



VEGF-B 线性模拟肽的设计、合成和抗血管新生活性研究

孟小力, 刘立丽, 王 磊

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 靶向抗血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 与血管内皮生长因子受体 (Vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs) 结合的抗血管新生抑制剂, 在治疗肿瘤和视网膜黄斑病变上具有重要的临床价值。为进一步探索更多新型高效的靶向 VEGFR 抑制剂, 采用计算机辅助药物设计 (Computer-aided drug design, CADD) 方法分析 VEGF-B 与 VEGFR1 的相互作用, 通过模拟 VEGF-B 关键位点设计多肽抑制剂, 合成得到 VEGF-B 线性模拟肽 Peptide 1, 并通过细胞实验评估线性模拟肽 Peptide 1 的靶向性和抗血管新生活性。结果表明: Peptide 1 的氨基酸序列为 Leu-Thr-Val-Glu-Leu-Met-Gly-Thr-Val-Ala-Lys-Gln-Leu-Val-Pro-Ser-NH₂, 纯度为 97.3%, 合成收率为 10.3%; Peptide 1 能特异性抑制 VEGF 与 VEGFR1 的结合, 半数抑制浓度 (Half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 为 21.9 μmol; Peptide 1 显著抑制了人脐静脉内皮细胞 (Human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的增殖、迁移及微管形成。该文探索了基于 VEGF-B 结构设计 VEGFR 多肽抑制剂的可行性与潜在应用价值, 为开发新型靶向抗血管新生多肽抑制剂提供了科学依据。

关键词: 抗血管新生; 血管内皮生长因子受体; 多肽抑制剂; 计算机辅助药物设计; 人脐静脉内皮细胞

中图分类号: TQ464.7; R914

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2025)11-0864-08

引文格式: 孟小力, 刘立丽, 王磊. VEGF-B 线性模拟肽的设计、合成和抗血管新生活性研究[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(6): 864-871.

Reference Format: MENG Xiaoli, LIU Lili, WANG Lei. Design, synthesis, and anti-angiogenic activity evaluation of a linear peptide mimicking VEGF-B[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(6): 864-871.

Design, synthesis, and anti-angiogenic activity evaluation of a linear peptide mimicking VEGF-B

MENG Xiaoli, LIU Lili, WANG Lei

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Anti-angiogenic inhibitors that target the binding of vascular endothelial growth factor (VEGF) to vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) have demonstrated significant clinical value in the treatment of tumors and retinal macular diseases. To further explore novel VEGFR-targeting inhibitors, this study employed computer-aided drug design (CADD) to analyze the interaction between VEGF-B and VEGFR1. The study also designed peptide inhibitor by mimicking key binding sites of VEGF-B, synthesizing a linear VEGF-B mimetic peptide named Peptide 1. The targeting specificity and anti-angiogenic activity of Peptide 1 were subsequently evaluated through cell experiments. The results showed that Peptide 1 had an amino acid sequence of Leu-Thr-Val-Glu-Leu-Met-Gly-Thr-Val-Ala-Lys-Gln-Leu-Val-Pro-Ser-NH₂, a purity of 97.3% and a yield of 10.3%. Peptide 1 specifically inhibited the binding of VEGF to VEGFR1, with a half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) value of 21.9 μmol.

收稿日期: 2025-04-22 网络出版日期: 2025-09-17

基金项目: 浙江理工大学青年创新专项项目(24202106-Y)

作者简介: 孟小力(1994—), 男, 湖北公安人, 硕士研究生, 主要从事抗肿瘤药物方面的研究。

通信作者: 王 磊, E-mail: wanglei@zstu.edu.cn

Moreover, Peptide 1 significantly suppressed the proliferation, migration, and tube formation of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) in cell assays. This study demonstrates the feasibility and application value of designing VEGFR-targeting peptide inhibitors based on the structure of VEGF-B, and provides a scientific basis for the development of novel peptide-based anti-angiogenic inhibitors.

