

脑侧支循环与胎盘生长因子研究进展

刘欢 何国厚 张兆辉

【中图分类号】 R543.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)02-0234-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.032

脑卒中是永久性残疾的首要病因,是痴呆和死亡的第二大常见病因。2012 年全球约有 670 万人因脑卒中死亡,在美国平均每 40 s 就有一个人发生脑卒中事件,且每年大约有 79.5 万美国人和 100 万欧洲人新发卒中或者脑卒中再发^[1-2]。由于全球人口老龄化趋势,脑卒中发病率一直居高不下。在所有脑卒中类型中缺血性脑卒中约占 60%~80%^[3]。急性缺血性脑卒中的有效治疗方法包括血管再通和抗血小板治疗,超过 90% 的患者不能及时到达医院接受血管再通治疗^[4]。研究表明,侧支循环可以在急性期维持缺血半暗带血流供应,减少脑梗死体积,降低脑卒中再发率,改善脑卒中患者预后,提高血管再通成功率,降低静脉溶栓和或血管内治疗后的出血性转化风险^[4-8]。胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)是一种能促进血管生成和动脉生成的糖蛋白,属于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族中一员,在组织缺血、肿瘤等病理条件下具有重要作用。目前对胎盘生长因子和侧支循环关系的研究十分有限,本研究就侧支循环的解剖生理、评估方法、对缺血性脑卒中影响以及胎盘生长因子与侧支循环关系做一综述。

1 脑侧支循环

1.1 解剖及生理

侧支是存在于大多数人体组织内、连接相邻动脉网络的动脉结构,它们可改变阻塞动脉区域的血流方向^[4]。侧支循环是血管闭塞后机体动态募集的一种附属血管网络,可以为缺血组织供应多余的血流^[9]。脑侧支循环的解剖结构包括供应颅内血管的颅外源,以及当病理生理机制被激活时可以补充其他颅内区域血流的颅内侧支途径。颅外源包括颅外动脉和颅内动脉之间的大连接。颈外动脉在颈部形成大量分支,特别是在颈内动脉出现慢性狭窄或闭塞时,这些分支是侧支血流的潜在来源。面部、上颌、中脑膜和枕动脉是通过吻合支流动到颅内动脉的主要分支。除了这些分支之外,常见的吻合路径包括可能以逆行方向流动的眼动脉以及较小且未命名的硬脑膜动脉。颅内侧支途径可进一步分为主要和次要途径,主要途径主要包括 Willis 环动脉段,即连接脑前后循环的大脑基底动脉吻合分支。Willis 环由大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑中动脉(mid-

dle cerebral artery, MCA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)及前后交通动脉构成,它是体内血液的均衡分配器,在动脉狭窄或闭塞情况下可使血流量重新分配^[3,6]。正常个体间 Willis 环的大小和完整程度存在明显的变异性。Hartkamp 等人研究发现,Willis 环前部分完整的病人只占 68%,后部分完整的病人占 47%,前后部分均完整的患者占 36%。在对非心源性缺血性脑卒中患者的另一项大型调查中 Zhou 等人通过磁共振血管造影方法表明只有 25% 的患者拥有完整的 Willis 环(I 型),57% 的患者 Willis 环前半部不完整(II 型),3% 的患者后半部分不完整(III 型)和 15% 患者前后部分均不完整(IV 型)。I 型患者入院和出院的脑卒中严重程度与 II 型和 IV 型相比最低,由此可推测 Willis 环的完整性是脑卒中严重程度的重要预测指标^[10-11]。次要途径包括连接主要大脑动脉远端部分的软脑膜吻合支,这些吻合血管的数量和大小在 ACA 和 MCA 之间是最大的,PCA 和 PCA 之间的连接越来越少,并且在 PCA 和 ACA 之间明显的末端吻合也更少。主要的小脑动脉远端分支也类似地跨越后循环椎基底动脉提供侧支连接^[12]。据报道,一些小的动脉连接(50~400 μ m)允许相邻区域血液逆行灌注。这些连接可能是侧支循环的重要来源,尤其是当发生急性动脉闭塞时可迅速为缺血组织提供血流。这些小动脉吻合支模拟了 Willis 环的作用,但是更大程度上连接了 MCA、ACA 和 PCA 区域的血流^[3]。

