· 综述 ·

胶质母细胞瘤的血管生成机制及抗血管生成药物研究进展

袁航　闫秀伟　胡韶山
浙江省人民医院神经外科，杭州 310016
通信作者：胡韶山，Email：shaoshanhu421@163.com

【摘要】 胶质母细胞瘤（GBM）是中枢神经系统中常见的恶性肿瘤之一，其显著特征是过度血管生成。抗血管生成药物可通过抑制GBM的血管生成来发挥其治疗效果，但复发GBM的血管生成机制与原发GBM不同，可能绕过血管内皮生长因子（VEGF）途径，通过其他途径形成新的血管，因此，抗血管生成药物对复发GBM的疗效较差。本文围绕GBM复发前后的血管生成机制及抗血管生成药物的研究进展进行综述，以期为GBM的治疗提供参考。

【关键词】 胶质母细胞瘤；　血管生成；　血管内皮生长因子
DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20241030-00662

Recent advance in angiogenesis mechanism and drug option of glioblastoma

Yuan Hang, Yan Xiuwei, Hu Shaoshan
Department of Neurosurgery, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310016, China
Corresponding author: Hu Shaoshan, Email: shaoshanhu421@163.com

【**Abstract**】 Glioblastoma (GBM) is one of the common malignant tumors in central nervous system, characterized by excessive angiogenesis. Anti-angiogenic therapeutic drug can improve the therapeutic effect on GBM by inhibiting angiogenesis. However, the mechanisms of angiogenesis in recurrent GBM differ from those in primary GBM, potentially bypassing the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway and forming new blood vessels through alternative routes, thereby the efficacy of anti-angiogenic drug is often poor in recurrent GBM. This review focuses on research progress in angiogenesis mechanism before and after GBM recurrence and provides references for GBM treatment.

【**Key words**】 Glioblastoma;　Angiogenesis;　Vascular endothelial growth factor
DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20241030-00662

胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）是成人中常见且致命的原发性脑肿瘤，以高度血管化、血管生成因子过表达而著称，是血管极其丰富的肿瘤类型[1]。与其他实体瘤相似，GBM生长依赖于大脑血管系统提供的血液供应。尽管临床工作者曾对使用抗血管生成药物抱有很高的期望，但这些药物在提高GBM患者总体生存率方面的效果并不理想[2]。原发GBM的治疗方案只针对新血管形成过程中的特定途径，如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）途径，而复发GBM可绕过这一途径形成新生血管，有时甚至变得更具有侵袭性[3]。通过对比原发GBM和复发GBM血管生成机制的变化，认识肿瘤微环境的组成和行为，对设计更有效的多靶点治疗方法至关重要[4-5]。

2000年，Jośko等[6]的研究指出，肿瘤血管生成是多种生理和病理过程中的关键因素，由不同信号通路的相互作用触发，常在缺氧或缺血条件下迅速启动，并通过内皮细胞、非内皮细胞及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）间的互动而发展。详细地说，这个过程需要细胞本身产生的一些可溶性因子的旁分泌和自分泌活性，这决定了内皮细胞的形态修饰和ECM的降解[7]。值得注意的是，在癌症特别是在高级别肿瘤如GBM中，肿瘤细胞的侵袭性和耐药性导致抗血管生成药物的重复使用效果下降，抗血管生成药物未能如预期那样提高患者的总生存率[8]。抗血管生成药物仅在最初新生血管形成的特定途径——血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）-2/A通路中有效。GBM复发时，肿瘤细胞的侵袭性会激活不同的通路，导致神经胶质瘤干细胞（glioma stem cells，GSCs）发生内皮样转化，形成新的血管形成机制，从而逃逸治疗。进一步来看，新血管生成对肿瘤生长至关重要，肿瘤细胞驱动这一过程以应对缺氧环境[9]。缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factors，HIF-1α）促进了多种分子的表达，这些分子直接参与血管生成拟态过程[10]。此外，GBM复发后新生血管呈异常结构，如扩张、卷曲和高渗透性，以及由内皮细胞和癌细胞组成的血管

