



## 肝细胞生长因子与妊娠期高血压疾病

欧阳珊 综述 乔福元 审校 (华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 武汉 430030)

**摘要:** 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是一种具有多效性作用的肝素结合性酸性蛋白。HGF 在胎盘中主要由绒毛核心间质细胞表达, 旁分泌作用于邻近滋养细胞表面受体 c - met。妊娠期高血压疾病时, HGF mRNA 及蛋白产物表达下降。HGF 在调节滋养细胞浸润能力、抗细胞凋亡和胎盘发生方面与妊娠期高血压疾病关系密切。

**关键词:** 肝细胞生长因子; 胎盘; 妊娠并发症; 妊娠期高血压疾病

**中图分类号:** R714. 246 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006 - 9534 (2005) 07 - 0015 - 03

**Relationship between hepatocyte growth factor and hypertensive disorder complicating pregnancy.** OUYANG Shan, QIAO Fu - yuan. (Department of Gynecology and Obstetrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030)

**Abstract:** Hepatocyte growth factor (HGF) is a kind of multiple - functional heparin - binding protein. It is produced mainly by villi core mesenchymal cells in placenta, and acts in a paracrine manner on trophoblasts that express the HGF receptor c - met. During hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP), HGF mRNA and protein significantly decrease. Thus HGF intimately relates to HDCP with regulation of invasion of trophoblast, anti - apoptosis and regulation of placentation.

**Key words:** Hepatocyte growth factor; Placenta; Complicated pregnancy; Hypertensive disorder complicating pregnancy

妊娠是由卵子受精至胎儿及其附属物从母体娩出的复杂过程, 受着多种细胞因子精细而复杂的调节。当细胞因子调节失衡则会引起一系列妊娠并发症。妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, 简称 HDCP) 是妊娠期常见并发症, 也是引起孕产妇和围产儿患病率及死亡率上升的重要因素。到目前为止, HDCP 的病因仍不明了。近年研究发现, HGF 作为 1 种重要的调节因子, 对滋养细胞和内皮细胞均有调节作用, 其异常表达可能与 HDCP 的发生、发展有关。本文就此方面的研究状况进行综述。

### 1. 肝细胞生长因子及其受体

HGF 是 1 种肝素结合酸性蛋白, 在体内可由多种间质细胞合成、分泌, 以无活性的前体形式分泌出来, 在蛋白水解酶作用下, 由 1 条 69kD 链和 34kD 链通过二硫键连接形成二聚体。HGF 具有多效作用, 可以刺激上皮细胞增殖、促进细胞迁移获得浸润表型、诱导上皮细胞形态发生以及抗细胞凋亡<sup>[1,2]</sup>等, 在胎盘组织中主要由绒毛核心间质细胞表达。HGF 受体 c - met 为原癌基因产物, 属酪氨酸激酶家族, 主要表达于上皮细胞、内皮细胞和滋养细胞表面。HGF 以旁分泌途径与邻近滋养细胞上表达的 c - met 受体结合, c - met 受体随后发生酪氨酸残基磷酸化, 激活不同的信号转导途径, 从而发挥相应的生物学效应。

### 2. HGF 与正常妊娠

HGF 是维持妊娠的必要因子, 去除 HGF 基因的小鼠会出现胎盘发育不足并引起胚胎死亡。受精后 4.5d (E4.5) 在子宫蜕膜上 HGF 即开始有表达, 胚胎在同时期则少有表达, 但随妊娠继续 HGF 表达逐渐增多<sup>[3]</sup>。HGF 调节滋养细胞增殖并形成管腔结构, 并诱导滋养细胞获得

浸润表型, 对螺旋动脉进行重铸, 同时促进胎盘绒毛血管新生。但与其他许多细胞因子不同, HGF 表达高峰出现在妊娠中期<sup>[4]</sup>, 这与 HDCP 的出现时间大体一致, 提示 HGF 表达下降可能是引起该疾病发生的原因之一。

### 3. HGF 与 HDCP

在胎盘组织中, HGF 主要由绒毛基质所分泌, 以旁分泌的途径作用于邻近的 HGF 受体 c - met。c - met 在胎盘组织中则主要表达于有分裂增殖能力的细胞滋养细胞和内皮细胞。在正常妊娠的孕妇胎盘组织中 HGF mRNA 及蛋白质产物水平随孕周增加而升高。在妊娠中期达最高, 随后逐渐下降。而相同孕周患妊娠期高血压疾病的孕妇胎盘中 HGF mRNA 水平显著下降, 并且随着疾病严重程度的增加, mRNA 水平相应降低。轻度与重度妊娠高血压患者 mRNA 差异有显著性意义。但 HGF 受体 c - met 表达在妊娠高血压患者和正常对照之间无明显差别<sup>[5]</sup>。这表明在 HDCP 胎盘中滋养细胞数目或 c - met 功能并未发生改变, 而是由于 HGF 表达下降参与了该疾病的病理学变化。

