维普资讯 http://www.cqvip.com

[7] Miralles F, Czernichow P, Ozaki K, et al. Signaling through fibroblast growth factor receptor 2b plays a key role in the development of the endocrine pancreas [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(10):6267-6272.
[8] Frédéric B, Francesco A, Regine S, et al. Pancreas development in zebrafish: Early Dispersed appearance of endocrine hormone expressing cells and their convergence to form the definitive islet [J]. Developmental Biology, 2001, 230(2):189-203.
[9] Helena E. Developmental biology of the pancreas [J]. Diabetes, 2001, 50(1S):5-9.
[10] Le Douarin NM. On the origin of pancreatic endocrine cells[J]. Cell, 1985, 53(2):169-171.
[11] Lewis J. Neurogenic genes and vertebrate neurogenesis [J]. Curr Opin Neurobiol, 1996, 6(1): 3-10.
[12] Beatus P, Lendahl U. Notch and neurogenesis [J]. J Neurosci Res, 1998, 54(2):125-136.
[13] Wessells NK, Cohen JH. Early pancreas organogenesis: morphogenesis, tissue interaction, and mass effects [J]. Dev Biol, 1967, 15(3):237-270.
[14] Pictet RL, Clarke WR, Williams RH, et al. An ultrastructural analysis of the developing embryonic pancreas [J]. Dev Biol, 1972, 29(7): 436-467.

(编辑:蒋登金)

肿瘤血管生成抑制剂的研究进展

Research progress of tumor angiogenesis inhibitor

王 继,周洪伟 (重庆医科大学附属第二医院普通外科,重庆 400010)

[关键词] 肿瘤;血管生成抑制剂
[中图分类号] R730.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)05-0343-02

70年代初,Folkman提出肿瘤生长依赖于血管形成的概念。随之国内外大量研究证明肿瘤血管生成与肿瘤生长、侵袭和转移等特性密切相关,从而产生了肿瘤血管生成抑制疗法。因此,以肿瘤血管生成为靶点,开发肿瘤血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor)在抗肿瘤治疗中已成为一个研究热点。目前大部分肿瘤血管抑制剂仍处于I、期临床实验阶段[1],部分进入Ⅲ期临床实验,并取得较理想的疗效。本文对几类常用的肿瘤血管生成抑制剂作一介绍。

1 抑制基底膜降解的药物

该类抑制剂可以与金属蛋白酶的锌指结构结合而抑制其活性,从而防止细胞外基质的降解和基底膜的破坏,抑制肿瘤血管生成。目前有天然的基质金属蛋白酶(MMP)抑制物,如neovastat;人工合成的MMP抑制物,如Marimastat(BB2516)、AG-3340等。马立马司他(Marimastat,BB2516)是第1个用于治疗肿瘤并已进入各期临床实验的MMP抑制药。使用第二代口服制剂marimastat治疗232例结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌患者,每日5~50 mg,连续4周,发现血清中相应的肿瘤标志物CAl25、CAl99、前列腺特异抗原(PSA)和癌胚抗原(CEA)均降低。其主要副作用是剂量时间依赖性骨骼肌疼痛及乏力,停药一段时间后可恢复正常。Ⅲ期临床实验用于胰腺癌、非小细胞肺癌等[2]。普利司他(Prinomastat,AG-3340)在 期临床实验中,47例肺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌、黑色素瘤病人分别接受了5、10、25、50、100 mg剂量的治疗,每个剂量组都有2~3例病情稳定,还有3例瘤体明显缩小。目前Ⅲ期临床实验用于非小细胞肺癌、前列腺癌等[3]。Neovastat是从鲨鱼软骨中提取的自然产物,为天然的MMP抑制药,现作Ⅲ期临床实验,用于非小细胞肺癌[4]。

2 直接抑制内皮细胞的药物

该类抑制剂直接作用于内皮细胞,抑制内皮细胞的增殖和(或)促进其凋亡。O-(氯乙酰-氨甲酰基)烟曲霉醇即TNP-470,是烟曲霉素的半合成类似物,可以抑制多种血管内皮细胞,对正常体细胞没有影响,并因其高效低毒颇受人们关注。现已广泛的投入到对乳腺癌、结肠癌、肾癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤的临床实验中。36例晚期肿瘤患者经TNP-470治疗后肿瘤的生长不同程度的受到抑制,生存期延长[5]。现已进入临床 期试验。但TNP-470半衰期短,血中仅能持续数分钟,故其用药方式和药品生产方面还需改进。常见不良反应为乏力、恶心及神经衰弱症状。血管抑素具有特异性抑制血管内皮细胞增殖的作用,Moser等发现血管抑素可与血管内皮细胞表面的ATP合酶α/β亚单位结合,抑制其活性,从而抑制血管生成[6]。国外研究报道内皮抑素与血管抑素联合应用具有协同作用,倍增效果[7],与其他治疗方式如放疗、化疗联合应用亦具有明显的协同作用。

