

血管内皮生长因子受体在皮肤病中的研究进展

杨晓红, 满孝勇, 郑敏

浙江大学医学院 附属第二医院皮肤科, 杭州 310009

通信作者: 郑敏 电话: 0571-87784558, 电子邮件: minz@zju.edu.cn

摘要: 血管内皮生长因子 (VEGF) 通过其特异性受体 VEGF 受体 (VEGFR) 发挥生物学功能。VEGFR 包括 VEGFR1~3 和 Neuropilins, VEGFR 除分布于内皮细胞外, 还表达于正常表皮、某些皮肤肿瘤和炎症性皮肤病中。VEGF-VEGFR 信号传导通路可能在治疗这些皮肤疾病中成为重要的靶目标。

关键词: 血管内皮生长因子; 受体; 银屑病

中图分类号: R758 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2007)02-0279-04

Advancements in Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in Skin Diseases

YANG Xiao-hong, MAN Xiao-yong, ZHENG Min

Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University
School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: ZHENG Min Tel: 0571-87784558, E-mail: minz@zju.edu.cn

ABSTRACT: Vascular endothelial growth factor (VEGF) exerts its biological functions by its specific VEGF receptors (VEGFR), which includes VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, neuropilin-1, and neuropilin-2. These VEGFR distributes in endothelial cells, and are also expressed in normal skin, inflammatory skin diseases, and skin cancers. The VEGF-VEGFR signaling pathway may be a new key target in the management of the skin diseases.

Key words: vascular endothelial growth factor; receptor; psoriasis

Acta Acad Med Sin, 2007, 29(2): 279-282

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通过血管内皮细胞特异性受体 VEGF 受体 (VEGF receptors, VEGFR) 介导血管内皮细胞的增殖、微血管增生及增强血管通透性。VEGF 及其受体在与血管增生有关的肿瘤、缺血性疾病中已经展开一些中和性抗体、反义寡核苷酸、特异性受体阻滞剂等方面的实验性治疗^[1]。由于角质形成细胞是 VEGF 的重要分泌细胞, 而且真皮层微血管分布广泛, 一些病理情况下微血管增生显著, 因此, VEGF 及其受体在皮肤病中的作用越来越受到重视。本文主要综述 VEGFR 及其在皮肤病学中的研究进

展。

VEGFR 成员

VEGF 家族是目前研究较深入的血管生长因子家族, 已经发现的成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子 (placenta growth factor, PlGF)。VEGF-A, 又称 VEGF, 是最主要的成员。VEGF 家族成员主要通过 VEGFR 及其辅助受体起作用, 目前已经发现的 VEGFR 可分为两大类: 酪氨酸激酶受体和非酪氨酸激酶受体, 前

者包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3, 后者包括 Neuropilin-1 (NRP-1) 和 Neuropilin-2 (NRP-2)。

VEGFR-1 VEGFR-1 是最早发现的 VEGFR, 是相对分子质量为 180 000 的糖蛋白, 与 VEGF、PIGF 和 VEGF-B 有较高的亲和力。PIGF 和 VEGF-B 只结合于 VEGFR-1, 而不能与 VEGFR-2 和 VEGFR-3 结合。虽然 VEGFR-1 属于最早发现的 VEGFR, 但是其介导的生物学效应仍有较大的争议, 可能由于机体不同发育阶段及不同的细胞类型使 VEGFR-1 处在不同的生物内环境中, 从而对 VEGF 发挥双重效应: 在生理情况下, 主要起负向调控 VEGF 生物学作用^[2]; 而在某些病理情况下发挥正向调控 VEGF 的作用^[2]。在一些自身表达 VEGFR-1 的肿瘤细胞, VEGF 能够通过 VEGFR-1 促进肿瘤细胞的增殖及抗凋亡作用^[3]。

VEGFR-2 VEGF 对内皮细胞的增殖、分化作用主要是由 VEGFR-2 介导的, 只能结合 VEGFR-2 的 VEGF 突变体或者 VEGFR-2 特异性的 VEGF-E 在介导血管通透性增加方面的效能同野生型的 VEGF₁₆₅ 相似^[1]。VEGF 结合到 VEGFR-2 胞外区的 Ig 结构域上, 引起胞内激酶区特定酪氨酸残基的交叉磷酸化而活化, 活化的受体进而被含有 SH2 结构域的适配子如 Grb2 等结合, 通过级联反应活化一些信号蛋白。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 作为转录因子可转运至细胞核内, 启动特定基因的表达, 完成 VEGF 相应的促增殖作用。VEGFR-2 介导的内皮细胞的增殖被认为与 Ras/MEK/Erk 信号通路的激活有关, 而内皮细胞的迁移与磷脂酰肌醇三激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K) 和局部黏附激酶的激活有关。在表达 VEGFR-2 的肿瘤细胞, 外源性的 VEGF₁₆₅ 可通过活化 VEGFR-2 激活 MEK/Erk 及 PI3-K 通路, 促进肿瘤细胞本身的增殖和抗凋亡作用^[4]。

