

- thermostability. *J Mol Biol*, 1999, **288** (4): 623~ 634
- 5 Bhosale S H. Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev*, 1996, **60** (3): 280~ 300
 - 6 Jenkins J, Janin J, Rey F, *et al.* Protein engineering of xylose (glucose) isomerase from *Actinoplanes missouriensis*. 1. crystallography and site-directed mutagenesis of metal binding sites. *Biochemistry*, 1992, **31** (24): 5449~ 5458
 - 7 Zhu X Y, Gong W M, Niu L W, *et al.* Crystal structure of streptomyces diastaticus No. 7 strain M1033 xylose isomerase. *Science in China (Series C)*, 1996, **39** (6): 636~ 644
 - 8 Collyer C A, Henrick K, Blow D M. Mechanism for aldose-ketose interconversion by D-xylose isomerase involving ring opening followed by a 1, 2-hydride shift. *J Mol Biol*, 1990, **212** (1): 211~ 235
 - 9 Allen K N. Design, synthesis and characterisation of a potent xylose isomerase inhibitor, D-threono-hydroxamic acid, and high resolution X-ray crystallographic structure of the enzyme-inhibitor complex. *Biochemistry*, 1995, **34** (11): 3742~ 3749
 - 10 Lavie A, Allen K N, Petsko G A, *et al.* X-ray crystallographic structures of D-xylose isomerase substrate complexes position the substrate and provide evidence for metal movement during catalysis. *Biochemistry*, 1994, **33** (18): 5469~ 5480
 - 11 Hu H, Liu H Y, Shi Y Y. The reaction pathway of the isomerization of D-xylose catalyzed by the enzyme D-xylose isomerase: a theoretical study. *Proteins: Struct Funct Genet*, 1997, **27** (4): 545~ 555
 - 12 Erbezniak M, Dawson K A, Strobel H J. Cloning and characterization of transcription of the xylAB operon in *Thermoanaerobacter ethanolicus*. *J Bacteriol*, 1998, **180** (5): 1103~ 1109
 - 13 Hess J M, Tchernajenko V, Vieille C, *et al.* Thermotoga neapolitana homotetrameric xylose isomerase is expressed as a catalytically active and thermostable dimer in *E. coli*. *Appl Environ Microbiol*, 1998, **64** (7): 2357~ 2360
 - 14 Haldrup A, Petersen S G, Okkels F T. The xylose isomerase gene from *Thermoanaerobacterium thermosulfurogenes* allows effective selection of transgenic plant cells using D-xylose as the selection agent. *Plant Mol Biol*, 1998, **37** (2): 287~ 296
 - 15 Zhu G P, Xu C, Teng M K, *et al.* Increasing the thermostability of D-xylose isomerase by introduction of a proline into the turn of a random coil. *Pro Eng*, 1999, **12** (8): 635~ 638
 - 16 朱国萍, 滕脉坤, 伍传金, 等. G138P 定点突变对葡萄糖异构酶热稳定性的改善. *生物化学与生物物理学报*, 1998, **30** (6): 607~ 610
 - Zhu G P, Teng M K, Wu C J, *et al.* *Acta Biochemica et Biophysica Sinica*, 1998, **30** (6): 607~ 610
 - 17 Tilbeurh H, Jenins J, Chiadmi M, *et al.* Protein engineering of xylose (glucose) isomerase from *Actinoplanes missouriensis*. 3. changing metal specificity and the pH profile by site-directed mutagenesis. *Biochemistry*, 1992, **31** (24): 5467~ 5471
 - 18 Cha J, Batt C A. Lowering the pH optimum of D-xylose isomerase: the effect of mutations of the negatively charged residues. *Mol Cells*, 1998, **8** (4): 374~ 382
 - 19 王玉珍, 徐冲, 朱国萍, 等. 一种葡萄糖异构酶的 247 位单突变体酶和 138, 247 位双突变体酶及其构建方法. 中国专利, 1213003A, 1999-04-07
 - Wang Y Z, Xu C, Zhu G P, *et al.* CN patent, 1213003A, 1999-04-07
 - 20 Ge Y, Wang Y, Zhou H, *et al.* Coimmobilization of glucoamylase and glucose isomerase by molecular deposition technique for one-step conversion of dextrin to fructose. *J Biotechnol*, 1999, **67** (1): 33~ 40

Progress in Biological Engineering of D-Glucose Isomerase. ZHU Guo-Ping, CHENG Yang, GONG Chun-Hong, XU Chong (School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China).