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

壁，均反映了复发GBM利用自身生理机制促进其生长的能力。本文围绕GBM复发前后的血管生成机制及抗血管生成药物的研究进展进行综述，以期为GBM的治疗提供参考。

一、原发GBM的血管生成机制

GBM的特征之一是其内部形成的新生血管，这些血管无序且结构异常，对GBM的生长和进展至关重要。肿瘤血管形成是一个复杂的过程，涉及多种生物信号的交互作用。通常在肿瘤缺氧或血流不足的情况下，这些相互作用会促使血管内皮细胞、其他类型细胞以及ECM之间的沟通，共同推动新血管的生成[11-12]。

目前研究已经揭示了GBM的多种血管生成机制[13]：(1)萌芽血管生成：毛细血管从预先存在的血管中萌芽的机制；(2)血管共选择：肿瘤细胞利用预先存在的血管系统浸润到正常组织中的过程；(3)髓样细胞驱动的血管生成：M2表型的单核细胞/巨噬细胞能够转化为内皮细胞表型，从而驱动血管生成；(4)血管生成拟态：肿瘤细胞取代内皮细胞并形成具有管腔的血管；(5)骨髓源性血管生成：循环内皮祖细胞向肿瘤块的招募和通过转分化为成熟内皮细胞整合到血管壁中；(6)血管性肠套叠：指血管内陷、管腔内柱形成和分裂形成新血管；(7)GSCs衍生的血管生成：GSCs通过整合到血管壁中并转分化为内皮细胞而促进血管生成。

GBM的血管生成机制中，萌芽血管的生成、血管共选择和血管生成拟态是关键机制，它们几乎都依赖于肿瘤核心缺氧的状态，如有研究发现HIF-1α在GBM中被激活，从而增强VEGF的转录[14]。肿瘤细胞还能释放血管生成因子，招募骨髓来源的内皮细胞或间充质干细胞参与血管形成。肿瘤微环境中分泌的细胞因子如趋化因子-2(C-C motif chemokine ligand 2，CCL-2)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor，HGF)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α，TNF-α)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1，SDF-1)等，激活肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage，TAM)，促进周围细胞分化并释放表皮生长因子(epidermal growth factor，EGF)、VEGF、CXC趋化因子配体-2(C-X-C motif chemokine ligand 2，CXCL-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin like growth factor binding protein 2，IGFBP-2)等因子，进一步促进血管形成。抗血管生成治疗后，GBM可能会复发并形成新血管，显示出治疗抵抗性，GSCs可能通过转化为内皮细胞或周细胞来促进肿瘤血管的形成[15]。De Pascalis等[16]研究表明，GBM血管内壁的内皮细胞亚群可能携带与邻近恶性肿瘤细胞相同的遗传异常，如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)扩增或肿瘤蛋白53(tumor protein p53，TP53)突变，表明GSCs的后代不仅限于神经上皮细胞。这一发现对于理解GBM的血管形成和治疗抵抗性具有重要意义。

二、复发GBM的血管生成机制

GBM的血管周围微环境包含非癌性细胞、ECM和肿瘤内的生物分子，这些因素与肿瘤细胞有着复杂的互动，并影响其遗传和表观遗传特性。复发GBM的血管生成机制是一个复杂的生物学过程，涉及多种因素和信号通路，如肿瘤间充质细胞状态的转变、肿瘤核心坏死区缺氧、营养缺乏等，这些过程驱动新血管的形成以及肿瘤边缘侵袭前沿的GSCs浸润和转分化等[17-19]。其中GSCs是具有自我更新和多能分化能力的细胞亚群，它们在GBM的侵袭、化疗/放疗抗性和复发中起关键作用[9]。GSCs主要聚集在小动脉周围，这些区域富含HIF-1α和VEGF，形成缺氧微环境，这些环境促进肿瘤的适应性、新血管生成和浸润性扩散[20]。

早期研究显示，周细胞覆盖较少的GBM血管更易受到放疗和化疗的影响，暗示周细胞在保护内皮细胞和促进治疗抗性方面发挥着关键作用[21]。Wang等[22]的研究进一步揭示了GSCs能够分化为血管周围的细胞，形成周细胞，这可能导致GBM的耐药性。GSCs通过SDF-1/CXC趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4，CXCR4)信号轴向内皮细胞迁移，并在TGF-β作用下分化为周细胞，重塑血管周围微环境，促进肿瘤转移。

