

内皮抑素研究进展

冯 怡*

(北京生物工程研究所, 北京 100850)

摘 要 新生血管的生成(Angiogenesis)与多种生理过程相关,受多种促进和抑制因子的调节,细胞外基质蛋白经酶解产生的小片段中很多都参与了这一过程的调节。内皮抑素(Endostatin)是1997年首先从小鼠血管内皮瘤 EOMA 细胞培养上清中发现的,是细胞外基质蛋白胶原 XVⅢ α1 链 NC1 结构域 C 末端 184 个 Aa 的片段。可抑制 bFGF 和 VEGF 刺激的血管内皮细胞的增殖和迁移,抑制新生血管的形成,抑制肿瘤的形成和转移。由于其作用对象是血管内皮细胞,而不是转化的肿瘤细胞本身,长期反复治疗中不会引起耐药性。它在肿瘤治疗中的应用前景引起多方关注,相关研究广泛开展起来。本文综述了近几年在其生物功能、作用机理及应用等方面的研究进展。

关键词 内皮抑素, 新生血管生成, 肿瘤治疗

中图分类号 Q51 **文献标识码** C **文章编号** 1000-3061(2001)05-0481-04

新生血管生成(Angiogenesis)是指从已经成型的新血管上形成新的毛细血管的过程。正常的新生血管生成参与许多生理过程如胚胎发育、伤口愈合、女性月经周期中子宫内膜的重建等^[1],另一方面不正常的新血管生成是许多病理过程的关键步骤^[2],特别是肿瘤的形成与转移更是依赖于新血管的生成。于是研究人员尝试靠阻断新血管生成的过程来治疗肿瘤。人们发现了大量可抑制新血管生成的物质,其中1997年由哈佛大学的 O'Reilly 等^[3]发现的内皮抑素(Endostatin)是一种内源性新血管生成抑制因子,在体外、体内试验中显示出特异抑制激活的血管内皮细胞增殖,抑制新血管的生成,抑制肿瘤的形成与转移,更可使已经形成的肿瘤消失而且不引起耐药性的产生^[4],如此惊人的功效立刻引起了广泛关注。很快就有多个研究小组克隆并表达了人和鼠的内皮抑素,相关的生物功能和作用机理的研究迅速展开,很多研究人员也在为加快内皮抑素应用于临床而不断努力,目前在美国内皮抑素已被用于一期临床试验。本文将就近年来关于内皮抑素的研究进展进行综述。

1 组织分布与来源

内皮抑素是由胶原 XVⅢ 降解产生,在成人体内胶原 XVⅢ RNA 主要表达于肝脏,在心脏、胰脏、肾脏、胎盘、小肠等部位也有少量表达。而在胎儿体内主要表达于肝脏和肾脏^[5]。Detlef Schuppan 等^[6]根据胶原 XVⅢ RNA 在肝脏的特异分布,通过检测进一步确定了肝脏中的肝细胞是其最主要的来源。此外在新血管生成部位的血管内皮细胞也有胶原 XVⅢ 表达,这也许和内皮抑素只抑制新血管的生成而不损伤

已形成的血管相关。1999年 Miosge N 等^[7]通过对成年小鼠组织进行免疫组化分析,发现内皮抑素在组织中分布在一些管腔壁和基底膜上,主要是主动脉和一些大动脉上的多层弹性膜,特别是在弹性纤维部位染色较深,在静脉血管管壁上只有少量分布,在小动脉管壁、毛细血管壁没有分布。另外内皮抑素也可从外周血全血中分离得到^[8]。内皮抑素在体内由胶原 XVⅢ 降解产生,这一过程至少包括两步酶解,参与酶解的可能有弹性蛋白酶^[8], Cathepsin L 和基质外金属蛋白酶(MMP)^[9]。Ferreras M 用 12 种不同的蛋白酶在体外对胶原 XVⅢ NC1 片段进行酶解试验,11 种酶可以切出和内皮抑素具有同样 N 端 15 肽的片段,说明这一区段对蛋白酶敏感。这 11 种酶中有一些还可进一步降解内皮抑素,这可能与内皮抑素的产生和代谢机制有关^[10]。

