

# 抗血管生成治疗肺肿瘤

欧阳林 王永仁 综述 刘士远 肖湘生 审校

【中图分类号】R734.2; R730.5 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2003)03-0221-03

肿瘤生长依赖于肿瘤血管的形成,因此,如果能够有效地抑制或破坏肿瘤内部血管网络无疑为肿瘤治疗开辟一片新天地。一般来说,以肿瘤血管为靶子的治疗途径可归纳为 2 条:①干扰新生血管形成,包括直接抑制内皮细胞的能力,阻断内皮细胞降解周围基质的能力,阻断血管生成因子的合成和释放,拮抗其作用,阻断内皮细胞表面整合素的作用。②破坏肿瘤血管网络,主要是抑制血管的功能。治疗方法可按不同分类标准分类,按治疗用制剂分类可分为生物制剂、化学制剂、放射性核素等。按制剂作用机制可分为特异性和非特异性制剂,前者如 AG3340 调节基质反应或降解, TNF-470 抑制内皮细胞反应或功能,抗-VEGF 抗体、 $\gamma$ -干扰素阻断血管生成等;后者如血管生成抑制剂等。本文就抗血管生成治疗肺肿瘤的研究进展作一综述。

## 生物制剂

### 1. 细胞因子

目前用于研究的抗肺肿瘤血管生成的细胞因子主要有血管它丁(angiotatin)、金属蛋白酶抑制剂(MMPs)、野生型 p53(wt-p53)等,其中以血管它丁的作用最强。

内皮它丁,是一重要的血管它丁因子,在鼠肌内注射内皮它丁基因,近两周时该基因便开始在肌中表达,同时分泌到血中,抑制血管生成。而且内皮它丁在肌内不断产生的产物也能抑制原发瘤的生长和转移<sup>[1]</sup>。最近证明 IP-10 也是血管它丁因子,在正常和癌组织中都存在,但癌细胞有突出的自分泌 IP-10 的作用,而在离体,IP-10 既不能自分泌产生也没有抑制血管生成的作用。在活体鼠模型中,IP-10 有效地抑制非小细胞肺癌(NSCLC)的血管生成,继而抑制肿瘤生长及转移<sup>[2]</sup>。

基质金属蛋白酶(MMPs)主要在肿瘤周围间质重构中起作用。所以, MMP 抑制剂(MMPis)可以限制肿瘤细胞和内皮细胞区域性扩展。MMPis 的大部分抑制作用集中在抑制瘤细胞的侵袭。AG3340 是一有效的金属蛋白酶(MMP)抑制剂,具 pM 亲和性,抑制蛋白明胶酶(MMP-2 和 MMP-9)、MT-MMP-1(MMP-14)和胶原酶 3(MMP-3)的活性。在鼠模型中,其抑制作用与剂量相关,皮下及口服药均可耐受,明显降低肿瘤血管生成和细胞增殖,同时提高肿瘤坏死及凋亡。AG3340 与细胞毒素剂联用(卡铂或紫杉)可提高这些药物的疗效而并不改变药物的耐受性。Lozonschi<sup>[3]</sup>建议在早期肺癌和前列腺癌的临床实验中 AG3340 可作为一线化疗联合用药。KB-R7785 是金

属蛋白酶(MMP)另一抑制剂,通过限制肿瘤细胞和内皮细胞区域性扩展干预血管生成和肿瘤发展<sup>[4]</sup>。

对 wt-p53 蛋白、血管内皮生长分子(VEGF)和微血管计数的联合分析表明, wt-p53 的表达与 VEGF 表达反相关, wt-p53 缺失与 VEGF 打开有关。已证明 wt-p53 在细胞系中通过调节血栓粘素而抑制血管生成<sup>[5]</sup>。并且 wt-p53 基因可转染到附近的肿瘤细胞,抑制附近非转染肿瘤细胞的生长<sup>[6]</sup>。

