

重组人血管内皮抑制素在乳腺癌治疗中的研究进展

张文涛, 邓莉, 邓钦文, 聂建云
(昆明医科大学第三附属医院, 云南 昆明 650118)

摘要:大量研究表明抗血管生成治疗与放疗、化疗、免疫治疗及其他抗肿瘤药物联合使用可发挥协同增效作用。重组人血管内皮抑制素(恩度)是一种泛靶点类抗肿瘤血管生成靶向药物,其可通过抑制或调节肿瘤血管生成的多条信号通路,抑制内皮细胞的增殖、迁移,同时诱导内皮细胞的凋亡,抑制血管通透性的增加,使肿瘤血管“正常化”,重塑肿瘤微环境,从而改善肿瘤的综合治疗疗效,抑制肿瘤的生长和转移。近年来,恩度用于治疗乳腺癌的研究逐渐增多,并取得了可观的治疗效果,且不良反应小。全文就恩度的作用机制及其在乳腺癌治疗中的研究进展作一综述,旨在探讨恩度在乳腺癌治疗中的应用前景及优化手段,以期为乳腺癌患者尤其是三阴性乳腺癌患者带来更长远的生存获益。

关键词:乳腺癌;重组人血管内皮抑制素;放疗;药物治疗

中图分类号:R735 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2023)03-0234-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2023.03.A011

Research Progress on Recombinant Human Endostatin in the Treatment of Breast Cancer

ZHANG Wen-tao, DENG Li, DENG Tai-wen, NIE Jian-yun

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: Studies have shown that anti-angiogenic therapy can exert synergistic effects when combined with radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and other antineoplastic therapies. Recombinant human endostatin (Endostar) is an anti-angiogenic agent with multi-targets. It can inhibit or regulate multiple signal pathways related to tumor angiogenesis, inhibiting the proliferation and migration of endothelial cells, inducing apoptosis of endothelial cells, reducing vascular permeability, “normalizing” tumor blood vessels and reshaping the tumor microenvironment, thereby to inhibit tumor growth and metastasis and to improve the therapeutic efficacy of cancer patients. In recent years, Endostar is widely used in treatment of breast cancer and considerable therapeutic effects have been achieved with small side effects. This article reviews the mechanism of action of Endostar and its application in treatment of breast cancer, especially for patients with triple-negative breast cancer.

Key words: breast cancer; recombinant human endostatin; radiotherapy; drug therapy

2020年,全球乳腺癌新发病例高达226万例,取代肺癌成为全球发病率最高的癌症^[1]。尽管近年来人们在乳腺癌的基础研究和临床治疗等方面做出了巨大努力,且取得了很大进步,但乳腺癌仍然位居癌症相关性死亡的前列,严重威胁着女性的健康和生命,尤其是三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),分化差、侵袭性强、复发转移率高、耐药性强^[2],确诊后5年内的死亡率为40%,平均复发

时间为19~40个月,复发患者3个月内的死亡率高达75%^[3]。因此,寻找可用于乳腺癌患者精准治疗或提高生存率的新靶标是目前亟待解决的问题。

自1971年Folkman教授提出肿瘤新生血管学说以来,相关研究从未间断,且后续的研究也都证实了该理论的正确性。血管生成是从预先存在的血管网络形成新生血管的一个过程,由促血管生成因子触发。生理情况下,该过程受到促血管生成因子和抗血管生成因子之间维持的平衡的严格调节。而肿瘤通常以异常血管生成为特征,肿瘤导致的缺血、缺氧

收稿日期:2022-10-01;修回日期:2022-11-08
基金项目:国家自然科学基金(81960479)
通信作者:聂建云, E-mail: njyvip@sina.com