2 理化性质及分子结构

直接分离的鼠内皮抑素分子量为 20 kD,经克隆表达及序列分析其氨基酸序列与胶原 XVⅢ NC1 结构域 C 末端 184 个氨基酸序列一致,其中酸性 Aa16 个,碱性 Aa29 个,疏水 Aa 占 42%,含 4 个半胱氨酸^[3]。重组表达的人内皮抑素分子量为 18 kD,等电点为 9.3,与鼠内皮抑素的氨基酸序列有 85% 完全一致,具有 93% 的相似性。通过圆二色法测定其在溶液中的紫外特征吸收光谱进行二级结构预测发现含有 10% α 螺旋,70% β 片层。

1998 年 Erhard Hohenester 等^[15]首先得到 pH5 时 1.5×10^{-10} m 解析度的鼠内皮抑素晶体,发现和 C 型 Lectin、E-Selectin 样蛋白家族有一定的相似性,并通过位于表面的 11 个 Arg 构成的碱性区块与肝素结合。稍后 Ding Y H 等又在

收稿日期:2001-02-20,修回日期:2001-06-14。

* 通讯作者。 Tel:86-10-66931809; Fax:86-10-68215721; E-mail:feifeicat@mailcity.com

本文由刘传喧、马清钧校核。

pH8.5 的条件下得到人内皮抑素的晶体,发现 H132、H142、H134、ASP207 参与同锌离子结合,并且围绕这个锌离子以二聚体形式存在^[16]。Erhard Hohenester 等^[17]最近又用其它方法得到另 2 种鼠内皮抑素的晶体结构。这样鼠内皮抑素分为 I, II, III 型。I 型是上面提到的在 pH5 条件下得到的鼠内皮抑素的晶体结构,II 型结构是在 pH8.5、低离子强度条件下由鼠内皮抑素和肝素寡糖共结晶得到,通过 H134、H142、ASP136、ASP207 与锌离子 1:1 结合。III 型结构是鼠内皮抑素 pH8.5 时在存在 10 mM 锌离子的条件下与肝素寡糖共结晶得到的,通过 H132、H142、H134、ASP207 与锌离子 1:1 结合,这几种构型都没有二聚体形成。不同的锌离子结合方式以及一些突变实验显示,结合锌离子可能只与立体结构有关,与生物活性无关。Noriko Yamaguchi 等^[18]的试验肯定了这种假设,但早先 Thomas Boehm 等^[19]的试验却显示锌离子与内皮抑素的生物活性密切相关,这也许是由于锌离子的结合有助于内皮抑素维持有活性的构象。

3 内皮抑素的生物活性及作用机理

内皮抑素在多种试验模型中抑制新血管生成。包括鸡胚绒毛尿囊膜的新血管生成,大鼠角膜新血管生成,动脉环体外培养的新血管形成等^[3,11]。在细胞水平内皮抑素可以抑制血管内皮细胞在 bFGF 诱导下的增殖,抑制内皮细胞的迁移,诱导 bFGF 刺激的血管内皮细胞凋亡^[20],内皮抑素还可以使内皮细胞表现为形成血管结构时的形态,结合在固体表面的内皮抑素还可以维持内皮细胞的贴壁伸展形态^[22],最近研究发现它还可以抑制肿瘤细胞在人工基底膜凝胶中的迁移^[23],而内皮抑素最有应用前景的生物活性表现在,抑制多种实体瘤的形成和转移。

肿瘤诱生的新血管的形成是一个复杂的多步过程,首先是已存在的血管内皮基底膜的降解,然后血管内皮细胞向分泌刺激因子的肿瘤部位迁移,在肿瘤部位微环境中增殖,重建基底膜,重新形成新的血管内皮层,这一过程需要多种细胞因子和蛋白酶的参与。内皮抑素对这个过程的抑制是多方面的,在 bFGF 刺激增殖的血管内皮细胞中内皮抑素可抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 的表达^[20]。它可能通过某种细胞表面的受体发挥作用,一种观点认为内皮抑素通过阻断 bFGF 受体发挥作用,有实验证明内皮抑素不和 bFGF 竞争与肝素的结合^[21],当然这并不能完全排除内皮抑素通过调节另外的膜表面蛋白,影响 bFGF 刺激的信号转导途径。Johan Dixelius^[22]发现内皮抑素可被内皮细胞内吞,并且内吞后迅速降解,而且通过 Shb 蛋白调节某种信号转导,使一个 125 kD 的未知蛋白发生酪氨酸磷酸化。

