

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.049

角质细胞生长因子(KGF)研究进展

李 云¹ 吴再峰² 张 健¹ 蒋淑婉¹ 陈 鹤^{1△}

(1 哈尔滨医科大学基础学院 病理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150081; 2 齐齐哈尔市第一医院骨二科 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:角质细胞生长因子(KGF)属于成纤维细胞生长因子(FGFs)家族的成员之一,又称 FGF-7,最早由 Rubin 等(1980)从人类胎肺成纤维细胞培养液中分离提纯获得的。人 KGF 的 cDNA 编码一含 194 个氨基酸的单链多肽,其分子量为 26-28KD。KGF 由各种来源的间质细胞分泌,与肝素有较强的亲和力,其受体 KGFR 属于蛋白酪氨酸激酶受体家族,目前已知该家族主要包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四位成员,KGFR 由 FGFR2 基因编码,为 FGFR-2 的剪接形式,即 FGFR2III b,其主要分布于上皮细胞,KGF 与靶细胞膜上的受体 KGFR 特异性结合后,促使受体自身磷酸化,从而启动细胞内信号级联反应,进而发挥多种生物学功能:参与组织器官发育、促进细胞增殖及组织损伤修复、减少放化疗引起的副作用,尤其与癌症的发生发展有着密切的联系。该文就 KGF 的研究进展进行综述。

关键词:角质细胞生长因子;角质细胞生长因子受体;生物学功能

中图分类号:Q26,Q291 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)19-3791-03

Advances in Research for the Role of Keratinocyte Growth Factor

LI Yun¹, WU Zai-feng², ZHANG Jian¹, JIANG Shu-wan¹, CHEN He^{1△}

(1 Department of pathology, College of Basic Medical Sciences, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China;

2 The Second Department of Orthopedics, the First Hospital of Qiqihaer City, Qiqihaer, Heilongjiang, 161000, China)

ABSTRACT: Keratinocyte growth factor (KGF, fibroblast growth factor-7 (FGF-7)) was first isolated from the conditioned medium of the human embryonic lung fibroblast cell line, which was purified as a monomeric polypeptide with an apparent molecular mass of 26-28 kDa. KGF is a strong affinity for Heparin and mainly synthesized by mesenchymal cells. KGF receptor (KGFR), a member of the tyrosine kinase receptors family including FGFR1, FGFR2, FGFR3 and FGFR4, is encoded by IIIb variants of the BEK/FGFR2 gene (FGFR2b), which is expressed exclusively by various types of epithelial cells. It has been extensively proved that KGF exerts its biological functions through binding to its specific receptor KGFR, including stimulating cell proliferation, migration, and differentiation in response to injury and tissue repair, especially also correlating with the development of the tumor.

Key words: KGF; KGFR; Biological functions

Chinese Library Classification(CLC): Q26, Q291 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)19-3791-03

前言

角质细胞生长因子(KGF)从属于成纤维母细胞生长因子家族(FGFs),又称 FGF-7,主要由间质细胞产生,其受体 KGFR 主要分布于上皮组织,是 FGFR-2 基因编码的一种酪氨酸激酶亚型,KGF 与 KGFR 特异性结合从而发挥多种生物学功能,如参与组织器官发育、促进细胞生长增殖及创伤愈合、防治对放化疗带来的副作用,并且在肿瘤的发生、发展中也起到重要作用。

1 角质细胞生长因子(KGF)的基本特性及受体 KGFR 的基本特性

KGF 最初由 Rubin 等(1980)从人类胎肺成纤维细胞培养液中提纯,是分子量为 26-28KD 的单链多肽。人 KGF 的 cDNA 编码的蛋白由 194 个氨基酸组成,包括一段由 21 个氨基酸组

