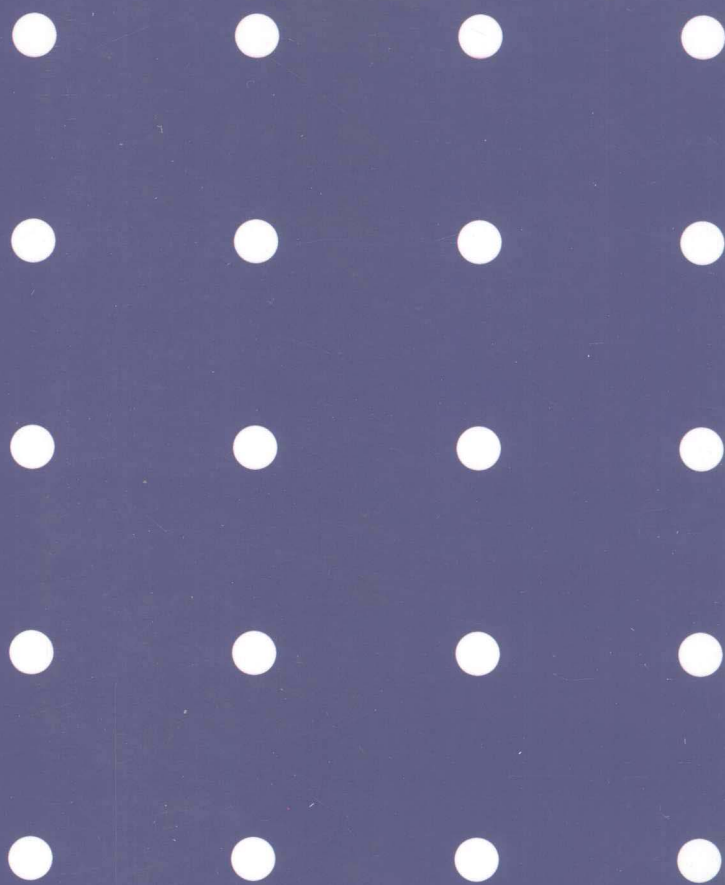
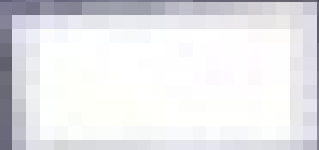




外科学

Surgery Department

潘运龙 等 编著



外科学

Comprehensive Clinical Practice

第11版 下册



Surgery Department

外科学

潘运龙等 编著



暨南大学出版社
JINAN UNIVERSITY PRESS

中国·广州

图书在版编目 (CIP) 数据

外科学 / 潘运龙等编著. —广州: 暨南大学出版社, 2012. 8
ISBN 978 - 7 - 5668 - 0145 - 6

I. ①外… II. ①潘… III. ①外科学 IV. ①R6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 046439 号

出版发行: 暨南大学出版社

地 址: 中国广州暨南大学

电 话: 总编室 (8620) 85221601

营销部 (8620) 85225284 85228291 85228292 (邮购)

传 真: (8620) 85221583 (办公室) 85223774 (营销部)

邮 编: 510630

网 址: <http://www.jnupress.com> <http://press.jnu.edu.cn>

排 版: 广州市铨建商务服务有限公司

印 刷: 广东省农垦总局印刷厂

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 17.75

字 数: 442 千

版 次: 2012 年 8 月第 1 版

印 次: 2012 年 8 月第 1 次

定 价: 38.00 元

(暨大版图书如有印装质量问题, 请与出版社总编室联系调换)

序 言

外科学是一门自然科学和社会科学的交叉学科，也是一门理论性和实践性很强的学科。启发外科学研究生的科研思路，提高临床技能，培养优秀的外科学人才，是编写这本《外科学》的目的。这本《外科学》的内容由系列专题讲座组成。其编撰团队来自暨南大学第一临床医学院外科学教研室，这个团队由广东省著名老一辈外科学专家邝公道教授、罗伯诚教授等人薪火相传，再经过团队的孜孜矻矻，在教学层次、教学质量和医疗、科研水平方面不断提升，目前已成为多专业齐头并进、代表性成果不断涌现的国内外科学医疗教学与研究中心之一，为外科学事业的发展作出了突出贡献。暨南大学第一临床医学院外科学教研室是国家外科学博士和硕士学位授予点，肩负着暨南大学多个专业的外科学教学与科研任务，另外还肩负着本科临床医学专业、口腔专业、中医专业等的理论和临床教学。外科学学科点重视科学人才综合素质和团队精神的培养，以及科学道德和学术水平的培养，努力提高研究生和本科生的人才素质。

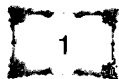
21 世纪的外科学缤纷多彩，微创外科思潮的兴起，将在多方面引发重要的技术革命，在高科技时代的今天，学科发展的速度与过去完全不可同日而语。随着介入技术和微创外科的进一步发展，各种尖端技术对疾病定位和定性诊断精确性的提高，再加上围手术各种辅助措施的高度完善，手术操作的半自动化或自动化，甚至信息化和智能化，手术方式和手术适应症必然有许多改变。未来移植手术将更加成熟，除手术技术高度熟练、手术器械设备精美和完善以外，围移植手术的供体质量、排斥反应的防止和控制、抗感染和器官功能调理等问题会得到更为妥善的解决。同时，袖珍、实用、安全、长效的仿真或功能支持装置，将发挥更加重要的作用。

