

肿瘤血管生成的分子机制与临床治疗研究进展

刘倩,唐丽萍,任晓霞

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:在肿瘤中,肿瘤血管生成的分子成分包括细胞因子、生长因子、趋化因子及蛋白酶、信号转导通路等。大量研究表明,肿瘤血管生成的过程中会释放促血管生成的因子及酶类,通过肿瘤微环境促进肿瘤血管的进一步稳定与成熟,参与肿瘤的侵袭及转移,与多种肿瘤的发生发展密切相关。近年研究表明,在临床肿瘤治疗中,控制肿瘤血管生成的分子靶点是很有前景的治疗策略。

关键词:血管生成;肿瘤生长;转移;侵袭;靶向治疗

中图分类号:R730.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)11-0898-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.11.A013

Research Progress on Molecular Mechanism of Tumor Angiogenesis and its Relation to Clinical Treatment

LIU Qian, TANG Li-ping, REN Xiao-xia

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Cytokines, growth factors, chemokines, protease and signal transduction pathway are the molecular components involving in the tumor angiogenesis. Studies have shown that proangiogenic factors and enzymes released during tumor angiogenesis promote the newly formed vessels further mature and stable with the tumor microenvironment, which participate in the invasion and metastasis of tumor. The molecules involving in tumor angiogenesis would be promising therapeutic targets for future cancer treatment strategies.

Key words: angiogenesis; tumor grow; invasion; metastasis; targeted therapy

肿瘤血管生成对肿瘤的生长、侵袭及转移起重要的作用。肿瘤新生血管是以发芽的方式形成,在组织缺氧等情况下,肿瘤微环境会释放各种有利于血管生成的可溶性因子使内皮细胞募集到肿瘤组织处并招募血管周细胞,血管基质膜溶解,内皮细胞分支形成不完整且细胞间有缝隙的血管腔和新的基底膜吸引肿瘤细胞聚集^[1]。根据现了解的血管生成过程的分子机制已有抗血管生成的药物用于临床治疗中,最新研究发现新的分子靶点及原理能进一步改善抗血管生成治疗策略。

1 肿瘤微环境中促血管的生成因子

1.1 血管内皮生长因子(VEGF)

目前研究发现 VEGF 家族由 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘生长因子(PlGF)构成,它参与肿瘤生长、侵袭、血管生成等多个过程并能特异地作用于血管内皮细胞,是促血管生成的重要因子。VEGF 家族主要是由肿瘤细胞和巨噬细胞分泌的,由于分泌方式不同,它们对血管生成的作用也不同,如通过肿瘤细胞、髓细胞和基质细胞旁分泌 VEGF 可增加血管的分支^[2],而通过内皮细胞自分泌 VEGF 可维持血管的平衡^[3]。VEGF-A 是 VEGF 家族中主要成员,它通过 VEGFR-2 信号传导作用于内皮

收稿日期:2016-03-09;修回日期:2016-05-20

通讯作者:唐丽萍, E-mail: hanzhigang@medmail.com.cn

细胞刺激血管生成,所以当 VEGFR-2 缺乏或突变会影响 VEGF 的信号传导,使血管生成受限^[4,5]。VEGF-B 仅存在某些组织中如心脏,它能限制血管生成的活性,也可促进神经元存活及诱导代谢^[6,7],仅与 VEGFR-1 结合,VEGF-B 抑制剂仍在动物试验阶段。VEGFR-1 受体对血管生成作用的研究仍然存在争议,它主要调节造血干细胞的形成以及巨噬细胞和单核细胞的迁移,有研究表明,由于其较弱的酪氨酸激酶活性会减少微环境内 VEGF 的数量并激活 VEGFR-2 导致血管过度生长^[6],同时 VEGFR-1 信号也可促进 VEGFR-1 阳性肿瘤细胞生成,促进能转移的内皮细胞上 MMP9 的表达^[8],所以抗 VEGFR-1 治疗对血管生长和转移都有影响。PIGF 在诱导血管内皮细胞分裂和增加血管通透性方面的作用较弱,但能增强 VEGF-A 的功能^[9],所以抗 PIGF 在抗血管生成过程中也有作用。综上可见,抗血管生长因子治疗是一个有效抗癌的治疗策略,但是对抗血管生成因子治疗药物的选择要结合各型肿瘤与其微环境之间的联系,谨慎应用抗血管生长因子药物。

