

胎盘生长因子在动脉粥样硬化性心血管疾病中的研究进展

黄鲲 陈一泓 梁春

【摘要】 胎盘生长因子 (PLGF) 是血管内皮生长因子家族的重要成员,近年来发现其在心血管疾病中发挥重要作用,有望作为动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的干预靶标,然而 PLGF 在 ASCVD 中的作用仍存在争议。该文介绍 PLGF 在 ASCVD 中的作用及研究进展。

【关键词】 胎盘生长因子;动脉粥样硬化;斑块

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.007

胎盘生长因子 (PLGF) 是糖基化二聚体分泌蛋白,最早由意大利科学家 Maria Graziella Persico 首次在人类胎盘组织中发现。因为 PLGF 在体外可以促进内皮细胞生长,且与血管内皮生长因子 (VEGF) 有高度相似性故得名^[1]。PLGF 可以影响体内多种细胞的生物学活动,发挥多种效应^[2-3]。PLGF 可以影响内皮细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞的增殖和迁移,也可以影响单核-巨噬细胞的极化^[4]。这些细胞及其功能在动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的发生、进展中起到重要作用^[5]。研究表明,PLGF 在早期以及晚期动脉粥样硬化病变中均表达升高,且主要集中在动脉粥样硬化斑块的肩部^[6]。然而,PLGF 在 ASCVD 发生、进展中的具体作用目前尚无定论,虽然大多数研究认为 PLGF 能够促进动脉粥样硬化的形成与进展^[7],但是也有研究认为 PLGF 在晚期动脉粥样硬化斑块中起保护作用。

1 PLGF的结构和表达

人类 PLGF 基因定位于染色体 14q24.3,其序列包含 7 个外显子区,经过 mRNA 的可变剪切,其编码蛋白包含 4 种亚型 (PLGF1~4),其中 PLGF1、3 因不含由第 6 个外显子编码的肝素结合域,被认为是 PLGF 的游离亚型,主要通过内分泌或旁分泌的方式发挥作用^[8]。PLGF1 蛋白是由 149 个氨基酸组成的三级结构,其中第 39~132 位

氨基酸与 VEGF-A 第 38~131 位氨基酸之间具有 53% 的同源性^[9]。尽管 PLGF 和 VEGF-A 结构相似,但是 PLGF 只能结合血管内皮生长因子受体 1 (VEGFR1 或 Flt1) 及其可溶性受体 (sFlt1)^[10-11]。因其羧基末端存在碱性氨基酸,PLGF2 还可以与神经菌毛素 1 或 2 (NRP1/2) 结合,促进内皮细胞的增殖和迁移^[12]。VEGF-A 与 VEGFR1 的亲和力更高,但血管生成信号主要是通过结合 VEGFR2 并介导其磷酸化产生的^[3]。PLGF 主要通过竞争性结合 VEGFR1 或 sFlt1^[13],导致 VEGF-A 与 VEGFR2 结合,从而促进 VEGF-A 的下游信号转导^[14]。PLGF 也可以与 VEGF-A 组成同源或异源二聚体,从而调节 VEGF 介导的血管生成^[15-16]。

生理状态下,PLGF 在心脏、肺、甲状腺、骨骼肌以及脂肪组织中表达,特异性高表达于胎盘滋养层细胞中^[17]。病理状态下,如暴露于缺氧^[18]、炎症^[19]以及高血糖^[20]环境中,PLGF 在内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、白细胞以及视网膜色素上皮细胞^[21]中表达增加。

2 PLGF对ASCVD的作用

2.1 PLGF对ASCVD的促进作用

多项临床研究发现血浆 PLGF 水平可能与急性心血管事件发生及心血管死亡风险相关。Santalahti 等^[22]基于 FINRISK 研究^[23]的 2 个前瞻性队列,使用多重磁珠阵列方法和酶联免疫吸附法测量受试者外周血中多种生长因子家族蛋白的基线水平,平均随访 15 年,发现血浆 PLGF 水平是全因死亡和心血管相关死亡的独立风险因子。另 1 项纳入 3 369 例急性冠脉综合征 (ACS) 患者的

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目 (82100479);国家自然科学基金国际 (地区) 合作与交流项目 (82120108004);作者单位:200433 上海,中国人民解放军海军军医大学 (黄鲲);200003 海军军医大学第二附属医院 (上海长征医院) (陈一泓,梁春);通信作者:梁春, E-mail: chunliang@smmu.edu.cn