VEGFR-3 VEGFR-3 特异性配体包括 VEGF-C 和 VEGF-D。在细胞内合成分泌时 VEGFR-3 第 5 个 Ig 同源区域被水解, 因此细胞外只有 6 个 Ig 同源区域, 以二硫键形成同源二聚体。在机体的发生发育过程中, 大部分血管内皮细胞均表达 VEGFR-3。有研究认为, 成年个体 VEGFR-3 的表达基本局限于淋巴管的内皮细胞和一些有孔的血管内皮细胞。VEGFR-3 与其特异性配体 VEGF-C 在介导淋巴管增生及淋巴系统形成中起重要作用^[2], VEGF-C 在淋巴管丰富的区域表达显著, 与 VEGFR-3 的表达范围相似。

随着研究的深入, 发现 VEGFR-3 亦表达于除淋巴内皮细胞以外的其他细胞和组织中。VEGFR-3 与 VEGF-C 在介导肿瘤细胞的淋巴转移中发挥重要作用, 抑制 VEGF-C 的信号转导, 抑制癌症的转移^[5]。而基因敲除 VEGF-D 小鼠淋巴系统与正常小鼠差异无显著性, 提示 VEGF-D 在淋巴系统的发展过程中可能不发挥主要作用^[2]。

NRP NRP 是一种非酪氨酸激酶跨膜蛋白, 细胞内部分比较短, 不能独立转导生物信号, 而与 Plexin 家族受体形成复合物后才能介导 Semaphorin 的生物信号传导。目前已经发现的 NRP 有 NRP-1 和 NRP-2, 在神经元发生、免疫介导及血管形成方面均起一定的作用。NRP-1 可以结合 VEGF、VEGF-B、PIGF, NRP-2 可以结合 VEGF、VEGF-C 和 PIGF。在共同表达 NRP-1 和 VEGFR-2 的细胞上, NRP-1 被认为能够增强 VEGFR-2 结合 VEGF, 从而促进内皮细胞的趋化和有丝分裂, 增加血管通透性^[6]。而在只表达 NRP-1 的细胞, VEGF 并不能促进其有丝分裂及细胞趋化作用, 因此, NRP-1 被认为是 VEGFR-2 的协同受体。亦有研究显示 NRP-1 可以和 VEGFR-1 形成复合物, 但此复合物的功能尚不清楚^[1]。NRP-2 作为 VEGF 的受体尚未受到广泛关注, 有研究认为, 在淋巴管的发生过程中 NRP-2 起一定的作用^[7]。缺氧可以诱导血管内皮细胞 NRP-2 的表达, 在 NRP-2 敲除小鼠, 缺血诱导的视网膜新生血管生成程度较对照组显著降低, 提示在视网膜新生血管形成过程中, NRP-2 协同 VEGF 诱导视网膜新生血管的形成^[8]。另有报道 NRP-2 协同 VEGFR-2 和 VEGFR-3 促进内皮细胞的增殖和迁移能力^[9]。

VEGFR 在皮肤及皮肤病中的表达

VEGFR 在正常皮肤的表达 朱凡等^[10]研究显示, 在正常人的皮肤角质形成细胞、毛囊细胞及皮脂腺细胞均有 VEGFR-1、VEGFR-2 的表达。另有研究显示, VEGFR-1 以及 NRP-1 在人正常角质形成细胞表达^[11,12], 并在 VEGF 介导的角质形成细胞的增殖和迁移过程中起一定的作用。本室近期研究显示, 在人正常表皮中, VEGF 受体, 包括 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 及 NRP-1、NRP-2 均有表达^[13]。VEGFR 主要为角质形成细胞膜分布, 而 NRP-1 和 NRP-2 不仅分布于细胞膜, 在细胞浆中也有表达。VEGFR-1 和 VEGFR-2 主要分布在基底细胞层和邻近

基底细胞层的棘层角质形成细胞,而 VEGFR-3 和 NRP 则弥散分布于除角质层以外的表皮各层。在角质层,VEGFR 和 NRP 均无表达。VEGF 通过 VEGFR-2 促进角质形成细胞的增殖、迁移和黏附^[13,14]。因此,VEGFR 及 NRP 在正常表皮角质形成细胞的生物学行为中发挥重要作用。

