

# 转化生长因子 $\beta$ 在动脉粥样硬化中的作用研究进展

张恺芳<sup>1</sup>综述, 田英<sup>2</sup>审校

(南华大学 1. 医学院生理学教研室, 2. 生命科学院生物化学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 转化生长因子 $\beta$ ; 动脉粥样硬化; 动脉粥样硬化斑块

[摘要] 转化生长因子 $\beta$ 是多功能的细胞因子, 它广泛地调节机体的生长、发育、炎症、创伤修复和免疫等许多生理和病理过程。它作为一种免疫调节和重要的纤维化细胞因子在动脉粥样硬化进程中, 尤其在维持斑块稳定性方面发挥重要调节作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )是一类多功能的多肽类生长因子, 参与调节胚胎发育、细胞生长和分化、细胞外基质合成、炎症、创伤修复和免疫等许多生物学过程<sup>[1]</sup>。近年来, TGF- $\beta$ 作为一种免疫调节细胞因子和重要的纤维化细胞因子在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)中的作用引起了人们的普遍关注。

## 1 转化生长因子 $\beta$ 的生物学特性

转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )来源广泛, 几乎所有的细胞都能产生。目前已鉴定五种异构体(TGF- $\beta$ 1~ $\beta$ 5), 哺乳动物有TGF- $\beta$ 1、 $\beta$ 2和 $\beta$ 3三种。另一些分泌性蛋白在结构和功能方面与TGF- $\beta$ 相似, 它们同属于TGF- $\beta$ 超家族, 例如激活素(activins)、抑制素(inhibins)、骨形态形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)、苗勒氏抑制物(mullerian inhibitory substance)等<sup>[2]</sup>。

转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )是由二硫键相连形成的一种同源二聚体多肽分子, 其分子质量为25 kDa。新合成的TGF- $\beta$ 以潜活性(latent)复合物形式从细胞中分泌出来, 以游离形式存在或结合到细胞外基质分子上。在体内纤溶酶或其他蛋白酶作用下, 潜活性复合物中的潜活性相关肽(latency-associated peptide, LAP)与TGF- $\beta$ 二聚体分开, 释放TGF- $\beta$ 活性发挥生物学效应<sup>[3]</sup>。活化的TGF- $\beta$ 通过细胞受体系统介导而起作用。TGF- $\beta$ 受体是存在于细胞表面上的跨膜糖蛋白, 目前公认的TGF- $\beta$ 受体主要有三种(T $\beta$ R iv、 $\text{I}$ 、 $\text{II}$ ), 分子质量分别为65 kDa、85~110 kDa和300 kDa。TGF- $\beta$ 活化后, 首先在细胞外与T $\beta$ R  $\text{II}$ 形成复合物, TGF- $\beta$ 被传递给处于自动磷酸化的T $\beta$ R  $\text{I}$ 或TGF- $\beta$ 直接与T $\beta$ R  $\text{I}$ 结合, 形成复合物, 此时TGF- $\beta$ 构象改变, 被T $\beta$ R iv识别并结合形成三元/二元复合物, 复合物中的iv型受体被 $\text{I}$ 型受体磷酸化, 磷酸化的iv型受体将信号放大并进一步启动细胞内信号的产生<sup>[4]</sup>。

## 2 转化生长因子 $\beta$ 与动脉粥样硬化

转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )广泛地参与一系列生物学过程, 其中一些成员可能在血管生物学中发挥作用。TGF- $\beta$ 1(该家族中第一个被发现的也是到目前为止研究得最多的成员)在正常血管壁高表达, 而TGF- $\beta$ 2和TGF- $\beta$ 3亚型则缺乏( $\beta$ 2)或者低表达( $\beta$ 3); 超家族其他成员中, 激活素和BMP也在血管壁中表达, 尽管它们不如TGF- $\beta$ 1研究得充分, 也被认为起到了相似作用。