除了上述侧支连接外,机体还可以通过血管生成和动脉生成的过程产生新生血管来提供侧支血流。血管生成即从已存在的血管床中形成新的血管,通常发生在伤口愈合、月经周期和怀孕时。它在组织生长和修复中关键作用,并且是依赖于促血管生成因子和抗血管生成因子之间复杂平衡的高度控制过程,其复杂动态的血管生成过程以高度编排的系列有序进行,涉及生长因子、血管成分(例如内皮细胞、血管周细胞,成纤维细胞,平滑肌细胞)和细胞外基质之间的相互作用。血管生成是一个复杂的现象,包括几个不同的过程,包括内皮迁移和增殖,细胞外蛋白水解,内皮细胞分化(毛细血管形成)和血管壁重塑。血管生成受到多种生长因子、细胞因子和内源肽的调节,包括 VEGF、PlGF、红细胞生成素(Epo)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、血管紧张素 II(Ang II)、白介素(IL)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGFs)、内皮素(ETs)和肾上腺髓质素(AM)等^[13-14]。在脑卒中发生后血管内皮细胞被激活,协同平滑肌细胞和周细胞共同形成有功能的、成熟的血管。然而,血管生成对脑卒中恢复的影响仍然是有争议性的,已经有报道发现通过释放

血管内皮生长因子促进血管生成会加剧血管源性水肿和出血,可能加重缺血性损伤。与缺血性脑卒中血运重建有关的另一个过程是动脉发生,即血管狭窄或闭塞后由流体剪切力触发的新生血管的诱导发育,它对闭塞动脉功能的缺失具有代偿作用。增加的剪切应力由于内皮细胞和平滑肌细胞的增殖导致大的侧支动脉的形成。一旦血液动力学相关的狭窄或闭塞发生,预先存在的动脉通过连接高灌注和低灌注区域重新分配血流量,从而增加了小动脉的剪切力,导致侧支血管的发育。然而,通过动脉发生形成功能性血管需要数天至数周,因此动脉发生可能有助于缓解慢性动脉狭窄或闭塞^[5]。

健康成年人的侧支循环状态差异较大,近期动物研究表明遗传背景可能是一个主要因素。还有一些其他因素,包括环境和临床特征,影响着急性缺血性卒中发生时的侧支循环的质量和数量。在这些因素中年龄对侧支循环的影响最大。在动物模型的研究中年龄较大的小鼠被证明保留较少的侧支血管,并且在相同 MCA 闭塞条件下导致更大面积脑梗死。其他临床特征包括发病时升高的葡萄糖、尿酸水平、高血压病史和吸烟史^[3,14]。

1.2 侧支循环评估方法

数字减影血管造影(DSA)是评估缺血性卒中侧支循环的“金标准”,因为它在对主要脑动脉(如颈总动脉、椎基底动脉)注射造影剂过程中提供了直接、高分辨率的脑循环动脉期、毛细血管期和静脉期的图像。然而,其侵入性、价格昂贵、耗时性和辐射性的特点限制了它在临床中的使用,通常只用于急性血管内介入治疗时。目前以 DSA 为基础广泛使用的侧支分级方法是 ASITN / SIR 侧支血流分级系统,它可分为以下 5 个等级:0 级,缺血部位没有侧支血管显影;1 级,缓慢的侧支血流到达缺血部位外围,且持续存在一些充盈缺损区;2 级,快速的侧支血流到达缺血部位外围和局部缺血部位,且持续存在一些充盈缺损区;3 级,静脉晚期血流迟缓但可见完全显影的侧支血流到达缺血血管床。4 级,血流迅速且可见完全显影的侧支血流逆行通过灌注到达整个缺血区域的血管床^[4,11,14]。

