

# 胎盘生长因子在慢性肝病肝血管生成中的研究进展

李希<sup>1,2</sup>, 涂传涛<sup>2,3</sup> (1.复旦大学附属中山医院 老年病科, 上海 200032; 2.上海市肝病研究所, 上海 200032; 3.复旦大学附属中山医院 消化科, 上海 200032)

**摘要:** 慢性肝病相关的肝硬化曲张静脉出血和原发性肝癌的预后极差, 临床上缺乏治疗手段。近年来发现血管生成在慢性肝病形成与进展中发挥重要的作用, 胎盘生长因子仅参与病理性血管生成, 作为抗血管生成治疗的潜在靶点具有显著优势。本文就胎盘生长因子在慢性肝病肝血管生成中的研究现状进行综述。

**关键词:** 胎盘生长因子; 慢性肝病; 肝纤维化; 肝硬化; 血管生成

## The evolving role of placental growth factor in chronic liver diseases and hepatic angiogenesis

LI Xi<sup>1,2</sup>, TU Chuan-tao<sup>2,3</sup> (1.Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Shanghai Institute of Liver diseases, Shanghai 200032, China; 3.Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Chronic liver diseases associated with cirrhosis variceal bleeding and hepatocellular carcinoma, which lack clinical treatment, have a poor outcome. Recent research have indicated that angiogenesis played an important part in the development of chronic liver disease. Placental growth factor was only involved in pathological angiogenesis, which therefore would be an obvious advantage as a potential anti-angiogenic target. Here we make a review of the role of placental growth factor in chronic liver diseases and hepatic angiogenesis.

**Key words:** Placental growth factor; Chronic liver diseases; Liver fibrosis; Cirrhosis; Angiogenesis

肝纤维化是各种病因所致的慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段, 肝硬化及其并发症如曲张静脉出血、原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的预后极差, 是严重威胁人类健康的重大公共卫生难题。尽管针对病因治疗是治疗慢性肝病的基石, 但不是所有的病因均能及时、有效地祛除与控制, 仍有相当部分患者最终进展至肝硬化, 临床上尚无公认的行之有效的抗纤维化药物, 对肝硬化并发症治疗的选择也十分有限<sup>[1,2]</sup>。因此, 从新的视角认识肝纤维化及肝硬化并发症的病理形成机制, 发掘更有靶向性的药物逆转或阻止肝纤维化进展、阻止曲张静脉形成以及控制HCC转移与复发至关重要。近年来, 研究者已逐渐认识到血管生成在慢性肝病病理形成与进展中的重要作用<sup>[3]</sup>, 尤其是胎盘生长因子 (placental growth factor, PGF或PLGF) 仅参与病理性血管生成, 其作为抗血管生成的潜在靶点具有显著优势成为研究的焦点<sup>[4]</sup>, 本文就PGF在慢性肝病中的作用进行综述。

## 1 慢性肝病病理形成过程中的血管生成

1.1 肝纤维化过程中伴随新生血管生成 肝纤维化病理过程伴随着肝脏的损伤-愈合反应过程, 这一过程必然伴有血管生成 (angiogenesis)。血管生成即在原有的脉管系统上形成新的血管, 是一种在器官生长发育和组织损伤修复过程中活跃发生的、生长因子依赖的且由缺氧诱导的事件, 其有别于血管发生、动脉发生和侧支生长等其他血管生长的机制<sup>[5]</sup>。

1.2 血管生成的机制 一般而言, 在所有组织中的血管生成过程都有两条确定的途径: 炎症和缺氧。生理性血管生成是组织损伤诱发的免疫反应, 损伤组织诱导外周血免疫细胞进入损伤部位促进组织修复。然而, 组织的持久性损伤和伴随的炎症活化内皮细胞 (endothelial cells, ECs), 增加血管通透性的同时促进趋化因子介导的炎症细胞募集<sup>[6]</sup>。这些细胞可以产生血管生成因子和生长因子, 诱导ECs增殖和迁移, 进而形成新生血管<sup>[7]</sup>。此外, 在慢性炎症过程中积累的炎症细胞与纤维化组织可能通过增强受损组织对血流和氧供的抵抗导致缺氧加重<sup>[8]</sup>, 激活缺氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), 刺激血管生成