VEGFR 在炎症性皮肤病中的表达 一般认为,炎症性皮肤病如特应性皮炎、银屑病患者皮损部位角质形成细胞较非皮损部位角质形成细胞 VEGF 分泌显著增多,真皮层血管增生及血管通透性增强与分泌的 VEGF 呈正相关^[15],提示在炎症性皮肤病中角质形成细胞分泌的 VEGF 可以通过旁分泌作用于局部的微血管,使局部微血管增生、血管通透性增强,从而进一步促进角质形成细胞的增殖。而 VEGFR 与银屑病表皮角质形成细胞的增殖、分化及快速通过时间有无关系,尚需要进一步研究。

VEGFR 在皮肤肿瘤中的表达 皮肤肿瘤的恶性程度和转移与肿瘤的血管新生和血管通透性密切相关,皮肤肿瘤中 VEGF 及其受体研究比较多的是黑色素瘤。黑色素瘤的微血管密度与肿瘤的发展及愈后呈正相关,而微血管密度与 VEGFR-1、VEGFR-2 密切相关,因此,VEGFR-1 和 VEGFR-2 与黑色素瘤的预后可能密切相关。利用 1-磷酸-鞘氨醇受体的阻滞剂 FTY720 能够显著阻断 VEGF 介导的肿瘤血管新生及血管通透性增强,降低黑色素瘤细胞生长速度,促进肿瘤细胞凋亡^[16]。近年较多的研究证据表明黑色素瘤细胞本身高表达 VEGFR,外源性的 VEGF 通过作用于黑色素瘤细胞的 VEGFR-2 激活 MEK/MAPK 及 PI3K/Akt 磷酸化途径,促进肿瘤细胞增殖及向细胞外基质浸润,而 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂能够抑制肿瘤细胞的增殖及浸润^[17]。

肿瘤细胞的淋巴结转移与 VEGFR-3 的表达有关,研究表明发生淋巴转移的黑色素瘤细胞往往较原发部位的瘤细胞表达更多 VEGF-C 和 VEGFR-3,二者在肿瘤细胞的淋巴转移过程中发挥关键性的作用。利用重组腺病毒载体表达的可溶性 VEGFR-3 (soluble VEGFR-3 decoy receptor, sVEGFR3-Fc) 能够有效抑制肿瘤相关的淋巴管增生及肿瘤细胞的淋巴结转移,黑色素瘤细胞分泌的 VEGF-C 越高,达到有效抑制效果所需的 sVEGFR3-Fc 浓度就越高^[18]。

其他皮肤肿瘤细胞如皮肤鳞状上皮细胞癌和 Kaposi 肉瘤的肿瘤细胞也发现 VEGFR 的表达,多种鳞状上皮细胞癌的细胞株可以检测到 VEGFR-2^[19]。

VEGFR-2 受体阻滞剂 AEE788 能有效抑制鳞状上皮细胞癌细胞株的增殖,并能够抑制移植到裸鼠上的鳞癌生长^[19]。

VEGFR 在皮肤外伤修复中的表达 一般认为,外伤后局部炎症能够促进角质形成细胞分泌 VEGF,从而能通过旁分泌作用于血管内皮细胞上的 VEGFR,促进血管增生及通透性增强,促进成纤维细胞和角质形成细胞增殖。Ko 等^[20]在外伤小鼠模型上使用 VEGFR-2 的拮抗剂 ZD6474 能减少局部微血管形成密度,降低成纤维细胞和角质形成细胞的增殖能力,从而降低外伤后小鼠愈合创口的抗断裂能力。而在愈合不良的慢性伤口的 VEGF 也较新鲜伤口的 VEGF 降解显著^[21],这可能与慢性伤口愈合较差有关。然而,Wilgus 等^[11]研究显示小鼠角质形成细胞表达 VEGFR-1,VEGFR-1 的中和抗体能降低外伤小鼠模型角质形成细胞的增殖能力,从而延缓伤口的再上皮化。因此,在皮肤外伤修复过程中,角质形成细胞分泌的 VEGF 除了通过旁分泌作用外,还可能通过自分泌的作用促进上皮细胞增殖及伤口愈合。

