DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250610.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250610.1625.004

KLF4/VEGF信号轴在血小板源性生长因子-BB诱导的脐静脉血管内皮细胞迁移和血管新生中的作用研究

喻田甜[1],张李栋[2],肖宏宇[2],汪泽扬[3],曹正旺[2]✉
(中国人民解放军中部战区总医院,1.疾病预防控制科,2.输血医学科,3.心血管内科,湖北 武汉 430070)

[摘要] **目的**:探讨锌指蛋白转录因子4(kruppel-like factor 4, KLF4)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号轴在血小板源性生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)迁移和血管新生中的作用。**方法**:采用空白组及不同浓度的PDGF-BB(5、10、20和40 ng/mL)刺激脐静脉内皮细胞建立细胞迁移和血管新生模型。通过小干扰RNA下调KLF4表达,分别采取CCK8实验检测细胞增殖,基质胶血管形成实验检测细胞成管能力,划痕实验评估细胞迁移情况。Western blot检测PDGF-BB刺激后内皮细胞中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、KLF4和VEGF蛋白表达。**结果**:与空白组比较,不同浓度的PDGF-BB刺激能明显促进内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成能力;明显上调PCNA、KLF4和VEGF蛋白表达,且呈剂量和时间依赖关系。运用si-RNA沉默KLF4表达,可以明显抑制PDGF-BB诱导的内皮细胞迁移和血管新生,下调PDGF-BB诱导的PCNA和VEGF的蛋白表达水平。**结论**:PDGF-BB通过激活KLF4/VEGF信号轴诱导HUVECs增殖、迁移和血管生成。

[关键词] 血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB);内皮细胞;锌指蛋白转录因子4(KLF4);血管内皮生长因子;血管新生
[中图分类号] R329.2 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)18-1385-07

Effects of KLF4/VEGF signaling axis on migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells induced by platelet-derived growth factor-BB

YU Tiantian[1], ZHANG Lidong[2], XIAO Hongyu[2], WANG Zeyang[3], CAO Zhengwang[2]✉
(*General Hospital of Central Theater Command of the People's Liberation Army*, 1. *Department of Disease Control and Prevention*, 2. *Department of Transfusion*, 3. *Department of Cardiology*, *Wuhan* 430070, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the General Hospital of Central Theater Command Yuying Project* (*ZZYC*202102); *Hubei Provincial Natural Science Foundation Young Project*(2021*CFB*161)

[*Author*]: *YU Tiantian*, *Technologist in Charge*, *E-mail*: *yutiantian*1989@163.*com*.
[*Correspondence to*]: *CAO Zhengwang*, *Ph.D.*, *E-mail*: *wuhen*1459@163.*com*.

Received: 2025-02-24 *Revised*: 2025-05-29 *JHMU*, 2026;32(18):1385-1391

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To investigate the effect of kruppel-like factor 4(KLF4)/ vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling axis on the migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) induced by platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB). **Methods**: HUVECs were stimulated with the blank group and different concentrations of PDGF-BB (5, 10, 20, 40 ng/mL) to establish cell migration and angiogenesis models. The expression of KLF4 was down-regulated by small interfering RNA. The cell proliferation rate was detected by CCK8 cell counting kit and migration was assayed by scratch test. The tube formation ability was detected by lumen formation assay. The expressions of proliferation cell nuclear antigen (PCNA), KLF4 and VEGF were evaluated by Western blot. **Results**: Compared to the blank group, PDGF-BB signif-

[基金项目] 中部战区总医院育英计划项目(ZZYC202102);湖北省自然科学基金青年项目(2021CFB161)
[作者简介] 喻田甜,主管技师,E-mail: yutiantian1989@163.com。
[通讯作者] 曹正旺,医学博士,E-mail: wuhen1459@163.com。
[收稿日期] 2025-02-24 [修回日期] 2025-05-29 网络出版时间:2025-06-11 07:40:38

icantly increased the cell proliferation and migration, promoted tube formation, and up-regulated the protein expression of PCNA, KLF4 and VEGF, and it shows a dose and time-dependent relationship. Silencing KLF4 expression with a specific small interfering RNA (siRNA) inhibited PCNA and VEGF expression and, importantly, suppressed PDGF-BB-induced cell migration and angiogenesis. **Conclusion**: PDGF-BB induces HUVECs proliferation, migration and angiogenesis *via* activating KLF4/VEGF signaling axis.

