

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.028>

· 综述 ·

PDGF-BB/PDGFR- β 与肿瘤发生发展的研究进展

汤伟伟 综述 何永文 审校

(昆明医科大学附属口腔医院口腔颌面外科, 昆明 650031)

[摘要] 血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一类重要的促血管生成因子, 是多种细胞的促有丝分裂剂和趋化因子, 血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)是酪氨酸蛋白激酶家族成员, 能促进细胞的趋化增殖, PDGF和PDGFR在肿瘤发生发展中起着重要作用, 以PDGF/PDGFR为靶点作为肿瘤靶向治疗的研究也有了较大的进展。

[关键词] PDGF-BB/PDGFR- β ; 肿瘤; 靶向治疗

Research progress of PDGF-BB/PDGFR- β in tumor

TANG Weiwei, HE Yongwen

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

Abstract Platelet-derived growth factor (PDGF) is a kind of angiogenic factor, is a variety of cell mitogenic agents and chemokines, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) is a member of the lysine protein kinase, which can promote the chemotaxis of cells. PDGF and PDGFR play an important role in the development of tumor. The study of PDGF/PDGFR as a target for tumor therapy has also made great progress. In this paper, review the progress of PDGF-BB/PDGFR- β in the development of tumor and the progress of tumor targeting therapy.

Keywords PDGF-BB/PDGFR- β ; tumor; targeted therapy

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)家族在胚胎正常发育、细胞生长分化和对机体组织损伤的反应中起关键作用, 许多病理过程与PDGF及其受体的异常活性相关^[1-2]。血小板衍生生长因子受体(PDGFR)是酪氨酸蛋白激酶家族重要成员, 可以促进细胞的增殖分化^[3]和侵袭迁移^[4], 在机体生长发育、创伤修复等生理过程中也起重要的作用。PDGF-BB/PDGFR- β 作为血管生成

因子与肿瘤的发生发展有着密切联系, 是多种肿瘤治疗的靶点以及预后的生物标志物^[5]。

1 PDGF-BB 及 PDGFR- β 简介

PDGF是1974年发现的一种刺激组织细胞增长的肽类调节因子, 生理状态下存在于血小板 α 颗粒内, 当血液凝固时由崩解的血小板激活释放

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-05

通信作者 (Corresponding author): 何永文, Email: heyongwen2@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81360401, 81660448)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81360401, 81660448).

出来, 有刺激特定细胞趋化与生长的生物活性。PDGF家族共有4种PDGF基因, 分别是PDGFA, PDGFB, PDGFC和PDGFD, 这些基因分别位于人类7, 22, 4和11号染色体上及老鼠5, 15, 3和9号染色体上, PDGF家族共有5种生物活性的蛋白, 除了4种同源二聚体(PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC和PDGF-DD)外, 还有一种异源二聚体PDGF-AB^[6]。PDGF除由细胞(例如内皮细胞、巨噬细胞和上皮细胞)分泌外, 还存在于血小板中, 所以被称为血小板衍生生长因子。研究^[7]已经证实PDGF家族参与多种恶性肿瘤的发生发展和转移, PDGF-BB作为PDGF家族的重要成员之一, 是最早被发现的结缔组织生长因子, 与肿瘤的发生发展关系更为密切。

PDGFR有2个基因(PDGFR α 和PDGFR β), 分别位于人类4和5号染色体上及小鼠5和18号染色体上^[6]。PDGF家族的5个亚型通过与两种特异性受体(PDGFR- α 和PDGFR- β)结合后调节多种细胞功能^[8], 如增殖分化、激活信号转导等。PDGFR- α 可与PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB和PDGF-CC结合; PDGFR- β 可以结合PDGF-BB和PDGF-DD, 但是优先与PDGF-BB结合^[9]。PDGFR是一种跨膜糖蛋白, 由细胞内C端具有酪氨酸蛋白激酶活性的肽段结构域、单链顺序跨膜的中间疏水结构域和细胞外N端与PDGF特异识别结构域组成, 具有酪氨酸蛋白激酶活性。受体与其配体结合后促使2个受体分子结合形成二聚体, 激活细胞内结构域酪氨酸残基自身磷酸化, 也可以激活特殊靶蛋白促进酪氨酸残基磷酸化, 从而将信号转导入细胞, 经级联式放大瀑布效应调控细胞的生命活动, 这些信号级联是唤起细胞反应(如增殖和迁移等)所必需的^[10]。

