

DOI:10.3724/zdxbyxb-2022-0224

· 细胞因子 ·

血小板衍生生长因子及其受体在脑出血中的作用

毛宝杰^{1,2}, 王 明², 万 曙²

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053
2. 浙江大学医学院附属浙江医院脑科中心, 浙江 杭州 310030

[摘 要] 脑出血是成人常见致死致残性神经系统疾病。血小板衍生生长因子(PDGF)信号通路对脑出血的发生发展起着重要作用。PDGF参与血管重塑, 可以作为脑出血的主要病因之一脑淀粉样血管病的生物标志物; PDGF及其受体通过改变血脑屏障完整性及促进炎症反应参与脑出血后继发性损伤机制, 还可能通过促进血管生成参与脑出血后的修复机制。本文综述了PDGF信号通路参与脑出血病理生理的最新研究进展, 介绍了以PDGF受体为治疗靶点的相关拮抗剂, 旨在为脑出血临床治疗方案提供依据。



[关键词] 脑出血; 血小板衍生生长因子; 血小板衍生生长因子受体; 炎症; 血脑屏障; 综述

[中图分类号] R43.34 [文献标志码] A

Platelet derived growth factor and its receptor in intracerebral hemorrhage

MAO Baojie^{1,2}, WANG Ming², WAN Shu² (1. The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Brain Center, Affiliated Zhejiang Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310030, China)
Corresponding authors: WAN Shu, E-mail: wanshu@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-0186-6274>; WANG Ming, E-mail: minghui0507@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0003-1071-4472>

[Abstract] Intracerebral hemorrhage (ICH) is a common and highly disabling or fatal neurological disorder in adults. Recent studies have suggested that the platelet derived growth factor (PDGF) signaling pathway plays an important role in the development of ICH. PDGF is involved in vascular remodeling and can be used as a biomarker of cerebral

收稿日期: 2022-05-04 接受日期: 2022-09-10

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y21H090041); 浙江省重点研发项目(2021C03105); 浙江省医药卫生科技计划(WKJ-ZJ-2014)

第一作者: 毛宝杰, 硕士研究生, 主要从事脑出血继发性损伤机制研究; E-mail: 270451236@qq.com; <https://orcid.org/0000-0002-3367-6600>

通信作者: 万 曙, 主任医师, 博士生导师, 主要从事脑血管病的精准微创诊疗及病理生理学机制研究; E-mail: wanshu@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-0186-6274>. 王 明, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事脑出血继发性损伤研究; E-mail: minghui0507@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-1071-4472>

amyloid angiopathy which is one of the major causes of ICH. PDGF and its receptors are involved in the mechanism of the secondary injury after ICH by affecting the integrity of the blood-brain barrier and inflammatory response. PDGF and its receptors may also participate in the mechanism of repair after ICH by promoting angiogenesis. This article reviews the latest research progress on the involvement of PDGF signaling pathway in the pathophysiology of intracerebral hemorrhage, and introduces the relevant antagonists using PDGFR as the therapeutic target, to provide information for the development of therapeutic options for intracerebral hemorrhage.

[**Key words**] Intracerebral hemorrhage; Platelet derived growth factor; Platelet derived growth factor receptor; Inflammation; Blood-brain barrier; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2022, 51(5): 634-639.]

[**缩略语**] 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF); PDGF受体(PDGF receptor, PDGFR); 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC); β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β); 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 白介素(interleukin, IL); 微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3); 少突胶质细胞转录因子(oligodendrocyte transcription factor, Olig); 神经胶质抗原(neuron-glia antigen, NG)

脑出血是非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,也是成人常见致死、致残性神经系统疾病^[1]。脑出血的病因主要有高血压、脑淀粉样血管病、颅内血管结构异常等^[2];出血后损伤包括脑出血和血肿占位效应对脑组织的直接损害,以及出血后血液成分引起的病理反应导致继发性损伤,如继发性炎症反应、血脑屏障受损导致继发性水肿等。目前脑出血治疗主要是根据血肿的大小和部位,选择外科手术清除血肿或内科降压、控制脑水肿、促进血肿吸收等,从而减轻血肿损伤^[3]。继发性脑损伤是导致脑出血患者预后不佳的关键因素,也是现阶段临床面临的难题。研究表明,PDGF及PDGFR在中枢神经系统大量表达^[4],脑出血发生后神经系统功能障碍患者PDGF及PDGFR表达异常,后者可能是导致继发性损伤的核心机制^[5]。

