

· 特约稿 ·

# 靶向抗血管生成抗肿瘤的基本原理与存在的问题

陈兆聪

(华中科技大学同济医学院生物化学系, 武汉 430030)

**摘要** 血管生长是肿瘤发生的关键步骤。通过抑制肿瘤血管生成来阻止肿瘤发展和转移合乎逻辑。该观点于 1971 年经 Folkman 梳理, 加之随后血管生长因子被发现, 这个问题受到学术界极大重视, 相关药物研究也随之蓬勃发展。当前已有几种靶向抗血管生长的抗肿瘤药物通过美国食品药品监督管理局批准, 另有几十种该类药物正进行 I、II、III 期临床试验。但几年来的临床实践却不尽如人意, 这提示当前对癌细胞分子生物学的了解还很不够。但抗血管生长作用的提出, 以及随后发现的问题, 对今后癌症治疗学具有深远影响。该文简要论述肿瘤血管生长的基本原理, 并择要分析存在的几个问题。

**关键词** 肿瘤血管生成; 血管内皮细胞生长因子; 血管内皮细胞生长因子受体; 缺氧诱导因子; 肿瘤糖酵解; 高频度低剂量化疗方案

中图分类号 R73.3; R979.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)11-1389-07

## Targeting Angiogenesis for Cancer Therapy: Principle and Existing Problems

CHEN Zhao-cong (Department of Biochemistry, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**ABSTRACT** As tumor angiogenesis plays a pivotal role in cancer progression and metastasis, targeting tumor associated angiogenesis should be a promising strategy for holding back tumor progression. This idea first articulated by Dr. Folkman followed by the discovery of several angiogenesis molecules had created an intense interest in both the academy and industry. Several targeting drugs had been approved by Food and Drug Administration (FDA, USA), and additional dozens are being put into I/II or III clinical trials. Unfortunately, the clinical effectiveness has been below expectation indicating our understanding of tumor cell biology is still inadequate; however, the visionary hypotheses of anti-angiogenesis as a novel means for cancer treatment and issues occurred in clinical practice thereafter have been arousing profound influence in the future cancer research. The paper briefly reviewed the basic knowledge of tumor associated angiogenesis and discussed some existing problems.

**KEY WORDS** Tumor angiogenesis; Vessel endothelial growth factor; Vessel endothelial growth factor-receptor; Hypoxic inducer factors; Tumor glycolysis; Metronomic chemotherapy

机体内所有组织都需要血液供应, 以维持细胞生存和增殖, 肿瘤组织也不例外。由此设想, 如果阻断肿瘤血液供应, 肿瘤的生长必然受到抑制。这个简单的设想多年前就有人提到, 但由于 20 世纪 60 年代之前对血管生成的分子生物学机制所知甚少, 一直没有引起重视。

1971 年, 哈佛大学 Folkman 教授综合其实验室研究结果和他人研究的报道, 对上述问题进行系统梳理后指出, 原生状态肿瘤直径仅 1~2 mm, 没有血管, 因此处于休眠状态, 对人体无害。只有在生长血管之后, 肿瘤才会迅速发展和转移, 演变成为致命的癌症, 因此血管生长是肿瘤发展和转移的关键。所以, 如果能够阻断肿瘤的血液供应, 虽不能完全治愈肿瘤, 但必定可以阻止其发展, 甚至使其退回到原始休眠状态。这个治疗思路, 以及其后许多与血管生长有关分子的发现,

引起科学界广泛重视<sup>[1-3]</sup>, 研究成果亦日新月异。制药公司迅速跟进, 研发了许多靶向抑制肿瘤血管生成的药物。部分药物已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。目前处于临床试验阶段的该类药物还有几十种。

除了单克隆抗体和小分子化合物特异性靶向药物之外, Folkman 教授所在的实验室还发现, 低剂量传统细胞毒化学治疗(化疗)药物也具有抗血管生长的靶向治疗作用<sup>[4-5]</sup>, 临床应用也取得良好结果, 正日益受到重视。

Folkman 提出上述假设距今已有四十余年, FDA 批准的第一种靶向抗血管生长药物贝伐单抗(Avastin)也在临床应用了数年。几年来的临床实践证明, 该药具有一定疗效, 尤其是与其他化疗药物合用时, 与单独化疗相比, 对某些癌症如晚期结肠癌, 不仅可以缓解症状, 而且可以延长生命。但和预期目标仍相差甚远。这提示迄今科学界对肿瘤分子生物学的认识仍十分欠缺, 须作深入研究, 才可能取得新的突破。