Key words: anti-angiogenesis; vascular endothelial growth factor receptors; peptide inhibitor; computer-aided drug design; human umbilical vein endothelial cells

0 引言

抗血管新生药物是抗肿瘤靶向药物的重要组成部分,其作用机制明确,主要通过干预血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管内皮生长因子受体(Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)介导的信号通路,抑制新生血管的形成,阻断肿瘤组织的营养和氧气供给,进而抑制肿瘤的生长与转移^[1-2]。该类药物因具有靶点清晰、选择性强等优势,已广泛应用于临床,特别是在肝癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌和结肠癌等多种实体瘤的治疗中取得了显著疗效^[3-4]。

按作用机制和靶点的差异,目前市场上的抗血管新生药物主要分为 2 大类:一类为小分子酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKIs),如索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)和阿帕替尼(Apatinib)等,主要通过竞争性抑制 VEGFR 的酪氨酸激酶活性来阻断下游信号转导通路,从而抑制血管生成^[5-6];另一类为靶向阻断 VEGF 与 VEGFR 结合的单克隆抗体或融合蛋白类药物,如贝伐珠单抗(Bevacizumab)和阿柏西普(Aflibercept)等,通过中和 VEGF 或直接拮抗 VEGFR 来发挥抗血管新生活性^[7]。上述药物在临床上均取得一定疗效,但仍存在明显局限性。TKIs 作用靶点相对广泛,常伴有较差的靶向性、较强的毒副作用及耐药性问题^[8];抗体和融合蛋白类药物则面临价格昂贵、免疫原性强、组织穿透能力弱与生产成本高等缺陷^[9-10]。介于小分子与大分子抗体之间的多肽类药物,因其具有较强的靶向性、良好的组织穿透能力与较低的免疫原性,正逐渐成为抗血管新生药物研究中的新热点^[11-12]。

目前,靶向抗血管新生多肽抑制剂研究主要通过模拟 VEGFR 的天然配体,即模拟 VEGF 家族蛋白的关键结合区域,来设计特异性结合 VEGFR 的多肽抑制剂,以阻断 VEGF/VEGFR 的血管新生信号转导^[13-14]。其中 VEGF-A 和 VEGF-B 是 VEGF 家族中 2 个重要的血管新生促进因子^[15],基于

VEGF-A 结构设计的多肽抑制剂研究较多,而以 VEGF-B 为模板开发的 VEGFR 多肽抑制剂研究仍相对匮乏^[13]。

本文采用计算机辅助药物设计(Computer-aided drug design, CADD)方法分析 VEGF-B 与 VEGFR1 的相互作用的结合界面,设计了一条模拟 VEGF-B 关键结合位点的线性模拟肽 Peptide 1,通过固相合成的方法得到该多肽序列,并采用酶联免疫吸附实验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分析 Peptide 1 对 VEGF/VEGFR1 结合活性的靶向抑制作用,并通过微管实验、细胞增殖与细胞迁移实验验证其抗血管新生活性,以期为新型靶向抗血管新生多肽抑制剂研究与开发提供理论依据。

1 实验部分

1.1 材料及仪器

材料:Fmoc 保护氨基酸、O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)和 Rink Amide MBHA 树脂购自上海吉尔生化有限公司,细胞基质胶 Matrigel[®] 购自美国 Corning Incorporated 公司,人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC)购自上海富恒生物科技有限公司,VEGF、血管内皮生长因子受体 1 蛋白、生物素标记的 VEGF(btVEGF)蛋白购自美国 R&D 公司,辣根过氧化物酶标记链霉亲和素(HRP-Streptavidin)、化学发光底物(SuperSignal West Pico)购自美国 Thermo Scientific 公司,Tween-20、PBS、乙腈(色谱纯)与 N,N-二甲基甲酰胺(DMF,分析纯)购自上海阿拉丁试剂有限公司,内皮细胞培养基(ECM)和胎牛血清(FBS)购自美国 Gibco 公司。

仪器:二氧化碳细胞培养箱(美国 Thermo 公司)、酶标仪(杭州奥盛仪器有限公司)、荧光倒置显微镜(日本 Nikon 公司)、MD spectraMax L 化学发光酶标仪(美国 Molecular Devices)、二元半制备液相色谱系统(江苏汉邦科技股份有限公司)、高效液

