

肿瘤内血管的形成

罗 见 龙

(科学出版社第二编辑室)

对于恶性肿瘤(或癌症)的医治,长期以来是人们极为关注的问题。人们曾建立各种手术,将实体肿瘤予以切除。人们曾对大量化合物进行筛选;想从中发现治癌有效的化学药物。人们用钴⁶⁰以及其他射线照射肿瘤,想用物理方法来解决癌症问题。人们也用免疫疗法,来动员人体的生物机制以对抗癌细胞无限制的生长。例如卡介苗是一种使牛患结核病的杆菌株,本来人们是用它减毒以后,对众多的成人和儿童进行接种以预防结核病的,人们搬用它来刺激人体的天然免疫系统以抗御癌症。对癌症患者来说,最为重要的问题是癌症是否已被检查出来,是否在开始转移前即行切除。因此人们想用普查的方法,早期诊断,来对付癌症。但有些癌症即使长期不经治疗也不扩散,而另一些癌症即使早期发现,也将是致命的,因此,普查只能使这两者中间的一些癌症的患者获益。总之,人们千方百计想彻底解决癌症问题,但至今为止,进展是缓慢的,对于大多数常见肿瘤缺少可靠的预防办法,目前广泛采用的治疗手段无论从治疗效果和毒、副反应两方面来看都还不能令人满意。可是,在不久以前,人们对于尽快解决癌症问题,却有了新的认识。这就是:为了更快、更有效地控制肿瘤,需要更深入地了解肿瘤生物学本质。现在国内国外已有不少人正在加强这方面的研究。

例如,有人对癌细胞的细胞膜进行研究,把它与正常细胞的细胞膜加以比较,想从细胞表面找到癌变线索。有人研究癌变是不是由于体细胞突变,有人研究癌变是不是由于细胞内增加了新的遗传信息,是不是病毒转化的结果,有人探索恶性肿瘤是不是只是一种细胞分化病而已。而本文却想谈一谈:肿瘤内血管的形成。

对于肿瘤内血管的形成或肿瘤脉管化,人们为什么要重视呢?原来实体恶性肿瘤的发展,分两个时期,第一个时期称无血管时期,第二个时期称脉管化时期(图1)。肿瘤在无血管时期,是无害的,缺少供给养料、氧气和运走废物的血管网。由于养料和废物的运送必须通过周围健康组织扩散,因而肿瘤的生长不能超过一定体积。肿瘤达到一个稳定状态,新产生的细胞与死细胞平衡。在稳定状态时,近乎球形的群体其直径时常只有几毫米或更小。甚至最恶性的肿瘤,这种“潜伏”状态可保持数年。由于早期小肿瘤细胞彼此紧密联接,它们时常并不浸润宿主,并不破坏宿主的完整性,因而也是无害的。可是肿瘤内一旦形成血管,进入脉管化时期,潜伏的畸形细胞便转变成迅速生长的恶性肿瘤。

