

文章编号:1003-2754(2024)12-1142-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2024.0219



# VEGF在脑出血中的调控机制及治疗作用

李晶怡<sup>1</sup>, 丛婧<sup>1</sup>, 霍宏<sup>2</sup>, 张莹<sup>2</sup>综述, 王东岩<sup>2</sup>审校

**摘要:** 脑出血发生后,颅内血管破裂导致颅内压增高,脑血流量和灌注压降低。这些变化直接影响了的血管内氧气的供应,引发一系列难以恢复的脑损伤。血管生成已被证明可以改善脑出血的预后。血管内皮生长因子(VEGF)被认为是血管生成和血管形成的主要调节因子,可通过多途径参与脑出血病理过程的调控。它不但可以促进血管新生,介导新血管形成,改善脑出血区的氧气和营养供应,还可以减弱炎症反应、抑制细胞凋亡、上调营养因子、下调毒性蛋白,保护神经细胞。本研究旨在VEGF在脑出血病理过程中的调控机制以及VEGF在脑出血治疗中的作用进行了探讨。

**关键词:** 脑出血; 血管内皮再生因子; 血管再生; 神经保护; 治疗

**中图分类号:**R743.34 **文献标识码:**A

**Regulatory role and therapeutic effects of VEGF in intracerebral hemorrhage** LI Jingyi, CONG Jing, HUO Hong, et al. (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**Abstract:** In intracranial hemorrhage, the rupture of intracranial blood vessels results in elevated intracranial pressure and reduced cerebral blood flow and perfusion pressure, which directly impact blood oxygen supply to cause a series of brain injuries that are hard to recover. Angiogenesis has been demonstrated favorable for the prognosis of cerebral hemorrhage. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is regarded as a main regulator of angiogenesis and vasculogenesis, which can regulate the pathological mechanism of cerebral hemorrhage through multiple pathways. It can not only facilitate and mediate the formation of new blood vessels to enhance oxygen and nutrient supply in bleeding areas, but also protect neural cells through alleviating inflammation, inhibiting cell apoptosis, up-regulating trophic factors, and down-regulating toxic proteins. This review focuses on the regulatory role of VEGF in the pathological process of cerebral hemorrhage as well as its effects in the treatment of cerebral hemorrhage.

**Key words:** Intracerebral hemorrhage; Vascular endothelial growth factor; Angiogenesis; Neuroprotection; Treatment

作为卒中的亚型之一,脑出血占有所有卒中的15%~20%<sup>[1]</sup>,虽然如此,出血性卒中造成的死亡可占有所有卒中相关死亡的1/2以上<sup>[2]</sup>。脑出血发生后,颅内血管破裂导致颅内压增高,脑血流量和灌注压降低<sup>[3]</sup>。这些变化直接影响了的血管内氧气的供应。血管生成已被证明可以改善脑出血的预后<sup>[4]</sup>,它可改善脑出血受损区域的局部灌注,帮助脑组织恢复氧气供应及营养物质流动,减少神经元损伤<sup>[5]</sup>。研究发现,血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平与脑出血量、脑出血严重程度呈正相关,血清中较高VEGF表达的脑出血患者在患病3个月后表现出更好的神经功能结果<sup>[6]</sup>。但是另外一些学者们认为缺血缺氧环境诱导的VEGF可通过加重机体内的炎症反应而引起脑出血的发生<sup>[7]</sup>。

目前,VEGF在脑出血中是否发挥有益作用尚不清楚,本文就VEGF在脑出血病理过程中的调控机制以及VEGF在脑出血治疗中的作用进行了探讨。

## 1 VEGF在脑出血病理过程中的调节作用

VEGF家族主要由5位成员构成,分别为VEGF-A(也常称为VEGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D以及胎盘生长因子(placental growth factor, PlGF)<sup>[8]</sup>。它们主要通过3种酪氨酸激酶受体VEGFR-1(Flt-1)、

VEGFR-2(Flk-1/KDR)和VEGFR-3(Flt-4)发挥功能,同时,它还包括两种非蛋白激酶共受体(neuropilin-1, NRP-1)和(neuropilin-2, NRP-2)<sup>[8,9]</sup>。不同类型的VEGF的分布和功能各不相同,具体内容见图1。

