

## VEGF在COPD发病机制中的研究进展

牛欢<sup>1,2</sup>, 丁毅鹏<sup>1,2</sup>

(1.南华大学, 湖南 衡阳 421001;

2.海南省人民医院, 海南 海口 570311)

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸道慢性疾病,其发病率和病死率均较高,是一个重要的全球性公共卫生问题。血管内皮生长因子(VEGF)是近年来发现的一种有高度特异性的细胞因子,具有增加血管通透性、促进血管内皮细胞分裂及诱发血管形成的作用。VEGF贯穿于COPD发生发展的全过程,与肺血管重塑密切相关,并参与COPD并发肺动脉高压的形成。但VEGF在COPD患者中的表达水平及其所起的作用尚存在争议。近年来许多学者探索VEGF在COPD发病及发展过程中的作用,以便为COPD的治疗提供新的方向。本文就近年来VEGF与COPD关系的研究进展做一综述。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;血管内皮生长因子;研究进展

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)08-1183-04

血管内皮生长因子(VEGF)是近年来发现的一种具有增加血管通透性、促进血管内皮细胞分裂及诱发血管形成作用的细胞因子。VEGF贯穿于慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)疾病发生发展的全过程,并参与肺血管重塑及COPD并发肺动脉高压的形成。近年来许多学者探索VEGF在COPD发病及发展过程中的作用,以便为COPD的治疗提供新的方向,本文就近年来VEGF与COPD的关系的研究进展做一综述。

### 1 VEGF概述

1.1 结构及调控 血管内皮生长因子(VEGF)是从培养的牛垂体滤泡星状细胞中分离出来的一种多肽。目前已知的VEGF家族有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E及胎盘生长因子(PlGF)。VEGF受体分别为VEGFR-1(fms-样酪氨酸激酶, Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)、神经纤维网蛋白-1(NP-1)和神经纤维网蛋白-2(NP-2)。目前认为VEGF-A、VEGF-D及胎盘生长因子与COPD的发生、发展密切相关,其中VEGF-A、VEGF-D可以和分布在血管内皮细胞和淋巴内皮细胞中的VEGFR-2结合,通过VEGF/VEGFR-2信号通路刺激内皮细胞前体增殖和迁移、增加血管通透性和新血管生成的作用。故VEGF-A和VEGFR-2被认为是目前抗血管生成疗法的主要靶点<sup>[1]</sup>。而胎盘生长因子则是通过VEGFR-1/Flt-1途径来促进血管生成及炎症反应。VEGF的基因启动区有激活蛋白-1(Activator protein1, AP-1)、激活蛋白-2(Activator protein-2, AP-2)和SP-1的等结合位点,此外,还包括缺氧反应元件(Hypoxia responsive elements,

HREs),表明多种因子能够调控VEGF的转录,其中缺氧是目前为止发现的最强的调节因子。一些生长因子,如转化生长因子(TGF-1、TGF-2、TGF-3)和白细胞介素1(IL-1)能够促进气道平滑肌细胞分泌VEGF。此外如表皮生长因子、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子-1、成纤维细胞生长因子等都能够上调VEGF mRNA的表达<sup>[2]</sup>。

1.2 生物学功能 VEGF的主要作用有:(1)增加血管的通透性,是已知最强的血管通透剂,这种作用主要通过影响毛细血管后静脉和小静脉来实现。(2)促进血管生成,VEGF能刺激内皮细胞的增殖、迁移和体内血管的形成。有研究显示,VEGF的表达高低与组织中微血管的密度及新生血管的数量密切相关,主要是由于VEGF可以通过提高内皮细胞中葡萄糖转运蛋白(Glucose transporters 1, GluT-1)的葡萄糖运输来实现其对血管内皮细胞的生长刺激和趋化作用,有利于血管的生成。有研究表明,VEGF在血管丰富的组织包括肺中广泛表达。(3)改变细胞外基质。VEGF通过诱导内皮细胞表达诱导组织因子、基质胶原酶、血浆蛋白溶酶原激活物(PA)、血浆溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)等来激发各种细胞因子从内皮细胞释放到细胞外基质中,使细胞外基质成分发生变化,但其对心肌收缩力无明显的影响。(4)调节血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的凋亡,从而参与气道重塑病理过程,与COPD等慢性炎症性气道疾病密切相关<sup>[3]</sup>。

