

整合素 $\alpha v \beta 3$ 拮抗剂在脑缺血再灌注损伤中的作用研究进展

彭思佳 易黎

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0252-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.029

整合素 $\alpha v \beta 3$ 是介导细胞间及细胞与细胞外基质间双向传导作用的黏附分子,具有促进血管生成作用,已有研究发现整合素 $\alpha v \beta 3$ 可以促进脑缺血再灌注损伤的神经修复。本研究对整合素 $\alpha v \beta 3$ 拮抗剂治疗缺血再灌注脑损伤的研究进行综述。

缺血性卒中是一类常见的较高发病率、复发率、致残率和致死率的危害人类健康的神经系统疾病,目前的治疗主要以溶栓和神经保护和修复为主,且措施有限^[1]。神经修复包括神经发生、突触可塑性和血管生成几部分。血管生成是一种自然防御机制,帮助受损脑组织进行氧和营养的恢复^[2]。因此,探讨血管生成机制对卒中治疗有重要意义。整合素 $\alpha v \beta 3$ 是一种双向连接胞外基质与细胞内信号传导途径的黏附分子,通过调节细胞间信息传递参与炎症反应、细胞凋亡、肿瘤血管生成等病理过程^[3]。有研究表明,抑制血管内皮中的整合素 $\alpha v \beta 3$ 可起到抗血管生成作用,促进脑缺血再灌注损伤的神经功能恢复,为缺血性卒中中提供新的治疗思路。所以本研究总结了整合素 $\alpha v \beta 3$ 的结构、功能及整合素 $\alpha v \beta 3$ 抑制剂在治疗脑缺血再灌注损伤中的应用^[4]。

1 缺血性卒中中

脑卒中是全球仅次于缺血性心脏病的第二大死因,占全球死亡人数的9%,也是高收入国家致残的第二大原因^[5]。卒中中可以分为缺血性卒中和出血性卒中,其中缺血性卒中约占85%左右。缺血性卒中是由于脑组织供血动脉血流突然减少或中断,造成该区域供血脑组织缺血缺氧,最终导致脑组织死亡;主要病理改变为能量耗竭、钙超载、活性氧(ROS)生成过多、炎症浸润、离子失衡^[6]。血液流动的迅速恢复增加组织氧合水平,导致了第2次ROS生成的爆发,致使再灌注损伤。这些改变破坏抗氧化防御机制,严重损害缺血的中枢神经元、胶质细胞和内皮细胞功能,导致血小板活化、反应性胶质增生、免疫细胞活化、血脑屏障功能障碍、微血管损伤和神经元死亡,造成进一步组织损伤^[7,8]。目前保护大脑免受严重卒中中损害的措施还不够,因此研究导致氧化损伤减少的抗氧化策略至关重要^[9]。缺血性卒中后的炎症反应也被认为会导致神经损伤,抑制炎症反应导致的坏死可以减少缺血性卒中后神经元的缺失,因此也被认为是治疗脑卒中的1个新方向^[10,11]。小胶质细胞是中枢神经

系统的主要免疫细胞,在脑缺血再灌注损伤后被激活并转变成M1(促炎)或M2(抗炎)表型^[12,13]。同时血管周围小胶质细胞也参与了血脑屏障的破坏和解体,还参与加速脊髓损伤中星形胶质细胞坏死^[14]。有研究表明,抑制小胶质细胞活化可以减少缺血性脑卒中炎症因子的表达^[15]。然而,激活的小胶质细胞对脑缺血再灌注损伤后血管内皮损伤的机制仍有待进一步研究。

