

内质网应激与病理性血管生成相关疾病

蔡佳伦, 刘双全

(南华大学附属第一医院检验医学中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 血管生成; 促血管生成因子; 内质网应激; 血管内皮生长因子

[摘要] 血管生成是由已存在的血管在多种促血管生长因子的共同作用下产生新血管的过程, 病理性血管生成除受血管内皮生长因子调控外, 还与许多炎症因子、黏附分子、基质金属蛋白酶等相关。病理性血管生成在肿瘤中不仅可为肿瘤细胞提供血供和养分, 还可促进肿瘤细胞向远端组织和器官转移。内质网应激是真核细胞对细胞内环境改变所做出的应激反应, 轻微的内质网应激反应可引导蛋白质的正确折叠, 恢复细胞内环境的稳态, 然而持续性或剧烈的应激反应则会导致一系列疾病发生。内质网应激引起的血管生成主要通过激活内质网上的三个效应器: X-box 结合蛋白 1S、激活转录因子 4 和剪切后的 ATF-6, 这三种效应器可作用于下游促血管生成因子(如 VEGF、IL-8、IL-6 等), 从而促进血管生成。病理性血管生成相关的疾病主要有肿瘤、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、糖尿病等。本文从内质网应激与病理性血管生成相关疾病的发生机制作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Endoplasmic reticulum stress and pathological angiogenesis related diseases

CAI Jialun, LIU Shuangquan

(Medical Laboratory Center, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] angiogenesis; angiogenic factor; endoplasmic reticulum stress; vascular endothelial growth factor

[ABSTRACT] Angiogenesis is a process in which existing blood vessels created new vessels under various vascular growth factors control. Pathological angiogenesis is not only regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF) but also related to other factors. For instance, inflammatory factors, adhesion molecules, matrix metalloproteinases. Pathological angiogenesis for tumor cells provides the blood supply and nutrients and can help the tumor cells move to distal tissues and organs. Endoplasmic reticulum stress (ERS) is a reaction that intracellular environment change. A slight endoplasmic reticulum stress response may guide the correct protein folding, recover partitions inside the steady-state environment. However, persistent or severe stress leads to a series of diseases. Endoplasmic reticulum stress induces angiogenesis mainly through the activation of three endoplasmic reticulum effectors: X-box binding protein 1, activating transcription factor 4 and splintered activating transcription factor 6. These three effectors can act on downstream pro-angiogenic factors (such as VEGF, IL-8, IL-6, etc.) to promote angiogenesis. Pathologic angiogenesis-related diseases mainly include tumor, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes, etc. This article summarizes the papers concerned with the pathogenic mechanism of endoplasmic reticulum stress and pathological angiogenesis.

血管生成是一个多阶段、多分子调控的复杂过程, 生理性血管生成是细胞处于增殖和快速代谢条件下由低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 上调内皮细胞血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的分泌产生的^[1]。病理性血管生成常见于肿瘤、巨细胞病毒感

染、慢性肝炎、糖尿病等, 与生理性血管生成不同的是病理性血管生成还可受多种炎症因子、黏附分子、基质金属蛋白酶调控。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS) 是细胞应对内环境刺激时产生的一种代偿性反应, 其能激活未折叠蛋白反应来恢复细胞的稳态, 内质网应激广泛存在于许多疾病

[收稿日期] 2020-11-16

[修回日期] 2021-02-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81201331)

[作者简介] 蔡佳伦, 硕士研究生, 研究方向为梅毒螺旋体的致病机制, E-mail 为 569299234@qq.com。通讯作者刘双全, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为梅毒螺旋体的致病机制, E-mail 为 dantellu@163.com。

中。在营养缺乏、病毒感染、肿瘤侵袭、慢性炎症等条件下均与内质网应激调控的血管生成有关。

1 血管生成

血管生成是指先前存在的血管在多种趋化因子和生长因子及受体等共同作用下而产生新的毛细血管网的过程。研究表明血管生成不是仅仅由 VEGF 单独作用产生,还涉及许多炎症因子[白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、趋化蛋白、黏附分子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)等^[2]。血管生成主要分为两大类:生理性血管生成和病理性血管生成。本文主要论述病理性血管生成在炎症性疾病中的作用。

