

抗血管生成药物 Endostatin 作用下实体肿瘤 血管生成的数值模拟: 考虑基质力学环境 及血管生成抑素的影响*

蔡彦¹, 吴洁¹, 古娜¹, 张洪一¹, 曹金凤¹,
许世雄¹, 龙泉², 柯林斯²

(1. 复旦大学 力学与工程系, 上海 200433

2. 布鲁内尔大学 布鲁内尔生物工程研究所, 乌克斯桥 密德萨斯, 英国)

(戴世强推荐)

摘要: 为研究抗血管生成药物 Endostatin 作用下, 肿瘤血管生成过程中基质力学环境及血管生成抑素的影响, 考虑内皮细胞 (EC) 和细胞外基质 (ECM) 两相, 耦合抗血管生成药物 Endostatin 和血管生成抑素 Angiostatin 的抑制效应, 建立肿瘤内外血管生成的二维数值模型. 抗血管生成因子 Angiostatin 和药物 Endostatin 耦合作用时, 可明显降低肿瘤组织内的微血管密度, 对肿瘤快速生长起到一定的抑制作用. 所给出的模型, 可以较好模拟基质力学环境影响下, 肿瘤抗血管生成因子对内皮细胞迁移和增殖的抑制作用.

关键词: 肿瘤血管生成; 抗血管生成药物; 力学环境; 数学模型

中图分类号: R318.04; TB115 **文献标识码:** A

DOI: 10.3879/j.issn.1000-0887.2009.10.004

引 言

肿瘤血管生成是导致肿瘤从“良性休眠”状态过渡到“恶性疯长”状态的关键, 因此 Folkman^[1]提出了阻断血管生成是抑制肿瘤生长的有效策略, 由此产生了抗血管生成治疗肿瘤的设想. 近年来, 随着对血管生成在肿瘤发生过程中的作用及其机制研究的不断深入, 抗血管生成疗法以其治疗效果稳定、不易产生耐药性、毒副作用小等特点, 引起科学家们的极大关注, 已成为肿瘤治疗研究的热点之一^[2].

研究表明, 内皮抑素 Endostatin (ES) 是目前应用最广, 抑制肿瘤生长效果最好的抗血管生成药物之一, 由美国 O'Reilly 等^[3]于 1997 年首先在小鼠中发现. 动物实验已证明 Endostatin 具有高效抑制肿瘤血管生成, 进而抑制肿瘤生长、侵袭和转移的作用. 血管生成抑素 Angiosta-

* 收稿日期: 2009-01-06; 修订日期: 2009-08-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (10372026 10772751); 上海市重点学科基金资助项目 (B112)

作者简介: 蔡彦 (1984-), 女, 安徽安庆人, 博士;

许世雄 (联系人, Tel +86-21-65643813, E-mail xusx@hotmail.com).

tin(AS)是由原发性肿瘤自身分泌的纤维蛋白溶解酶原 38KD的水解产物,有较强的血管生成抑制活性^[4].

近 30多年来,抗肿瘤血管生成疗法在实验、临床研究进展迅速^[5]. 该疗法的关键在于抑制肿瘤新生血管网的生成,改变血管网形态结构或血管的生物力学特性(如管壁渗透率等). 因此,其最直观的表现是肿瘤内血液灌注量的改变. 由于肿瘤毛细管的尺度很小(一般在几微米之间),通常采用的血液流动成像技术无法精确显示微观的网络结构形态以及血液流动信息. 因此,需要借助生物建模、计算机数值模拟等手段,来进一步明确肿瘤生长对抗血管生成药物的响应机制.

目前考虑抗血管生成因子影响下的肿瘤血管生成数值模拟相对较少. Anderson和 Chaplain^[6]首先建立了血管抑素 Angiostatin抑制二次瘤(secondary tumor)血管生成的一维连续模型. Levine等^[7]建立的包括内皮细胞、巨噬细胞、Pericytes细胞、TAF蛋白水解酶、Fibronectin和血管生成抑素 Angiostatin等多个因素在内的连续模型,描述了内皮细胞在细胞外基质中朝向肿瘤的迁移过程. 赵改平等^[8]利用连续-离散模型,首次模拟了肿瘤内部和外部血管网的抗血管生成抑制过程,但其没有考虑外部基质引起的力学作用. 本文之前的工作^[9],考虑了胞外基质(extracellular matrix ECM)的粘弹性作用对肿瘤血管生成的影响. 本文在此基础上,进一步研究抗血管生成药物 Endostatin作用和血管生成抑素 Angiostatin对内皮细胞(endothelial cell EC)运动形成新生血管的抑制效应.