1.2 血小板源性生长因子(PDGF)

PDGF 家族是由 PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD 及其受体组成(PDGFR- α 、PDGFR- β)。PDGF 促进多种细胞分裂及成熟,刺激血管内皮细胞生长和趋化移动,促进 VEGF 的表达,参与周细胞募集^[10]。在肿瘤血管生成治疗研究方面,PDGF-BB 的研究是热点,PDGF-BB 只与 PDGFR- β 相结合,在小鼠试验中研究发现,敲除 PDGF-BB 蛋白编码的基因的肿瘤血管仍有粘附周细胞的作用且血管的脆性增加,但 PDGFR- β 亚等位基因缺失,周细胞会减少,造成血脑屏障的缺陷和神经组织退化^[11],所以 PDGFR 抑制剂使肿瘤血管不成熟从而阻碍肿瘤生长。从周细胞和内皮细胞的关系来看,如果 PDGF-BB 减少,周细胞覆盖就会减少,只有周细胞可以产生的 VEGF 就会减少,依赖 VEGF 生存的内皮细胞就会减少,这样分析看来,单一抗血管内皮生长因子药物的效果比联合治疗更加有效^[12];且周细胞的缺乏还与转移有明显关系,当转移性肿瘤具有不完整的血管壁时周细胞的缺乏就失去了保护屏障^[13],所以研究发现阻碍血管成熟可能会加剧肿瘤的恶变,因此,在临床治疗中需要多角度考虑 PDGF 抑制剂的利与弊。

1.3 转化生长因子 β (TGF- β)

TGF- β 是一种具有多功能生物学活化的多肽类细胞因子,主要有三种形式即 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,它参与血管生成、细胞分化和调控、胚胎发育、伤口愈合等作用。TGF- β 在细胞中存在肿瘤抑制和肿瘤促进的作用,具体发挥何种功能取决于其表达水平。癌细胞耐受 TGF- β 的肿瘤抑制作用时,TGF- β 就会促进肿瘤的生长、浸润和转移。TGF- β 促进血管平滑肌细胞分化,其受体 ENG 或 ALK-1 缺乏会减少壁细胞的生成^[14],动物试验研究显示,ENG 或 ALK-1 抗体可以抑制肿瘤血管的生成和生长,其它成员对血管生成的作用不详。TGF- β 可产生一种新发现的生长因子-结缔组织生长因子(CTGF),它是 TGF- β 致纤维化的重要下游介质,可促进肿瘤血管生成^[15,16]。研究发现胰腺癌组织中可见活跃的依赖 CTGF 的肿瘤、基质间相互作用^[17],它随着肿瘤的发展作用会增强,可以考虑 CTGF 作为抑制肿瘤血管生成的治疗靶点。

1.4 成纤维细胞生长因子(FGFs)

FGFs 是由一类 FGF 基因家族编码的结构相关的蛋白质,到目前为止已发现 FGF 家族有 21 个成员,其中哺乳动物有 9 个,FGF 通过与 FGFR 结合或间接诱导其它细胞类型刺激血管生成来释放,它促进表皮内皮细胞再生、血管内皮细胞分裂、刺激内皮细胞向肿瘤组织趋化运动并形成管状结构^[18]。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是最早被发现的血管生长因子之一,它具有促进血管生成的作用,还受 Notch/Jagged1 信号通路的调节参与体内早期血管形成,但是异常的 bFGF 信号可以促进肿瘤血管生成,使肿瘤从血管生长因子抑制剂或表皮生长因子受体抑制剂的治疗中血管化逃逸^[19]。FGF 抑制剂已经用于治疗抗血管生成的试验中,但在临床试验中未成功。

1.5 缺氧诱导因子-1(HIF-1)