肿瘤的脉管系统常常表现出结构和功能的异常。研究发现，GSCs能表达多种周细胞标记物，具有分化为周细胞的潜力，与宿主来源的周细胞共同构成GBM血管[23]。GSCs在GBM异种移植物中能产生大多数周细胞，而不仅仅是宿主来源的周细胞形成新生血管。在成人正常血管中，VEGFR通常下调，而血管生成素受体(tyrosine kinase receptor，Tie2)酪氨酸激酶通常磷酸化，有助于血管的稳定。血管生成素(angiopoietin，ANGPT)1/2与Tie2的结合具有相反的作用：ANGPT1激活受体，而ANGPT2抑制受体[24]。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas，TCGA)数据显示ANGPT2的表达远高于ANGPT1，ANGPT2的过度表达有助于复发GBM样本形成未成熟的血管，GSCs通过转分化为GBM来源的内皮细胞直接参与新血管的形成，这些血管不仅具有促炎作用，还能招募髓样细胞，参与新血管的形成和血管周围及缺氧微环境的建立，推动GBM的复发进程[25-26]。

三、GBM的抗血管生成药物

GBM的标准治疗方法是手术最大程度地切除肿瘤，随后进行同步放疗，联合替莫唑胺(temozolomide，TMZ)化疗[25]。GBM的血管生成机制目前已有深入的研究，抗血管生成治疗也已经成为GBM的重要靶向治疗方式。贝伐单抗(bevacizumab，Bev)作为一种靶向VEGF的单克隆抗体，可显著延长GBM患者的无进展生存期[26]。除了VEGF抑制剂外，还有其他酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor，TKI)、靶向EGFR的单克隆抗体等，如阿帕替尼、瑞戈非尼、西妥昔单抗等，它们主要通过抑制GBM血管生成、破坏微环境和直接抑制肿瘤细胞生长等途径发挥作用(表1)。尽管这些药物在一些GBM患者中显示出疗效，但它们通常面临着耐药性的问题，且并非所有GBM患者都能获得相同的治疗效果。因此，个体化治疗和新治疗方法的开发仍然是GBM研究的热点。

四、抗血管生成药物治疗后的GBM复发

目前2类药物已被批准用于治疗GBM：(1)靶向并中

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表1　不同抗血管生成药物治疗GBM的作用机制

Tab.1　Mechanism of glioblastoma treated with different drugs

参考文献	药物	作用机制
[27]	贝伐单抗	靶向VEGF的单克隆抗体，阻断VEGF与其受体的相互作用，抑制血管生成
[28]	RTK抑制剂（如阿帕替尼、舒尼替尼）	作用于VEGFR等受体，抑制肿瘤血管生成
[29]	西妥昔单抗	靶向EGFR的单克隆抗体，抑制GBM细胞生长
[30]	阿柏西普	结合VEGF-A、VEGF-B、PLGF，高亲和力，作为诱饵蛋白防止配体结合和激活
[25]	替莫唑胺	化疗药物，具有抗血管生成作用
[31]	依维莫司	mTOR通路抑制剂，抑制肿瘤生长和血管生成

VEGF：血管内皮生长因子；RTK：酪氨酸激酶；VEGFR：血管内皮生长因子受体；EGFR：表皮生长因子受体；VEGF-A：血管内皮生长因子A；VEGF-B：血管内皮生长因子B；PLGF：胎盘生长因子；mTOR：丝氨酸/苏氨酸激酶；GBM：胶质母细胞瘤

