

# 血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用

谢林润 李骊华

**【摘要】** 血管内皮生长因子是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,通过结合相关受体发挥重要的生理功能,具有诱导内皮细胞迁移和增殖、增加血管通透性、调节血栓形成等重要作用。抑制血管内皮生长因子及其受体可引起多种心血管疾病并发症。该文介绍血管内皮生长因子在高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺动脉高压及心力衰竭等心血管疾病中的作用。

**【关键词】** 血管内皮生长因子;高血压;冠状动脉粥样硬化性心脏病;肺动脉高压;心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.04.008

血管内皮生长因子(VEGF)可促进血管生成,在肿瘤生长中也发挥着重要作用,是肿瘤治疗的新靶点。近年来研究发现,VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI)等抗癌药物可引起心脏毒性,导致多种心血管疾病,如高血压、心力衰竭、急性心肌梗死(AMI)<sup>[1]</sup>等。研究表明,VEGF 参与了某些心血管疾病的发生及发展过程,本文介绍 VEGF 在心血管疾病发病机制中的作用以及其临床应用。

## 1 VEGF 来源、受体及其生物学作用

### 1.1 VEGF 家族及其受体

VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生成因子<sup>[2]</sup>。血管生成作用主要由 VEGF-A 介导,除内皮细胞外,成熟心肌细胞等多种类型的细胞均可分泌 VEGF-A<sup>[3]</sup>。VEGF 可与跨膜酪氨酸激酶受体 VEGFR-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3 相结合,这些受体结构虽相似,但活性以及与配体的亲和力却有所不同。VEGF-A 与 VEGFR-1 结合可调节内皮细胞在血管发育早期的分裂。VEGFR-1 选择性剪切后形成可溶性受体(sFlt-1),对 VEGF-A 具有高亲和力,可调节 VEGF-A 的生物利用度。VEGF 与 VEGFR-2 结合则可激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K),使细胞内肌醇三磷酸(IP3)增加,一方面激活蛋白激酶 B(PKB),抑制胱天蛋白酶-9(caspase-9),以维持

细胞存活;另一方面激活内皮一氧化氮合酶(eNOS),促进一氧化氮(NO)生成,使血管渗透性升高并促进细胞迁移。VEGFR-3 仅存在于淋巴管的内皮细胞,并且只能与 VEGF-C 和 VEGF-D 结合,该受体在细胞外具有独特的蛋白裂解作用<sup>[1-2,4]</sup>。

### 1.2 VEGF 的生物学作用

多项动物试验已证实 VEGF 对胚胎发育及存活起着不可或缺的作用<sup>[2]</sup>。VEGF 参与新生血管形成,主要包括 3 个不同的病理生理过程,即血管生成、动脉生成和血管形成<sup>[3]</sup>。在血管闭塞时,前体血管发生重构或生长,使侧支血管扩大,血管壁中膜完全形成的过程称为动脉生成<sup>[5]</sup>;在心肌梗死时,内皮祖细胞(EPC)形成原始血管网络的过程则称为血管形成<sup>[4]</sup>。VEGF 其他的生物学作用还包括促进内皮细胞分裂与增殖、增加血管通透性、调节血栓形成等,它们决定了 VEGF 在心血管疾病中的重要临床价值。

## 2 VEGF 与高血压

一项使用 VEGFR-TKI 的荟萃分析显示,阻断 VEGF-VEGFR 通路会增加血压升高的发生率,表明 VEGF 在血压调节中起到重要作用<sup>[6]</sup>。

### 2.1 VEGF 对血压的调节途径

VEGF 对血压的调节途径包括:(1)VEGF 与 VEGFR-2 结合后,通过 PI3K/PKB 途径和丝裂原活化蛋白激酶途径<sup>[7]</sup>诱导 eNOS 表达上调,使 NO 增加;同时激活酪氨酸激酶 c-Src 引发信号级联反应,即磷脂酶 C $\gamma$ 1 活化、肌醇 1,4,5-三磷酸酯形成、 $[Ca^{2+}]_i$  释放、eNOS 激活和下游前列环素生成,进

