

文章编号: 1001-098X(2003)04-0183-04

VEGF 与肿瘤的放射治疗

刘英, 陈龙华, 巩湘浩, 吕国士

摘要: 肿瘤的 VEGF (血管内皮生长因子) 表达与肿瘤的生长、侵袭、远处转移密切相关, 它反映了接受放射治疗肿瘤的生物学和临床行为。回顾近年来的文献说明: (1) 各种不同的肿瘤组织在放疗后均表现为 VEGF 水平上调。(2) 肿瘤的高 VEGF 表达, 提示该肿瘤对放射治疗不敏感, 预示着疗效不佳。因此, 通过拮抗 VEGF 表达, 可以增强放疗疗效。测定 VEGF 含量可以评估肿瘤的新生血管生成, 并据此对肿瘤进行分类, 用于制定个性化放疗方案。

关键词: 血管内皮生长因子; 恶性肿瘤; 放射治疗

中图分类号: R817.5 **文献标识码:** A

VEGF and radiation sensibility

LIU Ying, CHEN Long-hua, GONG Xiang-hao, Lü Guo-shi

(Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: VEGF (vascular endothelial growth factor) is important for tumor growth, local invasion and the distant metastasis. It provides important information about the biology and the clinical behavior of tumors undergoing radiotherapy. This review summarizing the present study reports and suggests: (1) Irradiation can induce VEGF expression in diverse tumor cell types. (2) VEGF can be as a predictive factor of response to radiotherapy. VEGF increases in tumors will be resistant to radiation therapy. Anti-VEGF strategies can be used in combination with radiation therapy, and it can increase the anti-tumor effects of radiation therapy. A classification of tumors according to their VEGF level before therapy can be used into designed individual treatment planning.

Key words: vascular endothelial growth factor, malignant tumors; radiation therapy

肿瘤的新生血管生成与肿瘤的生长、侵袭、远处转移密切相关, 肿瘤组织通过调节促进与抑制血管形成的细胞因子之间的含量比, 诱导了新生血管形成。其中, VEGF (血管内皮生长因子) 是

目前已知作用最强的肿瘤血管生成诱导因子。

1 VEGF 与肿瘤的生长

1.1 肿瘤血管与肿瘤的生长、转移

肿瘤生长可以分为两个阶段: 第一阶段为血管前期, 此阶段为无血管的缓慢生长期, 可在人体内持续数年; 第二阶段从新生血管形成开始, 称为血管期, 此期肿瘤组织因为有了新生血管持续不断地为其提供营养和排除代谢废物而迅速增生。恶性肿瘤的转移及其在转移部位的生长也依赖于新生血管。在转移过程中, 新生血管具有以下作用: ① 血管内皮细胞分泌的胶原酶和纤溶酶原激活因子使瘤细胞从肿瘤组织中脱落; ② 新生血管基底膜不完整, 对肿瘤细胞通透性增大, 从而为瘤细胞提供了转移的通道。

1.2 VEGF 与肿瘤血管的形成

收稿日期: 2003-03-31

作者简介: ①刘英 (1974-), 女, 第一军医大学南方医院放射肿瘤科 (广州, 510515) 硕士研究生, 主要从事肿瘤影像诊断与放射治疗的实验和临床研究。

②陈龙华 (1952-), 男, 第一军医大学南方医院放射肿瘤科主任, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤影像诊断与放射治疗的基础和临床研究。

③巩湘浩 (1972-), 男, 湖南省衡阳市中心医院 (湖南衡阳, 421001) 主治医师, 主要从事肿瘤内科与放射治疗临床工作。

④吕国士 (1972-), 男, 第一军医大学南方医院影像中心 硕士研究生, 主要从事 CT、MRI 影像诊断实验及临床研究。

审校者: 吉林大学公共卫生学院 李修义

VEGF 是一类糖蛋白。目前发现,人类成熟的 VEGF 以五种亚型存在: VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206,均系通过不同的剪切方式来自同一基因。VEGF 家族促新生血管生成作用由靶细胞上的受体所介导,目前较肯定的 VEGF 家族受体有: VEGFR-1 (flt-1, fms like tyrosine kinase-1)、VEGFR-2 (KDR/flk-1, kinase insert domain containing receptor/fetal liver kinase-1)、VEGFR-3 (flt-4, fms like tyrosine kinase-4)、NP-1 (神经纤维网蛋白-1)、NP-2 (神经纤维网蛋白-2) 等受体。

