

# 抑制血管生成与胃癌治疗的研究进展

汤涛, 王国斌

汤涛, 王国斌, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科 湖北省武汉市 430022

王国斌, 教授, 博士生导师, 主要从事胃肠病及内镜外科的研究.  
通讯作者: 汤涛, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学附属协和医院腹腔镜外科. tangtao0411@126.com  
电话: 027-85351661

收稿日期: 2006-12-19 接受日期: 2007-01-07

## Progress of antiangiogenesis in treatment of gastric carcinoma

Tao Tang, Guo-Bin Wang

Tao Tang, Guo-Bin Wang, Department of General Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Tao Tang, Department of General Surgery, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tangtao0411@126.com

Received: 2006-12-19 Accepted: 2007-01-07

## Abstract

Angiogenesis provides nourishment for tumors, promoting tumor to grow rapidly while making tumor cells enter blood circulation, which enhances tumor metastasis. Suppression of tumor angiogenesis can inhibit the growth and metastasis of tumors significantly, and it has initially exhibited a satisfactory application perspective in various kinds of treatment experiment for gastric cancer. Tumor angiogenesis inhibitor will be hopeful for the treatment of gastric cancer.

**Key Words:** Gastric cancer; Angiogenesis; Combined therapy

Tang T, Wang GB. Progress of antiangiogenesis in treatment of gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(5):433-439

## 摘要

血管生成成为肿瘤生长提供了营养, 促进了肿瘤迅速增长, 同时也使肿瘤细胞进入血液循环, 促进了转移. 抑制血管生成能显著抑制肿瘤的生长及转移, 在胃癌的各种治疗实验已初步显

示良好的应用前景, 有望成为胃癌治疗的新方法.

**关键词:** 胃癌; 新生血管; 综合治疗

汤涛, 王国斌. 抑制血管生成与胃癌治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(5):433-439

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/433.asp>

## 0 引言

目前, 胃癌的治疗仍是以根治性手术切除为主, 辅以术前术后化疗的常规治疗模式. 虽然早期胃癌的治疗效果较为乐观, 但对进展期胃癌而言, 大多有血行和淋巴转移, 相当一部分患者确诊时已失去手术时机, 且胃癌对化疗不甚敏感, 化疗本身又有许多毒副作用, 故上述治疗方案难以取得满意疗效. 因此, 探讨胃癌生成及转移机制, 寻找新的治疗途径有着重要意义. 大量研究表明, 肿瘤的生长、转移和预后均与血管生成相关<sup>[1]</sup>. 肿瘤生长具有明确的血管依赖性, 肿瘤通过新生血管从宿主获取营养成分, 又经过血管向宿主输送肿瘤细胞, 增强肿瘤灶的远处转移能力<sup>[2]</sup>. 肿瘤血管生成是一个多因子参与的多步骤过程, 基本步骤包括: 肿瘤组织释放血管生成刺激因子; 血管周围细胞外基质重塑, 基膜降解; 内皮细胞增殖迁移; 新生血管形成. 阻断其中任何一步, 都将阻止肿瘤血管生成, 因此肿瘤的血管系统已成为一个崭新的抗肿瘤治疗靶点. 肿瘤血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor, TAI)作用于肿瘤内皮细胞, 阻止其增殖、迁移、出芽及形成新生血管, 并诱导不成熟内皮细胞趋向凋亡, 抑制肿瘤生成和转移, 具有良好的特异性和针对性. 近年来, 这类抑制剂的研究已取得新的进展, 有望成为抗肿瘤治疗的新方法, 也是目前胃癌治疗的研究热点之一, 本文就此方面作一综述.

## 1 血管生成因子与胃癌

1.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF是目前所知作用最强的促血管内皮生成的细胞因子<sup>[3]</sup>. 在血管生

## ■背景资料

1971年Folkman博士首次提出了关于肿瘤血管形成以及通过抗血管形成抑制肿瘤生长的假设, 认为早期肿瘤生长可以不依赖于新生血管的生长, 当肿瘤直径大于1-2 mm时, 简单扩散方式已经不能保证其生长所需要的氧和营养供应, 这时肿瘤细胞可以分泌多种刺激因子引起周围的血管内皮细胞增殖、迁移、血管基底膜及内皮细胞胞外基质的降解和毛细血管的形成等, 在肿瘤内形成新的毛细血管网为其提供重要的养料和氧气, 以保证肿瘤继续生长和转移. 肿瘤新生血管形成的所有这些过程都可以成为血管生成抑制剂作用的靶点. 抑制肿瘤血管生成治疗具有高效、抑瘤谱广、不易产生耐药和无明显毒副作用等优点. 目前有多种抑制血管生成的药物进入临床研究.