Abstract D-glucose isomerase (GI) can isomerize D-glucose and D-xylose into D-fructose and D-xylulose, respectively. It is a crucial enzyme in the production of high fructose corn syrup on industrial scale. In the hydride shift mechanism proposed for GI, the main features are ring opening of the substrate, isomerization of GI via a hydride shift from C₂ to C₁, and ring closure of the product. GI gene has been cloned, sequenced and overexpressed in the homologous and heterologous hosts. GI whose properties have been improved by protein engineering may be one of the most important industrial enzymes of the future.

Key words glucose isomerase, high fructose corn syrup, protein engineering

血管内皮细胞生长因子研究进展

肖 扬 焦炳华¹⁾ 缪辉南
(第二军医大学基础部, 上海 200433)

摘要 从不同侧面阐述了血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 在新生血管形成中的作用. VEGF 诱导新生血管形成, 具有血管渗透性, 是新生血管形成的主要调控者之一. VEGF mRNA 不同剪接, 形成 5 种 VEGF 变体 (isoform) 即 VEGF121-206. VEGF 诱导新生血管的调控过程、拮抗 VEGF 成为大家竞相研究的领域.

¹⁾ 通讯联系人 (第二军医大学基础部分子毒理教研室). Tel: (021) 65493936, E-mail: xiaoyanglh@yahoo.com

收稿日期: 1999-02-05, 修回日期: 1999-07-20

关键词 血管内皮细胞生长因子, 新生血管, 调控, 肿瘤

学科分类号 R730.5, R977.6

血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 也称血管渗透因子 (vascular permeability factor, VPF), 最初是 Senger 等^[1]在肿瘤细胞分泌物中发现的, 具有高度的血管渗透性, 可引起肿瘤血管中的蛋白质外渗. 后来 Gospodarowicz 等^[2]发现的内皮细胞特异的新生血管因子即 VEGF, 经鉴定, 与 VPF 是同种基因编码的物质. VEGF 是新生血管形成的主要调控者之一. 用中和性抗体等抑制 VEGF, 则可阻断其诱导新生血管活性^[3,4]. 本文从以下几方面阐述 VEGF 的特征及其在新生血管中的作用.

1 VEGF 变异体的理化特性

VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子, 分子量约 43 ku. VEGF mRNA 不同剪接, 形成 5 种 VEGF 变异体 (isoform), 分别含有 121、145、165、189 和 206 个氨基酸残基 (VEGF_{121~206}), 以二硫键连接成同源二聚体. 因为 VEGF 各变异体 (VEGF_{121~206}) 与肝素及硫酸肝素结合力不同^[5,6]; 前三者较易到达靶细胞, 后两者保留于细胞外基质. VEGF₁₂₁ 缺失 VEGF 基因外显子 6、7 编码的氨基酸, 不能连接肝素或胞外基质. VEGF₁₆₅ 有外显子 7 编码的 44 个氨基酸, 与肝素有较高的亲和力. VEGF₁₄₅ 有外显子 6 编码的 21 个氨基酸, 有结合胞外基质的能力, 结合肝素能力略差. VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆ 含有外显子 6、7 编码的氨基酸, 与肝素、硫酸肝素、胞外基质结合的能力比 VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅ 更强, 因此被阻隔在细胞表面的肝素、硫酸肝素上及胞外基质里, 体内活性不如 VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅ 强^[3,6]. 但纤溶酶等蛋白酶可裂解 VEGF₁₈₉, 释放一个有活性的可溶性蛋白片段, 含 110 个氨基酸残基 (VEGF₁₁₀). VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅ 均能诱导内皮细胞增殖和体内新生血管形成. 大多数表达 VEGF 的细胞能同时产生几种 VEGF 变异体, 以 VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅ 最为常见; 其次是 VEGF₁₈₉. 而 VEGF₁₄₅ 仅在生殖器官细胞表达.

肝素或硫酸肝素能增强 VEGF 与其受体的亲和力^[3]. VEGF 与细胞表面的肝素或胞外基质的硫酸肝素蛋白聚糖结合, 可释放储藏在蛋白聚糖上的新生血管因子如碱性纤维母细胞生长因子

(bFGF). 胞外硫酸肝素还可调节生长因子的生物活性以及与受体的相互作用. VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅ 被氧化后则失去结合 VEGFR-2 的能力. 细胞表面的硫酸肝素能储藏被氧化的 VEGF₁₆₅, 却不能储藏被氧化的 VEGF₁₂₁, 也提示 VEGF₁₂₁ 的功能不如 VEGF₁₆₅ 强. 肝素或硫酸肝素不影响 VEGF₁₂₁ 结合 VEGFR-2, 结合其他 VEGFR 却受影响.

