

重组人血管内皮抑制素的作用机制及其在肿瘤治疗中的研究进展

许潇月,沈波,冯继锋*

江苏省肿瘤医院,江苏省肿瘤防治研究所,南京医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科,江苏 南京 210009

[摘要] 重组人血管内皮抑制素为泛靶点类抗血管生成靶向药物,它的作用机制不仅包括在微观分子水平对内皮细胞表面蛋白表达及胞内信号通路的调控,还包括宏观上对肿瘤微环境的重塑,继而改善肿瘤的综合治疗疗效。研究表明抗血管生成治疗(如重组人血管内皮抑制素)与化疗、放疗、免疫治疗及其他靶向治疗等联合应用可发挥协同抗肿瘤作用。文章将对重组人血管内皮抑制素的作用机制、应用现状及其在不同肿瘤中的研究进展进行概括综述。

[关键词] 重组人血管内皮抑制素;肿瘤;免疫;放化疗;靶向治疗

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)08-1167-08

doi: 10.7655/NYDXBNS20180831

Mechanism and research progress of recombinant human endostatin in carcinoma

Xu Xiaoyue, Shen Bo, Feng Jifeng*

Department of Carcinoma, the Affiliated Cancer Hospital of NMU, Nanjing 210009, China

[Abstract] Recombinant human endostatin (rh-Endostatin) is an anti-angiogenic targeting drug with multi-targets. The mechanisms of rh-Endostatin include not only regulating the surface proteins of endothelial cells and intracellular signaling pathways at the microscopic molecular level, but also remodeling the microenvironment of tumors at macro level, and then improving the overall therapeutic effect of tumors. Numerous studies have shown that anti-angiogenic therapy (such as rh-Endostatin) can work together with chemo-radiotherapy, immunotherapy, and other targeted therapies to combat tumors. Our work will give a detailed review of the mechanisms and application of rh-Endostatin and its research progress in different tumors.

[Key words] rh-Endostatin; tumor; immune; chemo-radiotherapy; targeted therapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(08): 1167-1174]

目前,恶性肿瘤是我国居民死亡的主要原因之一,随着发病率和病死率的增加,癌症已然成为一个重大的公共卫生问题^[1]。世界卫生组织现把恶性肿瘤定义成一个可防可治的慢性疾病,对于晚期肿瘤,强调有效控制才是更有现实意义和实用价值的治疗方案。所有肿瘤的治疗手段与方法都是为了尽可能提高患者的生存期。近期 Allemani 等^[2]开展了一项全球癌症生存分析研究,结果表明:总的来说,癌症的整体生存率正在稳步提升,但不同国家和地区差距仍然很明显。在中国,绝大多数癌症的

[基金项目] 中华国际医学交流基金会-先声临床科研专项基金(Z-2014-06-16345)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jifeng_feng@163.com

生存率也在稳步上升,这不仅依赖于癌症治疗理念的更新,更重要的是近年来治疗药物尤其是靶向药物的快速发展,重组人血管内皮抑制素正是这其中一颗冉冉升起的新星。

肿瘤的血管生成是一个非常复杂的过程,促进和抑制血管生成的不同因子之间的调节失衡是导致肿瘤新生血管形成和肿瘤生长的关键因素。抗血管生成治疗目前取得了相当大的进步,多种抗血管生成药物成为各种癌症治疗不可或缺的药物。肿瘤抗血管生成治疗药物主要分为4类:单靶点针对血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的抗体(如贝伐珠单抗);针对血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial

growth factor receptor, VEGFR)的抗体(如雷莫芦单抗);多靶点的小分子血管内皮细胞生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(如尼达尼布);以及广谱类血管内皮因子抑制剂(重组人血管内皮抑制素)^[3]。这些靶点的发现及相应药物的陆续上市,给肿瘤患者的治疗带来了新的希望。本文详细介绍了重组人血管内皮抑制素的含义、结构及其作用机制,同时参考不同肿瘤的最新诊治指南和多项临床研究,概括了其应用现状及在不同肿瘤治疗中的研究进展,并展望了临床上如何更好地应用重组人血管内皮抑制素,使肿瘤患者获益更多。

