

(12):920-922.

[18] Wu CH, Ding XY, Wang HY, et al. Neural apoptosis and apoptosis-related genes in intracerebral hemorrhage patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(43):3073-3076.

[19] Foerch C, Curdt I, Yan B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as biomarker for intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(2):181-184.

· 综 述 ·

[20] Nylen K, Ost M, Csajbok LZ, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome[J]. Neurol Sci, 2006, 240(1):85-89.

[21] 冯肖亚, 崔元孝, 刘敬花. 血清胶质纤维酸性蛋白和高血压性脑出血的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(3):227-229.

(收稿日期:2011-03-22 修回日期:2011-07-10)

血管内皮钙黏蛋白研究进展*

王 勇 综述, 陈 虹 审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

关键词:细胞黏附分子;血管内皮钙黏蛋白;进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.033

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)04-0387-03

血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)是血管内皮细胞黏附连接的主要分子,是维持血管内皮细胞极性和完整性必不可少的内皮细胞特异性钙黏蛋白。随着对钙黏蛋白的结构、功能及其影响因素的研究,以及其与其他黏附分子相互关系的分析,使得 VE-cadherin 在血管内皮细胞中的黏附作用以及在肿瘤血管生成与转移中的作用日益明显。本文对其功能及其影响因素的研究进展以及在肿瘤中的作用做一综述。

1 VE-cadherin 的发现及命名

钙黏蛋白-5(cadherin-5)被 Suzuki 等在血管内皮中首次发现,后来经过氨基酸末端测序,才揭示了 cadherin-5 的身份。基于 cadherin-5 的结构与钙黏蛋白家族相似的基础上,再加上它在血管内皮细胞的选择性表达,因此 cadherin-5 被命名为 VE-cadherin。

2 VE-cadherin 基因及结构

VE-cadherin 基因位于人类 16q22.1,由 12 个全长大于 36 kb 的外显子组成,与其他黏附蛋白的基因相同,包含着许多内含子,尤其在 5'端,这些连续的长片段内含子可能在转录调节中起着重要的作用。VE-cadherin 由 784 个氨基酸组成,由 5 个细胞外重复区域、单跨膜区域、拓扑区域以及富含丝氨酸区域构成,其羧基末端与 2 个胞内蛋白: β -连环蛋白(β -catenin)和 γ -连环蛋白相连,此联合体通过 α -连环蛋白与胞内肌动蛋白细胞骨架相连。如缺失羧基末端将不能与两个胞内蛋白相连,将不能诱导同型凝集反应。

3 VE-cadherin 的功能

内皮细胞生物学和生理学研究进展表明,VE-cadherin 可能是黏附分子中一个具有独特功能和生理意义的钙黏蛋白家族成员。像其他钙黏蛋白一样,VE-cadherin 介导钙依赖。目前研究认为 VE-cadherin 在微血管通透性、形态发生、增生及其血管生成的相关活动中起着根本的作用。

3.1 最新研究发现,VE-cadherin 的可溶性片段——EC1-3 能抑制血管生成,它主要通过抑制 VEGF 而实现,因为 VEGF 能刺激内皮细胞增殖和毛细血管管状结构形成^[1]。另外 Yakovlev 和 Medved^[2]发现,VE-cadherin 的第三细胞外区域能接合

到纤维蛋白(原) β N-domains 区域(纤维蛋白 15~42 区域),提示 VE-cadherin 对血管形成的作用可能与纤维蛋白诱导的血管形成有关。

3.2 VE-cadherin 最近被证明间接参与内皮紧密连接的形成

VE-cadherin 在内皮细胞黏附连接处的存在刺激了内皮细胞紧密连接元件 claudin-5 转录表达^[3],这与 β -cadherin 进入细胞核中减少有关,在细胞核中 β -catenin 与转录 T 细胞因子以及 forkhead box O1(FoxO1)形成了转录抑制复合物,能抑制 claudin-5 转录表达。

3.3 内皮细胞除了表达 VE-cadherin 外,还表达神经钙黏蛋白(N-cadherin),也被称为 cadherin-2,但只有 VE-cadherin 处于黏附连接。N-cadherin 阴性的动物只是在卵黄囊血管形成时出现一些问题。而 VE-cadherin 阴性的内皮细胞不能形成血管结构,而且动物出现严重的血管发育障碍,发育早期即死亡。这些现象提示钙黏蛋白在相同细胞内有各自特定的互不相同的功能,它们可能与某些未知的信号蛋白结合来调节各自的功能状态。

尽管在血管内皮细胞的连接处也发现了其他一些黏附分子如血小板内皮细胞黏附分-1(PECAM-1)、CD99、CD99-L2、JAM、细胞间黏附分子-2(ICAM-2)和脊髓灰质炎病毒受体(PVR)等,但是针对它们的抗体没有对细胞接触分离产生什么深远的影响,因此,VE-cadherin 目前被认为是内皮细胞连接最重要的黏附分子。

