

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.001

· 专家论坛 ·

血管瘤和脉管畸形的遗传学研究进展

郑家伟, 赵泽亮

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔颌面-头颈肿瘤科, 国家口腔疾病临床研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海(200011)



【通信作者简介】 郑家伟,男,医学博士,教授,博士(后)研究生导师。现任上海交通大学口腔医学院副院长,兼任国际脉管异常研究会委员,中华口腔医学会口腔医学教育专业委员会副主任委员,口腔颌面外科专业委员会常委、脉管疾病学组副组长,《Front Oral and Maxillofac Med》主编,《中国口腔颌面外科杂志》主编,《上海口腔医学》常务副主编,全国统编教材《口腔颌面外科学》编委,《Chinese J Med》(SCI收录)、《J Oral Maxillofac Surg》(SCI收录)、《Head & Neck Oncology》(SCI收录)、《中华医学教育探索杂志》、《口腔疾病防治》等多本专业杂志编委。承担国家自然科学基金课题6项,主编著作4部(其中英文1部),主译专著2部,包括世界权威、经典著作《Mulliken和Young脉管疾病——血管瘤和脉管畸形》;副主编专著1部,参编著作23部(其中英文2部)。发表论文332篇,其中被SCI收录89篇,教学论文40篇

(SCI收录6篇)。参与制定“中国口腔医学本科教育标准”、“口腔各科临床实习标准”、“中国口腔医学技术高职高专教育教学标准”,主持制订7部头颈部血管瘤和脉管畸形诊治指南(规范、共识)和1部口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南,其中5部在国际杂志发表,获得了广泛认可。2014~2018年连续5年荣获好大夫网站评选的“年度好大夫”,在复杂血管瘤、静脉畸形、淋巴管畸形和混合畸形治疗方面积累了丰富经验。作为主要完成人,荣获国家科学技术进步奖二等奖2项,国家级教学成果奖二等奖1项。在血管瘤与脉管畸形分类、创新治疗方法、制订指南和基础研究方面做出了突出贡献。担任五年制、七年制、八年制本科生理理论授课任务,指导硕士研究生、博士研究生10余名,博士后2名。

【摘要】 血管瘤和脉管畸形的病因和发病机制至今不清,在治疗方面仍然面临许多挑战。本文着重介绍了常见的血管肿瘤(如婴幼儿血管瘤、先天性血管瘤和化脓性肉芽肿)和脉管异常(如散发性静脉畸形、蓝色橡皮疱痣综合征、遗传性皮肤黏膜静脉畸形、球形细胞静脉畸形、疣状静脉畸形、淋巴管畸形、动静脉畸形)的病因和遗传机制,以及一些确定的突变基因。回顾文献发现内皮细胞(endothelial cell, EC)内信号通路中关键蛋白的几个突变在脉管异常的发病中起着主要作用,其中最常见突变为PIK3CA和G蛋白偶联受体。因此,笔者认为检测遗传性或体细胞基因突变,对于阐明脉管性疾病潜在的分子机制和研发有效的治疗手段具有重要意义。

【关键词】 血管瘤; 静脉畸形; 淋巴管畸形; 动静脉畸形; 内皮细胞; 基因突变; 信号通路; 信号通路抑制剂

【中图分类号】 R78;R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0749-08



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 郑家伟,赵泽亮. 血管瘤和脉管畸形的遗传学研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(12): 749-756.

Progress in the genetics research of infantile hemangioma and vascular malformations ZHENG Jiawei, ZHAO Zeliang. Department of Oral and Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, National Clinical Research Center for Oral

【收稿日期】 2019-07-16; **【修回日期】** 2019-08-04

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81771087)

【通信作者】 郑家伟,教授,博士, Email:davidzhengjw@hotmail.com, Tel: 86-21-53315290

Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China.

Corresponding author: ZHENG Jiawei, Email: davidzhengjw@hotmail.com, Tel: 86-21-53315290

【Abstract】 The etiology and pathogenesis of hemangiomas and vascular malformations are still unclear and face many challenges in terms of treatment. This article focuses on the etiology and genetic mechanism of common vascular tumors (such as infantile hemangiomas, congenital hemangioma and pyogenic granuloma) and vascular abnormalities (such as sporadic venous malformations, blue rubber bleb nevus syndrome, hereditary cutaneomucosal venous malformations, glomuvenous malformations, verrucous venous malformations, lymphatic malformations, and arteriovenous malformations). Some gene mutations have been identified and established. Several mutations in key proteins in the signaling pathways of endothelial cells (ECs) have been shown to play a major role in the pathogenesis of vascular abnormalities. Mutations in PIK3CA and G-protein coupled receptors were most frequently identified. The detection of genetic or somatic gene mutations is important for elucidating the underlying molecular mechanisms and developing effective therapeutic approaches.

【Key words】 hemangioma; venous malformation; lymphatic malformations; arteriovenous malformation; endothelial cells; gene mutation; signaling pathway; signaling pathway inhibitor

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 749-756.

