

- [2] 林竹贞,皮荣标. 啮齿类脑缺血动物模型的研究进展[J]. 中国神经精神病学杂志,2007,33(9):574-576.
- [3] 姬斌,姜晓丹,段传志,等. 颅内动脉瘤动物模型的制作[J]. 中华神经医学杂志,2009,8(8):862-864.
- [4] 刘彦超,张圻,段传志,等. 颅内动脉瘤模型的研究进展[J]. 中国神经精神病学杂志,2013,39(3):182-184.
- [5] Westermaier T, Jauss A, Roosen K. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Cerebral Blood Flow,2009,29(8):771-779.
- [6] 贾莉,孙保亮,张磊,等. 蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛动物模型的制作[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(41):8147-8150.
- [7] 吉玲. 猪脑缺血模型的研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(2):154-156.
- [8] 季智勇,史怀璋,徐善才,等. 颅内动脉瘤动物模型建立的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志,2008,5(6):286-288.
- [9] 李国晖,杨燕,何敬,等. 血栓栓塞颈内动脉兔脑缺血模型的建立与评价[J]. 广东医学,2013,34(9):1341-1343.
- [10] 刘小芬,李王安,钟旭光,等. 脑血管痉挛动物模型的制作[J]. 实验动物科学,2007,24(4):73-76.
- [11] 刘洪涛,森李,田耕任,等. 血管痉挛动脉瘤动物模型的建立[J]. 中国实验诊断学杂志,2013,17(4):654-656.
- [12] Marbachera S, Andereggenc L, Neuschmeltinga V, et al. A new rabbit model for the study of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosci Methods,2012,208(2):138-145.
- [13] Culp WC, Woods SD, Brown AT, et al. Three variations in rabbit angiographic stroke models [J]. J Neurosci Methods,2013,212(2):322-328.
- [14] 刘圣,施海彬,胡卫星,等. 毕格犬和杂种犬脑血管及脑组织的对照研究[J]. 介入放射学杂志,2011,20(9):717-722.
- [15] 孙辉利,余茜. 脑出血动物模型研究进展[J]. 局解手术学杂志,2013,22(1):82-86.
- [16] 贾莉,张磊,孙保亮,等. 脑血管痉挛活体动物模型的研究进展[J]. 中国卒中杂志,2009,4(6):519-523.
- [17] 陈茉弦,敖丽娟,李琦,等. 脑卒中动物模型的建立与比较[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(8):779-782.
- [18] Anne J, Anna K. Monitoring of the heparinization in the rabbit animal model during endovascular interventions [J]. Neuroradiology,2013,55(8):883-888.
- [19] Maximilian Y, Emmerta B, Venbruxc A, et al. The endovascular occlusion system for safe and immediate peripheral vessel occlusion during vascular interventions[J]. Int Card Vasc Thoracic Surg,2013,30(9):882-885.
- [20] Arakawa H, Marks MP, Do HM, et al. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector c-arm CT[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2008,29(8):766-772.
- [21] Struffert T, Adamek E, Schwarz M, et al. Flat-detector computed tomography in the assessment of intracranial stents: comparison with multi detector CT and conventional angiography in a new animal model[J]. Eur Radiol,2011,21(20):1779-1787.
- [22] Royalty K, Manhart M, Pulfer K. C-Arm CT measurement of cerebral blood volume and cerebral blood flow using a novel high-speed acquisition and a single intravenous contrast injection [J]. AJNR Am J Neuroradiol,2013,34(22):2131-2138.
- [23] 邓时贵,刘波,李伟英,等. 模拟血管介入栓塞技术建立中大型实验动物脑缺血模型[J]. 中国中医急症,2008,17(6):823-835.
- [24] 李成利,臣张传,明柳,等. 磁共振介入技术引导兔 VX2 脑瘤模型建立[J]. 医学影像学杂志,2009,19(7):917-919.
- [25] 江峰,华续明,杨敏,等. 制作适用于支架置入和球囊扩张治疗的犬颈动脉狭窄模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(30):5811-5814.