综上,VEGFR 在非血管内皮细胞中的表达及其生物学意义近年来受到广泛关注,VEGF 及其受体的阻滞剂在治疗血管新生相关疾病方面得到进一步的研究^[1,2]。但是在皮肤科学领域,VEGFR 的研究尚处于起始阶段,VEGFR 除在增殖性皮肤病中的表达增加以外,与其他炎症性皮肤病有无相关性、VEGFR 在增殖性皮肤病中究竟发挥多大的作用、VEGF-VEGFR 信号传导通路能否成为治疗这些皮肤疾病的靶点等都需要更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Ng YS, Krilleke D, Shima DT. VEGF function in vascular pathogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 527-537.
- [2] Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 549-560.
- [3] Yang AD, Camp ER, Fan F, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 46-51.
- [4] Graells J, Vinyals A, Figueras A, et al. Overproduction of VEGF concomitantly expressed with its receptors promotes growth and survival of melanoma cells through MAPK and

- PI3K signaling [J]. *J Invest Dermatol* , 2004 , 123(6) : 1151-1161.
- [5] Jenny B , Harrison J , Baetens D , *et al.* Expression and localization of VEGF-C and VEGFR-3 in glioblastomas and haemangioblastomas [J]. *J Pathol* , 2006 , 209(1) 34-43.
- [6] Becker PM , Waltenberger J , Yachechko R , *et al.* Neuropilin-1 regulates vascular endothelial growth factor-mediated endothelial permeability [J]. *Circ Res* , 2005 , 96(12) : 1257-1265.
- [7] Yuan L , Moyon D , Pardanaud L , *et al.* Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice [J]. *Development* , 2002 , 129(20) 4797-4806.
- [8] Shen J , Samul R , Zimmer J , *et al.* Deficiency of neuropilin 2 suppresses VEGF-induced retinal neovascularization [J]. *Mol Med* , 2004 , 10(1-6) :12-18.
- [9] Favier B , Alam A , Barron P , *et al.* Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and promotes human endothelial cells survival and migration [J]. *Blood* , 2006 , 108(4) :1243-1250.
- [10] 朱凡 , 郑敏 , 鲍彰 . 银屑病患者皮损中血管内皮生长因子受体的表达与血管增生的关系 [J]. *中华皮肤科杂志* , 2003 , 36(7) 365-367.
- [11] Wilgus TA , Matthies AM , Radek KA , *et al.* Novel function for vascular endothelial growth factor receptor-1 on epidermal keratinocytes [J]. *Am J Pathol* , 2005 , 167(5) :1257-1266.
- [12] Kurschat P , Bielenberg D , Rossignol-Tallandier M , *et al.* Neuron restrictive silencer factor NRSF/REST is a transcriptional repressor of neuropilin-1 and diminishes the ability of semaphorin 3A to inhibit keratinocyte migration [J]. *J Biol Chem* , 2006 , 281(5) 2721-2729.
- [13] Man XY , Yang XH , Cai SQ , *et al.* Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis [J]. *Mol Med* , 2006 , 12(7-8) :127-136.
- [14] Yang XH , Man XY , Cai SQ , *et al.* Expression of VEGFR-2 on HaCaT cells is regulated by VEGF and plays an active role in mediating VEGF induced effects [J]. *Biochem Biophys Res Commun* , 2006 , 349(1) 31-38.
- [15] Zhang Y , Matsuo H , Morita E. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis [J]. *Arch Dermatol Res* , 2006 , 297(9) 425-429.
- [16] LaMontagne K , Littlewood-Evans A , Schnell C , *et al.* Antagonism of sphingosine-1-phosphate receptors by FTY720 inhibits angiogenesis and tumor vascularization [J]. *Cancer Res* , 2006 , 66(1) 221-231.
- [17] Lacal PM , Ruffini F , Pagani E , *et al.* An autocrine loop directed by the vascular endothelial growth factor promotes invasiveness of human melanoma cells [J]. *Int J Oncol* , 2005 , 27(6) :1625-1632.
- [18] Lin J , Lalani AS , Harding TC , *et al.* Inhibition of lymphogenous metastasis using adeno-associated virus-mediated gene transfer of a soluble VEGFR-3 decoy receptor [J]. *Cancer Res* , 2005 , 65(15) 6901-6909.
- [19] Park YW , Younes MN , Jasser SA , *et al.* AEE788 , a dual tyrosine kinase receptor inhibitor , induces endothelial cell apoptosis in human cutaneous squamous cell carcinoma xenografts in nude mice [J]. *Clin Cancer Res* , 2005 , 11(5) :1963-1973.
- [20] Ko J , Ross J , Awad H , *et al.* The effects of ZD6474 , an inhibitor of VEGF signaling , on cutaneous wound healing in mice [J]. *J Surg Res* , 2005 , 129(2) 251-259.
- [21] Lauer G , Sollberg S , Cole M , *et al.* Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds [J]. *J Invest Dermatol* , 2000 , 115(1) : 12-18.

(2006-11-08 收稿)