1.1 生理性血管生成

生理性血管生成主要见于妊娠中胚胎的发育、创伤修复、月经周期子宫内膜增生等,其中生理性血管生成在胚胎发育后期最为活跃,其是由已存在的血管化组织通过释放 VEGF 并作用于内皮细胞以促进基质金属蛋白酶的释放来破坏基底膜,进而促使位于初生血管前缘的细胞(尖端细胞)来感应血管周围环境,从而使血管茎细胞向前生长、转向生长或阻止进一步生长^[3]。生理性血管生成是由促血管生成因子和抗血管生成因子产生的比例来调节的,其中促血管生成因子主要包括血管生成素 1(angiotensin 1, Ang1)、血管生成素 2(angiotensin 2, Ang2)、碱性成纤维细胞因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和 VEGF^[4]。

1.2 病理性血管生成

病理性血管生成是由疾病引起的血管生成,在成年人中成熟的血管常常处于静息状态并不会导致血管生成,只有在组织修复等状态下才会启动血管生成;而在某些疾病状态或炎症状态下则会导致异常的血管增生,增生的血管网络的生长常常是不受控制的且杂乱无序的,这种异常的血管化被称为病理性血管生成。病理性血管生成主要涉及四个过程:促血管生成因子的释放、基底膜的破坏、内皮细胞向目标组织的侵袭和迁移、内皮细胞的存活与增殖。与生理性血管生成不同的是,病理性血管生成常见于肿瘤、动脉粥样硬化、缺血性视网膜疾病、巨细胞病毒感染、类风湿性关节炎、系统性红斑狼

疮、慢性肝病等^[5]。病理性血管生成相较于正常血管生成机制更为复杂,涉及的许多促血管生成因子和抗血管生成因子,其中促血管生成的主要调控因子有 VEGF 家族、炎症因子(IL-8、IL-6、TNF- α)、其他因子(FGF、MCP-1、MMP、PIGF)等^[2]。研究发现血管生成与炎症性疾病和肿瘤密切相关,大量研究表明血管生成不仅能促进肿瘤增长,为其提供足够的营养支持,而且能为肿瘤细胞向远端组织及器官的转移提供路径。

1.3 促血管生成的主要调控因子

1.3.1 血管生长因子家族 VEGF 是最重要的促血管生成的细胞因子,主要是促进内皮细胞有丝分裂、增殖和迁移侵袭,并且 VEGF 还具有抗凋亡作用^[6]。VEGF 家族主要包括 PIGF、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E,其中 VEGF-A 在血管生成中发挥主要作用。VEGF-A 主要的两个受体分子为 VEGF-R1 和 VEGF-R2,两者协同人脐静脉内皮细胞中的基因表达^[7]。

1.3.2 炎症因子 促进血管生成的炎症因子主要有 IL-8、IL-6 和 TNF- α 等。其中 IL-8 是最重要的促血管生成的炎症因子,IL-8 可以促进内皮细胞增殖和毛细血管形成,对于肿瘤的转移和侵袭也十分重要,其在许多肿瘤中高表达并促进新生血管向肿瘤细胞迁移和侵袭^[3,8-9]。除 IL-8 以外,IL-6、TNF- α 也与血管生成关系密切。大量研究表明 IL-6 可促进血管生成,在体内和体外实验中均观察到敲低 IL-6 基因的表达可抑制血管生成和肿瘤细胞的侵袭和迁移,甚至发现 CRISPR/Cas9 介导的 IL-6 敲除的肿瘤细胞出现了生长停滞和形态学正常化表现^[10-11]。TNF- α 与炎症、血管生成和细胞增殖相关,TNF- α 为一种间接促血管生成因子,在银屑病患者中 TNF- α 大量表达可导致炎症和病理性的血管生成,且通过体内和体外实验均发现抑制 TNF- α 的产生可以减轻炎症性反应和血管生成^[12-14]。

1.3.3 其他因子 FGF 被证明与许多肿瘤的血管生成相关。单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)在主动脉的血管生成中起辅助作用,其可募集血管周围细胞向血管迁移;除此之外,MCP-1 还可促进 FGF 的分泌进而促进血管新生^[15-16]。在血管生成过程中,新血管的生成需将原先存在的血管内壁中的血管基底膜降解才可进行血管内皮细胞的迁移和增殖。MMP 参与了细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的破坏和血管基底膜的降解,同时 IL-8 还可介导 MMP-2 和

