targeting agent (VTA). TAI aimed to inhibit the process of new angiogenesis and the most studied TAI agents were VEGF TAI, MMP TAI, angiostatin, endostatin and so on. The VTA induced a tumor necrosis through destroying vessels in tumor tissue, mainly including small molecular VTA and biological VTA. This review summarizes the types of anti-angiogenesis drug, their molecule mechanisms and the clinical research progress.

Key words: tumor angiogenesis inhibitors (TAI); VEGF; MMP; vascular targeting agent (VTA)

1971 年 Folkman 实验室首次发文指出“肿瘤的生长和转移依赖于血管生长”^[1], 自此肿瘤血管生成、生长在肿瘤治疗中的作用得到广泛重视。随着对肿瘤本质认识的逐步深入, 分子靶向治疗在治疗肿瘤方面发挥的作用愈加重要, 其中以肿瘤血管为靶点的研究也成为基础和临床研究的热点领域^[2]。目前关于肿瘤血管靶向治疗的研究主要在肿瘤血管生成抑制剂 (tumor angiogenesis inhibitor, TAI) 和肿瘤血管靶向制剂 (vascular targeting agent, VTA) 两方面^[3]。TAI 旨在通过抑制新生血管来阻止肿瘤生长, 目前该方面的药物研发成果较多, 已有许多

候选药物进入各期临床实验, 而 VTA 则是通过有选择性地快速破坏组织中已生成的血管来消灭肿瘤, 对治疗大体积肿瘤比较有效, 近年来也引起了重视。目前全世界已有超过 200 家生物及制药公司正致力于研发肿瘤血管生成抑制类药物, 关于抑制肿瘤血管生成的新靶点、新机制及候选药物层出不穷。本文对近年来各类抗肿瘤血管治疗新药的种类、作用机制及各自的临床研究进展进行综述。

1 TAI

抗肿瘤血管新生的方法是在肿瘤形成新血管的过程中, 通过阻断其中一个或几个环节来阻止肿瘤

收稿日期: 2011-08-15

作者简介: 陈 娇, 在读硕士研究生, 主要从事药理学研究。Tel: 13920054796 E-mail: chenjiao58@yahoo.cn

*通讯作者 徐为人, 博士, 研究员, 博士生导师。E-mail: xwrtj@yahoo.com.cn

生长。抑制肿瘤血管新生的治疗策略主要包括 4 个方面^[4]：(1) 阻断促血管生成因子表达并增加血管生成抑制因子表达；(2) 抑制血管新生刺激因子、血管生长因子与其受体的结合，干扰细胞间信号传导；抑制血管新生激活因子来阻止内皮细胞的增殖；(3) 将基质金属蛋白酶作为治疗的靶点，抑制细胞外基质和基底膜的降解；(4) 抑制微管形成以对抗内皮细胞的迁移。近年来研究较多的为血管内皮生长因子 (VEGF) 类、基质金属蛋白酶 (MMP) 类、血管抑素 (angiostatin) 类、内皮抑素 (endostatin) 类、整合素类等。

1.1 VEGF 类

VEGF 被视为抑制血管形成的最重要的靶向分子之一^[5]。随着血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 的发现，多种抗 VEGF 和 VEGFR 的单克隆抗体被研制出来并开始临床实验^[6-8]。目前应用于临床的 VEGF 单克隆抗体有贝伐单抗和兰尼单抗两种。贝伐单抗是由基因泰克公司研发的一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体，抗体片段和全长抗体都能够结合并阻断 VEGF-A 的所有生物学活性，于 2004 年获美国 FDA 批准与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合应用治疗转移性结肠癌，是用于抑制血管生成的首个药物。Hurwitz 等^[9]进行的随机双盲对照 III 期实验中，813 例转移性结直肠癌患者被随机分为贝伐单抗加 IFL (伊立替康/5-FU/醛氢叶酸) 和安慰剂加 IFL 两组，结果显示两组的中位生存期分别为 20.3 个月和 15.6 个月，死亡风险比为 0.66 ($P < 0.001$)；中期无疾病进展生存期分别为 10.6 个月和 6.2 个月，死亡风险比为 0.54 ($P < 0.001$)。此外，贝伐单抗在其他肿瘤，如乳腺癌的治疗中也显示了一定的疗效^[10]。兰尼单抗是一种重组人源性单克隆抗体，由 IgG1 kappa 同种型抗体片段组成，于 2006 年 6 月由美国 FDA 批准用于新血管生成性老年性黄斑变性的治疗。