基金项目:重庆市卫生局资助项目(2016MSXM009);国家临床重点专科建设资助项目(财社[2011]170 号)

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者:李骊华,Email:lilihua926@163.com

而促进血管生成、扩张及通透性升高,调节血管阻力及血压<sup>[8-9]</sup>。(2)在牛主动脉内皮细胞和平滑肌细胞中,VEGF 与内皮素(ET-1)之间的相互作用可调节血管张力及血压。Amraoui 等<sup>[10]</sup>的研究表明,抑制 VEGF 会增强 ET-1 下游信号通路引起的加压反应。(3)VEGF 信号通路是生理状态下内皮细胞存活所必需的,内源性 VEGF 可以维持内皮细胞稳态,对稳定血压具有重要作用<sup>[11]</sup>。(4)持续高盐摄入状态下皮肤间质渗透压升高,单核吞噬细胞系统上调渗透调控转录因子,促进 VEGF-C 分泌并与 VEGFR-3 结合,诱导淋巴管生成,为血容量提供缓冲系统,同时增加 eNOS 的表达,诱导 NO 生成使血管扩张,从而维持血压稳态<sup>[12-13]</sup>。

## 2.2 VEGF 在高血压中的作用

Zhao 等<sup>[14]</sup>早期研究证明,VEGF 是血管紧张素 II (Ang II)诱导血管炎性反应的重要介质,随后的研究证明患者发生高血压时 Ang II 可增加 VEGF 水平,促进其与 VEGFR-2 结合并调节血压。高血压的发生与内皮功能障碍有关,而血管内皮损伤所致的缺氧是诱导 VEGF 表达最重要的因素之一,血管壁损伤处活化的血小板也可释放 VEGF,吸引循环中的中性粒细胞和单核细胞,增加炎症介质的产生,导致高血压加重。Marek-Trzonkowska 等<sup>[15]</sup>的研究证实,VEGF 及其他炎性指标在高血压患者中明显升高,尤其是在血压未控制的患者中更为明显,且 VEGF 的水平与收缩压及 C-反应蛋白水平成正比。Belgore 等<sup>[16]</sup>发现血浆 VEGF 水平在原发性高血压患者中增加,而高血压患者在接受降压治疗后,VEGF 可恢复到正常状态。在另一项临床试验中发现,接受静脉输注重组人 VEGF165 的患者平均动脉压迅速下降 8~12 mmHg<sup>[17]</sup>。这些研究结果提示,VEGF 不仅可能成为高血压治疗的新型降压药物,并且可用于评估血压控制情况。

## 3 VEGF 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

### 3.1 VEGF 在动脉粥样硬化病变中的作用

血脂异常及肥胖均是动脉粥样硬化的危险因素。研究发现,超重和肥胖者中的 VEGF-A 水平升高,抗 VEGF-A 抗体在抑制血管生成的同时会抑制脂肪形成,表明血管生成在调节脂肪生成和肥胖中具有重要作用<sup>[18-19]</sup>。Blann 等<sup>[20]</sup>早期研究发现,与健康者[77.5 pg/mL (20~145 pg/mL)]相比,VEGF 在单纯高脂血症患者[225 pg/mL (100~425 pg/mL)]及具有动脉粥样硬化病灶患者

[380 pg/mL (180~950 pg/mL)]中显著升高( $P < 0.01$ );经过降脂治疗后,单纯高脂血症组 VEGF 水平降低至[162 pg/mL (100~450 pg/mL)], $P < 0.038$ ]。后期 Wada 等<sup>[12]</sup>构建了载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型,分别给予高脂饮食(HFD)及正常饮食(NC),16 周后 HFD 组小鼠体质量及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显高于 NC 组;在小鼠近端动脉中,HFD 组的动脉粥样硬化斑块明显大于 NC 组,且这些病灶中 VEGF-C 阳性细胞的数量及血清中 VEGF-C 的水平也明显高于 NC 组,表明 VEGF-C 与脂质代谢紊乱及晚期动脉粥样硬化密切相关。

