

血管生成重塑与急性白血病骨髓微环境：从机制解析到靶向治疗策略

陆天乐

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

目的: 综述急性白血病骨髓微环境血管生成机制及其介导的化疗耐药, 探讨抗血管生成治疗策略。方法: 检索PubMed等数据库, 纳入近年相关文献, 从分子通路及治疗策略维度综合分析。结果: 白血病细胞经VEGF/VEGFR等通路诱导骨髓异常血管生成, 重塑白血病干细胞生态位。不同亚型血管表型异质性显著: FLT3-ITD AML呈动脉减少/静脉增多, T-ALL经PERK-ATF4-JAG1轴破坏造血微环境。血管生成通过细胞黏附、ECM屏障及免疫抑制介导耐药。单药疗效有限, 联合治疗具协同潜力; 纳米系统可经“血管正常化”逆转耐药。结论: 血管生成是急性白血病微环境重塑的核心, 未来需借助新技术精准界定治疗窗口, 开发个体化联合方案。

关键词

急性白血病, 血管生成, 骨髓微环境, 化疗耐药

Angiogenesis Remodeling and Bone Marrow Microenvironment in Acute Leukemia: From Mechanistic Insights to Targeted Therapeutic Strategies

Tianle Lu

Clinical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

Objective: To review the mechanisms of angiogenesis in the bone marrow microenvironment of acute leukemia and its mediation of chemoresistance, and to explore anti-angiogenic therapeutic strategies. **Methods:** Relevant literature published in recent years was retrieved from PubMed and other databases, and comprehensively analyzed from the dimensions of molecular pathways and therapeutic strategies. **Results:** Leukemia cells induce abnormal angiogenesis in the bone marrow through VEGF/VEGFR and other signaling pathways, thereby remodeling the leukemia stem cell niche. Significant vascular phenotypic heterogeneity exists across different subtypes: FLT3-ITD AML is characterized by reduced arterioles and increased venules, while T-ALL disrupts the hematopoietic microenvironment via the PERK-ATF4-JAG1 axis. Angiogenesis mediates drug resistance through cell adhesion, extracellular matrix barrier formation, and immune suppression. Monotherapy shows limited efficacy, whereas combination therapy demonstrates synergistic potential; nano systems can reverse drug resistance through "vascular normalization". **Conclusion:** Angiogenesis is a central driver of microenvironment remodeling in acute leukemia. Future research should utilize novel technologies to precisely define therapeutic windows and develop personalized combination anti-angiogenic regimens.

Keywords

Acute Leukemia, Angiogenesis, Bone Marrow Microenvironment, Chemoresistance

Copyright © 2026 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

1.1. 血管生成的基本生物学概念

血管生成(angiogenesis)是指从已存在的血管网络中形成新血管的过程,是胚胎发育、组织修复及女性生殖周期等生理活动中不可或缺的环节。在病理状态下,尤其是肿瘤发生发展中,血管生成被异常激活,成为支持肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的关键机制之一。在实体瘤中,血管生成早已被确立为治疗靶点,其中血管内皮生长因子(VEGF)/VEGFR 信号通路是最具代表性的促血管生成通路,针对该通路的抗血管生成治疗已成为多种癌症的标准治疗策略之一[1]。

1.2. 急性白血病的临床研究背景

急性白血病主要包括急性髓系白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL),是一组高度异质性的造血干细胞恶性克隆性疾病。尽管近年来靶向治疗(如 BCL-2 抑制剂 venetoclax、FLT3 抑制剂、Menin 抑制剂等)和免疫治疗(如双特异性 T 细胞接合器 blinatumomab、CAR-T 细胞疗法)显著改善了部分患者的预后,但高危亚型如 TP53 突变型、MECOM 重排型或继发性 AML 仍面临治疗反应差、复发率高和生存期短等严峻挑战[2]。骨髓微环境在白血病发生、耐药及复发中扮演关键角色,白血病细胞可通过诱导内皮激活导致弥散性血管内凝血、白细胞淤滞及多器官功能障碍等急性并发症[3]。

因此,深入解析白血病与骨髓血管微环境的相互作用,探索新的治疗靶点,对于突破当前治疗瓶颈具有重要的临床意义。

2. 血管生成相关的骨髓微环境重塑与疾病特征

2.1. 骨髓新生血管对白血病细胞增殖与侵袭的促进作用

在急性白血病中，骨髓新生血管不仅是疾病进展的伴随现象，更是主动参与白血病细胞增殖、存活与侵袭的关键驱动因素。研究表明，急性髓系白血病(AML)细胞可通过分泌多种促血管生成因子，如 VEGF、CTGF 等，诱导骨髓内皮细胞活化并促进异常血管形成[4]。这种血管生成过程重塑了骨髓微环境，为白血病干细胞(LSCs)提供了保护性生态位，从而支持其扩增并增强侵袭能力[5]。此外，AML 细胞还可通过直接相互作用诱导骨髓基质细胞无效成骨分化，依赖 Notch 信号通路激活，进一步富集前成骨细胞区域以利于白血病发生发展[6]。在 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)中，骨髓内皮细胞的 PERK-eIF2 α -ATF4 轴被激活，导致 VEGFA 和 JAG1 等促血管生成因子上调，同时抑制 SCF 和 CXCL12 表达，破坏正常造血干细胞维持机制，并促进白血病细胞扩散[7]。值得注意的是，三维荧光成像显示 B 细胞前体 ALL 细胞主要定位于血管周围区域，提示血管微环境对白血病细胞的空间定位和生存具有决定性作用[8]。这些证据共同表明，骨髓新生血管不仅为白血病细胞提供结构支撑，更通过信号传导、代谢支持和免疫调节等多维度机制促进其恶性行为。