转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )广泛表达于炎症细胞、人类和鼠As斑块中<sup>[5,6]</sup>。TGF- $\beta$ 首先被证明是一种抗炎的细胞因子, 有关的抗炎特性表明其可能具有抗As作用。最近的研究显示了TGF- $\beta$ 对抗脂质损害形成的事实, 至少在鼠的As模型得到了证实。但在人类这种证据还不太清楚, 有报导不稳定型心绞痛的患者呈现TGF- $\beta$ 水平的下降, 这表明低TGF- $\beta$ 水平与进展期As相关; 另一方面, 在纤维脂肪性的和再狭窄的损害中TGF- $\beta$ 1表达增加, 提示其促As发生的作用<sup>[7,8]</sup>。

### 2.1 转化生长因子 $\beta$ 对血管内皮细胞的影响

正常动脉壁的内膜是由单层内皮细胞所组成的, 具有多种重要功能, 内皮细胞的损伤或者功能障碍可以引发一系列变化, 如促进血管壁的脂质沉积等<sup>[9]</sup>。TGF- $\beta$ 1的一系列保护性效应在细胞培养实验中已被证实, 其中包括抑制血管内皮细胞产生致炎粘附分子的表达。此外, 当用高脂饮食喂养小鼠时, 在TGF- $\beta$ 1基因缺失的杂合子小鼠(TGF $\beta$ 1<sup>+/-</sup> mice)可观察到内皮细胞的活化和脂质沉积, 而野生型对照组无此现象。这些结果证明TGF- $\beta$ 1生成的减少致使在促As的因素诱发时, 血管壁对于内皮细胞活化和早期脂质损害的发展变得敏感<sup>[10]</sup>。

### 2.2 转化生长因子 $\beta$ 对血管平滑肌细胞的影响

虽然一些早期的研究表明TGF- $\beta$ 能促进血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖, 但在大多数情况下, 尤其在一些用生长因子来刺激增殖的情况下, TGF- $\beta$ 抑制平滑肌细胞增殖。在早期研究中所见的小的促进增殖效应最有可能是由于TGF- $\beta$ 促细胞外基质(extracellular matrix, ECM)形成的特别作用。TGF- $\beta$ 除了影响VSMC的增殖之外, 也抑制VSMC的迁移以

[收稿日期] 2005-04-20

[修回日期] 2006-05-29

[作者简介] 张恺芳, 硕士研究生, 讲师, E-mail 为 kfzhang2004@hotmail.com。田英, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事脂蛋白与动脉粥样硬化的研究。

及促进一系列构成细胞的收缩结构的蛋白的表达<sup>[11,12]</sup>。简言之,TGF- $\beta$ 在体外具有一系列的协调效应,如果类似的效应在体内发生,这将有助于维持正常血管壁的结构。在血管壁 TGF- $\beta$ 活性的减低可能导致白细胞的积聚,并伴随着 VSMC 增殖、迁移和去分化的增强。白细胞的积累,尤其是巨噬细胞及 T 细胞的积累,是从正常的血管壁结构转变为早期动脉粥样硬化性损害的特征性标记。

动物实验证实成年的 TGF $\beta$ 1<sup>+/-</sup>小鼠的平滑肌分化标记的水平减低,包括在大动脉壁平滑肌特有的  $\alpha$ 肌动蛋白和肌球蛋白重链<sup>[10]</sup>。来自人类斑块的平滑肌细胞呈现抵抗 TGF- $\beta$ 的抗增殖和促凋亡效应,这些细胞可能因 TGF- $\beta$   $\text{IIb}$ 型受体获得突变<sup>[13,14]</sup>。

### 2.3 转化生长因子 $\beta$ 对巨噬细胞的影响

巨噬细胞源性泡沫细胞在动脉粥样硬化的发展中起到了重要作用。积聚在动脉内膜的脂蛋白包括低密度脂蛋白 (LDL) 和极低密度脂蛋白残体 (VLDL-REM), 他们以天然的或者氧化的形式存在。当血液循环的单核细胞募集到血管内膜转变成巨噬细胞以后, 这些细胞通过 LDL 受体 (LDL-R) 摄取天然的脂蛋白以及通过清道夫受体 (SR), 包括 SRAI/  $\text{IIa}$ 、CD36 摄取氧化的脂蛋白, 细胞胆固醇酯的显著积累导致了泡沫细胞的形成。

