

VEGF/VEGFR2信号转导通路在抗肿瘤血管生成中的作用

杨军, 陈明清, 董坚

杨军, 陈明清, 董坚, 昆明医学院第一附属医院 云南省昆明市 650032
云南省自然科学基金资助课题, No. 2005C0073M
昆明医学院创新群体基金资助课题, No. KMC2005DG01
通讯作者: 陈明清, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院肿瘤科. yougjen@yahoo.com.cn
电话: 0871-5361621 传真: 0871-5361621
收稿日期: 2007-08-13 修回日期: 2007-10-25

Progress in anti-tumor angiogenesis research with VEGF/VEGFR2 pathway as a target

Jun Yang, Ming-Qing Chen, Jian Dong

Jun Yang, Ming-Qing Chen, Jian Dong, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China
Supported by: the Natural Science Fund of Yunnan Province, No. 2005C0073M and the Inaugurate Colony Research Fund of Kunming Medical College, No. KMC2005DG01
Correspondence to: Dr. Ming-Qing Chen, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. yougjen@yahoo.com.cn
Received: 2007-08-13 Revised: 2007-10-25

Abstract

The strategy of inhibiting angiogenesis by targeting tumor vascular endothelial cells, thereby blocking the blood supply to tumors, has become a hot topic in the field of anti-tumor growth and metastasis. The VEGF/VEGFR2 pathway plays a central role in tumor vasculature. Blocking it may achieve the purpose of inhibiting the growth and metastasis of cancer. This paper reviews the progress in studies of the VEGF/VEGFR2 signaling pathway in terms of anti-tumor growth and metastasis.

Key Words: Vascular endothelial growth factor/Vascular endothelial growth factor receptor 2 pathway; Anti-tumor angiogenesis

Yang J, Chen MQ, Dong J. Progress in anti-tumor angiogenesis research with VEGF/VEGFR2 pathway as a target. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(34): 3611-3616

摘要

以肿瘤血管内皮细胞为靶点抑制肿瘤血管生成从而阻断肿瘤血液供应已成为当前抗肿瘤生长和转移的研究热点. 其中, VEGF/VEGFR2信号转导通路在肿瘤周围血管生成起主要作用. 阻断该信号通路, 能够抑制实体瘤的生长和转移. 本文就VEGF/VEGFR2信号通路在抗肿瘤生长和转移中的研究进展作一概述.

关键词: 血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体信号通路; 抗肿瘤血管生成

杨军, 陈明清, 董坚. VEGF/VEGFR2信号转导通路在抗肿瘤血管生成中的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15(34): 3611-3616
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3611.asp>

0 引言

肿瘤的生长和转移依赖其周围新生血管的形成, 阻断肿瘤组织的血液供应以达到抑制实体瘤的生长和转移的方法由folkman首先提出, 这为肿瘤的治疗提供了一条新的思路. 已有研究表明, 血管内皮细胞生长因子(VEGF)受体信号转导途径参与肿瘤周围新生内皮细胞的迁移、增殖、生存, 在肿瘤周围血管新生过程中具有重要的作用. 因此, VEGF受体信号转导途径可作为抗肿瘤治疗方案的理想靶点, 本文针对血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)及其信号转导途径与肿瘤治疗的研究现状予以综述.

1 血管生成与肿瘤

早期肿瘤在很长一段时间内处于休眠期, 仅仅依靠周围组织液渗透维持其生长^[1-3]. 当肿瘤生长到1.0-2.0 mm³时, 周围组织已经不能满足肿瘤生长需要的氧供, 营养物质供应和代谢物的清除. 在肿瘤组织缺氧的情况下, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)表达增强, 促进自身促血管生长因子如VEGF等的表达上调, 刺激内皮细胞活化, 分泌出其他血管生成所需要的

背景资料

血管生成对于肿瘤的生长及转移具有极重要的作用. 研究证实可以通过抑制肿瘤周围新生血管生成以达到抗肿瘤的目的. 血管内皮细胞生长因子受体信号转导途径在肿瘤周围新生内皮细胞的迁移、增殖、生存以及肿瘤周围血管新生过程中具有重要的作用. 因此, VEGF受体信号转导途径可作为抗肿瘤治疗方案的理想靶点.