计算机断层扫描血管成像(Computed tomographic angiography, CTA)是最常用的结构成像技术之一,特别是在急性缺血性脑卒中中可用于评估侧支循环状态。几种不同的侧支循环分级策略已被用来描述 CTA 可视化下侧支情况,主要是通过比较对侧血管情况或估计对侧不显影的 MCA 分支百分比的方法。造影剂注射后软脑膜动脉充盈整个大脑,产生特定图像,多相 CTA 在提供这些有时间分辨性的造影图像上优于常规单相 CTA。图像采集的第一阶段与正常脑动脉峰值期相一致,而后两个阶段与静脉峰值和晚期静脉期相一致。四维 CTA 或动态 CTA,是一种相对于血管造影评估动态血流更新颖的技术。在急性缺血性脑卒中四维 CTA 比常规 CTA 更精确地描述颅内血管阻塞的程度。动态 CTA 还可同时评估侧支循环充盈时间和程度。CTA 源或最大密度投射重建成像技术也可用于观察侧支循环^[11,14]。CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)作为一种功能性成像,可提供侧支状态、缺血核心及半暗带的相关信息。

CTP 具有快速、可及性强等优点,可与非增强 CT 及 CTA 数据相结合共同评估血管情况,尤其适用于前循环供血区脑卒中患者。一项回顾性研究表明,评估可疑急性脑卒中患者闭塞血管、梗死核心、可挽救的脑组织以及侧支循环最精确的方法是 CTP 与 CTA 相结合,CTP 和 CTA 各自对侧支循环的功能和解剖方面进行不同的评估^[15]。

磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)作为与 CTA 类似的另一种无创侧支循环评估方式在临床上广泛使用。相位对比法 MRA 和三维时间飞跃法 MRA 主要通过对 Wills 环开放情况和颅内血管血流监测来评估侧支循环,但不能用于对软脑膜侧支血管的评估。MR 灌注成像(MRP)可通过平均通过时间、达峰时间、脑血容量、脑血流量等指标来评估侧支循环状态,动态磁敏感灌注加权成像可通过显示缺血半暗带来间接评估侧支循环情况。动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)灌注成像技术是一种利用动脉磁标记来测量脑血流的灌注成像方法。它是一种很有潜力的评估侧支血流的技术,可以提供关于侧支状态的各种信息,且不需要对比剂注入体内。动脉内穿行伪影(arterial transit artifact, ATA)是皮质血管内迟发血流在 ASL 上显现的匍匐走行、高信号征象,出现 ATA 的患者一般拥有较好的预后,表明 ATA 可能与侧支血流有关,血管标记 ASL 可以无创地提供与血管造影相似的关于侧支血流的来源和远端功能的信息^[15-16]。MRI 上液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列高信号血管的出现可提供关于侧支循环的信息,因为这些高信号血管代表急性卒中期间通过软脑膜侧支动脉的缓慢逆行血流^[5]。研究发现,血管闭塞后侧支血流的建立导致了 FLAIR 序列血管高信号征的出现,FLAIR 序列血管高信号征明显程度和患者卒中严重程度呈负相关,和缺血半暗带面积呈正相关,而侧支循环与卒中严重程度、缺血半暗带面积之间也有相同的关系,故 FLAIR 序列血管高信号征可作为侧支循环建立的标志^[16]。

