

癌症抗血管生成疗法

——“饿死肿瘤，挽救患者”治癌策略

撰文·供图 郭晓强 隋爱霞



德国病理学家、细胞病理学奠基人鲁道夫·魏尔啸

癌症不仅是癌细胞自身过度增殖的后果，而且还是癌细胞依赖机体（类似寄生关系）的过程。癌症发生的一个典型特征是癌细胞生长过程需要从机体获得源源不断的营养供应，这就意味着当癌组织生长到一定大小后需要新血管生成以汲取营养，这一特征也使抗血管生成成为临床战胜癌症的重要策略。

癌症发生与血管生成

血管生成（angiogenesis）一词最早出现于18世纪，但它与癌症的关系则到19世纪下半叶才初步确立。1863年，德国病

理学家、细胞病理学奠基人鲁道夫·魏尔啸（Rudolf Virchow）观察到恶性肿瘤周围含有大量毛细血管，借此与机体血管相通以获取营养，从而得出结论：癌症发生是一种高度血管化的过程。但此时主要处于现象描述阶段，局限于技术原因，缺乏确切的实验证实。

1939年，美国罗切斯特大学戈登·艾德（Gordon Ide）和同事发现当将上皮肿瘤组织移植到大鼠耳部后，组织周围有大量血管生长，并且生长速度明显快于正常组织修复过程时的速度。艾德还推测肿瘤组织可能具有分泌血管生长促进物质的能力。这是第一次在实验上证实癌症发生与血管生成相关。

后续研究进一步证实了艾德的发现。1945年，研究人员进一步发现生长的肿瘤具有持续激发新毛细血管生成的能力，并确定肿瘤生长速度与血管发育速度成正比。然而，在20世纪40和50年代，癌症研究的重点在癌细胞，癌症治疗基本策略是细胞毒药物（如氮芥、核苷酸类似物等）的筛选和鉴定，因此肿瘤血管研究未得到足够重视。

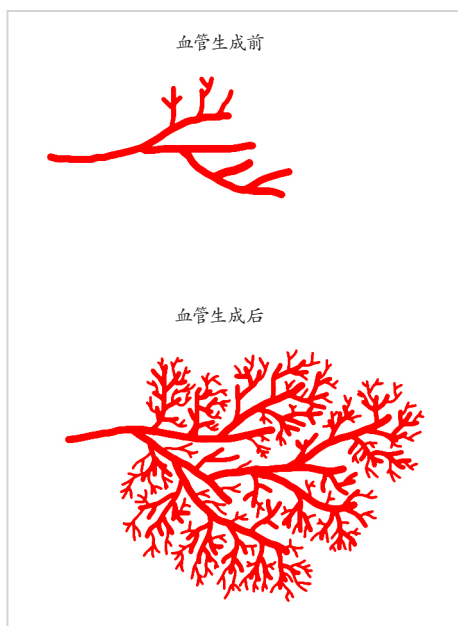
癌症血管抑制理论

在艾德取得重大突破的随后20多年时间内，肿瘤新血管生成研究几乎处于停滞状态。20世纪60年代初，美国哈佛大学朱达·福克曼（Judah Folkman）开始研究肿瘤细胞动物体内生长过程，结果显示肿瘤大小与周围血管生成有关。

1963年，福克曼观察到肿瘤细胞接种到离体灌注器官（丧失血管新生能力）中，肿瘤很难生长超过1~2毫米。与此对应的是，将停止生长的肿瘤再移回到小鼠体内，肿瘤开始进一步增殖并伴发血管生成，这是第一次证实新血管生成缺陷可造成肿瘤生长停滞。随后，福克曼在临床上也观察到癌症



