

综述

靶向抗VEGF/VEGFR结合的多肽抑制剂

何伊蕾, 王磊*, 叶飞*

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 血管新生与肿瘤、视网膜黄斑变性等多种疾病紧密相关。在血管新生过程中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)扮演着关键角色, 并且是调控血管新生的主要因素。因此, 靶向VEGF/VEGFR相互作用的药物能有效抑制肿瘤的生长或延缓视网膜黄斑变性的进程, 是临床上对抗肿瘤和治疗视网膜黄斑变性的关键药物。本文旨在通过分析和探讨血管新生的机制, 梳理和总结近年来上市的靶向VEGF/VEGFR相互作用的药物, 并概述当前研究中热门的靶向VEGF/VEGFR结合的多肽抑制剂, 以期为此类药物的开发提供新的思路和研究基础。

关键词: 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 抗血管新生; 抑制剂; 抗肿瘤

Peptide inhibitors targeting the interaction
of VEGF and VEGFR

HE Yilei, WANG Lei*, YE Fei*

(School of Life Science and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Angiogenesis is tightly related to various diseases such as tumors and retinal macular degeneration. During these processes, vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) play a key role in angiogenesis and both are the main factors to regulate the formation of new blood vessels. Therefore, drugs targeting the VEGF/VEGFR interaction can effectively inhibit tumor growth or delay the progression of retinal macular degeneration, which leads to the extensive use of them in clinical practice against tumors and retinal macular degeneration. This review aims to analyze and discuss the mechanisms of angiogenesis, summarize and conclude the drugs that target the VEGF/VEGFR interaction that have been marketed in recent years, and outline the current research of targeting VEGF/VEGFR binding with peptide inhibitors, with the hope of providing new research insights and experimental basis for the development of anti-angiogenic drugs.

Key Words: vascular endothelial growth factor; vascular endothelial growth factor receptors; anti-angiogenesis; inhibitor; anti-tumor

抗血管新生药物作为一种新兴的治疗策略, 已经在肿瘤、眼科疾病以及其他疾病的治疗中展现

出广泛的应用前景。血管新生是指在原血管组织的基础上形成新血管的过程, 在肿瘤的生长与转

收稿日期: 2024-12-18

基金项目: 浙江理工大学青年创新专项项目(24202106-Y)

第一作者: E-mail: 792018108@qq.com

*通信作者: 王磊, E-mail: wanglei@zstu.edu.cn; 叶飞, E-mail: yefei@zstu.edu.cn

移、糖尿病性视网膜病变等多种疾病中起着重要作用^[1]。通过抑制血管新生,抗血管新生药物能够有效减少肿瘤的血液供应,从而限制肿瘤的生长与转移,同时也能改善其他由异常血管生成引起的病理状况^[2]。常见的抗血管新生药物包括靶向血管内皮生长因子的单克隆抗体、融合蛋白以及靶向血管内皮生长因子受体的酪氨酸激酶抑制剂等。尽管这些药物在临床中取得了一定的疗效,但它们的临床效果仍然受到多种因素的限制,如耐药性、药物的不良反应和靶向性等。因此,深入研究抗血管新生药物的作用机制、优化治疗方案以及探索新的药物仍是当前医学研究的重要课题和热门研究方向。

1 与血管内皮生长因子和受体相关的血管新生机制

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是众多促进肿瘤血管生成的因子中活性最强的一种。它是一种相对分子质量为45 000的同源二聚体糖蛋白,在肿瘤血管新生过程中发挥着至关重要的作用^[3]。在对各种恶性及良性肿瘤的研究中,均观察到VEGF的异常高水平表达。VEGF通过与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合,触发其胞内酪氨酸激酶磷酸化,进而激活细胞内的信号传导通路,促进细胞的分裂与分化,并诱导肿瘤周围的血管新生^[4,5],这一过程为肿瘤的生长和转移创造了必要的条件。尽管VEGF可由多种细胞类型产生,包括内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞以及血小板等,但在癌症发展过程中,约60%的VEGF是由肿瘤细胞分泌的^[6]。因此,靶向VEGF和VEGFR的药物研究,在抗肿瘤领域获得了广泛的关注和应用。

VEGF是整个家族蛋白的统称,包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D以及胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)^[7]。VEGF-A和PlGF作为该家族中主要的血管新生促进因子,在血管生成过程中发挥关键作用^[7]; VEGF-B则主要参与维持血管的稳定性^[8];而VEGF-C和VEGF-D在淋巴管生成中发挥核心作用,二者对组织液循环和免疫监视具有重要意义^[9]。此外,VEGF-A和VEGF-

C在维持血管通透性方面扮演着不可或缺的角色^[9]。VEGF-A作为家族蛋白中含量最丰富且与肿瘤血管新生关系最密切的成员,其表达水平与肿瘤的侵袭性和不良愈后密切相关^[10]。因此,深入研究VEGF家族成员的功能及其调控机制,不仅有助于揭示血管新生的分子基础,也为开发新的抗血管生成治疗策略提供了重要的科学依据。

