

· 综述 ·

# 抗血管生成和肿瘤血管正常化的研究进展

彭芳 陈明

【中图分类号】R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2009.07.011

## The Advances of Anti-angiogenesis and Normalization of Tumor Vasculature

Fang PENG, Ming CHEN

Department of Radiation Oncology, Cancer Center of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Ming CHEN, E-mail: gzcmm@263.net

实体瘤所致的死亡超过肿瘤总死亡的85%。实体瘤的生长和转移有赖于肿瘤血管。抗血管生成治疗(anti-angiogenesis)对战胜癌症有着很大的潜力。

人们通常推测抗血管生成药物破坏肿瘤的血管系统有可能导致肿瘤缺血缺氧,阻碍药物和氧的输送而拮抗化疗和放疗。2001年,Jain<sup>[1]</sup>提出了一个有悖于传统的观点:合理地运用抗血管生成药物可以使原来扭曲异常的肿瘤血管趋于正常,更有效地输送氧和药物到肿瘤细胞,提高化疗和放疗的效果。临床前研究和临床研究也证实,抗血管生成治疗能引起肿瘤血管和肿瘤微环境的正常化<sup>[2]</sup>。

血管正常化这一理论和实践不仅在肿瘤治疗方面,还在其它血管异常性疾病和再生医学等领域受到关注<sup>[3]</sup>。文章就肿瘤血管生成及其机制、抗肿瘤血管生成治疗、肿瘤血管正常化理论及实践和存在的问题作一综述。

### 1 抗肿瘤血管生成治疗的发展历史

1907年,Goldman发现血管围绕着肿瘤生长,提出肿瘤的生长依赖邻近的毛细血管。1968年,有学者提出肿瘤能产生弥散性血管生成物质促进新血管的生成。1971年,Folkman首次提出肿瘤生长和转移是血管依赖性的,阻断肿瘤血管生成是遏止肿瘤生长的有效策略。1987年,Folkman和他的同事从肿瘤细胞中分离出第一个血管生成因子即成纤维细胞生长因子。这激起了科学家对促血管生成因子(pro-angiogenesis factor)与血管生成抑制因子(anti-angiogenesis factor)的积极探索。贝伐

单抗(Avastin)于2004年2月获美国FDA批准用于临床。2005年9月重组人血管内皮抑素(恩度)得到SFDA的批准<sup>[4]</sup>。自此,抗血管生成治疗的理论由实验室走入临床。

### 2 肿瘤血管生成

血管生成(angiogenesis)是生殖、生长发育和修复的基础。肿瘤无新生血管时,直径很少超过2 mm-3 mm,其生长处于休眠状态。当肿瘤原发灶或转移灶长大到一定程度,氧及营养供应和代谢产物的排出就出现不足。一旦血管长入肿瘤,供给肿瘤组织营养和氧的方式由周边弥散变为血液灌注,其代谢产物也能被及时彻底清除。肿瘤血管不仅为肿瘤提供营养和氧,运走代谢产物,还决定肿瘤的病理生理、生长、侵袭、转移和对各种治疗的反应<sup>[5]</sup>。

肿瘤血管生成包括了以下五种方式<sup>[6]</sup>。血管生成(angiogenesis)即肿瘤组织在原有微血管网的基础上通过“芽生”方式形成新血管;血管发生(vasculogenesis)即血液或骨髓来源的内皮祖细胞形成新血管;血管套叠(intussusception)即间质组织掺入到已有的血管参与肿瘤血管的构成;马赛克血管(mosaic vessel)即内皮细胞和分散的肿瘤细胞本身相间排列组成血管;血管生成拟态(vasculogenic mimicry)即肿瘤细胞模拟并取代内皮细胞形成管腔样结构。

### 3 肿瘤血管生成的调控

肿瘤血管生成的机制尚不十分清楚,已知促血管生成因子和血管生成抑制因子间的失衡是一个关键因

作者单位: 510060 广州, 中山大学肿瘤医院放疗科(通讯作者: 陈明, E-mail: gzcmm@263.net)