MMP-9 的表达并抑制内皮细胞凋亡^[17-18]。

2 内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是蛋白质和脂质生物合成的重要细胞器,同时内质网中也储存着大量的钙离子,其在维持细胞内环境稳态方面发挥十分重要的作用。内质网在正常状态下可以合成蛋白质,把控蛋白质的正确修饰及蛋白三维空间结构的正确折叠。

而当细胞内功能紊乱或受到胞内外刺激时如糖基化改变、营养缺乏、钙耗竭、氧化应激、自身免疫反应、细胞外环境代谢失调和炎症感染等,内质网会产生蛋白的错误折叠和突变蛋白的累积,进而内质网会启动未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)。内质网应激最主要的反应是 UPR, 主要涉及葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78/BIP) 和三种蛋白传感器。GRP78/BIP 位于内质网中,相对分子质量为 78 kDa,是内质网应激的关键调控分子,可促进癌细胞生长和病毒复制。蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)、激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和肌醇需酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 这三种蛋白质均位于内质网膜上,可感受内质网应激的发生并可向下游发送内质网应激效应信号,因此被称为内质网应激传感器。正常情况下,GRP78/BIP 与三种 UPR 蛋白结合,并抑制它们的活化和 UPR 信号向细胞核内传递,当发生内质网应激时 GRP78 会从三种效应传感器上解离,从而激活下游三个内质网应激蛋白传感器导致一系列应激反应。UPR 是一把双刃剑,当内质网应激持续时间较短或刺激反应较弱时,内质网可激活 UPR,从而引导蛋白质正确折叠,恢复细胞的生理稳态,进而减少细胞功能障碍。但当内质网应激持续时间过长或胞内外刺激过于剧烈时,内质网应激超过了 UPR 代偿的阈值时就会导致细胞凋亡和一系列病理疾病。近年来研究发现内质网应激与许多疾病的发生和发展密切相关,如炎症感染、动脉粥样硬化、血管钙化、肥胖症等^[19-21]。

3 内质网应激与病理性血管生成

内质网应激与血管生成之间关系密切,当组织血液供应不足时会导致组织缺氧和营养缺乏,此时将会触发内质网应激中的 UPR 并促使 VEGF 表达

来促进血管生成;当 UPR 触发时,内质网应激上的三个效应器下游蛋白 X-box 结合蛋白 1S (X-box binding protein-1S, XBP-1S)、激活转录因子 4 (activating transcription factor-4, ATF-4) 和剪切后的 ATF-6 都可与 VEGF 上的启动子结合并促进 VEGF 上调进而促进内皮细胞的增殖存活和血管生成^[22]。其中 PERK 激活会磷酸化下游 eIF-2 α ;IRE1- α 的激活会剪切下游 XBP-1U 为 XBP-1S,这两条特异性的内质网应激通路可共同促进 JNK 磷酸化从而促进炎症因子 IL-8 的分泌。内质网应激与病理性血管生成密切相关,例如新生血管与癌症的转移和侵袭、糖尿病性视网膜血管增生、慢性肝炎导致的血管生成等^[23]。因此深入探讨内质网应激与血管生成之间的关系对于病理性血管生成相关疾病的致病机制和防治研究具有一定的意义(图 1)^[24-25]。

3.1 内质网应激与肿瘤的血管生成

当肿瘤在机体中不断生长时会消耗大量能量和氧气,这会导致肿瘤周围细胞对营养和氧气的缺乏,这种无糖无氧环境有利于内质网应激的发生,而在缺氧条件下会启动 HIF 途径诱导 VEGF 上调,此外内质网应激中的 UPR 也参与了肿瘤的血管生成,其主要是通过 HIF 途径激活内质网应激中的 IRE1- α 、PERK 效应器,通过激活 IRE1- α 下游的 XBP-1 和 PERK-ATF4 分支来上调 VEGF 的表达,从而诱导血管生成。最新研究表明 XBP-1S 可与大鼠的 VEGF 的两个启动子结合,在缺氧或营养缺乏的条件下敲除 IRE1- α 基因的肿瘤细胞表现出了明显的血管生长抑制现象,且无法使 VEGF 表达增高^[26]。此外,肿瘤细胞在饥饿和缺氧时还可触发内质网应激依赖性自噬的发生,这主要依赖于 PERK-eIF2 α -ATF-4,并通过激活两个自噬相关蛋白,微管相关蛋白轻链 3B (microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B) 和自噬相关基因 5 (autophagy-related gene-5, ATG-5) 来保护细胞免受外界环境的刺激,以增强细胞的生存能力。除了 PERK 途径参与自噬外,IRE1- α 也参与了自噬的发生,在营养饥饿的情况下,内质网中的一种钙离子通道蛋白 BI-1/TMBIM6 抑制了 IRE1- α 的激活从而上调自噬,从而控制癌细胞适应和抵抗环境压力的能力。内质网应激除了影响 VEGF 表达外,还可促进促血管生成炎症因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达,它们主要由 IRE1- α 途径激活,研究发现 IRE1- $\alpha^{-/-}$ 小鼠中 VEGF 和 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达下调且导致各种移植性肿瘤的新生血管减少,此外许多肿瘤如乳腺癌、黑色素瘤、胶质细胞瘤等的复发和侵袭也与内质网应