VEGF的单克隆抗体类药物；（2）以VEGF为作用靶点的TKI，包括索西地尼布、舒尼替尼等。研究显示，在临床实践中单独使用TKI类药物对肿瘤细胞及基质细胞具有独特的生物学效应[32-33]。尽管有多种药物靶向抗血管生成，Bev仍是最常用的药物，通常与化疗药物如TMZ、伊立替康等联合使用[34]。TCGA的数据显示，VEGF及其受体在GBM中的高度活跃状态与肿瘤血管系统的激活有关[35-36]。然而，抗VEGF治疗可能促进复发GBM患者的促迁移性细胞肿瘤表型，肿瘤干细胞可能转化为类似血管内皮的细胞，增加肿瘤的侵袭性[35-36]。其中，抗血管生成药物Bev主要通过靶向特定细胞阶段来抑制血管生成，可能通过减少这些细胞的VEGF表达来起效，并有助于肿瘤血管的正常化[37]。所以，Bev已成为治疗复发GBM的常规疗法，但许多患者在3~5个月内仍会出现复发[39]。

Bev通过阻断VEGF-A与VEGFR的相互作用来抑制血管生成信号通路，降低肿瘤的微血管密度，改善氧合状态，但在一些肿瘤样本中，肿瘤缺氧状况随着微血管密度的降低而恢复，表明除了VEGF外，还有其他因素参与耐药性的形成[36]。其他血管生成因子包括成纤维细胞生长因子2（fibroblast growth factor 2，FGF2）、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、胎盘生长因子（placental growth factor，PLGF）、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、ANGPT1、ANGPT2和肝配蛋白A2（ephrin receptor A2，EphA2）[37-38]。TCGA数据显示，GBM中EphA2的低表达水平与GBM患者的预后改善相关，可能是Bev治疗失败后的替代治疗靶点。2023年Ezaki等[39]的研究表明，在Bev治疗初期GBM中FGF2表达上调，但后续研究显示这并未对临床结果产生显著影响[40]。ANGPT1和ANGPT2可能在GBM氧合期间相互作用，ANGPT2的上调与T细胞排斥有关，但阻断ANGPT2可以促进$CD8^+$T细胞的浸润，产生抗肿瘤效果[41]。这些证据可能支持靶向VEGF和ANGPT2的双特异性抗体的临床试验结果，为Bev难治性患者提供二线治疗选项，抑制ANGPT2可能克服Bev的耐药性，联合免疫疗法可能避免缺氧和免疫抑制微环境中的GBM复发[42]。

Takahashi等[43]用Bev进行抗VEGF治疗后，新生血管消退，但这一过程可能导致血流紊乱和减少，进而影响某些基因的表达。其中ANGPT2的上调可能会促使血管周围细胞的解离，影响血管的稳定性。长期用Bev治疗后，GBM可能出现耐药性，某些因子如八聚体结合转录因子-3/4（octamer transcription factor，Oct-3/4）可能会增加VEGF的产生，加速GBM中新生血管的形成，使肿瘤更具侵袭性。抗VEGF治疗可能使血管系统暂时正常化，增加肿瘤的氧合，但这也可能导致VEGF的进一步上调，增加未成熟血管的生长，从而加剧肿瘤缺氧和VEGF的高表达。

缺氧条件下，GBM细胞中的间质表皮转化因子（c-mesenchymal-epithelial transition factor，*c-Met*）基因表达增加，促进了肿瘤的侵袭性。研究显示，Bev治疗可能促进具有侵袭性和耐药性的肿瘤细胞克隆的形成，这些细胞克隆依赖于*c-Met*基因，Bev治疗后*c-Met*基因以VEGFR-2和蛋白酪氨酸磷酸酶受体B（protein tyrosine phosphatase receptor type B，PTPRB）依赖性方式在GBM中被激活[44]。在这种情况下，Bev介导的VEGFR活性降低，抑制了VEGF的表达和新生血管生成，启动PTPRB通路的缺氧血管微环境，c-Met被磷酸化激活，因此PTPRB和c-Met的共表达至关重要，为复发GBM的治疗提供了新选项[45]。这种机制可能解释了Bev治疗后GBM细胞迁移能力增加的原因，即通过诱导肿瘤干细胞转化为更具侵袭性的细胞类型，促进肿瘤的扩散。

五、除VEGF途径外的其他抗血管生成途径

GBM细胞生长过快导致缺氧和坏死。低氧环境下的血管生成受多种因子调节。目前抗血管生成治疗主要针对VEGF途径，除VEGF途径外针对肿瘤周围组织的抗血管生成治疗的研究仍然不足。