VEGF家族受体包括VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3以及神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)和神经纤毛蛋白-2(neuropilin-2, NRP-2)。其中,VEGFR1和VEGFR2是调控血管新生和改善血管通透性的关键受体,VEGFR3主要与淋巴管的形成相关^[11]。NRP-1和NRP-2是VEGFR的共受体,能够与VEGFR进行二聚作用,激活VEGFR下游信号通路^[11,12]。VEGF家族与VEGFR之间存在复杂的相互作用关系(图1)。其中,VEGF-A能同时与VEGFR1和VEGFR2结合;VEGF-B和PlGF仅与VEGFR1结合;VEGF-C和VEGF-D能够与VEGFR2和VEGFR3结合。VEGF家族与相应受体结合后,会激活受体的酪氨酸激酶,并通过下游RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR和NCK/p38/MAPKAPK2/3等信号通路刺激内皮细胞的增殖、分化、迁移及微管形成,最终促进新血管的生成^[13]。

2 抗血管新生药物的分类和作用机制

抗血管新生药物是一类具有明确靶点和清晰作用机制的靶向药物,广泛应用于肿瘤和视网膜黄斑变性的临床治疗^[1,14]。抗血管新生药物根据其作用靶点的差异,主要划分为两类:一类是抑制VEGFR酪氨酸激酶活性的小分子药物,另一类是靶向阻断VEGF与VEGFR结合的抗体和融合蛋白类药物。目前,小分子激酶抑制剂主要应用于抗肿瘤治疗领域^[15],而靶向阻断VEGF与VEGFR相互作用的抗体及融合蛋白类药物不仅用于抗肿瘤治疗,还被广泛应用于视网膜黄斑病变的治疗(图1)^[16]。

迄今为止,已有13种小分子酪氨酸激酶抑制剂类抗血管新生药物获批上市,包括索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、凡德他尼(vandetanib)、阿昔替尼(axitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、阿帕替尼(apatinib)、尼达尼布

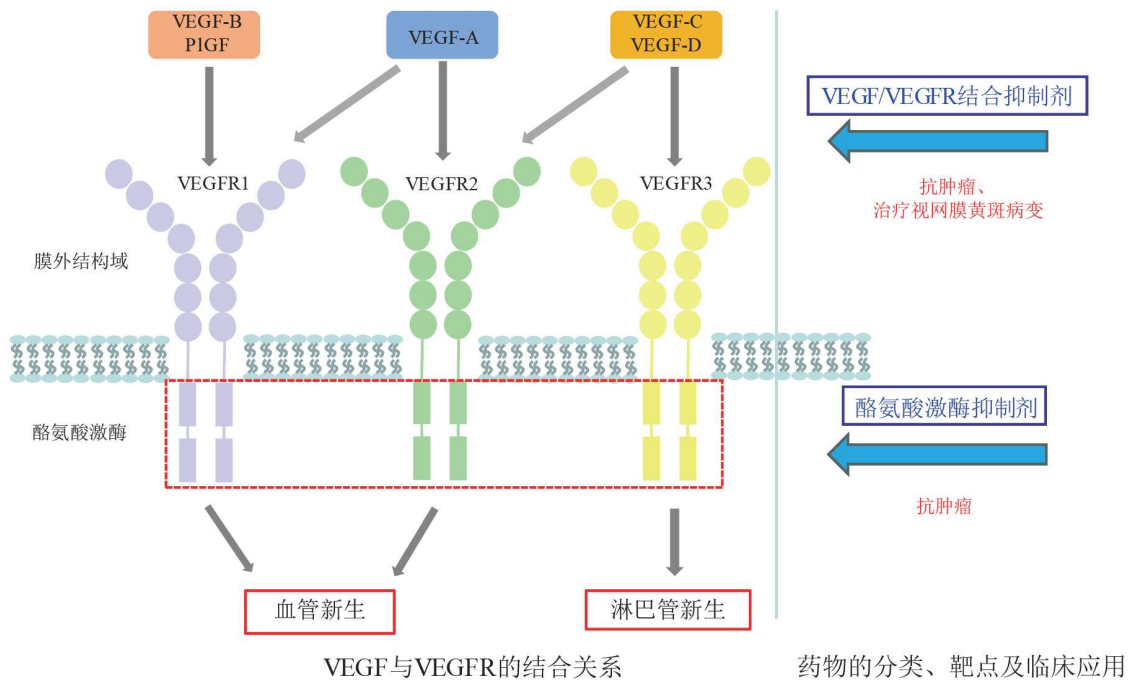


图1 VEGF家族与VEGFR的相互作用关系以及以VEGF/VEGFR为靶点的药物的应用方向

(nintedanib)、乐伐替尼(lenvatinib)、安罗替尼(anlotinib)、呋喹替尼(fruquintinib)和替沃扎尼(tivozanib)(表1)^[13]。这类药物的作用机制主要是通过抑制VEGFR酪氨酸激酶磷酸化的过程, 阻断VEGF介导的血管新生信号传导^[17]。这一过程不仅抑制了血管内皮细胞的增殖、迁移及微血管的形成, 还能够抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。然而, 由于血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等其他激酶受体与VEGFR有相似的酪氨酸激酶结构域, 导致小分子酪氨酸激酶抑制剂的选择性较差, 在抑制VEGFR酪氨酸激酶活性的同时, 也可能影响其他受体的激酶活性^[18]。因此, 小分子酪氨酸激酶抑制剂往往伴随着显著的细胞毒性, 并且容易产生耐药性等不良反应。

