

表4 已经批准应用于临床的抗血管新生药物

药物商品名	抑制血管新生成成分	商品描述
Avastin (小词典5)	Bevacizumab	该药是一种可用于治疗结肠直肠癌(mCRC)、非小细胞肺癌(NSCLC)的VEGF抗体。
Erbix	Cetuximab	该药是一种可用于治疗结肠直肠癌(mCRC)、头颈部癌的生长因子受体(EGFR)抗体。
Vectibix	Panitumumab	该药是一种可用于治疗结肠直肠癌(mCRC)的EGFR抗体。
Herceptin	Trastuzumab	该药是一种可用于治疗乳腺癌的HER-2(EGFR家族的一个重要因子)抗体。
Tarveca	Erlotinib	该药是一种可用于治疗非小细胞肺癌及胰腺癌的以EGFR为靶标的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。
Nexavar	Sorafenib	该药是一种可用于治疗进展期肾细胞癌及进展期肝细胞癌的以多种VEGF受体为靶标的小分子TKI。
Sutent	Sunitinib	该药是一种可用于治疗进展期肾细胞癌及胃肠道间质瘤的以多种VEGF受体为靶标的小分子TKI。
Torisel	Temsirolimus	该药是一种哺乳动物雷帕霉素靶标的小分子抑制剂。
Velcade	Bortezomib	该药是一种抗癌药物,可能具有抗血管生成的性质,其治疗多发性骨髓瘤及外套细胞淋巴瘤的具体作用机制尚未明晓。
Thalomid	Thalidomide	该药可用于治疗多发性骨髓瘤,但其作用机制尚未明晓。

正如上文所述,抑制血管生成的手段还远远没有达到完全根治肿瘤的阶段,但我们却可以从中看到这一方向的发展潜力。在今后的研究中,无论是动物模型试验还是临床实验,都应将重心集中于采用不同抗血管生成抑制因子的疗法,并将该疗法与其它治疗方法相结合使用。此外,采用传统抗癌药物联合抗肿瘤血管生成也是目前的研究重点。

总之,无论采用何种抗癌疗法,尽早发现肿瘤才是最重要的治疗前提。

举例来说,随着这一领域研究的不断进展,我们可以通过检测患者血液循环中存在的与不同血管生成有关的生物标志物,从而在症状出现前就能检测出患者体内癌细胞的存在与否。

## 4 小结

已经有研究证明,血管生成在肿瘤生长,尤其是增大到生长极限大小的程度中扮演着关键角色。此外,肿瘤转移也与血管生成有非常重要的关系。

血管生成受到血管生成激活因子和抑制因子双方抗衡的综合力量控制。当癌细胞分泌生长因子及其它促血管新生物质（**poangiogenic substance**）时，就会形成新血管。这些物质会刺激内皮细胞释放可降解周围基质的酶类，从而使得细胞转移和增殖成为可能。转移至新组织的细胞又可以再次形成新血管，所形成的新血管结构十分复杂。

血管生成抑制因子可以以多种因子为靶标抑制血管的形成。这些因子包括：**MMP**、各种生长因子或者生长因子受体、内皮细胞等。只要制定相应的治疗方案，同样也可以采用化疗中使用的传统抗癌药物来抑制血管生成。抗血管生成药物的副作用与化疗药物相比要少得多。但是，大部分药物都需要与其它疗法配合使用，以确保肿瘤的彻底治愈。

导致抗血管生成治疗在临床试验中失败的原因主要在于多种促血管生成因子的存在，以及某些药物所产生的患者难以耐受的毒性。然而，目前已有10种具有抗血管生成性质的药物获得批准，并可应用于临床治疗。此外，也有许多具有治疗前景的药物进入了临床试验阶段。新一代抗血管生成药物会使更多类型的肿瘤通过血管生成抑制因子得到治疗。虽然还有许多研究工作有待开展，但可以肯定的是，抗血管生成治疗具有广泛用于肿瘤治疗的巨大潜力，至少可以通过与其它治疗方法结合使用，来达到治疗目的。