除了诱导凋亡外,内皮抑素还可以抑制血管内皮细胞被刺激因子诱导的迁移。最近的研究进展表明内皮抑素可以与基质外金属蛋白酶(MMP2)酶原(pro-MMP2)结合,抑制另一基质外金属蛋白酶(MT1-MMP)对 pro-MMP2 的激活和 MMP2 本身的活性^[23]。而基质外金属蛋白酶参与细胞外基质蛋白的降解,在细胞的迁移过程中起着重要作用。通过体

外试验发现,内皮抑素不仅抑制血管内皮细胞迁移,还可抑制肿瘤细胞的迁移^[23]。在一些培养细胞的试验中,固定于培养板上的内皮抑素有助于内皮细胞的粘附伸展,促进粘着斑的形成,促进粘着斑激酶(FAK)的酪氨酸磷酸化,这表明它可能和内皮细胞表面的粘附分子有相互作用,进一步的试验证明内皮抑素通过 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_5\beta_1$ 整合素影响内皮细胞同细胞外基质的粘附。直接的证据表明内皮抑素可以和整合素 $\alpha_5\beta_1$ 直接结合,而整合素 $\alpha_5\beta_1$ 调节 bFGF 受体的信号转导途径^[24],这正好解释了试验中内皮抑素可以抑制 bFGF 刺激的内皮细胞的增殖,而对 VEGF 刺激增殖的内皮细胞作用不明显。对内皮抑素作用机理的深入研究,有助于人们认识,细胞表面分子与胞外基质蛋白的相互作用与细胞的存活、增殖、迁移等生理状态之间的内在联系。也使人们可以对内皮抑素的实际应用前景作出估计。

4 内皮抑素与疾病的相关性

由于内皮抑素在体内天然存在,并且可能具有重要的生理功能,很多研究人员探索了它与多种疾病的关联。Derf Schuppan 等^[6]发现肝癌组织胶原 XV III 的表达高于硬化的肝组织,后者又高于正常肝组织,可能内皮抑素在肝脏中行一定的生理功能,胶原 XV III 的高表达影响到内皮抑素的正常生理功能,这与病变过程有一定关联。肾病患者组织中分离的截短的内皮抑素没有生物功能,可能与肾病有关^[5]。另外最近 Mohamed Hebbar 等^[25]发现系统硬化(SSC)患者体内循环中的内皮抑素浓度有显著的增加,这在皮肤有溃疡或伤口的患者更明显,这项研究表明由于高浓度的内皮抑素抑制新血管的生成而可能造成缺乏血液供应引起的症状,也使内皮抑素可能成为系统硬化病分级和预后的一项指标。对风湿性关节炎患者治疗前后血浆和关节滑液中内皮抑素生长因子等血管生成刺激因子和内皮抑素的含量进行检测,发现两者含量的比例失调与关节炎发展状态有关^[26]。对头颈鳞状细胞癌患者血清血浆中的内皮抑素含量进行检测发现患者体内的内皮抑素水平下降,并且内皮抑素水平的下降与症状的复发相关,使得内皮抑素水平可以作为肿瘤的临床预后指标^[27]。通过对神经胶质瘤患者体内血浆中和瘤组织中的内皮抑素抗体进行检测,发现肿瘤导致的过量的内皮抑素有可能引起患者的体液免疫^[28]。

5 内皮抑素的应用基础研究现状及前景

内皮抑素抑制肿瘤生长是通过抑制肿瘤相关的新血管的生成阻断肿瘤的血液供应发挥作用,抑制的靶细胞是血管内皮细胞而不是肿瘤细胞本身,所以有广泛的抗癌谱,且反复用药不会引起耐药性的产生。目前的应用主要是进行肿瘤治疗。首先是直接把基因工程表达获得的重组蛋白开发为抗肿瘤药物。目前已有的大肠杆菌表达系统,酵母表达系统,哺乳动物细胞表达系统都被用于内皮抑素的表达。大肠杆菌系统表达量高,但产物多以包涵体形式存在,难以复性,目前报道中上海的曲建等从大肠杆菌系统中获得了活性接