并形成炎症与血管形成之间的恶性循环<sup>[9]</sup>。

转录因子HIF-1 $\alpha$ 在肝纤维化血管生成中起着重要的作用,一方面,HIF-1 $\alpha$ 参与炎症反应过程,促进星状细胞的活化<sup>[10]</sup>;另一方面,HIF-1 $\alpha$ 在血管生成中起着重要的调节作用。许多研究证实,仅缺氧一个因素就可刺激血管生成并形成炎症与血管生成之间的恶性循环<sup>[9]</sup>,可通过上调在启动子或增强子中存在缺氧反应原件(hypoxia response element, HRE)作用序列的基因迫使损伤部位的细胞对降低的氧分压作出反应<sup>[11]</sup>。HIF的异二聚体由一个氧敏感且可诱导的 $\alpha$ 亚基和一个不依赖氧的 $\beta$ 亚基组成。3个 $\alpha$ 亚基被命名为缺氧诱导因子 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ ,它们锚定于一个共同的 $\beta$ 亚基上,被命名为芳香烃受体核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)或称HIF-1 $\beta$ 。此家族中HIF-1 $\alpha$ 研究最为充分,被视为稳态调节的重要因素。正常有氧条件下,HIF-1 $\alpha$ 不断被几种氧依赖性的酶[脯氨酰羟化酶(PHD1, PHD2或PHD3)和天冬氨酰羟化酶(FIH1)]羟基化<sup>[12]</sup>。这种变构的HIF-1 $\alpha$ 搭建出一种蛋白复合物多聚体冯希佩尔-林道蛋白(von Hippel-Lindau protein, VHL),导致快速的泛素化和蛋白酶体降解。缺氧抑制氧依赖性酶的活性,HIF-1 $\alpha$ 与HIF-1 $\beta$ 亚基形成异二聚体,之后发生磷酸化并稳定地形成一种能够在细胞核内结合到靶基因启动子区HRE序列的转录起始复合物,激活一系列基因转录<sup>[13]</sup>。

**1.3 肝脏血管生成的特点** 尽管血管生成对组织生长和再生至关重要,然而越来越多的证据表明其发生在许多器官的病理状态中。如血管生成是肿瘤形成的基本环节,此外还参与炎症、缺血性疾病、慢性肝病(chronic liver diseases, CLDs)和纤维化<sup>[14]</sup>。

在肝脏中,血管生成的步骤和分子机制与身体其他部位基本一致,然而,肝血管生成有更复杂的差异<sup>[5]</sup>,这些差异包括:①肝实质具有两种不同的微血管结构:大血管(如门脉血管)基底膜(在肝血窦内衬有孔的、连续排列的内皮细胞)和不连续的内皮细胞;②存在肝源性血管生成素样肽3(ANGPTL3)。虽然目前尚没有关于其在肝癌血管生成中作用的可靠数据,但这种肽可以绑定av $\beta$ 3整合素,诱导EC黏附、迁移和操纵血管生成<sup>[15]</sup>;③肝纤维化明星细胞,特别是活化的HSCs和肌成纤维细胞样细胞可以促进血管生成和血管重塑<sup>[16]</sup>。

HSCs对缺氧敏感,在肝功能损伤时会同时受细胞因子和趋化因子刺激而活化,表达趋化因子和炎症因子。在纤维化和血管生成中起着重要的作用。HSC可以调节肝窦血管直径和血流量从而调节肝脏的微血管动力学<sup>[17]</sup>。为应对缺氧,一方面HSC可以被VEGF和Ang-1活化,另一方面可通过HIF-1 $\alpha$ 相关通路上调VEGF、Ang-1及其受体VEGFR-2和Tie-2等促血管生长因子<sup>[18]</sup>,激活的HSC在缺氧或促血管生成因子的影响下向远处迁移。Novo等<sup>[9]</sup>认为其内在机制为:HSC首先被ROS启动,随后通过激活Ras/ERK和JNKs上调VEGF和趋化因子的表达并向胞外释放,最终细胞在趋化因