VEGF 促进血管形成的机制: (1) VEGF 直接作用于血管内皮细胞增加血管通透性, 导致血浆蛋白和纤维蛋白外渗凝结成纤维凝胶, 为成纤维细胞、内皮细胞和其他细胞移动侵入提供了暂时的基质成分, 并最终将它转化为血管化的连接组织; (2) VEGF 是一种选择性促内皮细胞有丝分裂素, 诱导血管内皮细胞增殖; (3) VEGF 还具有促进血管构建的作用。有研究表明, VEGF 过度表达诱导了肿瘤组织新生血管形成增加, 提高肿瘤细胞的增殖率及降低细胞凋亡。

2 VEGF 与肿瘤的放射治疗

2.1 放疗后肿瘤组织 VEGF 表达

已有文献报道, 电离辐射激活转录所需的 PKC (蛋白激酶 C) 信号转导系统, 促进 VEGF 等多种细胞因子表达。越来越多的研究发现, 各种肿瘤组织在放疗后均表现为 VEGF 水平上调, 如果拮抗 VEGF 表达, 可以增强放疗疗效。放疗诱导肿瘤 VEGF 表达增加, 是肿瘤细胞为了尽量减少辐射对肿瘤的血管毒性作用, 增强生存能力的自我保护手段, 从而导致了肿瘤的辐射抗拒性。

肿瘤的氧化状态是决定肿瘤辐射敏感性和预后的重要因素。低氧、低糖、pH 值降低可刺激肿瘤血管生成, 导致 VEGF 表达增加, 肿瘤细胞增殖; 而肿瘤细胞持续增殖又加重缺氧、葡萄糖丢失及产生酸性代谢产物, 并由此造成恶性循环。缺氧使 VEGF 表达上调, 是刺激肝细胞癌血管生成的关键因素。

Koukourakis MI 等^[1]对 24 例头颈部鳞癌患者常规分割照射 DT (总剂量) 20Gy, 放疗前、后分别取肿瘤组织活检发现, 放疗后未完全缓解的肿瘤组

织的 MVD (平均血管密度) 和 VEGF 表达增高; 放疗后完全缓解的肿瘤 MVD 和 VEGF 表达低于放疗之前。Gupta VK 等^[2]将接种纤维肉瘤的裸鼠分为 VEGF (+) 和 VEGF (-) 组, 分别照射 50Gy/10F (次), 结果发现 VEGF (+) 组肿瘤较 VEGF (-) 组对放射线更加抗拒, 放疗后 VEGF (+) 组肿瘤快速倍增时间 (4.5 ~ 6.0 d) 明显短于 VEGF (-) 组 (15 ~ 23 d), 表明高表达 VEGF 的肿瘤对放射治疗不敏感, 预示疗效不佳。

2.2 放疗后正常组织的修复

多项研究表明, 正常组织也可以表达少量 VEGF, 在放疗期间和放疗后, 正常组织的血管分泌 VEGF 增加。Shimada H 等^[3]最近的研究表明, 食管癌患者在放射治疗中, 正常食管黏膜层中的 VEGF 和 PDGF (血小板衍生生长因子) 表达上调, 且伴有血管生成增加。这种血管反应与正常组织的再增殖有关, 发生于常规分割放疗后 2~3 周, 可能是受照射后的正常食管黏膜的解剖和功能修复的表现。

2.3 VEGF 与各系统肿瘤的放射治疗

2.3.1 头颈部肿瘤

Hui EP 等^[4]对 90 例鼻咽癌患者分析发现, 缺氧相关的 HIF-1 α (hypoxia-inducible factor I-1 α)、HIF-2 α (hypoxia-inducible factor I-2 α) 的基因可上调 VEGF 的基因表达, 同时导致肿瘤对放、化疗不敏感, 预后差。然而, Homer JJ 等^[5]测定了 13 例 T1、T2a 声门癌组织和 7 例正常上皮组织中的 VEGF 含量, 发现肿瘤组织中的 VEGF 明显高于正常组织, 但是 VEGF 水平高低不能预测肿瘤的辐射敏感性。Schmitt O 等^[6]发现, 放射治疗后口腔鳞癌组织的微血管密度明显降低, VEGF 表达与辐射敏感性密切相关, 其可以作为口腔鳞癌放疗前预测疗效的指标。

2.3.2 乳腺癌

Linderholm BK 等^[7]发现, 乳腺癌组织中的 VEGF165 水平与 ER、PR 受体、肿瘤大小相关; VEGF165 高水平表达者放疗后生存率明显降低, 因此 VEGF165 可以作为淋巴结阴性的乳腺癌尤其是 T1 期肿瘤或者 ER (+) 肿瘤局部放疗后预测预后的指标。VEGF 高表达预示着乳腺癌对放射治疗耐受或者表示可能有早期的远处转移。