1 数学建模

内皮细胞向肿瘤迁移主要通过自身的扩散运动、由于ECM细胞牵引力被动引起的对流运动、趋化运动(对促血管生成因子TAF的响应)及趋触运动(对纤维连接蛋白[Fibronectin FN]的响应). 而由肿瘤自身分泌的血管生成抑素 Angiostatin,在肿瘤附近组织内形成一定的浓度梯度,将影响内皮细胞的趋化运动. 抗血管生成药物内皮抑素 Endostatin可抑制内皮细胞的有丝分裂,通过和TAFs竞争与内皮细胞上的HSP受体相束缚或降低TAFs受体的活性来抑制内皮的增殖,并且能够选择性的诱导内皮细胞凋亡. 因此,本模型中将内皮细胞自身的增殖和ES对内皮细胞增殖的抑制作用相结合,考虑注射药物ES作用下内皮细胞的凋亡.

1.1 考虑基质力学环境的抗血管生成模型

肿瘤新生血管的内皮细胞密度 n , TAF浓度 c , FN浓度 f , AS浓度 a 及血浆中ES浓度 e 满足内皮细胞增殖方程组^[8]

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_0 \gamma^2 n}_{\text{扩散运动}} - \underbrace{\gamma \cdot \left(\frac{\chi_0}{1 + \sigma c} n \gamma \right)}_{\text{趋化运动 (TAF和 angiostatin)}} - \underbrace{\gamma \cdot (\xi_0 a n \gamma a)}_{\text{趋触运动 (FN)}} + \underbrace{\alpha_i \left(1 - \frac{n}{n_0} \right)}_{\text{增殖}} \underbrace{n H(c) \left(1 - \frac{\epsilon_{\max} e}{\epsilon_0 + e} \right)}_{\text{endostatin抑制}} \quad (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\lambda n c \quad (2)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \omega n - \mu n f \quad (3)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_{al} \gamma^2 a - \gamma_2 a \quad (4)$$

$$\frac{\partial e}{\partial t} = (-C_e e + U_{I_{ex}}) / V_p. \quad (5)$$

方程 (1) 中, D_0 , χ_0 , ξ_0 , K_0 分别为内皮细胞的随机扩散、响应 TAF 和响应 AS 的趋化性、趋触性迁移系数. α_r 为正常数, n_0 是初始内皮细胞密度, ϵ_{max} 表示 ES 对内皮细胞的最大抑制作用, e_{50} 表示能够诱使 50% 最大抑制效用的 ES 浓度. $H(c)$ 是与 TAF 浓度分布相关的“开关”函数

$$H(c) = \begin{cases} 0, & c \leq c^*, \\ (c - c^*)c_0, & c > c^*, \end{cases}$$

当 TAF 浓度高于阈值 c^* 时, 内皮细胞即可发生增殖, 否则处于静息状态. 方程 (2) ~ (4) 中 λ , ω , μ , D_{ab} , γ_2 均为正常数系数. 方程 (5) 中 C_e 为血浆中 ES 的清除率, $U_{I_{ex}}$ 为外部 ES 的注射速率, V_p 为血浆体积.

