

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.04.011

妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达与稽留流产的相关性分析 *

韩杰霞 孙 欣 黄明莉[△] 徐飞飞 于永华

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要 目的:分析妊娠组织中 CD146 和肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)的表达与稽留流产的相关性,探讨 CD146、HGF 在妊娠早期的潜在作用,为早期预防稽留流产的发生提供新的思路。**方法:**收集 2019 年 7 月至 2019 年 12 月于我院门诊行人工流产的病例,选取妊娠时间 5~9 周,年龄 18~35 岁,近三个月未服用激素类药物,且无子宫肌瘤、子宫内膜病变、全身免疫性疾病、内分泌疾病的病例,分为稽留流产组 40 例;正常妊娠组 50 例。分析两组资料的差异性,通过免疫组化法检测两组蜕膜组织中 CD146 和 HGF 的表达情况并分析 CD146 和 HGF 的异常表达与稽留流产是否具有相关性。**结果:**CD146 和 HGF 在稽留流产组和正常早孕组蜕膜组织中均有表达;稽留流产组蜕膜组织中 CD146、HGF 的表达均较正常妊娠组显著降低($P<0.05$);CD146 和 HGF 的表达呈正相关性($r>0$, $P<0.05$);CD146 和 HGF 的异常表达与稽留流产具有相关性。**结论:**稽留流产患者蜕膜组织中 CD146 和 HGF 的表达均下降,可能与稽留流产的发生有关,但 CD146 和 HGF 的表达下调参与稽留流产的发生机制尚不明确,需进一步探讨。妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达可能具有正相关性。CD146 和 HGF 可能作为稽留流产在母胎界面方向研究的新的靶点,二者在妊娠过程中可能具有正相关性,尚需实验进一步验证。

关键词:稽留流产;CD146;肝细胞生长因子;蜕膜血管生成

中图分类号:R714.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)04-654-05

Correlation Analysis of CD146 and HGF with Missed Abortion*

HAN Jie-xia, SUN Xin, HUANG Ming-li[△], XU Fei-fei, YU Yong-hua

(Department of Obstetrics and Gynaecology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the potential role of CD146 and HGF in early pregnancy and provide new ideas for the early prevention of missed abortion by analyzing the correlation between the expression of CD146 and Hepatocyte growth factor (HGF) in pregnancy tissue and missed abortion. **Methods:** The cases of abortion in the outpatient department of Harbin Medical University from August 2019 to December 2019 were collected, and those who were 18-35 years old, menopause for 5 to 9 weeks, did not take any hormone drugs within three months, and had no history of uterus, fibroids, endometrial diseases, systemic immune diseases, endocrine diseases, were divided into 40 cases of miscarriage and 50 cases of normal pregnancy. The difference between the two groups of data was analyzed. The expression of CD146 and HGF in the decidual tissues of the two groups was detected by immunohistochemistry, and whether the abnormal expression of CD146 and HGF is related to missed abortion was analyzed. **Results:** CD146 and HGF are expressed in the decidual tissues of both the missed abortion group and the normal early pregnancy group. The expressions of CD146 and HGF in the decidual tissue of the missed abortion group were significantly lower than those of the normal pregnancy group ($P<0.05$). There was a positive correlation between the expression of CD146 and HGF in pregnancy tissues ($r>0$, $P<0.05$). The abnormal expressions of CD146 and HGF are correlated with missed abortion. **Conclusion:** The decreased expression of CD146 and HGF in decidual tissues of patients with missed abortion may be related to the occurrence of missed abortion. However, it is not clear how low-expression CD146 and HGF participate in the mechanism of missed abortion, and further research is needed. The expression of CD146 and HGF in pregnancy tissue may have a positive correlation. CD146 and HGF may become new targets for the study of missed abortion at the maternal-fetal interface. The correlation between the two during pregnancy needs further study.