这本《外科学》教材就是在这个大背景下，我院众多专家根据他们的临床实践和科研成果总结凝集而成的专题突出、不拘格式的专题论著集。相信此书的问世，定会给外科学研究生和医疗同行们在临床科研与实践带来启迪与帮助，成为我院广大外科师生喜爱的良师益友。

暨南大学第一临床医学院院长



2012 年仲夏于暨南园



目 录

序 言	1
第一章 肿瘤血管生成与抗肿瘤血管生成研究	1
第一节 研究背景	1
第二节 研究现状	4
第三节 研究展望	11
第二章 外科病人的代谢和临床营养治疗	16
第一节 人体的基本营养代谢	16
第二节 手术、创伤状态和饥饿状态下的营养代谢	19
第三节 营养状态的评价	20
第四节 肠外营养的临床应用	23
第五节 肠内营养的临床应用	35
第三章 腹腔镜外科及其发展	43
第一节 腹腔镜外科的历史与发展	43
第二节 腹腔镜外科的现状与简介	44
第三节 腹腔镜外科的进展与前景	52
第四章 胆系癌的研究现状与展望	55
第一节 胆系癌的诊治现状	55
第二节 胆囊癌分子生物学的研究进展	58
第三节 胆系癌的诊治展望	62
第五章 骨质疏松症	65
第一节 骨质疏松诊治策略和临床药物选择	65
第二节 骨质疏松性骨折诊疗指南	72
第六章 胸心外科的最新进展	79
第一节 微创外科技术的历史背景	79
第二节 微创技术在胸心外科的进展情况	80
第三节 胸部器官植入技术的历史背景	84
第四节 胸心外科器官植入技术的进展情况	85





第七章 胸交感神经与多汗症	89
第一节 交感神经解剖生理概要	89
第二节 多汗症的分类	90
第三节 原发性多汗症	93
第八章 外科治疗门静脉高压症的几个问题	98
第一节 手术方式	98
第二节 预防性手术的地位	99
第三节 急诊手术的适应证	99
第四节 门静脉高压性脾脏切除问题	99
第五节 胆道疾病合并肝硬化门静脉高压症的外科处理	100
第六节 胃肠道肿瘤病人伴有肝硬化门静脉高压症的外科处理	101
第七节 首次出血的预防	102
第九章 人工关节围手术期处理	104
第一节 研究背景	104
第二节 手术适应证及禁忌证	104
第三节 术前准备	105
第四节 术中处理	108
第五节 术后处理	109
第六节 并发症及其处理	113
第七节 小结	115
第十章 男性不育症的治疗进展	116
第一节 研究背景	116
第二节 研究现状	116
第三节 展望	124
第十一章 临床器官移植的突破与展望	128
第一节 研究背景	128
第二节 研究现状	129
第三节 展望	140
第十二章 青少年特发性脊柱侧弯的研究进展	145
第一节 研究背景	145
第二节 研究现状	145
第三节 展望	150





第十三章 非融合技术在椎间盘退行性疾病治疗中的应用进展	152
第一节 研究背景	152
第二节 研究现状	153
第三节 展望	157
第十四章 立体定向脑内核团毁损治疗癌症顽痛	160
第一节 研究背景	160
第二节 研究现状	161
第三节 展望	168
第十五章 肝移植的现状和展望	169
第一节 肝移植的发展历史	169
第二节 肝移植的现状与进展	170
第三节 肝脏移植术后移植肝肝炎的防治	175
第四节 对移植肝肝病复发的预防研究	176
第五节 肝脏移植的发展前景	177
第十六章 肿瘤干细胞对消化道肿瘤治疗的临床意义	179
第一节 概念、生物学来源和培养	179
第二节 消化道肿瘤干细胞证据和研究进展	185
第三节 尚未解决的科学问题	189
第四节 展望今后的治疗方向——肿瘤干细胞靶向治疗	190
第十七章 整形外科学过去、现在和未来	195
第一节 整形外科发展史简介	195
第二节 现在的整形外科学	197
第三节 整形外科展望及今后的主要研究方向	199
第十八章 科研中动物实验的规范管理	206
第一节 概述	206
第二节 实验动物在医药研究中的历史、现状和发展趋势	206
第三节 实验动物在医药研究中的选择与应用	209
第四节 国内外实验动物管理历史与现状	211
第五节 实验动物法制化、标准化管理的内容	213
第六节 广东省实验动物管理情况	216
第十九章 泌尿外科常见疾病和诊疗进展	219
第一节 前列腺炎	219
第二节 良性前列腺增生	229