等刺激性因子可促使毛细血管通透性增加、诱导促血管生成因子[如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor bFGF)]上调,这些因子可进一步诱导内皮细胞活化,活化的内皮细胞反过来分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)并释放到细胞外基质中,而后基底膜的正常结构被破坏,再由过度表达的血管生成因子刺激分裂产生更多的内皮细胞,最终逐渐形成成熟稳定的新生血管,为肿瘤细胞提供足够的氧气和营养,以促进肿瘤的生长、侵袭、转移^[4-6]。基于此特性,抗血管生成已经成为了肿瘤治疗的热点,多种抗血管生成药物的陆续上市,给肿瘤患者的治疗带来了新的希望。抗血管生成治疗药物贝伐珠单抗曾被多项研究证实可以有效延长乳腺癌患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),但因其严重的不良反应,2011年美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)撤回了其用于乳腺癌治疗的适应证。而广谱类血管内皮因子抑制剂重组人血管内皮抑制素(recombinant human endostatin, 商品名:恩度)因其能够在不增加不良反应的情况下显著提高肿瘤患者的总生存期(overall survival, OS),于2005年被国家药品监督管理局批准用于治疗非小细胞肺癌。此外,随着不断的探索尝试,其在黑色素瘤^[7]、鼻咽癌^[8]、食管癌^[9]等多种恶性肿瘤治疗中也取得了显著的疗效。鉴于乳腺癌也是血供丰富的实体肿瘤,恩度也被逐渐用于乳腺癌治疗,且相关探索表明,乳腺癌患者可以从基于抗血管生成疗法中获益。因此,全文就恩度的作用机制及其在乳腺癌治疗中的研究进展作一综述,旨在探讨恩度在乳腺癌治疗中的应用前景及优化手段,以期使乳腺癌患者获益更多。

1 恩度的来源

恩度是我国自主研发的第一个批准上市的抗肿瘤靶向药物,也是全球第一个上市的血管内皮抑制素类抗肿瘤血管生成靶向药物。1997年,Folkman等从小鼠内皮细胞瘤中分离出内皮抑素(endostatin),即胶原XVIII羟基末端的一个分子量为20 kD的水解蛋白片段,可特异性抑制内皮细胞的增殖、迁移,抑制

肿瘤血管的生成,进而减缓肿瘤的生长、转移^[10]。但是天然内皮抑素存在价格昂贵及半衰期短的弊端,导致其临床应用受限。为了克服这一难题,罗永章等在内皮抑素的N-末端添加了9个氨基酸序列,利用大肠杆菌表达系统表达和纯化,自主研发出重组人血管内皮抑制素(恩度),从而增强了内皮抑素的生物活性,提高了其稳定性,并有效延长了其半衰期,使之更加适合于临床治疗^[11]。

2 恩度抗肿瘤的作用机制

VEGF是最具有代表性的促血管生成因子,VEGF与VEGF受体2(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2)的结合被认为是肿瘤血管生成过程中最关键的信号通路,其可激活PI3K/Akt/MAPK信号级联,促进内皮细胞的增殖、迁移、存活,并增加血管通透性,为肿瘤细胞提供氧气、营养的同时有助于肿瘤细胞进入体内循环,在乳腺癌及其他恶性肿瘤的发展过程中扮演着重要角色^[12-13]。而恩度不仅能够下调VEGF、VEGFR2的表达水平,还可以直接与VEGFR2结合,阻碍其磷酸化,从而抑制其下游信号通路的激活^[14-15]。

核仁素是一种多功能蛋白,其已经被证明在肿瘤细胞和肿瘤相关血管中过度表达,且与血管内皮细胞的增殖密切相关^[16],其可介导内皮抑素内吞进入内皮细胞,并转运至细胞核内,通过抑制核仁素的磷酸化来抑制核糖体的合成与成熟,从而抑制血管内皮细胞的增殖^[17]。还有研究表明恩度与内皮细胞表面的整合素 $\alpha_5\beta_1$ 结合以抑制整合素依赖性内皮细胞的迁移,从而抑制血管生成和肿瘤生长,此外,在一定程度上也可与 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 整合素结合发挥相同的作用^[18-19]。据Macdonald等^[20]报道,内皮抑素可通过与原肌球蛋白相互作用,破坏内皮细胞微丝的完整性,进而抑制细胞运动和诱导细胞凋亡,最终抑制肿瘤的生长。

MMP是一组锌依赖性蛋白水解酶,可降解细胞外基质和基底膜成分,增加毛细血管的通透性,从而促进液体、内皮细胞和肿瘤细胞沿基质空隙和基底膜缺损向周围侵袭转移;另外,还可以产生具有促血管生成活性的片段,并在肿瘤环境中上调而在血管生成中发挥作用,而内皮抑素可以阻止MMP的表

达,进而抑制肿瘤的生长、侵袭^[21-22]。Xu 等^[15]的研究也证实,恩度可显著下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达水平,使肿瘤血管正常化。