队列研究（中位随访时间 24 个月）评估 ACS 事件发生时以及发生后 4 个月时的血浆 PLGF 水平，发现 ACS 后较高浓度的 PLGF 与心血管事件复发的长期风险相关，且这种相关性独立于传统风险因素^[24]。Matsui 等^[25]纳入 205 例接受心脏介入手术治疗的透析患者（中位随访时间 20 个月），发现血浆 PLGF 水平与死亡率以及心血管事件发生率独立相关。Matsumoto 等^[26]纳入 464 例接受冠状动脉造影的稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）患者（中位随访时间 3.3 年），在冠状动脉造影之前股动脉采血检测血浆 PLGF 和 sFlt-1 水平，发现基线 PLGF/sFlt-1 比值是稳定性冠心病患者长期不良结局的独立预测因子。上述队列研究均提示 PLGF 可能与冠心病的发生演变过程相关。

实验性研究发现 PLGF 可能在动脉粥样硬化斑块形成的早期阶段起促进作用，可能通过影响炎症和血管生成等过程促进斑块早期进展，但是对于进展期或易损斑块的作用有限。Khurana 等^[27]利用腺病毒载体，发现局部递送鼠源 PLGF2 可显著增加高胆固醇血症家兔颈动脉的内膜厚度、巨噬细胞聚集、内皮活化（表现为血管细胞黏附分子 1 表达升高）以及外膜新生血管形成。此外，同时敲除载脂蛋白 E（ApoE）和 PLGF 的小鼠在高脂喂养 10 周时斑块面积以及巨噬细胞含量均较对照组明显减少，然而在高脂喂养 25 周时斑块面积及巨噬细胞含量与对照组差异无统计学意义。Roncal 等^[6]评估短期给予 PLGF 抗体对小鼠不同程度动脉粥样硬化斑块的影响，发现短期拮抗 PLGF 可减少早期斑块大小和病变中的炎症细胞浸润，但在晚期斑块及易损斑块中未发现此现象。McGraw 等^[28]发现 PLGF 缺陷的 ApoE 敲除小鼠对早期醛固酮诱导的斑块负荷和炎症有抵抗力。但该研究也有局限性，如对于斑块负荷的评估缺乏斑块稳定性指标。

2.2 PLGF 对动脉粥样硬化的保护作用

在 ASCVD 中，不稳定斑块的破裂是 ACS 发生的主要原因^[29]。然而大多数临床和基础研究关注 PLGF 对早期动脉粥样硬化斑块形成的促进作用，其在促进晚期斑块愈合中的作用却少有研究。

Lind 等^[30]荟萃分析 7 个大型前瞻性队列，发现在调整了年龄以及性别后，血浆 PLGF 水平与不良心血管事件呈正相关（ $P < 0.05$ ），但 PLGF 水平与斑块发生以及颈动脉内膜增厚并无相关性。进一步调整心血管危险因素后，发现血浆 PLGF 水平

与不良心血管事件无显著相关性（ $P > 0.05$ ）。这表明 PLGF 可能主要在斑块破裂或侵蚀并导致心血管事件的过程中对斑块起保护作用。1 项旨在筛选针对血浆蛋白药物靶点的孟德尔随机化研究提示，PLGF 与冠状动脉疾病之间存在因果关系^[31]。血浆 PLGF 水平降低可能导致冠状动脉疾病，这为 PLGF 对 ASCVD 的保护作用提供了证据，也为 PLGF 作为药物干预靶点提供了可能性。另 1 项双样本孟德尔随机化研究表明，基因预测的循环 PLGF 水平与冠状动脉疾病尤其是 ACS 的风险有因果关系，且呈负相关。此研究直接证明循环 PLGF 水平可能是 ASCVD 的保护因素^[32]。

Wu 等^[33]在晚期动脉粥样硬化和慢性缺血性心肌病小鼠中，以微量渗透泵持续皮下给予 4 周重组人胎盘生长因子 -2（rhPLGF-2），发现给予 PLGF 并不会加重主动脉弓处的斑块负荷，反而会增加斑块中胶原的沉积，促进斑块纤维帽的增厚，增加斑块的稳定性。Zhang 等^[34]发现 PLGF 可以减轻大隐静脉移植物导致的内膜增生，并且可以促进内皮细胞分泌一氧化氮（NO）改善内皮功能。

Chen 等^[35]发现无症状糖尿病患者血浆 PLGF 基线水平升高与心血管死亡、心肌梗死和脑卒中的风险增加相关。但在调整心血管疾病传统危险因素后，这些关联减弱或消失。后续的体外实验证明 PLGF 可以增强内皮细胞以及平滑肌细胞的修复能力。