胎盘病理学显示, 正常胎盘组织发生过程中, 螺旋动脉壁厚度随妊娠进展而变薄, 螺旋动脉壁上有滋养细胞浸润, 浸润深度达整个蜕膜层及邻近肌层的 1/3。而 HDCP 时, 螺旋动脉壁较厚, 螺旋小动脉中几乎不含滋养细胞, 大多数滋养细胞距离这些血管有一定距离。滋养细胞浸润仅限于蜕膜表层的部分血管, 即使滋养细胞到达血管腔也不能形成细胞柱, 仍是单个圆形细胞<sup>[6]</sup>。因而母体血管不能发生正常的生理变化, 不能转变成低阻力血管, 结果胎盘缺氧、灌注不足。

HGF 具有提高滋养细胞侵蚀能力, 其表达下降使正常的螺旋动脉重铸受到阻碍, 与 HDCP 时显示胎盘变化相一

致。在妊娠早期可以检测到 HGF 下降，可以认为 HGF 下降是引起 HDCP 发生的重要因素。

#### 4. HGF 在 HDCP 中的作用

HGF 调节滋养细胞功能是通过与受体 c - met 结合后使酪氨酸残基发生磷酸化来发挥生物学作用。酪氨酸残基磷酸化后可以募集细胞内许多含有 scr 同源区的信号分子，使之相互偶联形成多个复合体。不同的复合体与 c - met 受体不同的位点结合，诱导相应的生物学效应。磷脂酰肌醇 - 3 激酶 (PI - 3k)、磷脂酶 C - (plc - ) 和 Cr - 2 与 c - met 受体结合，该复合体使 HGF 具有特定的诱导形态发生和细胞迁移的功能<sup>[7]</sup>。PI - 3k 和 Rho 家族 GTP 激酶 (Rho, Rac, Cdc42) 的激活使 HGF 具有诱导细胞迁移的作用<sup>[8]</sup>。酪氨酸磷酸化依赖性 Grb - 2/ SOS 复合物的形成激活 Ras 和细胞外信号调节激酶 ERK，使其磷酸化，Ras - ERK 信号通路的激活是 HGF 促进细胞增生所必需的<sup>[9]</sup>。PI - 3K、蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAP) 的激活，Bcl - 2/ Bcl - xL 的诱导，以及抑制“死亡受体”Fas/ FasL 复合体形成，可能是 HGF 保护细胞抗凋亡作用的信号途径<sup>[10]</sup>。

##### (1) 提高滋养细胞侵蚀能力

HGF 与 c - met 受体结合后经过相应的信号通路转导，增加滋养细胞表达 92kD 胶原酶，从而提高滋养细胞侵蚀能力。Scott 等<sup>[11]</sup>利用 ED27 滋养细胞系来建立滋养细胞侵蚀作用的细胞模型。这种细胞能表达 Met 和 92kD 胶原酶，与各孕期滋养细胞表达的 Met 和胶原酶相似。用 Boyden 小室侵蚀检测方法表明 HGF 提高 ED27 细胞侵蚀力作用呈剂量依赖性关系。而 HGF 中和抗体能特异性阻断由 HGF 诱导的滋养细胞浸润，证明该作用为 HGF 特异性的。而且由 HGF 处理过的 ED27 细胞分泌的 92kD 胶原酶量是未经 HGF 处理的 ED27 细胞分泌量的 2 倍。此外，HGF 还可以通过诱导滋养细胞获得浸润表型，调节细胞骨架蛋白重排及产生激活 MMP - 9 来促进子宫内膜细胞外基质降解，有利于绒毛外滋养细胞侵入子宫内层<sup>[11]</sup>。

从免疫角度来说，滋养细胞浸润是在母体对胎儿免疫状态受抑制条件下发生的。正常妊娠时，发生母 - 胎免疫耐受，母体淋巴细胞免疫功能受到抑制，滋养细胞侵入子宫蜕膜及肌层。HGF 能诱导母体活化 T 淋巴细胞表达死亡受体 Fas、滋养细胞表达 Fas 和 Fas 配体，滋养细胞表面 FasL 与淋巴细胞表面 Fas 结合诱导淋巴细胞凋亡，利于滋养细胞侵入蜕膜。HDCP 时，滋养细胞 FasL 低表达，蜕膜 NK 细胞 Fas 低表达，导致蜕膜淋巴细胞凋亡延迟或减少，胎盘局部免疫反应增强，滋养细胞侵入蜕膜逃避免疫识别的过程受抑制，引起胎盘浅着床<sup>[12]</sup>。