脉管系统病变是最常见的先天性新生儿异常。头颈部脉管畸形约占脉管系统病变的60%，大约每22名儿童中就有1名发生脉管畸形。脉管异常分为血管源性瘤和脉管畸形两大类，血管源性瘤主要是血管瘤（先天性和婴幼儿型）和其他血管肿瘤；脉管畸形是根据受影响的脉管类型命名，包括毛细血管、静脉、淋巴管、动静脉和混合畸形。大多数类型的脉管系统病变是由先天性和（或）体细胞突变引起的。深入研究突变的细胞效应，可更好地理解疾病潜在的病理生理学机制，有助于开发新的治疗方法。

1 脉管肿瘤的病因和遗传机制

1.1 婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH)

IH由血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 增生引起。其典型的临床特征是：常在出生后几天至1个月内出现，早期表现为红色小斑点，随后体积迅速增大，在患儿1个月及4~5个月时快速增殖，达到其最终体积的80%。1岁以后进入自然消退过程，可持续3~8年甚至更长时间。EC异常增殖的原因尚不清楚，多个信号通路参与了EC的异常增殖及IH的生成，目前的研究主要集中于VEGF/VEGFR^[1]、NOTCH^[2]、 β -adrenergic^[3]、Tie-2/Angiopoietin^[4]、HIF- α ^[5]、以及PI3K/Akt/mTOR^[6]等信号通路上。血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1) 是VEGFR家族的成员，并与VEGF-A, VEGF-B和胎盘生长因子结合。IH起源于血管瘤干细胞 (hemangioma stem

cells, HemSCs)，其可以形成肿瘤中3种最突出的细胞类型：内皮细胞，周细胞和脂肪细胞。在使用HemSC构建的裸鼠IH模型中，发现了VEGF-A或VEGF-B在HemSC中诱导VEGFR-1介导的ERK1/2磷酸化并促进HemSCs向内皮细胞的分化^[1]。NOTCH3是壁细胞分化和成熟的关键调节因子，在HemSCs中表达，表明NOTCH3可能在血管瘤干细胞-壁细胞分化和病理性血管稳定中起作用。NOTCH3在增殖的IHs中的NG2⁺PDGFR β ⁺血管周围HemSCs和CD31⁺GLUT1⁺血管瘤内皮细胞 (hemangioma endothelial cells, HemECs) 中表达，并且在消退的IH中主要限于aSMA⁺NG2^{lo}PDGFR β ^{lo}壁细胞。在IH的小鼠模型中，NOTCH3敲低或NOTCH3抑制剂的全身表达可显著降低IH血流量、血管口径和aSMA⁺血管周细胞的覆盖率。因此，NOTCH3对于HemSC向壁细胞分化是必需的^[2]。

目前主要认为IH源自于CD133(+)/CD34(+)循环祖细胞和干细胞。将这种“血管瘤干细胞”注射到裸鼠体内，小鼠出现血管瘤样病变。VEGF-A信号似乎是IH形成的关键，因为HemECs中VEGF-A信号通路变化会导致IH形成^[7]。对参与EC增殖、迁移、黏附或VEGF-A调节的24个基因进行测序，发现了整合素样分子肿瘤内皮标志物8 (tumor endothelial marker 8, TEM8) 和VEGFR2的种系“风险因子”变异型。TEM8的变异型可以显性-阴性方式起作用，而VEGFR2中的变异型起到功能丧失性改变的作用^[7]。突变的TEM8和VEGFR2在复合体中隔离 β 整合素，并负向调节 β 整合素活性和

NFAT转录功能,导致VEGFR1表达降低。因此,隔离VEGF是不可能的,它与VEGFR2结合,激活下游信号,导致HemECs增殖(表1)^[7]。

1.2 先天性血管瘤(congenital hemangioma, CH)

先天性血管瘤是一种罕见病,在出生时已经完全形成。先天性血管瘤有3种类型:快速消退型(rapidly involuting congenital hemangioma, RICH)、部分消退型(partially involuting congenital hemangioma, PICH)和非消退型(noninvoluting congenital hemangiomas, NICH)^[8-9]。其与婴幼儿血管瘤的不同之处在于不表达葡萄糖转运蛋白1^[8,10]。

目前已鉴定出GNAQ(guanine nucleotide binding protein)和GNA11的谷氨酰胺209(Gln209)位点的互斥和镶嵌错义突变^[11-13]。GNAQ编码鸟苷酸结合蛋白G(q) α ,而鸟苷酸结合蛋白G(q) α 是复合体中的一个可将GTP水解为GDP的亚基。据报道,80%以上的葡萄膜黑色素瘤存在相同的体细胞突变。其中,Gln209错义突变激活GTP依赖性信号,导致MAPK和(或)YAP信号传导的组成性激活^[14],这些途径也可能参与了RICH和NICH的形成。

1.3 化脓性肉芽肿(pyogenic granuloma, PG)

