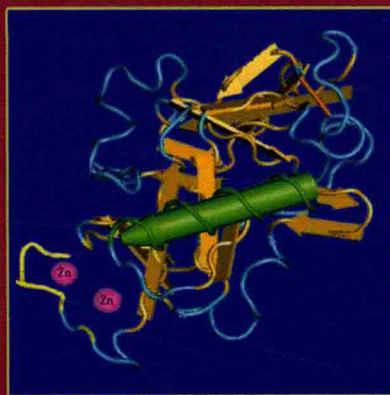
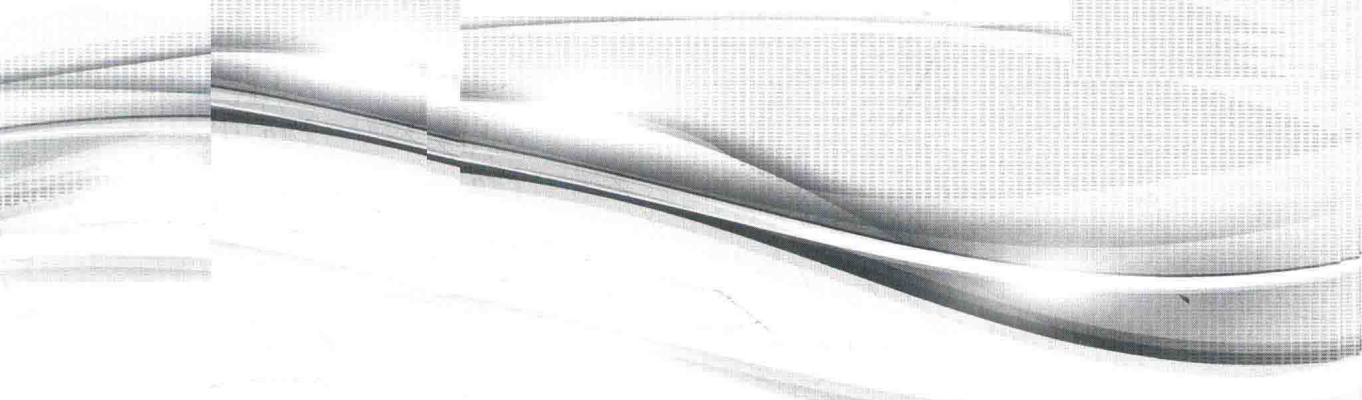


重组人血管内皮抑制素 研究与临床应用

*Research and Clinical Application of
Recombinant Human Endostatin*



主编◎孙 燕



重组人血管内皮抑制素 研究与临床应用

主 编 孙 燕
副主编 罗永章 石远凯 王金万 李 凯
韩宝惠 秦叔逵 郭 军

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

重组人血管内皮抑制素研究与临床应用/孙燕主编.

—北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-23337-8

I. ①重… II. ①孙… III. ①抗癌药-研究

IV. ①R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 231214 号

人卫智网	www. ipmph. com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www. pmph. com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

重组人血管内皮抑制素研究与临床应用

主 编:孙 燕

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@ pmph. com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:27 插页:8

字 数:657 千字

版 次:2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-23337-8/R · 23338

定 价:99.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@ pmph. com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编 委 (依章节先后顺序排序)

- | | |
|--------------------|------------------------|
| 孙 燕 (中国医学科学院肿瘤医院) | 韩宝惠 (上海交通大学附属胸科医院) |
| 曹义海 (瑞典卡罗林斯卡医学院) | 秦叔逵 (中国人民解放军第八一医院) |
| 王子平 (中国医学科学院肿瘤医院) | 郭 军 (北京大学肿瘤医院) |
| 罗永章 (清华大学) | 梁 军 (北京大学国际医院) |
| 付 彦 (清华大学) | 刘秀峰 (中国人民解放军第八一医院) |
| 石远凯 (中国医学科学院肿瘤医院) | 魏红梅 (青岛市中心医院) |
| 韩晓红 (中国医学科学院肿瘤医院) | 于金明 (山东省肿瘤医院) |
| 宋文娅 (中国医学科学院肿瘤医院) | 王绿化 (中国医学科学院肿瘤医院) |
| 王金万 (中国医学科学院肿瘤医院) | 惠周光 (中国医学科学院肿瘤医院) |
| 杨 林 (中国医学科学院肿瘤医院) | 陈 明 (浙江省肿瘤医院) |
| 李 凯 (天津医科大学肿瘤医院) | 卢 铀 (四川大学华西医院) |
| 赫 捷 (中国医学科学院肿瘤医院) | 牛晓辉 (北京积水潭医院) |
| 张湘茹 (中国医学科学院肿瘤医院) | 崔传亮 (北京大学肿瘤医院) |
| 王慧敏 (上海交通大学附属胸科医院) | 刘丕楠 (首都医科大学附属北京天坛医院) |
| 储天晴 (上海交通大学附属胸科医院) | |
| 陈 嘉 (江苏省肿瘤医院) | 赵 赋 (首都医科大学附属北京天坛医院) |
| 方 健 (北京大学肿瘤医院) | |
| 陆 舜 (上海交通大学附属胸科医院) | 石明亮 (转化医学与创新药物国家重点实验室) |
| 廖美琳 (上海交通大学附属胸科医院) | |

