DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.03.001
第23卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 3
2001年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2001

文章编号:1000-5404(2001)03-0249-02

专家论坛

血管生成、治疗性血管生成和抗血管生成

Angiogenesis, therapeutic angiogenesis and antiangiogenesis

卞修武 (第三军医大学附属西南医院病理学研究所,重庆 400038)

血管生成(Angiogenesis)是许多生理和病理过程(如肿瘤、缺血性疾病、慢性炎症、糖尿病性视网膜病、牛皮癣、创伤愈合等)的基本事件之一[1,2]。血管生成的研究涉及到医学中的多个学科,研究疾病状态下的血管生成和消退规律及其机制,对认识血管生成在疾病发生、发展中的作用,针对血管生成进行有效的治疗,以及研究器官移植和含血管的组织工程,都具有十分重要的意义。

1 血管生成

血管生成是指从已存在的微血管床上芽生出新的以毛细血管为主的血管系统的过程。此概念有别于血管形成(Vasculogenesis)。对血管生成重要性的认识始于70年代初Folkman对肿瘤的研究。随后,特别是近10年来,人们对血管生成因子(如血管内皮生长因子<VEGF>家族、成纤维细胞生长因子<FGF>家族、血管生成素<Angiopoietins>家族)及其受体家族和血管生成抑制物(如血小板因子4、Angiostatin、Endostatin及Vasostatin等)进行了广泛而深入的研究[3~5];提出了血管生成因子与内源性血管生成抑制因子间的"平衡与失衡"理论。对肿瘤血管生成的研究构成该领域的研究主体与热点,发现瘤细胞与血管生成之间的相互依赖关系,认识到血管生成不仅在肿瘤的生长和扩散(包括侵袭和转移)中有重要作用,而且在病理分类、放射治疗和预后判断上都有重要的评估价值[2,4,6,7]。多种癌基因(如ras, c-myb, sis, src)激活后通过上调血管生成因子表达和(或)促进基底膜和细胞外基质的降解而诱导血管生成,失活的抑癌基因(如p53、p16和RB2/p130基因)也参与了内皮细胞介导的血管生成过程。T细胞通过CD40/CD40配体间的作用激活内皮细胞表达不同金属蛋白酶,从而促进血管生成。对粘附分子与内皮细胞间的相互作用、血管生成与白细胞间的关系,也已有了进一步的了解。

此外,对心血管疾病、妇科疾病(如痛经)、器官移植和慢性炎症中血管生成的研究形成新的热点,血管生成与脑缺血、神经变性性疾病、老年性痴呆等神经系统疾患的研究也已起步。但目前对于血管生成始动的关键环节及其调控,不同病理条件下血管生成中内皮细胞的生物学特性及调控机制、血管壁细胞(mural cells)在血管生成中的作用,以及新生血管成熟和自然消退的规律与调节等,均有待进一步研究。

血管内皮细胞的培养技术和血管生成实验方法的进步促进了血管生成的研究进程。近年建立的绿色荧光蛋白(GFP)基因活细胞分子标记技术在血管生成的实验中也有很好的应用价值。但研究血管生成的体外实验基本上都采用源于正常血管的内皮细胞系,迄今尚缺乏来自非血管源性恶性肿瘤的血管内皮细胞系。

2 治疗性血管生成

Folkman在阐述血管新生与肿瘤相互关系的同时,也最早预言了用促进血管生成即"治疗性血管生成(Therapeutic angiogenesis)"的方法治疗缺血性疾病的前景。尽管这方面的研究还远不及抗血管生成深入,但在临床前及近来的临床研究已取得成功。美国已成立"血管生成研究中心",设立了"血管生成研究基金",用于治疗性血管生成的研究[8]。在缺血性疾病(如糖尿病致严重肢体缺血等)的促进血管生成实验性治疗上进行了大量工作,并显示出它在侧枝循环建立、改善微循环和器官功能上有积极作用。该领域也已成为心血管医学的研究前沿之一。

可用于治疗性血管生成的"靶疾病"主要是缺血性疾病,如冠状动脉硬化等引起的心肌缺血、闭塞性脉管炎和糖尿病等引起的肢体缺血、褥疮、器官移植及慢性胃溃疡等。近年来,直接应用多种血管生成诱导剂(如局部或冠状动脉内使用VEGF、bFGF),或采用血管生成因子相关的基因治疗方法,在心肌梗死、脑梗死等疾病的动物实验和临床试验中已经取得显著疗效。新近报道,血管生成研究在激光打孔以及动脉搭桥的应用和疗效分析上有帮助;骨髓移植是诱导治疗性血管生成的良好而简便的方法。此外,肝细胞生长因子(HGF)、缺氧诱导因子1(HIF1)和巨噬细胞源性多肽PR39等强诱导因子在缺血性心肌疾病治疗中的作用也在积极研究之中。