在肿瘤血管生成的过程中, 作为微环境之一的力学环境对其整个过程都有一定的影响. 本文将细胞外基质 (ECM) 设为线性粘弹性体, 以描述 ECM 与 EC 间的粘附力作用. 因此, 在内皮细胞增殖方程 (1) 中, 增加了 ECM 引起的对流量 $J = -(\partial u / \partial t) n$, 其中向量 $u(x, t)$ 代表 ECM 相对原始位置的位移. 为求得 ECM 位移, 引入力平衡方程和 ECM 质量守恒方程^[9]

$$\dot{y} \cdot \left\{ \overbrace{(\mu_1 \epsilon_t + \mu_2 \theta_t I)}^{\text{粘性力}} + \overbrace{\frac{E}{1+\psi} \left(\epsilon + \frac{\nu}{1-2\nu} \theta I \right)}^{\text{弹性力}} + \overbrace{\frac{\tau I n}{1+\alpha n^2}}^{\text{细胞牵引力}} \right\} = \overbrace{s}^{\text{外力}} \rho u, \quad (6)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} - \rho_0 \theta_t \frac{\nu}{1-\nu} = 0 \quad \theta = \dot{y} \cdot u. \quad (7)$$

方程 (6) 表示了内皮细胞牵引力、ECM 粘弹性力与外力之间的平衡, 其中 E 为弹性模量, ν 为 poisson 比, μ_1 , μ_2 为粘性系数, 局部应变张量 $\epsilon = (\dot{y} u + \dot{y} u^T) / 2$, 上标 T 为转置; 牵引力被认为是各向同性的, 即 $\tau(\epsilon) = \tau I = \delta_p \alpha$ 为正常数; u_t 为基质局部位移速度, s 为比例常数. 将 ECM 看作薄板, 初始有均一厚度 ρ , 厚度随 ECM 密度而变化. 根据薄板小挠度基本假设 (Kirchhoff 假设), 忽略垂直于板面方向的正应力得到方程 (7), 其中 ρ 为 ECM 密度.

对方程 (1) ~ (7) 进行无量纲化, 设时间尺度 $\tau = L^2 / D_c$, L 为肿瘤中心到母管的距离, 即空间尺度, D_c 为 TAFs 的扩散系数. 引入以下无量纲量:

$$n^* = \frac{n}{n_0}, \quad c^* = \frac{c}{c_0}, \quad f^* = \frac{f}{f_0}, \quad a^* = \frac{a}{a_0}, \quad e^* = \frac{e}{e_0},$$

$$\rho^* = \frac{\rho}{\rho_0}, \quad u^* = \frac{u}{L}, \quad x^* = \frac{x}{L}, \quad y^* = \frac{y}{L}, \quad t^* = \frac{t}{\tau}.$$

将无量纲量代入上述方程中, 省略上标, 得到无量纲化方程

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \dot{y}^2 n - \dot{y} \cdot \left[\frac{\chi}{1+\delta c} n \dot{y} \right] - \dot{y} \cdot (\xi_a n \dot{y} a) - \dot{y} \cdot (\phi n \dot{y} f) + \beta_r (1-n) n H(c) \left[1 - \frac{\epsilon_{max} e e_0}{e_{50} + e e_0} \right] - \dot{y} \cdot \left(\frac{\partial u}{\partial t} n \right), \quad (8)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\gamma_n c \quad (9)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \beta_n - \gamma_n f, \quad (10)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \dot{y}^2 a - \gamma_a a, \quad (11)$$

$$\frac{\partial e}{\partial t} = -\gamma_e e + \gamma_u U_{I_{ex}} \quad (12)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} - \theta_t \frac{v}{1-v} = 0 \tag{13}$$

$$\dot{y} \cdot \left\{ (\mu'_1 \varepsilon_t + \mu'_2 \theta_t I) + (\varepsilon_t + v \theta_t I) + \frac{m}{1 + \alpha n^2} I \right\} = \frac{s}{\rho} \frac{\partial u}{\partial t} \tag{14}$$

