

整合素 $\beta 3$ 在妊娠期高血压疾病中的研究进展

郭静 综述 其木格 审校

【摘要】 整合素(integrin) $\beta 3$ 可影响滋养细胞的黏附及凋亡等,推测其可能在妊娠期高血压疾病(HDCP)的发生发展中发挥重要作用。对整合素 $\beta 3$ 的深入研究,有助于阐明 HDCP 的发病机制,亦可为 HDCP 的治疗提供新靶点。本研究对整合素 $\beta 3$ 及其相关因子在 HDCP 发病过程中作用机制的研究进展,综述如下。

【关键词】 妊娠期高血压疾病; 整合素 $\beta 3$

Research Progress of Integrin $\beta 3$ and Its Related Factors on Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy

GUO Jing, QI Mu-ge. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Huhhot 010050, Inner Mongolian Autonomous Region, China. (Corresponding author: QI Mu-ge, Email: qimuge56268@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Integrin $\beta 3$ might regulate adhesion and apoptosis of trophoblast cells, then it might make an effect on hypertensive disorder complicating pregnancy(HDCP). In order to find out the pathogenesis and treatment of HDCP, we review the effects of integrin $\beta 3$ and its related factors on the placenta of HDCP.

【Key words】 hypertensive disorder complicating pregnancy; integrin $\beta 3$

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是产科常见并发症,系围生期严重危害母婴生命的疾病之一,其发病机制迄今尚不明确。目前基于 HDCP 分子和基因水平的病因学研究,包括血管内皮损伤学说及子宫缺血学说等^[1]。HDCP 的主要病理表现为滋养细胞侵入子宫内 膜过浅,即胎盘浅着床;同时螺旋小动脉重塑数量明显减少而发生生理性重塑障碍^[1]。血管内皮细胞的浸润行为受母胎界面的多因子调控,包括增殖、成熟及退化 3 个阶段,一旦调控失常,即可导致血管内皮细胞浸润能力下降^[2],从而导致螺旋小动脉生理性重塑障碍。近年研究显示,孕早期滋养细胞浸润能力下降,可能是胎盘浅着床的主要原因^[3]。胎盘浅着床可致滋养叶细胞缺血、胎盘缺血缺氧^[4]。胎盘缺氧又可通过反馈作用削弱滋养细胞的浸润能力,进一步促进 HDCP 发生^[5]。

整合素(integrin) $\beta 3$ 是一类普遍存在于细胞表面的跨膜糖蛋白,由 α 和 β 两个亚基以非共价键形式连接成的异二聚体分子。 α, β 亚基均由细胞外、跨膜、细胞内 3 个区组成。 α, β 异二聚体的胞体外域连接成球形区域,并含 1 个二价阳离子结合域,整合素通过此结合域可特异性识别配体精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

(arginine-glycine-aspartic acid, RGD) 3 肽序列,从而介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的相互作用,发挥黏附和信号转导两大基本功能,参与机体诸多病理生理过程及胎盘形成与胎盘病理过程^[6]。整合素 $\beta 3$ 是近年发现的对细胞浸润能力有重要作用的因子^[7]。

1 整合素 $\beta 3$ 的结构及其在滋养细胞中的表达和功能

整合素 $\beta 3$ 有助于子宫内膜由非黏附向黏附状态转变,为胚泡的黏附、植入作准备^[8-9]。此外,植入期滋养层的侵入性,受整合素 $\beta 3$ 表达或分布的影响^[10]。分化/侵入过程中,细胞滋养层(cytotrophoblast, CTB)能表达整合素 $\beta 3$,是血管生成中内皮细胞的一种特殊性整合素,与血管内皮钙粘连蛋白提高 CTB 侵入能力。目前认为,整合素 $\beta 3$ 除影响子宫内膜容受性外,还可决定胚胎 CTB 的侵入能力,在整个胚胎早期发育阶段表达,并持续至妊娠期^[11]。