近于真核表达产物的内皮抑素,对内皮细胞的 ED_{50} 接近 700 ng/mL ^[29]。哺乳动物细胞的表达产物活性高,但是表达量低,难以纯化,生产成本高,不适合进行生产开发。相比之下用酵母表达最具优势,特别是毕赤酵母表达系统被广泛地应用于内皮抑素的表达^[30],其产物表达量高,主要为分泌到培养基中的可溶性表达,自身分泌蛋白极少,使培养基中的外源蛋白易于纯化,表达外源蛋白的翻译后加工十分接近高等动物因而表达人源的内皮抑素接近天然状态,活性高。目前美国用于 I 期临床试验的内皮抑素就是毕赤酵母的表达产物。

在小鼠肿瘤模型中,内皮抑素可抑制 Lewis 肺癌、肾细胞癌、神经胶质瘤、诱癌剂诱发的肿瘤、卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤。但是在日前的 I 期临床试验中部分患者对内皮抑素的治疗不敏感,一些研究人员通过用内皮抑素结合其它疗法的治疗方案得到了很好的结果。Yumi Yokoyama 等^[31]用内皮抑素和另一种新血管生成抑制因子血管抑素(Angiostatin)联合使用在小鼠模型中治疗卵巢癌,发现作用机理不同的抗新血管生成药物之间有协同加强的疗效。Pittsburgh 大学的科学家采用抗新血管生成与免疫治疗协同的疗法,用内皮抑素阻断了肿瘤的血液供应,再通过刺激机体的免疫系统杀死被抑制后的残余瘤体,协同疗法的效果远远超过两种治疗方法的单独使用。Bertolini F 等^[32]利用人 B 细胞 NHL(Non-Hodgkin Lymphoma)小鼠模型发现在采用传统的化疗和免疫疗法后使用内皮抑素可达到更好的治疗效果。Hanna NN 等^[33]用内皮抑素和放射疗法结合,对由放射耐受的 SQ2-OB 癌细胞在去胸腺裸鼠中诱生的肿瘤进行治疗,同两种方法单独使用相比效果显著,同样的结合治疗对小鼠 Lewis 肺癌也有相似的结果。

除了直接使用蛋白药物治疗外,很多科学家也利用内皮抑素的基因进行基因治疗,期望通过内皮抑素在机体内的表达,维持有效的内皮抑素浓度获得更好的治疗效果。Chen 等^[34]用脂质体介导的含内皮抑素基因的质粒直接注射肿瘤部位时使瘤体积比对照缩小 49%,通过静脉注射时使瘤体缩小 40%。Paul Blezinger 等^[35]通过肌肉注射表达内皮抑素的质粒,注射后 13 天抑制 LLC(Lewis Lung Carcinoma)和 Renca(Renal cell carcinoma)小鼠模型中肿瘤的生长达 40% 左右。Adrew L 和 Bermjard V 等^[36,37]分别利用腺病毒载体进行基因治疗研究,比非腺病毒载体得到更高的表达水平($1770 \pm 292 \text{ ng/mL}$ 和 $605 \sim 1740 \text{ ng/mL}$),经 2 周的治疗后 13 天左右抑制肿瘤生长分别达 40% 和 60%,效果更显著。最近 Read TA 等^[38]用一种多糖小囊把分泌内皮抑素的工程细胞送到实验动物体内的神经胶质瘤处,使之处于免疫隔离状态,在小鼠体内维持了 4 个月的内皮抑素表达,得到了良好的治疗效果。由于不正常的新生血管的形成还与另一些疾病相关,所以也有人提出用内皮抑素治疗与糖尿病相关的失明,以及动脉硬化等。作为抗新生血管形成的药物,内皮抑素可能会阻断多种依赖新血管生成的病理过程,找出最有效的适应症也可加速将其应用于临床。随着对内皮抑素的作用机理和应