主编简介

孙 燕 为我国著名的临床肿瘤学家,在国际上也有一定声誉。他是中国工程院院士,中国医学科学院肿瘤医院国家新药(抗肿瘤)临床研究中心主任,北京协和医学院教授。因开发抗肿瘤治疗新药曾经获得全国科学大会奖和国家科技进步一等奖1次,二等奖2次和国家技术发明二等奖1次。是重组人血管内皮抑制素临床Ⅰ、Ⅱ期临床试验的顾问,Ⅲ、Ⅳ期临床试验的主要研究者(PI),为本品的临床研究和广泛应用做出重要贡献。



副主编简介

罗永章 清华大学教授,抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室主任。全国政协委员。重组人血管内皮抑制素的主要研制者,先后获求是杰出青年奖、中国发明专利金奖、国家技术发明二等奖、何梁何利奖等。并入选 2005 年国内十大科技新闻,被《华尔街日报》头版头条报道;首次发现全新肿瘤标志物 Hsp90 α ,被 DNA 之父、诺奖得主 James D. Watson 评价为“向攻克癌症前进了一大步”,被国家列为“辉煌十二五”重大原创性成果。



石远凯 教授,是国内肿瘤内科知名专家。现任国家癌症中心副主任,中国医学科学院肿瘤医院副院长。多年来承担国家“九五”攻关课题、国家自然科学基金课题多项,特别是在肿瘤造血干细胞移植方面有突出贡献。先后获得第二届全国中青年医学科技之星、第五届茅以升北京青年科技奖等荣誉称号、卫生部有突出贡献中青年专家。2004 年入选“新世纪百千万人才工程国家级人选”,2005 年入选“协和骄子”。曾因开放抗肿瘤靶向新药获得国家科技进步一等奖。



王金万 中国医学科学院肿瘤医院、北京协和医学院教授。曾任内科副主任多年,是我国著名的肿瘤内科学家。曾经参与或主持多项抗肿瘤药物的开发,因此获得国家技术发明二等奖和国家科技进步二等奖。他是重组人血管内皮抑制素 I ~ IV 期临床试验的 PI,为其成功在国内上市做出了重要贡献。“重组人血管内皮抑制素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的多中心随机双盲 III 期临床试验”文章被评为中国 2007 年、2008 年和 2009 年最具影响力的百篇文章之一。





李 凯 教授,现任天津医科大学肿瘤医院肿瘤内科主任。中国抗癌协会化疗专业委员会,肺癌专业委员会委员及肿瘤靶向治疗专业委员会副主任委员。CSCO 执行委员会委员,血管靶向治疗专业委员会主任委员,中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗分会常务委员。曾经因开发抗肿瘤新药获天津市科技进步奖 3 次,天津市“十一五”立功个人、优秀教师等荣誉。在开发重组人血管内皮抑制素的临床试验中做出重要贡献。



韩宝惠 教授,上海交通大学附属胸科医院副院长,GCP 主任。任中国抗癌协会肺癌专业委员会委员,CSCO 肿瘤血管靶向专委会主任委员,中华医学生物免疫学会副会长,中华医学生物免疫肿瘤分会主任委员;中华医学会上海肺科学会委员、肺癌组组长,呼吸内镜及呼吸专科医师培训基地主任。第八届中国呼吸医师奖获得者。曾因开发抗肿瘤新药获中华医学科技二等奖,多次获上海市医学科技二及三等奖。他主持完成了肺癌其他一线治疗方案合并重组人血管内皮抑制素的研究,在国际上卓有声誉。



