

# 生长因子的协同作用与新血管形成的研究进展

杨向红

(中国医科大学附属盛京医院实验病理学研究室, 辽宁省沈阳市 110003)

**[作者简介]** 杨向红, 女, 医学博士, 教授, 博士研究生导师。中国医科大学附属盛京医院病理科兼实验病理学教研室主任。1984年8月毕业于中国医科大学日文医学班, 留校工作。1985年考取中国医科大学病理学硕士研究生, 开始心血管疾病发病机制的研究。1987年提前转博, 1989年12月获病理学博士学位。1991年至1994年留学日本, 研究课题为高血压相关因子的研究, 并获日本滋贺医科大学病理学博士学位。1994年3月回国, 同年晋升副教授, 1999年9月晋升教授, 2001年评聘为博士研究生导师。2001年3月任基础医学院实验病理学教研室主任。2006年兼任附属盛京医院病理科主任。担任的学术兼职有: 中国病理生理学会动脉硬化专业委员会副主任委员; 国际动脉硬化学会中国分会理事; 《中国动脉硬化杂志》常务编委; 辽宁省病理学会副主任委员, 中国病理工作者委员会常委。科研主攻方向为动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病的发病机制; 肿瘤血管新生机制的研究。1985年开始先后参加国家七五和八五攻关课题、国家自然科学基金课题等, 承担卫生部科研基金课题、辽宁省高校科研基金课题和辽宁省自然科学基金课题等; 获卫生部科技成果三等奖和辽宁省科技进步三等奖等。在国内外核心杂志等发表相关学术论文80余篇。开设研究生选修课—实验病理学和分子病理学。参加七年制规划教材、研究生规划教材及动脉粥样硬化专著的编写。指导博士研究生10余名, 硕士研究生20余名。已输送毕业研究生到国外研究机构或医科院等国内科研单位工作。



**[关键词]** 血管新生; 血管发生; 动脉生成; 细胞因子

**[摘要]** 缺血性疾病的血管重建不只依赖于血管新生, 还需骨髓来源的前体细胞的参与。缺血本身不仅能动员血管前体细胞, 而且能够增强它们向内皮细胞分化的能力。有许多生长因子如血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等能募集骨髓来源的内皮前体细胞到血管重建部位。但是, 缺血诱导的血管形成往往不能完全弥补外周血管病变和动脉闭塞所引起的血流减少, 并且单一的生长因子作用也不能诱导成熟稳定的血管形成, 同时易出现并发症而制约了其临床应用。因此如何利用生长因子动员血管前体细胞参与血管新生, 并通过其协同作用形成稳定的功能性的血管成为研究的热点。本文就生长因子协同作用参与新血管形成方面作一综述。

**[中图分类号]** R363

**[文献标识码]** A

## Progress of Synergistic Effects of Cytokines on Neovascularization

YANG Xianghong

(Department of Experimental Pathology, China Medical University Affiliated Shengjing Hospital, Shenyang, 110001, China)

**[KEY WORDS]** Angiogenesis; Vasculogenesis; Arteriogenesis; Cytokines

**[ABSTRACT]** Vascular remodeling of ischemic disease rely on not only angiogenesis but also bone marrow precursor cells and many growth factors such as vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor. Ischemia itself can not only increase the number of stem cells but also enhance their ability for differentiation to endothelial cells. however, ischemia-induced vascular remodeling often cannot completely supply blood decrease of peripheral vascular disease and arterial occlusion. So to promote blood recovery of ischemic tissues, growth factors are used to mobilize vascular precursor cells and enhance angiogenesis. Synergistic effects of cytokines on neovascularization are reviewed in this paper.

新血管形成包括血管新生, 血管发生, 动脉生成。血管新生 (angiogenesis) 是指从已存在的血管

上以出芽方式生长出新的毛细血管的过程,即通过成熟血管内皮细胞分裂增殖来形成新的血管。血管发生 (vasculogenesis) 是指成血管细胞 (endothelial progenitor cells, EPC) 在血管生长的原位分化为成熟内皮细胞并形成血管的过程,胚胎早期的新生血管生长主要通过血管发生过程即 EPC 分化来完成<sup>[1,2]</sup>。动脉生成是指由于动脉阻塞,血流再分配使侧支微动脉血流量增加、血管内剪切力增加,引起细胞增殖、血管重塑从而形成大的有功能的侧支动脉的过程,所形成的动脉能够有效地恢复动脉阻塞所致缺血区的血液供应<sup>[3,4]</sup>。以往认为缺血诱导的血管重建仅仅依赖于缺氧、炎症介导的血管新生。但近年的研究发现出生后的血管重建不只依赖于血管新生,还需骨髓来源的前体细胞的参与。而缺血本身不仅能增加血管干细胞的数量,而且能够增强它们向内皮细胞分化的能力。但是,缺血诱导的血管重建往往不能完全弥补外周血管病变和动脉闭塞所引起的血流减少,有许多生长因子和细胞因子如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等<sup>[5,6]</sup>能够募集骨髓来源的血管干细胞到血管重建所需的部位。所以充分利用生长因子动员血管前体细胞并增强血管发生,可以促进缺血组织的血流恢复。

