

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.012

· 综述 ·

重组人血管内皮抑素在治疗头颈部恶性肿瘤中的应用进展

李晓东, 孟箭

徐州市中心医院口腔科, 江苏 徐州(221000)

【摘要】 头颈部恶性肿瘤的治疗方式主要是以手术切除为主的综合序列治疗,但5年总生存率提高不足50%,如何进一步提高头颈部恶性肿瘤治疗成功率成为临床中亟待解决的问题。重组人血管内皮抑素是一种靶点为血管内皮细胞的抗血管生成靶向药物,具有一定的抑制肿瘤的作用。单独用药治疗恶性肿瘤并不明显优于放化疗,但联合放化疗,可以通过改变肿瘤内部血管分布,改善肿瘤内部缺氧,促使血管正常化增加放化疗效果,且不产生药物抵抗,在头颈部恶性肿瘤治疗中表现出一定的优势,有望成为一种新的肿瘤治疗方法。文献复习结果表明,重组人血管内皮抑素作用机制主要包括调节内皮细胞内外基质蛋白影响新生血管生成;作用于内皮细胞表面相关受体;逆转异常新生血管达到血管正常化;抑制低氧诱导因子,改善肿瘤区域缺氧状态;调控细胞周期,使更多的肿瘤细胞处于放射敏感期以及使血管正常化窗口增加放化疗效果。其在头颈部恶性肿瘤放化疗协同作用以及在晚期头颈部恶性肿瘤中应用效果良好,为临床医生提供一种继放化疗之后又一抗肿瘤方法。

【关键词】 重组人血管内皮抑素; 头颈部恶性肿瘤; 血管正常化; 血管内皮; 靶向药物; 靶向治疗; 生物治疗; 化疗协同作用; 放射敏感期



【中图分类号】 R78;R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)04-0267-06 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 李晓东, 孟箭. 重组人血管内皮抑素在治疗头颈肿瘤中的应用进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(4): 267-272.

Application progress of recombinant human endostatin in the treatment of head and neck cancer LI Xiaodong, MENG Jian. Stomatology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: MENG Jian, Email: mrocket@126.com, Tel: 86-18952170986

【Abstract】 The main treatment of head and neck cancer is comprehensive sequential treatment, but the 5-year overall survival rate is less than 50%. Strategies to further improve the curative effect of head and neck cancer are urgently needed in the clinic. Recombinant human vascular endostatin is an antiangiogenesis drug targeting vascular endothelial cells, which has a certain inhibitory effect on tumors. The treatment of malignant tumors by drugs alone is not significantly better than chemoradiation, but combined with radiotherapy and chemotherapy, it can increase the effect of radiotherapy and chemotherapy without drug resistance by changing the distribution of blood vessels, reducing oxygen and normalizing blood vessels. Head and neck tumor treatment has certain advantages. New tumor treatments are expected. The results of a literature review showed that the mechanism of action of recombinant human endostatin mainly includes regulating the matrix protein inside and outside the endothelial cells to influence neovascularization, acting on receptors related to the surface of endothelial cells, reversing abnormal neovascularization to achieve vascular normalization, inhibiting hypoxia inducible factor to improve the hypoxic status of the tumor area, and regulating the cell cycle to ensure the tumor cells are sensitive to radiation in the sensitive period, and vascular normalization can increase the effect of ra-

【收稿日期】 2019-01-03; **【修回日期】** 2019-06-24

【基金项目】 徐州医学创新(技术攻关)团队(XWXC201604);江苏省卫生计生委科研课题(H2017080);徐州市科技重点研发计划(KC17196)

【作者简介】 李晓东, 医师, 在读硕士, Email: 863303398@qq.com

【通信作者】 孟箭, 主任医师, 教授, Email: mrocket@126.com, Tel: 86-18952170986

diotherapy. This treatment has a good synergistic effect with radiotherapy and chemotherapy of head and neck tumors and has a good effect on advanced head and neck tumors.