激中 GRP78 的合成增加有关^[24,27]。

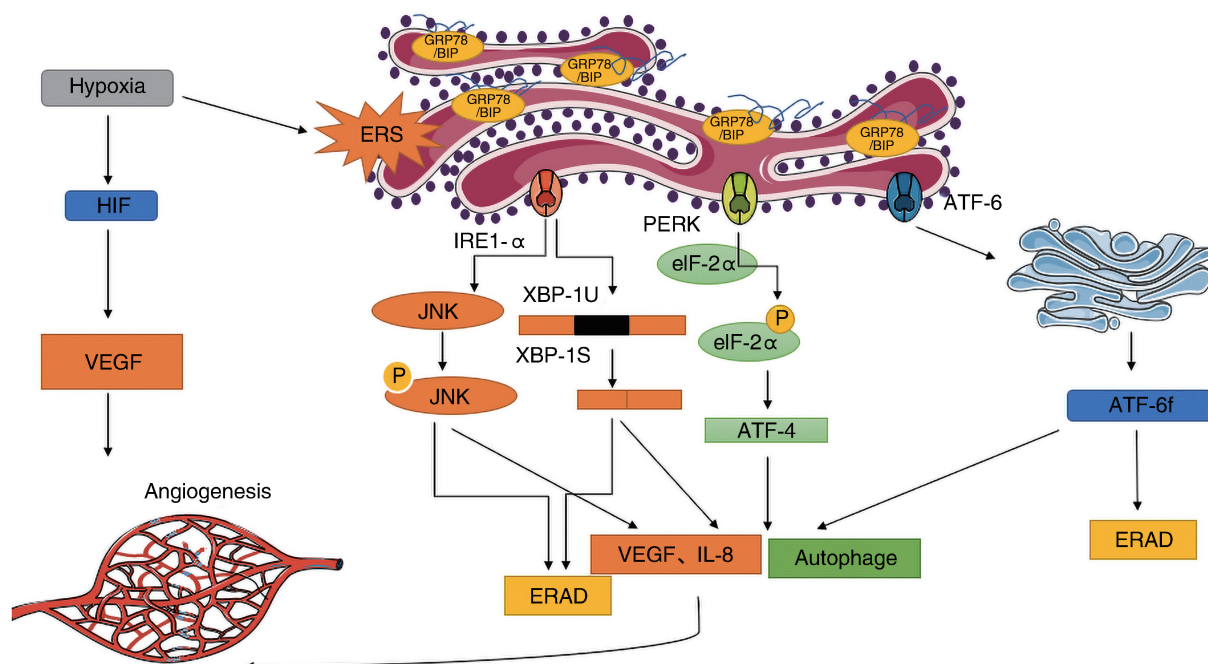


图 1. 内质网应激与血管生成的机制

Figure 1. Mechanism of endoplasmic reticulum stress and angiogenesis

3.2 内质网应激与动脉粥样硬化的血管生成

在氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 刺激下血管内皮细胞会发生损伤,细胞间隙增大,而这种信号会使内皮细胞释放 MCP-1 来招募单核细胞迁移进入动脉壁,随后单核/巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞并沉积于血管壁,而随着动脉壁的增厚和粥样斑块的形成,会诱发周围组织缺氧和炎症细胞浸润,从而促进新血管的形成。在动脉粥样硬化引起的血管生成中除了缺氧诱导 VEGF 升高外,单核细胞在其中也发挥着至关重要的作用^[28-29]。单核细胞分化的巨噬细胞不仅可以吞噬沉积于血管壁的脂质,而且还可以促进血管壁周围炎症反应的发生,单核细胞通过分泌炎症性促血管生成因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 的分泌来促进内皮细胞增殖和血管生成。而这种新生的毛细血管在动脉中的生长则会进一步堵塞血管,增加中风的风险,因此需要更加深入地研究动脉粥样硬化性血管生成的机制,这对于动脉粥样硬化患者临床的治疗非常有意义。内质网应激已经被证明与许多病理性血管的生成相关,但在动脉粥样硬化中内质网应激中 XBP-1 的未剪切形式最初可促进血管内皮细胞存活,它对内皮细胞具有保护作用,而在慢性而持续的刺激下(如 ox-LDL、高胆固醇的刺激)

则会导致内皮细胞凋亡,因此内质网应激是否参与了动脉粥样硬化的血管生成还有待于进一步研究^[30-31]。

3.3 内质网应激诱导巨细胞病毒引起的血管生成

人巨细胞病毒 (cytomegalovirus, HCMV) 感染常见于艾滋病患者或器官移植患者中,常表现出许多心血管相关疾病如肿瘤的血管生成、视网膜血管增生和移植后血管硬化等。其中血管生成对 HCMV 感染引起的肿瘤和病毒的远端播散至关重要。

HCMV 感染与内质网应激密切相关,研究表明 HCMV 上的立刻早期蛋白 1-72 (immediate-early protein 1-72, IE1-72) 和 UL38 蛋白可激活内质网通路中的 GRP78,其中 IE1-72 在体外与内质网应激顺式作用元件 (endoplasmic reticulum stress-response element, ERSE) 内的 CCAAT 框结合 (ERSE 是 GRP78 启动子区域中的一个高度保守的区域,由富含 GC 的基序两侧的 CCAAT 样序列组成),从而刺激 GRP78 高表达,GRP78 作为内质网中主要的效应分子被证明参与了 HCMV 的组装与合成,同时 GRP78 还参与了肿瘤细胞的增殖、存活和血管生成过程^[32]。在 HCMV 感染引起的神经胶质细胞瘤中 GRP78 的异位表达可抑制抗肿瘤药物引起的细胞死亡,促进肿瘤细胞存活并诱导血管生成。而

