

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：周 辰 熹
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

血管新生抑制劑

廖麗香

前言

血管新生是在促進血管新生傳遞訊息刺激下所誘發的反應，在正常生理機制下，主要發生於傷口癒合或女性生理週期，此過程會受到控制且維期短暫，大約維持 1-2 週；然而病理性的血管新生則不受正常生理機轉所控制。學者們發現，血管新生在人體佔有重要的調控角色，當抑制血管新生的因子太強，可能會因為凝血功能的缺損導致出血、中風、心血管疾病且影響傷口癒合；但是刺激血管新生的因子太強，則可能惡化糖尿病視網膜病變、風濕性關節炎，或是加速腫瘤的惡化與轉移。

早在 1945 年就有學者認為實體腫瘤(solid tumor)的生長與血管生成有很大的相關性。當實體腫瘤不超過 $1-2 \text{ mm}^3$ 時，可以藉由擴散(diffusion)作用獲取養分，但是腫瘤要再進一步長大，則需要有血管新生的幫忙，尤其對於轉移的腫瘤，最少必須有兩個基本步驟：原生腫瘤有血管生成，讓腫瘤細胞進入血液；轉移的惡性細胞在遠端組織必須有血管生成，使轉移的腫瘤得以生長。

腫瘤之血管新生

腫瘤是否增長或轉移，與腫瘤所處的微環境(microenvironment)有密切關聯。其中「缺

本期要目

- 血管新生抑制劑……………廖麗香
- 複雜性腹腔內感染治療概述……………林雅如
- 新藥通知……………藥品諮詢組

氧」是一個很重要的誘發環境，而腫瘤細胞就具有造成細胞環境缺氧的能力，誘發血管新生的微環境。另外，腫瘤本身及周邊的間質細胞所分泌的某些因子，也具有調控腫瘤血管新生的作用。

腫瘤細胞在較多的血管生成因子與環境下，開始血管新生的步驟，這些步驟可以簡單分為兩期：

一、活化期(activation phase)：

內皮細胞分泌 proteinase 與 heparanase 消化酵素，分解血管周圍的基底膜構造，而當基質的結構被溶解破壞的過程中，會自然地釋出血管新生因子以便修復血管腔，由於內皮細胞與細胞間的連結有了隙縫，新生的血管向著有刺激因子的來源生長，由於內皮細胞不斷的複製與移動，慢慢形成新的血管腔。

二、消退期(resolution phase)：

由於新的血管形成了周邊細胞及基底膜重建，且會慢慢的成熟與穩定，不過，由於腫瘤血管生成的消退期並不完全，導致新生的血管往往是不規則且形狀扭曲。

如前所述，血管新生對於傷口癒合是正常

的生理現象，此時新生的血管快速形成且回復穩定，在受傷與癒合的過程中有很好的平衡。然而在腫瘤的血管新生過程，並不具平衡性，如同不會癒合的傷口一樣，為了讓傷口癒合血管只好不停地生長。因此，腫瘤細胞新生的血管成為不規則(管徑大小不一、角度任意彎曲)且不具紮實的血管結構。

血管新生之調控

就目前而言，有關血管新生的調控，大多數學者都認同“血管新生調控開關”(angiogenic switch)的理論。以腫瘤細胞必須藉由血管生成獲取營養而生長的理論為基礎，在無血管生成(開關關閉)的環境，腫瘤無法藉由擴散的機轉獲取營養時，便會停止生長，但若是體內血管新生的因素增加(開關啟動)，腫瘤細胞也就能進一步生長；反之，若體內的抗血管新生因子較強時，腫瘤細胞有可能被控制在一定的大小。

由於 angiogenic switch 理論的提出，誘發(proangiogenic)與抑制(antiangiogenic)血管新生的因子如雨後春筍般地被發現，目前已發現的因子已超過 40 個(圖一)。

血管新生之誘發因子與抑制因子

對於誘發血管新生因子的發現，以 VEGF(vascular endothelial growth factor，目前已知包含 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及 VEGF-E)為例，其中 VEGF-A 是最早被發現且研究最多的因子。VEGF-A 幾乎存在於所有的實體腫瘤，其過度表現與腫瘤的惡化與進展有密切關聯，是一個不好的預後因子；且除了本身具有血管新生作用外，VEGF-A 也會藉由誘發細胞內的訊息路徑，進而抑制癌細胞的凋亡。其他誘發血管新生因子如 FGF(fibroblast growth factor)、PDEGF(platelet-derived endothelial growth factor)與

angiopoetins 等，也都有相當的發展與相關藥物研發中。

抑制血管新生的因子則包含 thrombospondin-1、endostatin 與 angiostatin，研究發現腫瘤細胞本身就能產生抑制血管新生的因子(如 endostatin 與 angiostatin)，動物試驗已經證實，注射 angiostatin 可以抑制腫瘤的血管新生，進而抑制腫瘤細胞轉移。

