

# 血管内皮生长因子受体与肝细胞癌血管生成关系的研究进展

赵一鸣, 王鲁

## ■背景资料

肝癌作为典型的多血管肿瘤和血管生成的关系早已证实, 肿瘤血管生成机制的研究也取得了很大的进展, 这都为肿瘤的抗血管治疗提供了理论基础. 血管生长因子和抗血管生长因子是调控血管生长的主要力量, 很多肿瘤血管生成的研究都是针对他们进行的.

赵一鸣, 王鲁, 复旦大学附属中山医院肝外科 复旦大学肝癌研究所 上海市 200032  
国家自然科学基金资助项目, No. 30571800  
高等学校全国优秀博士学位论文作者专项资金资助项目, No. 200263  
上海市科技发展基金资助项目, No. 03QD14008  
通讯作者: 王鲁, 200032, 上海市, 复旦大学附属中山医院肝外科, 复旦大学肝癌研究所. wlu@zshospital.net  
电话: 021-64041990-3058  
收稿日期: 2006-12-12 接受日期: 2007-01-11

## Advancement of the relationship between vascular endothelial growth factor receptors and angiogenesis of hepatocellular carcinoma

Yi-Ming Zhao, Lu Wang

Yi-Ming Zhao, Lu Wang, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital; Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China  
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30571800, the Foundation for the Author of National Excellent Doctoral Dissertation of China, No. 200263, and the Science and Technology Development Foundation of Shanghai Municipality, No. 03QD14008  
Correspondence to: Lu Wang, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital; Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai 200032, China. wlu@zshospital.net  
Received: 2006-12-12 Accepted: 2007-01-11

## Abstract

Angiogenesis is the basis of tumor growth and metastasis. Hepatocellular carcinoma is a kind of typical multivessel tumor, whose generation, progression and invasion are closely related with the angiogenesis. The angiogenesis is mainly regulated by angiogenins and anti-angiogenins, of which vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) are the most important. Different kinds of VEGFR have various functions *in vivo*, and VEGFR-1 (flt-1) and VEGFR-2 (flk-1) are involved in the angiogenesis HCC. Satisfactory effects have been obtained by the anti-angiogenic therapies targeting on VEGFR in laboratory studies, some of which have been launched in clinical experiments.

Key Words: Vascular endothelial growth factor; Receptor; Angiogenesis; Hepatocellular carcinoma

Zhao YM, Wang L. Advancement of the relationship between vascular endothelial growth factor receptors and angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(6):596-600

## 摘要

新生血管是肿瘤生长和转移的基础. 肝细胞肝癌是典型的多血管肿瘤, 其发生、发展、转移、侵袭都和血管生成密切相关. 血管的生成主要依靠血管生长因子和血管生长抑制因子的调控, 其中研究最多也是最重要的是血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR). VEGFR在机体内作用不同, 参与肝癌血管生长的主要是VEGFR-1(flt-1)和VEGFR-2(flk-1). 针对VEGFR的抗肿瘤血管治疗在实验室取得了不错的疗效, 部分已经进入了临床试验.

关键词: 血管内皮生长因子; 受体; 血管生成; 肝细胞肝癌

赵一鸣, 王鲁. 血管内皮生长因子受体与肝细胞癌血管生成关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(6):596-600  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/596.asp>

## 0 引言

原发性肝癌(肝细胞癌, 以下简称肝癌)目前是我国第二位癌症杀手<sup>[1]</sup>. 根治性切除后, 肝癌的5 a转移复发率为54.1%-61.5%, 根据复发病例分析, 肝癌切除后2-3 a内的复发为原发灶播散, 较晚期的复发为多中心发生, 而2 a内的累积复发数占总复发数的62.4%-77.8%<sup>[2]</sup>. 因此肝癌的转移成为限制肝癌生存率的最大障碍. El-Assal *et al*<sup>[3]</sup>分析了71位肝癌患者根治性切除的肿瘤标本和癌周肝组织中微血管密度(MVD)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达, 小肝癌( $\leq 2$  cm)的微血管密度明显低于直径2-5 cm的肝癌, MVD和肝内复发和无瘤生存率有密切关系, 而且通

过多因素分析发现MVD是肝癌无瘤生存的独立预测指标. 因此可以认为肝癌的血管生成和转移复发有密切关系.