## ■ 研发前沿

目前,多数抑制血管形成的干预治疗还处于实验室研究阶段,部分进入临床实验阶段。鉴于肿瘤血管与正常组织血管在形态结构、特异性蛋白分子含量等方面的差异,具有治疗针对性、靶向性更强的免疫治疗方法成为研究热点。目前存在的问题有:(1)对自发性人类肿瘤的疗效是否与实验性动物肿瘤的疗效相似;(2)长期应用是否对人体产生毒副作用;(3)由于肿瘤血管生成受多种因子的调控,针对单一因子或其受体进行治疗的效果有限,甚至不够理想;(4)抗血管生成治疗的疗效评价尚无统一标准;(5)抗血管治疗肿瘤的最佳时间及剂量,与化疗、放疗及多种分子靶向药物的联合应用尚待解决。

成与胃癌的研究中发现,VEGF能增加血管通透性,有利于肿瘤细胞通过循环系统播散,因此对肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移发挥重要作用<sup>[4]</sup>。VEGF可增加组织因子的产生,直接改变内皮细胞基因表达,进而调控蛋白水解,并参与细胞间的黏附,促进细胞浸润,有利于血管形成。同时VEGF能诱导蛋白水解酶、组织因子、基质胶原酶等的表达,改变并降解细胞基质,介导内皮细胞迁移和浸润,有利于血管生成。研究发现,VEGF在III期及IV期胃癌中表达明显增高,微血管密度(microvessel density, MVD)也明显增加<sup>[5]</sup>,MVD与肿瘤生物学行为密切相关,肿瘤生长到2-3 mm大小时,即需要通过微血管获得营养,在无血管时期肿瘤很少发生转移,新生的微血管是肿瘤浸润和转移的第一站,肿瘤微血管数量越多,肿瘤细胞进入血液循环的机会越大。肿瘤新生血管结构缺乏完整性,管壁薄,仅排列一层内皮细胞,使他们比正常成熟的血管更容易被肿瘤细胞穿透<sup>[6-9]</sup>。Kakeji *et al*<sup>[10]</sup>通过对118例早期胃癌患者及125例进展期胃癌患者的研究发现,与肿瘤组织VEGF表达阴性的胃癌患者相比,表达阳性者其肿瘤细胞浸润程度较深,病理分期较晚,更容易发生转移,与Maeda *et al*<sup>[11]</sup>,Chaudhry *et al*<sup>[12]</sup>最近报道的胃癌组织中VEGF表达情况相近,而且癌肿浸润前缘VEGF蛋白表达较其他部位明显,微血管密度也高,血管生成活跃,说明VEGF蛋白表达与血管生成部位的一致性。丰富的血管不仅增加了肿瘤细胞进入血液循环的机率,而且肿瘤细胞还可以通过小静脉连接进入淋巴管,促进淋巴转移。因此,在众多反映胃癌生物学行为的指标中,VEGF表达和MVD与胃癌浸润转移密切相关<sup>[13]</sup>。

**1.2 促血管生成素(angiopoietin, Ang)** Ang是新近克隆的与血管生成有关的一个家族,其中以Ang-1和Ang-2的研究较为深入。Ang及其受体酪氨酸激酶家族(Tie-2)参与新生血管的成熟,维持血管的稳定性,是与血管生成及重塑密切相关的分子<sup>[14]</sup>。近年来,Tie-2及其配体Ang在血管生成中的作用日益受到重视。Ang-1是Tie-2受体的分泌性激活配体,可促使肿瘤血管生芽,迁移,促进血管延长和肿瘤血管与供体血管间形成联系,调节促进血管内皮分化。动物实验证实,Ang-1参与了胃癌组织的血管生成,促进了胃癌细胞在裸鼠体内的成瘤性<sup>[15]</sup>。Ang-2由激活的淋巴细胞和巨噬细胞分泌,在有VEGF存在的情况下,可使血管处于不稳定状态,促进新生血管形

成,有利于肿瘤的转移。当其强表达时,血管的生成使局部缺氧得到缓解,VEGF表达水平降低,导致血管的退化<sup>[16]</sup>。因此推测Ang-2对肿瘤血管生成可能具有双向调节作用<sup>[17]</sup>。Etoh *et al*<sup>[18]</sup>研究发现,胃癌Ang-2表达量与肿瘤性血管数量和肿瘤发展阶段呈正相关,Ang-2高表达者生存时间缩短。国内陈林莺 *et al*<sup>[19]</sup>研究也表明,Ang-1激活Tie-2,促进血管成熟,保持血管稳定;而Ang-2拮抗Ang-1的功能,对血管生成具有双向调节作用,并呈VEGF依赖性。Ang-1可抑制胃癌血管生成的主要原因在于Ang-1能拮抗VEGF诱发的血管生成,以及Ang-1的血管稳定作用能募集管周细胞包绕内皮细胞,使其不能对促血管生长因子反应,从而抑制内皮细胞的出芽、迁移<sup>[20]</sup>和基底膜的降解<sup>[21]</sup>。张真真 *et al*<sup>[22]</sup>认为,Ang-2/Ang-1蛋白的比值与胃癌MVD呈正相关,其比值可能是决定胃癌血管生成和肿瘤生长的最终因素,当Ang-2高表达而Ang-1低表达时,促进胃癌的血管生成;反之,则抑制胃癌的血管生成。并进一步推测Angs及其受体系统在胃癌血管生成中的调节作用是以Ang-2的作用为主导的。