【Key words】 recombinant human endostatin; head and neck cancer; vascular normalization; vascular endothelium; targeted drug; targeted therapy; biotherapy; chemotherapy synergy; radiosensitive phase

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(4): 267-272.

头颈部恶性肿瘤是我国常见的疾病,在全身恶性肿瘤中约占19.9%~30.2%,目前对于头颈部恶性肿瘤的治疗,主要采取的方法法为以手术切除为主的综合序列治疗,但是5年总生存率提高不足50%,如何进一步提高头颈部恶性肿瘤治疗的有效率成为临床中亟待解决的问题。血管靶向治疗(vascular targeted therapy)对晚期头颈部恶性肿瘤患者有良好的效果。内皮抑素(endostatin)是一种分子量约20 kDa的胶原蛋白XVⅢC末端片段,具有血管生成抑制因子的作用,最先由O'Reilly在体外培养小鼠血管内皮瘤细胞系时发现的^[1]。由于内皮抑素半衰期短、不稳定以及需要高剂量等缺点,限制了其在临床中的应用^[2],后来通过在內皮抑素的N端额外加上9个氨基酸,重组成一种结构相对稳定的重组人血管内皮抑素,才逐步应用于临床。2005年国家食品药品监督管理局批准重组人血管内皮抑素作为非小细胞肺癌治疗药物^[3]。重组人血管内皮抑素能特异性的抑制血管内皮生长、迁移,进而控制肿瘤生长及转移。重组人血管内皮抑素与放化疗联合应用产生一定的协同作用,有望成为继放化疗、化疗之后又一新的抗肿瘤方法。现就以血管内皮抑素联合放化疗在晚期头颈部恶性肿瘤方面的研究进展作一综述。

1 重组人血管内皮抑素作用机制

重组人血管内皮抑素可以通过多种途径产生抗肿瘤作用,血管内皮抑素主要的靶细胞为血管内皮细胞,作用机制在于其直接作用于内皮细胞表面受体、调节内部凋亡机制及影响细胞内外基质蛋白,限制内皮细胞的增殖分化、迁移侵袭、形成管型,抑制肿瘤异常血管生成。

1.1 内皮抑素调节内皮细胞内外基质蛋白影响新生血管生成

有研究表明血管内皮抑素通过调节抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bax以及细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶caspase-3的表达,直接诱导内皮细胞细胞凋亡^[4]。金属基质蛋白酶2(matrix

metallo proteinase 2, MMP-2)是降解细胞外基质和血管基底膜中Ⅳ型胶原最主要的酶,在血管形成和肿瘤组织侵袭、转移过程中都起重要作用,内皮抑素能抑制基质蛋白酶MMP-2的活化和催化作用来产生新生血管抑制效果^[5]。

内皮抑素也可以直接进入内皮细胞内,通过与原肌球蛋白结合,原肌球蛋白微丝被诱导裂解,内皮细胞凋亡产生;内皮抑素还可抑制抗细胞凋亡的胰岛素磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(PKB)信号转导通路,进一步促进细胞凋亡^[6]。内皮抑素还可以通过下调 β -连环蛋白(β -catenin),从而抑制Wnt/ β -catenin信号通路下游产物周期蛋白D1的表达,进一步调控血管内皮细胞的细胞周期,阻断G0/G1期细胞进入S期^[7]。

1.2 内皮抑素作用于内皮细胞表面相关受体

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种在内皮细胞生长中必不可少的促细胞分裂因子,在血管生成和细胞增殖迁移中起重要作用。重组人血管内皮抑素不仅可以抑制VEGF因子的表达,还能阻断血管内皮生成因子诱导内皮生长因子受体KDR/Flk-1磷酸化,抑制VEGF与其受体的结合^[8],阻碍受体及下游信号分子的磷酸化,阻断VEGF-VEGFR生成通路,抑制新生血管的生成。除了VEGF,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, b-FGF)是另一种有丝分裂原,它通过激活受体酪氨酸激酶,调节内皮细胞的增殖、迁移和成管。重组人血管内皮抑素抑制b-FGF诱导的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2和p38活化,阻断b-FGF介导的肿瘤血管生成和肿瘤转移^[9]。