1960年代, Folkman<sup>[4]</sup>提出“肿瘤生长是血管依赖性的”, 并通过实验证实了肿瘤的转移以致获得致死性和血管生成的密切关系. 之后关于血管生成的研究发现, 血管生成受血管生成刺激因子和血管生成抑制因子的调控, 其中研究最多也是最重要的VEGF. VEGF家族主要有VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PLGF六种亚型, VEGF-A和VEGF-B和血管生成有关. VEGF主要通过位于内皮细胞上的VEGF受体(VEGFR)发挥作用. 下面就VEGFR与肝癌血管生成的关系做一综述.

## 1 VEGFR概述

1.1 VEGFR的结构和分布 目前发现的VEGFR家族成员有5个, 主要包括VEGFR-1(flt-1), VEGFR-2(KDR/flk-1), VEGFR-3(flt-4), 这三种受体都属于酪氨酸激酶受体超家族(RTKs)<sup>[5]</sup>. 另两种受体是神经纤维因子-1(neuropilin-1, NRP-1)和神经纤维因子-2(neuropilin-2, NRP-2), 具体作用还不清楚, 这两种受体不属于RTKs, 不具有7个免疫球蛋白样胞外区, 也不具有酪氨酸激酶胞内区, 因此不能成为单独的受体, 仅起到辅助的作用<sup>[6]</sup>. 各种VEGF家族成员特异性地和上述受体结合发挥作用, VEGF-A主要与VEGFR-1和VEGFR-2结合, PIGF和VEGF-B与VEGFR-1结合, VEGF-C和VEGF-D与VEGFR-2和VEGFR-3结合, VEGF-E只与VEGFR-2结合. 两种非酪氨酸激酶受体NRP-1和NRP-2主要和VEGF-B, PIGF和VEGF-A的亚型VEGF165结合<sup>[7]</sup>.

1.2 VEGFR与肿瘤的关系 VEGFR-1和VEGF的亲和力最强, 是VEGFR-2的10倍. Kanno *et al*<sup>[8]</sup>发现VEGFR-1阻断性抗体可以阻止人脐静脉内皮细胞的迁移而不阻止其分裂增殖, 同时发现VEGFR-1通过调节P38MAPK通路而调节肌动蛋白重组. 因此, VEGFR-1比较公认的作用是促进血管内皮细胞的迁移. 上述VEGFR-1基因缺陷的小鼠则显示血管发育的无序紊乱, 显示VEGFR-1在胚胎血管发育中的调节作用. 此外, VEGFR-1还可以通过诱导抗凋亡基因存活而发挥抗凋亡的作用<sup>[9]</sup>.

VEGFR-2在VEGF调节血管生成中起核心作用. Millauer *et al*<sup>[10]</sup>用编码VEGFR-2显性阴性突变体的逆转录病毒转染恶性胶质瘤动物,

发现肿瘤的血管生成明显减少. Zhang *et al*<sup>[11]</sup>用逆转录PCR测定胃癌细胞系中VEGF, flt-1, KDR(Flk-1)的表达, 用免疫组化测定石蜡包埋胃癌标本中VEGF, flt-1, KDR的表达, 发现胃癌细胞和组织中VEGF, flt-1, KDR均高表达, 而VEGF直接起作用的是KDR. 陈治 *et al*<sup>[12]</sup>用免疫组化法测定各种大肠癌组织和癌周组织中的VEGF和KDR, 发现VEGF和KDR的染色程度和肿瘤区域及病理分型有关, 癌组织边缘区细胞的染色要强于中心区, 按病理分型恶性程度高者较恶性程度低者染色程度为强, 对比两张相邻片, VEGF阳性反映强度明显强于KDR. 此外, VEGFR-2在胚胎发育中与脉管系统和造血系统的发育有关<sup>[13]</sup>.

