

肝细胞生长因子与心血管疾病

朱 昀 综述 郭静萱 审校

(北京大学第三医院老年内科, 北京 100083)

Hepatocyte Growth Factor and Cardiovascular Diseases

ZHU Yun, GUO Jing xuan

(Department of Geriatric Internal Medicine, Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

文章编号:1004-3934(2003)03-0211-03

中图分类号:R54;Q26

文献标识码:A

摘要:肝细胞生长因子是一血管内皮细胞特异性生长因子,在刺激血管内皮细胞增殖的同时,不引起血管平滑肌细胞的增殖;还可抑制血管内皮细胞、心肌细胞的调亡,在心血管疾病中起着重要的作用。

关键词:肝细胞生长因子;血管内皮细胞;心肌细胞;

肝细胞生长因子(HGF)及其受体在近二十年来受到了极大的关注。最初 HGF 被认为是肝脏特异的致有丝分裂原,可促进肝细胞的生长及肝脏组织的再生,对暴发性肝炎的预后具有重要价值。但近年来,研究者们发现 HGF 有广泛的生物学效应,本文就其特性,尤其在心血管方面的作用做一综述。

1 肝细胞生长因子概述

HGF 最初是由 Michalopoulos 等^[1]于 1982 年在部分肝切除的大鼠血浆中提取出来的,可促进肝细胞生长,以后各国学者进一步纯化、鉴定了它的结构,将其命名为 HGF。1989 年,Nakamura 等^[2]成功地克隆了大鼠和人的 HGF cDNA(互补脱氧核糖核糖)并进行了表达。HGF 为异源二聚体,由 亚基,约 643 个氨基酸和 亚基,约 243 个氨基酸组成。HGF 通过细胞膜上受体,即 c-met 发挥作用。c-met 是由 c-met 原癌基因编码的细胞膜上受体,它由 链和 链组成,链位于细胞膜外区,链含穿膜区及胞内区,胞内区中含酪氨酸蛋白激酶区,HGF 与受体结合后,使受体构象发生变化,通过激活受体本身的酪氨酸蛋白激酶起作用^[3,4]。

HGF 的来源为多源性,纤维母细胞、上皮细胞、内皮细胞、枯否细胞(Kupffer 细胞)、肝血窦内的储脂细胞、某些肿瘤细胞(肺癌、胰腺癌等)及血细胞等都可以分泌 HGF,在小肠、脑、甲状腺、胸腺及胎盘组织中有高浓度的 HGF mRNA(信使核糖核酸),在正常的肝、肾、胰组织中含量很少^[5,6],正常血浆中可检测到 HGF 的浓度大约为 $0.24 \pm 0.12 \text{ ng/ml}$ 。HGF 受体基因 c-met 在几乎所有的上皮细胞、肝脏 Kupffer 细胞、纤维

母细胞、内皮细胞及一些肿瘤细胞系中皆有表达^[3-5]。

研究发现大多数炎性细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)及干扰素能诱导上皮细胞 HGF 及 HGF 受体的表达增加^[7]。而转移生长因子、血管紧张素能抑制 HGF 的分泌^[8]。体内还存在局部 HGF 系统(HGF 及其受体),局部 HGF 系统亦受到局部分泌的细胞因子的单独调节。在作内皮细胞培养时,经 HGF 转基因后,HGF 过度表达可导致内皮细胞的数目明显升高,且这种促有丝分裂作用明显大于外源性给予 $10 \sim 100 \text{ ng/ml}$ 的重组人 HGF,即 HGF 的产生受正反馈的调节,内皮细胞分泌的 HGF,其反过来作用于临近的和/或本身的内皮细胞,通过内分泌-旁分泌机制而影响 HGF 的产生^[9]。

