

肿瘤血管的靶向治疗研究进展

陈瑶¹, 陈梓琪¹, 方坚鸿^{1,2*}

1. 南方医科大学药学院, 广东广州 510515

2. 南方医科大学珠江医院肝胆一科, 广东广州 510280



专家简介: 方坚鸿, 博士, 教育部青年长江学者、广东省特支计划青年拔尖人才和广州市科技珠江新星, 兼任中国药理学会临床药理/抗炎免疫药理专委会委员、中国药理学会分析药理专委会青年委员、广东省药理学会药物毒理专业委员会副主任委员和广东省药理学会药物代谢专业委员会常务委员等。南方医科大学药学院教授, 专注于肝脏疾病/肝癌的发病机制与药物干预, 以通信作者在 *Hepatology*、*Cancer Res*、*J Hepatol*、*Signal Transduct Target Ther* 和 *Mol Ther* 等领域权威杂志发表 SCI 论文 20 余篇, 总被引超 2 700 次 (Web of Science)。相关工作受到了国家自然科学基金 (5 项) 等项目支持。获“国家自然科学基金二等奖”(R5)“广东省自然科学一等奖”(R2)和“教育部高校科研优秀成果奖(自然科学)”一等奖(R4)。

摘要: 肿瘤血管生成在肿瘤生长、侵袭和转移过程中发挥着关键作用。与正常血管相比, 肿瘤血管在结构和功能上均表现出明显差异, 如过度增殖、血流紊乱和渗透性增加等特征。基于这些特征, 靶向肿瘤血管生成已成为抗肿瘤治疗的一个重要研究方向和治疗策略。以血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 (VEGF/VEGFR) 为靶点的抗血管生成药物已在多种实体瘤中取得了显著疗效, 但其临床应用仍面临有效率不高、耐药性和毒副作用等挑战。肿瘤血管不仅与肿瘤细胞相互作用, 还通过重塑肿瘤微环境影响免疫细胞浸润和其他抗肿瘤药物的疗效。基于抗血管生成药物的联合治疗方案 (如与免疫检查点抑制剂联用) 已在临床中展现出显著疗效, 进一步推动了这一领域的发展。血管正常化疗法作为一种新兴策略, 通过改善肿瘤血管的结构和功能, 为增强抗肿瘤治疗效果提供了新的思路。该文系统总结了肿瘤血管靶向疗法的发展历程, 探讨现有抗血管生成治疗的局限性, 特别是耐药性和有效率低等问题, 并重点介绍了血管正常化疗法与基于抗血管的联合疗法的研究进展, 探讨其在肿瘤治疗中的应用前景与挑战。

关键词: 血管新生; 抗血管生成药物; 血管正常化; 靶向; 肿瘤血管生成治疗

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.02.001

Advances in targeted therapy for tumor vasculature

CHEN Yao¹, CHEN Ziqi¹, FANG Jianhong^{1,2*}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery I, General Surgery Center, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Tumor angiogenesis plays a crucial role in tumor growth, invasion, and metastasis. Compared with normal vasculature, tumor blood vessels exhibit significant structural and functional abnormalities, such as excessive proliferation, disorganized blood flow, and increased permeability. Based on their function and these distinct features, targeting tumor angiogenesis has emerged as an important research direction and a therapeutic strategy in cancer

收稿日期: 2025-01-16

基金项目: 国家自然科学基金(82273313, 82473996)

作者简介: 陈瑶, 在读硕士研究生, E-mail: chanyiu_44@outlook.com

陈梓琪, 在读硕士研究生, E-mail: chenziqi011120@163.com

通信作者: 方坚鸿, 博士, 教授, E-mail: fangjh6@smu.edu.cn

treatment. Anti-angiogenic drugs targeting the VEGF/VEGFR axis have shown remarkable efficacy in various solid tumors; however, the clinical application of these agents is still challenged by issues such as suboptimal effectiveness, drug resistance, and adverse side effects. Recent studies indicate that tumor vasculature not only interacts directly with tumor cells but also remodels the tumor microenvironment, thereby affecting both immune cell infiltration and the therapeutic efficacy of other anticancer agents. Combination therapies, such as the integration of anti-angiogenic drugs with immune checkpoint inhibitors, have demonstrated significant clinical benefits, further advancing this field. Additionally, vascular normalization has emerged as a novel strategy that improves the structure and function of tumor blood vessels, offering new insights to enhance the efficacy of anticancer treatments. This review systematically summarizes the evolution of vascular-targeted therapies, discusses the limitations of current anti-angiogenic treatments (particularly in terms of resistance and limited efficacy), and highlights the progress in vascular normalization and combination therapy approaches. The prospects and challenges of these strategies in cancer treatment are also critically evaluated.

Key words: angiogenesis; anti-angiogenic drugs; vascular normalization; targeted; tumor angiogenesis therapy

肿瘤的快速生长和广泛转移是导致患者死亡的主要原因,而这一过程在很大程度上依赖于血管生成。血管不仅为肿瘤提供必需的氧气和养分,还为肿瘤细胞的迁移和扩散提供了通道^[1]。因此,血管生成既是肿瘤进展的关键环节,也是抗肿瘤治疗的重要靶点。自从发现血管内皮生长因子(VEGF)在促血管生成中的核心作用以来,靶向VEGF及其受体(VEGFR)的抗血管生成药物(AAD)迅速发展。这类药物通过阻断VEGF等促血管生成因子的信号传导,抑制肿瘤新生血管的形成,从而切断肿瘤的氧气和营养供应,达到抑制肿瘤生长和转移的目的^[2]。尽管AAD在多数实体瘤的治疗中展现出一定的疗效,但面临着有效率低和易耐药等问题。为此,针对肿瘤血管的治疗策略正朝着更加精细化和联合用药的方向发展,这包括关注肿瘤血管生态的独特性,探索在抗血管生成过程中诱导血管正常化的方法,以及发展基于AAD的联合治疗方案,以期在提高疗效的同时降低潜在风险^[3]。

本文旨在系统探讨肿瘤血管在肿瘤微环境(TME)中的关键作用,综述AAD的研究进展,并重点对血管正常化策略及联合治疗方案的应用与前景进行讨论,以为优化抗肿瘤治疗策略提供理论参考。因此,我们主要聚焦于两个方面:首先,探讨肿瘤血管的异常结构如何促进肿瘤进展并削弱抗肿瘤疗效;其次,总结血管靶向治疗实现血管正常化后,如何改善肿瘤免疫抑制微环境,并与其他药物联用,提高抗肿瘤药物的疗效(图1)。