以上临床研究和实验性研究均表明了 PLGF 在 ASCVD 中的保护作用，且这种保护作用很可能体现在增强进展期斑块的修复能力。

3 小结

一级预防和传统疗法是降低 ASCVD 及其血栓并发症发病率的关键^[36]，其中冠状动脉粥样硬化尤其受到关注。在冠心病中，斑块破裂后内皮修复能力的下降是缺血性心脏病发生的重要原因^[37]。PLGF 作为新的心血管疾病生物标志物，临床上表现出较好的应用前景。在 ASCVD 的发生、进展中，PLGF 的作用较为复杂，可能在斑块形成的早期和晚期发挥相反的作用。目前大多数研究观察到斑块形成早期 PLGF 促进 ASCVD 的发生，而 PLGF 增强晚期斑块愈合及内皮修复能力，可能是其发挥 ASCVD 保护作用的原因。但是 PLGF 在易损斑块形成及斑块修复能力中的作用还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(20):9267-9271.
- [2] Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, et al. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: current research and future perspectives[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39:102-115.
- [3] Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11):816-834.
- [4] Zhu LY, Qian JQ, Jiang YN, et al. PlGF reduction compromises angiogenesis in diabetic foot disease through macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:736153.
- [5] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10):1630-1645.
- [6] Roncal C, Buyschaert I, Gerdes N, et al. Short-term delivery of anti-PlGF antibody delays progression of atherosclerotic plaques to vulnerable lesions[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(1):29-36.
- [7] Skoda M, Stangret A, Szukiewicz D. Fractalkine and placental growth factor: a duet of inflammation and angiogenesis in cardiovascular disorders[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39:116-123.
- [8] Yang W, Ahn H, Hinrichs M, et al. Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells[J]. *J Reprod Immunol*, 2003, 60(1):53-60.
- [9] Iyer S, Leonidas DD, Swaminathan GJ, et al. The crystal structure of human placenta growth factor-1 (PlGF-1), an angiogenic protein, at 2.0 Å resolution[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(15):12153-12161.
- [10] Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226(2):324-328.
- [11] Draker N, Torrey DS, Torrey RJ. Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(9):785-799.
- [12] Hayes Ryan D, McCarthy FP, O'Donoghue K, et al. Placental growth factor: a review of literature and future applications[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 14:260-264.
- [13] Matsui M, Onoue KJ, Saito Y. sFlt-1 in chronic kidney disease: friend or foe?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14187.
- [14] Autiero M, Waltenberger J, Communi D, et al. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1[J]. *Nat Med*, 2003, 9(7):936-943.
- [15] Cao Y, Chen H, Zhou L, et al. Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(6):3154-3162.
- [16] Apicella I, Cicatiello V, Acampora D, et al. Full functional knockout of placental growth factor by knockin with an inactive variant able to heterodimerize with VEGF-A[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(12):3635-3646.
- [17] Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69:116-136.
- [18] Green CJ, Lichtlen P, Huynh NT, et al. Placenta growth factor gene expression is induced by hypoxia in fibroblasts: a central role for metal transcription factor-1[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(6):2696-2703.
- [19] Larcher F, Franco M, Bolontrade M, et al. Modulation of the angiogenesis response through Ha-ras control, placenta growth factor, and angiopoietin expression in mouse skin carcinogenesis[J]. *Mol Carcinog*, 2003, 37(2):83-90.
- [20] Sissaoui S, Egginton S, Ting L, et al. Hyperglycaemia up-regulates placental growth factor (PlGF) expression and secretion in endothelial cells via suppression of PI3 kinase-Akt signalling and activation of FOXO1[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):16344.
- [21] Hollborn M, Tenckhoff S, Seifert M, et al. Human retinal epithelium produces and responds to placenta growth factor[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(6):732-741.
- [22] Santalahti K, Havulinna A, Maksimow M, et al. Plasma levels of hepatocyte growth factor and placental growth factor predict mortality in a general population: a prospective cohort study[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(4):340-352.
- [23] Borodulin K, Vartiainen E, Peltonen M, et al. Forty-year trends in cardiovascular risk factors in Finland[J]. *Eur J Public Health*, 2015, 25(3):539-546.
- [24] Bui AH, Bonaca MP, Sabatine MS, et al. Elevated concentration of placental growth factor (PlGF) and long term risk in patients with acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(2):222-228.
- [25] Matsui M, Samejima KI, Takeda Y, et al. Prognostic impact of placental growth factor on mortality and cardiovascular events in dialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(2):117-125.
- [26] Matsumoto T, Uemura S, Takeda Y, et al. An elevated ratio of placental growth factor to soluble fms-like tyrosine kinase-1 predicts adverse outcomes in patients with stable coronary artery disease[J]. *Intern Med*, 2013, 52(10):1019-1027.
- [27] Khurana R, Moons L, Shafi S, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation[J]. *Circulation*, 2005, 111(21):2828-2836.
- [28] McGraw AP, Bagley J, Chen WS, et al. Aldosterone increases early atherosclerosis and promotes plaque inflammation through a placental growth factor-dependent mechanism[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1):e000018.
- [29] Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10):724-734.
- [30] Lind L, Gigante B, Borné Y, et al. Plasma protein profile of carotid artery atherosclerosis and atherosclerotic outcomes: meta-analyses and mendelian randomization analyses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(5):1777-1788.