但是,治疗性血管生成的失控性问题(如VEGF的失控性表达)及副作用(如bFGF产生的急性低血压、VEGF引起的血管瘤)等,也给这一治疗策略的前景蒙上一层阴影。如何适当地控制治疗性血管生成的进程,需要我们对血管生成调控机制有更深入的认识。

3 抗血管生成

抗血管生成策略(Antiangiogenic strategy)或称血管抑制性治疗(Angiosuppressive therapy)是一种以阻止和(或)减少病变组织内血管生成为策略的治疗方法。它对一些慢性炎症、糖尿病性视网膜病变等的治疗有积极作用,并已成为肿瘤治疗的新策略和研究热点[9~11]。目前普遍认为,抗血管生成治疗具有高效、迅速、副作用少、一般不会产生抗药性等优点。可以预测,在未来肿瘤综合治疗方法中,抗血管生成治疗可能会成为一个重要的组成部分。国外已发现一些具有良好应用前景的抗血管生成物质,并正在积极进行临床前或临床研究,例如TNP-470、Suramin、Angiostatin、Endostatin、Batimastat、Marimastat、AG3340、Vitaxin、SU6668、SU5416、鲨鱼软骨制剂、肌钙蛋白-I、13-顺式维甲酸和干扰素γ等。它们通过直接抑制内皮细胞增殖、阻止基质降解、抑制内皮细胞特异性整合素/存活信号转导(Endothelial-

作者简介:卞修武(1963-),男,安徽省寿县人,博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤诱导分化、血管生成和神经病理学方面的研究,发表论文64篇。电话:(023)68752247

收稿日期:2001-02-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

specific integrin/ survival signaling)、阻断或干扰血管生成因子受体作用(如抑制酪氨酸激酶活性)或通过非内皮细胞特异性作用机制等途径实现抗血管生成效应。其它一些物质如雌激素受体α、抗 VE-cad 抗体等的抗血管生成治疗肿瘤作用也在进一步研究之中。基于免疫细胞对血管生成的作用,对类风湿性关节炎等慢性炎症采取抗血管生成治疗策略也已成为慢性炎症治疗的一个方向。

然而,抗血管生成治疗还存在一些亟待解决和引人注目的问题。例如:除 Angiostatin 和 Endostatin 外,其它的血管生成抑制剂是否也无抗药性?其它血管生成性疾病是否也对这些抑制物产生治疗反应?抗血管生成药物对瘤细胞的直接作用如何?抗血管生成需不需要与其它治疗方法(如免疫治疗或化疗)相联合?诱导分化与抗血管生成治疗的协同性如何?目前尚不清楚抗肿瘤血管生成治疗到达何种程度时就会影响胚胎发育或创伤愈合过程,远期副作用也不清楚。此外,在肿瘤的抗血管生成治疗过程中和治疗之后,瘤细胞的生物学特性和营养供应途径有无改变及其意义,也将引起研究者兴趣;建立在体监测肿瘤血管生成状态和对治疗反应的方法,也是十分重要和迫切的。对于肿瘤与非肿瘤性血管生成中内皮细胞标志性表位(Epitope)的识别在抗血管生成的靶向治疗与疾病鉴别诊断上将有积极作用。新近有报道,癌症病人血清中即使有高水平 Endostatin,也仍然存在高水平的血清 VEGF 和血管生成[12];瘤细胞之间可以形成进行营养物运输的腔隙,提示部分瘤细胞可以不依赖血管而生存[13]。这些发现可能向肿瘤的抗血管生成治疗策略提出了挑战,同时也提醒我们,在针对瘤细胞和新生血管这两个靶标上不可顾此失彼。

4 去甲二氢愈创木酸抗肿瘤作用

尽管抗血管生成治疗肿瘤尚有很多未解之迷,这一策略已显示出其诱人的前景[14]。新近有作者发现,脂氧化酶和环加氧酶产物具有促进血管生成作用,提示它们的选择性抑制剂具有治疗肿瘤作用[15]。实际上,我们从 1989 年就开始对一种特异性脂氧化酶抑制物去甲二氢愈创木酸(Nordihydroguaiaretic acid, NDGA)的抗肿瘤作用进行了研究,发现它对人恶性胶质瘤具有显著的抑制生长和诱导分化作用[16~18],对实验性胶质瘤的发生有阻遏作用,并对异种移植瘤显示诱导分化治疗作用。我们在利用双室联合细胞培养模型研究内皮细胞增殖和迁移时发现,NDGA 对血管内皮细胞增殖、迁移、成型有明显的抑制作用[19,20],用鸡胚绒毛尿囊膜实验也证实它的抗血管生成作用[21]。进一步研究发现,NDGA 对胶质瘤细胞表型分化基因的修饰和功能状态的影响可能是其诱导分化的重要机制,抑制 VEGF 及其受体的表达、诱导内皮细胞凋亡可能是其抗血管生成作用的主要环节。

