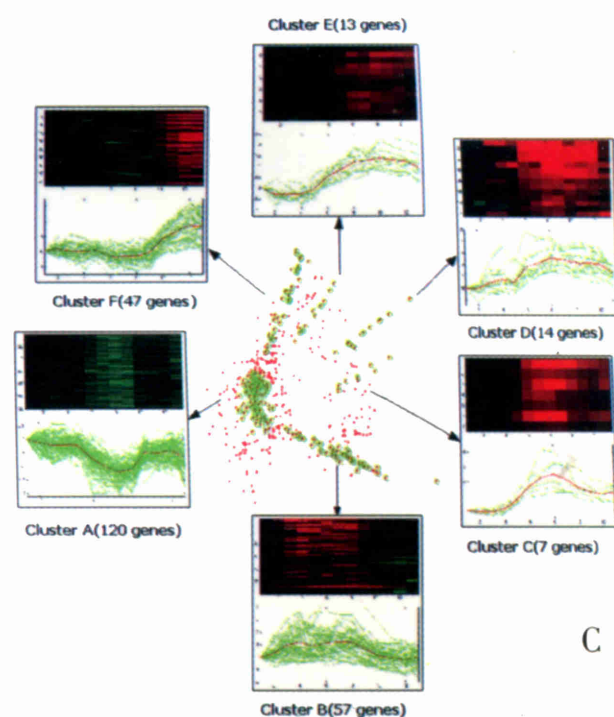
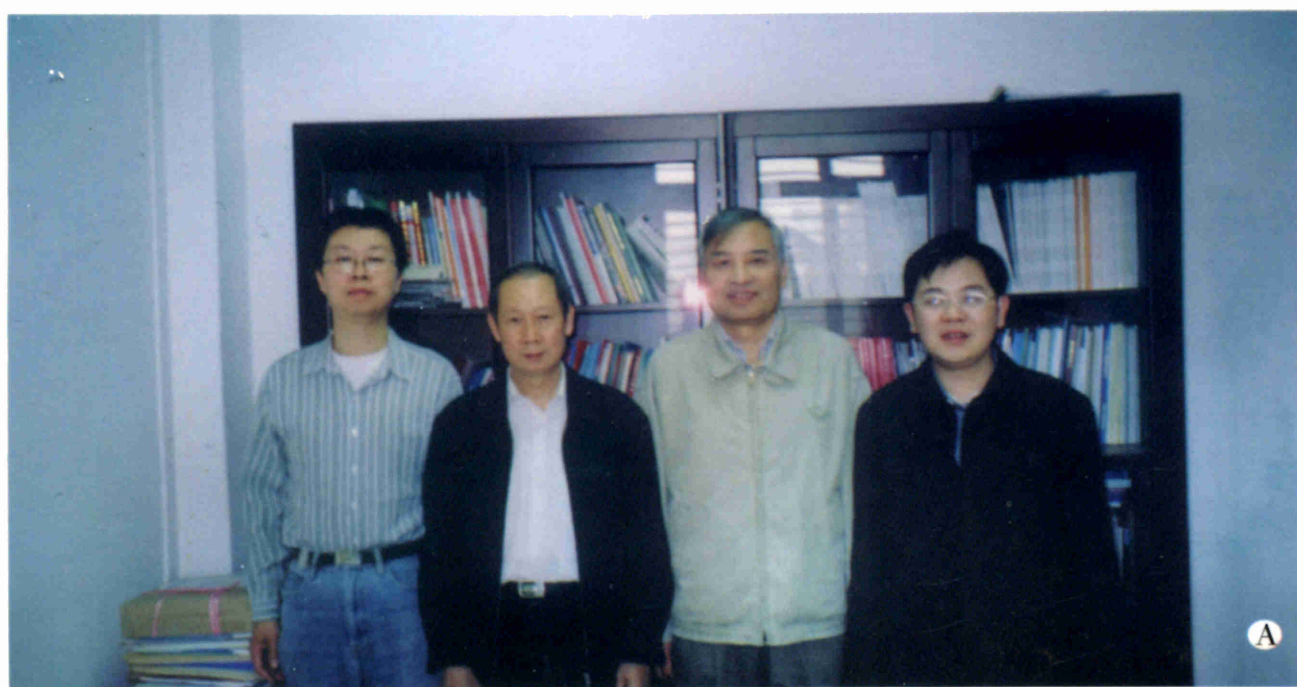


