

色素上皮细胞衍生因子与心血管疾病

文 豪 徐新生 吕慧霞

【摘要】 色素上皮细胞衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)具有很强的抗血管生成、抗血栓形成、抗炎、抗氧化、调节血脂代谢、促进细胞凋亡等作用,这些功能与动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病的发生、发展密切相关。该文主要介绍 PEDF 在心血管疾病中的作用。

【关键词】 色素上皮细胞衍生因子;心血管疾病;抗血管生成;脂质代谢

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.006

色素上皮细胞衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种分泌性糖蛋白,最先是在胎儿视网膜色素上皮细胞培养液中作为神经细胞活性因子被发现^[1]。人类 PEDF 基因位于第 17 号染色体的短臂末端,属于丝氨酸蛋白酶抑制基因家族,但不具有抗蛋白酶活性^[2-3]。PEDF 具有抗血管生成、抗血栓形成、抗炎、抗氧化等功能,可增加动脉粥样斑块稳定性,对抗微血管并发症及血脂异常等病理过程^[4-7]。

1 PEDF 与动脉粥样硬化

1.1 PEDF 的抗血管新生作用

动脉粥样硬化易损斑块的主要特征是纤维帽薄、脂质核大、斑块内新生血管形成及大量炎症细胞积聚。易损斑块内新生血管多不成熟,血管壁薄且通透性较大,容易破裂出血。因此,抑制斑块内血管新生可增强斑块的稳定性。正常情况下,体内促血管生成因子和抑制血管生成因子之间存在动态平衡。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞促分裂素,在血管新生过程中发挥重要的作用。PEDF 作为一种强效的内源性抗血管生成因子,可通过多种途径对抗 VEGF 的促血管新生作用^[8]。一方面, PEDF 可在转录水平直接抑制 VEGF 的表

达;另一方面, PEDF 可与 VEGF 竞争结合血管内皮生长因子受体(VEGFR),抑制 VEGF 引起的内皮细胞增殖和迁移^[4,9]。

PEDF 还通过诱导内皮细胞凋亡影响血管生成。由 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等诱导的新生血管内皮细胞表达跨膜糖蛋白凋亡相关因子(Fas)受体, PEDF 可上调凋亡相关因子配体。Fas 配体与 Fas 受体结合后诱导血管内皮细胞凋亡,而正常的成熟血管内皮细胞不表达 Fas 受体。因此, PEDF 的靶血管只是新生的异常血管,对已经成形的正常血管无破坏作用。这是 PEDF 在抗血管新生治疗方面的特性和潜在优势。

细胞外基质的降解和血管渗漏是新生血管形成的首要步骤,这一过程需要基质金属蛋白酶(MMP)的参与。MMP 是一种内切蛋白水解酶,可降解胶原和细胞外基质,血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞均可分泌 MMP^[10]。Grippio 等^[11]发现,在 PEDF 基因缺陷小鼠胰腺癌模型中 MMP-2 和 MMP-9 表达水平升高。机制研究发现, PEDF 可能通过核因子 κ B(NF- κ B)下调 MMP-9 的水平^[12]。PEDF 通过抑制 MMP 表达,抑制新生血管的生成,进而降低了斑块的易损性^[13]。

1.2 PEDF 的抗炎作用

炎症反应与血管新生相互作用,在易损斑块发生、发展过程中形成恶性循环。炎症反应导致血管通透性增加,炎症细胞进入斑块中的新生血管,产生自由基等物质使纤维帽变薄。在斑块形成后期,巨噬细胞凋亡促进了脂质坏死中心形成,导致斑块不稳定性增加,最终引起破裂^[14]。PEDF 可抑制炎症反应。注射低剂量的 PEDF 使视网膜血管通透

基金项目:国家自然科学基金(81270403);“香江学者”项目计划(201104629);中国博士后科学基金项目(2014M551914)

作者单位:256603 山东,滨州医学院(文 豪);257091 山东,东营市人民医院(徐新生);250012 山东大学齐鲁医院心血管功能与重构实验室(吕慧霞)

通信作者:吕慧霞, Email: lvhuixia2004@163.com

性显著降低,同时 VEGF、VEGFR 及单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等表达显著下降^[15-16]。机制研究发现,PEDF 还可通过抑制还原型辅酶 II(NADPH)减少活性氧的产生,这可能是 PEDF 抗炎、抗氧化的分子机制之一^[5,17]。此外,PEDF 还可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),促进抑癌基因 p53 高表达,诱导巨噬细胞凋亡和坏死,抑制炎症反应^[18]。微囊蛋白-1(Caveolin-1,Cav)是内皮细胞质膜微囊的重要组成部分,在动脉粥样硬化的发展中起重要作用。对脐静脉内皮细胞的研究发现,PEDF 可与 Cav 结合,抑制 Cav 介导的炎症反应^[19]。