2.2. 不同亚型急性白血病的血管生成表型差异

不同亚型的急性白血病在血管生成表型上呈现显著异质性，反映了其独特的微环境依赖性和生物学行为。在急性早幼粒细胞白血病(APL)患者中，骨髓微环境中存在异常增高的血管生成水平；体外共培养实验显示，NB4 APL 细胞可显著促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)形成管状结构，并上调 IL-6 及 VEGF mRNA 表达，而褪黑素干预可有效抑制该过程[9]。相比之下，T-ALL 表现出更为广泛的骨髓浸润模式，其细胞不仅分布于血管周围，还广泛存在于 Nestin+周细胞和血管窦区域，且在化疗压力下扩散加剧，提示其对血管微环境的依赖更具动态性和空间多样性[8]。在 AML 中，FLT3-ITD 突变亚型展现出独特的血管重塑特征：表现为动脉减少、静脉增多，这一现象由白血病细胞分泌的 TNF α 诱导内皮细胞 miR-126 表达下调所致[10]。治疗后，酪氨酸激酶抑制剂虽可降低 TNF α 水平并恢复 miR-126 表达，但反而增强内皮细胞对 LSCs 的保护作用，形成治疗抵抗[10]。此外，单细胞分析揭示 AML 患者骨髓中存在代谢异质性，不同白血病克隆可能通过差异化利用氧气和能量资源影响局部血管状态[11]。这些发现表明，血管生成表型不仅因白血病谱系(髓系 vs. 淋巴系)而异，亦受特定遗传背景(如 FLT3-ITD、ETV6-RUNX1)调控，为亚型特异性干预策略提供依据。

2.3. 血管生成介导化疗耐药的机制

血管生成在急性白血病化疗耐药中的作用日益受到关注，其机制涉及物理屏障形成、细胞黏附依赖性保护、代谢重编程及免疫抑制微环境构建等多个层面。首先，白血病细胞与骨髓内皮细胞或细胞外基质(ECM)的黏附可直接介导耐药。例如，AML 细胞通过上调 E-选择素配体(如 FUT7 和 ST3GAL4)，增强与内皮 E-选择素的结合，在 5-氮杂胞苷治疗后该黏附作用进一步强化，导致药物无法有效接触靶细胞；而联合使用 E-选择素拮抗剂 uproleselan 可逆转此效应并延长小鼠生存期[12]。其次，ECM 的异常沉积和交联也构成物理屏障，限制药物渗透。研究显示，靶向 LOXL2 的纳米制剂可破坏胶原结构完整性，阻断白血病细胞与 ECM 的接触依赖性相互作用，显著增强阿糖胞苷疗效[13]。再者，血管相关代谢改变亦促进耐药。AML 骨髓中乳酸水平升高，通过激活 GPR81 信号通路，诱导白血病相关巨噬细胞(LAMs)极化为免疫抑制表型，同时直接支持白血病细胞生长并削弱正常造血支持功能[14]。此外，脂肪分化型间充质干细胞(MSCs)通过激活 PI3K/Akt 通路并诱导糖酵解、谷氨酰胺及脂质代谢重编程，显著增强 AML 细胞对柔红霉素和阿糖胞苷的耐药性，并伴随 IL-6 分泌增加[15]。在复发性 AML 中，TRIM44 高表达驱动调节性 T 细胞(Treg)活化，增强肿瘤-Treg 通讯，介导凋亡逃逸和上皮-间质转化样特征，导致阿糖胞苷耐

药；而天然化合物辛诺宁可靶向抑制 TRIM44，恢复药物敏感性[16]。

综上，血管生成不仅通过结构性改变阻碍药物递送，更通过复杂的细胞互动与代谢-免疫网络构建耐药微环境，成为克服治疗抵抗的关键靶点。

3. 调控急性白血病血管生成的关键通路核心分子

3.1. 经典促血管生成信号通路(VEGF/VEGFR)

血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 VEGFR 信号通路是调控急性白血病中血管生成的核心机制之一。在急性髓系白血病(AML)和急性早幼粒细胞白血病(APL)患者中，骨髓微环境呈现显著的血管生成增加，且 VEGF 表达水平升高[9]。体外研究表明，抑制 VEGF mRNA 表达可有效削弱白血病细胞诱导的血管生成能力[9]。VEGF 不仅促进内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成，还通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞功能，介导免疫抑制状态，从而为白血病细胞提供有利的生存条件[17] [18]。此外，在 FLT3-ITD+ AML 中，白血病细胞分泌的 TNF α 可下调内皮细胞中 miR-126 表达，间接影响 VEGF 相关信号传导，进一步重塑骨髓血管结构[10]。

临床转化启示(Translational Implications): VEGF/VEGFR 通路作为最成熟的抗血管生成靶点，检测患者骨髓血浆中高水平的 VEGF 或血管内皮细胞 VEGFR2 的磷酸化状态，是筛选经典抗血管生成药物(如贝伐珠单抗、索拉非尼)获益人群的基础指标；基于血管正常化理论，在 VEGF 抑制剂给药后特定时间窗内联合化疗，可最大化药物递送效率。

3.2. 非编码 RNA 对血管生成的调控作用

近年来，非编码 RNA 在急性白血病血管生成调控中的作用逐渐受到关注。长链非编码 RNA SNHG5 在 AML 中被转录因子 YY1 上调，通过构建 SNHG5/miR-26b/CTGF/VEGFA 轴，最终激活 VEGFA 信号通路，显著促进骨髓血管生成[4]。这一发现揭示了 lncRNA 可通过“ceRNA”机制调控关键促血管生成因子的表达。