[**Key words**] Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB); Endothelial cell; Kruppel-like factor 4(KLF4); vascular endothelial growth factor(VEGF); Angiogenesis

血小板源性生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)是一种强效的促有丝分裂剂,主要由血小板、巨噬细胞、内皮细胞产生,通过与特异受体结合,诱导内皮细胞增殖和迁移,进而调控动脉粥样硬化、创面愈合和血管新生等多种疾病的病理进程[1,2]。锌指蛋白转录因子4(kruppel-like factor 4, KLF4)是一类进化上高度保守的核转录因子,在细胞增殖、分化、血管生成、组织发育和肿瘤发生、发展等过程具有重要的调节功能[3,4]。近来研究表明,PDGF与特异受体结合后,可以促进KLF4表达和转录活性,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白的表达,促进新生内膜形成[5]。然而,目前对KLF4/VEGF信号轴在内皮细胞迁移和血管新生中所发挥的作用尚不明确。因此,本研究通过建立PDGF-BB刺激人脐静脉内皮细胞模型,探讨KLF4/VEGF信号轴对PDGF-BB诱导的内皮细胞增殖、迁移和血管新生的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs,中科院上海细胞库),Matrigel基质胶、Transwell迁移小室(Corning,美国),PDGF-BB(MCE,中国),CCK8试剂盒(碧云天生物,中国),KLF4小干扰RNA(Invitrogen,美国),PCNA、VEGF、KLF4抗体(碧云天生物,中国),β-actin抗体(CST,美国)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 HUVECs采用含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素溶液的DMEM高糖培养基,于37 ℃、5% CO_2细胞培养箱中静置培养,2~3 d换液,长满后传代。

1.2.2 细胞分组及增殖实验 设置空白组与不同浓度(5、10、20和40 ng/ mL)的PDGF-BB组,HUVECs以1×10^4个/孔的密度接种于96孔板,贴壁培养12 h后,各组加入对应浓度PDGF-BB继续孵育12 h。吸弃培养基,加入90 μL新鲜培养基和10 μL CCK8试剂,细胞培养箱继续孵育1 h,利用酶标仪测定450 nm波长下的吸光度值。

1.2.3 基质胶血管形成实验 基质胶置于冰上于4 ℃冰箱过夜融化,将96孔板置于冰上,按照每孔50 μL基质胶进行包被,置于37 ℃培养箱中静置60 min,待其凝固。HUVECs细胞经不同浓度(0、10、20和40 ng/ mL)PDGF-BB处理24 h后,用胰酶消化并计数,按照1×10^4个/孔的密度接种于基质胶包被的96孔板,继续培养12 h,采用显微镜观察每组细胞管腔形成情况并拍照。

1.2.4 细胞划痕试验 将对数生长期的细胞以5×10^5个/孔接种于6孔板,待细胞贴壁后,使用10 μL微量加样枪头于培养孔中央处垂直划线,用磷酸盐缓冲液清洗3遍,加入含不同浓度(0、10、20和40 ng/mL)PDGF-BB的培养基继续培养24 h。通过倒置显微镜在0和24 h随机选择视野拍照,观察划痕愈合情况。采用ImageJ软件测量划痕面积,并计算划痕愈合率即:(初始划痕面积−最终划痕面积)/初始划痕面积×100%。