当前, 在抗血管新生靶向治疗领域, 特异性阻断VEGF与VEGFR相互作用的药物种类相对稀缺。这类药物通过与细胞外的VEGF或VEGFR特异性结合, 阻断VEGF与VEGFR的相互作用, 从而抑制VEGFR激酶的磷酸化及下游信号通路的传导^[19]。这些药物主要包括抗体类药物(表2)如贝伐单抗

(bevacizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、布洛赛珠单抗(brolucizumab)和法瑞西单抗(faricimab), 以及融合蛋白类药物如阿柏西普(aflibercept)和康柏西普(conbercept)^[16]。此外, 还有一种特异性结合VEGF-A₁₆₅亚型的核苷酸适配体药物——哌加他尼(pegaptanib)^[20]。其中, 贝伐单抗、雷珠单抗和哌加他尼能够特异性地结合单一的VEGF; 阿柏西普和康柏西普则可同时与多个VEGF家族蛋白结合; 而雷莫芦单抗则特异性靶向结合VEGFR。相较于小分子酪氨酸激酶抑制剂, 这些药物往往具有更高的特异性和靶向性^[21]。在临床应用中, 它们不仅用于抗肿瘤治疗(如贝伐单抗和雷莫芦单抗), 也被广泛用于视网膜黄斑变性治疗(如雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普等)^[16]。

此外, 还有许多抗血管新生药物正处于临床前和临床研究阶段。例如, 百时美施贵宝开发的Brivanib(BMS-540215)是一种ATP竞争性的VEGFR2酪氨酸激酶抑制剂, 对VEGFR2具有高度选择性^[22]; 阿斯利康研究的VEGFR酪氨酸激酶抑制剂Cediranib, 不仅能抑制VEGFR诱导的血管新生, 还可以影响肿瘤细胞修复DNA损伤的能力^[23,24]; 罗氏和强生生物合作研发的Dovitinib(TKI-258)以及安进公司研发的AMG 706, 则是靶向抑制

VEGFR、PDGFR、FGFR等多个激酶受体的多靶点激酶抑制剂^[25,26]。此外,康方生物的两款抗体新药AK109(VEGFR2特异性抗体)和AK112(PD-1/VEGF双特异性抗体),分别在Ⅰ期和Ⅱ期临床试验中展现出良好的抗肿瘤效果^[27-29];信达生物的VEGFR-CR1融合蛋白IBI302,在新生血管性年龄相关性黄斑变性的临床Ⅱ期试验中也表现出显著的疗效^[30]。

3 靶向抗VEGF/VEGFR互作的多肽药物研究进展

在抗血管新生药物的两大类中,小分子酪氨酸激酶抑制剂作为一类传统的化疗药物,在抗肿瘤治疗中发挥着积极作用。然而,对靶点的特异性不足和不良反应较大的问题限制了其临床应用。相比之下,靶向阻断VEGF与VEGFR相互作用的药物(如抗体和融合蛋白)具有更高的特异性和更好的安全性^[31]。然而,这类药物也存在一些局限性,如价格昂贵、免疫原性较强、代谢稳定性较差以及制备工艺复杂、难以实现大规模生产等^[31]。因此,亟需一类具备两者优点且经济实惠的抗血管新生药物弥补市场需求。

多肽类药物是近年来发展较快的一类新兴药物,它在分子特征上汲取了小分子药物和抗体药物的优势,例如,多肽药物具有较高的特异性、较低的毒性和良好的免疫原性,同时,生产成本上也具有相对的竞争优势^[11]。因此,多肽类药物研究正迅速成为药物研究领域中的一个热点。近年来,随着VEGF家族和VEGFR的空间结构、相互作用机制以及它们在血管新生过程中的作用得到深入解析,基于VEGF/VEGFR结构和功能的靶向抗VEGF/VEGFR相互作用的多肽药物研究逐渐成为药物研究的热点领域^[32-34]。科研人员通过噬菌体展示技术和计算机药物辅助设计等方法,设计、筛选特异性地结合VEGF/VEGFR的多肽序列,为靶向抗VEGF/VEGFR相互作用的多肽药物研究提供了很多先导分子。

3.1 靶向VEGF的抗血管新生多肽药物研究

靶向VEGF的多肽主要通过噬菌体展示技术筛选获得,其中研究最为广泛的是V114系列多肽(表3)。V114多肽(VEPN[CDIHVMWEWEC]FERL)由

美国Genentech公司利用噬菌体展示技术筛选获得,在其与VEGF的微量热泳动(microscale thermophoresis, MST)检测结合能力的实验中,V114对VEGF的亲和力 K_d 值达到了 $0.11\ \mu\text{mol/L}$ ^[35]。V114还具有部分的 α 螺旋结构,它能占据VEGF表面的螺旋结合位点,抑制VEGF与VEGFR结合。在基于VEGF-VEGFR1相互作用的酶联免疫吸附实验中,V114对VEGF与VEGFR1的结合抑制活性的 IC_{50} 值达到 $1.8\ \mu\text{mol/L}$ ^[36]。Reille-Seroussi等^[37]在V114序列的基础上,开展了序列和结构的优化和改造的工作来提高其与VEGF结合的活性,改造后的V114*在等温滴定量热法(isothermal titration calorimetry, ITC)中对VEGF的亲和力 K_i 值达到了 $60\ \text{nmol/L}$ 。Ye等^[38]的研究则是在V114*序列的基础上,引入PEG进行序列二聚化,进一步提高了其与VEGF的结合能力。这些研究表明,V114系列多肽在分子水平实验中均表现出良好的VEGF结合能力。因此,V114系列多肽成为靶向VEGF多肽抑制剂研究和抗血管新生多肽药物研究中重要的先导分子。

