

Ang-2 和 VEGF 在肾细胞癌治疗中作用的研究进展

王 杰, 韩 晖, 秦珍珍(综述), 刘尚莹(审校)

基金项目: 山西省自然科学基金(编号:2014011038-3)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学(王 杰, 韩 晖, 秦珍珍); 030001 太原, 山西医科大学第一医院泌尿外科(刘尚莹)

作者简介: 王 杰(1988-), 男, 在读研究生, 研究方向: 肾癌的诊治。E-mail: 545712615@qq.com

通讯作者: 刘尚莹(1959-), 男, 医学硕士, 教授, 研究方向: 泌尿外科肿瘤的诊治。E-mail: doctorlsy@sina.com

[摘要] 肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿外科中位居第二的恶性肿瘤, 晚期 RCC 的治疗方法有限, 放疗和化疗均不敏感。最近开展的靶向治疗为 RCC 患者带来了福音。肿瘤的靶向治疗的作用机理主要是抑制肿瘤血管形成和肿瘤细胞增殖。肿瘤血管形成受多种因素的影响, 受如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种因子调节。促血管生成素-2(Angiopoietin-2, Ang-2)已被表明是血管形成的一个关键因子。有临床研究证明, 通过阻断 VEGF 来治疗 RCC 已经成为一种有效方法。Ang-2 和 VEGF 在调节血管形成的过程中呈协同作用。随着对 Ang-2、VEGF 的深入研究发现, Ang-2 不仅可能作为靶点运用于 RCC 治疗, 而且可能联合 VEGF 应用于 RCC 的治疗。该文就 Ang-2 和 VEGF 在 RCC 治疗中作用的研究概况作一综述。

[关键词] 肾细胞癌; 促血管生成素-2; 血管内皮生长因子; 治疗

[中图分类号] R 737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)05-0497-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.05.31

Research progress of Ang-2 and VEGF in treatment of renal cell carcinoma WANG Jie, HAN Hui, QIN Zhen-zhen, et al. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

[Abstract] Renal cell carcinoma(RCC) is the second malignant tumors in the department of urology. The treatment of advanced RCC is limited, because it is not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. Recently, targeted therapy has brought hope for the patients with RCC. Tumor targeted therapy mainly inhibits tumor angiogenesis and tumor cell proliferation. Tumor angiogenesis is influenced by many factors, and is regulated by many factors, like vascular endothelial growth factor(VEGF). Angiopoietin-2(Ang-2) has been shown to be a key regulator factor of angiogenesis. Clinical studies have confirmed that blocking VEGF has become an effective way to treat RCC. VEGF and Ang-2 have a synergistic effect on the regulation of angiogenesis. With the developments of these studies, Ang-2 can not only be used as a target for RCC treatment, but also be combined with VEGF in the treatment of RCC. The research progress of Ang-2 and VEGF in the treatment of RCC is reviewed in this paper.

[Key words] Renal cell carcinoma; Angiopoietin-2; Vascular endothelial growth factor; Treatment

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)约占成人恶性肿瘤的 2%~3%, 其发病率在许多国家呈上升的趋势^[1]。RCC 主要分为透明细胞(80%)和乳头状癌(10%), 其被认为是起源于近曲小管上皮细胞^[2]。此外, 约有 30% 的 RCC 患者最初只有器官局限性疾病, 但最终发展为进展期肿瘤。转移性肾癌(mRCC)的预后较差及对化疗耐药是众所周知, 传统的免疫治疗对少数患者有一定效果, 如干扰素和白细胞介

素-2^[3]。自 2005 年以来, 通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的七种新的靶向治疗药物已被批准用于治疗 mRCC, 但是具有完整及持久的疗效的任何的靶向治疗是罕见的^[4]。为此有必要研究新的靶向治疗来抗肿瘤血管形成。本文探讨的是将促血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)不仅可能作为靶

