

低分子肝素抗凝治疗延长肿瘤患者生存机制的研究进展

100035 北京 北京积水潭医院血液内科 褚彬 综述, 白砚霞¹ 审校

【摘要】 肿瘤患者凝血系统常被激活而处于高凝状态,易于形成血栓。静脉血栓事件的防治是目前肿瘤研究中的热点。近年来有研究表明低分子肝素在治疗肿瘤患者深静脉血栓形成的同时能延长患者的生存。本文简要综述有关低分子肝素抗凝治疗延长肿瘤患者生存及其分子机制的研究进展。

【关键词】 低分子肝素; 深静脉血栓形成; 血管新生; 增殖; 凋亡

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2011)12-1142-04

The molecular mechanism of low-molecular-weight heparin improving the survival of cancer patients

CHU Bin, BAI Yan-xia, Department of Hematology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Corresponding author: BAI Yan-xia, E-mail: bzz0205@sina.com

【Abstract】 The blood coagulation system is always activated in cancer patients and hypercoagulable state tends to cause thrombosis. Recent studies has showed that low molecular weight heparin for the initial treatment of deep vein thrombosis can improve the survival of cancer patients. In this review we briefly summarize the advance of low molecular weight heparin treatment on survival of cancer patients and the molecular mechanism involved.

【Key Words】 Low-molecular-weight heparin; Deep vein thrombosis; Angiogenesis; Proliferation; Apoptosis

静脉血栓形成是肿瘤患者共同和常见的并发症,有症状的血栓事件和不良预后相关。回顾性研究发现,低分子肝素在治疗深静脉血栓形成的同时可以改善肿瘤患者生存。近期又有前瞻性研究表明,低分子肝素预防性抗凝亦可延长肿瘤患者的生存。本文简要综述有关低分子肝素抗凝治疗延长肿瘤患者生存及其分子机制的研究进展,可能为肿瘤防治提供新的思路。

1 肿瘤患者的高凝状态和血栓事件

肿瘤患者凝血系统常被激活而处于高凝状态。与非肿瘤者相比,肿瘤患者循环中组织因子(TF)表达水平较高,且与Ⅶ因子水平升高有关,TF/ⅦA复合物可激活内源性凝血,造成患者的高凝状态。肿瘤细胞能合成释放不同的细胞因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 IL-6 和 IL-1 等,与血栓形成、白细胞滚动和迁移等有关^[1-2]。肿瘤细胞可表达粘附分子,它们和血细胞相互作用,促进局部凝血激活和血栓形成。

肿瘤患者的高凝状态不仅使其易形成血栓,还有利于肿瘤的生长和转移。肿瘤细胞高表达 TF,诱导 VEGF 分泌,促进新生血管形成,对肿瘤的增殖、侵袭和转移有重要意义。组织因子通路抑制物(TFPI)是天然的 TF 抑制因子,在肿瘤

患者中 TFPI 表达受抑^[3],同样会使 VEGF 高表达而促进肿瘤血管新生。激活的凝血酶可直接与肿瘤细胞表面相应的受体结合,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和新生血管形成。此外,肿瘤细胞与血细胞相互作用可促进某些生长因子和粘附分子的表达,辅助肿瘤细胞通过血管壁而迁移。

肿瘤患者在疾病早期就可出现深静脉血栓形成(DVT),到了进展期血栓事件发生率明显升高,但不同类型肿瘤血栓事件发生率不同。肿瘤患者较非肿瘤患者肺栓塞的机率增加,并且致死性血栓事件也常见于肿瘤患者。血栓事件的发生可能是肿瘤生物学侵袭性的标志,也是患者不良预后的因素之一。总之,肿瘤与凝血激活及血栓事件之间存在着密切联系,研究如何防治血栓事件对于肿瘤患者的预后具有重要意义。