相色谱仪(日本岛津 Shimadzu Corporation)和冻干机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.2 多肽设计

采用 Discovery Studio 分析 VEGF-B 与 VEGFR1 的结合界面,根据文献[16-17]的 VEGF-B

结构(PDB ID: 2C7W, 5T89)中可能与 VEGFR 有关键结合的位点序列(见图 1,框选区域结构;₃₅LTVELMGTVAKQLVPS₅₀),设计线性原序列模拟肽 Peptide 1,氨基酸序列为 LTVELMGTVAKQLVPS。

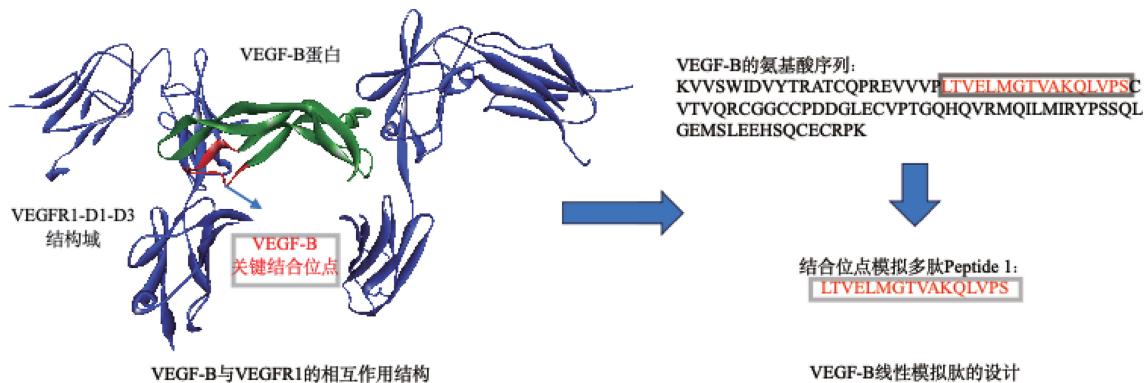


图1 CADD多肽设计示意图

1.3 Peptide 1 的合成和纯化

以 Rink Amide MBHA 树脂为固相载体, HBTU/DIPEA 为缩合试剂,采用常规的多肽固相合成步骤。从 Peptide 1 的 C 端的丝氨酸(Ser, S)开始逐步偶联至 N 端的亮氨酸(Leu, L)获得 Peptide 1 的肽树脂;肽树脂在真空干燥器中干燥后,以质量浓度 1 g/10 mL 的比例加入切割液(切割液由

TFA、EDT、TIS、H₂O 组成,体积比为 94%、2.5%、2.5%、1%),搅拌 2.5 h,过滤;取滤液以 1:10 的体积比加入甲基叔丁基醚沉淀粗肽,离心 1 次,再用甲基叔丁基醚洗涤,离心 3 次,得到 Peptide 1 的粗肽;粗肽经过制备液相系统纯化后,获得纯度≥95%的多肽组分,质谱确认分子量,冻干获得 Peptide 1 的白色粉末,Peptide 1 合成、切割及纯化的过程如图 2 所示。