尽管在血管内皮细胞的连接处也发现了其他一些黏附分子如血小板内皮细胞黏附分-1(PECAM-1)、CD99、CD99-L2、JAM、细胞间黏附分子-2(ICAM-2)和脊髓灰质炎病毒受体(PVR)等,但是针对它们的抗体没有对细胞接触分离产生什么深远的影响,因此,VE-cadherin 目前被认为是内皮细胞连接最重要的黏附分子。

4 影响 VE-cadherin 功能及表达的因素

4.1 p120 连环蛋白与 VE-cadherin 为了理解 p120 连环蛋白如何调节 VE-cadherin 功能,Iyer 等^[4]利用肺动脉内皮细胞 VE-cadherin 近膜区一种可溶性肽以及 siRNA 来减少 p120 连环蛋白水平,结果表明由于 p120 连环蛋白缺失导致血管内皮屏障功能急剧减弱。分析钙黏蛋白水平提示,由于 p120 连环蛋白缺失导致了 VE-cadherin 表达的缺失,这证明 p120 连环蛋白是通过调整 VE-cadherin 积累水平来实现调节血管屏障功能。另外有研究发现,VE-cadherin 的内吞途径是依赖网格蛋白、发动蛋白(dynamin)和 AP-2,而 p120 连环蛋白能抑制

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(CSTC 2011 jj A0433)。

VE-cadherin 进入富含 clathrin 和 AP-2 的膜区域^[5]。

由此可见, p120 连环蛋白是通过多种方式来调整 VE-cadherin 积累水平而非单一方式, 但它又是如何实现这一过程, 又有哪些因子与激酶参与其中, 这些都有待继续研究。

4.2 血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶(VE-PTP)与 VE-cadherin

VE-PTP 是一种内皮细胞特异性膜蛋白, 能够维持内皮细胞的屏障功能, 这主要与增强 VE-cadherin 功能有关。Nottebaum 等^[6] 研究发现, VE-PTP 是通过 γ -catenin 连接到 VE-cadherin/连环蛋白复合体上的, 通过 siRNA 下调 VE-PTP 的表达能增加内皮细胞的渗透性、增强白细胞的移出、抑制 VE-cadherin 介导的黏附能力。

目前研究认为, VE-cadherin/连环蛋白复合体中的酪氨酸磷酸化与细胞黏附减弱有关联, 其中 β -catenin 和 γ -catenin 磷酸化被认为是 VE-cadherin/连环蛋白复合体酪氨酸磷酸中最主要的蛋白, 提示 β -catenin 和 γ -catenin 的磷酸化与 VE-cadherin/连环蛋白复合体解离有关, 它们一旦解离 VE-cadherin 就失去了诱导细胞黏附的能力。因此, 对 VE-PTP 进一步研究将对理解 VE-cadherin 在内皮细胞其屏障功能中的作用具有重要意义。

4.3 泛素化-蛋白酶系统与 VE-cadherin 最近研究发现, 蛋白酶抑制剂能防止血管内皮细胞连接处的破坏, 阻止内皮细胞钙黏蛋白下调和 VE-cadherin 的突变表达, 这可能与抑制剂耗尽细胞泛素化水平有关, 也可能是通过控制调节蛋白的积累参与 VE-cadherin 的内化, 具体情况现在还不是很清楚。

4.4 PI3K/mTOR 与 VE-cadherin Bieri 等^[7] 发现, 通过抑制 PI3K/mTOR 信号通路导致 VE-cadherin mRNA 及其蛋白水平都显著降低, 这揭示 PI3K/mTOR 信号通路能调控 VE-cadherin mRNA 和其蛋白表达水平, 而 VE-cadherin 在 VEGFR-2 作用下也能活化 PI3K/mTOR 信号通路。由此说明, VE-cadherin、VEGFR-2、PI3K/mTOR 三者之间关系密切, 在血管生成中具有不可替代的作用, 但目前仍不清楚它们之间是如何调控的。

4.5 转录因子与 VE-cadherin 据 Deleuze 等^[8] 报道, 转录因子 TAL1/SCL 能上调 VE-cadherin 表达。TAL-1 与 E47、LMO2、GATA-2 辅助因子形成多蛋白复合物, TAL-1 复合物通过与 VE-cadherin 启动子附近的 GATA 元件连接活化该启动子, 从而调控 VE-cadherin 表达。此外转录因子 KLF4、Erg、Ets-1、HIF-2 α 也能增强其启动子的活性, 上调 VE-cadherin 的表达, 并且 Erg 还能通过 VE-cadherin 调节血管生成和内皮细胞的凋亡^[9]。