与 VEGFR 相关的另一类药物是 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。舒尼替尼是美国辉瑞公司开发的选择性多靶点酪氨酸激酶抑制剂，于 2006 年被 FDA 批准治疗晚期肾细胞癌和胃间质瘤。2011 年，Raymond 等^[11]进行了一项多中心、随机双盲临床 III 期试验，171 例晚期胰腺神经内分泌瘤患者随机分为苏尼替尼组和安慰剂组，结果显示苏尼替尼 37.5 mg/d 组的无疾病进展生存期是 11.4 个月，较对照组 5.5 个月明显延长，死亡风险比为 0.42，95% 可信区间 0.26~0.66， $P <$

0.001。其他研究显示舒尼替尼对其他多种晚期恶性肿瘤如乳腺癌、肝癌及肺癌等也有抑制作用^[12-13]。目前舒尼替尼被认为是治疗晚期肾癌的标准疗法。然而最近对舒尼替尼联合贝伐单抗或紫杉醇对乳腺癌的临床实验显示其对晚期乳腺癌患者治疗效果较差^[14-15]。由于舒尼替尼具有较高的不良反应发生率，辉瑞公司于 2010 年先后停止了该药在肝癌、乳腺癌及晚期前列腺癌等方面的临床研究。盐酸帕唑帕尼是葛兰素史克公司开发的第二代口服 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂，对 VEGFR-2、血小板源性生长因子受体及 c-Kit 等具有明显的抑制作用。由于本品在最初的若干项 III 期临床试验中均达到了主要考察指标——无进展生存期^[16-17]，所以葛兰素史克近期已经向美国 FDA 及欧盟相关部门递交了盐酸帕唑帕尼适用于晚期肾癌的申请。目前该公司还在进行本品用于治疗晚期乳腺癌和肉瘤的 III 期以及肺癌和其他肿瘤的 II 期临床研究。

1.2 MMP 类

MMP 在细胞外基质的塑形中具有重要作用，而细胞外基质塑形又是血管形成及肿瘤生长转移过程中的关键步骤。因此近年来关于金属蛋白酶抑制剂 (MPI) 的研究成为研究抗肿瘤侵袭转移的重点。Bartinastat (BB-94) 是最早合成并应用于临床实验的 MPI，这是一类异羟钨酸衍生物，口服利用率较低，因此只限于胸腔或腹腔注射。动物试验中 Neovastat (AE-941) 是存在于软骨中的天然复合物，具有抗血管生成和抗肿瘤转移等多种作用，乳腺癌和肺癌模型动物口服该药后可以明显抑制肿瘤的生长^[18]。有多个研究单位已经开展该药的 III 期临床试验^[19-20]。咖啡酰吡咯烷衍生物 LY52 是基于广谱 MMP 抑制剂 CGS27023A 的结构设计的一种新型 MPI。通过体外细胞实验证实 LY52 通过抑制 MMP-2 的表达及活性来抑制肝癌细胞 Hep-2 的侵袭能力^[21-22]。LY52 作为一种有潜力的抗肝癌侵袭转移的药物，相关体内研究正在深入进行中。但该类抑制剂的大多数临床报道均称其疗效不甚理想，究其原因可能是 MMP 家族太过庞大，已开发的 MPI 仅能作用于部分 MMP。

1.3 血管抑素类

血管抑素是一种内源性血管生成抑制剂，也是近年来发现的最为有效的血管生成抑制剂之一。目前已发现的血管抑素有 5 种，可以通过增强黏附激酶活性诱导内皮细胞凋亡；诱导促进细胞有丝分裂的蛋白激酶 ERK-1、ERK-2 脱磷酸化，使这两种酶

的活性明显降低,抑制内皮细胞增生;与组织纤溶酶原激活物(tPA)非竞争性结合,减少tPA与纤溶酶原、细胞外基质三联体的生成,降低tPA作用,减少纤溶酶生成,从而抑制血管内皮细胞的定向迁移^[23]。通过临床I期的试验证实,重组血管抑素可以静注或皮下给药。Kurup等^[24]对24例晚期非小细胞肺癌患者进行II期临床实验中,以重组血管抑素联合卡铂/紫杉醇进行最长为期18周的治疗,结果显示总缓解率为39.1%,稳定病情为39.1%,病情进展为17.4%,病情进展中位时间为144d,一年生存率为45.8%,即重组血管抑素联合紫杉醇/卡铂治疗晚期非小细胞肺癌取得了较高的肿瘤控制率。