素<sup>[3,7]</sup>。这些血管生成因子可来源于肿瘤细胞、内皮细胞、基质细胞、血液和细胞外基质。血管生成是一个多步骤的复杂过程,涉及很多生长因子信号通路和系统,如NOTCH/Dll4、PDGF-B/PDGFR $\beta$ 、VEGF-A/VEGFR2、TGF- $\beta$ 1和Angiopoietin/Tie-2等<sup>[8]</sup>。许多类型的细胞参与并扩大血管生成的过程,如造血干细胞、中性白细胞、巨噬细胞、循环内皮祖细胞<sup>[9]</sup>。

VEGF/VEGFR通路是肿瘤血管生成的主要信号通路。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)家族成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和PlGF。VEGF,也称VEGF-A,是生理和病理性血管生成最重要的刺激因子。VEGF作用有:维持内皮细胞的存活,诱导内皮细胞增殖和迁移,募集骨髓源性造血祖或干细胞诱导血管形成,增强血管通透性<sup>[10]</sup>。VEGF-A有两种酪氨酸激酶受体,即VEGFR-1(Flt-1)和VEGFR-2(KDR/Flk-1)。VEGFR-2是VEGF发挥促血管生成效应的主要受体。多种肿瘤细胞和宿主细胞如血小板、肌细胞、基质细胞都能产生VEGF。缺氧是VEGF表达上调重要的诱导因素。促进VEGF的分泌的其它因素有:低pH值;生长因子;炎症趋化因子;基因突变。

另一个重要的酪氨酸激酶受体通路是由血管内皮细胞表达的tie-2介导的,其配体是angiopoietin-1(Ang-1)和angiopoietin-2(Ang-2)。Ang-1是激动剂而Ang-2是拮抗剂,angiopoietin与VEGF结合能够使毛细血管稳定和成熟<sup>[9]</sup>。

#### 4 肿瘤血管的病理生理

正常微循环由小动脉、毛细血管和小静脉有机组成。肿瘤血管具有不同于正常血管的组织结构和功能。

**4.1 肿瘤血管的结构** 肿瘤血管系统结构紊乱<sup>[6]</sup>。肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)增加,血管形态迂曲,膨胀,呈囊状。正常血管表现为二枝分叉,而肿瘤的血管可以表现为三分支和多分支,且血管直径不均匀。血管壁的结构也出现异常,血管壁薄,壁上有许多裂隙。内皮细胞形态异常,重叠生长,突入管腔。周细胞(pericyte)形态异常,功能不足,连接松散甚至缺如。基底膜也不完整,厚薄不均。这些异常造成肿瘤血管的渗漏。

**4.2 肿瘤血管的功能** 肿瘤血管结构的异常导致血流紊乱,呈现时间和空间的不均一性,使无效循环增加。肿瘤细胞的增殖压迫肿瘤内血管和淋巴管,破坏了血液和淋巴流动。组织间隙液压(Interstitial fluid pressure, IFP)

是肿瘤血管病理生理的一个重要反应指标,有助于肿瘤的诊断和判断预后。肿瘤血管的高渗透性和淋巴功能的缺陷造成肿瘤内IFP升高。正常的淋巴系统通过运输免疫细胞和组织间液,对免疫功能和维持组织间液的平衡起着重要的作用。肿瘤细胞对肿瘤内淋巴管产生的机械性压迫,使淋巴管功能受损<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>证实在肿瘤内安置人工淋巴管可以降低IFP。IFP升高,微血管和间质间隙的胶体渗透压和流体静压达到平衡状态,损坏了液体和大分子的流动。IFP升高使肿瘤边缘的液体流入肿瘤周边正常组织,导致肿瘤相关的水肿,同时血管生成因子、淋巴生成因子和肿瘤细胞流入周边组织中,使肿瘤更易发生侵袭和转移。周边的淋巴管增生,也促使肿瘤细胞通过淋巴系统转移。