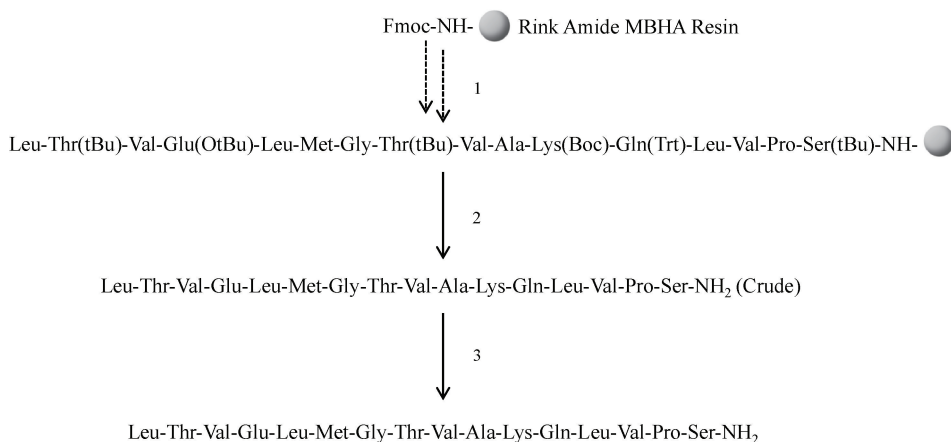


图2 Peptide 1 的合成、切割和纯化流程图

注:1. 多肽固相合成(SPPS), HBTU/DIEA; 2. 切割(Cleavage), 94% TFA, 2.5% water, 1% TIPS; 3. 纯化(Purification), Mobile Phase A: H₂O, 0.1% TFA; B: 80% CH₃CN, 20% H₂O, 0.1% TFA, Gradient: 10%~80% B in 40 min.

1.4 ELISA 法检测 Peptide 1 抑制 VEGF/VEGFR 结合

取 5 μ L VEGFR1(含 0.5 μ g VEGFR1)加入 10 mL PBS 中,混合均匀,以 100 μ L/孔加入到 96 孔酶标板中,放置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜包被 6~8 h, PBST 洗板 3 次,加入质量分数 3% BSA 溶液对酶标板进行封闭;将多肽样品用 PBST 进行稀释,配置成待测浓度的多肽溶液,与 btVEGF(质量浓度

1 μ g/mL)混合后,以 3 复孔/药物浓度,加到酶标板中孵育 2.5 h, PBST 洗涤 5 次,加入 HRP-Streptavidin 标记与 btVEGF 结合的 VEGFR,孵育 45 min;用 PBST 洗涤 5 次,加入化学发光底物 100 μ L/孔,在化学发光酶标仪测定化学发光值(Chemiluminescence, CL),具体方法参考文献[18]。多肽对 VEGF/VEGFR 的结合抑制率计算方式如下:

$$Disp/\% = \left(1 - \frac{CL_{peptide} - CL_{negative}}{CL_{positive} - CL_{negative}}\right) \times 100$$

其中: $CL_{peptide}$ 为不同药物组的化学发光值; $CL_{negative}$ 为空白组的化学发光值; $CL_{positive}$ 为阳性对照组的化学发光值; 计算结果 $Disp$ 为药物对 VEGF 与 VEGFR 的结合抑制率。

通过 Graphpad Pism 软件计算得到半数抑制浓度 (Half maximal inhibitory concentration, IC_{50}), 具体方法参考文献[19]。

1.5 Peptide 1 的细胞水平抗血管新生活性检测

1.5.1 Peptide 1 抑制细胞微管形成活性检测

取细胞基质胶 Matrigel[®] 在 4 °C 冰箱解冻, 用 ECM 培养基与 Matrigel 按体积进行 1:1 混匀后, 以 50 μ L/孔的量加入 96 孔板中, 在细胞培养箱中, 37 °C 孵育 1 h, 使其凝固; 取对数期生长的 HUVEC, 以细胞数 5000 个/孔进行铺板; 加入不同浓度的药物和含质量浓度 0.2 μ g/mL VEGF 的 ECM 培养基, 并设置对照组, 放入 5% CO_2 培养箱中, 37 °C 条件下培养 8 h, 拍照记录细胞的微管形成情况, 对单位面积内的微管数量进行计数。

1.5.2 Peptide 1 抑制细胞增殖的活性检测

取对数期生长的 HUVEC, 按照细胞数 3000 个/孔在 96 孔板上进行铺板, 加入不同浓度的药物和含质量浓度 0.2 μ g/mL VEGF 的 ECM 培养基并设置对照组, 放入 5% CO_2 培养箱中, 37 °C 培养 48 h, 取出 96 孔板, 按照 10 μ L/孔向孔板上每个孔加入 CCK-8 试剂, 反应 3~4 h, 并于 450 nm 波长光照下检测吸光值。