2 整合素 $\beta 3$ 与妊娠期高血压疾病的关系

2.1 整合素 $\beta 3$ 凋亡在妊娠期高血压疾病中的作用

目前,整合素 $\beta 3$ 在细胞凋亡中的作用受到广泛关注。李真等^[12]研究发现,孕妇出现 HDCP 时,CTB 分化障碍,可致整合素 $\beta 3$ 表达异常,并参与细胞凋亡过程的调节。

整合素 $\beta 3$ 介导细胞与 ECM、细胞间黏附,该介导

作用依赖于细胞表面整合素 $\beta 3$ 受体与基质蛋白的特异性结合,使 ECM 与细胞内骨架系统相连。ECM 具有调节细胞生长和分化的作用,若这类细胞从其黏附的基质处脱落,便会激活细胞自杀性程序,在形态学及生化特征上证实为凋亡^[13]。蔡霞等^[14]研究发现,正常孕妇与 HDCP 患者的胎盘组织均有细胞凋亡,且 HDCP 患者的细胞凋亡数明显高于正常孕妇,并超出正常生理范围,从而直接影响胎盘结构与各种功能。正常妊娠时,胎盘组织细胞通过 ECM 和相邻细胞传递信号生存;HDCP 时,由于缺乏整合素 $\beta 3$ 表达,相邻细胞传递信息能力下降,细胞从黏附基质处脱落,激发凋亡程序,加剧胎盘部位细胞凋亡,合体滋养细胞内分泌功能障碍,胎盘分泌平衡失调,导致胎盘发育障碍和功能不全^[15]。

整合素 $\beta 3$ 通过调控同种细胞间信息传递,参与细胞凋亡过程^[16],在胎盘 CTB 异常表达而加剧胎盘各种细胞凋亡,是导致 HDCP 患者胎盘功能下降及不良妊娠结局的主要因素之一。故妊娠期胎盘整合素 $\beta 3$ 表达下调与 HDCP 发病机制有关,这为揭示 HDCP 的发病机制提供了一定理论依据。

2.2 整合素 $\beta 3$ 与基质金属蛋白酶在妊娠期高血压疾病中的作用

螺旋动脉重塑过程中细胞穿过基底膜及侵入 ECM 要求对其中的重要成分,如各种胶原、基质糖蛋白及蛋白多糖进行蛋白酶解^[17]。滋养细胞能分泌一组蛋白水解酶,其中只有基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)能消化内膜 ECM^[18]。滋养层细胞对其游走部分子宫内 ECM 的降解是胚胎着床的关键步骤之一。MMPs 是一族对 ECM 有特异降解作用的锌依赖性蛋白水解酶,通过影响 ECM 的降解在心肌重构中起重要作用。整合素 $\beta 3$ 可与 MMPs 结合并正向调控 MMPs 表达, MMPs 的高表达可直接破坏和降解 ECM,从而为细胞转移做准备。目前, MMPs 家族成员中,对 MMP-2 和 MMP-9 的研究最多^[19]。

HDCP 患者绒毛合体滋养细胞 MMPs 阳性表达明显低于蛋白水解酶, MMPs 分泌减少将影响胎盘着床和血管重塑,从而导致胎盘供血及供氧不足^[20]。胎盘缺血、缺氧可使其局部出现氧化应激,引起脂质过氧化和绒毛间隙白细胞活化致血管内皮损伤,最终引发 HDCP 发生。不同程度 HDCP 患者滋养细胞 MMPs 表达随着 HDCP 病情加重,而呈减少趋势,其表达受 HDCP 严重程度影响。Lessey 等^[8]认为,整合素 $\beta 3$ 除影响子宫内腔容受性外,还能决定胚胎 CTB 的侵入能力。关于整合素在胚胎植入的作用机制认为,整合

素 $\beta 3$ 能结合和激活 MMPs 和纤溶酶激活剂(plasminogen activator, PA),并对 MMPs 和 PA 的分泌合成起靶定向作用。宫腔上皮细胞外部及胚胎表面整合素 $\beta 3$ 表达表明,在胚胎植入过程中能诱导、激活和定位蛋白水解酶,最终导致基膜降解,而降解片段可充当细胞迁移信号,进一步刺激 CTB 浸润^[7]。整合素 $\beta 3$ 在整个胚胎早期发育阶段均有表达并持续至妊娠末期^[10]。