PDGF是一种多肽生长因子。起先认为PDGF主要贮存于血小板 α 颗粒中,后来发现其表达在多种组织和细胞中,如成纤维细胞、神经元、神经胶质细胞、施万细胞等^[6]。PDGF家族由五种同源或异源二聚体分子组成:PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD^[7]。PDGF可与其特异性受体PDGFR结合,参与促进胚胎和中枢神经系统发育、促进血管生成、调节血管张力、

维持组织稳态、促进伤口愈合、保护以及营养神经元等多种生理过程^[6,8-9]。本文综述了PDGF信号通路参与脑出血病理生理机制的研究进展,以期临床脑出血后的治疗提供思路。

1 PDGF及其受体参与脑出血发生

78%~88%脑出血病例属于原发性脑出血,最常见于高血压及脑淀粉样血管病的患者^[3],以下介绍PDGF及其受体参与原发性脑出血的病理生理机制相关研究进展。

1.1 PDGF及其受体与高血压

高血压是脑出血的第一大病因,血管重塑伴随着高血压的始终,并互为因果恶性循环。PDGF在血管重塑中起着重要作用。研究发现,在自发性高血压小鼠和健康小鼠的血管平滑肌细胞中PDGF和PDGFR表达有显著性差异,前者的PDGF-AA及PDGFR- α 明显高于后者;在不同浓度的PDGF-AA刺激下,增殖细胞核抗原在自发性高血压小鼠的VSMC中表达明显增加且呈剂量依赖性,导致其异常增生肥大、迁移,引起血管重塑^[10]。另有研究显示,正常大鼠皮下注射血管紧张素II数周后血压持续升高,主动脉壁/径比例增加,PDGF-AA基因表达上调;应用血管紧张素II拮抗剂无法

阻断肾性高血压大鼠动脉壁的肥厚以及PDGF-AA的高表达^[11],提示PDGF在血管增生及重塑中有重要作用。

1.2 PDGF及其受体与脑淀粉样血管病

脑出血的第二大病因是脑淀粉样血管病。脑淀粉样血管病是一种以A β 沉积于脑血管壁和软脑膜为特征性疾病,可引起多种神经系统疾病,如伴或不伴肉芽肿性血管炎的脑出血和炎症。散发性A β 型在脑淀粉样血管病中最常见。出血部位常发生在皮质-皮质下,A β 沉积在VSMC周围,影响血管的收缩、舒张和协调性,导致血管壁僵硬,从而A β 进一步沉积,引起VSMC结构破坏、功能减退;另外,血管内皮细胞受损,引起血管通透性增加,血浆内的各种成分进入血管壁导致血管壁纤维蛋白样改变或坏死;这些导致了脑淀粉样血管病相关并发症的发生^[12]。Sakai等^[13]发现A β 联合抗A β 抗体可分别刺激星形胶质细胞和内皮细胞释放MMP-2和PDGF-BB,其中MMP-2与细胞外基质损伤、血脑屏障通透性增加以及肉芽肿性炎症有关,而PDGF-BB可能与细胞外基质和平滑肌细胞修复有关;脑淀粉样血管病患者脑脊液中PDGF-BB与抗A β 抗体密切相关,并与抗A β 抗体滴度呈正相关,脑脊液中的PDGF-BB在治疗后显著降低,提示该分子可能是诊断和治疗脑淀粉样血管病相关炎症的另一个可靠的生物学标志物。

2 PDGF及其受体参与脑出血后的继发性损伤

脑出血后除了血肿的占位效应可直接损害脑组织,后续一系列继发性反应如炎症、血脑屏障失衡等会继续损伤脑组织^[14];炎症促进血脑屏障分解和脑水肿;血脑屏障破坏后白细胞浸润增加,炎症加重,加剧脑出血后的脑水肿^[15]。目前研究表明,PDGF及PDGFR可能参与多种脑出血后继发性损伤机制。

2.1 PDGF及其受体参与血脑屏障完整性改变

脑出血后,血肿中的成分以及周围高渗环境、白细胞的迁入等会导致血脑屏障破坏,引起血肿周围水肿的恶化^[16]。血脑屏障的核心是由内皮细胞构成的脑血管,其他还有星形胶质细胞、周细胞、基膜和细胞外基质成分为血脑屏障提供结构和功能支持。在血脑屏障发育中,新生血管的内皮细胞释放PDGF-BB,将周细胞募集到内皮细胞表面,维持血脑屏障的完整性^[17]。PDGFR- α 信号通

