

血小板源性生长因子与后发性白内障的研究进展

刘晓辉, 彭燕一

作者单位:(541001)中国广西壮族自治区桂林市,桂林医学院附属医院眼科

作者简介:刘晓辉,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障。

通讯作者:彭燕一,女,教授,主任医师,主任,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼. yypeng_7@hotmail. com

收稿日期:2011-07-05 修回日期:2011-08-09

关键词:血小板源性生长因子;晶状体上皮细胞;增殖;后发性白内障

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 12. 022

刘晓辉,彭燕一. 血小板源性生长因子与后发性白内障的研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(12):2128-2130

Platelet-derived growth factor and posterior capsule opacification

Xiao-Hui Liu, Yan-Yi Peng

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Yi Peng. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yypeng_7@hotmail. com
Received:2011-07-05 Accepted:2011-08-09

Abstract

• Posterior capsule opacification is a more common complication after cataract surgery. In recent years, with the development of molecular biology and cell biology technology, growth factor-type substances such as platelet-derived growth factor (PDGF) are found closely related with proliferation, migration, and differentiation of lens epithelial cell. The appropriate regulation of PDGF may be very important for the prevention of after cataract. This paper focuses on effect of PDGF on lens epithelial cells, effect of PDGF and its receptors on after-cataract formation in a brief review.

• **KEYWORDS:** platelet-derived growth factor; lens epithelial cells; proliferation; posterior capsule opacification

Liu XH, Peng YY. Platelet-derived growth factor and posterior capsule opacification. *Guji Yanke Zazhi(Int J Ophthalmol)* 2011; 11(12):2128-2130

摘要

后发性白内障 (posterior capsule opacification, PCO) 是白内障手术后较为常见的并发症。近年来随着分子生物学及细胞生物学技术的发展,发现生长因子类物质如血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 与晶状体上皮细胞的增殖、迁移、纤维分化有密切的关系,对 PDGF 进行适当的调控可能对于防治 PCO 有重要意义。我们围绕 PDGF 对晶状体上皮细胞的作用、PDGF 及其受体对 PCO 形成的影响作简要综述。

0 引言

血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 是 Miyazono 等于 1987 年从人的血管中分离出来的促血管生成因子^[1],是间叶组织来源细胞(成纤维细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞等)的特异性促分裂因子和趋化因子,能刺激间叶来源的细胞分裂、生长。近年来许多学者研究发现,PDGF 在眼科疾病的发展过程中起重要作用。PDGF 可促进晶状体上皮细胞增殖,而抗 PDGF-D 可强烈抑制晶状体上皮细胞增殖,这一发现表明 PDGF-D 是体内协调眼组织生长的主要因子,在眼内可通过抗体或肽阻断剂来干预 PDGF-D 的产生,这种途径可能对后发性白内障 (posterior capsule opacification, PCO) 治疗有帮助^[2]。

1 PDGF 的功能及生物学特性

PDGF 属于血管内皮生长因子家族的成员,分别由 A, B, C, D 共 4 条多肽链通过二硫键连接而形成同型或异型二聚体。其包括 5 种形式:PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, PDGF-DD。A 链、B 链、C 链和 D 链基因表达调控是独立的,分别位于 7p22, 22q13, 4q32 和 11q22 染色体上。PDGF-A 多肽链由 196 和 211 个共两个氨基酸残基组成,PDGF-B 多肽链由 241 个氨基酸残基组成,PDGF-C 多肽链由 345 个氨基酸残基组成,PDGF-D 多肽链由 370 个氨基酸残基组成。PDGF 对成纤维细胞具有强烈的有丝分裂活性,特别是 PDGF-AA 和 PDGF-BB 有直接的促有丝分裂的作用,在 $10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/L 浓度就能使处于 G₀ 期的细胞进入 G₁ 期,有效刺激成纤维细胞分裂增殖,并且它还可以放大由 PDGF 介导的最初信号转导途径,这些是通过增加靶细胞 PDGF 受体 (PDGFR) 和其他促细胞分裂剂的表达来实现的。PDGF 在结缔组织重塑中扮演着重要角色,它可以调节细胞外基质中胶原、纤维连接蛋白、蛋白多糖、透明质酸酶、胶原蛋白酶的含量。此外,PDGF 还有缩血管活性。PDGF 在哺乳动物发育的不同阶段也扮演重要角色,在早期阶段能促进间充质细胞的分化,这些对肾脏、睾丸、肠、血管、皮肤、肺、中枢神经系统发育至关重要^[3]。