血管新生抑制劑發展之理論基礎

早在 1971 年，學者 Folkman 將腫瘤細胞移植到兔子的眼睛，藉由實驗發現：腫瘤細胞在無血管的眼房水並無生長的現象；但是在有血管的虹膜，腫瘤細胞以 20 倍的速度生長至 $2-3\text{mm}^3$ 。當時即提出假說：阻斷血流的供給，可以使腫瘤細胞停止生長甚至縮小。從此，腫瘤血管新生的分子機轉開始被廣泛的探討及研究，促進血管新生因子、抑制血管新生因子、這些因子的接受體與傳遞訊息，一個一個被發現，我們對於腫瘤的血管新生也有越來越多的認識。

有關血管新生抑制劑發展的理論基礎，大約包含以下幾點：

- 一、所有的實體腫瘤都必須倚靠血管新生獲取營養及生長。
- 二、血管新生抑制劑可以作用於腫瘤細胞的微環境，不像傳統化學療法一定要穿過內皮障壁才能發揮作用。
- 三、血管新生只有在特定的情況發生，並推論抑制血管新生應該不會引起嚴重的副作用。
- 四、相對於腫瘤細胞，內皮是較穩定的細胞，血管新生抑制劑以內皮細胞為目標，較不容易產生抗藥性。

血管新生抑制劑之發展

在研究中發現，許多實體腫瘤(如：腦瘤、

肺癌、乳癌、消化道及泌尿道腫瘤)與血液惡性疾病(如：淋巴瘤、多發性骨髓瘤及白血病)都有 VEGF 過度表現的現象；由於 VEGF 對腫瘤血管新生扮演重要的角色，因此許多抗血管新生藥物的設計為阻斷 VEGF 的訊息傳遞。在機轉上，藉由幾種方式來阻斷 VEGF 的訊息傳遞：(1)阻斷 VEGF-A 的生合成；(2)阻斷 VEGF-A 的分泌；(3)製造可以中和 VEGF-A 的抗體；(4)製造可以捕捉 VEGF 的接受器(receptor)與(5)製造可以中和 VEGFR 的抗體。

Bevacizumab(Avastin[®]) 是最具代表性的血管新生抑制劑，自老鼠身上所得對抗 VEGF 的單株抗體，利用基因工程的方式，將大部份的結構改造成人類蛋白質。如此，注射到人體後，較不會因為物種的不同而產生對抗 bevacizumab 的中和抗體。Bevacizumab 在 1994 年取得 FDA 核准上市，合併第一線標準療法用於治療轉移性結腸直腸癌；1996 年 10 月獲得核准與 carboplatin 及 paclitaxel 併用，作為對無法切除、局部進展、復發性或轉移性非鱗狀細胞非小細胞肺癌(non-squamous cell lung carcinoma, NSCLC)的第一線治療用藥。

另外，許多小分子的酪氨酸激酶(tyrosine kinase)抑制劑也都具有抑制 VEGFR 的作用，屬於這類作用機轉的發展中新藥更是不勝枚舉。Sorafenib(Nexavar[®])以抑制細胞傳遞訊息路徑 Raf-1 而發展的新藥，由於它也同時具有抑制 VEGFR 的作用，因此被分類為血管新生抑制劑。在第 3 期隨機、安慰劑對照的臨床試驗中，超過 900 位已對先前全身性療法失敗的惡性腎細胞癌病患，在整體存活率相較於安慰劑(15.9 個月)有意義地提高為 19.3 個月($p=0.015$)，FDA 於 2005 年 12 月核准 sorafenib 用於惡性轉移性腎細胞癌。Sunitinib(Sutent[®])是另一個具有多重抑制作用的小分子酪氨酸激酶抑制劑，對於多項標的(包含 VEGFR、

FLT3、c-KIT 與 PDGFR)都具有抑制作用；2006 年 1 月，FDA 同時核准 sunitinib 用於惡性腎細胞癌以及對 imatinib mesylate(Glivec[®])無法耐受或治療後仍惡化的胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。相較於臨床試驗發現 sunitinib 能延緩胃腸道基質瘤的生長，其核准於惡性腎細胞癌主要是由於能使腫瘤縮小。而 vatalanib(PTK787/ZK 222584)、zactima(ZD6474)與 semaxanib(SU5416)都是已經進行到 phase III 的試驗中新藥，具有抑制血管新生作用的小分子酪氨酸激酶抑制劑，在未來的發展不容小覷。