### 1.1 VEGF与血管新生

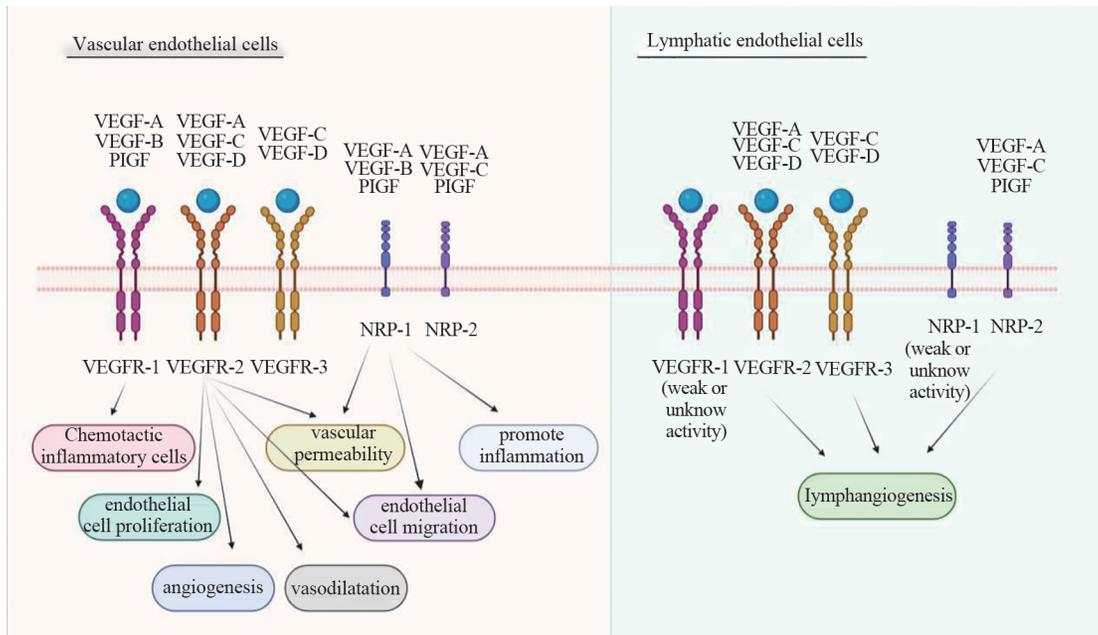
VEGF在所有的器官和组织中都有表达,它可在胚胎发育期间促进血管生成<sup>[10]</sup>,也可在脑卒中发生时建立侧支循环<sup>[11]</sup>。它可以增加毛细血管和小动脉密度,通过内皮细胞释放抑制血小板活化的一氧化氮(NO)和前列腺素-I<sub>2</sub>,促进小动脉和小静脉血管舒张,诱导新血管生成。它还可以在酪氨酸激酶与受体VEGFR-1和VEGFR-2结合后被激活,促进细胞钙离子内流从而导致内皮细胞增殖分化。同时,它通过增加血管内皮细胞通透性,形成临时的细胞外基质,进一步促进血管生成<sup>[12]</sup>。

收稿日期:2024-02-25;修订日期:2024-07-05

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374601);黑龙江中医药管理局青年中医药科研课题(ZHY2024-229);黑龙江中医药大学创新团队建设项目(2017sit01)

作者单位:(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2. 黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

通信作者:王东岩,E-mail:doctwdy@163.com



注:本图系原创,通过BioRender.com绘制。

图1 VEGF及其受体的分布及功能

脑出血发生后,大鼠体内 Ang-2 表达也发生上调,Ang-2 也是一种重要的血管生成因子,它可以促进血管内皮细胞对 VEGF 的作用<sup>[13]</sup>,从而协同促进脑出血后的血管生成<sup>[13]</sup>。如果组织内 VEGF 表达缺乏,内皮细胞形成新血管的过程就会受到损害或者削弱,进而引起高血压的出现并导致组织出血,尤其是脑出血的发生<sup>[14]</sup>。此外,VEGF 在脑出血后的修复中也发挥着重要作用。VEGF 可刺激内皮祖细胞募集并可将其整合到新生血管区域,促进出血区血管发生和修复,进而恢复神经功能<sup>[15]</sup>。