1.5.3 Peptide 1 抑制细胞迁移的活性检测

取对数期生长的 HUVEC, 接种于细胞培养 6 孔板, 在 5% CO_2 培养箱中, 37 °C 培养至细胞密度达到 100%, 在显微镜下用无菌枪头制造细胞划痕并拍照记录起始点 0 h 的划痕状态并计算划痕面积 S_{0h} ; 加入不同质量浓度的药物和含质量浓度 0.2 μ g/mL VEGF 的 ECM 培养基并设置对照组, 并于划痕后 12 h 拍照记录细胞划痕处的划痕区域面积 S_{12h} 。最终, 根据划痕区域面积 S 计算划痕修复率, 计算公式为:

$$R_{WH}/\% = \frac{S_{0h} - S_{12h}}{S_{0h}} \times 100$$

其中: R_{WH} 为划痕修复率; S_{0h} 为起始划痕区域面积; S_{12h} 为同一区域 12 h 后的划痕面积。

1.6 统计学分析

使用 GraphPad Prism 软件版本 8.00 处理结果。

结果的统计显著性通过单因素方差分析进行评估。

2 结果与讨论

2.1 Peptide 1 的合成和纯化

通过多肽固相合成步骤最终合成 35.6 mg Peptide 1, 收率为 10.3%。Peptide 1 的高效液相色谱图和质谱图如图 3 所示, 图 3(a) 中显示 Peptide 1 的保留时间为 14.137; 图 3(b) 中显示的主要离子峰为 $[M + 2H]^{2+}$ (m/z 864.3) 即为本文中合成的 Peptide 1。

2.2 Peptide 1 抑制 VEGF/VEGFR1 结合的活性检测

采用 ELISA 法检测 VEGF-B 线性模拟肽 Peptide 1 抑制 VEGF/VEGFR1 结合的活性, 结果如图 4 所示。在 0.1~100 μ mol 浓度下, Peptide 1 能有效抑制 VEGF 与 VEGFR1 的结合, 且抑制率呈现浓度依赖性, IC_{50} 达到了 21.9 μ mol。

2.3 Peptide 1 的细胞水平抗血管新生活性分析

2.3.1 Peptide 1 抑制细胞微管形成活性分析

肽类抑制血管生成能力的一个重要决定因素是它们抑制内皮形成微管的活性, 本文测试了 Peptide 1 在体外抑制 HUVEC 形成微管的能力, 结果如图 5 所示, 与不加药物的对照组比较, Peptide 1 在 3 个浓度下均对 HUVEC 的微管形成具有抑制作用, 且抑制能力随浓度升高而增强, 在 50 μ mol 浓度下, 其抑制微管的能力与 5 μ mol 浓度下的阳性药物贝伐单抗(Avastin)接近。

2.3.2 Peptide 1 抑制细胞增殖的活性分析

细胞增殖也是内皮细胞形成新生血管的重要特征参数, 需要通过 HUVEC 细胞增殖实验探究 Peptide 1 抑制 HUVEC 细胞增殖的能力, 以进一步明确其抗血管新生潜力。实验结果如图 6 所示, 图中显示 Peptide 1 在 2~50 μ mol 的剂量范围内以浓度依赖的方式抑制 HUVEC 细胞增殖, 但在 2 μ mol 浓度下, 抑制效果较弱。在 50 μ mol 浓度时, 与阳性药物 Avastin(5 μ mol) 具有相近的 HUVEC 增殖抑制能力。同时, 对比各组没有 VEGF 诱导的细胞增殖结果, 各组间没有显著性差异, 说明 Peptide 1 在该实验中的 2~50 μ mol 剂量范围内没有明显的细胞毒性。

2.3.3 Peptide 1 抑制细胞迁移的活性分析

内皮细胞迁移也是血管新生的重要特征之一, 本文也测试了 Peptide 1 对内皮细胞迁移的影响。结果如图 7 所示, 图中显示空白组的平均划痕修复率有 64.9%, 而阳性药物贝伐单抗(Avastin)组在 5 μ mol

