

血管生成抑制蛋白 Vasohibin 的研究进展

王芳, 范平, 白怀

(四川大学华西第二医院, 四川省成都市 610041)

[关键词] Vasohibin; 血管内皮生长因子; 血管生成

对血管新生的促进在缺血性疾病包括动脉粥样硬化的干预具有实际意义, 血管新生的调节依赖于促进因子和抑制因子的作用。Vasohibin 是新近发现的调节血管生成的内皮源性负反馈调节因子, 对抑制血管生成起重要作用。

血管新生(angiogenesis)是指从已有的血管长出新血管的过程, 生理和病理状态均可有新生血管形成。前者如正常胚胎发育、生殖、伤口愈合; 而后者则可见于肿瘤、增殖性视网膜疾病、类风湿性关节炎等。血管新生的调节出现异常, 则会导致病理状态的发生而出现疾病。Vasohibin 是迄今为止发现的唯一一个可以被血管内皮生长因子(VEGF)或成纤维细胞生长因子2(FGF-2)诱导的血管生成负反馈抑制因子。Vasohibin 参与肿瘤、视网膜疾病、类风湿性关节炎等血管新生异常疾病的发生发展备受关注, 相关研究可望为探索疾病的发生机制、以及寻找新的治疗措施奠定基础。

1 Vasohibin 的发现和生物学活性

Vasohibin 是在 VEGF 诱导人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)基因表达谱的 DNA 微阵列实验中所发现。Vasohibin 选择性表达于内皮细胞, 且受外源 VEGF 浓度依赖性调节, 体外和体内研究证明 Vasohibin 具有抗血管生成的活性。

2 Vasohibin 剪接产物的活性

Vasohibin mRNA 有两种剪接体, 即原型和另外一个剪接变体, 其中原型 Vasohibin 基因被优先表达, 是 Vasohibin 表达的主要形式。

3 Vasohibin 蛋白翻译后的几种形式及其生物学活性

用编码人 Vasohibin cDNA 的逆转录病毒载体转染 HUV-SV8 细胞, 细胞提取物中检测到 2 个主要蛋白分子(42 kDa 和 36 kDa)和 2 个次要的蛋白分子(32 kDa 和 27 kDa), 完整的 44 kDa 蛋白分子未能检测到, 因此认为 N 端区域翻译时或翻译后可能被迅速剪切掉。

4 Vasohibin 的表达

Vasohibin 在成人脑组织、胎盘组织和各种发育中的人胚胎器官表达较强, 而在心脏和肾脏表达稍低。在病理状态, 如在糖尿病增殖性视网膜疾病玻璃体中发现升高表达的 Vasohibin 蛋白且与 VEGF 蛋白呈正相关关系, 在类风湿性关节炎滑液组织中 Vasohibin mRNA 的表达受到炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的调节等。

5 血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子诱导 Vasohibin 表达的信号转导

抗 VEGFR-2 抗体可抑制 VEGF 诱导 Vasohibin 表达的作用。特异的蛋白激酶 C δ (PKC δ)抑制剂卡马拉素可完全阻断 VEGF 和 FGF-2 对 Vasohibin 的上调。提示在血管内皮细胞 VEGF/VEGFR-2/Flk-1 通路经活化 PKC δ , 对 Vasohibin 产生诱导作用。

6 Vasohibin 在血管生成异常性疾病中的研究

6.1 Vasohibin 与肿瘤

Watanabe 等在实验中最初证明了 Vasohibin 虽不能改变肿瘤细胞自身的生长, 但是可以抑制肿瘤组织中血管的生成, 后续的研究结果均显示 Vasohibin 在抗肿瘤血管生成的临床治疗中具有潜在的应用价值。

6.2 Vasohibin 与视网膜疾病

研究发现在小鼠局部缺血视网膜病变中血管内皮细胞的 Vasohibin mRNA 表达升高, 当内源性 Vasohibin 在视网膜血管中被 siRNA 抑制后, 新生血管增加, 眼球内注射重组 Vasohibin 蛋白或者携带有 Vasohibin 表达的腺病毒载体可明显抑制视网膜新生血管的形成, 敲除 Vasohibin 基因可致 VEGFR-2 mRNA 表达明显升高。

6.3 Vasohibin 与类风湿性关节炎

免疫组织化学结果显示 Vasohibin 在滑液衬细胞、内皮细胞和成纤维细胞中表达, 类风湿性关节炎滑液组织 Vasohibin mRNA 的表达水平和组织学炎症评分存在正相关关系。

通讯作者白怀, 教授, E-mail 为 baihuai60@yahoo.com.cn。

(此文编辑 许雪梅)