除了對 VEGF 作用產生抑制血管新生的效果，目前也有許多發展中或已發展的藥物，藉由不同的機轉來達到抑制血管新生的效果。這些藥物包括 angiostatin、endostatin(為內生性血管生成抑制劑，可直接抑制血管新生作用)。Marimastat、neovastat 屬於基質金屬蛋白酶 MMP[Matrix MetalloProteinase]抑制劑，細胞外基質裂解是腫瘤血管新生的初始步驟，而 MMP 是細胞外基質裂解的重要蛋白酶，故抑制 MMP 在機轉上能抑制血管新生的發生。Everolimus 屬於 mTOR[mammalian Target of Rapamycin]抑制劑，而 mTOR 在細胞分裂與生長的訊息傳遞上扮演重要的角色。Vitaxin 屬 integrin $\alpha\beta 3$ 接受器抑制劑，integrin $\alpha\beta 3$ 表現於分裂中的內皮細胞，是典型的促血管新生因子。

Thalidomide 也具有抑制血管新生的效果，但機轉未明。原本 thalidomide 上市於 1956 年，用於防止孕吐有很好的效果，但是因為發現了它是造成海豹肢寶寶的罪魁禍首，而於 1961 年被迫撤離市場。後來的研究發現，thalidomide 在胎兒發展的過程中影響血管形成，由於藥物改變了新生血管的生長和發育，導致服藥後的孕婦生下先天缺陷的寶寶。1992 年 thalidomide 被證實具有抑制血管新生的活

性，並於 1998 年獲得 FDA 核准用於治療癩風結節性紅斑而重新上市，後來也被核准用於新診斷的多發性骨髓瘤。Thalidomide 的作用機轉還沒有被確認，根據體外和體內的研究，已經有幾個可能的機轉被提出。在多發性骨髓瘤的病人，thalidomide 活性的潛在模式包括直接抑制骨髓瘤細胞生長和生存、抑制血管新生、抑制腫瘤壞死因子(TNF- α)的製造、抑制某些幫助白血球移動的細胞表面黏著分子、影響間白素(interleukin)和干擾素(INF- γ)等。

COX2 抑制劑除了抗發炎的作用外，也能減少促血管新生因子(EGF 及 VEGF)的表現，因此，在學理上也具有抑制血管新生的作用。家族性大腸息肉症(familial adenomatous polyposis, FAP)是大腸直腸癌的高危險族群，臨床試驗證實，celecoxib 能夠減少家族性大腸息肉症的息肉數目。除此之外，對於 celecoxib 用於預防前列腺及子宮頸癌的角色，也有不少的臨床研究正在進行中。

血管新生抑制劑之現況與未來

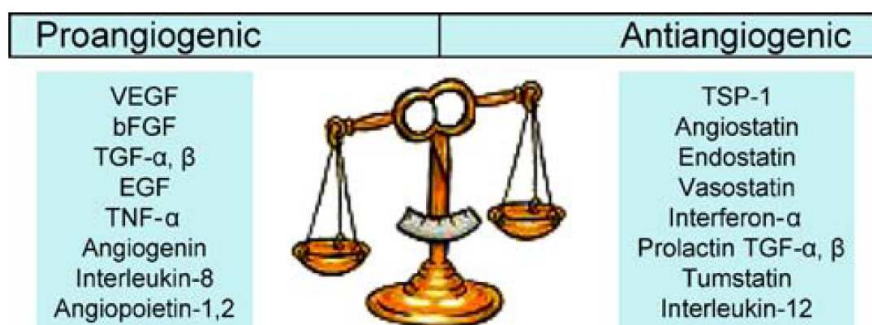
临床上藉由抑制血管新生之機轉而發揮作用的藥物相當多，雖然抑制腫瘤血管新生的觀念自 1971 年至今已有數十年時間，也儘管臨床前試驗的證據顯示血管新生抑制劑有優越的抗腫瘤效果，甚至可以完全阻止腫瘤細胞的進展，但是進入實際的臨床使用後，卻看不到血管新生抑制劑真正發揮學理上預期的療效。上市的血管新生抑制劑，也只有 bevacizumab 有較明確的角色。在临床上 bevacizumab 確實具有優越的抗腫瘤效果，但是無論是在轉移性結腸直腸癌，或是對無法切除、局部進展、復發性或轉移性非鱗狀細胞非小細胞肺癌，或是非 HER-2 表現型的惡性乳癌，bevacizumab 仍需合併其他化學治療藥物。