HGF 是一种强有力的促有丝分裂因子,不仅刺激肝细胞的脱氧核糖核酸(DNA)合成,也刺激其它上皮细胞、内皮细胞、黑色素细胞及血细胞等的增殖。HGF 的早期研究主要针对肝脏,在肝切除及许多其它因素如感染、中毒、缺血等引起肝细胞损伤时,血浆的 HGF 浓度增加(如肝切除患者,血浆 HGF 浓度能升高 $15 \sim 25$ 倍),且肝细胞的 c-met 基因表达增加,从而使肝细胞的增殖及肝脏干细胞系的分化,但 c-met 的表达在短时间内恢复正常^[10,11],同时,HGF 也刺激胆道上皮的增殖,从而达到整个肝脏组织的再生。研究者们也发现了在其它组织器官发生损伤时 HGF 表达增加:在肾脏组织损伤时,HGF 可以促进肾小管上皮细胞的增生,预防肾功能不全的发生^[12];在肺组织损伤时,HGF 通过促肺泡上皮型细胞、支气管上皮细

胞的增生来达到修复目的^[13]。也就是说,HGF 是一种抗损伤修复因子。

HGF 又名分散因子(scatter factor),它的另一重要作用是促进细胞的移行及分散。细胞培养中发现,HGF 可使细胞间的连结断裂,分散成单个细胞^[14],可促使内皮细胞的移行,形成毛细血管样结构。

HGF 还是一种调节上皮细胞、间质细胞相互作用的体液调节因子,可促使间质细胞分化成上皮细胞。在胚胎发育过程中,组织器官中 HGF 的浓度较高,HGF 可促进管腔分化、腺体导管、肾小管等形成^[15]。

2 肝细胞生长因子在心血管疾病中的作用

近年来,研究者们发现 HGF 及其受体广泛分布于心血管系统,如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞,HGF 对血管内皮细胞的促有丝分裂作用明显强于血管内皮细胞生长因子和纤维母细胞生长因子,且不引起血管平滑肌细胞、包括血管成型术后再狭窄病变中异常增殖的血管平滑肌细胞的增殖^[16],即 HGF 是血管内皮细胞特异的、强大的生长因子;并可抗血管内皮细胞的凋亡^[17],因此,HGF 在修复及保护血管内皮细胞方面有着十分重要的作用。已知血管内皮细胞可分泌许多血管活性物质(如一氧化氮、前列腺素₂等)来调节血管功能,并抑制血管平滑肌细胞的增殖,在正常血管中,血管平滑肌细胞的增殖率极低;当血管受损、内皮细胞功能紊乱时,如高血压、动脉粥样硬化、血管成型术后等病理情况中,由于血管内皮细胞的损伤引起一系列病理变化,出现血管平滑肌细胞的过度增殖及血管狭窄。文献报导^[18],在高血压病人中,血浆 HGF 浓度升高,但经抗高血压药物[特别是具有抗内皮细胞功能失调的药物,如 ACEI(血管紧张素转换酶抑制剂)]等控制血压后,血浆 HGF 的浓度与正常人无差别,推测 HGF 对高血压病人的血管内皮细胞功能失调有对抗作用,HGF 这种随着内皮细胞功能不全而升高的特点,可能是机体的一种自我保护机制,血浆 HGF 可作为反映血管内皮细胞功能不全的一个新的指标。

HGF 还可促使血管内皮细胞的分散、移行,形成毛细血管样结构,Bussolino 等^[19]通过将纯化的 HGF 植入兔子角膜中发现,HGF 可刺激角膜基质出现新生血管;Grant 等^[20]也发现在兔下肢动脉闭塞模型中,髂动脉内注入重组 HGF 可促进下肢动脉侧枝循环的形成,这对闭塞性血管疾病的治疗有一定意义。

目前,急性心肌梗死后的溶栓治疗、冠状动脉内介入治疗等在一定程度上改善了心肌梗死的预后,但再灌注后往往伴发心肌再次损伤,一般认为,该过程可能与钙超载有关,而其诱发心肌细胞凋亡可直接影响预