VEGF 介导的血管生成与 PI3K/Akt 途径有关。VEGF 参与的脑出血后血管生成是通过与 VEGFR-2 结合介导的。VEGFR-2 在磷酸化之后激活,而 VEGFR-2 的激活需要 PI3K 的结合和激活。因此 Akt 作为 PI3K 的关键下游靶点,在脑出血后血管新生的过程中也具有关键作用。研究表明,上调 p-VEGFR2 的表达可增加 PI3K/Akt 通路激活,促进血管生成,加速神经恢复<sup>[16]</sup>。HMGB1/RAGE 信号通路也参与了 VEGF 引起的血管生成。高迁移率组蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 是一种广泛表达于神经系统的核蛋白,在脑出血后大量释放,随后与多种受体结合并在脑卒中的病理过程中发挥作用<sup>[17]</sup>。晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 就是它的受体之一。在脑出血大鼠模型中,卒中后大鼠纹状体内 HMGB1、RAGE 和 VEGF 表达上调,血管密度增加。在使用 HMGB1 拮抗剂和 RAGE 拮抗剂后,脑出血大鼠体内 VEGF 表达明显降低,血管生成减少,提示脑出血后血管生成

是由 HMGB1/RAGE 介导 VEGF 实现的<sup>[18]</sup>。Chen 等<sup>[19]</sup>的研究指出,VEGF/Notch 信号通路也参与了脑出血后 HIF 引起的血管生成。该研究发现,过表达的 HIF-2 $\alpha$  通过增加 VEGF、p-VEGFR2、cleaved-Notch-1 以及 Notch-1 的表达促进了脑出血后的血管生成,减少了神经元损伤。而 Notch 特异性抑制剂和 VEGFR-2 特异性抑制剂则可逆转这些因子的表达,阻碍了血管生成。

### 1.2 VEGF 与神经保护

VEGF 可由核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活化诱导<sup>[7]</sup>。NF- $\kappa$ B 在脑出血后的神经炎症中具有重要作用<sup>[20]</sup>,巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 的活化是炎症反应的主要调节因子。VEGF 可促进巨噬细胞累积,而巨噬细胞累积产生的炎性环境又可通过 NF- $\kappa$ B 进一步诱导 VEGF 表达<sup>[7]</sup>。除此之外,VEGF 可通过与其受体结合招募中性粒细胞聚集<sup>[21]</sup>,诱导巨噬细胞、小胶质细胞激活并迁移到炎症部位<sup>[22]</sup>。有研究显示,VEGF-C 可改善炎症,阻断 VEGF-C/VEGFR-3 通路可加重炎症反应<sup>[23]</sup>。在 SAH 小鼠模型实验中发现,阻断 VEGFR-3 后,小鼠可出现更严重的脑损伤<sup>[24]</sup>。

VEGF 还与细胞凋亡有一定联系。在缺氧条件下,过表达抑制凋亡蛋白 Bcl-2 可使 VEGF 分泌增加 60% 以上<sup>[25]</sup>。同时,VEGF 还具有有一种促进细胞存活的抗凋亡作用。在低氧预处理神经干细胞移植过程中,VEGF 参与了低氧预处理对间充质干细胞的抗凋亡作用<sup>[26]</sup>。

还有证据表明 VEGF 对神经元具有一定保护作用,它可以保护血肿周围神经元,下调神经毒性蛋白

$\text{A}\beta$  表达,上调营养神经、抑制细胞凋亡的神经营养蛋白含量<sup>[27]</sup>。此外,VEGF 还可促进星形胶质细胞的有丝分裂,降低神经细胞死亡<sup>[28]</sup>。

### 1.3 VEGF 与血脑屏障通透性

当 SAH 发生时,内皮细胞的完整性发生破坏导致血清、血浆蛋白及循环细胞从血管中泄漏引起细胞外间隙中液体集聚。与此同时,破坏的内皮细胞暴露的基底膜可吸引血小板迁移<sup>[29]</sup>,在这里血小板与血管性血友病因子、纤连蛋白以及胶原蛋白结合,导致血小板活化,活化的血小板产生了更多的 VEGF,从而发生更多渗漏并吸引更多血小板<sup>[30]</sup>。聚集的血小板可快速闭塞小血管并引起局部缺血,这一过程可进一步诱导 VEGF 的表达<sup>[31]</sup>,水肿进一步加重。在另一方面,破坏的血管内皮细胞可引起凝血级联反应,该反应产生的凝血酶可通过内皮细胞收缩导致细胞通透性增加。已经证实,凝血酶是一种有效的 VEGF 释放诱导剂,VEGF 可通过与特异性受体结合将凝血酶原转化为凝血酶并可使凝血酶活性增加 5 倍。由此可见,凝血酶诱导 VEGF 从血小板中释放,而 VEGF 又反过来激活凝血酶。因此,凝血酶和 VEGF 之间的相互作用也是引起脑出血后 BBB 通透性增加的原因之一<sup>[32]</sup>。