子的影响下发生迁移。这些发现与先前的研究结果一致:同时表达VEGF和Ang-1的活化HSCs不出现在已形成的桥样连接区域而出现在不完整的纤维间隔边缘。这一发现表明,慢性肝病血管生成存在两个不同的阶段,早期是由活化的HSCs调节,晚期由内皮细胞调节。除缺氧因素外,越来越多的证据表明,HSC在受到一些其他因素刺激下也能促进血管生成,如PDGF和瘦素<sup>[17]</sup>,且在体外和体内都已得到验证。此外,HSC能表达大量的趋化因子,包括:CC趋化因子(CCL2、CCL3和CCL5)及CXC趋化因子(CXCL9、CXCL10、CXCL8和CXCL12),这些趋化因子中许多已经证实与慢性肝病肝纤维化相关。此外,CXC趋化因子在纤维化的启动和发展阶段还能调控血管生成,如含有ELR模体(ELR+)的CXC趋化因子能刺激血管生成,缺乏该模体的趋化因子抑制血管生成,体内和体外的研究表明,CXCR3的配体CXCL9能反向调节VEGF驱动的血管生成<sup>[19]</sup>。

**1.4 慢性肝病中血管生成的机制** 在慢性肝功能损伤的过程中,血管生成来自两个基本途径。首先,许多肝脏疾病的症状是由炎症和纤维化导致的进行性组织缺氧所致,其反过来可刺激血管生成;第二,CLDs损伤修复过程中促血管生成的细胞因子与生长因子表达增加,导致血管生成增加。两种途径均会引起肝血管结构和功能发生变化<sup>[6]</sup>。

缺氧在肝功能损伤后新生血管的形成和纤维化的发展过程中起着重要作用。一方面,不管是人类还是实验动物模型,慢性肝功能损伤都伴随着内皮细胞和微血管数量的增加,尤其是在汇管区和纤维间隔;另一方面,肝纤维化的进展过程中VEGF-A的表达与缺氧区域共同存在、共同增加,提示缺氧、血管形成和纤维化密切相关<sup>[8]</sup>。此外,在肝纤维化进展中,缺氧反应和血管内皮生长因子表达的增加不仅发生在ECs,也出现在肝实质细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)。从目前的数据可推测出,缺氧激活HIF是启动促血管生成基因转录的最重要的刺激之一,这是因为血管生成常发生在肝脏损伤愈合的过程中,在慢性肝病中该反应的激活意味着细胞外基质成分的沉积,最终导致肝纤维化<sup>[20]</sup>。

在慢性肝功能损伤和肝纤维化发展的过程中,其自身也有利于缺氧环境的形成。在这一过程中胶原纤维(I型)沉积导致肝实质再生结节形成、纤维包裹、间隔形成以及血管结构的重大改变,而非窦状胶原蛋白(IV型)伴随纤维化的进展使肝窦血流增加。因此,连续发生的窦内毛细血管堵塞导致特异性内皮窗孔消失。在这个过程中,纤维组织血管阻力累积增加,导致组织氧供减少,进一步启动血管生成机制<sup>[18]</sup>。最近的研究发现,纤维化模式(桥接纤维化、细胞周围纤维化和小叶中心纤维化)可以影响血管生成程度并有利于肝功能损伤的进展,同时也是逆转纤维化的关键限制因素<sup>[21]</sup>。

肝脏炎症是一种生物反应,是激活细胞损伤后的愈合过程。然而,慢性肝功能损伤过程中的长期炎症可能会影响血管生成的程度,并有利于纤维化的进展。在损伤的过

程中, HSCs可以激活并释放炎性介质, 这些介质可以通过诱导HIF-1 $\alpha$ 引起血管生成<sup>[17]</sup>。所有这些发现揭示了慢性肝功能障碍时血管生成和炎症通路之间的密切关系: 在低氧条件下, HIF-1不仅诱导血管生成, 而且也刺激了NF- $\kappa$ B通路, 从而诱发炎症, 这两个事件是相辅相成的。因此, 血管生成在肝功能障碍的早期阶段有助于急性炎症转变为慢性炎症<sup>[13]</sup>。血管生成并不仅发生在CLDs中, 其还发生在肝再生(急性肝功能障碍或部分肝切除后)、缺血、原发性肝细胞癌和转移肿瘤中<sup>[20]</sup>。目前尚不清楚血管生成是保持稳态的简单反应还是导致肝功能障碍的病理因素。