HCMV 上的 UL38 蛋白则可激活内质网应激的 PERK 和 IRE1- α 感应器,并启动下游自噬通路,通过激活 mTORC1 的作用而阻止内质网应激诱导的细胞死亡,保持被感染细胞的活力,进而促进血管生成^[33]。而核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径常与 Akt/mTOR 和内质网应激途径间存在串扰, NF- κ B 途径在炎症感染和肿瘤中均发挥着重要作用,它与一系列炎症因子的释放密切相关,炎症因子 IL-6、IL-8 在癌症和许多病理性血管生成疾病中被证明是一种强致血管生成因子,且这些炎症因子在 HCMV 感染的患者中均高表达,这些研究均表明内质网应激可通过效应下游的 NF- κ B 通路和 Akt/mTOR 通路来促进 IL-6、IL-8 上调,增强细胞的存活能力进而促进血管生成^[34]。

3.4 内质网应激与慢性肝炎的血管生成

大多数慢性肝炎都伴随不同程度的肝脏纤维化和丰富的血管网。内质网应激在乙型肝炎 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎 (hepatitis C virus, HCV) 感染引起的血管生成中发展着重要作用^[35]。

研究发现,慢性 HBV、HCV 患者肝脏样品和乙型肝炎小鼠肝脏组织在电子显微镜下均观察到了明显的内质网肿胀和形态结构的破坏,且蛋白印迹实验显示内质网应激相关蛋白的上调^[36-37]。在 HBV 患者的肝细胞中发现了大量 HBV 表面抗原突变体 pre-S 突变体,当该突变体在内质网表面大量积聚时会诱发严重的内质网应激反应。此外,pre-S 被证明在肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 系中可上调 VEGF-A 的表达,当加入内质网应激抑制剂后该现象被逆转,表明内质网应激可通过调控下游 VEGF 的产生控制血管生成,但哪条内质网应激通路参与了慢性乙型肝炎诱导的血管生成尚不明确。目前公认的内质网应激影响血管生成的途径主要是通过 IRE1- α 和 PERK 两条通路,其中 IRE1- α 激活后可将 XBP-1U 剪切成 XBP-1S 形式来调控下游 VEGF 的释放;而另一条通路 PERK 激活后将会导致真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 磷酸化从而促进其蛋白质表达和 VEGF 升高,但涉及内质网应激促进 VEGF 升高中间的具体机制尚不清楚^[38]。研究发现,丙型肝炎患者体内比乙型肝炎患者肝脏组织内具有更为丰富的微血管,丙型肝炎引起的血管生成主要是通过 HIF1- α 介导 VEGF 上调,此外 HCV 还可经 NF- κ B 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 途径导致 VEGF 上调及其下游通路 PI3K/Akt/mTOR 的轴连反应,其中 PI3K/Akt 途径与细胞的生存相关,可进