**4.3 肿瘤微环境** 肿瘤血管异常改变了肿瘤代谢微环境,主要表现为缺氧和酸中毒。肿瘤内细胞增殖和血管系统发展不平衡使血供不足。氧从毛细血管扩散的距离只有100  $\mu$ m-200  $\mu$ m,当细胞远离血管就出现慢性缺氧<sup>[5]</sup>。肿瘤内血流是断续的,某些区域的肿瘤会由于缺氧而周期性地“饿死”,这叫做急性缺氧或灌注限制性缺氧。 $H^+$ 来源于无氧酵解的乳酸和碳酸酐酶催化 $CO_2$ 和 $H_2O$ 所形成的碳酸。 $H^+$ 产生增加而排出不足造成细胞外pH值降低。低pH值和缺氧互为因果。 $PO_2$ 和pH对肿瘤生长、代谢、以及对放疗、化疗、光动力学疗法等多种治疗反应有决定性作用<sup>[13]</sup>。

**4.4 肿瘤血管及微环境的异常对肿瘤治疗的影响** 肿瘤血管和微环境异常是肿瘤化疗和放疗耐受的主要原因。肿瘤细胞长期暴露于恶劣的微环境,放化疗后存活下来的肿瘤细胞恶性度更高,侵袭和转移能力更强。首先,血供不足和IFP增高使药物和免疫细胞不能有效地运输到肿瘤。其次,乏氧是放射抵抗的重要原因。缺氧使肿瘤细胞对放疗和某些细胞毒性药物产生抗拒,也增加了肿瘤基因不稳定。再次,缺氧和低pH值也使细胞毒性免疫细胞功能受损<sup>[14]</sup>。另外,血管生成因子表达的增加促进肿瘤的生长和转移。

#### 5 抗肿瘤血管生成治疗

抗肿瘤血管生成治疗的原理是:抑制和破坏肿瘤血管生成,阻止肿瘤生长和转移。抗血管生成治疗策略包括直接靶向内皮细胞,间接干预肿瘤或基质细胞释放血管生成因子等<sup>[10,15]</sup>。

抗肿瘤血管生成治疗始于Folkman的假说。贝伐单抗是一种针对VEGF的重组人源化单克隆抗体。贝伐单抗

的Ⅲ期临床试验中,与5-氟尿嘧啶为基础的常规化疗联合使用,使结直肠癌患者中位生存期延长了4.7个月<sup>[16]</sup>。FDA批准的另外两种抗血管生成药物索拉非尼(sorafenib)和舒尼替尼(sunitinib),都是口服的多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂,单用治疗肾癌都能延长患者生存<sup>[9]</sup>。

1996年,Teicher提出抗血管生成治疗联合细胞毒性治疗有协同作用。联合治疗最初的原理是同时破坏两个不同的细胞群即:肿瘤细胞和内皮细胞。细胞毒性药物直接杀伤肿瘤细胞,抗血管生成药物使肿瘤细胞失去营养间接杀伤肿瘤细胞。大量研究<sup>[3,17]</sup>发现,单用单靶点的抗血管生成药物并没有带来长期生存获益,而抗血管生成治疗与化疗和放疗联合应用常能产生相加或协同的抗肿瘤效果。贝伐单抗的Ⅲ期临床试验<sup>[18]</sup>提示抗血管生成治疗必须与细胞毒性治疗联合应用于实体瘤的治疗,这具有里程碑意义。我国恩度Ⅲ期试验结果也显示,恩度与NP方案(长春瑞滨和顺铂)联合能明显提高晚期NSCLC的有效率及中位肿瘤进展时间(TTP),且安全性较好。