1 肿瘤血管在肿瘤发生发展中的关键作用

肿瘤血管系统为肿瘤提供了氧气和营养物质,同时也为肿瘤细胞的侵袭和转移提供通道,是肿瘤

发生发展的关键驱动因素。此外,作为TME的重要组成部分,肿瘤血管对药物输送、免疫细胞的浸润产生直接影响,并能与其他治疗手段/药物形成协同效应^[1]。因此,了解肿瘤血管的特征和动态变化,对于增强抗肿瘤治疗效果和改善患者预后具有重要意义。

1.1 肿瘤血管与正常血管的差异

血管生成是一个复杂的生物学过程,其初期阶段表现为内皮细胞在促血管生成信号的刺激下,获得运动和侵袭能力,这些细胞被称为尖端细胞。在血管生长因子的梯度引导下,尖端细胞向需要血管生成的区域发芽生长,随后的内皮细胞(柄细胞)则通过增殖逐步形成管腔^[4]。在此过程中,内皮细胞还需与周细胞及平滑肌细胞等支持细胞紧密协作,并重塑细胞外基质,促使血管成熟和稳定,形成功能完善的血管网络^[5]。

在正常组织中,血管结构呈层次分明、组织有序的网络状,能够高效地输送营养和氧气,并及时清除细胞代谢产生的“废物”。然而在肿瘤内部,内皮细胞持续受到刺激而快速出芽和增殖,形成大量的、新生的且不稳定的血管^[6]。与此同时,肿瘤细胞的快速扩增常常导致局部组织压力增大,压迫并扭曲血管结构,加上内皮细胞与周细胞之间的连接变得松散。由此,肿瘤中的血管常呈现形态不规则、周细胞覆盖不全的异常状态,易导致血管渗漏、扩张及血流紊乱,进而影响氧气和营养物质的有效输送^[7]。此外,肿瘤中还存在动静脉分流及多条次级通路,这形成了低流阻和高流速区域,导致间质液积聚和液压升高,进一步削弱了血管的循环功能^[8]。

造成肿瘤与正常组织血管差异的主要原因在于:正常组织中的促血管生成因子仅在损伤修复等

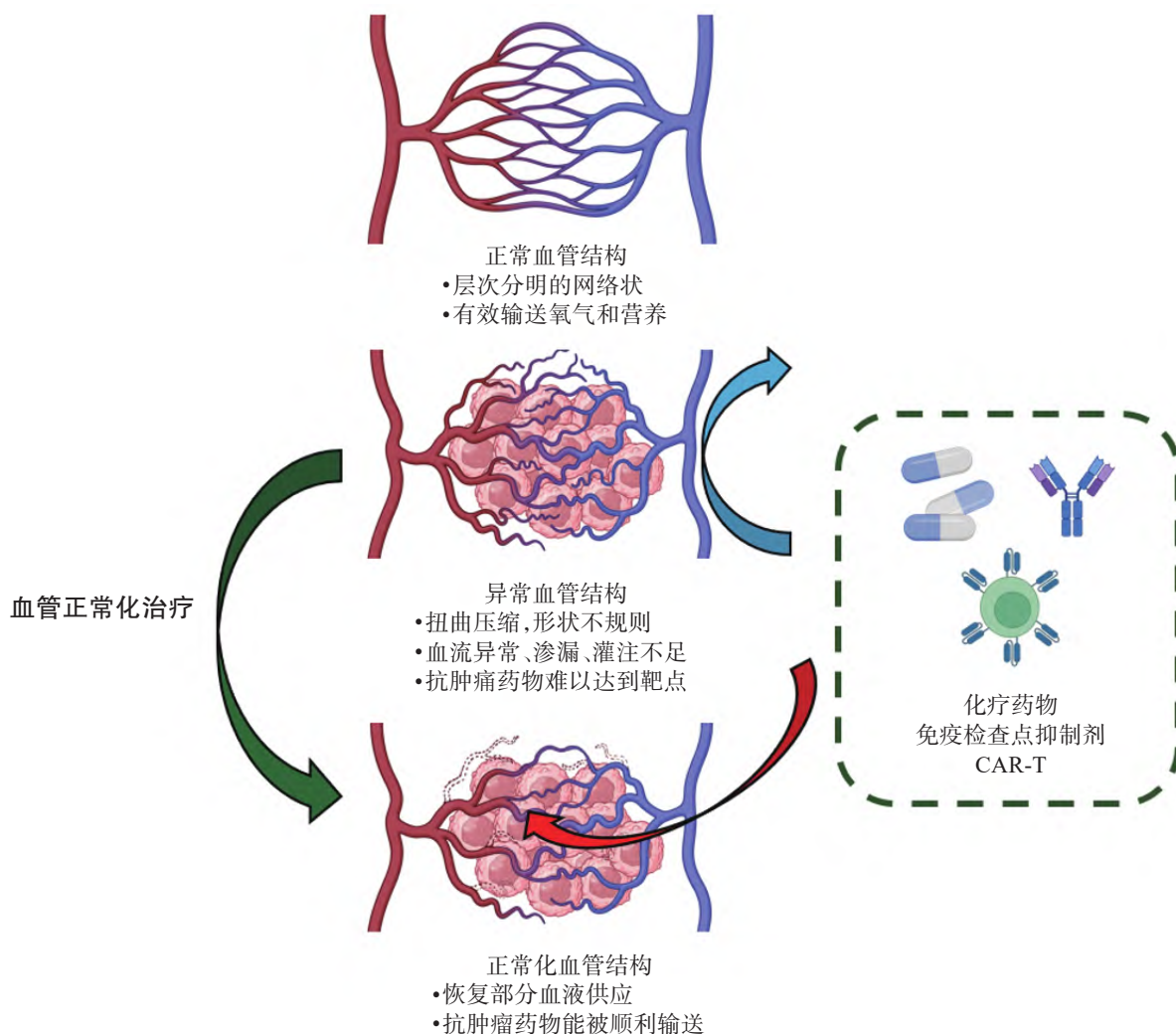


图1 肿瘤血管结构对抗肿瘤治疗的影响

特定情况下短暂分泌;而在肿瘤组织中,由于肿瘤细胞的生长速度远快于血管生成的进程,肿瘤组织内部常处于严重低氧状态。低氧条件下,低氧诱导因子(HIF)显著上调促血管生成因子的表达,从而驱动持续且快速的血管生成^[9]。其中,VEGF是最关键的促血管生成因子,通过与内皮细胞表面的VEGFR结合,激活下游信号通路,诱导内皮细胞迁移并促进血管管腔尖端的形成^[10]。除了VEGF,肿瘤细胞还分泌其他促血管生成因子,如促进周细胞增殖的血小板衍生生长因子(PDGF)以及刺激内皮细胞增殖和迁移的成纤维细胞生长因子(FGF)^[11-12]。这些因子存在密切的调控关系,如FGF2-FGFR信号可诱导PDGF的表达^[13]。