1.4 内皮抑素类

内皮抑素是XVIII型胶原C端片段,相对分子质量为 2.0×10^4 ,最早是Folkman实验室从小鼠血管内皮细胞的培养上清中分离得到的天然产物。1998年10月到2000年7月,EntreMed公司在美国的3个癌症中心进行了重组人血管内皮抑素的I期临床实验,取得了较好的结果^[25]。但是溶解性问题一直是困扰其临床应用的瓶颈。II期临床实验从2002年10月份开始,主要是对内分泌瘤和恶性黑色素瘤的治疗效果的研究,进一步验证其疗效及安全性。Moschos等^[26]以内皮抑素弹药或联合干扰素 α -2b治疗21例转移性恶性黑色素瘤患者,有2例患者在治疗过程中肿瘤稳定期超过了30周。罗永章等通过改变血管抑素的氨基酸序列,使该蛋白的药用性能和疗效得到显著提高。2005年9月,重组人内皮血管抑素YH-16(恩度)通过I~III期临床实验和SFDA的审批,在中国上市,用于包括非小细胞肺癌的多种肿瘤的治疗。2006年7月,恩度在南京八一医院全军肿瘤中心进行了IV期临床实验,对36例恶性肿瘤患者进行治疗,其中30例为可评价疗效的病例,有效率达13.3%,临床受益率为70%。

1.5 整合素类

整合素是一类由 α 亚基和 β 亚基组成的异源二聚体,共24个家族成员。目前, $\alpha v \beta 3$ 是最引人关注的肿瘤血管新靶标。Etaracizumab是以 $\alpha v \beta 3$ 为靶标的重组人源单克隆IgG1抗体。Delbaldo等^[27]对固体瘤患者进行的旨在研究etaracizumab安全性、免疫原性的I期临床实验显示其具有良好的效果。但随后Etaracizumab Melanoma Study Group进行的一项II期临床随机实验显示其联合dacarbazine对IV期转移性黑色素瘤的治愈效果并不显著^[28]。

2 VTA

VTA作用机制是以快速而选择性的损伤实体瘤既存血管的内皮细胞,使肿瘤细胞因缺乏养料和氧气而迅速大面积坏死,这对于治疗较大体积的肿瘤有显著疗效。

VTA类药物按照药物作用方式不同又可分为小分子类VTA和生物类VTA。二者的区别在于:小分子类VTA不能特异性定位于肿瘤内皮,而是利用肿瘤内皮与正常组织内皮的差异实现选择性;而生物类VTA则通过特异性与肿瘤血管结合从而达到选择性破坏肿瘤血管的目的^[29]。

2.1 小分子类 VTA

目前小分子类VTA主要包括微管类药物和类黄酮类药物。微管类药物的作用机制是通过破坏内皮细胞的微管蛋白,引起细胞G₂/M期阻滞,最终导致血管破坏,目前研究进展比较迅速的是OXIGEN公司的CA4类前药,CA4最初是从南非灌木柳叶风车子*Combretum caffrum* (Eckl. & Zeyh.) Kuntze中分离得到的微管靶向化合物;CA4P是CA4的水溶性前药,在体内经非特异性的磷酸酶水解为前体CA4,后者在类似colchicine结合位点与tubulin结合。体外实验显示CA4P抗血管作用与其引起内皮细胞形态变化有关。在动物模型中,CA4P对不同类型的肿瘤都具有快速并选择性的抗血管作用^[30]。在一项旨在评价CA4P安全性的晚期固体瘤患者I期临床显示^[31],CA4P延长了患者的QT间期,并且有两名患者出现了急性冠脉综合征,提示该药有增加心血管疾病的风险。而微管抑制剂诺斯卡品是一种苄基异喹啉类生物碱,研究发现它在乳腺癌等肿瘤细胞和动物肿瘤模型中具有良好的抗肿瘤活性,可抑制肿瘤细胞增殖和血管生成并诱导肿瘤细胞凋亡^[32],已获批准应用于非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病患者I、II期临床试验以及复发和耐药的多发性骨髓瘤患者I期临床试验,具有良好的临床应用前景。