2 VEGF 在新生血管形成中的作用

VEGF 诱导新生血管, 并促使器官发育^[7]. 小鼠靶基因突变技术也证实 VEGF 是血管形成的中心调控者. 当调控 VEGF 紊乱时, 就会产生新生血管病.

2.1 VEGF 在血管早期发育中的作用

当缺失 VEGF 任何一个等位基因时, 将使动物心血管系统发育不良, 以致在出生前就死亡^[8]. 通常心血管系统正常发育需要 VEGF 浓度精确; 若 VEGF 浓度下降, 将使新生血管减少而致病. 纯合子动物编码 VEGFR (VEGFR-1 和 VEGFR-2) 的基因突变会产生严重变异的血管. 缺失 VEGFR-2 基因将使内皮细胞不能分化, 血管不能形成而死于胚胎. 研究表明: 内皮细胞分化及内皮细胞的远祖细胞从原条 (primitive streak) 运动到卵黄囊需要 VEGFR, 是血管形成的先决条件. 纯合子动物编码 VEGFR-1 基因突变并不阻止内皮细胞分化, 但内皮细胞发展成的血管功能严重受损. VEGFR-1 促进内皮细胞迁移, 但不能有效地诱导内皮细胞增殖; 当缺失 VEGFR-1 时, 内皮细胞迁移能力降低, 使内皮细胞间或内皮细胞与基质不能正常相互作用, 形成畸形的血管.

2.2 VEGF 在肿瘤新生血管中的作用

肿瘤由未分化细胞组成, 呈无组织结构. 从新生血管观点看, 生长的肿瘤可认为是正在生长发育的新器官; 新生血管对肿瘤生长是必需的, 正如一个正常发育的器官需要血管供应营养. 肿瘤需要新生血管因子促进生长. 当 VEGF 信号被抑制时, 肿瘤新生血管及肿瘤生长将受破坏. VEGF 使血管通透性增加, 有助于肿瘤生长、转移. VEGF 使血管形成窗口和囊状-空泡状细胞器, 可形成通道, 使血管来源的蛋白质外漏. 有的外漏蛋白质形成纤维蛋白原, 成为血管外间质, 支持内皮细胞、肿瘤

细胞生长,同时基质细胞浸入生长中的肿瘤^[3,9].

在许多肿瘤的无缺氧外周部分,有高水平表达的 VEGF 和激活的癌基因如 ras/ MAP 激酶. 激活 ras/ MAP 激酶信号传导途径可增强 VEGF mRNA 的表达^[10]. 肿瘤细胞分泌无缺氧依赖的 VEGF, 可由失活的抑瘤基因如 p53 或外源因子如激素, 生长因子诱导^[11].

肿瘤细胞随着肿瘤膨胀性生长而与血管距离增加,逐渐缺氧. 肿瘤内部形成缺氧区,刺激 VEGF 产生,激发新生血管生长. 这与视网膜发育中星形细胞敏感缺氧所诱导的新生血管形成机制相似. 特异的高水平表达 VEGF 的缺氧区,通常位于肿瘤坏死区附近. 病毒产生的 VEGF 样蛋白质也可诱导肿瘤新生血管形成,如 AIDS 病毒蛋白 HIV/Tat 能连接并激活 VEGFR-2,刺激血管形成,促进 AIDS 患者 Kaposi 肉瘤发展^[12].

2.3 VEGF 在病理性新生血管中的作用

将视网膜病变的未成熟胚胎放入有氧孵箱,因肺尚未完全发育,此时,缺氧敏感的星形细胞产生的 VEGF 很少,新生血管发生萎缩,阻止了视网膜血管的有序进行. 当把胚胎从孵箱移出时,所有视网膜细胞突然极端缺氧,产生大量 VEGF,新生血管剧增. 血管生长抑制所致的失明,可据此治疗. 另一种视网膜病表现为:视网膜缺血,VEGF 过度表达,血管高度增殖以致失明. 小鼠转基因模型也证实 VEGF 高表达,使视网膜血管高度增殖^[9].

