

血管内皮细胞生长因子受体 1 在心肌缺血/再灌注损伤中保护作用的研究进展

黄麓颖, 李程玉(综述), 阳 慧(审校)

基金项目: 四川省科技计划项目(编号:2019YJ0089)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院临床研究管理部(黄麓颖, 李程玉), 麻醉科(阳 慧)
作者简介: 黄麓颖, 医学硕士, 研究实习员, 研究方向: 心血管疾病发病机制。E-mail: 380207082@qq.com
通信作者: 阳 慧, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 缺血性疾病发病机制。E-mail: 330285521@qq.com

[摘要] 血管内皮细胞生长因子受体 1(VEGFR1)是一种跨膜转运受体, 主要与血管内皮生长因子(VEGF)家族细胞因子的分泌相关, 在血管形成、血管内皮细胞迁移等多种生命基础活动中都发挥着重要作用。在心肌缺血/再灌注损伤时, VEGFR1 可通过调节氧化应激、抑制心肌细胞凋亡、促进血管再生等方式减轻损伤。该文阐述 VEGFR1 在心肌缺血/再灌注损伤中的保护作用, 以期待未来更合理地将 VEGFR1 这一靶点在临床上应用于心肌缺血的患者, 获得更好的治疗效果。

[关键词] 心肌缺血/再灌注; 血管内皮细胞生长因子受体 1; 血管内皮生长因子; 氧化应激

[中图分类号] R 74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)03-0269-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.18

Research progress in the protective effect of vascular endothelial growth factor receptor 1 on cardiac ischemia/reperfusion injury HUANG Lu-ying, LI Cheng-yu, YANG Hui. Department of Clinical Research Management, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

[Abstract] Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1) is a transmembrane transport receptor, which is mainly related to the secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) family cytokines, and plays an important role in the formation of blood vessels, vascular endothelial cell migration and other basic life activities. In case of cardiac ischemia/reperfusion injury, VEGFR1 can alleviate the injury by regulating oxidative stress, inhibiting cardiomyocyte apoptosis and promoting vascular regeneration. This paper expounds the protective effect of VEGFR1 on cardiac ischemia/reperfusion injury, in order to look forward to a more reasonable clinical application of VEGFR1 as a target in patients with myocardial ischemia in the future and achieve better therapeutic effect.

[Key words] Cardiac ischemia/reperfusion; Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1); Vascular endothelial growth factor (VEGF); Oxidative stress

血管内皮细胞生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 是一种跨膜转运受体, 包括 VEGFR-1/Flt-1 和 sVEGFR-1/sFlt-1 两种异构体, 主要在微血管内皮细胞和冠状动脉中表达^[1], 参与对血管的形成和重塑^[2]。此外, VEGFR1 在单核-巨噬细胞、造血干细胞的细胞膜上表达, 参与调控细胞内氧化应激反应、抑制细胞凋亡、促进细胞迁移^[3]、促进造血干细胞分化和趋化因子/细胞因子分泌^[4], 与恶性肿瘤^[5]、缺血性疾病和某些炎症有一定的关系^[6]。既往文献报道称 VEGFR1 通过

参与微血管形成、调节氧化应激、抑制细胞凋亡等多种过程, 可以减轻心肌缺血/再灌注损伤, 本文就其研究进展综述如下。

1 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 家族及 VEGFR1

VEGF 是糖蛋白家族的一员^[7], 通过二硫键交联把两个相同单体结合形成二聚体, 该结构是发挥生物活性的主要形式^[1,8]。VEGF 目前主要有 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 这 7 种亚

型^[7]。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,主要参与造血干细胞的招募、单核细胞-巨噬细胞的迁徙和血管内皮细胞的增殖,在血管新生及血管保护中具有重要的作用。VEGF 受体有三种分型:VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3,这三型之间结构和生物学功能各有不同^[9]。虽然 VEGF-A 是通过结合和激活 VEGFR2 发挥体内大部分生物学作用,但 VEGF-A 与 VEGFR1 的亲合力是最高的^[5,10]。此外,VEGF-B 通过与 VEGFR1 的结合发挥其主要的生物学作用^[6,11]。PlGF 也能与 VEGFR1 特异性结合。

2 VEGFR1 的心肌保护作用

研究表明,在一定病理情况下血管 VEGF-B 及 VEGFR1 的作用也不可忽视,特别是在缺血/缺氧情况下,VEGFR1 变化十分显著^[12]。还有研究表明,VEGF-B 可激活 VEGFR1,阻止心血管内肿块的脱落,并随着时间的推移,维持心肌收缩力^[13-14]。Arsic 等^[15]通过腺病毒转染了不同剂量的 VEGF-A cDNA,发现 VEGFR1 的表达上调,而心肌纤维的结构得到不同程度的改善。有研究证明,VEGFR1 基因敲除小鼠因心力衰竭导致死亡率显著升高,心脏也由于巨噬细胞浸润和心肌纤维化,表现出明显的心肌肥厚和心功能不全^[16]。这些研究结果提示,VEGFR1 通过与 VEGF 家族多种因子的相互作用,在病理情况下发挥心肌保护作用。

