

血管内皮生长因子改善阿尔茨海默病认知功能障碍的研究进展

王欢 汤瑶 黄凤琴 罗兴梅

550000 贵阳, 贵州医科大学附属医院综合病房

通信作者: 罗兴梅, Email: 971851099@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.04.011

【摘要】 大脑中细胞衰老和葡萄糖代谢异常是阿尔茨海默病(AD)的早期特征, 这种特征可能先于 β 淀粉样蛋白沉积或 tau 蛋白磷酸化出现。血管内皮生长因子(VEGF)可通过营养神经、提高大脑的葡萄糖代谢水平、抵抗 β 淀粉样蛋白对神经元细胞的毒性作用缓解 AD 患者的认知功能障碍。本文对 VEGF 改善 AD 患者认知功能障碍的作用机制进行综述, 以期加深临床对疾病的认识, 为探索新的治疗靶点及治疗手段提供参考依据。

【关键词】 阿尔茨海默病; 血管内皮生长因子; 认知功能; 糖代谢; 线粒体; 综述

基金项目: 贵州省卫生健康科学技术基金项目(gzwmkj2020-1-019); 贵州医科大学附属医院国家自然科学基金(NSFC)地区基金培育计划项目(gyfynsfc[2023]-46)

Research progress on vascular endothelial growth factor in improving cognitive dysfunction in Alzheimer disease

Wang Huan, Tang Yao, Huang Fengqin, Luo Xingmei

General Ward, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China

Corresponding author: Luo Xingmei, Email: 971851099@qq.com

【Abstract】 Cellular senescence and abnormal glucose metabolism in the brain are early features of Alzheimer's disease (AD), and this feature may precede β -amyloid deposition or tau phosphorylation. Vascular endothelial growth factor (VEGF) can alleviate cognitive dysfunction in AD patients by nourishing nerves, improving glucose metabolism in the brain, and resisting toxic effects of β -amyloid on neurons. This paper reviews the mechanism of VEGF in improving cognitive dysfunction in AD patients, so as to deepen clinical understanding of the disease and provide reference for exploring new therapeutic targets and methods.

【Key words】 Alzheimer disease; Vascular endothelial growth factors; Cognition; Glucose metabolism; Mitochondria; Review

Fund programs: Health Science and Technology Fund Project of Guizhou Province (gzwmkj2020-1-019); National Natural Science Foundation (NSFC) Regional Fund Cultivation Program, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (gyfynsfc[2023]-46)

AD是最常见的痴呆类型之一, 主要表现为认知功能逐渐下降。研究表明, 原发性脑血管功能障碍会引发一系列事件, 导致神经元损伤并造成认知功能障碍^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成和维持血管生长的关键因子之一, 在调节神经元方面发挥重要作用^[1]。VEGF与AD的发生以及神经退行性进展过程相关^[2-4]。本文就VEGF的结构以及其对AD患者认知功能改善的作用机制和在治疗方面的作用进行综述。

一、VEGF信号家族成员的神经保护作用

VEGF在进化过程中作为影响神经细胞的信号出现, 能被血管吸收进而调节血管功能。一方面, VEGF通过对神经细胞及其祖细胞的直接作用, 以及对脑灌注的间接作用发挥神经保护作用; 另一方面, VEGF介导的病理性脑新生血管的时空变化、硬脑膜淋巴管的修复和再生、血脑屏障通透性增加和神经保护被视为治疗认知功能障碍的潜在靶点^[5]。AD主要的特征是异常蛋白聚集体的进行性累积、神经元丢失、突触功能障碍和神经炎症^[6-7]。Seto等^[8]

发现AD患者外周血浆中的VEGF表达水平低于健康对照组,表明VEGF水平可能与AD有关。

VEGF信号家族包括VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF) 5个配体,可溶性fms样酪氨酸激酶1(soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1)、sFlt-4和激酶插入域受体(kinase domain-containing receptor, KDR)3个酪氨酸激酶受体,以及神经纤维网蛋白1(recombinant neuropilin 1, NRP1)、NRP2这2个神经纤毛蛋白受体,在大脑血管生成、神经营养和小胶质细胞增殖途径中起关键作用^[9]。鉴于VEGF调节神经的信号通路广泛,理清与AD相关的家族成员和生物效应存在难度,因此若找出与AD密切相关的靶点则有望为治疗AD或改善症状提供思路。