收稿日期 2012-04-18 修回日期 2012-06-05

作者简介 陈兆聪(1934-), 男, 教授, 研究方向: 分子医学。E-mail: zhaocongchen@hotmail.com。

笔者对肿瘤血管生长及其存在的问题进行讨论。

## 1 肿瘤血管的生成

**1.1 肿瘤血管生成的细胞学过程** 癌细胞早期可能长期处于休眠状态,蛰伏在体内而毫无征兆,也不危害健康。这些原生肿瘤约含 10 亿个肿瘤细胞。尸体解剖资料显示,许多“正常人”携带各种肿瘤细胞,只有少数肿瘤细胞发展成为癌症。目前尚不清楚这些微小的不活动的肿瘤细胞最后的命运。推测其中一部分可能被免疫细胞杀灭,另一部分则可能终身处于休眠状态,与人体“和平共处”;还有一部分到某一个时期,可能由于新的基因突变,使这些原生肿瘤细胞开始分泌血管生成因子,信号由旁分泌传递给外周组织,使外周组织毛细血管向肿瘤内部滋长毛细血管,为肿瘤细胞输送营养和氧,为肿瘤细胞的快速分裂和转移创造必备条件。肿瘤也就从始发期进入发展期,形成癌症。因此,血管生长是肿瘤发展过程中的关键性事件。这些早期生长的未完全成熟的毛细血管内皮细胞对药物特别敏感,所以考虑制造药物抑制血管内皮细胞生成,成为近年来肿瘤治疗的热门研究目标。

肿瘤内部血管内皮细胞的来源至今尚无确切结论。长期以来,认为该类细胞系骨髓中的干细胞经过血液循环进入肿瘤内部,而肿瘤细胞则可以分泌血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,使之增殖,最后在许多其他因子共同作用下形成新毛细血管。但近年来有些报道指出,这个论点是错误的<sup>[6]</sup>。认为这些内皮细胞来自周围毛细血管内皮细胞,或从肿瘤内部癌干细胞分化而来,但尚未得到普遍认可<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 肿瘤血管生成的分子机制

**1.2.1 VEGF 及其受体(VEGF-R)** 肿瘤血管生成是一个非常复杂的过程,其中研究最清楚,也是目前新药研究应用最多的是 VEGF。大多数肿瘤细胞都可以分泌 VEGF,它作用于相应受体,发挥双重作用。一方面促进内皮细胞生长,另一方面抗肿瘤细胞凋亡,保持肿瘤细胞生存和增殖。VEGF 是一个基因家族,含有许多成员,主要有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 及 VEGF-D,各个成员尚有许多异构体。VEGF-R 为酪氨酸蛋白激酶受体(RTK),主要有两种:VEGF-R 1(flt1)和 VEGF-R 2(flk-1/KDR)。肿瘤细胞通过分泌 VEGF 促进毛细血管生长,后者则通过血液供应促进肿瘤细胞生长,二者互动,促进肿瘤恶性生长和转移。缺氧可以显著促进 VEGF 生成,因此可以促进肿瘤发展。

**1.2.2 血管生成素(angiopoietin)及其受体** 血管生成因子及其受体是另一类特异性作用于血管细胞的因

子。目前发现的血管生成因子有两种—Ang-1 和 Ang-2,它们的受体分别为 Tie-1 和 Tie-2,Tie-1 作用尚不清楚。Ang-1 和 Ang-2 均可以与 Tie-2 结合,但彼此竞争对抗,Ang-1 促进血管生长,而 Ang-2 抑制血管生长,甚至在不存在 VEGF 的情况下,可引起内皮细胞凋亡。Tie-2 与 VEGF-R 相似,都属于酪氨酸蛋白激酶受体,在接受 Ang 或 VEGF 刺激后,立即引起细胞内连串磷酸化反应,达到特定细胞反应。