综上所述,恩度是一种泛靶点的抗肿瘤血管靶向治疗药物,通过与细胞表面的多个受体结合来显示生物活性,主要包括 VEGF、VEGFR2、MMP、核仁素、整合素及原肌球蛋白,广泛地抑制或调节肿瘤血管生成的多条信号通路,抑制内皮细胞的增殖、迁移,同时诱导内皮细胞的凋亡,抑制血管通透性的增加,阻断肿瘤细胞的营养供给,从而抑制肿瘤的生长和转移,达到治疗的目的。

3 恩度在乳腺癌中的应用

研究表明,乳腺癌组织中 VEGF、MMP-2、MMP-9 的表达水平显著高于癌旁组织及乳腺良性病变组织,其中,血清高水平的 MMP-9 与 HER2 阳性乳腺癌患者的脑转移有关,然而相比于正常组织和非 TNBC,TNBC 中的 VEGF 表达水平更高^[23-25],且有研究显示,VEGF 的高表达与更强的侵袭性、更高的转移率、较差的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)疗效及更短的 OS 相关^[26]。乳腺癌的异常增殖和转移依赖于不断生成的新血管。不同于正常血管,肿瘤血管往往形态紊乱、迂曲扩张,其内皮细胞不规则、无组织,基底膜较薄且不完整,周细胞附着松散或缺失,血管的通透性显著增加,这些异常使组织间液压力升高、区域血管塌陷、肿瘤组织内血液灌注不良,进而营造了一个高压、低氧、低 pH 的肿瘤微环境^[27]。低氧及低 pH 可通过促使 VEGF 的产生、释放,使血管内皮细胞继续增殖,助长肿瘤的进展;高压的状态会影响药物在肿瘤血管中的扩散,导致放疗、化疗及免疫治疗的疗效大大降低。1971 年,Folkman 提出了抑制肿瘤血管生成从而使肿瘤“饥饿致死”的新疗法。基于此,抗肿瘤血管生成靶向治疗获得了广泛关注,多个临床前研究均表明抗肿瘤血管生成可以抑制肿瘤的生长,但单纯的抗肿瘤血管生成在实体瘤患者中的治疗效果并不理想。有趣的是,随后的研究发现,与单独放、化疗相比,抗血管靶向药物与放化疗联合治疗提高了癌症患者的生存率。这些看似矛盾的结果,直到 2005 年,才被 Jain 提出的抗血管生成使肿瘤脉管系统“正常

化”的观点所解释,即抗血管生成治疗可以通过使结构和功能异常的肿瘤血管“正常化”,使其更有效地进行氧气和药物的输送,从而提高其他疗法的疗效,并减少肿瘤细胞的脱落,最终控制肿瘤的进展^[28-29]。

3.1 恩度联合化疗

Chen 等^[30]设计了一项随机、前瞻性 II 期临床试验,比较了新辅助多西他赛和表柔比星联合或不联合恩度对乳腺癌患者治疗的疗效和安全性。结果显示,客观缓解率(objective response rate,ORR)分别为 90.9%和 67.7%($P=0.021$),该研究表明恩度联合化疗产生了更高的肿瘤反应率,且不增加不良反应。随后的一项多中心、前瞻性、随机、对照 III 期临床试验(CBCRT01)也得到了类似的结论,该试验入组了 803 例浸润性乳腺癌患者,并随机分配接受新辅助多西紫杉醇+表柔比星(DE)($n=402$)或 DE+恩度(DEE)($n=401$)方案治疗 3 个周期,结果显示,DEE 组和 DE 组的 ORR 分别为 91.0%和 77.9%($P<0.001$),且两组之间在总体不良事件的发生率与 3~4 级不良事件的发生率方面均无显著差异。另外,尽管联合治疗后病理完全缓解率相对较高[DEE 组 43 例(10.7%) vs DE 组 31 例(7.7%)],但两组之间没有发现显著差异($P=0.14$)^[31],这可能与未进行分层分析有关,也可能与治疗疗程较少有关,若给予 6~8 个周期足剂量、足疗程的新辅助治疗,再结合分子分型进行分层分析,两组的病理完全缓解可能会出现显著差异。此外,Zhang 等^[32]的研究也发现,相比于单纯化疗(多西他赛、表柔比星、环磷酰胺),恩度与化疗的联合治疗(恩度+多西他赛、表柔比星、环磷酰胺)可显著改善 III 期乳腺癌患者的 ORR 和 OS,且两组间不良事件发生率无差异,证明在标准化疗中加入抗血管生成治疗对局部晚期乳腺癌的治疗是有益的。相比于正常组织和非 TNBC,TNBC 中的 VEGF 表达水平明显升高,与非 TNBC 的其他乳腺癌亚型相比,TNBC 对抗血管生成或许具有更高的敏感性。Tan 等^[33]通过前瞻性地评估和研究了恩度联合铂类化疗治疗晚期 TNBC 患者的疗效和安全性,结果表明,恩度可以增强铂类化疗对晚期 TNBC 患者的抗肿瘤作用,但该研究是一项单臂、单中心、非盲法的小样本研究,不可避免会导致结果出现偏差。上述研究表明,不论是在所有乳腺癌患者还是 TNBC 亚组中,恩度的抗血管生成治疗与不同的化疗方案联合均可产生协同