微小 RNA (miRNA)同样在血管生成调控中扮演重要角色。在 FLT3-ITD+ AML 模型中，内皮细胞 miR-126 的表达因白血病细胞分泌的 TNF α 而下调，导致 CD31+Sca-1+内皮细胞减少，削弱对白血病干细胞的保护作用；而在抗白血病治疗后，miR-126 表达恢复，反而可能通过增强内皮细胞供应而成为外在耐药机制的一部分[10]。此外，内皮细胞来源的凋亡外泌体(EC-Apo-EVs)携带的 miR-30a-5p 可通过抑制 PML 基因，激活 EGFR/PI3K/AKT/VEGF 信号通路，促进内皮细胞分化及血管生成[19]。这些结果表明，非编码 RNA 不仅参与白血病细胞自身的生物学行为调控，还可通过旁分泌或外泌体介导的方式影响骨髓内皮细胞功能，从而重塑血管微环境。

临床转化启示：非编码 RNA 的调控网络为开发新型液体活检标志物和靶点特异性干预提供了独特优势。骨髓或外泌体中 SNHG5、miR-26b 的表达水平可作为预测抗血管生成治疗反应的潜在分层指标；而内皮细胞来源凋亡外泌体 miR-30a-5p 的促血管作用，提示阻断外泌体摄取或靶向 PML-EGFR 轴可能成为辅助策略。

3.3. 驱动基因与微环境互塑：代谢重编程与免疫抑制的深层机制

白血病驱动基因不仅通过细胞自主途径决定恶性克隆的增殖与存活，更通过重塑骨髓微环境的代谢与免疫景观，间接调控血管生成与治疗反应。

3.3.1. 表观遗传与融合基因对微环境的间接重塑

表观遗传修饰与融合基因通过多层次机制间接重塑肿瘤微环境，其作用并非直接改变基质结构，而

是经由调控基因表达、细胞互作及免疫应答等中间环节实现。现有证据表明, ASXL1、SRSF2 和 EZH2 等染色质调节基因的突变可干扰组蛋白修饰或 RNA 剪接, 改变下游基因表达程序, 进而影响白血病细胞与内皮细胞的相互作用网络[20]。MLL-AF4 融合蛋白通过干扰 Pol I 转录和核糖体生物合成, 可能间接调控血管生成相关通路的活性[21]; CBFA2T3-GLIS2 融合蛋白在内皮细胞共培养系统中可促进造血干细胞向白血病转化, 直接证实内皮微环境在融合基因驱动型白血病中的结构性支持作用[22]。基于现有证据推测, 在 AML 中, DNMT3A 突变作为最常见的表观遗传变异之一, 虽尚无直接证据证实其对 VEGF 或血管生成的调控, 但其介导的 DNA 低甲基化可能激活促血管生成因子(如 MMP9、ANGPT2)的启动子区域, 或通过改变造血干/祖细胞的分化轨迹, 间接增加微环境中促血管细胞因子的分泌负荷。类似地, IDH1/2 突变产生的致癌代谢物 2-羟甲基戊二酸(2-HG)可通过抑制脯氨酰羟化酶(PHD)稳定 HIF-1 α , 进而驱动 VEGF 转录, 该机制在实体瘤中已获验证, 在 AML 骨髓微环境中的具体贡献亟待功能实验确认。TET2 缺失可能通过影响 5-羟甲基胞嘧啶(m5C)修饰, 调控血管稳态相关基因(如 TIE2、ANG1)的表达, 但其在白血病血管生成中的直接因果性仍属推测。

3.3.2. 代谢重编程：血管 - 白血病共生系统的分子细节

代谢重编程是连接基因突变与微环境适应的核心环节。白血病细胞与微环境细胞通过代谢耦联形成共生系统, 主动塑造促血管生成和耐药微环境。AML 患者骨髓微环境(BMME)中乳酸为最显著升高的代谢物, 浓度显著高于健康对照, 源于白血病细胞有氧糖酵解(Warburg 效应)增强[23]。线粒体柠檬酸转运蛋白 SLC25A1 调控柠檬酸外流, 为脂质合成提供前体, 在 AML 脂代谢重编程中发挥关键作用[24]。白血病细胞重编程谷氨酰胺、精氨酸等氨基酸代谢以满足生物合成与氧化还原需求[25]。乳酸酸化微环境促进血管生成, 扩大营养供应; 脂肪细胞释放脂质被白血病细胞摄取; 氨基酸竞争与脂质代谢协同驱动免疫逃逸[26]。基于现有证据推测, 由于三大代谢轴并非孤立运作, 而是通过能量供应、氧化还原稳态和免疫调控的多维耦合, 共同维系血管 - 白血病共生网络, 因此靶向代谢重编程, 开发代谢靶向联合疗法(如代谢调节剂 + 免疫治疗)有望与抗血管生成策略协同, 破解微环境介导的治疗抵抗。