HIF-1 是由 α 和 β 两个亚基组成的异源二聚体转录激活因子, α 亚基有 HIF-1 α 、2 α 、3 α 三种异构体,其中 HIF-1 α 是 HIF-1 受氧调节的特异亚单位, β 亚基又称为芳香烃受体核易位子,它可能与 HIF-1 在核内的稳定性及二聚化后的构象转变有关。目前研究发现,HIF-1 α 在肿瘤血管生成中具有重要的作用,当肿瘤微环境处于持续缺氧状态会引起 HIF-1 α 的释放,HIF-1 α 能促进内皮细胞及基质释放血管生

成因子,包括 VEGF、PDGF、FGF、血管生成素和 SD-1 α ^[20],同时 HIF-1 α 的表达也可以促进内皮祖细胞向成熟内皮细胞分化,促进内皮细胞的募集与血管生成,并且在缺氧的状态下,髓系细胞也会吸引促进因子促进髓系细胞分化成肿瘤相关巨噬细胞或中性粒细胞,促进血管生成^[21]。可见 HIF-1 α 与肿瘤血管生成有密切关系,研究以 HIF-1 α 为靶点的抗癌药物对肿瘤治疗提供了方向。

1.6 血管生成素(ANG)和 TIE

ANG 家族是由两个受体(Tie1、Tie2)和三个配体(Ang-1、Ang-2、Ang-4)组成。Ang-1 是 Tie2 受体激动剂,Ang-2 可以竞争 Ang-1 拮抗剂,Ang-4 作用尚不清楚,Tie1 没有配体,它是 Tie2 受体的负调节因子,但 Tie1 准确的作用还未确定^[22]。在肿瘤血管生成中,Ang-1 在肿瘤细胞中是通过提高血管内皮细胞的存活和促进血管的成熟来促进肿瘤生长^[22],而在正常血管中,Ang-1 通过刺激壁细胞的覆盖和基底膜的沉积加强血管的密封性来保护血管的完整性,Ang-1 这种相互矛盾的生物学功能,在抑制肿瘤生长药物中的作用也是复杂的。但是,在尖细胞中表达的 Ang-2 就不一样,它可以促进肿瘤血管的生成并募集促血管生成素 TEMs,Ang-2 抑制剂促进血管衰退和正常化^[23],并且 Ang-2 和 VEGF 是协调作用,VEGF 缺乏时,Ang-2 可诱发内皮细胞凋亡并减少组织血供。两种因子的抑制剂结合有利于抑制肿瘤血管的生成、侵犯和转移。

2 肿瘤血管的信号通道

Notch 信号通路由 4 种 Notch 受体(Notch 1~4)、5 种配体(Jagged1、Jagged2、DLL1、DLL3 和 DLL4)及 CSL DNA 结合蛋白组成,与血管发生及功能形态关系密切。最新研究发现,内皮细胞衍生来的尖细胞的迁移和柄细胞的增殖与 Notch 信号通路有密切关系^[24]。在致癌机制中,Notch 信号通路抑制细胞凋亡并促进细胞增殖,其中 Notch3 通过 ERK 通路抑制肿瘤抑制基因 E2A 导致细胞凋亡的减少和细胞扩散的增加^[25]。在抑癌机制中,Notch4 抑制 VEGF 诱导的血管生成及 VEGF 通过促进整合素介导的胶原黏附内皮细胞发芽,Notch1、Notch4 的过量表达可促进内皮细胞周期阻滞、减少血管内皮细胞的增殖^[26,27]。在

尖细胞中,VEGFR-2 活化上调 DLL4;在邻近的柄细胞中,DLL4 激活 Notch 下调 VEGFR-2,上调 VEGFR-1,柄细胞对 VEGF 作用微弱,但对 PlGF 作用敏感,虽然 DLL4 限制血管分支,但可促进血管的灌注^[24],研究发现 DLL4 抑制剂通过诱导非功能血管生成,增加血管的密度但减少组织的灌注及加重缺氧,从而抑制肿瘤血管重塑和成熟^[28],DLL4 可能成为继 VEGF 肿瘤血管分子靶向治疗的新靶点。然后 Jagged1 通过与 Notch1 结合,拮抗 DLL4 的作用,增强癌细胞 VEGF 的活性并促进其表达,刺激肿瘤新生血管生成从而促进肿瘤生长、侵袭及转移^[29]。Notch 信号通路在血管生成和胶质母细胞瘤(GBM)的肿瘤干细胞的自我更新中也有重要作用,研究表明 Notch 信号通路在 GBM 血管生成上可以作为一个治疗策略^[30]。但是,最近研究发现,Notch 信号通路抑制剂的全身使用会造成血管瘤的发生和内脏出血,这使得 Notch 信号通路抑制剂抑制血管生成在临床应用中遇到困难。