### 1.4 VEGF 与血管痉挛

VEGF 已被证明能刺激动脉和小动脉内皮细胞产生一氧化氮(NO)。NO 具有舒张血管的特性<sup>[33]</sup>,它可以激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC),导致血管周围平滑肌细胞蛋白激酶 G 激活,降低细胞内钙离子,促进血管松弛,增加血流<sup>[34]</sup>。因此,VEGF 可通过调控 NO 的表达促进血管舒张,VEGF 活性的降低可能会潜在地增加血管痉挛的风险<sup>[35]</sup>。

但在另一方面,VEGF 可能是促进 SAH 后血管痉挛的原因。脑血管病的发生往往跟血管力学的变化有关,血管力学的改变往往被认为是脑血管增生引起血管壁增厚的结果<sup>[36]</sup>,VEGF 可以使血管内皮细胞的通透性增加,驱化炎性因子浸润<sup>[37]</sup>,同时血管细胞增殖并沿着细胞外基质合成可能导致血管壁重塑,这些改变降低了血管的顺应性,进一步表现为生理压力下的血管直径减少,血管硬化发生,这一病理变化促进了血管痉挛的发生<sup>[38]</sup>。

## 2 靶向 VEGF 信号通路作为脑出血治疗潜在的方法

### 2.1 动物实验

脑出血发生后,VEGF 通过多通路发挥作用,它促进血管生成、改变血管收缩舒张状态、调节血脑屏障通透性,特异性作用于 VEGF 及其相关通路似乎是改善脑出血后继发性改变的可行方案。

2.1.1 VEGF 与 Src/MAPK 信号通路 有研究提出 Src 参与了 VEGF 引起的血脑屏障破坏,该研究发现在 c-Src 敲除的小鼠中,小鼠体内 VEGF 的增加对血管通透性并没有影响<sup>[39]</sup>。随后的研究提出,实验性 SAH 增加了大脑动脉中 VEGF 活性,激活了 MAPK 通路,分子的改变导致了血脑屏障完整性受损,脑水肿增强并导致颅内压升高,并进一步引起 SAH 后大鼠神经功能缺损甚至死亡<sup>[40]</sup>。因此,VEGF/Src/MAPK 似乎是影响脑出血继发性改变的关键通路。在 SAH 大鼠模型中发现,Src 家族酪氨酸激酶抑制剂 PP1 可显著降低大脑皮质和动脉中 VEGF 的表达,降低 SAH 大鼠颅内压,提升 SAH 大鼠存活率<sup>[40]</sup>。还有一项研究发现,当急性给药时,Src 抑制剂 PP2 可预防脑出血后的血脑屏障破坏和脑水肿;慢性长期给药则阻断了脑出血后血脑屏障修复和水肿消退<sup>[41]</sup>。这一发现为脑出血的治疗提供了一个新的方向。

2.1.2 VEGF 与 JAK/STAT3 信号通路 除 MAPK 通路外,JAK/STAT3 通路也参与了 VEGF 介导的脑出血病理过程。粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)是一种生长因子,研究表明 G-CSF 可促进 VEGF 的表达和分泌<sup>[42]</sup>。这一过程可能跟 G-CSF 可激活 JAK/STAT3 通路有关。研究发现,G-CSF 培养的星形胶质细胞中 p-STAT3 增加,当使用 p-STAT3 或 STAT3 抑制剂时,VEGF 的表达也受到了抑制<sup>[43]</sup>。G-CSF 已被证明可以促进脑出血后的神经恢复和血管生成,这一过程可能与 G-CSF 激活 JAK/STAT3 通路上调 VEGF 表达有关。

2.1.3 VEGF 与 NF- $\kappa$ B 信号通路 据报道,外源性乳酸输注可通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路调控 VEGF,从而促进血管再生。在乳酸的作用下,抑制 NF- $\kappa$ B 表达的因子 I $\kappa$ B 被磷酸化降解,解离出的 NF- $\kappa$ B 易位入核,核定位信号暴露在 p50/p65 异源二聚体上,引起 VEGF 的转录。而抑制 NF- $\kappa$ B 表达则下调了 VEGF 的表达,抑制了血管新生,提示乳酸可通过上调 VEGF 促进血管生成可缓解脑出血后继发性改变<sup>[44]</sup>。