3.3.3. 免疫抑制微环境的构建：血管网络的免疫调节功能

血管生成不仅是结构性支撑, 更是免疫抑制微环境的主动构建者。在 Treg 调控层面, 复发性 AML 中 TRIM44 的高表达通过激活 NF- κ B 或抑制 FOXP3 负调控因子, 驱动调节性 T 细胞(Treg)的分化与募集[16]。这些 Treg 通过 CTLA-4、LAG-3 等检查点分子抑制 CD8⁺效应 T 细胞, 同时分泌大量 IL-10、TGF- β 和 VEGF, 直接促进内皮细胞存活和血管成熟, 形成“免疫 - 血管”互利网络。TRIM44 还可能通过调控 EZH2 的稳定性, 影响 H3K27me3 在免疫相关基因启动子区的沉积, 从而表观遗传性地锁定免疫抑制状态。在巨噬细胞极化层面, 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)作为 TME 中最丰富的免疫细胞, 主要呈现 M2 表型[27] [28]。M2-TAMs 通过分泌 VEGF、PTN 等因子及携带 hsa_circ_0058495 的外泌体, 激活 MEKK1-ERK 等通路, 显著促进异常血管生成与重塑[29] [30]。在血管化乳腺/肺癌模型中, M2 巨噬细胞还通过 CSF-1R 介导的 CCL2/CCL7 分泌增强单核细胞募集, 扩大免疫抑制细胞库[31]。在内皮细胞免疫检查点层面, VEGF 通过 VEGFR2-SRC-STAT3 通路诱导内皮细胞表达 PD-L1, 形成“血管免疫屏障” [32] [33]。内皮细胞 PD-L1 与循环或骨髓驻留 T 细胞表面的 PD-1 结合, 导致 T 细胞功能耗竭。同时, VEGF 刺激内皮细胞释放可溶性 PD-L1 (sPD-L1), 其水平与全身免疫抑制程度正相关。基于现有证据推测 TRIM44 可能通过调控 EZH2 蛋白稳定性, 影响 H3K27me3 在免疫相关基因启动子区的沉积, 从而表观遗传性地锁定免疫抑制状态; 同时 VEGF 可能通过 VEGFR2-SRC-STAT3 级联通路诱导 PD-L1 转录。

临床转化启示: 驱动基因 - 微环境互塑的多层网络为精准干预提供了多维靶点。在生物标志物开发方面, 整合骨髓乳酸水平、脂质组学特征及免疫抑制细胞谱(Treg 比例、M2/M1 巨噬细胞比值), 可构建

“代谢-免疫-血管”三维分层模型，预测抗血管生成治疗的获益人群。在联合治疗方案设计方面，代谢干预与抗血管生成的协同具有明确前景。在靶向驱动基因方面，针对 DNMT3A、IDH1/2 突变的表观遗传药物(如地西他滨、艾伏尼布)可能通过逆转微环境重编程间接发挥抗血管作用，此类“一药多效”策略值得探索。未来需借助空间多组学技术，在单细胞分辨率下解析基因突变-代谢状态-免疫表型的空间共定位关系，为个体化联合方案提供分子地图。

4. 急性白血病抗血管生成治疗的研究进展

4.1. 单药抗血管生成治疗的临床研究结果

针对血管内皮生长因子(VEGF)/VEGFR 通路的单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)是目前最常用的抗血管生成药物，在多种肿瘤中已获批应用近二十年，贝伐珠单抗和索拉非尼为代表性药物[34] [35]。然而，在急性白血病中的单药抗血管生成治疗临床获益仍有限，部分原因在于不良反应、获得性耐药、肿瘤复发以及缺乏经验证的预测性生物标志物[34]。尽管体外研究表明褪黑素可显著抑制急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞系 NB4 与人脐静脉内皮细胞(HUVECs)共培养体系中的血管生成，降低 VEGF mRNA 表达及白介素-6 分泌，并改善凝血与纤溶异常，提示其潜在抗血管生成作用[9]，但相关临床试验数据仍较为匮乏。总体而言，单药抗血管生成策略在急性白血病中尚未展现出明确的生存优势，亟需更深入的机制探索与患者分层策略。

4.2. 抗血管生成联合化疗、靶向治疗及免疫治疗的探索

鉴于单药疗效的局限性，近年来研究聚焦于抗血管生成与其他治疗模式的联合应用。抗血管生成药物可通过“血管正常化”改善肿瘤微环境，增强化疗药物递送效率，并逆转免疫抑制状态，从而提升联合治疗效果[35] [36]。例如，在实体瘤中，抗 VEGF 治疗可抑制 VEGFR2+髓系细胞表达程序性死亡配体 1 (PD-L1)，增强 T 细胞活化，提高免疫检查点阻断的疗效[32]；同时，贝伐珠单抗和舒尼替尼可抑制 VEGF 诱导的内皮细胞 PD-L1 积累与可溶性 PD-L1 (sPD-L1)分泌，提示其对免疫微环境的调节作用具有性别特异性[33]。虽然这些证据主要来自实体瘤研究，但其机制在急性白血病微环境中可能同样适用。此外，阿克拉霉素(ACM)与异基因 NK 细胞联合治疗 AML 细胞系可显著增强细胞毒性，其机制涉及免疫原性细胞死亡(ICD)相关分子上调，间接支持抗血管生成与免疫治疗协同的可能性[37]。尽管如此，联合策略在乳腺癌、胶质母细胞瘤和胰腺癌中效果不佳的报道也提示，需谨慎评估适应症与治疗窗口[38]。