VEGFA是VEGF信号家族研究较为深入的成员。研究表明,外周血和大脑血液循环中的VEGFA都可以预防AD患者发生记忆障碍和脑萎缩^[3-4]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)- ϵ 4携带者是AD和认知功能缺陷的高度易感人群,较高水平的VEGFA对APOE- ϵ 4携带者有保护作用^[4]。在脑血流量减少时,对脑缺血做出反应的星形胶质细胞处于糖氧剥夺状态,此时VEGFA信号可增加配对框基因6重组蛋白(recombinant paired box gene 6, Pax6)的表达,调节神经前体细胞的增殖和神经元分化。丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinases, MAPK/ERK)通路参与细胞存活、神经保护、神经分化和抗细胞凋亡作用等中枢神经系统多种功能的调控。接收VEGFA信号后,下游MAPK/ERK通路的激活可诱导血管内皮细胞增殖和血管生成,VEGFA通过这一信号通路刺激海马齿状回神经增殖,激活星形胶质细胞分泌碱性成纤维细胞生长因子,调节多电位神经干/祖细胞增殖。同时,MAPK/ERK通路参与了VEGFA介导的Pax6表达和缺血脑组织的神经保护作用^[10],表明VEGFA可通过VEGFR2-MAPK/ERK信号通路调控Pax6的表达,促进星形胶质细胞向细胞形态和电生理功能成熟的神经元的分化。

高表达的NRP1和NRP2能够辅助血管生成。研究表明,NRP1与VEGFA驱动的血管生成可能对非APOE- ϵ 4基因携带者有益,VEGFA还可通过内皮细胞上的KDR-NRP1复合物发出信号,调节内皮细胞的存活、迁移和增殖^[4]。APOE和VEGFA的相互作用、NRP1与VEGFA驱动的血管生成作用对认知功能的改善有一定的效果。

VEGF的特异性表达已被证明会影响内皮祖细胞分化和血管生成反应^[11-12],可能对AD和血管性痴呆有影响^[13]。Mahoney等^[3]通过对前额叶皮层、后扣带皮层和尾状核头部VEGF配体及受体进行了RNA和小核RNA测序,并对前额叶皮层蛋白质丰度进行了质谱测量,发现VEGFB-sFlt-1信号轴能够保护AD患者神经胶质细胞,并参与修复A β 累积等引起的神经损伤。sFlt-1可通过PGF信号传导促进血管生成,尽管VEGFB和PGF都与sFlt-1结合,但与VEGFB相比,PGF具有更强的血管生成作用,可诱导神经血管修复和灌注动脉化微血管形成^[3]。既往研究在AD患者前额叶皮层中发现了VEGFB和sFlt-1转录物的上调,但没有足够的数据来进一步阐明两者发生相互作用的具体细胞类型或蛋白质组^[3]。AD患者血管内皮细胞中的sFlt-1表达水平增加,这种上调可能与血管生成和免疫激活增加有关^[14]。VEGFB-sFlt-1信号传导在神经退行性疾病中调节星形胶质细胞与小胶质细胞的控制^[15]。VEGFB-sFlt-1信号传导可能与血管生成和免疫激活增加以及星形胶质细胞与小胶质细胞的控制来影响AD患者的认知能力,但其产生作用的区域异质性以及蛋白组仍需进一步地研究探索。综上所述,VEGF是一种支持血管和神经元功能的复杂信号蛋白^[16]。未来可关注VEGF表达与AD病理标志物之间的相互作用,以找出潜在的机制^[10]。