PG是一种常见的良性血管肿瘤,其发生于毛细血管瘤畸形(capillary malformation, CM)已是公认的事实。PG的临床特征是:皮损以孤立性红色丘疹或息肉形式存在,可出现溃疡、出血,易引起感染,可在几周或数月时间内迅速生长,但大多数情况下很少超过1 cm。

继发性PG中存在体细胞GNAQ p.Arg183Gln突变,反映出潜在的CM的细胞来源^[15]。此外,在10个继发性PG中,8个出现BRAF p.Val600Glu体细胞突变,1个出现NRAS p.Gln61Arg突变。相反,孤立性PG中可检测到BRAF p.Val600Glu(3/25)或p.Gly464Glu突变或KRAS p.Gly13Arg(1/25)突变。因此,推测BRAF p.Val600Glu突变是孤立性PGs的驱动因素;且在继发性PG中,是对GNAQ p.Arg183Gln突变的CM背景的二次打击。另外对25个PGs的研究发现4个标本中的BRAF突变和1个标本中的KRAS突变。12例PGs由毛细血管瘤畸形引起的,在7/12标本中显示GNAQ和BRAF的突变^[16]。总之,上调的RAS/MAPK信号似乎是PG发生的关键机制(表1)。

表1 血管瘤的类型与特征

Table 1 Hemangioma: types and features

血管瘤类型	特征
婴幼儿血管瘤	内皮细胞增生;起源未定;脱落胎盘成血管细胞参与 ¹⁾ (标志物: GLUT1、Lewis Y抗原、merosin、Fc γ 受体II);内皮祖细胞 ¹⁾ (CD133 ⁺ /CD34 ⁺ 循环祖细胞和干细胞);TEM8和VEGFR2的变异型;VEGF-A/VEGFR1和VEGFR2信号改变 ¹⁾
先天性血管瘤	3种类型: RICH、PICH、NICH;出生时已经形成;GLUT1阴性;GNAQ或GNA11发生体细胞错义突变(至少在RICH和NICH);MAPK信号增加 ¹⁾
孤立性和继发性PG	发生于毛细血管瘤畸形的继发性PG;GNAQ和KRAS体细胞错义突变, BRAF驱动突变和二次打击突变; MAPK信号增加

注 1)表示不确定部分,有待进一步研究;PG:化脓性肉芽肿;RICH:快速消退型先天性血管瘤;PICH:部分消退型先天性血管瘤;NICH:非消退型先天性血管瘤;GLUT1:葡萄糖转运蛋白1

2 脉管畸形的病因和遗传机制

2.1 毛细血管瘤畸形(capillary malformations, CM)

CM也称为葡萄酒色斑,CM和Sturge-Weber综合征与体细胞Arg183 GNAQ突变有关,这与在先天性血管瘤中发现的Gln209突变不同^[12]。如在黑色素瘤中所见,GNAQ p.Gln209Leu和GNAQ p.Arg183Gln在转染HEK293T细胞后诱导ERK活化,但对p.Arg183Gln的作用比对p.Gln209Leu温和^[17]。

非典型CM患者有时伴有动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVM),此类病变称为CM-

AVM。快流速病变包括动静脉瘘、AVM或Parkes-Weber综合征。CM-AVM是常染色体显性遗传,由RASA1突变引起,1/3的患者属于快流速病变。因此,大多数(70%)具有特征性的CM。约半数CM-AVM患者可鉴定出RASA1突变,该类病变称为CM-AVM^[18]。

RASA1突变导致其功能丧失。在超过100个CM-AVM家族中,报道了超过40个截短突变^[19]。根据表型异质性和外显率降低(98%),假设同一基因的第二个等位基因上有一个体细胞第二突

变,这些体细胞突变是非遗传性的,可导致 RASA1 编码的蛋白质完全缺失。这就解释了遗传性脉管畸形为何局部化、多灶性,且病灶数量随着患者年龄的增加而增多的原因(继发性遗传)^[19]。

RASA1 编码 RAS p21 蛋白激活因子 1 (p120RasGAP), p120RasGAP 通过增强其较弱的内在 GTP 酶活性而使 RAS 失活^[20]。p120RasGAP 单独或通过膜联蛋白 A6 募集到受体酪氨酸激酶活化的细胞膜上^[19]。p120RasGAP 对于 EC 网络的组织,细胞生长、分化和增殖至关重要^[21]。此外,它通过与 p190RhoGAP 或 FAK16 的相互作用而参与 EC 运动。p120RasGAP 还通过与 AKT 结合,保护细胞免于凋亡。因此,在 CM-AVM1 患者中,RAS/ MAPK 激活时间延长,可导致几种细胞行为的改变^[22]。

目前已经识别出第 2 种 CM-AVM 病变,称为 CM-AVM2,它与 CM-AVM1 不同。CM-AVM2 由 EPHB4 中的功能丧失突变引起,并且 CM-AVM2 患者在唇和上胸部周围具有典型的小毛细血管扩张,较少发生脑内快流速病变^[23]。