2 PDGF 受体与信号转导通路的关系

PDGFR 是 PDGF 所携带的信息向细胞内传递的关键环节,是一种含氮乙酰氨基葡萄糖和半乳糖残基的单链膜糖蛋白,其相对分子质量为 180.0kD,分为 3 部分:胞外区(含 PDGF 结合位点)、跨膜区与胞内区(含酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸)。PDGFR 广泛分布于人体组织,如成纤维细胞、内皮细胞、神经胶质细胞、软骨细胞等,有 α 和 β 两种亚型, α 受体与 PDGF 配体的 A 链和 B 链均有很高的亲和

力,β受体只能和B链结合^[4]。PDGF必须与靶细胞上的酪氨酸激酶受体相结合才能发挥作用,其中PDGF-A和PDGF-B直接与其受体结合即能发挥生物学作用,而PDGF-C和PDGF-D与受体结合后还需在铰链区进行蛋白水解才具有生物活性,从而激活下游信号转导通路^[5]。PDGF与其受体结合后使受体二聚化,受体酪氨酸蛋白激酶由此被激活,受体的自身磷酸化为底物蛋白与之结合提供了位点。这些底物蛋白均有一个保守的结构片段,即同源片段SH2,SH2是一段大约含有100个氨基酸残基的保守序列,在介导受体信号转导中起重要作用。底物蛋白包括生长因子受体结合蛋白(Grb2)、磷脂酶C-γ(PLC-γ)、磷脂酰肌醇-3醇激酶(PI-3K)、GTP酶激活蛋白(RAS-GAP)等,后者激活细胞分裂素活化蛋白激酶如细胞外信号调节激酶、c-jun氨基末端活化蛋白激酶等,这些信号分子进入细胞核后刺激早反应基因的表达,从而调节细胞周期、迁移和分化^[6]。

3 PDGF对晶状体上皮细胞的作用

3.1 PDGF对晶状体上皮细胞纤维化的影响 晶状体上皮细胞能对外界环境信号变化作出相应的反应,进而发生表型和形态学改变、转录程序变化及向间充质细胞转化(EMT),这一过程在晶状体发育以及伤口愈合纤维化过程中起重要作用^[7]。晶状体手术后,伤口愈合反应过程中通常伴随细胞外基质的积聚和晶状体上皮细胞的增生,多种复杂因素调控着晶状体上皮细胞的分化和增生,同时不同区域的晶状体上皮细胞特性不同,在EMT过程中的表现也存在差异。PDGF与成纤维细胞生长因子(FGF)共同作用于体外培养的晶状体上皮细胞,其作用类似于转基因小鼠晶状体中PDGF-A的过度表达,而过度表达PDGF-A的转基因小鼠其晶状体发育过程中表现出多种形式纤维化特征,无论是在顶端表面的单层上皮细胞,还是积聚的纤维特异性β-晶状体球蛋白,都有典型的纤维延长特征。因此,有学者认为PDGF和FGF的相互作用可能与晶状体上皮细胞纤维化早期过程有密切关系^[8]。

3.2 PDGF促进晶状体上皮细胞的迁移 PDGF在一些细胞的迁移过程中起重要的调节作用^[9-12],如识别PI3K,而作为酶家族成员的PI3K具有多种生物学作用,能被上游多种信号通路激活进而控制靶目标下游效应。已有研究证明,PI3K需要PDGF参与下才能诱导细胞的迁移^[9],而PI3K下游一个主要靶目标就是Akt。在多种细胞的生物学作用中,Akt信号通路的活化对细胞的迁移起重要作用^[13-17],PDGF诱导Akt的活化及细胞的迁移必须激活PI3K信号通路。PDGF与其受体结合后能激活多种细胞内的信号通路,PI3K通路在下游调节中起关键作用。PDGF与其受体结合后使受体二聚化,受体酪氨酸蛋白激酶由此被激活,受体的自身磷酸化为底物蛋白与之结合提供了位点。PDGF或PDGFR诱导的PI3K/Akt信号通路的活化在晶状体上皮细胞的迁移过程中起重要作用,因此对PCO的形成亦可能具有重要作用,这一发现为研制抑制PCO形成的特殊治疗方法提供了实验依据^[18]。

3.3 PDGF对晶状体上皮细胞增殖的促进作用 PDGF对白细胞和成纤维细胞具有趋化性,能刺激成纤维细胞的胶原化、促细胞分裂。PDGF等生长因子对晶状体上皮细胞的作用主要影响细胞增生过程^[19],晶状体上皮细胞表达PDGF受体,其活化后与PDGF结合能诱导细胞DNA合成(呈时间和剂量依赖性),与FGF共同作用下效应增强。

