

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.02.0209

• 综述 •

纳米材料对新生血管生成的抑制作用

赵娜, 宋洪元, 高鑫, 张昊瑞, 沈炜*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院眼科, 上海 200433

[摘要] 新生血管生成在肿瘤的发生与转移、糖尿病视网膜病变、关节炎等疾病中发挥着重要作用, 血管生成过程涉及多种细胞因子与信号通路。纳米材料是一种新型材料, 具有许多独特的理化性质, 文献报道纳米材料还具有抗新生血管生成作用。本文介绍了新生血管的生成过程及其分子机制, 并重点讨论了金纳米粒子、银纳米粒子、氧化铜纳米颗粒、氧化锌纳米颗粒、碳纳米颗粒等纳米材料抗血管生成活性的研究进展, 旨在为临床上抗血管生成治疗提供更多药物选择。

[关键词] 病理性新生血管化; 血管生成抑制剂; 纳米粒子; 分子机制

[中图分类号] R 364.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)02-0209-05

Inhibitory effect of nanomaterials on angiogenesis: an advance

ZHAO Na, SONG Hong-yuan, GAO Xin, ZHANG Hao-rui, SHEN Wei*

Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai, 200433, China

[Abstract] Angiogenesis plays an important role in the development and metastasis of tumors, diabetic retinopathy, arthritis and other diseases. Angiogenesis involves a variety of cytokines and signaling pathways. Nanomaterials are a new type of material with many unique physicochemical properties. It is reported that nanomaterials have anti-angiogenesis effects. This review introduces the angiogenesis and its molecular mechanism, and focuses on the research progress of the anti-angiogenesis effects of gold, silver, zinc oxide, carbon and other nanomaterials, providing more drug options for clinical anti-angiogenesis therapy.

[Key words] pathologic neovascularization; angiogenesis inhibitors; nanoparticles; molecular mechanisms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(2): 209-213]

血管生成是由血管生成促进信号和抑制信号共同维持的一种平衡。新生血管生成在许多病理性疾病中发挥着重要作用, 如角膜新生血管形成、肿瘤的形成与转移、关节炎、缺血性疾病等^[1]。纳米材料因其独特的理化性质在诸多领域有广泛应用, 文献报道纳米材料对新生血管生成有抑制作用^[2], 且纳米材料细胞毒性小, 能够靶向运输, 是一种潜在的新型新生血管生成抑制剂, 本文对纳米材料抗新生血管生成活性的研究进展进行综述。

1 新生血管生成

新生血管生成是指从已有的血管系统形成新的血管的复杂过程, 主要包括生长因子刺激下血管

内皮细胞的激活、蛋白水解酶对细胞外基质的降解、内皮细胞的迁移和增殖、新的毛细血管和血管网生成等^[3]。在新生血管生成过程中有许多促进血管生成的生长因子发挥作用, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素、血小板源生长因子B(platelet-derived growth factor B, PDGF-B)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等^[4]。其中, 由于VEGF对内皮细胞具有高度的特异性, 被认为是促进新生血管生成最重要的生长因子。VEGF主要有2种亚型——VEGF165和VEGF121。VEGF165是一种肝素结合型生长因子, VEGF121是一种非肝素结合型生长因子, 它们均可以与特异性受

[收稿日期] 2020-04-16 **[接受日期]** 2020-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金(81700839), 中国博士后科学基金(2018M632122), 上海市晨光计划(18CG40)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81700839), China Postdoctoral Science Foundation (2018M632122), and Shanghai Chenguang Project (18CG40).