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日	第 11 卷	第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465	复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法	李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470	幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析	白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历	
	1475	幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达	郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超	
	1480	人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究	姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙	
	1485	幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础	郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488	氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响	陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平	
	1492	粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较	王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国	
	1497	珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用	张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱	
	1500	乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建	余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰	
	1505	急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义	石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨	
	1508	丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响	李曦, 罗和生, 李凡	
	1511	国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点	谢正勇, 卿三华	
	1515	慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1520	人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1524	溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达	崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528	自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例	张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平	
	1531	胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达	张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信	
	1535	奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制	林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙	
	1540	聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用	唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平	
	1544	肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化	邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林	
	1547	ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值	李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴	
	1550	急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性	王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平	
	1554	胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达	杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国	
	1558	国人胆囊结石的形态结构特征	吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚	
	1563	结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性	赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566	山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案	岳茂兴	
文献综述	1569	门脉高压性肠病	尹朝晖, 刘浔阳	
	1572	肝纤维化治疗研究进展	叶方鹏, 肖冰, 张万岱	
	1576	现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展	方驰华, 朱新勇	
	1581	生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制	冒海蕾, 黄介飞	
	1588	胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用	方驰华, 马俊勋, 钟世镇	
	1593	p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展	张艳, 何凤田	
	1597	血管抑素的研究进展	陈建发, 黄宗海	
	1601	TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化	吴晓玲, 曾维政, 王丕龙	
	1606	消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展	李均, 汪维伟	
	1609	生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用	蒋业贵, 李兆申	

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-10-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com

血管抑素的研究进展

陈建发, 黄宗海

陈建发, 黄宗海, 中国人民解放军第一军医大学附属珠江医院普外科
广东省广州市 510282
项目负责人: 陈建发, 510515, 广东省广州市白云区同和路. 中国人民解放军第一军医大学研究生队, 中国人民解放军第一军医大学附属珠江医院普外科. cjf.fimmu@eyou.com
电话: 020-61364522 传真: 020-61643213
收稿日期: 2002-10-07 接受日期: 2002-10-18

摘要

作为第一种被发现并纯化的肿瘤血管抑制剂, 血管抑素是目前抗肿瘤血管生成研究的热点之一. 血管抑素是血浆纤维蛋白溶解酶原和/或纤维蛋白溶解酶的降解产物, 具有抑制内皮细胞增生、促进内皮细胞凋亡、抑制内皮细胞定向迁移和抑制毛细血管芽生等抗肿瘤血管生长活性. 作用机制包括: (1)增强黏附激酶活性, 诱导内皮细胞凋亡; (2)拮抗碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子的作用; (3)诱导蛋白激酶ERK-1和ERK-2脱磷酸化, 降低两种酶活性; (4)和组织纤溶酶原激活物非竞争性结合, 抑制血管内皮细胞迁移和毛细血管芽生; (5)通过和内皮细胞表面ATP合成酶的 α/β 亚基结合, 使内皮细胞在缺氧环境中合成ATP的能力丧失, 抑制内皮细胞增生. 通过重组法、转基因法和体内降解法, 许多I期、II期临床试验证实血管抑素具有良好的抗肿瘤血管活性.

陈建发, 黄宗海. 血管抑素的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(10): 1597-1600

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1597.asp>

0 引言

自从1971年Folkman et al^[1]首次提出肿瘤的生长和转移具有血管依赖性以后, 肿瘤血管生长的调节机制和抗肿瘤血管生长在肿瘤治疗中的意义得到了广泛关注和深入研究. 由于难以获得纯化的血管抑制剂, 早期研究进展缓慢. 1994年O'Reilly et al^[2]从接种Lewis肺癌细胞株的小鼠尿中发现并提纯的第1种肿瘤血管抑制剂-血管抑素(angiotatin), 使抗肿瘤血管生长的研究突飞猛进, 且有望成为第1种应用于临床的肿瘤血管抑制剂.