2 整合素

2.1 整合素的结构和功能

整合素是一类跨膜蛋白受体,属于糖蛋白,存在于单核细胞、中性粒细胞、T细胞、B细胞、NK细胞、巨噬细胞、树突状细胞和血小板中,介导细胞与细胞间或细胞与细胞外基质(ECM)间的相互作用,激活后通过下游效应蛋白将生化信号传递到细胞内,也可以将信号由内而外传递,是最典型的细胞黏附受体,已被证明在多种细胞活动包括细胞增殖、细胞分化、细胞迁移、细胞存活、联络细胞信号网络、基因调控、细胞骨架排列中发挥重要作用^[16]。整合素由2个不同的亚基组成,都是跨膜蛋白,除 $\beta 4$,都具有1个胞外结构域、1个单跨膜域和1个胞质尾部,18种不同的 α 亚基和8种不同的 β 亚基可以形成24种不同的 $\alpha \beta$ 异二聚体,金属离子在这些亚基之间以非共价键形式连接。每个整合素都能结合特定的配体,如存在于ECM蛋白中识别RGD序列(三肽Arg-Gly-Asp)的特定配体,包括层粘连蛋白、纤维连接蛋白、卵黄连接蛋白和胶原蛋白等,或免疫球蛋白超家族的其他细胞表面受体(如细胞间黏附分子-1或ICAM-1)^[17]。根据配体的不同,整合素通常可以分为两类,Arg-Gly-Asp(RGD)结合受体和非RGD结合受体,如表1所示。

表1 24种整合素按配体类型分类

整合素			
非RGD结合受体			RGD结合受体
胶原蛋白	层粘连蛋白	白细胞特殊受体	
$\alpha 1 \beta 1, \alpha 2 \beta 1,$ $\alpha 10 \beta 1, \alpha 11 \beta 1$	$\alpha 3 \beta 1, \alpha 6 \beta 1,$ $\alpha 7 \beta 1, \alpha 6 \beta 4$	$\alpha 4 \beta 1, \alpha 4 \beta 7, \alpha 9 \beta 1,$ $\alpha D \beta 2, \alpha E \beta 7, \alpha L \beta 2,$ $\alpha M \beta 2, \alpha X \beta 2$	$\alpha 5 \beta 1, \alpha 8 \beta 1, \alpha IIb \beta 3,$ $\alpha v \beta 1, \alpha v \beta 3, \alpha v \beta 5,$ $\alpha v \beta 6, \alpha v \beta 8$

2.2 整合素的主要亚基和配体

$\beta 1$ 整合素主要表达于血管内壁内皮细胞,介导细胞基质的粘附,它可以与11个 α 亚单位($\alpha 1$ - $\alpha 11$)中的1个结合,在多种癌症中参与细胞迁移和干细胞形成^[18]。 $\beta 2$ 整合素主要存在于白细胞表面,在白细胞招募和炎症性疾病中起到重

作者单位:518036 深圳,北京大学深圳医院神经内科[彭思佳 易黎(通信作者)]

要作用。 $\beta 2$ 整合素由 β 亚基与 4 种不同的 α 亚基相结合,包括 $\alpha L\beta 2$ 整合素,也称为淋巴细胞关联抗原 1(LFA-1); $\alpha M\beta 2$ 整合素,也称为巨噬细胞抗原 1(Mac-1)、 $\alpha X\beta 2$ 和 $\alpha D\beta 2$ ^[19]。 $\beta 3$ 整合素主要存在于血小板,调节血小板聚集、血栓形成,和 αIIb 和 αV 结合成异二聚体^[20]。 αv 整合素与神经血管的发育、血管内皮增生和纤维化有关,可以与 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 5$ 、 $\beta 6$ 或 $\beta 8$ 相结合^[21]。