研发前沿

当前,以肿瘤周围新生血管生成的各个环节及其发生过程中的生化改变为靶点,研制血管生成抑制剂,控制肿瘤生长和转移。针对VEGF/VEGFR2信号转导通路的各类新药的研制以及临床前期应用研究是当前研究热点。虽然应用此类新药进行治疗性血管生成的研究已取得了可喜的成果,但仍有许多问题亟待解决,如运用VEGF及VEGFR2进行基因治疗的疗效对比、局部用药和全身用药的比较、用药剂量的确定以及如何提高疗效的同时降低潜在的风险等问题都还有待进一步研究。

蛋白酶以降解基底膜和细胞外基质,使内皮细胞呈游离状态,游离的内皮细胞向刺激因子迁移,在迁移过程中,破坏前进端的基底膜,并开始形成血管的雏形,同时,内皮细胞在VEGF等刺激因子作用下增殖,大量增殖的内皮细胞重新排列形成条索状,刺激成纤维细胞分泌细胞外基质,形成新的血管。

2 VEGF/VEGFR2信号通路

迄今为止,已发现两种信号转导途径的VEGF受体:酪氨酸激酶受体和非酪氨酸激酶受体。前者包括血管内皮生长因子受体-1(VEGFR1, Flt-1)、血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2, KDR)及血管内皮生长因子受体-3(VEGFR3),后者包括肝素样分子、神经纤毛蛋白-1受体和神经纤毛蛋白2受体^[4-6]。研究证实,VEGFR2在VEGF的信号转导及血管内皮生成中起主导作用。因此,VEGFR2成为当前抗肿瘤血管生成研究中的热点。

VEGFR2是VEGF的主要功能受体,人的VEGFR2称为KDR(kinase inserted domain-containing receptor),鼠的VEGFR2称为flk-1(fetal liver kinase-1)。VEGFR2作为一种酪氨酸激酶受体,由一个胞外结构域,一个跨膜结构域和一个胞质内酪氨酸激酶结构域组成,其胞外结构域含7个免疫球蛋白样域^[7]。研究证实,VEGFR2胞外段是VEGFR2与其配体VEGF相结合的部位,VEGFR2胞外第1个样域是与VEGF结合的必要部位,第2-3样域是与VEGF紧密结合的主要部位,受体通过第4个Ig样区形成同源二聚体的活性形式,而第5-7样域与VEGF结合的关系不密切^[8]。

VEGFR2与VEGF结合,形成二聚体及酪氨酸发生自身磷酸化,激活并将细胞膜/细胞质激酶级联反应信号传递到细胞核,可引发内皮细胞的一系列变化,包括钙离子内流、IP₃的增加、VonWillebrand因子的释放以及胎儿血管内皮金属蛋白酶、凝血酶的产生,诱导整合素的表达,调节与纤维蛋白溶解和凝固相关的因子在内皮上的表达,如Vwf、组织因子。这些级联反应通过抗凋亡等机制调节内皮细胞的存活,促进新生血管形成并维持其完整性。另外,VEGF刺激VEGFR2,介导肿瘤血管内皮细胞DNA合成和增殖。VEGF诱导内皮细胞的增殖、迁移。此外,VEGFR2还参与由VEGF介导的血管通透性改变^[9-11]。