类黄酮类药物目前研究较多的是FAA的衍生物DMXAA,FAA虽然在小鼠试验中显示出选择性引起肿瘤血管堵塞的作用,但在临床试验中却没有显示相应活性,其衍生物DMXAA在临床前研究中显示出选择性抗肿瘤血管的作用是FAA的16倍,目前正在进行临床III期试验^[33]。

2.2 生物类 VTA

生物类VTA由靶向分子与效应分子两部分组

成,二者通过化学耦联连接,其中靶向分子通常是能够与肿瘤细胞标志因子结合的多肽或抗体,而效应因子包括凋亡诱导蛋白(组织因子)、细胞因子、细胞毒剂等。作用时利用靶向分子将效应分子运送到肿瘤血管,效应分子能够直接或间接诱导血栓形成,或能引起内皮细胞形态学改变,从而达到治疗肿瘤的目的。

凋亡诱导蛋白(TF)是血液凝固的内源性始动因子,广泛存在于血管外膜层和血管内皮细胞,它的胞外段在循环的血液中不会凝集,但是一旦结合到肿瘤血管就变成特异的强凝血剂。在病理状态下,诸多活性物质如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、组胺、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)等均可诱导血管内皮细胞表达 TF。Hu 等^[34]研究出以 TF 为靶向的免疫结合物载体-tTF 融合蛋白,通过载体部分识别肿瘤血管标志物,将 tTF 选择性靶向于肿瘤组织血管,在不损害正常血管的情况下,选择性破坏已形成的肿瘤血管来阻断肿瘤内血液流通,从而使肿瘤坏死。在实验中,靶向分子将 TF 运送到肿瘤内皮即可迅速诱导血小板、白细胞和纤维蛋白聚集,引起血栓的形成,肿瘤内所有血管均被血栓堵塞,作用 24 h,肿瘤细胞固缩,72 h 后肿瘤的中心区域退化为无定形的残骸。

3 结语

在 2002 年美国肿瘤学会年会上,美国国立癌症研究所主席 Eschenbach 指出,肿瘤治疗手段在 20 世纪是“寻找和破坏”,而在 21 世纪则是“靶向和控制”。肿瘤血管生成的概念自 1971 年被提出以来,探讨肿瘤血管靶向治疗一直是医学研究的前沿课题。不管是实验研究还是临床试验都取得了许多可喜成果,但要真正应用于治疗尚有一些问题亟待解决,如靶向药物的选择性问题。虽然在理论上抗血管生成的治疗策略已经克服了最棘手的问题——肿瘤治疗中的耐药性和细胞毒性,但临床上对血管生成抑制剂的研究显示其并非如想象中有效。就连 Folkman 教授本人也不得不承认“我们治愈的是老鼠而不是人”。究其原因,肿瘤血管生成是一个多步骤多因素的复杂调控过程,并且不同阶段发挥主导调控作用的因素也不同,所以靠单纯阻断血管生成的一个环节能产生的抑瘤作用必定有限。目前,几乎所有的内皮抑素类药物 II~III 期临床研究都为与放疗或化疗联合给药。另外,目前研究血管生成抑制类药物多采用皮下种植同系或人类肿瘤的免

疫缺陷动物模型,这种动物模型的疗效评价标准与临床仍有一定的差距。

到目前为止,临床上也没有明确的生物学标志物能作为评价标准,而只能从以下几个方面综合评价:生活质量评分、疾病进展时间、疼痛缓解率、ECOG 评分以及客观缓解率。但由于我们对肿瘤、血管靶向治疗、很多体内生物学反应还缺乏足够的了解和认识,因此这些综合评价指标也未必能科学准确地对药物作出客观评价,因而存在夸大或低估药物疗效的可能。但是随着分子肿瘤学的发展,人们在分子水平上对肿瘤血管生成机制研究的逐渐透彻,对血管生成在各种相关疾病中的分子机制理解更加深入,这将有助于寻找到更多有意义的肿瘤血管生成的分子靶点及新生血管标志分子,从而开发出靶点更准确、疗效更确切的肿瘤血管靶向治疗药物。此外,结合药物的作用机制和临床应用,将抗血管靶向药物与传统的细胞毒药物联合应用的“抗血管生成鸡尾酒疗法”的相关研究也将会成为今后探索的一个重点。