2.3 整合素 $\beta 3$ 与转化生长因子- β_1 在妊娠期高血压疾病中的作用

转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_1 是细胞间质代谢的主要调节因子,与血管平滑肌细胞表型的转变、迁移、增殖及 ECM 的分泌和沉积关系密切,可能在 HDCP 发病中起重要作用^[21]。TGF- β_1 是一类能抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移的重要因子^[22]。早孕期蜕膜间质细胞和足月妊娠蜕膜细胞亦含 TGF- β_1 。研究显示, TGF- β_1 在 HDCP 患者胎盘中的表达明显升高,说明胎盘中 TGF- β_1 表达增多可能是 HDCP 的发病原因之一^[23]。

整合素 $\beta 3$ 参与细胞的内、外信号双向传递,介导细胞与 ECM、细胞与细胞相互作用。信号双向传递可能有以下途径:①激活黏着斑蛋白激酶(focal adhesion kinase, FAK)^[24];②激活整合素 $\beta 3$ 连接蛋白激酶(integrin linked kinase, ILK);③激活磷脂酶和脂类激酶;④通过三磷酸鸟苷结合蛋白家族介导信号转导;⑤调节细胞内离子浓度。整合素 $\beta 3$ 能使其下游 FAK 活化^[25],促进血管平滑肌细胞增殖^[26-27]。FAK 是激活包括 JNK, ERK 和 p38 在内的 Ras-MAPK 分子信号级联的上游信号分子^[28-29]。文献报道, TGF- β_1 基因的表达能被分子信号级联 JNK 活化所抑制。因此,整合素 $\beta 3$ -FAK 信号途径,也可能参与 TGF- β_1 表达与活化调节^[30]。此外, TGF- β_1 抑制浸润型 CTB 的血管黏附分子表型的表达,可减少滋养细胞浸润^[31]; TGF- β_1 还可影响 CTB 端粒酶活性,从而调节 CTB 生长和浸润^[32]。

2.4 整合素 $\beta 3$ 与血管内皮生长因子在妊娠期高血压疾病中的作用

HDCP 患者由于血管内皮病变,使胎盘灌流不足,缺血、缺氧、释放毒性因子以诱导大量滋养细胞凋亡。文献报道,使用蛋白免疫印迹技术(Western blot)测定 HDCP 患者胎盘组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,并采用抗 FⅢV 因子抗体标记胎盘中的血管密度结果显示, HDCP 患者胎盘组织中 VEGF 表达及血管密度显著降低。另有研究表明,生长因子与黏附因子均被认为

与肿瘤血管生成有关,且生长因子和黏附因子又均可介导细胞与基质的信号传递,从而影响细胞生长和分化。这提示整合素 $\beta 3$ 和生长因子信号通路在某些位点相遇。所以认为,VEGF 表达减少可能通过上调整合素以促进血管生成^[33]。

综上所述,整合素 $\beta 3$ 在 HDCP 的病理生理机制中起重要作用,探讨整合素 $\beta 3$ 及其相关因子在 HDCP 中的作用,不仅有助于阐明 HDCP 的发病机制,也可作为 HDCP 的治疗提供新靶点。