肿瘤血管生成是血管生成因子作用超过作用,因此可通过这个平衡系统控制瘤血管形成。CXC 趋化因子族既有血管生成因子,也有血管它丁因子,如 IL-8 是血管生成因子,而血小板因子 4(PF4)是血管它丁因子。在 NSCLC 中减少血管生成因子,同时提高血管它丁因子,肿瘤生长和转移就受到抑制<sup>[7]</sup>。

在接种了人肺鳞癌细胞系 H226B 和 H226Br 的裸鼠皮下予 TNF-470 30mg/kg 隔天治疗, TNF-470 明显抑制 H226Br 瘤的生长,对 H226B 瘤则没有,当剂量为 100mg/kg 时则引起严重的体重丧失,免疫组化显示瘤血管明显抑制(30mg/kg TNF-470),其机制是 H226Br 瘤内的小血小板衍生的内皮细胞生长因子/胸腺嘧啶磷酸化酶(PD-ECGF/dThdPase)的表达和活性在 30mg/kg TNF-470 以上时明显受到抑制,作用效果与剂量大小正相关<sup>[8]</sup>。这表明 TNF-470 是一有效的血管生成抑制剂。

脑特异血管生成抑制剂 1(BA11)是一新发现的血管生成抑制因子,它可使肺腺癌血管数和范围明显缩小<sup>[9]</sup>。其它如 IL-10,它能降低 VEGF 的活性,对其它的许多血管生成因子也有抑制作用,包括 IL-1 $\beta$ 、TNF、IL-6 和 MMP-9 蛋白水解酶<sup>[10]</sup>。 $\beta$ 干扰素,可抑制瘤血管形成,这已在肺 Kaposi's sarcoma(KS)模型中实验<sup>[11]</sup>。抗凝血酶抑制凝血酶和其它酶的作用,可有效地抗血管生成,已在鼠模型中实验过<sup>[12]</sup>。SQ29,548 是 TXA(2)受体拮抗剂,抑制 bFGF 和 VEGF 刺激内皮细胞迁移的作用<sup>[13]</sup>。TSP-1 是一自然产生的血管生成抑制剂,还可能其它广泛的自然产生的血管生成抑制剂,在活体通过受体介导而引起活化的血管内皮细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

### 2. 抗原和抗体

主要有前列腺特异抗原(PSA)、单克隆抗体 2C3、抗-VEGF 的抗体等。

PSA 并非前列腺癌特有,还可见于肺、乳腺和子宫癌。在接种黑色素瘤细胞的鼠模型中, PSA 治疗可抑制内皮细胞增殖、迁移和侵袭,而且抑制内皮细胞对血管生成刺激因子(如 FGF-2、VEGF)的反应, PSA 可作为内源性抗血管生成蛋白在肿瘤内起作用<sup>[15]</sup>。

VEGF 是一种多功能血管生成因子,它在胚胎发育及实体肿瘤血管的发生和发展是一基本的刺激剂,起着重要作用,因

作者单位: 200003 上海,第二军医大学长征医院影像科研究生(欧阳林,原单位为 363000 福建,漳州市第 175 医院放射科); 322000 浙江,义乌市中医院(王永仁); 20003 上海,长征医院影像科(刘士远、肖湘生)

作者简介: 欧阳林(1972-),男,江西人,硕士研究生,主要从事影像诊断与介入治疗工作。

此我们可针对它来研究肿瘤治疗。目前有两种富具特征的 VEGF 受体选择性表达在内皮上, VEGF 受体 2 [ VEGFR2 ( KDR/ FLK-1) ] 调节内皮细胞有丝分裂, 增加通透性, 而受体 1 [ VEGFR( Flt-1) ] 的作用尚未明确<sup>[16]</sup>, 但也有人认为在活体局部由 Ad 媒介传递的细胞外分泌的 flt-1 VEGF 受体可以在局部有效抑制肿瘤生长<sup>[17]</sup>。研究表明抗体 2C3 可阻断 VEGF 与 VEGFR2 的交互作用, 对 VEGFR1 则没有这种作用。2C3 在表达 VEGFR1 和 VEGFR2 的细胞中截断由 VEGF 激活的通路。2C3 可阻断豚鼠皮肤的 VEGF 诱导血管通透性增高。在最近建立的移植人肿瘤的模型鼠中, 2C3 能抑制瘤生长<sup>[16]</sup>。