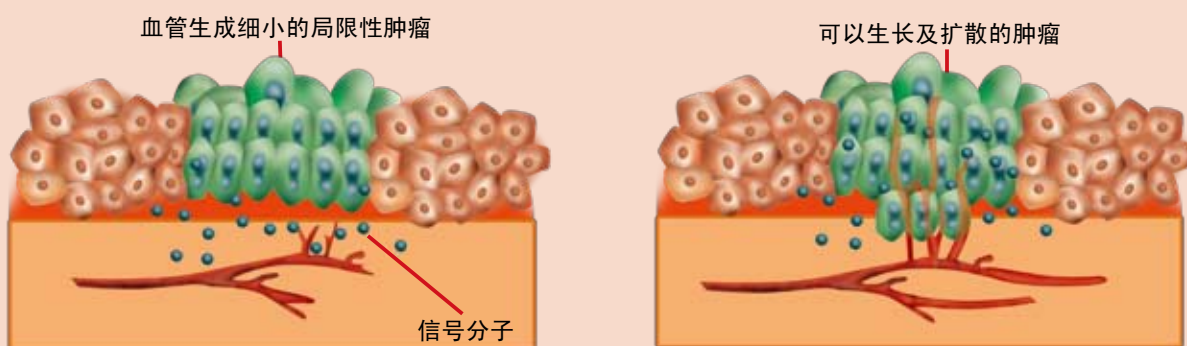
## 参考文献

1. [http://www.leukemia-lymphoma.org/all\\_mat\\_toc.adp?item\\_id=9899](http://www.leukemia-lymphoma.org/all_mat_toc.adp?item_id=9899)
2. <http://www.progen.com.au/Docs/Fact%20Sheets/Angiogenesis%20factsheet%20July%202008%20Final.pdf>
3. <http://peili.hut.fi/tfy99273/pdf/Lajunen.pdf>
4. Han-Chung Wu, Chia-Ting Huang, and De-Kuan Chang. (2008) Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of Human Cancer, *J. Cancer Mol.* 4(2): 37-45.
5. Peter Carmeliet. (2005) VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer, *Oncology*. 69 (Suppl. 3):4-10.
6. Napoleone Ferrara. (2005) VEGF as a Therapeutic Target in Cancer, *Oncology*. 69 (Suppl. 3):11-16.

 YORK 筱玥/编译

## 小词典

### 1 血管生成 (Angiogenesis)



● 血管生成是指源于已存在的毛细血管和毛细血管后微静脉的新毛细血管性血管的生长。肿瘤血管生成是一个极其复杂的过程，一般包括血管内皮基质降解、内皮细胞移行、内皮细胞增殖、内皮细胞管道化分支形成血管环和形成新基底膜等步骤。

- 肿瘤血管生成的发生，一方面是由于肿瘤细胞释放血管生成因子激活血管内皮细胞，促进内皮细胞的增殖和迁移，另一方面也是因为内皮细胞旁分泌某些血管生长因子刺激肿瘤细胞的生长。
- 肿瘤细胞和内皮细胞的相互作用自始至终贯穿于肿瘤血管生成的全过程。通常，肿瘤新生毛细血管是在原有血管基础上延伸扩展而形成的，其过程类似于典型的伤口愈合和胚胎形成过程。这些新生血管为不断浸润生长的原发肿瘤提供营养；反过来，肿瘤细胞在生长过程中又分泌多种物质以加速肿瘤新生毛细血管的形成。
- 在血管生成因子和趋化因子的作用下，血管内皮细胞分泌尿激酶型纤溶酶原激活物（urokinase-type plasminogen activator, uPA）和抑制因子等蛋白酶，并穿过血管下基质膜向肿瘤组织迁移，肿瘤细胞也可以通过这些蛋白酶向相反的方向运动从而使肿瘤细胞更易于发生浸润转移。由于肿瘤组织这种新生血管结构及功能异常，且血管基质不完善，致使这种微血管容易发生渗漏，因此肿瘤细胞不需经过复杂的侵袭过程，就可以直接穿透到血管内进入血流并在远隔部位形成转移。
- 越来越多研究表明，良性肿瘤的血管生成稀少，血管生长缓慢；而大多数恶性肿瘤的血管生成密集且生长迅速。因此，血管生成在肿瘤的发展转移过程中起到重要作用，抑制这一过程将能明显阻止肿瘤组织的发展和扩散转移。
- 研究证实有多种活性物质可调节肿瘤血管生成，这些促进新血管生成的血管生成因子主要是一

大类生长因子或细胞因子类的多肽物质，如成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）、血管生成营养素、IL-1、IL-8，以及一些小分子的脂类、核苷酸及维生素，如前列腺素（PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>）、丁酰甘油、透明质酸代谢物以及一些金属铜的复合物。这些物质能直接或间接地作用于血管内皮细胞，引起血管膨胀、内皮细胞变形、毛细血管芽向肿瘤组织内生长。目前对血管生成作用较为明确的肽类血管生成因子有aFGF、bFGF、血管生成素（angiogenin）、PD-ECGF（血小板来源的内皮细胞生长因子）、TGF、TNF和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）等。其中VEGF在血管的发生中起着重要的作用，它作为一种内皮细胞的有丝分裂原和促血管生成因子，在原位肿瘤的形成和生长以及在转移瘤的形成中起着十分重要的作用。