除了数量和结构上的区别,某些特定的肿瘤还进一步发展出显著区别于正常血管的特征。比如,我们及国际上多个课题组发现肝癌、肾癌等肿瘤内,存在一种独特的肿瘤包绕型血管结构,血管相

连成网,将肿瘤细胞包绕并分割成团,我们首次将其命名为肿瘤包绕型血管(VETC)^[14]。目前,已有多项研究提示VETC介导高效的肿瘤转移,与患者的预后差显著相关^[15-16],并可以指示临床药物如抗血管生成药物索拉非尼的疗效^[17]。通过使用CD31或CD34抗体的免疫组化染色癌组织,便可以清晰识别出VETC结构;或是利用对比增强超声、MRI和CT等影像学检测^[18-20],也可以预测癌组织是否存在VETC结构,这些研究为基于VETC血管模式的临床诊断提供了坚实的基础。值得一提的是,VETC结构只在肿瘤组织中存在,这也提示靶向VETC结构的抗血管治疗策略,可能避免影响正常组织的血管。

1.2 肿瘤血管调控肿瘤恶性进展的作用及机制

首先,肿瘤血管为肿瘤细胞的快速增殖提供了必需的氧气和营养物质。在肿瘤发生的早期,氧气和营养通过简单扩散穿过周围组织细胞到达肿瘤。

然而,随着肿瘤体积的增大,扩散途径逐渐无法满足肿瘤细胞的需求^[21]。因此,在低氧等因素下,肿瘤细胞分泌血管生成因子,驱动肿瘤血管生成,建立起供氧和养分的血液通道。因此,血管生成是肿瘤发生的驱动因素。此外,肿瘤血管的结构异常和渗漏增加,也为癌细胞的血管侵袭和转移提供了有利条件^[8]。

其次,由于肿瘤血管结构的不完善,导致局部血流灌注不足,进而引发TME的一系列典型改变。缺氧是TME中的一个普遍特征,激活缺氧诱导因子(HIF)信号通路。在缺氧条件下,HIF稳定并转位至细胞核,诱导多种促血管生成因子以及与糖酵解相关酶的表达,不仅促进新血管的生成,也促使肿瘤细胞发生代谢重编程^[9,22],使得肿瘤细胞即使在氧气相对充足的条件下,也倾向于通过糖酵解途径产生能量,称为瓦伯格效应(Warburg effect),其结果是TME中乳酸水平上升并形成低pH微环境^[23]。在这种缺氧酸性环境下,免疫细胞的功能受到抑制,使得肿瘤得以逃逸机体的免疫监控和杀伤^[24]。

再者,肿瘤血管还可以直接地调控免疫细胞的浸润和功能。例如,内皮细胞可以分泌TNF- α 和PD-1,从而直接或间接抑制T细胞等免疫细胞的功能^[25-26]。肿瘤内皮细胞低表达细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),使得免疫细胞难以粘附血管进而浸润到癌组织;或者降低趋化因子如CXCL12,影响免疫细胞的发育和招募^[27-29],加上异常的血管结构也从物理上阻碍免疫细胞的浸润。总之,肿瘤血管形成了一种独特的免疫屏障,营造了一个有利于肿瘤生存、扩散和转移的免疫抑制环境。

2 抗血管生成疗法

AAD是一类通过抑制肿瘤血管的生成来减少肿瘤供血,从而抑制肿瘤生长和转移的药物。这些药物通常通过靶向与血管生成相关的关键分子,如前文介绍的VEGF信号通路。通过阻断VEGF可以有效阻断肿瘤的血供并抑制生长^[30]。

2.1 靶向VEGF的抗血管生成治疗

血管内皮生长因子A(VEGFA)是VEGF家族中的促血管生成能力最强的成员,也是目前肿瘤血管生成信号通路中研究最广泛的分子之一^[31-32]。第一个靶向VEGFA的人源化单克隆抗体——贝伐单抗(Bevacizumab)于2004年获批上市^[33]。贝伐单抗通过与VEGF结合,阻止其与VEGFR的相互作用,

从而抑制血管生成。该药已被广泛用于治疗转移性结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等多种肿瘤类型^[30,34]。靶向VEGFR的单克隆抗体雷莫芦单抗(Ramucirumab),于2014年获批用于治疗晚期或转移性胃腺癌、胃食管连接部腺癌、肝细胞癌、结肠癌等^[35]。此外,靶向VEGF/VEGFR的单克隆抗体还有Ranibizumab、Aflibercept等,主要用于眼部血管疾病的治疗^[36-37]。最近一项包含12项随机临床试验、涉及3309例患者的meta分析表明,以贝伐单抗为代表的AAD显著延长了多形性胶质母细胞瘤患者的无进展生存期,但对总生存期无显著影响^[38]。

蛋白激酶抑制剂(PKI)通过靶向内皮细胞中与肿瘤生长和血管生成相关的信号通路分子,抑制肿瘤血管生成。PKI的主要靶点包括VEGF的主要受体亚型VEGFR2,以及血小板衍生生长因子受体- β (PDGFR β)等^[39]。例如,瑞戈非尼(Regorafenib)不仅靶向VEGFR2,还能抑制其他血管生成相关的激酶,如c-KIT、RET和B-RAF等^[40]。近年来,众多新颖或高选择性的PKI已进入三期临床试验或上市,例如,选择性RET激酶抑制剂Selpercatinib^[41-42]被批准用于治疗RET融合阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)和髓样甲状腺癌;泛Akt抑制剂Capivasertib也显示出良好的抗肿瘤潜力^[43]。然而,TKI的多靶点抑制和脱靶效应可能引发各种不良事件,其中高血压是最常见的副作用,显著影响患者的预后,甚至可能危及生命^[44]。