近年来的研究结果表明,VEGF 和 Ang 是血管生成的主要因子,它们受体结构相似,均为酪氨酸蛋白激酶,结合时均可引起细胞内磷酸化作用的瀑布效应,但其作用结果各不相同。VEGF 与 VEGF-R2 结合时引起内皮细胞增殖,VEGF 与 VEGF-R1 结合时不引起内皮细胞增殖,而是使增殖的内皮细胞相互连接,形成由内皮细胞构成的管道;Ang-1 与 Tie-2 结合时,引起内皮细胞管道周围细胞增殖,包括毛细血管周围细胞、大血管周围细胞和平滑肌细胞,以及心肌细胞等。Ang-2 和 Ang-1 具有对 Tie-2 竞争性抑制作用,可使内皮细胞与周围细胞脱离,在 VEGF 存在的条件下,有利于内皮细胞与 VEGF 作用,加强内皮细胞增殖;如果缺少 VEGF,可以使形成的血管崩解和内皮细胞凋亡。这样,在几个因子的协同作用下,血管生成得以处于正常动态平衡(图 1)。

**1.2.3 内皮细胞生成的抑制因子** 如同癌基因研究一样,科学界先发现了具有正性作用的癌基因,以后才发现具有负性作用的抗癌基因。血管生成因子的研究与此相似,先发现了正性作用的血管内皮细胞生成因子等刺激血管生成的因子,接着发现在体内也可以生成许多负性作用的抗血管生成因子,如血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1)、干扰素  $\alpha/\beta$ 、16 kd 催乳素(16 kd prolactin)、血管抑制素(angiotatin)、Meth-2,以及抗凝血酶 III 等。由此可知,组织内血管生成的情况取决于血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡,如果平衡向“抗”倾斜,则血管生成受抑制。反之,血管生成加强。非常有意义的是,肿瘤发生时抗血管生成因子受抑制,血管生成作用增强,而这种抑制与抗癌基因的失活(如 p53 抗癌基因)有关,这为癌症研究开辟了新的领域<sup>[9-11]</sup>。

**1.3 造血系统恶性肿瘤(白血病等)的血管生成** 已有的研究证明,造血系统的恶性肿瘤亦与血管生成因子密切相关。白血病和多发性骨髓瘤患者的骨髓中有大量毛细血管增生,血液和尿液中可以检测到高浓度血管生长因子。所以,近年来开发靶向血管生成抑制因子以治疗造血系统肿瘤受到重视<sup>[12-13]</sup>。

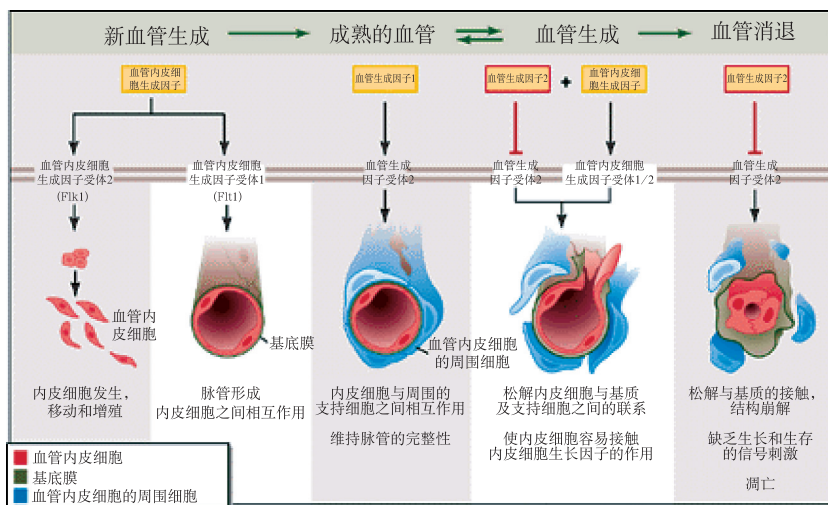


图 1 VEGF 与 Ang 及其受体对血管生成的调控作用\*

Fig. 1 Regulation of VEGF, Ang and their receptor on vasculogenesis

\* 图片来源: Douglas Hanahan. Signal Vascular Morphogenesis and Maintenance. Science, 1977, 277(5322):48-50

①VEGF 与 VEGF-R2 结合,引起细胞内磷酸化瀑布效应,促使毛细血管内皮细胞增殖;②VEGF 与 VEGFR-1 结合引起细胞内磷酸化瀑布效应,促使新生毛细血管内皮细胞连接成管状;③Ang1 与 Tie1 结合引起的细胞内磷酸化瀑布效应,促使毛细血管内皮细胞周围的细胞增殖,使毛细血管最后成形;④Ang2 与 Tie2 结合引起的磷酸化瀑布效应促使毛细血管内皮细胞与周围细胞脱离,在 VEGF 存在的条件下,有利于 VEGF 的促进内皮细胞增殖作用;⑤Ang2 与 Tie2 结合,在没有 VEGF 存在的情况下,可能引起内皮细胞脱落和凋亡

