

富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 与糖尿病血管并发症

于菁¹ 王秋月²

¹内蒙古医科大学附属医院血液科, 呼和浩特 010050; ²中国医科大学附属第一医院内分泌科, 沈阳 110001

通信作者: 王秋月, Email: wqycmu123@163.com

【摘要】 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 (LRG1) 为富含亮氨酸重复序列蛋白家族重要的一员, 其主要作用是通过调节体内转化生长因子- β (TGF- β) 通路影响各种生物功能。近年来研究发现, LRG1 与糖尿病血管并发症关系密切, 不仅参与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等微血管并发症的病理过程, 而且参与周围血管疾病以及心、脑血管等糖尿病大血管并发症的发生、发展, 为糖尿病微血管及大血管并发症的防治提供了新的方向及靶点。

【关键词】 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1; 糖尿病; 血管并发症

基金项目: 内蒙古医科大学青年创新基金 (YKD2017QNCX066)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.006

Leucine-rich alpha-2 glycoprotein-1 and diabetic vascular complications Yu Jing¹, Wang Qiuyue².

¹Department of Hematology, The Affiliated Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; ²Department of Endocrinology, The First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu123@163.com

【Abstract】 Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 (LRG1) is an important member of the leucine-rich-alpha-2-glycoprotein family. Its main role is to influence various biological functions by regulating the transforming growth factor- β pathway. Recent studies have found that LRG1 is closely related to diabetic vascular complications. It not only participates in the pathological process of microvascular complications such as diabetic nephropathy and diabetic retinopathy, but also participates in the occurrence and development of diabetic macrovascular complications such as peripheral vascular diseases and cardiovascular and cerebrovascular diseases. It provides a new direction and target for the prevention and treatment of diabetic microvascular and macrovascular complications.

【Key words】 Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1; Diabetes mellitus; Vascular complications

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.006

糖尿病的各种血管并发症是糖尿病常见的慢性并发症, 可累及全身多个器官系统, 随着糖尿病发病率的上升, 其相关的血管并发症给社会造成了巨大的经济负担, 也是糖尿病患者致残、致死的主要原因。然而糖尿病血管并发症的发病机制极其复杂, 至今尚未完全阐明。深入研究糖尿病血管并发症的发病机制对于其早期防治具有重要意义。研究发现, 富亮氨酸 α -2 糖蛋白 (LRG) 1 可以在某些免疫炎症性疾病及肿瘤患者的血及组织中被检测出来, 其可作为某些炎症性疾病的生物学标志甚至有代替 C 反应蛋白的潜力, 而近年来越来越多的学者发现, LRG1 与糖尿病血管并发症的发生过程有关, 现就 LRG1 及

其通路与糖尿病血管并发症的关系作一综述。

1 LRG1 的结构与生物学效应

人 LRG 基因定位在 19p13.3, 其编码的 LRG 是一种富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白, 简称富亮氨酸糖蛋白, 由 Haupt 等^[1] 在 1977 年从人的血清中分离出来。其氨基酸序列于 1985 年被确定^[2]。该蛋白中的 312 个氨基酸残基中包含 66 个亮氨酸残基。LRG1 为富含亮氨酸重复序列家族中最早发现的成员, 其相对分子量为 45 000, 等电位点 4.52 ~ 4.72。LRG1 共包含 8 个富亮氨酸重复序列, 每个长度多为 20 ~ 30 个氨基酸, 其首要功能是在蛋白质的相互作用中提供一个多用的结构框架^[3]。

LRG1 蛋白可以通过促进转化生长因子 (TGF)- β 信号通路, 进而通过依赖 Smads 和非依赖 Smads 途径, 影响 TGF- β 下游生物学效应, 参与异常血管生成、炎性介质表达及释放、肿瘤细胞凋亡、上皮细胞间质细胞化等病理过程, 进而促进了肿瘤、自身免疫性疾病、炎性反应等的发生、发展^[4]。TGF- β 1 与其受体 TGF- β R II 结合后, 募集间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 家族受体, 形成 TGF- β R II/ALK 复合体, 激活 Smads 蛋白。该过程中辅助性受体内皮素有着重要作用: (1) 在辅助性受体内皮素存在的情况下, LRG1 与 TGF- β R II/ALK1 形成 LRG1-ALK1-TGF- β R II-内皮糖蛋白复合物, 该复合物会激活下游 Smad1/5/8 通路, 发挥促进内皮细胞的迁移及血管生成的作用。(2) 如果缺少辅助性受体内皮素的介导, LRG1 会与 TGF- β R II/ALK5 结合形成 LRG1-ALK5-TGF- β R II 复合体, 该复合物会激活下游 Smad2/3 通路, 促进细胞外基质沉积, 调节辅助性 T 细胞的分化, 促进体内重要炎性介质白细胞介素-6 受体 (IL-6R) 及内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达^[5]。

