

漫談腫瘤血管新生

◎長庚大學臨床醫學研究所助理教授 石宗憲

血管新生作用存在於健康及疾病生理過程，在生長、發育或疾病進程中扮演重要的角色。例如：傷口癒合、女性經期、胎兒生長發育、斷肢接合、心肌梗塞、腦中風與老人退化性黃斑等病症；而在腫瘤生長及惡化的過程中，血管新生則會是腫瘤生長、惡化與轉移其他組織的關鍵。血管新生的恆定性是生命基礎，在個體中的所有血管新生作用，都在明確的時間和空間經歷誕生與死亡，每一個步驟都在精密謹慎的操控下進行，沒有絲毫的差池，血管新生過程是一場超乎我們想像的偉大演出。

泛血管新生作用（Neo Blood Vessel Formation），是個體新血管生成的重要自然過程。早期血管新生的定義又區分為 Angiogenesis 以及 Vasculogenesis（兩者中文均譯為血管新生，但為不同的生理過程）。Angiogenesis 意指芽生性（Sprouting）血管新生，新生的血管由舊有的血管衍生而來，主要是後天的生理過程；而 Vasculogenesis 則是由無到有的血管新生過程，新生的血管是

由血管前驅性細胞或各種幹細胞分化而來，主要存在於胚胎發育過程。由於早期研究材料的侷限，認為 Angiogenesis 以及 Vasculogenesis 是來自於不同的細胞分子機制；近期由於在幹細胞生物學研究的提升，研究結果指出，後天的血管新生過程，也包含著各種前驅性幹細胞或間質幹細胞的參與；因此後現代血管新生學的研究，已經將 Angiogenesis 以及 Vasculogenesis 概念結合在一起，而這個觀念也已經在腫瘤血管生物學上得到許多的驗證。

血管新生這個名詞最早為英國外科醫師 John Hunter 提出，用於描述馴鹿鹿角內血管生長之現象；但往後的 100 年間在腫瘤血管新生領域，幾乎沒有研究發現。重要的里程碑出現在 1969 年，血管新生學先驅美國醫師 Judah Folkman 就假定，腫瘤生長是血管新生依賴的機制；如能剝奪腫瘤的基本營養供給，將能阻止血管生成，從而抑制腫瘤生長。血管新生作用在人體，是一個血管新生刺激因子（Angiogenic Factor）以及血管新生抑

制因子 (Angiogenic Inhibitor) 的平衡現象。當組織中需要血管時，有一些促使血管新生的因子分泌量會增加，平衡就會往血管新生的方向傾斜，以造就新血管的生長機會。例如：在受傷傷口癒合時，就需要新生血管來供應氧氣和養分，讓傷口的細胞得以獲得養分，以及提供免疫細胞或幹細胞召喚的管道，幫助傷口修復。血管新生和腫瘤細胞的生長，亦有重大關係，在腫瘤剛形成時，大小在 1 ~ 2 立方公釐，癌細胞只需靠細胞間的擴散作用，就可直接吸收周遭環境的養分或排除代謝廢棄物，即可存活；然而一旦腫瘤生長大小超過 3 立方公釐，細胞間的擴散作用就會不足，必需依賴血管新生的機制，來提供腫瘤生長的环境；否則腫瘤內部會因細胞生長過於旺盛而導致缺氧 (Hypoxia)，及因為代謝物的累積而酸化，最終誘發細胞凋亡 (Apoptosis) 及細胞壞死 (Necrosis)。

典型的腫瘤血管新生過程，包含：腫瘤內部缺氧而增加血管新生刺激因子的分泌，進而活化鄰近血管的內皮細胞，造成血管內皮細胞的增殖 (正常血管內皮細胞增殖速度非常慢，大約 2 ~ 3 年)，伴隨著血管內皮細胞蛋白質酶的表現增加，而造成細胞間質組織的瓦解，血管內皮細胞進而往血管新生因子濃度高的區域爬行，而形成微血管樣血管，進而與鄰近微血管形成血管迴路，並在周圍細胞 (Pericyte) 的包覆之下，形成成熟的血管。臨床上及基礎實驗