Key words: Miscarriage; CD146; Hepatocyte growth factor; Decidual angiogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)04-654-05

前言

稽留流产指胚胎或胎儿停止发育,未能自然排出体外,是一种特殊的流产形式。育龄期女性稽留流产发生率为 13.4%,

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81401230)

作者简介:韩杰霞(1993-),硕士研究生,研究方向:生殖健康方向,E-mail: 2245003667@qq.com,电话:15561546359

[△] 通讯作者:黄明莉,硕士生导师,教授,主要研究方向:产科学,E-mail: doctor_hml@163.com,电话:13303608582

(收稿日期:2020-06-07 接受日期:2020-06-30)

并且逐年增加^[1]。稽留流产的病因较为复杂,目前发现与染色体异常,母体生殖系统异常,全身内分泌疾病,免疫功能异常,感染和环境因素等有关^[23]。众所周知,胚胎植入失败可导致流产,文献报道近三分之二的胚胎植入失败与子宫内膜因素有关^[4]。近年来,研究显示子宫内膜蜕膜化和血管生成对妊娠至关重要。妊娠早期胚胎着床时,子宫内膜蜕膜化,子宫螺旋动脉重塑,以便建立良好的母胎循环,维持物质及能量的交换功能。许多与血管生成相关的因素可能在妊娠期发挥重要作用。

研究显示,CD146 与 HGF 在卵巢癌组织中共同过表达,在肿瘤生长转移过程中起着促进血管生成的作用^[5]。崔洪艳等研究发现 CD146 在子宫内膜异位症中起到促进血管生成的作用^[6]。HGF 是参与细胞增殖,血管生成,抗炎等多种重要生理过程的多功能因子,其在调节胎盘形态,促进滋养细胞迁移、侵袭,促进胎盘血管形成中发挥着重要的作用^[78],因此,HGF 在妊娠早期胚胎正常植入也可能发挥重要作用。但是,其在妊娠早期蜕膜组织中的表达情况较少有研究。本研究主要采用免疫组化方法检测稽留流产患者蜕膜组织中 CD146 和 HGF 的表达情况,分析 CD146、HGF 与蜕膜血管生成的相关性,为进一步了解蜕膜血管生成不足导致稽留流产的发病机理提供理论支持和实验指导,以期对稽留流产的早期预防和诊治靶点提供新思路。

1 资料与方法

1.1 标本来源

选取 2019 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日于我院门诊行人工流产的病例,收集其蜕膜组织。病例入选标准:(1)停经 5~9 周;(2)年龄 18~35 岁;(3)近三个月未服用任何激素类药物。排除标准:(1)合并生殖道畸形、卵巢肿物、子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜病变等妇产科疾病;(2)合并免疫系统疾病;(3)合并内分泌系统疾病。以彩色多普勒超声诊断为基础,将研究对象分为正常早孕组(对照组,共 50 例),稽留流产组(观察组,共 40 例)。标本来源经哈尔滨医科大学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器

4%甲醛固定液,CD146 兔抗人单克隆抗体(Abcam 公司),CD146 山羊抗兔单克隆抗体(中杉公司),HGF 鼠抗人单克隆抗

体(USCN 公司),HGF 山羊抗鼠单克隆抗体(中杉公司),DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥公司),眼科剪,石蜡包埋机,莱卡全自动切片机(RM2255),光学显微镜(CX41)。