增效作用,这提示恩度联合传统化疗可作为治疗乳腺癌的潜在方法,但其在乳腺癌中的研究不多,可靠性有待更大样本量的临床试验进一步研究。

3.2 恩度联合放疗

现有的研究表明,恩度可以通过提供血管正常化的时间窗、下调 VEGF 等促血管生成因子的水平、使细胞周期阻滞于 G₂/M 期的放疗敏感期等方式增强放疗的敏感性^[34-36]。Zhu 等^[37]在探讨恩度联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究中发现,恩度联合放疗组和单纯放疗组的无进展生存期分别为 8.0 个月和 4.4 个月 ($P=0.019$),OS 分别为 40.0 个月和 13.1 个月 ($P=0.045$)。另外,恩度联合放疗组出现肺纤维化、放射性肺炎复发、放射性肺炎死亡的比例更低,故认为,恩度可以增强放疗敏感性,并有助于减少与放疗相关的不良事件。Lu 等^[38]观察到恩度联合同步放化疗可以提高 VEGFR2 表达阳性的局部晚期宫颈癌患者的生存率。近年来内皮抑素联合放疗在乳腺癌的治疗中也进行了初步探索。Aydemir 等^[39]调查了内皮抑素、放疗或联合治疗对小鼠乳腺癌细胞生长的影响,结果发现内皮抑素联合放疗可显著增强放疗的抗肿瘤作用。另外,诸多研究报道了恩度单独使用或联合放化疗使用可抑制各种肿瘤中多发性脑转移的进展^[40-41],并减轻脑水肿,Xing 等^[42]甚至在 TNBC 中观察到恩度可用于治疗已经出现的脑放射性坏死。恩度联合放疗与更好的疗效及预后有关,且可以改善放疗引起的脑水肿已经在多种肿瘤中被证实,其在乳腺癌治疗中的探索虽然还处于初步阶段,但仍然展示出了令人惊喜的结果,值得进一步探索。

4 恩度的使用

越来越多的研究支持恩度和放化疗联合以改善肿瘤患者的预后。然而,在优化恩度和放化疗联合治疗的过程中,有研究显示不同的恩度给药方式会在一定程度上影响治疗效果及安全性。临床上恩度的常规用法为 7.5 mg/m²,每天静脉滴注 3~4 h,连续应用 14 d,每 21 d 为 1 个治疗周期^[30,43]。自 2010 年以来,输液泵连续静脉输注因其能够以恒定的速度长时间输注液体,已经广泛应用于我国的临床实践中。近年来,也逐渐应用于恩度的输入^[33,44-45]。Ma 等^[46]在不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌中比较了恩度联合同

步放化疗不同给药方式的疗效和安全性,将受试者分为两组,其中一组的恩度通过静脉注射 7.5 mg/m²,每天,输注 7 d;另一组通过连续静脉泵入 7.5 mg/m²,每 24 h,输注 120 h,结果发现,恩度通过连续静脉泵入给药可能比静脉注射获得更有利的生存率,并减少了联合治疗产生的血液学不良反应。Wang 等^[47]在一项荟萃分析中表明,与间歇性静脉输注相比,输液泵连续静脉输注恩度的骨髓抑制和心血管毒性风险大大降低,但两者的短期疗效相似。此外,关于恩度的使用剂量,Wang 等^[48]认为,恩度在晚期实体瘤患者中以 5.0、7.52、10.0 mg/m² 的剂量间歇性静脉输注,连续输注 14 d 是安全的,Ⅱ期试验推荐恩度的剂量为 10 mg/m²,输注 14 d。另一项临床试验证实,连续静脉输注恩度(7.5~30.0 mg/m²,28 d)没有观察到剂量限制性毒性和最大耐受剂量^[49]。胡代菊等^[50]也报道,以 15 mg/m² 的剂量每周连续输注 7 d,持续应用 4 个周期是安全的,且观察到疾病有效率和疾病控制率明显增高。以 15 mg/m² 的剂量通过输液泵连续静脉输注恩度联合化疗治疗晚期肺鳞癌的 2 项多中心临床试验正在进行中(NCT02513342、NCT02283476),预计两者都将观察到 ORR 的显著增加。