D'Alessio等[46]研究发现，与瘤周脑组织相比，GBM中VEGF、PDGF和介导黏附反应的黏附分子1（intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1）表达增加，结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）、内皮细胞蛋白C受体（endothelial cell protein C receptor，EPCR）和TNF表达减少。Mao等[47]分析显示内皮细胞标志物血管内皮钙黏蛋白5（recombinant cadherin 5，CDH5）在GBM中上调，CDH5和其他内皮细胞标记物受HIF-1α和HIF-2α调节，CDH5在GSCs中被激活，可能有助于缺氧微环境中血管生成拟态。

Wang等[48]发现信号转导和激活因子转录3（signal transducer and activator of transcription，STAT3）在相关的胶

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

质瘤微血管细胞中过表达，STAT3与血小板衍生生长因子B（platelet-derived growth factor，PDGFB）的共表达可以有效地促进肿瘤细胞增殖和血管生成，而抑制STAT3的活性可以降低小鼠胶质神经元祖细胞中的血管生成效应；还发现白细胞介素（interleukin，IL）-8通过CXCR2增加血管通透性，其沉默可能增强抗血管生成效应。2023年Singh等[49]利用小鼠模型证明了Tax相互作用蛋白-1（tax interacting protein-1，TIP-1）的促血管生成作用，TIP-1在GBM中上调，敲除可减缓肿瘤生长。Zagzag等[50]发现GBM细胞可通过调节胎肝激酶1（fetal liver kinase 1，Flk1）的活性来增加肿瘤血管生成和血管生成拟态，由于Flk-1介导的血管生成不需要VEGF，因此可以直接研究Flk-1的分子机制和Flk-1表达在抗血管生成中的剥夺效应。

六、总结和展望

GBM的血管生成是由多种相关因子所调控的，并不是单一阻断VEGF通路就能实现阻断肿瘤新生血管的生成，且单一使用Bev进行抗血管生成治疗也有许多不良反应，如高血压、诱发出血性疾病和深静脉血栓形成等[51]。所以需要新的抗血管生成药物来治疗肿瘤新生血管的形成，例如研究新型的VEGF抑制剂，如VEGF陷阱基因转移[52-53]；研究靶向Tie2/ANGPT通路的药物，使血管通透性降低，减少绕过VEGF通路的新生血管形成[54]；研究对VEGF和血管生成素或c-Met通路的双重抑制通路，减少新生血管形成[55-56]。从GBM血管生成的机制出发，抗VEGF疗法失败时，肿瘤微环境中多种因子大幅度升高如炎性因子IL-6、IL-8、TNF、基质金属蛋白酶（MMP）、CCL家族等以及Notch信号通路活跃导致肿瘤血管形成，这说明复发后的新生血管形成有着TAM参与，使GSCs内皮样转化，间充质样表型[57]。Gravina等[58]通过使用新型CXCR4拮抗剂PRX177561与Bev或舒尼替尼联合应用，抑制GBM的生长和减轻炎症；Shamshiripour等[59]设计了载有si-DOX-DC-EVs，负载*VEGF-A* siRNA抑制VEGF表达同时使尖端细胞失去迁移能力，减少GBM血管的生成。所以可以从抑制炎性因子和减少ANGPT2生成的角度出发，通过阻断GSCs代偿分化形成血管，同时抑制GBM的侵袭，但更深入的机制仍有待揭示。总的来说，GBM中绕过VEGF途径，通过GSCs代偿分化形成新生血管机制很可能是GBM复发和GBM对抗血管生成药物耐药的新的突破点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 袁航：撰写文章；闫秀伟：对文章的知识性内容作批评性审阅；胡韶山：对文章的知识性内容作批评性审阅，指导、支持性贡献

参 考 文 献

[1] Esteller M, Dawson MA, Kadoch C, et al. The epigenetic hallmarks of cancer[J]. Cancer Discov, 2024, 14(10): 1783-1809. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0296.

[2] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(7): 1003-1010. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.

[3] Cha Y, Kim YJ, Lee SH, et al. Post-bevacizumab clinical outcomes and the impact of early discontinuation of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma[J]. Cancer Res Treat, 2017, 49(1): 129-140. DOI: 10.4143/crt.2015.466.