VEGFR-3在发育的不同阶段有不同的作用. 在胚胎生长期, VEGFR-3对心血管形成起重要作用, VEGFR-3缺陷的胚胎卵黄膜会出现异常血管网, 胚胎最终死于心血管功能衰竭<sup>[14]</sup>. 在胚胎发育后期, VEGFR-3的分布逐步局限于淋巴管内皮细胞, 血管几乎不表达<sup>[15]</sup>. Yonemura *et al*<sup>[16]</sup>用RT-PCR和免疫组化方法研究了85例原发性胃癌的VEGF-C与VEGFR-3的相关性, 结果证实VEGF-C主要由癌细胞产生, VEGFR-3阳性淋巴管的数量在VEGF-C mRNA阳性的肿瘤中远远超过VEGF-C mRNA阴性的肿瘤. 在肿瘤间质中VEGFR-3阳性的淋巴管数量与胃癌淋巴侵袭程度有较大相关性, 提示VEGF-C可能通过激活VEGFR-3从而在原发性胃癌的间质中导致淋巴增生和淋巴管内皮细胞的表达.

## 2 VEGFR与肝癌血管生成的关系

目前的研究发现, 在肝癌中和VEGF结合发挥作用的主要是VEGFR-1(flt-1)和VEGFR-2(KDR/flk-1), 其中发挥主要作用的是VEGFR-2<sup>[17]</sup>. VEGF/VEGFR系统的上调是肝硬化的必要条件. Yoshiji *et al*<sup>[18]</sup>利用四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝硬化小鼠模型, 通过给予VEGFR-1和VEGFR-2的中和性抗体R-1 mAb和R-2 mAb, 观察两种受体在肝硬化中的作用, 发现经过两种抗体的治疗, 肝内的羟脯氨酸和血清中的肝硬化标志物(透明质酸和III型胶原)的含量都明显降低, 而且,  $\alpha$ -肌动蛋白阳性的细胞数量也明显减少, 同时也发现, R-2 mAb的作用要明显强于R-1 mAb. 这说明, VEGFR-1和VEGFR-2的表达和肝癌的癌前病变肝硬化的形成有密切关系.

## ■研究前沿

血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)是最重要的血管生长因子系统, 很多研究证明他们和各种肿瘤的生长和转移有直接关系. 实验室研究证实, 阻断VEGFR可以取得更好的抗血管疗效. 如何评价靶向抗血管治疗的效果是亟需解决的问题.

### ■应用要点

抗肿瘤血管治疗已经成为继手术、化疗、放疗后的第四种抗肿瘤治疗方法,由于其诸多优点,前景相当光明,对VEGFR的研究是抗血管研究的核心部分,受体的阻断比配体的阻断更有效,这符合药效学的观点,很多针对VEGFR的药物已经进入临床实验甚至进入市场。

VEGFR-2和肝癌的分化有关. Yamaguchi *et al*<sup>[19]</sup>发现在肝癌组织中, flk-1和flt-1在巨噬细胞和肿瘤血管内皮细胞上均有表达,而flk-1的表达较强. 在分化中等或分化较差的肝癌组织中, flk-1在内皮细胞管腔面的表达很强而且是连续性的。