参考文献

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [2] Ferrara N, Kerbel R S. Angiogenesis as a therapeutic target [J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967-974.
- [3] 刘臻臻, 罗 琪. 肿瘤血管靶向治疗策略的新进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(27): 2889-2893.
- [4] Eskens F A. Angiogenesis inhibitors in clinical development: where are we now and where are we going [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 1-7.
- [5] Ferrara N, Gerber H P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptor [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.
- [6] Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel- carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542- 2550.
- [7] Cohen M H, Gootenberg J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2007, 12(6): 713-718.
- [8] Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, et al. Anti-PIGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels [J]. *Cell*, 2007, 131(3): 463-475.
- [9] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004,

- 350(23): 2335-2342.
- [10] Rugo H S. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data [J]. *Oncologist*, 2004, 9(Suppl 1): 43-49.
- [11] Raymond E, Dahan L, Raoul J L, *et al*. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501-513.
- [12] Burstein H J, Elias A D, Rugo H S, *et al*. Phase II study of sunitinib malate, an oral multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11): 1810-1816.
- [13] Gervais R, Hainsworth J D, Blais N, *et al*. Phase II study of sunitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(3): 474-480.
- [14] Robert N J, Saleh M N, Paul D, *et al*. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial [J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(2): 82-92.
- [15] Mayer E L, Dhakil S, Patel T, *et al*. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(12): 2370-2376.
- [16] Sternberg C N, Davis I D, Mardiak J, *et al*. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061-1068.
- [17] Hutson T E, Davis I D, Machiels J P, *et al*. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 475-480.
- [18] Escudier B, Choueiri T K, Oudard S, *et al*. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941 [J]. *J Urol*, 2007, 178(5): 1901-1905.
- [19] Dupont E, Falardeau P, Mousa S A, *et al*. Antiangiogenic and antimetastatic properties of Neovastat (AE-941), an orally active extract derived from cartilage tissue [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(2): 145-153.
- [20] Lu C, Lee J J, Komaki R, *et al*. Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(12): 859-865.
- [21] 赵新, 许焕丽, 唐伟, 等. 新型基质金属蛋白酶抑制剂 LY52 对肝癌细胞株 MMPs 表达及体外侵袭能力的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(8): 798-802.
- [22] 袁云霞, 李荀, 鞠明燕, 等. N1-取代咖啡酰吡咯烷衍生物-LY52 抑制 MMP-2 活性作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(8): 585-591.
- [23] Soff G A. Angiostatin and angiostatin-related proteins [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1/2): 97-107.
- [24] Kurup A, Lin C W, Murry D J, *et al*. Recombinant human angiostatin (rhAngiostatin) in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study from Indiana University [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(1): 97-103.
- [25] Vicki B. Endostatin "cell factories" shrink rodent brain tumors [J]. *Trends Mol Med*, 2001, 7(3): 97-98.
- [26] Moschos S J, Odoux C, Land S R, *et al*. Endostatin plus interferon-[alpha]2b therapy for metastatic melanoma: a novel combination of antiangiogenic and immunomodulatory agents [J]. *Melanoma Res*, 2007, 17(3): 193-200.
- [27] Delbaldo C, Raymond E, Vera K, *et al*. Phase I and pharmacokinetic study of etaracizumab (Abegrin), a humanized monoclonal antibody against alphavbeta3 integrin receptor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2008, 26(1): 35-43.
- [28] Hersey P, Sosman J, O'Day S, *et al*. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin alpha(v)beta(3), + or - dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1526-1534.
- [29] Siemann D W, Chaplin D J, Horsman M R, *et al*. Vascular-targeting therapies for treatment of malignant disease [J]. *Cancer*, 2004, 100(12): 2491-2499.
- [30] Siemann D W, Chaplin D J, Walicke P A. A review and update of the current status of the vasculature-disabling agent combretastatin-A4 phosphate (CA4P) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(2): 189-197.
- [31] Cooney M M, Radivoyevitch T, Dowlati A, *et al*. Cardiovascular safety profile of combretastatin a4 phosphate in a single-dose phase I study in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(1 Pt 1): 96-100.
- [32] 郝亚伟, 陶惠民. 微管抑制剂诺斯卡品抗肿瘤作用研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(1): 26-28.
- [33] Wilson W R, Li A E, Cowan D S, *et al*. Enhancement of tumor radiation response by the antivascular agent 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 42(4): 905-908.
- [34] Hu Z, Garen A. Targeting tissue factor on tumor vascular endothelial cells and tumor cells for immunotherapy in mouse models of prostatic cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(21): 12180-12185.