美国罗切斯特大学戈登·艾德

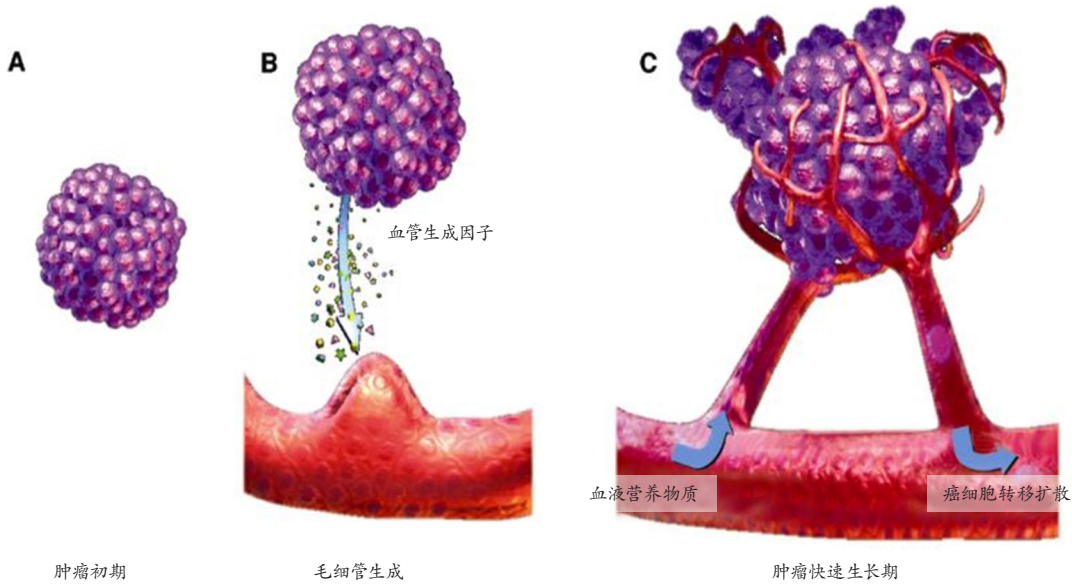


血管生成

患者体内存在大量新生血管，证实了艾德的动物实验。

1971年，福克曼提出“癌症血管生成依赖”假说。假说共分三部分：（1）肿瘤周围可形成新血管；（2）肿瘤生长过程会释放促血管生成因子；（3）这些因子通过增加新血管生成而促进癌症发展。福克曼基于这一假说进一步提出癌症治疗的血管阻断策略，即通过阻断血管生成因子活性而抑制血管生成，从而造成肿瘤血液供应不足而无法正常增殖，最终达到治疗目的。

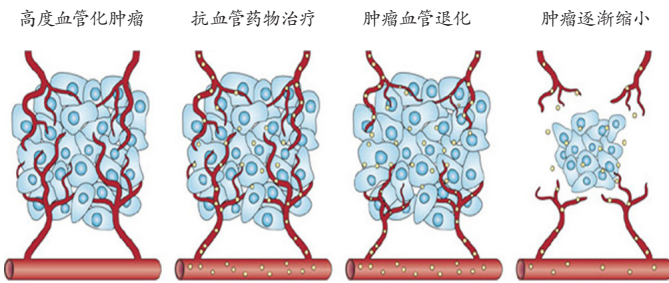
福克曼的假说和许多重大科学发现类似，在当时并未引起癌症领域专家的注意，



肿瘤与血管生成



美国哈佛大学朱达·福克曼



癌症抗血管疗法

甚至遭到质疑，主流观点是肿瘤增殖不需新血管生成。国立癌症研究院基金评审人在拒绝资助福克曼的评论中提及，肿瘤引起血管生成是一种科学常识，这种现象源于肿瘤细胞死亡引起的免疫副作用而非肿瘤缘故，因此肿瘤生长根本不依赖血管生成。这也就意味着抑制血管生成达到癌症治疗的策略也就无从谈起。

