

1. 血管生成相关机制

1.1 新血管的形成与结构

一个细胞需要生存，则必须被血管包绕，即靠近血管约100~200 μm 的距离。这个距离是氧气弥散距离的极限。如果没有血管供应，单个肿瘤的极限体积大小介于0.2~3mm之间，依肿瘤细胞来源不同大小略有差异。处于这个极限大小之下，肿瘤细胞的增生与死亡达到平衡。如果肿瘤想扩大自身体积，则必需求助于新生血管。

血管生成过程就是沿着血管排列的血管内皮细胞增殖的过程。血管内皮细胞是人体内寿命最长的细胞之一。正常情况下，它们每七年才分裂增殖一次。如果照这种速度产生新生血管，那么血管的更新过程就会非常缓慢，所以该过程一定得加快。血管生成过程是受严密调控的，而且处于血管生成激活物或促进因子和其它必需过程（促进血管内皮细胞增殖）与血管生成抑制因子（阻止血管生成过程）的共同调控之下。该调控也被称为“血管生成开关”（angiogenic switch）（图1）。

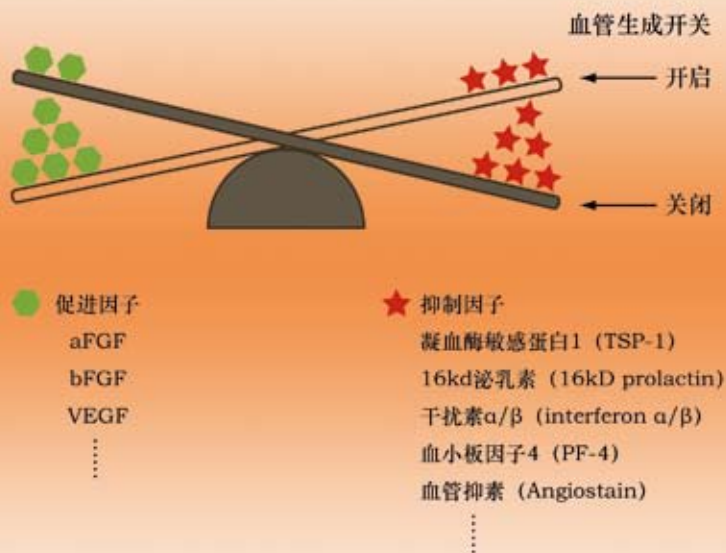


图1 血管生成开关

通常情况下，抑制因子的作用都要强于促进因子。也就是说，“开关”常常处于关闭状态。如果出现了足够多的促进因子，则“开关”被打开，开始形成新血管。

血管生成过程中最重要的一环就是血管内皮细胞的增殖和迁移。肿瘤细胞缺氧或受到其它一些信号调节时会合成、分泌血管生成促进因子。血管内皮细胞迁移与分裂增殖机制见图2。

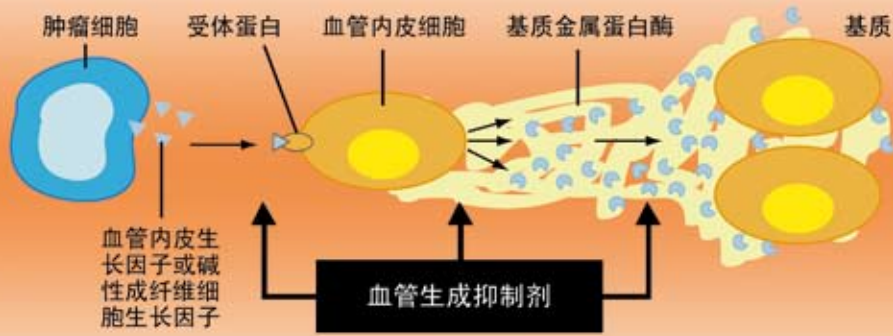


图2 血管内皮细胞迁移与分裂增殖机制及其中一些相关分子和可能的抑制靶点

肿瘤细胞分泌的内皮细胞生长因子等物质与血管内皮细胞上的受体分子结合，刺激其释放蛋白水解酶（proteolytic enzyme），而该蛋白水解酶可以降解血管周围的基质。这样，就为血管内皮细胞的迁移和进一步分裂做好了准备。血管内皮细胞经过不断的分裂增殖以及向前迁移，逐渐形成管状结构，最终形成新生血管。