参 考 文 献

- 1 Uehara Y, Mori C, Noda T, *et al.* Rescue of embryonic lethality in hepatocyte growth factor/scatter factor knockout mice [J]. *Genesis*, 2000, 27(3): 99.
- 2 Liang MQ, Pang LH, Shi L, *et al.* Expression and significance of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in hypertensive disorders in pregnancy [J]. *J Minim Invasive Med*, 2010, 5(4): 338-339. [梁美秋, 庞丽红, 石凌, 等. 基质金属蛋白酶-9和血管内皮生长因子在妊娠期高血压疾病中的表达及意义[J]. *微创医学*, 2010, 5(4): 338-339.]
- 3 Chang YL, Li XH, Li P, *et al.* Expression and significance of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in hypertensive disorders in pregnancy [J]. *Matern Child Health Care China*, 2010, 25(23): 3265-7326. [常雅丽, 李晓红, 李萍, 等. 妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 VEGF、基质金属蛋白酶-9 的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(23): 3265-3267.]
- 4 Lin QD. Etiology and prospects of hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2003, 38(8): 471-472. [林其德. 妊娠高血压综合征病因学研究及展望[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(8): 471-472.]
- 5 Sun ZZ, Wang L, Wang ZR, *et al.* Research on expression and significance of integrin $\beta 3$ and TGF- $\beta 1$ in placenta of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2008, 16(9): 25-29. [孙壮状, 王琳, 王卓然, 等. 整合素 $\beta 3$ 和转化生长因子 $\beta 1$ 在妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中的表达及意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(9): 25-29.]
- 6 Zhang CL, Wang YX. The role of integrin $\beta 3$ in human reproduction [J]. *J Reprod Med*, 2004, 13(2): 127-129. [张翠莉, 王应雄. 整合素 $\beta 3$ 在生殖领域中的作用[J]. *生殖医学杂志*, 2004, 13(2): 127-129.]
- 7 Zhang JL, Wang L, Jin YC, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor and integrin $\beta 3$ during the angiogenic process of granulation tissue [J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2001, 8(6): 378-380. [张聚良, 王岭, 晋援朝, 等. 肉芽组织血管生成过程中血管内皮生长因子及 $\beta 3$ 整合素的表达[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2001, 8(6): 378-380.]
- 8 Lessey BA. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(Suppl 3): 247-258.
- 9 Lessey BA, Arnold JT. Paracrine signaling in the endometrium integrins and the establishment of uterine receptivity [J]. *J Reprod Immunol*, 1998, 39(122): 105-116.
- 10 Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo [J]. *Development*, 1993, 119(4): 1175-1186.
- 11 Massuto DA, Kneese EC, Johnson GA, *et al.* Transforming

- growth factor beta (TGF- β) signaling is activated during porcine implantation: Proposed role for latency-associated peptide interactions with integrins at the conceptus-maternal interface [J]. *Reproduction*, 2010, 139(2): 465-478.
- 12 Li Z, Wang ZB, Gu ML. The role of integrin in embryo implantation, growth and certain diseases in obstetrics and gynecology [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 1999, 34: 254-256. [李真, 王智彪, 顾美礼. 整合素在胚胎着床、生长发育及某些妇产科疾病中的作用[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34: 254-256.]
- 13 Lin Q, Ma M. Integrins and apoptosis [J]. *Int Mol Biol*, 1997, 19: 112-115. [林沁, 马民. 整合素与细胞凋亡[J]. *国外医学分子生物学分册*, 1997, 19: 112-115.]
- 14 Cai X, Qi GD, Geng LH, *et al.* Relationship between expression of integrin $\alpha 1$, $\beta 1$ and apoptosis in placenta of pregnancy induced hypertension syndrome [J]. *Chin J Perinat Med*, 2005, 8(1): 13-16. [蔡霞, 曲广第, 耿丽红, 等. 妊娠高血压综合征患者胎盘整合素 $\alpha 1$, $\beta 1$ 的表达与细胞凋亡[J]. *中华围产医学杂志*, 2005, 8(1): 13-16.]
- 15 Li CL, Hu ZH, Cao LY, *et al.* Study on apoptosis and its related genes in pregnancy induced hypertension [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2000, 35: 335-337. [李翠兰, 胡章和, 曹来英, 等. 重度妊娠高血压综合征患者胎盘组织中细胞凋亡及其调控基因的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35: 335-337.]
- 16 Wang J. Trophoblast adhesion of the per-implantation mouse blast cyst is regulated by integrin signaling that targets phospholipase [J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 143-153.
- 17 Xu P, Wang Y. Effect of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, antitissue inhibitors of metalloproteinase in human cytotrophoblast cells during the first trimester [J]. *Biol Reprod*, 2001, 65(1): 240-246.
- 18 Okamoto T, Niu R, Yamada S, *et al.* Reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinase TIM P22 in gestational trophoblastic diseases [J]. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(4): 392-398.
- 19 Tang Y, Zhang S. Correlated study of integrin and ovarian cancer [J]. *Med Recapitulate*, 2008, 14(1): 80-81. [汤艳, 张爽. 整合素与卵巢癌关系的相关研究[J]. *医学综述*, 2008, 14(1): 80-81.]
- 20 Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1 (TGF- $\beta 1$) in autoimmune disease [J]. *J Autoimmun*, 2000, 14: 23-42.
- 21 McCaffrey TA. TGF- β and TGF- β receptors in atherosclerosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2000, 11(122): 103.
- 22 Seay U, Sedding D, Krick S, *et al.* Transforming growth factor-beta-dependent growth inhibition in primary vascular smooth muscle cells is p38-dependent [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(3): 1005-1012.
- 23 Xu XY, Chen HP. The expression of transforming growth factor- $\beta 1$ in pregnancy-induced hypertension and the relationship between the TGF- $\beta 1$ and serum VCAM-1 [J]. *Guangdong Med J*, 2004, 25(2): 1391-1393. [徐晓燕, 汉平. 妊娠期高血压疾病患者胎盘中转化生长因子 $\beta 1$ 表达及其与 VCAM-1 的相关性[J]. *广东医学*, 2004, 25(2): 1391-1393.]
- 24 Grisar GS, Salah Z, Mao ZM, *et al.* Differential expression of protease activated receptor 1 (Par1) and pY397FAK in benign and malignant human ovarian tissue samples [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(3): 372-378.
- 25 Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD. Focal adhesion kinase: In command and control of cell motility [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*,