血管内皮损伤是动脉粥样硬化的触发因素和关键因素,EPC 可在病灶处分化为内皮细胞以促进血管修复。Li 等<sup>[21]</sup>发现 VEGF 可能通过间隙连接蛋白 43 参与 EPC 的分化调节,改善内皮功能。但同时有研究表明,VEGF 可通过促进单核细胞趋化及斑块新生血管形成诱导动脉粥样硬化<sup>[18]</sup>。故 VEGF 在动脉粥样硬化病变中的作用仍存在争论。

### 3.2 VEGF 在冠心病中的作用

心肌缺血缺氧时,缺氧诱导因子-1(HIF-1)诱导下游 VEGF 及促红细胞生成素(EPO)表达<sup>[22]</sup>。近年的一项研究表明,急性冠脉综合征(ACS)患者血中的 VEGF[(152.29 ± 21.84) mg/L]较健康人[(56.28 ± 7.71) mg/L]明显升高( $P < 0.05$ ),病变程度越重,VEGF 水平越高,且与心肌氧化损伤指标如髓过氧化物酶、晚期氧化蛋白产物等呈正相关,提示 VEGF 在 ACS 中可准确反映心肌损伤程度<sup>[23]</sup>。关于 AMI 患者 VEGF-A 水平的临床研究表明,低水平 VEGF-A 是 AMI 不良临床结局的独立危险因素<sup>[24]</sup>。后期 Harada 等<sup>[25]</sup>的研究指出,VEGF-A 的同工型 VEGF-A165b 具有抗血管生成作用,其与 VEGF-A 的比值可能是预测 AMI 患者经皮冠状动脉介入术后发生主要不良心血管事件的工具。

在动物动脉损伤模型及冠状动脉结扎模型中,应用 VEGF 基因转导可观察到 VEGF 成功表达,并可促进血管形成,增加侧支循环,有效抑制损伤血管的再狭窄。Hartikainen 等<sup>[26]</sup>进行的一项双盲 I/IIa 期临床研究纳入 30 例难治性心绞痛患者,利用腺病毒对患者进行 VEGF-D<sup>ΔNC</sup> 基因转导治疗。结果表明,治疗 3 个月后患者心肌灌注储备显著提高,治疗 12 个月后患者心绞痛症状明显改善。在小型猪心肌梗死

模型中直接注射 VEGF-A165 mRNA, 1 周 1 次, 发现小型猪左室射血分数、心脏收缩力和心室顺应性得到改善, 梗死灶周围区域的小动脉和毛细血管密度增加, 治疗 2 个月后心肌纤维化减少<sup>[27]</sup>。这些研究表明 VEGF 基因治疗可能成为心肌缺血一种新的治疗方式。

#### 4 VEGF 与肺动脉高压

丛状血管病变是动脉性肺动脉高压中不可逆的晚期病变, 在严重肺动脉高压(SPH)的丛状血管病变中可检测到 VEGF 及 VEGFR-2, 且 VEGFR-2 的表达水平明显高于正常肺组织, 推测原本由 VEGF 与 VEGFR-2 结合所介导的促血管生长途径可能被另外的信号通路代替, 促使无序的血管生成, 从而产生丛状血管病变<sup>[28]</sup>。在大鼠缺氧性肺动脉高压(HPH)模型中, VEGF mRNA 在缺氧 7 d 后  $[0.138 \pm 0.010] \text{ mg/L}$  较对照组  $[0.028 \pm 0.013] \text{ mg/L}$  显著升高 ( $P < 0.05$ ), 并持续处于高水平, 与 VEGF 蛋白在肺血管内膜及中膜中的变化类似<sup>[29]</sup>; 而平均肺动脉压在缺氧 7 d 时开始升高, 在 14 d 时达到高峰并维持, 同期出现肺血管重构。这些结果表明, VEGF 在 HPH 发生发展及肺血管重构过程中发挥重要作用。