**1.3 酶类及体液因子** 目前研究表明,多种酶类及体液因子与胃癌的血管生成有关。已确定的有碱性成纤维细胞生成因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)<sup>[23]</sup>、基质金属蛋白酶(MMP)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)、血小板反应素(thrombospondin, TSP-1)<sup>[24]</sup>等。新近还发现,诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)等也可促进胃癌血管生成<sup>[25]</sup>。此外,Ribatti *et al*<sup>[26]</sup>报道胃癌组织中内皮细胞和肿瘤组织促红细胞生成素(EPO)受体表达增高,认为EPO可通过对消化道血管的营养作用而促进血管生成。Yasuda *et al*<sup>[27]</sup>认为,EPO是一种内源性促血管生成因子,他可促进肿瘤血管生成并抑制肿瘤细胞凋亡,使肿瘤细胞在缺氧环境中存活下来。国内研究发现,EPO受体水平与胃癌患者血管生成及病情发展高度相关,并进一步指出EPO在胃癌进展过程中可能是一种通过自分泌和(或)旁分泌作用环发挥作用的內源性促血管生成因子<sup>[28]</sup>。

## 2 抑制血管生成治疗

阻止新生血管形成中的任何一步均可抑制肿瘤生长,根据此理论,抗血管生成疗法的策略包括:

阻断血管生成因子的合成及释放并拮抗其作用; 阻断内皮细胞降解细胞外基质的能力; 阻断内皮细胞表面整合素作用; 直接抑制内皮细胞增殖和(或)诱导其凋亡。目前, 治疗胃癌的抑制血管生成剂主要有以下几类。

**2.1 血管内皮细胞增殖抑制剂** O(氯乙酰-氨基酰基)烟曲霉醇, 简称TNP-470, 是一种半合成的烟曲霉素衍生物, 通过不可逆抑制蛋氨酸氨肽酶阻碍新血管的生长, 该酶在内皮细胞增殖中起关键作用, 体内实验证明, TNP-470可完全抑制bFGF诱导的血管生成, 显示了强大的抑制内皮细胞生长的能力。与传统的化疗效果比较TNP-470有以下几个显著优点: (1)基本无毒副作用; (2)不产生耐药; (3)抑制肿瘤的转移复发。Ma *et al*<sup>[29]</sup>实验表明, TNP-470对内皮细胞及实体瘤的生长均有抑制作用。研究发现, 他不仅能抑制胃癌动物模型原发灶的生长, 而且能有效治疗肿瘤肝脏和腹膜的转移<sup>[30]</sup>。内皮细胞抑制素(endostatin)是1997年O'Reilly *et al*<sup>[31]</sup>发现的强力内皮细胞增殖抑制剂, 可有效的抑制血管形成, 使原发肿瘤缩小到1 mm<sup>3</sup>以下, 肿瘤凋亡速度比治疗前快7倍, 他可特异性的抑制内皮细胞增殖并明显的抑制肿瘤的生长和转移。王天宝 *et al*<sup>[32-33]</sup>发现, 人重组内皮抑素(rhES)可明显抑制人胃癌荷瘤裸鼠肿瘤的生长, 并认为他是通过抑制微血管内皮细胞的迁移、增殖, 减少实体肿瘤内血管生成, 使肿瘤缺氧, 营养匮乏, 增加肿瘤细胞凋亡, 从而“杀灭”肿瘤细胞, 抑制肿瘤血管生成和肿瘤的生长。rhES抑制肿瘤生长具有广谱性, 目前尚未发现耐药性和毒副作用。

**2.2 血管抑素(angiostatin)** 血管抑素是一种肿瘤源性血管生成抑制物, 最早由O'Reilly *et al*<sup>[34]</sup>在1994年从荷瘤小鼠的血清和尿液中提炼纯化后得到, 他是大分子物质血浆纤溶酶原(Pgn)的一个片段, 能致内皮细胞凋亡, 并在不影响细胞进入S期的情况下, 减少内皮细胞的数目, 故Lucas *et al*<sup>[35]</sup>推测其抗血管生成作用可能部分通过细胞毒来实现。血管抑素毒副作用小, 能长期应用来抑制肿瘤的生长和转移, 其重组片段已完成, 即将应用于临床研究。

**2.3 基质金属蛋白酶抑制剂(MMPI)** MMP能降解细胞外基质和血管基底膜, 在肿瘤血管生成、转移和侵袭中起关键作用。迄今已发现了26种, 其中以明胶酶(MMP-2和MMP-9)与肿瘤生长关系密切。实验证实, MMP-9是一种加速肿瘤浸润、转移的蛋白水解酶, 其表达程度的

增加, 使得原本均匀、稳定的基底膜和细胞外基质结构被降解和破坏, 产生肿瘤细胞迁移浸润的通路<sup>[36]</sup>。因此, 以这些靶点设计可选择性抑制明胶酶的药物, 已成为抗肿瘤治疗很有前景的一类。目前, MMPs的几个合成抑制剂已进入临床, 包括: (1)Marimastat: 又名BB2516, 是第Ⅱ代人工合成的MMP抑制剂, 可抑制多种MMP; (2)BMS275291: 能抑制与肿瘤生长扩散相关的MMPS, 如MMP-1, MMP-2, MMP-9, 现仍处于试验阶段, 预期其顺应性比Marimastat好; (3)新伐司他(Neovastat): 又名AE-941, 是一种从鲨鱼软骨中提取的天然MMPI, 抑制MMP-2, MMP-9, MMP-12的活性, 并拮抗血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR), 为一多功能抗肿瘤血管生成药, 目前尚处于Ⅲ期临床试验阶段。