研究表明^[20],活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生和下游MAPK的激活,以及PDGF刺激下游细胞的增殖都需要上游PDGF受体相关的激酶、SRC家族激酶、PI3K以及GTP结合蛋白Rac和Ras协同作用,据此推测,G-蛋白偶联受体(GPCR)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体在此过程中也可能起到调节作用。这些研究结果充分说明,复杂的PDGF信号通路在晶状体上皮细胞的增殖过程中起重要作用。PDGF诱导的ERK1/2信号途径能促使花生四烯酸的释放,促进ROS产生NADPH氧化酶。因此推测PDGF刺激晶状体上皮细胞的增殖是PDGFR-ERK1/2和ROS-ERK1/2正反馈机制作用的结果^[21]。

4 PDGF与后发性白内障的最新研究

PCO又称后囊膜混浊,指白内障囊外摘出术后或外伤性白内障部分皮质吸收后所形成的晶状体后囊膜混浊,是白内障囊外摘出术后最常见的并发症。有研究表明,PCO形成的主要原因是术后残留的晶状体上皮细胞增殖、迁移、纤维化并伴随细胞外基质的分泌^[22],而晶状体上皮细胞的增殖是主要因素。晶状体中增殖的细胞可能是立方形前部上皮细胞和赤道弓部具有有丝分裂活性的细胞,晶状体囊残留的晶状体上皮细胞在囊袋内表面增生以及从前部晶状体囊切口边缘侵入人工晶状体表面,这些都可导致有效光学区缩小、人工晶状体偏位等,严重影响术后视觉质量。

晶状体上皮细胞是晶状体中保持增殖与分化能力的成分,正常晶状体上皮细胞为单层立方上皮细胞,仅存在于前囊下、赤道部及赤道弓部,有三个不同的生物活性区域,即中央区、赤道前区和赤道区。白内障囊外摘出术时注吸皮质、植入人工晶状体等机械性操作或晶状体外伤后,可造成晶状体上皮细胞的损伤;创伤可直接导致眼内房水、玻璃体腔内PDGF及其它细胞因子水平改变,而晶状体上皮细胞终生表达PDGF-α受体。当晶状体上皮细胞受到细胞外信号(如某些细胞因子、有丝分裂原、内毒素、病毒蛋白、过氧化物、蛋白激酶C等)刺激时,PDGF受体活化后与PDGF结合进一步诱导DNA合成(PDGF对细胞增殖的调控是通过影响细胞周期的G₀期和G₁期而实现的),从而促进晶状体上皮细胞的分裂、增殖及分化为晶状体纤维,并且促进晶状体上皮细胞内产生新生的晶状体蛋白;同时GPCR和EGF受体分别通过多种信号通路活化PDGF,引导晶状体上皮细胞分化^[23],这些都为PCO的形成提供了条件。Chen等^[20]观察到PDGF有引导晶状体上皮细胞分化的潜在作用,房水中多种生长因子的调节可促进晶状体上皮细胞的增殖,PDGF可短暂激活房水中的细胞外信号调节激酶,协同FGF共同促进晶状体上皮细胞的增殖。PDGF亦可以引起晶状体上皮细胞中Ca²⁺的变化,其变化与PDGF的浓度有关,当PDGF为5~50ng/mL时细胞内的Ca²⁺升高300%。Ca²⁺是细胞内重要的信使,所以PDGF对晶状体上皮细胞的调节作用很可能是通过细胞内Ca²⁺浓度的变化而实现的^[24,25]。由此可见,PDGF及其受体在PCO形成过程中有重要作用。

5 结语

PCO的形成是一个复杂的过程,其发生机制并不是十分清楚,术后残留的晶状体上皮细胞的增殖、迁移、纤维化可能是导致后囊膜混浊的主要原因。PDGF能够促进晶状体上皮细胞的增殖、迁移、纤维化,其在体内与特

异性受体结合,既可单独发挥作用,又可与 FGF 同时作用,从而参与 PCO 的形成。随着细胞生物学和分子生物学的迅速发展,细胞因子在 PCO 形成中的作用日益成为人们研究的热点。同时,这可以启发人们寻求一种能够特异性阻断增殖性细胞因子与其特异性受体结合或阻断其结合后所产生的效应的药物以预防 PCO 的形成。