3 抑制血管生成因子活化的药物

该类抑制剂通过选择性地抑制一种或几种血管生成因子或通过阻断其受体而发挥作用。VEGF能够特异性地刺激血管内皮细胞增殖和血管生成,增加血管通透性,因此是血管治疗中的主要靶分子。抗VEGF单克隆抗体可以直接抑制VEGF。Borgstrom等研究发现,抗VEGF抗体可抑制前列腺癌的新生血管形成,并且抑制肿瘤生长[8]。Avastin是Genentech公司开发的抗VEGF单抗,目前已在美国批准上市。有800个结肠直肠癌病人参与了Avastin的临床测试,证实在标准化疗之外再服用Avastin的病人比那些只接受化疗的病人,在研究期间的生存机

[收稿日期]2004-04-23 [修回日期]2005-06-30

维普资讯 http://www.cqvip.com

会高出一半，平均寿命延长约5个月。副作用主要是会使许多病人血压上升。研究显示Avastin对乳癌效果不佳，该公司正研究它对胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌和肾癌的效用。BSU 5416是VEGF受体Flk-1/KDR酪氨酸激酶的抑制物，对bFGF、PDGF、VEGF等因子都有抑制作用[9]。I期临床实验提示，它对肝癌和非小细胞肺癌及脑胶质瘤有较好的疗效，目前正进行Ⅲ期临床实验[10]。

4 抑制内皮细胞特异性整合素和生存信号的药物

该类抑制剂通过阻断内皮细胞表面特异性整合素可导致血管内皮细胞凋亡，破坏新生血管的形成。EDMI21974是由德国MERKE公司研制开发，可阻断在内皮细胞表面的整合素的信号传导，1999年开始I、期临床实验，用于治疗Kaposi肉瘤和脑肿瘤[11]。Vitaxin即整和蛋白avb3人源化单克隆抗体，该抗体以avb3为抗原位点，可导致血管内皮细胞凋亡，破坏新生血管的形成，已在乳腺癌、结肠癌、肺癌及黑色素瘤患者中得到证实，现已进行 期临床实验。反应停能减少整合素β亚单位的表达，还可以上调一种潜在的血管生成调节蛋白——玻基结合素前体(vitronectinprecursor)的水平，故其抗血管生成作用与血管整合素通路有关[12]，Ⅲ期临床实验用于治疗非小细胞性肺癌和非转移性前列腺癌。

5 其他非特异性作用机制的药物

该类抑制剂包括碳氧氨咪唑(CAI)，白介素-12(IL-12)，IM862等。IL-12作为一种细胞因子和免疫调节物，它对肿瘤有直接对抗作用，同时它也表现出抗血管生成的作用。IL-12的抗血管活性是通过诱导INF-γ，上调产生IP-10。IP-10是一种CXC-化学因子，在体内能有效抑制血管生成，并能介导肿瘤坏死。实验证明IL-l2与TNP-450联合应用疗效更佳[13]。碳氧氨咪唑(CAI)是一种非压力依赖性的钙介导的细胞信号转导抑制药，在体内能抑制血管生成，49例晚期肿瘤患者经CAI治疗后，49%患者的病情得到稳定和改善。CAI可口服给药，与紫杉醇联用效果更好，期临床实验用于治疗膀胱癌和晚期肾细胞癌。