第三节 泌尿外科进展之输尿管镜的手术并发症 240

第四节 泌尿外科进展之勃起功能障碍诊治 242

第五节 泌尿外科进展之男性不育的药物治疗 244

第六节 泌尿外科进展之性生活意外与损伤 249

第七节 泌尿外科进展之早泄 251

第二十章 尿石症的诊疗进展 254

第一节 概述 254

第二节 结石形成的危险因素 254

第三节 泌尿系结石的分类 255

第四节 泌尿系结石的诊断 256

第五节 泌尿系结石的治疗 258

第六节 尿路结石的预防和随访 272

后 记 275



第一章 肿瘤血管生成与抗肿瘤血管生成研究

第一节 研究背景

血管生成 (angiogenesis) 是指在原有血管结构的基础上, 以出芽等方式形成新生毛细血管的过程。“angiogenesis”一词始见于 1900 年一篇讨论肾上腺生长的论文, 发表在《约翰霍普金斯医院报告》上。“angio”指血管, “genesis”指起源。血管发生 (vasculogenesis) 即造血干细胞沿血管排列发展为血岛, 血岛中心的细胞发育为血细胞, 而血岛周围的细胞发展为内皮细胞。近期的肿瘤动物模型实验证明了类似的过程, 即骨髓中的造血干细胞通过循环、积聚、融合形成新血管。血管发生对人类肿瘤的作用还不清楚, 多数学者对此机制是否可以作为肿瘤治疗的靶目标尚持保留态度。

肿瘤血管生成即肿瘤组织在原有微血管网的基础上通过“芽生”方式形成新血管, 包括以下几个步骤: 小血管内皮细胞的激活, 细胞外基质的降解, 细胞在基质中迁移、增殖, 内皮细胞组建为中空管道, 管道最终吻合形成新的毛细血管。肿瘤血管生成方式有五种: 马赛克血管 (mosaic vessel) 即内皮细胞和分散的肿瘤细胞本身相间排列组成血管; 血管发生 (vasculogenesis) 即血液或骨髓来源的内皮祖细胞形成新血管; 血管生成拟态 (vasculogenic mimicry) 即肿瘤细胞模拟并取代内皮细胞形成管腔样结构; 血管套叠 (intussusception) 即间质组织掺入已有的血管参与肿瘤血管的构成。

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的病理基础。Folkman 提出肿瘤血管生成依赖学说, 认为肿瘤的生长和转移都依赖于血管生成^[1]。如果没有新生血管供应营养, 肿瘤在达到 1~2 mm 的直径或厚度后 (约 10^7 个细胞) 将不再增大; 反之, 肿瘤体积呈指数增大。根据这一理论提出的抗肿瘤血管生成疗法, 是目前抗肿瘤治疗中一种重要的治疗策略。与以往针对肿瘤细胞本身的化学治疗不同, 抗肿瘤血管生成针对的是肿瘤血管, 通过抑制肿瘤血管生成使肿瘤得不到足够的营养供应, 最终使肿瘤细胞死亡。

血管生成的开关平衡假说认为, 新生血管生成的整个过程受血管生成调节因子的严密调控, 血管生成与否取决于血管生成的促进因子与抑制因子之间的“力量”对比。肿瘤血管的生成正是促进因子增多和/或抑制因子减少的结果。

目前, 鉴定和克隆的与血管生成有关的因子已达 30 多种, 如血管内皮生长因子、血管抑素、内皮抑素等。在众多与血管生成有关的因子中, VEGF (血管内皮生长因子) 是迄今鉴定出来的最重要的血管生成因子, 现已发现的 VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子 (PlGF)^[2]。在血管促进因子中, 尤以 VEGF 及其受体在血管内皮细胞的分化和生长中的作用特别重要。

VEGF 在调节血管内皮细胞的增殖中发挥了重要作用。当配体 VEGF 结合到受体 VEGFR 上时, 受体发生二聚体化、酪氨酸残基磷酸化, 激活下游与促有丝分裂、化学趋化性、抗凋亡等效应相关的信号分子, 从而发挥生物学作用。VEGF 可以诱导血管内皮细胞的多





种蛋白发生磷酸化, 如 PLC- γ 、PI3 激酶、Ras GTP 酶激活蛋白和 Src 家族等。VEGF 诱导血管内皮细胞生长是通过激活 Raf-Mek-Erk 通路实现的。此外, 缺氧 (hypoxia) 是肿瘤血管生成主要的诱因。肿瘤生长依靠于邻近血管, 最终获得氧供, 直到超过一定体积发生缺氧为止。继发缺氧可上调一系列促血管新生因子的表达来诱导肿瘤血管新生的发生, 如 DNA 转录及稳定 mRNA。缺氧诱导产生的转录因子 HIF1 α 可继发调节 DNA 转录, 这些因子是内皮细胞生长和存活的高度特异性因子, 其中包括 VEGF、bFGF、TGF 和 TNF。而 VEGF 和 bFGF 被认为是血管新生过程中最重要的介质。

肿瘤血管由内皮细胞、周细胞/平滑肌细胞及基底膜组成。肿瘤血管与正常血管不同, 其血管扭曲变形、扩张, 排列紊乱, 动静脉吻合异常, 缺乏完整的周细胞覆盖。由于肿瘤细胞增殖导致血管压力增高以及肿瘤促血管生成分子水平异常的共同作用, 使得肿瘤血管结构异常^[3-5], 表现为血管形态扭曲、管壁扩张、呈囊状改变、血管渗漏。血管内皮细胞形态异常, 周细胞 (为内皮细胞提供营养的细胞) 连接疏松或缺失, 基底膜异常增厚或完全缺失。肿瘤血管结构的异常导致肿瘤微环境发生一系列的变化^[5], 血流分布的异质性表现为在空间分布的不均匀和时间分布的波动性, 肿瘤组织间质液体压力 (IFP) 增高, 肿瘤血管通透性增强, 肿瘤组织内出现缺氧和酸中毒。这些肿瘤微环境对肿瘤的生长和代谢, 以及对放疗、化疗、光动力学疗法等多种治疗反应有决定性作用, 肿瘤血管和微环境异常是肿瘤化疗和放疗耐受的主要原因。

