

血管内皮生长因子的神经保护作用

汤加 综述 陈有信 审校

中国医学科学院眼底病重点实验室 北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 陈有信, Email: chenyouxinpumch@163.com

【摘要】 血管内皮生长因子, 也称血管通透性因子, 可以促进血管内皮细胞的增生和迁移, 以及增加血管的通透性。此外, VEGF 家族还与淋巴管生成、炎症反应、造血作用以及神经保护作用等有关。在缺血、缺氧或氧化应激等情况下, VEGF 可以通过增加组织灌注、抑制细胞凋亡、刺激神经再生等方式起到神经保护作用。因此, VEGF 在神经退行性疾病、脑卒中等神经系统疾病中的治疗作用逐渐引起重视。另一方面, 抗 VEGF 疗法在眼部病理性新生血管性疾病的治疗中可能会导致相应的不良反应。就 VEGF 神经保护作用的机制及其在神经系统疾病和眼部疾病中的作用进行综述。

【关键词】 血管内皮生长因子; 神经保护; 神经退行性疾病; 脑卒中; 病理性新生血管

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 013

Neuroprotective effect of vascular endothelial growth factor

Tang Jia, Chen Youxin

Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Chen Youxin, Email: chenyouxinpumch@163.com

【Abstract】 Vascular endothelial growth factor (VEGF), also known as vascular permeability factor, can promote the proliferation and migration of vascular endothelial cells, and enhance vascular permeability. In addition, VEGF family is also related to lymphatic vessel formation, inflammatory response, hematopoiesis and neuroprotective effect. Under the circumstances of ischemia, hypoxia and oxidative stress, VEGF can exert neuroprotective effect by increasing tissue perfusion, inhibiting cell apoptosis and stimulating neurogenesis. Therefore, therapeutic effect of VEGF in neurological diseases, such as neurodegenerative diseases and stroke has increasingly received considerable attention. On the other hand, anti-VEGF therapy for ocular pathologic neovascular diseases may lead to corresponding adverse effect. In this review, the mechanism of neuroprotective effect of VEGF and its roles in neurological diseases and ocular diseases were discussed.

【Key words】 Vascular endothelial growth factor; Neuroprotection; Neurodegenerative diseases; Stroke; Pathologic neovascularization

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 01. 013

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 也称血管通透性因子, 是一类高度保守的同源二聚体糖蛋白, 在豚鼠肝癌细胞株中首次发现。VEGF 最早被认识到的作用是促进血管内皮细胞的增生和迁移, 以及增加血管的通透性。此外, 研究表明, VEGF 家族还与淋巴管生成、炎症反应、造血作用以及神经保护作用等有关^[1-2]。VEGF 的神经保护作用被认为可能用于一些神经系统疾病的治疗。另一方面, 随着抗 VEGF 疗法在治疗眼部新生血管性疾病中的逐步开展, 可能会导致一些由于 VEGF 神经保护作用缺失造成的不良反应, 如视网膜萎缩、视网膜神经细胞凋亡等。就 VEGF 神经保护作用的机制及其在神经系统疾病和眼部疾病中的作用进行综述。

1 VEGF 家族及其受体

VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子。一般 VEGF 即指 VEGF-A。VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR) 主要包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3, 均为受体酪氨酸激酶。其中, VEGFR-2 主要介导与血管生成和神经保护作用有关的细胞内信号传导; VEGFR-1 主要介导 VEGF 诱导的趋化性和炎症反应, 以及竞争性抑制 VEGFR-2 的生物学效应; VEGFR-3 则主要与淋巴管生成有关。此外, VEGF 的一些亚型还可以与非受体酪氨酸激酶的神经纤毛蛋白 (neuropilin, NRP) 结合, 包括 NRP-1 和 NRP-2。它们作

为 VEGFR 的共受体,可以增强 VEGF 和 VEGFR 的结合以及信号传导^[1]。

VEGF 基因由 8 个外显子组成,根据剪切方式的不同,VEGF 可分为数种亚型。目前已发现 16 种不同的亚型,其中比较常见的有 VEGF₁₁₁、VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 和 VEGF₂₀₆(下标数字代表氨基酸残基数)。根据 C 端氨基酸残基的不同(由第 8 外显子选择性剪切导致),还可将 VEGF 分为 VEGF_{xxx}a 和 VEGF_{xxx}b 亚家族。VEGF_{xxx}a 的 C 端序列为 Cys-Asp-Lys-Pro-Arg-Arg,VEGF_{xxx}b 的 C 端序列为 Ser-Leu-Thr-Arg-Lys-Asp。VEGF_{xxx}a 一般被认为具有促进血管生成的作用,VEGF_{xxx}b 则被认为可以拮抗前者的促血管生成作用^[3]。

