

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2018.05.012

肥大细胞在肿瘤血管新生中的作用

周晓鹰^{1,2}, 蒋媛¹, 魏涛¹

(1. 常州大学 制药与生命科学学院, 江苏 常州 213164; 2. 英国南安普顿大学 医学院, 南安普顿 SO16 6YD)

摘要:血管新生是由内皮细胞介导的动态过程,是从已存在的血管结构处形成新的血管,该过程受到血管微环境中促血管生成因子和抗血管生成因子之间平衡的高度调节,并有细胞外基质蛋白,粘附分子和蛋白水解酶的参与,在肿瘤的发生、发展和进程中有着重要的作用。研究表明,肥大细胞是肿瘤浸润的关键的宿主细胞,并且与肿瘤有关的血管新生和肿瘤生长有着密切联系。在病理条件下,肥大细胞激活并释放一系列促血管生成因子,其中包括特异性蛋白酶,如胰蛋白酶和类糜蛋白酶,在介导血管新生、促进肿瘤的发展中起着重要作用。对肥大细胞的生物学特性及其特异性蛋白酶与血管新生的关系的研究,为抑制肿瘤血管新生提供新的策略。

关键词:血管新生;肥大细胞;类胰蛋白酶;类糜蛋白酶;肿瘤

中图分类号:R 730.5

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2018)05-0081-06

The Function of Mast Cell during Tumor Angiogenesis

ZHOU Xiaoying^{1,2}, JIANG Yuan¹, WEI Tao¹

(1. School of Pharmaceutical Engineering and Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. The School of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK)

Abstract: The angiogenesis refers to the formation of new blood vessels from pre-existing vascular structures, which is a dynamic process mediated by endothelial cells. This process is highly regulated by the balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors in the vascular microenvironment, involving extracellular matrix proteins, adhesion molecules and proteolytic enzymes. It plays a crucial role in the cancer genesis, growth and progression of human tumors. Studies indicate that mast cell is

收稿日期:2018-03-20。

基金项目:常州大学高层次人才引进启动基金(ZMF14020066);常州科技局国际交流研究基金(CZ20150014);英国 British Medical Research Council, UK (G0500729)。

作者简介:周晓鹰(1957—),女,博士,常州大学外籍特聘教授,英国南安普顿大学客座教授。E-mail: xiaoyingzhou@cczu.edu.cn

引用本文:周晓鹰,蒋媛,魏涛. 肥大细胞在肿瘤血管新生中的作用[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018, 30(5): 81-86.

the key host cell in the tumor infiltrate, with important consequence on tumor-associated angiogenesis and tumor growth. Activation of Mast cells releases a series of pro-angiogenic factors, in which the specific proteases, tryptase and chymase, play an important role in mediating angiogenesis and promoting tumor development. This review clarifies the biological characteristics of mast cell and the relationship between its specific proteases and angiogenesis, which provides a new therapeutic perspective for tumor angiogenesis.

Key words: angiogenesis; mast cell; tryptase; chymase; tumor

肥大细胞(MC)是一种粒细胞免疫细胞,主要分布在与外部环境接触的组织中,如皮肤,呼吸道,消化道等。1878年 Ehrlich 发现在肿瘤周围存在肥大细胞,肥大细胞在慢性炎症组织中数目增加,可能对受破坏的细胞提供营养支持^[1]。大量研究表明,肥大细胞在多种肿瘤周围聚集,并主要集中在肿瘤血管周围,例如恶性黑色素瘤,乳腺癌和直肠癌^[2-4]。

20 世纪初,Goldmann^[5]假设了血管系统对肿瘤生长的重要性。然而,直到 1971 年,Folkman^[6]才通过实验表明,肿瘤生长依赖于血管生成,并提出使用抗血管生成的疗法治疗癌症。如今,研究表明,肿瘤血管生成诱导肿瘤生长、侵袭和转移,对癌症发展至关重要^[7-8]。血管新生是一个动态的过程,促血管生成因子和抗血管生成因子之间平衡的变化通常是静止的内皮细胞被激活,引发了一系列表征血管生成过程的连续反应,包括细胞外基质(ECM)降解,内皮细胞的迁移和增殖,新形成血管的空间分布,新 ECM 的沉积,外膜细胞的动员用于血管稳定,并且在平衡中以抑制血管生成为目的,使内皮细胞恢复到其静止状态。在许多类型的肿瘤中,肥大细胞与血管生成和肿瘤发展密切相关^[6-7]。肥大细胞最主要的作用就是通过其特有的化学介质来刺激血管生成从而导致肿瘤的生长和发展。在肿瘤环境中,肥大细胞是血管生成和组织重构的重要因素^[8-9]。