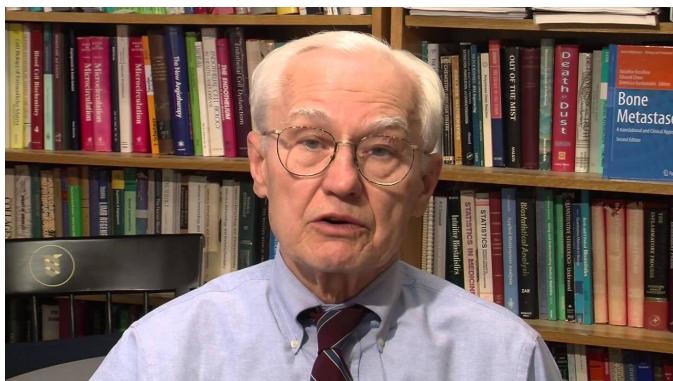
尽管福克曼假说未得到科学界接受，但他仍然坚持自己的观点，继续探索血管生成与癌症发生的关联。20世纪70年代，福克曼和同事将活的癌细胞植入兔的一个眼中，而将死的癌细胞放置到另一眼中。结果显示活的癌细胞周围形成大量血管，而死的癌细胞周围却没有，这项实验表明只有活癌细胞才是造成血管生长的真正原因。1972年，福克曼还首次报道了评价肿瘤血管生成的组织分级定量方法，并在临床上正式确定人类脑肿瘤新血管生成与肿瘤分级成正相关。20世纪90年代，研究人员开发出通过测量特定区域微血管密度进行人类乳腺癌和前列腺癌预后判断的方法。

福克曼还认为，肿瘤生长诱导形成新血管的内皮细胞在遗传上较癌细胞更为稳定（因为癌细胞是正常细胞基因突变的产物，而内皮细胞为正常细胞），因此更适合作为治疗的靶向细胞（理论上癌细胞变异容易产生耐药性，内皮细胞则很少产生）。这种思想是癌症治疗领域的一个重大思想改变。福克曼的研究打开了癌症生物学一个全新领域，将癌症研究从肿瘤细胞拓展到微环境，从而激发了新一代药物的开发。福克曼由于对肿瘤领域的奠基性贡献而获得沃尔夫医学奖等许多重要科学奖励，而他亦被科学界誉为“血管生成之父”。

血管生长因子发现

随着大量证据的出现，福克曼的“肿瘤血管生成依赖”假说逐渐得到科学界认可，接下来的问题是如何把这一假说应用于临床。福克曼假说的一个关键问题是癌细胞具有释放促血管生成因子的能力，因此这些因子的寻找成为许多实验室的首要任务。早在1971年，福克曼实验室就从大鼠乳腺癌细胞系分离得到第一种血管生成因子，但随后一直进展缓慢。20世纪80年代，研究人员发现血管生成促进因子拥有肝素高亲和力，这一发现具有重大意义。利用肝素亲和纯化策略发现大量相关因子，包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）（1984年发现）等，从而促进血管生成领域的快速发展。

1983年，美国病理学家哈罗德·德沃夏克（Harold Fisher Dvorak）与同事发现癌细胞可分泌一种血管通透因子（vascular permeability factor, VPF），抑制该因子活性可减少癌细胞植入小鼠后造成的机体水肿现象。1986年，德沃夏克进一步发现多种癌细胞系都具有分泌VPF的能力，因此



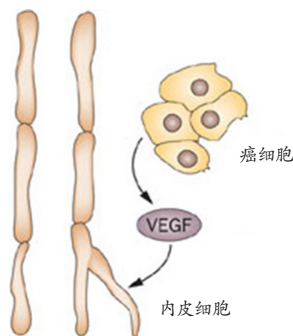
美国病理学家哈罗德·德沃夏克

推测VPF可能是引发人类肿瘤血管异常的原因之一。1989年，美国孟山都公司的丹尼尔·康纳利（Daniel Connolly）小组完成VPF基因全系列阐明，与此同时，基因泰克公司的拿破仑·费拉拉（Napoleone Ferrara）团队也独立获得类似结果。