2 VEGF 的神经保护作用

VEGF 在神经系统中发挥多种作用,直接或间接影响各种类型的神经细胞。但总体而言,VEGF 对于神经系统具有保护作用。VEGF 可以增加神经系统的血流灌注,促进应激环境,如缺血、缺氧、氧化应激等条件下神经细胞的存活,刺激神经干细胞增生和分化,诱导轴突的生长和修复等^[4]。

研究发现,VEGF 可以促进神经元的存活和生长,这些神经元来自神经系统的各个部位,包括大脑皮层、小脑、海马和视网膜等,其作用主要通过 VEGFR-2 介导。此外,VEGF 也可以促进神经胶质细胞的存活、增生和迁移,如星形胶质细胞、小胶质细胞、Schwann 细胞等,其作用可能是通过与 VEGFR-1 结合来介导^[2]。VEGF 还可通过刺激神经干细胞的增生和分化以及影响其血管微环境来诱导神经再生^[5]。例如向癫痫持续状态的大鼠模型的侧脑中注射 VEGF 可以诱导神经干细胞的增生和新生细胞的迁移,以及抑制细胞凋亡,逆转癫痫持续状态后的认知功能受损,该过程由 VEGFR-2 介导^[6]。

VEGF 对外周神经系统也具有神经保护作用,当外周神经轴突损伤时,损伤处的缺氧状态可以诱导巨噬细胞聚集,巨噬细胞分泌的 VEGF 也可以诱导血管形成以缓解缺氧,随后 Schwann 细胞沿血管迁移至轴突损伤处,促进轴突再生^[7]。在损伤处外源性使用 VEGF 可以促进该过程^[8]。

除此之外,VEGF 还可通过增加血管的灌注和通透性,促进血管内皮细胞存活,刺激内皮细胞分泌神经源性生长因子以及维持血-脑屏障的完整性等来发挥神经保护作用^[9-10]。但在某些应激情况下,过高的 VEGF 水平会过度增加血管的通透性,导致血管渗漏,甚至破坏血-脑屏障,影响神经系统的稳态^[11]。例如在一些新生血管性疾病中,VEGF₁₆₅ 通过与 VEGFR-2 以及 NRP-1 共受体结合诱导血管通透性增高和血管渗漏,造成相关组织水肿^[12-13]。

3 VEGF 神经保护作用的机制

3.1 VEGF 增加血流灌注

VEGF 可以促进血管内皮细胞的增生和迁移,增加血管的通透性。在缺血、缺氧状态下,VEGF 高表达可以促进缺血、缺氧区的血管生成和血管扩张以及侧支循环的形成,进而增加血流灌注,改善血氧供应。VEGF 主要通过 VEGFR-2 介导的

RAS/RAF/ERK/MAPK 信号通路促进内皮细胞增生。不同于经典的 RTK/GRB2/SOS/RAS 通路,VEGFR-2 首先磷酸化 PLC γ ,催化 PIP₂ 水解为 IP₃ 和 DAG,进而激活 IP₃/Ca²⁺/PKC 信号通路和 DAG/PKC 信号通路,随后 PKC 再激活 RAS/RAF/ERK/MAPK 通路,介导内皮细胞增生。在此过程中,NRP-1 和 NRP-2 作为 VEGFR-2 的共受体,增强了 VEGF 和 VEGFR-2 的结合和信号传递^[1]。此外,Lin 等^[14]发现 SCUBE2 也可作为 VEGFR-2 的共受体增强信号传递。

3.2 VEGF 抑制细胞凋亡

缺血、缺氧损伤可以活化缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),HIF-1 α 作为转录因子上调神经元、神经胶质细胞以及血管内皮细胞 VEGF 的表达,VEGF 结合神经细胞表面的受体,抑制细胞凋亡。VEGF 主要通过 VEGFR-2/PI3K/Akt 信号传导系统发挥抑制细胞凋亡的作用,使用 PI3K 抑制剂可以阻断 VEGF 的神经保护作用^[15]。PI3K 激活丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt,Akt 通过激活转录因子核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 上调凋亡蛋白抑制因子 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族的表达,包括 c-IAP-1、c-IAP-2 和 XIAP 等,进而抑制 caspase-3、caspase-7 和 caspase-9 介导的细胞凋亡途径。Akt 也可直接抑制 Bad 和 caspase-9 等介导的凋亡信号^[16]。

