

血管内皮生长因子在恶性肿瘤中的研究进展

王 浩, 吴耀禄*

延安大学附属医院腺体血管外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月13日

摘 要

随着人们生活方式和饮食结构的改变以及人口老龄化的日益加剧, 全球各个国家和地区中, 恶性肿瘤都是重要的死亡原因。恶性肿瘤的发生、发展和转移离不开新生血管的生成为其提供养分和氧气。大量研究表明, 血管的形成与血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)有着密切的相关, 且VEGF是最强的促血管生成因子, 在血管及淋巴管内皮细胞的生成中起重要的作用。近年来, 在精准医疗的背景下, 对恶性肿瘤的靶向治疗已成为众多科研工作者的研究热点, 针对VEGF及其受体的靶向药物也是热点之一, 已取得一定的进展及临床疗效。

关键词

血管内皮生长因子, 恶性肿瘤, 进展

Research Progress of Vascular Endothelial Growth Factor in Malignant Tumors

Hao Wang, Yaolu Wu*

Department of Adenovascular Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 13th, 2025

Abstract

With the change of people's lifestyle and diet structure and the increasing aging of the population, malignant tumors are an important cause of death in various countries and regions around the world. The occurrence, development and metastasis of malignant tumors are inseparable from the formation of new blood vessels, which provide nutrients and oxygen. A large number of studies have shown that the formation of blood vessels is closely related to Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and VEGF is the strongest pro-angiogenic factor, playing an important role in the formation of blood vessels and

*通讯作者。

文章引用: 王浩, 吴耀禄. 血管内皮生长因子在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 810-815.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582301

lymphatic endothelial cells. In recent years, in the context of precision medicine, the targeted treatment of malignant tumors has become a research hotspot for many researchers, and the targeted drugs targeting VEGF and its receptors are also one of the hot spots, and certain progress and clinical efficacy have been achieved.

Keywords

Vascular Endothelial Growth Factor, Malignant Tumor, Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤严重威胁着人类健康及发展,是公共健康的严重威胁因素之一,造成极大的疾病负担[1]。据统计,2022年中国约有482.47万新发癌症病例和257.42万新发癌症死亡病例。发病前五位的恶性肿瘤为肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌和胃癌,占新发癌症病例的57.42%。肺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌和食道癌是癌症死亡的前五位,占癌症总死亡人数的67.50% [2]。新生血管的形成在恶性肿瘤细胞的生长和转移中起举足轻重的作用,而血管内皮生长因子及其受体可以特异作用于血管内皮细胞,促进新生血管的形成[3]。近年来,以VEGF为靶点的抗肿瘤药物与恶性肿瘤的传统方法相联合的治疗已取得了一定的进展,为临床工作者提供了新的治疗思路。本文就VEGF及其受体与常见的恶性肿瘤相关性的最新研究进展作一综述。

2. VEGF 及 VEGFR 的结构与作用

2.1. VEGF 及 VEGFR 的结构

VEGF 是一类具有高度生物活性的糖蛋白,是1989年Ferrara等人[4]在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中首先纯化出来的,其氨基酸序列和当时已知蛋白氨基酸序列均不相同。VEGF具有强大的特异的内皮细胞有丝分裂素,介导内皮细胞的增殖、出芽、迁移和管腔形成。VEGF分子量在34KD~45KD之间,由两个分子量为17KD~22KD的相同亚基,通过二硫键形成二聚体,且只有以二聚体的形式存在才具有活性。各单体本身则无生物学活性。已发现的VEGF家族成员有6个,分别是:VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(PIGF) [5]。

有研究显示,VEGFR可分为有VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (Flt-1/KDP)和VEGFR-3 (Flt-4),这三种受体都属于酪氨酸激酶家族片断,每种受体都有位于细胞膜内的酪氨酸激酶片断和位于膜外的7个免疫球蛋白样环状结构[6]。

2.2. VEGF 及 VEGFR 的作用

VEGF可以通过与血管内皮细胞上一些受体结合后发挥其作用[7]。VEGF与VEGFR特异性结合后,通过一系列信号媒介的级联反应产生生物学效应,能促进血管内皮细胞有丝分裂,进而产生新生血管,为肿瘤提供营养供给[8]。还可以增加血管通透性、促进血管内物质的渗漏,使肿瘤细胞更易于发生血行转移[9]。此外,VEGF还可以通过改变血管内皮细胞的基因表达来改变细胞外基质成分,进而促进毛细血管穿透侵入组织内[10]。