参与血管生成各个环节的因子还有很多,如  $\beta$ -成纤维细胞生长因子 ( $\beta$ -fibroblast growth factor, bFGF)、基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP), 以及某些细胞因子和淋巴因子等。

## 2 有关药物

迄今为止,抗肿瘤血管生成的靶向治疗,主要是针对 VEGF 及 VEGFR 而制作的单克隆抗体或小分子化合物。其中贝伐单抗是一种人型抗 VEGF 单克隆抗

体,是美国 FDA 2004 年批准的第一种用于临床的抗血管生长药物。该单抗可以与 VEGF 直接结合,使血管内皮细胞生长信息失效,使血管内皮细胞不再增殖并引起凋亡。以后 FDA 相继又批准多种抗 VEGFR 药物。抗血管生长靶向治疗是当前癌症治疗研究的热点,也是制药业重要的支柱产品。现在进入 I、II、III 期临床试验的产品还有几十个。表 1 是近年来经美国 FDA 批准上市的药品。

表 1 FDA 近年来批准上市的抗肿瘤血管生成药物

Tab. 1 Anti-angiogenesis drugs approved by FDA in recent years

药名	适用癌症	作用机制
Avastin (bevacizumab) (安维汀, 贝伐单抗)	胶质母细胞瘤, 晚期结肠癌, 非小细胞肺癌, 晚期肾癌	单克隆抗体, 作用于 VEGF
Sorafenib (Nexavar) (索拉非尼/多吉美)	肾癌, 肝癌, 肺鳞状上皮细胞癌, 甲状腺癌, 复发性神经胶质瘤	小分子化合物, 作用于 RTK
Erlotinib (Taceva) (OSI774) (它西卫, 特罗凯, 厄洛替尼片, 他赛尼, 埃罗替尼)	非小细胞肺癌, 胰腺癌	小分子化合物, 作用于 VEGFR 等 TK 受体
Pazopanib (Votrient) (盐酸帕唑帕尼)	晚期肾癌, 卵巢癌, 非小细胞肺癌	小分子化合物, 作用于 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 等 TK 受体
Sutent (Sunitinib) (SU11428) (索坦/舒尼替尼/舒癌特)	晚期肾癌, 胃肠道基质瘤 (GIST)	小分子化合物, 作用于 RTK
Vandetanib (Caprelsa) (凡特它尼)	晚期甲状腺髓质癌, 试用于非小细胞肺癌	小分子化合物, 作用于 TK

但是必须注意,所有这些靶向治疗的抗血管生长因子并非绝对靶向特异,因为酪氨酸蛋白激酶是体内细胞中广泛分布的信息分子,彼此之间蛋白质构象相似,可能与药物之间发生交叉反应。同时,贝伐单抗等药物长期应用也使正常的血管内皮细胞受损,从而引起不少不良反应,如高血压、出血、创伤愈合障碍、蛋白尿、心肾功能受损等,尤其注意不能应用于儿童和孕妇(可能造成新生儿四肢短小等严重畸形)。以上这些情况都与血管生成有关,所以抑制血管生成必然造成严重后果。

### 3 传统细胞毒化疗药物抗血管生长的靶向作用<sup>[4-5]</sup>

上述单克隆抗体或小分子化合物均属于特异性靶向药物,但是传统细胞毒药物在某种意义上说,也具有一定的靶向作用。这些药物杀伤快速生长的细胞,而新生的肿瘤内血管内皮细胞也是快速生长的细胞,所以也容易被细胞毒药物杀伤。在较低剂量下,其毒性可以杀伤肿瘤血管内皮细胞,也可以显著杀伤肿瘤及其他细胞。传统化疗药物杀伤癌细胞以外的细胞是产生不良反应的重要原因,唯独杀伤新生的肿瘤血管是这些细胞毒药物的有利方面。按照此思路,形成“高频度低剂量化疗方案”(metronomic chemotherapy, MCT)。传统化疗方案通常尽快对患者实施能够耐受的最大剂量冲击性治疗(maximum tolerated dose, MTD),然后休息一段时间(2~3周),待患者体力恢复到一定程度再开始下一轮治疗。这个方案最少有以下几个问题:①同时严重杀伤正常细胞,如骨髓造血细胞、免疫细胞、胃肠道上皮细胞及毛囊细胞等,引起贫血、免疫力低下、消化紊乱及脱发等;②容易复发:因为这个方案在大剂量冲击治疗之后,需要较长时间的间歇期,使残存毛细管细胞和癌细胞得到充分时间的再生。

