

DOI: 10.13376/j.cbls/2023094

文章编号: 1004-0374(2023)07-0843-06

· 评述与综述 ·

Isthmin1蛋白研究进展

王晓宇, 侯静文, 詹 添, 王爱媛*

(中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110000)

摘要: Isthmin1 是一种脂肪因子, 最初作为一种血管生成抑制剂在多种肿瘤细胞中具有良好表现, 随后逐步发现其广泛存在于不同物种的多种组织中, 并通过内分泌的方式调节生长发育、代谢及组织重建。近年来, Isthmin1 因其生物学功能多样性受到人们的广泛关注。本文对 Isthmin1 发现、分布、参与的病理生理过程如生长发育、抑制新生血管、调节糖脂代谢及参与细胞炎症免疫等研究进展进行综述, 为今后 Isthmin1 辅助临床诊断及作为临床治疗新靶点提供参考依据。

关键词: Isthmin1; 新生血管; 糖脂代谢; 糖尿病视网膜病变

中图分类号: Q512 **文献标志码:** A

Research progress of Isthmin1 protein

WANG Xiao-Yu, HOU Jing-Wen, ZHAN Tian, WANG Ai-Yuan*

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China)

Abstract: Isthmin1, an adipokine, initially showed good performance in a variety of tumor cells as an angiogenesis inhibitor. Subsequently, it was found to be widely present in various tissues of different species, regulating growth and development, metabolism and tissue reconstruction through an endocrine way. In recent years, Isthmin1 has attracted extensive attention due to its biological function diversity. This paper reviews the progress of Isthmin1's discovery, distribution, and involvement in pathophysiological processes such as growth and development, inhibition of neovascularization, regulation of glycolipid metabolism and involvement in cellular inflammatory immunity, and provides a reference for future Isthmin1 aids in clinical diagnosis and as a new target for clinical treatment.

Key words: Isthmin1; neovascularization; glycolipid metabolism; diabetic retinopathy

1 ISM1的发现

Isthmin1 (ISM1) 最早在 2002 年由 Pera 等^[1] 使用分泌克隆法在非洲爪蟾的大脑峡部发现, 因此命名为 Isthmin。在人类中, Isthmin 家族由两个成员组成, 包括位于染色体 14q24.3 上的 *TAIL1* 基因和位于 20p12.1 上的 *hIsM* 基因^[2-3], 其蛋白结构域由一个氨基末端信号肽 (signal peptide, SP)、一个中心定位的血小板反应蛋白 1 型重复序列 (thrombospondin-1, TSP1) 和一个位于 C 端的 MUC4 和其他蛋白质中的黏附相关结构域 (adhesion-associated domain in MUC4 and other protein, AMOP)^[1] 构成 (图 1)。ISM1 的 TSP1 和 AMOP 结构域在物种间高度保守。由于 ISM2 仅

在胎盘中特异高表达, 当前研究多集中在 ISM1, 因此本文将主要对 ISM1 进行综述。

2 ISM1的分布

ISM1 在不同物种及组织中的表达均存在差异, 并表现出动态改变, 这可能与其在体内发挥不同作用相关。在人类中, ISM1 是由 499 个氨基酸残基组成的相对分子质量为 60 kD 的可溶性分泌蛋白,

收稿日期: 2022-11-22; 修回日期: 2023-02-16

基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划(2019-ZD-0738)