2.3.3 神经系统肿瘤

星形细胞瘤尤其是分级较高的星形细胞瘤主要依靠新生血管生长及侵袭, VEGF 已经被证实是促进神经胶质瘤血管生成的重要因素。Johansson M 等^[9]证实了在高分级的星形细胞瘤中 VEGF 主要在瘤体和坏死组织周围表达, 提示缺氧和坏死是促进 VEGF 表达的因素之一。由于分级较高或者合并坏死的神经胶质瘤放射抵抗性增加, 在制定放疗计划时, 肿瘤周围组织也应该考虑在治疗范围之内。

2.3.4 呼吸系统肿瘤

Arinaga M 等^[9]对 180 例非小细胞肺癌患者进行放疗后回顾性总结发现, 预后与肿瘤的分级、有无淋巴结转移、肿瘤大小、疾病状态、是否有 VEGF 有关。Ando S 等^[10]发现, 放疗诱导肺癌组织 VEGF mRNA 和 VEGF 蛋白表达增加, 这种诱导作用具有剂量依赖性。

2.3.5 血液系统肿瘤

Katoh O 等^[11]认为, VEGF 在放射治疗后保证造血干细胞的功能、防止细胞凋亡中起到了重要的作用, 并通过旁分泌或者自分泌的方式, 增强了白血病细胞对放射治疗的耐受性。

2.3.6 生殖系统肿瘤

Bachtiary B 等^[12]报道, 在放射治疗之前, 宫颈癌 Ib-IVa 期患者的血浆 VEGF 水平与宫颈癌临床分期、病理类型、放疗疗效、生存时间有关, 放疗前高 VEGF 水平的患者在放疗后近期肿瘤缓解率和远期疗效都相对较差, 因此治疗前的 VEGF 水平可以作为评价预后的独立指标。

3 抗 VEGF 协同放射治疗提高肿瘤控制率

肿瘤生长依赖于血管生成, 为了提高肿瘤控制率, 联合抗血管生成治疗已成为抗肿瘤治疗的研究热点。此外, 对于抗血管生成的辐射增敏剂的研究方兴未艾, 理想抗血管生成辐射增敏剂其治疗应该针对肿瘤, 而不是正常组织上皮, 在众多的生长因子中, 只有 VEGF 专一作用于血管内皮细胞, 可作为阻断肿瘤诱导血管生成的靶, 并且在正常组织中 VEGF 含量极少, 因此, 针对 VEGF 及其受体旁路治疗, 可以明显增加肿瘤的辐射敏感性, 而不会造成正常组织严重放射性损伤。Griffin RJ 等^[13]利用酪氨酸激酶受体抑制剂阻断 VEGF 表达后发现, 肿瘤组织在 1h 后血流降低了

50%, 而对正常组织血流灌注量几乎没有影响。使用少量 VEGF 中和抗体作为辐射增敏剂, 在未达抑制肿瘤生长剂量时, 就可起到辐射增敏作用^[14]。

3.1 抗 VEGF 蛋白抗体

抗 VEGF 单克隆中和抗体是目前研究治疗作用较为肯定的药物, 部分药物已经进入临床 II、III 期试验。

Gorski DH 等^[14]发现, 利用 VEGF165 中和抗体联合放疗可以提高肿瘤局控率, 比单用放疗或中和抗体疗效都好。在体外试验中, 放疗诱导产生的 VEGF 削减了辐射对细胞的杀伤作用, 抗 VEGF 治疗提高了细胞凋亡率。Gupta VK 等^[15]用蛋白电泳法证实, VEGF 中和抗体可以降低细胞增殖所需的 MAPK (丝裂原激活蛋白激酶) 及 MEK1/MEK2 酶 (MAPK 激酶) 活性。

3.2 VEGF 受体阻断剂

VEGF 受体阻断剂可与 VEGF 受体结合, 进而阻止其与 VEGF 作用, 也起到了抑制 VEGF 的作用。

Ning S 等^[15]用 VEGF 受体阻断剂 SU5416 及 FGF (成纤维细胞生长因子)、PDGF 受体阻断剂 SU6668 协同分次放射治疗裸鼠 SCC VII 移植肿瘤, 发现 SU5416 或者与 SU6668 协同放射治疗可以增加放疗疗效, 尤其是 SU5416, 可有效增强放疗对肿瘤细胞的杀伤能力。

3.3 VEGF 信号转导阻断剂

VEGF 与受体结合后将产生受体自磷酸化等一系列信号转导, 通过阻断转导途径, 达到抑制 VEGF 作用的目的。

Solomon B 等^[16]应用 ZD1839 (一种表皮生长因子受体激酶抑制剂) 注入裸鼠人类外阴鳞癌 A431 异种移植瘤内, 分别给予 10Gy/1F 和 10Gy/4F 剂量照射, 结果发现, 经过 ZD1839 治疗的 A431 细胞增殖降低, 细胞凋亡率增加; 放疗联合 ZD1839 治疗的肿瘤细胞生长延迟于单用放疗组。

