

## 整合素的作用及其应用:心血管疾病治疗新靶点

吕慧珍<sup>1,2</sup>, 李侃<sup>1</sup>, 艾玎<sup>1,2</sup>

(1. 天津医科大学生理与病理生理学系 天津市代谢病重点实验室, 天津市 300070; 2. 中国医学科学院血液病医院 中国医学科学院血液学研究所 实验血液学国家重点实验室, 天津市 300020)

[专家简介] 艾玎, 教授, 博士研究生导师, 心血管专家, 天津医科大学脂质代谢与动脉粥样硬化实验室主任。担任 *General Cardiovascular Medicine*、*Frontiers in Pharmacology* 编委及中国病理生理学学会常务理事、中国生理学会青年委员。主持多项国家自然科学基金优秀青年基金、杰出青年基金、教育部长江学者奖励计划青年学者项目以及科技部重点研发计划等。以常见的代谢性心血管疾病为主要目标, 以转化医学理念为指导, 从应用基础研究入手, 针对发病机制、疾病的干预与治疗等, 多学科、多层次的开展研究工作。在 *Circ Res*、*J Clin Invest*、*Hepatology*、*Hypertension* 等杂志发表多篇高水平论文。

[关键词] 整合素; 细胞外基质; 心血管疾病

[摘要] 整合素家族受体是细胞表面重要的黏附分子, 在细胞和微环境之间的相互作用中发挥着重要作用。整合素与多种人类疾病密切相关, 如心血管疾病、血栓症、炎症、癌症等, 是重要的药物靶点。本文主要论述整合素在心血管疾病中的研究进展。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A



### Role and application of integrin: a new therapeutic target for cardiovascular disease

LYU Huizhen<sup>1,2</sup>, LI Kan<sup>1</sup>, AI Ding<sup>1,2</sup>

(1. Department of Physiology and Pathophysiology, Tianjin Medical University & Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300070, China; 2. Hospital of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences & Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences & State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China)

[KEY WORDS] integrin; extracellular matrix; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Integrin family receptors are important adhesion molecules on cell surface and play an important role in the interaction between cells and microenvironment. Integrin is closely related to a variety of human diseases, such as cardiovascular disease, thromboembolism, inflammation, cancer, etc., and is an important drug target. This paper mainly summarizes the research progress of integrin in cardiovascular diseases.

整合素(integrin)是一类由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基通过非共价键组成的异源二聚体跨膜蛋白, 这些亚基在结构上由较大的胞外区、跨膜区和相对较短的胞质尾区组成。目前在脊椎动物中发现了18种 $\alpha$ 亚基和8种 $\beta$ 亚基, 共组成至少24种不同的整合素<sup>[1-2]</sup>。18种整合素 $\alpha$ 亚基根据其结构、配体特异性及进化关系又可分为不同的亚家族。根据是否带有I结构域可分为: 含有 $\alpha$ I结构域的整合素和缺少 $\alpha$ I结构域的整合素; 根据与其结合的配体分为:

精氨酸、甘氨酸和天门冬氨酸序列组成的受体(Arg-Gly-Asp, RGD)、层黏连蛋白受体、胶原蛋白受体和白细胞特异性受体; 按照进化关系可以分为5组: 第1组包括 $\alpha$ IIb、 $\alpha$ 5、 $\alpha$ V和 $\alpha$ 8; 第2组包括 $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2、 $\alpha$ 10和 $\alpha$ 11; 第3组包括 $\alpha$ 3、 $\alpha$ 6和 $\alpha$ 7; 第4组包括 $\alpha$ 4和 $\alpha$ 9; 第5组包括 $\alpha$ L、 $\alpha$ M、 $\alpha$ D、 $\alpha$ E和 $\alpha$ X<sup>[3]</sup>。

整合素作为一类细胞外基质蛋白的重要受体, 一方面可以与胞外基质或其他细胞表面的配体结合, 从而介导细胞与细胞以及细胞与细胞外基质之

[收稿日期] 2020-10-25

[修回日期] 2020-11-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81925003, 91849105, 82000423); 中国博士后科学基金面上项目(2019M660549)

[作者简介] 吕慧珍, 博士, 博士后, 研究方向为代谢性心血管疾病, E-mail 为 lvhuizhen@tmu.edu.cn。通信作者艾玎, 博士, 教授, 研究方向为代谢性心血管疾病, E-mail 为 edin2000cn@163.com。

间的相互作用;另一方面可以通过其胞内区与细胞骨架蛋白或细胞内信号分子结合。通过这两种方式分别实现整合素由外到内(outside-in)或由内到外(inside-out)双向传递跨膜信号的功能<sup>[4-5]</sup>。整合素的复杂性决定了其生理功能的多样性,其在生物体的免疫反应、凝血、组织和器官的发育、损伤愈合等方面都发挥着重要作用。

## 1 整合素在动脉粥样硬化中的作用及其应用

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种局灶性大中动脉内膜下斑块沉积的病变,常见于发生湍流的动脉血管分叉或弯曲处。多项临床研究表明整合素信号参与 As 的进程。在发生主动脉 As 的患者中整合素  $\alpha v\beta 3$  的表达与斑块负荷相关,临床研究发现定量整合素  $\alpha v\beta 3$  的表达具有评估 As 斑块易损性和疾病活动的潜力<sup>[6]</sup>。中国汉族人群基因关联性研究确定了整合素  $\alpha 2$  基因的 rs3212556 单核苷酸多态性与人类冠状动脉 As 密切相关<sup>[7]</sup>。此外,研究表明在整合素  $\alpha 2$  与  $\beta 3$  基因中携带突变等位基因的组合将作为冠状动脉搭桥术后患者再次发生心血管事件的预测因子<sup>[8]</sup>。