1 血管抑素的分子结构^[3-8]

血管抑素是血浆纤维蛋白溶解酶原和/或纤维蛋白溶解酶的降解产物. 血浆纤溶酶原是一种由791个氨基酸和一些糖链组成的糖蛋白, 具有K1、K2、K3、K4和K5等5个环以及1个蛋白酶区. 每个环都是由80个左右的氨基酸组成、由3个二硫键维系的一种盘状双链结

构. 在纤溶酶原蛋白链的不同位置上有不同纤溶酶原激活物的作用位点, 因此不同纤溶酶原激活物作用于纤溶酶原或纤溶酶将会产生不同分子构成的血管抑素. 如在79-80、338-339、354-355及440-441位氨基酸处有弹性蛋白酶的作用位点, 分别位于K1前、K3与K4之间、K4与K5之间, 经弹性蛋白酶作用后便可产生K1-3、K4或K1-4 3种血管抑素. 而尿激酶或组织纤溶酶原激活物的作用位点则在561-562位氨基酸处(位于K5环内), 因此经他们作用后便产生K1-4.5血管抑素. 目前已发现的血管抑素有5种(根据所具有的环的种类命名), 即K1-3, K4, K1-4, K1-4.5和K5. O'Reilly首次提纯的血管抑素后来被证实为K1-4血管抑素, 是1种糖蛋白, M_r 38 000. 至此已明确的是血管抑素并不是种蛋白质, 而是1类由血浆纤溶酶原或纤溶酶降解产生的、具有不同分子结构和不同强度抗血管活性的糖蛋白. 但此类物质发挥作用所必需的最基本活性结构尚有待于进一步确定.

在最近的一项研究中, 应用X线衍射分析法观察血管抑素K1-3的晶体结构, 发现其3个环共同形成一个腔隙样空间结构, 很可能就是该物质的活性中心^[9, 10].

2 血管抑素的抗肿瘤血管生长活性及其作用机制

2.1 肿瘤血管的生长过程和调控机制

肿瘤的生长可分为无血管期和血管期. 在无血管期, 肿瘤细胞主要依靠周围组织的弥散来获取氧和营养物质, 其生长受到明显限制, 肿瘤一般不超过1-2立方毫米. 只有到血管期, 肿瘤病灶内出现新生血管, 肿瘤细胞可经新生血管获得充足营养物质从而迅速生长并且获得进入血液循环引起转移的可能^[11-13]. 肿瘤血管生长过程是一个复杂的、涉及到许多血管生长刺激信号接收和转导的生化反应过程. 这包括基底膜的溶解、内皮细胞的增生、内皮细胞的定向迁移、周围基质的浸润、毛细血管的芽生、新生毛细血管融合成较大血管、血管的修剪以及血管周围细胞的被覆等一系列过程. 阻断其中的任何一步都可能影响肿瘤血管生长, 从而阻断肿瘤细胞营养物质的获取^[12-15]. 目前对肿瘤血管生长过程的具体分子生物学机制仍不清楚.

肿瘤血管生长的调控机制, 目前多数学者^[11-28]接受Hanahan et al^[29]提出的血管调控平衡学说(angiogenic switch). 认为肿瘤细胞、内皮细胞和巨噬细胞受缺氧、系统刺激、基底膜通道的信息传递等使局部微环境发生变化的因素作用后出现一系列基因表型变化, 打破

原先的促血管生长因子(血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和血小板源性内皮细胞生长因子等)和血管生长抑制因子(血管抑素、内皮稳定素和 β 转化生长因子等)之间的平衡状态.当促血管生长因子的作用强于血管生长抑制因子时,便引起肿瘤血管生长.

2.2 血管抑素的抗肿瘤血管生长活性及其作用机制 血管抑素具有专一靶细胞,即血管内皮细胞.正常成人的血管内皮细胞(除了经期妇女子宫和创伤愈合)只有0.01%进行细胞分裂,而肿瘤病灶中进行细胞分裂的血管内皮细胞可达到正常的100-1 000倍^[3, 11-13].因此,血管抑素通过作用于肿瘤血管内皮细胞发挥其强大的抗肿瘤血管生长活性的同时对正常组织血管内皮细胞则损伤很小,是一种高效低毒肿瘤血管抑制剂.血管抑素对肿瘤血管内皮细胞具有以下4种作用^[3, 30-38]: (1)抑制内皮细胞增生; (2)促进内皮细胞凋亡; (3)抑制内皮细胞定向迁移; (4)抑制毛细血管芽生.但其确切作用机制目前还不清楚.综合多项研究结果^[39-46],血管抑素抗肿瘤血管生长的作用机制可能与以下几个方面有关: (1)增强黏附激酶(focal adhesion kinase)的活性,诱导内皮细胞凋亡; (2)拮抗碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子的作用,抑制血管内皮细胞的迁移和毛细血管芽生; (3)诱导促进细胞有丝分裂的蛋白激酶ERK-1和ERK-2脱磷酸化,使两种酶的活性明显降低,从而抑制内皮细胞的增生; (4)机体内组织纤溶酶原激活物(tPA)通过与纤溶酶原、细胞外基质结合形成三联体以发挥其降解纤溶酶原的作用.血管抑素可以和tPA非竞争性结合,减少三联体生成,降低tPA的作用,减少纤溶酶生成,从而抑制血管内皮细胞的迁移和毛细血管芽生.此外,尚有人提出血管抑素是通过和内皮细胞表面的ATP合成酶的 α/β 亚基结合,使内皮细胞在缺氧环境中合成ATP的能力丧失,抑制内皮细胞的增生,从而发挥其抗肿瘤血管活性^[47].不同研究得出了许多不同结论,这可能说明血管抑素作用的多样性,也可能与不同研究者所应用的血管抑素的分子结构不同有关.应用重组技术, Cao et al^[48]分别合成纤溶酶原的5个环(K1、K2、K3、K4和K5),并发现5个环的抗肿瘤血管活性有所不同. K1、K2、K3和K5具有抑制血管内皮细胞增生活性,而K4则没有这种活性,但K4可以抑制血管内皮细胞的定向迁移.在肿瘤患者体内,到底有几种血管抑素以及哪种血管抑素起主要作用尚有待进一步明确.根据目前的研究结果推测,肿瘤患者体内血管抑素的抗肿瘤血管活性并不是某种物质的单纯作用,而是多种纤溶酶原降解产物,即K1-3、K1-4、K1-4.5、K4和K5共同作用的结果.