## 6 肿瘤血管正常化

传统观点认为,抗肿瘤血管生成治疗通过引起肿瘤缺血缺氧而饿死肿瘤,然而,抗血管生成药物使肿瘤血管严重退化,可阻碍药物和氧的传输而拮抗化疗和放疗的抗癌效果。这与抗血管生成联合放疗和化疗能提高疗效的事实相矛盾。Jain对此提出了一个有悖于传统观点的解释,即肿瘤血管正常化的理论:合理地运用抗血管生成药物,能在血管消退之前修复异常的肿瘤血管系统,使肿瘤血管趋于正常,更有效地运输氧和药物到肿瘤细胞,从而提高放疗和化疗的敏感性。抗血管生成治疗存在能使异常的血管在结构和功能趋于正常的潜能,并能改善肿瘤的微环境,最终提高抗癌效果和抑制肿瘤转移<sup>[1,3,19]</sup>。

大量临床前研究和临床研究<sup>[2]</sup>都证实,直接和间接的抗血管生成治疗能使肿瘤血管发生正常化。目前已发现能使肿瘤血管正常化的药物有:临床前研究:DC101<sup>[12]</sup>、赫赛汀<sup>[20]</sup>、SU5416<sup>[21]</sup>、沙利度胺<sup>[22]</sup>、anginex<sup>[23]</sup>、烟曲霉衍生物(TNP-470)<sup>[1]</sup>、格列卫(STI571)<sup>[1]</sup>、爱必妥(C225)<sup>[1]</sup>;临床研究:贝伐单抗<sup>[16]</sup>、cediranib(AZD2171)<sup>[19]</sup>。

抗血管生成治疗后能产生一个特定的“时间窗”,这时肿瘤血管出现短暂的正常化,与放化疗联合治疗能产生协同作用。优化联合抗血管生成药物与放化疗的治疗方案需要明确血管开始正常化到结束的正常化时间窗(normalization window)。正常化时间窗是短暂而可逆

的,并且与肿瘤类型、部位相关<sup>[19,24]</sup>。Tong等<sup>[12]</sup>比较了DC101(VEGFR-2特异性抗体)、 $\gamma$ 射线放疗及二者联合使用对神经胶质母细胞瘤鼠的作用,结果发现在DC101处理后4-6天产生了正常化时间窗,这时与放疗联合产生了最佳效果。

**6.1 肿瘤血管正常化时结构和功能的改变** 抗血管生成药物能在肿瘤血管严重退化之前,修剪不成熟的血管和强化残留的血管,提高残留血管的完整性和功能,使血管网的结构趋于正常(表1)。正常化的肿瘤血管表现为分布更均匀,血管密度下降,不易渗漏,不迂曲,不膨胀,基底膜更均匀,周细胞覆盖范围更广,类似于正常血管结构<sup>[26]</sup>。Ricky Tong<sup>[12]</sup>等用DC101处理乳腺癌和结肠癌荷瘤鼠,发现DC101注射后第3天,血管密度和直径都有明显降低,血管变得更均匀,迂曲程度变小,周细胞覆盖的血管增加,基底膜异常增厚程度下降,血管更均匀地被周细胞和基底膜覆盖。

肿瘤血管结构的改变伴随着功能的改变。血管正常化时组织间隙液压IFP降低,药物渗透到肿瘤增加。贝伐单抗、DC101和SU11657能降低乳腺癌、结肠癌和神经胶质瘤内的IFP。IFP降低,血管内压力几乎不受影响,形成了持续的跨血管压力梯度,增加了药物等分子渗透到肿瘤内<sup>[2]</sup>。DC101处理3天后,血浆白蛋白的渗透性降低了51%,间质胶体渗透压比对照组明显降低,而血浆胶体渗透压却没有改变<sup>[12]</sup>。在正常化时间窗内,肿瘤内间质液的对流会突然增高,而周边正常组织内却下降,这使肿瘤内药物浓度增高,生长因子和肿瘤细胞流入周边组织减少,减少了肿瘤转移。

