血管内皮生长因子在雌性生殖系统中的作用

钱东 祝诚*

(中国科学院动物研究所计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080. * 联系人, E-mail: zhuc@panda.ioz.ac.cn)

摘要 血管内皮生长因子(VEGF)是一种同源二聚体糖蛋白, 是血管内皮细胞高度特异的有丝分裂原, 能诱导内皮细胞增殖, 刺激内皮细胞迁移并抑制细胞凋亡等. VEGF 参与排卵、子宫内膜周期性变化、胚胎植入及胚胎发育等多种雌性生殖过程, 对先兆子痫和胎儿宫内发育迟缓等生殖疾病发生也起着重要作用. 结合本实验室多年来对雌性生殖过程中血管发生及其相关因子的研究, 综述了 VEGF 在雌性生殖系统中的作用, 并展望其研究和应用前景.

关键词 血管内皮生长因子 血管发生 雌性生殖系统

20 世纪 70 年代末, 有人在肿瘤细胞中发现了一种刺激血管通透性变化的因子, 后来经大量研究发现, 这是一种在体内和体外都特异性地促进血管内皮细胞生长并诱导血管生成的糖蛋白, 命名为血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)^[1]. VEGF 分子量为 40~45 kD, 是由 2 个相同亚基组成的同源二聚体糖蛋白. 人的 VEGF 有 VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ 和 VEGF₂₀₆ 5 种不同的剪切版本. VEGF 表达受到缺氧环境、癌基因、细胞因子、激素和 NO 等因素的调控. 体内实验研究表明, VEGF 诱导血管生成(angiogenesis)和血管通透性(vascular permeability)的变化, 在血管发生(vasculogenesis)过程中起着举足轻重的作用^[2~4].

VEGF 有 2 种主要受体: Flt-1(fms-like tyrosine kinase 1)和 Flk-1/KDR(fetal liver kinase 1/kinase insert domain-containing receptor), 均属于酪氨酸蛋白激酶家族受体(receptor tyrosine-kinase, RTK)第三亚型^[2,4,5]. 研究表明, VEGF 大多数生物功能(如引发内皮细胞增殖和迁移等)的调节是通过 Flk-1/KDR 在酪氨酸激酶途径、丝裂原蛋白活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径以及蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)途径等信号通路的参与下实现的; 而 Flt-1 激活后, 主要调节内皮细胞之间的相互作用以及内皮细胞与基膜间的相互作用, 其作用机理尚不清楚^[6]. VEGF 同这 2 种受体协同作用, 构成了血管形成的基础.

新血管化(neovascularization)是雌性生殖系统各器官功能正常发挥及生殖过程顺利进行的保障. 大量的研究表明, VEGF 在雌性哺乳动物子宫和卵巢等性腺系统中有特异表达, 并参与排卵、胚胎植入、胎

盘发生等多种雌性生殖过程. 此外, VEGF 还与卵巢过度刺激综合征、先兆子痫和子宫内膜异位症等生殖疾病的发生有重要关系. 因此, VEGF 已经成为生殖医学研究的热点和前沿^[7,8].

1 VEGF 在卵巢中的作用

近年研究表明, VEGF 在卵巢中广泛表达, 并参与了卵泡发育、优选、成熟、排卵以及黄体功能维持等重要过程^[9,10].

VEGF 在大鼠小窦状卵泡中表达, 诱导卵泡周围的血管新生, 从而为卵泡提供营养、促进颗粒细胞生长及刺激颗粒细胞周围膜细胞形成. 血管丰富的卵泡汲取更多的营养发育到优势卵泡阶段, 而血管不足的卵泡很可能被闭锁. 因此, VEGF 在卵泡的发育及优选过程中发挥作用^[11]. 另有研究表明, 优势卵泡中有促性腺激素积累, VEGF 在卵巢膜细胞层中调节血管通透性的功能受促性腺激素浓度的影响, 因此, VEGF 对卵泡优选的调节是一种促性腺激素依赖性的过程^[10].