2 PDGF-BB/PDGFR- β 与肿瘤发生发展

肿瘤的发生发展与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)关系密切, TME是肿瘤发生发展的必要因素, 由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、肿瘤相关成纤维细胞、可溶解因子和免疫细胞等组成。肿瘤细胞可以通过自分泌和(或)旁分泌许多调节因子(如生长因子、细胞类因子等), 诱发上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[11], 从而与TME相互作用。以自分泌和(或)旁分泌方式对癌细胞起作用的PDGF是一类很重要的生长因子。近期许多研究^[12-13]发现: TME可以诱导并维持EMT, 从而促进肿瘤的进展。

2.1 促进增殖分化, 诱导肿瘤发生

PDGF-BB由上皮细胞分泌产生^[14], 具有强烈的促有丝分裂作用^[15], 在较低浓度下就能够刺激成纤维细胞的增殖, 促使处于G₀期的细胞进入G₁期, 还可以通过增加靶细胞的PDGFR和促细胞分裂剂的表达来扩大PDGF介导的信号转导通路。PDGFR的过表达^[16]或突变, 如PDGFR- β 基因外显子18上的错义突变^[17]也与肿瘤发生和细胞增殖相关, 甲磺酸伊马替尼是受体酪氨酸激酶的选择性抑制剂, Kadivar等^[18]研究甲磺酸伊马替尼对MCF7, T-47D乳腺癌细胞系和MCF-10A上皮细胞系的作用, 结果表明: 与MCF-10A上皮细胞系相比, 甲磺酸伊马替尼对乳腺癌细胞系具有抗增殖作用, 细胞凋亡诱导和细胞生长抑制活性明显升高, 所有检测的细胞系均有PDGFR- β 和PDGF-BB的表达, 在癌细胞系中检测到的基因和蛋白质表达更多。另一方面, PDGF基因和猿猴肉瘤病毒V-sis基因的产物相似, 也是一种原癌基因, B链基因与V-sis有很高同源性, 也被称为C-sis基因, 在肿瘤发生中起重要作用。凝胶阻滞实验, DNaseI印迹和体外转录抑制等实验^[19]证明三链形成寡聚脱氧核苷酸(triplex-forming oligonucleotide, TFO)可以与c-sis/PDGF-B基因5'上游启动子区域形成稳定的三链复合物, 抑制下游基因的转录, 有望应用于肿瘤治疗, 抑制肿瘤发生。多项研究^[15-16]都证实PDGF-BB和PDGFR- β 对癌细胞的增殖分化有较强的促进作用, 诱导了恶性肿瘤的发生。

2.2 增强肿瘤细胞迁移能力, 促进肿瘤侵袭

PDGF-BB在部分肿瘤细胞中表达水平较高, 这与肿瘤的生物属性(如迁移、侵袭)关系密切。肿瘤细胞在生长过程中释放的PDGF-BB可以促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的迁移, 丁茜等^[17]研究发现PDGF-BB可诱导人肝星状细胞系LX-2侵袭能力增加, 促进肝纤维化的发生。步玉辉等^[20]学者采用划痕实验及MTS法、细胞计数法检测PDGF-BB对SK-BR-3乳腺癌细胞迁移、增殖的影响, 结果发现: 加入质量浓度为4 ng/mL的PDGF-BB对SK-BR-3乳腺癌细胞有明显的促迁移及增殖作用, 证实PDGF-BB能明显促进人源性SK-BR-3细胞的迁移和增殖, 可发挥促进乳腺癌的侵袭、迁移作用。在前列腺癌的研究^[15]中发现: 前列腺癌细胞分泌的PDGF-BB能促进间充质细胞的增殖, 使前列腺癌细胞产生免疫逃逸, 从而利于癌细胞的侵袭、迁移。此外, PDGF-BB还可以由TGF- β 信号通路直接诱