**6.2 肿瘤血管正常化时微环境的改变** 肿瘤血管结构和功能的正常化,改善了肿瘤的微环境,也提高了瘤内氧分压。Winkler<sup>[17]</sup>等用DC101联合放射治疗神经胶质瘤荷瘤裸鼠,DC101治疗后的第4-6天给予放射治疗,两者联合治疗产生了协同效应。在DC101治疗后,第2天肿瘤乏氧下降,肿瘤血管周细胞和基底膜重建,第5天达高峰,第8天又回落。肿瘤组织乏氧的改善、对放疗敏感性的提高、形态学的动态改变三者相吻合。

**6.3 肿瘤血管正常化的机制** 在正常组织中,内源性的促血管生成因子和血管生成抑制因子维持平衡。在肿瘤内,促血管生成因子的过量表达或血管生成抑制因子的下调引起肿瘤血管和微环境的异常。Jain<sup>[3]</sup>提出,如果合理使用抗血管生成药物重新恢复促血管生成因子和血管生成抑制因子间的平衡,就可使肿瘤的血管系统趋于正常。如果血管抑制因子占优势会使血管退化乃至肿瘤消



表 1 临床前和临床研究中抗血管生成药物使用前和使用后（血管正常化）肿瘤血管结构和功能的特点<sup>[3,12,19-23,25]</sup>

Tab 1 Preclinical and clinical findings on structural and functional characteristics of the vasculature in untreated tumor and tumor treated with an antiangiogenic drug (normalized)<sup>[3,12,19-23,25]</sup>

Parameter	Tumor (untreated)	Preclinical data		Clinical data	
		Tumor (normalized)	Drugs	Tumor (normalized)	Drugs
Global organization	Abnormal	Normalized	DC, He	Normalized	be, AZ
Distribution	heterogeneous	More homogeneous	DC, He	More homogeneous	be
Vessel diameter	Dilated	↓	DC, He	↓	be
Blood volume	Increased	↓	He	↓	be
Microvascular density	Abnormal heterogeneous distribution	↓	DC, An, He	↓	be
Basement membrane	Absent or too thick	thickness reduced	DC	----	----
Pericyte	Absent or detached	↑	DC, An	↑	be
Macromolecular permeability	High	↓	DC, He	↓	be, AZ
IFP	High	↓	DC, Th, S1, S5	↓	be
Drug penetration	Heterogeneous	↑	DC	↑	be
PO <sub>2</sub>	Hypoxia	↑	DC, An, S5	↑	be
Efficacy of radiation therapy	Antagonized	Enhanced	DC, An, S5	Enhanced	AZ

----: not measured; IFP: Interstitial fluid pressure; PO<sub>2</sub>: partial pressure of O<sub>2</sub>; DC: DC101; He: Herceptin; An: anginex; Th: Thalidomide; S1: SU11657; S5: SU5416; AZ: AZD2171; be: bevacizumab.

退。这种动态变化机理尚未阐明。血管正常化和过度退化间精细的平衡就更强调抗血管生成药物最佳剂量和给药时间选择。对肿瘤血管正常化机制的研究将为联合细胞毒性治疗的正常化时间窗口提供策略。

Winkler等<sup>[17]</sup>研究发现肿瘤血管正常化同时伴随着Ang-1的上调和基质金属蛋白酶的激活。DC101通过短暂地激活Ang-1/VEGFR2通路上调Ang-1的表达增加周细胞募集到肿瘤血管,使肿瘤血管直径下降,通过激活Tie2增加肿瘤的氧合,并能通过基质金属蛋白酶的激活降低基底膜的病理性增厚。Ang-1上调使肿瘤内间质压力和渗透性下降。另外,DC101能引起肿瘤内Ang-2的表达下降。Ang-2能使血管变得不稳定,Ang-2表达的下调使血管变得更稳定。