血管生成在卵泡发育早期膜细胞分化之前就已经开始, 而且贯穿整个卵泡发生和排卵过程. 在卵泡生长过程中膜细胞层形成了复杂的血管网络, 在排卵后颗粒细胞层快速形成血管, 研究表明, VEGF 在排卵过程中为自分泌调节^[12]. 从大鼠小窦状卵泡到排卵前的卵泡中都能检测到 VEGF, 随着卵泡生长, VEGF 表达不断增强^[13]. Levitas 等人^[14]报道, 排卵前 VEGF 基因转录增多, 并可能通过以下途径参与排卵: (i) 与前列腺素协同作用, 提高微血管的通透性; (ii) 刺激内皮细胞合成纤维原激活物和胶原酶, 导致排卵时卵泡壁的破裂^[11]. 此外, 最近研究发现, 当未成年大鼠卵巢中 VEGF 活性被抑制后, 其卵泡发

育以及多发排卵能够分别被外加的孕马血清促性腺激素(PMSG)和人绒毛膜促性腺激素(hCG)所诱导。同时, VEGF 表达量也随之升高, 这表明卵巢排卵过程中, 多种激素调控 VEGF 的表达和功能发挥^[15]。

血管发生对正常黄体发育和功能维持起到非常重要的作用。研究表明, VEGF 及其受体在黄体细胞和内皮细胞中均有表达, 并通过自分泌方式调节黄体血管发生及其通透性的变化^[15]。用 sFlt-1(可溶性 Flt-1 受体, VEGF 同 Flt-1 结合的竞争性抑制剂)处理大鼠, VEGF 的活性被抑制, 使大鼠黄体血管发生几乎全部被抑制, 而且黄体发育以及孕酮释放也完全被抑制, 并在黄体中发现了缺血性坏死区域, 说明黄体发育及分泌功能依赖于血管新生, 也表明 VEGF 在此过程中起关键作用^[11,15]。研究发现, VEGF mRNA 在大鼠早黄体期(排卵前 2~4 d)的表达明显高于中期和晚期(排卵后 8, 14, 15 d)。在妊娠过程中的黄体细胞内可以观察到 VEGF 的显著表达。在妊娠早期, VEGF 可能增加了黄体血管的通透性, 从而加大了胆固醇摄取量, 促进孕酮分泌, 维持卵巢功能, 增强了黄体的功能。研究表明, 大鼠 VEGF mRNA 和蛋白在妊娠期表达水平基本一致, 在妊娠早期黄体中的表达较强, 提示 VEGF 可能通过刺激黄体血管新生促进黄体功能的提高, 这可能是妊娠导致“黄体挽救”的因素之一^[11]。

2 VEGF 在月经/动情周期子宫中的作用

在人及哺乳动物月经周期或动情周期子宫内膜血管发生和血管通透性变化中, VEGF 起着非常重要的作用^[16]。在 VEGF 参与作用下, 血管通透性发生改变, 使薄而高密度的子宫内膜转化为厚而高通透性的分泌性内膜。在人和哺乳动物的整个月经或动情周期中, VEGF mRNA 和蛋白在子宫内膜中都有表达^[17]。VEGF 在增殖后期和黄体期表达量增加, 这同血管发生和血管通透性变化相一致。此外, VEGF 在月经或动情周期中对子宫内膜血管发生进行调控是以旁分泌方式实现的^[16,17]。研究表明, 妇女月经过程中, 增殖期 KDR 的表达量最高, 几乎比同时期的 Flt-1 高 2 倍左右, 在分泌中期有所减少, 而 Flt-1 在分泌期表达量最高, 这同毛细血管快速增殖和子宫内膜脱落的时间一致^[17]。

人和非人灵长类动物月经前卵巢激素表达处于低水平状态, 子宫内膜 VEGF 适量表达, 为月经过程

中子宫内膜上皮细胞正常脱落提供了保障, 如果 VEGF 及其受体表达不平衡将会导致月经出血异常^[18]。在体内和体外的研究均发现, 雌二醇(E₂)可以调节 VEGF 的表达, ICI 182, 780 和米非司酮都是 E₂ 的拮抗物, 能抑制 VEGF 的表达。研究还发现, 月经周期 VEGF 及其受体在子宫内膜中呈激素依赖的周期性表达, 在子宫内膜血管发生以及毛细血管渗透性改变过程中发挥非常重要的作用, 同时也参与子宫内膜的修复过程^[16~18]。