MCT方案正是针对这两个缺点设计的。因为剂量低,所以降低了对正常细胞的杀伤,减轻了不良反应;因为缩短了间歇期,使残存的血管内皮细胞没有再生的机会,所以可降低复发率。

近年来有些研究指出, MCT除上述两个优点之外,甚至还可以诱导机体免疫细胞的抗肿瘤功能,如增强T杀伤细胞的功能和诱导树突状细胞的分化等<sup>[14-15]</sup>。所以, MCT化疗方案和靶向治疗方案具有相辅相成作用,如果使用得当,可以改善疗效和延长患者生命。由此可见, MCT是一个很有前途的化疗方案。但是要达到满意的疗效,仍然有待大量理论研究并积累临床经验,例如,如何选择药物,怎样与特异性靶向药物结合并药;如何确定最佳治疗剂量、最佳治疗时间和间隔时间,如何安排个体化治疗方案等,都是错综复

杂的问题。目前国内许多治疗中心应用该方案,但疗效不一,可能与此有关。

### 4 靶向抗血管生长治疗的临床效果和存在的问题

**4.1 临床治疗效果** 自从贝伐单抗问世以来,由于特异性抗血管生长药物在一定程度上的临床疗效,以及其合乎逻辑的理论解释,使人们对靶向血管生长疗法产生巨大兴趣,很快成为制药业抗肿瘤药物支柱产品之一。在临床上也取得明显成绩,如应用贝伐单抗结合某些化疗药物治疗晚期结肠癌,比单独化疗能够明显改善症状,而且能够延长患者生命,最多可以延长一年<sup>[16]</sup>。治疗小细胞肺癌也比单用化疗效果好<sup>[17]</sup>。抗VEGFR小分子药物也得到类似的结果,如Sorafenib结合化疗治疗晚期肝癌<sup>[18]</sup>, Sutent治疗晚期肾癌等<sup>[19]</sup>,但总的说来,疗效与预期相差甚远,大都只能略微改善临床症状和延长缓解期,不能显著延长患者生命。主要的问题还是复发/转移和抗药性的发生。贝伐单抗是靶向VEGF单克隆抗体,其他靶向VEGFR靶向血管生长因子的许多单抗或小分子化学合成药物也同样如此。甚至还有报告称,在动物实验中,抗血管生长方案在短暂改善症状的同时,却可能促进转移,缩短患者生命<sup>[20-27]</sup>。

为什么抗血管生长因子的治疗效果与预期相差甚远?说明癌症分子生物学比人们预期更复杂。下面择要讨论几个问题。

**4.2 缺氧问题** 肿瘤虽然有血管和毛细血管快速生长,但是肿瘤内部许多癌细胞常处于缺氧状态。而缺氧正是肿瘤病理生理学的最重要问题之一。癌细胞缺氧状态和临床预后严重性正性相关;缺氧是促进癌症进展、转移、产生耐药性与对放射治疗耐受的最重要原因之一。

造成肿瘤缺氧的因素很多,肿瘤生长快,而血管的生成跟不上可能是一个原因,更重要是肿瘤的血管异常。磁共振观察发现,肿瘤内部血管十分紊乱扭曲,粗细不均,血流不畅;内皮细胞与周围基质结合不牢,甚或脱落,造成发生浸润和转移<sup>[28-31]</sup>。抗血管生长治疗的本来目的就是抑制血管生长,减少对肿瘤的氧和营养物供应,所以加重缺氧是可以预期的,因此就构成了治疗的直接矛盾。例如,在一项细胞生物学研究中,用磁共振技术观察肿块中血管和血流改变情况,同时进行生化检查,发现异体移植人体神经胶质瘤(人体肿瘤移植到小鼠脑内),在应用贝伐单抗治疗以后,肿瘤内部血管和血流量明显减少,肿瘤体积也有所缩小,但肿瘤细胞向周围浸润却明显增加<sup>[32]</sup>。生物化学检查发现,糖酵解明显增强,丙酮酸和乳酸生成增加,同时伴

