

# Progress in investigating the role of CHIT 1 on central nervous system diseases

Yao Liu Xiaoxuan Zhang\* Gan'en Wang Bingchun Li

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Chitinase 1 (CHIT1) has been increasingly recognized as a critical regulatory element in central nervous system (CNS) disorders, with its functional repertoire spanning neuroinflammatory modulation, pathological protein clearance, and dynamic tissue remodeling across multiple biological strata. In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), CHIT1 emerges as a microglial activation biomarker, demonstrating significant cerebrospinal fluid-level correlation with pathological progression. Within the context of multiple sclerosis (MS), it facilitates phagocytic elimination of myelin debris, exhibiting strong associations with longitudinal disability trajectories and therapeutic responsiveness. The Alzheimer's disease (AD) milieu reveals CHIT1's dual capacity to attenuate inflammatory cascades, potentiate  $\beta$ -amyloid clearance mechanisms, and safeguard lysosomal integrity. Notably, in ischemic cerebrovascular pathologies, CHIT1 displays temporal dichotomy – conferring early neuroprotective anti-inflammatory effects while paradoxically promoting fibrotic alterations during chronic phases. Elucidation of its stage-dependent molecular choreography through advanced investigations may unveil novel therapeutic paradigms for neurodegenerative and cerebrovascular disease intervention.

## Keywords

Chitinase 1; Central nervous system diseases; Neuroinflammation; Molecular mechanisms

## CHIT1 对中枢神经系统疾病作用的研究进展

刘瑶 张晓璇\* 王感恩 李冰纯

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

几丁质酶1 (CHIT1) 近年来被证实在中枢神经系统 (CNS) 疾病中发挥关键调控作用, 其功能涵盖神经炎症调节、病理蛋白清除及组织动态重塑等多个层面。在肌萎缩侧索硬化 (ALS) 中, CHIT1 作为小胶质细胞活化标志物, 通过脑脊液水平与疾病进展呈显著正相关; 在多发硬化 (MS) 中, 其参与髓鞘碎片吞噬清除, 与远期残疾进展及治疗反应密切相关; 在阿尔茨海默病 (AD) 中, CHIT1 能够抑制炎症反应、增强  $\beta$ -淀粉样蛋白清除, 并维持溶酶体稳态; 在缺血性脑血管病中, CHIT1 具有早期抗炎保护与晚期促纤维化的双重角色。未来需通过进一步研究阐明其在疾病不同阶段的作用, 为神经退行性疾病和脑血管病诊疗提供新方向。

## 关键词

几丁质酶1; 中枢神经系统疾病; 神经炎症; 分子机制

## 1 引言

几丁质酶1 (CHIT1) 是一种由 CHIT1 基因编码的酶, 属于糖基水解酶 18 家族, 其结构包含催化结构域和几丁质结合域, 通过水解外源性几丁质或类似底物, 在固有免疫防御中发挥核心作用<sup>[1]</sup>。近年来, 随着对中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS) 疾病病理机制的深入研究, CHIT1 被发现与神经炎症、神经退行性疾病及神经损伤修复等过程

密切相关, 逐渐成为神经科学领域的热点研究方向。传统观点认为, CNS 的免疫应答主要由驻留的小胶质细胞和浸润的外周免疫细胞介导, 而 CHIT1 作为炎症相关蛋白, 可能通过调控胶质细胞表型转换、炎症因子释放及细胞外基质重塑参与疾病进展<sup>[2]</sup>。在肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 患者脑脊液中, CHIT1 活性显著升高, 且与疾病严重程度呈正相关<sup>[3]</sup>; 在阿尔茨海默病模型中, CHIT1 表达上调可能通过促进  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 清除或加剧神经炎症反应, 呈现双重作用<sup>[4]</sup>。这些发现提示, CHIT1 在 CNS 疾病中可能具有动态且多效性的调控功能。本综述旨在整合近年来的研究成果, 系统阐述 CHIT1 在 CNS 疾病中的表达特征、功能多样性及潜在分子机制, 以期开发基于 CHIT1 的新型诊疗策略提供理论依据。

【作者简介】刘瑶 (1997-), 女, 中国四川广安人, 在读硕士, 从事神经病学、脑血管病研究。

【通讯作者】张晓璇 (1979-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事神经病学、脑血管病研究。

