

纳米颗粒用于治疗不同阶段缺血性卒中的研究进展

赵芳石¹ 综述,张雪君²,潘金彬¹ 审校

(1.天津医科大学总医院医学影像科,天津 300052;2.天津医科大学医学技术学院,天津 300270)

摘要 目的:缺血性卒中的死亡率和发病率居全球第二,分为4个血流动力学阶段:超急性期、急性期、亚急性期和慢性期,分别表现不同的病理生理改变。目前缺血性卒中治疗高度依赖再通疗法,治疗时间窗窄,仅限于部分患者,迫切需求新的缺血性卒中治疗方法。纳米颗粒可针对在缺血性卒中不同阶段的病理生理机制,通过携带不同粒子,作用于缺血性卒中区域,从而改善缺血性卒中产生的损伤并完成神经的修复。超急性期纳米颗粒主要针对溶栓和血脑屏障的破坏;急性期纳米颗粒在于缓解神经炎症的损伤;亚急性期和慢性期纳米颗粒主要围绕修复过程,包括血管新生和神经发生。

关键词 卒中;缺血性卒中;纳米颗粒

中图分类号 R453.9

文献标志码 A

缺血性卒中是全世界成年人死亡和残疾的主要原因之一^[1]。缺血性卒中定义为由动脉狭窄或闭塞引起,大脑部分血液供应突然中断导致中枢神经系统局灶性损伤,从而引发的神经功能损害^[2]。目前对缺血性卒中的急性期治疗包括静脉内溶栓和血管内血栓切除术。近年来,基于新的药物、细胞疗法和生物材料的发展提出了一些先进的诊断和治疗应用方案,其中纳米颗粒用于诊断和治疗应用受到广泛关注^[3]。纳米颗粒主要作用是增加治疗剂在血液中的循环时间和增强血脑屏障通透性以有效到达缺血部位。目前一些综述聚焦在纳米颗粒应用于缺血性卒中的治疗中,例如讨论目前纳米颗粒用于诊断、改善缺血性卒中的具体方案^[4]以及探讨不同纳米颗粒在缺血性卒中治疗中的增强溶栓、限制出血风险、减少神经元死亡等的不同作用^[5]。但针对缺血性卒中不同阶段的纳米颗粒综述还尚未报道。现根据不同的缺血性卒中阶段描述纳米颗粒在缺血性卒中的应用。旨在概括基于治疗不同阶段缺血性卒中的病理生理分子机制采用的纳米颗粒方法,为推动有效临床转化提供目标选择。

1 缺血性卒中的生理病理机制和治疗限制

卒中可分为两种不同的类型:缺血性和出血性。缺血性卒中主要由动脉闭塞引起,大脑部分血液供应突然中断导致功能丧失,而出血性卒中主要归因于血管破裂或异常的血管结构^[6]。急性缺血性卒中约占所有卒中病例的80%。

血-脑屏障破坏是缺血性卒中的主要病理生理

学特征之一,了解血-脑屏障破坏和动态修复对于预防急性缺血性卒中的出血性转化等不良后果尤为重要。血-脑屏障是脉管系统和神经组织之间的屏障,维持其稳态,同时防止不需要的化合物进入大脑^[7]。在急性缺血性卒中之后,血-脑屏障在不同的血流动力学阶段作用不同,血-脑屏障通透性的增加一方面可能是不利的,可以导致出血性转化,而另一方面可以促进新生血管的形成,有利于递送治疗剂。

缺血性卒中根据血流动力学分位4个阶段,即超急性期(<6 h)、急性期(6~72 h)、亚急性期(>72 h)和慢性期(>4周),在不同阶段有不同的病理表现^[8]。超急性期的特征是由于突然缺血导致第1次血-脑屏障破坏和细胞死亡^[9]。在接下来的6~72 h内,即急性期,由第1次细胞毒性事件引发的神经炎症过程将进一步破坏血-脑屏障,导致免疫因子渗入大脑。缺血性卒中发作后约1周,即进入亚急性期,这一阶段的标志是血管生成等恢复过程的开始^[10],此时血-脑屏障的渗透性对临床恢复是有益的^[11]。在脑缺血性损伤的慢性期,神经再生和血管再生通常伴随血-脑屏障恢复^[6,10]。

