

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.032>

胎盘生长因子在血液疾病研究中的新动向

张祝 综述 高开波 审校

(三峡大学人民医院, 宜昌市第一人民医院血液科, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种由胎盘滋养层细胞和脐静脉内皮细胞产生的血管生成因子,广泛表达于缺血或受损的组织中,在肿瘤的发生与转移及炎性病理演变中发挥重要作用。最新的研究表明,PLGF是血红蛋白病、白血病、淋巴瘤等相关血液疾病的重要因子。本文结合国内外研究现状,分析PLGF在血液系统疾病中的临床意义与价值,旨在为血液系统疾病发病机制的研究与临床治疗药物的研发道明新方向。

[关键词] 胎盘生长因子; 镰状细胞病; 白血病; 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 皮肤T细胞淋巴瘤

Research progress of the placental growth factor in blood system diseases

ZHANG Zhu, GAO Kaibo

(Department of Hematology, People's Hospital, China Three Geoges University, First People's Hospital of Yichang, Yichang Hubei 443000, China)

Abstract Placenta growth factor (PLGF) is a kind of factor that produced by placental trophoblast cells and umbilical vein endothelial cells. It can be widely expressed in ischemic or damaged tissues and play an important role in tumor and inflammatory evolution. Recent studies have shown that PLGF is an important factor in hemoglobinopathy, leukemia, lymphoma and other blood diseases. In this paper, the clinical significance and value of PLGF in hematological diseases were analyzed, which aims to establish the new target for the study of the pathogenesis of hematological diseases and the development of clinical therapeutic drugs.

Keywords placental growth factor; sickle cell disease; leukemia; hematopoietic cell transplantation; graft versus host disease; cutaneous T-cell lymphoma

胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种新型的血管生成因子,1991年首次从人胎盘cDNA文库中分离出,与VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D和VEGF-E等共同组建成VEGF家族,它们结构和功能相似,参与调控血管的生

长^[1]。人类PGF基因定位于染色体14q24,由7个外显子组成,根据mRNA选择性剪接的方式差异性,已鉴定出4种异构体(PLGF-1, PLGF-2, PLGF-3, PLGF-4)^[2],这些亚型的分子大小、与肝素的亲和力、VEGF受体结合力及组织表达模式各不相

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-07

通信作者 (Corresponding author): 高开波, Email: 1010844690@qq.com

同^[3]。本文主要讨论的亚型是PLGF-1。PLGF-1是人类最常研究的亚型,主要在胎盘和蜕膜组织中高表达,但在内皮细胞和骨髓成纤维细胞中也检测到低水平的表达,此外,PLGF-1可在多种肿瘤组织中表达上调^[4]。PLGF和VEGF-A仅有42%的相同氨基酸序列,但两者空间结构相似,PLGF-1可以与VEGFR-1(也称为FMS样酪氨酸激酶-1或FLT1)结合,PLGF的受体VEGFR-1通过调节VEGF/AKT信号通路维持血管内皮完整性。VEGFR-1还可通过调节骨髓源性巨噬细胞聚集促进淋巴管和血管生成,VEGFR-1信号遗传缺失可以抑制PLGF诱导转移的作用^[5]。由此可知,PLGF在血液系统疾病发病机制研究和临床治疗药物研究中具有重要意义。

1 PLGF在镰状细胞病中的作用及其临床意义

1.1 PLGF可作为提示镰状细胞病严重程度的标志物

镰状细胞病(sickle cell disease, SCD)患者中约有5%~30%可发生肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PH),涉及SCD发生PH的因素包括内皮功能障碍、肺血管收缩和重塑等,这些因素与缺氧、炎症和止血因子的活化有关^[6]。SCD患者白细胞计数升高,粒细胞、单核细胞和内皮细胞异常活化;还表现为凝血酶和纤维蛋白生成提高,组织因子促凝血活性增加,血小板活化增加,另外在SCD患者中多种炎症介质的水平也有增加^[7]。与健康对照相比,在SCD患者中,黏附分子(CD40, ICAM-1),血管生成因子[Ang-I、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、可溶性内皮激酶2(sTIE2)]和炎症细胞因子(TNF- α , IL-8, IL-17)的血清水平升高,这些因素的升高可能与SCD发病机制中PLGF促进炎症和血管发生及SCD并发症[包括急性和慢性肺部疾病(气道高反应性, PH)]存在相关性^[8-9]。