导产生^[21], 增强血管生成所需的内皮细胞的迁移、侵袭特性。

2.3 刺激肿瘤血管生成, 加快肿瘤进展

PDGFR可以通过自分泌或旁分泌途径介导肿瘤的进展, PDGF在血管生成中具有辅助作用, 可以通过激活邻近组织细胞释放血管内皮生长因子等刺激肿瘤血管生成。已有研究^[22]表明: PDGF在肿瘤血管生成中可募集周细胞。最近提出PDGF-BB促进肿瘤血管生成和肿瘤进展的机制: 1)PDGF-BB可诱导促红细胞生成素, 促进内皮细胞增殖迁移和血管形成, 导致氧气灌注量增加以及抵抗肿瘤相关性贫血^[23]; 2)募集周细胞, 促进血管生成, 促使周细胞向血管周围定向迁移。早期的基因敲除实验^[24]显示被敲除PDGF-BB和PDGFR- β 基因的小鼠心血管和肾重度发育不全, 并伴发主动脉扩张和出血等症状, 且大部分老鼠死于胚胎期17~19 d。慢性淋巴细胞性白血病研究^[25]也揭示其促进肿瘤血管生成的作用: 肿瘤细胞分泌的PDGF通过刺激间充质细胞产生VEGF, 从而刺激肿瘤血管生成, 促进肿瘤发展。体内实验^[26]证实PDGF可以促进肿瘤血管生成, 募集肿瘤周细胞。动物实验^[27]发现: PDGF-BB序列缺失的小鼠的移植瘤上观察到极少的周细胞, 而肿瘤细胞转基因表达PDGF-BB的移植瘤上可以观察到周细胞的密度增加。已经有研究^[28]显示骨髓间充质干细胞通过抑制PDGF-BB和其他血管生成因子的表达来抑制内皮祖细胞的募集, 从而在神经胶质瘤临床前模型中发挥抗血管生成作用。新型DNA寡核苷酸适配子AX102可以特异性抑制PDGF-BB信号转导, 引起肿瘤血管周细胞的缺失和肿瘤血管退化^[29], 从而抑制肿瘤生长; CP-673,451是一种新型的酪氨酸激酶选择性抑制剂, 相比其他相关受体酪氨酸激酶而言, 对PDGFR具有选择性, 血管生成模型研究^[30]确证CP-673,451对PDGF的选择性阻断能抑制肿瘤血管生成, 抑制肿瘤的发展。

2.4 刺激淋巴管新生, 促进肿瘤转移

转移是导致不良预后的主要原因, 淋巴道转移是主要的转移途径之一。恶性肿瘤中淋巴管生成主要是毛细淋巴管的新生, 毛细淋巴管管壁薄, 外周没有周细胞和基膜包绕, 因此通透性高, 液体和大分子物质容易通过。不仅为肿瘤细胞的生长提供营养基础, 还为肿瘤的转移提供了有利通道。肿瘤淋巴管新生的机制尚不清

楚, 但研究发现PDGF/PDGFR在淋巴管的形成过程中发挥关键作用, 特别是PDGF-BB及其受体PDGFR- β 。肿瘤细胞表达的PDGF-BB可以刺激淋巴管生成^[31], 促进胃癌淋巴转移^[32]。临床研究^[33]表明: PDGF-BB及其受体PDGFR- β 的过度表达与肿瘤中淋巴结、淋巴道的转移有相关性; 在宫颈癌的研究^[34]中发现PDGF-BB可能是通过促进肿瘤淋巴管新生而促进早期宫颈癌的淋巴结转移。研究^[35]表明PDGF-BB/PDGFR- β 的表达情况与肿瘤大小以及组织分化程度没有明显相关性, 而与临床分期及淋巴结转移相关。研究^[36]发现PDGF可能通过Akt信号通路促进胃癌的转移, 因此靶向阻断PDGF-BB途径很有可能成为针对胃癌转移复发有效治疗的新方向。

3 PDGF/PDGFR介导的信号通路

PDGF/PDGFR可以通过激活下游信号通路促进肿瘤发生发展, 最终导致肿瘤的侵袭和转移。由PDGF介导的细胞内信号转导为下游信号分子提供多个结合位点并产生细胞效应, 信号进入细胞后经过级联放大效应调控细胞的生命活动^[8]。PDGF与其受体特异性结合后使其发生二聚化, 引起受体酪氨酸激酶活化和受体的自体磷酸化, 酪氨酸残基通过暴露SH2/PTB结构域结合位点与底物蛋白分子结合, 激活细胞内信号转导通路。

3.1 PDGFR/Ras/MAPK/ERK 通路

生长因子结合蛋白2(growth factor-binding protein-2, Grab2)与活化的PDGFR结合, 通过SH3结构域和Sosl组成复合物激活Ras, 被激活的Ras依次激活Raf-1, MEK1/2和ERK1/2, 此后再将信号转移到核内调控转录因子的磷酸化而启动相关基因转录, 促使细胞生长分化、血管生成以及抗凋亡和耐药性改变等生物学效应^[37]。已有研究^[38]发现Ras/Raf/Mek/Erk信号通路的异常激活与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生及恶性进展有密切的关系。