研究表明 TGF- $\beta$  通过多种机制显著减少鼠巨噬细胞内的胆固醇酯和甘油三酯。TGF- $\beta$ 1 能抑制摄取 VLDL-REM 的两种关键成分 (脂蛋白脂酶和低密度脂蛋白受体) 的活性和表达; TGF- $\beta$ 1 通过减少清道夫受体 SRAI/  $\text{IIa}$  和 CD36 的表达抑制  $\alpha$ -VLDL,  $\alpha$ -VLDL-REM 和  $\alpha$ -LDL 的摄取; 此外, TGF- $\beta$ 1 通过上调 ATP 结合盒 (ABC) 转运子 ABCA1 和 ABCG1 促进胆固醇的流出, 因此它可减少泡沫细胞的形成。这些结果都揭示这种细胞因子的抗 As 作用<sup>[15]</sup>。在饲以高胆固醇饮食的鼠, 当其动脉内膜表达 TGF- $\beta$ 1 增高时也显示出防止内膜的脂质沉积作用<sup>[10]</sup>, 意味着 TGF- $\beta$ 1 可调整巨噬细胞源性泡沫细胞的形成。

巨噬细胞源性泡沫细胞也是不稳定型斑块的特征, 抑制泡沫细胞的形成将增强其它已知的 TGF- $\beta$ 1 对巨噬细胞的效应, 包括抑制 NO<sup>[16]</sup>, 增加白细胞介素 1 受体拮抗剂的表达<sup>[10]</sup>, 抑制金属弹性蛋白酶的分泌<sup>[17,18]</sup> 和诱导金属蛋白酶抑制剂的表达<sup>[17]</sup>, 从而增加斑块的稳定性。因此, TGF- $\beta$ 1 有可能通过许多不同的机制在疾病发展的几个阶段来减轻动脉粥样硬化。

### 2.4 转化生长因子 $\beta$ 与斑块的稳定性

从稳定的到不稳定的和破裂的动脉粥样硬化斑块的转变涉及了许多过程, 包括在炎症和纤维化之间平衡的改变。TGF- $\beta$  作为一种免疫调节剂和一种纤维化调节剂, 在动脉粥样硬化斑块中维持炎症和纤维化之间的平衡的起到了中枢作用。

近来 Mallat 等<sup>[19]</sup>用抗 TGF- $\beta$ 1、 $\beta$ 2 和  $\beta$ 3 的中和抗体处理载脂蛋白 E 缺陷小鼠, 他们观察到动脉粥样硬化性损害中的炎症细胞数量增多、胶原蛋白含量减少和斑块的面积增加。Lutgens 等<sup>[20]</sup>用可溶性的 TGF $\beta$ R 处理载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>小鼠导

致损害的面积减少、炎症细胞的数量增加和 ECM 沉积减少。

在 TGF- $\beta$  的信号对 ECM 产生的影响中, 白细胞和平滑肌细胞之间的相互作用可能特别重要。ECM 的形成是平滑肌细胞的主要功能之一。在进展期动脉粥样硬化斑块中白细胞和平滑肌细胞总体之间的平衡是斑块稳定性的一个主要决定因素<sup>[21]</sup>。因此, TGF- $\beta$  可能在调节这种“稳定性平衡”中起到了中枢作用, 这至少有两种方式: (1) 通过它的免疫调节作用抑制白细胞的募集; (2) 它是目前最强的致纤维化细胞因子之一。因此, TGF- $\beta$  不仅通过维持正常血管壁的结构来防止最初的脂纹损害的形成<sup>[10,16]</sup>, 而且也通过促进纤维帽的平滑肌细胞产生基质来防止不稳定损害的发展<sup>[16,20]</sup>。