1.2.5 KLF4-siRNA干扰实验 以5×10^5个细胞/孔的标准接种HUVECs于6孔板中,使用不含青霉素和链霉素的完全培养基孵育过夜。待细胞贴壁后,吸弃培养基,按照以下分组继续培养细胞:Con-si组(转染Control-siRNA)、KLF4-si组(转染KLF4-siRNA)、PDGF-BB+Con-si组(20 ng/mL PDGF-BB,转染Control-siRNA)、PDGF-BB+KLF4-si组(20 ng/mL PDGF-BB,转染KLF4-siRNA)。将等体积的lipofectamine 2000、con-siRNA和KLF4-siRNA分别加到Opti-MEM培养基中,轻轻混匀,室温孵育5 min;将配置好的lipofectamine 2000溶液分别和siRNA溶液等体积混合,室温孵育25 min;去除旧培养基,每孔分别加入相应的siRNA转染液,培养箱孵育6 h;吸弃旧培养基,加入含双抗的DMEM完全培养基继续培养24 h,收集细胞检测干扰效率。

1.2.6 Western blot检测蛋白表达 各组细胞培养结束后,磷酸盐缓冲液清洗3遍,裂解液于冰上充分裂解细胞,提取细胞总蛋白,二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。以每孔20 μg蛋白上样量进行聚丙烯酰胺

凝胶电泳,250 mA电泳湿转至聚偏二氟乙烯膜,5%奶粉室温封闭1 h。用含0.1%吐温-20的Tris缓冲液洗膜3次,一抗PCNA(1∶1 000)、VEGF(1∶1 000)和KLF4(1∶1 000)4 ℃摇床孵育过夜。用Tris缓冲液洗膜3次,含辣根过氧化物酶的二抗(1∶1 000)室温孵育1 h,Tris缓冲液洗膜3次,加入显影液,采用凝胶分析系统扫描显影,用Image Lab软件检测目的蛋白和内参蛋白条带的灰度值。

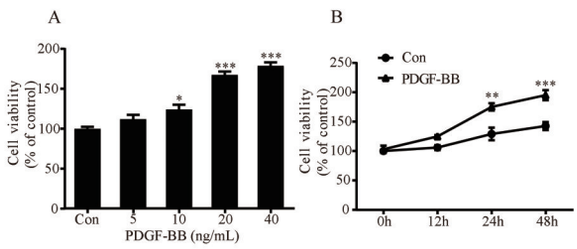
1.3 统计学处理

采用Image J软件和GraphPad Prism 9.0软件进行图像处理和统计分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组样本比较采用t检验,多组样本间比较使用单因素方差分析,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PDGF-BB对HUVECs细胞增殖的影响

CCK8细胞增殖实验结果显示不同浓度的PDGF-BB刺激HUVECs细胞12 h后,10、20和40 ng/mL PDGF-BB可以明显促进细胞增殖($P<0.05$),并呈现剂量依赖效应(图1A)。20 ng/mL的PDGF-BB分别刺激细胞24和48 h,与空白组相比,细胞活力分别升高至175.0%和195.1%(图1B),差异有统计学意义($t=5.139$,$P=0.006\ 8$;$t=9.637$,$P<0.001$)。这些结果提示PDGF-BB刺激能够促进HUVECs细胞的增殖,且呈现剂量和时间依赖效应。



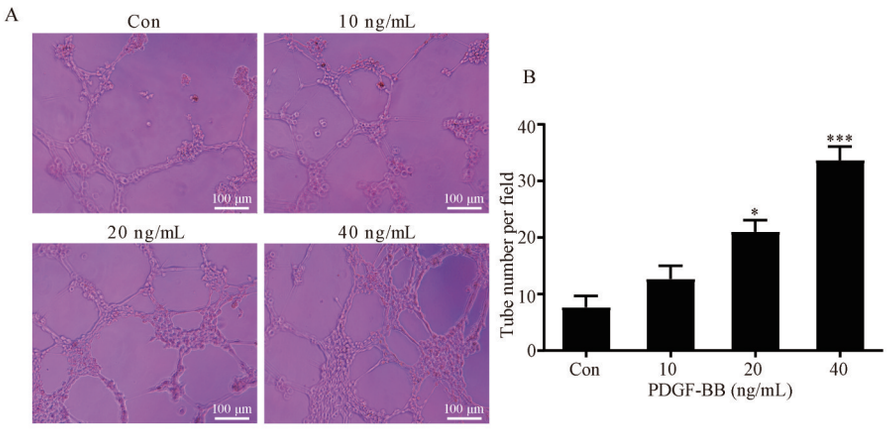
与Con组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