近年来的分子机制研究进一步揭示了整合素在 As 中的作用。血管内皮细胞激活是 As 形成的始动因素。在 As 发生的早期,临时基质蛋白如含有 RGD 序列的纤维连接蛋白、纤维蛋白原和血小板反应蛋白 1 在内皮细胞基质内的沉积明显增多<sup>[9-11]</sup>。这些临时基质蛋白可与内皮细胞中整合素的不同亚群包括  $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$  和  $\alpha v\beta 5$  相互作用参与内皮细胞的激活<sup>[12-14]</sup>。其中纤维连接蛋白作为内皮细胞内源性的配体,可以激活整合素  $\alpha 5\beta 1$ ,进而激活核因子  $\kappa B$  信号通路引起内皮细胞激活<sup>[15]</sup>。此外,近期研究表明软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)可以通过与整合素  $\alpha 5\beta 1$  相互作用,调控其下游基因黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的磷酸化,抑制湍流引起的内皮激活进而抑制 As<sup>[16]</sup>。

机体中的内皮细胞对不同强度及类型的流体剪切力反应不同<sup>[17]</sup>,低水平的剪切力或无确定方向和大小的扰流可引起内皮功能障碍,进而促 As 的发生<sup>[18]</sup>。除了作为基质蛋白的受体,整合素也可作为细胞膜上的机械感受器感受机械信号刺激并转化为细胞内化学信号(图 1)。Albarran-Juarez 等<sup>[19]</sup>报道扰流可通过离子通道 Piezo1 及 Gq/G11 引起整合

素  $\alpha 5$  的激活。近期研究发现扰流促进内皮细胞整合素  $\alpha 5$  向脂筏转位聚集并使其激活,进而激活内皮细胞引起炎症反应。在体实验证实主动脉弓处的扰流及颈总动脉部分结扎术引起的局部扰流都能够激活内皮层的整合素  $\alpha 5$ 。而  $\alpha 5$  特异性抑制肽或内皮特异性  $\alpha 5$  敲除小鼠可降低主动脉扰流部位内皮细胞的激活及 As 斑块形成<sup>[20-21]</sup>。进一步机制研究发现,扰流通过促进整合素  $\alpha 5$  激活增加酪氨酸激酶 c-Abl 的活性,引起 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)酪氨酸 357 位点磷酸化增加,最终导致 As 的发生<sup>[22]</sup>。相反,具有抗 As 作用的层流剪切力可通过整合素  $\beta 3$ -G $\alpha 3$ -RhoA 通路抑制 YAP 及含 PDZ 结合区的转录辅因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)的活性,减弱具有促炎作用的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导和相关炎症基因的表达,从而抑制内皮激活,减少内皮细胞对单核细胞的黏附及 As 斑块的形成<sup>[23]</sup>。此外,保护性层流剪切力可通过增加钙内流,导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)磷酸化引起 eNOS 的活化,抑制内皮细胞激活。虽然整合素信号并不调控初始的钙内流,但整合素信号可能调控与血流诱导的 eNOS 磷酸化有关的激酶<sup>[24-26]</sup>。

整合素在参与 As 形成的其他多种细胞中也有重要作用。研究表明,平滑肌细胞表达的整合素  $\alpha 1\beta 1$  和  $\alpha 2\beta 1$  可分别与 IV 型胶原和 I 型胶原相互作用,通过影响平滑肌细胞表型转换,参与纤维帽的形成<sup>[27]</sup>。Duplace 等<sup>[28]</sup>发现在 As 病人增生内膜组织中整合素  $\alpha 4$  和其相应配体血管细胞黏附分子 1 均异常表达,使用整合素  $\alpha 4$  的中和性抗体可抑制平滑肌细胞的分化与增殖。白细胞表面整合素受体(主要包括含  $\beta 2$  和  $\beta 7$  的整合素)则可与基质蛋白及内皮细胞表面黏附分子相互作用,通过调控白细胞向内皮细胞的黏附功能使其迁移到斑块微环境,促进 As 斑块进展,影响纤维帽稳定性<sup>[4]</sup>。而血小板整合素  $\alpha IIb\beta 3$  虽可影响 As 斑块的形成,但其在 As 过程中的完整作用尚不完全清楚,可能通过参与血栓形成发挥作用。

尽管整合素在 As 的发生发展中发挥着重要作用,但目前仅有少数整合素对于 As 的治疗有益。如上述 As 斑块形成过程中基质的沉积可通过  $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$  和  $\alpha v\beta 5$  促进细胞的增殖、迁移及炎症反应,针对这些整合素的治疗靶点能影响 As 的进展,但其中的具体分子机制仍需进一步研究。