## 1 与新血管形成有关的生长因子

### 1.1 血管内皮生长因子

在体内,大多数生长因子都能启动新血管形成的上述三个过程,即血管新生、血管发生和动脉生成<sup>[7]</sup>。血管内皮生长因子和成纤维生长因子 (FGF) 是第一类被证明具有促血管新生作用的生长因子, VEGF 四种亚型中 VEGF-A 及其剪接变体和 VEGF-B 优先激活 VEGF 受体 1 和受体 2 VEGFR1 和 VEGFR2 在内皮细胞和造血干细胞上都有表达,特别是 VEGFR 在造血干细胞的表达对 VEGF 依赖的内皮祖细胞调节具有重要意义<sup>[8]</sup>。最近, VEGF 家族的另一成员胎盘生长因子 (placenta-derived growth factor, PlGF) 逐渐被关注,它可以作为 VEGFR1 的有效激活剂以及 VEGF2 信号的放大器,可以加速血管新生<sup>[9,10]</sup>。VEGF 是目前研究较多也是临床上最常用并且有效的一类因子,它最初是在肿瘤中发现和提取的,因为肿瘤大量分泌 VEGF,同时发现它与肿瘤血管的高通透性相关,因此又称为血管通透因子。后来证实它能够诱导内皮细胞的增殖和迁移,通过

促进有丝分裂和抑制凋亡来增加内皮细胞的存活。另外, VEGF 能够诱导骨髓内皮细胞释放 GM-CSF 和增强 SDF-1 诱导的造血干细胞 (HSC) 跨内皮迁移等。临床上,在缺血肢体局部肌肉注射表达 VEGF 的裸 DNA 能够促进侧支动脉的形成,从而改善病人严重的下肢缺血。另外,在这些注射过 VEGF 质粒的病人外周血中,循环内皮祖细胞大量增多。

### 1.2 成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 也是在心脏和肢体的治疗性血管新生中研究较多的生长因子。FGF 家族成员 (大约 23 种) 是一种多功能蛋白质,它可与各种 FGFR 亚型结合, FGFR 在内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞上均有表达并可促进这三种细胞的增殖。其中 FGF-1、FGF-2 和 FGF-4 与血管形成密切相关,并可与 VEGF 具有协同作用。Mitsunobu 等<sup>[11]</sup>的研究显示: VEGF-A 和 FGF-2 协同作用促进新血管形成,其机制主要是通过增强内源性 PDGF-B-PDGFR $\beta$  信号传导途径来完成的。

### 1.3 血小板源性生长因子

血小板源性生长因子 (PDGF) 起初是从血小板中分离的, PDGF 家族由 4 个成员构成: PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC 和 PDGF-DD<sup>[12,13]</sup>。PDGF 受体是由 PDGFR $\alpha$  和 PDGFR $\beta$  构成的同源和异源二聚体<sup>[14]</sup>,即 PDGFR $\alpha\alpha$ 、PDGFR $\beta\beta$  和 PDGF $\alpha\beta$ 。PDGF-AA 选择性结合 PDGFR $\alpha\alpha$ ; PDGF-BB 结合 PDGFR $\alpha\alpha$ 、PDGFR $\beta\beta$  和 PDGF $\alpha\beta$ , 而 PDGF-CC 和 PDGF-DD 即可结合 PDGFR $\alpha$  和 PDGFR $\beta$  同源二聚体又可结合 PDGF $\alpha\beta$  异源二聚体。从结构上, PDGF-CC 和 PDGF-DD 同 VEGF 更加相似<sup>[15,16]</sup>。PDGF-BB 是目前研究其在血管形成和稳定方面比较热点的一种生长因子。Betsholtz<sup>[14]</sup>和 Hao<sup>[17]</sup>将 PDGF-B 和 PDGFR- $\beta$  基因敲除后发现:新形成的血管缺乏周细胞/平滑肌细胞募集,这也说明 PDGF-BB 是血管成熟的重要因子。同时又表明 PDGF-BB 既可以诱导胚胎组织又可诱导成体组织新血管形成,其机制可能是 PDGFR- $\beta$  所调节的 VEGF-A 的增加。Lu 等<sup>[18]</sup>的研究也证明: PDGF-BB 和 bFGF 联合应用可以协同促进血管新生,形成稳定的新血管并改善心脏的功能。PDGF-CC 也可通过影响内皮细胞及其前体细胞促进缺血组织血管再形成<sup>[19]</sup>。