近十年来, 动物实验与临床研究证实肝纤维化与血管生成密不可分, 抗血管生成能有效阻止或延缓纤维化的进程。肝硬化门静脉高压与侧支循环的建立也与血管生成及肝窦重塑有关, 抑制血管生成药物能有效降低门静脉压力<sup>[22,23]</sup>。血管生成与HCC的生长和转移关系密切, 可通过抗血管生成达到抑制HCC形成与转移的目的, 是进展期HCC治疗的重要进展, 开创了HCC分子靶向治疗的里程碑。血管生成是在一系列血管生成调节因子的调控下进行的, 包括血管生成因子与血管生成抑制因子。到目前为止, 被分离和鉴定出来的内源性促血管因子或分子已达数十种, 其中最重要的是血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF直接作用于内皮细胞表面的VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)而引起内皮细胞增殖活化<sup>[22]</sup>。VEGF还可以增加血管通透性, 使内皮细胞接受刺激因子的能力增加。已知的VEGF家族成员主要包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E及PGF。其他促血管生成因子还包括血管生成素(angiopoietin, Ang)及其受体TIE-2、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等。

VEGF通过其受体VEGFR信号途径参与肝脏炎症、纤维化、血管生成与肝窦重塑过程。研究还证实, 慢性肝功能障碍过程中的HIF-1 $\alpha$ 是启动血管生成的关键分子, 包括VEGF/VEGFR信号的表达。研究发现, 利用药物阻断VEGF相关的血管生成, 能有效降低门静脉压力、改善高血流动力学和门-体侧支循环以及有效阻止肝纤维化进展<sup>[22,23]</sup>。然而, 靶向阻断VEGF/VEGFR信号途径的抗血管生成药有形成血栓、高血压、正常器官微血管改变、血管漏和出血风险增加等不良反应, 此外还存在耐药和逃避作用。VEGF还具有促进纤维化降解和再生的功能<sup>[24]</sup>, 来源于骨髓细胞的VEGF启动的血管新生在降低纤维化过程中发挥有益的作用<sup>[25]</sup>。由此可见, 以VEGF为治疗靶点的治疗措施面临一些难以克服的问题, 使其临床应用受到限制。因此, 应更加深入地研究肝血管生成的相关细胞及分子机制, 探索更具有特异性的分子治疗靶点。

## 2 PGF的分子基础、病理作用及其作为治疗靶点的独特优势

近年来, PGF促血管生成的作用备受关注, PGF作为肿

瘤血管新生治疗的分子靶点是研究的热点。PGF作为VEGF家族成员之一, 与VEGF-A有53%的同源性, 是糖基化的同源二聚体。人类基因编码4种异构体(PGF1-4), 而小鼠仅表达PGF-2。除同源二聚体外, PGF还可与VEGF-A形成异源二聚体, VEGF和PGF结合共同的受体VEGFR1, 不同的是VEGF与VEGFR1(Flt)和VEGFR2(Flk)结合, 而PGF只与VEGFR1结合<sup>[26]</sup>。

PGF是肿瘤相关血管生成的关键调节分子, 其表达与肿瘤的进展及肿瘤微血管密度密切相关。以PGF为靶点的抗血管生成治疗具有独特的优势: ①PGF只参与病理性血管生成过程, 不影响正常生理性血管形成与发育, 阻断PGF的不良反应更小。②PGF不仅能诱导VEGF-A的表达, 还可通过受体内的交互作用增强VEGF-A的促血管作用。此外, PGF还可促进PDGF-B、FGF2及MMP-9等促血管生成因子的表达。因此, 阻断PGF信号还可发挥间接抗血管生成效应。③在HCC动物模型中发现, 阻断PGF途径可使肝窦血管趋向正常化<sup>[27]</sup>。总之, 针对PGF信号的抗血管生成策略具有潜在的临床应用价值。