Baghban等^[39]在2021年报道了一条通过合理设计模拟VEGFR2部分结构的多肽(NGIDFNDRDKFLFL)。然而,该多肽虽能在分子水平靶向结合VEGF,但其在细胞和动物水平的抗血管新生活性却未能得到充分验证^[39]。Ghasemali等^[40]在2023年也报道了一条模拟VEGFR2结合位点的多肽,他们通过细胞增殖实验(MTT assay)检测其抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)增殖的活性,但其对HUVEC细胞的 IC_{50} 值仅有 $247.8\ \mu\text{mol/L}$ 。这可能归因于VEGF家族蛋白之间存在的序列和结构差异。而且,VEGF与VEGFR的结合点分布于多个VEGFR的不同结构域,这也导致难以通过模拟特定VEGFR的结合表面来有效阻断VEGF与VEGFR之间的相互作用。除此之外,尚未有更多的靶向VEGF的多肽抑制剂研究报道。

3.2 靶向VEGFR的抗血管新生多肽抑制剂的研究

在靶向抗VEGF/VEGFR结合的多肽药物研究领域,靶向VEGFR的多肽抑制剂研究比靶向VEGF的多肽抑制剂研究更为广泛且深入。其主要原因包括两个方面:首先,VEGF蛋白体积较小,其与

表 1 已上市的VEGF小分子酪氨酸激酶抑制剂类药物^[13]

药物名称	上市时间	适应症
索拉非尼(Sorafenib)	2005年	肾细胞癌、肝癌、甲状腺癌
舒尼替尼(Sunitinib)	2006年	肾细胞癌、胃肠道间质瘤、结肠直肠癌
帕唑帕尼(Pazopanib)	2009年	肾细胞癌、软组织肉瘤
凡德他尼(Vandetanib)	2011年	甲状腺髓样癌
阿昔替尼(Axitinib)	2012年	肾细胞癌
瑞戈非尼(Regorafenib)	2012年	结直肠癌、胃肠道间质瘤、肝癌
卡博替尼(Cabozantinib)	2013年	甲状腺髓样癌、肾细胞癌、肝癌
阿帕替尼(Apatinib)	2014年	胃癌
尼达尼布(Nintedanib)	2014年	非小细胞肺癌
乐伐替尼(Lenvatinib)	2015年	甲状腺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌
安罗替尼(Anlotinib)	2018年	非小细胞肺癌、小细胞肺癌
呋喹替尼(Fruquintinib)	2018年	结直肠癌
替沃扎尼(Tivozanib)	2021年	肾细胞癌

表 2 已上市的靶向阻断VEGF/VEGFR相互作用的药物^[13]

药物名称	靶点	上市时间	适应症
贝伐单抗 (Bevacizumab)	VEGF-A	2004年	结直肠癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、输卵管癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤、上皮性卵巢癌
哌加他尼 (Pegaptanib)	VEGF ₁₆₅	2004年	湿性年龄相关性黄斑变性
雷珠单抗 (Ranibizumab)	VEGF-A	2006年	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变黄斑水肿
阿柏西普 (Aflibercept)	VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、 VEGF-D、PlGF	2011年	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变黄斑水肿、糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞
康柏西普 (Conbercept)	VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、 VEGF-D、PlGF	2014年	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变黄斑水肿
雷莫芦单抗 (Ramucirumab)	VEGFR2	2014年	胃癌、胃食管交界处腺癌、肝细胞癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌
布洛赛珠单抗 (Brolucizumab)	VEGF-A	2019年	湿性年龄相关性黄斑变性
法瑞西单抗 (Faricimab)	VEGFR2	2021年	湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变黄斑水肿

VEGFR相互作用的关键结合位点相对集中，这为通过合理设计模拟VEGF结合界面的多肽抑制剂提供了便利；其次，靶向VEGFR的多肽抑制剂通常能够同时阻断多个VEGF家族蛋白与VEGFR的相互作用，从而更有效地抑制由VEGF介导的血管新生。

D’Andrea等^[41]最早开始靶向VEGFR多肽抑制剂的研究，他们通过分析VEGF表面与VEGFR的关键结合位点，设计了一条模拟VEGF α螺旋位点的多肽QK(Ac-KLTWQELYQLKYKGI-amide)。QK多

肽具有良好的VEGFR结合能力($K_d=64\text{ }\mu\text{mol/L}$)，并且能有效抑制VEGF/VEGFR的结合^[42]。然而，QK多肽在生物学活性方面表现出与VEGF相似的促进血管新生的能力，而非抑制血管新生的作用^[43,44]，说明QK多肽通过模仿VEGF的α螺旋位点，特异性地结合VEGFR，并激活VEGFR下游的信号传导途径，从而促进细胞增殖、迁移以及微血管的形成。作为VEGFR的激动剂，QK多肽在最近的研究中常与其他材料相结合，用于组织修复和伤口愈合的研究^[45,46]。