3 临床试验及应用

近年来,已有许多种血管抑素制剂进入I期、II期临床试验,并取得了良好效果^[11].由于血管抑素合成方法不同,其产物的分子结构亦将随之有所改变.不同分子

结构的血管抑素的抗肿瘤血管活性有所不同,所以血管抑素的合成方法必将影响临床试验效果.

目前,临床试验中血管抑素的合成方法主要有3种:重组法、转基因法和体内降解法.

3.1 重组法 该方法是获得血管抑素最为直接的方法.目前各种血管抑素的分子结构已经比较清楚,将某种血管抑素的编码基因转入毕赤酵母菌属表达系统(pichia pastoris expression system)或哺乳类表达系统(mammalian expression system)进行表达提纯,便可获得该种血管抑素的纯化制剂^[49-52]. Sim et al^[50]最先开展这方面工作,他们将血管抑素K1-3编码基转入毕赤酵母菌属表达系统表达,获得了纯化的血管抑素K1-3制剂.给B16-BL6肺癌裸鼠模型注射该种血管抑素30 nmol/(kg/day),其抑瘤率可达80%.最近中科院上海生物所应用RT-PCR从人HepG2肝癌细胞株获得人血管抑素cDNA并将其转入pPIC9K,经毕赤酵母属表达系统表达提纯获得了高纯度的人血管抑素制剂.经体外实验发现该制剂可特异性抑制牛主动脉内皮细胞的增生反应^[51].在另一项研究中, Meneses et al^[52]将上述编码基因转入哺乳类表达系统,将获得的血管抑素制剂应用于裸鼠颅内肿瘤模型,发现其抑瘤率达85%,肿瘤新生血管减少了32%.目前,正由费城的托马斯·杰斐逊大学牵头进行重组血管抑素K1-3的I期临床试验,主要评价不同剂量对肿瘤患者的毒性以及血管抑素K1-3和放疗联合应用的临床效果.该方法的缺点主要有: (1)肿瘤患者体内血管抑素的抗肿瘤血管活性并不是某种物质的单纯作用,而是多种纤溶酶原降解产物,即各种血管抑素共同作用的结果.而重组法主要是针对某种特定的血管抑素,因此其临床效果可能会有所降低; (2)血管抑素有一定的半衰期,需要重复给药,且用药时间长,这必将给临床用药带来许多不便.

3.2 转基因法 应用基因工程方法以脂质体、逆转录病毒和腺病毒等为载体构建带有血管抑素基因的重组体,经不同方法转染肿瘤细胞后使其在肿瘤患者体内表达产生血管抑素从而抑制肿瘤血管生成^[53-63]. Griscelli et al^[64]构建了带有血管抑素K1-3编码基因的腺病毒重组体,经体外实验发现该重组体转染后可选择性抑制内皮细胞增生,破坏G2/M转换,使细胞有丝分裂中止.体内实验发现该重组体转染后可明显抑制人乳腺癌裸鼠模型的肿瘤和肿瘤血管的生长.在此后的多项研究也报道了相似结果^[65-70],而且发现血管抑素重组体和其他肿瘤血管抑制剂(如内皮稳定素、血小板因子4等)重组体有协同效应^[71, 72].另外,尚可构建同时含有血管抑素基因和IL-12基因^[73, 74]、T细胞共刺激因子B7.1基因^[75]的重组体,其抗肿瘤效果明显增强.该方法的缺点有: (1)与重组法相同,转基因法也是针对某种特定的血管抑素; (2)重组体的转染率较低; (3)目的基因的表达水平不高; (4)费用较为昂贵.