肺动脉高压的症状通常是非特异性的, 早期较难确诊。Saleby 等<sup>[30]</sup>研究发现, 与正常对照组相比, 所有肺动脉高压组中 VEGF-A 均升高; 左心疾病所致肺动脉高压组与动脉性肺动脉高压组、慢性血栓栓塞性肺动脉高压组以及正常对照组相比, VEGF-D 水平显著升高。该研究结果表明, VEGF-A 可能成为区分肺动脉高压与非肺动脉高压疾病的标志物, 而 VEGF-D 可用于区分疾病病因。这也许可以为原因不明的呼吸困难患者提供一种非侵入性的早期诊断方法。

#### 5 VEGF 与心力衰竭

有关 VEGFR-TKI 最大的荟萃分析研究显示, 使用该类药物的患者与未使用者相比, 发生无症状左室功能失调或心力衰竭的相对风险值为 2.69<sup>[31]</sup>, 提示 VEGF 在心力衰竭中具有重要作用。

心脏负荷过重是心力衰竭的基本病因之一, 心肌肥厚是心脏后负荷增加时的主要代偿机制。在压力负荷过载早期, 心肌组织和血样本中 VEGF-A 表达增加, 而在 VEGF120 基因敲除小鼠模型中则可观察到心功能受损和心肌血管生成减少, 推测心力衰竭早期 VEGF 诱导心肌血管生成, 弥补了心肌

细胞体积增大、心肌肥厚时毛细血管数量的相对不足, 从而维持心脏功能。有研究表明压力负荷时阻断 VEGF 可推动心肌代偿性肥厚向心力衰竭转变; 而在心力衰竭失代偿期, 可观察到 VEGF-A 等血管生长因子表达减少, 毛细血管密度降低<sup>[1,32]</sup>, 提示血管功能失调是晚期心力衰竭的主要问题。eNOS 是公认的心脏重构的重要调节因子, 心肌细胞特异性表达的 eNOS 可改善左室功能并减少心肌梗死后的心肌代偿性肥大。VEGF-A 与 VEGFR-2 结合后, 通过激活 eNOS 使内皮细胞释放 NO, 促进血管舒张以增加缺氧心肌中毛细血管的渗透性, 并可促进血红素氧化酶-1 的转录及表达, 通过其抗氧化、抗肥大、抗纤维化和促血管生成的作用改善心脏重构<sup>[33]</sup>。以上研究结果表明, VEGF 可能是评估心力衰竭的潜在指标, 也可能成为治疗心力衰竭的新型药物。

综上所述, VEGF 在各种心血管疾病发生发展过程中发挥重要作用。VEGF 可用于心血管疾病的早期诊断及疗效评估, 还有望用于心血管疾病的治理, 但其安全性及有效性等方面仍需要进一步深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Di Lisi D, Madonna R, Zito C, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond[J]. Int J Cardiol, 2017, 227:11-17.
- [2] Schlieve CR, Mojica SG, Holoyda KA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) bioavailability regulates angiogenesis and intestinal stem and progenitor cell proliferation during postnatal small intestinal development[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0151396.
- [3] Taimeh Z, Loughran J, Birks EJ, et al. Vascular endothelial growth factor in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(9):519-530.
- [4] Park SA, Jeong MS, Ha KT, et al. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system[J]. BMB Rep, 2018, 51(2):73-78.
- [5] Lautz T, Lasch M, Borgolte J, et al. Midkine controls arteriogenesis by regulating the bioavailability of vascular endothelial growth factor a and the expression of nitric oxide synthase 1 and 3[J]. EBioMedicine, 2018, 27:237-246.
- [6] Liu B, Ding FX, Liu Y, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(41):67661-67673.
- [7] Gélinas DS, Bernatchez PN, Rollin S, et al. Immediate and delayed VEGF-mediated NO synthesis in endothelial cells: role of PI3K, PKC and PLC pathways[J]. Br J Pharmacol,