其中

$$D_n = \frac{D_0}{D_c}, \quad x = \frac{x_0 \omega_0}{D_c}, \quad \delta = \frac{c_0}{\sigma}, \quad \xi = \frac{\xi_0 a_0^2}{D_c}, \quad \phi = \frac{K_0 f_0}{D_c}, \quad \beta_r = \frac{\alpha_r L^2}{D_c}, \quad \eta = \frac{\lambda n_0 L^2}{D_c},$$

$$\beta = \frac{\omega n_0 L^2}{f_0 D_c}, \quad \gamma = \frac{\mu n_0 L^2}{D_c}, \quad D_a = \frac{D_{al}}{D_c}, \quad \gamma_a = \frac{\gamma_2 L^2}{D_c}, \quad \gamma_c = \frac{C_c L^2}{D_c V_p}, \quad \gamma_u = \frac{L^2}{D_c \omega_0 V_p},$$

$$\mu'_1 = \frac{(1+v)\mu_1}{ET}, \quad \mu'_2 = \frac{2(1+v)\mu_2}{ET}, \quad \dot{v} = \frac{1}{1-2v}, \quad \alpha' = n_0^2 \alpha$$

$$H(c) = \begin{cases} 0 & c \leq c^* \\ c - c^* & c > c^* \end{cases}$$

1.2 初始条件和边界条件

内皮细胞和 ECM 均保持在模拟的组织区域中, 故在区域边界采用不可穿透的边界条件.

初始时除母管芽尖外其它区域内皮细胞密度设为 Q ECM 有均一密度 $\rho(x, 0) = 1$.

TAF、EN、AS 的初始浓度分布分别为^[8]

$$c(x, y, 0) = \begin{cases} 1 & 0 \leq r \leq 0.3 \\ \frac{(v-0.3)^2}{v-0.477} & 0.3 \leq r \end{cases} \tag{15}$$

$$f(x, y, 0) = k' \cdot e^{-x^2/\varepsilon_2}, \tag{16}$$

$$a(x, y, 0) = \zeta e^{-y^2/\varepsilon_3}, \tag{17}$$

$\forall k', \varepsilon_2, \zeta, \varepsilon_3$ 是正常数, $r = \sqrt{(x-1)^2 + (y-0.5)^2}$.

ES 初始浓度为 $e_0 = 2e - 9 \text{ mol/L}$. 随后考虑在肿瘤血管生长的第 6 d 以 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量持续注射.

1.3 方程离散化求解

对方程 (8) ~ (12) 采用 Euler 有限差分方法离散, 对方程 (13) ~ (14), 空间差分采用二阶 ADI 格式, 时间差分采用显式前差格式. 区域为 $[0, 1] \times [0, 1]$, 距离步长为 h , 时间步长为 k . 内皮细胞运动方程离散为

$$n_{lm}^{q+1} = n_{lm}^q P_0 + n_{l+1,m}^q P_1 + n_{l-1,m}^q P_2 + n_{l,m+1}^q P_3 + n_{l,m-1}^q P_4, \tag{18}$$

式中下标 lm 表示二维网格中的具体位置, 上标 q 表示时间步, 即 $x = lh, y = mh, t = qk$. 内皮细胞的运动方向由 $P_0 \sim P_4$ 这 5 个系数决定, 它们与内皮细胞运动的方向: 静止 (P_0)、向右 (P_1)、向左 (P_2)、向上 (P_3) 和向下 (P_4) 的概率成正比例. 当芽尖到达肿瘤并穿越肿瘤边界时, P_n 将会根据肿瘤内部的复杂特性被调整. 新生血管的出芽及分叉融合现象的模拟规则具体详见文献 [10].

2 数值模拟与结果

2.1 数值模拟结果

模拟区域为矩形 $[0, 1] \times [0, 1]$, 相当于实际大小 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. 肿瘤考虑为半圆形, 半径 0.5 其中心位于 (1, 0.5). 一般来说, 肿瘤内部的血管网络分布存在明显的不同, 因此, 模型中

将肿瘤划分为3层^[8]: 富血管区 $T_1(0.3 \leq r < 0.5)$ 、半坏死区 $T_2(0.1 \leq r < 0.3)$ 、坏死区 $T_3(0 \leq r < 0.1)$. 所有模拟在 200×200 的均匀矩形网格中, 空间尺度 $L = 2.0 \text{ mm}$, $D_c = 2.9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, 时间步长 $\tau = L^2 D_c$ 约为 1.5 d . $X = 0$ 即 y 轴为母血管, 设母血管上最初存在 5 个芽尖. 计算所用部分无量纲系数^[11-13]

$$D_n = 0.000625, \delta = 0.35, \alpha = 0.38, \xi = 0.1, \phi = 0.22, \beta_r = 1.5$$