2 低分子肝素抗凝治疗可延长肿瘤患者生存

肿瘤患者常处于高凝状态,有较高的血栓事件发生率,同时血栓形成也参与肿瘤的发生、进展和转移。因此,抗凝本身对于肿瘤患者可能就是一种有效的治疗手段,有可能改善预后。

一项前瞻性随机对照临床研究纳入了 385 例不同类型的进展期实体瘤患者(入组时均未发现血栓事件),随机接受

¹ 通讯作者 E-mail: bzz0205@sina.com

为期 1 年的低分子肝素治疗或者相当量的生理盐水^[4] 结果低分子肝素组患者 1 年生存率较对照组提高 15% 进一步分析生存时间超过 1 年半的患者,发现低分子肝素组平均生存期为 43 个月,而对照组仅为 24 个月,两组患者生存时间存在显著性差异($P=0.03$)。研究者认为,对治疗时尚未发生血栓事件的肿瘤患者预防性应用低分子肝素抗凝具有生存获益。支持上述结论的还有其它研究。Altinbas 等^[5] 的研究将 84 例小细胞肺癌患者随机分为两组,分别接受标准化疗和标准化疗+低分子肝素(每天 5000IU,连续 18 周) 结果观察到了和低分子肝素相关的整体生存的改善,患者平均生存时间从 8 个月增加到 13 个月。Klerk 等^[6] 的研究将 302 例进展期实体瘤患者随机分为两组,分别接受为期 6 周的低分子肝素或者安慰剂治疗,结果表明接受低分子肝素的患者平均生存期延长,从 6.6 个月增加到 8 个月($P=0.021$)。

但是也有研究得出了不一致的结论,Sideras 等^[7] 关于 141 例进展期实体瘤(乳腺癌、肺癌和前列腺癌) 患者的研究表明,化疗同时加用低分子肝素抗凝对患者生存并无影响。另有几项研究^[8-10] 也是在进展期肿瘤患者中预防性使用低分子肝素抗凝,结果发现,与对照组相比,抗凝治疗组在随访期内并没有显示出生存获益。此外,Perry 等^[11] 的随机安慰剂对照研究发现,在新诊断的恶性胶质瘤患者中预防性应用低分子肝素虽然可以降低静脉血栓栓塞事件的发生率,却不能改善患者生存,反而还会增加患者颅内出血的风险。对于造成上述差异的原因可能和不同研究中使用的低分子肝素的种类、具体剂量、应用时间长短以及所观察的肿瘤群体不同等都具有一定关系。

上述研究均是在尚未出现血栓形成的肿瘤患者中预防性应用低分子肝素抗凝治疗所得到的结论,进一步又有研究者观察了治疗时已经合并血栓事件的患者接受低分子肝素治疗对长期生存的影响。Lee 等^[12] 的研究将肿瘤患者随机分为两组(每组均包含有早期未转移者和晚期转移者),一组患者接受标准治疗即在应用 5~7 天低分子肝素后,应用华法林 6 个月;另一组则在应用 5~7 天低分子肝素后继续应用 6 个月。治疗结束时,两组患者整体生存无显著性差异;随访 1 年,转移性肿瘤患者的生存两组之间差异无显著性,而非转移性肿瘤患者 1 年生存率华法林组为 64%,低分子肝素组为 80%。该研究表明,对于合并有血栓事件的肿瘤患者,低分子肝素治疗可带来一定的生存获益,华法林抗凝却不能产生类似的效果,但低分子肝素的生存获益也仅仅体现在早期肿瘤患者,对于晚期已经发生转移的患者无效。Kuderer 等^[13] 的一项综合了 11 篇文献的荟萃分析比较了低分子肝素与华法林对肿瘤患者生存的影响,结果发现低分子肝素能够改善患者的生存,同时并不增加出血风险;而华法林对肿瘤患者未显示出生存获益,却增加了出血的风险。上述研究提示,在合并有血栓形成的肿瘤患者选择抗凝药物时,低分子肝素可能因其生存获益和不增加出血风险而优于华法林。

3 抗凝治疗使肿瘤患者生存延长的分子机制

接受低分子肝素治疗的肿瘤患者生存延长的机制比较复杂,前面已经阐述过凝血激活与肿瘤的关系,因此抗凝作用是低分子肝素发挥抗肿瘤活性的重要机制,除了其抗凝作用即降低致命性血栓事件的发生率外,还与其非抗凝依赖的抗肿瘤机制有关。目前已经有较多的实验依据提示低分子肝素具有潜在的抗肿瘤活性。