3 整合素

整合素是由 α (120~185 kD)和 β (90~110 kD)两个亚单位形成的异二聚体,整合素为细胞黏附分子家族的重要成员之一,主要介导细胞与细胞、细胞与细胞外间质(ECM)之间的相互黏附,并介导细胞与 ECM 之间的双向信号传导^[31]。在肿瘤环境中,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 的上调可以使内皮细胞与初步形成的基质蛋白结合,这些蛋白包括玻连蛋白、纤维蛋白和纤连蛋白,这种黏合作用为内皮细胞的侵入提供了便利。整合素还可调控血管生成及输送各个分子之间的信号,整合素作为“中介者”,在血管生成过程中调控内皮细胞和血管平滑肌细胞,并且可以结合生长因子(如 VEGF、FGF、Ang-1)和其受体(VEGFR-2 和 FGFR)刺激血管生长^[31]。在尖细胞中,整合素可以上调并激活酶原蛋白酶,通过调节内皮细胞、周细胞和基底膜之间的相互作用促进血管的成熟,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在各种肿瘤中均表达且与肿瘤生长和转移有关。整合素与特定的基质蛋白结合后,将介导信号促进自身与具有活性的细胞因子或细胞生长受体之间的作用,这些信号基质可以决定细胞是否适合在微环境中生存,并能影响细胞的存活、迁移、侵

犯。在不恰当的微环境中,整合素的表达会促进细胞凋亡、失巢凋亡或整合素介导的缺失^[32,33],而某些细胞外基质分解的蛋白受到损伤后可以产生一些片段,这些片段可以通过扰乱整联蛋白的功能成为血管生成的内源性抑制剂,这些拮抗剂在肿瘤和间质细胞中选择性的破坏整合素^[34,35],可以作为治疗肿瘤的方案,并且肿瘤靶向整合素的相对效益可能是由特定的肿瘤细胞遗传学和肿瘤组织微环境所决定的,所以,整合素抑制剂是很有前景的抗肿瘤药物。

4 蛋白酶

在静态血管中,细胞外基质(ECM)具有抗肿瘤活性的成分,一旦细胞外基质被蛋白酶水解,细胞外基质被破坏并被重塑,释放促进肿瘤血管生长因子,其中最主要的蛋白酶就是基质金属蛋白酶(MMPs)如 MMP2、MMP9 及 MT1-MMP,它主要降解 ECM 促进肿瘤的侵袭和转移,参与形成适应肿瘤生长扩散的微环境,并在血管内皮基底膜形成中扮演重要角色^[36,37]。特定的 MMP 在特定的部位具有切割基底膜产生片段的功能,这些片段可以被特定的受体识别,所以,特定的 MMP 具有抗血管生成的能力^[36]。MMP 介导的胶原蛋白降解后使隐蔽的 Arg-Gly-ASP 暴露,暴露后被整合素 $\alpha v\beta 3$ 识别,这可能是通过内皮细胞去表达 $\alpha v\beta 3$ 然后选择性的参与细胞外基质的重塑,有研究发现,Arg-Gly-ASP 抗体能够抑制血管生成和肿瘤生长^[38]。MMP9 可以启动促血管生成因子的活性激活巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞,它也参与祖细胞的动员(如干细胞因子 SCF)^[39]。总之,MMPs 在血管生成中占重要的位置,抑制其表达可使肿瘤血管生成受阻,但是 ECM 的降解也会产生抗血管物质如肿瘤抑素和血管抑素,所以在蛋白酶抑制剂的使用中要谨慎评估其生物学效应。