- 由于VEGF能促进内皮细胞增殖、提高血管通透性以及促进内皮细胞表达PA、PAI、间质胶原酶及凝血酶活性，使血浆纤维蛋白外渗，导致纤维素在肿瘤间质中沉积，促进巨噬细胞、纤维母细胞及内皮细胞生长，从而导致肿瘤血管生成并在肿瘤生长中起重要作用。肿瘤细胞分泌的VEGF多集中在肿瘤血管周围，肿瘤血管对VEGF的反应高于正常血管，表明VEGF与肿瘤血管生成关系密切。
- 在细胞转染实验中，经VEGF基因转染的Me157人黑色素瘤细胞可分泌大量的VEGF，裸鼠皮下接种后，肿瘤组织出现大量血管，呈放射状穿过肿瘤，提示它不仅影响肿瘤血管生成的数目，还影响血管生成的结构。

## 2 内皮抑素（Endostatin）

- 1995年，在Folkman博士的实验室首次发现了内皮抑素。
- 1999年11月，在美国安德森（M.D. Anderson）癌症中心进行了I期临床试验。
- XVIII型胶原蛋白C末端的20KDa片段就是自然存在的内皮抑素。
- 内皮抑素能干扰bFGF、VEGF等生长因子的促血管生成作用。
- 内皮抑素又名恩度，是目前作用最强、实验效果最好的肿瘤血管生成抑制剂，近年来倍受关注。目前在美国已进行了I期和II期临床试验，并有可能成为新一代抗肿瘤药物。
- 内皮抑素的结构特点

内皮抑素是1997年O' Reilly等人从培养的小鼠内皮细胞瘤（EOMA）上清中分离纯化得到的一种内源性血管生成抑制剂，为20kDa分子量蛋白质。晶体结构分析发现：内皮抑素结构表面有一由11个精氨酸残基组成的碱性区域，为肝素结合位点。这就解释了为何内皮抑素会对肝素具有高亲和力特性，也可能是通过该区域与血管生成因子竞争结合肝素，起到抑制血管生成的作用。

但也有研究表明，内皮抑素与血管壁的结合不依赖于肝素结合位点，且与FGF-2无竞争性抑制作用。此外，在内皮抑素序列中发现由其N端第1、3、11位3个组氨酸与第76位的天冬氨酸残基组成的锌离子结合位点。锌与内皮抑素的N端环绕形成一个二聚体结构。最初认为内皮抑素与锌离子结合对其抗血管生成活性很重要，但后来通过基因修饰方法去除锌离子结合位点的研究表明，内皮抑素抑制内皮细胞的迁移及肿瘤的生长并不依赖锌离子结合位点。

### ● 内皮抑素的生物学功能

对血管内皮细胞的抑制作用	特异性抑制血管内皮细胞在bFGF 诱导下的增殖。
	抑制内皮细胞的迁移。
	诱导内皮细胞凋亡。
	对非内皮细胞，如平滑肌细胞、3T3成纤维细胞、Lewis 肺癌细胞等都不具抑制作用。
对血管生成的抑制作用	O'Reilly 等人通过鸡胚绒毛尿囊膜（CAM）实验，发现用大肠杆菌或杆状病毒表达的内皮抑素均显示出对鸡胚血管生成有明显抑制作用，且未见毒性反应。
	Bloch 等人研究证明，内皮抑素并不影响小鼠伤口愈合、伤口收缩、伤口感染及伤口上皮再生，但能减少肉芽组织的形成。
	Yin 等将携带内皮抑素基因的重组慢病毒注入由TNF 诱导的小鼠初期类风湿性关节炎的关节内，结果显示内皮抑素可抑制关节内血管生成及血管翳的形成，减缓类风湿性关节炎的进展。说明内皮抑素不仅可以抑制肿瘤血管新生，对病理性血管性炎症也有抑制作用。
对肿瘤生长和转移的抑制作用	Bohen用鼠重组内皮抑素几乎完全抑制小鼠Lewis 肺癌、黑素瘤、纤维血管瘤、血管内皮瘤、肾细胞癌等原发灶肿瘤的生长，治疗6周期后肿瘤进入休眠期，停药后肿瘤无复发，且未见转移灶发生，不产生耐药性。
	Perletti等人利用二甲基苯并蒽（DMBA）诱发的大鼠乳腺癌动物模型，连续4周每天皮下注射内皮抑素20mg/kg，使肿瘤停药后4周仍处于休眠状态，表明内皮抑素对原发肿瘤也有明显抑制作用。