3.2 PI3K/Akt 通路

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的p85亚单位与磷酸化的PDGFR结合, 然后激活下游分子丝氨酸/苏氨酸激酶, 后者使核蛋白体上丝氨酸残基磷酸化, 促进DNA合成和肌动蛋白重组, 促进细胞生长, 阻止细胞凋亡^[39]; 另一方面, PI3K/Akt信号通路可传递有丝分裂信

号, 上调细胞周期素(cyclin)和细胞周期依赖性蛋白激酶4(CDK4)等的翻译, 缩短细胞周期, 促进肿瘤细胞的增殖与分化^[39]。

3.3 PDGF-BB/Notch-1 信号通路

肿瘤细胞分泌的PDGF-BB可以激活Notch-1信号通路, 被激活的Notch-1很快进入细胞核, 识别GTGGGAA序列的转录因子CSL并与其结合形成复合物, 从而激活Hes-1基因的转录, Hes-1基因编码的蛋白通过抑制Cyclin依赖性激酶抑制物p27的转录促进细胞增殖分化。马永超等^[40]用染色质免疫共沉淀法检测人胰腺癌细胞(human pancreatic, HPAC)经PDGF-BB和 γ -secretase抑制剂4', 6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPT)单独或共同作用后CSL与Hes-1结合能力的变化, 直接证明了PDGF-BB对HPAC增殖的变化, 结果发现PDGF-BB通过激活PDGF-BB/Notch-1信号通路显著增强HPAC的增殖能力。

3.4 PDGFR/JAK/STAT 通路

活化的PDGFR或JAK激活STAT, 被激活的STAT转移到胞核活化核膜上丝氨酸或苏氨酸残基激酶, 再作用于核内转录因子, 促进细胞生长和分裂。STAT被激活后可以诱导与细胞增殖分化、血管生成、侵袭与转移等密切相关的基因异常表达, 例如STAT可直接或间接地调控与细胞增殖分化相关的凋亡基因Bcl-2, Bcl-XL和p53等的表达, 从而通过各种途径促进细胞增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡^[41]。有研究^[42]显示: STATs的活化增强了肿瘤细胞的免疫逃逸能力而促进肿瘤的发生、侵袭和转移。

3.5 PLC- γ /DG/PKC 通路

活化的PDGFR与磷脂酶C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ)结合后, 导致后者水解产生三磷酸肌醇(IP3)和甘油二酯(DG), IP3作为第二信使可以诱导凋亡基因*c-myc*的表达, 促使细胞内DNA的合成加快, 促进细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡; DG可以激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC), PKC可使靶蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化, 促进细胞分裂, 产生生物效应。

4 结语

PDGF-BB/PDGFR- β 与肿瘤的多种生物学行为关系密切, 但是PDGF-BB/PDGFR- β 是如何调控肿

瘤细胞增殖侵袭以及肿瘤浸润转移的具体分子机制和信号通路尚未完全明确, 这给肿瘤的治疗研究带来了一定的挑战, 同时为临床研究也提供了新的思路, 通过靶向调控PDGF-BB/PDGFR- β 有望为肿瘤的治疗提供新的策略。

参考文献

- Gallini R, Lindblom P, Bondjers C, et al. Pdgf-a and pdgf-b induces cardiac fibrosis in transgenic mice[J]. *Exper Cell Res*, 2016, 349(2): 282-290.
- 黄蓉, 王玲, 邓宇傲, 等. 子宫内膜异位症患者子宫内膜pdgf、ln表达及其与血清ca125水平相关性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2): 113-116.
HUANG Rong, WANG Ling, DENG Yuao, et al. Expression of PDGF and LN in endometrium and its correlation with serum CA125 levels in patients with endometriosis[J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2016, 32(2): 113-116.
- 王文玲, 张振庭, 王书华, 等. 血小板衍生生长因子b及其受体的表达对肾癌achn细胞增殖的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(3): 170-174.
WANG Wenling, ZHANG Zhenting, WANG Shuhua, et al. Effect of expression of platelet-derived growth factor B and its receptor on proliferation of renal cell carcinoma ACHN cells[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2015, 37(3): 170-174.
- Sato H, Ishii Y, Yamamoto S, et al. PDGFR- β plays a key role in the ectopic migration of neuroblasts in cerebral stroke[J]. *Stem Cells*, 2015, 34(3): 685-698.
- Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10053-10066.
- Kazlauskas A. PDGFs and their receptors[J]. *Gene*, 2017, 614: 1-7.
- Nishi N, Inokuchi M, Otsuki S, et al. P-005 Clinical significance of Eph, FGFR, and PDGF expressions in advanced gastric cancers[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 4): 1-100.
- Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 197-204.
- Li X, Eriksson U. Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2): 91-98.
- Heldin CH, Ostman A, Rönnstrand L. Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1998, 1378(1): F79-F113.