1.2 PLGF可能是SCD重要的驱动因素

对SCD患者的横断面研究^[10]证实:与正常对照组相比,SCD患者PLGF明显升高,特别是具有PHT的SCD患者,血浆中PLGF水平显著升高,其含量与血管闭塞性疼痛发作频率相关。PLGF由未成熟的红细胞释放后激活内皮细胞和单核细胞,使内皮素-1(endothelin-1, ET-1)^[11]、内皮素B受体(ET-BR)因子1、缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)产生增加并使右心室压升高;

最终可导致PH。体外数据^[12]表明PLGF可通过诱导血管收缩剂ET-1从肺微血管内皮细胞的释放在SCD相关PH的病理生理中发挥作用。ET-1是一种有效的肺血管收缩剂,通常由HIF-1 α 介导其上调^[13]。Han等^[14]的临床实验结果发现ET-1水平与右心室压力增加和右心室肥大成正相关。因此,阻断PLGF介导的信号传导可能对SCD患者有益。Selvaraj等^[15]研究发现:在SCD中,PLGF的单核细胞活化通过VEGFR-1介导,导致通过正常供体单核细胞和单核细胞系THP-1增加炎症细胞因子和趋化因子的mRNA转录,促进IL-1 β , IL-8, 单核细胞趋化蛋白-1的释放,引起其独特的促炎和动脉生成作用^[15]。抑制PI3激酶/AKT及其下游靶标MEK-12和ERK-1/2可以减弱PLGF介导的细胞因子和趋化因子mRNA表达。以上证据表明,PLGF可能是SCD发病的重要驱动因素。

1.3 PLGF诱导白三烯的形成并介导SCD患者气道的高反应性

白三烯是已知的支气管收缩介质,在引发急性哮喘以及介导慢性哮喘气道超敏反应方面具有关键作用^[16], Patel等^[17]证明来自SCD患者的外周血单核细胞(mononuclear cell, MNC)显示参与白三烯途径的分子[5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)和5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)]的mRNA表达显著增加,PLGF诱导MNCs和单核细胞中的白细胞三烯生成并且PLGF介导的FLAP mRNA增加涉及PI3激酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和HIF-1 α 的激活。在PLGF缺陷小鼠模型中,PLGF缺乏降低过敏原诱导的气道高反应性以及白细胞三烯途径的活化。用抗-PLGF抗体治疗镰刀鼠可以阻止过敏原的气道高反应性,如用5-LOX抑制剂治疗。这些结果表明:PLGF可以通过诱导炎症介质(如白三烯)在SCD气道的高反应性发病机理中起着重要作用。

2 PLGF在白血病中的作用及其临床意义

2.1 PLGF可能对白血病产生促发作用

白血病的发生、发展涉及白血病细胞与骨髓微环境中的内皮细胞、干细胞等不同细胞之间的相互作用。VEGF及其受体(VEGFR-1, VEGFR-2)在急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)和急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中的相关性已被证

实。Fragoso等^[18]注意到VEGFR-1受体的激活调节VEGF和PLGF表达, PLGF增强ALL细胞在体外的增殖和迁移。VEGFR-1促进白血病细胞凋亡同时减少白血病细胞的外周循环; 并指出, CML和AML原代细胞和细胞系都高度表达VEGFR-1。Pizzo等^[19]也指出PLGF能诱导AML细胞迁移, 增加VEGFR-1膜突起的形成。PLGF增强ERK-1/2(细胞外调节蛋白激酶1/2, extracellular regulated protein kinase-1/2)、p38的磷酸化及Rho-GTP酶(三磷酸鸟苷酶)的活化。用PLGF处理的AML细胞系也显示出能增加肌动蛋白结合蛋白中丝切蛋白(cofilin)的活化、脂筏的形成、白血病细胞迁移和增殖。这些结果表明PLGF可能通过调节肌动蛋白细胞骨架来增强AML细胞的增殖和迁移。为进一步确定PLGF在所有生物学和细胞存活中的作用, Ikai等^[20]使用RT-PCR从B-ALL患者的骨髓细胞中定量PLGF的表达, 结果与费城染色体(philadelphia chromosome, Ph)阴性的样本相比, Ph阳性ALL患者的样品中PLGF表达水平显著增加(VEGF表达未发现差异)。在Ph阳性和Ph阴性ALL细胞系的细胞培养物中, PLGF还以时间与剂量依赖的方式选择性地增强Ph+细胞系的生长, 这种作用通过加入VEGFR1/Fc而消除(其结合能阻止PLGF的功能)。这些结果表明PLGF在Ph阳性的ALL疾病中具有潜在的作用, 它可以通过自分泌和旁分泌途径刺激Ph阳性的ALL细胞的生长。