点运用于 RCC 治疗,而且可能联合 VEGF 应用于 RCC 的治疗。

1 Ang-2 及其在 RCC 血管形成中的作用

随着对促血管生成素家族(Angiopoietin, Ang)及其受体不断深入的研究,发现其与 RCC 的发病有密切的联系。近年来多种研究发现 Ang 家族是与血管新生、成熟相关的因子,该家族包含 Angiopoietin-1、2、3、4(Ang-1、2、3、4)等。Ang 及与特异性受体 Tie2 的结合对肿瘤血管的新生以及调节血管的生长、稳定、重塑与成熟等发挥着重要作用。Ang-2 是一种内皮细胞源性生长因子,在血管和淋巴管中以自分泌的方式与内皮细胞酪氨酸激酶受体 Tie2 相结合^[5]。Ang-2 可通过竞争性抑制 Ang-1 与特异性受体 Tie-2 的结合来达到破坏血管的发育成熟及重塑,从而拮抗 Ang-1 稳定血管的作用。有研究表明 Ang-2 可通过促进内皮细胞中祖细胞的迁移及黏附在内皮细胞上的单层细胞,从而促进了血管形成^[6]。Ang-2 在血管内皮细胞中的表达,调节了内皮细胞增殖、血管重构、肿瘤血管形成及转移^[7,8]。抑制 Ang-2 可促进血管的稳定性和减少血管形成^[8]。Ang-2 在人体正常的动态平衡中表达水平低,但在以血管渗漏和炎症水平增加为特点的许多人类疾病中是增高的,如脓毒症^[9]、癌症,其中包括 RCC^[10]。目前 Ang-2 已被证实是一种与肿瘤新生血管形成密切相关的糖蛋白,Ang-2 在肿瘤新生血管区的高表达,能够促进 RCC 的快速增长及转移,并预示着患者预后可能较差。临床研究表明 Ang-2 的阻断剂可以阻断肿瘤生长及血管形成,特别是当结合 VEGF 的抗血管形成治疗^[11]时可以抑制肿瘤随淋巴结转移、远处转移^[12]。Ang-2 拮抗剂与紫杉醇相结合用于Ⅲ期卵巢癌的试验已经在临床开展^[13],而最近,舒尼替尼在Ⅱ期 RCC 的试验已开展^[14],但还需要更多的临床研究来探讨评估 Ang-2 在阻断人类肿瘤血管生成中的作用。有报道称,Ang-2 mRNA 水平的表达可以预测乳腺癌^[15]预后,高循环 Ang-2 水平可以预测转移性大肠癌^[16]、转移性肾癌 mRCC^[17]和黑色素瘤^[18]的不利结果。有学者的研究表明低循环水平的 Ang-2 的 mRCC 患者接受舒尼替尼一线治疗的效果更好^[17]。Rautiola 等^[19]的研究表明 Ang-2 在肿瘤血管内皮细胞特异表达,但不在肿瘤细胞中表达;Ang-2 在原发性肿瘤血管中的高表达并不影响初始舒尼替尼治疗 mRCC 的效果。上述 Ang-2 是来自于不同测量方法因而造成 Ang-2 表达的差异。目前还未有研究表明在 mRCC

患者中循环 Ang-2 的水平是否与原发肿瘤 Ang-2 的表达有联系。另外,Ang-2 通过转移性结节或宿主血管的表达对疾病有更普遍的反应,这可能有助于对血清 Ang-2 在 RCC 中作用的研究。的确,高循环水平的 Ang-2 预示许多非癌症疾病的后果不良,如脓毒症和疟疾^[9,20]。在这些疾病中,在正常血管中活化的内皮细胞可能分泌 Ang-2^[21]。有研究表明通过免疫组化法检测 Ang-2 可能存储在血管内皮细胞中的分泌性细胞器 WPB(Weibel-Palade body, WPB)中,这可能与肿瘤相关的 Ang-2 生物利用度没有联系^[21]。因此以自分泌的方式作用在血管内皮中的 Ang-2 与循环中的 Ang-2 两者在肿瘤血管生成的相关性还有待进一步研究。然而,迄今为止的研究很少有直接证据证明 Ang-2 蛋白表达在人类肿瘤组织中,这主要是由于缺乏可靠的免疫组化方法。因此,在不同类型的 RCC 肿瘤组织中 Ang-2 表达尚未确定,Ang-2 蛋白在 RCC 中的表达对肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖、抗血管生成治疗的反应仍是未知的。

2 VEGF 及其在 RCC 血管形成中的作用

VEGF 是具有高选择性内皮细胞有丝分裂素的糖蛋白二聚体,通过与 VEGF 受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)相结合,引起一系列信号传导来促进血管内皮细胞增殖,并且参与多种肿瘤血管新生的起始和延续,能促进血管的形成和肿瘤的生长,与肿瘤血管形成数目密切相关。目前的研究证明 VEGF 参与多种肿瘤的血管形成。VEGF 具有多种生物学功能活性:(1)促进血管内皮细胞的分裂、增殖和重建,进而促进血管形成;(2)增加血管的通透性:VEGF 是最强烈的引起血管通透性增加的物质,血管通透性增加为肿瘤新生血管的形成以及肿瘤细胞的生长所需营养物质创造了有利的条件;(3)促进生成血管的支持物;(4)抑制肿瘤细胞的凋亡^[22]。VEGF 在 RCC 患者组织中的表达与无瘤生存期(disease-free survival, DFS)呈负相关,是独立的预后因素^[23]。Yildiz 等^[23]研究发现了 VEGF 的表达和 RCC 肿瘤分级有一个显著的相关性。而 Kawai 等^[24]发现 VEGF 的表达与 RCC 肿瘤分级无显著相关性,他们认为,这种关系的缺乏可能是由于 VEGF 基因多态性,并在改变 VEGF 的表达和影响 RCC 患者生存的进展中发挥了关键的作用。Yildiz 等^[23]研究发现不同类型的 RCC 细胞中 VEGF 的表达无显著差异。VEGF 靶向治疗药物包含小分子 VEGF 受体抑制剂、单克隆抗体蛋白和信号传导阻制剂等。VEGF 在 RCC 新生血管发生中起关键