随线粒体减少等一系列代谢变化。在异体移植的乳腺癌实验中,发现贝伐单抗和 Sunitinib 治疗以后,由于肿瘤内部缺氧,激活缺氧诱导因子,引起乳腺癌干细胞增加<sup>[33]</sup>,反而增强了癌细胞的侵入性和转移。有鉴于此,FDA 撤销了贝伐单抗作为乳腺癌的治疗用药<sup>[32-33]</sup>。Sutentnib 是通过抑制 VEGFR 发挥作用的小分子化合物,美国 FDA 批准用于治疗肾癌和胃肠道基质瘤,而未批准用于治疗乳腺癌。

在分子生物学和生物化学层次,缺氧时肿瘤细胞产生缺氧诱导因子(hypoxic inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )。HIF-1 $\alpha$  是细胞转录因子,可以激活一系列基因,使肿瘤细胞代谢重新调整<sup>[34-36]</sup>,如糖酵解加强,VEGF 分泌增加,癌细胞转移加速等,这些都是有利于肿瘤细胞生存和发展的促进因素,所以是治疗失败的重要原因。

缺氧虽然是一个很有危害的重要问题,但是一分为二地说,却也可能是一个不错的机会。因为缺氧状态是肿瘤常态,但是正常组织却很少发生缺氧状态,所以就有可能针对缺氧进行靶向治疗。实际上,这也是继抗血管生长治疗之后,进一步的主攻方向之一。例如,靶向 HIF1 $\alpha$  就是正在研究中的重要课题<sup>[31,34]</sup>。

**4.3 异常的血管内皮细胞** 过去认为,肿瘤内部的内皮细胞由正常毛细血管内皮细胞移行而来,而正常的细胞因为基因比较稳定,不容易发生突变而产生耐药性,所以靶向 VEGF 或 VEGF-R 的药物应该是理想的,不会发生抗药性的药物,但事与愿违,抗药性还是很快发生了。发生的原因一部分肯定与缺氧有关,另一方面,近年来有些研究指出,在肿瘤内部的毛细血管内皮细胞与正常毛细血管内皮细胞明显不同,在形态上,其毛细管排列紊乱、扭曲、粗细不均,所以血流不通畅,渗透性增加,所以虽然有血管生成,但是却加重缺血和缺氧,使恶性度增加和容易转移;在细胞分子结构方面,肿瘤血管内皮细胞的染色体和中心粒数目异常,基因突变,表达异常蛋白质,表明它们具有恶变性质,这些内皮细胞的基因组与癌细胞的基因组一样不稳定,所以在药物作用下容易发生突变,产生抗药性<sup>[35]</sup>。

**4.4 糖酵解问题** 癌细胞在新陈代谢上的一个重要特点是高度应用糖酵解供能。据估计,癌细胞糖酵解的强度超出正常细胞 200 倍。癌细胞不仅在缺氧的时候如此,在氧气供应充分的条件下也一样强力进行糖酵解,即所谓“有氧糖酵解”。这个现象由诺贝尔奖得主、德国生物学家 Otto Warburg 提出,称为“Warburg 现象”。Warburg 根据这个现象提出假说,认为糖代谢异常是癌症生成的主要原因。Warburg 的上

述假说当时并未引起充分重视,尤其是 20 世纪 70 年代之后,科学家们无不倾力于癌基因的研究,对细胞的新陈代谢问题重视不够。Warburg 于 1970 年去世,Folkman 于 1971 年提出关于抗血管生长作用问题,在其后的若干年内,虽然肿瘤血管生长与癌细胞的糖酵解关系密切,但科学家们却甚少提及 Warburg 效应。直到 2000 年,即 Warburg 逝世 30 年后,在关于癌症的主要综述文献中,仍然未提起上述假想。例如,国际上极负盛名的癌基因和抗癌基因的癌症科学家 Douglas Hanahan 和 Robert Weiberg,在 2000 年发表的综述中提及癌症的 6 大特点时,居然未提到糖酵解,真是匪夷所思<sup>[36]</sup>!直到 2000 年以后,科学界才逐步反思其重大意义,认为应该把 Warburg 现象作为癌症的第七个特征,并且指出其在临床治疗上的重要意义<sup>[37]</sup>。

Warburg 现象不仅在实验室得到充分证实,而且具有重要的临床应用价值。在癌症诊断方面,近年来应用的 2-18F-2 脱氧核糖(FDG)实行正电子发射断层成像术(PET)在确定肿瘤的良好或恶性以及是否转移等方面,具有不可替代的价值。近年来,在治疗方面,正在研究抑制糖酵解和恢复线粒体功能的抗癌作用并取得有希望的进展