2.1.4 VEGF 与 HIF-1 缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 作为 VEGF 的上游因子,可促进其表达上调<sup>[45]</sup>。HIF 由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚基组成。Hishikawa 等<sup>[46]</sup>提出腹腔注射去铁胺可促进 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 蛋白表达,可有效改善脑干血流量,减少血管痉挛。与之相反,有学者认为抑制 HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A 表达可有效改善 SAH 后早期脑损伤。Hu 等<sup>[36]</sup>应用 HIF-1 $\alpha$  抑制剂 2-甲氧基雌二醇逆转了 SAH 大鼠体内上调的 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF,有效降低了 SAH 大鼠神经细胞凋亡数目,减轻了 SAH 诱导的血脑屏障破坏。与该研究一致,Oguzoglu 等<sup>[33]</sup>指

出,普瑞巴林干预后的SAH大鼠体内HIF-1 $\alpha$ 、VEGF mRNA表达增高,其弥漫性出血面积、脑水肿范围以及脑组织内凋亡细胞数量显著下降,提示普瑞巴林可通过提高HIF-1 $\alpha$ 及VEGF mRNA的表达有效改善SAH模型大鼠早期脑损伤情况。

**2.1.5 拮抗VEGF/VEGFR活性** 除了调控VEGF相关通路间接影响VEGF表达外,拮抗VEGF或者VEGFR活性也是改善脑出血后脑损伤的可能途径。Xue等<sup>[47]</sup>研究表明,在体外血脑屏障模型中,VEGF诱导VEGFR-2表达并激活VEGFR-2介导的下游信号通路,增加了血脑屏障的通透性。随后,Liu等<sup>[48]</sup>研究提出VEGFR-2是介导SAH后VEGF诱导EBI的重要受体,在给予SAH小鼠抗VEGF或抗VEGFR-2抗体治疗后,小鼠无论是在神经功能缺损方面和脑水肿方面都有明显改善,小鼠破坏的血脑屏障也得到了一定恢复。还有学者提出,抗VEGFR2治疗可减轻SAH后损伤,提高神经系统评分,减少细胞凋亡和血小板黏附,促进机体恢复<sup>[49]</sup>。此外,Zhang等<sup>[9]</sup>提出色素上皮衍生因子(Pigment epithelium derived factor, PEDF)可通过与VEGFR2的细胞外结构域结合,减少VEGF受体的激活,抑制了VEGF诱导的酪氨酸磷酸化从而阻断了其在内皮细胞中的下游信号,部分地阻止了异常增生的血管的生长。

**2.1.6 VEGF与干细胞移植** 干细胞移植治疗脑出血是近年来学者们瞩目的焦点。然而由于伦理和技术的限制,移植的干细胞很难在宿主体内存活较长时间,因此,如何提高移植干细胞的存活率是目前研究的热点之一。有学者发现,在脑出血动物模型脑内移植人类过表达VEGF的神经干细胞可有效改善脑出血小鼠的神经功能,增加了小鼠脑内的血管生成,同时提高了移植的神经干细胞存活率。该研究发现,VEGF可诱导神经干细胞存活,抑制细胞凋亡,促进了脑组织细胞生存通路,阻断了细胞死亡。同时,VEGF可促进血管生成间接改善受损脑组织神经元的氧气和营养供应<sup>[50]</sup>。此外,Obara等<sup>[51]</sup>发现,诱导多能干细胞移植后,脑出血大鼠脑组织中VEGF表达升高,过表达的VEGF促进了干细胞的存活和分化以及神经细胞的再生和重构,VEGF和神经干细胞共同促进了脑出血大鼠神经网络的重建。

## 2.2 在临床研究中

尽管VEGF在动物模型中已得到充分研究,但其在脑出血中的临床应用仍然非常有限。VEGF更多地被用作脑出血病理反应的有效生物标志物。Narayan等<sup>[37]</sup>研究表明,SAH患者血管痉挛前血清VEGF表达水平的变可早于TCD。且随着VEGF表达水平的升高,SAH后血管痉挛的可能性增加了约