秦叔逵 教授,现任中国人民解放军第八一医院副院长,全军肿瘤中心主任,国家药物临床试验机构主任。他是 CSCO 副理事长,全国癌症康复与姑息治疗委员会副主任,解放军全军医学科技委员会理事,南京军区医学科技委员会常委兼肿瘤委员会主任等。曾因开发抗肿瘤新药获得国家科技进步一、二等奖。对重组人血管内皮抑制素治疗癌性积液的研究做出重要贡献。



郭 军 教授,北京大学肿瘤医院副院长,肾癌黑色素瘤内科主任。他是亚洲黑色素瘤联盟主席,国际黑色素瘤研究联盟亚太地区主席,国际黑色素瘤基金会海外咨询顾问;CSCO 黑色素瘤和肾癌专家委员会主任委员,中国抗癌协会肾癌专业委员会常务委员,中国晚期肾癌治疗专家委员会成员。入选国家教育部“新世纪优秀人才支持计划”。曾获北京市科技进步奖,中国抗癌协会科技奖和中华医学科技奖。他在重组人血管内皮抑制素治疗黑色素瘤方面做出开创性贡献。



2003 年重组人血管内皮抑制素Ⅲ期临床试验启动会



2008 年荣获中国专利金奖



2008 年荣获中国专利金奖



2006 年重组人血管内皮抑制素(恩度)上市会



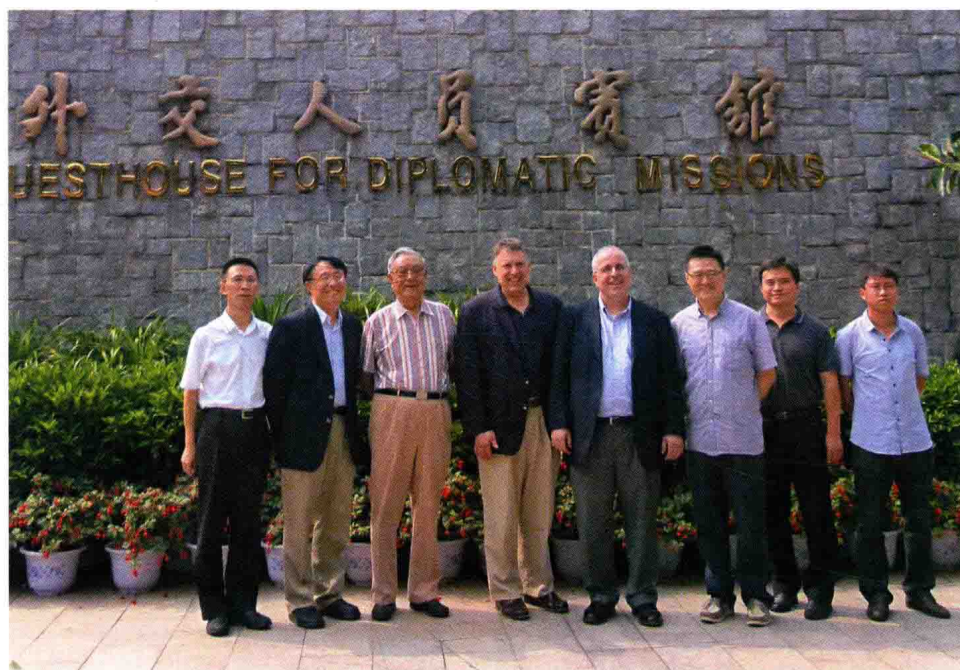
2009 年恩度荣获国家科技奖励汇报暨最新研究进展论坛



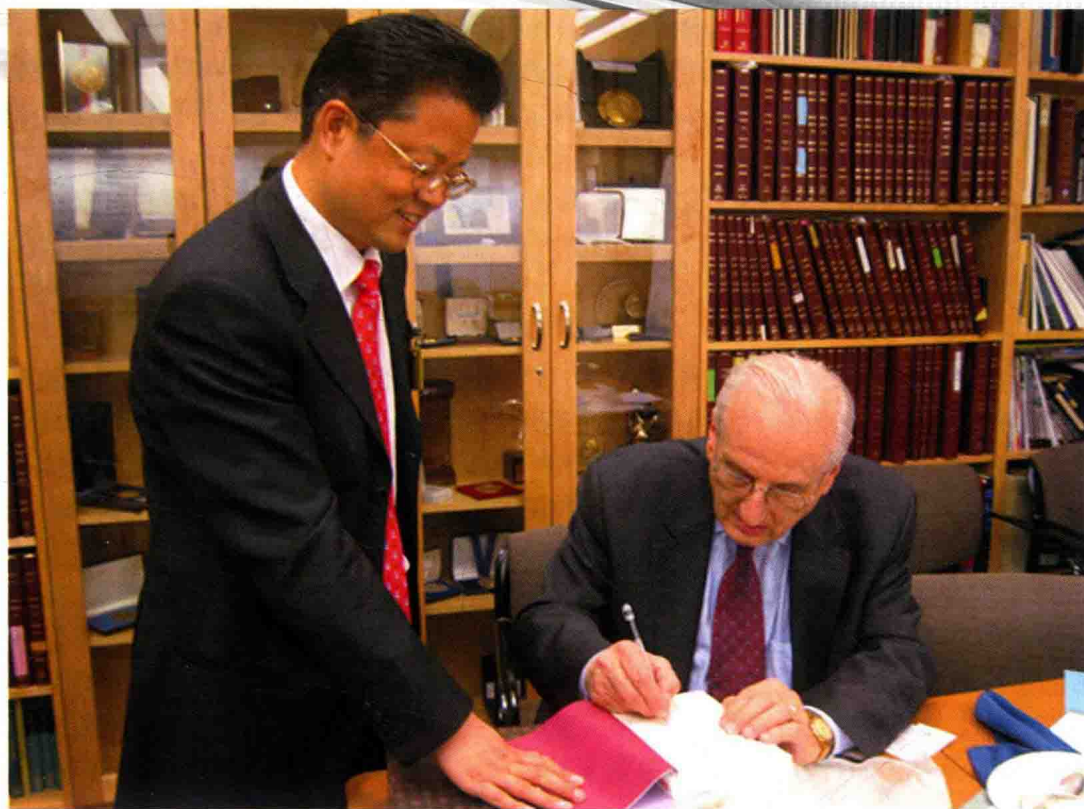
2008 年恩度荣获国家技术发明奖二等奖孙燕院士与罗永章教授合影



2011 年清华大学国际研讨会 (从左到右: Raghu Kalluri , 哈佛大学医学院教授; 孙燕, 北京协和医学院教授, 中国工程院院士; Napoleone Ferrara, 加州大学圣地亚哥分校教授, VEGF 发现者、贝伐单抗研发者、拉斯克奖获得者; 罗永章, 清华大学教授, 抗肿瘤蛋白质药物国家工程实验室主任)



2012 年恩度学术交流会, 左起罗永章、Jack J. Lee、孙燕、Roy Herbst、Michael S. O' Reilly、吴非和两位工作人员