### 1.4 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factors, HGF) 是另一种具有促血管形成功能的蛋白质,它主要是激活内皮细胞和造血干细胞上的受体 c-Met 而

发挥作用。HGF/c-Met系统在缺血性心脏病中的表达被上调,在各种血管新生和动脉形成的模型中,HGF具有明显的促血管新生和促动脉形成作用,其中部分原因就是其能够刺激 VEGF的表达<sup>[20]</sup>。

### 1.5 其它生长因子

血管生成素 1、神经营养生长因子、促红细胞生成素和胰岛素样生长因子也是治疗性血管新生的候选因子。

从以往研究看,内源性生长因子或外源性生长因子作用后,缺血组织中的血管重建明显增强,其机制不仅包括血管新生,而且也有血管发生的参与。但血管新生和血管发生各占多大比例还需进一步探讨。

## 2 生长因子的联合作用与成熟血管的形成

促进缺血组织内新血管形成是为了恢复缺血区的血流,因此在病变处建立有功能的血管是治疗的目的之一。在动物模型及前期临床实验中,VEGF-2和 VEGF-165、FGF-1、FGF-2和 FGF-4等生长因子的单一应用已经取得疗效<sup>[21-26]</sup>。但最近十几年的大量随机双盲对照临床研究显示,单个因子治疗并不能取得理想的长期疗效<sup>[27,28]</sup>,这主要是与新形成血管的结构不完善和随着时间的延长出现退化有关。而且,对患病的动物和人体的研究显示:单独给予促血管形成的激活剂能引起严重的并发症<sup>[26,29,30]</sup>,这些血管并发症主要是由新形成血管的不稳定和高渗漏所造成的。因此,这些研究结果应用于临床还需谨慎。

新生的血管网需要平滑肌细胞/周细胞的包绕和支持、基底膜生成、血管网的重塑修剪以及动静脉分化等一系列过程才能成熟,形成有一定功能的血管。建立稳定的和有功能的血管网是复杂的过程,它需要多种促血管新生因子参与以刺激血管出芽生长和原先血管网的重塑<sup>[31]</sup>。因为此调控过程精密复杂,正常的血管发生发展需要多种因子在合适的时间和浓度下共同作用,而不是单个因子持续作用。

在血管成熟过程中,多种细胞因子发挥着重要的调控作用,如 VEGF/VEGFR、PDGF-B/PDGFR- $\beta$ 、Angiopoietin1/Tie2 和 EphrinB2/EphB4 等。VEGF能够促进血管新生,但它诱发的新生血管管壁没有周细胞和/或平滑肌细胞环绕和支撑,血管壁具有高通透性,血浆中的蛋白渗出到周围组织<sup>[32,33]</sup>。所以新血管在功能上是有缺陷的,不能产生稳定有效的

血流量。血管生成素 1(Ang1)、血管生成素(Ang2)和其受体 Tie1、Tie2对血管的形成和稳定也起着重要的调控作用。Ang1、Ang2的主要来源分别是壁细胞和内皮细胞。Ang1通过受体 Tie2促进周细胞聚集于新生血管周围,通过调控内皮细胞和外周细胞的相互作用,增加血管稳定性<sup>[34]</sup>。许多非血管内皮细胞特异性的生长因子也是正常血管形成中必须的,如 PDGF、TGF- $\beta$ 家族等。研究发现 PDGF-BB可通过募集壁细胞(周细胞和血管平滑肌细胞),参与血管网的成熟和重建。PDGF-B和 PDGFR- $\beta$ 基因敲除小鼠的研究表明,壁细胞不能迁移至新生血管,致新生血管缺乏外周细胞支持,其脆性增加,可出现出血和微血管瘤<sup>[35]</sup>。TGF- $\beta$ 超家族可刺激细胞外基质的产生,诱导间充质细胞向壁细胞分化,是血管成熟的调控因素之一<sup>[36]</sup>。多种细胞类型表达 TGF- $\beta$ 1,包括内皮细胞和壁细胞。根据其所处微环境和表达水平,TGF- $\beta$ 1发挥着双相作用:促血管形成和抑血管形成<sup>[37]</sup>。低浓度时,TGF- $\beta$ 1上调促血管形成因子和蛋白酶,而引发血管形成过程;而高浓度时,TGF- $\beta$ 1抑制内皮细胞生长,促进基膜形成,刺激血管平滑肌细胞的分化和聚集,从而增加血管的稳定性。