**2.4 非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)** 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在人类多数肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 多数胃癌及其癌前病变常表现为COX-2的过度表达<sup>[37]</sup>。近年来众多研究表明, COX-2参与了癌症的发生和进展<sup>[38-39]</sup>。体外实验发现, 胃癌组织中MVD与肿瘤的TMN分期和淋巴结转移密切相关; COX-2表达和MVD呈显著正相关, 因此, COX-2过度表达不但促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 而且可能通过促进肿瘤新生血管形成的机制参与胃癌的发生和发展过程<sup>[40]</sup>。吕晓君 *et al*<sup>[41]</sup>研究显示, COX-2表达与胃癌胃壁浸润深度呈正相关, 其过度表达与胃癌的侵袭转移能力密切相关。COX-2抑制剂舒林酸和塞来昔布可明显减少胃癌种植瘤的血管数, MVD较未用药组降低, 提示COX-2除了抑制抗凋亡基因Bcl-2表达, 还通过减少胃癌血管生成, 影响肿瘤的营养供应, 进而抑制胃癌细胞增殖, 诱导其凋亡, 实现抗胃癌效应<sup>[42]</sup>。COX-2特异抑制剂SC-236通过前凋亡蛋白Bak的上调, 细胞色素C的释放及最后激活caspase-3诱导胃癌细胞凋亡<sup>[43]</sup>。NS-398则对体外培养的胃癌细胞株SGC-7901中COX-2, VEGF的表达有抑制作用, 能同时降低移植瘤组织中COX-2, VEGF及MVD, 从而抑制胃癌血管生成和增殖<sup>[44]</sup>。目前研究较多的药物西乐葆是一种选择性COX-2抑制剂, 近年发现其不但能抑制胃癌细胞增殖, 而且能抑制胃癌血管形成, 明显降低胃癌细胞的侵袭能力<sup>[45-46]</sup>。

**2.5 以VEGF为靶点的抗血管生成剂** 由于VEGF是目前发现的诱导肿瘤血管形成作用最强和最

## ■应用要点

作为一种新的治疗方法, 血管生成抑制剂疗效的好坏决定于选择合理的治疗时机和治疗方案。与传统化疗、放疗的联合使用, 将是其发展方向。一方面, 血管生成抑制剂有可能提高传统化疗、放疗的疗效; 另一方面, 传统治疗后处于肿瘤消退期的患者, 应用血管生成抑制剂有可能使微小转移灶处于休眠状态, 从而控制肿瘤的转移和复发。尽管血管生成抑制剂在肿瘤治疗中的临床应用价值仍有待进一步验证, 但随着对肿瘤转移分子机制的逐步深入了解, 可供选择的作用靶点越来越多, 为研制更有效的血管生成抑制剂开辟了广阔的前景。

## ■名词解释

1 IMC-ICII: 是针对人KDR的一种鼠嵌和性的IgG1单克隆抗体, 他与细胞表面的KDR有高亲和力, 能与放射性核素标记的VEGF竞争结合到表达KDR的人内皮细胞表面, IMC-ICII能够强有力的阻断VEGF诱导的KDR磷酸化, 并抑制VEGF诱导的人类内皮细胞的有丝分裂。

2 内皮抑素: 大分子物质胶原蛋白X、VIII的羧基末非胶原区片段, 而胶原蛋白X、VIII则主要存在于血管周围, 内皮抑素可特异性的抑制内皮细胞增殖并明显的抑制肿瘤的生长和转移, 在体内能抑制原发癌和转移癌的生长; 持久使用内皮抑素就能使原发肿瘤消退并抑制肿瘤的复发。

3 贝伐单抗: 第一个由FDA批准用于肿瘤治疗的抗VEGF单抗, 他是一个人源化单抗, 含有93%人IgG骨架及7%鼠源结合区域, 人源化有利于延长半衰期及减少免疫原性, 抗体的分子量大约149 000道尔顿, 此抗体对VEGF的识别和结合有高度特异性, 不识别其他类型的生长因子。