一氧化氮(NO)是参与肿瘤的病理生理和血管生成过程的气体介质。在肿瘤和正常组织中,血管内皮细胞起源的NO参与血管生成,并促使周细胞的募集和血管的稳定。NO介导多种血管生成因子的功能,如VEGF、Ang-1,也能诱导内源性血管生成因子如VEGF、b-FGF的表达。Kashiwagi等<sup>[27]</sup>发现,在神经胶质母细胞瘤鼠模型中,通过神经元型一氧化氮合酶(neuronal NO synthase, NOS1)靶序列的短发夹RNA沉默NOS1基因或抑制肿瘤细胞NOS1的方法消除其产生的NO,产生跨血管的NO梯度,可使肿瘤血管正常化,改善乏氧状况,增强肿瘤细胞对放疗的敏感性。这提示跨血管NO梯度的产生可能是使异常的血管正常化的有效策略。

Hamzah等<sup>[14]</sup>提出了不是通过抗血管生成药物而是靶向G蛋白信号转导通路来逆转肿瘤血管的新机制。这证明了肿瘤血管生成的下降是基于肿瘤血管基因的缺失,以及G蛋白信号转导通路在肿瘤血管生成中的作用。G蛋白信号转导调控因子5(Rgs5)是小鼠肿瘤血管形态异常的主导基因。Rgs5基因功能缺失使肿瘤血管和微环境在形态和功能方面发生正常化改变,提高抗癌效果。Rgs5基因缺失使肿瘤内周细胞表型改变和成熟,却不增加周细胞数量。

**6.4 肿瘤血管正常化的临床研究** 抗血管治疗使肿瘤血管正常化,改善了由于血管异常分布造成的化疗耐药和局部乏氧诱导的放疗耐受,从而提高综合治疗效果。基于肿瘤血管正常化的临床前研究的成功,Jain等<sup>[28]</sup>开展了两个临床试验,同样也发现了抗血管生成治疗使人类肿瘤血管和微环境的结构和功能正常化的存在。目前这两项研究还在进行当中。

贝伐单抗除了能直接抗血管生成,也能使肿瘤血管正常化。Willett等<sup>[25]</sup>对局部晚期的直肠癌患者进行术前新辅助放化疗的I期临床扩大试验。治疗方案为贝伐单抗(5 mg/kg,每2周一次)1周期后,再联合5-FU方案与放疗治疗3个周期,7-9周后进行手术。这个试验通过影像学技术(CT灌注成像技术、PET),检测血循环中的内皮祖/干细胞和内皮细胞、血浆中的VEGF等血管生成因子、组织IFP,来评价个体的疗效。结果发现,术前肿瘤明显缩小,肉眼未见肿瘤。贝伐单抗能够修剪肿瘤血

管,使残留的肿瘤血管在结构和功能上出现正常化。贝伐单抗治疗后第12天肿瘤血容量、血管密度下降,周细胞覆盖血管的比率增加,IFP降低了。放射活性示踪剂的摄取却没有同时下降而相当于正常水平,这提示残留的正常化的血管更有效输送药物到肿瘤实质。

AZD2171是一种口服的多种VEGFR TKI,也能抑制PDGFR和c-kit的活性。Batchelor等<sup>[19]</sup>目前正在开展AZD2171治疗胶质母细胞瘤患者的Ⅱ期临床试验。该试验运用MRI灌注成像分析、检测循环内皮祖细胞及内皮细胞、血浆中的血管生成因子蛋白水平等方法,结果发现通过每日口服AZD2171能使肿瘤血管正常化,并能减轻脑水肿,与历史对照相比延长了无进展生存期和总生存期。血管正常化时间窗能快速地启动,持续时间长,用MRI定量分析测得是从口服AZD2171后的第1-112天,此时是联合化疗和放疗的最佳时期。

**6.5 血管正常化在其他领域的应用** 血管正常化这一理论和实践不仅在肿瘤治疗方面,还在其它血管异常性疾病(如血管瘤、动静脉畸形、糖尿病视网膜病变、粥样硬化斑块、老年性黄斑退化症等)和再生医学等领域受到关注<sup>[1]</sup>。

## 7 问题及讨论

肿瘤血管正常化理论,提升了抗肿瘤血管生成治疗的临床地位,为制定更合理的抗肿瘤联合治疗方案提供了理论依据。有学者认为肿瘤血管正常化增加了氧和营养供应,可加快肿瘤的生长。然而目前的临床前和临床研究都显示,在单用抗血管生成治疗时,尽管肿瘤血管正常化了,但肿瘤的生长却没有增快。肿瘤在这个短暂的正常化时间窗内任何的增长都可被抗血管生成药物所引起的直接和间接地杀灭肿瘤细胞所掩盖<sup>[3]</sup>。