**4.5 淋巴管内皮细胞问题** 癌症的播散除了通过血液循环外,淋巴管也是重要途径。淋巴管和血管一样,与肿瘤细胞新陈代谢息息相关。而淋巴管内皮细胞与血管内皮细胞不同,所以单纯抑制毛细血管内皮细胞显然不够。这个问题现在已经引起重视<sup>[38-39]</sup>。

总之,近年来的临床实践发现,单独应用靶向抗血管生长治疗在效果上虽然不够理想,但是抗血管生长作用的探索对其后的癌症的研究功不可没。

随着问题的提出,许多新的研究方向也逐步呈现出来,新一代药物研制也开始逐步进行。如抗缺氧诱导因子的靶向治疗,抗糖酵解代谢途径的靶向治疗,抗癌干细胞的靶向治疗以及抗淋巴管内皮细胞的靶向治疗等。

#### 参考文献

- [1] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [2] FOLKMAN J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors [J]. *Ann Surg*, 1972, 175(3): 409-416.
- [3] KERBEL R S. Tumor angiogenesis: past, present and the near future, 2000 [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 505-515.
- [4] NICOLAS A. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(8): 455-465.

- [5] SCHAROVSKY O G, MAINETTI L E, ROZADOS V R. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better [J]. *Curr Oncol*, 2009, 16(2):7–15.
- [6] PAIVI M L. UH: A stem cell type supposed to be crucial for angiogenesis and cancer growth does not exist? [EB/OL]. *Science Daily*, 2008-04-22. <http://notes.helsinki.fi/halvi/tiedotus/pressrelease.nsf/e1e392ad852e72f5c22568-0000404fa8/6d31b47df91a89efc2257433001917fd?OpenDocument>.
- [7] SAKARIASSEN PO, PRESTEGARDEN L, WANG J, et al. Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(44):16466–16471.
- [8] BJERKVIG R, JOHANSSON M, MILETIC H, et al. Cancer stem cells and angiogenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2009, 19(5):279–284.
- [9] MYOUNG S K, HO J K, YOU M L, et al. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes [J]. *Nat Med*, 2001, 7:437–443.
- [10] LAW E W, CHEUNG A K, KASHUBA V I, et al. Anti-angiogenic and tumor-suppressive roles of candidate tumor-suppressor gene, Fibulin-2, in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2012, 31(6):728–738.
- [11] DAMERON K M, VOLPERT O V, TAINSKY M A, et al. The p53 tumor suppressor gene inhibits angiogenesis by stimulating the production of thrombospondin [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1994, 59:483–489.
- [12] MOLICAA S, VACCAB A, LEVATOA D, et al. Angiogenesis in acute and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2004, 28(4):321–324.
- [13] LETILOVIC T, VRHOVAC R, VERSTOVSEK S, et al. Role of angiogenesis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 107(5):925–934.
- [14] ZITVOGEL L, APETOH L, GHIRINGHELLI F. Immunological aspects of cancer chemotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1):59–73.
- [15] MENARD C, MARTIN F, APETOH L, et al. Cancer chemotherapy: not only a direct cytotoxic effect, but also an adjuvant for antitumor immunity [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(11):1579–1587.
- [16] AXEL G, MARY M S, DAVID M, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33):5326–5334.
- [17] SANDLER A, GRAY R, PERRY M C, et al. Paclitaxelcarboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542–2550.
- [18] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378–390.
- [19] ESCUDIER B, EISEN T, STADLER W M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2):125–134.
- [20] KERBEL R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19):2039–2049.
- [21] EBOS J M, LEE C R, CRUZ-MUNOZ W, et al. Accelerated metastasis after short term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):232–239.
- [22] LOGES S, MAZZONE M, HOHENSINNER P, et al. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):167–170.
- [23] PAEZ-RIBES M, ALLEN E, HUDOCK J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):220–231.
- [24] ARKADIUSZ D, KALPNA G, SUNDARAM R, et al. Tumor Angiogenesis [EB/OL]. *J Oncol*, 2010-09-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945670/>.
- [25] KEUNENA O, JOHANSSON M, OUDINA A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(9):3749–3754.
- [26] EBOS J M, KERBEL R S. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 18(4):210–221.
- [27] HILBE W, MANEGOLD C, PIRCHER A. Targeting angiogenesis in lung cancer-Pitfalls in drug development [EB/OL]. *Trans Lung Cancer Res*, 2012-01-04, <http://tldr.thehpbc.org/article/view/289/604>.
- [28] MANFRED K, SALEH M I. Molecular responses to hypoxia in tumor cells [J]. *Mol Cancer*, 2003, 2:23.
- [29] BRAHIMI-HORN M C, CHICHE J, POUYSSEUR J. Hypoxia and cancer [J]. *J Mol Med*, 2007, 85(12):1301–1307.
- [30] SULLIVAN R, GRAHAM C H. Hypoxia-driven selection of the metastatic phenotype [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2):319–331.
- [31] WILSON W R, HAY M P. Targeting hypoxia in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(6):393–410.
- [32] CONLEY S J, GHEORDUNESCU E, KAKARALA P, et al. Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia [J]. *PNAS*, 2012, 109(22):2784–2789.