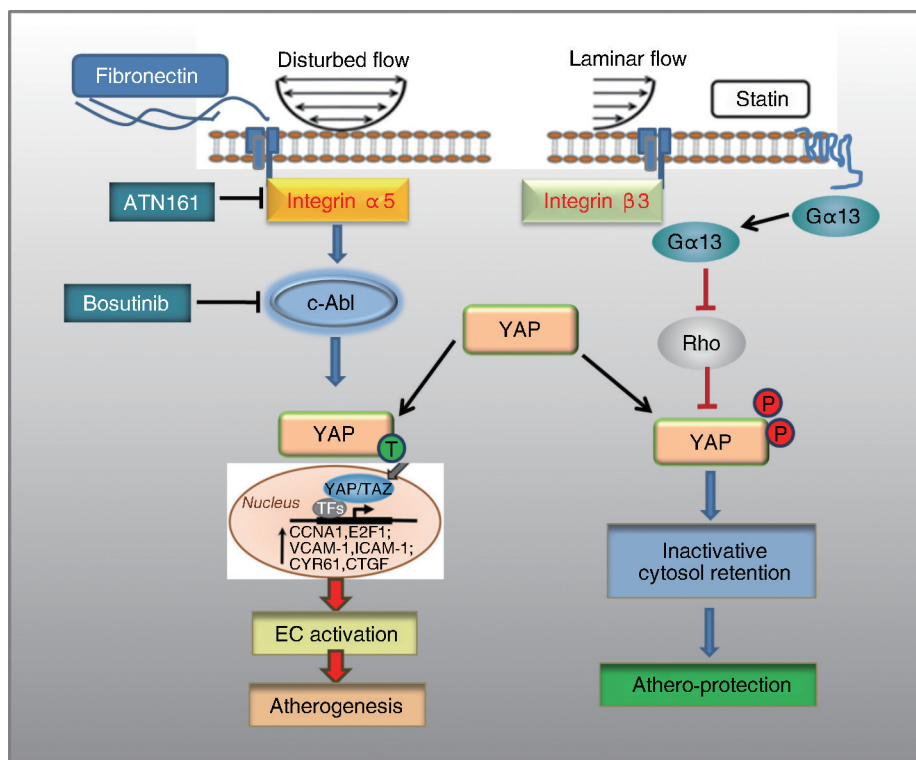


图 1. 整合素感受机械信号刺激并转化为细胞内化学信号

湍流通过促进整合素  $\alpha 5$  激活增加酪氨酸激酶 c-Abl 的活性,引起 YAP 酪氨酸 357 位点磷酸化增加,最终导致 As 的发生(图左);层流可通过整合素  $\beta 3$ -G $\alpha 13$ -RhoA 通路抑制 YAP/TAZ 的活性,减弱具有促炎作用的 JNK 信号转导和相关炎症基因的表达,从而抑制内皮激活,减少内皮细胞对单核细胞的黏附及 As 斑块的形成(图右)。

Figure 1. Integrin senses mechanical signals and transform them into intracellular chemical signals

## 2 整合素在血栓形成中的作用及其应用

血小板表达的整合素能够识别玻连蛋白、纤连蛋白等黏附蛋白的 RGD 序列,如整合素  $\alpha 2\beta 1$  通过与胶原蛋白结合,促进血小板黏附于损伤的血管壁,引起血小板聚集,影响血小板参与的止血功能<sup>[29]</sup>。 $\alpha \text{IIb}\beta 3$  是血小板中最丰富的整合素,它以异二聚体形式存在,在血小板活化后可以结合纤维蛋白原和血管性血友病因子介导血小板的聚集,通过跨质膜双向传输信息在血栓形成中发挥重要作用。近期对整合素信号传导机制的研究表明,血小板中许多关键蛋白如淋巴细胞衔接蛋白能够选择性靶向整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  由外而内信号传导机制,进而有效抑制血栓形成,同时维持止血<sup>[30]</sup>。有研究表明载脂蛋白 A4 与整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  结合能够抑制血栓的形成<sup>[31]</sup>。Qiao 等<sup>[32]</sup> 研究发现炎性小体 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 通过白细胞介素  $1\beta$  调控整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  从而影响血栓的形成,在血栓和炎症反应之间提供了一种新的分子连接。整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  在血栓形成中的关键作用使得以阿昔

单抗、依替巴肽和欣维宁为代表的第一代整合素拮抗剂成功开发并应用于临床。这些整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  拮抗剂能有效的抑制血栓形成,但也有明显的不良反应,比如它们诱导配体引起的整合素构象改变与血小板减少导致的出血风险增高有关<sup>[29]</sup>。此外,临床上对于血小板无力症患者进行遗传学和细胞表型分析发现,患者整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  基因联合杂合突变导致其在翻译、转运加工等环节发生异常,进而影响其在血小板膜表面的共表达异常,这为血小板无力症的发生提供了一种新的致病机制<sup>[33]</sup>。

越来越多的研究表明整合素  $\alpha \nu \beta 3$  在介导单核细胞、血小板和内皮细胞间的黏附过程中发挥重要调控作用。在缺氧或炎症刺激下,内皮细胞整合素  $\alpha \nu \beta 3$  的表达上调可增加其与纤维连接蛋白和胶原的亲合力,而纤维连接蛋白可进一步与血小板膜上的整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  及单核细胞膜上的整合素  $\alpha \text{M}\beta 2$  受体结合,介导 3 种细胞之间的黏附,参与 As 和动脉血栓的形成<sup>[34-35]</sup>。整合素  $\beta 3$  参与调控内皮细胞功能和血小板的聚集,临床研究表明整合素  $\beta 3$  的单核苷酸多态性可用来预测结直肠癌患者中发生



