

血小板源生长因子及其受体与动脉粥样硬化

顾杰波 综述, 范春雷 沃兴德 审校

(浙江中医药大学生命科学院分子医学研究所, 浙江省杭州市 310053)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血小板源生长因子; 血小板源生长因子受体; 动脉粥样硬化

[摘要] 血小板源生长因子是成纤维细胞、平滑肌细胞及其他间充质来源细胞的强有丝分裂原和化学驱动剂。近年来的研究表明,在动脉粥样斑块发展过程中,血小板源生长因子及血小板源生长因子受体的作用可能尤其重要。文章对血小板源生长因子及其受体的结构、特点、作用和与动脉粥样硬化的病理关系作了简要归纳,以期为更好理解动脉粥样硬化的过程和探索如何防止其发生提供参考。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血小板源生长因子家族包括血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及血小板源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)。PDGF由不同配基构成了五种同源或异源二聚体 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC 和 PDGF-DD,它们与三种血小板源生长因子受体 PDGFR- α 、PDGFR- $\alpha\beta$ 和 PDGFR- β 特异结合^[1,2]。PDGF的配基结合到胞外 PDGFR 的免疫球蛋白样的结构域上,引起受体二聚和受体酪氨酸残基自磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基为许多具有 SH2 域的胞内信号分子创造了结合位点,这些信号分子包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI-3K)、受体分子 Grb2 与 Sos1 形成的复合物、作用于 Ras 的核苷酸交换分子、磷脂酶 C(phospholipase C, PLC γ)、酪氨酸激酶 Src、酪氨酸磷酸酶 SHP2 和 RasGAP(一种 GTP 酶激活蛋白)。它们直接或间接地激活下游激酶,活化特定的转录因子,起始目标基因的转录^[3,4]。大量研究表明,在人动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块、血管成形术后的冠状动脉血管及血管损伤动脉模型的血管壁可观察到 PDGF 及 PDGFR 表达增高。在多种动物模型,PDGF 或 PDGFR 的特异性阻滞剂能够抑制内膜增殖^[2]。这提示 PDGF 及 PDGFR 参与了 As 的病理过程及动脉损伤后的修复过程。

1 血小板源生长因子与血小板源生长因子受体的结构与结合特异性

所有血小板源生长因子家族成员均含有一个生长因子结构域,该结构域含有 8 个高度保守的半胱氨酸残基,这些残基形成紧密的半胱氨酸 knot 结构,并通过形成二硫键参与二聚体的形成。PDGF-CC 和 PDGF-DD 除有多余的半胱氨酸残基外,还有位于 N-端的 CUB 结构域和位于 C-端的 PDGF 结构域,两结构域之间由铰链区相连^[2]。

[收稿日期] 2008-02-20

[修回日期] 2008-05-16

[作者简介] 顾杰波,硕士研究生,研究方向为中药降脂与抗动脉硬化, E-mail 为 venusroamer@163.com。通讯作者范春雷,教授,硕士研究生导师,研究方向为中药降脂与抗动脉硬化, E-mail 为 snow@zjcm.net。沃兴德,教授,博士研究生导师,研究方向为脂与脂蛋白代谢。

因 PDGF 的半衰期很短(< 2 min),在血清内含量很低,所以它主要通过自分泌或旁分泌与细胞膜上特异的 PDGFR 结合,将胞外信号传递到细胞内。PDGFR 有 A、B 两种亚基,形成 PDGFR- α 、PDGFR- $\alpha\beta$ 和 PDGFR- β 三种受体亚型^[1],它是一种跨膜糖蛋白分子,在胞外受体结合区域中共有 5 个免疫球蛋白样的结构域,而受体的胞内部分则具有酪氨酸蛋白激酶活性^[2]。PDGFR- α 能与所有类型的 PDGF 分子(PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC 和 PDGF-DD)相结合,PDGFR- $\alpha\beta$ 结合 PDGF-AB 与 PDGF-BB,PDGFR- β 只结合 PDGF-BB。近年来新发现的两种 PDGF 分子 PDGF-CC 和 PDGF-DD 分别结合 PDGFR- α 和 PDGFR- β ,它们在 PDGFR- α 和 PDGFR- β 共表达的细胞内还能结合 PDGFR- $\alpha\beta$ ^[1,2]。