图1 PDGF-BB刺激对HUVECs增殖的影响

Fig 1 Effects of PDGF-BB on the proliferation of HUVECs

2.2 PDGF-BB对HUVECs管腔形成的影响

与空白组相比,20 ng/mL PDGF-BB可明显增加管腔形成数量和总成管长度($t=4.252$,$P=0.017$),提高PDGF-BB浓度至40 ng/mL,其对管腔形成数量和总成管长度的促进效应越强($t=8.291$,$P<0.001$)。见图2。



A:显微镜下管腔的形成情况(100×,比例尺=100 μm);B:管腔形成数量统计;与Con组比较,$^{*}P<0.05$,$^{***}P<0.001$

图2 PDGF-BB刺激对HUVECs管腔形成能力的影响

Fig 2 Effects of PDGF-BB on the tube formation capacity of HUVECs

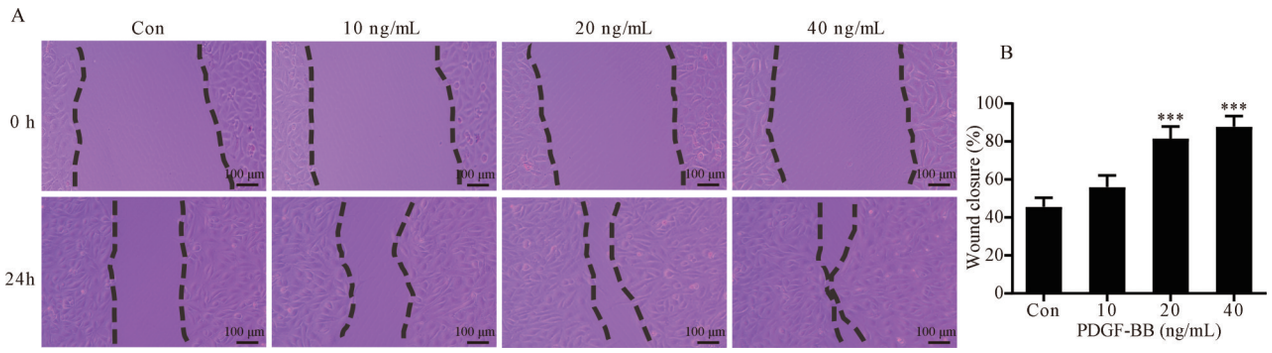
2.3 PDGF-BB对HUVECs迁移能力的影响

划痕实验结果显示,不同浓度的PDGF-BB刺激HUVECs细胞24 h,与空白组划痕愈合45.68%相比,20、40 ng/mL PDGF-BB刺激可将划痕愈合比例分别提升至81.59%和87.84%,差异有统计学意义($t=7.713$、9.055;$P<0.001$),表明PDGF-BB具有呈剂量依赖的促细胞迁移的作用。见图3。

2.4 PDGF-BB对KLF4/VEGF信号通路蛋白表达的影响

在血管新生过程中,多种信号分子参与调控细胞增殖和迁移,其中KLF4/VEGF是血管内皮细胞增殖信号传导的关键途径。免疫印迹实验结果显示,PDGF-BB呈现剂量依赖性上调内皮细胞中细胞增殖标志分子PCNA和KLF4/VEGF蛋白表达,见图4、表1。提示PDGF-BB刺激细胞增殖和血管新生可能与激活KLF4/VEGF信号通路有关。