的静脉血栓栓塞,这也是癌症患者的主要死亡原因<sup>[36]</sup>。因此,整合素  $\alpha_v\beta_3$  等可作为血栓形成的预测诊断或靶向治疗的新途径之一,为血栓相关疾病的诊断和治疗提供了新思路,但其可靠性及具体作用机制仍有待进一步探究。

### 3 整合素在血管新生和血管重构中的作用及其应用

血管新生是指从原有的血管系统中生成新的血管,是促进胚胎发育及组织发育的基本生理过程,主要分为套叠式和出芽式两种生成形式。当发生血管新生时,多种金属蛋白酶会引起细胞外基质蛋白降解,使得血管内皮细胞易于侵入组织并萌芽,引起血管平滑肌细胞增殖迁移,形成新生血管。有大量研究表明,整合素家族在血管新生的过程中发挥着重要的作用。

研究表明,在内皮细胞中,整合素  $\alpha_5\beta_3$  可与血小板反应蛋白 1 的 C 端结合,进而引起一氧化氮的产生,使血管舒张,进一步引发套叠式血管新生<sup>[37]</sup>。也有文献报道,内皮细胞整合素  $\alpha_5\beta_3$  可与血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)相互作用,激活 FAK 和酪氨酸激酶 Src,进而影响血管新生<sup>[38]</sup>;而 vWF 也可与平滑肌细胞中的整合素  $\alpha_5\beta_3$  相互作用,调控血管生成中的细胞成熟<sup>[39]</sup>。此外,有研究发现,在内皮顶端细胞中存在一种正反馈机制,即基质蛋白 CCN 家族可通过调控血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)与整合素  $\alpha_5\beta_3$  的结合激活 YAP/TAZ 进而调控血管新生<sup>[40]</sup>。上述研究均表明整合素  $\alpha_5\beta_3$  在调控血管新生过程中发挥重要作用,而对于整合素  $\alpha_5\beta_3$  激动剂或抑制剂的探究将为多种心血管疾病提供新的治疗思路。

血管内皮抑素可通过抑制整合素  $\alpha_5\beta_1$  和  $\alpha_v\beta_3$  的相互作用抑制血管生成,而整合素  $\alpha_v\beta_3$  与 VEGFR2 之间的相互作用可调节许多与血管生成有关的细胞活动,包括内皮细胞迁移、存活以及脉管形成等<sup>[41]</sup>;抗  $\alpha_v\beta_3$  的抗体能通过诱导增殖型新生血管细胞的凋亡而抑制新生血管的发展,但对原先已经存在的血管没有影响,提示整合素的拮抗剂可能对以血管再生为主要病变的一些疾病的治疗发挥重要作用<sup>[42]</sup>。作为血管生成的关键调控因子血管生成素,在受到阻断后会干扰整合素信号传导,进而抑制血管生成<sup>[43-44]</sup>。在缺血性脑卒中过程中,脑血管内皮细胞中的整合素  $\alpha_5$  与血管生成素 1 结

合调控血管新生,而两者的相互结合也被认为可以成为治疗缺血性脑卒中的潜在靶点。此外,神经胶质细胞整合素  $\alpha_v\beta_8$  可调节脑血管发育<sup>[45]</sup>。

值得注意的是,整合素调控血管新生这种生物学功能不仅对心血管的稳态调节具有重要作用,同样也影响着肿瘤的发生和癌转移。整合素  $\alpha_v\beta_3$  的单克隆抗体 Abegrin 是首个在癌症临床试验中测试的抗整合素治疗药物,研究已证实 Abegrin 可抑制肿瘤血管生成<sup>[46]</sup>。整合素  $\alpha_v$  的抑制剂 Intetumumab 可通过抑制整合素  $\alpha_v\beta_3$  和  $\alpha_v\beta_5$  进而抑制肿瘤血管生成,有广泛的临床效用<sup>[47]</sup>。靶向整合素  $\alpha_v$  的药物可能同时阻断肿瘤细胞的侵袭和肿瘤血管生成。此外,中药成分雄黄可通过抑制整合素  $\beta_1$  等基因的表达,抑制人的肺腺癌细胞增殖,诱导其凋亡,从而发挥抗肿瘤转移、抗血管生成等疗效,为基于攻毒治法治疗肺癌提供了基础理论及实验室依据<sup>[48]</sup>。整合素的阻断多肽可调节脂筏中整合素  $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、VEGFR2 和  $\alpha_v\beta_3$ -VEGFR2 复合物的分布,进而影响内皮细胞迁移和细胞内 RhoGTPase 活性,调控肿瘤血管的生成和转移,提示抗血管生成药物用于癌症治疗将是一种有效的策略<sup>[49]</sup>。除整合素家族外,影响整合素活性的生物酶也对调节血管生成发挥至关重要的作用,如整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)可调节细胞与基质蛋白的相互作用,当敲除小鼠体内 ILK 后可抑制小鼠的血管出芽,引发小鼠的玻璃体视网膜病变<sup>[50]</sup>。