鉴于PLGF与白血病之间的密切联系, Schmidt等^[21]使用伊马替尼耐药性BCR-ABL阳性的患病小鼠模型探讨PLGF在CML中的作用。与健康或模拟转导的小鼠相比, CML小鼠骨髓中的PLGF mRNA转录水平和外周血PLGF血浆水平较高。此外, 用CD45-培养的CML小鼠骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)也有更多PLGF转录。在用人白血病细胞和小鼠BMSCs的共培养系统中, ELISA测定鼠与人PLGF, 共培养物中鼠的PLGF以NF- κ B依赖方式分泌增加。且表明人类CML细胞能刺激小鼠BMSCs产生PLGF^[22]。魏开鹏等^[23]将人来源的异基因BMSCs与外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)在体外分别按1:10混合共培养, 检测PBMC增殖的活性与培养液中分泌的IL-6, IL-8和PGE2水平, 结果BMSC与PBMC共培养组的PBMC增殖率明显减少($P < 0.01$), 抑制率均超过50%, 使用抗PLGF单克隆抗体能延迟白血病进展以及延长CML小鼠的生存时间。与健康供体相比, 魏开鹏等^[23]还发现患者血浆中PLGF水平显著升高对诊断慢性期

CML非常重要, 与CML慢性期样本相比, 重度急性进展期患者的血浆PLGF水平也显著升高。以上证据表明: PLGF对CML的发病可能存在着一定的促发效应。

2.2 靶向抗 PLGF 在白血病治疗中的前景

PLGF在急、慢性白血病发病机制中的起不可替代的作用, 使抗血管生成与靶向抗PLGF治疗成为研究的新热点。抗血管生成治疗已成为抗恶性肿瘤的可靠方案之一, 其中第一代药剂是靶向VEGF的单克隆抗体^[24], 随后的第二代疗法包括VEGF受体的受体-酪氨酸激酶抑制剂。抗血管生成药物的临床试验结果揭示出对肿瘤血管系统或其他血管生成因子的靶向治疗可作为肿瘤治疗的额外策略。抗PLGF治疗能抑制多种肿瘤模型的生长和转移, 同时抑制肿瘤内巨噬细胞浸润, 扩增细胞毒性化疗的作用, 重要的是, 抗PLGF治疗(PLGF抑制剂)没有诱导抗血管生成逃逸, 并且表现出优异的安全性。这些结果均提示, 靶向抗PLGF在白血病治疗中显示出良好的应用前景。

3 PLGF 在同种异体造血干细胞移植中作用与其临床意义

3.1 PLGF 在造血干细胞移植中的造血支持效应

造血干细胞移植(hematopoietic cell transplantation, HCT)是将健康供体细胞植入患者的骨髓腔以恢复造血和免疫功能, 可作为危及生命的良性血液病以及高危或难治性血液恶性肿瘤的潜在治疗方法。最近的研究^[25]表明: PLGF可能参与造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)动员和维持HSC血管生态, PLGF能增强中粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)诱导的造血祖细胞动员。Hattori等^[26]证明: PLGF通过至少两种机制在骨髓抑制后恢复造血功能, 首先, 使用腺病毒载体的小鼠中PLGF过表达显示增强VEGFR-1+HSC和祖细胞的趋化性, 导致这些细胞在循环中增加20倍。由PLGF动员的HSC能够移植到致死辐射的小鼠中, 这表明PLGF可作为临床辅助HSC动员的潜在治疗辅助剂, 目前, 由细胞因子如G-CSF或阻断HSC/基质相互作用的治疗剂如普乐沙福(plerixafor)可协助治疗。在涉及小鼠和非人灵长类动物随后的研究^[27]中, PLGF在动员的HSC与G-CSF显示协同作用, 且不增加毒性。PLGF可能增强造血作用的第二种机制是通过在骨髓微环境中对HSC起保护作用