1 肥大细胞的起源

肥大细胞起源于骨髓的造血祖细胞,以前体的形式在血液中流动^[10]。起源于造血系统的细胞一般在释放到血液之前已经在骨髓中分化和成熟,但是肥大细胞不同,它以不成熟的肥大细胞祖细胞形式在血液中移动到器官和周边组织并且在这里完全成熟。在一些细胞因子,例如干细胞因子(SCF),神经生长因子以及白介素-3(IL-3),IL-4 和 IL-9 的作用下,肥大细胞会被细胞因子引导到组织中成熟^[11-12]。同时,SCF 在肥大细胞发展、成熟和内稳态的过程中起着重要的作用。SCF 是络氨酸激酶受体的配体,主要在基质细胞膜表面表达,或释放到微环境中。

2 肥大细胞的分布

肥大细胞的组织分布很广泛,主要分布在宿主和外部环境的界面。这些地方可能有病原体的侵入或者接触到有害物质,例如皮肤,呼吸道黏膜和胃肠道^[11]。肥大细胞结缔组织中分布较密,特别是上皮区域和血管,神经,平滑肌细胞,黏液腺和毛囊周围的结缔组织。肥大细胞分布依赖于肥大细胞祖细胞招募,生存以及所在组织器官中的成熟机制^[13]。

在人体中,类糜蛋白酶和类胰蛋白酶是肥大细胞颗粒的主要成分,根据这些酶表达的不同,将肥大细胞分为两个亚型,只表达类胰蛋白酶的称为 MC_T,类胰蛋白酶和类糜蛋白酶都表达的被称为 MC_{TC}^[14]。在老鼠体内依据其形态,位置以及颗粒酶的成分,主要有两个重要的肥大细胞亚型,黏膜肥大细胞(MMC)和结缔组织肥大细胞(CTMC)。老鼠肥大细胞酶-1(mMCP-1)和 mMCP-2 存在于 MMC 中,然而 mMCP-4, mMCP-5 和 mMCP-6 以及羧肽酶 A 存在于 CTMC 中。

3 肥大细胞和血管生成

血管生成过程依赖于促血管因子、细胞外基质(ECM)蛋白、粘附分子及其他的受体以及水解酶的激活^[15]。众所周知,血管内皮生长因子(VEGF),纤维母细胞生长因子(FGF),转化生长因子(TGF)- β ,血小板源性生长因子(PDGF),IL-8和血管紧张素I都可以刺激血管生成^[16-17]。临近血管组织的肥大细胞与血管生成有着重要的联系。此外,肥大细胞在这个过程中的作用最主要是它可以释放大量血管生成介质,其中包括血管紧张素I,FGF-2,VEGF,IL-8,TGF- β ,肿瘤坏死因子- α ,组胺,肝素,类胰蛋白酶和类糜蛋白酶以及其他介质^[18]。这些肥大细胞介质可以在血管生成的不同阶段起作用,例如ECM降解,内皮细胞的迁移和增殖,新血管的生成和分布,ECM的合成和外膜细胞的可动化^[8]。研究表明,在血管生成的起始,肥大细胞通过激活基质金属蛋白酶(MMP)和纤溶酶原激活物来降解ECM。体内体外研究表明,mMCP-4在Pro-MMP-2和Pro-MMP-9转化为活性MMP-2和MMP-9的过程有着重要的作用,并且这些物质在ECM重构和血管生成中都有作用^[19]。尽管,大多数的血管生成介质并不是只有肥大细胞独有的,但是肥大细胞特异性蛋白酶(类胰蛋白酶和类糜蛋白酶)在血管生成中作用越来越显著^[20-21]。