## 3 PGF在慢性肝病中的作用

3.1 PGF与肝纤维化和肝硬化 PGF在慢性丙型肝炎患者外周血中较健康对照显著升高, 且血清PGF水平与肝纤维化分级呈正相关; Van Steenkiste等<sup>[28]</sup>报道称, 肝硬化患者血清中PGF水平至少是健康对照组的2倍; 在正常肝组织中, PGF基因不表达或表达微弱, 而肝硬化组患者肝组织中PGF基因的表达显著高于非肝硬化组, 并且PGF蛋白表达高低与肝纤维化分期存在相关性。Ho等<sup>[29]</sup>发现在无肿瘤的慢性肝炎患者中, 肝组织PGF mRNA表达增加且与肝炎的活动性有关。PGF-3及VEGFR1在丙型肝炎肝硬化患者的肝组织中表达也显著增加, 且主要分布于汇管区血管内皮细胞。Copple等<sup>[30]</sup>研究表明, 体外条件下, 低氧可以诱导HSC表达的PGF mRNA增加, 且受HIF-1调控。

在实验性肝纤维化模型中, 随着肝纤维化的进展PGF的表达逐渐增加, 尤其是肝硬化时PGF的表达显著上调或增强, 而正常肝组织无表达或仅微弱表达, 并且HSC是PGF最主要的细胞来源, 这与人体肝脏标本中的表达规律类似, 说明PGF是参与肝纤维化病理形成过程中的关键分子, 是潜在的抗肝纤维化的靶分子。事实上, 体内研究也证实PGF阻断能有效延缓肝纤维化进展, 在CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠中也证实了PGF在肝血管生成中发挥作用, 姜黄素抑制肝纤维化与肝血管生成与PGF下调有关<sup>[31]</sup>。体外研究提示PGF对HSC促纤维化基因无影响, 而对HSC的增殖和迁移有影响<sup>[28]</sup>, 但该研究未涉及到PGF对肝窦状内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)的作用, 鉴于SEC表达VEGFR和NRP-1, 可推测HSC分泌的PGF可能通过旁分泌途径作用于SEC, 从而促进血管生成与肝窦重塑。

3.2 PGF与门静脉高压 越来越多的证据表明, 伴随肝纤维化

形成中的病理性肝窦重塑与肝内血管生成是导致肝窦阻力和肝内血管阻力(intrahepatic vascular resistance, IHVR)增加的重要病理生理机制,在肝硬化与门静脉高压形成中发挥至关重要的作用<sup>[3,22]</sup>。肝内血管生成也是肝硬化门静脉高压的典型病理学特征,其不仅有助于肝硬化异常血管结构特征的形成与维持,也与肝纤维化进展和炎症密切相关。不仅如此,血管生成也是脾脏脉管系统的重要特征,其加重了高动力循环和门-体侧支循环。因此,血管生成是导致肝硬化肝内血管阻力增加的重要机制。

对实验性门静脉高压小鼠的研究表明,PGF在门静脉高压中发挥重要作用,阻断PGF表达能有效抑制侧支循环建立与降低门静脉压力,同时,该研究发现体内应用PGF抗体( $\alpha$ PGF)也能有效降低门静脉压力,这除了与 $\alpha$ PGF本身对血管生成起作用外,还可能与抑制VEGF有关<sup>[32]</sup>。因此,针对PGF分子的靶向治疗值得在肝硬化门静脉高压中继续探索。