经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)是评价颅内动脉闭塞患者侧支循环的可靠工具,也可提供关于脑血管自身调节功能和脑循环的信息。例如眼动脉血流方向改变、狭窄血管同侧血流速度的增加均和软脑膜侧支出现相关。在检测前交通动脉血流异常时,TCD 的敏感性和特异性在检测后交通动脉时要高。经颅彩色多普勒超声(Transcranial color-coded sonography, TCCS)是对脑实质和脑血管结构进行实时二维描述的一项相对较新的、床边无创技术。与传统的 TCD 相比,TCCS 对血管解剖描述更准确,因为也可以显现较小的动脉分支和静脉结构影像,增强 TCCS 可增加灵敏度。TCD 因其无创、方便、经济的特点可作为基层医院对脑卒中筛选和初步诊断方法。TCD 的局限性包括由于颅骨骨质增生引起颞窗穿透不足以及操作者技术水平不同使得到的影像表现和最终结果存在较大差异^[3-4]。

1.3 侧支循环对缺血性脑卒中的影响

近几十年来大量的临床试验表明侧支循环状态在影响急性缺血性脑卒中发生、发展、治疗和预后中发挥着重要的作用。侧支循环可以在急性期维持缺血半暗带血流供应,减

少脑梗死体积,降低脑卒中再发率,改善脑卒中患者预后,提高血管再通成功率,降低静脉溶栓和或血管内治疗后的出血性转化风险。

长期以来,有报道表明脑侧支循环改变了再发脑卒中的风险。在发生颈内动脉严重狭窄且具有临床症状的患者中血管造影证实存在侧支循环的患者2年内再次发生脑卒中或TIA的风险比没有侧支循环的患者明显降低^[17]。静脉溶栓和血管内治疗都能让狭窄或闭塞的脑动脉再通,从而挽救缺血半暗带。然而,即使血管完全再通,有些病人神经功能恢复仍较差,可能是因为缺血半暗带已经进展为不可逆转损害的缺血核心或血管再通治疗后出现了出血性转化,侧支循环能通过维持脑血流供应来保护脑组织免受缺血性损害^[5]。良好的侧支循环与较小的缺血性脑梗死和溶栓治疗后临床结果改善有关^[11]。Seyman等人发现侧支等级与皮质梗死体积存在负相关性(Spearman's $\rho = -0.49, P < 0.001$),临床预后和皮质梗死体积明显相关(Spearman's $\rho = 0.6, P < 0.001$),由此可得出侧支循环是影响前循环大动脉闭塞时皮质梗死体积和临床预后的一个重要的决定因素^[7]。IMS III临床试验发现侧支循环与血管成功再通,良好再灌注和良好的临床预后(90 d时mRS评分0~2分)明显相关。SWIFT研究是最早进行血管内治疗的临床试验之一,该试验表明较好的侧支状态与良好再灌注(TICI评分2b或3分, $P = 0.019$)、较低的发病第7 d或出院时中位NIHSS评分($P < 0.001$)和90 d mRS评分($P < 0.001$)有关。相反,侧支循环不良与症状性出血相关($P = 0.075$)。类似地,在TREVO2试验中较高侧支等级(优势比1.85, $P = 0.003$)是第90 d良好临床结局的预测指标^[18-21]。侧支循环对血管内治疗再通率和最终结局有重大影响,在进行血管内治疗时对患者侧支状态进行评估,可以寻找从这种治疗方法中获益最大的患者^[14]。

Bang和Chuang等人发现,和侧支循环良好患者相比,侧支循环不良患者发生出血性转换和症状性脑出血的风险更高。在接受静脉溶栓治疗的患者中Willis环不完整患者发生症状性脑出血的机率是其他人的3倍。不良的侧支状态也预示了再灌注治疗后恶性梗死的发展^[8,22-23]。