血管新生是肿瘤增殖、转移的重要环节,抑制肿瘤新生血管形成是某些抗肿瘤药物的重要作用机制。体外研究表明,肿瘤细胞可以通过自分泌或旁分泌的形式依赖多种生长因子如 VEGF、FGF、TNF- α 等刺激微血管内皮细胞形成新生血管,进而促进瘤细胞的增殖和转移。低分子肝素可以抑制多种生长因子尤其是 VEGF 诱导的肿瘤血管新生^[14],这种作用引起了研究者的极大兴趣,因为 VEGF 是目前已知的最为强大的血管生长因子,干扰 VEGF 的表达正是目前临床中一些化疗药物的重要靶点之一。低分子肝素可以通过诱导 TFPI 释放,既能抑制 TF 对凝血的激活,又能抑制 VEGF 的表达,进而降低肿瘤微血管密度,抑制肿瘤新生血管的形成,这种作用在胃癌等的动物模型中均得到了证实^[15-16]。类似于新生血管在肿瘤增殖、转移中的作用,淋巴管的新生对于肿瘤的淋巴结转移同样具有重大意义。在胰腺癌模型中^[17],胰腺癌细胞能够通过分泌 VEGF-C 促进淋巴管的生成,应用较低浓度的低分子肝素就可以抑制 VEGF-C 诱导的淋巴上皮细胞的增殖,但并不能抑制胰腺癌细胞的增殖,而应用较高浓度的低分子肝素则可以直接抑制胰腺癌细胞的增殖。该研究提示,在合适的浓度下,低分子肝素能够抑制淋巴管的生成从而抑制肿瘤的淋巴结转移。

我们已经知道粘附分子对于肿瘤细胞与周围基质之间的相互作用以及肿瘤细胞的远处转移有着重要意义。低分子肝素抑制肿瘤转移的能力可能与其干扰细胞间粘附有一定关系。干扰选择素可能是其中的重要通路,因为在 P-选择素或者 L-选择素缺乏的动物模型中低分子肝素并不能显示抗肿瘤转移作用^[18-19]。干扰趋化因子 CXCR4 与其配体 CXCL12(既往称为基质细胞衍生因子 SDF-1 α) 的相互作用可能也是低分子肝素抑制肿瘤转移的重要机制。陆守荣等^[20] 在胃癌动物模型中观察到低分子肝素可以下调肿瘤组织中趋化因子 CXCR4 的表达,CXCR4 的下调与低分子肝素抑制肿瘤转移的作用有关。还有研究者在体外实验中发现,低分子肝素能够抑制 CXCL12 刺激的结肠癌细胞系 HCT-116(高表达 CXCR4) 的增殖、粘附和集落形成能力,进一步又在动物模型中发现,低分子肝素能够抑制结肠癌细胞的肝转移,并且这种作用和 CXCL12 的下调有关^[21]。这些研究均提示低分子肝素可以通过干扰细胞间粘附而发挥抗肿瘤转移作用。

此外,低分子肝素还可能通过其他一些机制发挥抗肿瘤作用。肝素酶是一种参与细胞外基质重塑的蛋白酶,可能

增强肿瘤细胞的侵袭力,在啮齿类动物体内,低分子肝素能够抑制肺癌细胞肝素酶 mRNA 的表达及肝素酶的活性,这也可能是肝素类抗肿瘤机制之一^[22]。低分子肝素还可能具有直接的细胞效应。在体外实验中,低分子肝素能调节端粒酶逆转录酶 hTERT 的转录和周期蛋白 p27 的转录,使胃癌细胞阻滞于 G₀ ~ G₁ 期^[23]。最近在乳腺癌和肺癌的动物模型研究中发现,低分子肝素能够增强肿瘤细胞对常规化疗药物的摄取及对常规化疗的敏感性,研究者认为低分子肝素有望成为抗肿瘤治疗的辅助药物^[24]。

4 低分子肝素在肿瘤治疗中的应用前景

毋庸置疑,凝血系统和肿瘤之间存在着复杂的关系,肿瘤患者有较高的血栓事件发生率,反之,血栓事件和肿瘤的发生、发展也有关。凝血酶在实验条件下对肿瘤表型有潜在的影响,抑制凝血系统可改变肿瘤生物学行为。尽管目前所得到的证据还不够充足,但现有的前瞻性临床试验已经提示低分子肝素的应用和肿瘤患者生存延长有一定关系。正在进行的 PROSPECT-CONKO004^[25] 和 FRAGMATIC^[26] 均为较大规模的前瞻性随机对照临床研究,目的分别是观察低分子肝素和低分子肝素与标准化疗联合应用后,对进展期胰腺癌和肺癌患者血栓事件及整体生存的影响,研究结果将有可能为肿瘤患者预防性应用低分子肝素提出指导性意见。我们以后的研究重点是进行前瞻性的临床试验,探索低分子肝素单独应用或者联合其他抗肿瘤方法的益处。但必须注意,适合临床试验的患者应局限在那些有高危转移风险的人群,肾癌、非小细胞肺癌、胰腺癌和黑色素瘤患者都是可能的适合人群,高危发生血栓事件的血液系统肿瘤患者如多发性骨髓瘤也是合适的。