VEGFR和肝癌的预后也有密切的关系. 梁军 *et al*<sup>[20]</sup>用免疫组化法测定MVD和VEGFR的表达并分析其与肝癌预后的关系, 复发组的MVD, flt-1, flk-1的水平均高于未复发组( $P<0.05$ ,  $0.003$ ,  $0.031$ ,  $0.026$ ), flt-1和flk-1分别与肿瘤直径、分期、分化、癌栓、肿瘤数目、肿瘤薄膜完整情况有关( $P<0.05$ ). 对flt-1, flk-1与预后的关系进行单因素分析, 并绘制生存曲线, 结果提示各指标与无瘤生存率均相关( $P<0.05$ ). 因此, flt-1和flk-1可以作为估计无瘤生存的独立预后因素, 有利于选择术后预防性治疗的方式。

近期有学者通过分别给予小鼠肝癌模型VEGFR-1和VEGFR-2的中性抗体(R-1 mAb和R-2 mAb), 以观察两种受体对肝癌血管生成的作用, 结果发现两种抗体对肝癌模型均有剂量依赖性的抑制血管生成作用, 主要表现在抗体治疗组的肿瘤体积, 血管标记物的表达量均小于对照组, 凋亡细胞数则明显多于对照组, 而且单纯给予R-1 mAb组的抗血管效应小于R-2 mAb组, 同时给予两种抗体组的肿瘤血管生成几乎完全被抑制<sup>[21]</sup>。

以上试验证实了VEGFR和肝癌的关系, 同时为VEGFR成为肝癌治疗靶点提供了理论依据。

### 3 以VEGFR为靶点的抗肿瘤血管生成治疗

目前以VEGFR为靶点的抗血管治疗主要集中在以下几个方面。

3.1 反义寡核苷酸 在基因水平用反义寡核苷酸抑制VEGFR基因的表达, 通过降低VEGFR的表达水平, 从而抑制肿瘤的血管生成. Buchler *et al*<sup>[22]</sup>应用反义VEGFR基因治疗胰腺癌发现反义VEGFR-2基因可以明显抑制VEGF诱导的肿瘤细胞的过度增长。

3.2 核酶和核酶抑制剂 龚邦东 *et al*<sup>[23]</sup>检测了抗VEGF锤头状核酶对VEGF基因外显子的作用, 将其导入HLF细胞系后, 发现这种核酶不仅降低了VEGF mRNA的水平, 而且降低VEGF分子的水平, 因而认为他能选择性地抑制肝癌中VEGF的表达, 为其作为靶点治疗肿瘤提供了新思路。

3.3 单克隆抗体(mAb) 对于已表达的VEGFR可以利用抗VEGFR mAb与其结合, 阻断信号传导通路, 达到抑血管生成的目的. 目前针对VEGFR-1研究较多的是其mAb DC101, Kunkel *et al*<sup>[24]</sup>应用DC101治疗鼠胶质细胞瘤模型时发现DC101可以明显减低肿瘤内的微血管密度, 抑制瘤体的生长, 进一步研究还发现DC101可以抑制肿瘤细胞的增生, 促进肿瘤细胞的凋亡。

3.4 VEGFR可溶性抗体(sVEGFR) 可溶性的VEGFR(sVEGFR)是通过剪切VEGFR的胞外区或改变胞外区结构而形成, 只具备和VEGF结合的能力, 不能诱发信号传导. Lin *et al*<sup>[25]</sup>将鼠VEGFR-2整段胞外功能区与6个组氨酸羧基端融合, 构建了可溶性VEGFR(EXFIK-His), 在体外与VEGF具有高亲和力, 可阻断受体活性, 抑制VEGF诱导的内皮细胞增殖和迁移, 强烈抑制鼠乳腺癌细胞(R3230Ac)培养物诱导的角膜新生血管形成, 与对照组相比, 肿瘤生长抑制率达75%, 血管密度减少了50%. Geng *et al*<sup>[26]</sup>构建了可溶性flk-1(sflk-1), 可明显增加某些对放疗不敏感的多形性胶质细胞瘤、黑色素瘤的放疗敏感性, 该发现可能为放疗和抗血管生成联合治疗放射抗拒性肿瘤提供新的理论和方法。