古希腊伟大的思想家、科学家亚里士多德 (Aristotle, 公元前 384—公元前 322) 在他的著作 *Parts of Animals* 中详细地记录了从鸡蛋到小鸡孵出期间鸡胚的血管发展情况。1863 年, 病理学家魏尔啸 (Virchow, 1821—1902) 在他的著作 *Die Krankhaften Geschwulste* 中描述了肿瘤具有丰富的血管的现象。1868 年, 希斯 (His) 做了可能是人类早期对鸡胚血管发育最为详尽的研究。20 世纪 40 年代, 一些研究人员已经认识到肿瘤可诱导血管生成, 但他们认为那只是一种炎性反应, 是肿瘤生长的副作用。

将肿瘤血管生成作为理论提出并探讨其治疗意义是哈佛大学福克曼 (Folkman) 教授的杰出贡献。20 世纪 70 年代, 身为小儿外科主任的福克曼提出了一个异于传统学说的假说——肿瘤新生血管学说, 即肿瘤的生长依赖于新生血管。外行提出的非主流学说, 即使已经发表在知名的《新英格兰医学杂志》上, 也一直得不到主流学派的认同, 且被嘲讽为“白日梦”。然而, 福克曼坚持下来了, 而且很执著。得益于他的执著, 他发现了血管生成抑素 (angiostatin) 和内皮抑素 (endostatin), 在有同行评议的期刊上发表了 389 篇论著, 获无数奖项和极高荣誉; 得益于他的执著, 血管生成抑制剂成为炙手可热的抗肿瘤药物, 新产品不断问世; 得益于他的执著, 全球数百万肿瘤患者正享受着抗血管生成治疗的益处。

In 1971, Folkman published a seminal paper in the *New England Journal of Medicine*, proposing the hypothesis that all tumor growth is angiogenesis-dependent. This founded the field of angiogenesis research and opened a field of investigation now pursued by scientists in many fields worldwide. Folkman's laboratory purified the first angiogenic protein from a tumor, discovered the first angiogenesis inhibitors and initiated clinical trials of antiangiogenic therapy. Today, angiogenesis inhibitors have received FDA approval in the U. S. for cancer and for the treatment of macular degeneration and are also approved in 27 other countries. Largely because of Folkman's research,





the possibility of antiangiogenic therapy is now on a firm scientific foundation, not only in the treatment of cancer, but of many non-neoplastic diseases as well.

DNA 双螺旋结构的发现人之一，诺贝尔奖获得者沃森（Watson）则将“血管生成之父”福克曼教授与达尔文相提并论。血管生成研究的历史是一个典型的科学家锲而不舍地探索，最后获得广泛认同的历史。1961 年，福克曼因服役到美国海军医院做研究工作，任务是找出红细胞的代用品来解决航空母舰上备血的问题。在实验中，福克曼意外地观察到移植到小鼠的肿瘤在生长过程中，周围必会有新生小血管来滋养肿瘤；没有足够的血供，肿瘤的体积只能维持在较小的尺寸。

1971 年，福克曼在总结自己和前人观察的基础上大胆地提出了肿瘤血管生成理论。他认为，肿瘤生长和转移都依赖于血管生成，抗血管生成可起到治疗肿瘤的作用^[6]。

1973 年，研究人员首次从脐静脉分离培养内皮细胞的实验取得成功。1979 年，福克曼等建立了毛细血管内皮细胞长期培养，内皮细胞培养的成功极大地促进了血管生成的研究。此后，一系列血管生成模型相继出现，如经典的鸡胚绒毛尿囊膜（chickchorioallantoic membrane, CAM）模型、角膜移植模型、皮下基质胶（matrigel）模型等。

20 世纪 70 年代末，研究人员逐渐认识到肿瘤的血管网是新生的血管，这使得对血管生成进行定性定量研究成为可能。但大多数人仍然认为这些新生的血管是由于肿瘤坏死产物引起的炎性反应，甚至是机体对肿瘤的防御反应，并且一部分研究人员认为肿瘤的血管会和伤口的血管一样逐渐成熟，不可能成为治疗的靶点。

有意思的是，在肿瘤血管生成领域的很多重要发现都出乎人们的意料。TNP-470 是人类发现的第一种特异性地抑制血管内皮细胞生长的物质，也是第一个进入临床实验的抗血管生成药物。TNP-470 的发现是科学史上又一个“偶然”的例子。福克曼实验室的英格勃（Ingber）在一次培养内皮细胞时，偶然发现细胞被真菌污染，引起内皮细胞的退化。细胞培养被污染是研究人员经常会遇见的事情，但英格勃没有随便地扔掉细胞，而是推测真菌中可能含有抑制血管生长的物质，最终从真菌中纯化得到了 TNP-470。

1991 年，魏德纳（Weidner）、福克曼等发现乳腺癌中微血管密度越大，预后越差，第一次报道了血管生成与肿瘤预后的关系。此后，陆续在膀胱癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤等肿瘤中发现了这种相关性。