## 2 CHIT1 与肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 是一种以运动神经元进行性退化为特征的致命性神经退行性疾病<sup>[5]</sup>。近年研究发现,神经炎症标志物 CHIT1 在 ALS 中展现出重要研究价值。多项研究证实,ALS 患者 CSF 中 CHIT1 水平显著高于健康对照组,且与疾病严重程度呈相关。**Steinacker** 等<sup>[1]</sup>报道 ALS 患者 CSF 中 CHIT1 水平较健康对照和其他神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)显著升高,且与疾病严重程度和进展速率呈正相关。**Thompson** 等<sup>[2]</sup>通过质谱分析发现 CHIT1 在 ALS 患者中特异性上调,且其诊断效能(AUC=0.92)优于其他几丁质酶家族成员(如 CHI3L1 和 CHI3L2)。值得注意的是,**Xu** 等<sup>[6]</sup>通过荟萃分析显示 ALS 患者 CSF 中 CHIT1 水平较健康对照组标准化均值差达 1.92,表明其具有较高的诊断特异性。CHIT1 不仅参与疾病诊断,还与 ALS 的临床表型及预后密切相关。**Gille** 等<sup>[3]</sup>发现,CHIT1 水平与疾病进展率显著相关,且在累及≥3个运动区域的患者中水平显著升高。**Bowser** 等<sup>[4]</sup>在 CENTAUR 临床试验进一步揭示,接受苯丁酸钠/牛磺熊二醇联合治疗的 ALS 患者血浆 CHIT1 水平下降与功能保留相关,提示其可作为治疗反应监测指标。然而,**Thompson** 等<sup>[7]</sup>指出,CHIT1 的预后价值在多变量模型中可能被神经丝蛋白(pNFH)覆盖,表明其独立预测能力有限。

CHIT1 作为巨噬细胞/小胶质细胞活化的标志物,其升高反映了 ALS 中持续的神经炎症反应。研究显示<sup>[3]</sup>,ALS 患者脊髓白质中 CHIT1 与 IBA1(小胶质细胞标志物)、CD68(巨噬细胞标志物)共定位,提示其来源于中枢神经系统内的固有免疫细胞。**Gaur** 等<sup>[8]</sup>研究发现,ALS 患者外周单核细胞源性巨噬体在体外分化过程中 CHIT1 表达显著上调,且与年龄呈正相关,表明外周免疫系统可能通过“神经-免疫轴”参与疾病进程。**Osaki** 等<sup>[9]</sup>利用 ALS 患者 iPSC 衍生运动神经元构建的 3D 模型发现,雷帕霉素通过激活自噬通路降低 TDP-43 聚集,而 CHIT1 水平变化可能与自噬-溶酶体系统的调控相关。这一发现与 **Mead** 等<sup>[10]</sup>提出的“神经炎症-蛋白质稳态失衡”假说相契合,提示 CHIT1 可能通过调节胶质细胞-神经元交互作用影响病理蛋白清除。CHIT1 作为 ALS 病理网络中的重要环节,其诊断和预后价值已得到广泛验证,未来需整合多组学数据和跨物种模型,系统解析其在神经炎症、蛋白质稳态及神经胶质交互中的作用,为靶向治疗提供依据。

## 3 CHIT1 与多发性硬化

多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统(CNS)炎症脱髓鞘和神经退行性病变为特征的自身免疫性疾病。近年研究发现壳三糖酶 1(CHIT1)在 MS 病理进程中具有重要作用。多项研究表明,CHIT1 在脑脊液中的水平与 MS 的疾病活动性和长期预后密切相关。**Beliën** 等<sup>[11]</sup>通过纵向队列研究发现,诊断时 CSF 中 CHIT1 水平升高可

独立预测更快的残疾进展,其预测效能优于 CHI3L1 等髓系标志物,并通过机器学习模型证实其可靠性。**Oldoni** 等<sup>[12]</sup>发现基线 CHIT1 水平与 5 年后的 MRI 病灶完整性降低显著相关,且与神经纤维丝轻链(Neurofilament light chain, NfL)存在正相关性,表明其可作为神经退行性过程的生物标志物。