由于肿瘤组织中生成新生血管的过程没有受

到严密调控，因而肿瘤组织中的新生血管与正常组织中的新生血管在结构上存在明显差异。肿瘤组织中的新生血管非常不规则，有很多分支和旁路。血管不完全由血管内皮细胞构成，有些地方的管壁竟然由肿瘤细胞覆盖而成。而且血管内皮细胞之间的连接非常少，再加上新生血管缺乏正常的基底膜包裹，所以肿瘤新生血管的通透性非常高。另外，血管周围也没有功能正常的控制血压的平滑肌细胞。

1.2 血管生成因子(angiogenic factor)

有数十个不同的分子参与血管生成过程的调控。肿瘤细胞、血管内皮细胞、基质细胞、血细胞或细胞外基质都可以合成血管生成促进因子和抑制因子。在所有这些调控因子中，有两大家族是最重要的血管生成促进因子，那就是血管内皮细胞生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF，图3）和成纤维细胞生长因子（Fibroblast Growth Factor, FGF）。

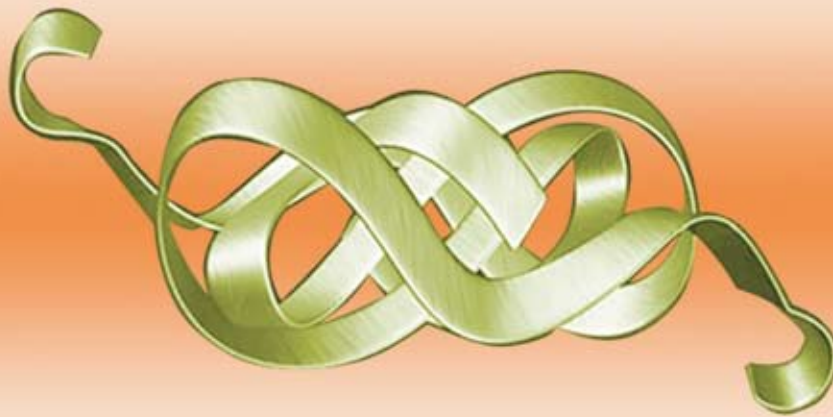


图3 VEGF三维结构图

VEGF家族拥有6名成员（图4），FGF家族则包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子。

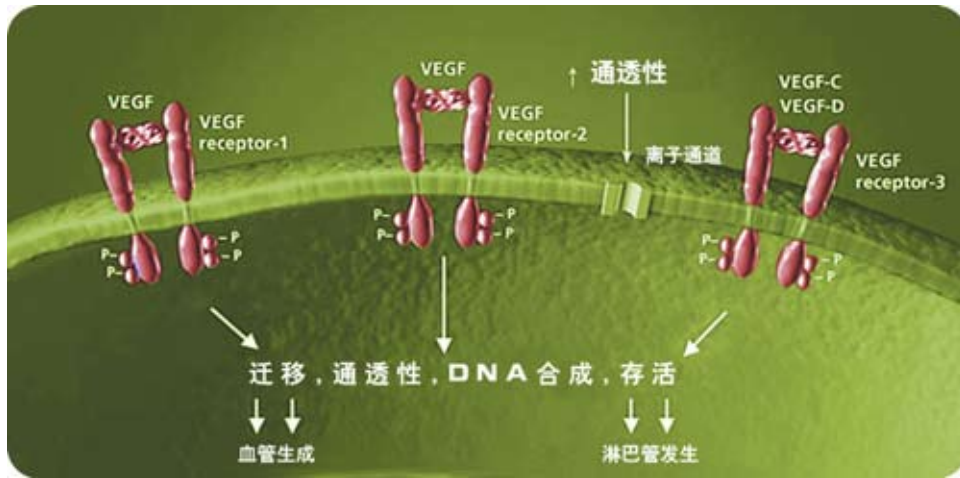


图4 VEGF部分家族成员及其受体
图片来源: *Nature Medicine* 2003

如图2所示，VEGF和碱性FGF都可以促进血管内皮细胞合成蛋白水解酶、基质金属蛋白酶等能降解周围基质的酶。VEGF和碱性FGF也可以促进血管内皮细胞的迁移和分裂增殖。其它促进因子则可以招募平滑肌细胞、稳定新生血管或连接内皮细胞。基本上，所有促进因子和分子都有它们对应的抑制因子和分子。由于这么多促进因子的存在，所以只抑制一个促进因子不足以抑制整个血管生成过程，这也就解释了为何抑制肿瘤血管生成过程困难重重。