以上研究提示,相比于间歇性静脉输注,虽然输液泵连续静脉输注并未在所有的研究中都显示出显著的生存获益,但联合治疗的不良反应大大减低,使用方便,提高了患者的依从性,同时,也有利于降低医疗资源成本,提高医护人员的工作效率。因此,每周输液泵静脉输注恩度 15 mg/m²,连续 7 d,可能是临床医师更好的选择,但仍然需要更多的研究来证实。

5 血管正常化时间窗口

大量研究表明,使用抗血管生成疗法期间会出现一个短暂的血管正常化时间窗口,该时间段内给予抗肿瘤治疗比在其他时间段具有更好的效果^[51-52]。目前报道的血管正常化时间窗口出现在恩度治疗 5~7 d 后^[53]。但并非所有的乳腺癌患者都能从抗血管生成药物中获益,且恩度在乳腺癌中的使用剂量、持续时间均未达成共识,因此,准确的评估血管正常化的时间窗口对于指导后续治疗至关重要。一般认为,组织学染色是检测肿瘤血管正常化的金标准,但

由于其无法重复在同一个体中进行,故不适合动态监测时间窗口^[54]。而CT、MRI、ECT、DCE-US等影像学检查已经被证明可以用于血管变化的监测,且安全、方便、易重复^[51],可以成为评估抗血管生成治疗疗效的工具。总的来说,大多数研究显示恩度与其他抗肿瘤方法联合应用时,通常在应用恩度5~7 d后给予其他治疗,但为了确保药物给药精准地在血管正常化的时间窗口,有必要对血管正常化时间窗口进行监测,但目前尚未有方法被验证可用于这一过程的监测。报道最多的是MRI和DCE-US,其可靠性和稳定性值得进一步观察。

6 小 结

肿瘤血管生成在肿瘤的生长、侵袭、转移中起着至关重要的作用,1999年恩度问世以来,多项临床前试验表明恩度与放疗、化疗、免疫治疗以及其他靶向治疗联合应用可以显著增强抗肿瘤作用。随后的多项临床研究也证实,恩度与放疗、化疗等传统抗肿瘤治疗的联合使用可以提高多种实体瘤的临床疗效,改善患者的生存预后。随着恩度抑制血管生成的作用机制被逐渐阐明以及对乳腺癌分子生物学特点的深入研究,恩度抗血管生成靶向治疗逐渐成为乳腺癌治疗的一大方向。已有的研究发现,相比较于单纯放化疗,恩度联合放化疗治疗乳腺癌的疗效更优且不增加不良反应,因此,其可能在乳腺癌尤其是TNBC中具有良好的应用前景。但同时,恩度联合放化疗治疗乳腺癌的研究总体而言还是比较少,尚处于初步探索的阶段,恩度与放化疗联合使用的最佳时间窗、最佳剂量以及如何精准地评价恩度的疗效都需要更多随机、双盲、对照、多中心试验进一步调查和验证。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Ribeiro R, Carvalho MJ, Goncalves J, et al. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: insights into tumor immune landscape and therapeutic opportunities [J]. Front

