

血管内皮生长因子与急性冠状动脉综合征的关系 及他汀类药物对其的影响

张路综述, 吴宗贵审校

(中国人民解放军第二军医大学附属长征医院心内科, 上海市 200003)

[关键词] 药理学; 他汀类药物对冠心病的防治作用; 综述; 血管内皮生长因子; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 血管内皮生长因子具有多种生物学活性, 是反映急性冠状动脉综合征过程中血管新生、侧枝循环和粥样斑块稳定性的重要指标, 监测血管内皮生长因子的变化对急性冠状动脉综合征的诊治具有一定的临床价值。他汀类药物具有一定的急性冠状动脉综合征防治作用, 而其对血管内皮生长因子及粥样斑块稳定性的影响可能是这种作用的重要机制。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

[收稿日期] 2003-06-16

[修回日期] 2003-10-20

[作者简介] 张路, 1972 年出生, 天津市人, 医学博士, 主要研究方向为冠心病不稳定斑块的发生机制及防治; 电话: 021-63610109-73203, E-mail: tjzlrat@sina.com。吴宗贵, 1952 年出生, 安徽省枞阳市人, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要研究方向为冠心病、高血压病的发生机制及防治。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 最初被认为是一种增加血管通透性的生长因子, 此后大量研究表明该生长因子具有多种生物学活性, 是迄今为止所发现的唯一的血管内皮细胞特异性有丝分裂原^[1]。VEGF 和急性冠状动脉综合征的一些重要特征如血管内皮功能损伤和斑块内血管新生等密切相关, 它在急性冠状动脉综合征

中的变化对于判断急性冠状动脉综合征的发展、预后以及疗效可能具有重要意义。他汀类药物防治急性冠状动脉综合征的作用已越来越受到重视,而其对血管新生和 VEGF 的影响可能正是其防治急性冠状动脉综合征的重要机制之一。

1 血管内皮生长因子概述

血管内皮生长因子可由血管内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞等多种细胞产生,是一组生长因子的总称,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子,目前研究多集中于 VEGF-A(下文简称 VEGF)。VEGF 主要由一个 46 kDa 的二聚体和一个 23 kDa 的单体组成,除 VEGF₁₂₁ 外均通过一个富含氨基酸残基的区域与肝素不同程度结合。人类 VEGF mRNA 有 5 种异构体,根据不同的氨基酸残基数分别称为 VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 和 VEGF₂₀₆, VEGF₁₆₅ 是最主要的形式,生物学活性也最强^[2]。VEGF 配体与受体作用的多样性决定了其生物学作用的多样性,其中最重要的是特异性促进血管内皮细胞的有丝分裂。由于正常组织中无 VEGF 明确表达,其表达增加可能是机体的一种应激反应。研究表明 VEGF 表达受病理生理状态、代谢产物、细胞因子等多种因素调控,低氧状态、氧化低密度脂蛋白、白细胞介素 1 β 等均可从不同水平不同程度地影响 VEGF 表达^[3]。

2 血管内皮生长因子与血管新生及斑块稳定性的关系

由于内皮细胞增殖是血管形成的重要部分,而 VEGF 是唯一一特异性促进血管内皮细胞有丝分裂的生长因子,故其在新生血管的形成过程中具有重要作用,大量研究表明 VEGF 可促进新生血管的形成即所谓血管新生(angiogenesis)^[4]。血管新生是动脉粥样硬化斑块重要的病理学特征,由于新生血管本身相对脆弱,加上炎症因子和基质金属蛋白酶等因素促进血管新生、削弱斑块纤维帽结构等作用^[5],最终导致斑块稳定性下降,发生破裂出血,直接引发不稳定型心绞痛、心肌梗死等严重心血管事件^[6]。而且 VEGF 在正常血管中无表达,但在动脉粥样硬化斑块中表达显著增加,故可推测 VEGF 在加速动脉粥样硬化斑块形成过程中具有重要意义。VEGF 促进血管新生的确切机制尚不清楚,可能与其促进基质金属蛋白酶的表达,引起内皮细胞游走,进而使血管基底膜降解有关(基底膜降解是血管新生起始环节)。此外,局部低氧状态、蛋白激酶 C、Ca²⁺ 介导之信号通路、抗凋亡蛋白诸如 Bcl-2 和 A1 表达等亦可能参与。VEGF 还诱导内皮 von Willebrand 因子分泌,促进血小板粘附于内皮下胶原和组织因子合成,从而促进血栓形成。血栓形成是粥样斑块引发心肌梗死等严重心血管事件的重要环节,所以 VEGF 对于血栓的作用同样可以影响斑块稳定性。