1 血管内皮抑制素

1.1 血管内皮抑制素的发现

血管内皮抑制素是第一个在基质蛋白质中分离鉴定出来的内源性抑制血管生成的蛋白,它能特异性抑制血管内皮细胞增殖和迁移,不仅可以明显抑制新生血管生成,还能引起血管内皮细胞的生长周期阻滞和细胞凋亡^[4]。血管内皮抑制素最早于1997年由Folkman等^[5]发现,虽然它表现出很好的抗肿瘤生长疗效,且几乎没有不良反应,但由于制备成本高、无法大规模生产使得研究终止。1999年,罗永章等^[6]在原有血管内皮抑制素的基础上增加了9个氨基酸形成重组人血管内皮抑制素。利用大肠杆菌表达系统作为大规模表达内皮抑制素的优选表达系统,不仅使其生物活性增加,而且性质更稳定,半衰期更长。临床前试验表明,抗血管生成治疗与化疗联用可以增强抗肿瘤作用^[7]。2005年,孙燕等^[8]经过开展多中心随机、双盲、对照的Ⅲ期临床试验后发现,重组人血管内皮抑制素联合长春瑞滨和顺铂(NP)在不增加不良反应的情况下,可明显提高晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效。

1.2 血管内皮抑制素的结构

血管内皮抑制素具有非常特殊的二级和三级结构,二级结构以 β -折叠和环(loops)为主,其中仅含有2个 α -螺旋,正因为二级结构中高度缠绕混合的折叠结构,使血管内皮抑制素形成了相当紧密的球形构象的三级结构。除了具有十分紧密的结构之外,血管内皮抑制素还是一个非常耐酸的蛋白,在酸碱度(pH值)为3的强酸条件下仍可保持大量的天然三级结构^[9]。有研究指出:血管内皮抑制素抗血管生成的活性成份位于蛋白N端的27个氨基酸组成的片段上,该片段可以结合锌离子^[10]。另有

研究指出,与锌离子的结合对于血管内皮抑制素结构的稳定及其发挥抗血管生成作用至关重要^[11]。

血管内皮抑制素具有两个显著的特点:①含有2对巢式二硫键(Cys33-Cys173和Cys135-Cys165),2对巢式二硫键对于其结构的稳定至关重要,若缺失将很容易形成纤维沉淀^[12];②其N末端有1个锌离子的结合位点,由天冬氨酸(Asp)76、组氨酸(His)1、His3及His11 4个氨基酸残基组成,其中Asp76位于2个 β -折叠之间的loop上,后三者分布在蛋白N末端的loop上,锌离子通过与这4个配体相结合将蛋白的N末端和蛋白核心结构牢固连接起来,为蛋白的结构稳定发挥重要作用^[13]。

1.3 血管内皮抑制素的作用机制

新生血管的形成在人体内是一个重要的生理过程,主要包括血管内皮细胞迁移、内皮细胞增殖和管腔状结构形成3大步骤,该过程由多种促进和抑制因子共同调控,通常抑制因子的作用要强于促进因子,新生血管的形成受到严密的调控,然而在病理条件下,这种严密的调节将失控。血管内皮抑制素在体内对新血管生成的调控是一个宏观而复杂的过程,它的作用机制主要包括直接与内皮细胞表面蛋白结合,作为内皮细胞内信号转导通路的间接调控蛋白,参与内皮细胞基因组调控以及与肿瘤微环境的相互作用等方面^[14]。

1.3.1 调控内皮细胞表面蛋白或参与胞内信号通路

血管内皮抑制素的内吞对于其发挥作用相当重要,若内吞进入内皮细胞的内皮抑制素增加,可在一定程度上提高其抗肿瘤及抗新生血管生成的活性。罗永章等^[15]研究发现血管内皮抑制素受核仁素介导内吞进入内皮细胞,继而到达细胞核,通过抑制核仁素的磷酸化来抑制核糖体的合成与成熟,进而抑制内皮细胞的增殖。有研究表明,核仁素是血管内皮抑制素最主要的受体,只在动物的肿瘤血管内皮细胞上特异性表达。Raghu等^[16]研究表明血管内皮抑制素通过与内皮细胞表面的整合素 $\alpha 5\beta 1$ 结合,抑制黏着斑激酶/c-迅速加速纤维肉瘤/丝裂原活化蛋白激酶1/2/p38/胞外信号调节蛋白激酶1(FAK/c-Raf/MEK1/2/p38/ERK1)丝裂原活化蛋白激酶信号通路,从而影响内皮细胞的迁移能力。MacDonald等^[17]的研究表明血管内皮抑制素可通过与内皮细胞原肌球蛋白结合,破坏内皮细胞骨架完整性使其活动受限,从而影响内皮细胞的迁移。有研究表明E选择素和 β -连环蛋白(β -catenin)均是作为血管内皮抑制素信号转导通路下游的调控蛋白,

可调节血管内皮抑制素的活性,与其并无直接的相互作用^[18-19]。Liu等^[20]研究表明,血管内皮抑制素可以直接与VEGFR2结合,阻碍其磷酸化,从而抑制下游ERK及丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路的激活。