**3.3 PGF与原发性肝癌** 血管生成不仅是肿瘤生长的前提条件,也是促进肿瘤转移的重要因素。PGF是具有多种功能的细胞因子,除能够促进血管生成,还能够促进白细胞浸润、肿瘤生长和间质细胞的迁移。体外研究证实,抗-PGF血清能够抑制肿瘤细胞浸润;体内研究证实, $\alpha$ PGF能抑制肿瘤的生长与转移<sup>[33]</sup>。在HCC动物模型及人HCC的肝组织中均发现PGF在癌旁组织的表达显著高于癌组织,因此可认为癌旁组织中活化的HSC和肝细胞是PGF的细胞来源,PGF的表达与低氧诱导有关,癌旁组织PGF的表达与肿瘤大小、肝内转移及肿瘤分期有关,可作为评估HCC预后的独立危险因素<sup>[34]</sup>。在不同的实验性HCC动物模型中,靶向阻断PGF可以抑制血管生成、减轻肿瘤相关肝巨噬细胞的募集和浸润以及促进残余血管或肿瘤毛细血管正常化,从而改善低氧状态、抑制肿瘤负荷和转移<sup>[35]</sup>。最近的一项研究提示,体外各种内质网应激刺激能诱导PGF的表达,在HCC体内小鼠模型中,抑制PGF可以改善肿瘤的低氧状态,减少PKR状内质网激酶(PERK)的活化,诱导机体产生抗肿瘤效应及促进血管正常化<sup>[36]</sup>。此外,PGF在HCC中的表达由小分子微小RNA(microRNA, miR)-125b调控,HCC细胞过表达miR-125b能抑制PGF的表达并改变血管生成指数<sup>[37]</sup>。

#### 4 问题与展望

目前仍有许多问题有待于进一步明确,如:①PGF是否是介导HSC-SEC间交互作用的关键信号分子?PGF是如何发挥双向调节作用的?②VEGFR1如同VEGFR2主要表达于肝脏的内皮细胞,在HSC上少量表达或不表达,而近期研究表明随着HSC的活化,NRP-1表达显著增加。那么,PGF对HSC的调节作用主要是通过VEGFR还是NRP-1受体信号途径实现的?③通过阻断PGF来防治慢性肝脏炎症、纤维化与血管生成的最佳干预时间点?④PGF在肿瘤相关研究中存在矛盾的问题,药物阻断PGF抗肿瘤作用的研究结果尚不能

令人满意<sup>[38]</sup>。PGF促进肿瘤细胞生长、增殖及相关血管生成是否具有细胞选择性或环境依赖性?还是与其他分子网络相互制约与平衡?近期研究称,PGF与VEGF在调节肿瘤血管生成及血管重建方面具有时空性<sup>[39]</sup>,因此,对HCC治疗的临床价值还需进一步评估。这些问题均值得进一步探索。

#### 参考文献

- [1] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis[J]. Lancet,2014,383(9930):1749-1761.
- [2] Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J]. Cell,2013,153(3):601-613.
- [3] Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension[J]. Hepatology,2015,61(4):1406-1415.
- [4] Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, et al. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy?[J]. Nat Rev Can,2008,8(12):942-956.
- [5] Valfrè di Bonzo L, Novo E, Cannito S, et al. Angiogenesis and liver fibrogenesis[J]. Histol Histopathol,2009,24(10):1323-1341.
- [6] Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease[J]. Gastroenterology,2014,147(3):577-594.
- [7] Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis[J]. Chem Immunol Allergy,2014,99:123-137.
- [8] Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease[J]. Semin Liver Dis,2010,30(3):258-270.
- [9] Novo E, Povero D, Busletta C, et al. The biphasic nature of hypoxia-induced directional migration of activated human hepatic stellate cells[J]. J Pathol,2012,226(4):588-597.
- [10] ZHAN L, HUANG C, MENG X, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in hepatic fibrosis: A promising therapeutic target[J]. Biochimie,2015,108:1-7.
- [11] Paternostro C, David E, Novo E, et al. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases[J]. World J Gastroenterol,2010,16(3):281-288.
- [12] YANG Y, SUN M, WANG L, et al. HIFs, angiogenesis, and cancer[J]. J Cell Biochem,2013,114(5):967-974.
- [13] Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases[J]. Hepatology,2012,55(2):622-633.
- [14] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature,2011,473(7347):298-307.
- [15] Kadamatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases[J]. FEBS J,2011,278(4):559-564.
- [16] Novo E, Cannito S, Paternostro C, et al. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis[J]. Arch Biochem Biophys,2014,548:20-37.
- [17] Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications[J]. Liver Int,2011,31(2):146-162.
- [18] Kukla M. Angiogenesis: a phenomenon which aggravates chronic liver disease progression[J]. Hepatol Int,2013,7(1):4-12.
- [19] Sahin H, Borkham-Kamphorst E, Kuppe C, et al. Chemokine