4.3. 新型抗血管生成策略的开发

为克服传统抗血管生成药物靶向性差、生物利用度低及耐药等问题，新型治疗策略不断涌现，其中纳米技术平台展现出显著优势。例如，一种基于壳聚糖的纳米颗粒系统(CS-siRNA/PEITC&L-cRGD NPs)可靶向递送 VEGF siRNA 和苯乙异硫氰酸酯(PEITC)至肿瘤血管内皮细胞与肿瘤细胞，实现抗血管生成与诱导凋亡的双重效应，具有良好的生物相容性[39]。另一项研究开发的双特异性分子印迹纳米导弹(bsMINM)可同时抑制 VEGF 和 Delta 样配体 4 (DLL4)，在异种移植模型中显著抑制肿瘤血管生成与生长，并削弱二者间的负反馈回路[40]。此外，载有 nutlin-3a 的 ApoE 功能化聚合物压电纳米颗粒在超声刺激下可抑制人脑微血管内皮细胞的促血管生成行为，减少管状结构形成与迁移侵袭[41]；而近红外-II (NIR-II) 响应型水凝胶抗血管生成剂(WB@水凝胶)通过持续释放一氧化氮(NO)激活野生型 p53，将促血管生成肿瘤微环境转化为抗血管生成状态，有效抑制肿瘤生长并减少复发[42]。这些新兴策略不仅提升了药物靶向性与疗效，还通过响应肿瘤微环境或外部刺激实现精准调控。同时，针对非编码 RNA (如 lncRNA SNHG5) 或表观遗传调控因子(如 SMYD2)的新靶点也被提出，为抗血管生成治疗提供分子层面的创新方向[4] [43]。

未来,结合单细胞测序与空间组学等技术,有望进一步解析急性白血病血管微环境的异质性,推动个体化抗血管生成治疗的发展[44]。

5. 当前研究的局限性与争议

5.1. 基础研究中部分调控机制的不确定性

尽管近年来对急性白血病中血管生成的调控网络有了显著拓展,但多个关键分子通路的作用机制仍存在较大不确定性。例如,长链非编码 RNA (lncRNAs)被证实可通过如 SNHG5/miR-26b/CTGF/VEGFA 轴促进血管生成,在急性髓系白血病(AML)中发挥促血管作用[4],但其在不同亚型白血病中的表达谱、功能异质性及与其他调控因子的交互关系尚未系统阐明。此外,Notch 信号通路虽被确认在内皮细胞分化和血管稳态中起关键作用,但其功能受糖基化、泛素化等翻译后修饰(PTMs)精细调控,而这些修饰在白血病微环境中的动态变化及其对血管生成的具体影响仍缺乏清晰证据[2]。更复杂的是,某些调控因子可能具有双重甚至矛盾的功能,如 miR-126 在 FLT3-ITD+ AML 模型中既参与内皮细胞再生,又通过向白血病干细胞(LSCs)传递信号促进其增殖,从而削弱治疗效果[10]。这种机制上的双向性使得靶向干预策略的设计面临巨大挑战。此外,肿瘤相关内皮细胞的起源问题在实体瘤中尚存争议[45],而在急性白血病骨髓微环境中,新生血管内皮细胞是否完全来源于宿主、是否存在白血病细胞转分化或融合现象,目前亦无定论,制约了对血管生成本质的理解。

5.2. 临床转化中抗血管生成治疗获益人群的争议

抗血管生成治疗在急性白血病中的临床转化面临获益人群界定不清的核心难题。尽管 VEGF/VEGFR 通路被广泛认为是关键靶点[1],但现有临床试验未能明确识别出对该类治疗敏感的生物标志物或分子亚型。例如,在非小细胞肺癌中,胶原沉积丰富的“装甲-冷”亚型对抗血管生成治疗反应更佳,提示组织微环境特征可指导治疗选择[46],但在急性白血病中,尚缺乏类似可靠的预测性标志物。单细胞研究虽发现 APLN 尖端细胞在血管生成早期阶段与疾病进展及抗 VEGF 治疗反应相关[44],但其在白血病患者骨髓中的表达水平与临床结局的关联尚未验证。此外,抗血管生成治疗需精准把握“血管正常化时间窗”以实现最佳疗效,但该窗口期在个体间差异显著,且缺乏实时监测手段[47]。虽然靶向 VEGFR2 的纳米气泡可在肝肿瘤模型中增强超声成像以评估疗效[48],但此类技术在急性白血病骨髓微环境中的适用性仍待探索。更重要的是,部分研究提示抗血管生成干预可能在特定情境下产生不利后果,如 TKI 治疗后恢复的 miR-126 表达虽促进血管修复,却意外激活 LSCs 导致治疗抵抗[10],这进一步加剧了临床决策的复杂性,使得“谁应接受治疗”成为悬而未决的关键问题。

5.3. 抗血管生成治疗耐药机制认识不足

当前对抗血管生成治疗耐药机制的理解仍十分有限,尤其在急性白血病背景下。传统抗血管生成药物如酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和 VEGF 单克隆抗体虽在理论上可阻断促血管信号,但临床实践中常出现获得性耐药和肿瘤复发[34]。耐药可能源于肿瘤微环境的代偿性重塑,例如缺氧和酸中毒等异常代谢状态可激活替代促血管通路,而肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞等基质成分亦可分泌旁分泌因子绕过 VEGF 依赖性血管生成[49]。此外,VEGF 与 DLL4 之间存在负反馈环路,单一靶向 VEGF 可能导致 DLL4 代偿性上调,从而维持血管生成[40],提示多靶点干预的必要性。值得注意的是,长链非编码 RNA 不仅参与血管生成调控,还可能介导抗血管生成治疗耐药,成为潜在的新靶点[50],但其具体作用机制及临床干预价值尚待深入研究。同时,SH2 在肿瘤相关内皮细胞中通过 ASK1/c-Jun/SOX7 轴调控血管生成,其抑制可促进血管正常化[51],但该通路在耐药过程中的动态变化仍未阐明。更为棘手的是,部分抗血管生成