2 LRG1 与糖尿病微血管病变

2.1 LRG1 与糖尿病肾病 糖尿病肾病的病理改变包括肾小球硬化、肾血管病变及肾小管间质纤维化。而 LRG1 作为炎性因子在糖尿病肾病中的作用越来越为学者所熟知^[6]。在糖尿病肾病中 LRG1 被认为是一种危险因素, 其可通过直接与 TGF- β 配体结合, 激活并增强促血管生成的 Smad1/5/8 信号通路, 引起肾小球毛细血管网内皮细胞的丧失及局部缺氧, 促进内皮细胞增殖和迁移、病理性血管生成及肾小球基底膜增厚, 导致肾脏有效滤过率降低、尿蛋白和滤过障碍, 促进糖尿病肾病的进展^[7-9]。高糖产生的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 可通过 AGEs/TGF- β /Smads 途径, 调节肾脏重要纤维化因子结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达, 该过程可以被过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPARs) 的抑制剂所阻断, PPARs 激活可促进糖尿病肾病病理过程。研究发现, LRG1 作为 PPARs 下游靶点, 通过调节成纤维细胞的纤维化表型, 参与糖尿病肾脏疾病的发生、发展^[10-11]。血管内皮生长因子 (VEGF) 是异常血管生成的重要调节因子, 其主要在肾小球足细胞表达, 其配体血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 在肾小球内皮细胞中表达^[12]。糖尿病患者肾小球中 VEGF-VEGFR-2 信号上调, 导致血管生成异常和内皮细胞增殖, 这是早期糖尿病肾病发病的重要机制^[13-15]。LRG1 是肾小球内皮细胞中重要的血管生成因子, 可

通过促进 VEGF-VEGFR-2 信号通路, 参与糖尿病肾病早期异常血管生成^[4,16]。Haku 等^[9] 通过免疫组化分析检测了 16 周龄糖尿病小鼠和非糖尿病小鼠模型肾皮质中 LRG1、VEGF、TGF- β 、IV 型胶原蛋白、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的蛋白及 mRNA 的表达情况发现, 糖尿病小鼠较非糖尿病小鼠肾小球内皮细胞 LRG1 蛋白及 mRNA 表达明显增加, 而 VEGF、TGF- β 、IV 型胶原蛋白、PAI-1 的蛋白及 mRNA 的表达在二者之间并无明显差异。而在 24 周龄时糖尿病小鼠 LRG1、VEGF、TGF- β 、IV 型胶原蛋白、PAI-1 的蛋白及 mRNA 都显著增加。这些结果表明, LRG1 表达增加较纤维化相关基因如 VEGF、TGF- β 、IV 型胶原蛋白、PAI-1 等因子出现更早, 提示 LRG1 参与了更为早期的糖尿病肾病发病机制。糖尿病肾小管管腔中高浓度的葡萄糖和次级代谢产物诱导肾小管上皮细胞损伤, 近端肾小管上皮细胞在摄入超量葡萄糖后, 可诱导多种细胞因子的表达和释放, 继而引起肾小管上皮细胞增殖和肥大, 导致尿蛋白的增加^[17]。常用的生化指标如肾小球滤过率、血清肌酐、血尿素氮和肌酐清除率不适合检测肾小管的改变。Lee 等^[18] 研究发现, 蛋白尿引起的肾小管损伤的小鼠肾脏模型肾脏小管上皮细胞中含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、LRG1 的 mRNA 表达显著上调, 同时尿液 LRG1、IL-1 β 蛋白明显增加, 说明蛋白超负荷小鼠近端肾小管、远端肾小管和集合管损伤后均存在 LRG1, 提示 LRG1 是早期反映肾小管损伤的生物标志物。以上研究表明 LRG1 能够更早的反应糖尿病肾病的病理过程。