1.3 PEDF 的抗血栓形成作用

CD40L 也称 T 细胞-B 细胞活化分子、肿瘤坏死因子相关激活蛋白,主要表达于活化的 CD4⁺ T 淋巴细胞,功能性的 CD40L 在血小板上也有表达。研究表明,高水平 CD40L 和心血管事件的危险性相关,抑制血小板 CD40L 的表达可能是预防血栓形成的新靶点^[5]。Yamagishi 等^[20]研究发现,PEDF 可抑制血小板中糖尿病和晚期糖基化终产物(AGE)导致的 CD40L 表达上调。PEDF 不仅可以通抗氧化应激来抑制血小板活化和聚集,还可通过降低 CD40L 水平来预防糖尿病大鼠动脉粥样硬化血栓形成^[5]。

此外,PEDF 与纤溶系统功能有关。研究发现,静脉注射 PEDF 会延长尾静脉出血时间,并可降低大鼠纤溶酶原激活物抑制剂 1 的活性^[20]。

2 PEDF 与血脂代谢

血脂异常是心血管疾病的独立危险因素,调节和改善异常血脂代谢是心血管疾病防治的重中之重^[17]。

尽管 PEDF 最初是从视网膜色素上皮细胞中发现的,但是体内 PEDF 主要由脂肪组织和肝脏分泌。在脂质生成尤其是分化为成熟脂肪的过程中,血浆 PEDF 水平及脂肪组织中 PEDF 蛋白表达水平均明显增加。糖耐量异常的受试者和 2 型糖尿病患者体内 PEDF 水平明显升高^[21],而外科降脂手术会导致血浆 PEDF 水平明显下降^[22]。Chen 等^[23]研究发现,代谢综合征患者血清 PEDF 水平明显高于非代谢综合征患者。PEDF 的受体脂肪三酰甘油酯酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)是脂肪动员的关键酶,分别对 ATGL^{-/-}小鼠和野生型小鼠注射 PEDF 后观察到野生型小鼠骨骼肌脂肪分解增

加、ATGL 活性增加,而这些现象并未出现于 ATGL^{-/-}小鼠体内,因此 PEDF 可能是通过 ATGL 促进了脂质分解^[24]。上述研究说明 PEDF 与脂肪代谢有密切关系。

3 PEDF 与心肌凋亡、心室重构

细胞凋亡参与动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血再灌注损伤、心肌炎、心肌病、慢性心力衰竭等多种心血管疾病的病理过程^[25-26]。在缺氧条件下,心肌细胞膜上的 PEDF 受体磷脂酶 A2(PLA2)表达上调,PEDF 通过与 PLA2 结合后激活 Fas 通路诱导心肌细胞凋亡^[27]。

研究发现,PEDF 可抑制 NADPH 氧化酶介导的活性氧产生,进而抑制活性氧对内皮细胞的毒性作用;PEDF 还可通过活化 Rac-1 阻止 AGE 介导的 C 反应蛋白表达,对减轻心室重构、改善心功能有积极意义^[5-6,28]。

在缺血、缺氧时,PEDF 通过抗氧化、抗炎作用减轻心室重塑,但同时又能促进心肌细胞凋亡。在疾病的不同阶段 PEDF 哪种作用更具优势则需要进一步的研究证明。

4 小结

PEDF 具有抑制血管新生、抗炎、抗血栓、调节脂质代谢和诱导细胞凋亡等多种功能,在心血管疾病的发生、发展中发挥重要的作用。这使 PEDF 有望成为心血管病治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Tombran-Tink J, Chader CG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity[J]. Exp Eye Res, 1991, 53 (3): 411-414.
- [2] Becerra SP. Focus on molecules: Pigment epithelium-derived factor (PEDF)[J]. Exp Eye Res, 2006, 82 (5): 739-740.
- [3] Goliath R, Tombran-Tink J, Rodriguez IR, et al. The gene for PEDF, a retinal growth factor is a prime candidate for retinitis pigmentosa and is tightly linked to the RP13 locus on chromosome 17p13.3[J]. Mol Vis, 1996, 19 (2): 5.
- [4] Rychli K, Niessner A, Hohensinner PJ, et al. Prognostic value of pigment epithelium-derived factor in patients with advanced heart failure[J]. Chest, 2010, 138 (3): 656-664.
- [5] Yamagishi SI, Matsui T. Anti-atherothrombogenic properties of PEDF[J]. Curr Mol Med, 2010, 10 (3): 284-291.
- [6] Ueda S, Yamagishi S, Matsui T, et al. Administration of pigment epithelium-derived factor inhibits left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction[J]. Am J Pathol, 2011, 178 (2): 591-598.