需要指出,有研究显示,VEGF 促进内皮细胞产生一氧化氮和前列环素 2,可一定程度抑制内膜血管平滑肌细胞增殖以及冠心病再灌注术后再次狭窄,而其刺激侧枝血管形成即所

谓“治疗性血管新生”可能有助于受损血管内皮的修复和侧枝循环的建立^[7];但此方面研究多数为动物实验结果,临床研究仅有少数小样本报道,其临床价值尚未达成共识。上述研究结果表明,VEGF 对动脉粥样硬化的影响可能具有两面性,既有降低斑块稳定性的消极影响,又有促进侧枝循环的积极影响,正确认识这种两面性是评价 VEGF 在急性冠状动脉综合征过程中作用的基础。目前前者的研究证据似乎更为充分明确,且临床上严重心血管事件多为斑块稳定性下降所致,所以我们推测 VEGF 对斑块稳定性的影响可能具有更大的临床意义。

3 血管内皮生长因子在急性冠状动脉综合征中的变化及意义

由于 VEGF 可通过促进血管新生造成斑块稳定性下降,在急性冠状动脉综合征过程中监测 VEGF 变化可能具有一定的临床价值。目前多数临床研究均显示,急性冠状动脉综合征患者外周血 VEGF 水平显著升高,但具体机制尚未明确。Hojo^[8]等报道,急性心肌梗死患者血清 VEGF 水平于发病后 14 d 达峰值,该峰值与血清磷酸肌酸激酶峰值之间密切相关,但与冠状动脉造影显示的侧枝循环程度无相关性。对接受再灌注手术的急性心肌梗死患者的进一步研究表明,手术前急性心肌梗死组血清 VEGF 水平显著高于健康对照组,而手术后 30 min 急性心肌梗死组血清 VEGF 水平显著下降,与健康对照组无显著差异^[9],提示血清 VEGF 水平可能反映了心肌缺血的严重程度。对心肌梗死和稳定劳累性心绞痛患者的血清 VEGF 水平进行比较,结果显示入院初前者血清 VEGF 水平显著高于后者,这可能与急性心肌缺血导致的低氧状态有关,而入院 3 d 后心肌梗死患者血清 VEGF 水平显著下降,1 周及 2 周时又显著升高,可能反映了与 VEGF 关系密切的梗死区域心肌侧枝循环的建立过程^[10]。有趣的是,有研究显示不稳定型心绞痛心包液内 VEGF 水平也显著高于稳定型心绞痛患者^[11]。毫无疑问,寻找反映不稳定斑块敏感而特异的血清学标志是当今急性冠状动脉综合征的研究热点,不稳定斑块所特有的或异常增高且在循环血中能够检测到的成分将有望成为预测斑块稳定性的血清学指标。上述研究结果表明,血清 VEGF 水平可以作为急性冠状动脉综合征诊断的一个血清学指标,而且对于急性冠状动脉综合征患者心血管事件的发生和预后的判断可能具有价值。

4 他汀类药物对血管新生和血管内皮生长因子的影响

他汀类药物已广泛应用于高胆固醇血症的治疗,随着近来研究的深入,其调节血脂以外的其他作用在临床上已越来越受到重视。目前认为他汀类药物防治急性冠状动脉综合征可能的作用机制除增加斑块稳定性外,还包括改善内皮细胞功能,抑制血管平滑肌增殖,抑制血小板血栓形成以及抗炎反应等^[12-15]。如前所述,血管新生是动脉粥样硬化斑块重要的病理学特征,可能造成斑块稳定性的下降,这是造成

冠心病心血管事件的主要原因,而他汀类药物对血管新生的抑制作用也是其增加斑块稳定性的重要机制。他汀类药物对血管新生的影响多数报道也是抑制作用,如2002年Wilson^[16]等报道,在猪动脉粥样硬化模型上,他汀类药物辛伐他汀可减少实验性高脂血症动脉的滋养血管的新生,该作用与其降脂作用无关;其他他汀类药物如普伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀等也具有抑制血管新生的作用^[17-19]。