[作者简介] 赵娜, 硕士生. E-mail: 1920240196@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161999, E-mail: shenwei@smmu.edu.cn

体如血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 结合并激活下游信号通路, 从而影响细胞的存活、增殖、迁移和渗透性^[5-6]。PDGF-B 可以调节新生血管中周细胞的覆盖, 促进血管生成^[7]。缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 在新生血管的发生中发挥着重要作用, 在缺氧环境下 HIF 蛋白表达增加, 增强了多种血管生成因子基因如 VEGF、基质衍生因子 1、胎盘生长因子、血管生成素等的转录, 最终导致新生血管生成^[8]。

2 纳米材料

2.1 定义 纳米材料是指直径为 1~100 nm 的材料。纳米材料具有与宏观物质迥异的表面效应、小尺寸效应、宏观量子隧道效应和量子限域效应, 因而有异于普通材料的光、电、磁、热、力学、机械等性能。纳米材料体积小、表面积/体积比值大和表面能量高, 现已被广泛用于医学和生物学领域。

2.2 毒性 纳米材料对生物体会造成不良影响, 其机制与氧化应激、炎症反应、遗传损伤等有关。氧化铜纳米颗粒会导致海胆精子细胞氧化应激、脂质过氧化增加和细胞膜损伤, 还会造成 DNA 损伤^[9]。氧化锌纳米颗粒会对成年雄性大鼠的肝脏、肾脏造成损伤^[10]。因此, 在研究纳米材料的医用价值时不能忽视其对人体器官的毒性作用。

2.3 生物相容性 采用新方法合成具有生物相容性和生物可降解的抗血管生成纳米材料是一项新的挑战。研究表明, 通过蛋白质的非特异结合或酶的催化作用等改变纳米材料的尺寸、形状、表面基团可以影响其生物相容性^[11]。Melgar-Lesmes 等^[12]研究发现了一种新型的石墨烯家族纳米材料石墨烯纳米星, 其与聚酰胺-胺连接并加载基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 9 编码质粒后, 可减轻肝硬化小鼠的肝脏损伤。

3 具有抗新生血管生成作用的纳米材料

具有抗新生血管生成的纳米材料有金纳米粒子、银纳米粒子、氧化铜纳米颗粒、氧化锌纳米颗粒、氧化铈纳米颗粒、碳纳米颗粒、硅纳米颗粒等。

3.1 金纳米粒子 金纳米粒子体积小、毒性低、生物相容性好, 被广泛用于生物学和医学领域, 如靶向药物运载、生物传感、免疫测定等。Kim 等^[13]

研究发现, 在早产儿视网膜病变小鼠模型的玻璃体内注射金纳米粒子可以抑制视网膜新生血管生成, 且可有效抑制 VEGF 诱导的体外视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和管样形成, 还可以抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化。研究表明, VEGF 通过与细胞表面的 VEGFR2 相互作用激活下游 VEGFR2/PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 通路发挥功能^[14]。Pan 等^[15]证明金纳米粒子通过影响细胞表面超微结构和细胞骨架抑制 VEGF165 诱导的人脐静脉内皮细胞增殖、迁移、管样形成, 并发现金纳米粒子能通过抑制 Akt 途径减少血管生成。Song 等^[16]研究发现, 无修饰的聚乙二醇-金纳米棒能够靶向抑制内皮细胞的细胞质分裂过程从而减少体内外新生血管生成, 其机制可能为聚乙二醇-金纳米棒能够抑制 TGF- β 通路干扰肌动蛋白的组装而抑制细胞质分裂。