### 2 COPD概述

2.1 发病机制 目前普遍认为COPD与单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等引起的氧化应激

反应、炎症反应、内皮细胞凋亡、损伤修复缺陷、蛋白酶与抗蛋白酶失衡以及自主神经系统的功能紊乱(如胆碱能神经受体分布异常)有关<sup>[4]</sup>。吸入有害颗粒或气体可直接或间接导致肺部炎症,吸烟能诱导炎症并直接损害肺脏,成为目前公认 COPD 独立危险因素。COPD 的各种危险因素(个体易感因素和环境因素)都可产生类似的炎症过程,最终导致 COPD 的发生。近年来血管内皮生长因子(VEGF)在 COPD 中的作用越来越受到国内外学者的关注,血管内皮生长因子诱导内皮细胞生长、迁移以及血管通透性增加,参与慢性炎症和血管生成,可能在 COPD 气道炎症及气道重构中发挥重要作用,但其在 COPD 中作用机制尚未完全阐明。

**2.2 病理过程** COPD 是一种以气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,气流受限不完全可逆、呈进行性发展。COPD 的慢性气流受限是肺实质破坏(肺气肿)和小气道疾病(阻塞性细支气管炎)这两种表现形式的综合。GOLD 强调从肺气肿和阻塞性细支气管炎的角度来看 COPD。COPD 患者早期已经存在以血管壁增厚为特征的血管改变,随着病情的进展,肺实质破坏、外周气道阻塞及肺血管的异常等降低了肺组织的气体交换能力,从而产生低氧血症,随之可出现高碳酸血症,长期慢性缺氧可导致肺血管广泛收缩、血管纤维化甚至闭塞,最终引起肺动脉高压(HUC),造成肺循环的结构重构。

**2.3 VEGF 与呼吸道、肺血管重塑** 肺气道和血管重塑其主要发生在内径小于 2 mm 的小气道,表现为杯状细胞增多,粘液分泌增多,小气道上皮重塑,从而出现管腔狭窄、气流受限。在 COPD 并发肺动脉高压的形成、发展和维持中起重要作用<sup>[5]</sup>。近年来 VEGF 在 COPD 患者肺气道及血管重构中的作用日益受到国内外学者的重视。VEGF 是一种高度特异的内皮分裂素,通过“旁分泌”和“自分泌”的形式激活血管平滑肌细胞内的活性氧(ROS)信号及 NF- $\kappa$ B 转录致使血管平滑肌迁移并刺激血管的平滑肌细胞分裂增殖,促进成纤维细胞和内皮细胞的生长,使胶原纤维合成增多并堆积于支气管壁和血管壁的基质中,从而导致气道和血管重构,使气流阻塞进一步加重。Kranenburg 等<sup>[6]</sup>研究显示,COPD 患者 VEGF 及其受体 VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR/Flk-1)在血管和气管平滑肌细胞、气管、肺泡上皮细胞和巨噬细胞表达均显著增加,说明 VEGF 表达增多与肺气道和血管重构有关。

### 3 VEGF 与 COPD

#### 3.1 VEGF 与肺气肿 肺气肿是指呼吸细支气

管以远的末梢肺组织因残气量增多而呈持久性扩张并伴有肺泡间隔破坏,以致肺组织弹性减弱,容积增大的一种病理状态。而肺泡间隔的破坏主要由内皮细胞凋亡引起。有研究显示在健康人体内,VEGF 在血液供应丰富的肺组织中的基因表达是最高的,肺内 VEGF 的高表达在肺的生长发育、维持正常肺泡结构和抗损伤及组织修复中具有重要作用。已经证明用血管内皮生长因子 KDR (Flk-1, VEGFR-2)拮抗剂 Su-5416 可以减少血管密度和肺泡数。推测是由于 VEGF 的减少导致内皮细胞、肺间质细胞发生凋亡、血管退化,最终导致肺容量的增大和肺气肿,可知 VEGF 与肺气肿的发病关系密切。Tuder 等<sup>[7]</sup>研究表明,肺气肿病人与正常人相比 VEGFR-2 的 mRNA 表达明显下调。Kasahara 等<sup>[8]</sup>研究发现在肺气肿患者的诱导痰中 VEGF 的浓度明显降低,且与 FEV<sub>1</sub> 呈负相关。目前认为肺气肿的最主要的环境因素是吸烟,吸烟及香烟烟雾暴露能下调 VEGF 及 VEGF 受体的表达,可能与吸烟直接损伤气道上皮细胞使其发生功能改变,从而合成和分泌 VEGF 减少有关。