我们之所以选择人脑胶质瘤作为血管生成和诱导分化的研究对象,是因为该肿瘤间质富有增殖活跃且构筑复杂的新生血管,是研究血管生成和抗血管生成治疗的良好材料;同时,瘤细胞具有特异性分化标志物,在人类恶性实体瘤中具有很好的代表性。NDGA 同时针对胶质瘤主质和间质的抗肿瘤现象提示其广泛的应用前景。基于 NDGA 的结构和作用,我们研究开发的新药诺帝(Nordy)有良好的诱导分化和抗血管生成作用,治疗效果明显。进一步的研究尚在进行之中。

关键词:血管生成;治疗性血管生成;抗血管生成;胶质瘤
中图法分类号:R322.12 文献标识码:A

参考文献:

[1] Griffioen A W, Molema G. Angiogenesis: Potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation[J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(2): 237~267.
[2] Gasparini G, Toi M, Biganzoli E, *et al*. Thrombospondin-1 and-2 in node-negative breast cancer: Correlation with angiogenic factors, p53, cathepsin D, hormone receptors and prognosis[J]. Oncology, 2001, 60(1): 72—80.
[3] 卞修武,史景泉. 血管内皮生长因子及其受体在肿瘤血管生成中的作用与抗血管生成研究进展[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(4): 248—250.
[4] Bian X W, Du L L, Shi J Q, *et al*. Correlation of bFGF, FGFR and VEGF expression with vascularity and malignancy of human astrocytomas [J]. Analyt Quant Cytol Histol, 2000, 22(3): 267—274.
[5] 孙慧勤,邹仲敏,卞修武,等. 正常血管和肿瘤血管生成的调节机制研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3): 224—226.
[6] Fidler I J. Angiogenesis and cancer metastasis[J]. Cancer J Sci Am, 2000, 6(Suppl 2): S134—141.
[7] 卞修武,杜琳琳,陈自强,等. 星形细胞肿瘤血管生成活性和血管内皮生长因子与诱生型一氧化氮合酶表达的定量研究[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(1): 23—26.
[8] Simons M, Bonow R O, Chronos N A, *et al*. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus: An expert panel summary[J]. Circulation, 2000, 102(11): E73—86.
[9] Caaristo A, Karpanen T, Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis[J]. Oncogene, 2000: 19(53): 6 122—6 129.
[10] Vergani V, Garofalo A, Bani M R, *et al*. Inhibition of matrix metalloproteinases by over-expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits the growth of experimental hemangiomas[J]. Int J Cancer, 2001, 91(2): 241—247.
[11] Joki T, Machluf M, Atala A, *et al*. Continuous release of endostatin from microencapsulated engineered cells for tumor therapy[J]. Nat Biotechnol, 2001, 19(1): 35—39.
[12] Feldman A L, Tamarkin L, Paciotti G F, *et al*. Serum endostatin levels are elevated and correlate with serum vascular endothelial growth factor levels in patients with stage IV clear cell renal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12): 4 628—4 634.
[13] Barinaga M. Cancer research: New type of blood vessel found in tumors [J]. Science, 2000, 28(5 433): 1 475.
[14] Barinaga M. Angiogenesis research: Cancer drugs found to work in new way[J]. Science, 2000, 288(5 464): 245.
[15] Rose D P, Connolly J M. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids[J]. Nutr Cancer, 2000, 37(2): 119—127.
[16] 卞修武,史景泉. 胶质瘤生物学特性和 NDGA 诱导分化治疗作用及其机理的研究[J]. 第三军医大学学报, 1995, 17(4): 344—353.
[17] 卞修武,史景泉,辛 榕,等. 去甲二氢愈创木酸对人恶性胶质瘤细胞系 SHG-44 生长和分化的影响[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(5): 285—288.
[18] 卞修武,史景泉,杜林林,等. 去甲二氢愈创木酸对恶性胶质瘤的诱导分化和抗血管生成作用[A]. 见:叶鑫生,童道玉,张凤珠主编. 国家自然科学基金资助项目研究成果年报·生命科学 1999 [M]. 北京:科学出版社, 2000. 33—34.
[19] 孙慧勤,卞修武,陈意生,等. 去甲二氢愈创木酸对胶质瘤细胞 SHG-44 迁移的影响[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(1): 30—33.
[20] 孙慧勤,陈意生,史景泉,等. NDGA 对内皮细胞增殖抑制的作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(3): 245—248.
[21] 孙慧勤,陈意生,史景泉,等. 去甲二氢愈创木酸抗血管生成的鸡胚绒毛尿囊膜实验观察[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(2): 128—129.

(编辑 王 红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net