McCaffrey 等<sup>[13]</sup>证实 VSMC (这些细胞产生血管壁的所有 ECM) 在动脉粥样硬化性损害同在正常的血管壁比较具有不同的 TGF- $\beta$  受体表达类型。在病变的血管细胞主要表达 I 型 TGF- $\beta$  受体, 而在正常的血管壁主要是  $\text{IIb}$ 型 TGF- $\beta$  受体, 这种变化至少在体外有功能性的影响。I 型受体占优势的 VSMC 对于 TGF- $\beta$  的反应不同于  $\text{IIb}$ 型受体占优势的细胞, 前者可极大地提高 ECM 的生成; 相反,  $\text{IIb}$ 型受体占优势的细胞几乎不能增加 ECM 的生成。

转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的高水平维持一种反馈环路,  $\text{IIb}$ 型受体水平高时血管壁保持它的分化表型即有许多的收缩蛋白和相对少的 ECM。如果一些外部因素干涉而充分减少了 TGF- $\beta$  在某种特殊区域的活性, 那么 VSMC 的反应不仅仅是去分化、增殖和迁移到血管内膜, 而且也会减少  $\text{IIb}$ 型受体的表达。这是 TGF- $\beta$  活性减少的“第一击” (first hit), 能促进早期脂纹损害的形成。且这种过程是不可逆的, 因为即使 TGF- $\beta$  活性恢复正常, 他的信号刺激那些去分化的内膜 VSMC 产生 ECM 而不是返回到收缩的状态, 结果产生稳定的基质丰富的动脉粥样硬化性斑块。然而, 如果 TGF- $\beta$  活性仍然被抑制或者进一步的降低, 那么 TGF- $\beta$  活性减少的“第二击” (second hit) 会发生。募集到斑块的白细胞增加而剩余的 VSMC 产生 ECM 减少, 可导致形成不稳定斑块, 典型的不稳定斑块继续发展的临床结局包括心肌梗死和死亡<sup>[22,23]</sup>。

## 3 展望

一些最近的研究通过鼠的 As 模型显示了 TGF- $\beta$  保护血管, 对抗脂质损害形成的事实。TGF- $\beta$  可能在控制血管壁结构的相互作用途径的网络中占据一种重要的地位。然而, 随着研究的深入, 还有许多问题尚待解决: 首先, TGF- $\beta$  在人类和鼠的血管生物学作用类似吗? 其次, TGF- $\beta$  在动脉粥样硬化发生过程中的保护性作用与血栓形成或脂蛋白代谢的缺陷相比, 究竟有多重要? 第三, 现在的挑战还存在于如何定量异常的 TGF- $\beta$  的活性在人类总体对于发展临床上显著的动脉粥样硬化的作用。

由于在人类, TGF- $\beta$  的作用更加集中在稳定的基质富集的斑块和不稳定的炎症性斑块之间的转变, 而不是决定总的动脉粥样硬化斑块的负荷。因为斑块的成分比斑块的面积是一种更为重要的急性血管症状的预报因子。由此推测抑制 TGF- $\beta$  活性可能增加斑块的不稳定性而诱发更多的临床

症状,即使此时斑块的面积减少了。所以,TGF- $\beta$  信号通路的局部激活可能提供了抗 As 治疗的一种靶点,例如使用从三苯乙烯衍生的药物他莫昔芬(tamoxifen)或雷洛昔芬(raloxifene),它们能刺激 TGF- $\beta$  的产生,来用做冠状动脉疾病的治疗。因此,深入了解 TGF- $\beta$  与 As 的相互关系及其分子机制,将有助于为进一步在人类进行这些 TGF- $\beta$  刺激性药物的临床试验提供科学依据。