特异的生长因子, 故VEGF/VEGFR信号转导通路被认为是最有前途的靶点。根据作用靶点的部位不同分为以下几类: (1)与内源性VEGF竞争结合VEGF受体细胞外区的mAb; (2)对抗细胞外VEGFR的抗体IMC-ICII; (3)针对VEGFR细胞内的酪氨酸激酶抑制剂(SU6668和ZD6474)。现对研究较为深入的几种药物做一简介: 贝伐单抗<sup>[47]</sup>(Bevacizumab, 商品名: 阿瓦斯丁, Avastin)是一种基因工程mAb药物, 主要通过抑制VEGF发挥作用, 2004年获美国批准上市, 是第一种采用“饿死肿瘤”技术的抗癌新药, 在转移性结肠、直肠癌中配合化疗作为一线药物。王宁 *et al*<sup>[48]</sup>在人胃癌裸鼠原位移植的研究中发现, Avastin通过抑制新生血管生成, 阻断肿瘤血供, 进而诱导肿瘤细胞凋亡, 并认为这样的治疗效果更加符合生理性细胞的死亡过程, 减少了传统化疗药物的毒副作用。SU5416化学名为3-[(2, 4-dimethylpyrrol-5-yl)methylidene]-in-Dolin-2-one, 是一种新合成的VEGF受体Flk-1/KDR酪氨酸激酶抑制剂<sup>[49]</sup>。他可明显抑制胃癌血管生成, 阻断其血供, 进而诱导肿瘤细胞凋亡, 使肿瘤从大到小, 处于休眠状态<sup>[50]</sup>, 目前III期临床试验正在进行中<sup>[51]</sup>。SU6668是一种具有多靶点的新血管生成抑制剂, 为VEGF, bFGF, PDGF受体的小分子抑制剂, 从而阻断血管生成因子的合成和释放并拮抗其作用, 可有效抑制肿瘤血管生成; 还能诱导内皮细胞和肿瘤细胞的凋亡, 达到抗肿瘤作用<sup>[52-53]</sup>。蒋晓婷 *et al*<sup>[54]</sup>研究发现, SU6668可有效抑制活体内胃癌的生长和转移, 并认为其机制与抗血管生成及诱导肿瘤细胞凋亡有关。I期临床试验认为其安全有效<sup>[55]</sup>。IMC-ICII: VEGF的生物学作用需通过两个酪氨酸激酶受体VEGFR-1(Flt-1)和VEGFR-2(KDR)实现, IMC-ICII是一个嵌合性阻断KDR的抗体, 能避免配体与受体结合并且抑制VEGF诱导的内皮细胞增生。此外, 有研究表明肝素除了抗凝作用外, 还可抑制肿瘤血管生成, 具有抗肿瘤转移的作用<sup>[56]</sup>。陈金联 *et al*<sup>[57]</sup>利用N-去硫酸肝素(经过化学修饰的肝素, 抗凝作用明显减弱)对重度联合免疫缺陷(SCID)小鼠的人胃癌血管生成进行了研究, 发现肿瘤细胞中VEGF明显被抑制, MVD明显低于对照组, 认为N-去硫酸肝素抑制VEGF和肿瘤新生血管的形成, 进而对胃癌等肿瘤具有抑制作用。

2.6 EGFR通路抑制剂 EGFR家族由4种结构类似的受体酪氨酸激酶蛋白组成, 之所以称作受体酪氨酸激酶蛋白是因为他们除了作受体

外, 均有内在酪氨酸激酶活性, 每种受体均含有细胞外、跨膜和细胞内功能区; 当配体存在并结合到受体的细胞外区时, 受体便发生构型改变, 经跨膜区激活胞内区的激酶后, 胞内的底物便出现酪氨酸自身磷酸化, 从而启动该信号通路引起一系列分子级联反应, 导致细胞生长分化、肿瘤增长、转移、血管生成及凋亡抑制等。自1980年代, 已研制出两类针对EGFR通路的阻断剂。第一类是避免配体与受体细胞外区结合的mAb, 代表药物有: 西妥昔单抗(Cetuximab)(IMC-C225, Erbitux)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)(Herceptin, 赫赛汀)。第二类便是抑制细胞内区酪氨酸激酶蛋白自身磷酸化的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 代表药物有: 吉非替尼(Gefitinib)(ZD1839, Iressa): 是一个口服的选择性EGFR细胞内区酪氨酸激酶抑制剂, 对结肠癌和胃癌等细胞的生长抑制作用有剂量和时间依赖性, 并在发挥作用的同时伴随其他类生长因子(如VEGF, bFGF和TGF- $\alpha$ )的降低。伊马替尼(Imatinib)(ST1571, Gleevec, Glivec格列卫): 是一种口服的特异性酪氨酸激酶跨膜受体抑制剂, 除了对慢性髓性白血病(CML)高度有效外, 对胃肠间质肿瘤(GIST)也有显著的临床和放射学效应。这两类抑制剂代表了两种抑制下游信号转导的不同策略, 目前, 上述几种EGFR通路抑制剂正在临床进行胃肠肿瘤治疗的研究。

2.7 阻止内皮细胞与细胞外基质结合类药物 Vitraxin是整合蛋白(integrin)  $\alpha v \beta 3$ 人源化mAb, 由 $\alpha v$ 亚型整合素介导的内皮细胞与胞外基质的相互作用是血管生成的必要环节,  $\alpha v \beta 3$ 抗体在动物试验中有很好的抗肿瘤生长和转移作用。在I期临床试验中, 14例晚期癌症患者接受了治疗, 8例病情没再发展或肿瘤减小, 未发现毒副反应, 目前, 正在进行II/III期临床试验, 这是一类机制独特的抗血管生成药物, 值得注意<sup>[58]</sup>。