$$\epsilon_{\max} = 1.0, \eta = 0.1, \beta = 0.05, \gamma = 0.1, D_a = 0.1, \gamma_a = 6.0, \gamma_c = 8.0$$

$$\nu_u = 15.0, \nu = 0.1, \nu = 1.07, \mu_1 = 0.02, \mu_2 = 0.1, s = 2000.$$

本文考虑 3 种不同的微环境情况: 第 1 种是单独考虑基质力学环境; 第 2 种是基质力学环境影响下, 仅考虑血管抑素 AS 的作用; 第 3 种是基质力学环境影响下, 同时考虑血管抑素 AS 和内皮抑素 ES 作用. 图 1 分别列出了这 3 种情况的肿瘤血管生成模拟结果.

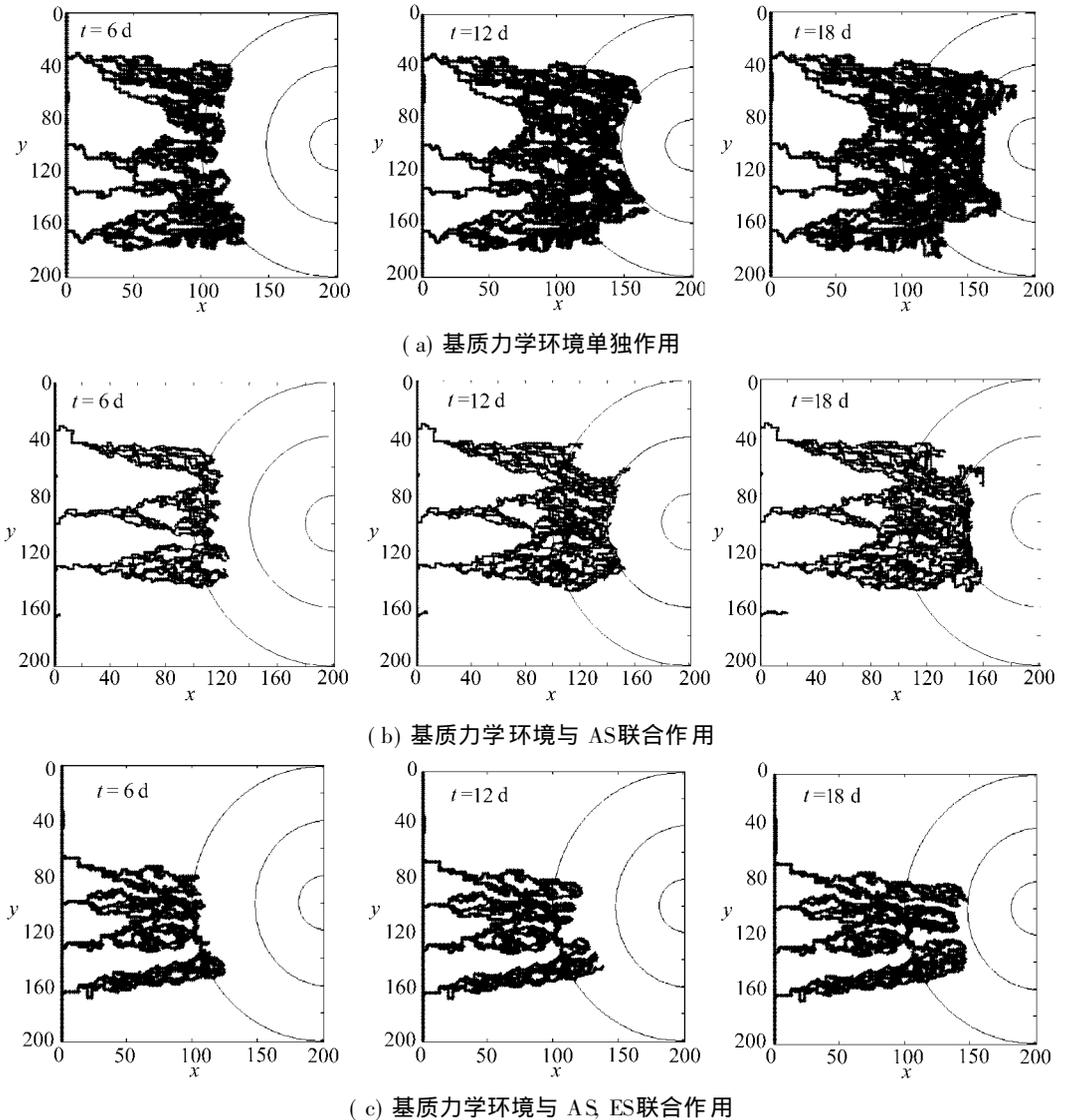


图 1 不同微环境作用下肿瘤内外血管生成的时空演化图

由图 1 可以看出, 3 种模拟情况下, 第 6 d 时新生的毛细血管都已穿过肿瘤边界进入肿瘤内部. 随后芽尖分支越来越多, 形成“bush border”(毛刷)现象, 即: 毛细血管芽尖越靠近肿瘤,

芽尖分支越多. 因此, 在第 12 d时, 肿瘤外层已形成富血管区, 这不仅为肿瘤组织的迅速生长提供了营养条件, 同时也为肿瘤细胞的转移提供了路径.

比较图 1(a)和图 1(b)两种情况可以看出, 引入血管生成抑素 AS 后, 新生微血管网变得比较稀疏, 即微血管密度减少. 而 AS对血管芽尖的生长速度没有较为明显的抑制作用. 由于血管抑素 AS是由原发肿瘤自身分泌的, 因此, 即使在不用药物的情况下也应考虑这一抑制血管生成因子的作用.