3.3 体内降解法 肿瘤患者体内的纤维蛋白溶解酶原在

纤溶酶原激活物和自由巯基存在的情况下可转化为具有抗肿瘤血管活性的血管抑素. 给肿瘤患者注射纤溶酶原激活物(如尿激酶或组织纤溶酶原激活物 tPA)和自由巯基(如 N-乙酰胱氨酸), 使患者体内纤溶酶原转化为血管抑素达到抗肿瘤的目的. 这种方法与血管抑素生成的自然途径最为相似, 是一种值得探索的途径. Soff et al^[3] 在美国癌症研究协会 2000 年年会上首先报道应用该方法治疗了 7 例晚期肿瘤患者, 他们在用药后的患者血液中检测到体内合成法诱生的血管抑素 K1-4.5.7 例患者中有 1 例肿瘤完全消失, 其他患者的肿瘤大小都有不同程度缩小. 目前美国西北大学医学院正在进行该方法的 I 期临床试验. 该方法的缺点有: (1)血管抑素水平难以控制; (2)长期效果不能保证; (3)仍需反复给药. 如果能结合转基因法和体内合成法, 将带有编码纤溶酶原激活物基因片段的重组体转染机体内某种分裂增生旺盛的细胞(如肿瘤细胞、肿瘤血管内皮细胞或造血细胞等)进行表达从而获得抗肿瘤效果, 或许能达到事半功倍的效果.

虽然还有许多问题, 如血管抑素的活性中心、抗血管活性的确切作用机制和信号传导途径、各种血管抑素是否有象凝血系统一样有共同的反应途径等仍有待于进一步明确, 但是血管抑素强大的抗肿瘤活性是不容置疑的. 相信作为第 1 个被发现的肿瘤血管抑制剂 - 血管抑素必为广大肿瘤患者带来福音.