**3.2 VEGF 与慢性支气管炎** 慢性支气管炎是指气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症,可进一步发展为肺气肿和肺心病。气道慢性炎症是 COPD 患者慢性缺氧的病理基础,而慢性缺氧及肺动脉压力升高是导致以肺血管管壁增厚和管腔狭窄为特征的肺血管重塑的主要原因。研究表明,许多炎症介质,如 TNF- $\alpha$  通过 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 促进 VEGF 及受体表达。故慢性炎症可以刺激 VEGF 合成和分泌增多。Hoshino 等<sup>[9]</sup>发现慢性支气管炎和哮喘患者中 VEGF 水平升高,而 VEGF 的升高可增加支气管血管的渗透性,引起血浆蛋白向血管外渗漏,进一步导致细胞外基质的改变、气道水肿以及气道重构。VEGF 在慢性支气管炎发病过程中的具体机制尚不明确。

**3.3 VEGF 水平与肺功能相关性分析** 肺功能检查是判断 COPD 患者气流受限程度的客观指标。目前主要以 FEV<sub>1</sub>% Pred、FEV<sub>1</sub>/FVC% 的降低及其降低程度来确定气流受限的程度。有对 COPD 急性加重期患者治疗前、后血清 VEGF 水平与肺功能指标的相关性研究显示,患者血清中 VEGF 水平与肺功能中 FEV<sub>1</sub>/Pred%、FEV<sub>1</sub>/FVC%、V50%/Pred、MMEF/Pred% 等反映气流受限的相应指标呈正相关( $P$ 均 $<0.01$ ),表明血清中 VEGF 水平与 COPD 急性加重期患者气流阻塞程度呈负相关,即 VEGF 水平越低,气流阻塞程度越重。故 VEGF 可以作为衡量 COPD 严重程度的标志之一。另有对 COPD 急性加重期患者治疗一周

后复查其血清中 VEGF 水平及肺功能指标的研究表明,患者肺功能的改善与血清中 VEGF 水平的恢复相关。

#### 4 VEGF 与 COPD 和哮喘的关系

COPD 与哮喘都为阻塞性气道炎症性疾病,均有一定程度的气流受限,临床上常见两者共存。2014 年版的 GOLD 指南指出,在疾病的中晚期区别 COPD 和哮喘有时很困难,相当一部分患者同时具有哮喘和 COPD 的临床表现,形成所谓的哮喘-COPD 重叠综合征。而 VEGF 目前被认为是评价血管生成、血管重塑、损伤修复细胞保护作用的调节因子,基于这种高度多变的作用效应,我们合理的推测血管内皮生长因子调节异常在哮喘和慢性阻塞性肺疾病的发病中起着一定的作用。我们推测,在肺脏有一个 VEGF 的调节轴,从 VEGF 缺乏的一边到 VEGF 过剩的一边。VEGF 过多会引起比如哮喘的 TH2 炎症反应的发生。而慢性阻塞性肺疾病的肺气肿或 I 型免疫反应在一定程度上由 VEGF 水平和或其受体功能的降低所介导的, RIG-like helicase (RLH) 免疫活化能够抑制(哮喘样) II 型反应,转向(肺气肿样) I 型免疫反应<sup>[10]</sup>。研究显示,诱导痰 VEGF 水平在 COPD、哮喘及 COPD 合并哮喘组三组中两两比较,差异均有统计学意义:在 COPD 合并哮喘组最高,其次为哮喘组, COPD 组最低。该结果说明诱导痰中 VEGF 水平对 3 种疾病的鉴别诊断具有参考价值,推测 COPD 合并哮喘患者的气道炎症较单纯哮喘或单纯 COPD 更严重,而且在 COPD 合并哮喘组。VEGF 水平与 FEV<sub>1</sub>% 呈负相关,说明 VEGF 水平能反映 COPD 合并哮喘的气流受限程度。