*通信作者: E-mail: wangay@aliyun.com; Tel: 18940257298

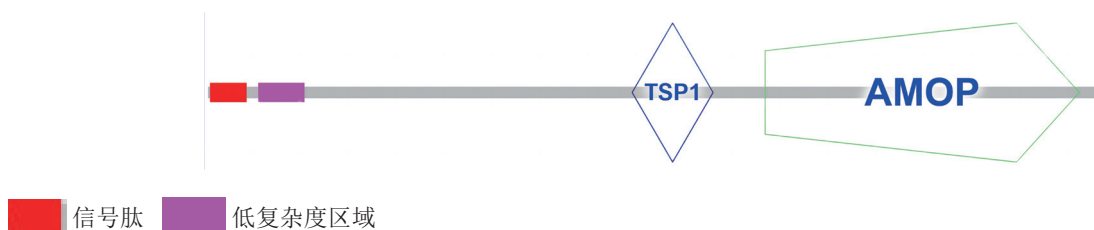


图1 人ISM1蛋白结构

其分泌受天冬酰胺残基 39 和 282 处的糖基化修饰影响^[4]；而在小鼠中，则由 461 个氨基酸残基组成，其相对分子质量预测为 52 kD^[5]。Pera 等^[1]最初发现在非洲爪蟾神经细胞期，ISM1 在中脑 - 后脑边界 (midbrain-hindbrain boundar, MHB) 及峡部组织高表达，尾芽阶段则主要在中轴线旁和神经褶皱处表达。2014 年，Osório 等^[6]使用 RT-PCR、ISH 和 IHC 方法发现 ISM1 蛋白序列在小鼠和鸡中具有高度同源性，且在胚胎结构中动态表达：在小鼠胚胎中，ISM1 主要在前中胚层、旁轴层和侧板中胚层等组织中转录，提示 ISM1 可能在小脑及正常的运动认知功能中发挥作用；而在主干神经管的背侧并沿着胚胎的 AP 轴呈梯度变化表明 ISM1 可能参与脊髓的形成。在新生小鼠中，ISM1 主要在骨骼肌和皮肤的真皮中转录。而在肺和脑中，无论是新生还是成年小鼠，ISM1 均显著表达，存在于支气管和肺泡的上皮以及小脑、大脑皮层和海马中，参与上述器官发育与体内平衡。在 2019 年，Osório 等^[4]又进一步在鸡胚胎中发现，ISM1 在耳朵、眼睛和脊髓原基中也高表达。然而，2014 年，Valle-Rios 等^[7]在对人类基因数据库 (BIGE) 分析时发现，ISM1 不在中枢神经系统中表达，而与皮肤、不同的黏膜部位和特定的淋巴细胞群 (包括激活的人外周血 CD4 T 细胞) 密切相关，表明 ISM1 可能参与人体屏障功能。

3 ISM1与发育、衰老

ISM1 在胚胎早期调节中发挥复杂的作用。在鸡胚中，ISM1 是原条中表达的前 20 个基因之一^[8]，其表达标志着原肠胚形成和胚层形成的开始。在斑马鱼中，ISM1 通过 Wnt/ β -Catenin^[9] 和 Nodal^[10] 参与胚胎发育的信号调节，其表达模式与中脑发育信号分子成纤维细胞生长因子 -8 (fibroblast growth factor-8, Fgf-8)^[11] 高度相似，并作为 Fgf-8 共表达组的重要成员参与脑的发育^[1]。ISM1 与 Fgf 和 Nodal 信号在发育过程中共同发挥作用，但与后二者突变体不同的是，ISM1 突变体在斑马鱼中未表现出明

显的发育缺陷^[11]。而在雏鸡胚胎中，ISM1 异常会导致其左右不对称和心脏定位异常^[4]。ISM1 在非洲爪蟾的血岛中高表达，表明其在原始血液的生成中起作用^[1]。如上所述，ISM1 表达模式与 Fgf-8 高度相似，作为 Notch 和 Wnt 信号的中介，在斑马鱼造血干祖细胞 (hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)^[12] 及其下游祖细胞生成中必不可少，敲除会导致中性粒细胞、巨噬细胞和红细胞的数量减少。此外，ISM1 在 2018 年还被确认为人类裂隙基因座和关键的颅面形态基因^[13]。

ISM1 还是一种与年龄相关的生物标志物^[14]。在鱼类、小鼠和人类中，ISM1 表达随着年龄的增长而减少，并可用于测量因沙利度胺处理和降低温度逆转的贡氏圆尾鳉 (*N.guentheri*) 的“年轻化”年龄^[15-16]。饮食中摄入重组 ISM1 可延缓衰老生物标志物出现的时间，并延长该鱼的最大和中位寿命。不仅如此，Li 等^[14]还发现 ISM1 可作为一种潜在的恢复活力因子来增强抗氧化系统从而逆转衰老。

4 ISM1与血管生成及肿瘤

血管生成，即从原有的血管系统中形成新的血管，这对于胚胎发育和组织动态平衡是必不可少的，也是肿瘤生长、侵袭和转移的基础^[17]。葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)，又称为免疫球蛋白重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chain-binding protein, BIP)，其属于热休克蛋白 70 家族，可帮助新生肽链的成熟、折叠，并介导细胞的应激反应。一部分 GRP78 存在于细胞表面，当内质网应激发生时，将会充当促凋亡配体的受体。ISM1 作为一种新型的血管生成抑制剂，通过靶向细胞表面 GRP78 (高亲和力受体) 和 α V β 5 整合素 (低亲和力受体) 抑制血管的生成^[18-21] (图 2)。细胞表面 GRP78 在癌细胞中表达增加，而在正常及良性肿瘤表面表达较低，因此成为疾病治疗的有效靶点。整合素家族作为一类介导细胞黏附于基质分子的跨膜受体，同样在血管生成及炎症中发挥重要作用。此外，ISM1 可通过特异性地抑制内皮细胞