[4] Broekman ML, Maas S, Abels ER, et al. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(8): 482-495. DOI: 10.1038/s41582-018-0025-8.

[5] 张梦蓝, 谭宇静, 侯仁涛, 等. 外泌体与胶质瘤的关系研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20200926-00769.
Zhang ML, Tan YJ, Hou RT, et al. Recent advance in role of exosomes in gliomas[J]. Chin J Neuromed, 2021, 20(1): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20200926-00769.

[6] Jośko J, Gwóźdź B, Jedrzejowska-Szypułka H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis [J]. Med Sci Monit, 2000, 6(5): 1047-1052.

[7] González López R, Contreras Caro Del Castillo DA, Valdez Magaña G, et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in the pig uterus during peri-implantation and determination of the in vitro effect of the angiogenesis inhibitor SU5416 on VEGF system expression[J]. Theriogenology, 2023, 207: 49-60. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2023.05.017.

[8] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.

[9] Muthukrishnan SD, Kawaguchi R, Nair P, et al. P300 promotes tumor recurrence by regulating radiation-induced conversion of glioma stem cells to vascular-like cells[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6202. DOI: 10.1038/s41467-022-33943-0.

[10] Sun B, Zhang D, Zhao N, et al. Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors[J]. Oncotarget, 2017, 8(18): 30502-30510. DOI: 10.18632/oncotarget.8461.

[11] Guelfi S, Hodivala-Dilke K, Bergers G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(10): 655-675. DOI: 10.1038/s41568-024-00736-0.

[12] Guarnaccia L, Marfia G, Masseroli MM, et al. Frontiers in anti-cancer drug discovery: challenges and perspectives of metformin as anti-angiogenic add-on therapy in glioblastoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 14(1): 112. DOI: 10.3390/cancers14010112.

[13] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. Nature, 2000, 407(6801): 249-257. DOI: 10.1038/35025220.

[14] Nilsson MB, Robichaux J, Herynk MH, et al. Altered regulation of HIF-1α in naive- and drug-resistant EGFR-mutant NSCLC: implications for a vascular endothelial growth factor-dependent phenotype[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3): 439-451. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.022.

[15] Guelfi S, Hodivala-Dilke K, Bergers G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion[J]. Nat Rev

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

Cancer, 2024, 24(10): 655-675. DOI: 10.1038/s41568-024-00736-0.

[16] De Pascalis I, Morgante L, Pacioni S, et al. Endothelial trans-differentiation in glioblastoma recurring after radiotherapy[J]. Mod Pathol, 2018, 31(9): 1361-1366. DOI: 10.1038/s41379-018-0046-2.

[17] Zhu Y, Zhang JJ, Xie KL, et al. Specific-detection of clinical samples, systematic functional investigations, and transcriptome analysis reveals that splice variant MUC4/Y contributes to the malignant progression of pancreatic cancer by triggering malignancy-related positive feedback loops signaling[J]. J Transl Med, 2014, 12: 309. DOI: 10.1186/s12967-014-0309-8.

[18] Sattiraju A, Kang S, Giotti B, et al. Hypoxic niches attract and sequester tumor-associated macrophages and cytotoxic T cells and reprogram them for immunosuppression[J]. Immunity, 2023, 56 (8): 1825-1843.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.06.017.

[19] Aderetti DA, Hira V, Molenaar RJ, et al. The hypoxic peri-arteriolar glioma stem cell niche, an integrated concept of five types of niches in human glioblastoma[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2018, 1869(2): 346-354. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.04.008.

[20] Wang Z, Zhang H, Xu S, et al. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 124. DOI: 10.1038/s41392-021-00491-w.

[21] Franco M, Roswall P, Cortez E, et al. Pericytes promote endothelial cell survival through induction of autocrine VEGF-A signaling and Bcl-w expression[J]. Blood, 2011, 118(10): 2906-2917. DOI: 10.1182/blood-2011-01-331694.

[22] Wang R, Yang M, Jiang L, et al. Role of angiopoietin-tie axis in vascular and lymphatic systems and therapeutic interventions[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106331. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106331.