二、VEGF可提高大脑葡萄糖代谢从而改善AD患者的认知功能

AD患者大脑中A β 和磷酸化tau(P-tau)蛋白累积会导致相关的葡萄糖代谢异常^[17]。额颞叶皮层葡萄糖利用率的逐渐下降可能预示着神经退行性疾病的发生^[18]。葡萄糖是大脑的主要能量来源,葡萄糖代谢下降会影响大脑功能^[19]。糖代谢功能障碍和氧化应激在AD进展中起关键作用,葡萄糖分解代谢受损导致参与该过程的三磷酸腺苷合成下调,使认知功能需要三磷酸腺苷的过程受损、突触功能障碍和神经元死亡^[20]。脑灌注不足对AD认知功能有负面影响^[21],会导致脑组织缺血、缺氧^[22],从而影响葡萄糖代谢^[23]。Wang等^[24]采用¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, FDG)正电子发射断层摄影(PET)检测轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者、AD患者和健康对照者脑脊液中VEGF水平,发现VEGF的神经保护作用在MCI和AD患者中均存在,但在认知功能正常的老年人中未观察到;

上调脑脊液中的 VEGF-A 水平可促进血管生成,增加氧和葡萄糖向缺乏营养的脑组织输送^[25],且当血管张力下降时,VEGF 也可以通过促进血管生成增加脑血容量^[16],从而解决脑组织血流量减少和缺氧问题,改善认知功能^[25]。一项研究检测 92 名认知功能正常者、149 例 MCI 患者及 69 例 AD 患者的区域皮质厚度、认知功能以及脑脊液,发现在 MCI 和 AD 患者中,脑脊液中较高的 VEGF 水平与下顶叶、中颞叶和下颞叶皮层中 FDG-PET 信号升高呈正相关,VEGF 可上调微血管葡萄糖转运,较高的脑脊液 VEGF 水平可增加脑组织葡萄糖代谢水平,从而减缓海马体积萎缩、脑室变小的速度,使得认知能力下降速度减慢^[24]。以上研究表明,纠正大脑葡萄糖低代谢将有助于找到 AD 认知功能损害的改善疗法。

AD 的神经病理标志物 A β 可干扰 VEGF 信号传导并改变脑脊液中 VEGF 表达水平与认知、海马体积之间的正相关关系,即 VEGF 水平越高,AD 患者的执行功能和语言测试评分越高^[26]。在 MCI 和 AD 患者中,VEGF 水平越高,其在规定的测试时间内语言流利性得分越高;A β 可破坏 VEGF 信号传导并可能导致 VEGF 上调,脑脊液 VEGF 通过介导颞叶的糖代谢水平间接影响 AD 患者的执行功能,且 AD 神经病理标志物 A β 的增加会引起 VEGF 水平的上调,从而发挥代偿性神经保护作用^[27]。综上所述,AD 患者大多存在大脑葡萄糖代谢异常,脑脊液 VEGF 水平升高可增加脑组织葡萄糖代谢水平,改善 AD 患者的认知能力。然而,上述研究仅为横断面研究,无法明晰 VEGF 在多大程度上参与了 AD 患者的脑部脑回、深部白质等大脑与小脑的重要组织结构供血过程。未来可评估 VEGF 水平和 AD 患者神经病理标志物之间的时间和空间对应性,并在更大的样本中明确影响 VEGF 信号传导的相关因素,如炎症、动脉粥样硬化等。

三、A β 与 VEGF 及其相关受体的关联

A β 可在脑微血管内引发快速炎症反应,加重 AD 病理反应^[28]。外周血中 PGF 的表达水平越高,患者记忆力下降的速度越快,血液中 FMS 相关受体酪氨酸激酶 4(Flt4) 的蛋白质丰度越高,脑脊液中 AD 病理标志物如 A β 和 P-tau 水平越低,血液中较高的 VEGFB 基因表达与较好的基线记忆相关,大脑中 VEGFB 基因的表达与其主要受体 sFlt-1 在大脑中的