VEGF mRNA 在大鼠整个动情周期均有表达。研究表明, VEGF mRNA 在动情前期和动情期表达量是其他时期的 2 倍^[19]。动情前期和间情期 VEGF mRNA 表达在腔上皮, 而动情期则转移至基质中表达。随着情期不断变化, VEGF 蛋白表达也发生变化, 动情前期和动情期 VEGF 蛋白只在腔上皮细胞中表达, 而且在动情期表达量达到最高值, 但在间情期 VEGF 蛋白表达量非常少, 几乎检测不到。研究表明, 大鼠子宫内膜在动情周期的不同阶段, 类固醇激素和促黄体生成激素(LH)周期性的变化与 VEGF mRNA 和蛋白表达变化有关^[20]。在动情期后期, VEGF 表达量增高, 毛细血管中 Flt-1 表达量也升高, 且 Flk-1 也高水平表达。用 E₂ 处理以后 VEGF 的表达量升高, 使大鼠子宫发生浸渗, 产生水肿现象。这些研究结果说明, 在动情周期 VEGF 和其受体通过其表达变化来调节血管通透性^[17]。因此, 动情周期中, VEGF 及其受体在激素的调节下参与了子宫内膜血管的重组过程^[17,19,20]。

3 VEGF 在胚胎植入中的作用

胚胎植入过程中最显著的现象是胚泡植入部位血管通透性显著增加, 一般认为, 这是胚胎植入最早的必备事件之一。研究表明, VEGF 在胚胎植入过程中参与子宫血管通透性的调节, 介导子宫内膜血管变化和血管发生^[21~23]。研究发现, 子宫内膜血管系统在植入前期就开始扩张, 植入后扩张幅度更大, 这一过程是子宫内膜发育和植入的前提^[24,25]。在啮齿类动物中, 随着胚泡在子宫内膜的黏附和浸润, 血管通透性逐渐增高。对小鼠、兔和仓鼠等动物的研究清楚表明, VEGF 在血管通透性改变和血管发生中有重要作用^[26]。Flt-1 mRNA 从小鼠妊娠第 4 天开始在基质中表达, 随妊娠时间的推移, 表达量逐渐增加。Flt-1 和 Flk-1 mRNA 同时表达于第 5~8 天的系膜和对

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb2002-47-24-1841>

系膜侧的蜕膜层,而紧密围绕植入胚泡的无血管初级蜕膜化区域未见表达^[27],这些结果表明,VEGF 受体不仅参与了系膜侧蜕膜化以建立胎盘的血管发生,而且还持续增加了对系膜侧区域性血管通透性.在恒河猴和人类的研究中也同样发现,VEGF 调节了围植入期血管通透性的变化,而且 VEGF 的局部过量表达可以引起其受体的上调,导致局部血管通透性的增加和血管发生^[24].