20倍,因此VEGF可以准确预测SAH后脑血管痉挛的发生。在一项横断面研究中发现,血清VEGF含量与ICH患者的血肿周围水肿(perihematomal, PHE)呈正相关,且PHE绝对体积越大,患者预后越差<sup>[52]</sup>。可见VEGF的表达与患者预后密切相关。研究发现,在脑大动脉疾病患者中,VEGF水平越高,患者越容易出现皮质和/或灰质交界处的脑微出血<sup>[53]</sup>。有趣的是,一些学者得出了与上述讨论相反的结论。有研究发现ICH患者72 h内血清VEGF水平与患者功能转归良好相关,高水平的VEGF和其他生长因子与预后良好和病变体积缩小相关<sup>[54]</sup>。

此外,有研究提示VEGF基因多态性与ICH的发生及预后相关。一项前瞻性研究发现,VEGF rs1570360的GA/AA基因型和VEGF rs699947的AA/AC基因型与早产儿ICH的高发病率相关<sup>[55]</sup>。还有研究显示,在高血压性小脑出血患者中,rs3025039 TT基因型患者的运动功能和日常生活活动能力评分较CT+CC基因型患者低<sup>[56]</sup>。

## 3 讨论

综上所述,VEGF可通过多途径参与脑出血病理过程的调控。它不但可以促进血管新生,介导新血管形成,改善脑出血区的氧气和营养供应,还可以减弱炎症反应、抑制细胞凋亡、上调营养因子、下调毒性蛋白,保护神经细胞。但是也有小部分研究表明VEGF并不总是对脑出血有益,VEGF可通过破坏血脑屏障,引起血管痉挛加重脑出血后继发损伤。因此,VEGF在脑出血病理过程中似乎具有双面性,但综合考虑利大于弊。

在靶向VEGF改善ICH相关病理反应方面,许多学者进行了相关研究,证实针对VEGF、VEGFR及其相关信号通路的具体作用在ICH治疗中发挥了有效作用。但大多数都是动物实验。在临床试验中,VEGF主要被认为是与ICH相关的生物标志物。

在未来的研究中注意以下几点可能有助于得出更全面的研究结果:(1)脑出血后VEGF的改变可能与模型年龄相关,不同年龄的动物或人类可能对脑出血病理过程的反应不同。(2)VEGF在双侧脑组织中均有表达,健侧和患侧大脑半球VEGF的变化趋势可能不同。(3)脑出血后不同时间点VEGF的变化有一定差异,应动态观察VEGF表达改变以更全面地评估VEGF在脑出血中发挥的作用。(4)目前学者仅针对血管生成、血管痉挛或血脑屏障破坏等单一方面进行研究,这些病理改变均为VEGF表达变化产生,且可相互作用,互相影响。因此,为了更好地理解相关机制,就必须考虑这些因素的综合作用。(5)内源性和外源性途径来源的VEGF似乎也是影响脑出血病理变化的因素之一,应加以辨别。(6)以上几点的共同作用