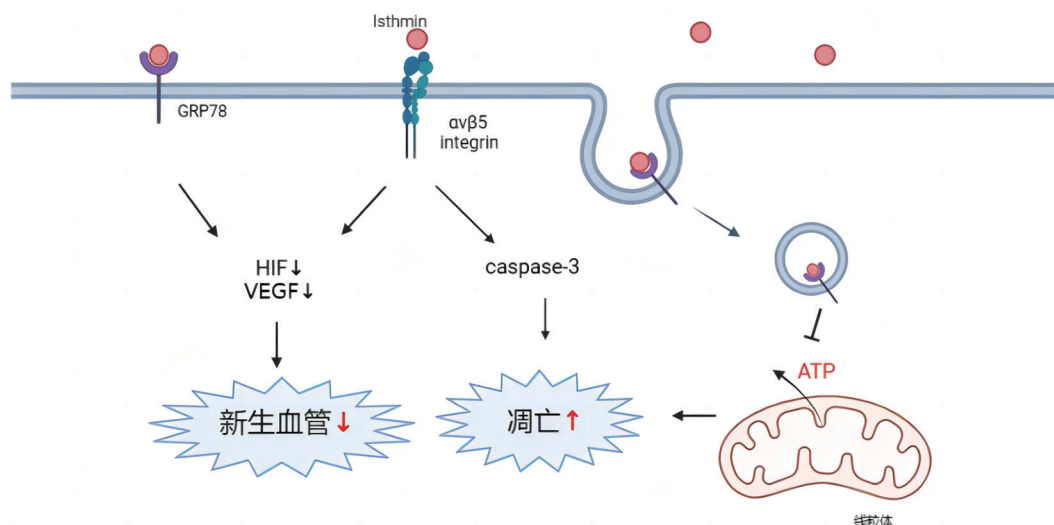


图2 ISM1抑制新生血管生成并诱导细胞凋亡

(endothelial cell, EC) 生长来促进凋亡^[18, 21]。在胶质瘤细胞中, 重组腺病毒 isthmin (Ad-isthmin) 可以抑制 VEGF 刺激的内皮细胞的增殖, 通过 caspase-3 途径抑制肿瘤的生长^[21]。在小鼠 B16 黑色素瘤细胞中, ISM1 过表达会抑制小鼠肿瘤生长及血管生成, 但在体外则未表现出明显作用^[18]。这种诱导凋亡能力的差异不仅存在于不同类型研究间, 其与 ISM1 的溶解度也有关, 可溶性的 ISM1 引起细胞凋亡, 而细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中固定的 ISM1 则促进 EC 的黏附、迁移和存活^[20]。在生理情况下, 敲除斑马鱼胚胎中的 ISM1 还会导致躯干的节间血管混乱^[22]。综上所述, ISM1 作为血管生成抑制剂, 其在病理性和生理性的血管生成中均发挥作用。此外, 体外实验表明, 在缺氧 (3% O₂) 条件下培养的 II 型肺泡上皮细胞 (type II alveolar epithelial cells, AECII) 中, 肺微血管内皮细胞 (pulmonary microvascular endothelial cells, PMVEC) 通透性显著升高, HIF-1 α 的过表达通过直接与 ISM1 基因座上游的保守调控元件结合, 转录激活了 ISM1 基因的表达, 因此 ISM1 作为 HIF-1 α 新发现的靶基因, 可能是缺氧诱导的内皮高通透性的重要调节剂^[23]。

ISM1 在癌症中除影响血管生成外, 还可能直接影响肿瘤细胞的生物学行为。Zheng 等^[24] 研究发现, 在结肠腺癌中, ISM1 的下调会促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 并促进细胞周期蛋白的表达; 而 Wu 等^[25] 的研究则表明 ISM1 可以促进结直肠癌细胞的迁移和增殖; 由 LncRNA H19 介导的 ISM1 上调会增强胃癌的发生及转移^[26]; 抑制 hsa_circ_0091570