早在 1977 年，许格贝克（Sugarbaker）等就观察到除去原发肿瘤会导致转移部位肿瘤的迅速生长。1994 年，福克曼实验室的欧瑞里（O'Reilly）从荷 Lewis 肺癌的小鼠尿中分离到一种纤维蛋白溶酶原的剪切片段，命名为 angiostatin，该物质可完全抑制小鼠皮下移植 Lewis 肺癌的肺转移。以类似的方法，欧瑞里等在 1997 年发现了 endostatin。

目前研究发现，血管生成所涉及的疾病领域已远不止肿瘤，还包括风湿性关节炎、克隆氏病、银屑病、糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化、先兆子痫、子宫内膜异位、阿尔茨海默病、肥胖症等。促进血管生成对于治疗心血管疾病、器官移植、伤口愈合也有重要意义。血管生成理论在应用上已分成抑制血管生成和治疗性血管生成（therapeutic angiogenesis）两大领域。





第二节 研究现状

一、抗肿瘤血管生成治疗药物

(一) 血管生成抑制剂

1. VEGF 抑制剂

Bevacizumab (商品名: avastin) 是一种单克隆抗体, 于 2004 年 2 月 26 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于一线治疗晚期结直肠癌, 这是首个 VEGF 抑制剂。Hurwitz 等对 900 多名已转移且未经治疗的结直肠癌患者进行临床试验发现, 同时接受 Bevacizumab 联合 IFL 方案 (5-FU + Leucovorin + CPT211) 化疗的患者与只接受化疗的患者相比, 其中位生存期平均延长 5 个月。Bevacizumab 是用于抗 VEGF 抗体治疗癌症一个成功的例子。

2. 基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs)

TIMPs 可以与金属蛋白酶的锌指结构结合而抑制其活性, 从而防止细胞外基质的降解和基底膜的破坏, 抑制肿瘤血管生成。基质金属蛋白酶 (MMP) 可降解几乎所有的基底膜骨架成分, 其内源性的抑制剂 TIMP 可通过抑制 MMP 的活性阻遏内皮细胞的迁移, 抑制血管生成⁷。

3. 直接抑制内皮细胞的药物

清华大学肿瘤生物学实验室主任、麦得津生物工程股份有限公司首席科学家罗永章率领科研团队经过 8 年艰苦探索, 成功研制出世界上第一个重组人血管内皮抑制素抗肿瘤新药——恩度。2005 年, 恩度获得 SFDA 生物制品一类新药证书, 它的批准上市被《科技日报》评为年度中国十大科技新闻, 获得了“第十届中国专利奖金奖”和“2008 年度国家科技进步二等奖”, 2006—2008 年连续三年被收入 NCCN 临床实践指南 (中国版) 作为晚期非小细胞肺癌的一线治疗药物, 恩度已成为一个具有高度创新性的民族品牌。

2009 年 4 月 16 日, 清华大学 2008 年度教学、科研奖励大会对 2008 年在教学科研岗位上做出突出成绩、荣获重大奖励的教师和科研人员进行了表彰。罗永章教授作为 2008 年度国家技术发明二等奖获得者参加了此会, 并接受颁奖。

During the past five years, the Food and Drug Administration (FDA) has approved four new treatments for advanced colorectal cancer. Two of them (irinotecan [Camptosar] and oxaliplatin [Eloxatin]) are traditional cytotoxic drugs, whereas the other two (cetuximab [Erbix) and bevacizumab [Avastin]) are monoclonal antibodies against molecular targets. Since the FDA granted a surprisingly broad indication for the use of bevacizumab (i. e., together with any fluorouracil-based combination, not just IFL, when given as first-line therapy), the antibody could be prescribed for most patients with advanced colorectal cancer. With approximately 30,000 to 40,000 such patients identified annually in the United States, the fiscal impact of the FDA's approval could exceed \$ 1.5 billion each year^[8].

(二) 传统细胞毒化疗药物

传统化疗以直接杀伤肿瘤细胞为目标。最近几年研究发现, 某些化疗药物在低剂量、





长时间接触中可选择性地抑制肿瘤组织内新生血管内皮细胞的生长,这被称为小剂量化疗和抗血管生成化疗。根据 Miller 等在 2001 年提出的筛选有实际意义抗血管生成化疗药物的筛选标准,已被证实的抗血管生成化疗药物主要有环磷酰胺、紫杉醇、长春新碱、优氟定和羟喜树碱等。

在阻断肿瘤血管生成方面的主要药物作用靶点包括:①以促血管生成的相关因子为靶点,如促血管生成因子的阻断剂,血管内皮生长因子单克隆抗体 avastin;内源性血管生成抑制因子,如内皮抑素(endostatin)。②以 VEGF 受体(VEGFR)为靶点,如 VEGFR 的阻断剂凡德他尼(vandetanib)、长春瑞滨、DC101 等。③以细胞外基质为靶点,如基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抑制剂等。④以肿瘤血管内皮细胞为靶点。⑤以肿瘤血管内皮细胞表面特有的蛋白或分子为靶点等。