#### [参考文献]

- [1] Clark DA, Coker R. Transforming growth factor-beta(TGF-beta) [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, **30** (3): 293
- [2] 牛秀琰,王越,梁国庆. 生长因子 $\beta$ 的研究进展[J]. *医学综述*, 2004, **10** (4): 209-210
- [3] 孙为民,王惠琴. 细胞因子研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 734-754
- [4] 张平. 转化生长因子 $\beta$ 信号转导与肿瘤[J]. *中国病理生理杂志*, 2001, **17** (4): 377-380
- [5] Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P. Distinct patterns of transforming growth factor-beta isoform and receptor expression in human atherosclerotic lesions: colocalization implicates TGF-beta in fibrofatty lesion development [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 2 883-891
- [6] Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 7 464-469
- [7] Grainger DJ. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 1995, **1**: 74-79
- [8] McCaffrey TA. Genomic instability in the type I TGF-beta receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells [J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 2 182-188
- [9] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病·基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 48-59
- [10] Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC, Bottinger EP. Dietary fat and reduced levels of TGF-beta1 act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions [J]. *J Cell Sci*, 2000, **113**: 2 355-361
- [11] Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 1 876-890
- [12] Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets [J]. *Nat Med*, 2002, **8**: 1 257-262
- [13] McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ, Sanborn TA, Spokojny AM, Bush HL. Decreased type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to proliferative response to TGF-beta [J]. *J Clin Invest*, 1995, **96**: 2 667-675
- [14] McCaffrey TA. The expression of TGF-beta receptors in human atherosclerosis: evidence for acquired resistance to apoptosis due to receptor imbalance [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 1 627-642
- [15] Carmen A, Caroline H, Cynthia G, Jane Y, Robert A, Bernard M, et al. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL Remnants [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 2 011
- [16] Ding A, Nathan CF, Graycar J, Derynck R, Stuehr DJ, Srinivasan S. Macrophage deactivating factor and transforming growth factors-beta2 and -beta3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN-gamma [J]. *J Immunol*, 1990, **145**: 940-944
- [17] Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease [J]. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 1 350-358
- [18] Feinberg MW. Transforming growth factor-beta1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 25 766-773
- [19] Mallat Z, Gojova A, Marchioi-Fournigault C, Esposito B, Kamate C, Merval R, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice [J]. *Circ Res*, 2001, **89**: 930-934
- [20] Lutgens E, Gijbels M, Smook M, Heeringa P, Gotwals P, Kotliansky VE, et al. Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 975-982
- [21] Robbie L, Libby P. Inflammation and atherothrombosis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2001, **947**: 167-180
- [22] Grainger DJ. Transforming growth factor [beta] and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (3): 399-404
- [23] Mallat Z, Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, **13**: 523-529

(此文编辑 胡必利)

#### • 征稿征订 •

### 《实用全科医学》杂志 2007 年征稿征订启事

《实用全科医学》杂志为中华人民共和国卫生部主管、中华预防医学会主办,国内外公开出版发行,国际标准刊号 ISSN 1672-1764,国内统一刊号 CN 11-5464/R。期刊为月刊,大 16 开,96 页,每期定价 6 元,全年 72 元。主要栏目:专家论坛、全科基础研究、全科临床研究、全科医学探讨、全科医学教育、全科临床实践、全科临床护理、急诊医学、医疗卫生管理、医学检验、医学影像、技术交流、调查分析、专家讲座、药物与临床、社区卫生与康复、预防与保健、医疗与法律、中医中药、心理卫生、健康教育、卫生信息、国外医学进展、综述、专题研究等。本刊立足全科,注重实用,普及全科医学知识,传播全科医学理念,弘扬全科医学精神,发展全科医学事业。本刊适宜各级医疗机构、科研单位、大专院校及各类卫生人员阅读。本刊被中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国生物医学数据库、科技部西南信息中心《中国科技期刊数据库》、中国药学文摘数据库、万方数据——数字化期刊群等多家数据库收录。读者可上网查询浏览本刊内容并征订本刊。

欢迎临床、社区医务人员、卫生管理人员、教学及科研人员踊跃投稿(请寄打印稿或电子邮件)。本刊对基金资助项目、科研课题及高质量研究性论文优先刊用。欢迎订阅!您可以通过邮局订购(邮发代号 26-200),也可以直接汇款至编辑部订购,免收邮寄费!

编辑部地址:安徽省蚌埠市长淮路 287 号 邮编:233004

电话:0552-3051890 传真:0552-3066635

E-mail: syqkyx@yahoo.com.cn