4 类胰蛋白酶和血管新生

肥大细胞类胰蛋白酶是中性的丝氨酸蛋白酶的四聚体,分子质量为134ku。每一个肥大细胞中包含10pg的类胰蛋白酶^[22]。第一次报道类胰蛋白酶和肿瘤血管生成的关系是把焦点放在类胰蛋白酶作为肥大细胞的特异性标志物^[23]。Kankkunen等^[24]是最早研究这种关系的,他们分析了类胰蛋白酶和类糜蛋白酶阳性的肥大细胞在恶性和良性乳腺肿块中的分布,类胰蛋白酶阳性的肥大细胞的在恶性肿瘤块的数目是其在良性肿块中的4倍之多,并且主要分布在肿瘤的“侵入带”边缘。随后,更多的人研究类胰蛋白酶和恶性肿瘤的关系,例如肺腺癌、脑癌、胰腺癌、B细胞慢性淋巴细胞白血病、黑素瘤、乳腺癌、胃肠癌和直肠癌^[4,6,25-29]等。这些研究类胰蛋白酶阳性的肥大细胞和血管生成关系的结果表明肿瘤侵袭和不良预后是正相关的^[29-30]。

Blair等通过小管形成实验研究类胰蛋白酶在体外诱导血管生成。他们发现,类胰蛋白酶可以增加人类皮肤微血管内皮细胞的毛细血管样结构和增殖,蛋白酶抑制剂抑制了这一过程^[23]。Coussens等使用动物上皮癌模型发现,在发育不良阶段,血管的变化意味着在低病变部位血管生成由血管静止向适度的新血管生成转变,同时该阶段也发现有类胰蛋白酶的浓度升高。在老鼠的皮肤癌中,类胰蛋白酶的表达和活性都有增加^[31]。

最近,Wang等发现,心肌微血管内皮细胞在与肥大细胞颗粒共培养后,有明显迁移,增殖和毛细血管样现象。但是在与类胰蛋白酶或类糜蛋白酶抑制剂共培养后,肥大细胞颗粒引起血管生成的现象与之前不同,类胰蛋白酶效果更明显^[32]。

5 类糜蛋白酶和血管新生

类糜蛋白酶属于丝氨酸蛋白酶家族,是单体的肽链内切酶^[33]。在肥大细胞内,类糜蛋白酶以活性酶形式存在;在分泌粒中,与肝素以高分子配合物结合。在分泌之前,类糜蛋白酶被二肽酶I激活。类糜蛋白酶一旦分泌到细胞外液,它仍然与肝素形成蛋白聚糖的形式存在,这样可以保护类糜蛋白酶不被细胞外液存在的内源性抑制剂所抑制^[34]。肥大细胞中的类糜蛋白酶存在血管、心脏和其他许多组织周边^[33]。

Muramatsu^[35]采用的仓鼠海绵体移植血管生成模型说明了类糜蛋白酶涉及到血管生成中的可能

性。转染人类类糜蛋白酶酶原 cDNA 或在海绵体移植处注射提纯过的类糜蛋白酶都可证实类糜蛋白酶是一种强有力的促血管生成因子,加入类糜蛋白酶抑制剂后,血管生成效果明显减弱。同时他们也继续研究在血管生成中类糜蛋白酶可作为代替产生血管紧张素 II 的酶^[36]。

MCP-5 在由类糜蛋白酶引起的血管生成中成为一个关键的角色。与正常组对比,rMCP-5 的 mRNA 在肉芽肿组织中的水平很高。并且,在肉芽肿形成过程中的血管生成过程可以被糜蛋白酶抑制剂所阻止,该过程可通过特定的反义寡核苷酸阻断 rMCP-5^[37]。De Souza Jr^[38]报道在老鼠皮肤肿瘤恶化过程中,肥大细胞和血管数目以及血管内径都增加。mMCP-5 没有在正常组中表达,但是在肿瘤进程的各个过程中都有表达。总的类糜蛋白酶活性和 mMCP-5 表达在肿瘤发展过程中都增加了。

在肺腺癌中,肥大细胞的数量比正常组织的要多并且 MC_{TC} 亚型的肥大细胞占总的肥大细胞比例也比正常肺组织中要多很多。进一步研究表明,MC_{TC} 亚型肥大细胞的聚集与肺腺癌的不良预后有关^[39]。