成信号肽与一潜在的天冬氨酸结合的糖基化位点。目前已构建成了重组人 KGF 基因并实现了在大肠杆菌中的表达,当在细菌中表达时,其分子量约为 21K D,重组 KGF 与天然的 KGF 分子量的差异可能由于表达于细菌中重组 KGF 未进行了糖基化修饰,但不影响其生物活性,因为重组 KGF 活性约为天然蛋白的 10 倍。对 KGF 的 cDNA 序列和蛋白肽链结构分析表明,其为成纤维细胞生长因子(FGFs)家族成员之一,即 FGF-7。KGF 与成员的同源性为 30%-40%,并且与肝素也有很强的亲和性。但与别的 FGF 不一样的是,KGF 仅作用于上皮细胞,而对成纤维细胞和内皮细胞没有作用^[1,2]。

KGFR 属于蛋白酪氨酸激酶受体家族,该家族主要包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四位成员,四种 FGFR 分别由四种不同的 FGFR 基因编码。KGFR 由 FGFR2 基因编码,为 FGFR2 的剪切变异体 FGFR2III b,其它成纤维细胞生长因子受体(FGFR)一样,KGFR 包括细胞外段、跨膜区和细胞内段三部分。Miki 等发现细胞外段除了信号肽外,还有三个免疫球蛋白(Ig)样结构域,研究表明 KGFR Ig I 结构域不参与配体结合,而 IgIII 羧基端区域决定了 KGFR 结合配体的特异性。跨膜区是一个穿膜螺旋,胞内区是酪氨酸激酶区。KGFR 表达于各种上皮

作者简介:李云(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:从事卵巢癌侵袭与转移研究工作,E-mail: 1562028254@qq.com

△通讯作者:陈鹤,E-mail: 782152104@qq.com

(收稿日期:2013-07-07 接受日期:2013-07-30)

组织,与 KGF 高效结合完成多种生物学作用^[3]。

2 KGF 生物学功能

KGF 具有广泛的生物学活性。KGF 不仅表达于胚肺成纤维细胞,亦表达于多种器官来源的间质细胞,其受体 KGFR 则在上皮细胞中表达,角质细胞生长因子通过旁分泌作用于上皮细胞,当角质细胞生长因子与其受体结合以后,引起受体同源或异源二聚体化,从而导致受体胞内区酪氨酸激酶区激活,使二聚体内特异的酪氨酸残基发生自身磷酸化,激活下游细胞内信号转导系统靶分子和蛋白质,经 MAPK 信号传导途径完成一系列的级联反应,发挥生物学效应^[4]。目前研究表明的角质细胞生长因子的生物学作用主要有以下几个方面:

2.1 在组织器官生长发育的作用

在哺乳动物的组织、器官形成过程中,间充质细胞与上皮细胞的相互作用是不可缺少的。KGF 与其受体结合通过间质细胞-上皮细胞相互作用在组织器官形成过程中具有重要作用。

FGFR2III b 产生于胚胎形成期,随后聚集在多种器官的上皮细胞上。而 KGF 晚于 FGFR2III b 表达,主要表达于间质细胞中。KGF 与很多组织器官的发育密切相关,KGF 促进鳞状细胞角化和毛发长出。KGF 刺激毛囊干细胞、毛母质细胞增殖和分化,促进毛囊发育^[5];角质细胞生长因子对早期肺发育和肺泡 II 型上皮细胞形态形成具有正调控作用,促进肺早期分支形成、晚期刺激上皮细胞分化以及促进表面蛋白合成^[6];同样 KGF 在卵泡中对粒层细胞的增殖也具有很重要的作用^[7]。此外在前列腺和精囊腺中,雄激素刺激间质细胞分泌 KGF,介导精囊腺和前列腺发育。此外在软骨膜和生长层 KGF 与 KGFR 高表达,促进软骨生成和软骨内成骨。