2 血小板源生长因子与血小板源生长因子受体的表达和作用

2.1 血小板源生长因子的表达和作用

血小板源生长因子(PDGF)可产生于血小板,也可由平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)、巨噬细胞、血管损伤后的内皮细胞(endothelial cell, EC)产生^[5]。PDGF-A 链一般由血管内膜损伤增殖时的 SMC 合成与分泌和受白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)刺激的成纤维细胞分泌,PDGF-B 链则主要由巨噬细胞和 EC 产生^[6]。PDGF-AA、PDGF-AB 和 PDGF-BB 均有强大的促血管平滑肌增生和内膜下迁徙的作用,在血管损伤后 6 h,PDGF 的表达量可增加 10~20 倍。PDGF-B 链基因与 v-sis 原癌基因结构类似^[1],主要在 EC 中表达^[2],它调节内皮增殖、恶性转变与侵入、血管生成和病灶转移,抑制间充质细胞凋亡^[1]。PDGF-C 链在成年人多种组织中表达,在心脏、胰腺、肾脏和卵巢中高表达。PDGF-D 链的表达谱相对局限且表达量低。在所有表达 PDGF-C 和 PDGF-D 的组织中,均存在 PDGF-A 和 PDGF-B 的共表达^[2]。

血小板源生长因子(PDGF)还刺激基质骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达并与它协同作用。最新研究显示 OPN 的自分泌表达对 PDGF 诱发的 SMC 迁移很重要。与此同时,受 PDGF 刺激的 SMC 也能通过丝裂原活化蛋白激酶 1/2(mir

togen activated protein kinase1/2, MAPK1/2) 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 途径激活 OPN 转录受转录因子—环腺苷酸反应结合蛋白 (cAMP response element binding, CREB)。该元件可与 OPN 启动子的两个功能位点即位于-1403 处的 CRE 位点和-76 处 AP-1 位点相结合, 调节 OPN 的表达, 继而调节 PDGF 诱发的 SMC 迁移作用^[7]。

2.2 血小板源生长因子受体的表达和作用

最早发现 PDGFR 在成纤维细胞和 SMC 表达^[8]。虽然不同的 PDGFR 在激活信号分子上的差异很小, 但它们的功能却由于不同的表达方式而差异很大。在特定的病理生理条件下, PDGFR 表达增加^[4]。健康人的动脉中 PDGFR 低表达, 但在血管成形术后的损伤内皮或 As 的早期阶段高表达。瘢痕疙瘩的成纤维细胞中, PDGFR- α 的表达水平比正常皮肤成纤维细胞高四五倍^[9]。PDGFR- β 的过度表达也是肿瘤的常见特征之一^[10], 在隆凸性皮肤纤维肉瘤中它的表达较良性皮肤纤维细胞瘤增高^[11]。PDGFR- β 在损伤和慢性炎症的成纤维细胞和血管壁细胞中表达增加。血管损伤后 2 周, 新生内膜中 PDGFR- β 的表达可增加 5 倍左右, 提示 PDGF 的促血管壁细胞增殖作用主要是通过 PDGFR- β 实现的^[6]。正常情况下, 当细胞受某一种生物活性物质 (如 PDGF 等生长因子) 过度作用后, 它自身就会反应性地下调该物质的受体以维持平衡, 这也是人体的一种生理性保护机制^[11]。病理状态下, 保护机制被打破, 生长因子受体的异常表达影响了细胞对相关生长因子的敏感性, 从而引起特定的病理症状。因此, 减少或抑制 PDGFR 的表达, 可下调细胞核内依赖 PDGF 的基因表达, 最终降低该因子的生物作用。如溃疡组织内, PDGFR- α 和 PDGFR- β 的表达水平都显著降低, 导致与 PDGF 结合不足, 使修复信号不能正常传递; 槲皮素作用肿瘤细胞后, PDGFR- β 表达减少, 并且表达量与药物浓度的增加负相关^[10]; 通过几丁糖^[12] 下调动脉 PDGFR- β 的表达, 能抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖, 减轻 As 的程度。