VEGF 介导子宫内膜基质蜕膜化.哺乳动物子宫基质蜕膜化发生在植入胚泡的周围,尽管该过程特征性的改变如基质细胞的形态和功能改变、组织肿胀和血管重建等主要受激素控制,但目前普遍认为,VEGF 也参与调节子宫内膜上皮的增殖和分化^[8].小鼠妊娠早期子宫中 VEGF 及其受体表达有时间特异性和细胞特异性.妊娠初期 VEGF mRNA 主要在子宫腔上皮,随着植入推进,在植入前后 VEGF mRNA 聚集在子宫腔上皮细胞和皮下基质细胞;黏附反应启动以后,VEGF mRNA 则蓄积在紧贴胚胎周围的腔上皮和基质细胞中,植入完成以后(第 6~8 天)在系膜侧和对系膜侧均有大量的表达.张晶等人^[28]在共培养体系的小鼠胚泡及其扩展的滋养层细胞上检测到了 VEGF 的表达,表明 VEGF 可能参与了小鼠胚胎植入过程中滋养层细胞的浸润迁移,研究还表明,VEGF 参与了植入前后子宫内膜蜕膜化过程.邵龙江等人^[23]的研究表明,VEGF mRNA 在妊娠早期大鼠子宫的表达在时间和空间上同小鼠是相对应的.在对恒河猴的研究中发现,随着胚胎植入过程的进行,腺上皮和腔上皮细胞中 VEGF 表达加强,子宫内膜蜕膜细胞中 VEGF 的表达水平在冠状期很低,但在绒毛前期和绒毛期表达升高.因此,恒河猴胚胎植入过程中,VEGF 在子宫内膜蜕膜细胞时空表达变化对其妊娠早期子宫内膜接受性的建立起着重要的作用^[24].

研究发现,VEGF 对滋养层的分化和浸润起作用.Koch 等人^[29]认为,滋养层表达的 VEGF 可能是子宫内膜的一种化学诱导剂,以促进母胎血管之间的紧密联系,参与母胎信号传递.目前,在人妊娠早期外胚层组织、小鼠、大鼠、猪等的胚泡细胞以及兔滋养层局部都发现 VEGF 或其受体的表达,说明 VEGF 可能对滋养层分化和浸润以及黏附有一定的作用^[28].VEGF 表达的滋养层细胞是从绒毛膜层分离的、与蜕膜化内膜血管相互作用的一种具有浸润性的滋养层巨细胞.VEGF 可能参与滋养层浸润,增加滋养层的

运动性,并可能会影响滋养层细胞物质转运能力^[30].

4 VEGF 与胚胎发育

VEGF 及其受体表达与胚胎发生期间血管发生的时间是一致的,它们在胚胎发育期大多数组织发生过程中均有表达.当胚胎浸润母体滋养层后,诱导大量血管发生,这是该阶段胚胎发育的重要特征之一.随着早期分化开始,VEGF 刺激蜕膜,胎盘和血管膜及子宫内膜细胞生长和增殖,在血岛中能够检测到具有同受体结合能力的 VEGF^[24].研究表明,早在人胚胎植入前的八细胞期,VEGF 基因即被激活,而人的基因组大约在四细胞期即被激活,因此 VEGF 出现在首批被转录的基因中^[31].通过对小鼠 VEGF^{+/+}和 VEGF^{-/-}胚胎干细胞系的研究发现,杂合子 VEGF^{+/+}胚胎发育是不正常的,但是并没有立即死亡,而纯合子 VEGF^{-/-}的胚胎由于血管形成的严重破坏而导致在妊娠期间(第 11~12 天)死亡.VEGF 的缺陷严重损害了血管早期形成,包括血岛分布(血管生成)、从已有血管处出芽(血管发生)、腔体形成和相互联系的建立^[32].研究表明,小鼠胚胎发育期间心血管系统的正常发育可能依赖于 VEGF 浓度变化,如果在发育阶段 VEGF 表达量降到一定的阈值以下,组织发生将会导致不可逆的损伤,这就说明胚胎血管发生对 VEGF 呈剂量依赖性^[33].

利用同源重组的方法将 Flk-1 失活,将会导致小鼠胚胎因造血障碍和子宫内膜细胞早期发育损伤而死亡(第 8.5~9.5 天),并发生卵黄囊血管缺乏,造血干细胞数量急剧下降.这些结果均说明 Flk-1 对胚胎和卵黄囊血管发生及血岛生成都是必不可少的^[34].同样,Flt-1 突变的小鼠胚胎虽然能形成内皮细胞,但是装配成的血管却发生异常,胚胎在妊娠中期即死亡(第 8.5~9.5 天).这些研究表明,在血管发生过程中,Flt-1 可能调节内皮细胞同其他细胞以及细胞同胞外基质之间的相互作用,而且 Flt-1 的失活将导致严重的血管系统紊乱^[35].因此,VEGF 及其受体对胚胎发育中血管发生和血管新生起着重要的作用.