1.3 逆转异常新生血管达到血管正常化

肿瘤内促血管生成信号与抗血管生成信号失衡,形成异常的血管网络,其特征主要表现是血管的不完整、扩张、迂曲和高渗。随着肿瘤的增长,肿瘤细胞压迫血管和淋巴管,损害血流及淋巴回

流。这些血管异常共同导致肿瘤微环境异常,其特征是间质性高压(血管外静水压力升高)、缺氧和酸中毒。这些改变限制化疗药物进入肿瘤内,增加肿瘤对辐射产生抵抗,还导致了基因的不稳定性,增加了肿瘤恶性程度,低pH环境和缺氧还能使免疫细胞毒性功能降低,这些微环境的变化导致了放化疗、化疗以及免疫治疗疗效降低。有学者发现内皮抑素处理后的移植瘤微血管密度(microvessel density, MVD)减少但壁细胞密度(mural cell density)并未改变,这说明内皮抑素可以选择性的修剪一些未成熟的新生微血管,并将其他微血管转化成更成熟的表型^[10],Fu等^[11]学者通过CD31和CD34免疫组化分析发现,内皮抑素选择性抑制未分化内皮细胞。内皮抑素对未分化肿瘤血管有明显抑制作用,这可能是促进肿瘤内部新生血管正常化的基础。综上所述,可知血管内皮抑素可以逆转未成熟的新生异常血管改变肿瘤内部缺氧,增加化疗药物灌注,提高放化疗效果,使血管结构和功能正常成了抗血管药物治疗肿瘤新观念^[12]。

2 血管内皮抑素提高化疗疗效

实体肿瘤生长依赖血管生成,但肿瘤直径在2 mm以内不需要血供即能生长,随着肿瘤体积的不断增大,肿瘤内部细胞出现缺氧状态,肿瘤细胞会在乏氧的环境下产生一系列的促血管生成因子,持续的促血管生成因子的产生导致促血管生成与抗血管生之间出现不平衡,随之出现一些结构和功能上异常的血管,主要表现为膨胀、扭曲、高渗透性^[13],这些血管系统较为混乱,肿瘤内部的新生血管量及血流灌注较差,肿瘤中央区出现缺氧区,血管密度相对减小。大多数化疗药物是通过血流到达肿瘤细胞,但由于肿瘤组织内部血管杂乱无章加上中心低血管密度区,化疗药物很难完全进入肿瘤内部。另外肿瘤内血管内皮细胞比较幼稚,细胞间常存有裂隙,且缺乏基底膜,这些结构缺陷使得新生血管通透性增加,增加了肿瘤的转移特性。

Jin等^[14]进行了一项Ⅱ期临床实验,28例转移性鼻咽癌患者通过重组人血管内皮抑素联合吉西他滨+顺铂化疗方案,无进展生存期达到19.4个月,客观有效率达85.7%,1年无进展生存率和总生存率分别是69.8%、90.2%,最常见的3、4级不良反应是中性粒细胞减少(46.4%)和血小板减少

(14.3%)。之后Jin等^[15]又通过招募额外的44例患者更新了他的临床试验研究,最终报道,72例患者通过重组人血管内皮抑素联合吉西他滨+顺铂化疗方案治疗后有效率达77.8%,无进展生存时间和总生存时间分别为12个月和19.5个月。不良反应主要表现为白细胞和中性粒细胞减少,耐受性较好。临床试验证实重组人血管内皮抑素联合化疗对治疗鼻咽癌方法可行且不良反应较少。