3 血小板源生长因子/血小板源生长因子受体与动脉粥样硬化

3.1 动脉粥样硬化斑块的起源——血栓基因理论

血栓基因理论由 Rokitansky 在 1844 年提出, Duguid 在 20 世纪 40 年代评述。它解释了一个事实, 即脂质、纤维组织构成的分子原料以及平滑肌纤维是 As 斑块的主要成分^[13]。由多种因素如高胆固醇血症、吸烟、高血压、高同型半胱氨酸血症和葡萄糖代谢受损触发的内皮功能受损^[14, 15] 是 As 发展过程中的主要事件, 它引起血小板粘附和血小板被血管性假血友病因子激活并相互结合, 在斑块部位形成血栓。斑块由血小板反复聚集的内皮和粘附于血管壁的血栓原料发展而来。P 选择素 (P-selectin) 是激活的血小板上的粘附分子, 与白细胞结合引导进入复杂的斑块成长过程^[16]。

血小板和损伤内皮释放生长因子如 PDGF^[5], 刺激 SMC 和成纤维细胞的生长和增殖, 而这两种细胞是斑块中纤维组织的主要制造者^[13]。As 病理状态下, PDGF 还刺激中膜

VSMC 由正常的收缩表型向合成表型转换并由中膜向内膜迁移、增殖^[17]。表型转换后细胞合成与分泌功能增强, 分泌物包括大量 PDGF 样物质, 与受体结合促进大量单核细胞粘附、胶原蛋白合成、VSMC 增殖迁移及细胞外基质沉积, 进一步表现临床症状^[6, 16]。

3.2 动脉粥样硬化斑块的起源——脂质吸收理论

脂质吸收理论由 Virchow 1856 年描述。血清中的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平增高^[18] 和血管壁亚细胞膜上的脂蛋白氧化损伤在 As 发展中有重要作用^[19]。

低密度脂蛋白 (LDL) 可被 EC、SMC 及单核/巨噬细胞内存在的过渡金属离子如铜离子、铁离子氧化修饰成为氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL), 使致 As 作用增强。因 ox-LDL 既可被巨噬细胞清道夫受体 (scavenger receptor) 结合、吞噬形成 As 的早期病变——泡沫细胞, 又可刺激 VSMC 增殖及向内膜迁移, 并激活血小板使血栓形成^[18]。此外, As 斑块处脂氧酶 (lipid oxygenase, LOX) 增加、前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 减少。而 PGI₂ 不仅是强有力的血小板聚集抑制物和扩血管物质, 还可使胆固醇酯化酶活性下降, 细胞内胆固醇酯水解加速, 促进 EC 产生组织纤维蛋白溶解酶原激活物 (tissue plasminogen activator, tPA), 增加纤维溶解活性, 抑制血小板、巨噬细胞和 EC 释放生长因子^[16]。

PDGF 与 PDGFR 结合后促进 SMC 迁移及 VSMC 增殖和单核细胞粘附、增殖和迁移^[5], 促进单核巨噬细胞和 VSMC 内吞脂质形成泡沫细胞, 以及促进 SMC 胆固醇合成、低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 表达及细胞外基质沉积^[6], 加重 As 病变。

3.3 动脉粥样硬化斑块的稳定性与血小板源生长因子

近年研究表明, As 的发生可看成是一种炎症反应和免疫反应。斑块的发展是由动脉内皮功能受损起始的一系列复杂的病理变化^[20], 它不仅是 As 的病理产物, 也是病理因素。完整的斑块是稳定的, 它有较厚的 SMC 形成的纤维包膜, 较小的脂质核心和炎症细胞。PDGF-A 和 PDGF-B 参与斑块纤维包膜的增厚^[21], 它从管腔富含脂质的血栓核上脱落并参与血液循环, 引起闭塞损伤。而受炎症细胞尤其是 T 淋巴细胞刺激, 巨噬细胞侵入和活化释放金属蛋白酶和其他一些蛋白酶, 使斑块的纤维包膜变薄, 形成不稳定的易损斑块。不稳定斑块有较高的脂质含量、大量的炎症细胞和较薄的含较少胶原蛋白和 VSMC 的纤维包膜, 易于破裂, 促使 As 血栓形成, 引发急性冠状动脉病变^[4, 15]。最新研究表明, 脂质过氧化产物还可使 PDGFR- β 修饰和泛素化, 这种变体的 PDGFR- β 存在于 As 脂质丰富的损伤区, 局部对 PDGF 的刺激表现出不应性和敏感度下降, 参与薄纤维包膜的不稳定斑块的形成^[22]。