一步促进细胞存活和血管生成。另外,HBV 和 HCV 感染还可通过内质网应激与 NF- κ B 途径促进 IL-6、TNF- α 、IL-23 的产生从而促进血管生成和肿瘤发展^[39-43]。

3.5 内质网应激与糖尿病引起的血管生成

糖尿病可引起多种微血管和大血管的并发症,如糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR),其中内质网应激为其中的诱因之一,高血糖引起的内质网应激在以前一直被认为只能促进内皮细胞的炎症反应和细胞凋亡,近年来的研究表明内质网应激不仅局限于此,还与内皮细胞调节的血管生成相关^[44-45]。

在内质网应激与糖尿病血管生成的研究中最明确的通路是 PERK/ATF-4、IRE1- α /XBP-1 通路和 ATF-6 通路,这三条通路共同介导了 VEGF-A 的表达,且在糖尿病性肾病和视网膜病变中也表明 UPR 参与了 VEGF-A 的上调,然而所涉及的血管生成的具体机制仍然未明^[46]。除了 VEGF,糖尿病引起的内质网应激还可分泌 IL-6、IL-8、NO、FGF、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1),这些因子均可产生促血管生成的现象。近年还发现 GRP78 蛋白的表达水平与糖尿病性视网膜病变患者房水和玻璃体中的炎症细胞因子呈正相关,其中糖尿病性视网膜病变中肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 可通过内质网应激途径调控人视网膜内皮细胞的炎症反应和血管的生成。研究发现在高糖培养基中培养的人视网膜内皮细胞的内质网应激相关蛋白 GRP78 和 CHOP 明显升高且炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达也升高,并促进了血管的生成。而敲低 MALAT1 基因后可明显抑制 GRP78 和 CHOP 的表达,且血管生成和炎症因子的表达被明显抑制^[47]。此外内质网应激还与氧化应激之间存在串扰来影响血管生成中内皮细胞增殖迁移和炎症反应,而两者间的串扰关系是如何作用的还未知,有待于进一步研究探讨^[48]。

3.6 内质网应激与类风湿性关节炎的血管生成

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种全身性炎症性疾病,主要与遗传因素和免疫系统紊乱有关,最明显的症状是关节滑膜的慢性炎症和滑膜呈肿瘤样扩张,此外类风湿性关节炎还可引起血管炎、血管生成等病变。近年来研究发现类风湿性关节炎导致的血管生成也与内质网应激相关。内质网应激调控着细胞的生死,在类风湿性关节炎中 GRP78/BIP 不仅可启动下游的内质网应激效应

器还可调控细胞的存活。研究发现,相对于骨关节炎的滑膜细胞,类风湿性关节炎滑膜细胞中 GRP78 的表达量更高,且表现出了更明显的血管生成现象,而抑制 GRP78/BIP 的表达后 VEGF 的分泌量明显降低,并抑制了细胞的增殖、迁移和血管的进一步生成。这个结论在动物实验中也得到了论证,除了 VEGF 外类风湿性关节炎还可通过 GRP78 参与 T 细胞的增殖和炎症因子的分泌[如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等]^[49]。它们可共同促进类风湿性关节炎中的血管生成反应,此外研究还发现 IL-1 β 、TNF- α 和 TGF- β 可以反过来促进 GRP78/BIP 的表达。而当敲低 GRP78 基因后完全阻止了这些因子诱导的细胞增殖。除了以上这些,内质网相关降解作用(endoplasmic reticulum associated protein degradation, ERAD)被发现可与内质网应激中的 UPR 相互调控。ERAD 反应可帮助消除内质网中累积的未折叠蛋白和错误折叠蛋白,减轻 UPR 的负荷,维持内质网应激的稳定,而当内质网应激严重失调后将会引起滑膜的增生和严重的类风湿性关节炎^[50]。