在肿瘤转移前进行抗血管生成药物的治疗, 选取肿瘤血管生长的第 6 d以 $20\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量持续注射抗血管生成药物内皮抑素 Endostatin. 对比图 1(b)和图 1(c)的第 12 d可以看出, 在药物作用下, 血管芽尖的生长速度变慢, 同时分支变少, 血管密度大幅下降. 虽然到第 18 d时, 仍有部分芽尖进入肿瘤内部, 然而由于血管密度显著减少, 导致肿瘤组织内血管网络不成熟, 无法为肿瘤的进一步发展提供充足的营养及运输代谢产物的通道, 因此对肿瘤组织的快速生长能起到一定的抑制作用.

2.2 数值模拟结果和实验比较

Wu等^[14]将不考虑力学环境因素的肿瘤血管生成二维模型成功扩展为三维模型. 与三维模型相比, 二维模型同样可以直观反映出肿瘤新生血管的一些病理特点, 特别是构型上的分层及“毛刷现象”, 而这些正是影响肿瘤血液动力学乃至微环境变化的关键因素之一. 同时目前的临床肿瘤病理学资料多为二维切片, 因此, 本文仍采用上述的二维简化模型与实验结果分别进行定性及定量的比较.

图 2为培养人真皮层微血管内皮细胞 (HDM ECs)所做的实验^[15]. 实验利用成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)来诱导内皮细胞迁移和增生. FGF是一种血管生成因子, 参与肿瘤血管生成和侵袭过程. 实验显示加入血管生成抑素 AS和抗血管生成药物 ES后, 血管数量均有所减少, 说明 AS和 ES对内皮细胞增殖和迁移能起到一定的抑制作用. 本文模型可以较好的定性反映出这些实验现象.