1.3.2 调控内皮细胞基因表达

利用血管内皮抑制素处理内皮细胞后,细胞中12%的基因表达将发生明显变化,其中上调的基因包括血管生成抑制因子,而在下调的基因中包括促血管生成因子。这些因子中包括大量的肿瘤驱动基因,以及肿瘤血管生成与转移相关的关键调控物质。在它们的共同作用下,打破了原本新血管生成的平衡,使其向抑制方向转变。

1.3.3 调控肿瘤微环境

肿瘤内的血管特点为扭曲、囊状且无秩序,血管壁结构异常,这些异常的血管结构导致肿瘤内部空间和时间上血液灌注不均匀。血液灌注的异质性可产生多重不良后果,它限制了血液投送药物和免疫效应细胞对于肿瘤灌注不良区域的作用,并导致缺氧和细胞外pH值降低。肿瘤学界普遍认为缺氧可以促进肿瘤进展和扩散,低氧也可促使肿瘤产生耐药性。过多的渗漏使肿瘤血管在管壁间不能保持压力梯度,影响正常的药物投递。这些渗漏出的液体不但引起肿瘤边缘的组织水肿,也会带来生长因子和癌细胞,继而进一步促进肿瘤进展。最终过多的液体渗漏和血管压迫引起肿瘤血管内血流停滞,导致缺氧,从而进一步上调VEGF和其他血管生长因子水平,由此恶性循环^[21-22]。重组血管内皮抑制素可以通过重塑肿瘤微环境,肿瘤内的血管有序化,血管渗漏、组织间压异常及乏氧低pH值的情况得到改善^[23],进而提高肿瘤对放化疗及免疫治疗的应答,并降低肿瘤细胞渗入血管从而抑制肿瘤转移^[24]。

2 重组人血管内皮抑制素的应用现状

罗永章等在前人研究的基础上,通过改良内皮抑制素的蛋白结构,创造了重组人血管内皮抑制素(商品名:恩度),经过多年的临床试验验证,最终于2005年作为一种新型抗血管生成靶向药物成功进入临床。

2.1 重组人血管内皮抑制素的应用指南更新

根据最新诊治指南(或专家共识),明确指出在晚期NSCLC、恶性黑色素瘤、转移性鼻咽癌及骨和软组织肉瘤中,重组人血管内皮抑制素可作为推荐使用的治疗药物。孙燕等^[8]研究指出,重组人血管

内皮抑制素联合长春瑞滨和顺铂(NP)方案组治疗晚期NSCLC相较于安慰剂组,可明显提高客观缓解率(objective response rate, ORR)(35.4% vs. 19.5%)并且延长总的中位肿瘤进展时间(time to progression, TTP)(6.3个月 vs. 3.6个月),且两组间的不良反应无显著差异,具有较好的临床应用前景。Ming等^[25]Meta分析指出,重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗联合铂类双药化疗(platinum-based doublet chemotherapy, PBDC)方案组治疗NSCLC的ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)显著高于单用PBDC方案组(ORR: 40.3% vs. 25.6%, DCR: 64.7% vs. 78.2%, $P < 0.000\ 01$),且两组间的不良反应发生率相似。2013年由Guo等^[26]研究发现在进展期恶性黑色素瘤的治疗中,重组人血管内皮抑制素联合达卡巴嗪的试验组相较于安慰剂组的中位无进展生存期(progress free survival, PFS, 4.5个月 vs. 1.5个月)有显著改善($P < 0.05$),中位总生存期(overall survival, OS)也有显著改善(12.0个月 vs. 8.0个月; $P = 0.005$),遂2015版的中国黑色素瘤诊治指南推荐将重组人血管内皮抑制素联合达卡巴嗪作为进展期黑色素瘤的一线治疗方案^[27]。

Chen等^[28]的一项前瞻性研究为关于重组人血管内皮抑制素联合吉西他滨加顺铂(GP)方案治疗转移性鼻咽癌的II期临床试验,共纳入28例晚期鼻咽癌患者,其中14例疗效评价为完全缓解(complete response, CR), ORR为85.7%, 1年生存率为69.8%,中位PFS为19.4个月。Chen等^[29]最新研究数据进一步证明重组人血管内皮抑制素联合GP方案治疗转移性鼻咽癌可改善预后且耐受良好,遂2018版的转移性鼻咽癌治疗专家共识指出无论是初诊或治疗后转移的鼻咽癌化疗过程中,均可酌情考虑联合抗血管生成药物提高疗效^[30]。2016年Yang等^[31]研究表明在骨和软组织肉瘤中,抗血管生成治疗联合化疗的实验组相较于单行化疗的对照组, PFS显著增加($P < 0.05$)。在实验组和对照组中,中位PFS(8.6个月 vs. 4.4个月)和临床获益率(clinical benefit rate, CBR)(47.8% vs. 16.7%)具有显著差异($P < 0.05$)。另一项研究^[32]表明重组人血管内皮抑制素联合化疗药物治疗骨肉瘤,在不良反应可耐受的情况下显著提高了无远处转移生存率和无疾病进展生存率。