也会导致结果的偏差。未来需要更多的研究进行全面探索,以明确VEGF在ICH中的有效作用。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 李晶怡负责论文设计、论文撰写;丛婧负责绘图设计、文献收集;霍宏、张莹负责论文修改;王东岩负责提供修改意见并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Gioia LC, Mendes GN, Poppe AY, et al. Advances in prehospital management of intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2024, (3). doi: 10.1159/000537998. Epub ahead of print.
- [2] 魏阳阳, 王钦鹏, 蔡珂, 等. 铁死亡的发生机制及其在脑出血中的作用与相关药物治疗研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 372-376.
- [3] 石代乐, 高继英, 杨李鹏, 等. NT-proBNP、GFAP及HIF-1 $\alpha$ 在脑出血患者炎性损伤中的表达及意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(12): 1099-1102.
- [4] Wang L, Geng G, Zhu T, et al. Progress in research on TLR4-mediated inflammatory response mechanisms in brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3781.
- [5] 陈聪, 刘昱南, 刘玉苹. 脑出血后神经保护新策略的研究进展[J]. *中国疗养医学*, 2023, 32(11): 1192-1196.
- [6] Zheng J, Sun J, Yang L, et al. The potential role of vascular endothelial growth factor as a new biomarker in severe intracerebral hemorrhage[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(5): e22076.
- [7] Ono I, Kayahara T, Kawashima A, et al. Hypoxic microenvironment as a crucial factor triggering events leading to rupture of intracranial aneurysm[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5545.
- [8] Wang X, Bove AM, Simone G, et al. Molecular bases of VEGFR-2-mediated physiological function and pathological role[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 599281.
- [9] Zhang M, Tombran-Tink J, Yang S, et al. PEDF is an endogenous inhibitor of VEGF-R2 angiogenesis signaling in endothelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 213: 108828.
- [10] Hășmășanu MG, Procopciuc LM, Matyas M, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in neonatal pathologies: a systematic search and narrative synthesis of the literature[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(4): 744.
- [11] Dvorak HF. Reconciling VEGF with VPF: the importance of increased vascular permeability for stroma formation in tumors, healing wounds, and chronic inflammation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 660609.
- [12] Geiseler SJ, Morland C. The Janus face of VEGF in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1362.
- [13] Tu E, Chen Q, Tan L, et al. DL-3-n-Butylphthalide promotes neovascularization and neurological recovery in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *BMC Neurosci*, 2020, 21(1-2): 24.
- [14] Yoshimoto M, Takeda N, Yoshimoto T, et al. Hypertensive cerebral hemorrhage with undetectable plasma vascular endothelial growth factor levels in a patient receiving intravitreal injection of aflibercept for bilateral diabetic macular edema: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 403.
- [15] Xue J, Deng J, Qin H, et al. The interaction of platelet-related factors with tumor cells promotes tumor metastasis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 371.
- [16] Hu X, Li L, Gong Y, et al. Buyang Huanwu Decoction promotes angiogenesis of rat brain microvascular endothelial cells after oxygen-glucose deprivation reperfusion injury via activation of PI3K-AKT signaling pathway[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2022, 51(5): 544-551.
- [17] Lei C, Lin S, Zhang C, et al. High-mobility group box1 protein promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 228: 190-199.
- [18] Tian X, Sun L, Feng D, et al. HMGB1 promotes neurovascular remodeling via Rage in the late phase of subarachnoid hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2017, 1670: 135-145.
- [19] Chen H, Xiao H, Gan H, et al. Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  exerts neuroprotective effects by promoting angiogenesis via the VEGF/Notch pathway after intracerebral hemorrhage injury in rats[J]. *Neuroscience*, 2020, 448: 206-218.
- [20] Zhu L, Sun S, Wu W, et al. Xanthotoxol alleviates secondary brain injury after intracerebral hemorrhage by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation and oxidative stress[J]. *Neurochirurgie*, 2023, 69(3): 101426.
- [21] Shafqat A, Khan JA, Alkachem AY, et al. How neutrophils shape the immune response: reassessing their multifaceted role in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17583.
- [22] Yang GL, Wang S, Zhang S, et al. A protective role of tumor necrosis factor superfamily-15 in intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury[J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211038441.
- [23] Zhang L, Ye C, Li P, et al. ADSCs stimulated by VEGF-C alleviate intestinal inflammation via dual mechanisms of enhancing lymphatic drainage by a VEGF-C/VEGFR-3-dependent mechanism and inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway by the secretome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 448.
- [24] Chen J, Wang L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3159.
- [25] D'Aiuto N, Hochmann J, Millán M, et al. Hypoxia, acidification and oxidative stress in cells cultured at large distances from an oxygen source[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21699.
- [26] Liu J, Cao C, Jin Y, et al. Induced neural stem cells suppressed neuroinflammation by inhibiting the microglial pyroptotic pathway in intracerebral hemorrhage rats[J]. *iScience*, 2023, 26(7): 107022.
- [27] Vincenzi F, Pasquini S, Setti S, et al. Pulsed electromagnetic fields stimulate HIF-1 $\alpha$ -independent VEGF release in 1321N1 human astrocytes protecting neuron-like SH-SY5Y cells from oxygen-glucose deprivation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8053.
- [28] Lei W, Zeng H, Feng H, et al. Development of an early prediction model for subarachnoid hemorrhage with genetic and signaling pathway analysis[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 391.
- [29] Brash JT, Diez-Pinel G, Colletto C, et al. The BulkECexplorer compiles endothelial bulk transcriptomes to predict functional versus