EPHB4 是在血管发育过程中优先在静脉 EC 中表达的跨膜受体,配体 EphrinB2 也是一种跨膜蛋白,在动脉 ECs 上表达^[24]。EPHB4 主要通过 RAS/MAPK/ERK1/2 途径发挥作用,在与 p120RasGAP 相互作用时发挥抑制效应^[25],后者是 EPHB4 的直接效应物。因此,EPHB4 (CM-AVM2) 或 p120RasGAP (CM-AVM1) 的功能丧失具有类似的

作用—激活 RAS 和 MAPK/ERK1/2 通路^[26]。

2.2 遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)

HHT 是常染色体显性遗传病,常累及机体皮肤、眼、鼻、口、舌、指、趾、胃肠道、肺、肝及脑等;体表的毛细血管扩张常不高于皮肤表面,大小从针尖到小豌豆,颜色鲜红或紫红,压之退色^[27]。5 个基因位点与 HHT 有关;已鉴定出的 3 种基因中,90% 的患者至少有 1 个基因发生突变。HHT1 由内皮素 (endothelin, ET) 中的功能丧失突变引起, HHT2 由激活素受体样激酶 1 (activin receptor-like kinase, ALK1) 中的功能丧失突变引起^[28]。编码下游效应物 SMAD4 的 MADH4 功能缺失突变,导致青少年息肉病、HHT 综合征,连锁研究发现染色体 5q31.3 至 32 (HHT3) 和 7p14 (HHT4) 的其他突变位点。在 HHT5 中,于生长、分化因子 2 或骨形蛋白 (GDF2 或 BMP9) 鉴定出替代位点,即 ALK1 的配体^[29]。这些突变基因都编码参与 BMP 信号通路的蛋白质。ALK1 和内皮素在 EC 膜上表达受体复合体。内皮素作为共同受体,增加 BMP9/BMP10/ ALK1 信号传导,导致受体磷酸化和 R-SMAD1/5/8 和 co-SMAD、SMAD4 的激活^[29]。它们可作为转录因子,抑制 EC 迁移和增殖,维持静息内皮状态。此外,人脐静脉内皮细胞中 ALK1 缺失和 BMP9/10 配体阻断后,VEGF 和 AKT 信号增强^[30]。这是由于 BMP9/10 调节的 PTEN 活性抑制丧失所引起,可导致不受抑制的 PI3K/AKT 信号传导 (表 2)。

表 2 与毛细血管病变有关的突变基因

Table 2 Gene mutations related to capillary lesions

病变类型	突变基因
CM 和 CM-AVM	CM:GNAQ 体细胞突变; MAPK/ERK 信号增加 ¹⁾ ; 先天性病变: CM-AVM1: RASA1 功能丧失突变; CM-AVM2: EPHB4 功能丧失突变; Ras/MAPK/ERK1/2 信号增加 ¹⁾ 细胞凋亡下调 ¹⁾
HHT	内皮素突变 (HHT1), 激活素受体样激酶 1 突变 (HHT2) 或 SMAD4 突变 (青少年息肉病/HHT 综合征); BMP9 变异型 (HHT5); 其他链接位点: 染色体 5q31.3-32 (HHT3), 7p14 (HHT4); 通过减少 PTE 表达, 下调 BMP9/10/ ALK1 信号和激活 PI3K/AKT/mTOR 信号; SMAD4 ¹⁾

注 1) 表示不确定部分,有待进一步研究; CM: 毛细血管畸形; CM-AVM: 毛细血管畸形—动静脉畸形; HHT: 遗传性出血性毛细血管扩张症

2.3 静脉异常 (venous abnormalities)

2.3.1 散发性静脉畸形、多灶性静脉畸形、遗传性皮肤黏膜静脉畸形和蓝色橡皮疱痣综合征

静脉畸形 (venous malformations, VMs) 是临床上最常见的脉管畸形之一,它是由大小不等的扩张静脉构成,是一种低流速的脉管畸形,随身体的发育呈一定速度的生长,无自愈性,不会自行消退,约 40% 发生于头、面颈部,其中以口腔颌面部及气道内多见^[31]。

遗传性皮肤黏膜静脉畸形 (hereditary cutaneous mucosal venous malformations, VMCMs) 非常罕见,患者的临床特征是蓝色瘤体特征性地发生于口腔黏膜,形成突出的蓝紫色瘤体,病变很少累及内脏器官^[32]。

蓝色橡皮疱痣综合征 (blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) 可累及全身不同部位,主要累及皮肤和消化道。皮肤损害可位于体表任何部

位,主要在双侧下肢和躯干,表现为暗红、暗蓝、黑色的橡皮样结节,压之退缩,松开后立即恢复原样。累及胃肠道,可引起肠套叠、穿孔和消化道出血、呕血及反复发生柏油样便,造成严重贫血,生长发育迟滞^[33]。