4 参考文献

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186
- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994;79:315-328
- Soff GA. Angiostatin and angiostatin-related proteins. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:97-107
- Ramsden JD, Yarram S, Mathews E, Watkinson JC, Eggo MC. Thyroid follicular cells secrete plasminogen activators and can form angiostatin from plasminogen. *J Endocrinol* 2002;173:475-481
- Hatton MW, Southward SM, Ross BL, Legault K, Marien L, Korb D, Richardson M, Singh G, Clarke BJ, Blajchman MA. Angiostatin II is the predominant glycoform in pleural effusates of rabbit VX-2 lung tumors. *J Lab Clin Med* 2002;139:316-323
- Lay AJ, Jiang XM, Daly E, Sun L, Hogg PJ. Plasmin reduction by phosphoglycerate kinase is a thiol-independent process. *J Biol Chem* 2002;277:9062-9068
- Sim BK, MacDonald NJ, Gubish ER. Angiostatin and endostatin: endogenous inhibitors of tumor growth. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19:181-190
- Mulligan-Kehoe MJ, Wagner R, Wieland C, Powell R. A truncated plasminogen activator inhibitor-1 protein induces and inhibits angiostatin (kringles 1-3), a plasminogen cleavage product. *J Biol Chem* 2001;276:8588-8596
- Abad MC, Binderup K, Rios-Steiner J, Arni RK, Preiss J, Geiger JH. The X-ray crystallographic structure of Escherichia coli branching enzyme. *J Biol Chem* 2002;277:42164-42170
- Abad MC, Geiger J. Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of human angiostatin. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2002;58:513-514
- 张国锋, 王元和, 王强. 消化道肿瘤的抗血管生成治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:1180-1184
- 吴静, 樊代明. 肿瘤血管生成与肿瘤血管抑制治疗. 世界华人消化杂志 2001;9:316-321
- Keshet E, Ben-Sasson SA. Anticancer drug targets: approaching angiogenesis. *J Clin Invest* 1999;104:1497-1501
- Distler O, Neidhart M, Gay RE, Gay S. The molecular control of angiogenesis. *Int Rev Immunol* 2002;21:33-49
- Pozzi A, LeVine WF, Gardner HA. Low plasma levels of matrix metalloproteinase 9 permit increased tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002;21:272-281
- Kunz M, Hartmann A. Angiogenesis-anti-angiogenesis. Significance for tumor growth and metastasis. *Hautarzt* 2002;53:373-384
- Kim ES, Herbst RS. Angiogenesis inhibitors in lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4:325-333
- Paley PJ. Angiogenesis in ovarian cancer: molecular pathology and therapeutic strategies. *Curr Oncol Rep* 2002;4:165-174
- Kim J, Hajjar KA. Annexin II: a plasminogen-plasminogen activator co-receptor. *Front Biosci* 2002;7:341-348
- Feraud O, Cao Y, Vittet D. Embryonic stem cell-derived embryoid bodies development in collagen gels recapitulates sprouting angiogenesis. *Lab Invest* 2001;81:1669-1681
- Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Klement P, Rak J. The hemostatic system and angiogenesis in malignancy. *Neoplasia* 2001;3:371-384
- Pepper MS. Extracellular proteolysis and angiogenesis. *Thromb Haemost* 2001;86:346-355
- Yanagi K, Onda M, Uchida E. Effect of angiostatin on liver metastasis of pancreatic cancer in hamsters. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:723-730
- Westphal JR, Van't Hullenaar R, Peek R, Willems RW, Crickard K, Crickard U, Askaa J, Clemmensen I, Ruiter DJ, De Waal RM. Angiogenic balance in human melanoma: expression of VEGF, bFGF, IL-8, PDGF and angiostatin in relation to vascular density of xenografts in vivo. *Int J Cancer* 2000;86:768-776
- Gasparini G. The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. *Drugs* 1999;58:17-38
- Fan YF, Huang ZH. Angiogenesis inhibitor TNP-470 suppresses growth of peritoneal disseminating foci of human colon cancer line Lovo. *World J Gastroenterol* 2002;8:853-856
- Tao HQ, Lin YZ, Wang RN. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 1998;4:10-13
- 谢传高, 王兴鹏. 血管生成与胰腺癌. 世界华人消化杂志 2001;9:338-341
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-364
- Chavakis E, Dimmeler S. Regulation of endothelial cell survival and apoptosis during angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:887-893
- Bouma-ter Steege JC, Mayo KH, Griffioen AW. Angiostatic proteins and peptides. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2001;11:319-334
- Wahl ML, Grant DS. Effects of microenvironmental extracellular pH and extracellular matrix proteins on angiostatin's activity and on intracellular pH. *Gen Pharmacol* 2000;35:277-285
- Kirsch M, Santarius T, Black PM, Schackert G. Therapeutic anti-angiogenesis for malignant brain tumors. *Onkologie* 2001;24:423-430
- Kwon M, Yoon CS, Fitzpatrick S, Kassam G, Graham KS, Young MK, Waisman DM. p22 is a novel plasminogen fragment with antiangiogenic activity. *Biochemistry* 2001;40:13246-13253
- Tarui T, Miles LA, Takada Y. Specific interaction of angiostatin with integrin alpha(v)beta(3) in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001;276:39562-39568
- Trojanovsky B, Levchenko T, Mansson G, Matvienko O, Holmgren L. Angiomotin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation. *Cell Biol* 2001;152:1247-1254
- Kirsch M, Schackert G, Black PM. Angiogenesis, metastasis, and endogenous inhibition. *J Neurooncol* 2000;50:173-180
- Ito H, Rovira II, Bloom ML, Takeda K, Ferrans VJ, Quyyumi AA, Finkel T. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. *Cancer Res* 1999;59:5875-5877