1.3 免疫组化实验

用眼科剪将在门诊收集的新鲜蜕膜组织切成 1 cm× 1 cm 的大小。在 4%甲醛固定液中固定 48 小时后于石蜡包埋机中包埋固定。用莱卡全自动切片机(RM2255)切片,厚度设为 4μm;每个病例的切片随机分为两组,用于 CD146(A 组)和 HGF(B 组)的检测。脱蜡和水化后微波法修复抗原 10 分钟。将抗体按照说明书稀释比例稀释以后,A 组添加一抗(CD146 兔抗人单克隆抗体),在 4℃培养箱中孵育过夜,并用 PBST 洗涤 3 次,滴加二抗(CD146 山羊抗兔单克隆抗体),在室温下放置 1 小时,并用 PBST 洗涤 3 次;B 组添加一抗(HGF 小鼠抗人单克隆抗体),在 4℃培养箱中孵育过夜,并用 PBST 洗涤 3 次。滴加二抗(HGF 山羊抗小鼠单克隆抗体),在室温下放置 1 小时,并用 PBST 洗涤 3 次。然后添加 DAB50 5 分钟,用 PBST 冲洗 1 分钟,苏木精染色 30 秒,并用蒸馏水冲洗 5 分钟,最后树脂密封。用光学显微镜观察切片组织染色情况。着色结果的判断标准:(1)根据着色程度划分分数:无着色(0 分),浅棕色(1 分),棕色(2 分),深棕色(3 分);(2)随机选取 3 个视野(× 200),记录视野中 CD146+ 细胞的数量,并根据着色细胞比例划分分数:0%(0 分),1%~25%(1 分);26%~50%(2 分),51%~75%(3 分),>75%(4 分)。两个分数的总和用来表示表达的强度:0~1(-),2~3(+),4~5(++),6~7(+++)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计软件分析数据。计量资料组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。计数资料两独立样本采用秩和检验和 spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 稽留流产组(观察组)和正常妊娠组(对照组)的基线资料对比

两组资料在年龄和停经时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床资料对比

Table 1 Comparison of the clinical record between two groups

	Age(years)	Days of menopause(days)
Observation group(n=40)	30.53± 2.95	50.13± 6.04
Control group(n=50)	30.04± 3.62	49.32± 6.56
t	0.684	0.599
P	0.495	0.551

2.2 稽留流产和正常妊娠蜕膜组织中 CD146 和 HGF 的表达情况

稽留流产和正常早孕蜕膜组织细胞膜和间质均有 CD146 和 HGF 在表达,见图 1。

2.3 稽留流产和正常妊娠蜕膜组织中 CD146 表达的差异

观察组(稽留流产组)CD146 表达强度为“-”的 10 例,占 25.0%,”+”16 例,占 40.0%,”++”11 例,占 27.5%,”+++”3 例,占 7.5%;对照组(正常妊娠组)表达强度为“-”的 3 例,占 6.0%,”+”16 例,占 32.0%,”++”20 例,占 40.0%,”+++”11 例,占 22.0%;因表达程度为等级分类资料,故观察组与对照组的

CD146 平均表达程度采用两独立样本秩和检验进行分析,分析结果详见表 2。经检验, $Z=-3.039, P=0.002<0.05$,说明两组平均表达程度存在统计学差异,观察组秩均值 36.59,对照组

52.63,观察组平均表达程度明显低于对照组,分组与 CD146 表达程度存在相关性。

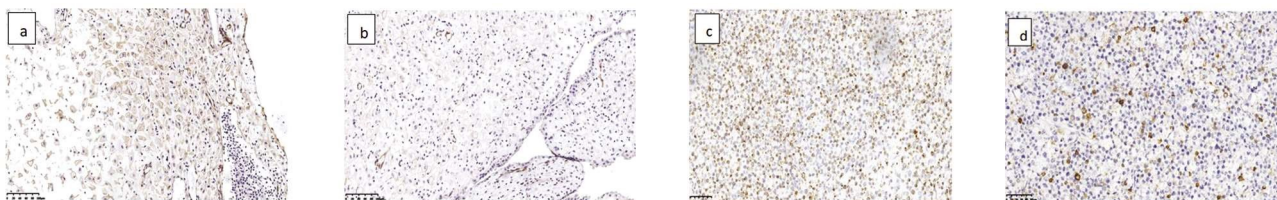


图 1 CD146 和 HGF 在稽留流产和正常早孕组织中的表达情况

Fig.1 Expression of CD146 and HGF in missed abortion and normal pregnancy tissues

Note: expression of CD146 in decidual tissue of missed abortion(b) is lower than that in normal pregnancy decidual tissue(a),and expression of HGF expression in decidual tissue of missed abortion(d) is lower than that in normal pregnancy decidual tissue(c).