5 VEGF 与胎盘发育

人胎盘中的 VEGF 主要在绒毛滋养层和基质巨噬细胞中表达,VEGF 能在妊娠 6 周的母体血浆中被检测到,妊娠 3 个月达到最高,妊娠末期 VEGF 的表达量下降,这种变化趋势与 hCG 的分泌相一致^[36].比较而言,合体滋养层中 VEGF 在妊娠早期的表达

量相对较低^[24]。因此,妊娠早期表达的 VEGF 可能促进血管发生和绒毛血管的发育,而足月胎盘中 VEGF 的存在可能只是为了维持血管的完整性和通透性。

VEGF 同 KDR 结合诱导内皮细胞增殖,而同 Flt-1 结合激发内皮管形成。这两个过程协同作用导致了胎盘中的血管发生^[37]。人滋养层中 KDR 的表达表明来源于滋养层的 VEGF 可能在整个妊娠中以自分泌方式起作用。人胎盘 Flt-1 mRNA 主要在滋养层细胞、绒毛外滋养层以及绒毛的巨噬细胞中表达。此外,Flt-1 和 VEGF 在绒毛滋养层和蜕膜中均能被检测到,这就进一步说明了 VEGF 是通过一种自分泌机制来调节滋养层细胞的迁移和增殖^[38]。

对绵羊胎盘的研究表明,在妊娠初期,VEGF 除了促进内皮细胞生长以外,还可能通过自分泌机制调节自身表达和羊膜上皮细胞的增殖^[39,40]。最近研究表明,妊娠 62 d 的绵羊胚胎绒毛血管中检测不到 Flk-1 mRNA 的表达,而且成熟胚胎中 VEGF 受体的表达量不高,表明在此阶段 VEGF 可能没有参与绒毛内皮细胞的增殖^[39]。此外,VEGF 还能诱导羊膜内皮细胞对水及其他溶液的通透性。这种调节方便了羊膜腔吸收液体到胎膜,增加了血管的流量,所以 VEGF 通过对羊膜上皮细胞的调节进一步加强了液体运输,这些结果显示,绵羊羊膜上皮是妊娠期间 VEGF 重要的靶位点^[40]。此外,绵羊胎盘 Flk-1 mRNA 和蛋白与妊娠初期 VEGF mRNA 的表达并不一致,所以 VEGF 的活性可能还依赖于其他因子的表达水平,而不仅仅是其受体。在整个妊娠过程中,VEGF 始终在调节内膜微血管的生长和维持血管的通透性^[39]。

已有证据表明,VEGF 除了可调节子宫内膜细胞有丝分裂外,还是一种调节细胞分化的因子。研究还发现,人子宫滋养层中 VEGF 也可能以旁分泌的方式影响血管的重组及微血管通透性的改变,并影响胎盘绒毛中胎儿的血管形成,从而增加胎儿同母体的相互交流^[24]。

此外,通过对胎盘 VEGF 受体 mRNA 和蛋白的研究发现,VEGF 受体的表达类型有种属依赖性。人胎盘 Flt-1 高表达,而 Flk-1 mRNA 低水平表达,但猪的胎盘中 Flt-1 和 Flk-1 蛋白水平的表达量都非常高^[41]。对羊的研究发现,Flk-1 是作为主要的受体表达的,而 Flt-1 表达却检测不到。所以羊胎盘 VEGF 将 Flk-1 作为了主要的受体,这些研究说明 VEGF 受体的表达有种属的特异性^[40]。

总的来说,VEGF 在胎盘生长和发育中起重要作用。此外,结合的受体可能也随种属的不同而改变,充分体现了 VEGF 功能的复杂性。

6 VEGF 与雌性生殖系统疾病

血管发生和血管通透性稳定变化是维持雌性生殖系统功能有序执行的保障。VEGF 及其受体对血管发生和血管通透性的调节直接影响了许多雌性生殖器官功能的发挥和生殖过程的顺利进行。现已发现,卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)、先兆子痫(preeclampsia)以及子宫内膜异位症(endometriosis)等雌性生殖系统疾病与 VEGF 及其受体的不稳定表达有关^[10]。