#### 5 VEGF 水平在 COPD 不同病程阶段中的不同表达

COPD 患者中 VEGF 水平有着完全不同的研究结果,包括在血、痰、支气管肺泡灌洗液(BALF)和肺组织样本。有的研究显示 VEGF 是增高的,相反,有的研究认为 VEGF 是降低的。故推测 COPD 是个阶段性的疾病,VEGF 在它的不同阶段时期有不同的改变,如慢性支气管炎阶段诱导痰中 VEGF 水平增高,而肺气肿阶段 VEGF 水平降低;在轻度的 COPD, VEGF 水平是增高的,而重度是减少的<sup>[11]</sup>。Santos 等<sup>[12]</sup>比较了吸烟者和不同程度的 COPD 患者肺动脉 VEGF 蛋白和 mRNA 表达,发现在吸烟者和中度的 COPD 患者 VEGF 表达增加,且与血管壁的厚度相关,而在严重的 COPD 患者,尽管有明显的血管重构,但 VEGF 在肺动脉的表达趋势是降低的。Pinto-Plata

等<sup>[13]</sup>也发现,血清中的 VEGF 水平与 COPD 患者的 GOLD 分级呈相反的趋势,即随着病情的加重,VEGF 浓度逐渐下降。VEGF 在 COPD 早期阶段升高,可能与气道慢性炎症使 VEGF 分泌增多及内皮细胞功能紊乱有关<sup>[14]</sup>,此时 VEGF 的升高可能为气道上皮及内皮细胞增生的一种代偿性反应;VEGF 在晚期 COPD 患者中下降,则可能与 COPD 晚期阶段气道壁损毁增多,导致 VEGF 生成减少有关。研究显示:血清 VEGF 水平的降低可以作为预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)并发呼吸衰竭患者住院期间死亡的独立危险因素<sup>[15]</sup>,提示监测 VEGF 水平可能作为 COPD 病情严重程度的判定指标之一。VEGF 在 COPD 早期阶段和晚期阶段都以不同的方式参与了 COPD 血管及气道重塑。研究表明,VEGF 的作用是复杂的,它既参与肺血管的修复维持肺的呼吸功能,又介导了肺血管的重建<sup>[16]</sup>。Peinado 等<sup>[17]</sup>通过对轻到中度气流受限的 COPD 患者肺动脉 VEGF mRNA 表达、血管的祖细胞(CD<sub>133</sub><sup>+</sup>细胞、CD<sub>45</sub><sup>+</sup>细胞)与血管壁厚度的研究,发现血管的祖细胞归巢到血管内皮, CD<sub>133</sub><sup>+</sup>细胞数与 FEV<sub>1</sub> 成负相关,内膜层的 CD<sub>133</sub><sup>+</sup>细胞及 CD<sub>45</sub><sup>+</sup>细胞与血管壁厚度成正相关,说明其可能参与了血管的重构,而 VEGF 介导了这两个相互矛盾的过程。目前公认的 COPD 并发肺动脉高压的发病机制为肺血管内皮功能失调、低氧性肺血管收缩、肺血管重构,其中起始环节为内皮细胞功能失调引起的包括 VEGF 在内的血管舒缩因子表达异常,而肺血管收缩增强和肺血管结构重建被认为是由血管内皮细胞功能失调后出现的主要血管变化特征<sup>[18-19]</sup>。

#### 6 VEGF 在治疗 COPD 中的展望

现有的研究表明在 COPD 的重度或肺气肿阶段 VEGF 水平减少。VEGF 的减少导致内皮细胞、肺间质细胞发生凋亡、血管退化,进一步引起肺小血管的减少和肺血管的重建。那么 COPD 的治疗可以考虑给予促血管生成因子促进血管的生成,补充生血管因子 VEGF。在轻中度 COPD 或吸烟者中 VEGF 水平增高。有研究表明,重组人血管内皮抑制素可延缓 COPD 病情进展,可能机制为下调 VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  的表达。Yuksel 等<sup>[20]</sup>研究发现,抗 VEGF 治疗能够明显降低基底膜厚度、肥大细胞和杯状细胞数目、能够有效抗纤维化及平滑肌细胞肥大。从而为 COPD 的药物治理提供了新的思路。另有研究显示:以 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞为主介导的免疫反应在肺气肿的形成过程中有关键作用,而糖皮质激素可阻断这种免疫反应,从而抑制肺内 VEGF 和 VEGFR2 的过度减少,抑制肺泡