6 结论与展望

“血管新生开关”就是已有血管从促血管生成表型到血管生成表型的过程^[40]。该过程允许新血管系统的形成,并且在肿瘤的生长和转移过程中必不可少。血管新生是一个复杂的过程,其中涉及到各种促血管因子、黏附分子以及水解酶之间的相互作用^[15]。自从 1987 年 Ehrlich 第一次报道了肥大细胞在肿瘤处会聚集,后续对其研究日益增加,肥大细胞在肿瘤中的作用也愈发重要。肥大细胞及其特异性蛋白酶(类胰蛋白酶和类糜蛋白酶)都参与到血管新生的各个过程,并且都可以促进血管新生的过程^[21]。因此肥大细胞的特异性蛋白酶不仅可以作为不同病理环境中的生物标志物,而且作为一个有前途的治疗靶点^[30]。抑制肿瘤的发展可以通过抑制其血管新生,即抑制这些促进血管新生的相关细胞和细胞介质而实现治疗肿瘤的目的。

参考文献:

- [1]CRIVELLATO E,BELTRAMI C A,MALLARDI F,et al. Paul Ehrlich's doctoral thesis: a milestone in the study of mast cells [J]. British Journal of Haematology,2003,123(1):19-21.
- [2]RIBATTI D,ENNAS M G,VACCA A,et al. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma [J]. European Journal of Clinical Investigation,2003,33(5):420-425.
- [3]MARECH I,AMMENDOLA M,GADALETA C,et al. Possible biological and translational significance of mast cells density in colorectal cancer [J]. World Journal of Gastroenterology, 2014,20(27):8910-8920.
- [4]FAKHRJOU A,NAGHAVI-BEHZAD M,MONTAZERI V,et al. The relationship between histologic grades of invasive carcinoma of breast ducts and mast cell infiltration [J]. South Asian Journal of Cancer,2016,5(1):5-7.
- [5]GOLDMANN E. The growth of malignant disease in man and the lower animals, with special reference to the vascular system [J]. Lancet,1907,170(4392):1236-1240.
- [6]FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. New England Journal of Medicine,1971,285(21):1182-1186.
- [7]RANIERI G,GADALETA C D,Patruno R,et al. A model of study for human cancer: spontaneous occurring tumors in dogs [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology,2013, 88(1):187-197.
- [8]RANIERRI G,PANTALEO M,PICCINNO M,et al. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in human and pet tumours with special reference to breast cancer: a comparative review [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology,2013,88(2):293-308.

- [9]OZDEMIR O. The role of mast cell density in tumor-associated angiogenesis and survival of squamous cell carcinoma of the lung [J]. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*,2015,11(4):1041.
- [10]RIBATTI D. Mast cells as therapeutic target in cancer [J]. *European Journal of Pharmacology*,2015,778:152-157.
- [11]RIBATTI D,CRIVELLATO E. Mast cells,angiogenesis,and tumor growth [J]. *Biochim Biophys Acta*,2010,1822(1):2-8.
- [12]MALTBY S,KHAZAIE K,MCNAGNY K M. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation [J]. *Biochim Biophys Acta*,2009,1796(1):19-26.
- [13]GURISH M F,AUSTEN K F. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets [J]. *Immunity*,2012,37(1):25-33.
- [14]YONG L C. The mast cell: origin, morphology, distribution, and function [J]. *Experimental & Toxicologic Pathology*,1997,49(6):409-424.
- [15]HOGABOAM C,KUNKEL S L, STRIETER R M,et al. Novel role of transmembrane SCF for mast cell activation and eotaxin production in mast cell-fibroblast interactions [J]. *Journal of Immunology*,1998,160(12):6166-6171.
- [16]SCHMETZER O, VALENTIN P,CHURCH M K,et al. Murine and human mast cell progenitors [J]. *European Journal of Pharmacology*,2015,778:2-10.
- [17]IRANI A A,SCHECHTER N M,CRAIG S S,et al. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,1986,83(12):4464-4468.
- [18]RISAU W. Mechanisms of angiogenesis [J].*Nature*,1997,386(6626):671-674.
- [19]LEE S H,JEONG D,HAN Y S,et al. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis [J]. *Annals of Surgical Treatment & Research*,2015,89(1):1-8.
- [20]BLANK S,DECK C,DREIKHAUSEN L,et al. Angiogenic and growth factors in gastric cancer [J]. *Journal of Surgical Research*,2015,194(2):420-429.
- [21]RIBATTI D,CRIVELLATO E,CANDUSSIO L,et al. Mast cells and their secretory granules are angiogenic in the chick embryo chorioallantoic membrane [J]. *Clinical & Experimental Allergy*,2001,31(4):602-608.
- [22]TCHOUGOUNOVA E,LUNDEQUIST A,FAJARDO I,et al. A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloprotease-9 and pro-matrix metalloprotease-2 [J]. *Journal of Biological Chemistry*,2005,280(10):9291-9296.
- [23]DA D S J,SANTANA A C,DA S E,et al. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis [J]. *Biomed Research International*,2015,2015:1-13.
- [24]RIBATTI D,RANIERI G. Tryptase,a novel angiogenic factor stored in mast cell granules [J]. *Experimental Cell Research*,2015,332(2):157-162.
- [25]VITTE J. Human mast celltryptase in biology and medicine [J]. *Molecular Immunology*,2015,63(1):18-24.
- [26]BLAIR R J,MENG H,MARCHESE M J,et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation [J]. *Journal of Clinical Investigation*,1997,99(11):2691-2700.
- [27]KANKKUNEN J P,HARVIMA I T,NAUKKARINEN A. Quantitative analysis of tryptase and chymase containing mast cells in benign and malignant breast lesions [J]. *International Journal of Cancer*,1997,72(3):385-388.
- [28]MEHDAWI L,OSMAN J,TOPI G,et al. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients [J]. *Acta Oncologica*,2016,55(12):1-9.
- [29]AMMENDOLA M,LUCA R D,SQUICCIARINO A,et al. Mast cell positivity to tryptase correlates with metastatic lymph nodes in gastric cancer patients underwent to surgery [J]. *European Journal of Surgical Oncology*,2016,42(9):S156.
- [30]GUO X,ZHAI L,XUE R,et al. Mast cell tryptase contributes to pancreatic cancer growth through promoting angiogenesis via activation of angiopoietin-1 [J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2016,17(6):834-844.