- 2005, 6(1): 56-68.
- 26 Morla AO, Mogford JE. Control of smooth muscle cell proliferation and phenotype by integrin signaling through focal adhesion kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 272(1): 298-302.
- 27 Yin H, Wang LH, Huo Y, *et al.* Focal adhesion kinase and mitogen activated protein kinase are involved in vascular smooth muscle cells migration and proliferation stimulated by fibronectin [J]. *Nation Med J China*, 2002, 82(9): 622-625. [尹航,汪丽蕙,霍勇,等.黏着斑激酶和丝裂原活化蛋白激酶对纤黏连蛋白诱导平滑肌细胞迁移和增殖的影响[J].*中华医学杂志*,2002,82(9):622-625.]
- 28 Liu L, Craig AW, Meldrum HD, *et al.* Apolipoprotein (a) stimulates vascular endothelial cell growth and migration and signals through integrin alpha Vbeta3 [J]. *Biochem J*, 2009, 418(2):325-336.
- 29 Ventura JJ, Kennedy NJ, Flave RA, *et al.* JNK regulates autocrine expression of TGF-beta1 [J]. *Mol Cell*, 2004, 15(2): 269-278.
- 30 Wei CY, Wang MH, Wei YF, *et al.* Effects of apolipoprotein (a) 郭静,其木格. 整合素 $\beta 3$ 在妊娠期高血压疾病中的研究进展[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*,2012,8(2):234-237.
- on vascular smooth muscle cells proliferation and cell signal transduction pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2009, 25(11): 2122-2125. [危春英,王梦洪,魏云峰,等.载脂蛋白(a)对血管平滑肌细胞增殖及其信号通路的影响[J].*中国病理生理杂志*,2009,25(11):2122-2125.]
- 31 Prud'homme GJ, Piccirillo CA. The inhibitory effects of transforming growth factor-beta-1(TGF- $\beta 1$) in autoimmune disease [J]. *J Autoimmun*, 2000, 14: 23-42.
- 32 Zeiler M, Leiser R, Johnson GA, *et al.* Development of an invitromodel for bovine placentation: A comparison of the in vivo and in vitro expression of integrins and components of extracellular matrix in bovine placental cells [J]. *Cells Tissues Organs*, 2008, 186(4): 229-242.
- 33 Zhang ZH, Sun ZZ, Dong L, *et al.* Expression of MMP-9 and Integrin $\beta 3$ in placenta of hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2008, 16(5): 12-14. [张智虹,孙壮状,董玲,等.妊娠期高血压疾病患者胎盘组织中基质金属蛋白酶-9和整合素 $\beta 3$ 的表达[J].*中国优生与遗传杂志*,2008,16(5):12-14.]
- (收稿日期:2011-10-21 修回日期:2012-01-16)