可以下调 ISM1 在体外和小鼠体内的表达进而促进肝细胞癌中的细胞增殖和迁移^[27]。不仅如此, ISM1 还可作为肿瘤标志物, 在因 CTNNB1 突变产生醛固酮的腺瘤 (aldosterone producing adenoma, APA) 中, ISM1 高表达^[28-29]; ISM1 甲基化可作为浸润性乳腺小叶乳腺癌女性生存的生物标志物^[30]; 同样, 在葡萄膜黑色素瘤^[31] 及胆管癌^[32] 中, ISM1 均存在差异表达。这表明其对于肿瘤的预后及靶向分子治疗具有重要意义。

5 ISM1与细胞代谢

近几年 ISM1 与葡萄糖及脂质的代谢研究受到广泛关注, 其具有增加脂肪、葡萄糖摄取及抑制肝脏脂肪合成的双重作用。首先, ISM1 是一种脂肪因子, 能够激活独立于胰岛素和胰岛素样生长因子受体的 PI3K-AKT 信号转导途径, 通过将葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 转运到细胞表面增加脂肪细胞葡萄糖的摄取。GLUT4 是一种在人类中由 GLUT4 基因编码的蛋白质, 最早在脂肪组织及横纹肌中发现, 负责胰岛素调节的葡萄糖转运到细胞。若 ISM1 缺失则会导致葡萄糖不耐受、胰岛素诱导信号减少及脂肪细胞葡萄糖摄取受损; 通过对实验小鼠及临床数据的观察发现, ISM1 作为一种代谢相关激素, 循环水平受到营养和代谢变化的生理调节, 其表达与体重指数 (body mass index, BMI) 呈显著正相关而与葡萄糖水平无明显关联; 此外, 利用病毒表达载体转染小鼠研究发现, 循环中 ISM1 持续升高可改善小鼠的胰岛素

敏感性和肝脏脂肪沉积,在胰岛素存在时,ISM1可直接作用于肝细胞,上调合成代谢信号通路和蛋白质合成的同时,抑制甾醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 靶基因和脂质合成;注射重组 ISM1 可改善饮食诱导的肥胖小鼠的糖尿病及脂肪肝小鼠模型的肝脏脂肪变性,提示其具有治疗糖尿病和脂肪肝等代谢性疾病的潜力^[33]。2022年,Wang等^[34]开展了一项中国人群的研究,通过180例病例探讨 ISM1 与糖尿病相关性非酒精性脂肪性肝病的关系发现,血清 ISM1 的增加与糖尿病风险降低有关,但这不会降低糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病的风险,表明 ISM1 是 T2DM 的独立保护因子,因此 ISM1 有可能成为糖尿病早期诊断和管理的潜在标志物。

6 其他生物学功能

ISM1 是一种新的免疫相关因子,且在抗病毒免疫反应中起作用,为控制病毒感染提供靶点^[5]。人类和小鼠 ISM1 在屏障组织及淋巴细胞中产生,参与先天性与获得性免疫反应^[7]。在斑马鱼中的研究证明,重组 ISM1 (rISM1) 可降低病毒感染细胞中的细胞病变,减少病毒感染细胞和宿主中的病毒载量。同时,ISM1 还是一种肺部驻留的抗炎蛋白,选择性地触发肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AM) 的凋亡,阻断肺气肿的发展并保护肺功能^[35]。Rivera-Torruco 等^[36]研究表明,ISM1 细胞还参与对细菌攻击的应答,并发现产生 ISM1 的细胞与败血症等存在联系。

7 ISM1小结及展望

ISM1 广泛存在于脑、肺、眼和耳等多种组织中并呈现动态变化,其在胚胎发育及逆转衰老中具有潜在作用,同时在多种肿瘤中也被证实可以通过促进内皮细胞的凋亡来抑制新生血管的生成,起到抑制肿瘤生长的作用。然而,关于 ISM1 的具体作用机制及剪切释放过程的机理仍有待明确。对于 ISM1 来说,与 GRP78 及 $\alpha V\beta 5$ 相互作用的潜在机制及是否存在其他效应分子也是至关重要的。我们还应进一步将目光着眼于 ISM1 对于全身性疾病的影响,在明确 ISM1 的具体作用机制基础上探究其临床意义,发现在其他系统中不可或缺的作用,如心血管系统、免疫系统以及内分泌系统。ISM1 与新生血管及糖脂代谢的关系作为当前较为明确的研究受到广泛的关注,而糖尿病视网膜病变 (diabetic