用基础研究的不断进行,它在临床应用中出现的问题一定会得到解决。

REFERENCES(参考文献)

- [1] Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G. H. A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res*. 1986, **46**:467 ~ 473
- [2] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat med*. 1995, **1**:27 ~ 31
- [3] O'Reilly M S, Boehm T, Folkman J *et al*. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 1997, **88**(2): 277 ~ 285
- [4] Boehm T, Folkman J, Browder T, *et al*, Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature*. 1997, **390**(6658):404 ~ 407
- [5] Saarela J, Ylikarppa R, Rehn M, Purmonen S *et al*. Complete primary structure of two variant forms of human type XVIII collagen and tissue-specific differences in the expression of the corresponding transcripts. *Matrix Biol*. 1998, **16**(6):319 ~ 328
- [6] Schuppan D, Cramer T, Bauer M *et al*. Hepatocytes as a source of collagen type XVIII endostatin. *lancet*. 1998, **352**(9131):879 ~ 880
- [7] Miosge N, Sasaki T, Timpl R. Angiogenesis inhibitor endostatin is a distinct component of elastic fibers in vessel walls. *FASEB J*. 1999, **13**(13):1743 ~ 1750
- [8] Standker L, Schrader M, Kanse SM *et al*. Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin. *FEBS Lett*. 1997, **420**(23):129 ~ 133
- [8] Wen W, Moses MA, Wiederschain D *et al*. The generation of endostatin is mediated by elastase. *Cancer Res*, 1999, **59**(24):6052 ~ 6056
- [9] Felbor U, Dreier I, Bryant RA *et al*. Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J*, 2000, **19**(6):1187 ~ 1194
- [10] Ferreras M, Felbor U, Lenhard T, Olsen BR, Delaisse J. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases *FEBS Lett*. 2000, **486**(3):247 ~ 251
- [11] Dhanabal M, Ramchandran R, Volk R *et al*. Endostatin: yeast production, mutants, and antitumor effect in renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 1999, **59**(1):189 ~ 197
- [12] Taddei L, Chiarugi P, Brogelli L *et al*. Inhibitory effect of full-length human endostatin on *in vitro* angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **263**(2):340 ~ 345
- [13] Dhanabal, Volk R, Ramchandran R *et al*. Cloning, expression, and *in vitro* activity of human endostatin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **258**(2):345 ~ 352
- [14] Sasaki T, Larsson H, Kreuger J *et al*. Structural basis and potential role of heparin/heparan sulfate binding to the angiogenesis inhibitor endostatin. *EMBO J*. 1999, **18**(22):6240 ~ 6248
- [15] Hohenester E, Sasaki T, Olsen BR, Timpl R. Crystal structure of the angiogenesis inhibitor endostatin at 1.5 Å resolution. *EMBO J*. 1998, **17**(6):1656 ~ 1664
- [16] Ding Y H, Javaherian K, Lo KM *et al*. Zinc-dependent dimers ob-