表 2 观察组与对照组 CD146 表达程度的差异

Table 2 Differences in CD146 expression between the Observation group and the control group

Groups	Expression of CD146					Mean rank	Z	P
	-	+	++	+++	++++			
Observation group	10(25.0%)	16(40.0%)	11(27.5%)	3(7.5%)	0(0.0%)	17.40	-2.730	0.006
Control group	3(6.0%)	16(32.0%)	20(40.0%)	11(22.0%)	0(0.0%)	27.48		

2.4 稽留流产和正常妊娠蜕膜组织中 HGF 表达的差异

观察组 (稽留流产组)HGF 表达程度 "-" 的 14 例,35.0%, "+"15 例,占 37.5%, "++"9 例,占 22.5%, "+++"2 例,占 5.0%;; 对照组(正常妊娠组)"-" 的 8 例,占 16.0%; "+"17 例,占 34.0%, "++"19 例,占 38.0%, "+++"6 例,占 12.0%;因表达程度为等级

分类资料,故观察组与对照组的 HGF 平均表达程度采用两独立样本秩和检验进行分析,分析结果详见表 3。经检验, $Z=-2.486, P=0.013<0.05$,说明两组平均表达程度存在统计学差异,观察组秩均值 38.20,对照组 51.34,观察组平均表达程度明显低于对照组,分组与 HGF 表达程度存在相关性。

表 3 观察组与对照组 HGF 表达程度的差异

Table 3 Differences in HGF expression between the Observation group and the control group

Groups	Expression of HGF					Mean rank	Z	P
	-	+	++	+++	++++			
Control group	8(16.0%)	17(34.0%)	19(38.0%)	6(12.0%)	0(0.0%)	51.34	-2.486	0.013
Observation group	14(35.0%)	15(37.5%)	9(22.5%)	2(5.0%)	0(0.0%)	38.20		

2.5 妊娠组织中 CD146 和 HGF 表达强度的相关性分析

对妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达强度的相关性采用 spearman 相关性分析,分析结果详见表 4。由表 4 可知,CD146

与 HGF 的表达存在统计学关联 ($P<0.05$), 相关系数 r 为 0.689,为正相关,说明妊娠组织中 HGF 与 CD146 的表达可能具有正相关性。

表 4 CD146 和 HGF 表达强度的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of CD146 and HGF expression

	Expression of HGF	
	r	P
Expression of CD146	0.689	0.000

3 讨论

蜕膜血管生成在妊娠中具有重要作用,血管生成障碍可能是导致稽留流产的重要因素^[9]。血管生成过程受血管生成相关调节因子的影响,促血管生成因子的减少可能导致妊娠失败。

CD146 是子宫内膜间充质 / 基质细胞的标记物之一,既可

作为血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGFR)-2 的共激活因子^[10],促进新生血管形成^[11,12],又可和血小板衍生的生长因子受体 β (Platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR- β)形成共受体,促进血管管状结构的形成^[6,13],在多种生物学活动中发挥重要作用。文献报道 CD146⁺ 间充质细胞在骨愈合的早期阶段诱导新血管形成^[14],也在异位子宫内膜

中发现 CD146 的促进新生血管形成作用^[6]。魏玉珍等实验研究发现 CD146 参与子宫内膜周期性修复过程,认为其可能与子宫内膜间充质干细胞的特性有关^[15]。CD146 参与胚胎植入过程,Manisha 等通过聚合酶链式反应和流式细胞术研究发现 CD9 和 CD146 在不同性质的子宫内膜中呈现差异表达,与可育组相比,不育子宫内膜组 CD9 和 CD146 显著低表达^[16]。动物实验研究显示使用 CD146 抗体可阻止胚泡植入子宫内膜,膜 CD146 降低及其分解产物 sCD146 的增加可影响滋养细胞迁移和侵袭,降低胎盘植入潜力^[17]。此外,CD146 在稽留流产滋养细胞中的表达明显低于正常早孕组织^[18],进一步说明 CD146 可能在正常妊娠中发挥重要作用。

本研究结果显示稽留流产与正常早孕的蜕膜组织中 CD146 的表达存在显著差异,稽留流产患者蜕膜组织中 CD146 的表达降低,推测妊娠早期蜕膜组织中 CD146 表达不足,导致血管生成障碍,胎盘毛细血管网不完善,胚胎与母体物质能量交换障碍,从而导致妊娠失败。另一方面,CD146 是子宫内膜干细胞表面标记物之一,实验中蜕膜组织 CD146 表达下降可能与患者子宫内膜干细胞不足有关。