肿瘤血管正常化理论成功地转化到临床也存在一些亟待解决的问题。

肿瘤血管正常化的特性是否是所有抗血管生成药物 and 所有类型的肿瘤中的一种普遍现象?肿瘤血管正常化时间窗是短暂的,如果能使它延长将更能使临床获益。理论上任何能够恢复促血管生成因子和血管生成抑制因子间的平衡的治疗都能引起正常化<sup>[2,13,21,23]</sup>。各种直接或间接的抗血管生成治疗药物是否都有使肿瘤正常化的作用还有待研究。

单药多靶点的抗血管生成治疗或抗血管生成治疗联合化疗治疗,能够提高抗癌效果。对肿瘤生长和血管生成的多条重要的通路都有靶向作用的多靶点药物能延

长生存期<sup>[10,15]</sup>。肿瘤可能通过转变依赖其它血管生成因子而产生对单靶点的抗血管生成治疗药物耐药,因此多种抗血管生成药物的鸡尾酒疗法可能更为有效。早期的乳腺癌血管生成只需要VEGF,而后期,肿瘤内的血管生成由更多的因子控制,如FGF-1、FGF-2、TGF- $\beta$ 、PD-ECGF、PIGF。乳腺癌后期能够通过改变控制新生血管的血管生成因子来逃避抗VEGF治疗。优化肿瘤治疗需要靶向多条血管生成通路。

认识调节肿瘤血管发展的细胞和分子机制,能促进不同的器官微环境(土壤)中生长的不同的肿瘤(种子)的抗血管治疗的发展。包括VEGF和VEGFR家族、notch-Dll4通路、循环内皮祖细胞的作用、抗血管生成耐药机制,以及肿瘤干细胞在血管生成中的作用等等<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞基因的不稳定性和生物学异质性是全身抗肿瘤治疗失败的主要原因。以往认为肿瘤血管的内皮细胞是基因稳定的二倍体,而不同于基因不稳定的肿瘤细胞。然而,肿瘤微血管系统是非常复杂的。研究发现,肿瘤能够改变所在组织的微环境,影响肿瘤血管中的宿主细胞的遗传组成。Streubel等发现在B淋巴细胞瘤中,微血管的内皮细胞表达肿瘤的标记物,同时具有内皮细胞的特性和周围的B淋巴细胞瘤的基因变异。

抗血管生成治疗的另一难题是缺乏有效的方法监测治疗反应。检测血液中的生物标记物侵入性小且相对容易评估,可用来明确机制,确定患者反应、最佳时间与剂量,预测疗效。Batchelor等<sup>[19]</sup>发现,AZD2171治疗肿瘤的进展与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (Stromal Cell Derived Factor1 alpha, SDF1 $\alpha$ )、循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CECs)增加是相关的,在药物中断后的进展是与循环祖细胞(circulating progenitor cells, CPCs)和血清FGF水平增加是相关的。但是目前血管生成生物标记物还不十分清楚,需进一步研究。测量IFP和组织氧合对直接评估血管的功能是非常重要的<sup>[14]</sup>。活体组织检查是在移植瘤模型中进行的,创伤性较大,无法在患者身上实现的。非侵袭性的方法包括动态MRI、CT、PET等影像学技术。高分辨率影像学技术,能测定血流在时间和空间上的改变和其它参数,有助于评价抗血管生成治疗对不同部位的肿瘤的血管功能的效果<sup>[24]</sup>。Batchelor等也发现血清中bFGF、SDF1 $\alpha$ 水平的增加和MRI测量的相对血管大小和密度的增加的结果相关。该研究显示MRI与循环的生物标记物为抗血管生成药物的评价提供了有效的方法。