2 PIGF概述

2.1 PIGF及其受体

PIGF是属于VEGF家族中的血管生长蛋白,是VEGF家族中第2个被发现的成员,因它是从人胎盘cDNA文库中克隆得到而得名。人类PIGF基因位于染色体14q24,而小鼠PIGF基因位于染色体12q4。这两种基因都是由7个外显子构成,在不包括上游和下游的调控序列情况下在人类跨越13.7 kb基因片段,在小鼠跨越10.4 kb。和VEGF家族其他成员一样,人PIGF基因由于不同的剪切方式可分为四种不同的亚型,它们分别是PIGF-1(PIGF131)、PIGF-2(PLGF152)、PIGF-3(PIGF203)、PIGF-4(PIGF224)。这四种亚型的主要区别是PIGF-2和PIGF-4具有额外的肝素结合域(由21个碱性氨基酸构成),而PIGF-1和PIGF-3没有。四种亚型的大小、分泌性质、结合亲和力均有所不同。而小鼠

PIGF基因只有一种亚型即PIGF-2,也能够结合肝素,它的成熟形式由140个氨基酸组成。PIGF通过2个二硫键共价连接成同型二聚体,该结构的最突出特征是在半胱氨酸结基序,每个同型二聚体有位于分子相对极的2个半胱氨酸结基序。该基序也是其他生长因子如VEGF、血小板衍生生长因子B、转化生长因子 β 2和神经生长因子的特征性结构。半胱氨酸结基序由8个半胱氨酸残基环组成,它们由位置对称相对的1个链间和3个链内二硫键形成^[24-25]。

PIGF在妊娠各阶段的胎盘内高度表达,已经有人发现PIGF可控制滋养层生长和分化,因此表明它可能具有侵入滋养层进入母体蜕膜的作用。通过免疫组化方法在血管合胞膜和胎盘大血管介质中可检测到PIGF的存在。采用原位杂交分析,PIGF、VEGF分别被发现在绒毛滋养细胞和绒毛膜内的间充质细胞中表达。编码小鼠PIGF的转录产物在胚胎发育早期与壁卵黄囊相关的滋养层巨细胞中是丰富存在的。滋养层巨细胞分泌的PIGF可能是胚胎发育早期启动和协调蜕膜和胎盘血管生成的信号。PIGF也表达在心、肺、甲状腺、骨骼肌、脂肪组织等其他器官内,但不表达于肾脏和胰腺^[25-26]。许多细胞类型产生PIGF,静止内皮细胞释放少量的PIGF,但当生成血管的内皮细胞被激活时产生大量的PIGF,从而调节VEGF-A依赖性血管发生开关。此外,其他细胞类型包括血管平滑肌细胞,炎症细胞,骨髓细胞,神经元和许多肿瘤细胞也产生PIGF^[27]。

可与PIGF结合的受体有VEGFR-1(亦可称Flt-1)、硫酸类肝素蛋白多糖(heparin sulfate proteoglycan, HSPG)、神经纤毛蛋白1(neuropilin-1, NP-1)受体和神经纤毛蛋白2(neuropilin-2, NP-2)受体。其中,PIGF四种亚型均可与Flt-1结合,Flt-1的成熟形式由1316个氨基酸组成。该受体由7个免疫球蛋白样细胞外结构域、1个跨膜结构域和1个胞质分裂的酪氨酸激酶结构域组成。PIGF各亚型的不同病理生理作用是通过与Flt-1的结合介导的,Flt-1具有酪氨酸激酶活性,PIGF-1高亲和力结合Flt-1,使Flt-1发生磷酸化,从而激活下游信号转导瀑布样级联反应,机体产生不同的生物效应。Flt-1以可溶性形式(sFlt-1)存在时缺少第7个免疫球蛋白样细胞外结构域。sFlt-1被认为是Flt-1受体和其配体结合介导的活性下调的一种病理性方式。sFlt-1以非常高的亲和力结合VEGF,并且可能使VEGF与KDR形成非功能性的异源二聚体。该受体的第二免疫球蛋白样结构域主要负责识别配体。Flt-1在最初只被发现在血管内皮细胞上表达。最近研究显示这种受体在非内皮细胞上也有表达,包括平滑肌细胞,单核细胞,滋养细胞,肾小球系膜细胞、成胶质细胞和成骨细胞等细胞。Flt-1的表达在体内缺氧和病理状态时高度上调。已经表明,在成体组织中,Flt-1在肺和发育中的胎盘中表达是最高的。sFlt-1也以高水平表达在胎盘中^[28]。PIGF-2和PIGF-4由于具有肝素结合域,所以能和HSPG结合。PIGF-2还能和NP-1和NP-2受体结合,这种结合也是具有肝素依赖性的。研究表明,NP-1是通过识别b1b2结构域而与PIGF-2、VEGF165和肝素结合的^[29]。NP-1和NP-2是属于脑衰蛋白/信号素家族的蛋白质,在神经元细胞和包括内皮细胞在内的非神经元细胞上均有表