3.3 VEGF 促进神经再生

VEGF 可以促进神经再生。海马齿状回颗粒下区和室管膜下区的神经干细胞具有组成型神经再生能力,神经干细胞在此处围绕血管增生,提示血管内皮细胞与神经干细胞的增生和分化有关。VEGF 参与两者相互作用,通过刺激血管内皮细胞的增生、迁移间接促进神经再生,同时神经干细胞分泌的 VEGF 也可以促进血管生成^[5]。

此外,VEGF 对神经干细胞具有直接的促增生作用。在脑卒中后,海马区神经干细胞的 VEGF 表达增加,抑制 VEGF 的表达或阻碍 VEGFR-2 介导的信号传导会抑制创伤性脑损伤后神经干细胞的增生^[17]。Liu 等^[18]报道谷氨酸可以通过提高星形胶质细胞 VEGF 的表达来促进脑损伤后的神经干细胞增生。然而,VEGF 促进神经再生的分子机制还未完全明确。Fournier 等^[19]发现 VEGF 诱导海马神经干细胞的增生需要 MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路的激活。有趣的是,Han 等^[20]研究发现,VEGF-C/VEGFR-3 信号通路可以激活海马中静止的神经干细胞进入细胞周期并产生神经前体细胞。

3.4 其他机制

除了增加血流灌注、抑制细胞凋亡、促进神经再生以外,VEGF 还可以通过其他途径发挥神经保护作用。例如 VEGF 可诱导神经细胞产生超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD),清除应激状态下积累的活性氧簇,减轻氧化损伤^[21]。VEGF 和血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 相互诱导,HO-1 降解血红素产生的一氧化碳、亚铁离子和胆红素具有扩张血管、抗氧化等作用,间接起到神经保护作用^[22]。

葡萄糖是细胞获取能量的重要来源,葡萄糖转运蛋白-1 (glucose transporter-1, GLUT-1) 是特异性转运葡萄糖的载体蛋

白。在应激环境,如低氧的刺激下,神经细胞需要增加对葡萄糖的摄取,以维持能量代谢。Choi^[23]发现 VEGF 可以上调视网膜血管内皮细胞 GLUT-1 的表达以及增强胞质 GLUT-1 向细胞膜的转运过程,进而促进更多的葡萄糖跨越血-视网膜屏障进入视网膜。

AMPA 受体介导的 Ca^{2+} 离子内流对神经元有兴奋性毒性作用,可以导致运动神经元的退行性改变。AMPA 受体对 Ca^{2+} 的通透性与其亚基的构成有关, Ca^{2+} 无法通过含有 GluR2 亚基的 AMPA 受体。而 VEGF 可以上调 GluR2 亚基的表达,从而增强神经元对兴奋性毒性的抵抗力^[24]。

4 VEGF 在神经系统疾病中的作用

4.1 神经退行性疾病

VEGF 在各种神经系统疾病发病机制和治疗中的作用也逐渐引起研究者的重视。肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是以进行性运动神经元退变为主要特征的神经退行性疾病。VEGF 在 ALS 发病中的具体作用尚不清楚。Gao 等^[25]报道 ALS 患者脑脊液和血清中的 VEGF 水平与病程呈正相关,而与疾病进展速度呈负相关,提示 VEGF 表达上调可能是 ALS 患者中的一种代偿性应答反应。用 ALS 患者脑脊液处理运动神经元会造成 VEGFR-2 和钙结合蛋白的表达下调,外源性 VEGF 可以逆转该结果,同时改善细胞器结构,减少运动神经元死亡^[26]。TDP-43 和 FUS/TLS 蛋白在运动神经元胞质中的异常积累会破坏 RNA 稳态,导致 ALS 发生,VEGF 可以抑制这些蛋白的过度表达^[27]。Wang 等^[28]向 SOD1^{G93A} (家族性 ALS 动物模型)小鼠鞘内注射含 VEGF 病毒载体,发现小鼠的运动功能改善并寿命延长,提示 VEGF 对 ALS 具有治疗作用。