3 针对VEGF/VEGFR2信号转导通路的抗肿瘤策略

肿瘤特有的微环境刺激VEGF和VEGFR2在肿瘤细胞和肿瘤周围内皮细胞特异性表达,使之较正常组织中VEGF和VEGFR2的表达明显增加。而很多抗肿瘤药物如奥曲肽、干扰素、中草药及其衍生物等也具有抑制VEGF、抗血管生成的作用^[12-15]。这提示,通过阻断VEGF/VEGFR2信号转导通路抑制肿瘤新生血管生成是一种有效的抗癌治疗方案。目前开展的阻断VEGF/VEGFR2信号转导通路的抗肿瘤研究策略如下。

3.1 在基因水平下调VEGF的表达 在基因水平上降低体内VEGF的表达水平,可以减少VEGF对于肿瘤周围新生血管的刺激,以达到降低新生血管生成的目的,目前常用以下几种方法。

3.1.1 反义核苷酸抑制VEGF基因的表达: 在肿瘤基因治疗方案中反义核酸技术是很有吸引力的手段之一。VEGF反义核苷酸(VEGF-ODN)是根据VEGF mRNA碱基序列第3个外显子单链区互补设计而成,VEGF-ODN通过与VEGF mRNA上特定的靶序列结合阻断VEGF mRNA翻译以抑制或阻断肿瘤细胞VEGF蛋白质的表达从而抑制肿瘤血管的生成^[16]。王宏光 *et al*^[17]采用人工合成反义核苷酸导入能表达VEGF的人肝癌细胞系7721。结果证实,VEGF反义核苷酸能有效抑制VEGF的表达。VEGF-ODN进入细胞后与VEGFR mRNA特异性结合后产生空间位阻效应,从而阻止mRNA的翻译并激活体内RNase酶降解mRNA,最终阻断VEGF和VEGFR的结合从而下调VEGF。任娟 *et al*^[18]用KDR反义核苷酸作用于人胃腺癌细胞,观察发现KDR反义核苷酸能够抑制细胞内KDR基因的表达,并显著抑制胃癌细胞的增殖。

3.1.2 利用核酶降低VEGF的表达: 核酶(ribozyme, Rz)是一类具有生物催化活性的RNA分子,能够定点切割特定的mRNA靶分子,从而有效地阻断特定基因的表达,发挥其生物学作用。研究发现核酶可特异作用于VEGF mRNA的某些位点,使其断裂成核苷酸片段,从而降低VEGF的表达^[19]。Gong *et al*^[20]检测了抗VEGF核酶对VEGF基因外显子的作用。将其导入HLF细胞系后,发现该核酶不仅能降低VEGF mRNA的水平,还导致VEGF蛋白合成减少。

3.1.3 利用抑癌基因调控VEGF的表达: 抑癌基因P53在调控肿瘤血管生成中具有重要作用^[21]。Blagosklonny *et al*^[22]证实,抑癌基因产物P53通过

结合HIF2-A/P300和促进MDM2介导的HIF-1A的泛素化和失活, 最终导致VEGF表达量下降, 说明抑癌基因在肿瘤从无血管期向血管期过渡的关键环节中发挥作用, 且这一作用与VEGF表达显著相关^[23].

3.2 在蛋白水平阻断VEGF/VEGFR2的结合

3.2.1 中和抗体阻断VEGF/VEGFR2的结合:

VEGF抗体与VEGFR2具有高亲和力, 可以阻碍VEGF与VEGFR2的结合而抑制VEGF的活性. Borgstrom *et al*^[24]将人横纹肌肉瘤细胞A673种植于小鼠, 肿瘤细胞用荧光染料VITAL标记, 然后ip VEGF mAb, 观察VEGF抗体对小鼠肿瘤新生血管及生长状况的作用. 结果发现肿瘤新生血管完全被抑制, 肿瘤体积<1 mm³, 处于休眠状态, 表明VEGF mAb对肿瘤新生血管的抑制作用很明显. 杨治华 *et al*^[25]用具有中和活性的抗VEGF mAb进行抑瘤动物实验, 观察发现VEGF mAb能阻断肿瘤血管的形成, 显著抑制乳腺癌的生长和转移.