(收稿日期:2014-09-20 修回日期:2014-10-27)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.039

Survivin 与 VEGF 在类风湿关节炎发病机制中的研究进展*

马莎综述,林俊,晋松,李芹,张虹审校
(云南省第一人民医院风湿免疫科,昆明 650032)

关键词: 关节炎, 类风湿; 血管内皮生长因子; 存活素

中图分类号: R-1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)04-0541-03

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的全身性自身免疫性疾病,以滑膜的异常增生和血管翳形成并侵入关节软骨造成骨和关节软骨破坏为特征^[1]。关于 RA 发病机制的探究一直处在不断的发展中,近年来对 RA 患者的滑膜组

织异常增生做相应分析,表明 RA 滑膜细胞具有凋亡不足的特点^[2],滑膜细胞异常凋亡及病理性血管新生可能在 RA 的发生和发展过程中起着关键的作用^[3]。Survivin 作为迄今发现的最强的凋亡抑制因子,通过抑制滑膜细胞凋亡和促进血管新生

* 基金项目:云南省科技厅昆明医科大学联合专项基金(2011FB215)。 作者简介:马莎(1982-),硕士,主要从事自身免疫性疾病的临床与基础研究。

在 RA 的发生和发展中发挥重要作用。血管内皮生长因子 (VEGF) 作为血管新生的关键细胞因子通过多重途径促进 RA 的发生及发展。

1 Survivin 与 RA 的相关研究

1.1 Survivin 简介 Survivin 是 1997 年 Ambrosini 发现的凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis of protein, IAP) 家族成员之一, 其蛋白由 142 个氨基酸组成, 相对分子质量为 16.5×10^3 。Survivin 不仅是机体内调控细胞凋亡和细胞周期重要原件之一, 也是迄今发现的最强的凋亡抑制因子^[4]。一般而言, Survivin 在分化成熟的组织中不表达或低表达, 在健康成人的胸腺、血管内皮细胞、睾丸和分泌期子宫内膜仅少量表达, 高表达于各种胚胎组织, 而在各种恶性肿瘤中则过量表达^[5]。近年来研究发现, Survivin 异常表达与 RA 关系密切, 2007 年 Svensson 等^[6]发现高水平的 Survivin 对于 RA 病程中放射学改变的进程是一个独立的预测因子。Bokarewa 等^[7]的研究表明, Survivin 的表达与 RA 的关节侵袭程度呈正相关, 而血清中的 Survivin 抗体减缓这种侵袭过程。还有研究显示改变病情的抗风湿药可降低 Survivin 水平^[8], 并且用 Survivin 反义寡核苷酸下调 Survivin 表达可以导致 IL-6 水平下降从而减轻炎症反应, 这些都表明 Survivin 参与调节关节疾病的侵蚀过程而其特异性抗体对其自身的免疫反应间接的保护关节不被侵蚀。由上述可见, Survivin 对于类风湿关节炎的诊断及预后的评估预测有重要意义。

1.2 Survivin 在 RA 中的抗凋亡途径

1.2.1 Survivin 结合 caspase 家族蛋白实现抗凋亡 机体内的凋亡途径包括直接凋亡途径和间接凋亡途径。直接凋亡途径又称为线粒体/细胞色素 C 介导通路^[9], 线粒体可释放细胞色素 C 到细胞质内, 细胞色素 C 可与凋亡相关因子 1 结合, 促使 pro-caspase-9 与其结合形成凋亡小体, 从而使无活性的 pro-caspase-9 变成高活性的 caspase-9, caspase-9 能激活其他的如 caspase-2、caspase-3、caspase-7 及 caspase-8 等 caspase 家族蛋白, 从而诱导细胞凋亡^[10]。最新的研究显示: caspase 家族蛋白高表达于 RA 病变关节组织, 而 Survivin 能与滑膜组织中 caspase 家族中的成员, 特别是 caspase-9、caspase-3 及 caspase-7 特异性结合, 从而阻止了细胞凋亡, 进而促进了滑膜组织的异常生长, 导致了 RA 的发生和发展^[11]。

1.2.2 Survivin 与 Smac/DIABLO 作用实现抗凋亡 Smac/DIABLO 蛋白是由线粒体分泌的一种凋亡蛋白, 其在细胞凋亡中主要的作用为消除凋亡抑制蛋白。Smac/DIABLO 蛋白在机体内可促进 pro-caspase-3 蛋白水解激活为有高活性的 caspase-3 的酶蛋白, 而 Survivin 可与 caspase-3 直接结合达到抗凋亡的作用^[12]。有研究表明, Survivin 可与 Smac/DIABLO 蛋白直接结合, 生成蛋白多聚体, 这种蛋白多聚体可导致相关病变组织 XIAP 活性明显增加, XIAP 有比 Survivin 更强的抗凋亡机制, 其途径也为结合 caspase-3 最终达到抗凋亡。而 Smac/DIABLO 在滑膜病变组织部位分泌较多, 其抗凋亡机制可能为 Survivin 与滑膜组织中 Smac/DIABLO 直接结合, 进一步致使 XIAP 活性增加, XIAP 与 caspase-3 直接结合, 最终达到了抗凋亡, 导致滑膜组织异常增生^[13]。