2.2 重组人血管内皮抑制素的应用挑战

虽然众多研究表明,重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗联合其他治疗在不同肿瘤患者中均可获益,但它在临床的广泛应用仍然面临着诸多挑

战。由于重组人血管内皮抑制素的半衰期仅有10 h左右,血清中无法长期稳定存在,且制作成本高昂,而肿瘤的抗血管生成治疗却需要高剂量、持续给药。因此探索如何维持有效血药浓度问题至关重要。

重组人血管内皮抑制素的不良反应主要包括心脏毒性、消化道反应及过敏反应等,其产生心脏毒性的机制可能是诱导心肌细胞凋亡,虽然在应用的过程中发生率低,但也有发生严重不良反应的可能^[33-34],因此探索重组人血管内皮抑制素的应用过程中提示心脏毒性的早期诊断标志物和抑制心脏毒性作用的治疗靶标显得尤为重要^[35]。消化道反应及过敏反应的发生率极低并且多为可逆性,无需特殊处理即可自行缓解。

3 重组人血管内皮抑制素在肿瘤治疗中的研究进展

3.1 重组人血管内皮抑制素给药方式的优化

重组人血管内皮抑制素的半衰期短,无法在血清中长时间稳定存在,基础研究发现其对肿瘤细胞的抑制作用呈现时间依赖性的特点。经过长期探索,重组人血管内皮抑制素的给药方式由静脉滴注优化为持续静脉泵入。本院开展的一项临床研究,采用重组人血管内皮抑制素15 mg/m²静脉持续泵入7 d同时在窗口期联合化疗药物治疗晚期NSCLC, ORR为44.12%,优于其Ⅲ期和Ⅳ期临床试验的ORR(23.93%; 35.40%),这表明在有效剂量下持续微量泵入重组人血管内皮抑制素同时联合化疗药物治疗晚期NSCLC可提高抗肿瘤疗效^[36]。四川省肿瘤医院的一项研究发现,相较于静脉滴注给药,持续微量泵入重组人血管内皮抑制素可降低药物的心脏不良反应^[37]。由于持续静脉泵入的给药方式使用方便,患者依从性良好,有利于保持药物在体内稳定的血药浓度进而提高疗效,此种给药方式的优势已在多项临床研究中得到验证^[34,38],所以持续微量泵入的给药方式值得在临床推广应用。

3.2 重组人血管内皮抑制素的临床研究

尽管目前只有上述癌症的诊治指南中明确将重组人血管内皮抑制素列为推荐用药,但多项研究包括最新的临床试验均表明,不同肿瘤的患者在化放疗的同时联合抗血管生成靶向治疗均可从中获益。目前在NSCLC、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、卵巢癌、乳腺癌等不同癌症中,多项临床试验广泛开展。陈明等^[39]设计了一项评估抗血管生成治疗联合同步放化疗治疗局部晚期NSCLC的有效性及安全性的Ⅱ期临床研究,结果显示利用重组人血管

内皮抑制素的抗血管生成治疗联合同步化放疗治疗局部晚期NSCLC安全可行,该研究中83%的患者病理为ⅢB期,PFS仍然可长达9.9个月,OS达到了24个月,3年生存率为30%,表现出可观的生存率和局部控制率。在上述Ⅱ期临床研究中发现,患者对每天静脉滴注重组人血管内皮抑制素的依从性稍差,而持续静脉泵入的给药方式使用方便、依从性好、有利于保持药物在体内稳定的血药浓度。王绿化等^[40]观察持续静脉泵入重组人血管内皮抑制素抗血管生成联合EP方案化疗和同期放疗治疗不可切除Ⅲ期NSCLC的有效性及安全性,结果显示:相较于既往EP化疗同步放疗或者同步放化疗联合其他靶向治疗,该项研究显示了更好的生存获益,中位生存时间达到34.7个月,3年生存率为47.7%,且耐受良好。但是,Xu等^[41]一项重组人血管内皮抑制素抗血管生成联合紫杉醇+卡铂化疗以及放疗治疗局部晚期NSCLC的Ⅱ期临床试验却表明,对于局部晚期不可切除的NSCLC,重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗联合放化疗的疗效不明确,仍需进一步验证。以上研究结果意味着在治疗NSCLC时,重组人血管内皮抑制素抗血管生成与放化疗联合的具体治疗方案仍然需要进一步的研究探索。