与传统的肿瘤治疗相比，肿瘤血管生成抑制剂最大优点在于：①选择性作用于血管内皮细胞，全身毒副作用小；②靶细胞为血管内皮细胞，药物易于从血中到达；③具有广谱效应；④血管内皮细胞无或少突变，因而产生耐药性的可能很小，可长期用药；④可与放化疗联合应用并减轻后者的毒副反应。但也存在许多亟待解决的问题：①由于抑制血管生成是诱导肿瘤休眠而达到抑制肿瘤生长的目的，而不是杀灭肿瘤，故需长期用药；②因为血管生成过程是人体内许多正常生理活动的基础，因此长期用药也会对生理性血管生成造成影响。有研究认为长期用药有引起出血/凝血异常，引起或加剧心血管疾病的可能[14]；③由于促血管形成因子的多样性，不可能有任何一种血管生成抑制剂能有效地治疗所有肿瘤；④仍存在耐药性，近年有报告长期应用VEGF活性阻断剂的肿瘤细胞出现了非VEGF依赖性的血管生成和生长[15]；⑤难以在体内高效表达。

尽管目前对血管生成抑制剂的研究，特别是临床应用方面还不够成熟，但我们不能否认其为临床的肿瘤治疗带来了新的希望。许多研究证明血管生成抑制剂与手术、放化疗、热疗等治疗手段相结合更有利于提高疗效。此外，用药方式的改变也会影响其作用效果，Schmidt等对移植U87人大脑恶性胶质瘤裸鼠采用全身和局部微量输液器给予内皮抑素，结果显示局部微量输液器给药组裸鼠肿瘤生长抑制明显且存活率明显增高。因此，如果在对血管生成抑制剂的基础理论、药物筛选、临床前药理研究、临床应用等方面进行更深入、更扎实的研究，必将使其应用前景更加广阔。

[参考文献]

[1] Vicki B. Endostatin 'factories' shrink rodent brain tumors[J]. Trends in Molecule Medicine, 2001,7(3):97-98.

[2] Stewar WP. Marimastal(BB2516): current status of development[J]. Cance Chemothe Phzrmacol,1999,43(Suppls):56-59.

[3] Shalinsky DR, Brekken J, Zoh H, et al. Broad antitumor and antiangiogenic activities of AG3340, a potent and selective MMP inhibitor undergoing advanced oncology clinical trials [J]. Ann N Y Acad Sci,1999,878:236-270.

[4] Couzin J. Beefed-up NIH center probes unconventi-nonal the apies [J]. Sciens.1998,79(6): 339-342.

[5] Zhang Y, Griffith EC, Sage J, et al. Cell cycle inhibition by the anti-angiogenic agent TNP-470 is mediated by p53 and p21WAF1/CIP1 [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2000,97(12):6427-6432.

[6] Moser TL, Sharon MS, Asplin L, et al. Angiogenesis bind ATP synthase on the surface of human endothelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1999, 96(6):2811-2816.

[7] Moser TL, Kenan DJ, Ashley TA, et al. Endothelial cell surface F1-F0 ATP synthase is active in ATP synthesis and is inhibited by angiostatin[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2001,98(12): 6656-6661.

[8] Yokoyama Y, Dhanabal M, Griffioen AW, et al. Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth[J]. Cancer Res, 2000,60(8): 2190-2196.

[9] Scappaticci FA, smith R, Pathak A, et al. Combination angiostatin and endostatin gene transfer induces synergistic antiangiogenic activity in vitro and antitumor efficacy in leukemia and solid tumors in mice [J]. Mol Ther, 2001,3(2):186-196.

[10] Borgstrom P, Bourdon MA, Hillian KJ, et al. Neutralizing anti-vascular endothelial growth antibody completely inhibits angiogenesis and human prostate carcinoma micro tumors in vivo [J]. Prostate,1998,35(1):1-5.

[11] Mendel DB, Laird AD, Smolich BD, et al. Development of SU5416, a selective small molecule inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase activity, as an anti-angiogenesis agent [J]. Anticancer Drug Des,2000,15(1):29-41.

[12] Carter SK. Clinical strategy for the development of angiogenesis inhibitors [J]. Oncologist,2000, 5(Suppl 1):51-54.

[13] Lode HN, Moehler T, Xiang R, et al. Synergy between an antiangiogenic integrin alpha antagonist and an antibody-cytokine fusion protein eradicates spontaneous tumor metastases[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1999,96(4): 1591-1596.

[14] Dixon SC, Kruger EA, Bauer KS , et al. Thalidomide up-regulates prostate-specific antigen secretion from LNCaP cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1999, 43 Suppl: S78-84.

[15] Duda DG, Sunamura M, Lozonschi L, et al. Direct in vitro evidence and in vivo analysis of the antiangiogenesis effects of interleukin 12 [J]. Cancer Res,2000,60(4):1111-1116.

(编辑：兰阳军)