3.5 VEGFR突变体 flk-1突变体是该突变型受体缺乏细胞内结构功能域, 因而引起细胞功能障碍. 内皮细胞经该突变型受体转染后即在突变型受体和内皮细胞自身flk-1受体间出现异二聚体. 此异二聚体不能引起信号传递和内皮细胞激活, 因而破坏了血管生成的级联反应, 使得新生血管无法生成. 李晓明 *et al*<sup>[27]</sup>在荷肝癌细胞系LCI-D20肿瘤裸鼠, 皮下接种LCI-D20的裸鼠经过三次flk-1突变体注射后, 肿瘤生长缓慢, 且肿瘤呈乳白色, 表面光滑, 与周围组织无黏连, 肺转移发生率为20%, 较对照组低, 且转移灶数目减少。

3.6 小分子酪氨酸激酶抑制剂 VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3实质上都是酪氨酸激酶亚家族的成员, 因此用特异性的酪氨酸激酶抑制剂(RTKS)亦可以达到抑制VEGFR活性的目的, 从而抑制新生血管的形成及肿瘤的转移。

SU5416是第一个进入临床的亲脂性酪氨酸激酶抑制剂, 主要针对VEGFR-1和VEGFR-2. 通过与激酶区的ATP结合位点结合选择性的抑制VEGF激活的受体磷酸化作用及人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的有丝分裂和组织因子分泌, 抑制信号传导, 从而达到抑制血管生成的目的。



Wang *et al*<sup>[28]</sup>发现, SU5416可以抑制肝癌细胞系HepG2的生长和侵袭性, 同时也能抑制肝细胞生长因子诱导的肝细胞生长. 这也说明SU5416也可能有抑制肝细胞生长因子受体的抑制剂. 但是由于其需长期静脉推注所缺点, II期III期临床试验中出现的阴性作用以及其严重的毒性, 现在已经停止了进一步的临床试验<sup>[29]</sup>.

PTK787是另一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 他能抑制所有VEGF酪氨酸激酶受体的作用, 同时还能影响其他血管生长因子受体的作用, 例如: PDGFR- $\beta$ 和c-kit酪氨酸激酶. Liu *et al*<sup>[30]</sup>利用裸鼠肝癌模型观察PTK787对肝癌的作用, 相对于对照组, PTK787可以明显减小肿瘤体积和微血管的生成, 同时也观察PTK787还能直接抑制肝癌细胞的增殖, 增加肿瘤细胞的凋亡, 所以认为PTK787对肝癌可能有依赖和非依赖血管生成两种作用. PTK787已经进入III期临床试验.

SU6668主要通过抑制VEGFR-2介导的信号传导通路达到阻断血管生长的目的, 另外亦可直接作用于肿瘤细胞周围的基质细胞, 诱导内皮细胞和肿瘤细胞的凋亡, 从而抑制肿瘤的生长, 或通过抑制其信号传导抑制血管生成. Yorozuya *et al*<sup>[31]</sup>利用小鼠结肠癌模型及其肝转移模型研究SU6668对肿瘤生长和转移的作用, 治疗组肿瘤组织的血管密度和肿瘤体积均小于对照组, 在肝转移模型中, 治疗组的肝脏重量明显小于对照组的肝脏, 因此认为SU6668明显抑制结肠癌生长和肝脏转移.

SU11248是在SU5416和SU6668研制的基础上人工合成的一种RTKS, 它具有直接抗肿瘤增殖和抗肿瘤生成双重作用. 主要抑制VEGFRs, PDGFR- $\beta$ 和C-Kit. 荷瘤裸鼠试验证实该药可以明显抑制多种移植瘤的生长, 其镜下表现为肿瘤血管密度及渗透性明显降低, 肿瘤细胞和内皮细胞凋亡显著增加<sup>[32]</sup>. SU11248已经进入III期临床试验.