“抗血管生成之父”Judah Folkman 院士签名赠书给先声药业董事长任晋生



2015 年恩度白求恩公益援助项目启动会

序 言

恰于“十一五”“十二五”国家科技重大专项“重大新药创制”收官总结之年,笔者欣喜地看到我国第一个自主创新的小分子靶向抗癌药埃克替尼的双盲随机多中心临床试验结果发表于 *Lancet Oncology*, CFDA 于 2013 年批准该药上市治疗非小细胞癌,2016 年获得国家科技进步一等奖。2014 年 6 月,胃癌口服靶向药物阿帕替尼在美国 ASCO 大会报告,入选大会优秀研究,同年获得 CFDA 批准上市。当然还有西达本胺等在“十二五”走出的新药,以及正在临床试验的很多创新药物,和将在 2016 年 ASCO 年会上我国学者的报告,都值得我们期待。

前不久,孙燕教授和我谈起了过去 30 年共同开发我国新药的路程,说到 10 年之前我国上市的第一个具有自主知识产权的抗肿瘤新药“重组人血管内皮抑制素”以及他最近和几位我国临床肿瘤学精英联合主编的新书——《重组人血管内皮抑制素研究与临床应用》,不胜感慨,这些都是我们同行在研发我国原创新药的成果。所以我欣然应邀为此书作序,以勉同道。

美国哈佛大学医学院的 Judah Folkman 教授在 20 世纪 70 年代初期提出可以通过抑制肿瘤新生血管的生长,切断肿瘤的营养供给,达到抑制肿瘤生长的目的。1997 年, Folkman 教授实验室发现了一种能够特异性抑制血管内皮细胞增殖和迁移的蛋白质,并将这种物质命名为血管内皮抑素(endostatin)。

罗永章博士及其带领的团队经过长期研究,突破了技术难关,将人血管内皮抑制素重新进行了结构修饰,成功地解决了蛋白质复性这一世界性难题。2003 年实现了重组人血管内皮抑制素产业化技术的重大突破,成功地解决了血管内皮抑制素的高浓度、大规模复性的难题。