VEGFR-1 可与 VEGF 的 VEGF-B 和 PlGF 结合, 研究表明, VEGFR-1 不是直接调节血管生成, 而是调节组织特异生长因子或存活因子的旁分泌[11]。VEGFR-2 主要通过与 VEGF 结合, 在肿瘤产生新生血管的过程中发挥重要调节作用[12]。VEGFR-2 在促进淋巴管内皮细胞和血管内皮细胞生成中发挥作用外, 还可以产生众多作用, 例如淋巴细胞的迁移[13]。VEGFR-3 与 VEGF-C、VEGF-D 有较强的亲和力, 结合后可使其胞质尾部酪氨酸激酶的磷酸化增强, 激活细胞外信号相关激酶(ERK)通路 and AKT/蛋白激酶 B (AKT/PKB), 促进淋巴管内皮细胞的生长、增殖及迁移。此外, VEGFC 与 VEGFR-3 结合后还可以活化神经干细胞[14]。

3. VEGF 在不同恶性肿瘤中的表达意义

3.1. VEGF 与胃癌

薛等人[15]统计了 78 例胃癌患者的癌组织和转移淋巴结组织, 通过免疫组化法检测患者原发灶和区域淋巴结转移灶中 VEGF 表达率, 分析其与临床病理学特征的关系。结果显示: 胃癌区域淋巴结转移灶 VEGF 表达率分别为 73.81%, 明显高于其原发灶表达率的 50.00%。VEGF 表达阳性率与 TNM 高分期、肿瘤低分化、发生淋巴结的转移呈正相关。因此, VEGF 在区域淋巴结转移灶中表达增强且与胃癌病情进展高度相关。蔡等人[16]通过分析胃癌患者与正常健康人的血清 VEGF 水平、对比不同病情缓解程度患者之间化疗前后的血清 VEGF 水平。结果显示: 胃癌患者的血清 VEGF 呈高水平表达, 病情完全缓解组、部分缓解组和无变化组血清 VEGF 水平均显著低于部分缓解组。本研究表明可通过监测血清 VEGF 水平变化来判断胃癌患者化疗疗效。

3.2. VEGF 与肝癌

云等人[17]通过收集 98 例经穿刺活检确诊为肝癌且 AFP < 400 ng/ml 患者的相关信息, 根据术后病理诊断结果分为肝细胞癌组和肝内胆管癌组。肝内胆管癌组 VEGF 水平显著高于肝细胞癌组。此次研究结果表明, 在 AFP < 400 ng/ml 的肝癌患者中, 当 VEGF 的水平出现较高值时, 更大可能为肝内胆管癌。因此, VEGF 的水平一定程度上有助于判断肝癌的类型, 对临床鉴别诊断提供帮助。

3.3. VEGF 与肺癌

周等人[18]的研究显示, 非小细胞肺癌患者中 TNM 分期 III 期、病理分型为鳞癌、分化程度低的术前血浆 VEGF 水平较高。术前血浆 VEGF < 85.93 pg/ml 的患者 3 年及 5 年生存率均显著高于术前血浆 VEGF $\geq$ 85.93 pg/ml 的患者。本研究得出结论, 非小细胞肺癌患者术前血浆 VEGF 水平与肿瘤分期、病理类型、分化程度及生存率有显著联系, 可为临床预估非小细胞肺癌患者预后提供参考。

3.4. VEGF 与卵巢癌

马[19]所研究的结论为卵巢癌患者术前血清 VEGF 水平可能与腹腔镜术后肿瘤的复发有关, 术前监测可早期采取针对肿瘤复发的有效的预防措施, 来提高患者的生存质量及预后。李等人[20]的研究认为, 外周血 VEGF 可能通过参与晚期卵巢癌的发生与发展进而影响 NACT-IDS 术减瘤的满意程度, 且新辅助化疗前后的 VEGF 降低幅度与 NACT-IDS 术减瘤的满意程度呈正相关。因此, VEGF 水平在预测晚期卵巢癌患者新辅助化疗减瘤满意中有较高的临床意义及价值。

3.5. VEGF 与乳腺癌

郑等人[21]收集了 120 例术后患者的病理组织, 其中 40 例为恶性肿瘤, 80 例为良性肿瘤。通过免疫组化测定 VEGF 表达情况, 经分析后结果为恶性肿瘤患者 VEGF 阳性率高于良性肿瘤患者, VEGF 与乳腺癌

患者临床分期、肿瘤大小、分化程度等有关, 与体重指数、年龄无关, 在病理组织中呈现高阳性表达。

3.6. VEGF 与血液肿瘤

李等人[22]认为, VEGF 在血液肿瘤患者中呈高水平表达, 在急性白血病不同病期其表达有一定的差异, VEGF 的监测可为判断病期、评估预后、预测复发提供参考依据。