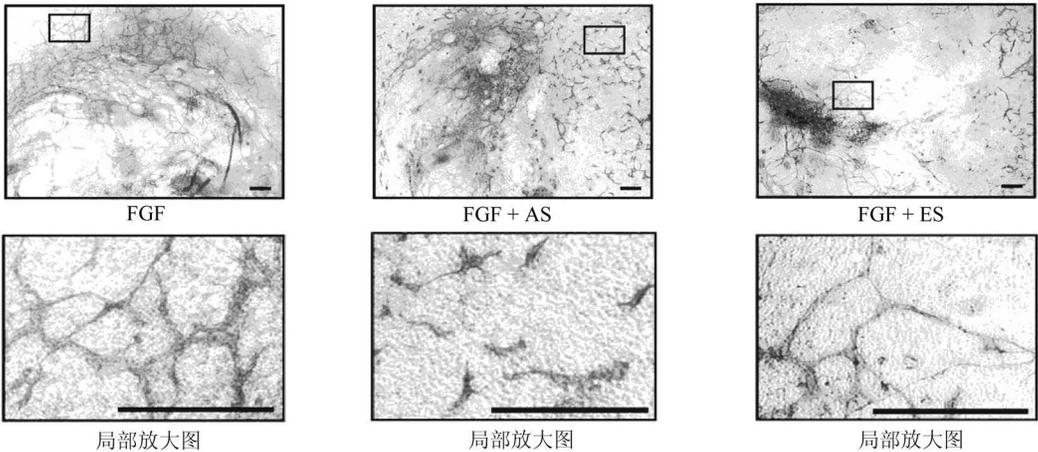


图 2 实验观测到的 AS, ES对内皮细胞迁移的抑制 (下排为对应上排局部放大图)^[15]

为了定量比较血管抑素 AS和内皮抑素 ES的抗血管生成的作用效果, 引入微血管密度 MVD (Microvessel density). Weilner^[16]指出 MVD可作为一个肿瘤诊断的指标, 并给出了乳腺癌病理组织切片的 MVD数据. 实验共选取 49份已出现转移的病人的病理切片, 先通过低倍数显微镜选择血管密度最大的区域, 多出现在肿瘤边缘, 再放大 200倍计算所选区域上的 MVD. 本文为了与其实验比较, 进行了以下处理:

i) 选取肿瘤最外层的富血管区计算 MVD;

ii) 由于第 6 d 新生血管已进入肿瘤内部, 假设随后即出现转移, 因此选取第 7.5 d 时的 MVD 进行比较;

iii) 由于数值模拟中存在随机数, 因此, 对文中提及的 3 种不同微环境作用情况分别进行了 50 次模拟计算平均 MVD.

表 1 列出了数值模拟结果与实验结果的 MVD 比较.

表 1 不同微环境作用数值模拟结果与实验结果的 MVD 值比较

	乳腺癌病理切片 ^[16]	基质力学环境作用	基质力学环境作用 + AS	基质力学环境作用 + AS+ ES
样本数	49	50	50	50
MVD 变化范围 (μmm^2)	21 ~ 293*	305 ~ 731	128 ~ 344	12 ~ 138
MVD 平均值 (μmm^2)	157*	518	236	75

(注: * 原实验单位面积为 0.74mm^2 , 现统一化为 1mm^2)

对于仅考虑基质力学环境的模型, 其 MVD 值远高于真实病理组织的 MVD. 考虑了肿瘤自身分泌的血管生成抑素 AS 后, 所得 MVD 值接近实验结果, 但仍稍偏高. 由于实验观测中仪器放大倍数及清晰度的限制, 一些毛细血管聚集形成的簇团被认为是单根毛细血管. 此外, 数值模型简化了真实肿瘤组织中复杂的力学环境及生化环境机制, 这些都是造成考虑 AS 后的 MVD 值仍高于实验样本 MVD 的原因之一. 通过比较可以明显看出, 在肿瘤生长早期 (第 6 d) 使用抗血管生成药物 ES 后, 可以大大降低肿瘤组织内的 MVD (减少约 68%), 从而达到抑制肿瘤快速生长的效果.

3 结 论

本文在之前工作的基础上, 结合力学环境以及抗血管生成因子 AS 的影响, 数值模拟了抗血管生成药物 ES 作用下肿瘤内外的微血管网生成过程. 模拟结果与实验结果定量比较, 直观的反映出抗血管生成药物 ES 对肿瘤血管生成的抑制作用. 新生血管进入肿瘤内部形成可灌注回路, 为原发肿瘤的快速生长提供了运输营养及代谢产物的通道. 抗血管生成药物可以减缓这一通道的产生速度, 并且减少新生血管的数量, 从而改变肿瘤内部异常的微环境. 结合肿瘤血液动力学的分析, 对肿瘤内部的微环境 (特别是缺氧环境) 进行研究, 最终实现抑制肿瘤细胞生长的效果, 这是我们下一步即将进行的工作.