2.2 促进细胞增殖与损伤修复

KGF 作为一个强有力有丝分裂原能够促进许多器官如皮肤、肺、肝和胃肠等细胞的增殖。KGF 对皮肤及角膜损伤具有重要修复作用,它可以诱导上皮细胞增殖,加快了真皮和表皮再生,新生血管形成,促进角质化细胞从伤口边缘移行至基质^[8]。动物实验研究,在小鼠的气管中加入 KGF 可以引起短暂且显著的肺部支气管和肺泡上皮细胞的增生,在 2-3 天细胞增殖达到高峰。KGF 预处理可以有效减轻高氧、酸、博来霉素(BLM)、辐射对肺组织的损伤程度,而且在肺损伤中 KGF 表达水平明显增高,提示 KGF 对肺损伤具有较好的保护作用^[9]。此外,KGF 抑制肝细胞坏死,明显提高肝细胞存活和增殖,减少肝星状细胞激活进而减少纤维组织增生发挥抗纤维化的作用^[10]。原位杂交测到 KGF 与其受体在胃肠道中都有表达,KGF 能够刺激胃肠上皮细胞的增殖,降低胃酸分泌,对损伤修复以及保持胃肠黏膜的完整性有着很重要的作用^[11]。还有研究表明,在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中,给予剂量 5-10 mg/Kg 的 KGF-2,小鼠体重下降明显减慢,镜下观察上皮轻度缺损、炎症浸润减轻及隐窝完整。故 KGF 可以改善和缓解溃疡性结肠炎,为临床使用打下了理论基础^[12]。

2.3 对放化疗的防护作用

目前,放疗与化疗是治疗癌症的有效方案,但同时也破坏对正常组织,引起了许多严重的并发症,其中消化道黏膜炎发

生率较高。动物研究表明,给予小鼠 KGF 预处理可以减少由放射治疗和化疗诱发的口腔及小肠黏膜的损伤,恢复损伤引起的体重下降,显著改善小鼠的生存状态,提高其存活率。其作用机制可能是通过促进黏膜上皮细胞的再生,减少上皮细胞萎缩和溃疡形成;此外还可以增加放疗后小肠隐窝及杯状细胞的增殖率和存活率;加强上皮细胞的增殖、分化与迁移,以及增加干细胞的总数和增强细胞之间的紧密连接^[13]。在临床试验中,在血液恶性肿瘤放疗前及骨髓移植后,静脉给予重组 KGF,结果显示,KGF 显著降低了严重口腔黏膜炎(WTO3/4 级)的发生率和持续时间,另外,经 KGF 治疗的病人口腔咽喉疼痛程度、阿片类止痛药物使用量、发烧性中性粒细胞减少症的发生率也明显减少^[14]。另外,放疗和化疗药物对胸腺中 T 细胞有很强的杀伤作用,同时破坏胸腺结构,引起胸腺萎缩,经 KGF 处理后胸腺细胞数和各 T 细胞亚群的细胞数明显增高,同时 KGF 通过促进胸腺细胞的生成而增加胸腺成熟 T 细胞向脾脏的输出加强机体的免疫功能^[15]。

2.4 在癌症中的作用

KGF 与癌症的发生发展有密切的关系。根据肿瘤组织学类型,KGF 对癌症的调控具有不同作用。胰腺癌中,发现 KGF 的与临床病理学密切相关,KGF 表达或与其受体共表达和转移预后不良有关。KGF 可以诱导 VEGF、MMP-9 和尿激酶型纤溶蛋白酶原激活剂的表达,进而刺激人胰腺导管上皮细胞侵袭能力和远处迁移,而且 KGF 与其受体还可以促进胰腺癌中血管生成^[16]。蛋白在胃癌组织中高于正常胃粘膜组织,KGF 表达与肿瘤的浆膜浸润、淋巴结转移和肿瘤分期有关,而与胃癌分化程度无关^[17]。一些研究发现,KGF 能够刺激前列腺癌细胞系 DU145 的细胞增殖,以及在前列腺组织中 KGF 含量明显高于正常前列腺组织都提示 KGF 与前列腺癌密切相关^[18]。另外发现在宫颈癌 HeLa 细胞中 KGF 和 KGFR 都有表达,即在同一细胞中既有因子的表达又有该因子特异受体的表达,说明 KGF 因子在 HeLa 细胞中具有自分泌的现象,此外,用 KGF 抗体中和自分泌的 KGF 后,HeLa 细胞增殖能力降低,表明自分泌 KGF 可影响宫颈癌株 HeLa 细胞的增殖^[19]。还有 KGF 能增加雌激素受体阳性的乳腺癌细胞的迁移能力,并且呈时间和剂量的依赖性,此外 KGF 能抑制 5-氟尿嘧啶和环磷酰胺引起的雌激素阳性乳腺癌细胞 MCF-7、ZR-75-1 的凋亡作用^[20]。但是有趣的是 KGF 不能够促进人结肠腺癌细胞株 HT29 人咽鳞癌细胞株 FaDu 的生长,以及也不能影响 5-氟尿嘧啶和贝伐单抗对这两种癌细胞的抗肿瘤活性^[21]。TorisevaM 等研究发现 KGF 降低 KGFR 阳性皮肤鳞状癌细胞的侵袭能力以及上调抑制肿瘤能力的基因 SPRγ4、DUSP4/DUSP6 以及 LRIG1 等和下调与肿瘤发展有关的基因 MMP13、MATN2、CXCL10 及 IGFBP3,提示 KGF 不能促进皮肤鳞状细胞癌的发展,而是抑制鳞癌细胞的恶性表型^[22]。