(i) 卵巢过度刺激综合征。OHSS 是辅助生殖的主要并发症,在促排卵治疗和体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)过程中,OHSS 发生率为 1%~14%,严重时可危及患者生命^[42]。OHSS 患者临床表现为血管外渗出液大量积聚、血管内液严重减少和血液浓缩。研究发现,体外受精时,在诱导排卵后出现严重 OHSS 的病人血清和卵泡中 VEGF 表达量显著升高,主要原因可能是促性腺激素和/或雌二醇的刺激,VEGF 过度表达,使血管通透性和卵泡内膜通透性过度增加,这可能与产生大量排卵现象相关。用重组人抗 VEGF 抗血清处理后,OHSS 患者卵泡内膜通透性减少 70%。因此,VEGF 是诱发 OHSS 的关键因素,可作为治疗 OHSS 的重要候选靶因子^[10,42]。

(ii) 先兆子痫。先兆子痫是临床上引起母体和胎儿死亡的一个主要原因。实验表明,先兆子痫患者 VEGF 的检出率明显高于正常孕妇,脐血中 VEGF 水平比母体血清有明显升高,且与孕周无关,产后 24~48 h VEGF 浓度恢复。先兆子痫患者 VEGF 升高可能为缺氧所致,而且缺氧不仅通过 VEGF 增加而且通过其受体数量增加和受体功能增强使 VEGF 生物效应增强,而 VEGF 的异常增加可能造成内皮细胞损伤、功能紊乱、血管活性物质释放增加、血压升高等,从而引起先兆子痫一系列的病理表现^[43]。最近研究发现,sFlt-1 在妊娠妇女血液中表达,sFlt-1 的存在抵消了 VEGF 的过量表达,VEGF/sFlt-1 的平衡对诱发先兆子痫非常重要^[44]。因此,进一步研究 VEGF 作用机理将对先兆子痫的治疗有重要意义。

(iii) 子宫内膜异位症。正常情况下,子宫内膜应覆盖在子宫腔内表面。如果子宫内膜在子宫腔以

外的部位生长,称为子宫内膜异位,大约 10%的育龄妇女患有此症^[45].研究发现,子宫内膜异位的发生有赖于血管增生.VEGF 可促使腹膜下的血管网形成,有利于内膜种植.实验表明,子宫内膜异位症患者的腹腔液和病灶内 VEGF 增加,且新鲜红色病灶的含量大于陈旧黑色病灶,这表明红色病灶属种植的初始阶段.此外,子宫内膜腺上皮和间质中 VEGF 也升高,与经血倒流过程中内膜在盆腔中的种植有关.VEGF 可能是通过自分泌和旁分泌途径参与子宫内膜异位症的发生与发展^[36].

7 前景与展望

虽然对雌性生殖系统中 VEGF 的研究已经取得了较大进展,但 VEGF 及其受体(特别是 Flt-1)信号传递途径中还有许多问题需要继续深入研究,如信号如何通过 VEGFR 传入核内;导致内皮细胞分化的信号通路是如何作用的;血管新生过程中与血管分支相关的细胞事件是怎样有序发生的;VEGF 调节血管通透性的机理等.此外,越来越多的证据表明,VEGF 及其受体不仅在内皮细胞中表达,而且在平滑肌细胞、滋养层细胞、腺上皮细胞等非内皮细胞中也表达,说明 VEGF 及其受体可能参与这些细胞相关的一些至今未知的功能,此方面研究有待进一步深入.另外,对 VEGF 在激素循环中所起的作用以及血浆中 VEGF 含量能否作为某些与血管发生相关疾病的诊断标志物等一系列问题仍需要进行更深入的探索.