此外,当这些调节因子的水平出现异常时,也可能出现血管结构的异常从而导致各种疾病的发生。所以如何建立合适的调节因子时间和剂量上的组合是研究的重要目的。研究表明,在血管重建的早期,特定因子的组合(bFGF和 PDGF-BB)能够保证血管网的长期稳定性。在大鼠缺血模型中使用不同剂量和不同比例的 bFGF和 PDGF-BB得到不同的疗效,说明它们之间有个最佳的剂量组合<sup>[38]</sup>。

随着研究的深入,发现很多这样的组合能够诱导功能血管的生长和稳定。VEGF-A和 bFGF协同作用可以促进新血管形成<sup>[11]</sup>。Ang1和 VEGF联合应用比单独应用最大剂量的 VEGF更能够增强血管的生长和成熟<sup>[39]</sup>。在联合使用中,降低 VEGF的剂量有着重要的意义,因为这样可以减少高浓度 VEGF带来的血管通透性增高,从而减少副作用。Ang1能够通过加强内皮细胞、周细胞以及周围的细胞外基质之间相互作用来对抗 VEGF引起的血管通透性增高<sup>[40]</sup>。另外,还有 VEGF和 PlGF组合以及将 VEGF和不依赖 VEGF的细胞因子联合应用,比如 G-CSF或 Wnt家族蛋白等。也可将三个或者更多的细胞因子组合,来调控复杂的血管重建过程。

### 3 问题与展望

从 20 世纪 90 年代提出治疗性血管新生的概念以来, 促血管新生的研究有了深入发展。无论从基础与临床研究均证实细胞因子和/或 EPC 移植均能显著提高血管新生水平。但其结果要广泛应用于临床仍存在问题有待解决。因为新生的血管就是裸露的内皮细胞构成的管状结构, 它究竟能维持多久不退缩和消失, 能否根据缺血组织的需要进行改建, 能否形成结构功能完善的血管, 还值得进一步探讨。细胞因子可以促进血管形成, 但单一细胞因子不能建立稳定有效的血管网, 并可能引起严重的并发症。所以, 需要不同生长因子的组合来建立成熟稳定的血管网。但也应该意识到重组生长因子全身应用时的副作用。相信随着研究的深入, 必将找到一条形成稳定功能血管之路, 也必将为临床治疗缺血性疾病指明方向。

#### [参考文献]

- [1] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization [J]. *Circ Res* 1999, 85(3): 221-228.
- [2] Luttun A, Cameliot P. De novo vasculogenesis in the heart [J]. *Cardiovasc Res* 2003, 58(2): 378-389.
- [3] Hershey JC, Baskin EP, Glass JD, et al. Revascularization in the Rabbit hindlimb: dissociation between capillary sprout in gang arteriogenesis [J]. *Cardiovasc Res* 2001, 49(3): 618-625.
- [4] Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis) [J]. *J Pathol* 2000, 190(3): 338-334.
- [5] Athuri P, Panlilio CM, Liao GP, et al. Acute myocardial rescue with endogenous endothelial progenitor cell therapy [J]. *Heart Lung Circ* 2010, 19(11): 644-654.
- [6] Senger DR. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor [J]. *Mol Biol Cell* 2010, 21(3): 377-379.
- [7] Cao Y, Hong A, Schulten H, et al. Update on therapeutic neovascularization [J]. *Cardiovasc Res* 2005, 65(3): 639-648.
- [8] Losordo DW, Stefanie D. Therapeutic Angiogenesis and Vasculogenesis for Ischemic Disease Part I: Angiogenic Cytokines [J]. *Circulation* 2004, 109(21): 2487-491.
- [9] Gigante B, Morlino G, Gentile MT, et al. Plgf<sup>-/-</sup>eNOS<sup>-/-</sup> mice show defective angiogenesis associated with increased oxidative stress in response to tissue ischemia [J]. *FASEB J* 2006, 20(7): 970-972.
- [10] Yoo SA, Yoon HJ, Kim HS, et al. Role of placenta growth factor and its receptor flt-1 in rheumatoid inflammation: a link between angiogenesis and inflammation [J]. *Arthritis Rheum* 2009, 60(2): 345-354.
- [11] Mitsunobu R, Kanq Yasuyuki M, et al. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B<sup>+</sup> PDGFR signaling [J]. *J Cell Sci* 2005, 118(pt6): 3759-768.
- [12] Li M, Jendrossek V, Belka C. The role of PDGF in radiation oncology [J]. *Radiat Oncol* 2007, 2: 5.
- [13] Garcia-Olivas R, Vilar S, Reina M, et al. PDGF-stimulated cell proliferation and migration of human arterial smooth muscle cells. Colocalization of PDGF isoforms with glycosaminoglycans [J]. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39(10): 1915-929.
- [14] Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004, 15(4): 215-228.
- [15] 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.
- [16] Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet derived growth factor family [J]. *FEBS J* 2005, 272(22): 5723-741.
- [17] Hao X, Mansson-Broberg A, Gustafsson T, et al. Angiogenic effects of dual gene transfer of bFGF and PDGF-BB after myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 315(4): 1058-063.
- [18] Lu H, Xu X, Zhang M, et al. Combinatorial protein therapy of angiogenic and arteriogenic factors remarkably improves collateralogenesis and cardiac function in pigs [J]. *PNAS* 2007, 104(29): 12140-145.
- [19] Li XR, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors [J]. *J Clin Invest* 2005, 115(1): 118-127.
- [20] Morishita R, Aoki M, Hashiya N, et al. Therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor (HGF) [J]. *Curr Gene Ther* 2004, 4(2): 199-206.
- [21] Athuri P, Woo YJ. Pro-angiogenic cytokines as cardiovascular therapeutics: assessing the potential [J]. *Bio Drugs* 2008, 22(4): 209-222.
- [22] Mauri A, Tabata Y, Kojima S, et al. A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study [J]. *Circ J* 2007, 71(8): 1188-1192.