## 3 问题及展望

目前, 肿瘤血管生成抑制剂的研究已从实验室阶段进入临床试验。虽然从理论上分析, 抗血管生成治疗克服了肿瘤治疗中最棘手的问题——耐药性和组织毒性, 但血管生成抑制剂的临床实验结果显示, 其并非想象中的那样有效。在美国癌症研究协会(AACR)1999年会上, 有关专家们一致认为, 目前应该清醒和理性地看待肿瘤血管生成抑制疗法。肿瘤血管生成的复杂性和异质性使单一药物疗效有限, 肿瘤血管生成是

一个多因素多步骤复杂调控的过程<sup>[59]</sup>, 多种调控因素参与调节血管生成过程, 并且在肿瘤血管生成的不同阶段发挥主导调控作用的因素不同, 如VEGF在血管生成早期发挥主导作用, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在血管内皮细胞增殖迁移的中期地位重要; Tie2受体在血管成熟期发挥主要作用<sup>[60]</sup>, 因此单纯阻断血管生成某个环节所产生的抑瘤作用必有限<sup>[61]</sup>。目前, 抗血管生成药物研究多采用皮下种植同系或人类肿瘤的免疫缺陷动物肿瘤模型, 这种动物模型与临床实际有一定的差距, 而且夸大了血管生成抑制剂的疗效<sup>[1]</sup>。血管生成过程是人体内许多正常生理活动的基础, 抑制血管生成在治疗肿瘤的同时不可避免的干扰和破坏许多正常生理过程, 近来发现血管生成和凝血过程有关, 所以抗血管治疗可能会引起出血/凝血异常, 在老年患者中可能还会引起或加剧心血管疾病<sup>[62]</sup>, 其他如伤口愈合、成年妇女正常的月经周期、胎儿的生长发育也会受到血管生成抑制剂治疗的影响<sup>[63]</sup>。

以肿瘤新生血管作为治疗靶点, 从而抑制肿瘤的生长、浸润、转移, 是胃癌治疗理论上的突破, 为胃癌治疗提供了一条新思路, 丰富了胃癌综合治疗体系。但目前大多数抑制血管生成药物尚处于 I、II 期临床试验阶段, 在应用于临床之前还要克服许多问题。从理论上讲, 目前抗血管生成治疗不可能彻底治愈肿瘤, 当肿瘤直径小于 2 mm 时, 处于肿瘤生长的血管前期, 可直接从组织间液获得足够的养分, 对血管依赖性不大<sup>[64]</sup>, 此时抑制血管治疗对这部分细胞基本无效, 故难以达到根治的目的。因此与传统化疗、放疗及手术等治疗手段的联合应用, 将是血管生成抑制剂的发展方向。作为新的治疗方法, 抗血管生成治疗还不成熟, 还需要在基础理论、药物筛选、临床前期药理研究、临床应用等方面进行更深入的研究。

#### 4 参考文献

- 1 Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 2000; 21: 505-515
- 2 Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Anticancer Res* 2005; 25: 3327-3333
- 3 Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene* 1999; 18: 5356-5362
- 4 Brekken RA, Thorpe PE. Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors. *Anticancer Res* 2001; 21: 4221-4229

- 5 Song ZJ, Gong P, Wu YE. Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 591-595
- 6 Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-10934
- 7 Fujisawa T, Watanabe J, Akaboshi M, Ohno E, Kuramoto H. Immunohistochemical study on VEGF expression in endometrial carcinoma--comparison with p53 expression, angiogenesis, and tumor histologic grade. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 668-674
- 8 Xu W, Zhang L, Xie Y. Expression of vascular endothelial growth factor in primary esophageal squamous cell carcinoma and its significance in angiogenesis and prognosis of the tumor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001; 81: 860-862
- 9 王升, 吴本俨, 尤纬缔. 胃癌组织血管内皮生长因子表达对胃癌生物学行为的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 716-719
- 10 Kakeji Y, Koga T, Sumiyoshi Y, Shibahara K, Oda S, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 125-129
- 11 Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, Ogawa Y, Sawada T, Yamashita Y, Onoda N, Kato Y, Nitta A, Arimoto Y. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 477-481
- 12 Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PE, Reid H, Roberts IS. Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumour grade and vascularity in gliomas. *Histopathology* 2001; 39: 409-415
- 13 蹇爱荣, 赵俊生, 商澎, 赵建业, 陈建, 陈志南. 血管内皮生长因子和血管生成与胃癌发展的关系. *第四军医大学学报* 2003; 24: 1100-1104
- 14 Stratmann A, Acker T, Burger AM, Amann K, Risau W, Plate KH. Differential inhibition of tumor angiogenesis by tie2 and vascular endothelial growth factor receptor-2 dominant-negative receptor mutants. *Int J Cancer* 2001; 91: 273-282
- 15 王均, 吴开春, 张德新, 么立萍, 樊代明. 人血管生成素-1 基因转染对胃癌细胞体内致瘤力及血管生成的影响. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 77-80
- 16 Veikkola T, Alitalo K. Dual role of Ang2 in postnatal angiogenesis and lymphangiogenesis. *Dev Cell* 2002; 3: 302-304
- 17 Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts *in vivo* angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60
- 18 Etoh T, Inoue H, Tanaka S, Barnard GF, Kitano S, Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible *in vivo* regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 2001; 61: 2145-2153
- 19 陈林莺, 张声, 林建银, 黄培生. 促血管生成素-2 对胃癌血管生成的双向效应. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 161-164
- 20 Korff T, Kimmina S, Martiny-Baron G, Augustin HG. Blood vessel maturation in a 3-dimensional spheroidal coculture model: direct contact with smooth muscle cells regulates endothelial cell quiescence and abrogates VEGF responsiveness.