5 VE-cadherin 在肿瘤血管生成与转移中的作用

肿瘤局部浸润和远处转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征, 也是恶性肿瘤导致患者死亡的主要原因。临床与动物实验证明, 当瘤体直径超过 2 mm 时, 瘤体内部的癌细胞无法通过弥散来获取氧和营养物质, 如果没有新生血管来供应, 肿瘤在达到 1~2 mm 的直径或厚度后将不再增大。然而肿瘤细胞转移和血管生成都需要打破内皮的完整性, 内皮的完整性依赖于细胞之间的黏附连接, 而 VE-cadherin 在内皮细胞黏附及血管生成方面都扮演着重要角色, 由此 VE-cadherin 成为近年来研究的热点。

5.1 Martin 等^[10] 报道, 一些转录调节因子如 Twist、Slug、Snail 在卵巢癌和乳腺癌转移中扮演着重要的角色, 它们主要通过抑制 VE-cadherin 基因的转录而实现。Lopez 等^[11] 发现, 这些转录调节因子通过抑制 VE-cadherin 启动子活性发挥

作用, 而肿瘤释放的一些因子能够上调这些转录调节因子的表达。

5.2 Sahni 等^[12] 发现, VE-cadherin 与纤维蛋白(原) β N-domains 接合不仅引起内皮屏障通透性增加, 而且增强了乳腺癌跨内皮迁移, 还有研究还发现, VE-cadherin 能加快乳腺癌的发展, 不仅可影响其血管生成, 而且还能增强肿瘤细胞增殖。此外, 有研究发现, VE-cadherin 在肝癌中表达水平随着其恶性程度的增加而明显增高。VE-cadherin 与血小板内皮细胞黏附分子(PECAM-1)共表达能增强急性白血病细胞跨脑微血管内皮迁移进入中枢神经系统^[13], 而 p38 MAP 激酶能够让 VE-cadherin 从内皮细胞连接处解离从而增加恶性黑色素瘤跨内皮迁移^[14], 另外, 有研究发现, VE-cadherin 仅在高侵袭性黑色素瘤细胞中表达, 低侵袭性黑色素瘤细胞中几乎检测不到。

5.3 Abraham 等^[15] 认为, VE-cadherin 介导的细胞黏附能抑制肿瘤血管出芽生成, 它主要是凭借肌球蛋白轻链 2(MLC2)信号通路磷酸化从而导致肌动球蛋白的收缩, 而它的收缩又抑制了依赖 Rac1 的血管出芽迁移, 但 Zhang 等^[16] 研究发现, 在骨肉瘤中敲出 VE-cadherin, 则骨肉瘤细胞不能诱导血管出芽以及形成内皮样的网状结构, 由此可以看出 VE-cadherin 既能抑制血管生成又能诱导血管生成, 而 VE-cadherin 在这一过程中是如何调控的, 这目前还不清楚, 需要进一步去研究发现。

5.4 Corada 等^[17] 报道, 一种 VE-cadherin 单克隆抗体 BV14 能抑制肿瘤新生血管形成而不改变正常血管的通透性, 是由于 BV14 与 VE-cadherin 细胞外重复区域-4 相连, 因而不改变正常成熟血管的结构。另外, 有研究应用 VE-cadherin 的抗体阻断 VE-cadherin 介导的同嗜黏附作用, 可以抑制裸鼠皮下种植 Lewis 肺癌细胞和人 A431 上皮癌细胞的生长和转移。

以上研究提示, VE-cadherin 在肿瘤血管生成及转移中起着非常重要的作用, 虽然机制还不完全清楚, 但或许在不久的将来以 VE-cadherin 为靶点进行分子靶向治疗肿瘤将成为可能。

6 VE-cadherin 在非肿瘤方面的临床意义

Bernard 等^[18] 发现, VE-cadherin 在 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化患者中显著高于正常水平, VE-cadherin 能作为改善 2 型糖尿病心血管风险的预测指标。此外, VE-cadherin 在急性白血病高表达而且参与了 Bcr-abl/VE-cadherin/ β -catenin 轴, 该轴对白血病干细胞自我更新至关重要, 因此用药物抑制 VE-cadherin 的表达能阻断该轴, 从而改善临床上对白血病的治疗^[19]。

7 VE-cadherin 的研究前景

VE-cadherin 是血管内皮细胞黏附连接的重要分子, 目前关于 VE-cadherin 的研究主要集中于结构、功能及其影响因素方面。显然, 在今后确定到底 VE-cadherin 哪个酪氨酸残基参与了血管内皮细胞连接调节, 哪些间接参与了信号级联, 哪些是更直接参与黏附活性的调控, 以及在肿瘤细胞转移和血管再生过程中 VE-cadherin 是如何调控的, 哪些信号通路参与了其中, 连环蛋白是如何调节钙黏蛋白。了解这些机制将增强人类影响和控制血管通透性以及肿瘤细胞转移和血管再生的能力。

参考文献:

- [1] Li H, Shi X, Liu J, et al. The soluble fragment of VE-cadherin inhibits angiogenesis by reducing endothelial cell proliferation and tube capillary formation[J]. Cancer Gene Ther, 2010, 17(10):700-707.