### 3. 其它血管抑制剂

在模型鼠的肿瘤血管(TIA)中预先接种可可碱, 它可明显抑制人肺癌血管生成, 同时抑制细胞产生细胞因子 bFGF<sup>[18]</sup>。Squalamine 是一新的抗血管生成的氨基固醇, 通过选择性地抑制钠氢泵而影响瘤血管的生成。联用 Squalamine 和铂类药物具有协同抗肿瘤的活性<sup>[18]</sup>。鲨鱼软骨提取物 U-995, 可明显抑制离体脐静脉内皮细胞迁移, 降低胸腺嘧啶脱氧核苷的合成, 阻断 TNF- $\alpha$  导致的血管生成和血管断裂, 明显抑制胶原酶引起的胶原溶解。在模型鼠中, U-995 抑制肉瘤 180 细胞生长和黑色素瘤细胞转移<sup>[19]</sup>。

### 化学制剂

主要有非甾体类抗炎药舒林酸硫氧化物(FGN-1), 罗红霉素、甲基红霉素等。

FGN-1 能导致多种肿瘤细胞系的凋亡, 选择性的肿瘤细胞凋亡是它的抗肿瘤特性, 作用机制是舒林酸硫氧化物和磺基代谢物可抑制肿瘤血管生成, 这已在移植人肺癌的 Balb/c 鼠模型中实验过<sup>[20]</sup>。

罗红霉素可抑制微血管的发展和单核细胞的浸润, 也明显抑制 B16BL6 细胞的肺转移。其抑制作用与剂量正相关, 罗红霉素浓度大于 20mmol 可抑制内皮细胞迁移和血管形成, 但当浓度接近 50mmol, 罗红霉素对肺癌细胞和人血管内皮细胞生长没有影响。这已在鼠肿瘤血管生成背侧气囊模型中实验过<sup>[21]</sup>。

### 放射性核素

$\alpha$  粒子发射器、<sup>213</sup>Bi, 与单克隆(MAb)抗体结合送到肺癌血管中, 可有效地作用于肺靶血管, 杀死正在生长的肺肿瘤细胞, 其机制包括  $\alpha$  粒子放射性直接杀死瘤细胞, 破坏肿瘤的血供或两者的联合作用<sup>[22]</sup>。

### 肺转移瘤抗血管生成治疗

肺转移瘤的抑制明显依赖原发瘤的瘤血管和瘤生长的抑制。在肾癌诱导瘤血管生成后, 切除肾癌, 行 UFT 治疗, 瘤血管生成受到抑制, 从而抑制肺转移<sup>[23]</sup>。在裸鼠乳房脂肪垫中接种人 MDA-MB435 细胞形成乳腺癌, 用羧基甲基氨基甲基苯右旋糖酐(CMDB7) 治疗, 瘤血管明显减少, 肺部转移率亦减少<sup>[24]</sup>。在 IVTA2MA891 型乳腺癌的模型鼠体中注射入抗-VEGF 的多克隆抗体可以阻断肿瘤生长和转移, 并有效地抑制肺转移<sup>[25]</sup>。

### 结语

肺肿瘤发生率高, 对常规治疗不敏感, 且易耐药, 许多研究表明抗血管生成是一有效而有前途的治疗肺肿瘤的途径, 研制有效的抗血管生成制剂是治疗肺肿瘤的一个重要策略。选择合理的治疗途径、治疗时机及联合治疗也将成为发展方向。同时载体的选择、转染技术的改进、瘤血管的监测手段也是重要的研究课题。随着对肿瘤血管生成与抑制研究的深入, 肺肿瘤抗血管生成治疗的研究已取得了一定的经验, 也正显露着它的治疗优势及希望。