后。最近的一些研究结果表明,局部 HGF 系统在抗心肌缺血再灌注损伤中有十分重要的作用:Ono 等^[21]在急性心肌缺血再灌注的大鼠模型中,发现 HGF 的表达在缺血再灌注区域上调;Aoki 等^[22]预先给大鼠心脏进行 HGF 转基因处理,发现 HGF 对心肌的缺血再灌注损伤有一定的保护作用,其可促使梗死区域的血管内皮细胞增生,形成血管样结构,增加梗死区域血流;预先给予 HGF 抗体中和内源性 HGF 后,心肌细胞大面积凋亡,梗死范围扩大,48 小时后死亡率增加 50%^[23];Yasuda 等^[24]观察了心肌梗死病人梗死区与非梗死区静脉血中 HGF 的比值,发现其与左室舒张末内径指数呈负相关、与左室射血分数呈正相关,这进一步说明局部 HGF 系统在心肌组织的抗损伤、修复等过程中起着重要作用。

在我们的临床实验中^[25],发现急性心肌梗死病人血清及单核细胞培养液中 HGF 浓度亦显著升高,但血浆 HGF 浓度与左室射血分数等之间无显著相关关系,而与体内炎症反应明显相关,提示局部 HGF 系统与循环中的 HGF 作用可能有一定差别,对于组织、器官的修复,主要是局部 HGF 起作用,循环中的 HGF 对反映内皮细胞的功能、急性心肌梗死后的炎症反应有一定作用。

3 结语

目前临床上所用的肝复肽等是从人胎肝或再生肝中分离的复合因子,亦称肝刺激物质(HSS)或促肝细胞生长因子(PHGF),与 HGF 在来源、性质、组成及活性方面都有很大的差异。由基因工程得到的 HGF 纯品蛋白,目前在国外还在临床试用阶段,报告很少。由于 HGF 有广泛的生物学活性,加之主要以自分泌、旁分泌形式在局部起作用,整体给药很难达到局部高浓度,因此迟迟未能进入临床。但 HGF 独特的抗内皮功能失调作用为进行基因治疗提供了可能性,它与心血管疾病关系的研究有广泛的前景。今后研究重点应在如何使其促内皮细胞迅速增殖,预防血管成型术后的再狭窄及在心肌梗死、心力衰竭后的心功能恢复等方面起作用。

[参考文献]

- [1] Michalopoulos G,Ciacciulli HD,Novotny AR,et al. Liver regeneration studies with rat hepatocytes in primary culture[J]. Cancer Res,1982,42:4673-4682.
- [2] Nakamura T,Nishizawa T,Hagiya M,et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor[J]. Nature,1989,342:440-443.
- [3] Weider KM,Arakaki N,Hartmann G,et al. Evidence for the identity of human scatter factor and human hepatocyte growth factor[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1991,88:7001-7005.
- [4] Bottaro DP,Rubin JS,Faletto DL,et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met protooncogene product[J]. Science,1991,251:802-