HGF 是一种多功能细胞调节因子,主要由间充质细胞产生,作用于血管内皮及滋养细胞^[19],参与胚胎发育、血管生成、侵袭、细胞骨架重组、组织再生等多种生物学过程^[20],HGF 及其受体异常表达与多种恶性肿瘤的生长、转移密切相关^[21,22]。

HGF 和 c-Met 受体结合后,激活受体酪氨酸激酶活性,级联激活细胞内信号转导途径,从而促进血管内皮细胞增殖和迁移,促进血管生成^[23],文献报道 HGF 在虹膜、心肌、肿瘤、等组织中具有明显促血管生成作用^[24,25]。动物模型研究表明,大鼠虹膜新生血管的形成与 HGF、VEGF 含量成正比^[26]。芦淑娟研究发现,子宫内膜癌组织中 HGF 及微血管密度均较对照组明显增高^[23],这与庄晓苹等的研究结果一致,说明 HGF 在肿瘤组织中发挥重要的促血管生成作用^[27]。

HGF 促进绒毛外滋养细胞的侵袭和迁移,对妊娠早期胚胎保护具有重要意义^[28]。Agostinis C 等发现,与人皮肤分离的血管内皮细胞相比,从蜕膜分离的微血管内皮细胞产生更高水平的 HGF,并认为 HGF 可能在胎儿-母体界面的免疫应答和血管生成的调节中发挥积极作用^[29]。HGF 参与妊娠期滋养细胞血管内分化和血管重塑,促进滋养层细胞向内皮管壁分化^[8]。张丹凤研究发现妊娠期高血压疾病患者胎盘血管密度及 HGF 的表达随病情加重明显减低,提示 HGF 可能参与胎盘血管网络作用^[19]。Kannampuzha-Francis J 等发现低浓度的 HGF 对牛胚胎发育具有抑制作用^[30]。石春燕通过免疫组化法研究发现 HGF 在稽留流产绒毛组织中的表达较正常早孕组织明显下降^[31],这些研究表明 HGF 表达降低可能导致稽留流产的发生。本次实验采用免疫组化法验证了稽留流产蜕膜组织中 HGF 的表达下调,进一步说明稽留流产可能与 HGF 表达下调有关,提示稽留流产可能与 HGF 表达下调有关。

由于良好的蜕膜血管化过程是成功妊娠的必要条件,蜕膜血管化不足可导致病理妊娠^[32],蜕膜血管化程度可通过微血管密度(microvesseldensity, MVD)来衡量^[33],CD31, CD34, CD105 等可作为 MVD 的检测标记物^[34],本次实验研究发现妊娠组织中 CD146、HGF 的表达下调与稽留流产的发生具有相关性,可

进一步设计实验验证妊娠组织中 CD146、HGF 的表达和 MVD 的相关性,从而证明 CD146 和 HGF 的低表达参与稽留流产在血管生成障碍方向的发生机制。