VMs、VMCMs和BRBNS是由编码TEK基因的内皮受体酪氨酸激酶TIE2突变引起的。突变位于细胞内酪氨酸激酶中、激酶插入点或羧基末端尾部,导致氨基酸取代或产生C端过早终止密码子。它们在不存在配体的情况下,诱导TIE2受体磷酸化^[34]。

VMs中的体细胞激活突变通常作为患者的特征性病变出现,在同一等位基因上是单突变或双突变。L914F是最常见的体细胞突变,且仅在散发性VM中出现^[35]。一些散发性患者有多处病变(multiple venous malformation, MVM)。这些患者往往是第一次突变的镶嵌,紧接着它们在病变区域产生二次打击,典型的组合是Y897C-R915C。最常见的遗传性VMCM发生的突变是R849W,其导致TIE2弱磷酸化。这需要一个体细胞的二次打击来形成病变,例如散发性MVM患者的镶嵌突变。

目前已知3种TIE2配体:血管生成素1(angiotensin, ANGPT1)、血管生成素2(ANGPT2)和血管生成素4(ANGPT4)^[36]。ANGPT1能够激活TIE2,导致受体磷酸化,而ANGPT2是TIE2活性的背景依赖性调节剂^[19]。在EC中,配体结合引起TIE2的多聚化及交叉磷酸化,不仅会引起经典PI3K/AKT途径的激活,也会导致MAPK途径激活^[19,37]。

在VM中,PI3K/AKT/mTOR信号传导似乎是主要的下游信号传导机制^[38]。通过鉴定编码磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (p110 α)的PIK3CA突变,更加证实了这一点。p110 α 是PI3K复合体的重要组成部分,存在于半数缺乏TIE2突变的VM中^[36]。PIK3CA突变形式的过表达也可激活AKT并破坏特征性的EC单层形态,导致细胞外基质纤维连接蛋白缺失,ANGPT2和PDGF-B表达下调^[39]。

BRBN病变还包含TEK中的点突变,导致受体的配体非依赖性激活。大多数患者具有体细胞TEK双突变(T1105N-T1106P、Y897F-R915L),并诱导PI3K/AKT信号传导^[34]。在BRBN的远中端病变中,鉴定出相同的双突变,尽管在血液中未检测到突变的痕迹。因此,暂时被限制的循环细胞活动,可能参与诱导新病变的形成。

2.3.2 过度角化性皮肤毛细血管静脉畸形(hyperkeratotic cutaneous capillary venous malformation, HC-CVM) 过度角化性皮肤毛细血管静脉畸形是与先天性海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformation, CCM)相关的最常见的皮肤病变,临床表现为皮肤的蓝色变色,或从浅表病变向外辐射的几个曲折血管。与CCM1一样,具有CCM的HC-CVM患者在KRIT1中有先天性功能丧失突变^[40]。KRIT1与CCM2和CCM3相互作用,以形成调节MAP3K3功能的复合体。CCM复合功能的丧失,可激活MAP3K3信号传导及其靶基因KLF2、KLF4、RHO和ADAMTS(表3)^[41]。

2.3.3 疣状静脉畸形(verrucous venous malformations) 疣状静脉畸形是一种罕见的先天性血管畸形,表现为血管丘疹、斑块或结节,其特征是血管增生和从真皮到皮下组织的扩张,以及表皮的增殖反应^[42]。疣状静脉畸形在临床上与HCCVM相似,与MAP3K3中的体细胞激活突变有关,提示其生物学功能障碍类似于HCCVMs^[43]。MAP3K3是MAP3K家族丝氨酸/苏氨酸激酶的成员,似乎也是血管生成素1/TIE2信号传导的下游靶点,但其与ERK信号传导途径有关(表3)^[43]。

2.3.4 球形细胞静脉畸形(glomovenous malformations, GVM) GVM属于低流量血管畸形,大多为散发,少数为遗传性,为常染色体显性遗传。GVM病灶表面存在密集的紫红色丘疹样,边界清晰“小血疱”。

GVM与散发性VM和VMCM不同,但小的病变在临床上难以区分^[6]。肾小球蛋白功能缺失(GLMN / FAP68)导致异常分化的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, vSMCs)出现,称为“血管球细胞”,位于扩张的静脉管腔周围。GVM是先天性脉管异常,其中报道的体细胞二次打击数量最多,大多数是体细胞染色体改变(获得性单亲等位基因组),在异质组织中难以鉴定^[44]。

肾小球蛋白似乎在EC和vSMC中表达,它与未磷酸化的肝细胞生长因子受体c-Met相互作用,但在与配体(肝细胞生长因子)结合后释放,导致肾小球蛋白磷酸化,触发包括p70S6K在内的PI3K下游靶标激活。此外,肾小球蛋白与Cul7相互作用,形成Skp1-Cul1-Fbox样复合体,通过泛素化作用于蛋白质降解。一些研究表明,肾小球蛋白通过与转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 信号相互作用,改变vSMCs表型。肾小球蛋白与