ZD6474主要作用于KDR, 对flt-1也有微弱的作用, 此外对EGFR和RET也有抑制作用. ZD6474通过两条途径抑制肿瘤生长: VEGFR依赖的肿瘤血管生成和EGFR依赖的肿瘤细胞增殖和生存. Giannelli *et al*<sup>[33]</sup>发现ZD6474可以抑制肝癌的血管生成和肿瘤细胞的增殖和侵袭. ZD6474已经进入II期临床试验.

总之, 大量实验证明VEGFR和肿瘤(包括肝癌)的生长、转移、侵袭有密切关系. 细胞和动物实验都证实了各种抑制VEGFR产生和效应的

方法都可以有效地抑制肿瘤的血管生成, 从而抑制肿瘤的生长和转移. 市场上也出现很多针对VEGFR的药物, 很多已经进入III期临床, 但是关于应用于肝癌的抗VEGFR药物的报道不多. 可以肯定这类抗肿瘤药物相对于传统化疗药物有很多优点(如: 很少产生耐药性; 因为正常组织中的新生血管很少, 所以不会出现因为血管生成减少而产生的副作用; 一根血管供应的肿瘤细胞成千上万, 所以抗肿瘤血管治疗有很好的放大作用), 针对血管生成的抗肿瘤治疗有很好的临床应用价值.

#### 4 参考文献

- 1 张思维, 李连弟, 鲁凤珠, 牧人, 孙秀娣, 皇甫小梅, 孙杰, 周有尚, 戴旭东. 中国1990-1992年原发性肝癌死亡调查分析. 中华肿瘤杂志 1999; 21: 245-249
- 2 Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Yang BH, Lu JZ, Lin ZY, Ma ZC, Zhang BH. Recurrence after resection of alpha-fetoprotein-positive hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120: 369-373
- 3 El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, Nabika T, Nagasue N. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998; 27: 1554-1562
- 4 Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6
- 5 陈治, 杜钰. 血管内皮细胞特异性受体在肿瘤血管靶向治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2001; 9: 702-705
- 6 Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998; 92: 735-745
- 7 Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 5598-5605
- 8 Kanno S, Oda N, Abe M, Terai Y, Ito M, Shitara K, Tabayashi K, Shibuya M, Sato Y. Roles of two VEGF receptors, Flt-1 and KDR, in the signal transduction of VEGF effects in human vascular endothelial cells. *Oncogene* 2000; 19: 2138-2146
- 9 Adini A, Kornaga T, Firoozbakht F, Benjamin LE. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res* 2002; 62: 2749-2752
- 10 Millauer B, Shawver LK, Plate KH, Risau W, Ullrich A. Glioblastoma growth inhibited in vivo by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature* 1994; 367: 576-579
- 11 Zhang H, Wu J, Meng L, Shou CC. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors KDR and Flt-1 in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 994-998
- 12 陈治, 王晓莉, 张莉, 黄宗海, 潘玉先, 曹长安. 血管内

#### ■名词解释

1 微血管密度: 单位体积组织中微血管的数量, 他反映了组织中血供的多少, 是研究肿瘤血管生成的一个重要指标.  
2 核酶: 核酶是一种具有酶活性的RNA分子, 可以序列特异性的切割靶RNA分子, 兼有结合mRNA的作用, 可以利用核酶减少特定RNA的表达.

## ■同行评价

本文分析了血管内皮生长因子受体(VEGFR)的结构和分布、与普通肿瘤的关系、与肝癌血管生成的关系,并对目前几种以VEGFR为靶点的抗肿瘤血管生成方法进行了综述。内容重要,提供了许多有用的信息,有一定的新颖性。