2.5 下调KLF4表达对PDGF-BB诱导HUVECs



A：显微镜下细胞迁移情况（100×，比例尺＝100 μm）；B：细胞划痕愈合率统计；与Con组比较，$^{***}P<0.001$

图3　PDGF-BB刺激对HUVECs迁移能力的影响

Fig 3　Effects of PDGF-BB on the migration of HUVECs

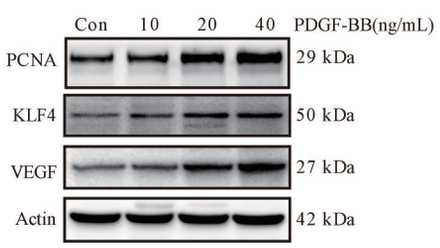
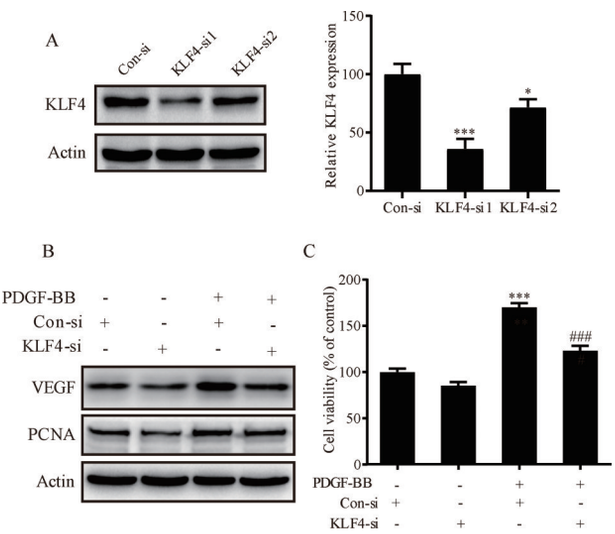


图4　PDGF-BB刺激对HUVECs中KLF4/VEGF信号通路的影响

Fig 4　Effects of PDGF-BB on the expression of KLF4/VEGF signaling pathway in HUVECs

的细胞增殖的影响

为进一步明确KLF4/VEGF信号通路在PDGF-BB刺激细胞增殖中的作用，本实验采用si-RNA下调KLF4蛋白表达。免疫蛋白印迹实验结果显示，与Con-siRNA相比，KLF4-siRNA1和KLF4-siRNA2分别可将KLF4蛋白表达降低至36.06%和71.67%，差异具有统计学意义（$t=9.369$，$P<0.001$；$t=4.272$，$P=0.016$），采用KLF4-siRNA1开展后续实验，见图5A。同时，与PDGF-BB＋Con-siRNA组相比，KLF4-siRNA可明显抑制PDGF-BB诱导的KLF4/VEGF蛋白表达，见图5B、表2。此外，CCK8实验结果显示KLF4基因沉默可以降低PDGF-BB诱导的细胞增殖（$t=7.445$，$P<0.001$），见图5C。以上结果证实，KLF4/VEGF信号通路参与了PDGF-BB诱导HUVECs的细胞增殖。



Con-si：Con-siRNA；KLF4-si1：KLF4-siRNA1；KLF4-si2：KLF4-siRNA2；KLF4-si：KLF4-siRNA；A：si-RNA对KLF4蛋白表达的影响；B：VEGF和PCNA蛋白表达；C：细胞活力；与Con-si组比较，$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$；与PDGF-BB＋Con-si组比较，$^{\#\#\#}P<0.001$

图5　下调KLF4表达对PDGF-BB诱导的HUVECs增殖的影响

Fig 5　Effects of downregulated KLF4 expression on the proliferation of HUVECs induced by PDGF-BB

表1　各组蛋白相对表达量的比较（n=3，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1　Comparison of relative protein expression levels in each group（n=3，$\bar{x}\pm s$）

分组	PCNA	KLF4	VEGF
Con组	100.00±5.78	100.17±7.32	100.28±7.08
10 ng/mL PDGF-BB	118.17±8.26	122.24±10.60	115.97±5.35
20 ng/mL PDGF-BB	176.90±9.72***	171.87±8.97**	181.97±12.29***
40 ng/mL PDGF-BB	211.70±8.13***	195.07±12.21***	273.97±21.76***
F/P	122.49/<0.000 1	46.17/<0.000 1	106.48/<0.000 1

注：与Con组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

表2　PCNA和VEGF蛋白相对表达量的比较(n=3,$\bar{x}\pm s$)