用。Hattori等^[26]提出PLGF通过MMP9的上调提供生长因子信号作用于细胞分化与加速晚期造血恢复期,引起一个重要的干细胞生长因子即可溶性Kit配体的释放。骨髓中PLGF最主要的来源是中枢骨髓内皮细胞,这能在BMSC内更大程度上保护原始HSCs在血管内的分布。相关研究^[11]表明:PLGF还可减弱炎症细胞因子抑制红细胞的生成作用,并通过刺激巨核细胞成熟增强血小板的生成,二者可发生在许多HCT(伴贫血或血小板减少症)患者中。表明PLGF在HCT中发挥着造血支持效应。

3.2 PLGF 在 HCT 移植中具有抗宿主病炎症反应作用

尽管研究^[28]证实PLGF似乎有利于增强HCT后骨髓造血,但最近的数据^[29]表明PLGF也可能促成HCT后炎症反应。临床预实验模型^[30]已经证明:低剂量放疗类似于作为HCT前调节的一种形式,能增加血浆PLGF。最近在临床中观察发现:与健康供体相比,经HCT治疗后血浆PLGF升高,且进行同种异体HCT的患者血浆PLGF水平较正常高出10倍^[30]。此外,在两项多中心急性移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)治疗试验^[31]中,急性GVHD患者较比非急性GVHD的同种异体HCT受体对照组具有更高的循环PLGF浓度。而其他因素,包括治疗方案的强度、急性GVHD严重程度或特异性器官参与急性GVHD,均无显著相关性^[30]。这些结果在单独的同种异体HCT队列研究中得到了证实,受试者参与了急性GVHD预防方案的随机多中心研究,与没有发生急性GVHD的患者相比,急性GVHD的患者在第0天(移植前)和HCT后100 d, PLGF水平明显升高,这些升高的PLGF的细胞来源目前未知。另外,与治疗反应性急性GVHD的HCT患者和非急性GVHD的HCT患者相比,治疗难治性急性GVHD(例如类固醇耐药性急性GVHD)的HCT患者的PLGF水平明显更高^[32]。这些结果表明:PLGF不仅可以作为急性GVHD经HCT治疗后炎症反应的标志物,还可作为治疗前的检验指标,进一步表明PLGF有助于急性GVHD发病机制的研究与临床治疗的研究。

4 PLGF 在皮肤 T 细胞淋巴瘤中作用及其临床意义

血管生成被认为是支持肿瘤生长和转移的必不可少的重要步骤。包括皮肤T细胞淋巴瘤

(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)在内的多种血液恶性肿瘤中都存在血管生成增加,一些促血管生成的标志物在血清中表达水平升高,VEGF家族作为生理性与病理性皮肤血管生成的重要成员被认为是促血管生成的标志物之一。大量相关研究^[33-34]显示:晚期CTCL患者血清PLGF表达水平显著升高^[33],CTCL的发病机制不明,目前认为各种细胞因子/趋化因子参与了疾病的发展^[34]。相关实验^[35]证实PLGF mRNA与PLGF蛋白在CTCL中表达上调,并且PLGF mRNA表达量与CCL27表达水平显著相关,而CCL27很早就被证实是CTCL的一个潜在的疾病活动的标志;此外,PLGF表达水平与IL-4的表达水平也显著相关,说明PLGF表达水平与疾病的发生发展密切相关。同时PLGF可以通过增加肿瘤血管系统来增强体内淋巴瘤细胞的生长能力,这些结果表明PLGF对CTCL具有促进作用。因此,作为脉管系统的调节因子,PLGF很可能就是CTCL治疗的新靶点,研发PLGF抑制剂可能成为CTCL治疗的新动向。