4 小结与展望

病理性血管生成可为局部组织和细胞提供营养和氧气,同时也可作为肿瘤细胞向远端组织及器官的转移提供路径。病理性血管生成常发生于肿瘤、慢性肝炎、糖尿病和类风湿性关节炎中。病理性的血管生成涉及的机制和通路非常复杂,主要是通过 VEGF、炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8)、PIGF、bFGF 等的释放来促进内皮细胞增殖和迁移进而促进血管生成。在此过程中内质网应激与病理性血管生成密切相关,当发生内质网应激时 GRP78/BIP 会与下游跨膜感受器解离从而激活 PERK 和 IRE1- α , 其中 PERK 激活会进一步磷酸化下游 eIF-2 α ; 而 IRE1- α 的激活则可剪切下游 XBP-1U 为 XBP-1S, 两者共同促进 JNK 的磷酸化来促进炎症因子 IL-6、IL-8 的分泌,此外 NF- κ B 也可响应 PERK 感受器的激活进而促进 IL-6、IL-8 的分泌来促进血管生成。因此深入探讨内质网应激与血管生成之间的关系对于病理性血管生成相关疾病的致病机制和防治研究具有非常重要的意义。

[参考文献]

[1] 郑煜凡. FBXO22 基因对黑色素瘤细胞的迁移、侵袭和血管形成影响及 HIF-1 α /VEGF 信号通路研究[D]. 南京医科大学, 2019.

- [2] Palazon A, Tyrakis PA, Macias D, et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 669-683.
- [3] Sajib S, Zahra FT, Lionakis MS, et al. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 1-14.
- [4] Kazerounian S, Lawler J. Integration of pro- and anti-angiogenic signals by endothelial cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 171-179.
- [5] Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 433-448.
- [6] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [7] 孙丽莎, 邓红玉, 沈浩明, 等. SP1 介导 CD147 通过 HIF-1 α /VEGF 信号通路影响卵巢癌的血管形成[J]. *重庆医科大学学报*, 2020. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002688.
- [8] Saito K, Matsuo Y, Imafuji H, et al. Xanthohumol inhibits angiogenesis by suppressing nuclear factor- κ B activation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1): 132-140.
- [9] Wu HX, Cheng X, Jing XQ, et al. LIFR promotes tumor angiogenesis by up-regulating IL-8 levels in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt B): 2769-2784.
- [10] Jee SH, Chu CY, Chiu HC, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123(6): 1169-1175.
- [11] Karakasheva TA, Lin EW, Tang Q, et al. IL-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4957-4970.
- [12] Shirasawa M, Sonoda S, Terasaki H, et al. TNF- α disrupts morphologic and functional barrier properties of polarized retinal pigment epithelium[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 110: 59-69.
- [13] Liu Y, Yang G, Zhang J, et al. Anti-TNF- α monoclonal antibody reverses psoriasis through dual inhibition of inflammation and angiogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 731-743.
- [14] Mu HQ, He YH, Wang SB, et al. miR-130b/TNF- α /NF- κ B/VEGFA loop inhibits prostate cancer angiogenesis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 111-121.
- [15] Presta M, Andrés G, Leali D, et al. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20(2): 39-50.
- [16] Aplin AC, Fogel E, Nicosia RF. MCP-1 promotes mural cell recruitment during angiogenesis in the aortic ring model[J]. *Angiogenesis*, 2010, 13(3): 219-226.
- [17] Salimi Sartakhti J, Manshaei MH, Sadeghi M. MMP-TIMP interactions in cancer invasion: An evolutionary game-theoretical framework[J]. *J Theor Biol*, 2017, 412: 17-26.
- [18] Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330.
- [19] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-194.

