

· 综 述 ·

## CD105在动脉粥样硬化血管新生中的研究进展

戴 淼, 黄 芸\*

(华中科技大学同济医学院附属协和医院综合科, 武汉 430022)

**【摘要】**近年研究发现,在动脉粥样硬化斑块内常常出现病理性新生血管,可促进斑块的发生发展,甚至诱发斑块出血和斑块破裂,是促进稳定型斑块向不稳定型斑块发展的重要机制。如何早期识别易损斑块一直是临床工作的重点和难点。CD105是一种内皮细胞表达的糖蛋白,属于转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )超家族成员之一,是最近多数学者确定的一种最理想的人类内皮细胞增殖的指示剂。本文就CD105的分子结构和功能、CD105与血管新生的关系、抑制血管新生在动脉粥样硬化治疗中的意义及进展进行综述。

**【关键词】** CD105; 动脉粥样硬化; 血管新生

**【中图分类号】** R543.5

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00221

## Role of CD105 in neovascularization of atherosclerotic plaques: a minireview

DAI Miao, HUANG Yun\*

(Department of Integrated Medical Sciences, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**【Abstract】** In recent years, many studies found that there commonly existed atherosclerotic plaque neovascularization, and it might promote the progression of the plaque and even cause plaque hemorrhage and rupture. Thus, plaque neovascularization is an important mechanism that turns stable plaques to vulnerable ones. Early identification of vulnerable plaques has been a key and difficult point in clinical practice. CD105, a glycoprotein expressed in endothelial cells, is a member of the transforming growth factor- $\beta$  superfamily, and is considered as an ideal indicator of human endothelial proliferation. In this review, we summarized the molecular structure and function of CD105, the relationship between this molecule and plaque neovascularization, and the significance and recent progress in anti-angiogenesis for the treatment of atherosclerosis.

**【Key words】** CD105; atherosclerosis; neovascularization

Corresponding author: HUANG Yun, E-mail: huangyun1207@163.com

研究发现,在动脉粥样硬化斑块内常常出现病理性新生血管,这种新生血管是从已存在的微血管床上“芽生”出的以毛细血管为主的血管系统。与泛内皮细胞标志物如CD31、CD34、因子VIII(FVIII)相关抗原等不同的是,CD105仅在处于增殖状态的血管内皮细胞中高表达,而在正常组织血管内皮细胞无或仅微弱表达<sup>[1,2]</sup>,是新生血管的重要标志。本文就CD105的分子结构和功能、CD105与血管新生的关系、抑制血管新生在动脉粥样硬化治疗中的意义及进展进行综述。

### 1 CD105的分子结构与功能

CD105是一种同型二聚体细胞膜糖蛋白,位于

人染色体9q34,相对分子质量为 $18 \times 10^4$ ,由两个相对分子质量约为9.5万的单体通过二硫键连接而成。CD105有两种同型异构体:L-CD105和S-CD105。L-CD105包含633个氨基酸,其胞膜外部分有561个氨基酸残基,跨膜区有25个氨基酸残基,胞膜内有47个氨基酸残基。而S-CD105包含600个氨基酸,与L-CD105的区别在于其胞质尾部仅残余14个氨基酸。CD105的细胞外部分有4个潜在的糖基化位点,分别是第63、96、109和282位氨基酸残基。可被N-糖苷酶或内糖苷酶F修饰,证明是有功能的。在细胞外区域的暴露位置中,即第374~376位点上,CD105蛋白序列中包含着精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽序列(Arg-Gly-Asp, RGD),为内皮细胞膜蛋白中第

一个检测到RGD序列的糖蛋白。

CD105是TGF- $\beta$ 受体复合物的成分之一,属于TGF- $\beta$ 超家族成员。TGF- $\beta$ 对细胞的生长、分化和免疫功能起重要的调节作用。一般来说,TGF- $\beta$ 对间充质起源的细胞有较强刺激作用,而对上皮或神经外胚层来源的细胞起抑制作用。CD105对TGF- $\beta$ 的调节作用主要是抑制其生物学效应。Bozas等<sup>[3]</sup>研究发现,CD105可调节TGF- $\beta$ 受体超家族成分,当CD105高表达时能阻止TGF- $\beta$ 对c-myc mRNA和细胞增殖的下调作用;当抑制CD105表达时,能显著提高TGF- $\beta$ 对内皮细胞增殖和迁移的抑制。通过基因反义技术在翻译水平抑制培养的人内皮细胞CD105的表达,发现TGF- $\beta$ 抑制内皮细胞生长和游走的功能增强,在三维胶原基质系统中,TGF- $\beta$ 不仅降低毛细血管样结构的长度,且可导致缺乏表达CD105的内皮细胞大片死亡,说明随着CD105表达的减弱或消失,TGF- $\beta$ 对内皮细胞的抑制作用增强<sup>[4]</sup>。