表3 与静脉畸形有关的基因突变
Table 3 Gene mutations related to venous malformations

病变类型	突变基因
散发性VM和MVM,主要是先天性VMCM和BRBN	TIE2(TEK)突变;R849W是VMCM中最常见的种系突变;在VMCM患者的远中端病变,表现出不同的体细胞二次打击;L914F是VM中最常见的体细胞突变;Y897C-R915C是多发性VM中典型的双突变;T1105N-T1106P是BRBN中典型的双突变;20%的VM存在PIK3CA体细胞突变;PI3K/AKT/mTORC1信号增加
HCCVM	KRIT1/CCM1中先天性功能丧失突变;KRIT1/CCM2/CCM3复合体破坏,导致MAP3K信号传导增加 ¹⁾
疣状静脉畸形	MAP3K3体细胞突变;MAP3K3/ERK信号增加 ¹⁾
GVM	肾小球蛋白种系功能丧失突变;肾小球蛋白在EC和vSMC中表达;已报道13例体细胞二次打击突变,最常见的是染色体1p的获得性单亲同二体;肝细胞生长因子/c-Met信号和PI3K下游靶标p70S6K增加,在泛素化蛋白TGF-β信号传导中起作用 ¹⁾

注 1)表示不确定部分,有待进一步研究;VM:静脉畸形;MVM:多发性静脉畸形;VMCM:遗传性皮肤黏膜静脉畸形;BRBN:蓝色橡皮疱痣综合征;HCCVM:过度角化性皮肤毛细血管静脉畸形;GVM:球形细胞静脉畸形;EC:内皮细胞;vSMC:血管平滑肌细胞

FK506结合蛋白12结合,通过TGF-β1型受体(TβRI)而抑制TGF-β信号(表3)^[45]。

2.4 淋巴管畸形(lymphatic malformations, LMs)

淋巴管畸形约占小儿良性肿瘤的6%,可发生于任何年龄,最常见于幼年儿童,成人少见。舌、耳、颊黏膜为好发区域,可形成巨舌症或巨耳症,累及黏膜的病变可发现许多小圆形疱状突起^[46]。

淋巴管畸形由PIK3CA中的体细胞突变引起^[47]。虽然相同的突变可以导致LM和VM,但它们的细胞起源有所不同:淋巴ECs与静脉ECs。PIK3CA中的突变可以增强其与细胞膜的结合和(或)激活其激酶,导致AKT/mTOR级联激活,AKT/mTOR级联调节细胞生长、增殖和迁移^[46,48]。

2.5 动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVM)

动静脉畸形被视为最危险的脉管异常,并表现为红色、温暖、有搏动感的皮肤病变。从AVM培养的内皮细胞显示出的活性活力的增加和细胞凋亡的减少,表明存在固有的细胞缺陷。AVM形成的遗传学机制目前尚不清楚^[45]。目前已知的是TGF转录信号的紊乱参与了AVM的形成,但仅限于HHT中的AVM。

3 针对病因的潜在治疗思路

迄今为止,破坏或去除异常脉管仍然是治疗脉管肿瘤和畸形的主要方法。遗传病因(先天性或体细胞突变)检测,开辟了用于理解病变潜在分子机制的新领域。大多数遗传缺陷直接改变细胞内信号活性,随后改变各种下游活动。即使所有下游效应尚不清楚,对显性信号的鉴定也会为开发治疗这些疾病的新方法提供新思路。

由VEGF-A信号通路变化引起的疾病(如IH),

可受益于β受体阻滞剂,如阿替洛尔等。对参与EC增殖、迁移、黏附或VEGF-A调节的24个基因进行测序,发现了整合素样分子肿瘤内皮标志物8(TEM8)和VEGFR2的种系“风险因子”变异型。体外研究发现,VEGFR2与β2肾上腺素受体形成的复合体可能是普萘洛尔等β受体阻滞剂成功治疗IH的关键位点^[3]。

由PI3K/AKT/mTOR通路持续激活引起的病变(例如VMCM、MVM、VM、BRBN和LM)可受益于mTOR抑制剂,如雷帕霉素。通过将TIE2-L914F突变的人脐静脉内皮细胞注射到裸鼠皮下,已经建立了VM活体模型^[36],雷帕霉素可阻止VM生长。体外研究发现,雷帕霉素显著减少突变TIE2诱导的AKT信号^[36]。更重要的是,在一项前瞻性临床试验中,6例接受雷帕霉素治疗的患者,服药期间疼痛、出血、病变大小和血管内凝血病减少^[36]。今后应开展更多大样本临床随机对照试验,以明确雷帕霉素的治疗效果。

RAS/BRAF/MAPK/ERK途径起主要作用导致的病变(例如CM、CMAVM1和2、PG、NICH、RICH和疣状静脉畸形)可能需要另一种抑制剂。BRAF抑制剂(维罗非尼)或MEK抑制剂(曲美替尼)已被用于治疗BRAF突变的转移性黑色素瘤^[49],不妨尝试开展针对上述脉管异常的治疗试验。因为许多激酶抑制剂对几种细胞内蛋白质具有不同的亲和力,且在信号传导途径之间发生多次串扰,所以需要大量研究来明确其最有效的方式。