- 2002, 137(7):1021-1030.
- [8] He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(35):25130-25135.
- [9] Malyszko J, Malyszko M, Kozłowski L, et al. Hypertension in malignancy—an underappreciated problem [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(29):20855-20871.
- [10] Amraoui F, Spijkers L, Lahsinoui HH, et al. SFlt-1 elevates blood pressure by augmenting endothelin-1-mediated vasoconstriction in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91897.
- [11] Lee S, Chen TT, Barber CL, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis[J]. *Cell*, 2007, 130(4):691-703.
- [12] Wada H, Ura S, Kitaoka S, et al. Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-A and C levels in human subjects[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e29351.
- [13] Amara S, Tiriveedhi V. Inflammatory role of high salt level in tumor microenvironment[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(5):1477-1481.
- [14] Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, et al. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling [J]. *Hypertension*, 2004, 44(3):264-270.
- [15] Marek-Trzonkowska N, Kwiczynska A, Reiwer-Gostomska M, et al. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic factors[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126190.
- [16] Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (SFlt-1) in essential hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(6):805-807.
- [17] Eppler SM, Combs DL, Henry TD, et al. A target-mediated model to describe the pharmacokinetics and hemodynamic effects of recombinant human vascular endothelial growth factor in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(1):20-32.
- [18] Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(1):61-64.
- [19] Escobedo N, Oliver G. the lymphatic vasculature; its role in adipose metabolism and obesity[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4):598-609.
- [20] Blann AD, Belgore FM, Constans J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(10):1160-1163.
- [21] Li LF, Liu HY, Xu CX, et al. VEGF promotes endothelial progenitor cell differentiation and vascular repair through connexin 43[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):237.
- [22] Zhang Z, Yao L, Yang J, et al. PI3K/Akt and HIF1 signaling pathway in hypoxia-ischemia[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3547-3554.
- [23] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 Periostin、VEGF、CRP 检测及与心肌损伤的关系[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(7):898-900.
- [24] Niu J, Han X, Qi H, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1):475-479.
- [25] Harada K, Kikuchi R, Ishii H, et al. Association between the ratio of anti-angiogenic isoform of VEGF-A to total VEGF-A and adverse clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 19:3-7.
- [26] Hartikainen J, Hassinen I, Hedman A, et al. Adenoviral intramyocardial VEGF-D<sup>ΔNΔC</sup> gene transfer increases myocardial perfusion reserve in refractory angina patients; a phase I // II a study with 1-year follow-up[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(33):2547-2555.
- [27] Carlsson L, Clarke JC, Yen CA, et al. Biocompatible, purified VEGF-A mRNA improves cardiac function after intracardiac injection 1 week post-myocardial infarction in swine[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9:330-346.
- [28] Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension; evidence for a process of disordered angiogenesis[J]. *J Pathol*, 2001, 195(3):367-374.
- [29] 李启芳, 戴爱国. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  调控血管内皮生长因子对大鼠缺氧性肺动脉高压的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(3):33-37.
- [30] Saleby J, Bouzina H, Lundgren J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2017, 51(5):261-270.
- [31] Touyz RM, Lang NN, Hermann J, et al. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2):220-226.
- [32] Duan QL, Ni L, Wang PH, et al. Deregulation of XBP1 expression contributes to myocardial vascular endothelial growth factor-A expression and angiogenesis during cardiac hypertrophy in vivo[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(4):625-633.
- [33] Wang B, Yang Q, Bai WW, et al. Tongxinluo protects against pressure overload-induced heart failure in mice involving VEGF/Akt/eNOS pathway activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98047.

(收稿:2018-11-19 修回:2019-04-23)

(本文编辑:胡晓静)