抗血管生成药物的遗传性和获得性耐药是临床重要

的课题。尽管抗血管生成治疗在实验研究和临床中取得了一些成效,但这种获益是短暂的,肿瘤最终也会生长和进展。其部分耐药机制也不同于传统的药物,包括肿瘤内其它促血管生成通路激活或上调,骨髓源性的促血管生成细胞的募集,肿瘤血管周细胞覆盖的增加等<sup>[29]</sup>。

抗血管生成药物副作用少,安全性较好,但出现了罕见的严重毒副作用,如胃肠穿孔、动脉血栓事件、出血、放疗毒性的增加。其毒性机制尚不清楚。

## 8 结语

抗肿瘤血管生成治疗的临床应用仍然处于初期,但有着广阔的前景。随着对“血管正常化”理论研究的深入,其在解释协同作用方面渐显优势,并逐渐用于指导临床用药。肿瘤血管正常化理论拓展了抗肿瘤血管生成治疗的应用前景,为制定更合理的抗肿瘤联合治疗方案提供了理论依据。

## 参 考 文 献

- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989.
- Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvasc Res*, 2007, 74(2-3): 72-84.
- Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in anti-angiogenic therapy. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 594-607.
- Holleb AI, Folkman J. Tumor angiogenesis. *CA Cancer J Clin*, 1972, 22(4): 226-229.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- Fidler IJ, Ellis LM. Neoplastic angiogenesis--not all blood vessels are created equal. *N Engl J Med*, 2004, 351(3): 215-216.
- Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2005, 7(6): 513-520.
- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.
- Jain RK, Duda DG, Clark JW, *et al.* Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3(1): 24-40.
- Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB, *et al.* Pathology: cancer cells compress intratumour vessels. *Nature*, 2004, 427(6976): 695.
- Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, *et al.* Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3731-3736.
- Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize. *J Cell Biochem*, 2007, 101(4): 937-949.
- Hamzah J, Jugold M, Kiessling F, *et al.* Vascular normalization in Rgs5-deficient tumours promotes immune destruction. *Nature*, 2008, 453(7193): 410-414.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, 438(7070): 932-936.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335-2342.
- Winkler F, Kozin SV, Tong RT, *et al.* Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metal proteinases. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 553-563.
- Wang JW, Sun Y, Liu YY, *et al.* Results of randomized, multicenter, double-blind phase III trial of rh-endostatin (YH-16) in treatment of advanced non-small cell lung cancer patients. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 8(4): 283-290. [王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心Ⅲ期临床研究. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.]
- Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, *et al.* AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 83-95.
- Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, *et al.* Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*, 2002, 416(6878): 279-280.
- Ansiaux R, Baudet C, Jordan BF, *et al.* Mechanism of reoxygenation after antiangiogenic therapy using SU5416 and its importance for guiding combined antitumor therapy. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9698-9704.
- Ansiaux R, Baudet C, Jordan BF, *et al.* Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 743-750.
- Dings RP, Loren M, Heun H, *et al.* Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3395-3402.
- Hormigo A, Gutin PH, Rafii S. Tracking normalization of brain tumor vasculature by magnetic imaging and proangiogenic biomarkers. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 6-8.
- Willeit CG, Boucher Y, di Tomaso E, *et al.* Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*, 2004, 10(2): 145-147.
- Lee CG, Heijn M, di Tomaso E, *et al.* Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5565-5570.
- Kashiwagi S, Tsukada K, Xu L, *et al.* Perivascular nitric oxide gradients normalize tumor vasculature. *Nat Med*, 2008, 14(3): 255-257.
- Jain RK. Lessons from multidisciplinary translational trials on anti-angiogenic therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(4): 309-316.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 592-603.

(收稿: 2009-03-04 修回: 2009-04-21)

(本文编辑 李博)