VEGF 作为一种参与多种生殖系统疾病发生的生长因子,已经成为治疗这些疾病的重要靶因子.用 VEGF 及抗-VEGF 抗体作为治疗许多与生殖系统中血管发生相关疾病,已经成为生殖生物医学界研究的方向之一,特别是抗-VEGF 和其受体系统的药物.目前,常见的此类抑制剂主要包括 VEGF 单克隆抗体,sFlt-1, VEGF 受体结合阻断剂(主要包括选择性酪氨酸激酶抑制剂,如 SU5416, SU6668, PTK787/ZK22584 等),抗 KDR 和 Flt-1 抗体等.由于这些抑制 VEGF 及其受体系统的抑制剂彼此作用的分子机制均不相同,因此对这些分子的作用机理以及 VEGF 信号途径的研究可能对许多与血管发生相关的生殖疾病的治疗起重要作用.在许多雌性生殖过程中,VEGF 受激素调节,因此可通过调节激素分泌,进而控制 VEGF 的表达,以达到控制和治疗病理性血管形成的

目的,为治疗缺血性生殖疾病开辟新的途径.

因此,研究 VEGF 功能及作用机理将为揭示人类生殖过程的奥秘和治疗生殖疾病、提高人类健康水平起到重要的作用.

致谢 本工作为国家重点基础研究发展规划(批准号:G1999055903)和中国科学院创新工程基金 2002 年资助项目.

参 考 文 献

1 Senger D R, Galli S J, Dvorak A M, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983, 219: 983~985

2 Traver D, Zon L I. Walking the walk: Migration and other common themes in blood and vascular development. *Cell*, 2002, 108: 731~734

3 张璇, 祝诚. 一氧化氮在雌性生殖系统中的作用. *科学通报*, 2002, 47(13): 961~965

4 Berra E, Pages G, Pouyssegur J. MAP kinases and hypoxia in the control of VEGF expression. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19: 139~145

5 Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem*, 2001, 47: 617~623

6 Zachary I, Gliki G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*, 2001, 49: 568~581

7 Jaffe R B. Importance of angiogenesis in reproductive physiology. *Semin Perinatol*, 2000, 24: 79~81

8 Fraser H M, Lunn S F. Angiogenesis and its control in the female reproductive system. *Br Med Bull*, 2000, 56: 787~797

9 Stouffer R L, Martinez-Chequer J C, Molskness T A, et al. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. *Arch Med Res*, 2001, 32: 567~575

10 Geva E, Jaffe R B. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril*, 2000, 74: 429~438

11 李庆雷, 王红梅, 祝诚, 等. 血管内皮生长因子在妊娠及产后大鼠卵巢中的表达. *中国科学, C 辑*, 2002, 32(2): 131~137

12 Otani N, Minami S, Yamoto M, et al. The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 3845~3851

13 Neulen J, Raczek S, Pogorzelski M, et al. Secretion of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor from human luteinized granulosa cells is human chorionic gonadotrophin dependent. *Mol Hum Reprod*, 1998, 4: 203~206

14 Levitas E, Chamoun D, Udoff L C, et al. Perioviulatory and interleukin-1 beta-dependent up-regulation of intraovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) in the rat: Potential role for VEGF in the promotion of perioviulatory angiogenesis and vascular permeability. *J Soc Gynecol Investig*, 2000, 7: 51~60