### 4 整合素在动脉瘤中的作用及其应用

动脉管壁病理性局限性扩张称为动脉瘤,其主要病理特征为免疫和炎性细胞的慢性透壁性浸润、弹性蛋白的断裂和退化、代偿性胶原纤维沉积的基质重构、中层新血管形成以及平滑肌细胞数量减少。血管炎症中的巨噬细胞可产生基质金属蛋白酶,通过降解血管壁的基质蛋白促进动脉瘤的发展和破裂。在正常状态下,内皮细胞的整合素与胶原蛋白相互作用。研究表明,当平滑肌细胞转变为炎症表型时,会引起胶原变性,内皮细胞表面的整合素  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  和  $\beta_1$  表达下调,进而引起内皮细胞功能障碍,缺少内皮细胞的管壁在血流剪切力的作用下会引起血管重塑和动脉瘤的形成、发展和破裂<sup>[51]</sup>。

平滑肌细胞作为中膜的主要细胞成分,除了维持血管壁的舒缩功能外,还可参与弹性蛋白、胶原蛋白等基质的合成与修复。研究表明发生动脉瘤的血管壁平滑肌细胞凋亡增加,数量明显减少。

RGD受体整合素 $\alpha 5$ 和 $\alpha v$ 对于血管发育和平滑肌细胞的功能至关重要,二者在平滑肌细胞中高表达,可促进平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转换。平滑肌细胞特异性 $\alpha 5$ 或 $\alpha v$ 缺失可引起血管发育障碍,管壁胶原沉积增加,且通过引起转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路的异常促进动脉瘤的形成<sup>[52]</sup>。此外,在以动脉瘤为主要表型的马凡氏综合征小鼠模型中,整合素 $\beta 3$ 的表达和激活会引起TGF- $\beta$ 诱导雷帕霉素复合物磷酸化,并与血管平滑肌细胞增殖、迁移和代谢密切相关<sup>[53]</sup>。在大鼠腹主动脉瘤模型中,整合素 $\beta 3$ 在基因水平和蛋白水平的表达均明显增加,同时整合素 $\beta 3$ 的表达与腹主动脉瘤的直径扩张程度呈正相关,因此整合素 $\beta 3$ 可能在腹主动脉瘤的发生和发展中发挥了重要作用。而整合素 $\beta 3$ 的抑制剂和中和性抗体可以显著降低大鼠腹主动脉瘤的形成和扩张,提示其可能成为腹主动脉瘤保守治疗的新靶点<sup>[54]</sup>。

## 5 整合素在内膜新生中的作用及其应用

血管增生异常性疾病的特征性病理改变为新生内膜的形成,在新生的内膜中平滑肌细胞占大多数。研究表明多种整合素参与调控这一过程中平滑肌细胞的增殖和迁移功能。当血管损伤时,玻连蛋白和骨桥蛋白表达增加,继而分别与细胞表面整合素受体 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 相互作用,促进平滑肌细胞的迁移和新生内膜的形成<sup>[55]</sup>。在大鼠颈动脉球囊损伤模型中,血管新生内膜层的整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 的表达明显上调,进而影响平滑肌细胞的迁移,而使用拮抗剂抑制二者的表达则能明显抑制新生内膜的形成<sup>[56-57]</sup>;整合素 $\alpha 7\beta 1$ 可通过与COMP相互作用维持平滑肌细胞的收缩表型,进而抑制损伤后的内膜新生<sup>[58]</sup>。整合素 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 2\beta 1$ 则分别通过与纤维连接蛋白和胶原蛋白相互作用引起平滑肌细胞的迁移<sup>[27,59]</sup>。作为整合素 $\alpha 2\beta 1$ 的激动剂Aggretin可通过与 $\alpha 2\beta 1$ 结合,激活下游Src信号通路从而促进平滑肌细胞的增殖、迁移和新生内膜的形成<sup>[60]</sup>。Zargham等<sup>[61]</sup>通过离体细胞实验及球囊损伤在体实验发现收缩表型平滑肌细胞中整合素 $\alpha 8\beta 1$ 的表达高于分泌表型,而敲低整合素 $\alpha 8\beta 1$ 的表达可显著增加平滑肌细胞的迁移。整合素信号虽可通过多种机制影响平滑肌细胞的增殖、迁移和新生内膜的形成,却仍有许多整合素如整合素 $\alpha 8$ 在抑制平滑肌细胞迁移中的确切机制尚不清楚。

考虑到血管平滑肌细胞的分化和迁移在血管发育和心血管疾病病理生理过程中的重要性,进一步研究整合素 $\alpha 8$ 依赖性改变在血管平滑肌细胞分化过程中的具体分子机制,可能为其在内膜形成中的作用提供新的见解。

血管内膜受损后,内皮细胞的再生性修复在恢复内膜完整性、抑制新生内膜增生中具有重要作用。已有研究证实,整合素信号不仅参与调控平滑肌细胞,也可以调节内皮细胞功能,促进白细胞归巢,并驱动平滑肌细胞增殖重建。内皮细胞条件性敲除microRNA-92a可引起其靶基因整合素 $\alpha 5$ 的表达上调,通过加速再内皮化从而抑制新生内膜的形成<sup>[62]</sup>。内皮细胞和血小板中的整合素 $\beta 3$ 可通过下调TGF- $\beta 1$ 并抑制Notch1(neurogenic locus notch homolog protein 1)的活性抑制静动脉移植后的内膜新生及血栓的形成<sup>[63]</sup>。临床试验表明,使用整合素 $\beta 3$ 的抑制剂可抑制冠状动脉再狭窄过程中的内膜新生<sup>[64]</sup>。血小板参与损伤后的血管重建,在临床治疗中使用的整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 抑制剂替罗非班由于其在体内循环时间短而受到限制,Zhao等<sup>[65]</sup>通过使用近红外触发的纳米载体,根据需要释放替罗非班,形成了一个受控的药物释放系统,成功地抑制了小鼠血小板整合素 $\alpha IIb\beta 3$ ,减少了早期新生内膜的形成,为临床治疗心血管疾病提供了新的治疗方法。此外,已得到临床试验数据支持的研究表明整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 3$ 的抑制剂可抑制血管成形术引起的内膜新生,其中整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 对于新生内膜的抑制作用可能与损伤部位血栓形成减少有关<sup>[66]</sup>。另有研究表明,高同型半胱氨酸通过抑制整合素 $\beta 1$ 使骨髓CD34<sup>+</sup>/VEGFR2<sup>+</sup>生成减少,抑制CD34<sup>+</sup>/VEGFR2<sup>+</sup>细胞向损伤部位的归巢,从而影响再内皮化及血管重构<sup>[67]</sup>。