##### (2) 保护滋养细胞发生凋亡

绒毛外滋养细胞非正常凋亡可以引起滋养细胞浸润不足及子宫内层环境的改变，成为发生先兆子痫的潜在原因。研究发现，HDCP 胎盘组织滋养细胞有 15% - 50% 为凋亡细胞，而正常妊娠同类细胞中几乎见不到凋亡细胞<sup>[13]</sup>。该

研究提示，滋养细胞凋亡增多，引起分化及功能异常，是 HDCP 发生的重要环节。“死亡受体”Fas (CD95/ Apo - 1) 是一种细胞表面受体，表达于多种组织细胞表面，与 Fas 配体 FasL 结合后可以诱导 Fas 阳性细胞凋亡。HDCP 胎盘滋养细胞表达 Fas 显著增高，而表达 FasL 则显著降低<sup>[14]</sup>。大量研究表明 HGF，通过激活 PI - 3K 信号转导途径可以抑制 Fas 介导的细胞凋亡<sup>[10]</sup>。HGF 还可以刺激滋养细胞表达可诱导型 NO 合酶 (iNOs) 增加，使 NO 合成增加<sup>[2]</sup>。在生理状态下，滋养细胞产生的 NO 具有显著的抗凋亡作用。NO 合成增加不仅可以抑制细胞凋亡，还能延缓凋亡的发生。先兆子痫的胎盘组织中，HGF 表达下降使 NO 合酶生成受到抑制，使滋养细胞对促凋亡物质敏感性增加，由分裂转为凋亡。并且，对 Fas 介导凋亡的抑制作用大大减弱，使滋养细胞凋亡增加。这也可能是引起 HDCP 的原因之一。

##### (3) 调节胎盘形态发生

胎盘形成过程涉及到滋养细胞、间质细胞、内皮细胞等的增殖和定向迁移。滋养细胞首先聚集成球状并浸入基质，随后从球状结构中伸出可分枝的细胞索。这些具有浸润能力的细胞索再重新融合形成大的管状结构。在融合过程中，实心细胞索逐渐形成中空的管腔。胎盘绒毛发生也遵循以上过程<sup>[15]</sup>。已证实 HGF 能够提高滋养细胞在上述胎盘发生过程中的浸润能力和每个球状结构中伸出的细胞索的数目<sup>[2]</sup>。先兆子痫患者胎盘存在绒毛数量减少、绒毛血管网形成减少等病理改变<sup>[16]</sup>，提示 HGF 在调节胎盘形态发生过程中与 HDCP 的发生有关。

综上所述，HGF 这种多效性细胞因子通过上述多个途径对 HDCP 发病的多个环节都能起到作用，可能是引起该疾病的因素之一。HGF 表达下降使胎盘形成发生障碍，绒毛数量减少，子宫胎盘单位血管生成减少；另一方面，HGF 表达减少影响滋养细胞获得浸润表型，导致滋养细胞侵蚀能力下降，对子宫螺旋动脉浸润过浅，从而影响胎盘血管重铸，致使胎盘“浅着床”，两方面共同作用，导致胎盘灌注不足，缺血缺氧。HGF 还具有抗细胞凋亡作用，表达不足使滋养细胞对促凋亡物质敏感性增加，凋亡过度，引起子宫内环境改变，从而引起 HDCP 发生。在免疫学方面，HGF 同样发挥着重要作用。通过诱导 Fas/ FasL 在母体淋巴细胞和滋养细胞表面表达，诱导母体活化淋巴细胞凋亡，抑制其对滋养细胞免疫识别和杀伤；另一方面，减少由 Fas 引起的滋养细胞凋亡。HGF 表达下降使这两种作用的平衡状态被打破，滋养细胞凋亡增加、胎盘浅着床。由此可以看到，HGF 的调节作用是多方面、呈网络性的，各种生物学效应之间具有相互协同作用。因此，HGF 在 HDCP 发生发展中具有重要作用。目前，HGF 在该疾病治疗中的作用得到逐步重视，成为进行预防治疗的重要候选因子<sup>[17]</sup>。对 HGF 的进一步关注，有可能成为了解该疾病发病机制和进行治疗的突破口。