Zhong等^[42]回顾性分析表明抗血管生成治疗联合放化疗对于无法切除但无全身转移的食管癌患者具有重要意义,通过使肿瘤的脉管系统正常化并改善缺氧从而增强食管鳞状细胞癌的放射应答^[43]。王岐本等^[44]发现重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗联合化疗可显著改善食管癌患者的临床结局。Yao等^[45]研究发现重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗联合化疗有效延长了疾病进展时间[(4.6 ± 0.3)个月 vs. (3.5 ± 0.3)个月, $P=0.03$]和中位OS[(15.8 ± 1.7)个月 vs. (9.8 ± 0.9)个月, $P=0.01$],且联合运用耐受良好。有研究发现重组人血管内皮抑制素联合FOLFOX4、FOLFIRI方案治疗晚期结直肠癌,比对照组ORR更高,PFS时间延长($P < 0.05$)^[46-47]。Tang等^[48]发现重组人血管内皮抑制素可通过下调VEGF的表达,显著抑制经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)后肝细胞癌的血管生成。武振明等^[49]研究表明采用重组人血管内皮抑制素抗血管生成联合TACE治疗晚期肝癌的患者,与单纯采用TACE的患者相比,PFS有所延长($P < 0.05$),但OS差异无统计学意义。Luo等^[50]也发现重组人血管内皮抑制素可下调卵巢癌中VEGF的表达,其与紫杉醇+顺铂联

合使用治疗晚期卵巢癌的有效率和疾病控制率均有所提高($P < 0.05$),且可改善预后,不良反应轻微。研究发现重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗联合含紫杉醇类药物的化疗治疗乳腺癌相较于单纯化疗也是疗效更优且不增加不良反应^[51-52]。此外,对于肿瘤引起的恶性浆膜腔积液,多项临床试验及研究表明重组人血管内皮抑制素单药腔内给药对治疗恶性胸腔^[53]、腹腔积液有效^[54],同时联合细胞毒药物腔内给药的疗效更优^[55-56]。

随着对肿瘤抗血管生成治疗研究的深入,众多临床研究发现重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗与传统的化疗和(或)放疗联合应用在不同肿瘤的治疗中可以产生稳定的协同增效作用,且不增加不良反应,因此其可能具有良好的应用前景。

4 重组人血管内皮抑制素与其他治疗联合应用

4.1 与免疫治疗联合

近年来,有研究指出应用重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗与免疫治疗可产生协同效应^[57-58]。研究表明,持续的血管生成可通过抑制血管内皮上的黏附受体而发挥免疫抑制作用,而血管生成抑制剂可使肿瘤血管中的内皮黏附分子表达正常化,所以抗血管生成治疗后可使肿瘤容易受到免疫系统攻击^[59]。此外,由于肿瘤乏氧微环境的免疫抑制作用,重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗可以促进肿瘤血管正常化、减少肿瘤乏氧面积并调节抗肿瘤免疫治疗^[57]。重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗与免疫治疗联合后起到协同抗肿瘤作用,为肿瘤的治疗提供了新策略^[60-62]。

4.2 与表皮生长因子受体类靶向药物联合

随着人们对促肿瘤细胞增殖和生长的分子通路的阐明,通过调节这些通路的分子靶向药物为治疗的选择开辟了新篇章。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和VEGF是在肿瘤恶变中发挥重要作用的两条通路。有研究证明这两条通路具有一定相关性,而且EGFR介导的血管生成部分原因是由于EGF诱导VEGF生成的激活,抗EGFR药物可下调VEGF表达,内皮抑制素可以增加抗EGFR药物的疗效^[63]。Seto等^[64]Ⅱ期临床试验,对于EGFR敏感突变的晚期NSCLC,观察组[抗血管生成治疗联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)类药物]比对照组(单用EGFR-TKI药物)的PFS显著延长(中位PFS:16.0个月 vs. 9.7个月)。Zhao等^[65]进一步证实重组人血管

内皮抑制素联合埃克替尼一线治疗EGFR敏感突变的晚期NSCLC疗效确切,且耐受良好。并且当EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者一线服用EGFR-TKI获得性耐药后,继续服用EGFR-TKI同时添加重组人血管内皮抑制素联合治疗,可有良好的临床获益^[66]。