3 VEGFR1 在心肌缺血/再灌注中的作用

目前认为心肌缺血/再灌注损伤产生的原因为氧自由基大量生成、心肌细胞持续凋亡、微血管受损等。近年来,心肌缺血/再灌注损伤的病理生理研究有了很大的进展,多种药物的临床前试验结果取得了良好的成果,但在大多数临床实践中,预防心肌缺血/再灌注损伤的难度仍然较大。

3.1 VEGFR1 调节氧化应激 心肌缺血/再灌注损伤的原因之一是氧化应激反应导致大量氧自由基生成,引起心肌细胞坏死和凋亡,因此,抗氧化应激尤为关键。目前,重要的应对方式为缺血预处理,旨在抑制再灌注早期活性氧(reactive oxygen species, ROS)暴发式产生,从而减少心肌顿抑,但是效果并不稳定,且临床实施难度较大^[17-18]。研究发现,VEGF-B 与 VEGFR1 相互作用,可以影响雌激素相关受体 a (estrogen-related receptor a, ERRa) 及其共活化剂过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达^[19]。PGC-1 α 是心脏氧化代谢的关键调节因子,主要激活细胞线粒体抗氧化反应,防止氧

化应激损伤^[20-21]。当细胞处于氧化应激时,VEGFR1-VEGF-B 相互作用,促使 PGC-1 α 上调。PGC-1 α 通过影响线粒体电子传输和 Foxo3a 的直接作用导致 ROS 降低,避免 ROS 积累对细胞的毒性作用,与此同时,VEGF-B 促使内皮细胞迁移^[22],促进微血管形成,恢复心脏功能。心肌缺血/再灌注初期产生的大量 ROS 也可参与调节 PGC-1 α 。在缺血环境中,腺苷酸活化蛋白激酶激活 ROS,提高细胞能量供应^[23],当再灌注时由于氧供突然增加,过量的 ROS 产生大量的复合物 I,通过沉寂信息调节因子激活 PGC-1 α ,激活抗氧化反应^[24]。此外,当再灌注导致线粒体功能受损时,细胞能量供应受到影响,PGC-1 α 通过与 VEGFR1 的相互作用,促进 VEGF 的表达^[25],调节氧化应激,从而保证能量供应,降低无氧代谢产物堆积,维持细胞正常功能^[26]。总之,在心肌缺血/再灌注过程中,VEGFR1 通过与 PGC-1 α 的相互作用,使心肌细胞在能量需求和抗氧化保护之间取得平衡,避免大量氧自由基生成,保护心肌细胞。

3.2 VEGFR1 抑制心肌细胞凋亡和预防心肌梗死 再灌注损伤的后果就是心肌细胞大量死亡导致急性心肌梗死。远端肢体缺血后处理是一种有效的预防心肌缺血/再灌注损伤的方法,可以减少心肌梗死面积,尽早恢复心功能^[27]。当心肌再灌注时,由于氧供突然增加,线粒体膜蛋白表达增加,凋亡蛋白从细胞质转运到线粒体,促进细胞色素 C 的释放,进而激活 Caspase 级联启动细胞凋亡过程,而位于线粒体壁的抗凋亡蛋白可以抑制细胞色素 C 的释放^[28]。因此,凋亡蛋白/抗凋亡蛋白比值可决定凋亡损伤后细胞凋亡或存活水平。通过早期的远端肢体缺血处理,促使肌肉细胞缺血及 VEGFR1-STAT3 信号激活^[29]。有研究证实,调节凋亡蛋白/抗凋亡蛋白比值,可起到心肌细胞保护作用^[30-31]。VEGFR1 在预防心肌梗死方面的作用机制尚不明确,仅在部分心血管病患者中观察到随着病情加重 VEGFR1/抗凋亡蛋白比值有所升高^[32],认为可能是 VEGFR1 生血管能力和抗凋亡蛋白的抗凋亡能力相互作用的结果。

3.3 VEGFR1 促微血管生成 虽然再灌注消除了心外膜循环的血流阻塞,但由于原有的血栓脱落和新血栓的形成、间质水肿对小血管的压迫、血管收缩等多种原因,远端血流仍然严重受损,进一步加剧了心脏的损伤。因此,微循环的形成和远端血流的恢复显得尤为重要。VEGFR1 的促微血管生成作用主要与 VEGF 家族的相互作用有关^[33]。尽管 VEGF-A 是通过结合和激活 VEGFR2 发挥生物体内大部分生