3.4 基因治疗

直接以肿瘤组织内皮细胞为靶细胞的抗血管形成的基因治疗可以避免长期使用肿瘤血管形成抑制因子或者促血管形成因子抗体可能诱导肿瘤出现的“耐药现象”。基因治疗的靶向性明确, 对正常组织血管形成的影响较小。另外, 由于抗肿瘤血管形成基因治疗不受肿瘤细胞周期的影响,

故具有良好的应用价值。

反义基因疗法是利用与某些癌基因或生长因子基因互补 RNA 或者 DNA, 将其导入肿瘤细胞后, 可与靶基因的 mRNA 或者其前体互补结合, 影响 mRNA 的成熟及翻译, 达到抑制靶基因表达的作用。Greco O 等^[7]发现, 在缺氧及放射治疗等状况下, 在膀胱 T24 肿瘤和乳腺 MCF 肿瘤中, VEGF 基因表达增加, 反义基因治疗可以提高肿瘤对放射治疗的敏感性。

综上所述, 肿瘤组织的 VEGF 表达提供了有关肿瘤在放疗后生物及临床行为的重要信息, 抗 VEGF 治疗联合放疗可以提高肿瘤治愈率。肿瘤高 VEGF 表达提示了肿瘤对放疗不敏感, 通过 VEGF 表达的检测可以评估肿瘤血管生成, 并据此对肿瘤进行分类, 用于制定个性化放疗方案。对于高 VEGF 表达的肿瘤, 与肿瘤在放疗后局部复发、远处转移关系密切, 可以选择综合治疗手段。

参考文献:

- [1] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Squamous cell head and neck cancer: evidence of angiogenic regeneration during radiotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(6B): 4301-4309.
- [2] Gupta VK, Jaskowiak NT, Beckett MA, et al. Vascular endothelial growth factor enhances endothelial cell survival and tumor radioresistance[J]. *Cancer J*, 2002, 8(1): 47-54.
- [3] Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, et al. Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(4): 552-557.
- [4] Hui EP, Chan AT, Pezzella F, et al. Coexpression of hypoxia-inducible factors 1 alpha and 2 alpha, carbonic anhydrase IX, and vascular endothelial growth factor in nasopharyngeal carcinoma and relationship to survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(8): 2595-2604.
- [5] Homer JJ, Greenman J, Stafford ND. The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C in early laryngeal cancer: relationship with radioresistance[J]. *Clin Otolaryngol*, 2001, 26 (6) : 498-504.
- [6] Schmitt O, Schubert C, Feyerabend T, et al. Preferential topography of proteins regulating vascularization and apoptosis in a MX1 xenotransplant after treatment with hypoxia, hyperthermia, ifosfamide, and irradiation[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(4): 325-336.
- [7] Linderholm BK, Lindahl T, Holmberg L, et al. The expression of vascular endothelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2256-2260.
- [8] Johansson M, Brannstrom T, Bergenheim AT, et al. Spatial expression of VEGF-A in human glioma [J]. *J Neurooncol*, 2002, 59(1): 1-6.
- [9] Arinaga M, Noguchi T, Takeno S, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in patients with nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 97(2): 457-464.
- [10] Ando S, Nojima K, Ishihara H, et al. Induction by carbon-ion irradiation of the expression of vascular endothelial growth factor in lung carcinoma cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(8): 1121-1127.
- [11] Katoh O, Takahashi T, Oguri T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL1 acting as an antiapoptotic factor [J]. *Cancer Res*, 1998, (23): 5565-5569.
- [12] Bachtary B, Selzer E, Knocke TH, et al. Serum VEGF levels in patients undergoing primary radiotherapy for cervical cancer: impact on progression-free survival [J]. *Cancer Lett*, 2002, 179(2): 197-203.
- [13] Griffin RJ, Williams BW, Wild R, et al. Simultaneous inhibition of the receptor kinase activity of vascular endothelial, fibroblast, and platelet-derived growth factors suppresses tumor growth and enhances tumor radiation response. [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1702-1706.
- [14] Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3374-3378.
- [15] Ning S, Laird D, Cherrington JM, et al. The antiangiogenic agents SU5416 and SU6668 increase the antitumor effects of fractionated irradiation[J]. *Radiat Res*, 2002, 157(1): 45-51.
- [16] Solomon B, Hagekyriakou J, Trivett MK, et al. EGFR blockade with ZD1839 ("Iressa") potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma. Epidermal growth factor receptor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(3): 713-723.
- [17] Greco O, Marples B, Dachs GU, et al. Novel chimeric gene promoters responsive to hypoxia and ionizing radiation [J]. *Gene Ther*, 2002, 9(20): 1403-1411.