20世纪80年代初，费拉拉在加州大学旧金山分校进行博士后训练时就开始关注血管发育的调节机制。费拉拉在体外培养牛的垂体细胞并收集培养基，当将这些培养基应用于血管内皮细胞培养时发现可显著增强细胞分裂能力，而其他类型细胞所收集的培养基缺乏这种能力。基于这一现象，费拉拉推测牛垂体细胞可能分泌到培养基的某种因子具有促进内皮细胞增殖的效应。1988年，费拉拉加入基因泰克公司，尽管当时并不知道这种神秘因子的应用价值，但鼓励自主创新的公司还是支持费拉拉继续自己的研究。费拉拉利用肝素亲和策略得到这种因子的蛋白，在获悉部分氨基酸序列的基础上于1989年克隆了人的这一基因。这种分子仅对血管内皮细胞具有激活效应，因此命名为血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）。随后对VEGF和VPF序列分析却惊奇发现二者为同一物质，由于两家实验室从不同出发点最终获得相同结果，一方面证明了发现的可靠性，



基因泰克公司的拿破仑·费拉拉



血管内皮生长因子

另一方面也为发现赋予了新的意义。首先，VEGF/VPF拥有双重生物学功能，既可诱导内皮细胞增殖又可造成血管渗漏；其次，费拉拉也意识到VEGF还与肿瘤血管生成有关，从而为公司下一阶段药物研发指明了方向。德沃夏克和费拉拉由于在VEGF/VPF发现方面的贡献而分享2014年度加拿大的加德纳国际奖。

血管生长因子单抗的开发

当时，大多数公司都认为VEGF不可能作为治疗靶点，理由是正常发育如伤口愈合也需要VEGF的作用，因此最终可能由于副作用较大不具备临床价值。但是，费拉拉坚信福克曼假说的可行性，因此坚持

从事这一方面的研发，公司自由、开放的学术氛围为此提供了重要保证。费拉拉寻找抑制这种因子活性的策略，以用于治疗VEGF过量造成的疾病。费拉拉首先纯化了VEGF蛋白，并于1993年采用杂交瘤技术开发出小鼠特异性单克隆抗体。体外实验表明该抗体可高效阻断VEGF生物学活性，抑制内皮细胞增殖，而体内实验显示对植入小鼠体内的癌细胞增殖发挥重要的抑制效应。特别是，VEGF在体外对癌细胞增殖无任何影响，进一步说明VEGF抑制肿瘤的靶点在内皮细胞而非癌细胞，从而第一次在实验上证实了福克曼的假说。

费拉拉对这个结果也非常吃惊，因为大多数人都认为即使抑制血管生成有效也需要阻断多个因子的活性才能达到肿瘤治疗的作用，但现在仅仅阻断VEGF一个因子就可达到抑制血管生成的目的。如此理想的效果出乎费拉拉的想象，他想进一步把这种策略应用于临床。但由于是小鼠的单克隆抗体，应用于人体容易激发机体的免疫反应，因此费拉拉对小鼠单克隆抗体进行了人源化改造，最终于1997年获得只含7%小鼠片段，其余93%为人抗体片段的嵌合抗体，将其命名为贝伐单抗（bevacizumab），为临床应用做好了充分的准备。

贝伐单抗的应用

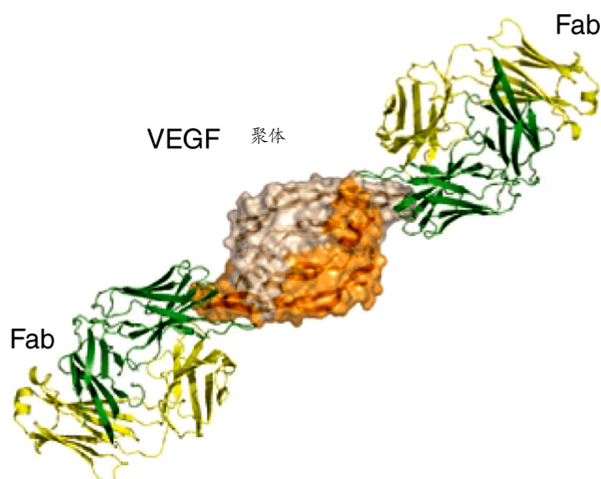
1997年，基因泰克公司启动贝伐单抗I期临床，结果显示单独使用相对无毒，即使联合化疗药物使用也未显著增加化疗毒性，从而证明了抗体的安全性。1998年，几个II期临床同时展开，对多种肿瘤进行贝伐单抗单药或联合治疗，令人失望的是对大部分癌症治疗效果并不理想，但2003年一个重要的III期临床实验显示贝伐单抗联合化疗对转移性结肠癌具有理想的