[23] Bell CF, Baylis RA, Lopez NG, et al. Vascular smooth muscle cell plasticity in the tumor microenvironment[J]. Cancer Commun (Lond), 2024. DOI: 10.1002/cac2.12635.

[24] Cheng L, Huang Z, Zhou W, et al. Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth[J]. Cell, 2013, 153(1): 139-152. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.021.

[25] Fisher JP, Adamson DC. Current FDA-approved therapies for high-grade malignant gliomas[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 324. DOI: 10.3390/biomedicines9030324.

[26] Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience[J]. Neurology, 2009, 72(14): 1217-1222. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345668.03039.90.

[27] Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG oncology/RTOG1205: a randomized phase ii trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1285-1295. DOI: 10.1200/JCO.22.00164.

[28] Faye MD, Easaw J, De Robles P, et al. Phase II trial of concurrent sunitinib, temozolomide, and radiotherapy with adjuvant temozolomide for newly diagnosed MGMT unmethylated glioblastoma[J]. Neurooncol Adv, 2023, 5(1): vdad106. DOI: 10.1093/noajnl/vdad106.

[29] Du Z, Brown BP, Kim S, et al. Structure-function analysis of oncogenic EGFR kinase domain duplication reveals insights into activation and a potential approach for therapeutic targeting[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1382. DOI: 10.1038/s41467-021-21613-6.

[30] Shamshiripour P, Hajiahmadi F, Lotfi S, et al. Next-generation anti-angiogenic therapies as a future prospect for glioma immunotherapy; from bench to bedside[J]. Front Immunol, 2022, 13: 859633. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859633.

[31] Chinnaiyan P, Won M, Wen PY, et al. A randomized phase II study of everolimus in combination with chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma: results of NRG oncology RTOG 0913[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(5): 666-673. DOI: 10.1093/neuonc/nox209.

[32] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(32): 4945-4952. DOI: 10.1200/JCO.22.02772.

[33] Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 11(11): Cd008218. DOI: 10.1002/14651858. CD008218.pub4.

[34] Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors[J]. Cancer Cell, 2005, 8(4): 299-309. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.09.005.

[35] Pan X, Li X, Dong L, et al. Tumour vasculature at single-cell resolution[J]. Nature, 2024, 632(8024): 429-436. DOI: 10.1038/s41586-024-07698-1.

[36] Lee Y, Lee E, Roh TH, et al. Bevacizumab alone versus bevacizumab plus irinotecan in patients with recurrent glioblastoma: a nationwide population-based study[J]. J Korean Med Sci, 2024, 39(34): e244. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e244.

[37] Schäfer N, Proescholdt M, Steinbach JP, et al. Quality of life in the GLARIUS trial randomizing bevacizumab/irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed, MGMT-nonmethylated glioblastoma[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(7): 975-985. DOI: 10.1093/neuonc/nox204.

[38] Affinito A, Quintavalle C, Esposito CL, et al. Targeting ephrin receptor tyrosine kinase A2 with a selective aptamer for glioblastoma stem cells[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20: 176-185. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.02.005.

[39] Ezaki T, Tanaka T, Tamura R, et al. Status of alternative angiogenic pathways in glioblastoma resected under and after bevacizumab treatment[J]. Brain Tumor Pathol, 2024, 41(2): 61-72. DOI: 10.1007/s10014-024-00481-0.

[40] Lee EQ, Muzikansky A, Duda DG, et al. Phase II trial of ponatinib in patients with bevacizumab-refractory glioblastoma [J]. Cancer Med, 2019, 8(13): 5988-5994. DOI: 10.1002/cam4.2505.

[41] Zhang T, Yu W, Cheng X, et al. Up-regulated PLA2G10 in cancer impairs T cell infiltration to dampen immunity[J]. Sci Immunol,

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

2024, 9(94): eadh2334. DOI: 10.1126/sciimmunol.adh2334.

[42] Kloepper J, Riedemann L, Amoozgar Z, et al. Ang-2/VEGF bispecific antibody reprograms macrophages and resident microglia to anti-tumor phenotype and prolongs glioblastoma survival[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(16): 4476-4481. DOI: 10.1073/pnas.1525360113.