[参 考 文 献]

[1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, **285**(17): 1182-1186

[2] 陈斌, 陈余清. 抗血管生成治疗肿瘤研究的进展 [J]. *国外医学内科学分册*, 2006, **33**(7): 290-294

[3] O' Reilly M S, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. *Cell*, 1997, **88**(2): 277-285

[4] O' Reilly M S, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma [J]. *Cell*, 1994, **79**(2): 315-328

[5] ZHU Jun-dong, YU Xiao-ping, MI Man-tian. Genistein inhibits expression of vascular endothelial growth factor in her-2/neu transfected human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2006, **18**(2): 83-87.

- [6] Anderson A R A, Chaplain M A J, Garcia-reinbert C, et al. A gradient-driven mathematical model of antiangiogenesis [J]. *Mathematical and Computer Modeling*, 2000, **32**(10): 114-1152.
- [7] Levine H A, Pamuk S, Sleeman B D, et al. Mathematical modeling of capillary formation and development in tumor angiogenesis: penetration into the stroma [J]. *Bull Math Biol*, 2001, **63**(5): 801-863.
- [8] 赵改平, 高昊, 吴洁, 等. 抗血管生成因子 Angiostatin 与 Endostatin 作用下肿瘤血管生成的二维数值模拟 [J]. *医用生物力学*, 2006, **21**(4): 272-279.
- [9] 蔡彦, 古娜, 张洪一, 等. 基质力学环境影响下实体肿瘤血管生成的二维数值模拟 [J]. *医用生物力学*, 2008, **23**(6): 434-440.
- [10] 高昊, 许世雄, 蔡颖, 等. 肿瘤血管生成的二维数值模拟 [J]. *力学季刊*, 2005, **26**(3): 468-471.
- [11] Anderson A R A, Chaplain M A J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis [J]. *Bull Math Biol*, 1998, **60**(5): 857-900.
- [12] McDougall S R, Anderson A R A, Chaplain M A J. Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies [J]. *Bull Math Biol*, 2002, **64**(4): 673-702.
- [13] Holmes M J, Sleeman B D. A mathematical model of tumour angiogenesis incorporating cellular traction and viscoelastic effects [J]. *J Theor Biol*, 2000, **202**(2): 95-112.
- [14] WU Jie, LONG Quan, XU Shi-xiong, et al. Study of tumor blood perfusion and its variation due to vascular normalization by anti-angiogenic therapy based on 3D angiogenic microvasculature [J]. *J Biomechanics*, 2009, **42**(6): 712-721.
- [15] Eriksson K, Magnusson P, Dixelius J, et al. Angiostatin and endostatin inhibit endothelial cell migration in response to FGF and VEGF without interfering with specific intracellular signal transduction pathways [J]. *FEBS Letters*, 2003, **536**(1): 19-24.
- [16] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer [J]. *Am J Pathol*, 1995, **147**(1): 9-19.

Numerical Simulation of Solid Tumor Angiogenesis With Endostatin Treatment: a Combined Analysis of Anti-Angiogenic Factor Inhibiting Effect and Extra-Cellular Matrix Micro Mechanical Environment

CAI Yan¹, WU Jie¹, Kalkabay Guhar¹, ZHANG Hong-yi¹,
CAO Jin-feng¹, XU Shi-xiong¹, Quan Long², M. W. Collins²

(1. Department of Mechanics and Engineering Science, Fudan University, Shanghai 200433, China;
2 Brunel Institute for Bioengineering, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK)

Abstract To investigate the influence of anti-angiogenesis drug Endostatin to solid tumor angiogenesis, a mathematical model of tumor angiogenesis was developed with combined influences of local extra-cellular matrix mechanical environment and the inhibiting effects of Angiostatin and Endostatin. The simulation results show that Angiostatin and Endostatin can effectively inhibit the process of tumor angiogenesis and decrease the number of blood vessels in the tumor. The present model could be used as a valid theoretical method in the investigation of anti-angiogenic therapy of tumors.

Key words tumor angiogenesis; anti-angiogenesis; mechanical environment; mathematical model