治疗效果。

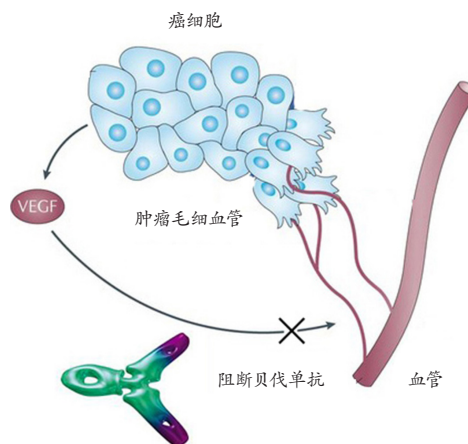
2004年2月，美国食品和药品管理局（FDA）批准贝伐单抗联合标准化疗用作转移结肠癌的一线治疗，或联合5-氟尿嘧啶用作二线治疗。2006年，美国FDA又批准贝伐单抗联合卡铂/紫杉醇用作晚期非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗；2009年，FDA进一步批准贝伐单抗用作转移肾细胞癌的治疗。此外，贝伐单抗还可用作脑肿瘤水肿的消除，效果也比较理想。贝伐单抗的作用机制在于抑制血管生成，因此它的主要副作用是高血压和出血风险，但大部分情况下均临床可控。贝伐单抗是一种单克隆抗体，本质是蛋白质，因此它的应用是采取静脉给药方式，一般2周一次。

贝伐单抗，商品名阿瓦斯汀(Avastin)的广泛应用意味着抗血管生成疗法成为继手术、放疗和化疗后的第四种癌症治疗方式，也证实了福克曼30多年前提出的肿瘤血管生成依赖假说的正确性。VEGF的发现本身是一个重大的科学进展，最初的想法仅仅期望理解控制血管生成的基本机制，而针对VEGF的单克隆抗体应用在为癌症和其他疾病治疗带来了革新性效果。贝伐单抗一方面通过抑制血管生成而缩小肿瘤大小，另一方面还可以消除血管渗漏而有效减少水肿的发生。费拉拉由于在抗血管生成药物研发方面的贡献而独享2010年美国著名的拉斯克临床医学奖。

诚然，癌症抗血管疗法的临床效果依然差强人意，尚待进一步完善和提高。目前最大的障碍在于癌症是一种复杂性疾病，其血管生成的机制尚未全面理解，因此无法从根本上发挥这种疗法的潜能。相对应的是另一种阻断VEGF活性的药物雷珠单抗（Ranibizumab），商品名诺适得（Lucentis）在治疗老年性黄斑变性方面取得更为显著的疗效。因此，贝伐单抗的成功仅仅是抗血管疗法的一个开端，更多潜在



单抗与VEGF的结合，能阻止VEGF与受体再结合，从而达到抑制VEGF活性的目的



贝伐单抗的作用机制

药物需要开发和应用，以真正实现通过阻碍肿瘤血管生成，进而减少营养供应，最终达到“饿死”肿瘤细胞、治疗癌症的目的。

作者简介

郭晓强，石家庄职业技术学院化学工程系，基础医学博士后，生物化学专业，专长为肿瘤史和表观遗传学。

隋爱霞，河北省人民医院肿瘤一科，肿瘤内科副主任医师，专长为肿瘤粒子植入治疗在内的联合治疗。

（责编 桑新华）