Chen等^[16]进行了重组人血管内皮抑素联合一线化疗药物治疗乳腺癌的一项多中心临床试验,共最终纳入符合标准的患者803例,随机分为联合组与单纯化疗组,发现重组人血管内皮抑素联合化疗治疗乳腺癌的有效率明显高于单纯化疗组,且通过动态对比增强MRI观察发联合组对肿瘤血管明显抑制。提示重组人血管内皮抑素联合化疗明显抑制血管生成,不仅可以与化疗联合作为一种新的联合治疗模式而且疗效明显优于单纯化疗。其他的多中心临床试验包括肺癌、恶性胸腔积液的治疗中也表示联合重组人血管内皮抑素可以增强化疗疗效^[17-18]。Chen等^[19]比较了5种治疗方案治疗颈部淋巴结转移癌,尼妥珠单抗联合多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶化疗组淋巴结大小平均减少(70.8 ± 20.9)%,仅仅提高单纯TPF化疗方案15%的疗效。而重组人血管内皮抑素联合顺铂+5-氟尿嘧啶化疗组淋巴结大小平均减少(87.9 ± 7.9)%,提高单纯顺铂+5-氟尿嘧啶化疗方案56%的疗效。重组人血管内皮抑素药物对化疗增敏效果较明显,且与各种化疗方案联合都产生了较好的治疗效果。

3 重组人血管内皮抑素对放化疗的增敏作用

3.1 抑制低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF1)、VEGF表达,改善肿瘤区域缺氧状态

肿瘤细胞通过放射治疗后容易处于低氧状态,而低氧状态导致HIF-1表达增高,进一步诱导各种促血管生成刺激因子表达,加快肿瘤内部新生血管的形成,并对血管内皮细胞产生一定的保护作用,使肿瘤对放射治疗产生一定的抵抗^[20]。

在体外试验中发现内皮抑素联合放化疗减少肿瘤细胞中VEGF表达量及VEGF信号通路相关蛋白表达^[21]。体内动物实验结果表明,重组人血管内皮抑素联合放化疗肿瘤抑制率明显高于单纯内皮抑素组和放化疗组(77.67% vs. 12.31% and 38.59% , $P < 0.05$),重组人血管内皮抑素可以明显

降低放化疗后致使的CD31、VEGF、HIF-1、MVD的增加^[20]。

乳酸水平与放化疗效果有关,也是肿瘤新陈代谢改变的标志,高乳酸水平提示肿瘤不良预后,Zheng等^[22]在小鼠体内实验中发现内皮抑素+放化疗组乳酸水平明显降低,该实验还发现肿瘤缺氧细胞分数在联合组中明显降低,以上说明血管内皮抑素参与调节代谢和肿瘤缺氧微环境,这可能是血管内皮抑素联合放化疗抗肿瘤作用增强的原因。

3.2 调控细胞周期,使更多的肿瘤细胞处于放射敏感期

G2/M期的肿瘤细胞对放射治疗较为敏感,调控细胞周期可能是内皮抑素增加放化疗敏感性的一种途径。Zhang等^[23]进行细胞水平试验发现重组人血管内皮抑素联合放化疗产生一定的增敏效果,肿瘤的生长抑制率和凋亡率联合组显著增高,细胞周期的测定发现重组人血管内皮抑素可以抑制肿瘤细胞周期进程,使G/M和S期的肿瘤细胞聚集。

3.3 血管正常化窗口增加放化疗效果

抗血管生成药物作为一种新的抗癌方法,可以提高传统治疗的抗癌效果。不同的抗血管生成药物可能有不同的血管正常化时间窗,抗血管治疗联合传统放化疗是否在血管正常化时间窗内是非常重要的。有学者通过小鼠动物体内试验,肿瘤进行CD31免疫组化染色发现重组人血管内皮抑素诱导短暂的血管正常化时间窗为4~6天,推断传统放化疗在血管正常化时间窗内效果较好^[24],国内也有研究得到了和上述一致的窗口时间及疗效结果^[25]。最近研究发现上皮间质转化在肿瘤的侵袭、转移以及耐辐射方面起着重要作用,然而重组人血管内皮抑素与放化疗联合可以调节肿瘤内环境,抑制AKT信号通路的激活,以及下调上皮间质转化^[26]。一项研究表明抗血管生成药物重组人血管内皮抑素并不能直接使肿瘤细胞凋亡,其作用的靶点是内皮细胞而不是肿瘤细胞^[27],联合使用疗效增加主要因为重组人血管内皮抑素的增敏作用。