4. VEGF 在临床治疗中的应用

4.1. VEGF 抑制剂

贝伐珠单抗作为 VEGF 抑制剂的代表药物, 其通过靶向阻止 VEGF-A 与其受体 VEGFR 结合来产生抑制新生血管生成、降低血管通透作用, 来发挥抗肿瘤作用。国内首个贝伐珠单抗生物类似药于 2019 年 12 月获得国家药品监督管理局的上市批准。近年来, 在精准医疗时代的背景下, 贝伐珠单抗在治疗实体瘤方面成为了关注焦点得到广泛的研究, 发挥着非常关键的作用, 尤其在晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌的联合治疗中, 可显著延缓肿瘤的发展进程, 延长患者的生存期[23]。

4.2. VEGFR 抑制剂

雷莫芦单抗是一种抗人 VEGFR-2 单克隆抗体。近年来, 已在肝细胞癌、非小细胞肺癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗中应用[24][25]。REACH-2 试验[26]和 Zhu 等人[27]的研究分析中表明, 雷莫芦单抗作为二线治疗甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL 的晚期肝细胞癌患者生存率较对照组高, 可显著提高晚期肝癌患者的预后。Yoh 等人[28]所进行的一项临床试验表明, 雷莫芦单抗加多西他赛在治疗非小细胞肺癌中客观缓解率(28.9% vs 18.5%)和疾病控制率(78.9% vs 70.4%)在统计学上均高于安慰剂组, 但没有显著优势。目前, 雷莫芦单抗单独或联合紫杉醇经美国食品药品监督管理局批准用于晚期胃癌的二线治疗。

4.3. 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)

TKI 是一类小分子靶向药物, 其代表药物有伊马替尼、阿帕替尼、瑞戈非尼等。一项关于拉帕替尼联合新辅助化疗对胃癌肝转移患者根治术切除率及预后的影响的研究结果显示, 观察组患者治疗后完全缓解率(28.57% vs 10.00%)和部分缓解率(35.71% vs 22.00%)均高于对照组患者, 肿瘤生长率[(5.25 $\pm$ 8.41)% vs (41.35 $\pm$ 10.62)%]和肿瘤超进展率(7.14% vs 24.00%)均低于对照组。该研究提示, 拉帕替尼可提升胃癌肝转移患者的肿瘤切除率及获得更好的生存获益, 是一种有效的治疗方案[29]。

5. 小结

综上所述, 由于血管内皮生长因子可促进血管和淋巴管的内皮细胞生长, 使更多的血管及淋巴管为恶性肿瘤供能, 与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。因此, VEGF 的水平可用来初步预测肿瘤的恶性程度及预后; 针对 VEGF 及其受体的抑制剂与一些恶性肿瘤的常规治疗联合可提高抗癌疗效。目前以 VEGF 及 VEGFR 为靶点的药物取得了一些成果, 但是其具体分子机制、耐药性等方面仍存在诸多问题需要深入研究。

参考文献

- [1] 沈秋明, 项永兵. 膳食抗氧化物与常见恶性肿瘤的流行病学研究进展[J]. 上海预防医学, 2021, 33(10): 917-922+934.
- [2] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., et al. (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Chinese Journal of Oncology*, 46, 221-231.
- [3] Choi, G.H., Jang, E.S., Kim, J. and Jeong, S. (2021) Prognostic Role of Plasma Level of Angiopoietin-1, Angiopoietin-2,