- 39 Moser TL, Stack MS, Wahl ML, Pizzo SV. The mechanism of action of angiostatin: can you teach an old dog new tricks? *Thromb Haemost* 2002;87:394-401
- 40 Claesson-Welsh L, Welsh M, Ito N, Anand-Apte B, Soker S, Zetter B, O'Reilly M, Folkman J. Angiostatin induces endothelial cell apoptosis and activation of focal adhesion kinase independently of the integrin-binding motif RGD. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5579-5583
- 41 Redlitz A, Daum G, Sage EH. Angiostatin diminishes activation of the mitogen-activated protein kinases ERK-1 and ERK-2 in human dermal microvascular endothelial cells. *J Vasc Res* 1999;36:28-34
- 42 Stack MS, Gately S, Bafetti LM, Enghild JJ, Soff GA. Angiostatin inhibits endothelial and melanoma cellular invasion by blocking matrix-enhanced plasminogen activation. *Biochem J* 1999;340:77-84
- 43 Moser TL, Stack MS, Asplin I, Enghild JJ, Hojrup P, Everitt L, Hubchak S, Schnaper HW, Pizzo SV. Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2811-2816
- 44 Farina AR, Tacconelli A, Cappabianca L, Gulino A, Mackay AR. Inhibition of human MDA-MB-231 breast cancer cell invasion by matrix metalloproteinase 3 involves degradation of plasminogen. *Eur J Biochem* 2002;269:4476-4483
- 45 Scapini P, Nesi L, Morini M, Tanghetti E, Belleri M, Noonan D, Presta M, Albini A, Cassatella MA. Generation of biologically active angiostatin kringle 1-3 by activated human neutrophils. *J Immunol* 2002;168:5798-5804
- 46 Hari D, Beckett MA, Sukhatme VP, Dhanabal M, Nodzenski E, Lu H, Mauceri HJ, Kufe DW, Weichselbaum RR. Angiostatin induces mitotic cell death of proliferating endothelial cells. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000;3:277-282
- 47 Moser TL, Kenan DJ, Ashley TA, Roy JA, Goodman MD, Misra UK, Cheek DJ, Pizzo SV. Endothelial cell surface F1-F0 ATP synthase is active in ATP synthesis and is inhibited by angiostatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6656-6661
- 48 Cao Y, Ji RW, Davidson D, Schaller J, Marti D, Sohndel S, McCance SG, O'Reilly MS, Llinas M, Folkman J. Kringle domains of human angiostatin. Characterization of the anti-proliferative activity on endothelial cells. *J Biol Chem* 1996;271:29461-29467
- 49 王莹飞, 金勇丰, 张耀洲. 人血管抑素(k1-3)在家蚕细胞和幼虫中的表达及活性测定. *生物化学与生物物理学报* 2002;34:482-487
- 50 Sim BK, O'Reilly MS, Liang H, Fortier AH, He W, Madsen JW, Lapcevich R, Nacy CA. A recombinant human angiostatin protein inhibits experimental primary and metastatic cancer. *Cancer Res* 1997;57:1329-1334
- 51 辛利, 张励, 徐韧, 张倩, 叶勤, 李载平, 甘人宝. 人血管抑素在毕氏酵母中的表达及其活性测定. *生物化学与生物物理学报* 2001;33:291-295
- 52 Meneses PI, Abrey LE, Hajjar KA, Gultekin SH, Duvoisin RM, Berns KI, Rosenfeld MR. Simplified production of a recombinant human angiostatin derivative that suppresses intracerebral glial tumor growth. *Clin Cancer Res* 1999;5:3689-3694
- 53 Matsumoto G, Shindo J. Cancer therapy by gene therapy with angiostatin. *Drugs Today (Barc)* 2001;37:815-821
- 54 Matsumoto G, Sasaki K, Tsukinoki K, Ohmi Y, Lee U, Shindo J. Growth of human squamous cell carcinoma xenografts in mice is inhibited by local angiostatin gene therapy. *Oral Oncol* 2002;38:543-548
- 55 Shichinohe T, Bochner BH, Mizutani K, Nishida M, Hegerich-Gilliam S, Naldini L, Kasahara N. Development of lentiviral vectors for antiangiogenic gene delivery. *Cancer Gene Ther* 2001;8:879-889
- 56 Gyorffy S, Palmer K, Gaudie J. Adenoviral vector expressing murine angiostatin inhibits a model of breast cancer metastatic growth in the lungs of mice. *Am J Pathol* 2001;159:1137-1147
- 57 Rodolfo M, Cato EM, Soldati S, Ceruti R, Asioli M, Scanziani E, Vezzoni P, Parmiani G, Sacco MG. Growth of human melanoma xenografts is suppressed by systemic angiostatin gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2001;8:491-496