- [26] 史霄雨, 冯子洋, 刘子铭, 等. 高强度间歇训练肥胖大鼠减脂效果及鸢尾素的表达[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14):2137-2141.
- [27] 孙磊, 李方晖. 高强度间歇训练对老龄大鼠骨骼肌减少症及某些氧化应激、脂肪细胞因子和炎症因子的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(8):691-699.
- [28] 范秋季, 李瑾, 何俊, 等. 心脏康复运动训练对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后心肺功能、运动能力及心脏自主神经功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(11):6-10.
- [29] 吴卫东, 王森, 何玉秀. 中等强度持续运动与高强度间歇运动对预防高脂膳食大鼠心肌和比目鱼肌脂质沉积效果的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(12):1599-1605.
- [30] Reed JL, Terada T, Cotie LM, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of Life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial (CRX study)[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2022, 70:73-83.
- [31] Marcin T, Trachsel LD, Dysli M, et al. Effect of self-tailored high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous exercise on cardiorespiratory fitness after myocardial infarction: a randomised controlled trial[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2022, 65(1):101490.
- [32] Sowa PW, Winzer EB, Hommel J, et al. Impact of different training modalities on high-density lipoprotein function in HFpEF patients: a substudy of the OptimEx trial[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(5):3019-3030.
- [33] 张晓松, 钟金鹏, 唐贻贤, 等. 高强度间歇与中强度持续有氧训练对经皮冠状动脉介入术后运动康复分层低危患者的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(1):47-51.
- [34] 魏凤莲, 李金鑫, 孙秋, 等. 延续性护理联合心脏康复运动训练在冠心病合并射血分数保留心力衰竭患者中的应用[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8):1145-1147.
- [35] 樊楠, 潘金, 陈艳, 等. 药物结合有氧运动治疗对冠心病病人 PCI术后运动能力、康复效果的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12):2301-2304.
- [36] 王惠, 姜麟波, 江玥, 等. 有氧运动联合抗阻运动康复训练对冠心病患者的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(6):676-682.
- [37] Ramírez-Vélez R, Tordecilla-Sanders A, Téllez-T LA, et al. Effect of moderate- versus high-intensity interval exercise training on heart rate variability parameters in inactive Latin-American adults: a randomized clinical trial[J]. J Strength Cond Res, 2020, 34(12):3403-3415.
- (收稿:2023-12-06 修回:2024-03-19)
(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~  
( 上接第 155 页 )

- [31] Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals[J]. Nat Metab, 2020, 2(10):1135-1148.
- [32] Zuo B, Zhu S, Zhong GT, et al. Causal association between placental growth factor and coronary heart disease: a Mendelian randomization study[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(19):10117-10132.
- [33] Wu M, Pokreisz P, Swinnen M, et al. Sustained placental growth factor-2 treatment does not aggravate advanced atherosclerosis in ischemic cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2017, 10(4):348-358.
- [34] Zhang J, Shi J, Ma H, et al. The placental growth factor attenuates intimal hyperplasia in vein grafts by improving endothelial dysfunction[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 868:172856.
- [35] Chen YH, Nilsson AH, Goncalves I, et al. Evidence for a protective role of placental growth factor in cardiovascular disease[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(572):eabc8587.
- [36] Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque disruption and healing[J]. Eur Heart J, 2020, 41(42):4079-4080.
- [37] Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing[J]. N Engl J Med, 2020, 383(9):846-857.
- ( 收稿:2023-10-08 修回:2024-04-12 )  
( 本文编辑:洪玮 )