4 基于血小板源生长因子与血小板源生长因子受体的动脉粥样硬化可能治疗途径

4.1 基于血小板源生长因子的动脉粥样硬化可能治疗途径

用 PDGF 抗血清抑制 PDGF 活性能显著抑制 SMC 在体内的迁移^[23]。如 PDGF-A 抗体在体外能抑制其他一些生长因

子如基本的成纤维细胞生长因子、转化因子、血管紧张素 ① 调节的对 VSMC 的丝裂原活性^[24]。降血脂药普罗布考能显著降低兔损伤血管中 PDGF-A 的 mRNA 水平,可能通过减少 PDGF 而抑制 SMC 增殖。膳食来源的 ω -3 脂肪酸可下调未经刺激的人单核细胞中 PDGF-A 和 PDGF-B 的 mRNA 水平,每天摄入 7 g 持续 4 周后,单核细胞中可测得 PDGF-A、PDGF-B 和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的 mRNA 表达下降^[25]。

4.2 基于血小板源生长因子受体的动脉粥样硬化可能治疗途径

4.2.1 血小板源生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 伊马替尼是第一个成功的小分子酪氨酸激酶抑制剂,有强大的 PDGFR- α 和 PDGFR- β 酪氨酸激酶特异性抑制作用,能显著抑制 PDGF-AA 和 PDGF-BB 引起的增殖,还抑制 PDGF 调节的细胞活动如 SMC 中 MAPK 的磷酸化^[8,26-28]。50 mg/(kg·d) 的伊马替尼能抑制鼠动脉损伤 14 d 后的 SMC 迁移,减少新生内膜/中膜中 SMC 的比率^[23]。索拉非尼是小分子多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,能抑制包括 PDGFR- β 的若干种酪氨酸激酶的磷酸化^[8,27]。达沙替尼对 PDGF 激活的 PDGFR、信号转导和信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)、PKB/Akt、胞外信号调节激酶 2(extracellular signal-regulated kinase, Erk2)具有抑制作用,而且它对 PDGFR- β 酪氨酸激酶的抑制作用更强大,约是伊马替尼的 67 倍^[27]。Axitinib 是一种很有希望的小分子酪氨酸激酶受体阻断剂,具有微微克分子效能的抗血管内皮生长因子受体 1/2/3(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR1/2/3)和毫微克分子效能的抗 PDGFR- β 和干细胞因子受体(c-kit)活性^[27],同类型的 AG1295 有 PDGFR 的选择性抑制活性,几乎能完全抑制 Erk1/2 的磷酸化,但对 H_2O_2 等激发的 p38 MAPK 活性无抑制作用^[29]。

此外,姜黄属植物提取物姜黄素能抑制 PDGFR- β 和表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)磷酸化,阻止 PDGF 和表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)的信号传导,降低 PI3K/AKT、Erk 和 c-jun 氨基末端激酶(Jun N-terminal Kinase, JNK)水平^[30]。实验发现 1~25 mmol/L 姜黄素可浓度依赖地抑制 PDGF 引起的 VSMC 增殖、迁移和胶原蛋白合成,阻止 PDGF 引起的 VSMC 肌动蛋白细胞骨架重组,减弱 PDGF 信号传导,阻止 PDGF 与 PDGFR 结合^[31]。

4.2.2 血小板源生长因子受体的表达和活性抑制 PDGFR- β 的反义寡核苷酸主要是在细胞核内通过阻止 mRNA 或其前体形成、阻滞 mRNA 向细胞核外转移等手段抑制目的基因表达,可考虑用于 As 的治疗^[32]。实验结果表明,使用 PDGFR- β 反义寡核苷酸能阻止 SMC 的迁移和新内膜的生成,但对中膜 SMC 增殖无作用^[23]。c-myc 癌基因是 PDGFR- β 表达的一个负调控子。研究表明,鼠的 PDGFR- β 启动子被结合在起始位点上游 CCAAT 盒处的核转录因子 Y 密切控制,而 c-myc 通过结合核转录因子 Y 的 B 和 C 亚基,减弱核转录因子 Y 的转录活性,使 PDGFR- β 表达减少^[33,34]。

p22phox 基因是 NAD(P)H 氧化酶中的亚基成分。在人

VSMC 中,血管紧张素 ① 和 PDGF-AA 刺激生成的活性氧(reactive oxygen species, ROS)来源于包含 p22phox 的 NAD(P)H 氧化酶,而 PDGFR 可被 ROS 磷酸化和激活^[29]。研究显示,使用 p22phox 中和抗体或 p22phox 反义核酸能阻止 PDGF-AA 引起的 ROS 生成^[35],因此可间接抑制 PDGFR- α 的活性。