生物学作用,但由于 VEGFR1 与 VEGF-A 的高度亲和力^[14],在极端情况下具有更好的调节能力,可以激活有丝分裂原活化蛋白激酶,实现 VEGF-A 的有丝分裂原特性,诱导内皮细胞增殖^[34]。另外,VEGF-A 可以提高血浆酶原活化因子和血浆酶原活化因子抑制因子-1 的 mRNA 表达,增加血浆酶原活化因子的活性,促进细胞外蛋白水解,进而促进新微血管的形成。VEGF 亚型中,VEGF-B 通过与 VEGFR1 的结合发挥其主要的生物学作用。早期普遍认为,与 VEGF-A 不同,VEGF-B 并不参与诱发内皮细胞增殖的作用^[35],但是基因敲除实验证明 VEGF-B 缺失的大鼠心脏更小,并且在实验性心肌缺血后其损伤修复也较延迟^[36],通过 VEGFR1 抑制 VEGF-B 的作用,亦能抑制心肌缺血后的血管形成^[37]。这些研究都能证明,VEGFR1-VEGF-B 在心脏的侧支循环形成及修复中发挥了重要的作用。此外,在病理(如缺血、血管受损)情况下,PIGF 通过激活 VEGFR1 特异性地促进 VEGF-B 的分泌,增强了新血管形成以及内皮细胞增殖、迁移和存活等过程^[38],通过相关实验亦证明,PIGF 与 VEGFR1 能够恢复心肌细胞血氧供应^[39]。简而言之,VEGFR1 通过与 VEGF 家族的相互作用,促进微血管生成,恢复远端血流,保证心脏基本功能。

4 结语

VEGFR1 作为一种多功能细胞因子受体,其靶向治疗药物可以用于预防心肌缺血/再灌注损伤,或者用于提升现有药物的效果。同时,VEGFR1 参与调节细胞因子分泌、内皮细胞增殖、血管形成和重塑、细胞凋亡等生理活动,可以成为心肌重塑、减缓心肌梗死和心力衰竭的潜在靶点,这为临床提供了一种新思路,具有重要的应用价值。

参考文献

- [1] Wang L, Coric P, Broussy S, et al. Structural studies of the binding of an antagonistic cyclic peptide to the VEGFR1 domain 2[J]. *Eur J Med Chem*, 2019,169:65–75.
- [2] Plaschke K, Staub J, Ernst E, et al. VEGF overexpression improves mice cognitive abilities after unilateral common carotid artery occlusion [J]. *Exp Neurol*, 2008,214(2):285–292.
- [3] Freire Valls A, Knipper K, Giannakouri E, et al. VEGFR1⁺ metastasis-associated macrophages contribute to metastatic angiogenesis and influence colorectal cancer patient outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18):5674–5685.
- [4] Qian B, Yang Y, Yao Y, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to sevoflurane preconditioning-mediated cardioprotection[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018,12:769–776.
- [5] Liu S, Zhang X, Jiang Q, et al. Detection of circulating natural antibodies against CD25, MUC1, and VEGFR1 for early diagnosis of non-

- small cell lung cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2020,10(7):1288–1294.
- [6] Zou Y, Chen Q, Ye Z, et al. VEGFR1 signaling regulates IL-4-mediated arginase 1 expression in macrophages[J]. *Curr Mol Med*, 2017,17(4):304–311.
- [7] Tomanek RJ, Ishii Y, Holifield JS, et al. VEGF family members regulate myocardial tubulogenesis and coronary artery formation in the embryo [J]. *Circ Res*, 2006,98(7):947–953.
- [8] Tang JM, Wang JN, Zhang L, et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2011,91(3):402–411.
- [9] Rasky O, Nykänen AI, Krebs R, et al. VEGFR-1 and -2 regulate inflammation, myocardial angiogenesis, and arteriosclerosis in chronically rejecting cardiac allografts[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,27(4):819–825.
- [10] Mohammadi F, Javid H, Afshari AR, et al. Substance P accelerates the progression of human esophageal squamous cell carcinoma via MMP-2, MMP-9, VEGF-A, and VEGFR1 overexpression[J]. *Mol Biol Rep*, 2020,47(6):4263–4272.
- [11] Kalitin NN, Dudina GA, Semochkin SV, et al. Analysis of VEGF-A/VEGFR1/VEGFR2 gene expression in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Ter Arkh*, 2017,89(7):39–44.
- [12] Rajakumar A, Powers RW, Hubel CA, et al. Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women[J]. *Placenta*, 2009,30(1):25–34.
- [13] Kurotsu S, Osakabe R, Isomi M, et al. Distinct expression patterns of Flk1 and Flt1 in the coronary vascular system during development and after myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,495(1):884–891.
- [14] Zentilin L, Puligadda U, Lionetti V, et al. Cardiomyocyte VEGFR-1 activation by VEGF-B induces compensatory hypertrophy and preserves cardiac function after myocardial infarction[J]. *FASEB J*, 2010,24(5):1467–1478.
- [15] Arsic N, Zaccagna S, Zentilin L, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration in vivo[J]. *Mol Ther*, 2004,10(5):844–854.
- [16] Seno A, Takeda Y, Matsui M, et al. Suppressed production of soluble fms-like tyrosine kinase-1 contributes to myocardial remodeling and heart failure[J]. *Hypertension*, 2016,68(3):678–687.
- [17] Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting myocardial reperfusion injury—the search continues[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(11):1073–1075.
- [18] Zhang Y, Zhang X, Chi D, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury in patients undergoing on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016,95(37):e3465.
- [19] Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake[J]. *Nature*, 2010, 464(7290):917–921.
- [20] Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:1452696.