Basile等^[47]随后又设计了一条靶向VEGFR的抗血管新生多肽——MA多肽(Ac-KLTWMELYQLAYKGI-amide), 其与VEGFR1结合的 K_d 值达到了46 $\mu\text{mol/L}$ 。尽管MA多肽与先前报道的QK多肽在序列结构上存在部分相似性, 但是它们却展现出截然相反的生物活性。MA多肽能够特异性地结合VEGFR2, 阻断VEGF与VEGFR2的相互作用, 从而抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和微血管的形成^[47]。进一步的研究表明, MA多肽具有更稳定的 α 螺旋结构, 能够更精确地与VEGFR2上的VEGF结合口袋对接, 有效抑制VEGF诱导的血管新生^[47]。在黑色素瘤模型中, MA多肽能够显著抑制肿瘤血管新生和肿瘤生长^[47,48]。

近年来, 随着VEGF家族与VEGFR相互作用结构解析的不断深入, 基于结构合理设计的靶向VEGFR的多肽抑制剂的研究取得了显著进展。2007年, Goncalves等^[49]利用VEGF-A与VEGFR1的结合特性和酶联免疫吸附实验的原理, 开发了一种在96孔板上高效筛选靶向VEGF/VEGFR1抑制剂的实验方法, 为该研究提供了便利。基于此实验, Goncalves等^[50]和Wang等^[51,52]设计了一系列模拟VEGFR1不同配体(包括VEGF-A、VEGF-B、PlGF)的多肽, 并筛选得到环肽c[YYDEGLEE]-NH₂、A-cL1、B-cL1和P-cL1等多个靶向VEGFR的多肽抑制剂。其中, 环肽B-cL1对VEGF-A/VEGFR1结合的IC₅₀达到10 $\mu\text{mol/L}$ ^[52]。同时, 环肽B-cL1还能有效抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)的增殖、迁移和微管形成, 以及在荷瘤小鼠模型中有效抑制胃癌SGC-7901细胞的实体瘤生长^[53]。

Sadremomtaz等^[54]、Farzaneh Behelgard等^[55]和Namjoo等^[56]设计了一系列由VEGF家族不同蛋白质的关键氨基酸序列组合而成的VGB系列多肽(包括VGB, VGB1和VGB4)。VGB系列多肽具有双重特异性, 能够同时靶向结合VEGFR1和VEGFR2, 阻断VEGF与VEGFR1、VEGFR2的相互作用, 抑制血管新生。在VGB系列多肽中, VGB4(KQLVIKPHGQILMIRYPSSQLEM)的抗血管新生活性最强, 主要因为其根据VEGF-A和VEGF-B上的三部分关键氨基酸设计而来, 能更高效地结合VEGFR1和VEGFR2^[57]。在4T1小鼠乳腺癌移植瘤

模型的实验中, 不同浓度的VGB4实验组均有效地抑制了乳腺癌细胞在BALB/c小鼠体内的生长和扩散, 同时, 未造成小鼠体重减轻或死亡, 证明了其出色的抗肿瘤活性和安全性^[57,58]。

此外, 国内外的其他研究团队也开展了模拟VEGF家族蛋白的靶向VEGFR抗血管新生多肽抑制剂的研究。Abdulkadir等^[59]设计了一种模拟VEGF-A α 螺旋的V2和V3多肽, 通过在序列中引入非天然氨基酸, 促进V2和V3多肽形成稳定的 α 螺旋结构, 从而更有效地结合VEGFR1和VEGFR2, 抑制血管新生。Dmytriyeva等^[60]在研究中设计了一条模拟VEGF-B α 螺旋位点的Vefin7多肽[(KAVSWVDVYTAAT)₄-(K)₂-K], Vefin7多肽聚合了四条VEGF-B的 α 螺旋序列, 提高了其与VEGFR结合的几率和结合能力, 实验中它与VEGFR1的亲和力 K_d 值达到了0.167 $\mu\text{mol/L}$ 。在其他研究中, 模拟VEGF-A L3结合位点的Cyclo-VEGI多肽^[61]、VEGF-P3CYC多肽^[62], 以及模拟PlGF的HPLW多肽^[63]、HPLC多肽^[64]都表现出靶向抑制VEGFR和抑制血管新生的活性。Liao等^[12]在最新的研究中用一条模拟NRP-1的多肽RP7(RPARPAR)与穿膜肽Tat(RKKRRQRRR)偶联的多肽(Tat-C-RP7), 研究其采用滴眼液的形式治疗视网膜血管新生的能力, 结果显示, Tat-C-RP7具有良好的组织穿透能力, 能进入眼底治疗视网膜血管新生。综上所述, 这些正在研究中的VEGFR多肽抑制剂都展现出优异的VEGFR靶向性和良好的抗血管新生活性。

然而, 尽管多肽类药物具有高特异性、低毒性及良好的免疫原性等优势, 但目前仍然没有多肽类靶向抗VEGF/VEGFR结合的抗血管新生药物上市。这一现象可能归因于以下几个关键因素: 首先, 线形肽的固有特性导致其与靶点的亲和力较低, 结合能力不足^[65]; 其次, 天然多肽在体内易被蛋白酶迅速降解, 半衰期较短^[66,67]; 此外, VEGF/VEGFR结合靶点的特殊性也增加了药物开发的难度, VEGF家族蛋白与VEGFR受体家族蛋白种类繁多且结合关系复杂, 单一模拟某个VEGF蛋白结合位点的多肽难以全面抑制VEGFR介导的血管新生过程^[11]。基于上述挑战, 未来的研究可考虑通过以下策略提升多肽类VEGF/VEGFR抑制剂的成药性: 设计多靶点的多肽序列; 设计环肽抑