抗VEGFR2抗体是通过阻止VEGF与受体的结合而发挥作用. 实验研究表明, 直接针对VEGF受体的mAb可以抑制肿瘤的生长和转移^[26-28]. 由美国纽约ImClone研制出的针对鼠flk-1的mAb DC101^[29], 可以与受体的细胞外结构域结合, 强有力地拮抗VEGF与VEGFR-2的结合以及产生的信号传导, 还能在体外拮抗VEGF诱导的内皮细胞生长. 鉴于DC101在动物实验中所显现的抗癌疗效^[30-33], 人KDR mAb的研制工作也被大大推进. IMC-1C11^[34]便是具有高亲和力的抗KDR二聚体, 能够特异性阻断VEGF和KDR的相互作用, 中和VEGFR的活性, 抑制血管内皮细胞有丝分裂^[35].

3.2.2 可溶性受体阻断VEGF与VEGFR2的结合:

研究发现, 采用基因重组的方法可以诱导可溶性受体的产生. 由于可溶性受体(soluble VEGFR, sVEGFR)仅具有与VEGF结合的能力, 而无信号传导功能, 因此可用sVEGFR竞争性结合VEGF. sVEGFR与VEGF结合后, 耗竭肿瘤细胞产生的VEGF, 从而抑制VEGF诱导的生物学活性, 阻断VEGF与VEGFR2的结合, 达到抑制肿瘤生长的目的. Niethammer *et al*^[36]将VEGFR2全长cDNA序列插入真核载体pcDNA3.1(+)构建重组质粒, 再将重组质粒转化减毒鼠沙门氏菌SL7207, 通过胃饲小鼠, 发现其对于实体瘤血管生成以及肿瘤生长有明显抑制作用. Lu *et al*^[37]

将VEGFR2胞外1-3片段扩增以后插入真核载体pcDNA3.1(+), 通过肌注观察其抗皮下小鼠肝癌模型作用, 结果发现其对小鼠皮下肿瘤有明显的抑制作用.

3.2.3 阻断VEGF与VEGFR2结合后的信号传导:

由于VEGFR2为酪氨酸激酶受体, 当VEGF与VEGFR2结合后, 受体首先自身磷酸化, 继而激活磷脂酰肌醇代谢的信号转导通路和丝裂原活化的蛋白激酶, 表现出VEGF的有丝分裂原特性, 诱导血管内皮细胞的增殖^[38]. 因此, 通过抑制酪氨酸激酶的活性来阻断肿瘤血管生成因子的信号传导途径成为人们研究的热点, 而酪氨酸激酶受体抑制物也相继进入临床实验^[39-41]. 由Sugen公司开发的SU5416是第一个进行临床试验的VEGFR激酶抑制剂, 是针对KDR/Flk-1受体酪氨酸激酶信号途径的小分子抑制物, 在I/II期临床试验中分别与顺铂和健择联合. 但由于该药易出现意外的严重血栓栓塞并发症, 导致试验终止^[42]. 随后, Sugan公司开发了另一种以KDR/Flk-1, PDGF受体和FGF受体为靶点的广泛RTK抑制剂SU6668. I期临床试验中每天一次的剂量具有良好的耐受性, 但每天两次的剂量却发生严重不良反应如乏力、呼吸困难、胸痛、心包积液, 且没有显示出临床疗效^[43]. 此后, 新一代广谱的口服酪氨酸激酶抑制剂SU11248问世, 它能够抑制VEGF, PDGF, c-Kit和Flt-3的激酶活性, 并在临床前的模型中显示出显著疗效, 目前已进入III期临床试验^[44].

此外, 在VEGF/VEGFR2信号转导通路中的关键蛋白质如接头蛋白PLC- γ ^[45-46], Sck^[47-48]及信号分子PI3K, p38MAPK和DAG等^[49-50]在肿瘤血管生成中也发挥重要作用. 阻断肿瘤组织中这些分子可下调血管内皮细胞体外血管生成, 有可能起到抗肿瘤作用.