- and Vascular Endothelial Growth Factor in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4453-4467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4453>
- [4] Ferrara, N. and Henzel, W.J. (1989) Pituitary Follicular Cells Secrete a Novel Heparin-Binding Growth Factor Specific for Vascular Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **161**, 851-858. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92678-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92678-8)
 - [5] Ferrara, N. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews*, **25**, 581-611. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0027>
 - [6] 胡忠栋, 刘壮. 血管内皮生长因子与血液恶性肿瘤相关研究进展[J]. 内科, 2009, 4(1): 80-83.
 - [7] Fan, T.P. (1994) Angiosuppressive Therapy for Cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, **15**, 33-36. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(94\)90103-1](https://doi.org/10.1016/0165-6147(94)90103-1)
 - [8] 石凤云, 佟建洲. VEGF、ILK、CD151 在肿瘤血管生成及胶质瘤中的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2017, 34(5): 422-424.
 - [9] 徐伟, 刘政, 季国忠. 血管内皮生长因子在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(10): 1084-1087.
 - [10] 张伟三, 徐晏. 血管内皮生长因子及其受体对缺血性脑卒中的保护作用[J]. 医学综述, 2009, 15(8): 1130-1132.
 - [11] 张先燎, 施鑫. 血管内皮生长因子及其受体与骨肉瘤关系的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(6): 567-571.
 - [12] Simons, M., Gordon, E. and Claesson-Welsh, L. (2016) Mechanisms and Regulation of Endothelial VEGF Receptor Signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **17**, 611-625. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.87>
 - [13] Teng, F., Zhang, J., Chang, Q., Wu, X., Tang, W., Wang, J., et al. (2020) LncRNA MYLK-AS1 Facilitates Tumor Progression and Angiogenesis by Targeting miR-424-5p/E2F7 Axis and Activating VEGFR-2 Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01739-z>
 - [14] 李秀凤. VEGFR3 在胃癌中的表达、作用及分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
 - [15] 薛孝斌, 刘刚, 任冬莉. 胃癌原发灶和区域淋巴结转移灶中锌指蛋白 139、血管内皮生长因子的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2476-2479.
 - [16] 蔡曼妮, 韩向阳, 黄咏东, 等. 胃癌化疗前后血清巨噬细胞抑制因子-1、血管内皮生长因子、糖类抗原 19-9 水平的变化及其临床意义[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 123-126.
 - [17] 云雨, 史硕达, 李守山, 等. 血清血管内皮生长因子在甲胎蛋白低表达的早期原发性肝癌患者中的意义[J]. 包头医学, 2024, 48(1): 6-7+64.
 - [18] 周睿, 汪令伟, 许剑扬, 等. 非小细胞肺癌患者术前血管内皮生长因子及受体水平与病理特征和预后的关系[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(4): 683-684+687.
 - [19] 马晓瑜. 血清 VEGF、IL-8 水平对卵巢癌腹腔镜术后复发的危险因素分析[J]. 河南外科学杂志, 2022, 28(4): 88-91.
 - [20] 李晓颜, 朱旭峰. 外周血 VEGF 预测晚期卵巢癌患者新辅助化疗满意减瘤效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(1): 39-43.
 - [21] 郑毅, 丁保锋, 候玉龙. 微丝附着梁蛋白与血管内皮生长因子在乳腺癌中的表达及意义[J]. 吉林医学, 2022, 43(11): 2899-2901.
 - [22] 李静, 桂琳, 金强, 等. VEGF 与 COX-2 在血液肿瘤中的协同表达及临床意义的探讨[C]//蚌埠市科学技术协会. 促进科技经济结合, 服务创新驱动发展——蚌埠市科协 2012 年度学术年会论文集. 2012: 279-284.
 - [23] Expert Committee on Vessel Targeted Therapy of Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Non-Small Cell Lung Cancer of Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Group on Antiangiogenic Drugs for Non-Small Cell Lung Cancer of Chinese Society of Clinical Oncology (2020) Chinese Expert Consensus on Antiangiogenic Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (2020 Edition). *Chinese Journal of Oncology*, **42**, 1063-1077.
 - [24] 傅宇昊, 红梅, 汪姣, 等. 胃癌分子靶向治疗的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 329-333.
 - [25] 王莹莹, 张涛. 抗血管生成联合免疫治疗在晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3052-3055.
 - [26] Zhu, A.X., Kang, Y., Yen, C., Finn, R.S., Galle, P.R., Llovet, J.M., et al. (2019) Ramucirumab after Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma and Increased A-Fetoprotein Concentrations (REACH-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 282-296. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30937-9)
 - [27] Zhu, A.X., Finn, R.S., Mulcahy, M., Gurtler, J., Sun, W., Schwartz, J.D., et al. (2013) A Phase II and Biomarker Study of Ramucirumab, a Human Monoclonal Antibody Targeting the VEGF Receptor-2, as First-Line Monotherapy in Patients

-
- with Advanced Hepatocellular Cancer. *Clinical Cancer Research*, **19**, 6614-6623.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1442>
- [28] Yoh, K., Hosomi, Y., Kasahara, K., Yamada, K., Takahashi, T., Yamamoto, N., *et al.* (2016) A Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ramucirumab Plus Docetaxel vs Placebo Plus Docetaxel in Japanese Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer after Disease Progression on Platinum-Based Therapy. *Lung Cancer*, **99**, 186-193.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.019>
- [29] 王秋莹, 刘庆玲, 范春香, 等. EGFR 酪氨酸激酶抑制剂联合新辅助化疗对胃癌肝转移患者根治术切除率及预后的影响[J]. 中国卫生工程学, 2024, 23(1): 49-52.