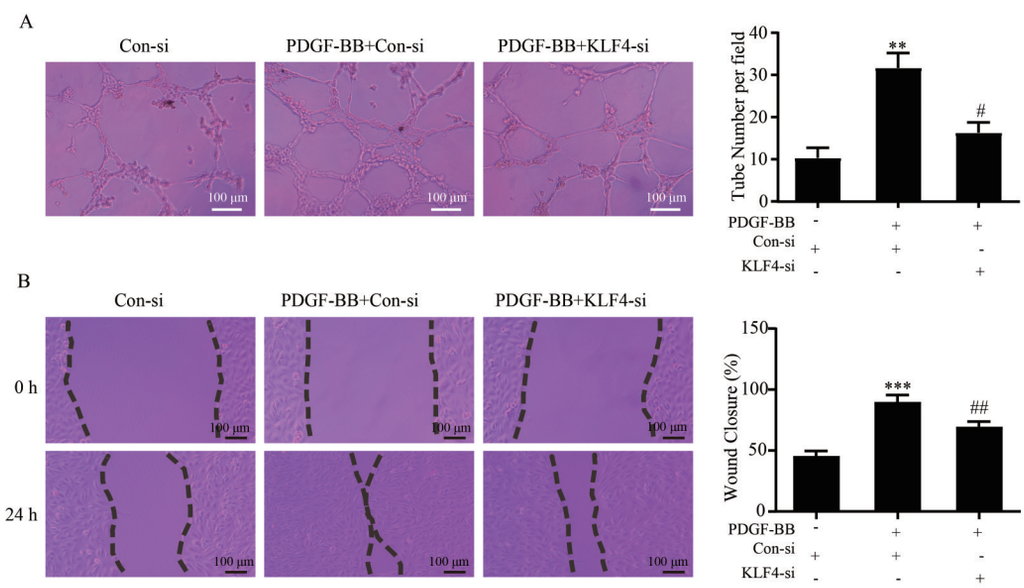
Table 2　Comparison of relative PCNA and VEGF expression levels (n=3,$\bar{x}\pm s$)

分组	VEGF	PCNA
Con-si	99.59±8.93	100.37±8.05
KLF4-si	90.90±10.19	90.54±9.70
PDGF-BB+Con-si	165.08±18.19**	172.01±12.83***
PDGF-BB+KLF4-si	114.00±18.03#	124.25±15.23##
F/P	15.740/0.001 0	28.534/<0.000 1

注：与Con-si组比较，**P<0.01，***P<0.001；与PDGF-BB+Con-si组比较，#P<0.05，##P<0.01

2.6　下调KLF4表达以PDGF-BB诱导HUVECs管腔形成和迁移的影响

基质胶管腔形成实验表明与PDGF-BB+Con-si组比较，下调KLF4表达可明显抑制PDGF-BB诱导的管腔形成，包括管腔形成数量和长度(t=3.833，P=0.026)，见图6A。同时，细胞划痕实验显示，与PDGF-BB+Con-si组比较，KLF4基因沉默可以抑制PDGF-BB刺激24 h诱导的细胞迁移(t=5.238，P=0.006)，见图6B。这些结果表明，KLF4/VEGF信号通路介导了PDGF-BB诱导HUVECs的管腔形成和迁移。



A：显微镜下官腔的形成情况(100×，比例尺=100 μm)；B：显微镜下细胞迁移情况(100×，比例尺=100 μm)；与Con-si组比较，**P<0.01，***P<0.05；与PDGF-BB+Con-si组比较，#P<0.05，##P<0.01

图6　下调KLF4表达对PDGF-BB诱导的HUVECs管腔形成能力和迁移的影响(×100)

Fig 6　Effects of downregulated KLF4 expression on the tube formation capacity and migration of HUVECs induced by PDGF-BB (×100)