尽管抗血管生成疗法在某些肿瘤类型中表现出了良好的临床效果,但与其他抗肿瘤药物类似,长期使用也不可避免地会导致耐药性的发展。AAD耐药性的主要机制可能包括:(1)肿瘤激活替代血管生成途径。在AAD作用下,肿瘤可能通过补偿性血管生成机制继续维持血液供应。例如,FGF、PDGF和EGF等促血管生成因子可被过度表达^[11-12]。肿瘤还可以通过血管生成拟态途径获得额外的血液供应^[6,45];(2)TME中与血管生成相关的细胞,如周细胞和肿瘤相关成纤维细胞(CAF)等可能通过增强外泌体介导VEGF运输,从而逃避VEGF靶向治疗^[46]。

2.2 血管正常化疗法

不同于传统的抗血管生成治疗仅仅抑制血管生成,血管正常化旨在恢复肿瘤血管的结构和功能,使其趋于正常,以改善肿瘤微环境并提高治疗效果^[47]。这一概念最早由Jain于2001年提出,他指出合理使用抗血管生成药物可诱导肿瘤血管短暂进入一个相

对正常的状态,即“血管正常化窗口期”(Normalization Window),在这一时间窗口内,血管的结构和功能得到一定程度的恢复,从而改善肿瘤组织的氧合状态,并提升抗肿瘤药物的输送效率^[48]。具体而言,血管正常化主要通过修剪异常、新生且功能不成熟的血管,同时保留结构完整、周细胞覆盖度高、内皮细胞紧密连接的成熟血管,以形成更稳定且高效的血管网络^[49-50]。正常化的血管有助于抑制肿瘤血源性转移、改善肿瘤免疫微环境、提高化疗及免疫治疗的疗效^[50]。

2.2.1 通过抗 VEGF 治疗诱导血管正常化 靶向促血管生成因子仍是血管正常化疗法中的重要组成部分,在抗血管生成的剂量和治疗方案方面进行精细调整^[51]。低剂量抗 VEGF 治疗可促进乳腺癌未成熟血管的修剪,增强周细胞的募集,提高功能性血管的比例,并进一步促进 T 细胞的浸润,从而改善肿瘤免疫微环境^[52]。在胶质母细胞瘤的小鼠模型中,抗 VEGF 与血管生成素 2(Angpt-2)抑制剂的联合使用可促进肿瘤相关巨噬细胞的募集和极化,延长肿瘤脉管系统正常化的窗口期,提高小鼠的生存率^[53]。但是,通过靶向促血管生成因子,形成的血管正常化窗口期的时间范围尚不清晰,剂量和治疗时间等,在不同的肿瘤,甚至同一种肿瘤,都存在显著的异质性,这也是阻碍血管正常化治疗的最主要因素。

2.2.2 免疫调节促进血管正常化 免疫调节治疗也能够诱导肿瘤血管的正常化^[54]。研究发现免疫检查点抑制剂(ICIs)抗 PD-1/CTLA-4 抗体通过增强 CD4⁺T 细胞的活化和 Th1 分化,分泌 IFN- γ ,诱导趋化因子表达,提高小鼠乳腺癌血管的周细胞覆盖率^[55]。二甲双胍联合抗 PD-1 治疗可促进周细胞包绕肿瘤内皮细胞,增加血管内皮钙黏蛋白 VE-cadherin 的表达,降低血管渗漏性和通透性,改善血液灌注,从而促进 CD8⁺T 细胞浸润肿瘤微环境^[56]。然而,ICIs 调控血管正常化的机制尚不清楚。

此外,cGAS-STING 通路负责识别病毒和细菌的双链 DNA(dsDNA)的重要免疫信号通路,也被报道参与肿瘤血管正常化的调控。研究表明,10-11 易位蛋白 2(TET2)激活后,可协同 IL-2/STAT5A 信号通路,上调肿瘤中 cGAS,促进 cGAMP 分泌,并由 LRRC8C 介导 cGAMP 从肿瘤细胞传递至内皮细胞,最终激活内皮 STING 信号,上调血管稳定相关基因(如 VE-cadherin、Angpt1 等)的表达,提高 α -SMA⁺周细胞覆盖率,减少肿瘤缺氧区域,促进小鼠

肝癌的血管正常化^[57]。

2.2.3 细胞代谢调控血管正常化 在血管正常化过程中,代谢信号通路也发挥着至关重要的作用。肿瘤内皮细胞通常表现出高糖酵解代谢。其中,6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶 3(PFKFB3)在内皮细胞的高表达是主要的机制。通过抑制 PFKFB3 可减少肿瘤内皮细胞的糖酵解水平,减少内皮细胞的增殖和过度的出芽生长,进而诱导血管正常化^[58]。PFKFB3 阻断后还可减少 VE-cadherin 内吞作用,增强内皮细胞间的连接并减少血管渗漏,增加 N-cadherin 表达,促进周细胞与内皮细胞的粘附,共同推动肿瘤血管正常化^[59]。此外,脂肪酸合成酶 FASN、脂肪酸氧化限速酶 CPT1A 和谷氨酰胺酶 GLS1,也被报道是诱导肿瘤血管正常化的靶点^[60-61]。因此,代谢靶向策略可能为血管正常化提供新的治疗思路。

2.2.4 高内皮静脉(HEV)介导的肿瘤免疫微环境改善 HEV 是内皮细胞分化形成的特殊毛细血管,主要功能是招募淋巴细胞,并与树突状细胞、NK 细胞等免疫细胞共同形成三级淋巴结构(TLS)^[62],HEV 在局部通过免疫激活效应杀灭肿瘤细胞,并控制肿瘤转移^[63]。血管靶向 LIGHT-VTP(血管靶向肽)可促进肿瘤血管正常化,同时诱导 HEV 和 TLS 形成,增强抗肿瘤免疫反应^[64-65]。但其具体机制尚未明了。