3.2 银纳米粒子 由于具有优越的物理、化学和生物特性, 银纳米粒子在抗菌治疗、生物医学装置涂层、药物递送载体、光电诊疗平台等领域有巨大的应用潜力。Kalishwaralal 等^[17]研究发现利用地衣芽孢杆菌合成的银纳米粒子具有抗血管生成的潜能, 并利用牛视网膜内皮细胞验证了这一能力。该研究结果显示, 在牛视网膜内皮细胞的培养液中加入不同浓度的银纳米粒子和 VEGF, 银纳米粒子对 VEGF 诱导的牛视网膜内皮细胞增殖、迁移有明显抑制作用; 并且经银纳米粒子干预的牛视网膜内皮细胞中存在明显的细胞凋亡证据: caspase 3 活性增强和出现 DNA 梯状条带; 此外, 该研究还首次报道了银纳米粒子通过 PI3K/Akt 依赖通路抑制牛视网膜内皮细胞的存活。Luo 等^[18]报道明胶分子加盖的银纳米粒子具有抗菌、抗血管生成双重作用, 可用于治疗细菌性角膜炎。该研究证实明胶分子加盖的银纳米粒子能够有效抑制人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管样形成, 并通过鸡绒毛尿囊膜实验和家兔角膜模型证明明胶分子加盖的银纳米粒子可以抑制活体内的新生血管生成。HIF1 是一种在缺氧条件下被激活的转录因子, 可以调节下游一系列靶基因, 如 VEGF 编码基因、葡萄糖转运蛋白 1 编码基因等。Yang 等^[19]报道银纳米粒子通过干扰 HIF 信号通路抑制新生血管生成。该研究证明, 银纳米粒子是一种有效的 HIF1 抑制剂, 可以在细胞暴露于低氧环境后抑制 HIF 依赖靶基因的

激活并干预 HIF1- α 蛋白的聚集, 从而抑制 VEGF-A 和葡萄糖转运蛋白 1 等内源性基因的表达。由于 HIF1 与 VEGF-A 均在新生血管生成中发挥关键作用, 因此, 银纳米粒子亦可抑制体外新生血管的生成。

3.3 氧化铜纳米颗粒 Song 等^[20]首次提出了氧化铜纳米颗粒通过抑制 VEGFR2 表达阻止血管生成。该研究发现氧化铜纳米颗粒可以诱导人脐静脉内皮细胞发生形态改变, 且呈剂量依赖性抑制其增殖、迁移和管样形成。此外, 氧化铜纳米颗粒能够在细胞凋亡的早期阶段和晚期阶段诱导细胞凋亡, 并能阻止细胞分裂使细胞周期停留在 S 期。氧化铜纳米颗粒还可以在蛋白质和 mRNA 水平抑制 VEGFR2 的表达, 这或许是氧化铜纳米颗粒阻止新生血管生成的机制。Chang 等^[21]研究发现, 氧化铜纳米颗粒可以通过下调 VEGF 表达和诱导细胞凋亡减少转基因斑马鱼的血管生成。他们将 *fli1* 血管绿色荧光斑马鱼暴露在含有直径为 40 nm 氧化铜纳米颗粒的培养基中, 发现斑马鱼肠下横流血管数量明显减少, 并通过蛋白质印迹法证明斑马鱼内皮细胞中 VEGF 和 VEGFR 表达均下调, 利用人脐静脉内皮细胞体外证明氧化铜纳米颗粒可以抑制细胞活力、促进细胞凋亡, 从而阻止新生血管生成。

3.4 氧化锌纳米颗粒 氧化锌纳米颗粒含有重要微量元素锌, 因此可以用于临床^[22]。Divya 等^[23]将载有浓度均为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的乙酸锌、明胶、生物聚合物复合氧化锌纳米颗粒的无菌培养盘分别放置在鸡胚血管区域, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 h, 通过鸡绒毛尿囊膜实验证明生物聚合物复合氧化锌纳米颗粒能抑制新生血管的生成。

3.5 氧化铈纳米颗粒 氧化铈纳米颗粒已被证实生物学和医学领域是一种很有前途的治疗药物。肝素功能化氧化铈纳米粒子具有抗血管生成能力, 其可以被细胞内吞到细胞质中清除细胞内活性氧从而减少细胞增殖, 有望用于抗肿瘤血管生成治疗^[24]。Cai 等^[25]在极低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠的玻璃体内注射氧化铈纳米颗粒, 发现其能够持续抑制新生血管的生成。他们发现在小鼠玻璃体内注射氧化铈纳米颗粒能够调节氧化应激相关基因表达、下调 caspase 3 表达、逆转现有的新生血管生成并预防病理性血管渗漏, 而这些效果是通过抑制细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-

regulating kinase 1, ASK1) -p38/JNK-NF- κB 信号通路实现的。

3.6 碳纳米材料 碳纳米管、富勒烯和碳纳米纤维等碳纳米材料由于其高纵横比、高表面积、高机械强度、重量轻、易于与分子结合、制造简单等众多优点成为首选纳米材料。Murugesan 等^[26]通过鸡绒毛尿囊膜实验发现多壁碳纳米材料、富勒烯、石墨烯均具有抗血管生成作用。

