血管生成

Printed from https://www.cancerquest.org/zh-hans/node/3541 on 11/22/2026

所有细胞都需要持续的氧气和营养物，例如葡萄糖。 我们的细胞通过血液得到营养。 营养物和氧气通过循环系统输送到全身。一旦进入组织，营养物越过血管壁并进入细胞周围的空间。 细胞需要不断的营养，营养物质漂浮到细胞的过程需要时间。为了确保所有细胞获得足够的营养，我们的组织充满了许多小血管（毛细血管）。这些毛细血管可以在非常短的距离内送达食物给任何细胞。

- 血管生成介绍
- 血管生成作为药物靶点
- 血管生成总结

血管生成介绍

即使癌细胞是异常的，它们仍然需要氧气和营养物质。 血管的发展是肿瘤生长中的必要步骤。 在没有血管的情况下，肿瘤不能生长到大于一英寸[1], [2], [3], [4], [5] 。 当肿瘤中细胞周围的区域开始变得离血管太远时，氧气和营养物质的含量开始下降。 氧气的减少也称为缺氧 (hypoxia)。 缺氧引发肿瘤细胞的行为变化。

肿瘤细胞产生（或引起附近细胞产生）刺激血管形成的生长因子。 不产生（或引起其他细胞产生）血管生成因子的肿瘤不能生长[2] 。 研究最多的血管生成因子之一，是血管内皮生长因子（VEGF）。 VEGF或由肿瘤细胞或附近细胞产生的其它血管生成因子可引起滋长肿瘤生长的血管生成。 因为VEGF是形成血管的一种细胞的正常信号，所以它们只是在做它们自己的工作。 肿瘤“欺骗”身体去创造新的血管。以这种方式产生的血管与正常血管不完全相同。 它们通常不如正常血管那样有组织性并且比正常血管更容易渗漏。

异常血管生成不仅限于癌症。 其他疾病，包括老年性黄斑部病变 (macular degeneration)，一种进行性眼科疾病，与血管的异常生长有关[4]。 癌症中的血管生成过程在下面的动画中展现。

血管生成作为药物靶点

像所有细胞一样，癌细胞需要恒定营养物和氧气的供应，以便于生长和分裂。没有足够的血液供应肿瘤不会生长。肿瘤产生刺激血管形成的因子，为它们提供需要的食物和氧气。

血管形成的过程称为血管生成 （angiogenesis）。该过程是癌症治疗中非常活跃的研究领域，其原因有几个。1. 治疗应具有较低的毒性。血管生成在胎儿发育，月经周期和伤口愈合期间以发生频繁。治疗需要预期干扰血管形成的过程，但不能伤害大多数正常分裂的细胞。2. 治疗方法不能直接攻击癌细胞。这些治疗中的几种的靶点都是由正常细胞（例如形成血管的细胞）控制的正常过程，而不是由肿瘤细胞本身。经常使化疗无效的癌细胞的高突变率应不干扰这些药物的作用。

血管他丁(Angiostatin)

这种药物实际上是从一种较大的蛋白质，纤维蛋白溶酶原 (plasminogen)， 裂解衍生的天然存在的蛋白质。血管他丁抑制肿瘤中血管的生长，并在动物模型中显示出抑制肿瘤的转移。 但这种药物已不在临床试验中使用了。6, 7, 8

内皮他丁/内皮抑素 (Endostatin/Endostar)

与血管他丁一样，内皮他丁是一种天然存在的蛋白质。内皮他丁来源于一种形式的胶原 (collagen)。胶原是在结缔组织中发现的结构蛋白。6, 7

在早期试验中，内皮他丁被证实是安全的，并表现出较低的毒性。9, 10, 11, 12 最近，中国的研究人员已经研发出了内皮他丁的略加修改的版本，一种更稳定，更容易制造和更有效的版本13。这种药物仍然用于抑制血管生成14。目前这种新的版本正处于临床试验阶段。搜索当前涉及内皮他丁的临床试验。

现正，Alchemgen和Children's Medical Center Corporation(儿童医学中心公司) 代理着内皮他丁的开发和销售。

进一步了解第一血管生成抑制剂

血管在肿瘤中的生长只完成了肿瘤发展的一半。早在1971年, 犹大·福克曼医生 (Dr. Judah Folkman) 就假设, 剥夺肿瘤的基本营养供给能阻止血管生成 (angiogenesis), 从而抑制肿瘤生长。血管生成的天然抑制剂的存在是由外科医生一个有趣的观察所发现的。他们发现在手术中切除大原发性肿瘤 (primary tumor) 往往会导致转移性生长 (metastatic growth) 的快速发展。 这一观察表明原发性肿瘤 (primary tumor) 中产生的东西能防止小转移性生长。而当大肿瘤被切除时，较小的肿瘤能自由地成长。