作用,并且以 VEGF、VEGFR 及信号传导通路为靶点抑制肿瘤血管形成,并有研究显示以 VEGF 为靶点的靶向治疗在 RCC 上已经取得了一定的疗效^[25]。然而一些学者研究表明 VEGF 及其受体在 RCC 肿瘤细胞中的表达,在 RCC 任何治疗的现状中并没有获益,因此需要对肿瘤的性质和肿瘤血管生成作更进一步的研究^[26]。以往的研究表明,针对 VEGF/VEGFR 通路虽然在减少肿瘤体积及血管密度方面是有效的,但有促进肿瘤进展和转移的风险^[27,28]。因此,尽管已经有针对 VEGF 及其受体的靶向治疗药物在临床 RCC 患者中应用,今后还需要更进一步研讨其机制。

3 Ang-2 与 VEGF 在 RCC 血管形成中的协同作用

Ang-2 与 VEGF 在血管形成中具有协同作用,Ang-2 也可在多环节、多方面弥补 VEGF 的不足,维持血管稳定及完整性。在 VEGF 存在时,Ang-2 可以增强 VEGF 促血管形成,即诱导血管出芽及重塑;促进早期血管生成及后期血管形成的恶性循环。而在没有 VEGF 存在时,因 Ang-2 可通过竞争性抑制 Ang-1 与特异性受体 Tie-2 的结合来达到拮抗 Ang-1 稳定血管的作用,从而使血管退化、消减,并伴有内皮细胞凋亡。这与相关的文献报道相一致^[29]。有研究表明 Ang-2 促进 VEGF 的促血管形成作用^[7];而 VEGF 可以上调 Ang-2 在内皮细胞的表达^[8]。有研究称 Ang-2/Tie2 与 VEGF/KDR 通路在诱导血管生成和肿瘤血管发芽起着协同作用^[11]。一些学者报道称 Ang-2 可能成为一个抗 VEGF 治疗产生耐受性的潜在生物标志物^[7,8]。临床前研究表明 Ang-2 的阻断剂可以阻断肿瘤生长及血管形成,特别是当结合 VEGF 的抗血管形成治疗^[11]时可以抑制随淋巴结转移、远处转移^[12]。Ang-2 拮抗剂与紫杉醇相结合用于Ⅲ期卵巢癌的试验已经在临床开展^[13]。大量的双特异性抗体已在开发,如针对 Ang-2 和 VEGF 双功能催化抗体^[30]。临床试验表明,在晚期实体肿瘤患者联合使用抗 Ang-2 抗体与贝伐单抗是安全的^[11]。这表明,双靶向治疗比针对单一途径靶向治疗是更有效的。总之,Ang-2 和 VEGF 之间的相互作用是复杂的,目前尚未探究充分。

4 展望

通过阻断肿瘤血管的形成,从而扼制其生长、转移,目前是治疗肿瘤的一个研究热点。VEGF 抑制剂被广泛用于癌症治疗,包括 RCC,但最终会发生耐药性,因此不仅需要更进一步研讨其机制,还需要寻求其他影响肿瘤血管的策略。Ang-2 抑制剂、

Ang-2 与 VEGF 双功能催化抗体是很有前途的抗血管形成的方法,目前正在研发中。Ang-2 与肿瘤血管的相互关系及其机制尚未完全清楚,将 Ang-2 作为靶点运用于肾癌治疗需要更进一步的探究。相信在不远的未来,随着 VEGF、Ang-2 及两者之间在肿瘤血管形成和肿瘤细胞增殖中的机制不断的明朗;未来以 Ang-2 抗体,甚至是 Ang-2 和 VEGF 双功能催化抗体抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖可能成为现实,这无疑将成为靶向治疗 RCC 的新途径。