### ● 内皮抑素的作用机制

目前，内皮抑素抗血管生成治疗已经取得惊人的效果，但其作用机制尚未完全阐明，可能的作用机制主要有以下几方面。

通过下调 $\beta$ -连环素（ $\beta$ -catenin）的转录活性，抑制周期蛋白D1的表达，引起内皮细胞G1期阻滞。
下调抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-XL的表达，诱导内皮细胞凋亡。
与基质金属蛋白酶2前体蛋白（pro-MMP2）结合形成稳定复合体，阻止pro-MMP2的激活，并抑制MMP2和MMP1的催化活性，从而抑制内皮细胞的迁移。
与原肌球蛋白结合，破坏微丝结构的完整性，使细胞运动功能丧失，诱导凋亡。
通过抑制c-myc的表达从而抑制内皮细胞迁移。
通过肝素结合位点与内皮细胞表面的接头蛋白（Shb）受体的SH2区域结合，激活酪氨酸激酶信号转导系统，导致内皮细胞G1期阻滞，从而诱导内皮细胞凋亡。
整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 在调节bFGF诱导的血管生成中起重要作用，内皮抑素可以和整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 直接结合，影响内皮细胞同细胞外基质的黏附，抑制内皮细胞的迁移和生长。
抑制VEGF受体KDR/Fik-1氨酸磷酸化，进而抑制VEGF与内皮细胞的结合，达到抑制VEGF诱导的细胞外信号调节激酶ERK活性的目的。

### 3 人血管抑素 (Angiostatin)

- 是在人类及其它几种动物体内自然存在的一种蛋白质。
- 是一种内源性血管生成抑制剂。
- 由纤溶酶原 (plasminogen) 自我剪切而成。
- 人血管抑素是 57KDa 大小的纤溶酶 (plasmin) 的降解产物, 而纤溶酶又是纤溶酶原 (plasminogen) 的降解产物。
- 它由3~5个连续的环状结构组成, 每一个环包括两个  $\beta$  折叠和三个二硫键结构。
- 几种不同的金属蛋白酶 (MMP)、弹性蛋白酶 (elastase)、前列腺特异性抗原 (PSA)、13KD 丝氨酸蛋白酶 (13 KD serine protease)、24KD 内肽酶 (24KD endopeptidase) 降解纤溶酶原后, 也能获得人血管抑素。
- 目前还不太清楚人血管抑素具体的作用机理, 不过它和抑制血管内皮细胞迁移、分裂增殖有关, 也能诱导血管内皮细胞凋亡。

### 4 沙立度胺 (Thalidomide)

- 医学史上最具有争议性的药物之一。
- 具有催眠作用, 可对外周神经造成损害、导致严重的胚胎发育缺陷。
- 具有抗感染功能, 可提高人体的免疫能力、抑制HIV的复制, 并抑制某些恶性肿瘤的生长。
- 可降低  $TNF\ \alpha$  (肿瘤坏死因子  $\alpha$ ) 的水平。
- 可导致细胞凋亡、增殖、分化、炎症及肿瘤发生。