## 2 CD105与血管新生的关系

### 2.1 CD105是新生血管的标志

越来越多的研究表明,CD105能调节内皮-间质间的信号传递,参与血管生成过程。Hou等<sup>[5]</sup>研究发现,CD105在头颈部动静脉畸形中显著表达,可能在动静脉畸形的血管生成和血管重建中发挥至关重要的作用,可以用作动静脉畸形血管内皮细胞的特定标志。建立人脐静脉内皮细胞三维新生血管模型,发现在新生血管形成过程中,CD105在血管内皮细胞大量出芽、分支时期明显高表达,而在分支相互连接成网状即相当于体内血管成熟时其表达又明显降低,而抑制CD105的表达可以有效地抑制血管新生,这表明CD105的表达在新生血管的形成过程中起着非常重要的作用<sup>[6]</sup>。

大量研究表明,与泛内皮细胞标志物CD31、CD34、FⅧ相关抗原等相比,CD105标记新生血管更具特异性。Li等<sup>[7]</sup>对53例颈动脉斑块剥离术的病理研究发现,CD105在正常血管中基本不表达,在动脉粥样硬化的微血管尤其是脂质核心周围及纤维帽中的微血管上强表达;而CD31在正常的小血管壁上强表达,在动脉粥样硬化的相同部位的表达较CD105弱,这在一定程度上反映了CD105作为一种血管内皮细胞标志物,特异性更强。研究发现CD34标记的微血管较为成熟,多表现为分支状、肝窦状及芽孢状;而CD105标记的微血管较为幼稚,多表现为圆形或镶嵌状,部分无管腔<sup>[8]</sup>。由此看出作为微血管标志物,CD105在标记新生血管方面优于CD34。FⅧ相关抗原

是一种广泛存在于血管内皮细胞表面的糖蛋白,作为一种血管内皮细胞标记物,特异性较差<sup>[9]</sup>。CD105在处于血管生成过程中的小血管上强表达,而在正常血管上基本不表达。因此对新生血管来说,它是一个潜在的更具特异性的标志物。

### 2.2 CD105与动脉粥样硬化血管新生的关系

近年研究发现,在动脉粥样硬化斑块内常常出现病理性新生血管,可促进斑块的发生发展,甚至诱发斑块出血和斑块破裂,是促进稳定型斑块向不稳定型斑块发展的重要机制。Matsumura等<sup>[10]</sup>发现在动脉粥样硬化的进展过程中,血管新生是一个重要的伴随现象,局部新生血管数量和斑块稳定性密切相关。Luque等<sup>[11]</sup>研究表明,在动脉粥样硬化最早期即有新生血管的生成,随着动脉粥样硬化进展,新生血管的检出率也增加,说明血管新生参与了动脉粥样硬化的发生发展。1999年,Moulton等<sup>[12]</sup>首次从治疗的角度直接证实了斑块内血管新生是动脉粥样硬化发生发展的关键因素。

有关动脉粥样硬化中CD105的研究,Cui等<sup>[13]</sup>对冠心病患者行血管内超声检查,根据斑块的稳定程度分为稳定型斑块组和易损斑块组,测定其血浆可溶性CD105水平,发现易损斑块组CD105的表达较稳定斑块组明显增多,提示血浆可溶性CD105水平可能成为反映动脉粥样硬化斑块不稳定程度的敏感指标。Ikemoto等<sup>[14]</sup>根据血浆可溶性CD105的水平将PCI术后的慢性冠心病患者分成3组,发现浓度最高组的主要不良心血管事件显著高于浓度最低组( $P=0.009$ ),证实CD105可作为预测慢性冠心病(PIC术后)患者的心血管事件的标志物。Li等<sup>[15]</sup>选取了9例平均年龄77岁的尸检患者(冠状动脉造影均提示3支冠脉严重病变),通过组织学和免疫组化方法研究发现,61%的斑块内观察到斑块内出血,80%的病变中发现有血管新生,其中58%的病变表达CD105,微血管CD105阳性表达与斑块易损性呈显著正相关。提示CD105可能作为发生冠状动脉血栓性并发症风险的一个标志。

## 3 抑制血管新生在动脉粥样硬化治疗中的意义及进展

易损斑块的干预研究一直是心血管疾病的研究热点。目前斑块稳定化治疗包括非药物治疗和药物治疗。非药物治疗即一般性治疗措施有戒烟,低盐低脂饮食,糖尿病、高血压病患者严格控制血糖、血压,肥胖患者减肥,避免情绪激动等。药物治疗包括他汀类药物、 $\beta$ -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、