模式中，當腫瘤生長超過一定大小，腫瘤內部會呈現缺氧狀態，此時腫瘤細胞就會活化缺氧誘發因子 (Hypoxia-Inducible Factor 1, HIF-1) 的調控路徑，促進腫瘤生長及血管新生。HIF-1 是一種由 HIF-1 α 及 HIF-1 β 組成的異形二聚物，當 HIF-1 α 與下游基因調控子中的缺氧反應元件 (Hypoxia-Response Element, HRE) 結合後，就會啟動眾多下游的缺氧反應基因的轉錄，例如：血管內皮細胞生長因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 等。VEGF 為一個血管新生刺激因子，幫助腫瘤血管新生，而有助於腫瘤的生長以及轉移。因此透過減少血管內皮細胞生長因子的分泌，將可能可以有效抑制血管新生及抗腫瘤生長。由於血管新生是腫瘤生長及惡化的必經過程，理論上若能適時抑制血管新生，應能抑制腫瘤的生長。

根據血管新生依賴的理論，目前醫學上發展出一種抗癌的新策略，稱為「抗血管新生療法」。此法是以腫瘤血管的內皮細胞為標靶，利用藥物抑制內皮細胞的增生，進而使腫瘤內血管無法新生，達到抑制腫瘤生長的效果。然而外科醫師觀察到血管生成的自然抑制因子之存在：大的原發性腫瘤 (Primary Tumor) 切除，常導致轉移性腫瘤 (Metastatic Tumor) 的迅速生長。這種觀察結果提示，原發腫瘤似乎引發出某類可阻止小的轉移性腫瘤生長的物質；但是，當大的原發腫瘤切除後，原

來已轉移小腫瘤的生長抑制就解除了。1989年第一個內生性血管生成抑制因子血小板反應素(Thrombospondin)被Noel Bouck醫師鑑定出來。在1994年和1997年,Folkman醫師的實驗室陸續又鑑定出兩個內生性血管生成抑制因子(Angiostatin和Endostatin)。根據這項理論,科學界陸續發現許多的血管生成抑制因子,部分血管生成抑制因子治療惡性腫瘤的臨床試驗,目前還在進行。在參與血管新生的因子中,最重要的是VEGF,因大多數的腫瘤中,VEGF的含量豐富表現也最一致。2004年美國食品及藥物管理局核准的VEGF抗體新藥Avastin,會直接附著在VEGF上,而阻斷VEGF與其受體間的作用。臨床實驗發現,Avastin可以破壞腫瘤內混亂血管系統,使腫瘤縮小,並使留下的血管趨於正常;此時若合併傳統化療,這些較正常的血管反而更能有效的運輸化療藥物,以殺死癌細胞。此法在臨床上證實,的確可以延長直腸癌末期病人的壽命,但終極仍無法有效抑制腫瘤引發的死亡。推測抗血管新生療法無法有效抑制腫瘤生長可能的機制,也許是因為腫瘤內新生的血管系統異常於正常血管系統。這些血管的生長彎曲混亂,沒有正常血管規則可循;有些血管分支直徑太粗或太細,毫無循環功能;由於內皮細胞型態的缺陷,有些血管管壁孔隙太多,造成腫瘤組織間的液壓過高,導致水腫。這些腫瘤內微環境異常的情形(例如:無血管或血流

遲滯的區域藥物很難或無法到達),造成腫瘤的治療窒礙難行。

2003年義大利的腫瘤研究團隊Selma Pennacchietti等人,提出一個抗血管新生療法可能的副作用。此研究暗示:當腫瘤血管新生遭受抑制時,腫瘤組織容易缺氧及酸化,而缺氧會導致HIF-1 α 的累積及進一步導致細胞生長因子分泌量增加,造成腫瘤增生並促使癌細胞轉變成更易轉移的惡性型態。這個研究得到許多後續研究的支持,解釋了抗血管新生療法的不完美性;但這並不代表抗血管新生療法是個錯誤的方向,而是因為殘留的腫瘤細胞找到了逃脫的窗戶。

「抗血管新生療法」是針對血管內皮細胞投藥,相較於傳統以殺癌細胞為標的方法,有諸多好處。這些藥品毒性較低,副作用少,再加上內皮細胞遺傳上較穩定,不似癌細胞易突變,長期用藥也比較不會產生抗藥性。血管新生學先驅Judah Folkman醫師於2008年1月殞落了,在癌症治療的大部分研究均聚焦在癌症細胞本身,Folkman醫師於1970年首先提出革命性的觀念:可以藉由切斷腫瘤的血液供應控制癌症,在當時受到各界的懷疑。40年過去了,在許多國家已經使用血管新生抑制劑,治療癌症和眼部黃斑點退化,臨床上一直有新的抗血管新生抗癌藥物推出,此療法在人類癌症醫療上展露曙光,但仍然有許多問題值得醫學界探討。☞