富勒烯是一组相对较新的化合物, 代表一类只含有碳原子的球状分子。富勒醇 [$\text{C}_{60}(\text{OH})_n$, $n=2\sim 72$] 是水溶性多羟基富勒烯衍生物, 对器官、细胞、核酸、酶等有选择性且有很强的药理作用^[27]。Sun 等^[28]研究报道了 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{22}$ 是一个潜在的具有抗血管生成活性的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂。HDAC 是调控基因表达和染色体形成的关键蛋白酶, 与肿瘤发生密切相关, 它可以通过下调 p53 的表达水平导致 HIF-1 α 和 VEGF 过表达。HDAC 抑制剂能够调节核小体组蛋白 N-端赖氨酸残基的乙酰化和去乙酰化, 抑制肿瘤细胞生长; $\text{C}_{60}(\text{OH})_{22}$ 能够通过抑制 HDAC1 和 HDAC2 的表达, 导致人脐静脉内皮细胞中 HIF-1 α 和 VEGF 表达减少, 抑制血管生成^[29-30]。伴有 kazal 基序富含半胱氨酸的逆向诱导蛋白 (reversion-inducing-cysteine rich protein with kazal motifs, RECK) 是一种具有抑制血管生成作用的膜结合蛋白, 能够减弱 MMP 的活性, 而 MMP2 和 MMP9 与血管生成和肿瘤发生密切相关^[31-32]。Sun 等^[28]研究表明 $\text{C}_{60}(\text{OH})_{22}$ 能够抑制人脐静脉内皮细胞的迁移和管样形成、上调 RECK 表达、抑制 MMP2 和 MMP9 活性。

氧化型石墨烯由于其独特的电学、光学、化学和机械性能, 在生物传感器、细胞成像和抗癌治疗等方面有巨大的生物技术应用潜力。Lai 等^[33]通过兔角膜新生血管模型和鸡绒毛尿囊膜实验在活体内证明, 氧化型石墨烯 (直径为 240 nm) 对 VEGF 有超强的捕获能力, 从而抑制细胞增殖、迁移和管样形成, 最终阻止 VEGF 诱导的体外血管生成。

3.7 硅纳米颗粒 Jo 等^[34]报道硅纳米颗粒能够抑制体外 VEGF 诱导的视网膜新生血管生成, 在玻璃体内注射硅纳米颗粒能有效抑制氧诱导视网膜病变小鼠的视网膜血管生成, 并证明硅纳米颗粒是通过抑制 VEGFR2 磷酸化、降低 ERK1/2 活性而发挥作

用。这一结论也在斑马鱼实验中得到证明, Duan等^[35]研究发现硅纳米颗粒可以通过下调 VEGFR2 的表达及 ERK1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化水平抑制 VEGF-MAPK 通路, 从而降低斑马鱼巨噬细胞活性和血管生成。

4 小 结

抗血管生成在肿瘤、糖尿病视网膜病变、黄斑变性等疾病的治疗中有十分重要的意义。金纳米粒子、银纳米粒子等纳米材料作为一种新型材料, 在抗血管生成方面有显著效果, 其机制包括抑制 VEGFR2 表达和磷酸化、干扰 HIF 信号通路、抑制内皮细胞的细胞质分裂等。纳米材料是一种潜在的新型抗血管生成剂, 在未来的医学研究中应重点关注纳米材料在生物体内的代谢和生物相容性等问题, 或许能成为临床上抗血管生成治疗提供更多的药物选择。

[参 考 文 献]