11. Boyer B, Vallés AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(8): 1091-1099.
12. Lebreton SC, Newgreen DF, Thompson EW, et al. Induction of epithelial to mesenchymal transition in pmc42-la human breast carcinoma cells by carcinoma-associated fibroblast secreted factors[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): R19.
13. Lewis MP, Lygoe KA, Nystrom ML, et al. Tumour-derived TGF- β 1 modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent invasion of squamous carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(4): 822-832.
14. Gallego-Muñoz P, Ibares-Frías L, Garrote JA, et al. Human corneal fibroblast migration and ecm synthesis during stromal repair: Role played by pdgf-bb, bfgf, and tgfb1[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, Epub ahead of print.
15. Cheng J, Ye H, Liu Z, et al. Platelet-derived growth factor-BB accelerates prostate cancer growth by promoting the proliferation of mesenchymal stem cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2013, 114(7):1510-1518.
16. Kaulfuß S, Seemann H, Kampe R, et al. Blockade of the PDGFR family together with SRC leads to diminished proliferation of colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(7): 1037-1049.
17. 丁茜, 李振, 刘滨, 等. 卡维地洛抑制血小板衍生因子bb诱导的人肝星状细胞活化和纤维化的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(3): 485-491.
DING Qian, LI Zhen, LIU Bin, et al. Inhibitory effect of carvedilol on human hepatic stellate cell activation and fibrosis induced by platelet-derived growth factor-BB and related mechanisms of action[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(3): 485-491.
18. Kadivar A, Kamalidehghan B, Akbari JH, et al. Antiproliferation effect of imatinib mesylate on mcf7, t-47d tumorigenic and mcf 10a nontumorigenic breast cell lines via pdgfr- β , pdgf-bb, c-kit and scf genes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 469-481.
19. 刘静, 徐人欢, 金由辛, 等. 抑制c-sis/pdgf-b原癌基因表达的tfo设计、体外三链形成及功能的检测[J]. *中国科学*, 2001, 31(1): 36-42.
LIU Jing, XU Renhuan, JIN Youxin, et al. TFO design for inhibition of c-sis / PDGF-B proto-oncogene expression, detection of in vitro tri-strand formation and function [J]. *Chinese Journal of Science*, 2001, 31(1) 36-42.
20. 步玉辉, 史建红, 崔乃鹏, 等. Pdgf-bb对sk-br-3乳腺癌细胞迁移、增殖的影响[J]. *山东医药*, 2014, 54(14): 5-7.
BU Yuhui, SHI Jianhong, CUI Naipeng, et al. Effects of PDGF-BB on migration and proliferation of SK-BR-3 mammary carcinoma cells[J]. *Shandong Medical Journal*, 2014, 54(14): 5-7.
21. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(6): 537-549.
22. 凌耿强, 马东营, 何瑞星, 等. 肿瘤细胞微环境对胶质瘤血管生成拟态形成的影响[J]. *中国医药生物技术*, 2017, 12(2): 134-138.
LING Gengqiang, MA Dongying, HE Ruixing, et al. Influence of tumor microenvironment on vasculogenic mimicry formation in glioma[J]. *Chinese Journal of Medical Biotechnology*, 2017, 12(2): 134-138.
23. Xue Y, Lim S, Yang Y, et al. Pdgf-bb modulates hematopoiesis and tumor angiogenesis by inducing erythropoietin production in stromal cells[J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 100-110.
24. Levéen P, Pekny M, Gebre-Medhin S, et al. Mice deficient for pdgf b show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities[J]. *Genes Dev*, 1994, 8(16): 1875-1887.
25. Ding W, Knox TR, Tschumper RC, et al. Platelet-derived growth factor (pdgf)-pdgf receptor interaction activates bone marrow-derived mesenchymal stromal cells derived from chronic lymphocytic leukemia: Implications for an angiogenic switch[J]. *Blood*, 2010, 116(16): 2984-2993.
26. Chen J, Yuan W, Wu L, et al. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/ Twist1 pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9961-9973.
27. Abramsson A, Lindblom P, Betsholtz C. Endothelial and nonendothelial sources of pdgf-b regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(8): 1142-1151.
28. Ho IA, Toh HC, Ng WH, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(1): 146-155.
29. Sennino B, Falcón BL, Mccauley D, et al. Sequential loss of tumor vessel pericytes and endothelial cells after inhibition of platelet-derived growth factor b by selective aptamer ax102[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7358-7367.
30. Roberts W, Whalen P, Soderstrom E, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of a selective pdgfr tyrosine kinase inhibitor, cp-673,451[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(3): 957-966.
31. Cao R, Björndahl MA, Religa P, et al. Pdgf-bb induces intratumoral lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2006, 6(4): 333-345.
32. Abdel-Rahman O. Targeting platelet-derived growth factor (pdgf) signaling in gastrointestinal cancers: Preclinical and clinical considerations[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1): 21-31.
33. 曾炳恬. Pdgf-bb及其受体pdgf-fr- β 的表达与非小细胞肺癌淋巴道转移的相关性研究[J]. *当代医学*, 2014, 20(28): 8-9.
ZENG Bingtian. Effects of PDGF-BB and its receptor PDG-FR- β expression on lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Contemporary Medicine*, 2014, 20(28): 8-9.