3　讨论

血管新生是指血管内皮细胞经过增殖、迁移和分化等阶段，最终在原有血管丛的基础上以出芽或其他形式形成新的微血管的过程[6]。血管新生受到多种促血管新生因子和血管新生抑制因子复杂动态的精密调控。正常生理条件下，促血管新生因子和血管新生抑制因子处于相对平衡状态，可促进器官发育、子宫内膜增殖、组织损伤修复和伤口愈合；病理条件下，促血管生长因子占主导地位，异常的血管新生与肿瘤的生长和转移、动脉粥样硬化、糖尿病视网膜病变等有关[7]。因此，促进或抑制血管生成已经成为防治心血管疾病、代谢性疾病、神经系统疾病和癌症的新策略[8]。

PDGF生长因子家族是由位于人类7、22、4和11号染色体上的不同基因所编码的4种多肽链组成，包括PDGFA、PDGFB、PDGFC和PDGFD，4条PDGF链可经过均二聚组装成PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC和PDGF-DD 4种同源二聚体，还可通过异二聚组装成PDGF-AB异源二聚体[9]。PDGF-BB是一种强有力的有丝分裂原和趋化因子，通过与细胞膜表面特异受体PDGFR结合，激活下游的裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路或者RhoA蛋白激酶信号通路，诱导细胞合成新的DNA，促进细胞有丝分裂和增殖[9,10]。本课题组前期研究发现，PDGF-BB可上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases，MMPs)的表达，降解细胞外基质结构，促进血管滑肌细胞的增殖及迁移[11]。最近研究表明，PDGF-BB

选择性地提高层黏连蛋白-β的表达，级联促进骨髓源性内皮祖细胞的迁移、活力和增殖，增强管状网络形成能力[12]。研究显示PDGF-BB共表达能抑制内皮细胞中VEGF-R2信号的传导，限制毛细血管周向扩张程度和异常血管生成，促进正常的毛细血管网络形成[13]。在本研究发现一定剂量的PDGF-BB可以促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和管腔形成能力，这与既往研究结果相一致。

锌指蛋白转录因子是一类含有锌指结构域和调节结构域的转录因子家族，具有高度的同源性，位于羧基末端的C_2H_2锌指结构域包含2个半胱氨酸和2个组氨酸残基，可与富含GC和CACC元件结合，发挥结合以及核定位的功能；位于N末端可变的调节结构域，通过不同位点的转录激活或抑制，发挥转录激活和转录抑制双重效应[14]。目前已发现18个KLF家族成员，其中KLF2、KLF4、KLF5、KLF6、KLF10和KLF15已被证明可以在各种条件下促进血管生成。KLF4作为血管内稳态的重要调节因子[15]，在血管内皮、淋巴细胞、皮肤上皮细胞、小肠等多种组织和细胞中表达，可通过调节血管舒张、炎症、凝血和氧化应激，对内皮细胞产生保护作用。Wang等[5]通过使用强力霉素诱导和慢病毒敲低策略表明KLF4促进人视网膜微血管内皮细胞迁移和血管新生。生物信息学分析和动物实验表明，调控KLF4去乙酰化水平可调节内皮细胞增殖、迁移和血管形成，保护肺动脉内皮功能，进而维持正常的血管张力，改善肺动脉高压[16]。然而，在心血管系统和肿瘤疾病中KLF4主要表现为抑制细胞增殖和血管生成效应[17,18]，这可能与细胞特异性和功能依赖性有关。VEGF是血管新生的关键介质，能诱导基因表达，调控血管通透性并促进内皮细胞的迁移、增殖和血管形成[19]。研究发现，组蛋白琥珀酰化修饰可调节KLF4与VEGF正反馈回路，并增加基因转录活性，促进子宫内膜血管内皮细胞的增殖和迁移，诱导子宫内膜血管生成[20]。本研究发现，在PDGF-BB刺激下，干扰KLF4表达可降低血管内皮细胞中PCNA和VEGF蛋白表达水平，同时抑制细胞迁移速率，减少管腔形成数量和长度。

综上所述，本研究表明PDGF-BB可诱导脐静脉血管内皮细胞迁移和血管新生，其机制可能与激活KLF4/VEGF信号轴有关。PDGF-BB可促进KLF4和VEGF的表达，KLF4对VEGF有正向调控作用，后续可利用转基因动物模型或条件性基因敲除动物模型进一步深入研究KLF4在体内血管生成中的作用。

作者贡献度说明：

喻田甜：负责实验操作、指标检测和数据分析；张李栋：负责实验操作和论文修改；肖宏宇：负责购买实验试剂和耗材；汪泽扬：负责文献检索和方案指导；曹正旺：负责课题设计和修改指导。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Zeng RY, Jin HY, Peng YB, et al. miR-200a-3p inhibits the PDGF-BB-induced proliferation of VSMCs by affecting their phenotype-associated proteins [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(4): e23675.