表达密切相关,且 VEGFB 可通过促进血管生成和免疫细胞的募集来对受损伤的脑细胞进行修复,稳定大脑细胞膜及神经细胞,恢复脑神经功能^[3, 29]。上述研究表明,上调 VEGFB、Flt4 和 sFlt-1 或下调 PGF 的表达水平,可降低 A β 和 P-tau 的表达水平。但上述基因研究尚存在局限性,如缺乏在蛋白质水平上对许多 VEGF 家族成员的测量、缺乏多样性,因此明确其转录水平上的信号传导相关通路、水平轴以及相互作用等的研究对于改善 AD 认知功能下降有深远的意义。

VEGF 治疗可通过减少 A β 在 AD 患者脑中的累积和 A β 诱导的血管退行性变及脑血管内皮细胞的凋亡,改善 AD 认知功能障碍。Zarezadehmehrizi 等^[2]采用 Morris 水迷宫测试评估 AD 模型大鼠的认知功能,通过 RT-PCR 测定 VEGF 的 mRNA 水平,发现与健康对照组大鼠相比,AD 模型大鼠的认知功能受损,但运动后模型大鼠的水迷宫实验逃跑潜伏期、行进距离较运动前缩短,VEGF 信号的 mRNA 表达水平较运动前升高,表明运动训练可通过增强 VEGF 信号传导改善 AD 的认知功能。一项研究发现,VEGF 可通过增加细胞活力和减少活性氧的产生来保护 SH-SY5Y 细胞对抗 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经毒性^[30]。经 VEGF 治疗的 AD 模型大鼠可观察到记忆和空间学习能力改善,同时 A β 水平降低^[2]。

VEGF 可减轻 AD 模型中 A β 相关的病理产物^[16]。VEGF 对调节中枢神经系统血管生成至关重要,VEGF 在神经组织中具有直接的细胞保护和神经营养作用,VEGF165 已被提议作为 AD 和血管性痴呆的治疗靶点,剪接异构体 VEGF165b 在 A β 处理的神经元模型中能改善 AD 小鼠记忆障碍并增强 A β 的清除作用。小分子抑制剂(如 SPHINX)会改变 VEGF165 与其 VEGF165b 亚型的剪接,可通过代谢活动增加和神经突生长来衡量,VEGF-A165a 和 VEGF-A165b 亚型都可预防 AD 相关的神经毒性,但 VEGF-A165a 能增加神经突触生长,而 VEGF-A165b 则不能^[31]。

VEGF 有对抗、减少 A β 神经毒性的作用,且 VEGF165 与其 VEGF165b 亚型的剪接对神经细胞的保护以及营养作用已被倡议作为 AD 的治疗靶点,同时也启示对 VEGF 的剪接异构体、亚型及其作用的基因靶点展开进一步研究可能有助于 AD 新疗法的探索^[30]。

四、VEGF通过保护线粒体来改善认知功能

线粒体功能障碍是AD的特征之一。VEGF保护SH-SY5Y细胞对抗A β ₂₅₋₃₅诱导的神经毒性,具体表现为增加细胞活力和减少活性氧产生^[30]。与这些影响相关的是线粒体结构和功能的改善,以及线粒体生物发生刺激导致的线粒体数量的增加。一项研究表明VEGF治疗后AD模型大鼠的A β 水平降低,且空间学习和记忆能力得到了改善,VEGF的这些有益作用部分源于对线粒体的保护和对线粒体的刺激^[16]。除了血管生成作用外,VEGF可作用于其关键受体VEGFR2,通过维持线粒体功能发挥神经保护作用^[32]。

VEGF作用于VEGFR2受体,通过对线粒体功能的保护以及增加线粒体的数量来对抗A β ₂₅₋₃₅诱导的神经毒性从而改善认知,研究者可对其发挥治疗作用的相关靶点进行探索。