表 3 研发中的VEGF/VEGFR多肽抑制剂^[11]

多肽名称	序列	来源	靶点
V114	VEPN[CDIHVMWEWEC]FERL	噬菌体展示	VEGF-A
QK	Ac-KLTWQELYQLKYKGI-NH ₂	合理设计, 模拟VEGF-A	VEGFR1/R2
MA	KLTWMELYQLAYKGI	合理设计, 模拟VEGF-A	VEGFR1/R2
A-cL1	[CFQEYPDEIEYIC]K-NH ₂	合理设计, 模拟VEGF-A	VEGFR1
Cyclo-VEG1	Cycle(fPQIMRIKPHQGQHIGE)	合理设计, 模拟VEGF-A	VEGFR1/R2
VGB	[CIKPHQGQHIC]NDE	合理设计, 模拟VEGF-A	VEGFR1/R2
B-cL1	Ac-[CTVELMGTVAKQLVPC]-NH ₂	合理设计, 模拟VEGF-B	VEGFR1
VGB1	[CSWIDVYTRATC]QPRPL	合理设计, 模拟VEGF-B	VEGFR1/R2
Vefin7	(KAVSWVDVYTAAT) ₄ -(K) ₂ -K	合理设计, 模拟VEGF-B	VEGFR1
VGB4	KQLVIKPHGQILMIRYPSSQLEM	合理设计, 模拟VEGF-A、VEGF-B	VEGFR1/R2
P-cL1	[CSEYPSEVEHMC]S-NH ₂	合理设计, 拟PIGF	VEGFR1
HPLW	KQLLWIRSGDRPWYYTS	合理设计, 拟PIGF	VEGFR1/R2
HPLC	KQ[CLWIRSGDRPWYC]TS	合理设计, 拟PIGF	VEGFR1/R2
Tat-C-RP7	RKKRRRQRRRCRPARPAR	合理设计, 模拟NRP-1	NRP-1/VEGFR2

制剂; 引入非天然氨基酸以及优化药物递送系统等。这些方法有望克服现有的局限性, 推动多肽类抗血管新生药物的研发进程。

4 结语与展望

针对VEGF/VEGFR系统的靶向药物在临床应用中已展现出显著的抗肿瘤效果, 并显示出治疗视网膜黄斑病变的巨大潜力^[13]。这些药物不仅具有重要的市场价值, 也承载着巨大的社会意义。本综述旨在总结靶向VEGF/VEGFR相互作用的药物的靶点和分子机制, 并概述目前市场上已获批的相关药物。此外, 本文还深入探讨了当前研究热点——多肽类靶向VEGF/VEGFR结合抑制剂的设计原理和开发策略, 以及它们的研究进展。在目前的研究中, 多肽类VEGF/VEGFR抑制剂因其优异的疗效、较高的安全性以及简便的给药方式而备受关注。与传统药物相比, 多肽类抑制剂在靶向性、组织渗透性及生产成本方面具有显著优势, 有望进一步提升患者的治疗效果并减轻不良反应。然而, 多肽类VEGF/VEGFR抑制剂仍面临一些挑战, 如半衰期短、稳定性较差、难以实现口服给药等问题^[11]。因此, 在这些多肽类抑制剂进入临床试验前, 仍需对其药代动力学特性、稳定性及递送系统进行更深入的药学研究与优化。

综上所述, 本文为未来靶向抗VEGF/VEGFR结合的抗血管新生多肽药物研究提供了宝贵的文献参考。

作者贡献声明:

何伊蕾: 起草论文和绘制图表;
王 磊: 设计论文框架, 撰写论文、修改并定稿;
叶 飞: 设计论文框架, 论文修改并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

[1] 蓝雪灵, 黄燕妮, 朱敏敏, 等. 抗VEGF及其受体分子靶向药物治疗肝癌机制的研究进展. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 707-714

[2] 彭立, 谢青, 陈敏华. 抗VEGF治疗在眼病的临床意义及研究进展. 国际眼科杂志, 2020, 20(2): 282-285

[3] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264

[4] Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction-a brief update. *Vascular Pharmacol*, 2016, 86: 14-17

[5] Zhao Y, Yu B, Wang Y, et al. Ang-1 and VEGF: Central regulators of angiogenesis. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(2): 621-637

[6] Bowler E, Oltean S. Alternative splicing in angiogenesis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2067

[7] Ferrara N. VEGF and intraocular neovascularization: from discovery to therapy. *Trans Vis Sci Tech*, 2016, 5(2): 10