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 以 β -淀粉样蛋白沉积为主要特征,主要累及大脑皮层和海马,近年来研究发现,VEGF 与 AD 的发病有关。首先, β -淀粉样蛋白的沉积阻碍了 VEGF 和 VEGFR-2 的结合,导致相关组织的血液灌注不足,处于缺血、缺氧的状态,同时抑制了 VEGF 的神经保护作用^[29]。为了应对缺氧状态,VEGF 及 VEGFR 在 AD 患者大脑中的表达水平上调^[30],造成淀粉样斑块周围的血管密度升高以及血管通透性增加,而这可能导致血管渗漏以及血-脑屏障的破坏,从而加速疾病的进展^[31]。然而,有研究显示 VEGF 对 AD 可能有潜在的治疗效果^[32-33]。

4.2 脑卒中

脑卒中是神经系统常见疾病之一,VEGF 在脑卒中中的作用是双重的。以缺血性脑卒中为例,起病后,缺氧、氧化应激等因素促使 VEGF 表达水平过度上调,导致血-脑屏障破坏、血管渗漏、水肿等,因此,缺血性脑卒中后急性期给予 VEGF 抑制剂可以减轻水肿,缩小梗死面积^[34]。急性期后,VEGF 主要发挥神经保护作用,包括诱导室管膜下区的神经再生和新生神经元向梗死区的迁移。缺血性脑卒中后 48 h 静脉内注射 VEGF 可以促进神经功能的恢复^[35]。敲除小鼠 *Hif-1 α* 基因和 *Hif-2 α* 基因可以在缺血性脑卒中发生后的 24 h 内减轻细胞死亡和脑水肿,但 72 h 后由于细胞凋亡的增加和新生血管的减少而造成更

严重的损伤^[36]。此外,VEGF 还可以促进侧支循环的形成,以缓解血管梗阻造成的压力,增加血流灌注^[37]。

4.3 眼部疾病

VEGF 在眼部病理性新生血管性疾病,如湿性年龄相关黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的发病机制中起重要作用,抗 VEGF 药物也已批准用于治疗 AMD,并取得很好的效果。然而,应用抗 VEGF 药物可能会导致一些与神经保护作用缺失相关的不良反应,如地图样萎缩、视网膜神经节细胞凋亡等^[38-39]。

正常状态下,眼内存在包括 VEGF₁₆₅ 和 VEGF₁₂₁ 在内的各种 VEGF 亚型,且 VEGF_{165b} 在眼内高表达。但在一些病理性新生血管性疾病中,VEGF₁₆₅ 的表达水平远高于其他亚型,且以 VEGF_{165a} 为主^[40]。与 VEGF_{165b} 比较,VEGF_{165a} 可以与 NRP-1 共受体结合,具有更强的促血管生成作用,而 VEGF_{165b} 在发挥其神经保护作用的同时,还可以抑制病理性新生血管生成^[41-42]。此外,Nishijima 等^[43]报道眼内注射 VEGF₁₆₅ 或 VEGF₁₂₁ 对缺血-再灌注损伤后的视网膜神经细胞均有抗凋亡作用,但是 VEGF₁₆₅ 会导致视网膜出血和水肿,VEGF₁₂₁ 则不会,说明 VEGF₁₂₁ 的神经保护作用可能更为稳定。

综上所述,VEGF 的各种亚型均可发挥神经保护作用,但导致病理性新生血管的亚型主要是 VEGF_{165a},眼部新生血管性疾病的发生可能与眼内 VEGF 亚型的转变有关。因此,使用抗 VEGF 疗法时,特异性抑制 VEGF_{165a} 相比于非特异性抑制所有的 VEGF 亚型带来的不良反应也可能较少。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nature Rev Mol Cell Bio*, 2016, 17(10): 611-625. DOI: 10.1038/nrm.2016.87.
- [2] Lange C, Storkebaum E, de Almodovar CR, et al. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 439-454. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.88.
- [3] Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 927-935. DOI: 10.3390/ijms19041264.
- [4] Carmeliet P, Ruiz de Almodovar C. VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10): 1763-1778. DOI: 10.1007/s00018-013-1283-7.
- [5] Kirby ED, Kuwahara AA, Messer RL, et al. Adult hippocampal neural stem and progenitor cells regulate the neurogenic niche by secreting VEGF [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(13): 4128-4133. DOI: 10.1073/pnas.1422448112.
- [6] Han W, Song XJ, He R, et al. VEGF regulates hippocampal neurogenesis and reverses cognitive deficits in immature rats after status epilepticus through the VEGFR2 signaling pathway [J]. *Epilepsy Behavior*, 2017, 68: 159-167. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.007.
- [7] Cattin AL, Burden JJ, van Emmenis L, et al. Macrophage-induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves [J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1127-1139. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.021.
- [8] Cho Y, Shin Junge, Ewan Erice, et al. Activating injury-responsive genes with hypoxia enhances axon regeneration through neuronal HIF-1 α [J]. *Neuron*, 2015, 88(4): 720-734. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.050.
- [9] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307. DOI: 10.1038/nature10144.