五、VEGF在治疗AD认知功能障碍中的作用

1. VEGF受体促进AD治疗药物的脑内递送: AD的治疗药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等,这些药物需要穿过血脑屏障到达中枢神经系统,而高分子量的亲水分子很难到达^[33-34]。VEGF与血脑屏障疾病和神经系统疾病有关^[35]。Choi等^[36]发现人参提取物中含有人参主要乳胶样蛋白151(Gintonin),静脉给药Gintonin可以迅速而短暂地增加血浆载脂蛋白A(lipoprotein A, LPA)浓度, Ki16425是一种溶血磷脂酸1/3(LPA1/3)受体拮抗剂,可阻断Gintonin介导的多奈哌齐(donepezil, DPZ)通过血脑屏障递送(简称脑递送)的增强作用,即VEGF受体拮抗剂与Gintonin和DPZ共同使用会阻断Gintonin对DPZ脑递送的增强作用,因此Gintonin介导的脑递送增强可能与VEGF受体有关。此外,DPZ联合VEGF或Gintonin可进一步增强DPZ的脑递送。Gintonin可通过LPA1/3受体信号通路短暂打开血脑屏障,直接或间接参与其介导的DPZ脑递送增强^[37]。Gintonin可刺激血管细胞和皮质星形胶质细胞释放VEGF^[21],这些细胞是血脑屏障形成的关键细胞。因此,通过静脉给药后,Gintonin可介导释放血管内皮细胞中的VEGF,通过VEGF受体激活与血脑屏障的短暂开放相耦合来增强DPZ的脑递送作用。同时,Gintonin诱导的脑微血管内皮细胞LPA受体的激活和VEGF的释放可能有助于Gintonin介导的DPZ脑递送作用增强。综

上,Gintonin介导的DPZ脑递送的增强涉及LPA和VEGF受体,Gintonin通过LPA1/3和VEGF受体促进AD治疗药物多奈哌齐的脑内递送,并增加脑DPZ的浓度,Gintonin给药与DPZ可能会提高AD的治疗效率^[36]。

2. VEGF负载纳米纤维膜可通过神经血管的修复从而抑制认知功能障碍进展: VEGF-纳米纤维膜(NFMs)治疗可促进手术后的慢性脑灌注不足模型大鼠颞叶皮层和海马处血管生成,改善受损的突触可塑性,抑制手术过程中颞叶皮层和海马中促炎细胞因子的释放和小胶质细胞、星形胶质细胞的激活。VEGF-NFMs黏附的神经保护作用可能从修复神经血管开始,进而抑制神经元凋亡、神经元和突触损伤,最终抑制认知功能障碍的进展^[38]。

3. 长链非编码RNA H19可通过升高VEGF表达抑制神经元凋亡而改善认知功能障碍: 长链非编码RNA在细胞稳态中起关键作用,而长链非编码RNA H19参与多种病理过程。H19在缺氧缺血性脑损伤中的表达水平较低。H19过表达可降低miR-107表达水平,升高VEGF表达水平,抑制神经元凋亡,减轻认知功能障碍。因此,H19对升高VEGF表达的作用可作为AD治疗研究的分子靶点^[39]。

4. VEGF可通过增强 θ - γ 相幅耦合强度从而改善认知功能障碍: 海马体的 θ 和 γ 节律是大脑中形成和回忆记忆的重要节律。脑缺血后的认知功能障碍与 θ 波和 γ 波的功能障碍有关。VEGF可增强脑缺血大鼠海马CA3-CA1区域通路的 θ - γ 相幅耦合强度,进一步改善海马体内的信息传递,保护缺血大鼠的突触功能,从而减轻认知功能障碍^[40]。

综上,VEGF是一种AD预防相关的蛋白质,高水平的脑脊液VEGF可降低认知能力下降的速度。目前,已知VEGF家族由5个配体基因、3个酪氨酸激酶受体基因和2个调节受体基因组成,这组不同的配体和受体之间的相互作用驱动着截然不同的信号级联,为靶向基因组学和蛋白质组学研究提供了依据。因此,明确VEGF的神经保护作用途径,了解VEGF的机制、信号通路等会促进VEGF信号分子作为药物干预靶点的发展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写及修订为王欢,文献收集与整理为汤瑶、黄凤琴,罗兴梅审校