尽管血管正常化通过改善肿瘤组织的血流灌注、氧气供应和药物递送,在一定程度上减少了肿瘤的侵袭和转移,但其应用仍面临多项挑战。例如,肿瘤血管的正常化也可能伴随血流恢复和营养供应的提升,从而在一定程度上促进肿瘤生长^[51]。其次,血管正常化窗口期较短且个体差异显著,药物剂量难以精确控制,导致治疗效果不稳定。例如,Li 等^[52]研究发现,与全剂量抗 VEGFR2 抗体治疗(40 mg/kg)相比,使用低剂量(10 mg/kg)治疗乳腺癌小鼠,周细胞的覆盖率更高,肿瘤血管正常化效果显著。再者,抗血管生成治疗与免疫治疗及代谢调节联合应用在临床前研究中已初步验证其可行性,但血管修剪的程度和停止的时机仍需精准把控,目前仍缺乏有效的监控措施和标志物。未来,应深入探索肿瘤血管正常化的潜在靶点,开发更有效的血管正常化药物以延长正常化窗口,并结合生物标志物监测技术,推动个体化治疗的发展,这对提高肿瘤治疗效果具有重要意义。

3 基于抗血管生成的联合疗法

单一的抗血管生成疗法常面临耐药性问题,且治疗效果可能受限。因此,将AAD与其他治疗手段,如传统化疗药物、靶向药物和免疫疗法联合使用,有望增强抗肿瘤效果,并延缓耐药性的发生。

3.1 抗血管生成与化疗药物联用

传统化疗药物,如铂类化合物和紫杉醇,广泛用于治疗多种实体恶性肿瘤。目前,多项临床研究探讨了在传统化疗方案中加入AAD对肿瘤治疗效果及患者生存期的影响。例如,在转移性三阴性乳腺癌患者中,Akt抑制剂Capivasertib联合紫杉醇的一线治疗方案,相较于安慰剂+紫杉醇,显著延长总生存期(OS)6.5个月,无进展生存期(PFS)增加1.7个月,且对于PIK3CA/AKT1/PTEN突变患者,PFS进一步延长5.6个月^[66]。在铂类耐药的上皮性卵巢癌患者中,贝伐单抗+化疗显著提高OS(HR=0.73)并延长PFS(HR=0.49)^[67]。在复发性或盆腔转移的宫颈癌患者中,贝伐单抗+紫杉醇+顺铂/拓扑替康的联合治疗较其他TKI联合化疗方案更有效,显著延长OS(16.8个月 vs 13.6个月),但增加高血压、血栓及胃肠道瘘等不良反应(RR=1.44)^[68]。此外,KRAS突变的非小细胞肺癌患者不论接受铂类药物或是培美曲塞治疗,联用AAD都显著延长PFS(3或10个月)和OS(8或15个月)^[69];对于EGFR阴性的粟粒性肺癌患者,抗血管生成治疗联合化疗的效果优于单独化疗及化疗联合免疫治疗^[70]。这些研究表明,AAD可增强化疗效果,但需精准优化适应证及剂量控制以降低不良反应。抗血管生成的精准治疗需要基于对AAD疗效的准确评估,Chen等^[71]的研究发现肺癌患者的肿瘤微环境中CD68+巨噬细胞的比例与贝伐单抗联合化疗的有效性相关,并基于LightGBM机器学习算法开发了具有高预测性能的免疫模型,通过评估循环炎症指数预测肺癌患者抗血管生成治疗的临床预后。

3.2 抗血管生成与免疫检查点抑制剂联用

ICIs在肿瘤治疗中取得突破,而其与AAD的联合使用已显示出显著疗效。其中,靶向PD-L1/PD-1的ICI(如阿特珠单抗、恩伐利单抗)因研究较为成熟,成为联合治疗的主要选择。

例如,恩伐利单抗(Envafolimab)联合AAD药物仑伐替尼(Lenvatinib)用于治疗不可切除的肝细胞癌,显示了良好的抗肿瘤活性和安全性^[72]。在晚期胃癌患者中,瑞戈非尼(Regorafenib)+PD-L1抑制剂阿维单抗(Avelumab)的二期临床试验发现,

19%患者获得显著疗效,但部分患者耐药,且其耐药性与TME中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的富集密切相关^[73]。在VEGFR2高表达(高血管密度)的结直肠癌患者中,贝伐单抗+PD-L1抑制剂阿特珠单抗(Atezolizumab)显示出更佳的抗肿瘤效果,这也提示肿瘤血管密度与ICIs疗效相关^[74]。

除了PD-1/PD-L1,其他免疫检查点的抑制剂与AAD的联合治疗也展现出潜力,但大多仍需要与PD-1/PD-L1抑制剂联合。例如,靶向CTLA-4和PD-1的双免疫疗法联合化疗和贝伐单抗,对EGFR突变的非小细胞肺癌具有良好的抗肿瘤活性^[75]。LAG-3与PD-1双重阻断联合贝伐单抗治疗难治型结直肠癌的临床研究也在开展中^[76]。这些研究提示,靶向不同免疫检查点的联合策略可能通过重塑TME中的免疫-血管互作网络,进一步提高疗效。

3.3 其他联用策略

肿瘤血管正常化研究为抗肿瘤治疗提供了新的思路,在诱导肿瘤血管正常化的同时,联合免疫治疗药物能够增强免疫细胞浸润,使免疫抑制的“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”^[77]。例如,在转移性乳腺癌小鼠模型中,使用抗VEGFR2、抗PD-L1和淋巴毒素 β 受体(LT β R)激动剂的三联疗法,能够持续诱导肿瘤内高内皮静脉(HEV)形成,增强细胞毒性CD8⁺T细胞的活性和浸润,促进其杀灭肿瘤细胞^[78]。另外,STING激动剂也被发现能诱导肺癌小鼠肿瘤血管正常化,与VEGFR2阻断剂和抗PD-1或CTLA-4抗体联合使用时,可以促进肿瘤消退并形成免疫记忆^[79]。

近年来,CAR-T细胞疗法也受到了广泛的关注。如前所述,肿瘤血管形成的免疫屏障阻碍了免疫细胞向肿瘤组织的浸润,这可能是CAR-T疗法在实体肿瘤受限的主要因素。AAD和CAR-T细胞疗法的组合已经在临床前进行探索^[80]。一项研究在肝细胞癌小鼠模型中检测了索拉非尼和靶向GPC3的CAR-T细胞联合治疗,发现相较于高剂量索拉非尼,接受较低剂量索拉非尼的荷瘤小鼠的总生存期更长,提示低剂量AAD诱导血管正常化对提高CAR-T细胞渗透率的可能性^[81]。在实际临床应用中,有病例报告表明 α PD-1-mesoCAR-T细胞联合Apatinib治疗能缩小难治性卵巢癌的肝脏转移结节、延长生存期且无明显副作用^[82]。目前,多靶点CAR-T细胞疗法的研发已取得一定进展,其在增强抗肿瘤效果方面展现出潜力^[83]。然而目前尚无研究将其与AAD联合治疗的临床数据报道,未来开展多