- Cxcl9 attenuates liver fibrosis-associated angiogenesis in mice[J]. *Hepatology*,2012,55(5):1610-1619.
- [20] Sanz-Cameno P, Trapero-Marugan M, Chaparro M, et al. Angiogenesis: from chronic liver inflammation to hepatocellular carcinoma[J]. *J Oncol*,2010,2010:272170.
- [21] Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets[J]. *Dig Liver Dis*,2004,36(4):231-242.
- [22] Iwakiri Y, Shah V, Rockey DC. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions[J]. *J Hepatol*,2014,61(4):912-924.
- [23] Coch L, Mejias M, Berzigotti A, et al. Disruption of negative feedback loop between vasohibin-1 and vascular endothelial growth factor decreases portal pressure, angiogenesis, and fibrosis in cirrhotic rats[J]. *Hepatology*,2014,60(2):633-647.
- [24] Yang L, Kwon J, Popov Y, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice[J]. *Gastroenterology*,2014,146(5):1339-1350.
- [25] Kantari-Mimoun C, Castells M, Klose R, et al. Resolution of liver fibrosis requires myeloid cell-driven sinusoidal angiogenesis[J]. *Hepatology*,2015,61(6):2042-2055.
- [26] Dewerchin M, Carmeliet P. Placental growth factor in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*,2014,18(11):1339-1354.
- [27] Incio J, Tam J, Rahbari NN, et al. PlGF/VEGFR-1 signaling promotes macrophage polarization and accelerated tumor progression in obesity[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(12):2993-3004.
- [28] Van Steenkiste C, Ribera J, Geerts A, et al. Inhibition of placental growth factor activity reduces the severity of fibrosis, inflammation, and portal hypertension in cirrhotic mice[J]. *Hepatology*,2011,53(5):1629-1640.
- [29] Ho MC, Chen CN, Lee H, et al. Placenta growth factor not vascular endothelial growth factor A or C can predict the early recurrence after radical resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*,2007,250(2):237-249.
- [30] Copple BL, Bai S, Burgoon LD, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis[J]. *Liver Int*,2011,31(2):230-244.
- [31] YAO Q, LIN Y, LI X, et al. Curcumin ameliorates intrahepatic angiogenesis and capillarization of the sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis[J]. *Toxicol Lett*,2013,222(1):72-82.
- [32] Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension[J]. *Gastroenterology*,2009,137(6):2112-2124.
- [33] Dewerchin M, Carmeliet P. Placental growth factor in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*,2014,18(11):1339-1354.
- [34] Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, et al. The ratio of serum placenta growth factor to soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 predicts the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*,2010,23(6):1647-1654.
- [35] Heindryckx F, Coulon S, Terrie E, et al. The placental growth factor as a target against hepatocellular carcinoma in a diethylnitrosamine-induced mouse model[J]. *J Hepatol*,2013,58(2):319-328.
- [36] Vandewynckel YP, Laukens D, Devisscher L, et al. Placental growth factor inhibition modulates the interplay between hypoxia and unfolded protein response in hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*,2016,16(1):9.
- [37] Alpini G, Glaser SS, Zhang JP, et al. Regulation of placenta growth factor by microRNA-125b in hepatocellular cancer[J]. *J Hepatol*,2011,55(6):1339-1345.
- [38] Hedlund E M, Yang X, Zhang Y, et al. Tumor cell-derived placental growth factor sensitizes antiangiogenic and antitumor effects of anti-VEGF drugs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(2):654-659.
- [39] Yang X, Zhang Y, Yang Y, et al. Vascular endothelial growth factor-dependent spatiotemporal dual roles of placental growth factor in modulation of angiogenesis and tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(34):13932-13937.

收稿日期: 2016-03-17

李希, 涂传涛. 胎盘生长因子在慢性肝病肝血管生成中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):38-42.