2.3 整合素 $\alpha v\beta 3$

整合素 $\alpha v\beta 3$ 是由 αv 和 $\beta 3$ 异二聚体组成的细胞表面玻连蛋白受体,在大部分正常组织或器官的上皮细胞中低表达,但在炎症环境中高度表达,在神经系统的缺血缺氧脑组织中选择性表达上调,并在再灌注过程中持续性高表达^[22]。 $\alpha v\beta 3$ 整合素还参与介导肿瘤细胞迁移浸润和血管生成,如参与了胶质母细胞瘤的病理过程,因此 $\alpha v\beta 3$ 整合素可成为 1 个重要的辅助早期癌症诊断和干预的分子^[23]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 可以通过激活基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2,MMP-2)的表达来降解细胞外基质,削弱其屏障作用,也可通过调节黏附分子(cell adherence molecule 1,CAM-1)完成肿瘤细胞的免疫逃逸和扩散转移^[24]。与整合素 $\alpha v\beta 3$ 结合的配体有一段特殊的氨基酸核心序列,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(Arg-Gly-Asp, RGD 序列),针对 RGD 序列设计的整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂已经成为很多临床治疗肿瘤和炎症疾病的靶点^[25]。

3 整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂与缺血性脑卒中

3.1 整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂

靶向整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂可以分为 1)化学合成的小分子:(1)缩酚肽类化合物如来自蓝藻的缩酚酸肽类化合物 cryptophycin-1;(2) β -氨基酸类衍生物如化合物 33S;(3)胍类衍生物如 1a- RGD 肽;2)生物大分子药物:(1)蛋白质类如新型多肽 ProAgio 蛋白;(2)蛋白质与抗癌药的偶联物如打结蛋白-药物偶联物(打结素)如抗体-药物偶联物、多肽-药物偶联物、聚乙二醇化的蛋白质(HM-3)^[26]。具体靶向整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂举例如表 2^[27-28]。

3.2 整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂在缺血性脑卒中的应用和机制

正常状态下整合素 $\alpha v\beta 3$ 由正常组织的内皮细胞分泌,增强内皮细胞间的黏附和紧密连接。有研究表明,整合素 $\alpha v\beta 3$ 在脑缺血再灌注损伤情况下表达水平会升高^[29],而使用整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂后可以减轻脑缺血再灌注损伤^[30]。可能的机制有(1)维持血脑屏障稳定;(2)抑制血管生成作用;(3)促进神经元修复和神经再生;(4)抑制缺血后的慢性炎症;(5)抑制细胞凋亡。

3.2.1 维持血脑屏障的稳定

血脑屏障由毛细血管内皮细胞间紧密连接、结构基膜和胶质膜构成。脑缺血后血管内皮细胞、神经细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞及细胞外基质都会破坏,血脑屏障通透性增加,导致血脑屏障破坏。尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)水平也会升高,内源性尿激酶纤溶酶原可增加血脑屏障的通透性,其激活剂在脑缺氧缺血所致的脑血管舒张功能障碍中发挥重要作用^[24]。Kiessling 的研究发现,整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑

剂可以抑制这种现象^[31]。Shimamura 等发现,整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂小分子环肽环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-苯丙氨酸-缬氨酸(cyclo-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val, cRGDfV) cRGDfV 治疗可改善神经功能缺损,减轻脑水肿,减少 Evans 蓝染色剂和 IgG 渗出量,但不能减少梗死体积,所以脑梗死后应用 cRGDfV 治疗可通过抑制血管破坏,减轻局灶性缺血时血脑屏障的破坏^[32]。

表 2 几种整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂分类及功能

类型	名称	对细胞功能的作用
整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂	单克隆抗体	抑制细胞迁移、粘附和增殖、诱导血管凋亡
	Etaracizumab 伊瑞西珠	通过抑制 FGF-2 和 TNF- α 发挥抗血管生成作用
	Intetumumab (CNT095)	抑制肿瘤细胞的迁移和粘附
	DI17E6	抑制肿瘤细胞的迁移和粘附
	Abciximab 阿昔单抗	通过与 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha IIb\beta 3$ 结合抑制血小板聚集
	抗肿瘤活性	
	RGD 肽	通过抑制 FAK/Src/AKT 和 Erk 通路减弱内皮细胞和肿瘤细胞的增殖和迁移。诱导内皮细胞凋亡
	Cilengitide 西仑吉肽	抑制内皮细胞紊乱,抑制 FGF-2
	SCH221153	抑制内皮细胞中炎症因子、VEGF、PDGF-A 表达
	HM-3	抑制内皮细胞中炎症因子、VEGF、PDGF-A 表达
小分子	L000845704 (MK-0429)	抑制骨质吸收
	SB273005	抑制内皮细胞迁移,导致骨质流失
	GLPG-0187	抗血管生成,抗肿瘤,抗骨质吸收