- served in crystals of human endostatin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, **95**(18):10443 ~ 10448
- [17] Hohenester E, Sasaki T, Mann K *et al*. Variable zinc coordination in endostatin. *J Mol Biol*, 2000, **297**(1):1 ~ 6
- [18] Yamaguchi N, Anand-Apte B, Lee M *et al*. Endostatin inhibits VEGF-induced endothelial cell migration and tumor growth independently of zinc binding. *EMBO J*, 1999, **18**(16):4414 ~ 4423
- [19] Boehm T, O'reilly M S, Keough K *et al*. Zinc-binding of endostatin is essential for its antiangiogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **252**(1):190 ~ 194
- [20] Mohanraj Dhanabal, Ramani Ramchandran, Matthew J F. Waterman *et al*. Endostatin induce endothelial cell apoptosis. *J Biol Chem*, 1999, **274**(17):11721 ~ 11726
- [21] Chang Z, Choon A, Friedl A. Endostatin binds to blood vessels *in situ* independent of heparan sulfate and does not compete for fibroblast growth factor-2 binding. *Am J Pathol*, 1999, **155**(1):71 ~ 76
- [22] Dixelius J, Larsson H, Sasaki T *et al*. Endostatin-induced tyrosine kinase signaling through the Shb adaptor protein regulates endothelial cell apoptosis. *Blood*, 2000, **95**(11):3403 ~ 3411
- [23] Kim Y M, Jang J W, Lee O H *et al*. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase. *Cancer Res*, 2000, **60**(19):5410 ~ 5413
- [24] Marko Rehn, Tanja Veikkola, Eola kukk-Valdre *et al*. Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**(3):1024 ~ 1029
- [25] Hebbbar M, Peyrat JP, Hornez L *et al*. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**(4):889 ~ 893
- [26] Nagashima M, Asano G, Yoshino S. Imbalance in production between vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2000, **27**(10):2339 ~ 2342
- [27] Homer JJ, Greenman J, Stafford ND. Angiogenic cytokines in serum and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol*, 2000, **25**(6):570 ~ 576
- [28] Ratel D, Nasser v, Dupre I *et al*. Antibodies to endostatin in a multifocal glioblastoma patient. *Lancet*, 2000, **356**(9242):1655 ~ 1657
- [29] QU JIAN(曲建), TAN LISONG(谈立松), XU WEI HUA(徐玮华) *et al*. Cloning and Expression of Human Endostatin cDNA in *E. coli*. *J ShangHai Univ(Natural science)*(上海大学学报,自然科学版), 2000, **6**(4):338 ~ 342
- [30] FENG Y(冯怡), CUI LB(崔立斌), MA QJ(马清钧) *et al*. Inhibition effect in vitro of purified endostatin expressed in *pichia pastoris*. *Chinese J Biotech(生物工程学报)*, 2001, **17**(3):278 ~ 282
- [31] Yokoyama Y, Dhanabal M, Griffioen AW. Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth. *Cancer*, 2000, **60**(8):2190 ~ 2196
- [32] Bertolini F, Fusetti L, Mancuso P, *et al*. Endostatin, an antiangiogenic drug, induces tumor stabilization after chemotherapy or anti-Cd20 therapy in a NOD/SCID mouse model of human high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2000, **96**(1):282 ~ 287
- [33] Hanna NN, Seetharam S, Mauceri HJ *et al*. Antitumor interaction of short-course endostatin and ionizing radiation. *Cancer J*, 2000, **6**(5):287 ~ 293
- [34] Chen QR, Kumar D, Stasw SA, Mixson AJ. Liposomes complexed to plasmids encoding angiostatin and endostatin inhibit breast cancer in nude mice. *Cancer Res*, 1999, **59**(14):3308 ~ 3312
- [35] Blezinger P, Wang J, Gondo M *et al*. Sullivan S, Rolland A, Ralston R, Min W. Systemic inhibition of tumor growth and tumor metastases by intramuscular administration of the endostatin gene. *Nat Biotechnol*, 1999, **17**(4):343 ~ 348
- [36] Feldman AL, Restifo NP, Alexander HR *et al*. Antiangiogenic gene therapy of cancer utilizing a recombinant adenovirus to elevate systemic endostatin levels in mice. *Cancer Res*, 2000, **60**(6):1503 ~ 1506
- [37] Santer B V, Martinet O, Zhang W J *et al*. Adenovirus-mediated gene transfer of endostatin *in vivo* results in high level of transgene expression and inhibition of tumor growth and metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(9):4802 ~ 4807
- [38] Read T A, Sorensen D R, Mahesparan R *et al*. Local endostatin treatment of gliomas administered by microencapsulated producer cells. *Nat Biotechnol*, 2001, **19**(1):29 ~ 34

Advance in the Research of Endostatin

FNEG Yi MA Qing-Jun

(Beijing Institute of Biotechnology, Key Lab. of Molecule Genetics, Beijing 100850, China)

Abstract Endostatin was a newly found N-terminal fragment of collagen XVIII NC1 domain, which has distinct anti-angiogenesis character. Its prominent anti-tumor effect in mouse model made its a hot point of research and a promising anti-tumor drug candidate. This article will give some discussion in this field.

Key words endostatin, angiogenesis, tumor therapy

Received: February 20, 2001

* Corresponding author. Tel:86-10-66931809; Fax:86-10-68215721; E-mail:feifeicat@mailcity.com