科研综述 研究前沿 热点话题
技术方法 专题译述 生命百态
会议展览 教学视频



www.LifeOmic.com

1.3 血管生成的作用

血管生成对于促进肿瘤组织的生长有许多作用。其中研究得最为深入的是，它可以帮助肿瘤组织增长扩大，超出没有新生血管供应的肿瘤组织所能达到的极限大小。一定情况下，新生血管生长的程度可以作为判断肿瘤预后的一项指标。血管生成在肿瘤转移的过程中也起到了非常重要的作用。肿瘤转移的机制见图5。

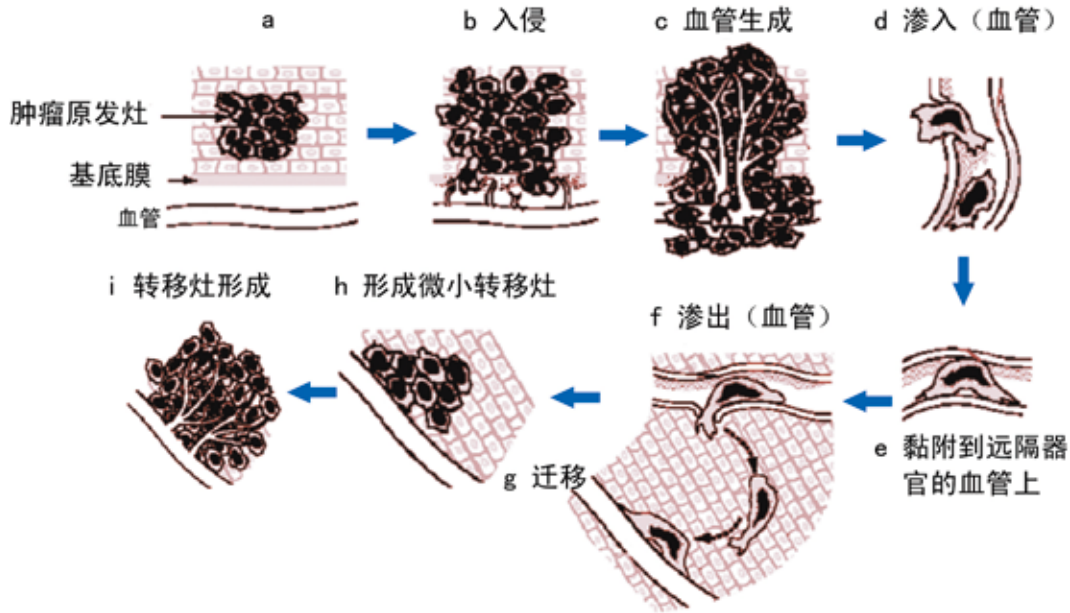


图5 肿瘤转移的机制

(a) 肿瘤灶还很小，因为没有足够的血管供应。肿瘤组织分泌的生长因子诱导血管内皮细胞穿透基底膜形成了新生血管。这导致了肿瘤组织继续增大，如 (b) 中所示。(c) 肿瘤组织继续增大，侵犯到周围的新生血管。因为新生血管通透性极高，而且有部分管壁是由肿瘤细胞直接构成的，所以肿瘤细胞非常容易穿透管壁进入血管，该过程叫做“渗入(血管)” (intravasation)，如图中 (d) 所示。(e) 进入血管的肿瘤细胞可以黏附在远隔器官的血管壁上，并且穿透血管进入周围的基质中，该过程叫做“渗出(血管)” (extravasation)。(f) 经过以上过程，肿瘤细胞可以转移到一个更适宜生存的地方，首先形成微小的转移灶，如 (g、h) 所示。在微小转移灶处再诱导生出新的血管，则转移灶继续增大，最终形成了一个可见的转移灶，如 (i) 所示。

可能有人会认为新生血管对于肿瘤治疗来说会是好事情，因为它可以把化疗药物带到肿瘤组织内部。不过，由于新生血管非常杂乱无章，血流混乱，从而限制了新鲜血液流入肿瘤组织内部，因此化疗药物也不能很好地到达肿瘤组织。有些肿瘤细胞不仅能分泌促进血管生成的物质，还能分泌抑制血管生成的物质。但通常情况下，“血管生成开关”呈开启状态。一般来说，血管生成抑制因子的“寿命”都要比血管生成促进因子长，在血流把这些物质运送至身体各部分的过程中，血管生成促进因子最先被降解，因此“血管生成开关”呈关闭状态。所以离肿瘤较远的转移灶无法增长至很大，总是处于“微小转移灶”的阶段，当然也就不容易被发现了。当原发灶被切除或接受治疗后，这些微小转移灶就可以重新开始血管生成，进而继续生长、转移。