肿瘤内血管的形成,既然这样重要,那么肿瘤内血管是如何形成的呢?一百多年前,病理学家就观察到大

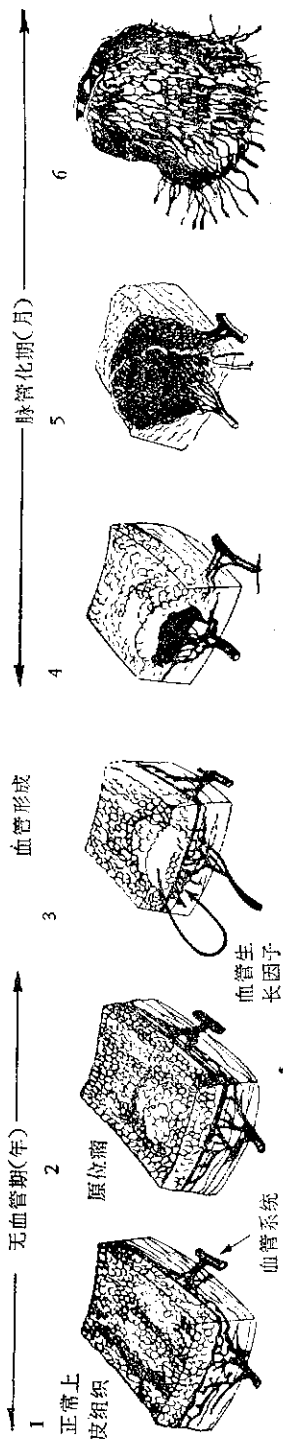


图1 恶性肿瘤发展分期示意图

血管形成是潜伏肿瘤转变为恶性肿瘤的必要条件。人体正常的上皮组织用一层基膜与血管系统分开(1)。在血管期,恶性肿瘤的原始群可穿过基膜,进入肿瘤,肿瘤附近的毛细血管,一旦穿过基膜,进入肿瘤,肿瘤就迅速生长(3—6)。

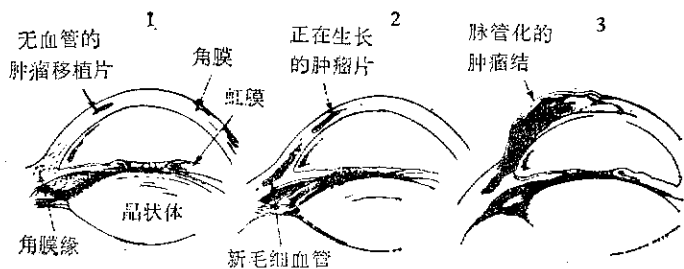


图2 移植到兔角膜上的肿瘤

在无血管期缓慢生长成一薄片(1)。约一周后,在肿瘤血管生成因子作用下,毛细血管开始从角膜缘处肿瘤生长,角膜缘距肿瘤2.5厘米(2)。在两或三周内,毛细血管穿入肿瘤,肿瘤开始迅速生长(3)。

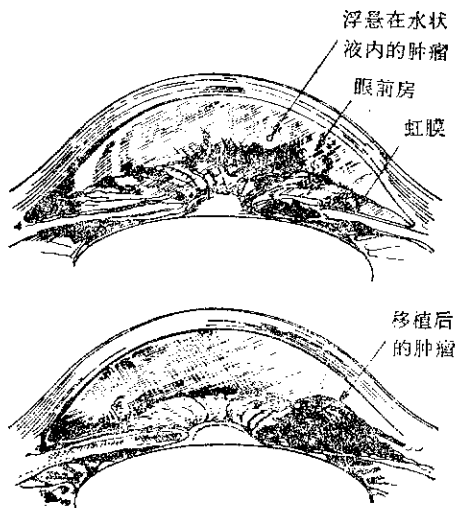


图3 移植到兔眼前房内的肿瘤

漂浮在兔眼前房内的肿瘤(上),肿瘤是活的,但在直径达到一厘米前即停止生长。附近虹膜的毛细血管增生,证明肿瘤释放出肿瘤生成因子。当无血管的肿瘤移植到虹膜上(下),新血管不久即穿进肿瘤,肿瘤迅速生长。

多数实体肿瘤有很多血管,并提出各种假说来解释血管的起源。例如,有些人认为,这些血管是由于肿瘤增加了代谢负担而引起的。到了四十年代,有人把肿瘤移植到兔耳(或大鼠颊囊)上设置的透明塑料室内,直接观察到活动物内肿瘤的血管形成,了解到生长中的肿瘤不断从宿主引出新的毛细血管。到了六十年代,有人把肿瘤移植到大鼠颊囊内,肿瘤与健康组织用微孔过滤板隔离开,过滤板上有很微小的孔。过滤板一边的肿瘤,被证明能诱导过滤板另一边的组织形成新血管。这就发现,血管的形成是由肿瘤分泌出的某种可扩散的物质诱导的。以后人们把肿瘤分泌的这种物质称为血管生成因子。

为了证实血管生成因子真正存在,人们做了一系列的试验。现在举一个例子。动物眼睛的角膜,是由许多层强韧胶原组成,装配得与夹板相似。有人把肿瘤上切出的小片,置于兔角膜胶原层的中间。在一个星期后,小的毛细血管从靠近肿瘤的边缘进入角膜,向着肿瘤生长,开始每天长0.2毫米,最后每天长到一毫米。当毛细血管到达肿瘤,肿瘤就迅速生长。四个星期后,有血管的肿瘤长满眼睛(图2)。