参考文献

- 1 Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669):1119-1132.
- 2 Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(3):243-251.
- 3 Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials[J]. *BJU Int*, 2011, 108(10):1556-1563.
- 4 Escudier B, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 21 Suppl 5:v137-v139.
- 5 Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(9):1271-1280.
- 6 Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(17):11205-11210.
- 7 Hashizume H, Falcón BL, Kuroda T, et al. Complementary actions of inhibitors of angiopoietin-2 and VEGF on tumor angiogenesis and growth[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6):2213-2223.
- 8 Daly C, Eichten A, Castanaro C, et al. Angiopoietin-2 functions as a Tie2 agonist in tumor models, where it limits the effects of VEGF inhibition[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1):108-118.
- 9 Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation[J]. *Tissue Barriers*, 2014, 3(1):e957508.
- 10 Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1):18-26.
- 11 Kienast Y, Klein C, Scheuer W, et al. Ang-2-VEGF-A CrossMab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24):6730-6740.
- 12 Holopainen T, Saharinen P, D'Amico G, et al. Effects of angiopoietin-2-blocking antibody on endothelial cell-cell junctions and lung metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):461-475.
- 13 Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):799-808.
- 14 Atkins MB, Gravis G, Drosik K, et al. Trebananib (AMG 386) in Combination With Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell

- Cancer: An Open-Label, Multicenter, Phase II Study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(30):3431–3438.
- 15 Sfiligoi C, De Luca A, Cascone I, et al. Angiopoietin-2 expression in breast cancer correlates with lymph node invasion and short survival[J]. Int J Cancer, 2003, 103(4):466–474.
- 16 Goede V, Coutelle O, Neuneier J, et al. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy [J]. Br J Cancer, 2010, 103(9):1407–1414.
- 17 Motzer RJ, Hutson TE, Hudes GR, et al. Investigation of novel circulating proteins, germ line single-nucleotide polymorphisms, and molecular tumor markers as potential efficacy biomarkers of first-line sunitinib therapy for advanced renal cell carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(4):739–750.
- 18 Helfrich I, Edler L, Sucker A, et al. Angiopoietin-2 levels are associated with disease progression in metastatic malignant melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4):1384–1392.
- 19 Rautiola J, Lampinen A, Mirtti T, et al. Association of Angiopoietin-2 and Ki-67 Expression with Vascular Density and Sunitinib Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma[J]. PloS One, 2016, 11(4):e0153745.
- 20 Conroy AL, Glover SJ, Hawkes M, et al. Angiopoietin-2 levels are associated with retinopathy and predict mortality in Malawian children with cerebral malaria: a retrospective case-control study[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3):952–959.
- 21 Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, et al. The Tie2-ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell weibel-palade bodies[J]. Blood, 2004, 103(11):4150–4156.
- 22 李光远, 于德新. VEGF 与肾细胞癌研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2009, 24(1):74–78.
- 23 Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, et al. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma[J]. BJU Int, 2004, 93(7):1087–1093.
- 24 Kawai Y, Sakano S, Korenaga Y, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene with the characteristics and prognosis of renal cell carcinomas[J]. Eur Urol, 2007, 52(4):1147–1155.
- 25 Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy [J]. Cancer, 2007, 110(3):543–550.
- 26 Loges S, Schmidt T, Carmeliet P. Mechanisms of resistance to anti-angiogenic therapy and development of third-generation anti-angiogenic drug candidates[J]. Genes Cancer, 2010, 1(1):12–25.
- 27 Pèez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. Cancer Cell, 2009, 15(3):220–231.
- 28 Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis [J]. Cancer Cell, 2009, 15(3):232–239.
- 29 Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF [J]. Science, 1999, 284(5422):1994–1998.
- 30 Doppalapudi VR, Huang J, Liu D, et al. Chemical generation of bispecific antibodies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(52):22611–22616.
- [收稿日期 2016–12–12][本文编辑 谭毅 韦所苏]

新进展综述

肺脏超声在间质性肺疾病检查诊断中的临床应用进展

黄向红(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院超声科

作者简介: 黄向红(1967–), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 腹部及小器官超声。E-mail: 2214776020@qq.com

【摘要】应用超声检查诊断各类肺脏疾病已经成为近年来临床研究和应用的热点, 其具有无辐射性, 价廉便捷, 可床边进行的优点, 与 HRCT (high-resolution computed tomography) 及肺功能有良好的相关性。该文就肺脏超声在间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)检查诊断中的临床应用进展进行综述。

【关键词】肺超声; 临床应用; 间质性肺疾病

【中图分类号】R 56; R 445 【文献标识码】A 【文章编号】1674–3806(2017)05–0500–05

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2017.05.32