- 804.
- [5] Rubin JS, Bottaro DP, Aaronson SA. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor, the c-met proto-oncogene product [J]. *BBA*, 1993, 1155: 357-371.
- [6] Sakaguchi H, Seki S, Tsubouchi H, et al. Ultrastructural location of human hepatocyte growth factor in human liver [J]. *Hepatology*, 1994, 19: 1157-1163.
- [7] Tamura M, Arakaki N, Tsubouchi H, et al. Enhancement of human hepatocyte growth factor production by interleukin-1 and interleukin-1 and tumor necrosis factor by fibroblasts in culture [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268: 8140-8145.
- [8] Nakamura Y, Morishita R, Higaki J, et al. Differential regulation of local hepatocyte growth factor, endothelium specific growth factors, production in vascular cells [abstract] [J]. *J Hypertens*, 1996, 14 (suppl 1): S70.
- [9] Hayashi S, Morishita R, Higaki J, et al. Autocrine-paracrine effects of over-expression of hepatocyte growth factor gene on growth of endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 220: 539-545.
- [10] Higaki J, Yamazaki O, Matsuyama M. Portal serum human hepatocyte growth factor levels after partial hepatectomy [J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46: 1078-1082.
- [11] Mamanou M, Kawaida K, Takao S, et al. Rapid and marked induction of hepatocyte growth factor during liver regeneration after ischemic or crush injury [J]. *Hepatology*, 1992, 16: 1485-1492.
- [12] Kawaida K, Matsumoto K, Shimazu H, et al. Hepatocyte growth factor prevents acute renal failure and accelerates renal regeneration in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 4357-4361.
- [13] Ohmichi H, Matsumoto K, and Nakamura T. In vivo mitogenic action of HGF on lung epithelial cells: pulmonotrophic role in lung regeneration [J]. *Am J Physiol*, 1996, 270: L1031-L1039.
- [14] Stoker M, Cherardi E, Perryman M, et al. Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility [J]. *Nature*, 1987, 327: 239.
- [15] Sonnenberg E, Meyer D, Weidner KM, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate a signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development [J]. *J Cell Biol*, 1993, 123: 223-235.
- [16] Nakamura Y, Morishita R, Higaki J, et al. Hepatocyte growth factor is a novel member of the endothelium-specific growth factors: additive stimulatory effect of hepatocyte growth factor with basic fibroblast growth factor but not with vascular endothelial growth factor [J]. *J Hypertens*, 1996, 14: 1067-1072.
- [17] Morishita R, Higaki J, Hayashi S, et al. Role of hepatocyte growth factor in endothelial regulation: Prevention of high D-glucose-induced endothelial cell death by prostaglandins and phosphodiesterase type3 inhibitor [J]. *Diabetologia*, 1997, 40: 1053-1061.
- [18] Nakamura S, Moriguchi A, Morishita R, et al. A novel vascular modulator, hepatocyte growth factor (HGF), as a potential index of the severity of hypertension [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 242: 238-243.
- [19] Bussolino F, DiRezo MF, Ziche M, et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119: 629-641.
- [20] Grant DS, Kleinman HK, Goldberg ID, et al. Scatter factor induces blood vessel formation in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 1937-1941.
- [21] Ono K, Matsumori A, Shioi T, et al. Enhanced expression of hepatocyte growth factor/c-met by myocardial ischemia and reperfusion in a rat model [J]. *Circulation*, 1997, 95: 2552-2558.
- [22] Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, et al. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-infarcted myocardium and infarcted myocardium: up-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, ets [J]. *Gene Ther*, 2000, 7: 417-427.
- [23] Nakamura T, Mizuno S, Matsumoto K, et al. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by endogenous and exogenous HGF [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106: 1511-1519.
- [24] Yasuda S, Goto Y, Baba T, et al. Enhanced secretion of cardiac hepatocyte growth factor from an infarct region is associated with less severe ventricular enlargement and improved cardiac function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 115-121.
- [25] 朱 昀, 郭静莹. 急性心肌梗塞病人肝细胞生长因子的产生 [J]. *中国循环杂志*, 2000, 101: 10-12.

收稿日期: 2001-12-24

肝细胞生长因子对心血管系统作用的研究进展

蒋逸风 综述 林晓耘 审校

(中国人民解放军第 411 医院心内科, 上海 200081)

Advances in Research of Effect of Hepatocyte Growth Factor in Cardiovascular System

JIANG Yifeng, LIN Xiaoyun

(Department of Cardiology, No 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081, China)

文章编号: 1004-3934(2003)03-0213-03

中图分类号: R54; Q26

文献标识码: A

近 10 年研究表明肝细胞生长因子 (HGF) 在心血管系统的生理和病理过程中有十分重要的意义, 本文就此予以综述。

1 HGF 的特性

1982 年 Michalopoulos 等^[1]命名一种能刺激原代培养的肝细胞生长和脱氧核糖核酸 (DNA) 合成的肝源性因子为 HGF。此后从不同组织细胞中分离、纯化了 HGF, 1989 年 Nakamura 等^[2]成功克隆到了人和大鼠 HGF 的克隆脱氧核糖核酸 (cDNA), 并研究出它们