达^[25]。NP-1 和 NP-2 在神经元中起轴突导向作用,在内皮细胞中起促进血管生成和细胞迁移的作用。

2.2 PIGF 生物学效应

PIGF 是一种多效的细胞因子,能影响不同的细胞和调节各种生物学效应。PIGF 可促进血管生长和成熟,PIGF 促血管生长效应依赖于内皮细胞和和壁细胞的直接作用,以及具有促血管生长效应的非血管细胞的间接作用,PIGF 增强血管内皮细胞的增殖、迁移和存活,尽管这些效应仍存在争议^[30]。PIGF 在侧支血管生成时刺激间质成纤维细胞的增殖、调节聚集在内皮周围的壁细胞的收缩反应。PIGF 招募骨髓祖细胞到新生血管和侧支血管,激活和吸引能释放血管生成和淋巴管生成因子的巨噬细胞,并干扰树突状细胞分化、聚集和抗原识别。PIGF 在软骨内成骨时招募间质祖细胞,刺激伤口愈合过程中的角质化细胞迁移,并增强视网膜色素上皮细胞的趋化性。它还促进皮层神经元的生存,促进背根神经节神经元的轴突生长锥形成,并刺激施万细胞的增殖和迁移,PIGF 也可增强肿瘤细胞的生长。

3 PIGF 与侧支循环

3.1 PIGF 促进侧支循环形成

Sun 等对 403 位稳定性冠心病患者进行冠脉造影及测定血清中 VEGF、PIGF、sVEGFR-1 水平,发现冠脉侧支循环差的患者较侧支循环良好患者,sVEGFR-1 水平显著增高,VEGF 和 PIGF 水平显著降低,且血清中 sVEGFR-1 水平增高和 VEGF、PIGF 水平降低与不良的冠脉侧支循环独立相关^[31]。李晓涛等也发现在严重的冠心病患者中,PIGF 血清水平与冠状动脉侧支循环分级呈明显正相关,提示 PIGF 可能有促进冠脉侧支循环形成的作用^[32]。Kolakowski 等高位结扎小鼠冠状动脉左前降支近端,建立起小鼠心肌梗后心衰模型,在小鼠心肌缺血边缘区分别直接注射 PIGF 和生理盐水,2 周后发现 PIGF 组缺血心肌边缘区内皮细胞密度高于对照组,这说明 PIGF 能增强心肌梗死区的新生血管形成,并达到改善心室重构及心脏功能的保护作用^[33]。基因失活研究显示,PIGF 基因缺陷小鼠肢体缺血时,侧支血管生长和血管灌注功能受损。相反,对手术诱导的肢体缺血小鼠给予 PIGF 注射或基因表达,会发现小鼠血管生成、侧支血管形成和血流量增多,从而在耐力试验中的表现有所改善。在兔子的肢体缺血模型中也可得到类似的结果^[34-36]。Luna 等发现,PIGF 基因缺陷小鼠与正常 B6 鼠相比,胚胎 14.5 d 时大脑前动脉单侧发育不全,侧支血管和 Willis 环前部血管数量明显减少,且 PIGF 基因缺陷小鼠 Willis 环前部血管数量减少一直维持到成年期,提示 PIGF 可能通过增加 Willis 环前部血管及侧支血管数量来促进脑侧支循环形成^[37]。