1.2.3 Survivin 抑制 p53 活性 p53 是重要的肿瘤抑制基因, 其主要编码一种相对分子质量为 53×10^3 的蛋白质, 所以命名为 p53。该基因最初被认为是一种抑癌基因, 但随着近十年研

究的深入, p53 作为抑制细胞生长的基因的功能逐渐被揭示出来。一般而言, p53 介导的细胞信号转导途径在调节细胞正常生命活动中起重要作用, p53 蛋白能与 DNA 特异结合, 其活性受乙酰化、磷酸化、泛素化和甲基化等翻译后修饰调控。但是最新的研究表明, p53 也表达于关节病变的滑膜组织, 而 Survivin 作为抗凋亡蛋白与 p53 互为竞争关系, 其在滑膜组织可抑制 p53 的活性, 导致了滑膜组织的异常增生^[14]。

2 VEGF 在 RA 中的促血管新生作用

2.1 VEGF 简介 VEGF 是高度保守的同源二聚体糖蛋白, 由于 mRNA 不同的剪切方式, VEGF mRNA 经剪切产生出 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF185、VEGF206 等至少 5 种蛋白形式。VEGF 被认为是血管新生过程中的核心因子, 组织内促血管内皮细胞生长因子和抗血管内皮细胞生长因子同时存在, 且保持相对平衡, VEGF 可明显调节血管的发展, 通过结合到相应数量受体调节血管和淋巴管生成^[15]。近年来发现, VEGF 蛋白也高表达与滑膜组织, 其可能与 RA 滑膜组织中血管的形成密切相关。

2.2 VEGF 在 RA 中的促血管新生途径

2.2.1 VEGF 直接促 RA 中的血管新生 VEGF 可在很多健康成人和动物组织中表达, 但一般水平表达较低, 在缺血、缺氧特别是肿瘤细胞中, 由于血管生成的需要, VEGF 无论是在 mRNA 的水平还是在蛋白水平均有过量的表达。有研究表明 RA 患者滑膜组织能够分泌 VEGF, 其细胞来源主要是滑膜衬里层细胞及滑膜下层巨噬样细胞和成纤维样细胞, 相关的体外试验也证明了关节炎的滑膜细胞能够分泌较高水平的 VEGF^[16]。VEGF121、VEGF145 和 VEGF165 本身作为血管内皮细胞生长因子, 直接作用于血管内皮细胞促进其增殖。新生血管被认为是形成和维持 RA 血管翳的一个重要因素, 同时抑制血管生成的药物被证实可有效缓解 RA 的病情^[17]。

2.2.2 VEGF 打破血管新生平衡 健康人关节滑膜组织中, 血管新生的平衡对维持其关节的稳定性与连贯性发挥着至关重要的作用, 当受到外周环境刺激时, VEGF 过量表达, 导致维持血管平衡的调控被打破, 以致血管在滑膜组织中过量增生, 最终导致了 RA 的发生。Kasama 等^[18]发现, 活动期 RA 患者滑液中中性粒细胞所含的 VEGF 比稳定期患者显著增多, 也比处于活动期的 RA 患者外周血中性粒细胞所含的 VEGF 明显增多。Hashimoto 等^[19]也提出 RA 血清 VEGF 水平与疾病严重程度及并发症的出现存在相关性, 另外, 治疗后血清 VEGF 水平明显低于治疗前, 而且临床症状的改善与其水平下降有关。鉴于 VEGF 在 RA 关节侵蚀和破坏中的重要作用, 通过对 VEGF 表达的抑制、使用 VEGF 抗体或可溶型受体、阻断下游信号的转导等将可能作为治疗 RA 的潜在靶点。

2.2.3 VEGF 干扰抑制树突细胞途径 树突细胞也称 DC 细胞, 是一种兼具分支或树突状形态及吞噬功能, 又能提呈抗原的细胞, 其在机体内直接受 T 细胞和 B 细胞控制。研究显示, VEGF 可明显干扰树突细胞的正常生理生化功能, 干扰关节滑膜细胞的正常代谢, 最终促使了 RA 的发生和发展。

3 Survivin 与 VEGF 相互作用

另外, 多份研究均提示, Survivin 可与许多血管调节因子, 特别是 VEGF 相互作用。Survivin 表达异常增高则促进 VEGF 诱导的内皮细胞增殖和三维毛细血管网的形成^[20]。在 VEGF 诱导下, 内皮细胞中 Survivin 表达增强, 抑制内皮细胞