5 肿瘤相关细胞

肿瘤血管生成过程中会招募多种细胞释放可溶性因子到肿瘤微环境参与并促进血管生成。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)可以释放促血管生长因子及 MMPs,ANG-2 是通过肿瘤血管的内皮细胞募集 Tie2 的种群表达的单核细胞释放到微环境中^[40,41],

这些巨噬细胞功能尚未完全清楚,但在抗血管生成中一定是重要因素,如西妥昔单抗用于治疗结直肠癌,而且前文提到的使用抗体 PIGF 抗癌治疗的机制已被归因于抑制巨噬细胞浸润肿瘤。肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)可以使细胞外基质蛋白沉淀释放刺激因子,刺激肿瘤血管重塑及肿瘤血管生成,诱导巨噬细胞的聚集作用。肿瘤干细胞(CSCs)具有自我更新能力和多向分化潜能以及相似的生长调控机制,表达某些干细胞的标志有 CD133、CD90、CD44、ABCG2,还可以表达调节干细胞自我更新、多向分化和增生途径的相关分子,具有高成瘤、高转移的作用^[42]。抑制循环细胞募集到肿瘤部位可以提高化疗药物对抗血管的敏感性以及限制启动肿瘤的转移和扩散,这一机制可能是一个可以长期抗肿瘤组织生成的治疗策略^[43],有关研究表明,VEGFR1 和 VEGFR2 双重抑制剂可以限制多种细胞释放到肿瘤微环境中^[44]。了解某些药物的联合是否对癌症患者治疗有效需要分析在临床标本中骨髓来源的肿瘤相关细胞,而不是一味的在临床前模型中试验。

6 MicroRNAs

miRNA 是非编码 RNA 结合到 mRNA 基因 3' 端编码区,募集一个沉默子并阻断翻译,研究发现通过 miRNA 可以调节血管发育和血管生成^[45]。在血管生成调节过程中,一个特定的 miRNA 可能是正调控也可能是负调控,特定的血管调节因子 miRNA 被称为 angiomiRs,而且它们的基因靶向也已经被证实,这样就可以观察它们的活性^[46,47]:miR-126、miR-130a、miR-210 和 miR-296 促进血管生成^[48,49],而 miR-221 和 miR-222 抑制血管生成^[48]。miRNA 是细胞内血管生成开关,血管生成阶段的标志主要是 miRNAs 上调,这说明 miRNA 调控血管生成的开关主要包括抑制靶基因,类似于用了阻碍的装置,而反 miRNA 抑制剂治疗可以抵消这些抑制靶基因,使抗血管生成靶基因表达,抑制血管生成反应^[50]。靶向 miRNAs 信号通路既存在于肿瘤细胞中又存在于血管生成内皮细胞中,它将是抑制肿瘤相关血管生成新的治疗途径。若 miRNA 或 miRNA 抑制剂基因传递可以最优化,靶向 angiomiRs 治疗将有可能会是控制癌症进展的有力途径,但是,miRNA 或抗 miRNA 抑制血管

生成需要一种基因传递方法,miRNA 或抗 miRNA 是短的 RNA 片段,必须在特定的细胞类型中表达序列,这用于临床前模型应该是可行的,但在人体内却是很难把握的,因为在体内 miRNA 或抗 miRNA 的应用需要有效地传递并携带相关细胞类型,经研究,可以通过某些方法在肝脏获取 miRNA 试剂^[51],证明抗 miRNA 可以使用靶向纳米颗粒的方法^[50],将其转导至肿瘤血管内皮细胞,进一步将 miRNA 或抗 miRNA 转导入肿瘤细胞或者肿瘤血管相关血管内,有了实质性的进展。