重组人血管内皮抑制素的动物预试验和药理学研究由山东省医学科学院药物研究所完成;药效学研究和安全性研究由中国科学院上海药物研究所的丁健院士主持完成;药动学研究由军事医学科学院放射与辐射医学研究所的汤仲明研究员主持完成;I 期临床试验在中国医学科学院国家抗肿瘤新药研究中心完成,II、III 期临床试验由中国医学科学院肿瘤医院孙燕院士牵头组建的我国最为权威的肿瘤临床研究队伍完成。重组人血管内皮抑制素于 2006 年被原国家食品药品监督管理局批准上市,商品名为恩度。这就是我国具有自主知识产权的一类新药,是我国“十五”以来上市的第一个抗肿瘤新药。

恩度在中国上市以来,除了继续完成了 IV 期临床研究以外,还开展了新适应证和新给药方式探索的多项临床研究。在与非小细胞肺癌的其他一线化疗方案的联合、癌性胸腔积液、黑色素瘤和骨肉瘤等方面都取得了引人瞩目的成果。也说明开展科研方面的大协作,是我国迅速取得重大成果的必然途径。

本书由参与重组人血管内皮抑制素研发各个阶段的专家和多位中青年骨干共同编写,比较全面地介绍了重组人血管内皮抑制素实验研究和临床试验及临床实践方面的成果和经验,可以说是重组人血管内皮抑制素十几年来实验和临床研究及临床实践的总结。书中还介绍了多篇国内外发表的相关研究的评述、实验、临床和新作用机制的探索文章与摘要,以便大家对重组人血管内皮抑制素及其相关领域有一个系统和全面的了解。

我衷心希望通过回顾重组人血管内皮抑制素(恩度)研发的成功经验能够为我国新药研发提供有益的借鉴,在国家科技重大专项“重大新药创制”的大力支持下,坚持创新,助力我国生物医药产业的健康发展。

十一届全国人大常委会副委员长

中国药学会理事长

中国工程院院士

桑国卫

2016年5月4日

前言

美国哈佛大学医学院的 Judah Folkman 教授在 20 世纪 70 年代初期提出可以通过抑制肿瘤新生毛细血管的生长,切断肿瘤“供氧”及营养的供给,达到抑制肿瘤生长、使肿瘤处于“休眠”状态或“饿死”的目的。但一直到 1997 年 Folkman 教授实验室研究才发现胶原 XVIII C 末端的一个片段能抑制小鼠肿瘤新生血管的生长,并将这种物质命名为血管内皮抑素(endostatin)。

我国留美博士罗永章于 1998 年组建了研究团队,经过长期的艰苦努力,将人血管内皮抑制素(endostatin)重新进行了结构修饰,并成功地解决了蛋白质复性这一难题,建立了每批次生产千克级重组人血管内皮抑制素的先进工艺。罗永章于 1999 年年末回国创业,他所研制的抑制血管生长重组人血管内皮抑制素从药物设计到制造技术都实现了重大突破。

在此药的开发过程中,先后获得国家高技术研究发展计划(863)源头创新项目“抗肿瘤药物重组人血管内皮抑制素的研究与开发”;国家高技术研究发展计划(863)重大专项“新型重组人血管内皮抑制素的研究与开发”;国家重大科技专项(863)“公斤级重组蛋白分离、纯化、复性技术平台研究”;国家杰出青年科学基金——蛋白质体内复性分子机制研究;国家自然科学基金重大项目——蛋白质错误折叠形成纤维蛋白机制研究等多个国家、省、市课题资助。同时,也得到当时党和国家领导人的亲切关怀。

同时,此项目也得到了我国几个重要学术单位的支持。重组人血管内皮抑制素的动物预试验和药理学研究由山东省医学科学院药物研究所承担完成;药效学研究和安全性研究由中科院上海药物研究所的丁健院士主持完成;药动学研究由军事医学科学院放射与辐射医学研究所的汤仲明研究员主持完成。

2003 年重组人血管内皮抑素经过药政部门批准进入临床试验。中国医学科学院国家新药研究中心组建了王金万教授带领的临床研究队伍。在完成 I 期临床试验以后,我们创造性地完成了将重组人血管内皮抑制素与 NP 方案联合治疗晚期非小细胞肺癌的 II ~ IV 期临床试验。大量的临床研究表明,与传统化疗药物相比,重组人血管内皮抑制素与化疗联合应用可明显延长患者的生存时间、改善生活质量,与对照组相比均具有显著性差异。2006 年经过原国家食品药品监督管理局批准正式上市。这就是我国具有自主知识产权的一类新药,我国“十五”“十一五”期间走出的第一个抗肿瘤新药——重组人血管内皮抑制素注射液(商品名:恩度®)。