## 6 展 望

血管重构是血管对体内外环境变化发生的一系列适应性的功能和结构改变。通常情况下血管重构是一种正常的生理过程,但其在病理过程中也发挥着至关重要的作用,病理性的血管重构会引起内皮功能紊乱、血管平滑肌细胞增殖迁移、造血干细胞分化以及细胞外基质的分泌失调。As过程中血管内膜的局部重构包括血管细胞表型的调控、细胞迁移和增殖的改变以及细胞外基质的重构。细胞外基质对于血管生成和血管重构的所有阶段都是必不可少的。改变血管整合素和细胞外基质蛋

白的表达可能有利于动脉损伤后和疾病过程中的血管重建。本篇综述主要概述了整合素参与内皮细胞的激活、平滑肌细胞的增殖迁移和表型转换、白细胞的浸润和炎症反应等进程,在内膜新生、血栓形成、As 及动脉瘤等多种心血管疾病中发挥重要作用。然而,关于整合素是如何影响这些广泛的病理过程仍需要做许多研究工作。虽然整合素的活化可经典地调节白细胞和血小板的功能,但整合素激活后在多种类型黏附细胞中的作用及其在体内整合素信号传导中的作用尚不清楚。此外,特定整合素通过改变基质成分来调节细胞功能的信号机制仍然是未知的。在不同的细胞类型中可能表达着多种不同的整合素蛋白,因此,应用先进的蛋白质组学技术对于研究在特定细胞与细胞外基质相互作用中不同的整合素信号通路的激活将是至关重要的。

整合素的激动剂、抑制剂以及中和性抗体等相关治疗药物层出不穷,如临床试验已证实的  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  中和性抗体可治疗高危冠状动脉狭窄和不稳定型心绞痛,抗整合素治疗可用于预防及治疗心血管疾病,而以整合素为靶点的临床治疗策略,仍是有待探索的广泛领域。目前针对上皮细胞或内皮细胞设计的抗整合素药物对患者很少有显著治疗效果,而针对白细胞或血小板的抗整合素药物则已有临床应用,如上文提到的抑制血栓形成的整合素拮抗剂阿昔单抗、依替巴肽和欣维宁等。未来的研究将使用更特异的整合素抑制剂或针对特定的细胞类型靶向整合素抑制剂,最终实现其作为调控心血管疾病治疗靶点的价值。

#### [参考文献]

- [1] Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion[J]. *Cell*, 1992, 69(1): 11-25.
- [2] Hynes RO. Cell adhesion: old and new questions[J]. *Trends Cell Biol*, 1999, 9(12): M33-M37.
- [3] Pan L, Zhao Y, Yuan Z, et al. Research advances on structure and biological functions of integrins[J]. *Springer-Plus*, 2016, 5(1): 1094.
- [4] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687.
- [5] Ross TD, Coon BG, Yun S, et al. Integrins in mechanotransduction[J]. *Curr Opin Cell Bio*, 2013, 25(5): 613-618.
- [6] Jenkins WS, Vesey AT, Vickers A, et al. In vivo  $\alpha\text{V}\beta 3$  integrin expression in human aortic atherosclerosis[J]. *Heart*, 2019, 105(24): 1868-1875.
- [7] Wang Y, Fu W, Xie F, et al. Common polymorphisms in ITGA2, PON1 and THBS2 are associated with coronary atherosclerosis in a candidate gene association study of the Chinese Han population[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(8): 490-494.
- [8] Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY, et al. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19 \* 2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(4): 259-265.
- [9] Orr AW, Sanders JM, Bevard M, et al. The subendothelial extracellular matrix modulates NF-kappa B activation by flow: A potential role in atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(1): 191-202.
- [10] Feaver RE, Gelfand BD, Wang C, et al. Atheroprone hemodynamics regulate fibronectin deposition to create positive feedback that sustains endothelial inflammation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1703-1711.
- [11] Green J, Yurdagul A Jr, McInnis MC, et al. Flow patterns regulate hyperglycemia-induced subendothelial matrix remodeling during early atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2): 277-284.
- [12] Chen J, Green J, Yurdagul A, et al.  $\alpha\text{V}\beta 3$  integrins mediate flow-induced NF-kappa B activation, proinflammatory gene expression, and early atherogenic inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(9): 2575-2589.
- [13] Stupack DG, Cheresh DA. ECM remodeling regulates angiogenesis: Endothelial integrins look for new ligands[J]. *Sci STKE*, 2002(119): pe7.
- [14] Short SM, Talbott GA, Juliano RL. Integrin-mediated signaling events in human endothelial cells[J]. *Mol Biol Cell*, 1998, 9(8): 1969-1980.
- [15] Klein S, de Fougères AR, Blaikie P, et al. Alpha 5 beta 1 integrin activates an NF-kappa B-dependent program of gene expression important for angiogenesis and inflammation[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(16): 5912-5922.
- [16] Lv H, Wang H, Quan M, et al. Cartilage oligomeric matrix protein fine-tunes disturbed flow-induced endothelial activation and atherogenesis[J]. *Matrix Biol*, 2020, S0945-053X(20): 30093-30097.
- [17] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [18] Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(3): H1209-H1224.
- [19] Albarran-Juarez J, Iring A, Wang S, et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation[J]. *J Exp Med*,