- [1] TODOROVA D, SIMONCINI S, LACROIX R, SABATIER F, DIGNAT-GEORGE F. Extracellular vesicles in angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2017, 120: 1658-1673.
- [2] GORADEL N H, GHIYAMI-HOUR F, JAHANGIRI S, NEGAHDARI B, SAHEBKAR A, MASOUDIFAR A, et al. Nanoparticles as new tools for inhibition of cancer angiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 2902-2910.
- [3] MUKHERJEE S, PATRA C R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers[J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 12444-12470.
- [4] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. *Nature*, 2011, 473: 298-307.
- [5] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176: 1248-1264.
- [6] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, MĂRGINEAN M, MIHU C, ISTRATE M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59: 455-467.
- [7] HELDIN C H. Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11: 97. DOI: 10.1186/1478-811X-11-97.
- [8] SEMENZA G L. Targeting hypoxia-inducible factor 1 to stimulate tissue vascularization[J]. *J Investig Med*, 2016, 64: 361-363.
- [9] GALLO A, MANFRA L, BONI R, ROTINI A, MIGLIORE L, TOSTI E. Cytotoxicity and genotoxicity of CuO nanoparticles in sea urchin spermatozoa through oxidative stress[J]. *Environ Int*, 2018, 118: 325-333.
- [10] ABBASALIPOURKABIR R, MORADI H, ZAREI S, ASADI S, SALEHZADEH A, GHAFOURIKHOSROSHAHI A, et al. Toxicity of zinc oxide nanoparticles on adult male Wistar rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 84: 154-160.
- [11] HU X, LI D, GAO Y, MU L, ZHOU Q. Knowledge gaps between nanotoxicological research and nanomaterial safety[J]. *Environ Int*, 2016, 94: 8-23.
- [12] MELGAR-LESMES P, LUQUERO A, PARRA-ROBERT M, MORA A, RIBERA J, EDELMAN E R, et al. Graphene-dendrimer nanostars for targeted macrophage overexpression of metalloproteinase 9 and hepatic fibrosis precision therapy[J]. *Nano Lett*, 2018, 18: 5839-5845.
- [13] KIM J H, KIM M H, JO D H, YU Y S, LEE T G, KIM J H. The inhibition of retinal neovascularization by gold nanoparticles via suppression of VEGFR-2 activation[J]. *Biomaterials*, 2011, 32: 1865-1871.
- [14] LAMALICE L, LE BOEUF F, HUOT J. Endothelial cell migration during angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2007, 100: 782-794.
- [15] PAN Y, WU Q, QIN L, CAI J, DU B. Gold nanoparticles inhibit VEGF165-induced migration and tube formation of endothelial cells via the Akt pathway[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 418624. DOI: 10.1155/2014/418624.
- [16] SONG H, GUO T, ZHAO Z, WEI Y, LUO H, WENG W, et al. Biocompatible PEGylated gold nanorods function as cytokinesis inhibitors to suppress angiogenesis[J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 23-35.
- [17] KALISHWARALAL K, BANUMATHI E, RAM KUMAR PANDIAN S, DEEPAK V, MUNIYANDI J, EOM S H, et al. Silver nanoparticles inhibit VEGF induced cell proliferation and migration in bovine retinal endothelial cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 73: 51-57.
- [18] LUO L J, LIN T Y, YAO C H, KUO P Y, MATSUSAKI M, HARROUN S G, et al. Dual-functional gelatin-capped silver nanoparticles for antibacterial and antiangiogenic treatment of bacterial keratitis[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 536: 112-126.
- [19] YANG T, YAO Q, CAO F, LIU Q, LIU B, WANG X H. Silver nanoparticles inhibit the function of hypoxia-inducible factor-1 and target genes: insight into the cytotoxicity and antiangiogenesis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 6679-6692.
- [20] SONG H, WANG W, ZHAO P, QI Z, ZHAO S. Cuprous oxide nanoparticles inhibit angiogenesis via