- 1 181-186.
- [23] Lihiteenvuo JE, Lihiteenvuo MT, Kivela A, et al. Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and arteriogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1- and neuropilin receptor-1-dependent mechanisms[ J]. *Circulation*, 2009, 119( 6): 845-856.
- [24] Yang J, Zhou W, Zheng W, et al. Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction[ J]. *Cardiology*, 2007, 107( 1): 17-29.
- [25] Chen SY, Wang F, Yan XY, et al. Autologous transplantation of EPCs encoding FGF1 gene promotes neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia[ J]. *Int J Cardiol*, 2009, 135( 2): 223-232.
- [26] Khurana R, Simons M, Martin JF, et al. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal[ J]. *Circulation*, 2005, 112( 12): 1 813-824.
- [27] Simons M. Angiogenesis: Where Do We Stand Now[ J]? *Circulation*, 2005, 111( 12): 1 556-566.
- [28] Annex BH, Simons M. Growth factor-induced therapeutic angiogenesis in the heart: protein therapy[ J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65( 3): 649-655.
- [29] Tuñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL, et al. Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for age-related macular degeneration[ J]. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54( 3): 339-348.
- [30] Lucema M, Zemecke A, de Nooijer R, et al. Vascular endothelial growth factor-A induces plaque expansion in ApoE knock-out mice by promoting de novo leukocyte recruitment[ J]. *Blood*, 2007, 109( 1): 122-129.
- [31] Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation[ J]. *Nature*, 2000, 407( 6 801): 242-248.
- [32] Ahn A, Frishman WH, Gutwein A, et al. Therapeutic angiogenesis: a new treatment approach for ischemic heart disease-Part II[ J]. *Cardiol Rev*, 2008, 16( 5): 219-229.
- [33] Pettersson A, Nagy JA, Brown LE, et al. Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor[ J]. *Lab Invest*, 2000, 80( 1): 99-115.
- [34] Loughna S, Sato TN. Angiopoietin and Tie signaling pathways in Vascular development[ J]. *Matrix Biol*, 2001, 20( 5-6): 319-325.
- [35] Hellstrom M, Gerhardt H, Kalen M, et al. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis[ J]. *J Cell Biol*, 2001, 153: 543-554.
- [36] Philippe B, Martine D, Franck L, et al. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders[ J]. *Chest*, 2005, 128( 6 Suppl): 585S-590S.
- [37] Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, et al. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors[ J]. *EMBO J*, 2002, 21( 7): 1 743-753.
- [38] Cao RH, Brakenhielm E, Pawlinski R, et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hindlimb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2[ J]. *Nat Med*, 2003, 9( 5): 604-613.
- [39] Sun G, Shen YI, Kusum A S, et al. Functional neovascularization of biodegradable dextran hydrogels with multiple angiogenic growth factors[ J]. *Biomaterials*, 2011, 32( 1): 95-106.
- [40] Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage[ J]. *Nat Med*, 2000, 6( 4): 460-463.

(此文编辑 李玲玲)