- 2018, 215(10): 2655-2672.
- [20] Zhang C, Zhou T, Chen Z, et al. Coupling of integrin  $\alpha 5$  to annexin A2 by flow drives endothelial activation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1074-1090.
- [21] Sun X, Fu Y, Gu M, et al. Activation of integrin  $\alpha 5$  mediated by flow requires its translocation to membrane lipid rafts in vascular endothelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(3): 769-774.
- [22] Li B, He J, Lv H, et al. C-Abl regulates YAP357 phosphorylation to activate endothelial atherogenic responses to disturbed flow [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1167-1179.
- [23] Wang L, Luo JY, Li B, et al. Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow [J]. *Nature*, 2016, 540(7634): 579-582.
- [24] Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of enos [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(6): 793-806.
- [25] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation [J]. *Nature*, 1999, 399(6736): 601-605.
- [26] Boo YC, Sorescu G, Boyd N, et al. Shear stress stimulates phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase at Ser1179 by Akt-independent mechanisms: role of protein kinase A [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(5): 3388-3396.
- [27] Moiseeva EP. Adhesion receptors of vascular smooth muscle cells and their functions [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 52(3): 372-386.
- [28] Duplace C, Couffignal T, Dufourcq P, et al. The integrin very late antigen-4 is expressed in human smooth muscle cell; Involvement of  $\alpha 4$  and vascular cell adhesion molecule-1 during smooth muscle cell differentiation [J]. *Circ Res*, 1997, 80(2): 159-169.
- [29] Estevez B, Shen B, Du X. Targeting integrin and integrin signaling in treating thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 24-29.
- [30] Jessica MO, Fiorella R, Ocatavio S, et al. TLT-1 controls early thrombus formation and stability by facilitating AIIBB3 outside-in signaling in mice [J]. *Int J Adv Res (Indore)*, 2018, 6(3): 1143-1149.
- [31] Xu XR, Wang Y, Adili R, et al. Apolipoprotein A-IV binds  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  integrin and inhibits thrombosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3608.
- [32] Qiao J, Wu X, Luo Q, et al. NLRP3 regulates platelet integrin  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  outside-in signaling, hemostasis and arterial thrombosis [J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): 1568-1576.
- [33] 余自强, 苏健, 白霞, 等. 整合素  $\alpha \text{IIb}\beta 3$  基因联合杂合突变致血小板无力症一例 [C]//中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 第十一届全国血栓与止血学术会议暨血栓栓塞性疾病(血栓与止血)基础与临床研究进展学习班论文摘要汇编及学习班讲义. 太原: 山西医科大学第二医院, 2007: 2.
- [34] Sahni A, Sahni SK, Francis CW. Endothelial cell activation by IL-1 beta in the presence of fibrinogen requires  $\alpha \text{v}\beta 3$  [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2222-2227.
- [35] van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(2): 195-204.
- [36] Bianconi D, Schuler A, Pausz C, et al. Integrin beta-3 genetic variants and risk of venous thromboembolism in colorectal cancer patients [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 865-869.
- [37] D'Amico G, Munoz-Felix JM, Pedrosa AR, et al. "Splitting the matrix": intussusceptive angiogenesis meets MT1-MMP [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(2): e11663.
- [38] Lechertier T, Hodivala-Dilke K. Focal adhesion kinase and tumour angiogenesis [J]. *J Pathol*, 2012, 226(2): 404-412.
- [39] Scheppeke L, Murphy EA, Zarpellon A, et al. Notch promotes vascular maturation by inducing integrin-mediated smooth muscle cell adhesion to the endothelial basement membrane [J]. *Blood*, 2012, 119(9): 2149-2158.
- [40] Park MH, Kim AK, Manandhar S, et al. Ccn1 interlinks integrin and hippo pathway to autoregulate tip cell activity [J]. *Elife*, 2019, 8: e46012.
- [41] Rehn M, Veikkola T, Kukk-Valdre E, et al. Interaction of endostatin with integrins implicated in angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(3): 1024-1029.
- [42] Stromblad S, Becker JC, Yebra M, et al. Suppression of P53 activity and P21WAF1/CIP1 expression by vascular cell integrin- $\alpha \text{v}\beta 3$  during angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(2): 426-433.
- [43] Felcht M, Luck R, Schering A, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1991-2005.
- [44] Schnapp LM, Goswami S, Rienzi N, et al. Integrins inhibit angiotensin II-induced contraction in rat aortic rings [J]. *Regul Pept*, 1998, 77(1-3): 177-183.
- [45] Avraamides CJ, Garmy-Susini B, Varner JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 604-617.
- [46] McNeel DG, Eickhoff J, Lee FT, et al. Phase I trial of a monoclonal antibody specific for  $\alpha \text{v}\beta 3$  integrin (MEDI-522) in patients with advanced malignancies, including an assessment of effect on tumor perfusion [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(21): 7851-7860.
- [47] Brooks PC, Klemke RL, Schon S, et al. Insulin-like