[43] Takahashi H, Inoue A, Kawabe Y, et al. Oct-3/4 promotes tumor angiogenesis through VEGF production in glioblastoma[J]. Brain Tumor Pathol, 2015, 32(1): 31-40. DOI: 10.1007/s10014-014-0203-3.

[44] Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (7): 1773-1783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1281.

[45] Al-Ghabkari A, Huang B, Park M. Aberrant MET receptor tyrosine kinase signaling in glioblastoma: targeted therapy and future directions[J]. Cells, 2024, 13(3): 218. DOI: 10.3390/cells13030218.

[46] D'Alessio A, Proietti G, Lama G, et al. Analysis of angiogenesis related factors in glioblastoma, peritumoral tissue and their derived cancer stem cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 78541-78556. DOI: 10.18632/oncotarget.12398.

[47] Mao XG, Xue XY, Wang L, et al. CDH5 is specifically activated in glioblastoma stemlike cells and contributes to vasculogenic mimicry induced by hypoxia[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(7): 865-879. DOI: 10.1093/neuonc/not029.

[48] Wang Y, Yang C, Sims MM, et al. SS-4 is a highly selective small molecule inhibitor of STAT3 tyrosine phosphorylation that potently inhibits GBM tumorigenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Lett, 2022, 533: 215614. DOI: 10.1016/j. canlet. 2022. 215614.

[49] Singh AK, Dadey DY, Rau MJ, et al. Blocking the functional domain of TIP1 by antibodies sensitizes cancer to radiation therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115341. DOI: 10. 1016/j.biopha.2023.115341.

[50] Zagzag D, Lukyanov Y, Lan L, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and VEGF upregulate CXCR4 in glioblastoma: implications for angiogenesis and glioma cell invasion[J]. Lab Invest, 2006, 86 (12): 1221-1232. DOI: 10.1038/labinvest.3700482.

[51] Lee I, Adimadhyam S, Nutescu EA, et al. Bevacizumab use and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with high-grade gliomas: a nested case-control study[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(9): 921-928. DOI: 10.1002/phar.2310.

[52] Zhao S, Zhang Y, Wang L, et al. Adeno-associated virus 2 mediated gene transfer of vascular endothelial growth factor trap: a new treatment option for glioma[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20 (1): 65-72. DOI: 10.1080/15384047.2018.1504725.

[53] Zhao P, Anami Y, Gao P, et al. Enhanced anti-angiogenetic effect of transferrin receptor-mediated delivery of VEGF-trap in a glioblastoma mouse model[J]. MAbs, 2022, 14(1): 2057269. DOI: 10.1080/19420862.2022.2057269.

[54] Lee E, Lee EA, Kong E, et al. An agonistic anti-Tie2 antibody suppresses the normal-to-tumor vascular transition in the glioblastoma invasion zone[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(2): 470-484. DOI: 10.1038/s12276-023-00939-9.

[55] Olmez I, Zhang Y, Manigat L, et al. Combined c-Met/Trk inhibition overcomes resistance to CDK4/6 inhibitors in glioblastoma[J]. Cancer Res, 2018, 78(15): 4360-4369. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3124.

[56] Mori S, Akita H, Kobayashi S, et al. Inhibition of c-MET reverses radiation-induced malignant potential in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 512: 51-59. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.04.029.

[57] Vimalraj S. A concise review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, angiopoietin, and HGF signalling in tumor angiogenesis with a focus on alternative approaches and future directions[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 221: 1428-1438. DOI: 10.1016/j. ijbiomac. 2022. 09.129.

[58] Gravina GL, Mancini A, Marampon F, et al. The brain-penetrating CXCR4 antagonist, PRX177561, increases the antitumor effects of bevacizumab and sunitinib in preclinical models of human glioblastoma[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 5. DOI: 10.1186/s13045-016-0377-8.

[59] Shamshiripour P, Rahnama M, Nikoobakht M, et al. Extracellular vesicles derived from dendritic cells loaded with VEGF-A siRNA and doxorubicin reduce glioma angiogenesis *in vitro*[J]. J Control Release, 2024, 369: 128-145. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.03.042.

（收稿日期：2024-10-30）

（本文编辑：王志娟）

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究