靶点CAR-T与AAD联合治疗的临床研究具有重要的科学意义和临床应用价值,值得进一步探索。

肿瘤细胞中最常见的表观遗传变化是DNA高甲基化,其中肿瘤内皮细胞的DNA高甲基化不仅促进了肿瘤血管的形成,还通过IL-6、IL-8、TGF- β 等分子诱导肿瘤细胞增殖和转移^[84]。DNA甲基转移酶抑制剂(DNMTi)能够降低肿瘤内皮细胞的甲基化程度,进而调节肿瘤血管生成相关信号通路,因此,DNMTi如Azacitidine和Decitabine与AAD的癌症治疗组合已进入早期临床试验^[85]。

除此之外,联合治疗也是解决AAD的耐药性的潜在策略。Zhao等^[86]通过单细胞测序发现,TME中的CAF通过上调缺氧相关基因和分泌血管生成相关因子,来抵消抗血管生成治疗的效果,提示对抗缺氧调节信号可能改善AAD治疗的耐药情况。Lafargue等^[87]鉴定出肿瘤血管内皮CD5 L高表达与贝伐单抗耐药和较差的预后相关,体外体内实验证明靶向CD5 L的RNA适体和单克隆抗体可以减轻其促血管生成的效应,提示CD5 L在AAD适应性耐药中可能有重要作用。AAD可能导致透明质酸在肿瘤中的积累,进而引起肿瘤血管收缩,阻碍化疗药物的递送。一项研究提出,在抗血管生成和化疗的联合治疗方案中,添加透明质酸酶PEGPH20能够有效降解透明质酸,减轻AAD的耐药性^[88]。此外,多聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂作为一种新型抗肿瘤药物,能够通过破坏DNA修复途径发挥抗肿瘤效果。一项临床研究表明,PARP抑制剂与AAD联合治疗,显著延长了晚期卵巢癌患者的PFS^[89]。

综上,AAD与各类细胞毒性药物和免疫靶向药物联合使用能够显著增强治疗效果,但也可能增加高血压、胃肠道反应、蛋白尿等不良反应发生的风险。因此,临床上需要根据患者的具体情况(如年龄、肿瘤类型及严重程度、遗传背景差异等)谨慎评估联合治疗方案的安全性,拟定应急预案,制定个体化的治疗策略,并密切监测患者各项指标,及时调整治疗方案,最大限度地减少不良反应的发生。

4 总结

肿瘤血管在肿瘤的生长、侵袭和转移过程中发挥着至关重要的作用,同时也是抗肿瘤治疗的重要靶点。当前,抗血管生成疗法,特别是靶向VEGF/VEGFR信号通路的药物,已在多种实体肿瘤中取得一定的临床效果。然而,耐药性的出现和治疗相关副作用的发生,促使研究者探索更为全面的肿瘤血

管生成干预策略。血管正常化疗法和免疫调节联合治疗等新型治疗策略,正不断涌现。

未来的研究应侧重于揭示更多与血管生成相关的分子机制,开发更精准和高效的抗血管生成药物,并优化联合治疗策略,以应对当前治疗中的耐药性和副作用问题。同时,也需要关注肿瘤微环境及血管的异质性,基于患者特定的血管特征制定个性化的治疗方案,从而提高治疗的安全性和有效性。随着对肿瘤血管在肿瘤生态中的地位认识的深入,未来有望开发出更为有效和全面的治疗方法,为癌症患者带来更好的治疗效果。

特别值得关注的是人工智能(AI)和类器官模型(Organoids)。AI能可整合多组学数据(基因组、转录组、影像学等),构建精准预测模型,筛选对抗血管生成治疗高度敏感的患者,从而实现个性化精准治疗。此外,AI结合深度学习技术,可用于挖掘新型血管生成靶点,优化药物筛选流程,加速抗血管生成新药的研发。与此同时,类器官技术的快速发展,使得研究人员能够在体外模拟肿瘤血管微环境,直观观察抗血管生成治疗对肿瘤组织及血管系统的影响。这不仅有助于解析血管重塑、细胞信号传导等关键机制,而且能用于筛选更有效、更安全的药物组合,为攻克血管生成相关耐药性问题带来新的希望。

参考文献:

- [1] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 1-39.
- [2] HUINEN Z R, HUIJBERS E J M, VAN BEIJNUM J R, et al. Anti-angiogenic agents- overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(8): 527-540.
- [3] HUANG M, LIN Y, WANG C, et al. New insights into anti-angiogenic therapy resistance in cancer: mechanisms and therapeutic aspects[J]. Drug Resistance Updates, 2022, 64: 100849.
- [4] LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(9): 1745-1770.
- [5] FEJZA A, CAMICIA L, CAROBOLANTE G, et al. Emilin2 fosters vascular stability by promoting pericyte recruitment[J]. Matrix Biology, 2023, 122: 18-32.
- [6] RIBATTI D. Aberrant tumor vasculature. Facts and pitfalls [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1384721.
- [7] BOCHNER F, MOHAN V, ZINGER A, et al. Intravital imaging of vascular anomalies and extracellular matrix remodeling in orthotopic pancreatic tumors[J]. Int J Cancer,