- 13 Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct* 2001; 26: 25-35
- 14 Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, Lymboussaki A, Mustonen T, Pajusola K, Breitman M, Alitalo K. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science* 1998; 282: 946-949
- 15 Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, Kaipainen A, Jeltsch M, Joukov V, Alitalo K. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 1996; 122: 3829-3837
- 16 Yonemura Y, Fushida S, Bando E, Kinoshita K, Miwa K, Endo Y, Sugiyama K, Partanen T, Yamamoto H, Sasaki T. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 918-923
- 17 Yoshiji H, Kuriyama S, Hicklin DJ, Huber J, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. The vascular endothelial growth factor receptor KDR/Flk-1 is a major regulator of malignant ascites formation in the mouse hepatocellular carcinoma model. *Hepatology* 2001; 33: 841-847
- 18 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Masaki T, Fukui H. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* 2003; 52: 1347-1354
- 19 Yamaguchi R, Yano H, Nakashima Y, Ogasawara S, Higaki K, Akiba J, Hicklin DJ, Kojiro M. Expression and localization of vascular endothelial growth factor receptors in human hepatocellular carcinoma and non-HCC tissues. *Oncol Rep* 2000; 7: 725-729
- 20 梁军, 于丽, 沈方臻. 肝癌中血管生成VEGF及其受体水平与预后的关系. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 197-200
- 21 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Masaki T, Fukui H. Involvement of the vascular endothelial growth factor receptor-1 in murine hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2004; 41: 97-103
- 22 Buchler P, Reber HA, Buchler MW, Friess H, Hines OJ. VEGF-R11 influences the prognosis of pancreatic cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 738-749; discussion 749
- 23 龚邦东, 罗文, 杜芳腾, 叶如美, 刘晶美, 余春根, 邹叶青, 张吉翔. 反义寡核苷酸抑制肝癌血管内皮生长因子表达. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 35-37
- 24 Kunkel P, Ulbricht U, Bohlen P, Brockmann MA, Fillbrandt R, Stavrou D, Westphal M, Lamszus K. Inhibition of glioma angiogenesis and growth *in vivo* by systemic treatment with a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor receptor-2. *Cancer Res* 2001; 61: 6624-6628
- 25 Lin P, Sankar S, Shan S, Dewhirst MW, Polverini PJ, Quinn TQ, Peters KG. Inhibition of tumor growth by targeting tumor endothelium using a soluble vascular endothelial growth factor receptor. *Cell Growth Differ* 1998; 9: 49-58
- 26 Geng L, Donnelly E, McMahon G, Lin PC, Sierra-Rivera E, Oshinka H, Hallahan DE. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. *Cancer Res* 2001; 61: 2413-2419
- 27 李晓明, 汤钊猷, 陈方国. 突变型flk-1基因转染抑制肝癌在裸鼠体内血管生成、生长、转移. *中国肿瘤生物治疗杂志* 1998; 5: 160-162
- 28 Wang SY, Chen B, Zhan YQ, Xu WX, Li CY, Yang RF, Zheng H, Yue PB, Larsen SH, Sun HB, Yang X. SU5416 is a potent inhibitor of hepatocyte growth factor receptor (c-Met) and blocks HGF-induced invasiveness of human HepG2 hepatoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 267-273
- 29 Morabito A, De Maio E, Di Maio M, Normanno N, Perrone F. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist* 2006; 11: 753-764
- 30 Liu Y, Poon RT, Li Q, Kok TW, Lau C, Fan ST. Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584. *Cancer Res* 2005; 65: 3691-3699
- 31 Yorozuya K, Kubota T, Watanabe M, Hasegawa H, Ozawa S, Kitajima M, Chikahisa LM, Yamada Y. TSU-68 (SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis. *Oncol Rep* 2005; 14: 677-682
- 32 Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, Schreck RE, Abrams TJ, Ngai TJ, Lee LB, Murray LJ, Carver J, Chan E, Moss KG, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Blake RA, Sun L, Tang C, Miller T, Shirazian S, McMahon G, Cherrington JM. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-337
- 33 Giannelli G, Azzariti A, Sgarra C, Porcelli L, Antonaci S, Paradiso A. ZD6474 inhibits proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 479-485

电编 李琪 编辑 张焕兰