路可导致急性脑卒中血脑屏障的失衡, Ma等^[18]发现小鼠脑出血后PDGF-AA/PDGFR- α 水平出现一过性升高,6 h达高峰,72 h恢复至基线水平,期间血脑屏障受损,抑制PDGFR- α 可预防神经功能缺损和脑水肿。在无缺血情况下,将PDGF-CC直接注射到小鼠脑室内发现脑血管通透性增加^[19],小胶质细胞通过介导PDGF-CC/PDGFR- α 通路能增加缺血性脑卒中血脑屏障的通透性^[20]。而PDGFR- β 信号通路的作用相反,上调PDGFR- β 信号通路能增强血脑屏障的稳定性,促进血脑屏障的修复;敲除PDGFR- β 会造成周细胞缺如,最终导致其血脑屏障受损、胚胎死亡及神经系统微出血^[21]。创伤性脑损伤小鼠模型也证实PDGF-BB/PDGFR- β 信号受损会导致CD13在内的周细胞标志物的表达显著减少,随后各种整合素及紧密连接蛋白表达减少,进而促使周细胞-内皮之间相互作用减弱,最终导致血脑屏障受损^[22]。因此,动态调整PDGFR- α 和PDGFR- β 的表达量从而调节血脑屏障修复与损伤动态平衡可能成为未来脑出血后继发性损伤研究中重点关注的问题。

2.2 PDGF及其受体促进炎症反应发生

脑出血后,血源性白细胞渗入脑实质,激活常驻小胶质细胞,导致促炎细胞因子的产生,造成后续一系列的机体反应。虽然炎症反应对于清除血肿中的细胞碎片至关重要,但会加速血肿周围水肿形成,进一步导致脑细胞死亡^[15]。近年来发现PDGF参与了这一过程。脑出血后,PDGF-DD/PDGFR- β 调节巨噬细胞的脑浸润;PDGFR抑制剂甲磺酸伊马替尼治疗可明显减轻脑内巨噬细胞和中性粒细胞的浸润,降低TNF- α 水平,抑制小胶质细胞活化;在脑出血后1 h和3 h给予甲磺酸伊马替尼可显著减轻小鼠脑出血所致的脑水肿,并改善神经功能,但在脑出血后6 h给药则无效^[5]。研究发现,PDGF/PDGFR- β 主要负责心血管系统中VSMC的表型转换^[23]。之后在脑血管系统也发现,脑出血24 h后血肿周围的VSMC表型转变为炎性分泌型与PDGFR- β 有关,而TNF- α 和IL-1等炎症因子可促进细胞间黏附分子-1的表达,预示着VSMC的表型转化^[24]。Yang等^[24]发现,小鼠脑出血后血肿周围细胞外TNF- α 和IL-1水平升高,PDGFR- β 表达也增加,并且同侧半球的PDGF-BB水平远高于对侧半球,使用PDGFR- β 干扰小RNA后VSMC表型转换减弱,表明PDGF-BB/PDGFR- β

通路促进血肿附近VSMC的表型转化。脑出血后自我保护机制的启动增强机体自噬现象,过度自噬导致脑组织进一步损伤;通过细胞质中细胞器、蛋白质和大分子的降解以及分解产物的循环利用,自噬在细胞的生存和维持中起着重要作用^[25]。Salabei等^[26]发现PDGF-BB介导的自噬在血管平滑肌的收缩表型向炎症表型的转变中发挥至关重要的作用;VSMC经PDGF-BB处理后,其LC3-II(一种有效的自噬标志物)显著升高并在48h达最大值,透射电子显微镜观察细胞的超微结构变化证实PDGF是自噬程序的强大诱导剂,通过自噬抑制剂预处理VSMC可抑制其表型转换。针对PDGF的治疗干预可能为减轻脑出血后炎症提供新的途径。