### 参考文献

- 1 Blezinger P, Wang J, Gondo M, et al. Systemic inhibition of tumor growth and tumor metastases by intramuscular administration of the endostatin gene[J]. Nat Biotechnol, 1999, 17(4):343-348.
- 2 Arenberg DA, Kunkel SL, Polverini PJ, et al. Interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10) is an angiostatic factor that inhibits human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumorigenesis and spontaneous metastases[J]. J Exp Med, 1996, 184(3):981-982.
- 3 Shalinsky DR, Brekken J, Zou 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(2):236-270.
- 4 Lozoschi L, Sunamura M, Kobari M, et al. Controlling tumor angiogenesis and metastasis of C26 murine colon adenocarcinoma by a new matrix metalloproteinase inhibitor, KB-R7785, in two tumor models[J]. Cancer Res, 1999, 59(6):1252-1258.
- 5 Fontani G, Vignati S, Lucchi M, et al. Neoangiogenesis and p53 protein in lung cancer: their prognostic role and their relation with vascular endothelial growth factor(VEGF) expression[J]. Br J Cancer, 1997, 75(9):1295-1301.
- 6 Nishizaki M, Fujiwara T, Tanida T, et al. Recombinant adenovirus expressing wild-type p53 is antiangiogenic: a proposed mechanism for bystander effect[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(5):1015-1023.
- 7 Arenberg DA, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. The role of CXC chemokines in the regulation of angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. J Leukoc Biol, 1997, 62(5):554-562.
- 8 Miki T, Nonomura N, Nozawa M, et al. Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits growth and metastasis of a hormone-independent rat prostatic carcinoma cell line[J]. J Urol, 1998, 160(1):210-213.
- 9 Hatanaka H, Oshika Y, Abe Y, et al. Vascularization is decreased in pulmonary adenocarcinoma expressing brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI1)[J]. Int J Mol Med, 2000, 5(2):181-183.
- 10 Huang S, Xie K, Bucana CD, et al. Interleukin 10 suppresses tumor growth and metastasis of human melanoma cells: potential inhibition of angiogenesis[J]. Clin Cancer Res, 1996, 2(12):1969-1979.
- 11 Iuliano M, Benelli R, Masiello L, et al. Beta interferon inhibits HIV-1 tat-induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid[J]. Eur J Cancer, 1998, 34(4):570-576.
- 12 O'Reilly MS, Pirie Shepherd S, Lane WS, et al. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the serpin antithrombin[J]. Science, 1999, 285(5435):1926-1928.

## MTHFR 基因多态性及血浆 HCY 水平与深部脑白质缺血的关系

杜亚强 综述 刘连祥 审核

【中图分类号】R816.1; R811.5 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2003)03-0223-03

近年来,随着血浆同型半胱氨酸(HCY)浓度检测水平的提高和分子生物学技术的进展,越来越多的研究表明,由 HCY 的代谢异常导致的高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化和血栓形成等心脑血管疾病发病的独立危险因素。同型半胱氨酸的代谢约 50% 的 HCY 的甲基供体,由 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化 5,10-亚甲基四氢叶酸而产生<sup>[1]</sup>。血浆 HCY 水平升高主要与 MTHFR C677T 突变有关,而 MTHFR 基因多态性与皮下梗死综合征相关<sup>[2]</sup>。本文就 MTHFR 基因多态性及血浆 HCY 与深部脑白质缺血的关系作一简述。

## 同型半胱氨酸的代谢

在体内,同型半胱氨酸是体内氨基酸代谢的正常中间产物<sup>[1,3]</sup>,是一种内源性代谢物质,蛋氨酸通过甲基化,S-腺苷甲硫氨酸等一系列反应变成 S-腺苷同型半胱氨酸,生成的同型半胱氨酸的 50% 在蛋氨酸合成酶的作用下,以 VitB<sub>12</sub> 为辅因子,以 N<sup>5</sup>-甲基四氢叶酸还原酶作为辅酶为甲基供体,发生甲基化,

重新合成蛋氨酸,而这一反应中的甲基供体是由 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化 5,10-亚甲基四氢叶酸而产生。另外约 50% 的 HCY 则在胱硫醚-β-合成酶(CBS)的催化下,与丝氨酸缩合形成胱硫醚,这一反应中 VitB<sub>6</sub> 以 5-磷酸吡哆醇的形式参与 CBS 的活化,因此,MTHFR 活性及 CBS 活性的降低,可使体内的 HCY 蓄积,产生高 HCY 血症<sup>[4]</sup>。