参考文献

- [1] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages[J]. Crit Rev Oncol Hematol 2008 66(1): 1-9.
- [2] Schaffner F, Ruf W. Tissue factor and protease-activated receptor signaling in cancer[J]. Semin Thromb Hemost 2008 34(2): 147-153.
- [3] Amirkhosravi A, Meyer T, Amaya M, et al. The role of tissue factor pathway inhibitor in tumor growth and metastasis[J]. Semin Thromb Hemost 2007 33(7): 643-652.
- [4] Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FA-MOUS) [J]. J Clin Oncol 2004 22(10): 1944-1948.
- [5] Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer[J]. J Thromb Haemost 2004 2(8): 1266-1271.
- [6] Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten JMMB, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy[J]. J Clin Oncol 2005 23(10): 2130-2135.
- [7] Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial [J]. Mayo Clin Proc 2006 81(6): 758-767.
- [8] Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, et al. A prospective randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): results of the CONKO004 trial [J]. J Clin Oncol 2009 27(18): 4506.
- [9] Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. OC-02 gemcitabine with or without prophylactic weight-adjusted dalteparin in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer (APC): a multicentre, randomised phase II B trial (the UK FRAGEM study) [J]. Thromb Res 2010 125: 161.
- [10] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study [J]. Lancet Oncol 2009 10(10): 943-949.
- [11] Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma [J]. J Thromb Haemost 2010 8(9): 1959-1965.
- [12] Lee AYY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism [J]. J Clin Oncol 2005 23(10): 2123-2129.
- [13] Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications [J]. Cancer 2007 110(5): 1149-1161.
- [14] Vignoli A, Marchetti M, Russo L, et al. LMWH bempiparin and ULMWH RO-14 reduce the endothelial angiogenic features elicited by leukemia, lung cancer, or breast cancer cells [J]. Cancer Invest 2011 29(2): 153-161.
- [15] 何晓,王小农,余松林,等. LMWH 对胃癌生长和转移的抑制作用观察 [J]. 山东医药, 2007 47(36): 38-39.
- [16] Vlodavsky I, Ilan N, Nadir Y, et al. Heparanase, heparin and the coagulation system in cancer progression [J]. Thromb Res 2007 120 (Suppl 2): 112-120.
- [17] Cao G, Wu JX, Wu QH. Low molecular weight heparin suppresses lymphatic endothelial cell proliferation induced by vascular endothelial growth factor C in vitro [J]. Chin Med J (Engl), 2009 122(13): 1570-1574.
- [18] Borsig L. Antimetastatic activities of modified heparins: selectin inhibition by heparin attenuates metastasis [J]. Semin Thromb Hemost 2007 33(5): 540-546.
- [19] Ludwig RJ, Boehme B, Podda M, et al. Endothelial P-selectin as a target of heparin action in experimental melanoma lung metastasis

- sis [J]. *Cancer Res* 2004 64(8):2743-2750.
- [20] 陆守荣, 茆勇, 郝皓, 等. 低分子肝素对人胃癌裸鼠原位移植模型肿瘤生长、转移及趋化因子受体 4 表达的影响 [J]. *肿瘤* 2010 30(7):591-595.
- [21] Ma L, Qiao H, He C, et al. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer [J/OL]. *Invest New Drugs* ,2010 [2011-01-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2108029>.
- [22] Li JP. Heparin, heparan sulfate and heparanase in cancer: remedy for metastasis? [J]. *Anticancer Agents Med Chem* ,2008 ,8(1):64-76.
- [23] 宋明旭, 李莉华, 刘志辉, 等. LMWH 对胃癌 SGC27901 细胞增殖及其 hTERT 表达的影响 [J]. *山东医药* 2008 48(33):25-26.
- [24] Phillips PG, Yalcin M, Cui H, et al. Increased tumor uptake of chemotherapeutics and improved chemoresponse by novel non-anticoagulant low molecular weight heparin [J]. *Anticancer Res* , 2011 31(2):411-419.
- [25] Riess H, Pelzer U, Hilbig A, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy [J]. *BMC Cancer* ,2008 5(8):361.
- [26] Griffiths GO, Burns S, Noble SI, et al. FRAGMATIC: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer [J]. *BMC Cancer* 2009 6(9):355.

收稿日期: 2011-02-28; 修回日期: 2011-06-06