34. 刘国成, 杨守华, 王泽华. 子宫颈癌癌前病变和早期子宫颈鳞癌组织中血小板源性生长因子的表达及其临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(11): 867-869.
LIU Guocheng, YANG Shouhua, WANG Zehua. Expression of platelet-derived growth factor in cervical precancerous lesions and early cervical squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(11): 867-869.
35. 吴娟, 赵静, 杨丽娜, 等. PDGF-BB和Notch1在卵巢癌中的表达[J]. 科学技术与工程, 2015, 15(3): 31-35.
WU Juan, ZHAO Jing, YANG Lina, et al. Expression of pdgf-bb and notch1 in ovarian cancer[J]. Science Technology and Engineering, 2015, 15(3): 31-35.
36. Guo Y, Yin J, Wang Z, et al. Overexpression of platelet-derived growth factor-b increases the growth, invasion, and angiogenesis of gastric carcinoma cells through protein kinase b[J]. Neoplasia, 2013, 60(6): 605-612.
37. 袁向飞, 陆敏. Ras/mapk与pi3k/akt信号转导通路及其相互作用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(3): 261-263.
YUAN Xiangfei, LU Min. Ras/MAPK and PI3K/Akt signal transduction pathway and their interactions[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2006, 27(3): 261-263.
38. 蒋成英, 戴广海. Ras raf mek erk信号传导通路在肝细胞癌发生中的作用机制及在靶向治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(23): 1377-1380.
JIANG Chengying, DAI Guanghai. Role of the Ras/Raf/Mek/Erk signal transduction pathway in the mechanism of hepatocellular carcinoma occurrence and its significance in corresponding targeted therapy[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2008, 35(23): 1377-1380.
39. 滕玥, 戴冬秋, 沈文静, 等. Hmlh1基因启动子区甲基化在胃癌阶段性发生发展中的作用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(2): 166-170.
TENG Yue, DAI Dongqiu, SHEN Wenjing, et al. Effect of methylation of hMLH1 gene promotor on stage tumorigenesis and progression of human gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015, 18(2): 166-170.
40. 马永超, 范文娟, 吴华, 等. Notch信号通路在血小板衍生生长因子-bb诱导人胰腺癌细胞增殖过程中的作用[J]. 解剖学报, 2014, 45(2): 239-241.
MA Yongchao, FAN Wenjuan, WU Hua, et al. Role of Notch signaling in platelet derived growth factor-BB induced proliferation of human pancreatic adenocarcinoma[J]. Acta Anatomica Sinica, 2014, 45(2): 239-241.
41. Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2005, 2(6): 315-324.
42. Shen S, Nisosantano M, Adjemian S, et al. Cytoplasmic stat3 represses autophagy by inhibiting pkr activity[J]. Mol Cell, 2012, 48(5): 667-680.

本文引用: 汤伟伟, 何永文. PDGF-BB/PDGFR- β 与肿瘤发生发展的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2456-2462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.028

Cite this article as: TANG Weiwei, HE Yongwen. Research progress of PDGF-BB/PDGFR- β in tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(11): 2456-2462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.028