3.2.2 抑制血管生成作用

血管生成,即新生血管的形成,是促进胚胎发育、组织修复和生育繁殖的基本生理过程,但也促进了慢性炎症疾病、肿瘤生长和肿瘤转移^[33]。肿瘤细胞、巨噬细胞和成纤维细胞可以分泌如血管内皮生长因子(VEGF)和促血管生成素(angiopoietins, Ang)这种诱导血管形成的因子,分别与受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)构成 VEGF/VEGFR 信号传导系统,与受体 Tie-2 RTK 家族构成 Ang/Tie-2 信号传导系统。VEGF 在脑缺血的超早期参与血脑屏障的破坏,而整合素 $\alpha v\beta 3$ 可以激活 VEGFR,上调 VEGF 的表达^[34-35]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂可以靶向抑制 VEGF 受体活化,Shimamura 等的研究发现,cRGDfV 治疗可以减少梗死面积,减轻脑水肿,防止纤维蛋白原沉积,减少 VEGF、p-Flk-1(VEGF 受体)、p-FAK (VEGF 存在时磷酸化的细胞内激酶)以及纤维蛋白原^[36]。陆林清发现整合素 $\alpha v\beta 3$ 抑制剂西仑吉肽可以降低 MCAO(大鼠大脑中动脉闭塞模型)中脑含水量、血脑屏障通透性、梗死面积、VEGF、p-Flk、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达及凋亡细胞数^[37]。但在Ⅲ期临床试验中也报道有副作用出现,如淋巴细胞减少、血小板减少症、中性粒细胞减少、白细胞总数减少和惊厥^[38]。

3.2.3 抑制脑缺血后的慢性炎症

发生缺血性脑卒中后各种炎症免疫细胞被激活,大量炎

症介质和细胞因子被释放。小胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫效应细胞,在中枢神经系统受到缺血、感染、损伤等刺激后迅速激活,参与并加剧中枢神经系统炎症反应的发展,释放 TNF- α 、IL-1 β 和大量的活性氧(ROS)。抑制急性脑缺血后的慢性炎症发生成为现在治疗缺血性脑卒中的新方向。Jingjing Jia 的研究表明,CeO₂@PAA-LXW7,一种拮抗整合素 α v β 3 的小分子环肽和 CeO₂ 组合成的化合物,可以减少脂多糖刺激后 BV2 细胞中 NO 的释放和细胞内 ROS 的生成,减少局灶性黏附激酶(FAK)、转录激活因子 3(STAT3)的磷酸化蛋白表达水平,提示整合素 α v β 3 拮抗剂具有抗炎和神经保护作用。因为较高的肿瘤摄取率和较低的肝脏摄取率,其作为一种高效的肽配体在靶向成像和药物传递方面也具有巨大的潜力,但还需进一步的动物实验以证明药物安全性、长期效应和副作用^[39-40]。

