

## 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。

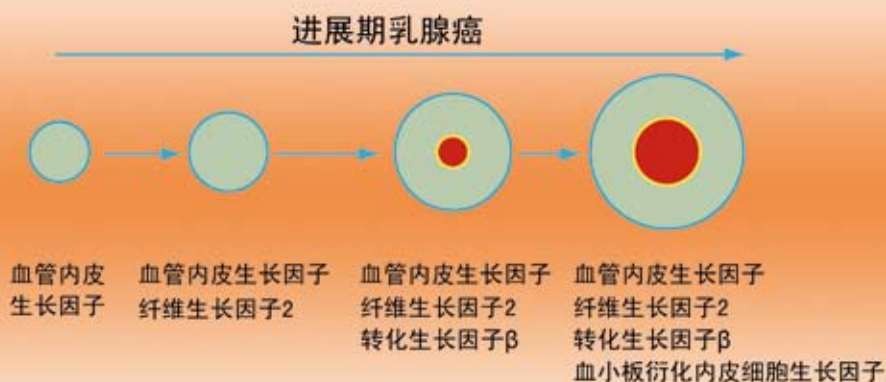


图6 肿瘤在不同进展阶段所分泌的各种不同的生长因子。红色区域代表肿瘤的坏死组织。

## 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。

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。