3 PDGF及其受体参与其他脑出血后的病理过程

有研究指出,在非高血压人群中,PDGF-D基因启动子区域-858A/C变异可导致其活性增强,该基因表达增加,首次脑出血风险增加2倍以上,而复发性脑出血的发生率降低,复发性脑出血风险也降低,这可能与PDGF-DD能促进血管生成和伤口愈合有关^[27]。韩非等^[28]发现PDGF-DD在血肿扩大的老年性出血性脑卒中患者血清中高表达,其可能是影响血肿扩大的危险因素。瘢痕是脑损伤后阻止轴突再生的主要因素。有研究表明,在抑制PDGFR- α 通路的前提下,脑损伤后的小鼠脑组织神经胶质细胞增殖明显减少,纤维瘢痕形成明显减少^[29]。另外少突胶质细胞在脑出血的病理生理中起着重要的作用。中枢系统中少突胶质细胞的主要功能是使轴突髓鞘化。当发生脑出血时,血液会渗入脑实质,引起一系列变化,包括铁中毒和细胞死亡。作为中枢神经系统中铁含量高的细胞类型,少突胶质细胞对铁过载非常敏感,因此特别容易受到损伤。脑出血可诱导少突胶质细胞死亡和脱髓鞘,而神经系统功能高度依赖于少突胶质细胞及其髓鞘,其前体细胞少突胶质细胞祖细胞在脱髓鞘损伤后被激活并高度增殖^[30]。此外,脑出血后血肿周围区域的Olig2⁺和NG2⁺Olig2⁺细胞(少突胶质细胞谱系细胞的标志物)显著增加,并且这种增加不是由于少突胶质细胞谱系细胞从脑室下区迁移所致,而是脑出血自身诱导少突胶质细胞祖细胞增殖^[31]。一系列研究发现PDGF-

AA/PDGFR- α 通路促进了少突胶质细胞祖细胞在体内的存活、增殖、迁移和分化^[32-35],这可能也是治疗脑出血的潜在靶点。

4 结 语

PDGF及其受体介导信号通路在脑出血的发生、继发性损伤以及修复中扮演着重要的角色,但目前PDGF与脑出血的相关研究大多局限于表型研究,更加深入的细胞间信号调节机制、基因转录调控的作用有待进一步研究明确。

已有研究提示了PDGFR拮抗剂对实验性脑出血后的神经损伤及修复的积极作用。选择性PDGFR抑制剂甲磺酸伊马替尼可以减弱实验小鼠脑出血后血肿附近及出血部位远处的血脑屏障的通透性、炎症细胞的浸润以及脑血管平滑肌炎症表型的转化^[5,18,24,36]。加入另一种PDGFR- α 抑制剂AG1296可使脑损伤后的小鼠脑组织纤维瘢痕形成明显减少^[29]。希望随着研究的进一步深入,PDGF及其受体在脑出血发生发展中的作用及机制能够进一步明确,从而为脑出血的预防及治疗提供新的靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] AN S J, KIM T J, YOON B W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update[J]. *J Stroke*, 2017, 19(1): 3-10.
- [2] QURESHI A I, TUHRIM S, BRODERICK J P, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19): 1450-1460.
- [3] GROSS B A, JANKOWITZ B T, FRIEDLANDER R M. Cerebral intraparenchymal hemorrhage[J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1295-1303.
- [4] SASAHARA M, FRIES J W U, RAINES E W, et al. PDGF B-chain in neurons of the central nervous system, posterior pituitary, and in a transgenic model[J]. *Cell*, 1991, 64(1): 217-227.
- [5] YANG P, MANAENKO A, XU F, et al. Role of PDGF-D and PDGFR- β in neuroinflammation in experimental ICH mice model[J]. *Exp Neurol*, 2016, 283: 157-164.
- [6] HELDIN C H, WESTERMARK B. Mechanism of action and *in vivo* role of platelet-derived growth factor[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(4): 1283-1316.
- [7] REIGSTAD L J, VARHAUG J E, LILLEHAUG J R. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family[J]. *FEBS J*, 2005, 272(22): 5723-5741.