- [10] Taylor SL, Trudeau D, Arnold B, et al. VEGF can protect against blood brain barrier dysfunction, dendritic spine loss and spatial memory impairment in an experimental model of diabetes [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 78: 1–11. DOI:10.1016/j.nbd.2015.03.022.
- [11] Piazza M, Munasinghe J, Murayi R, et al. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(4): 905–916. DOI:10.3171/2016.9.JNS1627.
- [12] Roth L, Prahst C, Ruckdeschel T, et al. Neuropilin-1 mediates vascular permeability independently of vascular endothelial growth factor receptor-2 activation [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(425): 312–318. DOI:10.1126/scisignal.aad3812.
- [13] Fantin A, Lampropoulou A, Senatore V, et al. VEGF165-induced vascular permeability requires NRP1 for ABL-mediated SRC family kinase activation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(4): 1049–1064. DOI:10.1084/jem.20160311.
- [14] Lin YC, Chao TY, Yeh CT, et al. Endothelial SCUBE2 interacts with VEGFR2 and regulates VEGF-induced angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 144–155. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308546.
- [15] Wang J, Chen Y, Yang Y, et al. Endothelial progenitor cells and neural progenitor cells synergistically protect cerebral endothelial cells from Hypoxia/reoxygenation-induced injury via activating the PI3K/Akt pathway [J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 12–19. DOI:10.1186/s13041-016-0193-7.
- [16] Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(7): 308–312. DOI:10.1101/cshperspect.a006502.
- [17] Lu KT, Sun CL, Wo PY, et al. Hippocampal neurogenesis after traumatic brain injury is mediated by vascular endothelial growth factor receptor-2 and the Raf/MEK/ERK cascade [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(3): 441–450. DOI:10.1089/neu.2010.1473.
- [18] Liu CX, Xu X, Chen XL, et al. Glutamate promotes neural stem cell proliferation by increasing the expression of vascular endothelial growth factor of astrocytes *in vitro* [J]. *Cell Mol Biol*, 2015, 61(4): 75–84.
- [19] Fournier NM, Lee B, Banasr M, et al. Vascular endothelial growth factor regulates adult hippocampal cell proliferation through MEK/ERK- and PI3K/Akt-dependent signaling [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(4): 642–652. DOI:10.1016/j.neuropharm.2012.04.033.
- [20] Han J, Calvo CF, Kang TH, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 controls neural stem cell activation in mice and humans [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7): 1158–1172. DOI:10.1016/j.celrep.2015.01.049.
- [21] Abdulmuneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 966–979. DOI:10.1007/s12035-014-8752-3.
- [22] Choi YK, Kim JH, Lee DK, et al. Carbon monoxide potentiation of L-Type Ca²⁺ channel activity increases HIF-1 α -independent VEGF expression via an AMPK α /SIRT1-mediated PGC-1 α /ERR α axis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(1): 21–36. DOI:10.1089/ars.2016.6684.
- [23] Choi YK. A positive circuit of VEGF increases Glut-1 expression by increasing HIF-1 α gene expression in human retinal endothelial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(12): 1433–1442. DOI:10.1007/s12272-017-0971-5.
- [24] Bogaert E, Van Damme P, Poesen K, et al. VEGF protects motor neurons against excitotoxicity by upregulation of GluR2 [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(12): 2185–2191. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2008.12.007.
- [25] Gao L, Zhou S, Cai H, et al. VEGF levels in CSF and serum in mild ALS patients [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1–2): 216–220. DOI:10.1016/j.jns.2014.08.031.
- [26] Vijayalakshmi K, Ostwal P, Sumitha R, et al. Role of VEGF and VEGFR2 receptor in reversal of ALS-CSF induced degeneration of NSC-34 motor neuron cell line [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 995–1007. DOI:10.1007/s12035-014-8757-y.