上述作用的机制可能是他汀类药物抑制转录因子核因子 κ B和活化蛋白1的活化,以及抑制与血管新生有关的信号通路^[20,21]。当然,也有部分研究结果显示他汀类药物促进血管新生。Weis^[22]等认为这可能与他汀类药物的浓度有关,无论是在体还是离体研究,高药物浓度条件下内皮细胞增殖分化以及血管新生被明显抑制,而低浓度条件下则反之,也就是说他汀类药物可能对血管新生具有双重作用。另一方面,他汀类药物还可能通过影响VEGF的表达对血管新生和斑块稳定性造成影响。Blann^[23]等报道氟伐他汀可降低冠心病患者血浆VEGF水平,且该作用与其降低胆固醇作用无关。此外其他他汀类药物如阿托伐他汀等也有不同程度抑制VEGF表达的作用^[24],该作用可能也是通过VEGF自身或信号通路完成的^[21]。与他汀类药物对血管新生具有双重作用相似,亦有个别他汀类药物促进VEGF表达并可能有助于侧枝循环建立的报道^[25],但他汀类药物对VEGF表达是否也具有与浓度相关的双重作用尚无定论。

综上所述,VEGF生物学作用具有多样性,是一个复杂的多因素调控过程,特别是它与血管新生和斑块稳定性密切相关,对于判断急性冠状动脉综合征的发生发展、预后以及疗效具有重要的临床价值。而他汀类药物对血管新生和VEGF的影响是其作用的重要内容,也是对其防治急性冠状动脉综合征机制的重要补充。进一步了解VEGF生物学作用和他汀类药物对其影响的确切机制,对于探索不稳定斑块治疗新途径具有深远的意义。

[参考文献]

- Nishikawa R, Cheng SY, Nagashima R, Huang HJ, Caveness WK, Matsutani M. Expression of vascular endothelial growth factor in human brain tumor. *Acta Neuropathol*, 1998, **96** (5): 453-462
- Neufeld G, Cohen T, Gitay-Goren H, Poltorak Z, Tessier S, Sharon R, et al. Similarities and differences between the vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants. *Cancer Metastasis Rev*, 1996, **15** (2): 153-158
- Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, Miura S, Satake S, Asai T, et al. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (7): 1188-1196
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 1997, **386**: 671-674
- Simonini A, Moscarelli M, Muller DW, Bates ER, Pagani FD, Burdick MD, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherosclerotic tissue. *Circulation*, 2000, **101** (13): 1519-526
- Tenaglia AN, Peters KG, Sketch MH, Brian H. Neovascularization in atherosclerotic specimens from patients with unstable angina: Implications for pathogenesis of unstable angina. *Am Heart J*, 1998, **135** (1): 10-14
- Rosengurt TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TN, Parikh M, Bengran GW, et al. Angiogenesis gene therapy. *Circulation*, 1999, **100** (5): 468-474
- Hojo Y, Ikada U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (4): 968-973
- Seko Y, Imai Y, Suzuki S, Kamijukoku S, Hayasaki K, Sakomura Y, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction undergoing reperfusion therapy. *Clin Sci*, 1997, **92** (4): 453-454
- Ogawa H, Suefuji H, Soejima H, Nishiyama K, Misumi K, Takazoe K, et al. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*, 2000, **93** (1): 93-99
- Iwakura A, Fujita M, Hasegawa K, Sawamura T, Nohara R, Sasayama S, et al. Pericardial fluid from patients with unstable angina induces vascular endothelial cell apoptosis. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (7): 1785-790
- Alonso R, Mata P. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis*, 2001, **157** (2): 423-429
- Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*, 2001, **77** (2-3): 247-253
- 覃军,何作云,李爱民. 辛伐他汀的调脂及抗动脉粥样硬化作用. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2002, **10** (4): 418-420
- 张敏,陈楨月,陆国平,吴春芳. 辛伐他汀对内皮细胞株 ECV-304 细胞分化抗原 40 诱导表达的影响. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2003, **11** (3): 234-237
- Wilson SH, Hermann J, Leman LO, Holmes DR, Napoli C, Ritman EL, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial Vasa Vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation*, 2002, **105** (4): 415-420
- Williams JK, Sukhva GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31** (3): 684-691
- Feleszko W, Balkowiec EZ, Sieberth E, Marczak M, Dalowska A, Giermasz A, et al. Lovastatin and tumor necrosis factor- α exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer*, 1999, **81** (4): 560-567
- Vincent L, Soria C, Mirshahi F, Opolon P, Mihal Z, Vannier JP, et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (4): 623-629
- Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MPS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (1): 58-63
- Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang DJ, Galper JB, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of Rho A. *Circ Res*, 2002, **91** (2): 143-150
- Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*, 2002, **105** (6): 739-745
- Blann AD, Belgore FM, Constans J, Cori C, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (10): 1160-1163
- Franz-Alber H, Dulak J, Frick M, Dichtl W, Schwarzacher SP, Pachinger O, et al. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39** (12): 1951-955
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*, 2000, **6** (9): 1004-1010

(此文编辑 曾学清)