- Mol Biosci, 2022, 9:903065.
- [3] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1):61.
- [4] Ionescu C, Oprea B, Ciobanu G, et al. The angiogenic balance and its implications in cancer and cardiovascular diseases: an overview[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(7):903.
- [5] Li K, Shi ML, Qin SK. Current status and study progress of recombinant human endostatin in cancer treatment [J]. Oncol Ther, 2018, 6(1):21-43.
- [6] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(9):1745-1770.
- [7] Zhang X, Jin F, Jiang S, et al. Rh-endostatin combined with chemotherapy in patients with advanced or recurrent mucosal melanoma: retrospective analysis of real-world data[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(2):453-460.
- [8] Yin Y, Zhou Z, Li Z, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus endostar compared with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study [J]. Radiat Oncol, 2022, 17(1):135.
- [9] Hu Z, Sun S, Zhao X, et al. Rh-endostatin plus irinotecan/cisplatin as second-line therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: an open-label, phase II study [J]. Oncologist, 2022, 27(4):253-e312.
- [10] Yuan M, Zhai YR, Men Y, et al. Endostar (rh-endostatin) improves efficacy of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(23):3208-3215.
- [11] Li YM, Yi YL, Lin AQ, et al. A comparison of the efficacy of antiangiogenic agents combined with chemotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1):548.
- [12] Metibemu DS, Akinloye OA, Akamo AJ, et al. VEGFR-2 kinase domain inhibition as a scaffold for anti-angiogenesis: validation of the anti-angiogenic effects of carotenoids from spondias mombin in DMBA model of breast carcinoma in wistar rats[J]. Toxicol Rep, 2021, 8:489-498.
- [13] Lu XH, Blatt S, Dawood M, et al. Novel artemisinin derivative FO8643 with anti-angiogenic activity inhibits growth and migration of cancer cells via VEGFR2 signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 930:175158.
- [14] Lu HM, Wu YY, Liu X, et al. Endostar, an antiangiogenesis inhibitor, combined with chemoradiotherapy for locally

- advanced cervical cancer[J]. *Oncol Res*, 2022, 28(9): 929–944.
- [15] Xu QY, Gu JF, Lv Y, et al. Angiogenesis for tumor vascular normalization of endostar on hepatoma 22 tumor-bearing mice is involved in the immune response[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3437–3446.
- [16] Kirman DC, Renganathan B, Chui WK, et al. Cell surface nucleolin is a novel ADAMTS5 receptor mediating endothelial cell apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 172.
- [17] Shi HB, Huang YJ, Zhou H, et al. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin[J]. *Blood*, 2007, 110(8): 2899–2906.
- [18] Rehn M, Veikkola T, Kukk-Valdre E, et al. Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(3): 1024–1029.
- [19] Li M, Popovic Z, Chu C, et al. Endostatin in renal and cardiovascular diseases[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(6): 468–481.
- [20] Macdonald NJ, Shivers WY, Narum DL, et al. Endostatin binds tropomyosin—a potential modulator of the antitumor activity of endostatin[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 25190–25196.
- [21] Walia A, Yang JF, Huang YH, et al. Endostatin's emerging roles in angiogenesis, lymphangiogenesis, disease, and clinical applications [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(12): 2422–2438.
- [22] Idiatullina E, Al-Azab M, Walana W, et al. EnDuo, a novel derivative of endostar, inhibits the migration of colon cancer cells, suppresses matrix metalloproteinase-2/9 expression and impedes AKT/ERK activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111136.
- [23] Veyssiere H, Bidet Y, Penault-Llorca F, et al. Circulating proteins as predictive and prognostic biomarkers in breast cancer[J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19(1): 25.
- [24] Abou Shousha SA, Hussein B, Shahine Y, et al. Angiogenic activities of interleukin-8, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in breast cancer [J]. *Egypt J Immunol*, 2022, 29(3): 54–63.
- [25] 徐小艳, 王建君, 闫琛, 等. 乳腺浸润性导管癌中 JMJD3、MMP-2 和 VEGF 的表达及其与临床病理特征的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1593–1600.
- Xu XY, Wang JJ, Yan C, et al. Association of JMJD3, MMP-2 and VEGF expressions with clinicopathological features of invasive ductal breast carcinoma[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2020, 40(11): 1593–1600.
- [26] Bahrnassy A, Mohanad M, Shaarawy S, et al. Transforming growth factor-, insulin-like growth factor I/insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 851–864.
- [27] Li S, Zhang Q, Hong YP. Tumor vessel normalization: a window to enhancing cancer immunotherapy[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820980116.
- [28] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58–62.
- [29] Zhou J, Shi XJ, Hao SL, et al. Oridonin inhibits tumor angiogenesis and induces vessel normalization in experimental colon cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(11): 3257–3264.
- [30] Chen J, Yao Q, Li D, et al. Neoadjuvant rh-endostatin, docetaxel, and epirubicin for breast cancer: efficacy and safety in a prospective, randomized, phase II study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 248.
- [31] Chen J, Yao Q, Huang M, et al. A randomized phase III trial of neoadjuvant recombinant human endostatin, docetaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with breast cancer (CBCRT01)[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(10): 2130–2138.
- [32] Zhang X, Zhang Z, Cao M, et al. A randomized parallel controlled phase II trial of recombinant human endostatin added to neoadjuvant chemotherapy for stage III breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4): 291–299.e3.
- [33] Tan A, Wang H, Nong L, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of rh-endostatin combined with platinum-based chemotherapy for advanced triple-negative breast cancer[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12101–12112.
- [34] Chen Q, Chen R, Dong Y. Inhibitory effect of endostar combined with radiotherapy on gastric cancer animal models[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 165.
- [35] Xu Z, Zhao X, Shu H, et al. Endostar synergizes with radiotherapy to inhibit angiogenesis of cervical cancer in a subcutaneous xenograft mouse model[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(8): 238.
- [36] Zhang SL, Han CB, Sun L, et al. Efficacy and safety of recombinant human endostatin combined with radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 205.
- [37] Zhu J, Chen G, Niu K, et al. Efficacy and safety of recombinant human endostatin during peri-radiotherapy period in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(9): 1077–1087.

