

2 抗血管生成的相关疗法

2.1 血管生成的抑制作用

抗血管生成疗法的目的是为了防止新血管形成，从而抑制肿瘤的进一步生长。在最好的情况下，血管生成抑制因子会将新形成的血管降解，肿瘤因失去营养供应而缩小至生长极限。在血管生成的各个阶段都具有相应的血管生成拮抗分子，也就是说存在着多条抑制血管生成的路径。与化疗药物相比，大部分血管生成抑制因子的毒性都非常

小。有一些血管生成因子为内源性因子，因此完全无毒。此外，血管生成抑制因子的治疗通常不会产生药物抗性。这是因为此类药物都以内皮细胞为靶向，而内皮细胞的基因组相对而言十分稳定。当然，仅以内皮细胞为靶向也是此类血管生成抑制因子的主要不足之处，因为这也决定了此类治疗无法使整个肿瘤完全消失。

2.2 药物类型与治疗策略

截至2008年，已有至少20个血管生长因子和超过300个血管生成抑制因子被发现，其中至少有32个抑制因子存在于人体内（表1）。

表1 存在于人体内的32种已被发现的血管生长抑制因子

血管他丁（纤溶酶原片段）	金属蛋白酶抑制因子（TIMP）
抗血管生成的抗纤维蛋白酶III（aaATIII）	色素上皮衍生因子（PEDF）
血管抑素	胎盘核糖核酸酶抑制剂
软骨源性抑制因子（CDI）	纤溶酶原激活剂抑制因子
CD59补体片段	血小板因子-4（PF4）
内皮他丁（胶原XVIII片段）	催乳素16kD片段
纤维结合蛋白片段	多育曲菌素相关蛋白
Gro-beta	维甲酸类衍生物（Retinoid）
肝素酶	Tetrahydroco
肝素多聚几糖片段	rtisol-S
人体绒毛膜促性腺激素（hCG）	血小板反应素1
干扰素 $\alpha/\beta/\gamma$	转化生长因子 β
干扰素诱生蛋白（IP-10）	Tumistatin
白细胞介素-12（IL-12）	血管抑制素（vasculostatin）
纤溶酶原片段（Kringle 5）	钙网织蛋白片段（vasostatin）
2-甲氧雌二醇（2-d）	Angioarrestin

基于上述因子的作用机制和靶标，可对其做一个粗略的分类。

第一组：以基质降解酶为靶标的药物

第二组：以血管生成因子为靶标的药物

第三组：以肿瘤血管为靶标的药物

第四组：多类型药物

第五组：传统细胞毒药物

● 第一组：以基质降解酶为靶标的药物

基质降解酶MMP可通过多种途径被抑制。

其中一个途径是采用反义寡核苷酸及核酶来抑制MMP的合成。此外，还可采用其它物质，如胶原蛋白多肽类药物及非多肽类药物抑制MMP的活性。所有这些以MMP活性为靶标的药物都有一个金属结合基团，这个基团可与MMP的锌原子结合，从而发挥作用。各种不同的生长因子都在血管生成中扮演着关键角色。其中，以VEGF和FGF家族因子最为重要。这些因子的作用可以通过抑制其生成或释放而被阻遏。上述抑制因子还可通过与分布于内皮细胞膜上的生长因子相应受体结合或与生长因子直接结合，从而干扰生长因子与其受体的相互作用，发挥抑制血管生成的功能。VEGF抑制因子包括一系列的单克隆抗体（MAb）（表2）。

表2 抗血管生成治疗中的单克隆抗体靶标

分子靶标	单克隆抗体	进展阶段（截至2008年）
VEGF	Bevacizumab	FDA批准用药
VEGFR-2 （血管内皮生长因子受体2）	IMC-1C11	I期临床试验
VEGFR-3 （血管内皮生长因子受体3）	mF4-31C1	临床前试验
Integrin $\alpha_v\beta_3$ （整合素 $\alpha_v\beta_3$ ）	Vitaxin	I期临床试验