- [27] Shantanu S, Vijayalakshmi K, Shruthi S, et al. VEGF alleviates ALS-CSF induced cytoplasmic accumulations of TDP-43 and FUS/TLS in NSC-34 cells [J]. *J Chem Neuroanat*, 2017, 81: 48–52. DOI:10.1016/j.jchemneu.2017.01.007.
- [28] Wang Y, Duan WS, Wang W, et al. scAAV9-VEGF prolongs the survival of transgenic ALS mice by promoting activation of M2 microglia and the PI3K/Akt pathway [J]. *Brain Res*, 2016, 48: 1–10. DOI:10.1016/j.brainres.2016.06.043.
- [29] Patel NS, Mathura VS, Bachmeier C, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptide blocks vascular endothelial growth factor mediated signaling via direct interaction with VEGFR-2 [J]. *J Neurochem*, 2010, 112(1): 66–76. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06426.x.
- [30] Mueche A, Bigl M, Arendt T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA, VEGF receptor 2 (Flk-1) mRNA, and of VEGF co-receptor neuropilin (Nrp)-1 mRNA in brain tissue of aging Tg2576 mice by *in situ* hybridization [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2015, 43: 25–34. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2015.03.003.
- [31] Jefferies WA, Price KA, Biron KE, et al. Adjusting the compass; new insights into the role of angiogenesis in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Research & Therapy*, 2013, 5(6): 64–69. DOI:10.1186/alzrt230.
- [32] Religa P, Cao R, Religa D, et al. VEGF significantly restores impaired memory behavior in Alzheimer's mice by improvement of vascular survival [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 2053–2059. DOI:10.1038/srep02053.
- [33] Garcia KO, Ornellas FL, Martin PK, et al. Therapeutic effects of the transplantation of VEGF overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells in the hippocampus of murine model of Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 30–36. DOI:10.3389/fnagi.2014.00030.
- [34] Zhang HT, Zhang P, Gao Y, et al. Early VEGF inhibition attenuates blood-brain barrier disruption in ischemic rat brains by regulating the expression of MMPs [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 57–64. DOI:10.3892/mmr.2016.5974.
- [35] Greenberg DA, Jin KL. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10): 1753–1761. DOI:10.1007/s00018-013-1282-8.
- [36] Bartczek P, Li L, Ernst AS, et al. Neuronal HIF-1 α and HIF-2 α deficiency improves neuronal survival and sensorimotor function in the early acute phase after ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(1): 291–306. DOI:10.1177/0271678X15624933.
- [37] Lucitti JL, Mackey JK, Morrison JC, et al. Formation of the collateral circulation is regulated by vascular endothelial growth factor-A and a disintegrin and metalloprotease family members 10 and 17 [J]. *Circ Res*, 2012, 111(12): 1539–1550. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.279109.
- [38] Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents [J]. *Eye*, 2017, 31(1): 1–9. DOI:10.1038/eye.2016.208.
- [39] Beck M, Munk MR, Ebnetter A, et al. Retinal ganglion cell layer change in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ame J Ophthalmol*, 2016, 167: 10–17. DOI:10.1016/j.ajo.2016.04.003.
- [40] Amadio M, Govoni S, Pascale A. Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new? A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 103: 253–269. DOI:10.1016/j.phrs.2015.11.027.
- [41] Hua J, Spee C, Kase S, et al. Recombinant human VEGF (165) b inhibits experimental choroidal neovascularization [J]. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 2010, 51(8): 4282–4288. DOI:10.1167/iovs.09-4360.
- [42] Beazley-Long N, Hua J, Jehle T, et al. VEGF-A165b is an endogenous neuroprotective splice isoform of vascular endothelial growth factor A *in vivo* and *in vitro* [J]. *Ame J Pathol*, 2013, 183(3): 918–929. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.05.031.
- [43] Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(1): 53–67. DOI:10.2353/ajpath.2007.061237.

(收稿日期:2018-07-09 修回日期:2019-11-15)

(本文编辑:杜娟)