- [20] Lebeaupein C, Vallée D, Hazari Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947.
- [21] Chang JR, Sun N, Liu Y, et al. Erythropoietin attenuates vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats with chronic kidney disease[J]. *Peptides*, 2020, 123: 170181.
- [22] Peñaranda Fajardo NM, Meijer C, Krut FA. The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response in gliomagenesis, tumor progression and as a therapeutic target in glioblastoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 118: 1-8.
- [23] Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: Moving beyond vascular endothelial growth factor[J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 660-673.
- [24] Binet F, Sapieha P. ER stress and angiogenesis[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 560-575.
- [25] Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(6): 586-597.
- [26] Romero-ramirez L, Cao H, Regalado MP, et al. X box-binding protein 1 regulates angiogenesis in human pancreatic adenocarcinomas[J]. *Transl Oncol*, 2009, 2(1): 31-38.
- [27] Ozawa K, Tsukamoto Y, Hori O, et al. Regulation of tumor angiogenesis by oxygen-regulated protein 150, an inducible endoplasmic reticulum chaperone[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(10): 4206-4213.
- [28] Geng J, Xu H, Fu W, et al. Rosuvastatin protects against endothelial cell apoptosis in vitro and alleviates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 550-560.
- [29] Xiong W, Fei M, Wu C, et al. Atorvastatin inhibits endoplasmic reticulum stress through AMPK signaling pathway in atherosclerosis in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2266-2272.
- [30] Yang S, Wu M, Li X, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9270107.
- [31] Bozaykut P, Ekren R, Sezerman OU, et al. High-throughput profiling reveals perturbation of endoplasmic reticulum stress-related genes in atherosclerosis induced by high-cholesterol diet and the protective role of vitamin E[J]. *Biofactors*, 2020, 46(4): 653-664.
- [32] Derick Shi-Chen Ou, Sung-Bau Lee, Chi-Shuen Chu, et al. Transcriptional activation of endoplasmic reticulum chaperone GRP78 by HCMV IE1-72 protein[J]. *Cell Res*, 2011, 21(4): 642-653.
- [33] Qian Z, Xuan B, Gualberto N, et al. The human cytomegalovirus protein pUL38 suppresses endoplasmic reticulum stress-mediated cell death independently of its ability to induce mTORC1 activation [J]. *J Virol*, 2011, 85(17): 9103-9113.
- [34] Ding WX, Ni HM, Gao W, et al. Differential effects of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy on cell survival[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(7): 4702-4710.
- [35] Dirscherl K, Schlöpfer M, Roth Zgraggen B, et al. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4392.
- [36] Asselah T, Bièche I, Mansouri A, et al. In vivo hepatic endoplasmic reticulum stress in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Pathol*, 2010, 221(3): 264-274.
- [37] Wang HJ, Xu L, Tian Y, et al. Study of endoplasmic reticulum stress role in hepatic failure induced by severe hepatitis B [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2019, 27(4): 244-249.
- [38] Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
- [39] Lu H, Han M, Yuan X, et al. Role of IL-6-mediated expression of NS5ATP9 in autophagy of liver cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9312-9319.
- [40] Pan LC, Xiao HY, Yin WJ, et al. Correlation between HSD17B4 expression in rat liver cancer tissues and inflammation or proliferation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3386-3393.
- [41] Ying R, Li SW, Chen JY, et al. Endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue promotes destabilization of atherosclerotic plaque by regulating GM-CSF paracrine [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 105.
- [42] Zang M, Li Y, He H, et al. IL-23 production of liver inflammatory macrophages to damaged hepatocytes promotes hepatocellular carcinoma development after chronic hepatitis B virus infection [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864 (12): 3759-3770.
- [43] 张文英. COX-2 通过调控 VEGF 表达诱导肺腺癌血管形成的机制研究[D]. 安徽医科大学, 2020.
- [44] Xu J, Chen LJ, Yu J, et al. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 705-717.
- [45] 李中轩, 陈韵岱. 不同浓度葡萄糖对大鼠骨髓来源内皮祖细胞增殖、迁移及血管形成的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(2): 210-213.
- [46] Maamoun H, Benamer T, Pintus G, et al. Crosstalk between oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in endothelial dysfunction and aberrant angiogenesis associated with diabetes: A focus on the protective roles of heme oxygenase (HO)-1[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 70.
- [47] Wang Y, Wang L, Guo H, et al. Knockdown of MALAT1 attenuates high-glucose-induced angiogenesis and inflammation via endoplasmic reticulum stress in human retinal vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109699.
- [48] Roy A, Kolattukudy PE. Monocyte chemotactic protein-induced protein (MCP-1) promotes inflammatory angiogenesis via sequential induction of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(11): 2123-2131.
- [49] Yoo SA, You S, Yoon HJ, et al. A novel pathogenic role of the ER chaperone GRP78/BIP in rheumatoid arthritis [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 871-886.
- [50] Park YJ, Yoo SA, Kim WU. Role of endoplasmic reticulum stress in rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(1): 2-11.