策略可能因缺乏组织特异性而引发严重毒性，如靶向 Notch 相关翻译后修饰虽具治疗潜力，却受限于系统性副作用[2]。综上，耐药机制的复杂性和多因素交织特性，使得开发有效克服耐药的策略面临严峻挑战。

6. 总结与核心结论

血管生成在急性白血病中的作用已从早期“不依赖新生血管”的传统认知，逐步演变为当前对其在疾病发生、发展、微环境重塑及治疗抵抗中关键角色的深入理解。分子机制层面，多种信号通路和调控元件被证实参与急性白血病相关血管生成。在临床转化方面，抗血管生成策略虽在实体瘤中广泛应用，但在急性白血病中的单药疗效有限，亟需联合治疗以克服耐药。

当前研究仍面临多重挑战：部分调控机制尚存争议，如 Notch 通路因缺乏组织特异性导致毒性限制其临床应用[2]；抗血管生成治疗的获益人群尚未明确，且耐药机制复杂多样[10]。未来需借助单细胞测序、空间组学等新兴技术深入解析血管-白血病细胞互作的时空动态，并结合功能药敏测试与多维生物标志物开发，优化联合治疗方案，实现精准干预。

综上，血管生成不仅是急性白血病病理生理的重要组成部分，更是一个具有高度临床转化潜力的治疗靶点，其系统性研究将为改善患者预后提供新的战略方向。

参考文献

- [1] Lorenc, P., Sikorska, A., Molenda, S., Guzniczak, N., Dams-Kozłowska, H. and Florczak, A. (2024) Physiological and Tumor-Associated Angiogenesis: Key Factors and Therapy Targeting VEGF/VEGFR Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **180**, Article 117585. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117585>
- [2] Wang, J., Zhang, M. and Wang, D. (2025) Posttranslational Modifications in Regulating Notch Signaling Pathway and Tumor Angiogenesis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Journal of Molecular Cell Biology*, **17**, mjaf051. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaf051>
- [3] Fodil, S., Arnaud, M., Vaganay, C., Puissant, A., Lengline, E., Mooney, N., *et al.* (2022) Endothelial Cells: Major Players in Acute Myeloid Leukaemia. *Blood Reviews*, **54**, Article 100932. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100932>
- [4] Li, Z., Cheng, J., Song, Y., Li, H. and Zheng, J. (2021) LncRNA SNHG5 Upregulation Induced by YY1 Contributes to Angiogenesis via miR-26b/CTGF/VEGFA Axis in Acute Myelogenous Leukemia. *Laboratory Investigation*, **101**, 341-352. <https://doi.org/10.1038/s41374-020-00519-9>
- [5] Yao, Y., Li, F., Huang, J., Jin, J. and Wang, H. (2021) Leukemia Stem Cell-Bone Marrow Microenvironment Interplay in Acute Myeloid Leukemia Development. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00233-2>
- [6] Tomasoni, C., Arsuffi, C., Donsante, S., Corsi, A., Riminucci, M., Biondi, A., *et al.* (2023) AML Alters Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Commitment via Notch Signaling. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1320497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1320497>
- [7] Liu, C., Chen, Q., Shang, Y., Chen, L., Myers, J., Awadallah, A., *et al.* (2022) Endothelial PERK-ATF4-JAG1 Axis Activated by T-ALL Remodels Bone Marrow Vascular Niche. *Theranostics*, **12**, 2894-2907. <https://doi.org/10.7150/thno.67710>
- [8] Barz, M.J., Behrmann, L., Capron, D., Zuchtriegel, G., Steffen, F.D., Kunz, L., *et al.* (2022) B- and T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemias Evade Chemotherapy at Distinct Sites in the Bone Marrow. *Haematologica*, **108**, 1244-1258. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280451>
- [9] Amirzargar, M.R., Shahriyari, F., Shahidi, M., Kooshari, A., Vafajoo, M., Nekouian, R., *et al.* (2023) Angiogenesis, Coagulation, and Fibrinolytic Markers in Acute Promyelocytic Leukemia (NB4): An Evaluation of Melatonin Effects. *Journal of Pineal Research*, **75**, e12901. <https://doi.org/10.1111/jpi.12901>
- [10] Zhang, B., Nguyen, L.X.T., Zhao, D., Frankhouser, D.E., Wang, H., Hoang, D.H., *et al.* (2021) Treatment-Induced Arteriole Revascularization and miR-126 Enhancement in Bone Marrow Niche Protect Leukemic Stem Cells in Aml. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01133-y>
- [11] Xu, B., Zhou, Z., Wen, Y., Li, Z., Huang, Z. and Li, Y. (2022) The Immunometabolic Landscape of the Bone Marrow Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00332-8>