- leaky transcription[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(4): 460-473.
- [30] Kraemer RR, Kraemer BR. The effects of peripheral hormone responses to exercise on adult hippocampal neurogenesis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1202349.
- [31] Wu G, Ren Z, Hao Q, et al. The mechanism of Zhenzhu Pills treating intracerebral hemorrhage secondary injury based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Medicine*, 2024, 103(7): e36837.
- [32] Jiang C, Guo H, Zhang Z, et al. Molecular, pathological, clinical, and therapeutic aspects of perihematomal edema in different stages of intracerebral hemorrhage[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3948921.
- [33] Oguzoglu AS, Senol N, Asci H, et al. Pregabalin protects brain tissue from subarachnoid hemorrhage by enhancing HIF-1 $\alpha$ /eNOS signaling and VEGF production[J]. *World Neurosurg*, 2021, 152: e713-e720.
- [34] Ninchoji T, Love DT, Smith RO, et al. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin[J]. *Elife*, 2021, 10: e64944.
- [35] Demirci AY, Güvenç Y, Özeren E, et al. What is the restorative effect of VEGF inhibitor bevacuzimab against subarachnoid hemorrhage in an experimental model?[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(5): 2698-2704.
- [36] Hu Q, Du Q, Yu W, et al. 2-methoxyestradiol alleviates neuroinflammation and brain edema in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 869546.
- [37] Narayan V, Kumar M, Mahajan S, et al. The role of serum matrix metalloproteinase-9 as a predictor of delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2024, 74(1): 18.
- [38] Nakano F, Kawakita F, Liu L, et al. Anti-vasospastic effects of epidermal growth factor receptor inhibitors after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 4730-4740.
- [39] Staehr C, Aalkjaer C, Matchkov VV. The vascular Na, K-ATPase: clinical implications in stroke, migraine, and hypertension[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2023, 137(20): 1595-1618.
- [40] Wiśniewski K, Zaczkowski K, Szymd BM, et al. Evaluation of CSF 8-iso-prostaglandin F $2\alpha$  and erythrocyte anisocytosis as prognostic biomarkers for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11302.
- [41] Wan Y, Holste KG, Hua Y, et al. Brain edema formation and therapy after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 176: 105948.
- [42] Liang SD, Ma LQ, Gao ZY, et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves neurological function and angiogenesis in intracerebral hemorrhage rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 2005-2014.
- [43] Chu H, Huang C, Tang Y, et al. The stress hyperglycemia ratio predicts early hematoma expansion and poor outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864211070681.
- [44] Zhou J, Liu T, Guo H, et al. Lactate potentiates angiogenesis and neurogenesis in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(7): 1-12.
- [45] Tan SQ, Geng X, Liu JH, et al. Xue-fu-Zhu-Yu decoction protects rats against retinal ischemia by downregulation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF via inhibition of RBP2 and PKM2[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 365.
- [46] Chen H, Ma D, Yue F, et al. The potential role of hypoxia-inducible factor-1 in the progression and therapy of central nervous system diseases[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(9): 1651-1666.
- [47] Davis B, Tang J, Zhang L, et al. Role of vasodilator stimulated phosphoprotein in VEGF induced blood-brain barrier permeability in endothelial cell monolayers[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2010, 28(6): 423-428.
- [48] Liu L, Fujimoto M, Kawakita F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment suppresses early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4529-4538.
- [49] Liu ZW, Zhao JJ, Pang HG, et al. Vascular endothelial growth factor A promotes platelet adhesion to collagen IV and causes early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(10): 1726-1733.
- [50] White AL, Bix GJ. VEGFA isoforms as pro-angiogenic therapeutics for cerebrovascular diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 702.
- [51] Obara K, Shirai K, Hamada Y, et al. Direct implantation of hair-follicle-associated pluripotent (HAP) stem cells repairs intracerebral hemorrhage and reduces neuroinflammation in mouse model[J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280304.
- [52] Simani L, Ramezani M, Mohammadi E, et al. Association of changed serum brain biomarkers with perihematomal edema and early clinical outcome in primary ICH patients[J]. *Neurologist*, 2022, 27(4): 168-172.
- [53] Ogata T, Dohgu S, Takano K, et al. Increased plasma VEGF levels in patients with cerebral large artery disease are associated with cerebral microbleeds[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2019, 9(1): 25-30.
- [54] Knepp B, Ander BP, Jickling GC, et al. Gene expression changes implicate specific peripheral immune responses to Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhages in humans[J]. *Brain Hemorrhages*, 2022, 3(4): 155-176.
- [55] Prasun P, Madan R, Puthuraya S, et al. Can functional polymorphisms in VEGF and MMP predict intraventricular hemorrhage in extremely preterm newborns?[J]. *Dev Neurosci*, 2018, 40(4): 337-343.
- [56] Xu B, Zhan R, Mai H, et al. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14696.

引证本文:李晶怡,丛婧,霍宏,等. VEGF在脑出血中的调控机制及治疗作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(12): 1142-1147.