- [33] KEUNENA O, JOHANSSONA M, OUDINA A, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(9): 3749-3754.
- [34] VORDERMARK D. Hypoxia-specific targets in cancer therapy: role of splice variants[J]. BMC Med, 2010, 8: 45.
- [35] HIDA K, KLAGSBRUN M. A new perspective on tumor endothelial cells: unexpected chromosome and centrosome abnormalities[J]. Cancer Res, 2005, 65(7): 2507-2510.
- [36] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. The Hallmarks of Cancer[J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70.
- [37] XU R H, PELICANO H, ZHOU Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia[J]. Cancer Res, 2005, 65(2): 613-621.
- [38] PAN J G, MAK T W. Metabolic targeting as an anticancer strategy: dawn of a new era? [J]. Science, 2007, 2007(381): 14.
- [39] TAM D, PETER K, MATHIAS F. Tumor Lymphangiogenesis as a Potential Therapeutic Target[J]. J Oncol, 2012, 2012: Epub.

DOI 10.3870/yydb.2012.11.001

## 2013 年全国医药学术交流暨 临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

近年来,随着我国医药卫生体制改革的深化,医院药学发展面临新的机遇和挑战,为探索适合我国医药卫生体制改革形势的医院药学发展思路,分享临床药学与药学服务经验,加强药学同仁交流,全面提高医药卫生体制改革形势下抗生素合理应用、药学服务管理与技术经验等,建立健全适应我国医药卫生事业发展的药学管理体系和技术体系,经中国药理学会与华中科技大学同济医学院附属同济医院研究,拟于 2013 年 8 月在山东省青岛市召开全国医药学术交流暨临床药学与药学服务研究进展培训班,会议主题为:医药卫生体制改革形势下临床药学发展的新思路。培训班/会议为国家级继续医学教育项目,与会者将可获得国家级继续医学教育学分。会议由中国药理学会主持,《医药导报》编辑部承办,届时将邀请国内知名医学与药学专家作专题报告,学术交流会向广大作者征稿。征文内容及有关事项通知如下。

### 1 征文内容

①符合我国国情的临床药学科建设与管理的经验;②药学服务的流程和服务创新;③临床药师参与临床药物治疗中的药学服务经验和模式探讨;④药物经济学与药物利用研究;⑤临床药学的实践与实验研究(TDM 和药动学、药物相互作用及配伍,个体化给药方案研究);⑥抗菌药物临床应用指导原则的执行经验和体会;⑦药物不良反应评价与分析、药品风险效

益评价方法研究;⑧药房自动化管理的探索与经验,医院药学的信息化管理建设;⑨有关医院药事政策、法规、规定、实施办法的探讨;⑩国外临床药学发展动态;⑪医院制剂的研究与开发(新制剂研究、质量控制检验技术);⑫其他药学前沿热点问题。

### 2 征文要求

论文应具有科学性、实用性,且论点鲜明、数据可靠,文字精炼通顺。来稿全文在 3 000 字以内(撰写格式请参照《医药导报》2012 年第 1 期投稿须知或《医药导报》网站投稿须知),综述不超过 5 000 字。论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com 或者 www.yydb.cn)在线投稿,请在论文首页右上角注明“会议征文”,来稿一律不退,请自留底稿。与会代表提交的论文均将作为大会交流材料。征文经有关专家审阅通过后,可在《医药导报》(中国药理学会主办,国家科技部中国科技论文统计源期刊,中文核心期刊)正刊或增刊上发表。

征文截止时间:2013 年 5 月 1 日。

《医药导报》编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮编:430030,电话:027-83643083,83666619(fax),E-mail:yydbzz@163.com。

《医药导报》编辑部