- [31] MÁSLI ŃSKA D, WOŹNIAK R, KALISZEK A, et al. Phenotype of mast cells in the brain tumor. Capillary heman-gioblastoma [J]. *Folia Neuropathologica*, 1999, 37(3): 138-142.
- [32] ANDREA M, NICOLA S, CONCETTA S, et al. High density of tryptase-positive mast cells in human colorectal cancer: a poor prognostic factor related to protease-activated receptor 2 expression [J]. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2013, 17(8): 1025-1037.
- [33] AMMENDOLA M, LEPORINI C, MARECH I, et al. Targeting mast cells tryptase in tumor microenvironment: a potential antiangiogenetic strategy [J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014: 154702.
- [34] COUSSENS L M, RAYMOND W W, BERGERS G, et al. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis [J]. *Genes & Development*, 1999, 13(11): 1382-1397.
- [35] WANG Z H, ZHU W, TAO J P, et al. Stimulated mast cells promote maturation of myocardial microvascular endothelial cell neovessels by modulating the angiopoietin-Tie-2 signaling pathway [J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2013, 46(11): 920-928.
- [36] URATA H, KINOSHITA A, MISONO K S, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1990, 265(36): 22348-22357.
- [37] CAUGHEY G H. New developments in the genetics and activation of mast cell proteases [J]. *Molecular Immunology*, 2002, 38(16/18): 1353-1357.
- [38] MURAMATSU M, KATADA J, HAYASHI I, et al. Involvement of chymase in angiogenesis in hamster sponge granulomas [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacologica Japonica*, 1999, 114: 48-54.
- [39] MURAMATSU M, YAMADA M, TAKAI S, et al. Suppression of basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis by a specific chymase inhibitor, BCEAB, through the chymase-angiotensin-dependent pathway in hamster sponge granulomas [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2002, 137(4): 554-560.
- [40] RUSSO A, RUSSO G, PETICCA M, et al. Inhibition of granuloma-associated angiogenesis by controlling mast cell mediator release: role of mast cell protease-5 [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2005, 145(1): 24-33.
- [41] JR D S D, TOSO V D, CAMPOS M R, et al. Expression of mast cell proteases correlates with mast cell maturation and angiogenesis during tumor progression [J]. *Plos One*, 2012, 7(7): e40790.
- [42] NAGATA M, SHIJUBO N, WALLS A F, et al. Chymase-positive mast cells in small sized adenocarcinoma of the lung [J]. *Virchows Archiv*, 2003, 443(4): 565-573.
- [43] RIBATTI D, NICO B, CRIVELLATO E, et al. The history of the angiogenic switch concept [J]. *Leukemia*, 2007, 21(1): 44-52.

(责任编辑:殷丽莉)