## 同型半胱氨酸诱发血管病变可能机理

同型半胱氨酸通过影响血管内皮细胞的结构和功能,血管平滑肌细胞及血液凝固系统而引起动脉粥样硬化和血栓形成,从而导致了血管病变的产生,加速血管病变的进展。

北京医科大学心血管研究所和中国医学科学院阜外心血管病研究所研究,发现和证明了高同型半胱氨酸可通过细胞内外浓度递度和 Transporter 被动或主动地运转至细胞内,直接或间接氧化产生 O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和氢氧根,产生氧化应激反应,引起内皮细胞和内质网损伤,使内皮细胞脱落,ATP 和 NAD 丧失,产生脂质过氧化,形成氧化型 LDL(OX-LDL),影响有一氧化氮合酶的表达,使 NO 合成减少并促进 NO 降解,使血管舒张反应降低<sup>[5]</sup>。美国学者 Fanapour 等<sup>[3]</sup>也提出同样的 2 种假说解释同

作者单位:050051 石家庄,河北省人民医院影像中心  
作者简介:杜亚强(1974-),女,河北邯郸人,医师,硕士。主要从事中枢神经影像学诊断工作。

- 13 Nie D, Lamberti M, Zacharek A, et al. Thromboxane A<sub>2</sub> regulation of endothelial cell migration, angiogenesis, and tumor metastasis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267(1): 245-251.
- 14 Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, et al. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1[J]. Nat Med, 2000, 6(1): 4-48.
- 15 Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, et al. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(19): 1635-1640.
- 16 Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice[J]. Cancer Res, 2000, 60(18): 5117-5124.
- 17 Konb HL, Hecht D, Song W, et al. Regional suppression of tumor growth by invivo transfer of a cDNA encoding a secreted form of the extracellular domain of the flk-1 vascular endothelial growth factor receptor[J]. Hum Gene Ther, 1998, 9(6): 823-833.
- 18 Skopinska Rozewska E, Sommer E, Demkow U, et al. Screening of angiogenesis inhibitors by modified tumor-induced angiogenesis (TIA) test in lung cancer[J]. Roczn Akad Med Bialymst, 1997, 42(suppl): 287-296.
- 19 Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, et al. Effect of U-995, a potent shark cartilage-derived angiogenesis inhibitor, on anti-angiogenesis and anti-tumor activities[J]. Anticancer Res, 1998, 18(6A): 4435-4441.

- 20 Skopinska Rozewska E, Piazza GA, Sommer E, et al. Inhibition of angiogenesis by sulindac and its sulfone metabolite (FGN-1): a potential mechanism for their antineoplastic properties[J]. Int J Tissue React, 1998, 20(3): 85-89.
- 21 Yatsunami J, Tsuruta N, Fukuno Y, et al. Inhibitory effects of roxithromycin on tumor angiogenesis, growth and metastasis of mouse B16 melanoma cells[J]. Clin Exp Metastasis, 1999, 17(2): 119-124.
- 22 Kennel SJ, Boll R, Stabin M, et al. Radioimmunotherapy of micrometastases in lung with vascular targeted 213Bi[J]. Br J Cancer, 1999, 80(1-2): 175-184.
- 23 Basaki Y, Yonekura K, Chikahisa L, et al. Anti-angiogenic activities of UFT and its metabolites, GHB and GBL, in the dorsal air sac (DAS) model in mice[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(1): 93-98.
- 24 Bagheri Yarmand R, Koubali Y, Rath AM, et al. Carboxymethyl benzylamide dextran blocks angiogenesis of MDA-MB435 breast carcinoma xenografted in fat pad and its lung metastases in nude mice[J]. Cancer Res, 1999, 59(3): 507-510.
- 25 Wang G, Dong Z, Xu G, et al. The effect of antibody against vascular endothelial growth factor on tumor growth and metastasis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1998, 124(11): 615-620.

(2002-05-30 收稿)