- 2020, 146(8): 2209-2217.
- [8] LIN Q, CHOYKE P L, SATO N. Visualizing vasculature and its response to therapy in the tumor microenvironment [J]. *Theranostics*, 2023, 13(15): 5223-5246.
- [9] MAGAR A G, MORYA V K, KWAK M K, et al. A molecular perspective on HIF-1 α and angiogenic stimulator networks and their role in solid tumors: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3313.
- [10] PÉREZ-GUTIÉRREZ L, FERRARA N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11): 816-834.
- [11] TSIOMPEKOU M, CUNHA S I, MA H, et al. Specific targeting of PDGFR β in the stroma inhibits growth and angiogenesis in tumors with high PDGF-BB expression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1122-1135.
- [12] GIACOMINI A, GRILLO E, REZZOLA S, et al. The FGF/FGFR system in the physiopathology of the prostate gland [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(2): 569-610.
- [13] HOSAKA K, YANG Y, SEKI T, et al. Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3704.
- [14] FANG J H, ZHOU H C, ZHANG C, et al. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epitheli-mesenchymal transition-independent manner[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 452.
- [15] LIU K, DENNIS C, PRINCE D S, et al. Vessels that encapsulate tumour clusters vascular pattern in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hep Rep*, 2023, 5(8): 100792.
- [16] WOO H Y, RHEE H, YOO J E, et al. Lung and lymph node metastases from hepatocellular carcinoma: comparison of pathological aspects[J]. *Liver Int*, 2022, 42(1): 199-209.
- [17] FANG J H, XU L, SHANG L R, et al. Vessels that Encapsulate Tumor Clusters (VETC) pattern is a predictor of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 70(3): 824-839.
- [18] XU W, ZHANG H, ZHANG R, et al. Deep learning model based on contrast-enhanced ultrasound for predicting vessels encapsulating tumor clusters in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2025, 35(2): 989-1000.
- [19] ZHU Y, YANG L, WANG M, et al. Preoperative MRI features to predict vessels that encapsulate tumor clusters and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2023, 167: 111089.
- [20] LIU Z, MAO Y, LIU L, et al. Preoperative CT features for characterization of vessels that encapsulate tumor clusters in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2024, 179: 111681.
- [21] CAÑELLAS-SOCIAS A, SANCHEZ E, BATLLE E. Mechanisms of metastatic colorectal cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(9): 609-625.
- [22] LU Z, BI Y, JIANG J, et al. Exploring the prognostic and therapeutic value of HIF1A in lung adenocarcinoma[J]. *Heliyon*, 2024, 10(18): e37739.
- [23] APOSTOLOVA P, PEARCE E L. Lactic acid and lactate: revisiting the physiological roles in the tumor microenvironment[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(12): 969-977.
- [24] XU Y, HAO X, REN Y, et al. Research progress of abnormal lactate metabolism and lactate modification in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1063423.
- [25] DENG H, KAN A, LYU N, et al. Dual vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor inhibition elicits antitumor immunity and enhances programmed cell death-1 checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 338-357.
- [26] NICOLINI A, FERRARI P. Involvement of tumor immune microenvironment metabolic reprogramming in colorectal cancer progression, immune escape, and response to immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1353787.
- [27] NOWAK-SLIWINSKA P, VAN BEIJNUM J R, GRIFFIOEN C J, et al. Proinflammatory activity of VEGF-targeted treatment through reversal of tumor endothelial cell anergy [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(2): 279-293.
- [28] WON JUN H, KYUNG LEE H, HO NA I, et al. The role of CCL2, CCL7, ICAM-1, and VCAM-1 in interaction of endothelial cells and natural killer cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109332.
- [29] LU Y J, LIU Y P, ZUO X X S, et al. CXCL12+ tumor-associated endothelial cells promote immune resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(4): 634-648.
- [30] WANG L, LIU W Q, BROUSSY S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis [J]. *Front. Pharmacol*, 2024, 14:1307860.
- [31] PEACH C J, MIGNONE V W, ARRUDA M A, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1264.
- [32] CLAESSEON-WELSH L, WELSH M. VEGFA and tumour angiogenesis[J]. *J Int Med*, 2013, 273(2): 114-127.
- [33] MUHSIN M, GRAHAM J, KIRKPATRICK P. Bevacizumab[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 995-996.
- [34] FERRARA N. VEGF and intraocular neovascularization: from discovery to therapy[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2016, 5(2): 10.
- [35] SYED Y Y. Ramucirumab: a review in hepatocellular carcinoma[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 315-322.
- [36] LEE A, SHIRLEY M. Ranibizumab: a review in retinopathy of prematurity[J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(1): 111-117.
- [37] ANGUITA R, TASIOPOULOU A, SHAHID S, et al. A review of aflibercept treatment for macular disease[J]. *Ophthalmol Ther*, 2021, 10(3): 413-428.
- [38] MOTAMED-SANAYE A, MORTEZAEI A, AFSHARI A

- R, et al. Angiogenesis inhibitors effects on overall survival and progression-free survival in newly diagnosed primary glioblastoma multiforme: a meta-analysis of twelve randomized clinical trials[J]. *J Neurooncol*, 2025, 17(2): 313-328.
- [39] SANG B T, WANG C D, LIU X, et al. PDGF-BB/PDGFR β induces tumour angiogenesis via enhancing PKM2 mediated by the PI3K/AKT pathway in Wilms' tumour[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(8): 240.
- [40] GRANITO A, FORGIONE A, MARINELLI S, et al. Experience with regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211016959.
- [41] ZHOU C, SOLOMON B, LOONG H H, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1839-1850.
- [42] HAMIDI S, YEDURURI S, HU M I, et al. Efficacy and safety of selective RET inhibitors in patients with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2025, 35(1): 6-17.
- [43] PERVANIDIS K A, D'ANGELO G D, WEISNER J, et al. Akt inhibitor advancements: from capivasertib approval to covalent-allosteric promises[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(8): 6052-6063.
- [44] DU Y X, LI X, JI S W, et al. Hypertension toxicity of VEGFR-TKIs in cancer treatment: incidence, mechanisms, and management strategies[J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(1): 67-81.
- [45] PROVANCE O K, ORIA V O, TRAN T T, et al. Vascular mimicry as a facilitator of melanoma brain metastasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 188.
- [46] ZAHRA F T, SAJIB M S, MIKELIS C M. Role of bFGF in acquired resistance upon anti-VEGF therapy in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1422.
- [47] QIAN C, LIU C, LIU W, et al. Targeting vascular normalization: a promising strategy to improve immunevascular crosstalk in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1291530.
- [48] JAIN R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989.
- [49] GUELF I S, HODIVALA-DILKE K, BERGERS G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(10): 655-675.
- [50] LUO X, ZOU W, WEI Z, et al. Inducing vascular normalization: a promising strategy for immunotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109167.
- [51] CHOI Y, JUNG K. Normalization of the tumor microenvironment by harnessing vascular and immune modulation to achieve enhanced cancer therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11): 2308-2319.
- [52] LI Q, WANG Y, JIA W, et al. Low-dose anti-angiogenic therapy sensitizes breast cancer to PD-1 blockade[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, 26(7): 1712-1724.
- [53] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4470-4475.
- [54] MELO V, BREMER E, MARTIN J D. Towards immunotherapy-induced normalization of the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 908389.
- [55] TIAN L, GOLDSTEIN A, WANG H, et al. Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming[J]. *Nature*, 2017, 544(7649): 250-254.
- [56] TOKUMASU M, NISHIDA M, ZHAO W, et al. Metformin synergizes with PD-1 blockade to promote normalization of tumor vessels via CD8T cells and IFN γ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(30): e2404778121.
- [57] LV H, ZONG Q, CHEN C, et al. TET2-mediated tumor cGAS triggers endothelial STING activation to regulate vasculature remodeling and anti-tumor immunity in liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6.
- [58] CANTELMO A R, CONRADI L C, BRAJIC A, et al. Inhibition of the glycolytic activator PFKFB3 in endothelium induces tumor vessel normalization, impairs metastasis, and improves chemotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 968-985.
- [59] MATSUMOTO K, NODA T, KOBAYASHI S, et al. Inhibition of glycolytic activator PFKFB3 suppresses tumor growth and induces tumor vessel normalization in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 29-40.
- [60] BRUNING U, MORALES-RODRIGUEZ F, KALUCKA J, et al. Impairment of angiogenesis by fatty acid synthase inhibition involves mTOR malonylation[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(6): 866-880.
- [61] DRAOUI N, DE ZEEUW P, CARMELIET P. Angiogenesis revisited from a metabolic perspective: role and therapeutic implications of endothelial cell metabolism[J]. *Open Biol*, 2017, 7(12): 170219.
- [62] TEILLAUD J L. Tertiary lymphoid structures in anti-cancer immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9): 629-646.
- [63] VELLA G, HUA Y, BERGERS G. High endothelial venules in cancer: regulation, function, and therapeutic implication[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 527-545.
- [64] HE B, JOHANSSON-PERCIVAL A, BACKHOUSE J, et al. Remodeling of metastatic vasculature reduces lung colonization and sensitizes overt metastases to immunotherapy[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(3): 714-724.
- [65] RABAS N, FERREIRA R M M, DI BLASIO S, et al. Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(12): 829-849.
- [66] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line

- therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 423-433.
- [67] GAITSKELL K, ROGOZIŃSKA E, PLATT S, et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of epithelial ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(4): CD007930.
- [68] CHUAI Y, RIZZUTO I, ZHANG X, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD013348.
- [69] LIU Y, GAO Y, WANG Y, et al. A single center analysis of first-line treatment in advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer: real-world practice[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1175.
- [70] ZHU J, XU Y, HUANG W C, et al. Case report: recombinant human endostatin plus chemotherapy for epidermal growth factor receptor-negative miliary lung adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:922076.
- [71] CHEN P, CHENG L, ZHAO C, et al. Machine learning identifies immune-based biomarkers that predict efficacy of anti-angiogenesis-based therapies in advanced lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143: 113588.
- [72] JIANG Y, SU K, LI H, et al. Efficacy and safety of the combination of envafolimab and lenvatinib in unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, multicentre, exploratory phase II clinical study[J]. *Invest New Drugs*, 2025,43(1):18-29.
- [73] COUSIN S, GUÉGAN J P, SHITARA K, et al. Identification of microenvironment features associated with primary resistance to anti-PD-1/PD-L1+ antiangiogenesis in gastric cancer through spatial transcriptomics and plasma proteomics[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 197.
- [74] ZHU A X, ABBAS A R, DE GALARRETA M R, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1599-1611.
- [75] HUANG Y, YANG Y, ZHAO Y, et al. QL1706 (anti-PD-1 IgG4/CTLA-4 antibody) plus chemotherapy with or without bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer: a multi-cohort, phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 23.
- [76] LENZ H J, YUAN Y, LI V, et al. Abstract CT276: liberty-201: maintenance fluoropyrimidine (FP) and bevacizumab with or without anti-lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) antibody LBL-007 plus anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) antibody tislelizumab (TIS) for patients (pts) with metastatic or unresectable microsatellite stable (MSS)/mismatch repair proficient (pMMR) colorectal cancer (CRC) [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(7_Supplement): CT276.
- [77] NI J J, ZHANG Z Z, GE M J, et al. Immune-based combination therapy to convert immunologically cold tumors into hot tumors: an update and new insights[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2): 288-307.
- [78] HUA Y, VELLA G, RAMBOW F, et al. Cancer immunotherapies transition endothelial cells into HEVs that generate TCF1+T lymphocyte niches through a feed-forward loop[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1600-1618.
- [79] YANG H, LEE W S, KONG S J, et al. STING activation reprograms tumor vasculatures and synergizes with VEGFR2 blockade[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4350-4364.
- [80] WACHHOLZ G E, AKBARI P, HUIJBERS E J M, et al. Targeting endothelial cell anergy to improve CAR T cell therapy for solid tumors[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189155.
- [81] WU X, LUO H, SHI B, et al. Combined antitumor effects of sorafenib and GPC3-CAR T cells in mouse models of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8): 1483-1494.
- [82] FANG J, DING N, GUO X, et al. α PD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001162.
- [83] MARTÍN-ANTONIO B, BLANCO B, GONZÁLEZ-MURILLO Á, et al. Newer generations of multi-target CAR and STAb-T immunotherapeutics: NEXT CART consortium as a cooperative effort to overcome current limitations[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1386856.
- [84] ASPRITOIU V M, STOICA I, BLEOTU C, et al. Epigenetic regulation of angiogenesis in development and tumors progression: potential implications for cancer treatment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 689962.
- [85] ZHOU S, OU H, WU Y, et al. Targeting tumor endothelial cells with methyltransferase inhibitors: mechanisms of action and the potential of combination therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 247: 108434.
- [86] ZHAO Q, EICHTEN A, PARVEEN A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal endothelial cell heterogeneity in tumors and changes following antiangiogenic treatment[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2370-2382.
- [87] LAFARGUE C J, AMERO P, NOH K, et al. Overcoming adaptive resistance to anti-VEGF therapy by targeting CD5 L[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2407.
- [88] LIU D, GUO L, WAASDORP C, et al. Hyaluronidase improves the efficacy of nab-paclitaxel after prolonged angiogenesis inhibition in preclinical models for esophagogastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117261.
- [89] SECORD A A. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 482-495.

(责任编辑:李阳飞)