缺血性卒中超急性期和急性期治疗的关键仍然是静脉或动脉的再通,因此被广泛应用的是溶栓药物,主要是通过组织纤溶酶原激活剂进行的静脉溶栓,其可降低缺血性卒中致残率。然而静脉溶栓时间窗短限制了其对大多数缺血性卒中患者的有效使用。亚急性期缺血性卒中护理的治疗仅限于通过控制血压、体液量、血糖和氧气等来保护神经,以避免继发性损伤。除此之外,在急性期及亚急性期缺血性卒中治疗中,还有抗血小板治疗药物(口服阿

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81801829)

作者简介 赵芳石(1991-),女,主治医师,硕士,研究方向:神经系统纳米诊疗;通信作者:张雪君,E-mail:zhangxj@tmu.edu.cn。

司匹林或氯吡格雷等)、降脂固斑药物(他汀类等)、改善循环药物(疏血通注射液/灯盏花注射液等)、神经保护药物(小牛血清蛋白注射液等)以及清除氧自由基药物(依达拉奉等)辅助治疗方案,虽然这些都有助于改善缺血性卒中预后,降低缺血性卒中的复发率,但治疗缺乏靶向性和敏感性。在慢性期,一般使用抗血小板药物或口服抗凝剂等只针对缺血性卒中病因进行二级预防^[12]。虽然通过运动、针灸等物理疗法一定程度上能实现康复,但患者致残率依旧很高^[13]。总之,尽管急性缺血性卒中急性期溶栓可以有效地减少梗死面积,并通过再灌注和血管再通来逆转神经功能缺损,但仍然缺乏治疗性药物或靶向方案来使脑细胞更耐受缺血或抑制急性发作后持续存在的缺血性损伤^[18, 14]。

2 纳米颗粒的组成和性质

纳米颗粒是一种特殊的材料,约一半以上是尺寸范围为1~100 nm的一维材料。从广义上讲,纳米颗粒可以分为两大类:化学合成和生物合成。在生物纳米粒子中,常用的是细胞外囊泡。细胞外囊泡是由细胞分泌的生物纳米颗粒,其含有调节细胞活性的生物分子(miRNA、蛋白质、脂质)^[15]。细胞外囊泡拥有独特的小尺寸和大表面积体积,因此具有更快的药物释放速度和更高效的生物利用度^[16]。

一般来说,治疗性纳米粒子可分为3类^[17]: (1)基于脂质的纳米粒子。(2)聚合物纳米粒子。(3)无机和金属纳米粒子。基于脂质的纳米颗粒包括脂质体、由磷脂和类固醇组成的球形囊泡、双层或其他表面活性剂;聚合物纳米颗粒包括胶束、树枝状聚合物、和聚合物纳米凝胶等。无机纳米颗粒包括金属纳米粒子、金属氧化物、量子点和陶瓷纳米粒子制成。纳米颗粒通常不具有全身的选择性分布,一旦进入血液,它们就容易聚集和结合蛋白质,因此可以迅速从体内清除,导致滞留时间减少,因此限制了生物利用度^[17]。为了克服这一点,其表面通常涂有聚合物、小分子、肽或蛋白质等分子,在增强吸收能力的同时也防止其表面被蛋白质吸附。

3 纳米颗粒在缺血性卒中不同血流动力学阶段的应用

3.1 纳米颗粒在缺血性卒中超急性期的应用

超急性期缺血性卒中的病理机制为血栓的形成和血-脑屏障的破坏,因此在此阶段的治疗机制主要应针对: (1)提高溶栓效率,即将负载不同功能的纳米颗粒和溶栓药物结合,实现溶栓药物安全、可控、靶向的递送至血栓部位,完成溶栓。(2)调节血-脑屏障通透性,纳米颗粒负载易通过血-脑屏障的蛋白,可以