- [12] Enjeti, A.K., Fogler, W.E., Smith, T.A.G., Lincz, L.F., Bond, D.R. and Magnani, J.L. (2024) Combining 5-Azacidine with the E-Selectin Antagonist Uproleselan Is an Effective Strategy to Augment Responses in Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **204**, 2264-2274. <https://doi.org/10.1111/bjh.19466>
- [13] Hong, S., Peng, P., Yao, C., Huang, Y., Cai, S., Huang, T., *et al.* (2025) Bone Marrow-Targeted LOXL2 Inhibitor-Loaded Yolk-Shell Nanoparticle Overcomes Extracellular Matrix-Mediated Chemotherapy Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *International Journal of Pharmaceutics*, **679**, Article 125730. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125730>
- [14] Soto, C.A., Lesch, M.L., Becker, J.L., Sharipol, A., Khan, A., Schafer, X.L., *et al.* (2026) Elevated Lactate in AML Bone Marrow Contributes to Macrophage Polarization via GPR81 Signaling. *Blood Advances*, **10**, 1614-1629. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016400>
- [15] Pan, Z., Hu, R., Li, D., Deng, S., Yi, H., Duan, Z., *et al.* (2025) Integrated Metabolomic and Transcriptomic Analysis Identifies Adipogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells as a Driver of Chemoresistance in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03550-0>
- [16] Deng, Z., Deng, W., Tang, N., Ban, C., Wu, Y., Gong, M., *et al.* (2026) Spatial-Single Cell Multiomics Reveals TRIM44-Driven Treg Differentiation and Drug Resistance in AML: Therapeutic Reversal by Sinomenine. *Phytomedicine*, **153**, Article 157885. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.157885>
- [17] Choi, S.H., Yoo, S.S., Lee, S.Y. and Park, J.Y. (2022) Anti-Angiogenesis Revisited: Reshaping the Treatment Landscape of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Archives of Pharmacal Research*, **45**, 263-279. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01382-6>
- [18] Shaw, P., Dwivedi, S.K.D., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. and Rao, G. (2024) VEGF Signaling: Role in Angiogenesis and Beyond. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1879**, Article 189079. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189079>
- [19] Lei, S., Zhou, J., Hu, X., Xie, J., Wang, L., Kou, T., *et al.* (2026) Apoptotic Vesicles from Endothelial Cells Promote Endothelial Progenitor Cell Differentiation and Angiogenesis via miR-30a-5p Mediated Activation of the EGFR/PI3K/AKT/VEGF Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **17**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s13287-026-04912-x>
- [20] Yu, H., Hong, J., Shin, D. and Lee, C. (2025) The Role of ASXL1, SRSF2, and EZH2 Mutations in Chromatin Dysregulation of Myelodysplastic Neoplasia and Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **39**, 2329-2339. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02657-9>
- [21] Siemund, A.L., Hanewald, T., Kowarz, E. and Marschalek, R. (2022) MLL-AF4 and a Murinized pSer-Variant Thereof Are Turning on the Nucleolar Stress Pathway. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00781-y>
- [22] Le, Q., Hadland, B., Smith, J.L., Leonti, A., Huang, B.J., Ries, R., *et al.* (2022) CBFA2T3-GLIS2 Model of Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia Identifies FOLR1 as a CAR T Cell Target. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e157101. <https://doi.org/10.1172/jci157101>
- [23] Chen, Y., Feng, Z., Kuang, X., *et al.* (2021) Increased Lactate in AML Blasts Upregulates TOX Expression, Leading to Exhaustion of CD8⁺ Cytolytic T Cells. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 5726-5742.
- [24] Chen, M., Li, W., Tao, Y., Hu, C., Ge, R., Kang, S., *et al.* (2025) SLC25A1 Reprograms Mitochondrial and Fatty Acid Metabolism to Promote the Progression of Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **111**, 1220-1234. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.287269>
- [25] Qiu, H., Shao, N., Liu, J., Zhao, J., Chen, C., Li, Q., *et al.* (2023) Amino Acid Metabolism in Tumor: New Shine in the Fog? *Clinical Nutrition*, **42**, 1521-1530. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.06.011>
- [26] Sung, Y., Kim, D.K., Kim, J.S., Kim, S., Kim, J.H. and Han, J.M. (2026) Metabolic Networks in the Tumor Microenvironment: Roles of Amino Acid and Lipid Metabolism Pathways in Cancer Progression and Therapy. *Experimental & Molecular Medicine*, **58**, 1128-1148. <https://doi.org/10.1038/s12276-026-01697-0>
- [27] Li, M., Jiang, P., Wei, S., Wang, J. and Li, C. (2023) The Role of Macrophages-Mediated Communications among Cell Compositions of Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1113312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113312>
- [28] Li, D., Zhang, T., Guo, Y., Bi, C., Liu, M. and Wang, G. (2024) Biological Impact and Therapeutic Implication of Tumor-Associated Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 498. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06888-z>
- [29] Tang, X., Chen, Z., Chen, C., *et al.* (2026) ICAM2 Loss Drives 5-Fluorouracil Resistance via TGF- β /Smad/SP1/PTN-Dependent Apoptosis Evasion and Macrophage Remodeling in Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **32**, Article 115301.
- [30] Lv, S., Zhang, J., Peng, X., Liu, H., Chu, T., Liu, Z., *et al.* (2025) Hsa_circ_0058495-Mediated IGF2BP2 Ubiquitination and M6a Modification of MEK1 Promote the Progression of PDAC. *Theranostics*, **15**, 9922-9943. <https://doi.org/10.7150/thno.117202>