5 结语

PLGF作为血管生成因子家族的一员,在心肌血管生成、动脉粥样硬化、败血症、过敏性哮喘、糖尿病性伤口愈合、先兆子痫等疾病的发生发展中具有重要作用,是相关疾病研究的新靶位和治疗的新靶点。最新的研究^[36]表明:PLGF在SCD等良性血液学疾病和白血病、皮肤淋巴瘤等恶性血液学疾病发病机制中也具有驱动作用,它不仅仅是疾病活动和严重程度的生物标志物,更直接参与了病理生理学机制。血液系统疾病以AML为代表的高度增殖快速进行性疾病,可抑制骨髓正常造血功能。白血病细胞在缺氧条件下产生各种因子以促进血管形成。在这些因素中,PLGF在增强内皮细胞的增殖、迁移和分化中起关键作用。骨髓内皮细胞释放白血病生长因子包括巨噬细胞集落刺激因子,IL-6和IL-10等。值得关注的是,肿瘤相关成纤维细胞具有PLGF强分泌能力。利用抗PLGF的单克隆抗体在人类肿瘤异种移植中显示出明显的抗肿瘤发展的作用,有良好的临床应用前景。降低PLGF表达量可以降低炎症反应,同时减轻心肌、伤口皮肤、白血病及淋巴瘤等血管新生而不影响正常生理性血管新生。因此,抗血管生成或抗PLGF阻断可为良性和恶性血液学疾病(包括HCT后期并发症移植GVHD)提供新的治疗策略。

参考文献

- Rashidi B, Malekzadeh M, Goodarzi M, et al. Green tea and its anti-angiogenesis effects[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 949-956.
- Patil AS, Sable RB, Kothari RM. Occurrence, biochemical profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms and their functions in endochondral ossification[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(4): 1298-1308.
- McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, et al. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 180-188.
- Mahmoodi F, Akrami H. PLGF knockdown decreases tumorigenicity and stemness properties of spheroid body cells derived from gastric cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(4): 851-859.
- 李小明, 凌莉, 李楚翘, 等. 神经生长因子对脑梗死大鼠VEGF、SDF-1的影响及其可能机制[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(7): 1021-1024.
LI Xiaoqiang, LING Li, LI Chuqiao, et al. Effects and possible mechanisms of nerve growth factor on serum levels of VEGF and SDF-1 protein expression in rats with focal cerebral ischemia[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(7): 1021-1024.
- Säleby J, Bouzina H, Lundgren J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2017, 51(5): 261-270.
- Puliyel MM. Genomic biomarker in sickle cell disease[J]. *Blood*, 2017, 129(22): 2956-2957.
- Willen SM, Rodeghier M, Strunk RC, et al. Airway hyperresponsiveness does not predict morbidity in children with sickle cell anemia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(11): 1533-1534.
- Mathew R, Huang J, Wu JM, et al. Hematological disorders and pulmonary hypertension[J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(12): 703-718.
- Perelman N, Selvaraj SK, Batra S, et al. Placenta growth factor activates monocytes and correlates with sickle cell disease severity[J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1506-1514.
- Fox BM, Kasztan M. Endothelin receptor antagonists in sickle cell disease: a promising new therapeutic approach[J]. *Life Sci*, 2016, 159: 15-19.
- Patel N, Gonsalves CS, Malik P, et al. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 856-865.
- Li L, Hu M, Zheng L, et al. Endothelin receptor down-regulation mediated ligand regulation mechanisms protect against cellular hypoxia injury in rat vascular endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1443-1454.
- Han CF, Li ZY, Li TH. Roles of hypoxia-inducible factor-1alpha and its target genes in neonatal hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4167-4180.
- Selvaraj D, Gangadharan V, Michalski CW, et al. A functional role for VEGFR1 expressed in peripheral sensory neurons in cancer pain[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(6): 780-796.
- Eiymo Mwa Mpollo MS, Brandt EB, Shanmukhappa SK, et al. Placenta growth factor augments airway hyperresponsiveness via leukotrienes and IL-13[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 571-584.
- Patel N, Sundaram N, Yang M, et al. Placenta growth factor (PlGF), a novel inducer of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in sickle cell disease (SCD)[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16713-16722.
- Fragoso R, Pereira T, Wu Y, et al. VEGFR-1 (FLT-1) activation modulates acute lymphoblastic leukemia localization and survival within the bone marrow, determining the onset of extramedullary disease[J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1608-1616.
- Pizzo RJ, Azadiv M, Guo N, et al. Phenotypic, genotypic, and functional characterization of normal and acute myeloid leukemia-derived marrow endothelial cells[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(5): 378-389.
- Ikai T, Miwa H, Shikami M, et al. Placenta growth factor stimulates the growth of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia cells by both autocrine and paracrine pathways[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(4): 273-279.
- Schmidt T, Carmeliet P. Angiogenesis: a target in solid tumors, also in leukemia? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 1-8.
- Zou D, Zhang Z, He J, et al. Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1 α mediated BMSCs[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2097-2108.
- 魏开鹏, 潘兴南, 魏梅娟, 等. 异基因骨髓间充质干细胞与外周血单个核细胞体外共培养的相互影响[J]. *海南医学*, 2014, 25(17): 2507-2509.
WEI Kaipeng, PAN Xingnan, WEI Meijuan, et al. Interactions of allogeneic human bone marrow mesenchymal stem cells and peripheral blood mononuclear cell cocultured in vitro[J]. *Hainan Medical Journal*, 2014, 25(17): 2507-2509.
- Graziani G, Ruffini F, Tentori L, et al. Antitumor activity of a novel anti-vascular endothelial growth factor receptor-1 monoclonal antibody that does not interfere with ligand binding[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 72868-72885.
- Laurent J, Hull EF, Touvrey C, et al. Proangiogenic factor PlGF programs CD11b(+) myelomonocytes in breast cancer during differentiation of their hematopoietic progenitors[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3781-3791.
- Hattori K, Heissig B, Wu Y, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 841-849.