CHIT1 主要由活化的小胶质细胞和巨噬细胞分泌,其表达与脱髓鞘病变的活动性密切相关。**Beliën** 等<sup>[11]</sup>过单细胞 RNA 测序发现,CHIT1 在活动性 MS 病变中高表达,且与脂质代谢通路(如 APOE 和 TREM2)显著富集,提示其参与髓鞘碎片清除。**Hendrickx** 等<sup>[13]</sup>进一步揭示,CHIT1 与 CXCL16、MSR1 等清道夫受体协同作用,促进吞噬细胞对髓鞘碎片的摄取,这一过程在慢性活动性病变边缘尤为显著。这些发现为 CHIT1 在脱髓鞘病理中的核心作用提供了分子机制支持。值得注意的是,CHIT1 具有促炎与修复的双重功能。**Starossom** 等<sup>[14]</sup>在小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中观察到,Chi313(小鼠 CHIT1 同源物)通过激活 EGFR-Pyk2-MEK-ERK 通路诱导少突胶质前体细胞分化,促进髓鞘再生。**Novakova** 等<sup>[15]</sup>研究发现,一线疾病修饰治疗(如干扰素 β)可显著降低 CSF 中 CHIT1 水平,且其变化与 NfL、CXCL13 等标志物同步,提示 CHIT1 可作为治疗反应的生物标志物。CHIT1 作为小胶质细胞活化的标志物,在 MS 的预后评估、病理机制解析及治疗监测中具有重要价值,其与 CHI3L1 的功能互补性为 MS 的精准分型提供了新思路。

## 4 CHIT1 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性神经退行性疾病,主要表现为记忆丧失、认知功能下降和行为改变,是老年痴呆最常见的病因。近年来,CHIT1 在 AD 中的异常表达逐渐成为研究焦点。**Sanfilippo** 等<sup>[16]</sup>通过分析脑组织微阵列数据,发现 CHIT1 在 AD 患者脑区(包括皮质和海马)的表达显著高于健康对照组,且与年龄呈正相关。这一发现提示 CHIT1 可能参与 AD 的年龄依赖性病理过程。后续研究进一步验证了这一结论:**Abu-Rumeileh** 等<sup>[17]</sup>发现,AD 患者脑脊液 CHIT1 水平较健康对照显著升高,且与神经退行性标志物(如总 tau 蛋白)呈正相关。值得注意的是,该研究还指出 CHIT1 的表达具有性别差异,女性 AD 患者的 CHIT1 上调更为显著,这可能与雌激素对神经炎症的调节作用有关。**Whelan** 等<sup>[18]</sup>对 415 例 AD 患者及对照的 CSF 和血浆进行多组学分析,发现 CHIT1 在 AD 患者中的表达显著升高,且与 Aβ 病理严重程度相关。**Zhou** 等<sup>[19]</sup>通过质谱技术发现 CHIT1 与 GFAP 等胶质标志物协同上调,提示其反映小胶质细胞介导的神经炎症。这些研究共同确立了 CHIT1 作为 AD 神经炎症相关生物标志物的潜力。

CHIT1 在 AD 中的核心作用机制可能与其调节神经炎症通路相关。**Yu** 等<sup>[20]</sup>通过 D-半乳糖/铝诱导的 AD 大鼠

模型发现, CHIT1 过表达可显著抑制 HDAC3/NF- $\kappa$ B 通路, 降低促炎因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 水平, 同时上调抗炎因子 (IL-10、Arg-1), 该研究揭示了 CHIT1 通过表观遗传调控缓解神经炎症的机制。Wang 等<sup>[4]</sup>在 N9 小胶质细胞模型中发现, CHIT1 通过增强 TGF $\beta$ 1 诱导的 T $\beta$ RI 表达, 促进 Smad2/3 磷酸化, 从而增强 A $\beta$  吞噬作用。这一发现提示 CHIT1 可能通过双重机制发挥作用: 一方面直接调节炎症反应, 另一方面通过增强小胶质细胞的 A $\beta$  清除能力。这种双重作用可能解释了为何 CHIT1 在 AD 早期 (以 A $\beta$  沉积为主) 和晚期 (伴随显著神经炎症) 均显示异常表达。最新研究揭示了 CHIT1 在溶酶体功能中的新作用。Yang 等<sup>[21]</sup>发现, CHIT1 与降钙素基因相关肽 (CGRP) 联合干预可通过 zscan3 通路增强溶酶体功能, 改善 AD 小鼠的突触结构和神经元存活。透射电镜显示, 药物干预组海马神经元内溶酶体膜完整性提高, 自噬体清除效率增强。这与 Zeng 等<sup>[22]</sup>的血浆蛋白质组学研究结果一致, 其发现 CHIT1 与自噬标志物 SQSTM1 存在显著相关性 ( $p < 0.01$ )。这些证据提示 CHIT1 可能通过维持溶酶体稳态, 减缓 AD 中的蛋白质异常聚集。综上, CHIT1 通过调节神经炎症、增强 A $\beta$  清除和维持溶酶体功能等多重机制参与 AD 病理进程。随着蛋白质组学技术的进步和多中心队列研究的开展, CHIT1 有望成为 AD 精准医疗体系中的重要组成部分。