15 Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med*, 1998, 4: 336~340

- 16 邵龙江, 祝诚. 雌性生殖系统中的血管生成. 科学通报, 2001, 46(5): 355~358
- 17 Meduri G, Bausero P, Perrot-Applanat M. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium: Modulation during the menstrual cycle. *Biol Reprod*, 2000, 62: 439~447
- 18 Sandberg T, Casslen B, Gustavsson B, et al. Human endothelial cell migration is stimulated by urokinase plasminogen activator: Plasminogen activator inhibitor 1 complex released from endometrial stromal cells stimulated with transforming growth factor beta1; possible mechanism for paracrine stimulation of endometrial angiogenesis. *Biol Reprod*, 1998, 59: 759~767
- 19 Pavelock K, Braas K, Ouafik L, et al. Differential expression and regulation of the vascular endothelial growth factor receptors neuropilin-1 and neuropilin-2 in rat uterus. *Endocrinology*, 2001, 142: 613~622
- 20 Karuri A R, Kumar A M, Mukhopadhyay D. Differential expression and selective localization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in the rat uterus during the estrous cycle. *J Endocrinol*, 1998, 159: 489~499
- 21 张键, 铁国栋, 段恩奎, 等. 纤维黏连蛋白与白血病抑制因子对小鼠胚胎基质金属蛋白酶基因表达的影响. 科学通报, 2001, 46(5): 401~404
- 22 蔡理全, 曹宇静, 段恩奎, 等. 整合素 $\alpha V\beta 3$ 在小鼠胚胎植入中的作用. 科学通报, 2000, 45(15): 1639~1643
- 23 邵龙江, 王红梅, 祝诚, 等. 围植入期大鼠子宫中血管生长因子的表达与血管生成. 科学通报, 2001, 46(5): 397~400
- 24 Lessey B A. The role of the endometrium during embryo implantation. *Hum Reprod*, 2000, 6(Suppl): 39~50
- 25 Sherer D M, Abulafia O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta*, 2001, 22: 1~13
- 26 Smith S K. Angiogenesis and implantation. *Hum Reprod*, 2000, 6(Suppl): 59~66
- 27 Chakraborty I, Das S K, Dey S K. Differential expression of vascular endothelial growth factor and its receptor mRNAs in the mouse uterus around the time of implantation. *J Endocrinol*, 1995, 147: 339~352
- 28 张晶, 王莉, 段恩奎, 等. 血管内皮生长因子在小鼠胚胎植入“窗口”的表达和功能. 科学通报, 2000, 45(23): 2535~2539
- 29 Koch A E, Harlow L A, Haines G K, et al. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol*, 1994, 152: 4149~4156
- 30 Winther H, Ahmed A, Dantzer V. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two specific receptors, Flt-1 and KDR, in the porcine placenta and non-pregnant uterus. *Placenta*, 1999, 20: 35~43
- 31 Krussel J, Behr B, Hirchenhain J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in human preimplantation embryos derived from trippronuclear zygotes. *Fertil Steril*, 2000, 74: 1220~1226
- 32 Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 1996, 380: 435~439
- 33 Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, 1996, 380: 439~442
- 34 Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi T P, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*, 1995, 376: 62~66
- 35 Fong G H, Zhang L, Bryce D M, et al. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knock-out mice. *Development*, 1999, 126: 3015~3025
- 36 Fazleabas A T, Brudney A, Gurates B, et al. A modified baboon model for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 955: 396~406
- 37 Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, et al. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000, 92: 35~43
- 38 Cooper J C, Sharkey A M, McLaren J, et al. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptor, flt, in human placenta and deciduas by immunohistochemistry. *J Reprod Fert*, 1995, 105: 205~213
- 39 Bogic L V, Brace R A, Cheung C Y. Cellular localization of vascular endothelial growth factor in ovine placenta and fetal membranes. *Placenta*, 2000, 21: 203~209
- 40 Bogic L V, Brace R A, Cheung C Y. Developmental expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and VEGF binding in ovine placenta and fetal membranes. *Placenta*, 2001, 22: 265~275
- 41 Winther H, Ahmed A, Dantzer V. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two specific receptors, Flt-1 and KDR, in the porcine placenta and non-pregnant uterus. *Placenta*, 1999, 20: 35~43
- 42 Levin E R, Rosen G F, Cassidenti D L, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest*, 1998, 102: 1978~1985
- 43 Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension*, 2000, 36: 965~969
- 44 Lash G, MacPherson A, Liu D, et al. Abnormal fetal growth is not associated with altered chorionic villous expression of vascular endothelial growth factor mRNA. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7: 1093~1098
- 45 Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, et al. Angiogenesis in endometriosis and angiogenic factors. *Gynecol Obstet Invest*, 1999, 48: 14~20

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb2002-47-24-1841>

(2002-08-15 收稿, 2002-10-17 收修改稿)