参 考 文 献

- [1] Chakraborty A, Chatterjee M, Twaalfhoven H, et al. Vascular endothelial growth factor remains unchanged in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 58. DOI: 10.1186/s13195-018-0385-8.
- [2] Zarezadehmehrzi A, Hong J, Lee J, et al. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(8): 2263-2271. DOI: 10.1007/s11011-021-00751-2.
- [3] Mahoney ER, Dumitrescu L, Moore AM, et al. Brain expression of the vascular endothelial growth factor gene family in cognitive aging and Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3): 888-896. DOI: 10.1038/s41380-019-0458-5.
- [4] Moore AM, Mahoney E, Dumitrescu L, et al. APOE ϵ 4-specific associations of VEGF gene family expression with cognitive aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 87: 18-25. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.021.
- [5] Yin Q, Ma J, Han X, et al. Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105234. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105234.
- [6] Ouyang P, Cai ZY, Zhang ZH. Molecular regulation mechanism of microglial autophagy in the pathology of Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2023, 14(4): 1166-1177. DOI: 10.14336/AD.2023.0106.
- [7] Huang Y, Wang J, Zhu B, et al. CSF VEGF was positively associated with neurogranin independent of β -Amyloid pathology[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1737-1744. DOI: 10.2147/NDT.S252008.
- [8] Seto M, Dumitrescu L, Mahoney ER, et al. Multi-omic characterization of brain changes in the vascular endothelial growth factor family during aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 126: 25-33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.01.010.
- [9] Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar 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.
- [10] Lei Y, Chen X, Mo JL, et al. Vascular endothelial growth factor promotes transdifferentiation of astrocytes into neurons via activation of the MAPK/Erk-Pax6 signal pathway[J]. *Glia*, 2023, 71(7): 1648-1666. DOI: 10.1002/glia.24361.
- [11] Randolph LN, Bao X, Oddo M, et al. Sex-dependent VEGF expression underlies variations in human pluripotent stem cell to endothelial progenitor differentiation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16696. DOI: 10.1038/s41598-019-53054-z.
- [12] Baggio C, Boscaro C, Oliviero F, et al. Gender differences and pharmacological regulation of angiogenesis induced by synovial fluids in inflammatory arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113181. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113181.
- [13] Trigiani LJ, Bourourou M, Lacalle-Auriolles M, et al. A functional cerebral endothelium is necessary to protect against cognitive decline[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1): 74-89. DOI: 10.1177/0271678X211045438.
- [14] Lau SF, Cao H, Fu A, et al. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(41): 25800-25809. DOI: 10.1073/pnas.2008762117.
- [15] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728. DOI: 10.1038/s41586-018-0119-x.
- [16] Tataryn NM, Singh V, Dyke JP, et al. Vascular endothelial growth factor associated dissimilar cerebrovascular phenotypes in two different mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 96-108. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.015.
- [17] Dewanjee S, Chakraborty P, Bhattacharya H, et al. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 134-157. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032.
- [18] Vercruysse P, Vieau D, Blum D, et al. Hypothalamic alterations in neurodegenerative diseases and their relation to abnormal energy metabolism[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 2. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00002.
- [19] Duarte AI, Santos MS, Oliveira CR, et al. Brain insulin signalling, glucose metabolism and females' reproductive aging: a dangerous triad in Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 223-242. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.044.
- [20] Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6.
- [21] Choi SH, Kim HJ, Cho HJ, et al. Gintonin-mediated release of astrocytic vascular endothelial growth factor protects cortical astrocytes from hypoxia-induced cell damages[J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(2): 305-311. DOI: 10.1016/j.jgr.2018.05.006.
- [22] Huang CW, Hsu SW, Chang YT, et al. Cerebral perfusion insufficiency and relationships with cognitive deficits in Alzheimer's disease: a multiparametric neuroimaging study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1541. DOI: 10.1038/s41598-018-19387-x.
- [23] Li RR, He YS, Liu M, et al. Analysis of correlation between cerebral perfusion and KIM score of white matter lesions in patients with Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 2705-2714. DOI: 10.2147/NDT.S207069.
- [24] Wang Z, Zhou W, Zhou B, et al. Association of vascular endothelial growth factor levels in CSF and cerebral glucose metabolism across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687: 276-279. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.055.
- [25] Ali M, Bracko O. VEGF paradoxically reduces cerebral blood flow in Alzheimer's disease mice[J]. *Neurosci Insights*, 2022, 17: 26331055221109254. DOI: 10.1177/26331055221109254.
- [26] Tubi MA, Kothapalli D, Hapenny M, et al. Regional relationships between CSF VEGF levels and Alzheimer's disease brain biomarkers and cognition[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 105: 241-251. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.025.
- [27] Tubi MA, Feingold FW, Corlier FW, et al. Relationship of brain structure and glucose metabolism to vascular endothelial growth factor(VEGF) [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), P653. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.2713.