有助于药物更安全可靠的透过血-脑屏障。

超急性期的治疗对患者预后非常关键,早期通过再通恢复正常血流是组织存活的关键步骤^[18]。由于静脉溶栓有时间窗,并且溶栓还可能导致出血性转化,因此研究表明纳米颗粒旨在克服当前治疗的局限性,即不同纳米颗粒通过携带不同粒子,能提高再通的安全性,防止免疫系统快速清除,可以快速靶向性将溶栓药物递送到血栓中^[19]。比如,将负载溶栓药物(组织纤溶酶原激活剂)的脂质体包被靶向活化血小板中表达的糖蛋白,可延长溶栓药物的半衰期,减少纤维蛋白原的消耗,从而降低出血风险,因此可应用于缺血性卒中超急性期,能提高溶栓药物的应用效能^[20]。另有研究提出联合纳米颗粒和溶栓药物,通过外部刺激可在缺血性卒中超急性期实现溶栓药物的靶向递送,例如应用外部磁场可以触发脂质体在血栓中直接释放组织纤溶酶原激活剂^[21],也可通过氧化铁立方体产生局部热疗加速溶栓^[22]。同时,将溶栓药物再灌注治疗与载有神经保护剂或抗氧化剂的纳米颗粒相结合,可以减低溶栓药物的不良反应,例如在常规治疗前静脉内给含有法舒地尔(一种防止血-脑屏障破坏的Rho激酶抑制剂)的脂质体药物可以改善与组织纤溶酶原激活剂对血-脑屏障的破坏作用^[23]。另外在超急性期纳米颗粒还可用于调节血-脑屏障通透性,已知基质金属蛋白酶(MMP)-9能够通过干扰脑内皮细胞紧密连接导致血-脑屏障渗漏,将纳米颗粒负载MMP-9抑制肽、基质金属蛋白酶组织抑制剂或CD147拮抗肽,不仅能顺利够穿过血-脑屏障,还可抑制MMP-9从而用于治疗超急性缺血性卒中^[24]。

3.2 纳米颗粒在缺血性卒中的急性期的应用

急性期的主要特征是血-脑屏障破坏和神经炎症发生,是由损伤开始时产生的神经毒性因子的释放导致的^[8]。因此急性期纳米颗粒作用机制主要通过负载靶向炎症因子的颗粒,来缓解神经炎性的损伤和修复血-脑屏障的通透性。临床上绝大多数患者没有机会在发病6 h内及时到院就治,因此进入急性期对于缓解神经炎症和修复的治疗方法是必不可少的。

最开始组织损伤后引发先天免疫反应,导致炎症,产生损伤;而随后小胶质细胞活化参与调节适应性免疫反应产生,即已经存在的炎症介质导致炎症细胞的激活和浸润,其在缺血性卒中后的保护作用中起着重要作用,为治疗提供了机会。因此纳米颗粒具有靶向炎症相关因子和调节小胶质细胞适当活化的作用,可对缺血性卒中等病理反应中产生

好的治疗的效果^[25],例如在急性期缺血性卒中大鼠中,利用装载 miRNA-126 的细胞外囊泡能够抑制小胶质细胞活化,使炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β 显著减少,从而减少急性期的炎症损伤,改善缺血性卒中预后^[26]。另外将负载维甲酸的纳米颗粒用于治疗急性期缺血性卒中,因为该纳米颗粒在暴露于缺血性卒中产生的脂多糖等炎症因子后,能够参与抑制小胶质细胞的炎症^[27]。

3.3 纳米颗粒在缺血性卒中亚急性期的应用 亚急性期是缺血性卒中发作后 1 周左右,其病理过程是血管和神经元的再生^[8]。在此阶段中,血管再生可以生理性增加血-脑屏障通透性,有助于缺血性卒中后功能恢复。因此该阶段纳米颗粒作用机制是通过负载促进血管再生药物和神经保护剂来促进血管和神经元再生,尤其是血管再生为主。

缺血性卒中开始时内皮祖细胞被动员,产生炎症趋化因子和生长因子,例如缺氧细胞分泌血管内皮生长因子和血管生成素^[8]。缺血性卒中后期治疗主要是进行身体和认知水平的康复,该过程是基于亚急性期神经血管的恢复来刺激神经元的再生^[28]。纳米颗粒可以延长药物活性的时间窗,这一特性也被用于亚急性期的血管保护和再生。在亚急性期,聚合物纳米颗粒最常用于输送血管生成因子^[29-31]。例如,研究通过含有聚合纳米颗粒的水凝胶在梗死周围区域同时递送基质细胞衍生因子和成纤维细胞生长因子,促进了神经发生和血管生成,显著减少了亚急性期梗死面积^[32]。此外,亚急性期使用的双离子 pH 响应共聚物(氨基甲酸酯氨基磺胺二甲嘧啶)在缺血区域释放基质细胞衍生因子,有助于永久性大脑中动脉闭塞后缺血边缘的血管生成^[30]。另有研究将细胞外囊泡用于缺血性卒中的亚急性期。研究将载有胆固醇修饰的 miR-210 细胞外囊泡用于改善脑缺血后脑组织修复血管生成,并且脑区功能也得到恢复,并提出了靶向递送至缺血性脑组织的方案,该研究相当于提供了一种用于治疗亚急性期缺血性卒中的血管生成剂^[33]。同时,研究发现狂犬病毒糖蛋白与外泌体蛋白溶酶体相关膜糖蛋白融合,可有效地将 miR-124 递送至梗死部位^[34]。