- [31] Nguyen, H.T., Kan, E.L., Humayun, M., Gurvich, N., Offeddu, G.S., Wan, Z., *et al.* (2025) Patient-Specific Vascularized Tumor Model: Blocking Monocyte Recruitment with Multispecific Antibodies Targeting CCR2 and Csf-1r. *Biomaterials*, **312**, Article 122731. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122731>
- [32] Zhang, Y., Huang, H., Coleman, M., Ziemys, A., Gopal, P., Kazmi, S.M., *et al.* (2021) VEGFR2 Activity on Myeloid Cells Mediates Immune Suppression in the Tumor Microenvironment. *JCI Insight*, **6**, e150735. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150735>
- [33] Baggio, C., Ramaschi, G.E., Oliviero, F., Ramonda, R., Sfriso, P., Trevisi, L., *et al.* (2023) Sex-Dependent PD-L1/sPD-L1 Trafficking in Human Endothelial Cells in Response to Inflammatory Cytokines and VEGF. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **162**, Article 114670. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114670>
- [34] Liu, Z., Chen, H., Zheng, L., Sun, L. and Shi, L. (2023) Angiogenic Signaling Pathways and Anti-Angiogenic Therapy for Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01460-1>
- [35] Guo, Z., Jing, X., Sun, X., Sun, S., Yang, Y. and Cao, Y. (2024) Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Therapy. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2043-2051. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003231>
- [36] Giordo, R., Wehbe, Z., Paliogiannis, P., Eid, A.H., Mangoni, A.A. and Pintus, G. (2022) Nano-Targeting Vascular Remodeling in Cancer: Recent Developments and Future Directions. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 784-804. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.001>
- [37] Ye, Y., Liu, N., Zeng, Y., Guo, Z., Wang, X. and Xu, X. (2025) Aclacinomycin Enhances the Killing Effect of Allogeneic NK Cells on Acute Myeloid Leukemia Cells by Inducing Immunogenic Cell Death. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1521939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1521939>
- [38] Hu, H., Chen, Y., Tan, S., Wu, S., Huang, Y., Fu, S., *et al.* (2022) The Research Progress of Antiangiogenic Therapy, Immune Therapy and Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 802846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.802846>
- [39] Li, B., Niu, H., Zhao, X., Huang, X., Ding, Y., Dang, K., *et al.* (2024) Targeted Anti-Cancer Therapy: Co-Delivery of VEGF siRNA and Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) via cRGD-Modified Lipid Nanoparticles for Enhanced Anti-Angiogenic Efficacy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **19**, Article 100891. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100891>
- [40] Jin, F., Guan, P., Huang, L., Zhang, A., Gao, S., Wang, L., *et al.* (2025) DLL4/VEGF Bispecific Molecularly Imprinted Nanomissile for Robust Tumor Therapy. *Biomaterials*, **322**, Article 123412. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123412>
- [41] Şen, Ö., Marino, A., Pucci, C. and Ciofani, G. (2021) Modulation of Anti-Angiogenic Activity Using Ultrasound-Activated Nutlin-Loaded Piezoelectric Nanovectors. *Materials Today Bio*, **13**, Article 100196. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100196>
- [42] Zhao, S., Zhang, L., Deng, L., Ouyang, J., Xu, Q., Gao, X., *et al.* (2021) NIR-II Responsive Hydrogel as an Angiogenesis Inhibition Agent for Tumor Microenvironment Reprogramming. *Small*, **17**, Article 2103003. <https://doi.org/10.1002/smll.202103003>
- [43] Zhang, Y., Zhou, L., Xu, Y., Zhou, J., Jiang, T., Wang, J., *et al.* (2023) Targeting SMYD2 Inhibits Angiogenesis and Increases the Efficiency of Apatinib by Suppressing EGFL7 in Colorectal Cancer. *Angiogenesis*, **26**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09839-4>
- [44] Pan, X., Li, X., Dong, L., Liu, T., Zhang, M., Zhang, L., *et al.* (2024) Tumour Vasculature at Single-Cell Resolution. *Nature*, **632**, 429-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07698-1>
- [45] Han, Y., Zhu, B. and Meng, S. (2025) Endothelial Cell in Tumor Angiogenesis: Origins, Mechanisms, and Therapeutic Implication. *Genes & Diseases*, **12**, Article 101611. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101611>
- [46] Mei, J., Yang, K., Zhang, X., Luo, Z., Tian, M., Fan, H., *et al.* (2025) Intratumoral Collagen Deposition Supports Angiogenesis Suggesting Anti-Angiogenic Therapy in Armored and Cold Tumors. *Advanced Science*, **12**, Article 2409147. <https://doi.org/10.1002/adv.202409147>
- [47] Qi, Z., Yang, Q., Wang, Y., *et al.* (2025) Vicious-Cycle-Breaking Antiangiogenic Nano-Delivery Systems Potentiate and Simplify the Tumor Vascular Normalization Strategy. *International Journal of Pharmaceutics*, **681**, Article 125788.
- [48] Yu, H., Zheng, S., Wang, C., Xing, J. and Li, L. (2023) Novel Anti-VEGFR2 Antibody-Conjugated Nanobubbles for Targeted Ultrasound Molecular Imaging in a Rabbit VX2 Hepatic Tumor Model. *Journal of Materials Chemistry B*, **11**, 10956-10966. <https://doi.org/10.1039/d3tb01718d>
- [49] Li, Z., Ning, F., Wang, C., Yu, H., Ma, Q. and Sun, Y. (2021) Normalization of the Tumor Microvasculature Based on Targeting and Modulation of the Tumor Microenvironment. *Nanoscale*, **13**, 17254-17271. <https://doi.org/10.1039/d1nr03387e>
- [50] Liu, J., Zhang, Q., Yang, D., Xie, F. and Wang, Z. (2022) The Role of Long Non-Coding RNAs in Angiogenesis and Anti-Angiogenic Therapy Resistance in Cancer. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, **28**, 397-407.

- <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.012>
- [51] Xu, Z., Guo, C., Ye, Q., Shi, Y., Sun, Y., Zhang, J., *et al.* (2021) Endothelial Deletion of SHP2 Suppresses Tumor Angiogenesis and Promotes Vascular Normalization. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6310.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26697-8>