- [28] Shin YJ, Evitts KM, Jin S, et al. Amyloid beta peptides (A β) from Alzheimer's disease neuronal secretome induce endothelial activation in a human cerebral microvessel model[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 181: 106125. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106125.
- [29] Libby JB, Seto M, Khan OA, et al. Whole blood transcript and protein abundance of the vascular endothelial growth factor family relate to cognitive performance[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 124: 11-17. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.01.002.
- [30] Alalwany R, Bates DO, Morgan K, et al. Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor in a model of β -amyloid induced neurotoxicity[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(7): 731. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.850.
- [31] Alalwany RH, Hawtrey T, Morgan K, et al. Vascular endothelial growth factor isoforms differentially protect neurons against neurotoxic events associated with Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1181626. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1181626.
- [32] Tsai CY, Wu J, Wu CJ, et al. Protective role of VEGF/VEGFR2 signaling against high fatality associated with hepatic encephalopathy via sustaining mitochondrial bioenergetics functions[J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 47. DOI: 10.1186/s12929-022-00831-0.
- [33] Fard NT, Tadayon F, Panahi HA, et al. Synthesize, characterization and application of a novel three-dimensional magnetic graphene oxide decorated with polyester dendrimers for detection of donepezil hydrochloride in pharmaceutical formulation and biological fluid[J]. *Synthetic Met*, 2022, 290: 117141. DOI: 10.1016/j.synthmet.2022.117141.
- [34] Cunha S, Forbes B, Sousa Lobo JM, et al. Improving drug delivery for Alzheimer's disease through nose-to-brain delivery using nanoemulsions, nanostructured lipid carriers (NLC) and in situ hydrogels[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 4373-4390. DOI: 10.2147/IJN.S305851.
- [35] Cao Y, Li Z, Ma L, et al. Isoflurane-induced postoperative neurovascular and cognitive dysfunction is associated with VEGF overexpression in aged rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 215-223. DOI: 10.1007/s12031-019-01350-8.
- [36] Choi SH, Lee NE, Cho HJ, et al. Gintonin facilitates brain delivery of donepezil, a therapeutic drug for Alzheimer disease, through lysophosphatidic acid 1/3 and vascular endothelial growth factor receptors[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(2): 264-272. DOI: 10.1016/j.jgr.2019.12.002.
- [37] Kim DG, Jang M, Choi SH, et al. Gintonin, a ginseng-derived exogenous lysophosphatidic acid receptor ligand, enhances blood-brain barrier permeability and brain delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 1325-1337. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.158.
- [38] Wu YF, Jin KY, Wang DP, et al. VEGF loaded nanofiber membranes inhibit chronic cerebral hypoperfusion-induced cognitive dysfunction by promoting HIF-1 α /VEGF mediated angiogenesis[J]. *Nanomedicine*, 2023, 48: 102639. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102639.
- [39] Fang H, Li HF, Pan Q, et al. Long noncoding RNA H19 overexpression protects against hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting miR-107 and up-regulating vascular endothelial growth factor[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(3): 503-514. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.11.014.
- [40] Wang L, Yang J, Xiao X, et al. VEGF modulates the neural dynamics of hippocampal subregions in chronic global cerebral ischemia rats[J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(3): 416-427. DOI: 10.1007/s12017-020-08642-y.

(收稿日期: 2023-07-21)

(本文编辑: 郑圣洁)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部