2.2 LRG1 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变增殖期的主要病理改变为异常血管增生, LRG1 是促进血管生成的重要因子, 主要参与了增殖性糖尿病视网膜病变的发生、发展。高糖引起的氧化应激导致毛细血管壁和视网膜细胞长期处于高渗状态, 刺激血管基底膜增厚、内皮细胞增生, 进而导致视网膜毛细血管血栓形成造成的缺氧环境, 通过促进低氧诱导因子- α (HIF- α) 的表达, 诱导 VEGF 基因而促进血管新生, 而研究发现该病理过程中 LRG1 是 HIF- α 重要的上游因子, 可通过 HIF- α 促进 VEGF 表达, 最终致使糖尿病视网膜微血管瘤、新生血管的形成^[19]。此外, LRG1 在病理性视网膜和脉络膜血管增生的小鼠模型表达上调, 抗体阻断 LRG1 可减轻脉络膜新生血管病变的程度, 证实 LRG1 可能是新生血管眼底疾病的潜在治疗靶点^[4]。Hase 等^[20] 研究发现, 增殖性糖尿病视网膜病变患者的玻璃体中可溶性肾素受体、LRG1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、补

体因子 D 与血管黏附蛋白-1 水平均高于非糖尿病特发性黄斑病患者。Chen 等^[21]通过对 119 例患者的血清分析发现,增殖性糖尿病视网膜病变患者的血浆 LRG1 值显著高于正常对照组、2 型糖尿病非视网膜病变组、2 型糖尿病非增殖性视网膜病变组,而利用受试者工作特性曲线(ROC)检测血浆 LRG1 的诊断价值发现,血浆 LRG1 的 ROC 曲线下面积为 0.786,尤登指数最大值为 0.437 2,最适截止值为 7 357.043 pg/ml,敏感性为 81.82%,特异性为 61.90%,提示 LRG1 有望成为增殖性糖尿病视网膜病变的风险警示标志。LRG1 主要参与了增殖性糖尿病视网膜病变的发生、发展,而在非增殖性糖尿病视网膜病变中尚未有相关研究。

3 LRG1 与糖尿病大血管病变

3.1 LRG1 与糖尿病周围血管疾病 在一项对 2 058 例 2 型糖尿病患者的横断面研究中, Pek 等^[22]检测了血浆 LRG1 与动脉硬化、内皮功能和糖尿病外周动脉疾病的关系,发现在对传统危险因素(年龄、性别、种族、肾小球滤过率、尿微量蛋白、内皮依赖性血管扩张、体重指数、高血压)进行校正后,较高的 LRG1 仍然是糖尿病外周动脉疾病显著的危险因子。此外,研究发现 LRG1 与内皮依赖性血管扩张呈显著负相关,这与 LRG1 调节内皮细胞表达 eNOS 及一氧化氮相关,而与血管平滑肌细胞无关,增强血管舒张功能的血管内皮生长因子通过 TGF- β R II-ALK5-Smad2/3 通路信号在调节 eNOS 及一氧化氮合成调节中起重要作用,LRG1 及其对内皮素的结合作用可能抑制 TGF- β R II-ALK5-Smad2/3 信号转导,从而降低血管舒张因子一氧化氮合酶及一氧化氮的产生,进而抑制内皮素依赖性血管舒张,而内皮素基因敲除后动脉表现出明显的 eNOS 表达降低,而平滑肌收缩和舒张功能与内皮素无关,解释了 LRG1 与内皮依赖性而非独立性血管扩张的负相关^[5]。而 LRG1 与血管活性物质如内皮素、eNOS、一氧化氮的关系仍需进一步前瞻性研究^[22]。研究发现,超敏 C 反应蛋白及 IL-6 与糖尿病外周动脉粥样硬化和内皮细胞炎症反应过程有关,且由脂肪细胞产生的前炎症因子 TNF- α 及 IL-6 在 2 型糖尿病患者体内明显升高并参与糖尿病周围血管病变的发生。Shinzaki 等^[23]研究发现,通过以剂量依赖性的方式给小鼠注射脂多糖可诱发急性炎症反应,在 TNF- α 的刺激下,LRG1 mRNA 的表达量在 12 ~ 24 h 内逐渐增加,而在 IL-6 刺激后,LRG1 mRNA 的表达量迅速增加了 5 倍,6 h 达到最大值,同时发现 TNF- α 和 IL-6 对 LRG1 mRNA 的表达有协同作用,利

用 IL-6 和 TNF- α 共同促进的 LRG1 mRNA 的表达量比 IL-6 或 TNF- α 单独诱导表达的 LRG1 mRNA 总和还高出 1.5 倍^[19]。提示 TNF- α 和 IL-6 可通过刺激 LRG1, 参与糖尿病外周血管疾病的病理过程。