参考文献

- 1 Apte SM, Bucana CD, Killian JJ, et al. Expression of platelet-derived growth factor and activated receptor in clinical specimens of epithelial ovarian cancer and ovarian carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):78-86
- 2 Ray S, Gao C, Wyatt K, et al. Platelet-derived growth factor D, tissue-specific expression in the eye, and a key role in control of lens epithelial cell proliferation. *J Biol Chem* 2005;280(9):8494-8502
- 3 Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 2006;81(9):1241-1257
- 4 Ikuno Y, Kazlauskas A. TGF β , -dependent contraction of fibroblasts is mediated by the PDGF α receptor. *IOVS* 2002;3(1):41-46
- 5 Bergsten E, Uutela M, Li X, et al. PDGF-D is a specific protease-activated ligand for the PDGF beta-receptor. *Nat Cell Biol* 2001;3(5):512-516
- 6 Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol* 2003;36(1):49-59
- 7 Roberts AB, Tian F, Byfield SD, et al. Smad3 is key to TGF-beta mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17(1-2):19-27
- 8 Kok A, Lovicu FJ, Chamberlain CG, et al. Influence of platelet-derived growth factor on lens epithelial cell proliferation and differentiation. *Growth Factors* 2002;20(1):27-34
- 9 Irani C, Goncharova EA, Hunter DS, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase but not tuberlin is required for PDGF-induced cell migration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282(4):L854-862
- 10 Bostrom K. Osteopontin, a missing link in PDGF-induced smooth muscle cell migration. *Cardiovasc Res* 2007;75(4):634-635
- 11 Vij N, Sharma A, Thakkar M, et al. PDGF-driven proliferation, migration, and IL8 chemokine secretion in human corneal fibroblasts involve JAK2-STAT3 signaling pathway. *Mol Vis* 2008;14:1020-1027
- 12 Goncharova EA, Ammit AJ, Irani C, et al. PI3K is required for proliferation and migration of human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L354-L363
- 13 Lee MJ, Thangada S, Paik JH, et al. Akt-mediated phosphorylation of the G protein-coupled receptor EDG-1 is required for endothelial cell chemotaxis. *Mol Cell* 2001;8(3):693-704
- 14 Kumar S, Bryant CS, Chamala S, et al. Ritonavir blocks AKT signaling, activates apoptosis and inhibits migration and invasion in ovarian cancer cells. *Mol Cancer* 2009;8(1):26
- 15 Yan W, Fu Y, Tian D, et al. PI3 kinase/Akt signaling mediates epithelial-mesenchymal transition in hypoxic hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382(3):631-636
- 16 Tu ML, Wang HQ, Chen LJ, et al. Involvement of Akt1 protein kinase B α in tumor conditioned medium-induced endothelial cell migration and survival *in vitro*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(11):1543-1550
- 17 Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis. *Circ Res* 2002;90(12):1243-1250
- 18 Xiong W, Cheng BH, Jia SB, et al. Involvement of the PI3K/Akt signaling pathway in platelet-derived growth factor-induced migration of human lens epithelial cells. *Curr Eye Res* 2010;35(5):389-401
- 19 Tao JH, An XL, Kong J, et al. The effect of epidermal growth factor on human lens epithelial cells transference. *Int J Ophthalmol* 2006;6(2):68-71
- 20 Chen KC, Zhou Y, Zhang W, et al. Control of PDGF-induced reactive oxygen Species (ROS) generation and signal transduction in human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2007;13:374-387
- 21 Zhang W, Wang Y, Chen CW, et al. The positive feedback role of arachidonic acid in the platelet-derived growth factor-induced signaling in lens epithelial cells. *Mol Vis* 2006;12:821-831
- 22 Walker JL, Worlff IM, Zhang L, et al. Activation of SRC kinases signals induction of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2214-2223
- 23 Iyengar L, Pathkunanathan B, McAvoy JW, et al. Growth factors involved in aqueous humour-induced lens cell proliferation. *Growth Factors* 2009;27(1):50-62
- 24 Vargas LG, Escobar-Gomez M, Apple DJ, et al. Pharmacologic prevention of posterior capsule opacification; *in vitro* effects of preservative-free lidocaine 1% on lens epithelial cell. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(8):1585-1592
- 25 Ayaki M, Ishida Y, Nishimura E, et al. Lens epithelial cell migration between posterior capsule and intraocular lens with variously finished posterior optic edge and two haptic angulations. *Ophthalmic Res* 2003;35(5):261-267