3.2.4 抑制细胞凋亡

中枢神经系统在缺血缺氧后会引发氧化应激反应,产生很多代谢产物,如活性氧(ROS),CC 趋化因子(CCL3 和 CCL5),iNOS 等,进而导致细胞损伤、线粒体损伤、内质网应激、脂质过氧化等病理反应,最终导致神经毒性、神经损伤和神经元死亡。抑制细胞凋亡可以发挥神经保护作用,进而减轻神经系统损伤。Jingjing Jia 的另一项研究表明,CeO₂@PAA-LXW7 可以减少 H₂O₂ 诱导的 NGF 分化的 PC12 细胞损伤模型中活性氧(ROS)的产生,降低凋亡信号通路中的 Bax/Bcl-2、cleaved caspase-3 和线粒体细胞色素 C (cyto C) 水平,进而发挥神经保护作用^[41]。陆林清的研究表明在动物实验层面具有同样的作用,但实验大鼠是年轻健康大鼠,缺乏人脑缺血前的各种复杂危险因素和病理生理过程,且神经解剖和代谢与人类不完全相同,因此还需要更多的临床研究来证实^[37]。

4 总 结

整合素 α v β 3 在中枢神经系统的生长发育、血管生成、肿瘤细胞入侵和转移、炎症发生、细胞凋亡、伤口愈合等过程中发挥关键调节作用,在脑卒中后整合素 α v β 3 表达的上调可以促进血管生成。目前,整合素 α v β 3 抑制剂在阻止由血管内皮生长因子(VEGF)引起的血脑屏障破坏,减少炎症反应和神经细胞凋亡,减少脑梗死后梗死面积,降低纤维蛋白原的沉积方面取得了一定进展。综上所述,整合素 α v β 3 抑制剂在脑缺血再灌注后损伤后的神经保护和修复作用可能成为治疗脑梗死的新靶点,为临床治疗提供新的治疗方案。但其具体作用机制和通路尚未完全明确,未来将有广阔的研究空间。

参 考 文 献

- [1] Mulder M, Lingsma HF, Dippel D. Letter by mulder et al regarding article, "2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2019, 50(7): e211.
- [2] Beck H, Plate KH. Angiogenesis after cerebral ischemia[J].

- Acta Neuropathol, 2009, 117(5): 481-496.
- [3] Milner R, Campbell IL. The integrin family of cell adhesion molecules has multiple functions within the CNS[J]. Neurosci Res, 2002, 69(3): 286-291.
- [4] Zhang L, Zhang ZG, Zhang C, et al. Intravenous administration of a GPIIb/IIIa receptor antagonist extends the therapeutic window of intra-arterial tenecteplase-tissue plasminogen activator in a rat stroke model[J]. Stroke, 2004, 35(12): 2890-2895.
- [5] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4): E38-E360.
- [6] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh MA, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke[J]. Neurological Sciences, 2017, 38(7): 1167-1186.
- [7] Khatri R, McKinney AM, Swenson BA. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2012, 79(13, 1): S52-S57.
- [8] Cheon SY, Kim EJ, Kim JM, et al. Cell type-specific mechanisms in the pathogenesis of ischemic stroke: the role of apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 2596043.
- [9] Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez RA, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(5): 698-714.
- [10] Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain barrier disruption after ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 487.
- [11] GJ H. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 641-654.
- [12] Taylor RA, Sansing LH. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 746068.
- [13] 张婷, 易黎. 小胶质细胞在脑缺血中发挥双相作用[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(6): 471-475.
- [14] Fan H, Zhang K, Shan LQ, et al. Reactive astrocytes undergo M1 microglia/macrophage-induced necroptosis in spinal cord injury[J]. Mol Neurodegener, 2016, 11: 14.
- [15] Gaire BP, Song MR, Choi JW. Sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 (S1P3) contributes to brain injury after transient focal cerebral ischemia via modulating microglial activation and their M1 polarization[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 284.
- [16] De Marco R, Tolomelli A, Juaristi EA. Integrin ligands with alpha/ beta-Hybrid peptide structure: design, bioactivity, and conformational aspects[J]. Med Res Rev, 2016, 36(3): 389-424.
- [17] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. Cell, 2002, 110(6): 673-687.
- [18] Adorno-Cruz V, Liu H. Regulation and functions of integrin alpha2 in cell adhesion and disease[J]. Genes Dis, 2019, 6(1): 16-24.
- [19] Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis IA, et al. Leukocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease[J]. Pharmacol Ther, 2015, 147: 123-135.