在HHT中,受体突变导致BMP信号减少,反过来导致血管生成反应增加。因此,这些患者可以从抗血管生成药物中受益,例如贝伐单抗^[30]。然而,ALK活性降低也会导致PTEN磷酸化和失活增

加,随后出现PI3K/AKT活化。因此,雷帕霉素和其他PI3K/AKT抑制剂可能被证明有效。一般的血管生成抑制剂,如沙利度胺或贝伐单抗,也可能是有用的。无论表达的潜在原因如何,它们都可以抑

制VEGF的作用,例如可减少HHT患者的鼻出血^[50]。GVM的病理生理学机制尚不清楚,如果早期数据是真实的,除了调节mTOR外,TGF-β途径也可作为一个治疗靶点(表4)。

表4 用于治疗脉管异常的潜在靶点

Table 4 Potential targets for the treatment of vascular abnormalities

信号通路	治疗策略
PI3K/AKT/mTOR通路	mTOR抑制剂,如雷帕霉素可用于VM、VMCM、MVM、BRBN和LM,还有HHT ¹⁾
RAS/BRAF/MAPK/ERK途径	在CM、CM-AVM1和2、PG、NICH、RICH和疣状静脉曲张,可能的抑制剂可以是BRAF抑制剂维莫非尼或MEK抑制剂曲美替尼;靶向血管生成;抗血管生成剂,如贝伐单抗用于HHT、IH靶向TGF-β通路;GVM ¹⁾

注 1)表示不确定部分,有待进一步研究;VM:静脉曲张;MVM:多发性静脉曲张;VMCM:遗传性皮肤黏膜静脉曲张;BRBN:蓝色橡皮疱痣综合征;LM:淋巴管畸形;CM:毛细血管畸形;CM-AVM:毛细血管畸形-动静脉畸形;HHT:遗传性出血性毛细血管扩张症;GVM:球形细胞静脉曲张;PG:化脓性肉芽肿;RICH:快速消退型先天性血管瘤;NICH:非消退型先天性血管瘤;IH:婴幼儿血管瘤

综上所述,EC内信号通路中的关键蛋白的几个突变,已被证实脉管异常的发病中起着主要作用,今后需要通过体外和体内实验揭示其确切的分子机制。为了研究抗肿瘤药物的老药新用,迫切需要脉管异常的活体模型。因此,在经过伦理评估后,可在入选的病例进行临床前试验,这是为脉管异常患者开发新的有效治疗手段的先决条件。

参考文献

[1] Boscolo E, Mulliken JB, Bischoff J. VEGFR-1 mediates endothelial differentiation and formation of blood vessels in a murine model of infantile hemangioma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(5): 2266-2277.

[2] Edwards AK, Glithero K, Grzesik P, et al. NOTCH3 regulates stem-to-mural cell differentiation in infantile hemangioma[J]. *JCI insight*, 2017, 2(21): e93764.

[3] Kilpatrick LE, Alcobia DC, White CW, et al. Complex formation between VEGFR2 and the β2-Adrenoceptor[J]. *Cell chemical biology*, 2019, 26(6): 830-841.

[4] Chu M, Li T, Shen B, et al. Angiotensin receptor Tie2 is required for vein specification and maintenance via regulating COUP-TFII[J]. *Elife*, 2016, 5:e21032.

[5] Li P, Guo Z, Gao Y, et al. Propranolol represses infantile hemangioma cell growth through the β2-adrenergic receptor in a HIF-1α-dependent manner[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 3099-3107.

[6] Chen S, Zhuang K, Sun K, et al. Itraconazole induces regression of infantile hemangioma via downregulation of the platelet-derived growth factor-D/PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(7): 1574-1582.

[7] Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1236-1246.

[8] Nasser E, Pira M, Mccuaig CC, et al. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the litera-

ture[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(1): 75-79.

[9] Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 162-167.

[10] van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, et al. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: a review of literature and recommendations for daily practice[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(6): 591-597.

[11] Couto JA, Ayturk UM, Konczyk DJ, et al. A somatic GNA11 mutation is associated with extremity capillary malformation and overgrowth[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(3): 303-306.

[12] Lim YH, Bacchiocchi A, Qiu J, et al. GNA14 somatic mutation causes congenital and sporadic vascular tumors by MAPK activation[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 443-450.

[13] Bichsel CA, Goss J, Alomari M, et al. Association of somatic GNAQ mutation with capillary malformations in a case of choroidal hemangioma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(1): 91-95.

[14] Ayturk UM, Couto JA, Hann S, et al. Somatic activating mutations in GNAQ and GNA11 are associated with congenital hemangioma[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(4): 789-795.