重组人血管内皮抑制素从实验到临床研究体现了我国科研大协作的精神,也是众多海外莘莘学子归国创业取得丰硕成果的典范。重组人血管内皮抑制素的成功上市被《科技日报》评为 2005 年度十大科技突破。重组人血管内皮抑制素的研究技术于 2006 年获中国知

识产权局的发明专利授权,同年7月获得美国知识产权局的发明专利授权。并于2005年获得山东省科学技术发明一等奖,2008年获得由国家知识产权局和世界知识产权局组织联合授予的“中国专利金奖”,2008年获得国家技术发明奖二等奖。

我国从事抗肿瘤研究的所有单位几乎都参与了Ⅳ期临床试验,而且上市后的10年间在非小细胞肺癌的其他一线化疗方案、癌性胸腔积液、黑色素瘤和骨肉瘤等方面也取得重要成果。在合并放射治疗与辅助手术治疗等方面也进行了有益探索。

我非常有幸在2005年和2006年两次与Folkman教授见面,并得到他对我们工作的首肯和指点。他特别指出在Ⅲ期临床研究中设计的缺点:对治疗有效的患者在化疗结束后不应停用重组人血管内皮抑制素,应当给予一定的维持治疗。他本来答应来我国讲学,可惜在2008年年初不幸在外出讲学的路上意外去世,代替他来我国的是他的学生——人血管内皮抑制素的发现者和早期临床研究负责人Michael S. O'Reilly教授。而更令我们感到荣幸的是“DNA之父”James D. Watson对重组人血管内皮抑制素的关怀,他特别来北京参加我们的学术会议,对进一步的研究给予指导。

本书是由我国从事本项研究的专家,包括多位从事这方面工作的中青年领军人物共同编写的,介绍了我国在重组人血管内皮抑制素实验研究、临床试验及临床实践方面的成果,总结了重组人血管内皮抑制素10多年的正反经验。书中还介绍了多篇国内外发表的评述、实验和临床,以及新作用机制方面的探索文章与摘要,可供广大同行参考。在编写过程中得到张和平、苏娜和石明亮几位老师的帮助,在此我代表几位副主编表示特别谢意。

同时,我们也提出重组人血管内皮抑制素的研制和研究中还存在一些缺憾,其中最重要的是长效剂型,尽管做了很大努力,但至今未能成功。其他确定和可能开发的研究内容也很多,希望我国的医药科研工作者能够借鉴本书在开发重组人血管内皮抑制素的过程中正反两个方面的经验,开展多层次、全方位、多渠道的合作,为我国医药卫生事业的发展和人类健康事业做出应有的贡献。

中国医学科学院肿瘤医院国家新药(抗肿瘤)临床研究中心主任

中国工程院院士



2016年9月18日

目 录

第一章 肿瘤学概述	1
Chapter 1 Introduction	1
第一节 肿瘤学概论	2
Section 1 Introduction of clinical oncology	2
一、肿瘤学基础知识	2
二、肿瘤学临床知识	10
三、肿瘤血管的生成	15
四、肿瘤血管靶向治疗	18
五、肿瘤的基因治疗	20
第二节 肿瘤微环境——抗血管生成治疗的重要靶点	21
Section 2 Tumor microenvironment-important target of angiogenesis inhibition	21
一、肿瘤微环境概述	22
二、肿瘤微环境的特点	23
三、肿瘤血管及微环境正常化的构想	26
第三节 肿瘤抗血管生成治疗策略	29
Section 3 Strategy of tumor angiogenesis inhibition treatment	29
一、肿瘤抗血管生成治疗	29
二、抗肿瘤血管生成的最新药物	34
第二章 重组人血管内皮抑制素的研制	40
Chapter 2 Research and development of endostatin	40
第一节 血管内皮抑制素的发现	40
Section 1 Discovery of endostatin	40
第二节 血管内皮抑制素抑制血管生成的作用	42
Section 2 Angiogenesis inhibition of endostatin	42
一、新生血管生成	42
二、抗肿瘤新生血管治疗	42
三、血管内皮抑制素的分子作用机制	43
第三节 血管内皮抑制素的理化性质研究及锌离子结合机制	45
Section 3 Physicochemical property of rh-Endostatin and mechanism of zinc ion	