3.2 PIGF 促进血管生长可能机制

PIGF 是刺激缺血组织血运重建极有潜力的一种治疗剂,因为它影响血管生长的 3 个主要机制:血管发生、动脉发生和侧支生长。PIGF 与 VEGFR-1 结合可直接诱导血管内皮细胞增殖、迁移和激活从而促进血管发生,影响平滑肌细胞来刺激动脉发生,而平滑肌细胞是形成成熟、耐用性和功

能性新生血管所必需的。PIGF 比 VEGF 促进血管生长更有利是因为 PIGF 能同时刺激内皮细胞和平滑肌细胞,这两种细胞共同刺激促使产生更稳定的血管,而 VEGF 优先刺激内皮细胞。尽管 PIGF 特异性结合 VEGFR-1,PIGF 也可以其他方式间接激活 VEGFR-2 来放大 VEGF 的促血管生长作用。一种方式是 PIGF 与 VEGFR-1 结合使 VEGF 从 VEGFR-1 中置换出来,VEGF 可更多地用来结合 VEGFR-2,而 VEGFR-2 具有比 VEGFR-1 更强的酪氨酸酶活性。此外,如果 PIGF 和 VEGF 共同表达于同一细胞,两者可以形成异源二聚体,该二聚体可结合并激活 VEGFR-1,并在两受体同时表达在细胞表面时诱导 VEGFR-1/VEGFR-2 二聚化。另外,据报道,一旦 PIGF 已激活 VEGFR-1 受体,VEGFR-2 可能也被跨磷酸化机制激活。NP 作为 PIGF 及 VEGF 两者的共同受体,可直接促进血管生长及神经元发育,也可通过间接方式增强与 VEGFR 受体的结合能力,进而促进血管生长。PIGF 还直接刺激来自骨髓的 VEGFR-1 阳性造血祖细胞的动员,并且上调 VEGF 表达以间接增加 VEGFR-2 阳性上皮祖细胞的募集,这些细胞既能刺激血管生长,又能提供适当的血管生成微环境来产生新的血管^[33]。在缺血性肢体研究中也发现 PIGF 对侧支血管生长有显著的改善,PIGF 直接影响内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞以增强侧支生长。PIGF 同时影响这三种细胞的有益作用,不同于其他血管生成因子如碱性成纤维细胞生长因子或单核细胞趋化蛋白-1 只影响内皮细胞、平滑肌细胞或巨噬细胞中的一种^[36,38]。

4 小结与展望

侧支循环影响着缺血性脑卒中发生、发展、治疗和预后,临床医师应加强对侧支循环的评估,促进侧支循环形成已成为目前治疗缺血性脑卒中的研究热点。PIGF 是一种很有潜力的治疗缺血性疾病的血管生长因子,其产生的血管比 VEGF 更加稳定、成熟,而且不会发生水肿、炎症及高渗透性等副作用。在治疗缺血性疾病及促进侧支形成方面具有比 VEGF 更好的应用前景。但目前国内外对 PIGF 影响缺血性脑卒中的基础及临床研究仍较少,还需进一步加强该方面的研究。

参 考 文 献

- [1] Papanagiotou P, White CJ. Endovascular reperfusion strategies for acute stroke[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(4): 307-317.
- [2] Alves HC, Pacheco FT, Rocha AJ. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a physiological window to predict future outcomes[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74(8): 662-670.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [4] Liu LP, Xu AD, Wong LK, et al. Chinese consensus statement on the evaluation and intervention of collateral circulation for ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(3): 202-208.