- [8] Mallick R, Ylä-Herttuala S. Therapeutic potential of VEGF-B in coronary heart disease and heart failure: dream or vision? *Cells*, 2022, 11(24): 4134
- [9] Davydova N, Harris NC, Roufail S, et al. Differential receptor binding and regulatory mechanisms for the lymphangiogenic growth factors vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D. *J Biol Chem*, 2016, 291(53): 27265-27278
- [10] Mabeta P, Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15585
- [11] Di Stasi R, De Rosa L, D'Andrea LD. Structure-based design of peptides targeting VEGF/VEGFRs. *Pharmaceutics*, 2023, 16(6): 851
- [12] Liao J, Zhao L, Chen H, et al. A bifunctional peptide with penetration ability for treating retinal angiogenesis via eye drops. *Mol Pharm*, 2025, 22(2): 708-720
- [13] Wang L, Liu WQ, Broussy S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1307860
- [14] 鄢闻嘉, 罗德伦, 冯加劲, 等. 眼底抗血管内皮生长因子药物应用与创新. *中华眼底病杂志*, 2023, 39(8): 701-707
- [15] Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198
- [16] ElSheikh RH, Chauhan MZ, Sallam AB. Current and novel therapeutic approaches for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1629
- [17] Roskoski Jr. R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2024 update. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107059
- [18] Goldman A, Bomze D, Dankner R, et al. Cardiovascular toxicities of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: a retrospective, pharmacovigilance study. *Targ Oncol*, 2021, 16(4): 471-483
- [19] Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol MZI, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175586
- [20] Battaglia Parodi M, Di Bartolo E, Brue C, et al. Pegaptanib: choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration and previous arterial thromboembolic events. *Eur J Ophthalmology*, 2018, 28(1): 58-62
- [21] Zhang Z, Lyu YL, Chang MQ, et al. Efficacy and safety of intravitreal HLX04-O, an anti-VEGF monoclonal antibody, for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(9): 1549-1553
- [22] Powell MA, Sill MW, Goodfellow PJ, et al. A phase II trial of brivanib in recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(1): 38-43
- [23] Fan Q, Wu G, Chen M, et al. Cediranib ameliorates portal hypertensive syndrome via inhibition of VEGFR-2 signaling in cirrhotic rats. *Eur J Pharmacol*, 2024, 964: 176278
- [24] Rimel BJ, Enserro D, Bender DP, et al. NRG-GY012: Randomized phase 2 study comparing olaparib, cediranib, and the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent, or metastatic endometrial cancer. *Cancer*, 2024, 130(8): 1234-1245
- [25] Silveira IC, Carneiro ACDM, Hiss LS, et al. Anti-proliferative role of the tyrosine kinase inhibitors TKI-258 on oral squamous cell carcinoma *in vitro*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(6): 751-755
- [26] Kubota K, Yoshioka H, Oshita F, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of motesanib (AMG-706) in combination with paclitaxel and carboplatin in east asian patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2017, 35(32): 3662-3670
- [27] Zheng Y, Zhong H, Zhao F, et al. First-in-human, phase I study of AK109, an anti-VEGFR2 antibody in patients with advanced or metastatic solid tumors. *ESMO Open*, 2023, 8(2): 101156
- [28] Frentzas S, Austria Mislang AR, Lemech C, et al. Phase 1a dose escalation study of ivonescimab (AK112/SMT112), an anti-PD-1/VEGF-A bispecific antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4): e008037
- [29] Zhao Y, Chen G, Chen J, et al. AK112, a novel PD-1/VEGF bispecific antibody, in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an open-label, multicenter, phase II trial. *eClinicalMedicine*, 2023, 62: 102106
- [30] Ren X, Li J, Xu X, et al. IBI302, a promising candidate for AMD treatment, targeting both the VEGF and complement system with high binding affinity in vitro and effective targeting of the ocular tissue in healthy rhesus monkeys. *Exp Eye Res*, 2016, 145: 352-358
- [31] Qi S, Deng S, Lian Z, et al. Novel drugs with high efficacy against tumor angiogenesis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6934
- [32] Craik DJ, Fairlie DP, Liras S, et al. The future of peptide-based drugs. *Chem Biol Drug Des*, 2013, 81(1): 136-147
- [33] Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*, 2015, 20(1): 122-128