4.3 与放疗联合

研究表明,重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗联合放疗可更有效地抑制结直肠癌的生长^[67]。研究发现^[68],应用重组人血管内皮抑制素后肿瘤血管密度减少,周皮细胞覆盖增加,伴随着瘤体内氧供应改善,在该时间窗内联合放疗对动物移植瘤的抑制作用显著。并且他们通过对应用重组人血管内皮抑制素后的肺癌患者行^{99m}Tc-HL91乏氧成像和CT灌注成像证实了重组人血管内皮抑制素改善乏氧、联合放疗增敏在人体内同样有效。因“血管有序化”时间窗的存在,在临床上应用重组人血管内皮抑制素时,确定放疗的介入时间至关重要。根据目前的研究,血管有序化时间窗大多集中在应用重组人血管内皮抑制素后的第5~7天,不同肿瘤可能有所不同,期待临床研究的进一步开展,为重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗与放疗联合的最佳时机提供理论基础。

5 总结与展望

21世纪以来,肿瘤治疗的新趋势是靶向与控制,区别于上世纪所推崇的“寻找与破坏”,更应重视改善患者的生活质量,同时兼顾多学科规范综合治疗及个体化治疗。近年来,靶向治疗的发展如火如荼,重组人血管内皮抑制素作为一种泛靶点类重组内皮抑制素抗血管生成药物,具有广谱性、低毒性等优点,可有效抑制肿瘤扩散、延长带瘤生存时间、改善肿瘤患者的生存质量。近几年,肿瘤免疫治疗成为新的研究热点,针对程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)及其受体配体(programmed cell deathligand, PD-L1)抑制剂的问世,开启了肿瘤治疗的新篇章。Huang等^[69]研究表明,重组人血管内皮抑制素抗血管生成治疗提高了过继性细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞疗法对肺癌的疗效,并且揭示了协同抗肿瘤效应的机制,为抗血管生成治疗和免疫疗法在肿瘤中的联合应用提供了新的理论基础。研究表明,重组人血管内皮抑制素可通过重塑肿瘤微环境促使肿瘤内的血管正常化,通过减少肿瘤的乏氧面

积从而调节抗肿瘤免疫治疗。此外,与免疫反应相关的肿瘤血管正常化将有利于肿瘤的化学治疗^[57]。抗血管生成治疗与免疫治疗联合应用可达到协同抗肿瘤作用,这为肿瘤的治疗提供了新思路。

针对多种实体肿瘤,最新的肿瘤诊治指南及多项临床研究表明重组人血管内皮抑制素的抗血管生成治疗与化疗、放疗、免疫治疗以及其他靶向治疗联合使用可提升肿瘤的整理疗效,改善患者的预后。但同时,仍有很多临床问题亟待解决,例如寻求抗血管生成治疗与化疗、放疗联合应用的最佳时间窗,探究与免疫治疗联合的具体策略以及如何更好地评价重组人血管内皮抑制素疗效等,这些仍需要更多严谨的科学试验来探索。随着重组人血管内皮抑制素抑制新生血管机制的进一步研究以及临床研究的深入和拓展,重组人血管内皮抑制素或将在更为广泛的肿瘤治疗领域得到应用,并给肿瘤患者带来更多生的希望。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baace PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075
- [3] Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 548-557
- [4] Ma Y, Jin XB, Chu FJ, et al. Expression of liver-targeting peptide modified recombinant human endostatin and preliminary study of its biological activities [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(18): 7923-7933
- [5] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186
- [6] Fu Y, Tang H, Huang Y, et al. Unraveling the mysteries of endostatin [J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(6): 613-626
- [7] Xu M, Xu CX, Bi WZ, et al. Effects of endostar combined multidrug chemotherapy in osteosarcoma [J]. *Bone*, 2013, 57(1): 111-115
- [8] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4(4): 440-448
- [9] Li B, Wu X, Zhou H, et al. Acid-induced unfolding mechanism of recombinant human endostatin [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(9): 2550-2557
- [10] Chamani R, Asghari SM, Alizadeh AM, et al. The antiangiogenic and antitumor activities of the N-terminal fragment of endostatin augmented by Ile/Arg substitution; The overall structure implicated the biological activity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864(12): 1765-1774
- [11] Han Q, Fu Y, Zhou H, et al. Contributions of Zn(II)-binding to the structural stability of endostatin [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(16): 3027-3032
- [12] Zhou H, Wang W, Luo Y. Contributions of disulfide bonds in a nested pattern to the structure, stability, and biological functions of endostatin [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11303-11312
- [13] Chamani R, Asghari SM, Alizadeh AM, et al. Engineering of a disulfide loop instead of a Zn binding loop restores the anti-proliferative, anti-angiogenic and anti-tumor activities of the N-terminal fragment of endostatin: Mechanistic and therapeutic insights [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 72(1): 73-82
- [14] Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network [J]. *Mol Cell*, 2004, 13(5): 649-663
- [15] Shi H, Huang Y, Zhou H, et al. Nucleolin is a receptor that mediates antiangiogenic and antitumor activity of endostatin [J]. *Blood*, 2007, 110(8): 2899-2906
- [16] Sudhakar A, Sugimoto H, Yang C, et al. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4766-4771
- [17] Macdonald NJ, Shivers WY, Narum DL, et al. Endostatin binds tropomyosin. A potential modulator of the antitumor activity of endostatin [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 25190-25196
- [18] Yu Y, Moulton KS, Khan MK, et al. E-selectin is required for the antiangiogenic activity of endostatin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(21): 8005-8010
- [19] Dixelius J, Cross M, Matsumoto T, et al. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(7): 1944-1947
- [20] Liu L, Qiao Y, Hu C, et al. Endostatin exerts radiosensitizing effect in non-small cell lung cancer cells by inhibiting VEGFR2 expression [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(1): 18-26
- [21] De Palma M, Bizziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-474