3.4 纳米颗粒在缺血性卒中慢性期的应用 慢性期开始于缺血性卒中发病后 1 个月,这个阶段是真正的神经修复机制,如神经发生、血管发生以及血脑屏障修复。因此,在缺血性卒中慢性期给药的治疗性纳米颗粒应侧重于促进神经干细胞增殖、迁移和分化为神经元,以支持和放大内源性分泌因子的作用^[8],其中最常用的是负载各种生长因子,例如成

纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、脑源性神经营养因子等。

多种纳米颗粒已成功在体外或缺血性卒中动物模型中发挥促进神经生长的作用。例如,载有视黄酸(一种神经发生和血管生成调节剂)的聚乙烯亚胺纳米颗粒能够在体外增强人内皮祖细胞的增殖,进而分泌能够诱导神经干细胞向神经元的分化,可用于慢性期缺血性卒中促进坏死区的新生神经元生长^[35]。在光栓造模形成局灶性缺血性卒中小鼠模型中,慢性期使用负载有低氧诱导因子(HIF)-脯氨酰羟化酶的聚乙烯亚胺封装的超顺磁性氧化铁纳米颗粒转染脐带血来源的内皮祖细胞,其能够到达的脑室下区并增殖并诱导神经干细胞的神经分化^[36]。纳米颗粒中多种生物分子的组合可以同时调节多种再生途径,从而改善脑部功能。例如,在治疗慢性期缺血性卒中神经修复机制中,负载表皮生长因子和促红细胞生成素的两种纳米颗粒制剂分别被包裹在水凝胶中,用于诱导神经干细胞的增殖和限制细胞凋亡,促进神经再生^[37];纳米颗粒经多种生物分子修饰后可以靶向脑内皮细胞中表达的受体,并在脑中积累,提高神经再生药物的效能;在含有神经保护剂纳米颗粒中,加入转铁蛋白受体的抗体,使纳米颗粒能靶向脑内皮细胞中,顺利穿过血脑屏障,从而增强诱导神经保护的能力^[38]。另外细胞外囊泡等生物纳米颗粒也可用于治疗慢性期缺血性卒中。据报道,将间充质干细胞来源的细胞外囊泡用于大脑中动脉闭塞的雄性大鼠,给药后 28 d 可诱导大鼠神经发生,表现出轴突生长、双皮质素阳性成神经细胞和神经功能的恢复,有助于慢性期缺血性卒中的恢复^[39]。也有其他来源的细胞外囊泡干细胞如脂肪来源和尿源性干细胞的相关研究,尿源性细胞外囊泡成功诱导大鼠神经干细胞的分化^[40]。

综上所述,缺血性卒中是一种复杂、多因素和异质性的疾病,因此需要寻找不同的治疗方法以应对其不同血流动力学阶段发生的不同病理过程。本文讨论了缺血性卒中不同阶段使用的纳米颗粒,从超急性期和急性期改善再通治疗和减少神经炎症,到亚急性期和慢性期神经恢复。虽然纳米医学领域非常有前途,但需进一步探索其神经毒性才能应用于人体。相信随着越来越多研究对纳米颗粒的探索,更多纳米颗粒的批准可以促进临床应用的转化。此外,在单个时间点进行单一干预可能无法解决缺血性卒中的复杂病理,纳米颗粒制剂的可塑性可以优化治疗方法以满足每个患者在不同时间点的特定生物学需求。总之,纳米颗粒靶向给药平台

的设计可以极大地改善缺血性卒中治疗的前景,可以改进现有疗法甚至预防、恢复脑缺血,为患者带来更好的治疗和预后。

参考文献:

- [1] JOHNSON C O, NGUYEN M, ROTH G A, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 439–458.
- [2] CAMPBELL B C V, KHATRI P. Stroke[J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 129–142.
- [3] WANG Z D, HU T T, LIANG R Z, et al. Application of zero-dimensional nanomaterials in biosensing[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 320.
- [4] DONG X Y, GAO J, SU Y J, et al. Nanomedicine for ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7600.
- [5] BONNARD T, GAUBERTI M, MARTINEZ DE LIZARRONDO S, et al. Recent advances in nanomedicine for ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1318–1324.
- [6] THOMAS M A, HAZANY S, ELLINGSON B M, et al. Pathophysiology, classification, and MRI parallels in microvascular disease of the heart and brain[J]. *Microcirculation*, 2020, 27(8): e12648.
- [7] PANDIT R, CHEN L Y, GOTZ J. The blood–brain barrier: physiology and strategies for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 165–166: 1–14.
- [8] BERNARDO–CASTRO S, SOUSA J A, BRAS A, et al. Pathophysiology of blood–brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 594672.
- [9] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON P T. Blood–brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C343–C356.
- [10] BROOKS B, EBEDES D, USMANI A, et al. Mesenchymal stromal cells in ischemic brain injury[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1013.
- [12] ORNELLO R, DEGAN D, TISEO C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 814.
- [13] CRAMER S C. Recovery after stroke[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 2020, 26(2): 415–434.
- [14] YANG Q W, HUANG Q Y, HU Z P, et al. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation[J]. *Front Neuro*, 2019, 13: 1036.
- [15] DE ABREU R C, FERNANDES H, MARTINS PAD, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics[J]. *Nature Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 685–697.
- [16] WALKER S, BUSATTO S, PHAM A, et al. Extracellular vesicle–based drug delivery systems for cancer treatment[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8001–8017.
- [17] MITCHELL M J, BILLINGSLEY M M, HALEY R M, et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery[J]. *Nature Rev Drug Dis*, 2021, 20(2): 101–124.
- [18] YU Y, ZHANG F L, QU Y M, et al. Intracranial calcification is predictive for hemorrhagic transformation and prognosis after intra-venous thrombolysis in non–cardioembolic stroke patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 356–364.
- [19] BONNARD T, GAUBERTI M, DE LIZARRONDO S M, et al. Recent advances in nanomedicine for ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1318–1324.
- [20] ABSAR S, NAHAR K, KWON Y M, et al. Thrombus–targeted nanocarrier attenuates bleeding complications associated with conventional thrombolytic therapy[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(6): 1663–1676.
- [21] HSU H L, CHEN J P. Preparation of thermosensitive magnetic liposome encapsulated recombinant tissue plasminogen activator for targeted thrombolysis[J]. *J Magnetism Magnetic Materials*, 2017, 427: 188–194.
- [22] VOROS E, CHO M J, RAMIREZ M, et al. TPA immobilization on iron oxide nanocubes and localized magnetic hyperthermia accelerate blood clot lysis[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(11): 1709–1718.
- [23] FUKUTA T, ASAI T, YANAGIDA Y, et al. Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke[J]. *Faseb J*, 2017, 31(5): 1879–1890.
- [24] ISLAM Y, KHALID A, PLUCHINO S, et al. Development of brain targeting peptide based MMP–9 inhibiting nanoparticles for the treatment of brain diseases with elevated MMP–9 activity[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(10): 3134–3144.
- [25] MACHADO–PEREIRA M, SANTOS T, FERREIRA L, et al. Anti-inflammatory strategy for M2 microglial polarization using retinoic acid–loaded nanoparticles[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 6742427.
- [26] GENG W J, TANG H L, LUO S, et al. Exosomes from miRNA–126–modified ADSCs promotes functional recovery after stroke in rats by improving neurogenesis and suppressing microglia activation[J]. *Am J Translat Res*, 2019, 11(2): 780.
- [27] AMANI H, HABIBEY R, SHOKRI F, et al. Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6044.
- [28] DRESANG H C, HARVEY D Y, XIE S X, et al. Genetic and neurophysiological biomarkers of neuroplasticity inform post–stroke language recovery[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2022, 36(6): 371–380.
- [29] SUBRAMANIYAN PARIMALAM S, BADILESCU S, SONENBERG N, et al. Lab–on–a–chip for the development of pro–/anti–angiogenic nanomedicines to treat brain diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6126.
- [30] KIM D H, SEO Y K, THAMBI T, et al. Enhancing neurogenesis and angiogenesis with target delivery of stromal cell derived factor–1 alpha using a dual ionic pH–sensitive copolymer[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 115–125.
- [31] DENG L N, ZHANG F, WU Y L, et al. RGD–modified nanocarrier–mediated targeted delivery of HIF–1 alpha–AA plasmid DNA to cerebrovascular endothelial cells for ischemic stroke treatment[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(11): 6254–6264.
- [32] JIAN W H, WANG H C, KUANG C H, et al. Glycosaminoglycan–based hybrid hydrogel encapsulated with polyelectrolyte complex nanoparticles for endogenous stem cell regulation in central nervous system regeneration[J]. *Biomaterials*, 2018, 174: 17–30.
- [33] ZHANG H X, WU J, WU J H, et al. Exosome–mediated targeted de-