## 5 CHIT1 与缺血性脑血管病

近年来, CHIT1 在缺血性脑血管病中的作用日益受到关注。临床研究表明, CHIT1 在急性脑梗死患者血清中显著升高, 并与短期预后密切相关。Wang 等<sup>[23]</sup>发现, 急性脑梗死患者血清 CHIT1 水平显著高于健康对照组, 且预后较差组的 CHIT1 水平显著高于预后良好组。多因素 Logistic 回归分析显示, CHIT1 是患者预后的独立危险因素。值得注意的是, CHIT1 与另一几丁质酶 CHI3L1 联合检测的 AUC 值达 0.89, 显著优于单一标志物, 提示其可作为临床预后评估的潜在工具。在动脉粥样硬化性脑血管病中, CHIT1 与斑块炎症和稳定性密切相关。Kitamoto 等<sup>[24]</sup>通过高脂饮食诱导的载脂蛋白 E 缺陷小鼠模型发现, 抑制 CHIT1 活性会加重动脉粥样硬化斑块形成, 并促进巨噬细胞向促炎 M1 表型极化。而 Yap 等<sup>[25]</sup>在巨噬细胞特异性过表达 CHIT1 的转基因小鼠中发现, CHIT1 通过调节细胞外基质 (ECM) 成分 (如透明质酸和胶原蛋白) 的分布, 影响斑块稳定性。临床研究进一步支持这一机制: Güçlü 等<sup>[26]</sup>在血液透析患者中发现, 血清 CHIT1 水平与颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 独立相关, 提示其可作为早期动脉粥样硬化的无创标志物。

CHIT1 主要由活化的巨噬细胞分泌, 其水平升高反映了中枢神经系统的慢性炎症状态。Rosa 等<sup>[27]</sup>指出, CHIT1 在糖尿病相关脑血管病变 (如动脉粥样硬化、缺血性卒中) 中通过促进促炎因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 释放和激活 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路加剧炎症反应。此外, Zhang 等<sup>[28]</sup>在 AD 小鼠

模型中发现, CHIT1 与 VEGFA 等血管功能障碍标志物协同作用, 提示其在血脑屏障破坏和脑低灌注中的关键角色。值得注意的是, CHIT1 在缺血性脑血管病中可能具有双向调节作用。Kitamoto 等<sup>[24]</sup>研究表明, 抑制 CHIT1 会加重动脉粥样硬化, 提示其可能通过促进巨噬细胞 M2 极化 (抗炎表型) 和胆固醇外流发挥保护作用。然而, Yap 等<sup>[25]</sup>发现 CHIT1 过表达虽未改变斑块体积, 但显著增加斑块内透明质酸含量, 后者可能通过促进单核细胞黏附加剧炎症反应。这种矛盾可能源于 CHIT1 在不同病理阶段或微环境中的功能差异: 早期可能通过清除凋亡细胞减轻炎症, 而持续高表达可能促进 ECM 重塑异常。综上, CHIT1 在缺血性脑血管病中既是炎症标志物, 又是调节巨噬细胞极化和 ECM 代谢的关键分子, 这种双重特性为其作为动态监测标志物和阶段性治疗靶点提供了理论依据。

## 6 总结与展望

CHIT1 作为糖基水解酶 18 家族的重要成员, 其中枢神经系统 CNS 疾病中的生物学功能和临床价值逐渐成为研究热点。本文系统总结了 CHIT1 在 ALS、MS、AD 和缺血性脑血管病中的研究进展, 揭示了其在神经炎症、病理蛋白清除及组织重塑中的多维调控作用, 并探讨了其作为生物标志物或治疗靶点的潜力与挑战。CHIT1 在 CNS 疾病中兼具生物标志物与治疗靶点的双重潜力, 其病理功能的多样性和动态性为神经科学研究和临床转化提供了新视角。未来通过技术创新与跨学科协作, 有望突破现有研究瓶颈, 推动基于 CHIT1 的个体化诊疗策略发展, 最终改善神经退行性疾病与脑血管病的临床管理。

## 参考文献

- [1] Steinacker P, Verde F, Fang L, et al. Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2018, 89(3): 239-247.
- [2] Thompson, A. G., Gray, E., et al. Cerebrospinal fluid macrophage biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Annals of Neurology*, 2018, 83(2): 258-268.
- [3] Gille B, De Schaepdryver M, Dedeene L, et al. Inflammatory markers in cerebrospinal fluid: independent prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis?[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2019, 90(12): 1338-1346.
- [4] Wang X, Yu W, Fu X, et al. Chitotriosidase enhances TGF $\beta$ -Smad signaling and uptake of  $\beta$ -amyloid in N9 microglia[J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 687: 99-103.
- [5] Bowser, R., An, J., Mehta, L., et al. Effect of sodium phenylbutyrate and taurursodiol on plasma concentrations of neuroinflammatory biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: results from the CENTAUR trial[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and*