第一个发现的自然抑制剂是血小板反应素 (thrombospondin)，由诺尔·鲍克医生 (Dr. Noel Bouck) 在1989年发现。又有两个天然抑制剂由迈克尔·奥赖利医生 (Dr. Michael O'Reilly) 于1994年和1997年在福克曼医生 (Dr. Folkman) 的实验室中发现。它们分别叫做血管他丁 (angiostatin) 和 内皮他丁 (endostatin)。它们都是小蛋白质 (protein) 从较大的蛋白质演变而来, 在身体内有明显不同地功能。

用前两种抑制剂进行抗 “血管生成” 治疗有两大令人兴奋的特性: 1) 因为它们是身体的自然产物, 所以比传统的化学治疗 (chemotherapy) 药物的毒性小得多; 2) 因为它们作用于正常(血管) 细胞而不是直接进攻肿瘤细胞, 所以它们不太容易导致耐药肿瘤 (drug-resistant tumors)。

血管他丁(angiostatin) 现在已经不被认为是可行的抗癌药物。内皮他丁(Endostatin), 以Endostar®的形式的临床试验还在进行中。

由于血管的形成或缺乏是许多人类疾病的根源，所以控制该过程在除了癌症之外的几种病症中具有很大的前进。犹大·福克曼医生 (Dr. Judah Folkman) 的研究故事可以在《NOVA特刊》中浏览。

既然血管生成是肿瘤生长的关键，那么目前研究的许多药物应该是具有抑制血管生成和肿瘤生長的作用。

欲了解更多內容，请参考血管生长抑制因子。

血管生成总结

肿瘤血管生成

- 癌症细胞需要足够的营养和氧气
- 肿瘤不能长到1英寸大除非有足够的血液供应
- 当氧气含量变低，肿瘤细胞可以产生因子，包括 VEGF，从而导致血管生成
- 产生血管的细胞是正常的，而不是癌变的
- 生成的血管不是完全正常的

血管生成抑制剂

- 第一个被发现的血管生成抑制剂是身体内自然产生的蛋白

- 血管生成是很多癌症的一个共有特点，所以抗血管生成的药物应能够用于不同癌症的治疗
- 阻碍血管生成的抗体已经被发现并同意运用于癌症治疗
- 很多不同的血管生成抑制剂已经被当做可能的抗癌药物进行研究
- 因为血管生成抑制剂作用的是正常细胞，药物抗性可能会少一些发生

---

1 Folkman J. (2006). Angiogenesis. Annual Reviews of Medicine. 57:1-18 [PUBMED]

2 [ab] Bergens G and Benjamin LE. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nature Reviews Cancer. 3(6): 401-410 [PUBMED]

3 Nussenbaum F and Herman IM. (2010) Tumor Angiogenesis: Insights and Innovations. Journal of Oncology. Epub 4/26/2010 [PUBMED]

4 [ab] Carmeliet P and Jain RK. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407(6801):249-57 [PUBMED]

5 Jain RK, Carmeliet PF. "Vessels of death or life." Scientific American(2001). 285(6): 38-45. [PUBMED]

6 [ab] Sim BKL, MacDonald N and Gubish ER. "Angiostatin and Endostatin: Endogenous ihibitors of tumor growth." Cancer and Metastasis Reviews (2000). 19(1-2): 181-190 [PUBMED]

7 [ab] Sim BKL. "Angiostatin™ and Endostatin™: endothelial cell-specific endogenous inhibitors of angiogenesis and tumor growth." Angiogenesis (1998). 2(1): 37-48

8 Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, Halpern A, Seetharam S, Weichselbaum RR. "Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy." Cancer Res. 2003 Jan 15;63(2):308-11. [PUBMED]

9 Folkman J. "Fighting cancer by attacking its blood supply." Scientific American (1996). 275(3): 150-154 [PUBMED]

10 Twombly R. "First clinical trials of endostatin yield lukewarm results." J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 16;94(20):1520-1. [PUBMED]

11 Thomas JP, Arzoomanian RZ, Alberti D, Marnocha R, Lee F, Friedl A, Tutsch K, Dresen A, Geiger P, Pluda J, Fogler W, Schiller JH, Wilding G. "Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors." J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):223-31. [PUBMED]

12 Herbst RS, Hess KR, Tran HT, Tseng JE, Mullani NA, Charnsangavej C, Madden T, Davis DW, McConkey DJ, O'Reilly MS, Ellis LM, Pluda J, Hong WK, Abbruzzese JL. "Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors." J Clin Oncol. 2002 Sep 15;20(18):3792-803. [PUBMED]

13 Jiang LP, Zou C, Yuan X, Luo W, Wen Y, Chen Y. (2009) Biotechnol Appl Biochem. N-terminal modification increases the stability of the recombinant human endostatin in vitro. Aug 17;54(2):113-20 [PUBMED]

14 Ling Y, Yang Y, et al. (2007) Endostar, a Novel Recombinant Human Endostatin, Exerts Antiangiogenic Effect via Blocking VEGF-induced Tyrosine Phosphorylation of KDR/Flk-1 of Endothelial Cells. Biochem Biophys Res Commun. 361(1):79-84 [PUBMED]