2 Zhou D, Ha HC, Yang G, et al. Hyaluronic acid and proteoglycan link protein 1 suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation, migration, and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells [J]. BMB Rep, 2023, 56(8): 445-450.

3 Joshi D, Coon BG, Chakraborty R, et al. Endothelial gamma-protocadherins inhibit KLF2 and KLF4 to promote atherosclerosis [J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3(9): 1035-1048.

4 He Z, He J, Xie K. KLF4 transcription factor in tumorigenesis [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 118.

5 Wang Y, Yang C, Gu Q, et al. KLF4 promotes angiogenesis by activating VEGF signaling in human retinal microvascular endothelial cells [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130341.

6 Dudley AC, Griffioen AW. Pathological angiogenesis: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. Angiogenesis, 2023, 26(3): 313-347.

7 Akbarian M, Bertassoni LE, Tayebi L. Biological aspects in controlling angiogenesis: Current progress [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(7): 349.

8 Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 198.

9 Zou X, Tang XY, Qu ZY, et al. Targeting the PDGF/PDGFR signaling pathway for cancer therapy: A review [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 202: 539-557.

10 Li T, Guo T, Liu H, et al. Platelet-derived growth factor-BB mediates pancreatic cancer malignancy *via* regulation of the Hippo/Yes-associated protein signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2021, 45(1): 83-94.

11 曹正旺，喻田甜，刘坤，等. 丹酚酸B对血小板源性生长因子-BB诱导的人主动脉平滑肌细胞增殖和迁移的作用研究 [J]. 华南国防医学杂志，2022，36(12)：954-958.
Cao ZW, Yu TT, Liu K, et al. Effects of salvianolic acid B on proliferation and migration of human aortic vascular smooth cells induced by platelet-derived growth

factor-BB [J]. Mil Med J South China, 2022, 36(12): 954-958.

12 Kim DY, Park G, Hong HS, et al. Platelet-derived growth factor-BB priming enhances vasculogenic capacity of bone marrow-derived endothelial precursor like cells [J]. Tissue Eng Regen Med, 2023, 20(5): 695-704.

13 Gianni-Barrera R, Butschkau A, Uccelli A, et al. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation [J]. Angiogenesis, 2018, 21(4): 883-900.

14 Kotlyarov S, Kotlyarova A. Participation of kruppel-like factors in atherogenesis [J]. Metabolites, 2023, 13(3).

15 Banerjee K, Lin Y, Gahn J, et al. SMAD4 maintains the fluid shear stress set point to protect against arterial-venous malformations [J]. J Clin Invest, 2023, 133(18):e168352.

16 Zhang J, Xu C, Tang X, et al. Endothelium-specific SIRT7 targeting ameliorates pulmonary hypertension through Krupple-like factor 4 deacetylation [J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(4): 403-416.

17 Zeng Z, Li Y, Pan Y, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5395.

18 Wang Y, Zuo D, Huang Z, et al. KLF4 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma by reducing tumor ATP synthesis through targeting the miR-206/RICTOR axis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7165

19 Fan W, Zeng S, Wang X, et al. A feedback loop driven by H3K9 lactylation and HDAC2 in endothelial cells regulates VEGF-induced angiogenesis [J]. Genome Biol, 2024, 25(1): 165.

20 Cao C, Zhou Y, Zhang Y, et al. GCN5 participates in KLF4-VEGFA feedback to promote endometrial angiogenesis [J]. iScience, 2022, 25(7): 104509.

[**本文编辑**] 朱金月