- Psychiatry, 2024, 95(7): 605-608.
- [6] Xu A, Luo Y, Tang Y, et al. Chitinases as a potential diagnostic and prognostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2024, 45(6): 2489-2503.
- [7] Thompson A G, Gray E, Bampton A, et al. CSF chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis.[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2019, 90(11): 1215-1220.
- [8] Gaur, N., Huss, E., Prell, T., et al. Monocyte-Derived Macrophages Contribute to Chitinase Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study.[J]. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 629332.
- [9] Osaki T, Uzel S G M, Kamm R D. Microphysiological 3D model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from human iPS-derived muscle cells and optogenetic motor neurons[J]. *Science Advances*, 2018, 4(10): eaat5847.
- [10] Mead R J, Shan N, Reiser H J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2023, 22(3): 185-212.
- [11] Beliën J, Swinnen S, D'hondt R, et al. CHIT1 at diagnosis predicts faster disability progression and reflects early microglial activation in multiple sclerosis[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 5013.
- [12] Oldoni E, Smets I, Mallants K, et al. CHIT1 at Diagnosis Reflects Long-Term Multiple Sclerosis Disease Activity.[J]. *Annals of neurology*, 2020, 87(4): 633-645.
- [13] Hendrickx D A E, Van Scheppingen J, Van Der Poel M, 等. Gene Expression Profiling of Multiple Sclerosis Pathology Identifies Early Patterns of Demyelination Surrounding Chronic Active Lesions[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1810.
- [14] Starossom S C, Campo Garcia J, Woelfle T, et al. Chi3l3 induces oligodendrogenesis in an experimental model of autoimmune neuroinflammation[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 217.
- [15] Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2017, 141(2): 296-304.
- [16] Sanfilippo C, Malaguarnera L, Di Rosa M. Chitinase expression in Alzheimer's disease and non-demented brains regions[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016, 369, 242-249.
- [17] Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Polisch B, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia.[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2019, 12(1): 2.
- [18] Whelan C D, Mattsson N, Nagle M W, et al. Multiplex proteomics identifies novel CSF and plasma biomarkers of early Alzheimer's disease.[J]. *Acta neuropathologica communications*, 2019, 7(1): 169.
- [19] Zhou M, Haque R U, Dammer E B, et al. Targeted mass spectrometry to quantify brain-derived cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease.[J]. *Clinical proteomics*, 2020, 17: 19.
- [20] Yu X, Yu W, Wu L, et al. Chitotriosidase attenuates brain inflammation via HDAC3/NF- $\kappa$ B pathway in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments.[J]. *Neuroscience research*, 2021, 172: 73-79.
- [21] Yang W, Yu W, Lv Y. Neuroprotective effects of chitinase-1 and calcitonin gene-related peptide on Alzheimer's disease by promoting lysosomal function[J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2025: 13872877241307257.
- [22] X Zeng, Tk L, A S, et al. Multi-analyte proteomic analysis identifies blood-based neuroinflammation, cerebrovascular and synaptic biomarkers in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Molecular neurodegeneration*, 2024, 19(1).
- [23] Wang, Y., & Shen, L. (2023). Correlation between serum CHIT1 and CHI3L1 levels and prognosis in patients with acute cerebral infarction. *Anhui Medical Journal*, 27(10), 2055-2058.
- [24] Kitamoto S, Egashira K, Ichiki T, et al. Chitinase Inhibition Promotes Atherosclerosis in Hyperlipidemic Mice[J]. *The American Journal of Pathology*, 2013, 183(1): 313-325.
- [25] Yap J, McCurdy S, Alcalá M, et al. Expression of Chitotriosidase in Macrophages Modulates Atherosclerotic Plaque Formation in Hyperlipidemic Mice.[J]. *Frontiers in physiology*, 2020, 11: 714.
- [26] Güçlü A, Yılmaz M I, Tokmak T T, et al. nts[J]. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis*, 2017, 21(1): 41-46.
- [27] Di Rosa M, Malaguarnera L. Chitotriosidase: A New Inflammatory Marker in Diabetic Complications[J]. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, 2016, 83(4): 211-219.
- [28] Zhang M, Zhang Z, Li H, et al. Blockage of VEGF function by bevacizumab alleviates early-stage cerebrovascular dysfunction and improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2024, 13(1): 1.