当组织暴露于高浓度 VEGF 时,可看到高度增殖的异常血管. 未成熟胚胎暴露于高浓度 VEGF 中,形成广泛的调控紊乱的融合血管,出现异常大的血管腔及血管囊. 相反,VEGF 减少或被完全抑制,将出现缺损的新生血管,器官发育受抑制. 被截断的可溶性 VEGFR-1 分子,可抑制黄体发育中的新生血管,从而抑制了黄体发育^[9]. 实验表明:新生血管因子(如 VEGF)是控制器官生长发育的限制因子.

3 VEGF 的调控

VEGF 是新生血管的关键调控者,其表达受许多外部因子调控^[3]. 缺氧、低血糖是 VEGF 表达的主要刺激物. 肿瘤抑制基因失活也会使 VEGF 表达过高.

3.1 VEGF 受细胞因子和胞外因子调控

细胞因子、生长因子和促性腺激素并不直接刺

激新生血管,而通过调节特异细胞的 VEGF 表达,执行间接的新生血管或抗新生血管功能. 增强 VEGF 表达的细胞因子有:纤维母细胞生长因子-4 (FGF-4)、上皮细胞生长因子 (EGF)、血小板源内皮细胞生长因子 (PD-ECGF/PDGF)、胎盘生长因子 (PIGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、转移生长因子 β (TGF β)、角化细胞生长因子 (KGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、白介素-1 β (IL-1 β) 和白介素-6 (IL-6). 其他细胞因子如白介素-10 (IL-10) 和白介素-13 (IL-13) 可抑制 VEGF 释放. VEGF 调节是复杂的. 如皮肤创伤期间, KGF 表达显著增加,可诱导角质细胞产生 VEGF; 过氧化氢是使 VEGF 失活的氧化物,然而在康复的过程中浸润的中性粒细胞产生过氧化氢,却增强角质细胞表达 VEGF. 角质形成细胞中 VEGF 也受紫外线强烈诱导,也是创伤修复的部分机制,诱导新生血管形成^[13]. 一氧化氮正性调节 VEGF 表达,促进 VEGF 对血管的通透和舒张作用. 相反,一氧化氮亦受 VEGF 正性调节,表明两者存在正性反馈回路.

3.2 VEGF 表达受缺氧调节

缺氧使 VEGF 诱导新生血管,最典型的的就是视网膜发育及视网膜血管网络的形成^[6]. 视网膜发育时,星形细胞和神经元前体细胞芽生并从存在的血管移出;随着移出距离增加,逐渐处于缺氧环境. 星形细胞缺氧性较之神经元更敏感,可作为缺氧敏感器. 缺氧刺激 VEGF 产生,启动新生血管反应. VEGF 浓度梯度形成,刺激新生血管向产生 VEGF 的星形细胞生长;新生血管随着星形细胞向外迁移,当到达其他血管后,缺氧压力消失,迁移停止,星形细胞产生 VEGF 也减少. 当 VEGF 达到某一阈浓度时,可抑制内皮细胞凋亡,稳定新形成的血管. 当 VEGF 水平下降时,则使其中一些血管解离,仅剩下的完整血管网维持器官营养. 当间质细胞隐退,内皮细胞覆盖新形成的血管时,血管逐渐稳定,对 VEGF 不敏感.

利用氧调节 VEGF 产物特别受重视,因此该机制较为清楚^[3]. VEGF 家族其他成员如 VEGF-B、VEGF-C、PDGF 几乎不受缺氧影响,尽管这些因子本身是强的新生血管因子. 其诱导 VEGF 反应机制与红细胞生成素表达相似^[14,15]. 缺氧诱导 VEGF mRNA 转录,由 VEGF 启动子位点的 HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) 介导. 癌基因 V-src 可诱导 HIF-1 表达. 连接在 VEGF mRNA 的 3' 非翻

译区 (UTR) 的蛋白质具有稳定 mRNA 的作用, 尚有其他稳定蛋白质亦正在研究之中^[16, 17]. VEGF mRNA 较长的 5' UTR 位点也介导升高 VEGF 转录水平. 5' UTR 含有一个可变的转录起始位点, 其下游有一个核糖体内进入位点 (internal ribosomal entry site, IRES). 这种未包被的 mRNA 翻译可能主要受 IRES 调控.