3.2 LRG1 与糖尿病心、脑血管病变 糖尿病心、脑血管并发症是糖尿病患者最主要的死亡原因。研究发现,LRG1 与糖尿病患者动脉粥样硬化疾病及冠状动脉事件密切相关,且是一种新的心室功能障碍和心力衰竭的生物标志物^[24-25]。Kumagai 等^[26]在心力衰竭和心肌梗死后心肌重塑的相关研究中发现,梗死后的心肌中 LRG1 mRNA 和蛋白质的表达均上调,而在急性期 LRG1 的表达在 24 h 内达到峰值,并与脑钠肽具有很好的预测心力衰竭的潜能,在心肌梗死后的心肌重塑过程中,LRG1 也通过 TGF- β -Smad1/5/8 信号通路,增加血管生成和微血管密度,在心肌梗死后的亚急性期促进心肌重塑。同样 Song 和 Wang^[27]发现,LRG1 的高表达通过 LRG1-ALK1-TGF- β R II 激活 Smad 1/5/8,从而增加了内皮细胞的迁移和血管管腔的形成,参与心室重构,促进心肌梗死发生、发展,而通过基因敲除、siRNA 干扰或中和抗体抑制 LRG1 的表达可抑制上述病理过程的发生、发展,表明 LRG1 在糖尿病心血管疾病的发生中有重要作用。Meng 等^[28]研究发现,糖尿病患者脑卒中后 LRG1 蛋白表达增多可通过招募淋巴细胞、巨噬细胞炎症细胞,进一步促进炎症因子如 TNF- α 、VEGF、成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子亚基 B 的释放,且 TNF- α 通过 p38 和核因子- κ B 信号使 LRG1 的表达增加,促进了糖尿病患者脑卒中后血管生成和间充质干细胞的迁移。此外,研究发现,糖尿病中枢神经系统高糖神经胶质细胞和神经元中的 LRG1 过度表达,导致早期神经元衰退和神经退行性变^[29]。以上研究表明,LRG1 在糖尿病心、脑血管疾病的发生中有重要作用。

综上所述,糖尿病及糖尿病血管并发症对人类健康的威胁是医疗工作者始终关注的问题,探究新的治疗药物及方案,减轻患者的经济负担及疾病发展尤为重要。LRG1 是新发现的重要炎症因子,在糖尿病血管并发症的发生、发展过程有重要作用,故抑制 LRG1 活性在未来糖尿病血管病变治疗过程中有十分重要的意义。目前专门针对 LRG1 的单克隆抗体 magacizumab 已处于 I、II 期临床试验阶段^[30]。相信随着 LRG1 及其在糖尿病血管并发症中机制研究的不断深入,LRG1 可以为治疗糖尿病血管并发症提供新的方向及策略。