抑制血小板聚集药物、钙离子拮抗剂等。此外局部治疗包括支架治疗、照射疗法以及局部干细胞治疗等。尽管采取上述方法,易损斑块破裂导致临床事件的发生率仍居高不下。近年来随着对易损斑块发生机制研究的深入,人们逐渐认识到动脉粥样硬化斑块内新生血管的形成可能是导致动脉粥样硬化斑块破裂的主要原因。因此,有学者提出拮抗斑块内新生血管的形成可能成为治疗易损斑块的新靶点,有望通过应用抑制血管生成的药物如内皮抑素(endostatin)、血管抑素(angiostatin)或TNP-470等药物来减少斑块内血管新生从而延缓斑块进展。Moulton等<sup>[12]</sup>应用血管生成抑制剂TNP-470和内皮抑素作用于动脉粥样硬化动物模型-载脂蛋白E基因敲除小鼠,发现TNP-470和内皮抑素治疗组的斑块面积均比对照组显著缩小,两者对斑块增生的抑制率分别高达85%和70%,差异非常显著,而治疗组与对照组血液胆固醇水平和内膜斑块平滑肌细胞数量无明显差异。首次证实抑制血管新生在动脉粥样硬化治疗中的重要作用。内皮抑素,血管抑素,canstatin等被证明安全、有效、反复应用不产生毒副作用及耐药性。目前TNP-470及内皮抑素等血管生成抑制剂在美国已进入临床试验阶段。

#### 4 展 望

CD105是一种内皮细胞表达的糖蛋白,属于TGF- $\beta$ 超家族成员之一,其在新生血管内皮细胞上强表达而在正常组织血管内皮细胞不表达或呈低表达,是内皮细胞增殖与新生血管的标志。CD105与血管内皮细胞的密切关系及其独特的分布,提示其有可能成为早期识别动脉粥样硬化易损斑块的敏感指标,对于早期防治急性冠脉综合征等严重心血管事件具有重要的临床意义。当然,有关血管新生在动脉粥样硬化发生、发展中的作用尚未完全阐明,而CD105的分子生物学机制仍需进一步研究,能否将其作为斑块稳定化治疗的靶点,有待进一步探讨。

#### 【参考文献】

[1] Martone T, Rosso P, Albera R. Prognostic relevance of CD105<sup>+</sup> microvessel density in head and neck squamous cell carcinomas patient outcome[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(2): 147-155.

[2] 黄小娟, 齐文慧, 王立, 等. CD31和CD105在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其临床病理意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(6): 544-550.

[3] Bozas G, Terpos E, Gika D, *et al*. Prechemotherapy serum levels of CD105, transforming growth factor beta 2, and vascular endothelial growth factor are associated with

prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2): 248-254.

[4] Li C, Hampson IN, Hampson L, *et al*. CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta 1 on human vascular endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2000, 14(1): 55-64.

[5] Hou F, Dai Y, Dornhoffer JR, *et al*. Expression of endoglin (CD105) and endothelial nitric oxide synthase in head and neck arteriovenous malformations[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(3): 237-243.

[6] 姚永忠, 潘一明, 孙喜太, 等. 血管新生过程中CD105的表达变化及其作用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 10(10): 824-829.

[7] Li C, Mollahan P, Baguneid MS, *et al*. A comparative study of neovascularization in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta 1[J]. *Pathobiology*, 2006, 73(4): 192-197.

[8] 黄如林, 梁杰, 夏琼平, 等. CD34及CD105两种微血管标记物在瘢痕微血管构筑中的比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(11): 1977-1980.

[9] 王乾兴, 谭兵兵, 谭晓珊, 等. FVIII-RAg和CD34标记早孕胎盘绒毛微血管的比较研究[J]. *遵义医学院学报* 2006, 29(1): 38-39.

[10] Matsumura M, Fukuda N, Kobayashi N, *et al*. Effects of atorvastatin on angiogenesis in hindlimb ischemia and endothelial progenitor cell formation in rats[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(4): 319-326.

[11] Luque A, Slevin M, Turu MM, *et al*. CD105 positive neovessels are prevalent in early stage carotid lesions, and correlate with the grade in more advanced carotid and coronary plaques[J]. *J Angiogenesis Res*, 2009, 1(1): 6.

[12] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, *et al*. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Circulation*, 1999, 99(13): 1726-1732.

[13] Cui S, Lu SZ, Chen YD, *et al*. Relationship between intravascular ultrasound imaging features of coronary plaques and soluble CD105 level in patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(7): 595-597.

[14] Ikemoto T, Hojo Y, Kondo H, *et al*. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(4): 344-351.

[15] Li X, van der Meer JJ, van der Loos CM, *et al*. Microvascular endoglin(CD105) expression correlates with tissue markers for atherosclerotic plaque vulnerability in an ageing population with multivessel coronary artery disease[J]. *Histopathology*, 2012, 61(1): 88-97.

(编辑: 王雪萍)