- [20] Lu ZW, Mathew S, Chen J, et al. Implications of the differing roles of the beta 1 and beta 3 transmembrane and cytoplasmic domains for integrin function[J]. *Elife*, 2016, 5: e18633.
- [21] Conroy KP, Kitto LJ, Henderson NC. Alpha v integrins: key regulators of tissue fibrosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 511-519.
- [22] Lowin T, Straub RH. Integrins and their ligands in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): 244.
- [23] Turaga RC, Yin L, Yang JJ, et al. Rational design of a protein that binds integrin alpha(v)beta(3) outside the ligand binding site[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11675.
- [24] Jiao Y, Feng XE, Zhan YP, et al. Matrix metalloproteinase-2 promotes alpha v beta 3 integrin-mediated adhesion and migration of human melanoma cells by cleaving fibronectin[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41591.
- [25] Ma Y, Ai GH, Zhang CY, et al. Novel linear peptides with high affinity to alpha v beta 3 integrin for precise tumor identification[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1511-1523.
- [26] 刘莉, 丁丽君. 靶向整合素 $\alpha_v\beta_3$ 药物的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(9): 505-510.
- [27] Hatley RJ, Macdonald SJ, Slack RJ, et al. An alpha v-RGD integrin inhibitor toolbox: drug discovery insight, challenges and opportunities[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2018, 57(13): 3298-3321.
- [28] Morshed A, Abbas AB, Hu J, et al. Shedding new light on the role of $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_5\beta_1$ integrins in rheumatoid arthritis[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1537.
- [29] Abumiyi T, Lucero J, Heo JH, et al. Activated microvessels express vascular endothelial growth factor and integrin alpha (V)beta(3) during focal cerebral ischemia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1999, 19(9): 1038-1050.
- [30] Fang T, Zhou D, Lu L, et al. LXW7 ameliorates focal cerebral ischemia injury and attenuates inflammatory responses in activated microglia in rats[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2016, 49(9): e5287.
- [31] Kiessling JW, Cines DB, Higazi AA, et al. Inhibition of integrin alphavbeta3 prevents urokinase plasminogen activator-mediated impairment of cerebrovasodilation after cerebral hypoxia/ischemia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(3): H862-H867.
- [32] Shimamura N, Matchett G, Solaroglu IA, et al. Inhibition of integrin alpha vP3 reduces blood-brain barrier breakdown in focal ischemia in rats[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(8): 1837-1847.
- [33] Sajib S, Zahra FT, Lionakis MS, et al. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 1-14.
- [34] Avraamides CJ, Garmy-Susini B, Varner JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 604-617.
- [35] Brooks PC, Clark RA, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis[J]. *Science*, 1994, 264(5158): 569-571.
- [36] Shimamura N, Matchett G, Yatsushige H, et al. Inhibition of integrin alphavbeta3 ameliorates focal cerebral ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model[J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1902-1909.
- [37] 陆林清, 方婷, 周达, 童晓欣, 等. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂西仑吉肽在大鼠急性脑缺血中的作用机制[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 559-564.
- [38] Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Van den bent MJ, hicking C, markivskyy a, picard M, weller M. cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1100-1108.
- [39] Jia J, Li C, Zhang T, et al. Attenuates LPS-induced inflammation in BV2 microglia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(8): 1125-1137.
- [40] Xiao W, Wang Y, Lau EY, et al. The use of one-bead one-compound combinatorial library technology to discover high-affinity alphavbeta3 integrin and cancer targeting arginine-glycine-aspartic acid ligands with a built-in handle[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10): 2714-2723.
- [41] Jia JJ, Zhang T, Chi JS, et al. Neuroprotective effect of CeO2@PAA-LXW7 against H₂O₂-Induced cytotoxicity in NGF-Differentiated PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(7): 1439-1453.

(2019-07-20 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务