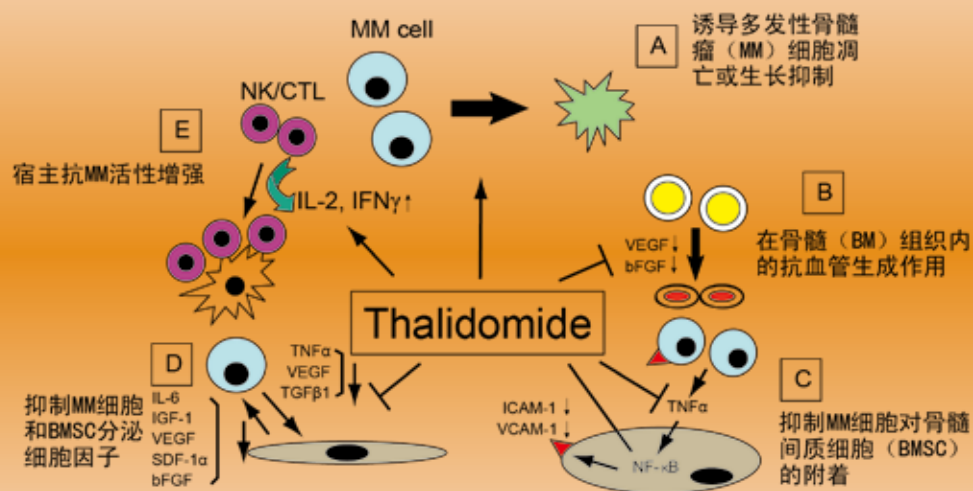


图1 沙立度胺在宿主环境内针对多发性骨髓瘤的活性路径。

bFGF: 基本的成纤维细胞生长因子; CTL: 细胞毒T淋巴细胞; ICAM-1: 细胞间粘附分子1; IFN: 干扰素; IGF-1: 胰岛素样生长因子1; IL: 白介素; NF $\kappa$ B: 核因子KB; NK: 自然杀伤细胞; SDF-1 $\alpha$ : 间质细胞源性因子1 $\alpha$ ;  $TGF\ \beta 1$ : 转化生长因子 $\beta 1$ ;  $TNF\ \alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; VCAM-1: 血管细胞粘附分子1; VEGF: 血管内皮生长因子。



## 5 Avastin

- 是以血管内皮生长因子（VEGF）为靶标的人源化单克隆抗体（MAb）。
- 可以导致肿瘤血管的退行性变。
- 减少肿瘤间压力，从而促使细胞毒物进入肿瘤。
- 可抑制新肿瘤血管的生成，抑制肿瘤生长。
- 第一个在III期临床试验中显示出抗癌效应的抗血管生成药物。

# 5 血管生成研究大事记

时间（年）	事件
1787	英国外科医生Dr. John Hunter首次使用术语“angiogenesis”（血管生成）来描绘驯鹿鹿角中的血管生长状况。
1935	美国波士顿的病理学家Dr. Arthur Tremain Hertig描述了妊娠猴子胎盘中的血管生成现象。
1971	美国外科医生Dr. Judah Folkman提出假设：肿瘤生长依赖血管生成过程。这个猜想于《新英格兰医学杂志》（ <i>New England Journal of Medicine</i> ）刊登后，他被当时主流的医生和科学家视为异类。
1975	Henry Brem和Judah Folkman在软骨内发现了第一种血管生成抑制因子。
1983	Dr. Harold Dvorak发现了血管通透性因子（VPF）。VPF与肿瘤组织内的血管渗漏相关。
1984	美国哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的Yuen Shing和Michael Klagsbrun纯化出首个血管生成因子——碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）。
1989	最重要的血管生成因子之一——血管内皮生长因子（VEGF）被 Napoleone Ferrara和by Jean Plouet发现。最后，人们证实VEGF就是1983年由Dr. Harold Dvorak发现的VPF。 一名儿科放射医师Dr. Carl White在美国丹佛使用干扰素 $\alpha$ 2a首次成功治愈了血管生成依赖性的良性肿瘤——肺血管瘤（hemangioma）。
1992	研究人员采用抗血管生成药物TNP-470在癌症病人身上进行首次临床试验。该项目由TAP制药公司资助。
1994	血管生成基金会（Angiogenesis Foundation）成立，旨在全球范围内推动与血管生成有关的医疗活动。
1997	美国FDA批准了第一款用于治疗糖尿病足溃疡的血管生成促进药物——Regranex。 Dr. Michael O'Reilly在《自然》（ <i>Nature</i> ）杂志发表了研究论文，报道适用抗血管生成药物——血管他丁（angiostatin）和内皮他丁（endostatin）可以使恶性肿瘤组织完全消失。
1998	美国FDA批准了第一个促进血管生成的激光疗法，用于治疗严重的晚期冠心病。
1999	美国FDA批准了首个血管靶向疗法（vascular targeting therapy），以用来治疗老年黄斑变性（age-related macular degeneration）。 大量抗血管生成药物纷纷进入临床：46种抗血管生成药物适用于治疗癌症、5种药物适用于治疗黄斑变性、1种药物适用于治疗糖尿病性视网膜膜病（DR），还有4种药物适用于治疗银屑病（psoriasis）。 大量的刺激血管生成药物进入临床试验：5种抗血管生成药物适用于治疗冠心病、5种药物适用于治疗外周血管性疾病（peripheral vascular disease）、1种药物适用于治疗中风，还有10种药物适用于治疗损伤修复。 Dr. Robert Kerbel和Dr. Judah Folkman进行的研究表明，某些传统的细胞毒性化疗药物在低剂量时可以抑制肿瘤血管的生成。 美国国立癌症研究院（U.S. National Cancer Institute）的主任Dr. Richard Klausner将发展抗血管生成疗法定为美国癌症治疗研究的方向。