- [22] Chan SF, Wang H T, Huang KW, et al. Anti-angiogenic therapy renders large tumors vulnerable to immunotherapy via reducing immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2012, 320(1): 23-30
- [23] Viallard C, Larrivee B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426
- [24] Stockmann C, Schadendorf D, Klose R, et al. The impact of the immune system on tumor: angiogenesis and vascular remodeling[J]. *Front Oncol*, 2014, 4(1): 69
- [25] Rong B, Yang S, Li W, et al. Systematic review and meta-analysis of Endostar(rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(1): 170
- [26] Cui C, Mao L, Chi Z, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1456-1463
- [27] Guo J, Qin S, Liang J, et al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of melanoma (2015 Edition) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2016, 5(4): 57
- [28] Jin T, Li B, Chen XZ. A phase II trial of Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma (NCT01612286)[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(6): 317-323
- [29] Jin T, Jiang F, Jin Q F, et al. Endostar combined with gemcitabine and cisplatin chemotherapy for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma: an update [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 286-291
- [30] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会,陈晓钟,李金高,等. 转移性鼻咽癌治疗专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1): 23-28
- [31] Xing P, Zhang J, Yan Z, et al. Recombinant humanized endostatin(Endostar)combined with chemotherapy for advanced bone and soft tissue sarcomas in stage IV [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36716-36727
- [32] 徐海荣,李斌,黄真,等. 化疗联合重组人血管内皮抑制素治疗 II B 期骨肉瘤的前瞻性同期对照非随机临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(5): 421-425
- [33] Gao SR, Li LM, Xia HP, et al. Clinical observation on recombinant human endostatin combined with chemotherapy for advanced gastrointestinal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9): 4037-4040
- [34] 吕远,姜镛,马春华,等. 重组人血管内皮抑制素静脉持续泵入联合窗口期动脉灌注化疗治疗晚期肺鳞癌的临床观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(8): 500-504
- [35] 覃晶,钱新宇,李爱民,等. 重组人血管内皮抑制素心脏毒性作用的靶标及作用机制研究[J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(6): 336-341
- [36] 周青,胡静雯,尹荣,等. 重组人血管内皮抑制素静脉泵入联合窗口期化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(12): 1113-1117
- [37] 张健,杨青,邢燕,等. 两种方式输注恩度联合化疗治疗晚期恶性肿瘤患者的效果观察和护理[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2012, 25(3): 184-186
- [38] 马红莲,惠周光,赵路军,等. 不可切除 III 期 NSCLC 持续静脉泵注恩度联合同期放疗前瞻性多中心 II 期临床试验初步结果[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(2): 114-119
- [39] Bao Y, Peng F, Zhou QC, et al. Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(2): 161-166
- [40] Zhai YR, Hui Z, Ma H, et al. Continuous intravenous infusion recombinant human endostatin combined with concurrent chemoradiation therapy in unresectable stage III non-small lung cancer- results of a multicenter phase 2 study (NCT01733589) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Physic*, 2017, 99(2): S104
- [41] Sun XJ, Deng QH, Yu XM, et al. A phase II study of Endostatin in combination with paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 266
- [42] Zhong Z, Gu X, Zhang Z, et al. Recombinant human endostatin combined with definitive chemoradiotherapy as primary treatment for patients with unresectable but without systemic metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1019): e1104-1109
- [43] Zhu H, Yang X, Ding Y, et al. Recombinant human endostatin enhances the radioresponse in esophageal squamous cell carcinoma by normalizing tumor vasculature and reducing hypoxia [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14503
- [44] 江来,赁可,杨进源,等. 人重组内皮抑素辅助化疗对食管癌疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(29): 5705-5707
- [45] Yao J, Fan L, Peng C, et al. Clinical efficacy of endostar combined with chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer: results from a retrospective study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70788-70797
- [46] Xu HX, Huang XE, Qian ZY, et al. Clinical observation of Endostar (R) combined with chemotherapy in advanced colorectal cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11): 3087-3090
- [47] Li BL, Hu XL, Zhao XH, et al. Endostar combined with