## 参 考 文 献

- [1] Scott WK, Vicki B - J, Scott WW. Hepatocyte growth factor stimulates trophoblast invasion: a potential mechanism for abnormal placental invasion in preeclampsia[J]. J Clin Endocrin & Metab, 1999, 84: 4092 - 4096.
- [2] Dash PR, Cartwright JE, Baker PN, et al. Nitric oxide protects human extravillous trophoblast cells from apoptosis by a cyclic GMP-dependent mechanism and independently of caspase 3 nitrosylation [J]. Exp Cell Res, 2003, 287: 314 - 324.
- [3] Patel Y, Kim H, Rappolee DA. A role for hepatocyte growth factor during early postimplantation growth of the placental lineage in mice [J]. Bio Repr, 2000, 64: 904 - 912.
- [4] Clark DE, Smith SK, Shatkey AM, et al. Hepatocyte growth factor and its receptor c - met: localization and expression in the human placenta throughout pregnancy [J]. J Endocrine, 1996, 151: 459 - 467.
- [5] Moon HB, Ahn HY, Shin JC. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor in the placental basal plate in pre - eclamptic pregnancies[J]. Int J Gynecol Obstet, 2003, 83: 203 - 206.
- [6] Hirano H. Spiral artery of placenta: development and pathology - immunohistochemical, microscopical, and electron - microscopic study[J]. J Med Sci, 2002, 48: 13 - 23.
- [7] Stahl J, Wingfield PT, Kaufman JD, et al. Functional and biophysical characterization of recombinant human hepatocyte growth factor isoforms produced in Escherichia coli[J]. Biochem J, 1997, 326: 763 - 772.
- [8] Kotelevets L, Noe V, Bruyneel E, et al. Inhibition by Platelet - activating Factor of Src - and Hepatocyte Growth Factor - dependent Invasiveness of Intestinal and Kidney Epithelial Cells [J]. J Biol Chem, 1998, 273: 14138 - 14145.
- [9] Vargas GA, Hoeflich A, Jehle PM. Hepatocyte growth factor in renal failure: Promise and reality [J]. Kidney Int, 2000, 57: 1426 - 1436.
- [10] Bergkamen HS, Brenner D, Krueger A, et al. Hepatocyte growth factor induces Mcl - 1 in primary human hepatocytes and inhibits CD95 - mediated apoptosis via Akt [J]. Hepatology, 2004, 39: 645 - 654.
- [11] Nasu K, Zhou Y, McMaster MT. Upregulation of human cytotrophoblast invasion by hepatocyte growth factor [J]. J Reprod Fertil Suppl, 2000, 55: 73 - 80.
- [12] Allaire AD, Ballenger KA, Well SR, et al. Placental apoptosis in preeclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2000, 96: 271 - 276.
- [13] Kingdom JCP. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre - eclampsia [J]. Br J Obstet Gynecol, 1999, 106: 1328 - 1329.
- [14] Darmochwao KD, Leszczynska GB, Rolinski J, et al. The expression and concentration of Fas/ APO - 1 (CD95) antigen in patients with severe pre - eclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2001, 49: 153 - 164.
- [15] Stewart F. Roles of mesenchymal - epithelial interactions and hepatocyte growth factor - scatter factor (HGF - SF) in placental development [J]. Rev Reprod, 1996, 1: 144 - 148.
- [16] Granger JP, Alexander BT, Bennett WA. Pathophysiology of pregnancy - induced hypertension [J]. Am J Hypertens, 2001, 14 (suppl): 178s - 185s.
- [17] Hiroshi F, Toshikazu N. Hepatocyte growth factor: from diagnosis to clinical applications [J]. Clinica Chimica Acta, 2003, 327: 1 - 23.

收稿日期: 2005 - 02 - 08

## 信息 ·

## 优生遗传科研信息

1. 今年 4 月 18 日起, 科学家将联手, 根据全世界数十万人类 DNA 样本分析, 将绘制出“人类迁移图”, 即“地理基因组图”。(健康报 05 - 4 - 20)
2. 人类染色体 2 号和 4 号破译完成。多个研究单位已完成其解码分析工作。学者们发现此二条染色体上发现大片“基因沙漠”, (非编码 DNA 序列) 并证明 2 号染色体是由古猿的两条染色体融合而来。(健康报, 05 - 4 - 8)
3. 据流调结果, 我国目前约有 900 万癫痫患者, 且每年新发 40 万病人。据报告经过合理治疗可以治愈和控制的。(健康报, 05 - 4 - 27)

编 ·