间隔细胞凋亡,延缓 COPD 患者病情进展并发挥治疗作用<sup>[21]</sup>。

综上所述,VEGF 参与 COPD 的许多过程,如内皮细胞凋亡和血管重构。但 VEGF 在 COPD 的不同阶段有着不同的作用,并且 VEGF 及其受体作用非常复杂,使得 VEGF 及重组人血管内皮抑制素在 COPD 治疗中的应用效果难以预料,在 COPD 的某些过程甚至可能是有害的。所以准确把握 COPD 发展的不同阶段至关重要,但如何准确区分 COPD 的不同阶段尚不明了。VEGF 和重组人血管内皮抑制素能否应用于临床 COPD 的治疗,或者选择性应用于 COPD 的某些环节还有待研究。

#### 参考文献

- [1] Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34: 1785-1788.
- [2] Wen FQ, Liu X, Manda W, et al. Th2 cytokine-enhanced and TGF- $\beta$  enhanced vascular endothelial growth factor production by cultured human airway smooth muscle cells is attenuated by IFN- $\gamma$  and corticosteroids [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6): 1307-1318.
- [3] Alagappan VK, de Boer WI, Misra VK, et al. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(2): 219-234.
- [4] Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Clin North Am, 2012, 96(4): 681-698.
- [5] Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 87(3): 228-237.
- [6] Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VK, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and enhanced bronchial and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2005, 60(2): 106-113.
- [7] Tudor RM, Wood K, Taraseviciene L, et al. Cigarette smoke extract decreases the expression of vascular endothelial growth factor by cultured cells and triggers apoptosis of pulmonary endothelial [J]. Cells Chest, 2000, 117(5): 241s-242s.
- [8] Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, et al. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(3): 737-744.
- [9] Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, et al. Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchia mucosa in patients with asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31(10): 722-730.
- [10] Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180: 388-395.
- [11] Lee CG, Ma B, Takyar S, et al. Studies of vascular endothelial growth factor in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8(6): 512-515.
- [12] Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(9): 1250-1256.
- [13] Pinto-Piata V, Casnova C. Inflammatory and repair serumbiomarker pattern. Association to clinical outcomes in COPD [J]. Respir Res, 2012, 13(1): 71.
- [14] Chetta A, Olivieri D. Role of inhaled steroids in vascular airway remodelling in asthma and COPD [J]. Int J Endocrinol, 2012, 2012: 397693.
- [15] 王虹, 张少卿. COPD 急性加重期并发呼吸衰竭患者血清血管内皮生长因子测定的意义 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(24): 2797-2801.
- [16] Chiu CL, Morgan CT, Lupton SJ, et al. Parent of origin influences the cardiac expression of vascular endothelial growth factor (Vegfa) [J]. BMC Med Genet, 2013, 14: 43.
- [17] Peinado VI, Ramirez J, Roca J, et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(3): 257-263.
- [18] Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, et al. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development [J]. Curr Drug Metab, 2008, 9(7): 661-667.
- [19] Humbert M, Moniemi D, Perros F, et al. Endothelial cell dysfunction and cross talk between endothelium and smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension [J]. Vascul Pharmacol, 2008, 49(4-6): 113-118.
- [20] Yuksel H, Yilmaz O, Karaman M, et al. Role of vascular endothelial growth factor antagonism on airway remodeling in asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(3): 150-155.
- [21] Zhang C, Yan MY, Lu P, et al. Hypomethylation of perforin regulatory element in CD4<sup>+</sup> cells from rat spleens contributes to the development of autoimmune emphysema [J]. Respirology, 2014, 4(1): 376-381.

(收稿日期: 2014-06-11)