- [5] Iwasawa E, Ichijo M, Ishibashi S, et al. Acute development of collateral circulation and therapeutic prospects in ischemic stroke[J]. *Neural Regeneration Research*, 2016, 11(3): 368-371.
- [6] Ginsberg MD. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 145-146(3): 46-77.
- [7] Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty SA, et al. The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 206.
- [8] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(8): U329-2235.
- [9] Cuccione E, Padovano G, Versace A, et al. Cerebral collateral circulation in experimental ischemic stroke [J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2016, 8(2): 1-9.
- [10] Zhou HS, Sun J, Ji XT, et al. Correlation between the integrity of the circle of willis and the severity of initial noncardiac cerebral infarction and clinical prognosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e2892.
- [11] Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation relevance to pathophysiology and treatment of stroke[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 9. pii: 50028-3908(17)303702. 08.
- [12] Liebeskind DS. Collateral circulation[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2279-2284.
- [13] Rizzi A, Benagiano V, Ribatti D. Angiogenesis versus arteriogenesis[J]. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2017, 58(1): 15-19.
- [14] Sheth SA, Liebeskind DS. Collaterals in endovascular therapy for stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(1): 10-15.
- [15] Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral circulation in ischemic stroke assessment tools and therapeutic strategies[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3302-3309.
- [16] 吕晋浩, 娄昕. 脑侧支循环的 MRI 研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(7): 556-558.
- [17] Nishijima Y, Akamatsu Y, Weinstein PR, et al. Collaterals: implications in cerebral ischemic diseases and therapeutic interventions[J]. *Brain Res*, 2015, 1623(41): 18-29.
- [18] Liebeskind DS. Collateral lessons from recent acute ischemic stroke trials[J]. *Neurol Res*, 2014, 36(5, SI): 397-402.
- [19] Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 759-764.
- [20] Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Impact of collaterals on successful revascularization in solitaire FR with the intention for thrombectomy[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2036-2040.
- [21] Liebeskind DS. Trials of endovascular therapies or collaterals [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(4): 258-259.
- [22] Chuang YM, Chan L, Lai YJ, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(2): 166-172.
- [23] Flores A, Rubiera M, Ribó M, et al. Poor collateral circulation assessed by multiphase computed tomographic angiography predicts malignant middle cerebral artery evolution after reperfusion therapies[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3149-3153.
- [24] De Falco S, Gigante B, Persico MG. Structure and function of placental growth factor[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12(6): 241-246.
- [25] De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2012, 44(1): 1-9.
- [26] Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(3): 215-221.
- [27] Autiero M, Luttun A, Tjwa M, et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1356-1370.
- [28] Iyer S, Acharya KR. Role of placenta growth factor in cardiovascular health[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12(3): 128-134.
- [29] Mamluk R, Gechtman Z, Kutcher ME, et al. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(27): 24818-24825.
- [30] Dewerchin M, Carmeliet P. PlGF: A multitasking cytokine with Disease-Restricted activity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(8): pii: a011056. doi: 10. 1101/cshperspat. a011056.
- [31] Sun Z, Shen Y, Lu L, et al. Increased serum level of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is associated with poor coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2014, 78(5): 1191-1196.
- [32] 李晓涛, 魏立业, 任运军, 等. 血清胎盘生长因子与冠状动脉侧支循环的关系[J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(6): 833-836.
- [33] Kolakowski S, Grand T, Fisher O, et al. Placental growth factor provides a novel local angiogenic therapy for ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2004, 110(17, S): 398.
- [34] Gigante B, Morlino G, Gentile MT, et al. Plgf(-/-) eNos(-/-) mice show defective angiogenesis associated with increased oxidative stress in response to tissue ischemia[J]. *FASEB Journal*, 2006, 20(7): 970.
- [35] Luttun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 831-840.
- [36] Pipp F, Heil M, Issbrucker K, et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic; evidence for a monocyte-mediated mechanism[J]. *Circ Res*, 2003, 92(4): 378-385.
- [37] Luna RL, Kay VR, Raetsep MT, et al. Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(2): 130-142.
- [38] Carmeliet P. Mechanism of angiogenesis and arteriogenesis [J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 389-395.