27. Ministro A, de Oliveira P, Nunes RJ, et al. Low-dose ionizing radiation induces therapeutic neovascularization in a pre-clinical model of hindlimb ischemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(7): 783-794.
28. Carlo-Stella C, Di Nicola M, Longoni P, et al. Placental growth factor-1 potentiates hematopoietic progenitor cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor in mice and nonhuman primates[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(1): 252-261.
29. Newell LF, Holtan SG. Placental growth factor: What hematologists need to know[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(1): 57-62.
30. Holtan SG, Verneris MR, Schultz KR, et al. Circulating angiogenic factors associated with response and survival in patients with acute graft-versus-host disease: results from Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0302 and 0802[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(6): 1029-1036.
31. Tan Y, Xiao H, Wu D, et al. Combining therapeutic antibodies using basiliximab and etanercept for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multi-center prospective study[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1277307.
32. Newell LF, Verneris MR, Panoskaltis-Mortari A, et al. Angiogenic factors, inflammation, and outcomes in myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: a biomarker analysis of GVHD prophylaxis in blood and marrow transplant clinical trials network protocol (BMT CTN) 0402[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): S70-S71.
33. Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, et al. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor together regulate tumour progression via increased vasculature in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(5): 586-592.
34. Miyagaki T, Sugaya M. Immunological milieu in mycosis fungoides and Sezary syndrome[J]. *J Dermatol*, 2014, 41(1): 11-18.
35. Goteri G, Costagliola A, Tassetti A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with homer-wright rosettes, sinusoidal growth pattern, and CD30 expression: a possible overlap between microvillous lymphomas and sinusoidal CD30-positive large B-cell lymphomas[J]. *Pathol Res Pract*, 2009, 205(4): 279-282.
36. George EM. New approaches for managing preeclampsia: clues from clinical and basic research[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(12): 1873-1881.

本文引用: 张祝, 高开波. 胎盘生长因子在血液疾病研究中的新动向[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(1): 192-197. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.032

Cite this article as: ZHANG Zhu, GAO Kaibo. Research progress of the placental growth factor in blood system diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(1): 192-197. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.032