3.3 VEGF 表达受 vHL、P₅₃ 基因调节

脑血管母细胞瘤及肾癌的特征是高度血管化、无坏死区、无缺氧, 也能产生高水平 VEGF. 研究者发现: 野生型 vHL (von Hippel-Landau) 可抑制几种缺氧调节蛋白如 GLUT-1 (葡萄糖转运子)、VEGF 的表达^[18]. 正是抑癌基因 vHL 突变引起了 VEGF 高表达, 使新生血管增加. vHL 是在转录、转录后水平抑制 VEGF 表达. 在转录后水平, vHL 抑制蛋白激酶 C α 、 δ ; 当 vHL 突变, 则该激酶被激活. 3' UTR 的 500 个碱基与缺氧诱导蛋白协同作用, 稳定 VEGF mRNA, 便于翻译. 在转录水平, vHL 与转录因子 SP1 形成复合物, 抑制 SP1 介导 VEGF 表达.

抑癌基因 P₅₃ 也参与控制 VEGF 表达, 抑制肿瘤新生血管^[19]. 野生型 P₅₃ 基因突变, 将激活 VEGF 表达, 新生血管大量增加, 促进肿瘤发展. 多数研究者认为 p53 是 VEGF 的抑制剂, 突变的 p53 则增强 VEGF 的表达. 有人却报道了相反的结果^[20].

3.4 VEGF 的信号传导

VEGF 的受体如 Flt-1 (VEGFR1)、KDR/Flk-1 (VEGFR2) 是 VEGF 特异酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 受体, 被认为是 PTK 受体新的亚家族. VEGF 受体是作用于内皮细胞的跨膜受体, 由 7 个胞外 Ig 样区 (含配体结合部位)、一个单一短链跨膜序列和一个含 PTK 的胞内区组成^[3, 6]. 微环境信号特别是缺氧, 可诱导 VEGF 产生, 启动新生血管形成. VEGF 首先与 PTK 受体结合, 经由 PTK 受体的信号系统激活内在的 PTK, VEGF 受体发生二聚化, 随后受体胞浆区的酪氨酸残基自动磷酸化, 接着 SH2 区域的信号蛋白磷酸化; 受体胞浆部分被信号系统分子识别, 该信号系统分子连接激活的受体, 传导级联反应, 促进细胞反应. 参与级联的信号分子有 pp60c-Src、p62、磷脂酶 C- γ (PLC- γ)、肿瘤接头蛋白 (adaptor protein)、paxilin、GAP (GTP 酶活化蛋白)、PI3-激酶 (磷脂酰肌醇激酶) 等^[10, 21]. 特别是诱导 PTK 级联反

应的缺氧环境通过对 pp60c-Src 激酶活力的影响而实现对 VEGF 的调控. 但 VEGF 的信号传导极其复杂, 其研究只是刚刚起步.

4 VEGF 及其抑制剂的应用

抑制 VEGF 信号传导能抑制肿瘤发展、浸润、转移, 而且需要一定的血管密度, 肿瘤细胞间才发生接触. 因此, 人们试图找到有效的 VEGF 抑制剂或阻断 VEGF 信号传导达到治疗肿瘤的目的. 抑制 VEGF 诱导肿瘤新生血管, 目前已有抗 VEGF 单克隆抗体、可溶性 VEGF 受体、反义 VEGF 基因表达、VEGF-毒素结合体、VEGF 突变体、VEGF 受体抑制剂、抗 VEGFR 的抗体等^[3, 21, 22]. 这些策略都极有发展前途, 是否能有效抑制 VEGF 诱导的新生血管, 仍有待于研究.

利用 VEGF 诱导新生血管的特性治疗某些血管缺陷性疾病^[23]. 将 VEGF 表达于某些治疗部位如慢性缺血肢体. 有人用质粒作为 VEGF cDNA 载体或重组病毒基因治疗血管缺陷病. 如用重组 VEGF₁₆₅腺病毒诱导新生血管, VEGF 动脉基因转移治疗外周动脉病. 有人报道: 在缺血性心脏病及严重缺血肢体患者, 用 VEGF 诱导内皮细胞重现和同侧血管生成获得成功.

VEGF 是新生血管、血管形成的中心调控者, 为实体瘤等新生血管异常的疾病提供了研究、治疗方向. 这些疾病伴随产生大量 VEGF, 控制 VEGF 将有助于治疗该病. 理解 VEGF 诱导新生血管的调控过程是必要的, 但 VEGF 的信号传导尚不清楚, 相信将成为大家竞相研究的领域. 拮抗 VEGF 也成为注意的焦点. 但 VEGF 和 VEGF 家族成员只是血管调节因子中的一类, 还有其他新生血管因子如 FGF、血管生成素 (angiogenin)、促血管生成素 (angiopoietin) 启动新生血管. 因此, 新生血管因子和抗新生血管因子相互作用是今后研究的主要方向, 研究出更有效的药物治疗新生血管紊乱相关的疾病.