綜上所述，我們對於血管新生抑制劑是否擲入過多的期待？血管新生的過程與步驟事實上是相當細微且繁複，更牽涉到許多分子層次的訊息傳遞。而依此機轉所研發的藥物若只單一抑制血管新生的作用(例如：只抑制 VEGF 的 bevacizumab、直接抑制血管內皮生長的 angiostatin)，雖在體外試驗或動物試驗能夠有效壓制腫瘤生長，但是臨床上複雜的環境，就可能導致單一藥物無法達到治療的實質效果。目前臨床上對於血管新生抑制劑，確實也是藉由合併療法(或是單一藥物卻有多重機轉，如：sorafenib、sunitinib)的應用，而達到抑制腫瘤生長的療效。

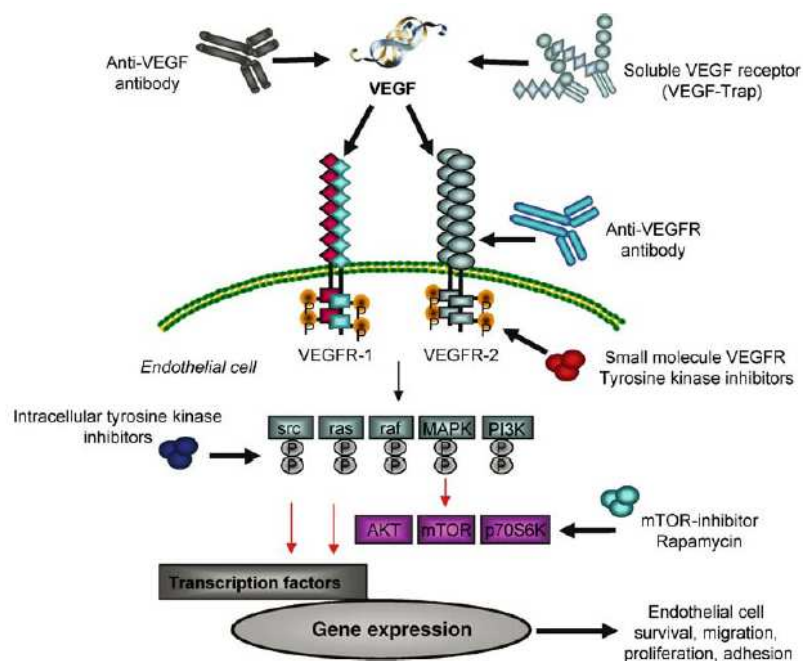
事實上，血管新生抑制劑在經過數十年的研究，仍有一些無法解釋的困境存在：

- 一、不同型態的腫瘤對於血管新生抑制的反應不同。
- 二、相同型態的腫瘤對於相同的血管新生抑制治療反應不同。
- 三、在病人的篩選上缺乏可信賴的生物標記(biomarkers)。
- 四、腫瘤病患在一開始接受血管新生抑制療法時可能有不錯的反應，但後續卻發展出抗藥性。
- 五、罕見卻致命的心血管栓塞副作用。
- 六、如何選擇合適的合併化學治療。
- 七、需要持續性的使用。
- 八、如何決定適當的劑量？最大耐受劑量是否相等於最佳療效劑量？

這些临床上所遭遇的問題，可能需要對於分子層次的機轉有更鉅細靡遺的了解才能進一步解釋。而未來血管新生抑制劑陸續發展與上市之後，相信更多的臨床經驗也能提供我們對於血管新生抑制療法有更多的認知，進而更有效的運用。



圖一、誘發與抑制血管新生因子的例子與其平衡關係
(轉載自 Langenbecks Arch Surg 2007; 392:371-379)



圖二、VEGF 的訊息傳遞與抑制 VEGF 傳遞的藥物作用機轉
(轉載自 Langenbecks Arch Surg 2007; 392:371-379)

參考文獻

1. Cao Y. Angiogenesis: What can it offer for future medicine? Exp Cell Res. 2010; 316: 1304-8.
2. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med. 2008; 358: 2039-49.
3. Khosravi Shahi P, Fernández Pineda I. Tumoral angiogenesis: Review of the literature. Cancer Invest. 2008; 26: 104-8.
4. Pang RW, Poon RT. Clinical implications of angiogenesis in cancers. Vasc Health Risk Manag. 2006; 2: 97-108.
5. Pandya NM, et al. Angiogenesis - a new target for future therapy. Vascul Pharmacol. 2006; 44: 265-74.