- down regulation of VEGFR2 expression[J]. *Nanoscale*, 2014, 6: 3206-3216.
- [21] CHANG J, ICHIHARA G, SHIMADA Y, TADA-OIKAWA S, KUROYANAGI J, ZHANG B, et al. Copper oxide nanoparticles reduce vasculogenesis in transgenic zebrafish through down-regulation of vascular endothelial growth factor expression and induction of apoptosis[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15: 2140-2147.
- [22] YILDIRIMER L, THANH N T K, LOIZIDOU M, SEIFALIAN A M. Toxicology and clinical potential of nanoparticles[J]. *Nano Today*, 2011, 6: 585-607.
- [23] DIVYA M, VASEEHARAN B, ABINAYA M, VIJAYAKUMAR S, GOVINDARAJAN M, ALHARBI N S, et al. Biopolymer gelatin-coated zinc oxide nanoparticles showed high antibacterial, antibiofilm and anti-angiogenic activity[J]. *J Photochem Photobiol*, 2018, 178: 211-218.
- [24] LORD M S, TSOI B, GUNAWAN C, TEOH W Y, AMAL R, WHITELOCK J M. Anti-angiogenic activity of heparin functionalised cerium oxide nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2013, 34: 8808-8818.
- [25] CAI X, SEAL S, MCGINNIS J F. Sustained inhibition of neovascularization in *vldlr*^{-/-} mice following intravitreal injection of cerium oxide nanoparticles and the role of the ASK1-P38/JNK-NF- κ B pathway[J]. *Biomaterials*, 2014, 35: 249-258.
- [26] MURUGESAN S, MOUSA S A, O'CONNOR L J, LINCOLN D W 2nd, LINHARDT R J. Carbon inhibits vascular endothelial growth factor- and fibroblast growth factor-promoted angiogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581: 1157-1160.
- [27] INJAC R, PRIJATELJ M, STRUKELJ B. Fullerenol nanoparticles: toxicity and antioxidant activity[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1028: 75-100.
- [28] SUN C, WANG L, GAO D, PAN Y, ZHAO Y, CHEN C, et al. C₆₀(OH)₂₂: a potential histone deacetylase inhibitor with anti-angiogenic activity[J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 16332-16339.
- [29] ARMEANU S, PATHIL A, VENTURELLI S, MASCAGNI P, WEISS T S, GÖTTLICHER M, et al. Apoptosis on hepatoma cells but not on primary hepatocytes by histone deacetylase inhibitors valproate and ITF2357[J]. *J Hepatol*, 2005, 42: 210-217.
- [30] DAMASKOS C, GARMPI S, VALSAMI S, KONTOS M, SPARTALIS E, KALAMPOKAS T, et al. Histone deacetylase inhibitors: an attractive therapeutic strategy against breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37: 35-46.
- [31] JEON H W, LEE Y M. Inhibition of histone deacetylase attenuates hypoxia-induced migration and invasion of cancer cells via the restoration of RECK expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9: 1361-1370.
- [32] TARABOLETTI G, D'ASCENZO S, BORSOTTI P, GIAVAZZI R, PAVAN A, DOLO V. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160: 673-680.
- [33] LAI P X, CHEN C W, WEI S C, LIN T Y, JIAN H J, LAI I P, et al. Ultrastrong trapping of VEGF by graphene oxide: anti-angiogenesis application[J]. *Biomaterials*, 2016, 109: 12-22.
- [34] JO D H, KIM J H, YU Y S, LEE T G, KIM J H. Antiangiogenic effect of silicate nanoparticle on retinal neovascularization induced by vascular endothelial growth factor[J]. *Nanomedicine*, 2012, 8: 784-791.
- [35] DUAN J, HU H, FENG L, YANG X, SUN Z. Silica nanoparticles inhibit macrophage activity and angiogenesis via VEGFR2-mediated MAPK signaling pathway in zebrafish embryos[J]. *Chemosphere*, 2017, 183: 483-490.

[本文编辑] 尹 茶