- [21] Valle I, Alvarez-Barrientos A, Arza E, et al. PGC-1 α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2005,66(3):562–573.
- [22] Borniquel S, García-Quintáns N, Valle I, et al. Inactivation of Foxo3a and subsequent downregulation of PGC-1 α mediate nitric oxide-induced endothelial cell migration[J]. *Mol Cell Biol*, 2010,30(16):4035–4044.
- [23] Hinchey EC, Gruszczyk AV, Willows R, et al. Mitochondria-derived ROS activate AMP-activated protein kinase (AMPK) indirectly[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(44): 17208–17217.
- [24] Zhou Y, Wang S, Li Y, et al. SIRT1/PGC-1 α signaling promotes mitochondrial functional recovery and reduces apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018,10:443.
- [25] Choi YK, Kim JH, Lee DK, et al. Carbon monoxide potentiation of L-type Ca²⁺ channel activity increases HIF-1 α -independent VEGF expression via an AMPK α /SIRT1-mediated PGC-1 α /ERR α axis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017,27(1):21–36.
- [26] Olmos Y, Valle I, Borniquel S, et al. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1 α in the induction of oxidative stress genes[J]. *J Biol Chem*, 2009,284(21):14476–14484.
- [27] Vestby LK, Møretrø T, Langsrud S, et al. Biofilm forming abilities of *Salmonella* are correlated with persistence in fish meal- and feed factories[J]. *BMC Vet Res*, 2009,5:20.
- [28] Lim ML, Lum MG, Hansen TM, et al. On the release of cytochrome c from mitochondria during cell death signaling[J]. *J Biomed Sci*, 2002,9(6 Pt 1):488–506.
- [29] Ganta VC, Choi M, Kutateladze A, et al. VEGF165b modulates endothelial VEGFR1-STAT3 signaling pathway and angiogenesis in human and experimental peripheral arterial disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2):282–295.
- [30] Cheng Z, Li L, Mo X, et al. Non-invasive remote limb ischemic post-conditioning protects rats against focal cerebral ischemia by upregulating STAT3 and reducing apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2014,34(4):957–966.
- [31] Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, et al. Secretoneurin promotes neuroprotection and neuronal plasticity via the Jak2/Stat3 pathway in murine models of stroke[J]. *J Clin Invest*, 2008,118(1):133–148.
- [32] Varol F, Uzunoğlu R, Erbaş H, et al. VEGFR-1, Bel-2, and HO-1 ratios in pregnant women with hypertension[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015,21(3):285–288.
- [33] Wang P, Liu S, Wang Z, et al. Altered levels of circulating natural antibodies against VEGFR1-derived peptide in atherosclerosis[J]. *J Int Med Res*, 2020,48(8):300060520948750.
- [34] Sadremomtaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, et al. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(12):2688–2700.
- [35] Nash AD, Baca M, Wright C, et al. The biology of vascular endothelial growth factor-B (VEGF-B) [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19(1):61–69.
- [36] Bellomo D, Headrick JP, Silins GU, et al. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (Vegfb) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia[J]. *Circ Res*, 2000,86(2):E29–E35.
- [37] Li X, Tjwa M, Van Hove I, et al. Reevaluation of the role of VEGF-B suggests a restricted role in the revascularization of the ischemic myocardium[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008,28(9):1614–1620.
- [38] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999,237:1–30.
- [39] Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions[J]. *Nat Med*, 2001,7(5):575–583.

[收稿日期 2021-11-20] [本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

黄麓颖,李程玉,阳 慧. 血管内皮细胞生长因子受体 1 在心肌缺血/再灌注损伤中保护作用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(3):269–272.