- [7] Nurkic J, Ljuca F, Nurkic M, et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients[J]. Med Arh, 2010, 64(2): 103-106.
- [8] Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, et al. Pigment epithelium-derived factor: A potent inhibitor of angiogenesis[J]. Science, 1999, 285 (5425): 245-248.
- [9] Tsuchiya T, Nakahama K, Asakawa Y, et al. The reduction in pigment epithelium-derived factor is a sign of malignancy in ovarian cancer expressing low level of vascular endothelial growth factor [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25 (2): 104-109.
- [10] 石 健, 侯静波. 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化关系研究新进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 25-27.
- [11] Grippo PJ, Fitch PS, Bentrem DJ, et al. Concurrent PEDF deficiency and Kras mutation induce invasive pancreatic cancer and adipose-rich stroma in mice[J]. Gut, 2012, 61 (10): 1454-1464.
- [12] Alcantara MB, Dass CR. Regulation of MT1-MMP and MMP-2 by the serpin PEDF: a promising new target for metastatic cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31 (4-5): 487-494.
- [13] Sounni NE, Paye A, Host L, et al. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis[J]. Front Pharmacol, 2011, 2: 111.
- [14] Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies [J]. Circ Res, 2014, 114 (1): 214-226.
- [15] Lu Y, Feng J, Yang L, et al. Anti-inflammatory effects of a synthetic peptide derived from pigment epithelium-derived factor on H₂O₂-induced corneal injury in vitro[J]. Chin Med J(Engl), 2014, 127(8): 1438-1444.
- [16] Matsui T, Higashimoto Y, Yamagishi S. Laminin receptor mediates anti-inflammatory and anti-thrombogenic effects of pigment epithelium-derived factor in myeloma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(3): 847-851.
- [17] Wang F, Ma X, Zhou M, et al. Serum pigment epithelium-derived factor levels are independently correlated with the presence of coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 56.
- [18] Ho TC, Yang YC, Chen SL, et al. Pigment epithelium-derived factor induces THP-1 macrophage apoptosis and necrosis by the induction of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. Mol Immunol, 2008, 45 (4): 898-909.
- [19] Matsui T, Higashimoto Y, Taira J, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) binds to caveolin-1 and inhibits the pro-inflammatory effects of caveolin-1 in endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 441 (2): 405-410.
- [20] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, et al. Administration of pigment epithelium-derived factor prolongs bleeding time by suppressing plasminogen activator inhibitor-1 activity and platelet aggregation in rats[J]. Clin Exp Med, 2009, 9 (1): 73-76.
- [21] Sabater M, Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, et al. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss[J]. Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(10): 4720-4728.
- [22] Tschoner A, Sturm W, Röss C, et al. Effect of weight loss on serum pigment epithelium-derived factor levels[J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(9): 937-942.
- [23] Chen C, Tso AW, Las LS, et al. Plasma level of pigment epithelium-derived factor is independently associated with the development of metabolic syndrome in Chinese men: a 10-year prospective study[J]. Clin Endocrinol Metab, 2010, 95 (11): 5074-5081.
- [24] Borg ML, Andrews ZB, Duh EJ, et al. Pigment epithelium-derived factor regulates lipid metabolism via adipose triglyceride lipase[J]. Diabetes, 2011, 60(5): 1458-1466.
- [25] Boon RA, Iekushi K, Lechner S, et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function[J]. Nature, 2013, 495 (7439): 107-110.
- [26] Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications[J]. Cell Death Dis, 2011, 2: e244.
- [27] Li JK, Liang HL, Li Z, et al. Pigment epithelium-derived factor promotes Fas-induced cardiomyocyte apoptosis via its receptor phospholipase A2 [J]. Life Sci, 2014, 99 (1-2): 18-23.
- [28] Liu J, Wang S, Shi J, et al. The association study of plasma levels of pigment epithelium-derived factor with acute coronary syndrome in the Chinese Han population [J]. Cardiology, 2014, 127 (1): 31-37.

(收稿:2014-11-18 修回:2015-04-08)

(本文编辑:梁英超)