参 考 文 献

- [1] Haupt H, Baudner S. Isolation and characterization of an unknown, leucine-rich 3. 1-S-alpha2-glycoprotein from human serum (author's transl) [J]. Hoppe Seylers Z Physiol Chem, 1977, 358 (6): 639-646.
- [2] Takahashi N, Takahashi Y, Putnam FW. Periodicity of leucine and tandem repetition of a 24-amino acid segment in the primary structure of leucine-rich alpha 2-glycoprotein of human serum [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(7): 1906-1910. DOI: 10.1073/pnas.82.7.1906.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] Wang X, Abraham S, McKenzie JAG, et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- β signalling [J]. Nature, 2013, 499(7458): 306-311. DOI: 10.1038/nature12345.
- [5] Santibanez JF, Letamendia A, Perez-Barriocanal F, et al. Endoglin increases eNOS expression by modulating Smad2 protein levels and Smad2-dependent TGF-beta signaling [J]. J Cell Physiol, 2007, 210(2): 456-468. DOI: 10.1002/jcp.20878.
- [6] Hong Q, Zhang L, Fu J, et al. LRG1 promotes diabetic kidney disease progression by enhancing TGF- β -induced angiogenesis [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(4): 546-562. DOI: 10.1681/ASN.2018060599.
- [7] Liu JJ, Pek SLT, Ang K, et al. Plasma leucine-rich α -2-glycoprotein 1 predicts rapid eGFR decline and albuminuria progression in type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(10): 3683-3691. DOI: 10.1210/jc.2017-00930.
- [8] Singh H, Yu Y, Suh MJ, et al. Type 1 diabetes; urinary proteomics and protein network analysis support perturbation of lysosomal function [J]. Theranostics, 2017, 7(10): 2704-2717. DOI: 10.7150/thno.19679.
- [9] Haku S, Wakui H, Azushima K, et al. Early enhanced leucine-rich α -2-glycoprotein-1 expression in glomerular endothelial cells of type 2 diabetic nephropathy model mice [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018; 2817045. DOI: 10.1155/2018/2817045.
- [10] Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carrillo-Ibarra S, et al. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018; 1875870. DOI: 10.1155/2018/1875870.
- [11] Sng MK, Chan JSK, Teo Z, et al. Selective deletion of PPAR β / δ in fibroblasts causes dermal fibrosis by attenuated LRG1 expression [J]. Cell Discov, 2018, 4: 15. DOI: 10.1038/s41421-018-0014-5.
- [12] Tanabe K, Maeshima Y, Sato Y, et al. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017; 5724069. DOI: 10.1155/2017/5724069.
- [13] Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9 [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(6): 797-805. DOI: 10.1517/13543784.2012.681043.
- [14] Kang DH, Hughes J, Mazzali M, et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(7): 1448-1457.
- [15] Kang DH, Kim YG, Andoh TF, et al. Post-cyclosporine-mediated hypertension and nephropathy: amelioration by vascular endothelial growth factor [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2001, 280(4): F727-F736. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.280.4.F727.
- [16] Fu J, Wei C, Zhang W, et al. Gene expression profiles of glomerular endothelial cells support their role in the glomerulopathy of diabetic mice [J]. Kidney Int, 2018, 94(2): 326-345. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.028.
- [17] Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. Annu Rev Physiol, 2012, 74: 351-375. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
- [18] Lee H, Fujimoto M, Ohkawara T, et al. Leucine rich α -2 glycoprotein is a potential urinary biomarker for renal tubular injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(4): 1045-1051. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.111.
- [19] Zhang J, Zhu L, Fang J, et al. LRG1 modulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via HIF-1 α activation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 29. DOI: 10.1186/s13046-016-0306-2.
- [20] Hase K, Kanda A, Hirose I, et al. Systemic factors related to soluble (pro) renin receptor in plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189696. DOI: 10.1371/journal.pone.0189696.
- [21] Chen C, Chen X, Huang H, et al. Elevated plasma and vitreous levels of leucine-rich- α 2-glycoprotein are associated with diabetic retinopathy progression [J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): 260-264. DOI: 10.1111/aos.13633.
- [22] Pek SL, Tavintharan S, Wang X, et al. Elevation of a novel angiogenic factor, leucine-rich- α 2-glycoprotein (LRG1), is associated with arterial stiffness, endothelial dysfunction, and peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1586-1593. DOI: 10.1210/jc.2014-3855.
- [23] Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, et al. Leucine-rich Alpha-2 glycoprotein is a serum biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis [J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 84-91. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw132.
- [24] Watson CJ, Ledwidge MT, Phelan D, et al. Proteomic analysis of coronary sinus serum reveals leucine-rich α 2-glycoprotein as a novel biomarker of ventricular dysfunction and heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(2): 188-197. DOI: 10.1161/CIRCHHEARTFAILURE.110.952200.
- [25] Bos S, Phillips M, Watts GF, et al. Novel protein biomarkers associated with coronary artery disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia [J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(3): 682-693. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.03.014.
- [26] Kumagai S, Nakayama H, Fujimoto M, et al. Myeloid cell-derived LRG attenuates adverse cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2016, 109(2): 272-282. DOI: 10.1093/cvr/cvv273.
- [27] Song W, Wang X. The role of TGF β 1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure [J]. Biophys Rev, 2015, 7(1): 91-104. DOI: 10.1007/s12551-014-0158-y.
- [28] Meng H, Song Y, Zhu J, et al. LRG1 promotes angiogenesis through upregulating the TGF β 1 pathway in ischemic rat brain [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6): 5535-5543. DOI: 10.3892/mmr.2016.5925.
- [29] Cartier J, Piyasena C, Sparrow SA, et al. Alterations in glucose concentrations affect DNA methylation at Lrg1 in an *ex vivo* rat cortical slice model of preterm brain injury [J]. Eur J Neurosci, 2018, 47(5): 380-387. DOI: 10.1111/ejn.13825.
- [30] Amer R, Tiosano L, Pe'er J. Leucine-rich α -2-glycoprotein-1 (LRG-1) expression in retinoblastoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(2): 685-692. DOI: 10.1167/iovs.17-22785.

(收稿日期: 2019-03-26)

(本文编辑: 饶颖)