retinopathy, DR) 作为一种由多因素共同作用的疾病,特征性临床表现为异常的视网膜新生血管生成,其发生与自由基、氧化应激及慢性炎症密切相关^[37]。随着年龄的增长,DR 的患病风险也逐渐增加^[38],与其他器官组织一样,衰老会改变视网膜的结构,从而使得细胞更容易受到氧化应激影响及引起线粒体功能障碍^[39]。视网膜中新生血管具有与肿瘤血管相似的特征,包括在缺氧、畸形、功能异常和炎症微环境下诱导生长^[40-41],过度的血管形成是导致疾病发生的根本原因,幼稚的血管进一步渗漏而造成出血及疾病恶化^[42]。视网膜新生血管作为疾病发生发展的根本原因,ISM1 因其生物学功能的多样性与之密切相关,因此,探究 ISM1 与视网膜新生血管的关系有望成为我们下一步的研究方向。同时,ISM1 在降糖及降脂方面均表现良好,并有望成为糖尿病早期诊断的生物标志物。

以上表明,ISM1 作为一种有潜在临床价值的新型内源性血管生成抑制剂及多种生物学标志物,在多种疾病中均可能作为关键的分泌蛋白,我们尤其看好其在糖尿病及糖尿病视网膜病变发生发展中的作用,尽管关于 ISM1 多种多样的作用机制及系统的研究尚显不足,但由于 ISM1 便于制备^[33]、抗癌谱广、耐受性好及无细胞毒药物的毒副作用等优点^[43],在未来潜力巨大。我们期待将有更多的研究专注于 ISM1 与全身各系统疾病的相关研究。

[参 考 文 献]

- [1] Pera EM, Kim JI, Martinez SL, et al. Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the *Xenopus* midbrain-hindbrain organizer. *Mech Dev*, 2002, 116: 169-72
- [2] Rossi V, Beffagna G, Rampazzo A, et al. TAIL1: an isthmin-like gene, containing type 1 thrombospondin-repeat and AMOP domain, mapped to ARVD1 critical region. *Gene*, 2004, 335: 101-8
- [3] Martinez C, González-Ramírez J, Marín ME, et al. Isthmin 2 is decreased in preeclampsia and highly expressed in choriocarcinoma. *Heliyon*, 2020, 6: e05096
- [4] Osorio L, Wu X, Wang L, et al. ISM1 regulates NODAL signaling and asymmetric organ morphogenesis during development. *J Cell Biol*, 2019, 218: 2388-402
- [5] Li C, Zhong S, Ni S, et al. Zebrafish *Ism1* is a novel antiviral factor that positively regulates antiviral immune responses. *Dev Comp Immunol*, 2021, 125: 104210
- [6] Osorio L, Wu X, Zhou Z. Distinct spatiotemporal expression of ISM1 during mouse and chick development. *Cell Cycle*, 2014, 13: 1571-82
- [7] Valle-Rios R, Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, et al. Isthmin 1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal

- tissues, and NK, NKT, and Th17 cells. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34: 795-801
- [8] Alev C, Wu Y, Kasukawa T, et al. Transcriptomic landscape of the primitive streak. *Development*, 2010, 137: 2863-74
- [9] Weidinger G, Thorpe CJ, Wuennenberg-Stapleton K, et al. The Sp1-related transcription factors sp5 and sp5-like act downstream of Wnt/ β -catenin signaling in mesoderm and neuroectoderm patterning. *Curr Biol*, 2005, 15: 489-500
- [10] Rossant J, Tam PP. Blastocyst lineage formation, early embryonic asymmetries and axis patterning in the mouse. *Development*, 2009, 136: 701-13
- [11] Kesavan G, Raible F, Gupta M, et al. Isthmin1, a secreted signaling protein, acts downstream of diverse embryonic patterning centers in development. *Cell Tissue Res*, 2021, 383: 987-1002
- [12] Pouget C, Peterkin T, Simões FC, et al. FGF signalling restricts haematopoietic stem cell specification via modulation of the BMP pathway. *Nat Commun*, 2014, 5: 5588
- [13] Lansdon LA, Darbro BW, Petrin AL, et al. Identification of Isthmin 1 as a novel clefting and craniofacial patterning gene in humans. *Genetics*, 2018, 208: 283-96
- [14] Li C, Song L, Zhou Y, et al. Identification of Isthmin1 in the small annual fish, *Nothobranchius guentheri*, as a novel biomarker of aging and its potential rejuvenation activity. *Biogerontology*, 2022, 23: 99-114
- [15] Wang X, Chang Q, Wang Y, et al. Late-onset temperature reduction can retard the aging process in aged fish via a combined action of an anti-oxidant system and the insulin/insulin-like growth factor 1 signaling pathway. *Rejuvenation Res*, 2014, 17: 507-17
- [16] Wang X, Du X, Zhou Y, et al. Time-dependent effects of late-onset dietary intake of salidroside on lifespan and age-related biomarkers of the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Oncotarget*, 2018, 9: 14882-94
- [17] Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 4-6
- [18] Xiang W, Ke Z, Zhang Y, et al. Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. *J Cell Mol Med*, 2011, 15: 359-74
- [19] Chen M, Zhang Y, Yu VC, et al. Isthmin targets cell-surface GRP78 and triggers apoptosis via induction of mitochondrial dysfunction. *Cell Death Differ*, 2014, 21: 797-810
- [20] Zhang Y, Chen M, Venugopal S, et al. Isthmin exerts pro-survival and death-promoting effect on endothelial cells through α 5 β 1 integrin depending on its physical state. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e153
- [21] Yuan B, Xian R, Ma J, et al. Isthmin inhibits glioma growth through antiangiogenesis *in vivo*. *J Neurooncol*, 2012, 109: 245-52
- [22] Berrun A, Harris E, Stachura DL. Isthmin 1 (ism1) is required for normal hematopoiesis in developing zebrafish. *PLoS One*, 2018, 13: e0196872
- [23] Li J, Xia Y, Huang Z, et al. Novel HIF-1-target gene *isthmin1* contributes to hypoxia-induced hyperpermeability of pulmonary microvascular endothelial cells monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 321: C671-C680
- [24] Zheng Y, Zheng Y, Lei W, et al. miR-1307-3p overexpression inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting ISM1 in colon cancer. *Mol Cell Probes*, 2019, 48: 101445
- [25] Wu Y, Liang X, Ni J, et al. Effect of ISM1 on the immune microenvironment and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 681240
- [26] Li H, Yu B, Li J, et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget*, 2014, 5: 2318-29
- [27] Wang YG, Wang T, Ding M, et al. *hsa_circ_0091570* acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging *hsa-miR-1307*. *Cancer Lett*, 2019, 460: 128-38
- [28] Backman S, Akerstrom T, Maharjan R, et al. RNA sequencing provides novel insights into the transcriptome of aldosterone producing adenomas. *Sci Rep*, 2019, 9: 6269
- [29] Durand J, Lampron A, Mazzucco TL, et al. Characterization of differential gene expression in adrenocortical tumors harboring β -catenin (CTNNB1) mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: E1206-11
- [30] Suman M, Dugue PA, Wong EM, et al. Association of variably methylated tumour DNA regions with overall survival for invasive lobular breast cancer. *Clin Epigenetics*, 2021, 13: 11
- [31] Luo H, Ma C. Identification of prognostic genes in uveal melanoma microenvironment. *PLoS One*, 2020, 15: e0242263
- [32] Long J, Huang S, Bai Y, et al. Transcriptional landscape of cholangiocarcinoma revealed by weighted gene coexpression network analysis. *Brief Bioinform*, 2021, 22: bbaa224
- [33] Jiang Z, Zhao M, Voilquin L, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. *Cell Metab*, 2021, 33: 1836-52 e11
- [34] Wang J, Du J, Ge X, et al. Circulating *Ism1* reduces the risk of type 2 diabetes but not diabetes-associated NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 890332
- [35] Lam TYW, Nguyen N, Peh HY, et al. ISM1 protects lung homeostasis via cell-surface GRP78-mediated alveolar macrophage apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2019161119
- [36] Rivera-Torruco G, Martínez-Mendiola CA, Angeles-Florian T, et al. Isthmin 1 is expressed by progenitor-like cells in the lung: phenotypical analysis of *isthmin 1*⁺ hematopoietic stem-like cells in homeostasis and during infection. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2909487
- [37] Joussem AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*, 2004, 18: 1450-2
- [38] Hashemi H, Khabazkhoob M, Nabovati P, et al. The prevalence of age-related eye disease in an elderly population. *Ophthalmic Epidemiol*, 2017, 24: 222-8
- [39] Wang Y, Grenell A, Zhong F, et al. Metabolic signature of

- the aging eye in mice. *Neurobiol Aging*, 2018, 71: 223-33
- [40] Chung AS, Ferrara N. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 563-84
- [41] Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 505-14
- [42] Rust R, Gantner C, Schwab ME. Pro- and antiangiogenic therapies: current status and clinical implications. *FASEB J*, 2019, 33: 34-48
- [43] Rao N, Lee YF, Ge R. Novel endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic potential. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36: 1177-90