#### ■同行评价

本文综述了血管生成因子的作用以及抑制血管生成在胃癌治疗中的作用机制, 并对存在的总是进行了分析, 内容较全面, 有一定深度与临床意义。



- FASEB J 2001; 15: 447-457
- 21 Lafleur MA, Forsyth PA, Atkinson SJ, Murphy G, Edwards DR. Perivascular cells regulate endothelial membrane type-1 matrix metalloproteinase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 463-473
- 22 张真真, 张声, 林建银, 黄培生, 陈余鹏. 促血管生成素及其受体的异常表达与胃癌血管生成的关系. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 280-284
- 23 周红凤, 吴瑾, 王翠华, 张波, 刘丹, 王雯, 赵宁. 胃癌组织与血清中VEGF和bFGF的表达意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2087-2092
- 24 Zhang J, Ito R, Oue N, Zhu X, Kitadai Y, Yoshida K, Nakayama H, Yasui W. Expression of thrombospondin-1 is correlated with microvessel density in gastric carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442: 563-568
- 25 Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003; 94: 43-49
- 26 Ribatti D, Marzullo A, Nico B, Crivellato E, Ria R, Vacca A. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. *Histopathology* 2003; 42: 246-250
- 27 Yasuda Y, Fujita Y, Matsuo T, Koinuma S, Hara S, Tazaki A, Onozaki M, Hashimoto M, Musha T, Ogawa K, Fujita H, Nakamura Y, Shiozaki H, Utsumi H. Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1021-1029
- 28 刘飞德, 陈凛, 李基业. 胃癌组织促红细胞生成素受体表达与血管生成的关系及意义. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 130-132
- 29 Ma J, Pulfer S, Li S, Chu J, Reed K, Gallo JM. Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Res* 2001; 61: 5491-5498
- 30 Yoshikawa T, Yanoma S, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Noguchi Y. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, suppresses growth of peritoneal disseminating foci. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 298-302
- 31 O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285
- 32 王天宝, 吴小鹏, 张维东, 李兆亭. 重组人内皮抑素对裸鼠胃癌瘤株生长的影响. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 268-271
- 33 王天宝, 董文广, 李兆亭. 重组人内皮抑素联合应用5-氟尿嘧啶对胃癌裸鼠移植瘤的影响. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 307-309
- 34 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
- 35 Lucas R, Holmgren L, Garcia I, Jimenez B, Mandriota SJ, Borlat F, Sim BK, Wu Z, Grau GE, Shing Y, Soff GA, Bouck N, Pepper MS. Multiple forms of angiostatin induce apoptosis in endothelial cells. *Blood* 1998; 92: 4730-4741
- 36 Li H, Lindenmeyer F, Grenet C, Opolon P, Menashi S, Soria C, Yeh P, Perricaudet M, Lu H. AdTIMP-2 inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis, and prolongs survival in mice. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 515-526
- 37 Saukkonen K, Tomasetto C, Narko K, Rio MC, Ristimaki A. Cyclooxygenase-2 expression and effect of celecoxib in gastric adenomas of trefoil factor 1-deficient mice. *Cancer Res* 2003; 63: 3032-3036
- 38 Singh B, Berry JA, Shoher A, Ramakrishnan V, Lucci A. COX-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells. *Int J Oncol* 2005; 26: 1393-1399
- 39 Eibl G, Takata Y, Boros LG, Liu J, Okada Y, Reber HA, Hines OJ. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res* 2005; 65: 982-990
- 40 孙为豪, 孙运良, 方仁年, 欧希龙, 薛绮萍, 邵耘, 许海尘, 程蕴琳. 环氧合酶-2在胃癌组织中的表达及其与血管生成的关系. *中华胃肠外科杂志* 2005; 8: 343-347
- 41 吕晓君, 毛晓韵, 李锦毅, 韩玮波, 吴东瑛, 张淑敏, 辛彦. 利用组织芯片技术研究COX-2在胃癌中的表达及其与血管生成的关系. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 550-556
- 42 孙波, 吴云林, 王升年, 张学军, 贺恒益, 乔敏敏, 钟捷. 舒林酸诱导人肝细胞癌凋亡及对环氧合酶-2和Bcl-2蛋白表达的影响. *中华消化杂志* 2002; 22: 338-340
- 43 樊晓明, 郑发寿, 刘红燕, 马元华, 王振宇. 环氧合酶-2特异抑制剂诱导胃癌细胞凋亡的机制研究. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 145-147
- 44 李建生, 张金平, 刘升云. 环氧合酶-2抑制剂对人胃癌细胞株的作用及机制探讨. *中华消化杂志* 2005; 25: 119-121
- 45 Kismet K, Akay MT, Abbasoglu O, Ercan A. Celecoxib: a potent cyclooxygenase-2 inhibitor in cancer prevention. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 127-142
- 46 徐美虹, 吴开春, 吴汉平, 么立萍, 樊代明. 尼美舒利对胃癌抑制作用的实验研究. *解放军医学杂志* 2003; 28: 246-248
- 47 Zondor SD, Medina PJ. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1258-1264
- 48 王宁, 王斌, 王雅杰. Avastin对胃癌裸鼠原位移植模型血管生成的影响. *癌症* 2006; 25: 1076-1081
- 49 Mendel DB, Laird AD, Smolich BD, Blake RA, Liang C, Hannah AL, Shaheen RM, Ellis LM, Weitman S, Shawver LK, Cherrington JM. Development of SU5416, a selective small molecule inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase activity, as an anti-angiogenesis agent. *Anticancer Drug Des* 2000; 15: 29-41
- 50 张国锋, 王元和, 王强, 张明敖, 韩策然, 饶应阳. SU5416抑制胃癌生长和肝转移的实验研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 213-216
- 51 Stopeck A, Sheldon M, Vahedian M, Cropp G, Gosalia R, Hannah A. Results of a Phase I dose-escalating study of the antiangiogenic agent, SU5416, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2798-2805
- 52 Laird AD, Vajkoczy P, Shawver LK, Thurnher A, Liang C, Mohammadi M, Schlessinger J, Ullrich A, Hubbard SR, Blake RA, Fong TA, Strawn LM, Sun L, Tang C, Hawtin R, Tang F, Shenoy N, Hirth KP, McMahon G, Cherrington. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res* 2000; 60: 4152-4160