VEGF 信号通路是肿瘤血管生成、肿瘤生长及转移的关键限速步骤,故抗肿瘤血管生成靶向治疗多以 VEGF 信号转导通路为靶点,其主要干预策略包括:①减少 VEGF 产生,如 VEGF 反义寡核苷酸可显著减少甲状腺癌、脑胶质细胞瘤及黑色素瘤动物模型中 VEGF 的表达。②VEGF 中和性抗体,单克隆抗体可以特异性地与 VEGF 相结合,抑制 VEGF 作用。重组人源性 VEGF 单克隆抗体 avastin 是其中的代表性药物。③VEGF Trap 是一种血管生成抑制剂,是将人 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的细胞外区一部分融合到人免疫球蛋白 G 的 Fc 片段上而构成,因此它能与循环中的 VEGF 结合。VEGF Trap 作为一种引诱蛋白质,能够防止 VEGF 结合到人体中的天然受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 上^[9]。它与循环中 VEGF 的亲合力比 VEGF 单克隆抗体与 VEGF 的亲合力高 100~1 000 倍。④阻断 VEGF 及其受体的相互作用,如针对 VEGFR 的单克隆抗体可与游离 VEGF 竞争结合位点,减少其与 VEGF 的结合;VEGF 受体的反义核苷酸可抑制 VEGF 受体表达,从而阻断 VEGF 的信号转导通路。抗 VEGFR 抗体可同 VEGF 竞争性地与 VEGFR 细胞外的 Ig 区结合,阻断下游的信号转导。目前这方面的研究还处于动物试验阶段,但近年来报道日趋增多。Klement 等用长春瑞滨或 DC101(抗 VEGFR-2 抗体)治疗移植了恶性胶质细胞瘤的 SCID 小鼠,发现两者都可以使肿瘤缩小(分别缩小 41% 和 47%),而两者联合则可以进一步使肿瘤缩小 65%。⑤利用小分子药物特异性干扰 VEGFR 的酪氨酸激酶功能,代表性药物有 vatalanib 及 semaxinib。⑥其他酪氨酸激酶受体的小分子抑制物也可影响 VEGFR 的功能,酪氨酸激酶抑制剂可以抑制 VEGFR 细胞内的酪氨酸激酶区,使下游的信号转导终止,如凡德他尼、SU6668 及舒尼替尼(sunitinib)等^[10]。

上述抗肿瘤血管生成的治疗策略如图 1-1 所示。

The endothelial cell receptor-tyrosine kinases, VEGF receptor-2 (VEGF-R2) and Tie-2, and their ligands, vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietins 1 and 2, respectively, play key roles in tumor angiogenesis. Several studies suggest that the VEGF receptor pathway and the Tie-2 pathway are independent and essential mediators of angiogenesis, leading to the hypothesis that simultaneous interference with both pathways should result in additive effects on tumor growth. In this study, a human melanoma xenograft model (M21) was used to analyze the effects of simultaneous intradiabody depletion of vascular endothelial growth receptor-R2 and Tie-2 on tumor angiogenesis and tumor xenograft growth. The intradiabodies were expressed from recombinant adenovirus delivered through subcutaneous injection. Blockade of both VEGF-R2 and



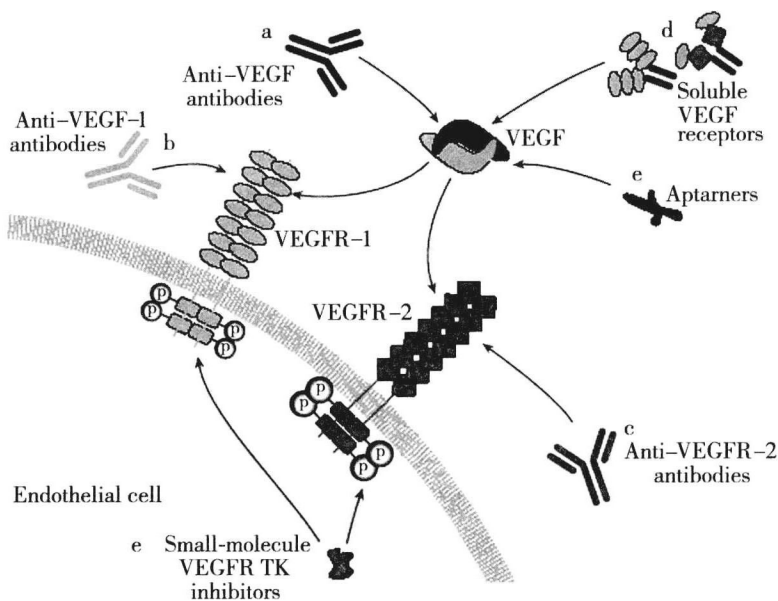
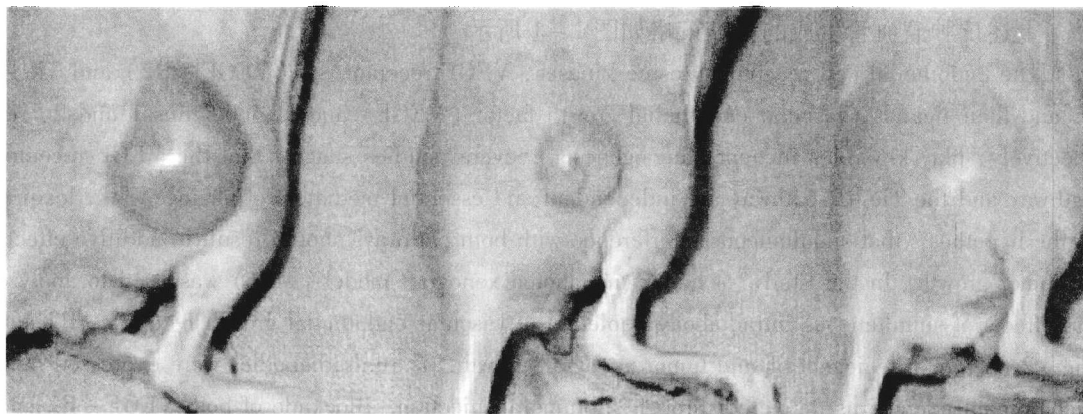