7 展 望

在肿瘤血管生成分子治疗中,前文分别从血管生成因子、信号通道、整合素、蛋白酶等多个方面做出概括与分析,详细了解血管生成的主要步骤靶点治疗,但是还有很多抑癌基因及信号通路未明确,需要更多实验去验证并突破现有的发展。抗肿瘤血管生成药物的发展需要临床评估,清楚每一个治疗靶点如何对血管生成产生影响,单一抗血管内皮生长因子对其它因子的影响,权衡肿瘤血管生成的整个过程,综合上述表明,各种细胞因子、信号通道、蛋白酶等物质均不是孤立的,它们彼此是相互促进或抑制的,各种信号通道促进肿瘤血管生成正如“条条大路通罗马”。因此,从“条条大路”中找出一个调控血管生成的关键靶点尤为重要,在未来研究过程中,不断探索肿瘤微环境在肿瘤血管生成的关键调节作用,可能会为肿瘤的抗血管生成治疗带来新思路。

参考文献:

- [1] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347):298-307.
- [2] Stockmann C, Doedens A, Weidemann A, et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis.[J]. *Nature*, 2008, 456(7223):814-818.
- [3] Lee S, Chen TT, Barber CL, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [J]. *Cell*, 2007, 130(4):691-703.
- [4] Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur. J. Cytokine Netw*, 2009, 20(4): 158-163.
- [5] Hu HX, Wang XQ, Zhang H. Mechanism and clinical progress of molecular targeted cancer therapy[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2015, 50(10): 1232-1239. [胡宏祥, 王学清, 张
- 华. 分子靶向抗肿瘤药物的作用机制及临床研究进展[J]. *药学报*, 2015, 50(10): 1232-1239.]
- [6] Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, et al. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? [J]. *Nature Rev Cancer*, 2008, 8(12):942-956.
- [7] Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake[J]. *Nature*, 2010, 464(7290):917-921.
- [8] Lichtenberger BM, Tan PK, Niederleithner H, et al. Autocrine VEGF signaling synergizes with EGFR in tumor cells to promote epithelial cancer development [J]. *Cell*, 2010, 140(2):268-279.
- [9] Golik P, Tońska K. Comparison of the biological principles underlying the action of monoclonal antibody (mAb) and decoy receptor anti-VEGF agents --on the example of ranibizumab (anti-VEGF-A mAb) and aflibercept (decoy VEGFR1-2 receptor)[J]. *Klin Oczna*, 2012, 114(1):79-83.
- [10] Hellberg C, Ostman A, Heldin CH. PDGF and vessel maturation.[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2010, 180:103-114.
- [11] Quaegebeur A, Segura I, Carmeliet P. Pericytes: blood-brain barrier safeguards against neurodegeneration? [J]. *Neuron*, 2010, 68(3):321-323.
- [12] Nisancioglu MH, Betsholtz C, Genove G. The absence of pericytes does not increase the sensitivity of tumor vasculature to vascular endothelial growth factor-A blockade[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12):5109-5115.
- [13] Chung SW, Bae SM, Lee M, et al. LHT7, a chemically modified heparin, inhibits multiple stages of angiogenesis by blocking VEGF, FGF2 and PDGF-B signaling pathways [J]. *Biomaterials*, 2015, 37:271-278.
- [14] Pardali E, Goumans MJ, ten Dijke P. Signaling by members of the TGF- β family in vascular morphogenesis and disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(9):556-567.
- [15] Matsuo Y, Campbell PM, BAREKKEN RA, et al. K-Ras promotes angiogenesis mediated by immortalized human pancreatic epithelial cells through mitogen-activated protein kinase signaling pathways [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(6):799-808.
- [16] Matsuo Y, Raimondo M, Woodward TA, et al. CXC-chemokine/CXC R2 biological axis promotes angiogenesis in vitro and in vivo in pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5):1027-1037.
- [17] Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, et al. Inhibiting Cxcr2 disrupts tumor-stromal interactions and improves survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10):4106-4117.
- [18] Beenen A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3):235-253.
- [19] Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy[J]. *Nature Rev Cancer*, 2008, 8(8):592-603.
- [20] Du R, Lu KV, Petritsch C, et al. HIF1 α induces the recruit-