● 第二组：以血管生成因子为靶标的药物

由于肿瘤细胞可以产生不同的生长因子，每种都有相应的受体，而血管生成抑制因子通常只作用于其中一类受体，因此，仅仅一种抑制因子可能不足以防止新生血管的生成。

但是，有一种小分子药物——SU6668是一种酪氨酸激酶抑制因子，它可以有效抑制一系列不同种类的受体。但临床I期试验表明，该药物毒性过强，患者难以耐受。此外，还有一些其它药物以内皮细胞内部信号通路为靶标。抗血管新生治疗的小分子药物及其分子靶标见表3。

表3 用于抗血管新生治疗的小分子药物及其分子靶标

分子靶标	小分子药物	进展阶段（截至2008年）
生长因子受体	Gefitinib/Iressa	FDA批准用药
	Lapatinib/Tykerb	FDA批准用药
	Erlotinib/Tarceva	FDA批准用药
	Canertinib	II期临床试验
血管内皮生长因子受体	Vatalanib	III期临床试验
多种生长因子受体	Imatinib/Glivec	FDA批准用药
	Sunitinib/Sutent	FDA批准用药
	Sorafenib/Nexavar	FDA批准用药
	Pazopanib	III期临床试验

● 第三组：以肿瘤血管为靶标的药物

第三组药物是以肿瘤血管为靶标的，即针对内皮细胞。其中一些药物可以抑制内皮细胞的迁移和增殖，直接诱导内皮细胞凋亡。这些药物大多为内源性，也就是说存在于人体内。此类药物中，血管抑素（血管

他丁)和内皮抑素(内皮他丁)在目前来看最具发展潜力。这两类物质都来源于肿瘤细胞,而且是肿瘤转移事件中,抑制血管新生的主要因素。此外,它们都属于蛋白水解片段。其中,血管抑素是纤维蛋白溶酶的片段,内皮抑素则是胶原蛋白XVII的水解片段。这两种抑素均不会对已形成的血管产生影响。新形成的血管内皮细胞在其细胞膜上有各不相同的生长因子受体,这些受体可以作为生物学标志,以提示哪些物质可以引起细胞凋亡。

● 第四组:多类型药物

多类型药物主要包括那些作用机制未知或具有多种机制的药物。反应停(thalidomide,小词典4)就属于后者。所有上文中提及的药物都以血管新生为唯一靶标,也就是说,这些药物无法令整个肿瘤消失。因此,想要完全康复,需要抗血管新生药物与其它治疗方法配合使用。一个有效的抗血管新生治疗需要同时使用多种抗血管新生药物,因为仅仅对一个或一类生长因子进行抑制是不够的。通

过结合传统化疗方法,抗血管新生药物可以使肿瘤缩小,或防止肿瘤在两次化疗之间扩大,从而减少化疗药物的用量,并提高康复的可能性。

抗血管新生药物可以与化疗药物同时服用,但是需要频繁服药才能起到相应的疗效。有一些血管生成抑制因子可从自然界的植物等物质中提取,比如绿茶、豆制品、酵母菌、蘑菇、大白菜、树皮、鲨鱼组织、蛇的毒液、红酒等。



其中一些物质(如绿茶)可以使药物的味道更易为患者接受。然而,上述物质的作用机制目前还尚未完全了解。

● 第五组药物则为传统化疗药物。

由于形成血管的内皮细胞增殖迅速,因此对化疗药物十分敏感。针对新生血管所使用的抗癌药物疗法叫做抗新生血管疗法(ANET)。该策略可以完全破坏内皮细胞,这一点是ANET不同于绝大多数其它抗血管生成疗法的特别之处。抗癌药物的使用当然也会导致与化疗同样的副作用的发生,但通过调整用药方法,则有望减少这些副作用。抗血管生成药物可以通过分布于内皮细胞膜上的生物学标志物靶向于形成新生血管的内皮细胞。该类药物所导致的脂质体的形成,可以促进药物对靶标产生作用。已经明确的是,在肿瘤组织中会积累大量脂质体,这是因为肿瘤内的新生血管比其它组织的血管具有更强的通透性。如果药物的靶向性够高,那么

