维普资讯 http://www.cqvip.com

417-418

第21卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.4

1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

生长因子对肿瘤血管形成的调节作用

第一医院普通外科 张晓实 综述 姚榛祥 审校

中图分类号 R730.2

肿瘤的发展和转归与肿瘤血管形成密切相关。肿瘤血管形成大致分为四个阶段:毛细血管基底膜和基质局灶性降解;血管内皮细胞增殖;血管内皮向血管外迁移形成细胞索;血管腔从细胞索基底部向顶部延伸,血流贯通[1]。生长因子调控着肿瘤的血管形成。70年代初Folkman从Walker256鼠肿瘤细胞分离出一种能刺激血管生成的蛋白质,称为肿瘤血管生成因子(TAF)[2]。近年来分子生物学的进展加深了人们对TAF的认识。

1 TAF的概念和特点

已知有20多种生长因子参与调节肿瘤血管形成,虽然它们也调节生理性血管形成,但习惯上仍将具有调节血管形成作用的这类多肽和蛋白质称为肿瘤血管生成因子。在生理情况下TAF来源于正常组织细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和血管内皮细胞等。在肿瘤血管形成中TAF来源于肿瘤细胞和基质中的肿瘤相关巨噬细胞,并明显高于相同来源的正常组织[3]。TAF既能促进血管形成,又能抑制血管形成,某些TAF有双向调节作用。一种TAF可作用于血管形成的多个时相,多种TAF又常作用于同一时相。有些TAF直接作用于血管内皮细胞,有些则通过巨噬细胞,肥大细胞甚至淋巴细胞间接发挥作用。表1列出部份TAF的化学性质和生物学作用[4]。在正常情况下众多的TAF形成网络,促进和抑制作用达到平衡,血管内皮更新缓慢[5,6]。肿瘤发生后正性调节因子表达上调,负性调节因子表达下调,促进作用占优势,血管内皮迅速增殖,肿瘤血管形成[7]。在不同的肿瘤组织中发挥作用的TAF可能不同。Samoto等发现脑膜瘤和脑胶质瘤的血管密度与肿瘤表达VEGF有关,与TGF-α、TGF-β、bFGF的表达无关[8]。

2 TAF的作用机制

近年在明瞭TAF的氨基酸序列和基因结构的同时,TAF跨膜信号传导机制研究也取得较大进展,多数TAF有特异性受体。TAF受体是跨膜糖蛋白,由胞外配体结合区、跨膜区和胞内区三部分组成。依据结构的差异TAF受体归属于不同的受体家族,其第二信使各不相同。

2.1 酪氨酸蛋白激酶型受体家族 FGFR、PDGFR、VEGFR、EGFR、TGF-αR是这个家族的成员,结构特征是受体的胞内区含多个自身磷酸化位点、苏/丝氨酸磷酸化位点和酪氨酸蛋白激酶区域(PTK)。PTK区为受体分子中的高度保守区域;其中的GLyXGlyXXGly(15-20)Lys序列是ATP结合位点,该序列缺乏或用其它氨基酸残基取代赖氨酸残基(Lys)可消除EGFR和PDGFR中

维普资讯 http://www.cqvip.com

PTK的活性。自身磷酸化位点多位于酪氨酸残基上，其磷酸化时对PTK有正调节作用。苏/丝氨酸残基磷酸化降低受体与TAF的亲和力，抑制PTK活性。PTK活化后通过细胞内级联反应，将生长信号传入核内[9,10]。

2.2 **细胞因子受体超家族** G－CSFR、GMCSFR均属于这个家族，结构特征是胞外区有4个保守的半胱氨酸残基，在近膜部存在WSXWS结构。受体分子含两条多肽链，α链与TAF结合，β链一般不结合配体，其胞内区也无PTK结构，但能激活胞浆内非受体型PTK。α链、β链、非受体型PTK协作完成生长信号跨膜传导[11]。IFNR的一级结构尚不清楚，估计也是通过β链发挥作用[12]。

2.3 **肿瘤坏死因子受体超家族** 已克隆出的TNFR有P^{75}和P^{55}两种，可能还有$A^{68}R$。TNF通过受体－鞘磷脂途径传导信号。活化的TNFR激活细胞膜上的中性神经鞘磷脂酶，该酶水解鞘磷脂产生酰基鞘氨醇和磷酸胆碱，二者均有第二信使的功能[13,14]。

2.4 **β－转化生长受体家族** 已克隆出分子量分别为53KDa、75KDa和300KDa的三种TGF－βR。Ⅰ、Ⅱ型受体有苏/丝氨酸蛋白激酶区，二者同时参与信号传导。Ⅱ型受体结合TGF－β，Ⅰ型受体再与Ⅱ型受体－TGF－β复合物结合，将生长信号传入胞内。Ⅲ型受体是膜锚定蛋白，胞内无激酶区，其作用可能是将TGF－β传递给Ⅱ型受体[15]。

3 TAF的应用前景

3.1 **肿瘤标志物** 肿瘤血管是肿瘤生长和扩散的必要条件，肿瘤血管密度与预后相关，TAF有可能成为新的肿瘤标志物。Li等测定231例乳腺癌患者血bFGF浓度，发现bFGF浓度高的患者其上皮增殖率高，预后差[16]。Grondahl－Hansen等随访191例乳腺癌患者8.5年，发现肿瘤细胞胞浆内PAI－1水平高的患者其肿瘤分化差，总存活率低[17]。

3.2 **肿瘤血管形成调节剂** 动物实验证明拮抗肿瘤血管形成可延缓肿瘤生长，临床上用IFN－α治疗肺血管内皮瘤已获得成功。目前正尝试从不同的环节干预TAF的作用，如利用基因治疗表达抑制性TAF和缺陷型促进性TAF；利用反义核酸技术抑制TAF表达；利用抗体和可溶性受体中和TAF；阻断TAF与受体结合；阻断TAFR胞内信号转导通路等。由于VEGFR特异地表达于血管内皮细胞，VEGF/VEGFR系统可能是突破口。随着肿瘤血管形成调节剂的突破，拮抗肿瘤血管形成将为肿瘤治疗开创新的途径[4,18]。

参考文献

1. Cookerill GW, et al. Int Rev Cytol, 1995;159:113
2. Folkman J Ann Surg, 1972;175:409
3. Lewis CE, et al. J Leuke Biol, 1995;57:474
4. Fan TPT, et al. Trend Pharmacol Sci, 1995;16:57
5. Herblin WE, et al. Exp Opin Ther Patents, 1994; 4:64
6. Auerbach W, et al. Pharmacol Ther, 1994; 63:265
7. VanMeir EG, et al. Nat Genet, 1994;8:171
8. Samoto K, et al. Cancer Res, 1995;55:1189
9. 中村正孝，他. 日本临床，1992;50:64
10. 松井利充 临床免疫. 1994;26:68
11. Harpur AG, et al. Oncogene, 1992;7:1347
12. Stahl N, et al. Cell, 1993;74:587
13. Smith CA, et al. Cell, 1994;76:959
14. Kolesnick R, et al. Cell, 1994;77:325
15. Franzen P, et al. Cell, 1993;75:681
16. Li V, et al. Proc Am Soc Clin Oncol, 1993;12:113
17. Grondahl－Hansan J, et al. Caner Res, 1993;53:2512
18. Gasparini G, et al. J Clin oncol, 1995;13:765

(收稿日期 1996－03－20)