4 重组人血管内皮抑素在头颈部恶性肿瘤中的应用

一项多中心Ⅱ期临床试验表明,重组人血管内皮抑素联合紫杉醇、顺铂化疗方案与单纯化疗

相比提高了头颈部恶性肿瘤患者无进展生存期和总有效率^[29],这为晚期头颈部恶性肿瘤治疗提供了新的治疗方法。Kang等^[30]报道了调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)联合重组人血管内皮抑素治疗局部晚期鼻咽癌疗效与强调放疗联合同步化疗作比较。此研究共纳入23例Ⅲ-Ⅳa期鼻咽癌患者,随机分为实验组(IMRT+重组人血管内皮抑素)和对照组(IMRT+顺铂化疗),结果表明两种治疗方案2年内的总生存率(overall survival, OS),无局部复发生成率,无远处转移生存率,无进展生存率相似。另外,重组人血管内皮抑素联合强调放疗组与强调放疗联合化疗组相比,明显降低了白细胞减少、恶心、呕吐、体重减轻和口腔黏膜炎的发生率。这项试验表明重组人血管内皮抑素与化疗疗效相当,且不良反应轻微,可以替代化疗针对一些难以耐受化疗反应的晚期头颈部恶性肿瘤患者。在头颈部恶性肿瘤中以鳞状细胞癌最为多见,有研究表明口腔鳞状细胞癌患者与正常患者比较,血清中血管内皮抑素水平下降,且淋巴结转移患者血清内皮抑素水平明显低于无淋巴结转移患者,这说明了血管内皮抑素可能和口腔鳞癌局部淋巴结转移有关联^[31],这使内皮抑素治疗控制头颈部恶性肿瘤淋巴结转移成为可能。在动物实验中,Alahuhta等^[32]发现内皮抑素可以降低舌癌的侵袭深度及面积,重组人血管内皮抑素在一定条件下可以抑制肿瘤的转移和侵袭,减轻肿瘤的恶性程度,增加肿瘤的局部控制。

颈部淋巴结较多,且淋巴回流较为复杂,控制局部病变淋巴结以及控制淋巴转移对头颈部恶性肿瘤的治疗格外重要。临床中有学者将53例鼻咽癌患者接受重组人血管内皮抑素联合诱导化疗随后同步放化疗作为实验组,48例患者单纯接受诱导化疗+同步放化疗作为对照组,实验表明重组人血管内皮抑素联合放化疗在颈部阳性淋巴结完全缓解率上明显优于单独放化疗^[33]。难治性鼻咽癌对放化疗不敏感且易复发,然而重组人血管内皮抑素尝试治疗难治性鼻咽癌的成功,为难治性鼻咽癌患者带来了福音^[17]。

头颈部恶性肿瘤位置比较特殊,周围毗邻关系复杂,手术并发症相对较多,这让非手术药物治疗显得尤为重要。重组人血管内皮抑素作为一种抗肿瘤药物,与放化疗联合应用可以抑制肿瘤的生长、转移和侵袭,保存器官功能。其作用靶点主要是肿瘤血管内皮细胞^[34],内皮细胞基因稳定、同

质、突变率低,很少产生耐药性。

5 总 结

重组人血管内皮抑素作为一种广谱血管选择性靶向药物,能够对65种不同类型的肿瘤起到抑制作用^[35]。在肺癌、肝癌、乳腺癌、直肠癌的治疗中表现出了不可忽视的作用,特别是联合化疗优势明显^[36-39]。由于头颈部恶性肿瘤位置特殊、解剖结构复杂,肿瘤组织血液供应丰富,使其在头颈部应用具有一定的优势,其联合化疗、放疗产生的增敏效果为肿瘤的治疗开辟了一条新的途径。