3 小结与展望

KGF 与 KGFR 特异性结合从而发挥多种生物学功能与应用日益凸显,一方面,由于 KGF 可以刺激细胞生长和增殖,对很多损伤因子造成的组织损伤有明显的保护和促进修复的作用,目前国外 KGF 已进入临床研究用于烧烫伤、外伤、慢性溃

疡的辅助治疗,重组的 KGF 已被 FDA 批准用于治疗血液或头颈部肿瘤患者放疗引起的口腔粘膜炎,但是在肿瘤患者中 KGF 临床应用必须考虑到该病人的癌细胞系可能过表达 KGFR 进而导致细胞不受控制的增殖。

另一方面,考虑到 KGF/KGFR 与肿瘤的发生和发展有密切的关系,针对 KGF 和 KGFR 的抗癌治疗也逐步在实验中展开,当前一些小 FGFRs 抑制剂已进入 I 期临床试验同时一些新发现的 KGFR 特异性抑制剂正处于临床前开发中,近来产生的 KGFR 特异性抗体已开始用于癌细胞系或动物模型的临床前研究,这为今后抗癌治疗提够了又一新的靶目标。

综上所述,KGF 在机体内具有广泛生物学功能,对于上皮细胞的生长、分化、迁移等具有重要作用,与组织修复和肿瘤发生发展密切相关。因此很有必要进一步研究它的作用机制及与其他一些因子的相互关系,为其医学应用奠定基础。

参考文献(References)