3.3 导向治疗以破坏血管内皮细胞

将VEGF与小分子毒性物质结合或将VEGFR mAb与药物交联, 进行内皮细胞导向治疗, 从而杀伤或抑制表达VEGFR的血管内皮细胞生长. Wild *et al*^[51]将白喉毒素DT385与VEGF121结合形成共价复合体, 实验表明该复合体在体外可抑制内皮细胞株的生长, 在体内能特异性抑制肿瘤细胞的血管生成, 明显抑制裸鼠移植瘤的生长. 且这种抑制作用呈现剂量依赖性, 同时在瘤内还可发挥毒素的杀伤作用, 直接破坏肿瘤细胞和肿瘤局部的血管床, 现已进入I期临床试验.

应用要点
本文比较全面的综述了近年来对于VEGF及其信号转导途径在抗肿瘤基础研究以及临床实验方面的最新研究成果, 并且对其进行了归类介绍. 针对VEGF/VEGFR2信号通路抗血管生成研究是当前抗肿瘤研究热点, 很多针对VEGF以及VEGFR2的药物已经进入临床试验甚至进入市场.

名词解释

VEGF/VEGFR2 信号通路: VEGF 的主要生物学功能都是通过 VEGFR2 实现的。VEGFR2 和 VEGF 结合后发生二聚体化, 并且胞内的酪氨酸残基自身磷酸化, 从而激活并将细胞膜/细胞质激酶级联反应信号传递到细胞核, 可引发内皮细胞的一系列变化, 包括血管内皮细胞增殖、存活、细胞骨架重排、细胞迁移以及基因表达等, 并最终引起血管增生。

4 结论

肿瘤微生态系统理论认为, 肿瘤细胞的生物学行为是肿瘤微生态系统重建其系统内营养联系的结果, 而肿瘤的血管化是其重建营养联系的一种表现。因此, 干扰肿瘤的血管化过程是抑制肿瘤的有效途径。而开发血管生成抑制剂治疗肿瘤已经成为当前抗肿瘤研究领域的一大热点。随着人们对血管生成调节因子及其功能认识的不断深入, VEGF/VEGFR2 及其介导的信号转导通路在肿瘤发生、发展中的关键作用逐渐被人们所认识, 并在该领域取得较大的研究进展。尽管如此, 许多问题仍有待于进一步的阐明。如 VEGFR2 除了在血管内皮细胞和淋巴管内皮细胞表达外, 也在造血干细胞和巨核细胞中表达。对于其在两者中分布的生物学意义及相关信号转导通路尚欠了解。VEGF 与 VEGFR2 结合后, VEGFR2 的激活涉及一系列复杂的信号转导和程序性基因表达。其中, 他们如何衔接并相互作用, 最终介导 VEGF 引起血管新生仍需进一步研究。但我们相信, 随着蛋白质组学和基因芯片等高通量筛选技术的逐步完善, 对于发现信号转导中新的调控蛋白及其基因, 为最终解决以上问题并发现新的药物靶点可提供大量信息。同时, 以 VEGFR2 及其信号转导通路作为抗肿瘤靶点, 与直接杀伤肿瘤细胞相比, 他们更倾向于阻滞肿瘤的生长及转移。故可将其与细胞毒性化疗药物或放疗联合使用, 从不同治疗策略出发, 有可能起到高效的抗肿瘤作用。

5 参考文献

- Giordano FJ, Johnson RS. Angiogenesis: the role of the microenvironment in flipping the switch. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 35-40
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410
- Blagosklonny MV. Antiangiogenic therapy and tumor progression. *Cancer Cell* 2004; 5: 13-17
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676
- Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001; 114: 853-865
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-2: its unique signaling and specific ligand, VEGF-E. *Cancer Sci* 2003; 94: 751-756
- Shinkai A, Ito M, Anazawa H, Yamaguchi S, Shitara K, Shibuya M. Mapping of the sites involved in ligand association and dissociation at the extracellular domain of the kinase insert domain-

containing receptor for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1998; 273: 31283-31288