- [8] SAKATA M, YANAMOTO H, HASHIMOTO N, et al. Induction of infarct tolerance by platelet-derived growth factor against temporary focal ischemia[J]. *Brain Res*, 1998, 784(1-2): 250-255.
- [9] TANG Z, ARJUNAN P, LEE C, et al. Survival effect of PDGF-CC rescues neurons from apoptosis in both brain and retina by regulating GSK3 β phosphorylation[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(4): 867-880.
- [10] 晋 军, 祝善俊, 祝之明, 等. 自发性高血压大鼠中血小板源生长因子-AA 及其受体表达与血管平滑肌细胞增殖的关系[J]. *生理学报*, 2002, 54(2): 145-148.
JIN Jun, ZHU Shanjun, ZHU Zhiming, et al. Relationship between proliferation of vascular smooth muscle cells and PDGF-AA and PDGFR- α expression in SHR[s]. *Acta Physiologica Sinica*, 2002, 54(2): 145-148. (in Chinese)
- [11] PARKER S B, DOBRIAN A D, WADE S S, et al. AT₁ receptor inhibition does not reduce arterial wall hypertrophy or PDGF-A expression in renal hypertension[J]. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2000, 278(2): H613-H622.
- [12] 吴娟娟, 倪 俊. 脑淀粉样血管病发病机制的研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(12): 1278-1283.
WU Juanjuan, NI Jun. Advances in the mechanism of cerebral amyloid angiopathy[J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2021, 16(12): 1278-1283. (in Chinese)
- [13] SAKAI K, NOGUCHI-SHINOHARA M, IKEDA T, et al. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(4): 450-457.
- [14] DASARI R, BONSAK F, SUKUMARI-RAMESH S. Brain injury and repair after intracerebral hemorrhage: The role of microglia and brain-infiltrating macrophages[J]. *Neurochem Int*, 2021, 142: 104923.
- [15] LI Z, LI M, SHI S X, et al. Brain transforms natural killer cells that exacerbate brain edema after intracerebral hemorrhage[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20200213.
- [16] KEEP R F, ZHOU N, XIANG J, et al. Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11(1): 18.
- [17] OBERMEIER B, DANEMAN R, RANSOHOFF R M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1584-1596.
- [18] MA Q, HUANG B, KHATIBI N, et al. PDGFR- α inhibition preserves blood-brain barrier after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 920-931.
- [19] SU E J, FREDRIKSSON L, GEYER M, et al. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke[J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 731-737.
- [20] SU E J, CAO C, FREDRIKSSON L, et al. Microglial-mediated PDGF-CC activation increases cerebrovascular permeability during ischemic stroke[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 585-604.
- [21] LINDAHL P, JOHANSSON B R, LEVEEN P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice[J]. *Science*, 1997, 277(5323): 242-245.
- [22] BHOWMICK S, D'MELLO V, CARUSO D, et al. Impairment of pericyte-endothelium crosstalk leads to blood-brain barrier dysfunction following traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2019, 317: 260-270.
- [23] MCDONALD O G, OWENS G K. Programming smooth muscle plasticity with chromatin dynamics[J]. *Circ Res*, 2007, 100(10): 1428-1441.
- [24] YANG P, WU J, MIAO L, et al. Platelet-derived growth factor receptor- β regulates vascular smooth muscle cell phenotypic transformation and neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in mice[J/OL]. *Crit Care Med*, 2016, 44(6): e390-e402.
- [25] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473.
- [26] SALABEI J K, CUMMINS T D, SINGH M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress[J]. *Biochem J*, 2013, 451(3): 375-388.
- [27] BAI Y, CHEN J, SUN K, et al. A functional variant in promoter region of platelet-derived growth factor-D is probably associated with intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 26.
- [28] 韩 非, 王颖竹, 杨 鹏, 等. 血清PDGF-D表达水平与老年出血性脑卒中患者颅内血肿扩大的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(24): 5179-5182.
HAN Fei, WANG Yingzhu, YANG Peng, et al. The correlation between the expression of PDGF-D in serum and the expansion of intracranial hematoma in elderly patients with hemorrhagic stroke[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2020, 40(24): 5179-5182. (in Chinese)
- [29] 裴 丹, 刘 学. 抑制PDGFR α 活化对小鼠脑损伤后胶质细胞增殖和瘢痕形成的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(5): 1023-1028, I0005, I0006.
PEI Dan, LIU Xue. Effect of inhibition of PDGFR α activation on glial cell proliferation and scar formation after brain injury in mice[J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2020, 46(5): 1023-1028, I0005, I0006. (in Chinese)
- [30] KANG M, YAO Y. Oligodendrocytes in intracerebral hemorrhage[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(10): 1075-1084.
- [31] JOSEPH M J E, CALIAPERUMAL J, SCHLICHTER L C. After intracerebral hemorrhage, oligodendrocyte precursors proliferate and differentiate inside white-matter tracts in the rat striatum[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(3): 192-208.
- [32] HU J G, WU X J, FENG Y F, et al. PDGF-AA and bFGF mediate B104CM-induced proliferation of oligodendrocyte precursor cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012,