- 58 Indraccolo S, Morini M, Gola E, Carrozzino F, Habeler W, Minghelli S, Santi L, Chieco-Bianchi L, Cao Y, Albini A, Noonan DM. Effects of angiostatin gene transfer on functional properties and in vivo growth of Kaposi's sarcoma cells. *Cancer Res* 2001;61:5441-5446
- 59 Andrawiss M, Maron A, Beltran W, Opolon P, Connault E, Griscelli F, Yeh P, Perricaudet M, Devauchelle P. Adenovirus-mediated gene transfer in canine eyes: a preclinical study for gene therapy of human uveal melanoma. *J Gene Med* 2001;3:228-239
- 60 Matsumoto G, Ohmi Y, Shindo J. Angiostatin gene therapy inhibits the growth of murine squamous cell carcinoma in vivo. *Oral Oncol* 2001;37:369-378
- 61 吴景文, 章翔, 高大宽, 荆俊杰, 屈延, 梁景文, 刘先珍, 王煌. 部分分泌的血管抑素 K(1-3)蛋白抑制人脑胶质瘤生长的实验研究. *中华医学杂志* 2000;80:861-864
- 62 Sacco MG, Caniatti M, Cato EM, Frattini A, Chiesa G, Ceruti R, Adorni F, Zecca L, Scanziani E, Vezzoni P. Liposome-delivered angiostatin strongly inhibits tumor growth and metastatization in a transgenic model of spontaneous breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:2660-2665
- 63 Chen QR, Kumar D, Stass SA, Mixson AJ. Liposomes complexed to plasmids encoding angiostatin and endostatin inhibit breast cancer in nude mice. *Cancer Res* 1999;59:3308-3312
- 64 Griscelli F, Li H, Bennaceur-Griscelli A, Soria J, Opolon P, Soria C, Perricaudet M, Yeh P, Lu H. Angiostatin gene transfer: inhibition of tumor growth in vivo by blockage of endothelial cell proliferation associated with a mitosis arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6367-6372
- 65 Hampl M, Tanaka T, Albert PS, Lee J, Ferrari N, Fine HA. Therapeutic effects of viral vector-mediated antiangiogenic gene transfer in malignant ascites. *Hum Gene Ther* 2001;12:1713-1729
- 66 Ma HI, Lin SZ, Chiang YH, Li J, Chen SL, Tsao YP, Xiao X. Intratumoral gene therapy of malignant brain tumor in a rat model with angiostatin delivered by adeno-associated viral (AAV) vector. *Gene Ther* 2002;9:2-11
- 67 陶开山, 吴兴安, 龚科峰, 吕勇刚. 鼠源性血管抑素对裸鼠种植性肿瘤的抑制作用. *中华外科杂志* 2002;40:621-624
- 68 Fukumori T, Nishitani M, Naroda T, Onishi T, Oka N, Kanayama H, Kagawa S. Expression of angiostatin cDNA in a murine renal cell carcinoma suppresses tumor growth in vivo. *Urology* 2002;59:973-977
- 69 Ma HI, Guo P, Li J, Lin SZ, Chiang YH, Xiao X, Cheng SY. Suppression of intracranial human glioma growth after intramuscular administration of an adeno-associated viral vector expressing angiostatin. *Cancer Res* 2002;62:756-763
- 70 Zhang X, Wu J, Fei Z, Gao D, Li X, Liu X, Liang J, Wang X. Angiostatin K(1-3) gene for treatment of human gliomas: an experimental study. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:996-1001
- 71 Scappaticci FA, Contreras A, Smith R, Bonhoure L, Lum B, Cao Y, Engleman EG, Nolan GP. Statin-AE: a novel angiostatin-endostatin fusion protein with enhanced antiangiogenic and antitumor activity. *Angiogenesis* 2001;4:263-268
- 72 Scappaticci FA, Smith R, Pathak A, Schloss D, Lum B, Cao Y, Johnson F, Engleman EG, Nolan GP. Combination angiostatin and endostatin gene transfer induces synergistic antiangiogenic activity in vitro and antitumor efficacy in leukemia and solid tumors in mice. *Mol Ther* 2001;3:186-196
- 73 Wilczynska U, Kucharska A, Szary J, Szala S. Combined delivery of an antiangiogenic protein (angiostatin) and an immunomodulatory gene (interleukin-12) in the treatment of murine cancer. *Acta Biochim Pol* 2001;48:1077-1084
- 74 Gyorffy S, Palmer K, Podor TJ, Hitt M, Gaudie J. Combined treatment of a murine breast cancer model with type 5 adenovirus vectors expressing murine angiostatin and IL-12: a role for combined anti-angiogenesis and immunotherapy. *J Immunol* 2001;166:6212-6217
- 75 Sun X, Kanwar JR, Leung E, Lehnert K, Wang D, Krissansen GW. Angiostatin enhances B7. 1-mediated cancer immunotherapy independently of effects on vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Gene Ther* 2001;8:719-727



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