- Li B, Fuh G, Meng G, Xin X, Gerritsen ME, Cunningham B, de Vos AM. Receptor-selective variants of human vascular endothelial growth factor. Generation and characterization. *J Biol Chem* 2000; 275: 29823-29828
- Gille H, Kowalski J, Li B, LeCouter J, Moffat B, Zioncheck TF, Pelletier N, Ferrara N. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem* 2001; 276: 3222-3230
- Larrivee B, Karsan A. Signaling pathways induced by vascular endothelial growth factor (review). *Int J Mol Med* 2000; 5: 447-456
- 王榕生, 束永前, 黄普文, 刘凌霄, 顾艳宏, 卢凯华, 殷咏梅, 刘平. 奥曲肽治疗晚期肝胰肿瘤对血清 VEGF 的影响. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2206-2207
- Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P, Reich R, Eve BY, Bucana CD, Fidler IJ. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 1998; 58: 808-814
- Chen HH, Zhou HJ. Inhibitory effects of artesunate on angiogenesis. *Yaoxue Xuebao* 2004; 39: 29-33
- 李庆明, 余谦, 曾敬, 吴伟康. 胃康宁对大鼠胃癌 VEGF 表达的影响. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 359-360
- Katoh O, Takahashi T, Oguri T, Kuramoto K, Mihara K, Kobayashi M, Hirata S, Watanabe H. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL1 acting as an antiapoptotic factor. *Cancer Res* 1998; 58: 5565-5569
- 王宏光, 李开宗, 窦科峰. 反义寡核苷酸抑制肝癌细胞血管内皮生长因子的表达. *第四军医大学学报* 2000; 21: 1327-1329
- 任娟, 董蕾, 徐仓宝, 潘伯荣, 李明众, 王晖, 王晓丽, 王梅. KDR 反义寡核苷酸对胃癌细胞的作用. *第四军医大学学报* 2002; 23: 333-336
- Parry TJ, Cushman C, Gallegos AM, Agrawal AB, Richardson M, Andrews LE, Maloney L, Mokler VR, Wincott FE, Pavco PA. Bioactivity of anti-angiogenic ribozymes targeting Flt-1 and KDR mRNA. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 2569-2577
- Gong BD, Luo W, Du FT, Ye RM, Liu JM, Yu CG, Zou YQ, Zhang JX. Inhibitory effects of antisense oligonucleotides on VEGF gene expression by human hepatocellular carcinoma cells. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2004; 12: 35-37
- Tian Y, Ding RY, Zhi YH, Guo RX, Wu SD. Analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in human gallbladder carcinoma for the determination of tumor vascularity. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 415-419
- Blagosklonny MV, An WG, Romanova LY, Trepel J, Fojo T, Neckers L. p53 inhibits hypoxia-inducible factor-stimulated transcription. *J Biol Chem* 1998; 273: 11995-11998
- Volpert OV, Dameron KM, Bouck N. Sequential development of an angiogenic phenotype by human fibroblasts progressing to tumorigenicity. *Oncogene* 1997; 14: 1495-1502
- Borgstrom P, Hillan KJ, Sriramaraio P, Ferrara N.

- Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res* 1996; 56: 4032-4039
- 25 杨治华, 王贵齐, 杨房生, 冉宇靓, 石瑜琳, 董志伟. 抗人VEGF的单克隆抗体对乳腺癌生长及转移的影响. *中华微生物学和免疫学杂志* 1999; 19: 282-285
 - 26 Dias S, Hattori K, Heissig B, Zhu Z, Wu Y, Witte L, Hicklin DJ, Tatenos M, Bohlen P, Moore MA, Rafii S. Inhibition of both paracrine and autocrine VEGF/ VEGFR-2 signaling pathways is essential to induce long-term remission of xenotransplanted human leukemias. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10857-10862
 - 27 Ria R, Vacca A, Russo F, Cirulli T, Massaia M, Tosi P, Cavo M, Guidolin D, Ribatti D, Dammacco F. A VEGF-dependent autocrine loop mediates proliferation and capillarogenesis in bone marrow endothelial cells of patients with multiple myeloma. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1438-1445
 - 28 Zhang H, Li Y, Li H, Bassi R, Jimenez X, Witte L, Bohlen P, Hicklin D, Zhu Z. Inhibition of both the autocrine and the paracrine growth of human leukemia with a fully human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1887-1897
 - 29 Witte L, Hicklin DJ, Zhu Z, Pytowski B, Kotanides H, Rockwell P, Bohlen P. Monoclonal antibodies targeting the VEGF receptor-2 (Flk1/KDR) as an anti-angiogenic therapeutic strategy. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 155-161
 - 30 Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O'Connor W, King K, Overholser J, Hooper A, Pytowski B, Witte L, Bohlen P, Hicklin DJ. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 5209-5218
 - 31 Bruns CJ, Shrader M, Harbison MT, Portera C, Solorzano CC, Jauch KW, Hicklin DJ, Radinsky R, Ellis LM. Effect of the vascular endothelial growth factor receptor-2 antibody DC101 plus gemcitabine on growth, metastasis and angiogenesis of human pancreatic cancer growing orthotopically in nude mice. *Int J Cancer* 2002; 102: 101-108
 - 32 Bruns CJ, Liu W, Davis DW, Shaheen RM, McConkey DJ, Wilson MR, Bucana CD, Hicklin DJ, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2000; 89: 488-499
 - 33 Sweeney P, Karashima T, Kim SJ, Kedar D, Mian B, Huang S, Baker C, Fan Z, Hicklin DJ, Pettaway CA, Dinney CP. Anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 antibody reduces tumorigenicity and metastasis in orthotopic prostate cancer xenografts via induction of endothelial cell apoptosis and reduction of endothelial cell matrix metalloproteinase type 9 production. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2714-2724
 - 34 Hunt S. Technology evaluation: IMC-1C11, ImClone Systems. *Curr Opin Mol Ther* 2001; 3: 418-424
 - 35 Hasan J, Jayson GC. VEGF antagonists. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1: 703-718
 - 36 Niethammer AG, Xiang R, Becker JC, Wodrich H, Pertl U, Karsten G, Eliceiri BP, Reisfeld RA. A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. *Nat Med* 2002; 8: 1369-1375
 - 37 Lu F, Qin ZY, Yang WB, Qi YX, Li YM. A DNA vaccine against extracellular domains 1-3 of flk-1 and its immune preventive and therapeutic effects against H22 tumor cell *in vivo*. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2039-2044
 - 38 Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *IUBMB Life* 2001; 52: 61-66
 - 39 Gingrich DE, Reddy DR, Iqbal MA, Singh J, Aimone LD, Angeles TS, Albom M, Yang S, Ator MA, Meyer SL, Robinson C, Ruggeri BA, Dionne CA, Vaught JL, Mallamo JP, Hudkins RL. A new class of potent vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: structure-activity relationships for a series of 9-alkoxymethyl-12-(3-hydroxypropyl)indeno[2,1-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5-ones and the identification of CEP-5214 and its dimethylglycine ester prodrug clinical candidate CEP-7055. *J Med Chem* 2003; 46: 5375-5388
 - 40 Laird AD, Cherrington JM. Small molecule tyrosine kinase inhibitors: clinical development of anticancer agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 51-64
 - 41 Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell* 2002; 1: 117-123
 - 42 Kuenen BC, Rosen L, Smit EF, Parson MR, Levi M, Ruijter R, Huisman H, Kedde MA, Noordhuis P, van der Vijgh WJ, Peters GJ, Cropp GF, Scigalla P, Hoekman K, Pinedo HM, Giaccone G. Dose-finding and pharmacokinetic study of cisplatin, gemcitabine, and SU5416 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1657-1667
 - 43 Sridhar SS, Shepherd FA. Targeting angiogenesis: a review of angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42 Suppl 1: S81-S91
 - 44 Sistla A, Sunga A, Phung K, Koparkar A, Shenoy N. Powder-in-bottle formulation of SU011248. Enabling rapid progression into human clinical trials. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30: 19-25
 - 45 Takahashi T, Shibuya M. The 230 kDa mature form of KDR/Flk-1 (VEGF receptor-2) activates the PLC-gamma pathway and partially induces mitotic signals in NIH3T3 fibroblasts. *Oncogene* 1997; 14: 2079-2089
 - 46 Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, Shibuya M. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J* 2001; 20: 2768-2778
 - 47 Warner AJ, Lopez-Dee J, Knight EL, Feramisco JR, Prigent SA. The Shc-related adaptor protein, Sck, forms a complex with the vascular-endothelial-growth-factor receptor KDR in transfected cells. *Biochem J* 2000; 347: 501-509
 - 48 Igarashi K, Shigeta K, Isohara T, Yamano T, Uno I. Sck interacts with KDR and Flt-1 via its SH2 domain. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 77-82
 - 49 Igarashi K, Isohara T, Kato T, Takigawa K, Shigeta K, Yamano T, Uno I. 8-(3-oxo-4,5,6-trihydroxy-3h-xanthen-9-yl)-1-naphthoic acid inhibits MAPK