- 30(5): 1113-1118.
- [33] YAO Z F, WANG Y, LIN Y H, et al. Transplantation of PDGF-AA-overexpressing oligodendrocyte precursor cells promotes recovery in rat following spinal cord injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 79.
- [34] CALVER A R, HALL A C, YU W P, et al. Oligodendrocyte population dynamics and the role of PDGF *in vivo*[J]. *Neuron*, 1998, 20(5): 869-882.
- [35] FRUTTIGER M, KARLSSON L, HALL A C, et al. Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice[J]. *Development*, 1999, 126(3): 457-467.
- [36] PEARCE W J, DOAN C, CARREON D, et al. Imatinib attenuates cerebrovascular injury and phenotypic transformation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 311(6): R1093-R1104.
- [本文编辑 沈 敏 沈 洁]

· 学术动态 ·

王杭祥教授团队提出药物递送新策略

线粒体靶向的“伪隐形”药物递送新方法

2022年7月12日,浙江大学医学院附属第一医院王杭祥教授团队与浙江大学医学院附属邵逸夫医院韩卫东团队合作在《美国化学会·纳米》(*ACS Nano*)发表了题为“Targeting the mitochondria with pseudo-stealthy nanotaxanes to impair mitochondrial biogenesis for effective cancer treatment”的研究论文(DOI: 10.1021/acsnano.1c08008),提出肿瘤细胞线粒体靶向的“伪隐形”药物递送新策略。

有别于传统阳离子修饰或普通聚乙二醇(PEG)化的“隐形”药物制剂,研究人员对药物制剂表面进行低密度的三苯基膦(TPP)阳离子基团修饰,在保留PEG化后长循环“隐形”特性的同时,赋予载药颗粒高效的细胞摄取和线粒体靶向能力,从而实现亚细胞水平的药物精准治疗。由于线粒体微管蛋白与线粒体膜通透性转换孔(mPTP)之间存在关联,选择作用于微管蛋白的卡巴他赛合成TPP偶联前药,并将其负载至低密度TPP修饰的PEG-聚乳酸胶束,成功构建得到线粒体靶向的“伪隐形”药物递送系统。研究表明,该药物递送系统可将卡巴他赛靶向递送到线粒体,引起mPTP持续性开放,诱导线粒体功能障碍,最终导致细胞凋亡。在动物肿瘤模型中,该载药颗粒不仅能克服卡巴他赛耐药,产生持久的抗肿瘤效果,还能显著抑制恶性肿瘤的转移复发。

任璐璐博士研究生系论文第一作者。研究得到浙江省自然科学基金、国家自然科学基金、济南微生态生物医学省实验室项目等资助。

基于 ω 3-脂肪酸的创新药物载体材料

2022年9月21日,王杭祥教授团队在《生物材料》(*Biomaterials*)发表了题为“De novo engineering of both an omega-3 fatty acid-derived nanocarrier host and a prodrug guest to potentiate drug efficacy against colorectal malignancies”的研究论文(DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121814),开发了基于 ω 3-脂肪酸的新型载体材料并与前药的合理设计相结合用于抗肿瘤药物的递送研究。

研究人员化学合成了一种 ω 3-脂肪酸-聚乙二醇(PEG)两亲性高分子,通过赖氨酸将两分子的 ω 3-二十二碳六烯酸(DHA)与PEG进行共价偶联,得到DHA2-PEG偶联物。DHA2-PEG具有易于合成、生物相容性高、可生物降解且能被肿瘤细胞快速摄取等诸多优势。与已有临床可静脉注射的PEG化材料比较,DHA2-PEG在形成载药纳米胶束方面能够适用于更多的疏水性药物分子,且形成的胶束粒径小、稳定性高。基于“分子结构相似相溶”的设想,研究人员进一步将喜树碱衍生物FL118的DHA偶联前药与DHA2-PEG进行共组装。动物体内实验证明,该载药共组装体不仅能显著缓解FL118的毒副作用和致死性,而且在炎症相关性肠癌和HCT116皮下瘤模型中具有较为显著的抑瘤效果。

本研究不仅开发了一种具有高应用价值的基于 ω 3-脂肪酸的药物载体,而且为疏水性、高毒性药物的临床应用提供了较为可靠的解决方案。

陈晓娜博士研究生系论文第一作者。研究得到浙江省自然科学基金、国家自然科学基金、济南微生态生物医学省实验室项目等资助。