临床应用中大多是通过注射内皮抑素蛋白到达肿瘤细胞内,但是存在药物保存不便,体内有效药物浓度相对不足等问题,重组人血管内皮抑素载体的发掘和植入方法研究值得进一步研究^[13]。血管正常化部分解释了重组人血管内皮抑素联合化疗增敏作用,但抗血管生成药物促进血管正常化的时间难以被掌握,时间窗相较狭窄,如何科学的通过时间序列用药产生较好的抗肿瘤效果成了进一步研究的重点。

参考文献

- [1] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. *Cell*, 1997, 88(2): 277-285.
- [2] Mohajeri A, Sanaei S, Kiafar F, et al. The challenges of recombinant endostatin in clinical application: focus on the different expression systems and molecular bioengineering[J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(1): 21-34.
- [3] Zhou S, Zuo L, He X, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: a retrospective comparison with standard chemotherapy[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(11): 1354-1360.
- [4] Qin RS, Zhang ZH, Zhu NP, et al. Enhanced antitumor and anti-angiogenic effects of metronomic Vinorelbine combined with Endostar on Lewis lung carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 967.
- [5] 刘书昊, 潘运龙, 覃莉, 等. 纳米金结合重组人血管内皮抑素对人脐静脉内皮细胞增殖、凋亡及迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(4): 645-648.
Liu SH, Pan YL, Qin L, et al. The effect of the gold nanoparticles combined with endostar on proliferation, apoptosis, migration of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Chin J Exp Surg*, 2018, 35(4): 645-648.
- [6] Nemoto T, Kubota S. Vascular endothelial cadherin is an endostatin receptor[J]. *Biologia (Bratislava)*, 2011, 66(4): 721-726.
- [7] Xu X, Mao W, Chen Q, et al. Endostar, a modified recombinant human endostatin, suppresses angiogenesis through inhibition of Wnt/beta - catenin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107463.
- [8] Zhang Q, Cao J, Xue K, et al. Recombinant human endostatin in combination with CHOP regimen for peripheral T cell lymphoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 10: 145-151.
- [9] Xiao L, Yang S, Hao J, et al. Endostar attenuates melanoma tumor growth via its interruption of b - FGF mediated angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1): 148-154.
- [10] Ning T, Jiang M, Peng Q, et al. Low-dose endostatin normalizes the structure and function of tumor vasculature and improves the delivery and anti-tumor efficacy of cytotoxic drugs in a lung cancer xenograft murine model[J]. *Thorac Cancer*, 2012, 3(3): 229-238.
- [11] Fu W, Zhuo J, Hu L. Differential effects of recombinant human endostatin treatment on differentiated and undifferentiated blood vessels in Lewis lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 196-200.
- [12] Yu M, Han Y, Zhuo H, et al. Endostar, a modified endostatin induces vascular normalization to improve chemotherapy efficacy through suppression of src signaling pathway[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(4): 131-138.
- [13] Li W, Zhao X, Du B, et al. Gold nanoparticle-mediated targeted delivery of recombinant human endostatin normalizes tumour vasculature and improves cancer therapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30619.
- [14] Jin T, Li B, Chen XZ. A phase II trial of Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NCT01612286) [J]. *Oncol Res*, 2013, 21(6): 317-323.
- [15] Jin T, Jiang F, Jin QF, et al. Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma: an update[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 286-291.
- [16] 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 (CB-CRT01)[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(10): 2130-2138.
- [17] Chen C, Liu SR, Zhou S, et al. Recombined humanized endostatin (Endostar) intravenous infusion in the treatment of refractory nasopharyngeal carcinoma: three case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16592.
- [18] Lu S, Li L, Luo Y, et al. A multicenter, open-label, randomized phase II controlled study of rh-endostatin (Endostar) in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1): 206-211.
- [19] Chen J, Qi J, Yu B, et al. A retrospective study to compare five induction chemotherapy regimens prior to radiotherapy in the reduction of regional lymph node size in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2562-2568.
- [20] Zhang K, Wang Y, Yu X, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy inhibits colorectal cancer growth[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 899.
- [21] Liu GF, Chang H, Li BT, et al. Effect of recombinant human endostatin on radiotherapy for esophagus cancer[J]. *Asian Pac J Trop*