- [34] Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(10): 2700-2707
- [35] Guryanov I, Korzhikov-Vlakh V, Bhattacharya M, et al. Conformationally constrained peptides with high affinity to the vascular endothelial growth factor. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 10900-10907
- [36] Graaf MD, Marquez BV, Yeh NH, et al. New methods for the site-selective placement of peptides on a microelectrode array: probing VEGF-v107 binding as proof of concept. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(10): 2829-2837
- [37] Reille-Seroussi M, Gaucher JF, Desole C, et al. Vascular endothelial growth factor peptide ligands explored by competition assay and isothermal titration calorimetry. *Biochemistry*, 2015, 54(33): 5147-5156
- [38] Ye X, Gaucher JF, Hu H, et al. Dimer peptide ligands of vascular endothelial growth factor: optimizing linker length for high affinity and antiangiogenic activity. *J Med Chem*, 2023, 66(14): 9753-9765
- [39] Baghban R, Ghasemali S, Farajnia S, et al. Design and in silico evaluation of a novel cyclic disulfide-rich anti-VEGF peptide as a potential antiangiogenic drug. *Int J Pept Res Ther*, 2021, 27(4): 2245-2256
- [40] Ghasemali S, Barzegar A, Farajnia S, et al. VEGFR2 mimicking peptide inhibits the proliferation of human umbilical vein endothelial cells (huvecs) by blocking VEGF. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(14): 1678-1688
- [41] D'Andrea LD, Iaccarino G, Fattorusso R, et al. Targeting angiogenesis: structural characterization and biological properties of a *de novo* engineered VEGF mimicking peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(40): 14215-14220
- [42] De Rosa L, Diana D, Di Stasi R, et al. Probing the helical stability in a VEGF-mimetic peptide. *Bioorg Chem*, 2021, 116: 105379
- [43] Pignataro G, Ziaco B, Tortiglione A, et al. Neuroprotective effect of VEGF-mimetic peptide QK in experimental brain ischemia induced in rat by middle cerebral artery occlusion. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(9): 1517-1525
- [44] Santulli G, Ciccarelli M, Palumbo G, et al. *In vivo* properties of the proangiogenic peptide QK. *J Transl Med*, 2009, 7(1): 41
- [45] Sun X, Zhong R, Wu C, et al. 3D printed titanium scaffolds with bi-directional gradient QK-functionalized surface. *Adv Mater*, 2025, 37(8): e2406421
- [46] Peyravian N, Milan PB, Kebria MM, et al. Designing and synthesis of injectable hydrogel based on carboxymethyl cellulose/carboxymethyl chitosan containing QK peptide for femoral head osteonecrosis healing. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270: 132127
- [47] Basile A, Del Gatto A, Diana D, et al. Characterization of a designed vascular endothelial growth factor receptor antagonist helical peptide with antiangiogenic activity *in vivo*. *J Med Chem*, 2011, 54(5): 1391-1400
- [48] Diana D, Di Stasi R, De Rosa L, et al. Structural investigation of the VEGF receptor interaction with a helical antagonist peptide. *J Peptide Sci*, 2013, 19(4): 214-219
- [49] Goncalves V, Gautier B, Garbay C, et al. Development of a chemiluminescent screening assay for detection of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligands. *Anal Biochem*, 2007, 366(1): 108-110
- [50] Goncalves V, Gautier B, Coric P, et al. Rational design, structure, and biological evaluation of cyclic peptides mimicking the vascular endothelial growth factor. *J Med Chem*, 2007, 50(21): 5135-5146
- [51] Wang L, Gagey-Eilstein N, Broussy S, et al. Design and synthesis of C-terminal modified cyclic peptides as VEGFR1 antagonists. *Molecules*, 2014, 19(10): 15391-15407
- [52] Wang L, Zhou L, Reille-Seroussi M, et al. Identification of peptidic antagonists of vascular endothelial growth factor receptor 1 by scanning the binding epitopes of its ligands. *J Med Chem*, 2017, 60(15): 6598-6606
- [53] Wang L, Xu M, Hu H, et al. A cyclic peptide epitope of an under-explored VEGF-B loop 1 demonstrated *in vivo* anti-angiogenic and anti-tumor activities. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 734544
- [54] Sadremomtaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, et al. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(12): 2688-2700
- [55] Farzaneh Behelgard M, Zahri S, Mashayekhi F, et al. A peptide mimicking the binding sites of VEGF-A and VEGF-B inhibits VEGFR-1/-2 driven angiogenesis, tumor growth and metastasis. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17924
- [56] Namjoo M, Ghafouri H, Assareh E, et al. A VEGFB-based peptidomimetic inhibits VEGFR2-mediated PI3K/Akt/mTOR and PLC γ /ERK signaling and elicits apoptotic, antiangiogenic, and antitumor activities. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(6): 906
- [57] Sadremomtaz A, Ali AM, Jouyandeh F, et al. Molecular docking, synthesis and biological evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) B based peptide as antiangiogenic agent targeting the second domain of the vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1D2) for anticancer application. *Sig Transduct*

- [Target Ther](#), 2020, 5(1): 76
- [58] Bejari M, Sasani ST, Asghari SM, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist peptides inhibit tumor growth and metastasis in breast cancer through repression of c-src and STAT3 genes. [Mol Biol Rep](#), 2023, 50(11): 9213-9219
- [59] Abdulkadir S, Li C, Jiang W, et al. Modulating angiogenesis by proteomimetics of vascular endothelial growth factor. [J Am Chem Soc](#), 2022, 144(1): 270-281
- [60] Dmytriyeva O, de Diego Ajenjo A, Lundø K, et al. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor B and novel mimetic peptides on neurons from the central nervous system. [ACS Chem Neurosci](#), 2020, 11(9): 1270-1282
- [61] Zilberberg L, Shinkaruk S, Lequin O, et al. Structure and inhibitory effects on angiogenesis and tumor development of a new vascular endothelial growth inhibitor. [J Biol Chem](#), 2003, 278(37): 35564-35573
- [62] Vicari D, Foy KC, Liotta EM, et al. Engineered conformation-dependent VEGF peptide mimics are effective in inhibiting VEGF signaling pathways. [J Biol Chem](#), 2011, 286(15): 13612-13625
- [63] Diana D, Basile A, De Rosa L, et al. β -hairpin peptide that targets vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors. [J Biol Chem](#), 2011, 286(48): 41680-41691
- [64] De Rosa L, Diana D, Basile A, et al. Design, structural and biological characterization of a VEGF inhibitor β -hairpin-constrained peptide. [Eur J Med Chem](#), 2014, 73: 210-216
- [65] Li CM, Haratipour P, Lingeman RG, et al. Novel peptide therapeutic approaches for cancer treatment. [Cells](#), 2021, 10(11): 2908
- [66] Hashemi S, Vosough P, Taghizadeh S, et al. Therapeutic peptide development revolutionized: harnessing the power of artificial intelligence for drug discovery. [Heliyon](#), 2024, 10(22): e40265
- [67] Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: are its roles as endogenous hormone and therapeutic wizard congruent? [J Intern Med](#), 2022, 291(5): 557-573