凋亡,促进血管生成^[21]。Mesri 等^[22]发现用反义技术使内皮细胞 Survivin 表达缺失,可抑制 VEGF 介导的内皮细胞保护作用,促进内皮细胞的凋亡和血管的退行性变,进而阻抑血管新生。Survivin 与 VEGF 相互作用,最终也是 RA 发生和发展的关键。

4 小 结

Survivin 及 VEGF 与 RA 的发生密切相关,其机制主要是通过 Survivin 的抗凋亡与 VEGF 促进血管新生实现的,且 Survivin 与 VEGF 相互作用,共同促成 RA 发生和发展。尽管当前 Survivin 及 VEGF 促进 RA 发生和发展的机制还有未明之处,但是相信随着对 RA 发病机制研究的不断深入,Survivin、VEGF 在 RA 中的作用及关系将被逐步阐明,相关 Survivin 及 VEGF 的下游分子可能会不断被发现,为 RA 的生物靶向治疗奠定基础。

参考文献:

- [1] Orozco G, Eyre S, Hinks A, et al. Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3): 463-468.
- [2] Xu K, Xu P, Yao JF, et al. Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(2): 229-237.
- [3] Lee H, Kashiwakura J, Matsuda A, et al. Activation of human synovial mast cells from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients in response to aggregated IgG through Fcγ receptor I and Fcγ receptor II [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1): 109-119.
- [4] Kelly RJ, Lopez-Chavez A, Citrin D, et al. Impacting tumor cell-fate by targeting the inhibitor of apoptosis protein survivin[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 35.
- [5] Szafer-Glusman E, Fuller MT, Giansanti MG. Role of Survivin in cytokinesis revealed by a separation-of-function allele[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(20): 3779-3790.
- [6] Svensson B, Hafstrom I, Forslind K, et al. Circulating survivin, a novel and independent predictor of joint destruction in early rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(20): 523-530.
- [7] Bokarewa M, Lindblad S, Bokarew, et al. Balance between survivin, a key member of the apoptosis inhibitor family, and its specific antibodies determines erosivity in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(5): 349-358.
- [8] O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, et al. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(2): 393-398.
- [9] Hyman BT, Yuan J. Apoptotic and non-apoptotic roles of caspases in neuronal physiology and pathophysiology[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(6): 395-406.
- [10] Anderson EJ, Rodriguez E, Anderson CA, et al. Increased

propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1): H118-H124.

- [11] Audo R, Combe B, Coulet B, et al. The pleiotropic effect of TRAIL on tumor-like synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients is mediated by caspases[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(9): 1227-1237.
- [12] Kato M, Ospelt C, Gay RE, et al. Dual role of autophagy in stress-induced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66(1): 40-48.
- [13] Dharmapatni AA, Smith MD, Findlay DM, et al. Elevated expression of caspase-3 inhibitors, survivin and XIAP correlates with low levels of apoptosis in active rheumatoid synovium[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(1): R13.
- [14] Xiao P, Hao Y, Zhu X, et al. p53 contributes to quercetin-induced apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 272-278.
- [15] Lu KV, Bergers G. Mechanisms of evasive resistance to anti-VEGF therapy in glioblastoma[J]. *CNS Oncol*, 2013, 2(1): 49-65.
- [16] Lichtenberger BM, Tan PK, Niederleithner H, et al. Autocrine VEGF signaling synergizes with EGFR in tumor cells to promote epithelial cancer development[J]. *Cell*, 2010, 140(2): 268-279.
- [17] Jiang M, Xiao C, Chen G, et al. Correlation between cold and hot pattern in traditional Chinese medicine and gene expression profiles in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med*, 2011, 5(2): 219-228.
- [18] Kasama T, Kobayashi K, Yajima N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor by synovial fluid neutrophils in rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121(3): 533-538.
- [19] Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in sera of patients with rheumatic diseases[J]. *Mod Rheumatol*, 2003, 13(2): 129-134.
- [20] Thomas R. Dendritic cells and the promise of antigen-specific therapy in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(1): 204.
- [21] Song J, Cao L, Li Y. RNA interference mediated inhibition of survivin and VEGF in pancreatic cancer cells in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1651-1655.
- [22] Mesri M, Mbrales RM, Ackeman EJ, et al. Suppression of vascular endothelial growth factor mediated endothelial cell protection by surviving targeting[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(5): 1757-1765.