- Med, 2016, 9(1): 86-90.
- [22] Zheng YF, Ge W, Xu HL, et al. Endostar enhances the antitumor effects of radiation by affecting energy metabolism and alleviating the tumor microenvironment in a Lewis lung carcinoma mouse model[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 3067-3072.
- [23] Zhang L, Ge W, Hu K, et al. Endostar down-regulates HIF-1 and VEGF expression and enhances the radioresponse to human lung adenocarcinoma cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(1): 89-95.
- [24] He L, Zhao C, Li Y, et al. Antiangiogenic effects of recombinant human endostatin in lung cancers[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 79-86.
- [25] 何朗, 刘康, 陈梅, 等. 重组人血管内皮抑素联合顺铂不同时相治疗小鼠 Lewis 肺癌移植瘤疗效观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(20): 1422-1428.
- He L, Liu K, Chen M, et al. Effect of recombinant human endostatin combined with cisplatin on different stages of Lewis lung cancer xenograft in mice[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2018, 25(20): 1422-1428.
- [26] Chen X, Zhang H, Zhu H, et al. Endostatin combined with radiotherapy suppresses vasculogenic mimicry formation through inhibition of epithelial-mesenchymal transition in esophageal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4679-4688.
- [27] Zhu H, Yang X, Ding Y, et al. Recombinant human endostatin enhances the radioresponse in esophageal squamous cell carcinoma by normalizing tumor vasculature and reducing hypoxia[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14503.
- [28] Kareemaghay S, Tavassoli M. Clinical immunotherapeutic approaches for the treatment of head and neck cancer[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48(4): 419-436.
- [29] Ye W, Liu R, Pan C, et al. Multicenter randomized phase 2 clinical trial of a recombinant human endostatin adenovirus in patients with advanced head and neck carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(6): 1221-1229.
- [30] Kang M, Wang F, Liao X, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with endostar has similar efficacy but weaker acute adverse reactions than IMRT combined with chemotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(25): e11118.
- [31] Mardani M, Andishe TA, Ranjbar MA, et al. Serum endostatin levels in oral squamous cell carcinoma[J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2018, 30(98): 125-130.
- [32] Alahuhta I, Aikio M, Vayrynen O, et al. Endostatin induces proliferation of oral carcinoma cells but its effect on invasion is modified by the tumor microenvironment[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 336(1): 130-140.
- [33] Li Y, Jin F, Wu W, et al. Clinical results of recombinant human endostatin combined with chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2015, 37(2): 128-132.
- [34] Cheng Y, Nie L, Liu Y, et al. Comparison of Endostar continuous versus intermittent intravenous infusion in combination with first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7): 1576-1580.
- [35] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 594-607.
- [36] Chen Z, Luo Q, Zhou Z, et al. Endostar in combination with post-operative adjuvant chemotherapy prolongs the disease free survival of stage IIIA NSCLC patients with high VEGF expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79703-79711.
- [37] Yan M, Dongmei B, Jingjing Z, et al. Antitumor activities of liver-targeting peptide modified recombinant human endostatin in BALB/c-nu mice with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14074.
- [38] 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.
- [39] Li BL, Hu XL, Zhao XH, et al. Endostar combined with irinotecan/calcium folinate/5-fluorouracil (FOLFIRI) for treating advanced colorectal cancer: a clinical study[J]. *J Chemother*, 2015, 27(5): 301-306.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号