- ment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(3):206–220.
- [21] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10):889–896.
- [22] Augustin HG, Koh GY, Thurston G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin – Tie system[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(3):165–177.
- [23] Falcon BL, Hashizume H, Koumoutsakos P, et al. Contrasting actions of selective inhibitors of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on the normalization of tumor blood vessels[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5):2159–2170.
- [24] Phng LK, Gerhardt H. Angiogenesis: a team effort coordinated by Notch[J]. *Cell*, 2009, 16(2):196–208.
- [25] Yang D, Wang LL, Dong TT. Progranulin promotes colorectal cancer proliferation and angiogenesis through TNFR2/Akt and ERK signaling pathways [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 10(5):3085–3097.
- [26] Del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes [J]. *Blood*, 2010, 116(19):4025–4033.
- [27] Noseda M, Chang L, Mclean G, et al. Notch activation induces endothelial cell cycle arrest and participates in contact inhibition; Role of p21 Cip1 repression [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20):8813–8822.
- [28] Oon CE, Harris AL. New pathways and mechanisms regulating and responding to Delta-like ligand 4-Notch signalling in tumour angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6):1612–1618.
- [29] Benedito R, Roca C, Sorensen I, et al. The Notch ligands DLL4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis [J]. *Cell*, 2009, 137(6):1124–1135.
- [30] Hovinga KE, Shimizu F, Wang R, et al. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem cells via an endothelial cell intermediate [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(6):1019–1029.
- [31] Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities [J]. *Nature Rev Cancer*, 2010, 10(1):9–22.
- [32] Stupack DG, Cheresh DA. Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 19):3729–3738.
- [33] Stupack DG, Puente XS, Boutsabouloy S, et al. Apoptosis of adherent cells by recruitment of caspase-8 to unligated integrins[J]. *J Cell Biol*, 2001, 155(3):459–470.
- [34] Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10):3967–3979.
- [35] Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(5):638–644.
- [36] Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(1):103–120.
- [37] Sounni NE, Paye A, Host L, et al. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2:111–119.
- [38] Xu J, Rodriguez D, Petitclerc E, et al. Proteolytic exposure of a cryptic site within collagen type IV is required for angiogenesis and tumor growth in vivo [J]. *J Cell Biol*, 2001, 154(5):1069–1079.
- [39] Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand [J]. *Cell*, 2002, 109(5):625–637.
- [40] De Palma M, Mazziere R, Politi LS, et al. Tumor-targeted interferon- α delivery by Tie2-expressing monocytes inhibits tumor growth and metastasis [J]. *Cancer Cell* 2008, 14(4):299–311.
- [41] Mazziere R, Pucci F, Moi D, et al. Targeting the ANG2/TIE2 axis inhibits tumor growth and metastasis by impairing angiogenesis and disabling rebounds of proangiogenic myeloid cells[J]. *Cancer cell*, 2011, 19(4):512–526.
- [42] Yao XH, Ping YF, Bian XW. Contribution of cancer stem cells to tumor vasculogenic mimicry [J]. *Protein Cell*, 2011, 2(4):266–272.
- [43] Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2):138–146.
- [44] Lyden D, Hattori K, Dias S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth [J]. *Nat Med*, 2001, 7(11):1194–1201.
- [45] Denzler R, Agarwal V, Stefano J, et al. Assessing the ceRNA hypothesis with quantitative measurements of miRNA and target abundance[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(5):766–776.
- [46] Fish JE, Srivastava D. MicroRNAs: opening a new vein in angiogenesis research[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(52):pe1.
- [47] Wang S, Olson EN. AngiomiRs—key regulators of angiogenesis[J]. *Cur Opin Genet Dev*, 2009, 19(3):205–211.
- [48] Anand S, Cheresh DA. MicroRNA-mediated regulation of the angiogenic switch [J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 18(3):171–176.
- [49] Lee SR, Lykke-Andersen J. Emerging roles for ribonucleoprotein modification and remodeling in controlling RNA fate[J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(10):504–510.
- [50] Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, et al. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis [J]. *Nat Med*, 2010, 16(8):909–914.
- [51] Huynh C, Segura MF, Gazieli-Sovran A, et al. Efficient in vivo microRNA targeting of liver metastasis[J]. *Oncogene*, 2011, 30(12):1484–1488.