图 1-1 针对 VEGF、VEGFR 的抗肿瘤血管生成治疗策略

引自：Ferrara N. , Kerbel R. S. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005, 438 (7070): 967 -974.

Tie - 2 pathways simultaneously or the VEGF receptor pathway alone resulted in a significant inhibition of tumor growth and tumor angiogenesis (92.2% and 74.4% , respectively). In addition, immunohistochemical staining of intradiabody treated tumors demonstrated a decreased number of tumor-associated blood vessels versus control treatment. Previous studies with intradiabodies had demonstrated that the Tie - 2 receptor pathway was essential for tumor growth. The simultaneous blockade of the VEGF and Tie - 2 pathways resulted in effective inhibition of tumor growth and demonstrated the potential of simultaneous targeting of multiple pathways as a therapeutic strategy^[11].

A T2V2 VR05-VR05 VR05-2S08b



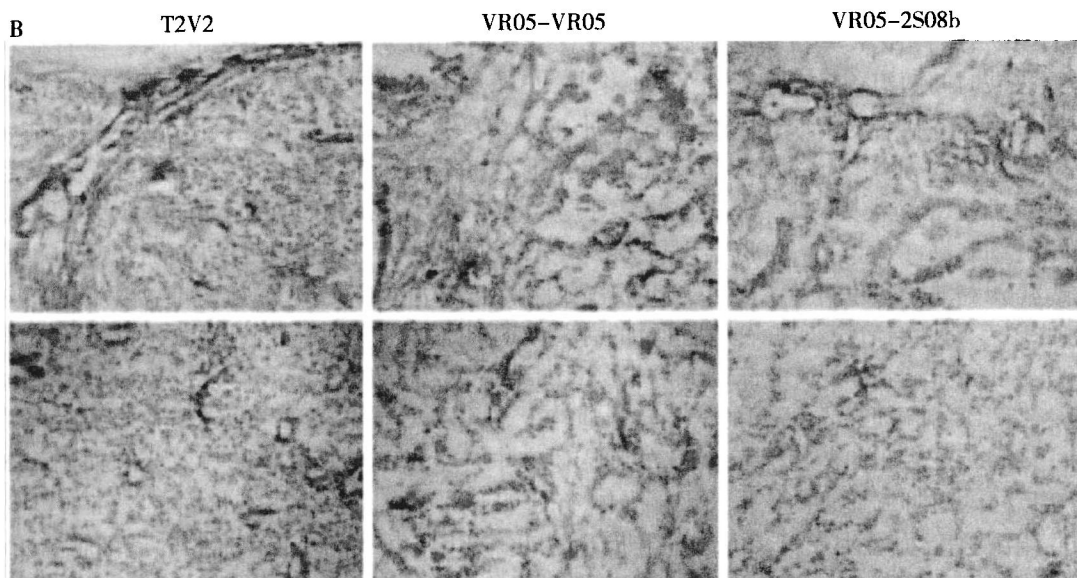


图 1-2 Vascularization of transplanted tumors

引自: Nina MP, Christoph R, Carlos F. Phenotypic knockout of VEGF - R2 and Tie - 2 with an intradiabody reduces tumor growth and angiogenesis in vivo. *PNAS*, 2005, 102 (23): 8293 - 8298.

(A) Tumor vascularization for one mouse from each treatment group. Shown are the tumor treated with control intradiabody T2V2 (Left), tumor treated with intradiabody against VEGF - R2 alone (VR05 - VR05) (Center), and tumor treated with intradiabody against VEGF - R2_ Tie - 2 (VR05 - 2S08b) (Right). (B) Cryostat sections of tumors grown from M21 xenografted mice were stained for the mouse endothelial marker CD31. Control T2V2 - treated tumors developed a peritumorhypervascularity border zone (Upper Left) and luxuriant intratumor vasculature (Lower Left). In contrast, tumors treated with the intradiabody against VEGF - R2_ Tie - 2 possessed a sparse vasculature (Lower Right) with markedly decreased vascularization in the border zone (Upper Right). Also shown are the peritumor border zone (Upper Center) and intratumoral vasculature (Lower Center) of mice treated with the intradiabody against VEGF - R2.