- [1] Rubin JS, Osada H, Finch PW, et al. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci.U.S.A.*, 1989, 86(3): 802-806
- [2] Kelley MJ, Pech M, Seunanez HN, et al. Emergence of the keratinocyte growth factor multigene family during the great ape radiation[J]. *Proc Natl Acad Sci.U.S.A.*, 1992, 89(19): 9287-9291
- [3] Miki T, Bottaro DP, Fleming TP, et al. Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing: two distinct growth factor receptors encoded by a single gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 1, 89(1): 246-250
- [4] Ceccarelli S, Romano F, Angeloni A, et al. Potential dual role of KGF/KGFR as a target option in novel therapeutic strategies for the treatment of cancers and mucosal damages [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(4): 377-393
- [5] 王泽, 黄鹏煌, 赵海洋. 重组人角质细胞生长因子-2 对实验秃毛大鼠的毛发再生作用[J]. *中国药理学报*, 2012, 28(12): 1741-1746
Wang Ze, Huang Peng-huang, Zhao Hai-yang. Stimulation of bald rat hair growth by the recombinant human keratinocyte growth factor-2 (rhKGF-2)[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2012, 28(12): 1741-1746
- [6] Mondrinos MJ, Koutzaki S, Lelkes PI, et al. A tissue-engineered model of fetal distal lung tissue [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3): L639-650
- [7] Faustino LR, Rossetto R, Lima IM, et al. Expression of keratinocyte growth factor in goat ovaries and its effects on preantral follicles within cultured ovarian cortex[J]. *Reprod Sci.*, 2011, 18(12): 1222-1229
- [8] Pereira CT, Herndon DN, Rocker R, et al. Liposomal gene transfer of keratinocyte growth factor improves wound healing by altering growth factor and collagen expression [J]. *J Surg Res*, 2007, 139(2): 222-228
- [9] Li X, Li S, Zhang M, et al. Protective effects of a bacterially expressed NIF-KGF fusion protein against bleomycin-induced acute lung injury in mice[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42(8): 548-557
- [10] Otte JM, Schwenger M, Brunke G. Differential regulated expression of keratinocyte growth factor and its receptor in experimental and human liver fibrosis[J]. *Regul Pept*, 2007, 144(1-3): 82-90
- [11] Tarnawski AS, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(1): 16-12
- [12] Krishnan K, Arnone B, Buchman A. Intestinal growth factors: potential use in the treatment of inflammatory bowel disease and their role in mucosal healing[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 410-422
- [13] Cai Y, Wang W, Liang H, et al. Keratinocyte growth factor pretreatment prevents radiation-induced intestinal damage in a mouse model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(4): 419-426
- [14] Weigelt C, Haas R, Kobbe G. Pharmacokinetic evaluation of palifermin for mucosal protection from chemotherapy and radiation [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(4): 505-515
- [15] 刘彦隆, 张翼, 韩静, 等. 角质细胞生长因子对放疗引起胸腺萎缩的增殖作用[J]. *药物生物技术*, 2010, 17(1): 62-66
Liu Yan-long, Zhang Yi, Han Jing, et al. Proliferative Effect of Keratinocyte Growth Factor on Atrophy Thymus Caused by Radiotherapy and Cyclophosphamide in Mice [J]. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2010, 17(1): 62-66
- [16] Cho K, Matsuda Y, Ueda J, et al. Keratinocyte growth factor induces matrix metalloproteinase-9 expression and correlates with venous invasion in pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 1040-1048
- [17] 陈振栋, 谭浪平, 王亚洲, 等. 角质细胞生长因子和环氧化酶-2 在胃癌中的表达及其与血管生成的关系[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(2): 177-182
Chen Zhen-dong, Tan Lang-ping, Wang Ya-zhou, et al. Expression of Keratinocyte Growth Factor and Cyclooxygenase-2 in Gastric Cancer and Its Correlation with Angiogenesis [J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2011, 18(2): 177-182
- [18] 柳长坤, 王业华, 顾沈阳. 角质细胞生长因子和雄激素受体在前列腺癌中的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(9): 15-17
Liu Chang-kun, Wang Ye-hua, Gu Shen-yang. Study of keratinocyte growth factor and androgen receptor in prostatic carcinoma [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2010, 14(9): 15-17
- [19] 陆琳, 胡丽娜, 李双庆, 等. 角质细胞生长因子及其受体在 HeLa 细胞中的表达及其作用 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2007, 38(3): 437-439
Lu Lin, Hu Li-na, Li Shuang-qing, et al. Expression of Keratinocyte Growth Factor and Keratinocyte Growth Factor Receptor and Its Impact on HeLa Cells [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2007, 38(3): 437-439
- [20] Mehta M, Kesinger JW, Zang XP, et al. Pento JT Influence of novel KGFR tyrosine kinase inhibitors on KGF-mediated proliferation of breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(12): 4883-4889
- [21] Brake R, Starnes C, Lu J, et al. Effects of palifermin on antitumor activity of chemotherapeutic and biological agents in human head and neck and colorectal carcinoma xenograft models[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(8): 1337-1346
- [22] Toriseva M, Ala-aho R, Peltonen S. Keratinocyte Growth Factor Induces Gene Expression Signature Associated with Suppression of Malignant Phenotype of Cutaneous Squamous Carcinoma Cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): 33041