综上所述,稽留流产的发生可能与 CD146 和 HGF 的表达下调有关,但 CD146 和 HGF 的表达下调是否造成蜕膜血管生成障碍,从而导致稽留流产的发生机制的证据尚不充足,需要进一步实验验证。CD146 和 HGF 在一些组织中过表达,促进血管生成和肿瘤侵袭,但较少有报道 CD146 和 HGF 的相关关系,本次结合统计学分析结果发现妊娠组织中 CD146 和 HGF 的表达可能存在正相关性,但需要设计实验进一步证实二者的相关性,这为研究稽留流产在蜕膜血管生成方向的发生机制及发现预防稽留流产的新靶点提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Kang Li-rong, Zhang Lin-ai, Zhao Yu-juan. Analysis of epidemiological characteristics and influencing factors of missed abortion[J]. Clinical Medicine Practice, 2019, 28(12): 915-918
- [2] Zhuo Qian, Hong A-lan, Ma Cai-ling. Advances in research on risk factors related to embryo suspension [J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics, 2017, 25(2): 5-7
- [3] Guo Li-yan, Zhai Min, Wang Sha-sha, et al. Meta analysis of influencing factors of embryo suspension [J]. Chinese Journal of Child Health, 2016, 24(2): 166-169
- [4] Wu Min-min, Luo Jie, Tao Ying. The study of human umbilical cord mesenchymal stem cells in treating endometrial injury in rats [J]. Progress in Modern Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(7): 523-527
- [5] Zhou P, Xiong T, Chen J, et al. Clinical significance of melanoma cell adhesion molecule CD146 and VEGFA expression in epithelial ovarian cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2418-2424
- [6] Cui Hong-yan, Liu Song-ping. The potential effect of CD146 on neovascularization of endometriosis [J]. International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 44(6): 650-654
- [7] Zhong W, Zhao Y, Tian Y, et al. The protective effects of HGF against apoptosis in vascular endothelial cells caused by peripheral vascular injury[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(7): 701-708
- [8] Ma L, Li G, Cao G, et al. dNK cells facilitate the interaction between trophoblastic and endothelial cells via VEGF-C and HGF[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(8): 695-704
- [9] Li Hui, Huang Ming-Li, Sun Xin. Advances in research on the mechanism and influence factors of recasting of vortex pulse of uterine decidua during pregnancy [J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2017, 28(6): 591-593
- [10] Tao Tu, Chunxia Zhang, Huiwen Yan, et al. CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development[J]. Cell Res, 2015, 25(3): 275-87
- [11] Leroyer AS, Blin MG, Bachelier R, et al. CD146 (Cluster of Differentiation 146) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39 (6): 1026-1033
- [12] Fayazi M, Salehnia M, Ziaei S. In-vitro construction of endometrial-like epithelium using CD146⁺ mesenchymal cells derived from human endometrium[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(3): 241-252
- [13] Jianan Chen, Yongting Luo, Hui Hui, et al. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier de-