(下转第 340 页)

- misdiagnosed as cerebral palsy in an adult patient[J]. *Cureus*, 2021, 13(11):e20053.
- [23] O'DONNELL L, SOILEAU B T, SEBOLD C, et al. Tetrasomy 18p: report of cognitive and behavioral characteristics [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(7):1474–1482.
- [24] BAWAZEER S, ALSHALAN M, ALKHALDI A, et al. Tetrasomy 18p: case report and review of literature[J]. *Appl Clin Genet*, 2018, 11: 9–14.
- [25] MOREIRA A, DAS H, HASI-ZOGAJ M, et al. Abnormal bone mineral content and density in people with tetrasomy 18p[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(3):417–422.
- [26] SAADEH-JACKSON S, KING K, AL SAIF H, et al. Eye, ocular adnexa, and facial manifestations of tetrasomy 18p[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2021, 58(6):e44–e48.
- [27] BOYEL J, SANGHA K, DILL F, et al. Grandmaternal origin of an isochromosome 18p present in two maternal half-sisters[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 101(1):65–69.
- [28] SWAMINATHAN G J, BRAGIN E, CHATZIMICHALI E A, et al. DECIPHER: web-based, community resource for clinical interpretation of rare variants in developmental disorders[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(R1):R37–R44.
- [29] LIEHR T, UTINE G E, TRAUTMANN U, et al. Neocentric small supernumerary marker chromosomes (sSMC): three more cases and review of the literature[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2007, 118(1): 31–37.
- [30] BLENNOW E, TELENUS H, DE VOS D, et al. Tetrasomy 15q: two marker chromosomes with no detectable alpha-satellite DNA[J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(5):877–883.
- [31] IZUMI K, CONLIN L K, BERRODIN D, et al. Duplication 12p and Pallister-Killian syndrome: a case report and review of the literature toward defining a Pallister-Killian syndrome minimal critical region [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(12):3033–3045.
- [32] YAKUT S, MIHCI E, ALTIOK CLARK O, et al. Mosaic intrachromosomal triplication of (12)(p11.2p13) in a patient with Pallister-Killian syndrome[J]. *Balkan J Med Genet*, 2012, 15(1):61–64.
- [33] MAZZASCHI R L, TAYLOR J, ROBERTSON S P, et al. A Turner syndrome patient carrying a mosaic distal X chromosome marker[J]. *Case Rep Genet*, 2014, 2014:597314.
- [34] PUNJANI N, KANG C, SCHLEGEL P N. Clinical implications of Y chromosome microdeletions among infertile men[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(6):101471.

(2022-11-26 收稿)

(上接第 335 页)

- livery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):29.
- [34] YANG J L, ZHANG X F, CHEN X J, et al. Exosome-mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 278–287.
- [35] FERREIRA R, FONSECA M C, SANTOS T, et al. Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles enhance vascular regulation of neural stem cell survival and differentiation after ischaemia[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(15):8126–8137.
- [36] WANG C X, LIN G, LUAN Y, et al. HIF-prolyl hydroxylase 2 silencing using siRNA delivered by MRI-visible nanoparticles improves therapy efficacy of transplanted EPCs for ischemic stroke[J]. *Biomaterials*, 2019, 197:229–243.
- [37] WANG Y F, COOKE M J, SACHEWSKY N, et al. Bioengineered sequential growth factor delivery stimulates brain tissue regeneration after stroke[J]. *J Controlled Release*, 2013, 172(1):1–11.
- [38] YEMISCI M, CABAN S, GURSOY-OZDEMIR Y, et al. Systemically administered brain-targeted nanoparticles transport peptides across the blood-brain barrier and provide neuroprotection[J]. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*, 2015, 35(3):469–475.
- [39] XIN H Q, WANG F J, LI Y F, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Cell Transplantation*, 2017, 26(2): 243–257.
- [40] LING X, ZHANG G, XIA Y, et al. Exosomes from human urine-derived stem cells enhanced neurogenesis via miR-26a/HDAC6 axis after ischaemic stroke[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):640–654.

(2022-03-27 收稿)