药物的治疗剂量就可以相应降低。

一直以来,抗癌药物都采用最高耐受剂量,从而尽可能地破坏癌细胞。但这样一来,也给患者身体带来了其它方面的破坏。因此,在接受这类药物治疗时,就需要一个相当长的用药间隔,以利于被破坏的细胞组织恢复。但同时,被杀死的肿瘤细胞和肿瘤组织中的内皮细胞也得以康复。这就是建立合理的不间断给药(metronomic scheduling)机制的原因。在目前所建立的不间断给药方法中,采用低剂量多次给药,可有效破坏肿瘤组织内新生血管的内皮细胞及产生药物抗性的细胞。ANET可与其它抗血管新生治疗方法有效结合,以用于恶性肿瘤的治疗。

2.3 副作用及其它问题

血管生成抑制因子的副作用与传统化疗药物相比要小得多，这是因为前者的细胞毒性要小得多。然而，患者需要长期服食此类药物。对于血管生成抑制因子药物治疗引起的副作用需要给予高度的关注。由于血管生成抑制因子会阻碍新生血管的形成，接受该类药物治疗的患者如果出现伤口，就有可能因为伤口愈合问题而产生感染。也正是由于这个原因，妊娠期妇女不能使用该药物，因为这会破坏胎儿血管的形成。

此外，长时间使用该类药物会导致诸如血栓、血压过高或过低等问题。尽管从动物模型（通常为小鼠）得到的实验数据表明，该药物具有非常光明的应用前景，但相关的临床试验结果却大多让人失望。药物治疗并未显示出对肿瘤的抑制效应，甚至也没有降低肿瘤的生长速度，其原因主要是血管生成因子的数目众多。处于早期的肿瘤仅分泌一到两种生长因子，因此只需使用一种抑制因子就可以取得疗效。但处于进展期的肿瘤会产生多种因子，针对这类肿瘤仅采用一类抑制因子进行治疗显然不够。图6以乳腺癌为例阐明了这一机制。因此，对于进展期肿瘤而言，单一的血管生成抑制剂可能无法取得预期疗效。

人类肿瘤和植入小鼠体内的肿瘤之间的差异起源于癌细胞的生长过程。对于人体内的癌细胞而言，它们往往需要生长若干年，增长至一定大小，才能被检测出来。而在这个过程中，肿瘤细胞的基因组发生了许多突变，这些突变使得相应的癌细胞可以产生不同种类的生长因子。但小鼠体内的移植肿瘤细胞则由单细胞系克隆而来，这些细胞生长十分迅速，所获得的增殖属于同系细胞，因此它们分泌的生长因子也就只有一种。由于原本具有良好应用前景的物质具有无法预知的毒性，令原来兴致高昂投入研究的学者们由信心十足变得垂头丧气。

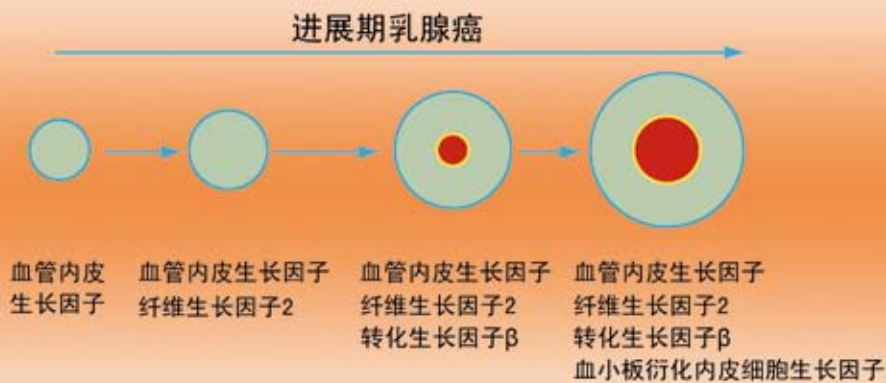


图6 肿瘤在不同进展阶段所分泌的各种不同的生长因子。红色区域代表肿瘤的坏死组织。

3 抗血管生成药物的现状及前景

尽管对于抗血管生成药物的临床实验结果并不尽如人意，但截至2008年已有10种之多的此类药物（表4）被批准用于临床治疗。其中大部分都针对不同种类的生长因子，或生长因子受体。