- irinotecan/calcium folinate/5-fluorouracil (FOLFIRI) for treating advanced colorectal cancer: A clinical study [J]. *J Chemother*, 2015, 27(5):301-306
- [48] Bao Y, Feng WM, Tang CW, et al. Endostatin inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(117):1566-1568
- [49] 刘琪, 武振明, 齐秀恒, 等. 恩度肝动脉灌注联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌的生存分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(2):225-227
- [50] Zhang C, Deng WY, Li N, et al. Clinical observation and therapeutic evaluation of intravenous pump of recombinant human endostatin combined with TP regimen in treating patients with advanced ovarian cancer [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(3):158-162
- [51] Chen J, Yao Q, Huang M, et al. A randomized Phase III trial of neoadjuvant recombinant human endostatin, docetaxel and epirubicin as first-line therapy for patients with breast cancer (CBCRT01) [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(10):2130-2138
- [52] Huang W, Liu J, Wu F, et al. The efficacy and safety of endostar combined with taxane-based regimens for HER-2-negative metastatic breast cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21):31501-31507
- [53] Biaoxue R, Xiguang C, Hua L, et al. Thoracic perfusion of recombinant human endostatin (Endostar) combined with chemotherapeutic agents versus chemotherapeutic agents alone for treating malignant pleural effusions: a systematic evaluation and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):888
- [54] Xue S L, Deng X, Liu Y, et al. Intraperitoneal recombinant human endostatin combined with chemotherapy for refractory malignant ascites due to gastrointestinal cancer: a pilot study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(121):118-123
- [55] 秦叔逵, 杨柳青, 梁军, 等. 腔内应用重组人血管内皮抑制素和/或顺铂治疗恶性胸腹腔积液的前瞻性、随机对照、全国多中心Ⅲ期临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3):193-202
- [56] Zhao WY, Chen DY, Chen JH, et al. Effects of intracavitary administration of Endostar combined with cisplatin in malignant pleural effusion and ascites [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1):623-628
- [57] Xu Q, Gu J, Lv Y, et al. Angiogenesis for tumor vascular normalization of Endostar on hepatoma 22 tumor-bearing mice is involved in the immune response [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3437-3446
- [58] Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(2):185-204
- [59] Bruno A, PaganI A, Pulze L, et al. Orchestration of angiogenesis by immune cells [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:131
- [60] Liang J, Liu X, Xie Q, et al. Endostatin enhances antitumor effect of tumor antigen-pulsed dendritic cell therapy in mouse xenograft model of lung carcinoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(4):452-460
- [61] Guo H, Liu Y, Gu J, et al. Endostatin inhibits the growth and migration of 4T1 mouse breast cancer cells by skewing macrophage polarity toward the M1 phenotype [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(6):677-688
- [62] Zhuo H, Zheng B, Liu J, et al. Efficient targeted tumor imaging and secreted endostatin gene delivery by anti-CD105 immunoliposomes [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):42
- [63] Gigante A, Navarini L, Margiotta D, et al. Angiogenic and angiostatic factors in renal scleroderma-associated vasculopathy [J]. *Microvasc Res*, 2017, 114(1):41-45
- [64] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):1236-1244
- [65] Zhao Q, Peng L, Chen F, et al. Icotinib and rh-endostatin as first line therapy in advanced non small cell line cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15):e20074
- [66] Song X, Tian R F, Guo Y, et al. Combination of angiogenesis inhibitor and egfr-tkis in advanced nselc patients who developed acquired resistance [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):S409
- [67] Zhang K, Wang Y, Yu X, et al. Recombinant human endostatin combined with radiotherapy inhibits colorectal cancer growth [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):899
- [68] Meng MB, Jiang XD, Deng L, et al. Enhanced radioreponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling: experimental and clinical evidence [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(1):130-137
- [69] Shi S, Wang R, Chen Y, et al. Combining antiangiogenic therapy with adoptive cell immunotherapy exerts better antitumor effects in non-small cell lung cancer models [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65757