- velopment [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (36): E7622-E7631
- [14] Herrmann M, Stanić B, Hildebrand M, et al. In vitro simulation of the early proinflammatory phase in fracture healing reveals strong immunomodulatory effects of CD146-positive mesenchymal stromal cells[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019, 13(8): 1466-1481
- [15] Wei Yu-zhen, Zhang Yi-hong, Yang Xin-zhi, et al. Expression of β -catenin and CD146 in mouse endometrial repair model [J]. Journal of Anatomy, 2018, 41(02): 143-146+124
- [16] Chaudhari-Kank MS, Zaveri K, Antia V, et al. Comparison of CD9 & CD146 markers in endometrial stromal cells of fertile & infertile females[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(6): 552-559
- [17] Sylvie Bouvier, Odile Paulmyer-Lacroix, Nicolas Molinari, et al. Soluble CD146, an innovative and non-invasive biomarker of embryo selection for in vitro fertilization[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173724
- [18] Yu Yan, Ma Xiu-ping, Gao Hua, et al. Correlation analysis of CD146, VEGF, Survivin protein and missed abortion [J]. Chinese Community Physician, 2016, 32(27): 7-9
- [19] Zhang Dan-feng, Lu Jing-yuan, Wu Ying-jie, et al. The relationship between the expression of HGF and its receptor and placental angiogenesis[J]. Heilongjiang Medical Science, 2007, 30(3): 51-52
- [20] Chuan Xiang, Junxia Chen, Panfeng Fu. HGF/Met Signaling in Cancer Invasion: The Impact on Cytoskeleton Remodeling [J]. Cancers (Basel), 2017, 9(5): 44
- [21] Haiyu Wang, Benchen Rao, Jiamin Lou, et al. The Function of the HGF/c-Met Axis in Hepatocellular Carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 55
- [22] Rachel N. Frisch, Kevin M. Curtis, Kristina K. Aenlle, et al. Hepatocyte Growth Factor and Alternative Splice Variants - Expression, Regulation and Implications in Osteogenesis and Bone Health and Repair[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(9): 1087-1098
- [23] Lu Shu-juan. Clinical analysis of 52 cases of HGF expression in endometrial carcinoma and its relationship with angiogenesis [J]. Chinese Medical Guide, 2017, 15(11): 144-145
- [24] Zheng Xue-min, Zhu Shi-chao, Yu Xiao-hua, et al. Research progress of hepatocyte growth factor and its receptor in new drug discovery[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2017, 26(20): 2444-2449
- [25] Pavel I. Makarevich, Konstantin V. Dergilev, Zoya I. Tsokolaeva, et al. Angiogenic and pleiotropic effects of VEGF165 and HGF combined gene therapy in a rat model of myocardial infarction [J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197566
- [26] Guo Chun-yan, Chong Xiao-xia. Changes of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in aqueous humor of iris neovascularization rats [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(18): 8312-8316
- [27] Zhuang Xiao-ping, Dong Xiao-feng, Lin Qiong-qiong. Expression and clinical significance of RON and HGF in endometrial cancer[J]. Modern Practical Medicine, 2017, 29(7): 911-912 + 980-982
- [28] Piyush Chaudhary, Gosipatala Sunil Babu, Ranbir Chander Sobti, et al. HGF regulate HTR-8/SVneo trophoblastic cells migration/invasion under hypoxic conditions through increased HIF-1 α expression via MAPK and PI3K pathways [J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13: 503-521
- [29] Agostinis C, Masat E, Bossi F, et al. Transcriptomics and Immunological Analyses Reveal a Pro-Angiogenic and Anti-Inflammatory Phenotype for Decidual Endothelial Cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 31; 20(7)
- [30] Kannampuzha-Francis J, Tribulo P, Hansen PJ. Actions of activin A, connective tissue growth factor, hepatocyte growth factor and teratocarcinoma-derived growth factor 1 on the development of the bovine preimplantation embryo[J]. Reprod Fertil Dev, 2017, 29(7): 1329-1339
- [31] Shi Chun-yan. The relationship between hepatocyte growth factor and transforming growth factor- β 1 in villi and missed abortion [J]. Chinese Journal of Sex Science, 2019, 28(2): 99-101
- [32] Li Hui, Huang Ming-li, Sun Xin, et al. Advances in research on mechanism and influencing factors of uterine decidual spiral artery remodeling during pregnancy [J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2017, 28(6): 591-593
- [33] Fu Yv, Huang Ming-li, Yuan Jing, et al. Research progress on the main causes and treatment of embryo cessation in early pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine of Women and Children (Electronic Version), 2015, 11(2): 110-113
- [34] Ilary Ruscito, Dan Cacsire Castillo-Tong, Ignace Vergote, et al. Characterisation of tumour microvessel density during progression of high-grade serous ovarian cancer: clinico-pathological impact (an OCTIPS Consortium study) [J]. Br J Cancer, 2018, 119(3): 330-338

(上接第 628 页)

- [21] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 134
- [22] Golombek S K, Jan-Niklas M, Benjamin T, et al. Tumor targeting via EPR: Strategies to enhance patient responses [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2018, 130: 17-38
- [23] Ling L, Du Y, Ismail M, et al. Self-assembled liposomes of dual paclitaxel-phospholipid prodrug for anticancer therapy [J]. Int J Pharm, 2017, 526(1-2): 11-22
- [24] Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2011, 63(3): 131-135
- [25] Danhier, F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? [J]. J Control Release, 2016, 244: 108-121
- [26] 陈伟光, 刘源岗, 王士斌, 等. 阳离子脂质体共载基因与化疗药物用于癌症治疗的研究进展[J]. 药学报, 2012, 47(8): 986-992
- [27] Paolino D, Cosco D, Cilurzo F, et al. Improved in vitro and in vivo collagen biosynthesis by asiaticoside-loaded ultradeformable vesicles [J]. J Control Release, 2012, 162(1): 143-151
- [28] 叶玉杰, 任德全, 刘嵩, 等. Origin 软件拟合溶蚀型载体药物传输系统的 Ritger-Peppas 方程研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(4): 62-63