- 53 Laird AD, Christensen JG, Li G, Carver J, Smith K, Xin X, Moss KG, Louie SG, Mendel DB, Cherrington JM. SU6668 inhibits Flk-1/KDR and PDGFRbeta in vivo, resulting in rapid apoptosis of tumor vasculature and tumor regression in mice. *FASEB J* 2002; 16: 681-690
- 54 蒋晓婷, 陶厚权, 邹寿椿. 血管生成抑制剂SU6668对SCID鼠胃癌生长和转移抑制的作用. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 335-337
- 55 Xiong HQ, Herbst R, Faria SC, Scholz C, Davis D, Jackson EF, Madden T, McConkey D, Hicks M, Hess K, Charnsangavej CA, Abbruzzese JL. A phase I surrogate endpoint study of SU6668 in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2004; 22: 459-466
- 56 Collen A, Smorenburg SM, Peters E, Lupu F, Koolwijk P, Van Noorden C, van Hinsbergh VW. Unfractionated and low molecular weight heparin affect fibrin structure and angiogenesis *in vitro*. *Cancer Res* 2000; 60: 6196-6200
- 57 陈金联, 陆金来, 陈明祥, 陈维雄, 朱金水, 陈尼维, 陈国强, 耿建国. N-去硫酸肝素对SCID小鼠胃癌血管生成和VEGF表达的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2685-2688
- 58 Posey JA, Khazaeli MB, DelGrosso A, Saleh MN, Lin CY, Huse W, LoBuglio AF. A pilot trial of Vitaxin, a humanized anti-vitronectin receptor (anti alpha v beta 3) antibody in patients with metastatic cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 125-132
- 59 Kong HL, Crystal RG. Gene therapy strategies for tumor antiangiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 273-286
- 60 Thompson WD, Li WW, Maragoudakis M. The clinical manipulation of angiogenesis: pathology, side-effects, surprises, and opportunities with novel human therapies. *J Pathol* 2000; 190: 330-337
- 61 Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 357-369
- 62 O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, Folkman J. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin. *Science* 1999; 285: 1926-1928
- 63 Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, Kowalski J, Keller GA, Rangel L, Wright BD, Radtke F, Aguet M, Ferrara N. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development* 1999; 126: 1149-1159
- 64 Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 15-18

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 中华医学会第七次全国消化系疾病学术会议征文通知

**本刊讯** 中华医学会消化病学分会定于2007-05月上旬在山东省济南市召开第七次全国消化系疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下.

### 1 征文内容

消化系统疾病的流行病学、基础及临床(包括内镜诊断和治疗)研究. 因会议论文交流将按下列组别进行分会场交流, 故务必请在下列8个组别中选择1个您认为适合的交流组别, 并在论文摘要的右下角上标明.(1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性疾病; (7)胃肠激素; (8)其他.

### 2 征文要求

请提供800字左右的中文摘要一份, 摘要内容包括: 目的、方法、结果、结论, 注明作者的姓名、单位和邮政编码. 并提供电脑打印稿(附软盘), 经所在的单位审查盖章后寄至中华医学会学术会务部刘亚君收(北京东四西大街42号 邮编 100710), 信封上请注明会议名称. 请最好同时通过本次会议专用网站(网址: [www.assimilation2007.com](http://www.assimilation2007.com))邮寄电子文稿和报名. 凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文, 不予受理. 截稿日期: 2007-02-28(以当地邮戳为准)