我们再举一个例子。如图3,把小块肿瘤浮悬在充满液体的兔眼眼前房里,这样浮悬的肿瘤,由于眼前房液体供给养料,它是活着的,但是由于附近的血管,有眼前房液体隔离着,不能到达肿瘤,肿瘤一直很小,长到最后其直径也不过一厘米左右。但肿瘤能分泌血管生成因子,这种物质能通过眼前房液体到达肿瘤下面的虹膜,诱导虹膜增生毛细血管。当肿瘤块移植到虹膜上时,肿瘤分泌出的血管生成因子,诱导虹膜增生毛细血管,毛细血管进入肿瘤,肿瘤迅速生长。肿瘤在两星期内体积能增长16,000倍。

最近,已经有人从人体和动物肿瘤细胞中提取出这种肿瘤血管生成因子,经提纯分析证明是一种分子量为10万左右的核糖核蛋白。将这种物质注入动物体内,可在24小时内使注入处附近3—5毫米范围内的毛细血管内皮合成脱氧核糖核酸,并随之长出毛细血管芽。但是,这种血管形成必须不断地有血管生成因子加以维持,如果中断注入,则新生的血管在数日内迅速退化,说明血管生成因子只是毛细血管内皮细胞的一种特异性的有丝分裂刺激物,并不在后者引起永久性的改变。

既然人们认识到,肿瘤分泌出血管生成因子,诱导宿主形成新毛细血管,人们自然会试图寻找某些阻止毛细血管增生的抑制剂。

有人把人类肿瘤,根据其新血管增长的密度排成一个系列。结果发现脑瘤在系列的顶端,而软骨瘤在系列的底端。

还是拿兔角膜作为实验材料(如图2),有人把肿瘤移植到角膜上,取一毫米长的软骨片,置于肿瘤与角膜边缘血管床之间。为了与活软骨进行实验对照,还用了煮过的软骨、硬骨以及从新生兔取下来的角膜片。

当肿瘤单独移植或与没有活性(指对抑制作用而言)的对照物质一道移植,毛细血管在第一星期期肿瘤以每天约0.2厘米的速度生长。第二星期速度加倍,第三星期毛细血管生长速度达每天0.6厘米。在三星期内,所有这样的肿瘤为新血管所穿进,肿瘤扩展到全眼。

与此相反,当肿瘤与活软骨一起移植,将活软骨置于肿瘤与最近的血管床之间,毛细血管增生极少。在第二星期血管生长的速度只是对照实验第一星期速度的一半。在许多角膜中,毛细血管停止前进和倒长。在另一些角膜中,血管接近软骨周围的抑制区以后,便在短暂的生长期与短暂的倒退期之间反复,不向前生长。这个实验进行到三个月末,28%的肿瘤没有脉管化,其余的长了血管。长了血管的,是由于少数血管绕过抑制区到达肿瘤的。最近,人们已经能从软骨分离出一种可扩散的因子,这种因子对肿瘤诱致毛细血管的增生,有抑制作用。但是,人们现在还不能从软骨取出足够用量的抑制剂,来进行更深入的实验。

综上所述,可以看到肿瘤内血管形成的问题,人们进行了大量的研究,取得了不少的进展。现在工作还在继续进行,无论是血管生成因子,无论是从软骨提取抑制剂或找寻其他抑制途径(如应用血管生成因子的抗体抵消其作用,或利用其类似物或分解产物首先占领内皮细胞的血管生成因子受体等),都需要进一步研究。但这方面所取得的成就,已足以预示:加速肿瘤生物学问题的研究,在控制肿瘤的这个攻坚战中,我们一定会取得胜利。

参 考 资 料

- 吴旻: 瘤的生物学基础(一), 生物化学与生物物理学进展, 1976年,第4期。
吴旻: 瘤的生物学基础(二), 生物化学与生物物理学进展, 1977年,第2期。
Judah Folkman: The Vascularization of Tumors, *Scientific American*, Vol. 234, No. 5.
John Cairns: The Cancer Problem, *Scientific American*, Vol. 235, No. 3.