- [38] Lu H, Wu Y, Liu X, et al. Endostar, an antiangiogenesis inhibitor, combined with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Oncol Res*, 2020, 28(9):929–944.
- [39] Aydemir EA, Oz ES, Korcum AF, et al. Endostatin enhances radioresponse in breast cancer cells via alteration of substance P levels[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5):879–886.
- [40] Ge JJ, Li C, Zhang JP. Long-term remission of recurrent brainstem pilocytic astrocytoma with neuraxis dissemination using recombinant human Endostatin after failure of vincristine and carboplatin[J]. *World Neurosurg*, 2018, 110:397–402.
- [41] Chen L, Tong F, Peng L, et al. Efficacy and safety of recombinant human endostatin combined with whole-brain radiation therapy in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 174:44–51.
- [42] Xing S, Fan Z, Shi L, et al. Successful treatment of brain radiation necrosis resulting from triple-negative breast cancer with Endostar and short-term hyperbaric oxygen therapy: a case report [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2729–2735.
- [43] Huang W, Liu J, Wu F, et al. The efficacy and safety of endostar combined with taxane-based regimens for HER-2-negative metastatic breast cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21):31501–31507.
- [44] Yao D, Shen H, Huang J, et al. Influence of different drug delivery methods for endostar combined with a gemcitabine/cisplatin regimen in locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(32):e11822.
- [45] Qin ZQ, Yang SF, Chen Y, et al. Continuous intravenous infusion of recombinant human endostatin using infusion pump plus chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(4):1164–1171.
- [46] Ma HL, Hui ZG, Peng F, et al. Different administration routes of recombinant human endostatin combined with concurrent chemoradiotherapy might lead to different efficacy and safety profile in unresectable stage III non-small cell lung cancer: updated follow-up results from two phase II trials[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4):898–906.
- [47] Wang B, Xu L, Li Q, et al. Endostar continuous versus intermittent intravenous infusion combined with chemotherapy for advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis including non-randomized studies[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1021.
- [48] Wang X, Shi Y, Jia Y, et al. Tolerance and pharmacokinetics of recombinant human endostatin administered as single-dose or multiple-dose infusions in patients with advanced solid tumors: a phase I clinical trial [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:15330338211064434.
- [49] Chen Z, Guo W, Cao J, et al. Endostar in combination with modified FOLFOX6 as an initial therapy in advanced colorectal cancer patients: a phase I clinical trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(3):547–557.
- [50] 胡代菊, 胡晓文, 汪莹, 等. 重组人血管内皮抑素静脉泵入联合窗口期化疗治疗晚期肺鳞癌的临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(6):1030–1034.
- Hu DJ, Hu XW, Wang Y, et al. Clinical observation of recombinant human endostatin durative transfusion combined with window period chemotherapy in advanced lung squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2018, 23(6):1030–1034.
- [51] Yang T, Xiao H, Liu X, et al. Vascular normalization: a new window opened for cancer therapies[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:719836.
- [52] Martin JD, Seano G, Jain RK. Normalizing function of tumor vessels: progress, opportunities, and challenges[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:505–534.
- [53] Ma H, Peng F, Xu Y, et al. Five-year survival rate analysis: the combination of fortnightly-administration of endostar and concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in the treatment of inoperable locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7):7560–7570.
- [54] Li W, Quan YY, Li Y, et al. Monitoring of tumor vascular normalization: the key points from basic research to clinical application[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:4163–4172.