5 总结与展望

在 As 发展过程中,损伤的 EC、激活的血小板、内皮下的单核巨噬细胞及合成型 SMC 释放大量的 PDGF,刺激 SMC 和成纤维细胞的生长增殖,促进单核/巨噬细胞粘附、增殖并向内膜下迁移。巨噬细胞结合、吞噬 ω -LDL,形成泡沫细胞,进一步刺激 VSMC 增殖及向内膜迁移,并激活血小板使血栓形成。血小板反复聚集的内皮和粘附于血管壁的血栓原料发展成 As 斑块^[15,36]。因此,通过抑制 PDGF 与 PDGFR 的作用或降低其表达,以减弱 PDGF 的作用可能是 As 的治疗方法之一。各种可作用于 PDGF 的酪氨酸激酶抑制剂已在积极研发之中,反义寡核苷酸技术也有望作为 As 的基因疗法。尤其是近年来各种具有抑制 PDGF 和 PDGFR 活性的小分子活性物质不断被发现,为 As 的治疗提供了更广阔的前景。

[参考文献]

- [1] Rieko Katayama, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, **54**: 25-33.
- [2] 林春霞, 惠汝太. PDGF 家族新成员: PDGF-C 和 PDGF-D [J]. *Mol Cardiol Chin*, 2005, **5** (5): 738-743.
- [3] 申民玉, 石伟民. 血小板衍化生长因子受体磷酸化作用抑制剂的定量构效关系研究[J]. *洛阳师范学院学报*, 2006, **5**: 82-84.
- [4] Keiko Funa, Hidetaka Uramoto. Regulatory mechanisms for the expression and activity of platelet-derived growth factor receptor [J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2003, **50** (3): 647-658.
- [5] Yang XP, Thomas DP, Zhang XC, et al. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 85.
- [6] 张立燕, 张大伟, 吴学君, 等. 动脉硬化闭塞症患者股动脉粥样硬化斑块中血小板源生长因子 A 链的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (1): 61-63.
- [7] Jalvy S, Renault MA, Leen LL, et al. Autocrine expression of osteopontin contributes to PDGF-mediated arterial smooth muscle cell migration [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, **75** (4): 738-747.
- [8] 张秀华, 林莉萍, 丁健. 靶向血小板源生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的临床研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, **25** (6): 454-458.
- [9] 周剑虹, 邢新, 黄勇, 等. 血小板源生长因子受体在瘢痕疙瘩形成中的作用[J]. *中国临床康复*, 2006, **10** (8): 98-101.
- [10] 单智焱, 刘慧雯. Quercetin 对 HepG2 细胞的抑制作用及 PDGFR- β 的表达[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2005, **39** (1): 38-40.
- [11] 赖宽, 李顺凡, 吴国风, 等. 隆凸性皮肤纤维瘤中 CD34 和血小板源性生长因子受体 β 的表达[J]. *中华皮肤科杂志*, 2005, **38** (10): 634-636.
- [12] 顾兴建, 吴宗贵, 任雨笙, 等. 几丁糖抗实验性家兔动脉粥样硬化的作用[J]. *心脏杂志*, 2005, **17** (6): 521-523.
- [13] 华先平, 王琳. 血小板活化在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中国微循环*, 2007, **11** (3): 71-73.
- [14] Kher N, Marsh JD. Pathobiology of atherosclerosis-a brief review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2004, **30** (6): 665-672.
- [15] Reiner Zeschi-Reiner E. New information on the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Lijec Vjesn*, 2001, **123** (1-2): 26-31.
- [16] Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, et al. Oral administration of a

- tumeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **147** (2): 371-378.
- [17] Raines EW. PDGF and cardiovascular disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, **15** (4): 237-254.
- [18] 刘艳, 洪行球. 3种姜黄素干预 ox-LDL 促平滑肌细胞增殖与影响 LDL-R 表达的研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, **31** (6): 500-503.
- [19] Michitaka Naito, Wu XH, Hideki Nomura, et al. The protective effects of tetrahydrocurcumin on oxidative stress in cholesterol-fed rabbits [J]. *J Atheroscl Thromb*, 2002, **9** (5): 242-250.
- [20] Partyka L, Hartwich J, Kieć-Wilk B, et al. Is atherosclerosis an autoimmune-logical process [J]. *Przegl Lek*, 2001, **58** (12): 1067-070.
- [21] G•is J, Higuchi M, Reis M, et al. Infectious agents, inflammation, and growth factors: how do they interact in the progression or stabilization of mild human atherosclerotic lesions [J]. *Ann Vasc Surg*, 2006, **20** (5): 638-645.
- [22] Cecile Vindis, Isabelle Escargueil-Blanc, Meyer Elbaz, et al. Desensitization of platelet-derived growth factor receptor- β by oxidized lipids in vascular cells and atherosclerotic lesions [J]. *Circ Res*, 2006, **98**: 785-792.
- [23] Marjukka Myll•miemi, Juhana F•l•sen, Calder•n Ramirez LG, et al. Selective tyrosine kinase inhibitor for the platelet-derived growth factor receptor in vitro inhibits smooth muscle cell proliferation after reinjury of arterial intima in vivo [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, **13**: 159-168.
- [24] Stefan•Martin Hermann, Sylvain Ricard Viviane Nicaud, Eva Brand. Polymorphisms in the genes encoding platelet-derived growth factor A and receptor [J]. *J Mol Med*, 2000, **78**: 287-292.
- [25] von Schacky C, Baumann K, Angerer P. The Effect of r•3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO: an angiographic study, background and implications [J]. *Lipids*, 2001, **36** (Supplement): S99-S102.
- [26] Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy [J]. *N Engl J Med*, 2005, **353** (2): 172-187.
- [27] Lewis NL. The platelet-derived growth factor receptor as a therapeutic target [J]. *Evolving Therapies*, 2007, **9**: 89-95.
- [28] Spyridon Tsiouris, Ioannis Pimmetis, Theodoros Chatzipanagiotou, et al. Per-tavalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid [^{99m}Tc(V) DMSA] brain scintimography-a plausible non-invasive depicter of glioblastoma proliferation and therapy response [J]. *J Neurooncol*, 2007, **85**: 291-295.
- [29] Mehdi MZ, Azar ZM, Srivastava AK. Role of receptor and nonreceptor protein tyrosine kinases in h₂O₂-induced pkb and erk1/2 signaling [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2007, **47**: 1-10.
- [30] Zhou Y, Zheng S, Lin J, et al. The interruption of the PDGF and EGF signaling pathways by curcumin stimulates gene expression of PPARgamma in rat activated hepatic stellate cell in vitro [J]. *Lab Invest*, 2007, **87** (5): 488-498.
- [31] Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, et al. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells [J]. *J Cell Biochem*, 2006, **97** (5): 1080-093.
- [32] 顾春虎, 侯英萍, 李焰, 等. 血小板源生长因子 β 受体反义寡核苷酸对血小板源生长因子诱导大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (5): 394-397.
- [33] Catrin Molander, Anders Hackzell, Mitsuhiro Ohta, et al. Sp1 is a key regulator of the PDGF β receptor transcription [J]. *Molecular Biol Reports*, 2002, **28**: 223-233.
- [34] Keiko Funa, Hidetaka Uramoto. Regulatory mechanisms for the expression and activity of platelet-derived growth factor receptor [J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2003, **50** (3): 647-658.
- [35] Christiane Viedt, Fei JW, Heidemarie I, et al. Role of p22phox in angiotensin II and latelet-derived growth factor AA induced activator protein activation in vascular smooth muscle cells [J]. *J Mol Med*, 2004, **82**: 31-38.
- [36] Misiakos EP, Kouraklis G, Agapitos E, et al. Expression of PDGF•A, TGF• β and VCAM-1 during the developmental stages of experimental atherosclerosis [J]. *Eur Surg Res*, 2001, **33**: 264-269.

(此文编辑 许雪梅)