[15] Groesser L, Peterhof E, Evert M, et al. BRAF and RAS mutations in sporadic and secondary pyogenic granuloma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 136(2): 481-486.

[16] Lim YH, Douglas SR, Ko CJ, et al. Somatic activating RAS mutations cause vascular tumors including pyogenic granuloma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(6): 1698-1700.

[17] Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 1971-1979.

[18] Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al. Parkes weber syndrome, vein of galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(7): 959-965.

[19] Uebelhoefer M, Boon LM, Vikkula M. Vascular anomalies: from genetics toward models for therapeutic trials[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(8): 1-22.

- [20] Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies[J]. *Clin Plast Surg*, 2011, 38(1): 7.
- [21] Edwards LR, Blechman AB, Zlotoff BJ. RASA1 mutation in a family with capillary malformation - arteriovenous malformation syndrome: a discussion of the differential diagnosis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(1): e9-e12.
- [22] Wooderchak-Donahue WL, Johnson P, McDonald J, et al. Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(10): 1521-1536.
- [23] Yu JD, Streicher JL, Medne L, et al. EPHB4 mutation implicated in capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: a case report[J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(5): e227-e230.
- [24] Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling[J]. *Circulation*, 2017, 136(11): 1037-1048.
- [25] Xiao Z, Carrasco R, Kinneer K, et al. EphB4 promotes or suppresses Ras/MEK/ERK pathway in a context-dependent manner: Implications for EphB4 as a cancer target[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(8): 630-637.
- [26] Kawasaki J, Aegerter S, Fevurly RD, et al. RASA1 functions in EPHB4 signaling pathway to suppress endothelial mTORC1 activity[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2774-2784.
- [27] Kroon S, Snijder RJ, Mager JJ, et al. Octreotide for gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a prospective case series[J]. *Am J Hematol*, 2019. doi: 10.1002/ajh.25563.
- [28] Letteboer TG, Zewald RA, Kamping EJ, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients [J]. *Hum Genet*, 2005, 116(1/2): 8-16.
- [29] Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'fallon B, et al. BMP9 mutations cause a vascular - anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(3): 530-537.
- [30] Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 456.
- [31] Behravesh S, Yakes W, Gupta N, et al. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(6): 557-569.
- [32] 华荣. 一个中国遗传性皮肤及粘膜静脉血管畸形(VCM)家系的临床特点及其Tie2基因突变[D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [33] Tang XE, Gao J, Yang XE, et al. A 10-year delayed diagnosis of blue rubber bleb nevus syndrome characterized by refractory iron-deficiency anemia: a case report and literature review[J]. *Medicine*, 2018, 97(22): e10873.
- [34] Soblet J, Kangas J, Natynki M, et al. Blue rubber Bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(1): 207-216.
- [35] Soblet J, Limaye N, Uebelhoer M, et al. Variable somatic TIE2 mutations in half of sporadic venous malformations[J]. *Mol Syndromol*, 2013, 4(4): 179-183.
- [36] Boscolo E, Limaye N, Huang L, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3491-3504.
- [37] Souma T, Thomson BR, Heinen S, et al. Context-dependent functions of angiotensin 2 are determined by the endothelial phosphatase VEPTP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(6): 1298-1303.
- [38] Uebelhoer M, Natynki M, Kangas J, et al. Venous malformation-causative TIE2 mutations mediate an AKT-dependent decrease in PDGFB[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(17): 3438-3448.
- [39] Crist AM, Zhou X, Garai J, et al. Angiotensin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a Smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model[J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2049-2063.
- [40] Toll A, Parera E, Giménez-Arnau AM, et al. Cutaneous venous malformations in familial cerebral cavernomatosis caused by KRIT1 gene mutations[J]. *Dermatology*, 2009, 218(4): 307-313.
- [41] Zhou Z, Tang AT, Wong WY, et al. Cerebral cavernous malformations arise from endothelial gain of MEKK3-KLF2/4 signalling[J]. *Nature*, 2016, 532(7597): 122-126.
- [42] Fatani M, Al Otaibi H, Mohammed M, et al. Verrucous hemangioma treated with electrocautery[J]. *Case Rep Dermatol*, 2016, 8(2): 112-117.
- [43] Couto JA, Vivero MP, Kozakewich HP, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(3): 480-486.
- [44] Amyere M, Aerts V, Brouillard P, et al. Somatic uniparental isodisomy explains multifocality of glomuvenous malformations[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(2): 188-196.
- [45] Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(2): R140-R149.
- [46] 郑家伟, 秦中平, 张志愿. 口腔颌面部淋巴管畸形的治疗[J]. *上海口腔医学*, 2005, 14(6): 553-556.
- [47] Rodriguez-Laguna L, Agra N, Ibañez K, et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 407-418.
- [48] Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE, et al. Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(4): 926-938.
- [49] Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(2): 122-136.
- [50] Thompson AB, Ross DA, Berard P, et al. Very low dose bevacizumab for the treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2014, 5(2): 91-95.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号