抗肿瘤血管生成治疗的优点有: ①容易靶向血管, 血管内皮细胞全部暴露在血液中, 是药物经静脉途径首先到达的部位, 药物不需渗透就能直接发挥作用, 药量少而高效; ②对化疗、放疗具有增效作用, 抗肿瘤血管生成治疗通过降低肿瘤间质压力而增加了化疗药物进入肿瘤的几率, 通过改善肿瘤组织的泛氧状态而提高对放疗的敏感性; ③避免肿瘤细胞的耐药性; ④具有相对的肿瘤血管特异性, 毒副反应小; ⑤具有广谱性和广泛适用性。^[12]

(三) 抗肿瘤血管生成治疗的基础与临床研究

1. 肝癌的抗血管生成治疗

索拉非尼是靶向于 C - Raf, B - Raf1, VEGFR - 2, VEGFR - 3, PDGFR - β , c - kit, FLT - 3 的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 主要用于阻断由于 Ras 基因突变所激活的 Raf/MEK/ERK 通路, 从而达到抗肿瘤效果。索拉非尼用于晚期肾癌的二线治疗和晚期肝癌的一线治





疗。Llovet 等进行的Ⅲ期临床随机对照试验结果显示, 针对晚期肝细胞癌或原发性肝癌患者, 与安慰剂相比, 索拉非尼可显著延长总生存期 (10.7 个月 VS 7.9 个月), 至有症状肿瘤进展时间两组差异无显著性 (4.1 个月 VS 4.9 个月, $P=0.77$), 至放射学肿瘤进展时间两组差异显著 (5.5 个月 VS 2.8 个月, $P<0.001$)。

2008 年 7 月 8 日, 继肾癌适应证正式获批上市不到两年, 索拉非尼 (多吉美) 又经快速审批通道获得中国食品药品监督管理局 (SFDA) 批准, 用于治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌 (HCC)。2008 年 7 月 24—27 日, 拜耳医药保健有限公司分别在郑州、上海、广州和北京隆重召开了多吉美肝癌中国上市会。2008 年, NCCN 指南推荐多吉美作为晚期 HCC 的标准治疗药物。既往进行的有关晚期 HCC 全身化疗、抗雄激素治疗、干扰素治疗等Ⅱ、Ⅲ期临床研究均未得到令人满意的结果。为此研究者转变了思路, 将治疗目标锁定在 HCC 肿瘤形成过程中的信号转导通路上, 并以对抗肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖为主要目标。在靶向药物治疗 HCC 的临床研究中, 多吉美以其卓越的疗效脱颖而出。多吉美既可通过抑制血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 和血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 阻断肿瘤血管生成, 又可通过阻断 Raf/MEK/ERK 信号转导通路抑制肿瘤细胞增殖, 从而发挥双重抑制、多靶点阻断的抗 HCC 作用。

纳米金 (gold nanoparticles 或 nanogold) 是利用化学和物理方法合成的直径为 1~100 nm 的金纳米颗粒。纳米金通过与 VEGF 肝素结合位点结合抑制血管生成^[13-14]。VEGF 有多种异构体, 包括 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206 等。其中 VEGF165 有肝素结合位点, 而 bFGF 也有肝素结合位点, 这是它们能够与受体结合发挥信号转导作用的重要结构域。①纳米金能够阻止具有肝素结合位点的某些细胞生长因子, 如 bFGF 和 VEGF165, 与它们的受体结合, 抑制胞膜受体 VEGFR2、FGFR 的磷酸化, 从而阻止这些生长因子的信号转导, 达到抑制血管内皮细胞增殖的目的, 并抑制肿瘤血管生成; 但是, 由于 VEGF121 和表皮生长因子 (EGF) 缺乏肝素结合位点, 纳米金不能发挥作用。研究结果均证明了上述观点^[13-16]。②抑制细胞内钙离子的释放。③抑制 VEGF165 诱导的人脐静脉肉皮细胞 (HUVECs) 迁移。④抑制 RhoA 的活性。此外, 通过纳米金的修饰基团可获得对肿瘤细胞的靶向性, 纳米金作为载体携带抗肿瘤药物聚集于肿瘤细胞发挥抗肿瘤作用^[17], 不同直径的金纳米颗粒具有吸收近红外线发热的特点, 通过光热疗法杀灭肿瘤细胞。用 PEG 包裹纳米金携带 TNF- α 的Ⅱ期临床实验表明, 病人能耐受 20 倍常规 TNF- α 剂量; 以纳米金制成的 Verigene 试剂用于临床基因诊断已得到 FDA 的批准^[18]。

纳米金能够与具有肝素结合位点的 VEGF165 和 bFGF 结合, 抑制了 VEGF165 和 bFGF 与各自受体结合, 阻止了它们的信号转导, 也就抑制了血管内皮细胞增殖。由于纳米金具有表面吸附作用, 蛋白质分子可以牢固地结合在金颗粒表面, 这种结合是一种非特异的化学键结合。Bourg MC 等用 XPS (电子能量光谱) 分析方法证明了金与 VEGF165 的直接结合, 是通过肝素结合位点上的硫原子和/或氮原子作用。

2. 乳腺癌的抗血管生成治疗

一个针对 43 个独立研究机构研究结果进行的 meta 分析发现: 乳腺癌肿瘤的高微血管密度与乳腺癌患者的生存时间密切相关, 特别是对于淋巴结阴性的病例。人内皮抑素 (endostatin) 用于乳腺癌的抗血管生成治疗已经进入Ⅲ期临床。

另一个Ⅲ期临床试验中, 贝伐单抗联合卡培他滨与单药卡培他滨对照组比较, 有效率