- [2] Yakovlev S, Medved L. Interaction of fibrin(ogen) with the endothelial cell receptor VE-cadherin; localization of the fibrin-binding site within the third extracellular VE-cadherin domain[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(23): 5171-5179.
- [3] Taddei A, Giampietro C, Conti A, et al. Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(8): 923-930.
- [4] Iyer S, Ferrei-DM, Pelouo NC, et al. VE-Cadherin-p120 interactin is required for maintenance of endothelial barrier function[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(6): L1143-1153.
- [5] Chiasson CM, Wittich KB, Vincent PA, et al. p120-catenin inhibits VE-cadherin internalization through a Rho-independent mechanism[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7): 1970-1980.
- [6] Nottebaum AF, Cagna G, Winderlich M, et al. VE-PTP maintains the endothelial barrier via plakoglobin and becomes dissociated from VE-cadherin by leukocytes and by VEGF[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12): 2929-2945.
- [7] Bieri M, Oroszlan M, Zuppinger C, et al. Biosynthesis and expression of VE-cadherin is regulated by the PI3K/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(5): 866-872.
- [8] Deleuze V, Chalhoub E, El-Hajj R, et al. TAL-1/SCL and its partners E47 and LMO2 up-regulate VE-cadherin expression in endothelial cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(7): 2687-2697.
- [9] Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, et al. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3498-3506.
- [10] Martin TA, Goyal A, Watkins G, et al. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(6): 488-496.
- [11] Lopeza DY, Niua GL, Huberb P, et al. Tumor-induced up-regulation of twist, snail, and slug represses the activity of the human VE-cadherin promoter[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 482(1/2): 77-82.
- [12] Sahni A, Arévalo MT, Sahni SK, et al. The VE-cadherin binding domain of fibrinogen induces endothelial barrier permeability and enhances transendothelial migration of malignant breast epithelial cells[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(3): 577-584.
- [13] Akers SM, O'Leary HA, Minnear FL, et al. VE-cadherin and PECAM-1 enhance ALL migration across brain microvascular endothelial cell monolayers[J]. *Exp Hematol*, 2010, 38(9): 733-743.
- [14] Khanna P, Yunkunis T, Muddana HS, et al. p38 MAP kinase is necessary for melanoma-mediated regulation of VE-cadherin disassembly[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(5): C1140-1150.
- [15] Abraham S, Yeo M, Montero-Balaguer M, et al. VE-cadherin-mediated cell-cell interaction suppresses sprouting via signaling to MLC2 phosphorylation[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(8): 668-674.
- [16] Zhang LZ, Mei J, Qian ZK, et al. The Role of VE-cadherin in osteosarcoma cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(1): 111-117.
- [17] Corada M, Zanetta L, Orsenigo F, et al. A monoclonal antibody to vascular endothelial-cadherin inhibits tumor angiogenesis without side effects on endothelial permeability[J]. *Blood*, 2002, 100(3): 905-911.
- [18] Bernard S, Loffroy R, Sérusclat A, et al. Increased levels of endothelial microparticles CD144 (VE-cadherin) positives in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT)[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2): 429-435.
- [19] Wang L, O'Leary H, Fortney J, et al. Ph⁺/VE-cadherin⁺ identifies a stem cell like population of acute lymphoblastic leukemia sustained by bone marrow niche cells[J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3334-3344.

(收稿日期:2011-05-28 修回日期:2011-07-20)

• 综 述 •

雌性激素受体与喉癌关系新进展

郑实兴 综述,徐志文[△] 审校

(广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,南宁 530021)

关键词: 雌激素类;受体;喉肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.034

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)04-0389-04

由于性激素的影响,男、女性在喉的发育上有较大差别,并且女性喉癌发病率显著低于男性,这表明与性别有关的因素如性激素受体信号系统参与了喉癌的进展,雌激素受体(estrogen receptor, ER)作为转录因子在许多人类恶性肿瘤进展中扮演

重要的角色。故 ER 与喉癌的关系备受关注。尽管之前性激素受体是否在喉癌组织中表达存在争议,但近年来国内外学者的许多研究均表明,ER 在喉癌中阳性表达,并且对 ER 与喉癌的关系进行了大量研究,取得了一定进展,在此,本文对 ER 在

[△] 通讯作者, Tel:(0771)5356511; E-mail: xuzhiwen3@163.com。