同行评价
本文内容新颖, 书写流畅, 科学性较强, 具有一定的可读性。

- phosphorylation in endothelial cells induced by VEGF and bFGF. *Int J Mol Med* 1998; 2: 211-215
- 50 Rousseau S, Houle F, Kotanides H, Witte L, Waltenberger J, Landry J, Huot J. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-driven actin-based motility is mediated by VEGFR2 and requires concerted activation of stress-activated protein kinase 2 (SAPK2/p38) and geldanamycin-sensitive phosphorylation of focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 2000; 275: 10661-10672
- 51 Wild R, Dhanabal M, Olson TA, Ramakrishnan S. Inhibition of angiogenesis and tumour growth by VEGF121-toxin conjugate: differential effect on proliferating endothelial cells. *Br J Cancer* 2000; 83: 1077-1083

编辑 何燕 电编 马文华

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志个性化服务订购活动

本刊讯 为了满足读者的多样化需求,解决一些作者因为资金不足而导致订阅印刷版的困难,自2007年开始,世界华人消化杂志(*WCJD*),推出以下个性化服务策略来为广大读者服务.

1 精彩专家述评专辑印刷版杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail发送精彩专家述评PDF; (2)2007年底将精彩专家述评专辑一本挂号邮寄用户收. 定价: 50元/年.

2 *WCJD*电子杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒PDF电子杂志(1-36期). 定价: 180元/年.

3 *WCJD*网络版杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒网络版杂志(1-36期). 定价: 160元/年.

4 *WCJD*印刷版杂志

*WCJD*印刷版1-36期. 定价: 864元/年.

5 订购信息

邮政编码, 姓名, 地址, 部门, 机构名称, E-mail, 手机号.

6 汇款的方式

邮局汇款: 世界胃肠病学杂志社收, 100023, 北京市2345信箱. 附言注明订购的内容.

银行汇款: 户名: 北京百世登生物医学科技有限公司; 开户银行: 中国工商银行北京商务中心区支行国贸大厦分理处; 账号: 0200041609020180741. 附言注明: 订购的内容和发票的抬头.

总之, *WCJD*将尽自己的最大努力, 满足广大读者的需求, 同时欢迎更多个性化服务的意见和建议E-mail发至: h.n.zhang@wjgnet.com. 谢谢! (世界胃肠病学杂志社 2007-11-30).