参 考 文 献

- 1 Senger D R, Galli S J, Perruzzi C A, *et al.* Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983, **219** (4587): 983~985
- 2 Gospodarowicz D, Abraham J A, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo-stellate cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (19): 7311~7315

- 3 Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 1999, **13** (1): 9~ 22
- 4 Oku T, Tjuvavej J, Miyagawa T, *et al.* Tumor growth modulation by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene expression: effects on angiogenesis, vascular permeability, blood volume, blood flow, fluorodeoxyglucose uptake, and proliferation, blood human melanoma intracerebral xenografts. *Cancer Res*, 1998, **58** (18): 4185~ 4192
- 5 Hyder S, Murthy L, Stancel G. Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res*, 1998, **58** (2): 392~ 395
- 6 Leung D W, Cachianes G, Sanzo W J, *et al.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 1989, **246** (4935): 1306~ 1309
- 7 Ferrara N, Carvermoore K, Chen H, *et al.* Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, 1996, **380** (6573): 439~ 442
- 8 Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 1997, **386** (6626): 671~ 674
- 9 Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, *et al.* Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nature Med*, 1998, **4** (3): 336~ 340
- 10 Rak J, Mitsuhashi Y, Bavko L, *et al.* Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implication for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 1995, **55** (20): 4575~ 4580
- 11 Skobe M, Rockwell P, Goldstein N, *et al.* Halting angiogenesis suppresses carcinoma cell invasion. *Nature Med*, 1997, **3** (11): 1222~ 1227
- 12 Albin A, Soldi R, Giunciuglio D, *et al.* The angiogenesis induced by HIV Tat protein is mediated by the Flk/KDR receptor on vascular endothelial cells. *Nature Med*, 1996, **2** (13): 1371 ~ 1375
- 13 Brauchle M, Funk J, Kind P, *et al.* Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem*, 1996, **271** (36): 21793~ 21787
- 14 Goldberg M, Schneider T J. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *J Biol Chem*, 1994, **269** (6): 4355~ 4359
- 15 Jiang B H, Agani F, Passaniti A, *et al.* V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: Involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res*. 1997. **57** (23): 5328~ 5335
- 16 Levy X S, Chung S, Furneaux H, *et al.* Hypoxic Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by the RNA-binding protein HuR. *J Biol Chem*, 1998, **273** (11): 6417~ 6423
- 17 Pal S, Claffey K P, Dvorak H F, *et al.* The von Hippel-Lindau gene product inhibits vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression in renal cell carcinoma by blocking protein kinase C pathways. *J Biol Chem*, 1997, **272** (44): 27509~ 27512
- 18 Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme V P. Wild-type p53 and v-Src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor gene expression. *Cancer Res*, 1995, **55** (24): 6161~ 6165
- 19 Bouvet M, Ellis L M, Nishizaki M, *et al.* Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res*, 1998, **58** (11): 2288~ 2292
- 20 Agani F, Kirsh D G, Friedman S L, *et al.* p53 does not repress hypoxia-induced transcription of the vascular endothelial growth factor gene. *Cancer Res*, 1997, **57** (20): 4474~ 4477
- 21 Gerber H P, McMurtry A, Kowalski J, *et al.* Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/akt signal transduction pathway. Requirement for flk-1/kdr activation. *J Biol Chem*, 1998, **273** (46): 30336~ 30343
- 22 Dumont D J, Jussila L, Taipale J, *et al.* Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*, 1998, **282** (5390): 946~ 949
- 23 Walder C E, Erren C J, Bunting S, *et al.* Vascular endothelial growth factor augments muscle blood flow and function in a rabbit model of chronic hindlimb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, **27** (1): 91~ 98

Progress in Vascular Endothelial Growth Factor.

XIAO Yang, JIAO Bing-Hua, MIAO Hu-Nan
(Department of Molecular Toxicology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China).

Abstract Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces angiogenesis as well as permeability of blood vessels, and plays a central role in the regulation of vasculogenesis. Five VEGF isoforms (VEGF_{121~206}) are produced from a single VEGF gene by alternative splicing of the VEGF mRNA. The regulation of angiogenesis induced by VEGF and how to inhibit its effects arouse great interests. The function of VEGF in angiogenesis regulation was reviewed in several aspects.

Key words vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenesis, regulation, tumor