- growth factor receptor cooperates with integrin  $\alpha$  v  $\beta$  5 to promote tumor cell dissemination in vivo[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(6): 1390-1398.
- [48] 王巍炜, 王德光, 巫正伟, 等. 纳米雄黄对肺癌 A549 细胞增殖、凋亡及迁移的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(34): 5098-5103.
- [49] Hu J, Wang W, Liu C, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib and integrin antagonist peptide HM-3 show similar lipid raft dependent biphasic regulation of tumor angiogenesis and metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 381.
- [50] Schmidt I, Kim KP. Integrin-linked kinase controls retinal angiogenesis and is linked to Wnt signaling and exudative vitreoretinopathy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5241.
- [51] Liu P, Shi Y, Fan Z, et al. Inflammatory smooth muscle cells induce endothelial cell alterations to influence cerebral aneurysm progression via regulation of integrin and VEGF expression [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6): 713-722.
- [52] Turner CJ, Badu-Nkansah K, Crowley D, et al.  $\alpha$ 5 and  $\alpha$ v integrins cooperate to regulate vascular smooth muscle and neural crest functions in vivo [J]. *Development*, 2015, 142(4): 797-808.
- [53] Parker SJ, Stotland A, MacFarlane E, et al. Proteomics reveals Rictor as a noncanonical TGF- $\beta$  signaling target during aneurysm progression in Marfan mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5): H1112-H1126.
- [54] 武亚丽, 周洪莲, 郑洪波, 等. 整合素  $\beta$ 3 在大鼠腹主动脉瘤中的表达及意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(7): 609-613.
- [55] Li G, Jin R, Norris RA, et al. Periostin mediates vascular smooth muscle cell migration through the integrins  $\alpha$  v  $\beta$  3 and  $\alpha$  v  $\beta$  5 and focal adhesion kinase (FAK) pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 358-365.
- [56] Kappert K, Blaschke F, Meehan WP, et al. Integrins  $\alpha$  v  $\beta$  3 and  $\alpha$  v  $\beta$  5 mediate VSMC migration and are elevated during neointima formation in the rat aorta [J]. *Basic Res Cardiol*, 2001, 96(1): 42-49.
- [57] Kokubo T, Uchida H, Choi ET. Integrin  $\alpha$  v  $\beta$  3 as a target in the prevention of neointimal hyperplasia [J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45 Suppl A(6S): A33-A38.
- [58] Wang L, Zheng J, Du Y, et al. Cartilage oligomeric matrix protein maintains the contractile phenotype of vascular smooth muscle cells by interacting with  $\alpha$  7  $\beta$  1 integrin [J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 514-525.
- [59] Rohwedder I, Montanez E, Beckmann K, et al. Plasma fibronectin deficiency impedes atherosclerosis progression and fibrous cap formation [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(7): 564-576.
- [60] Chung CH, Lin KT, Chang CH, et al. The integrin  $\alpha$  2  $\beta$  1 agonist, aggregin, promotes proliferation and migration of VSMC through NF- $\kappa$ B translocation and PDGF production [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(5): 846-856.
- [61] Zargham R, Thibault G.  $\alpha$  8  $\beta$  1 integrin expression in the rat carotid artery: Involvement in smooth muscle cell migration and neointima formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(4): 813-822.
- [62] Daniel JM, Penzkofer D, Teske R, et al. Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4): 564-572.
- [63] Liang M, Wang Y, Liang A, et al. Impaired integrin  $\beta$  3 delays endothelial cell regeneration and contributes to arteriovenous graft failure in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 607-615.
- [64] Srivatsa SS, Fitzpatrick LA, Tsao PW. Selective  $\alpha$  v  $\beta$  3 integrin blockade potentially limits neointimal hyperplasia and lumen stenosis following deep coronary arterial stent injury: evidence for the functional importance of integrin  $\alpha$  v  $\beta$  3 and osteopontin expression during neointima formation [J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 36(3): 408-428.
- [65] Zhao Z, Qiu P, Lu H, et al. Near-infrared-triggered release of tirofiban from nanocarriers for the inhibition of platelet integrin  $\alpha$  IIb $\beta$  3 to decrease early-stage neointima formation [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(7): 4676-4685.
- [66] Chico TJ, Chamberlain J, Gunn J, et al. Effect of selective or combined inhibition of integrins  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 and  $\alpha$  v  $\beta$  3 on thrombosis and neointima after oversized porcine coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1135-1141.
- [67] Nelson J, Wu Y, Jiang X, et al. Hyperhomocysteinemia suppresses bone marrow CD34<sup>+</sup>/VEGF receptor 2<sup>+</sup> cells and inhibits progenitor cell mobilization and homing to injured vasculature--a role of  $\beta$ 1-integrin in progenitor cell migration and adhesion [J]. *FASEB J*, 2015, 29(7): 3085-3099.
- (此文编辑 曾学清)