浓度下,划痕修复率仅有 8.5%,说明阳性药物能显著抑制 HUVEC 细胞的迁移,Peptide 1 在 3 个浓度下也

能抑制 HUVEC 细胞迁移,且在 50 μmol 浓度下, HUVEC 细胞的划痕修复率仅有 4.2%。

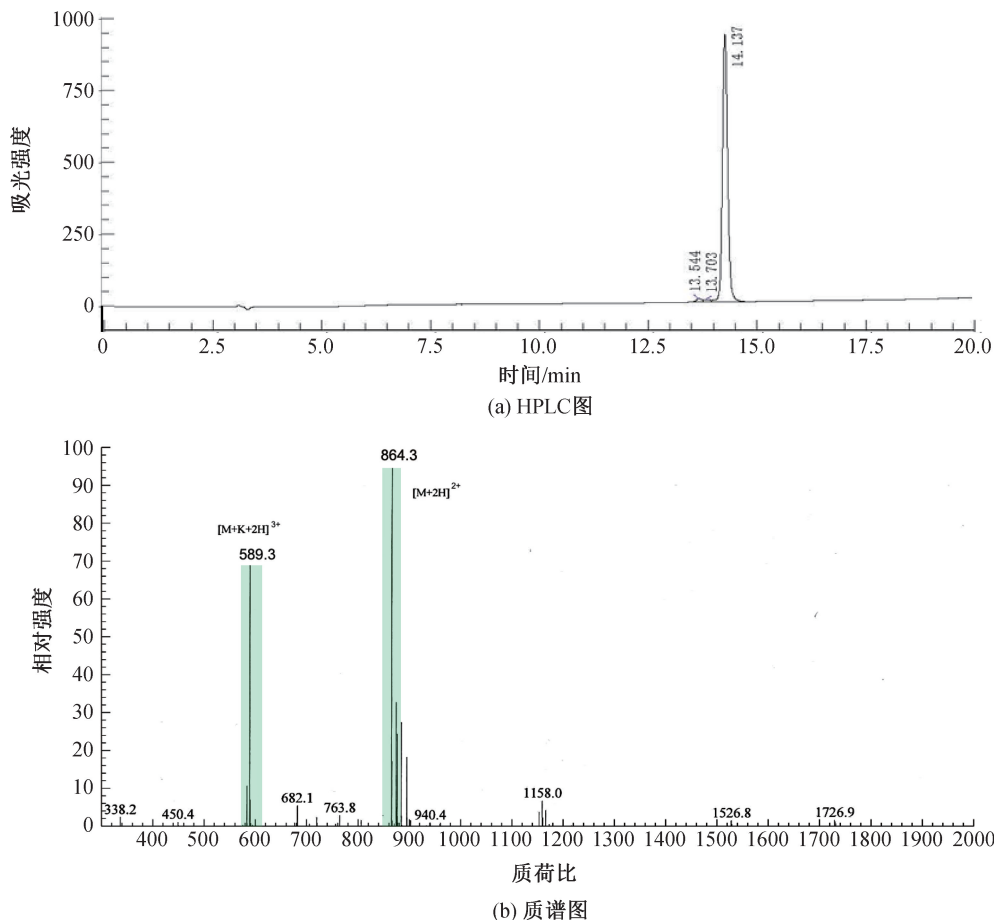


图3 Peptide 1 的 HPLC 和质谱图

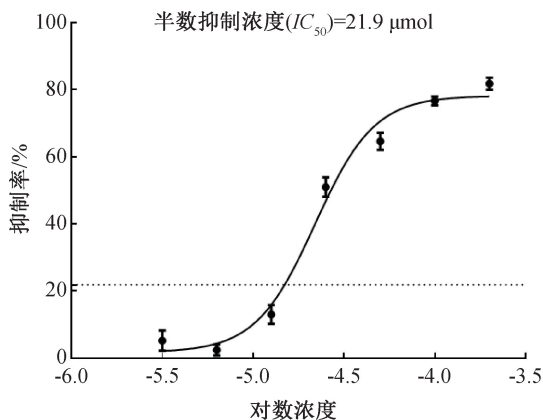


图4 ELISA 法检测 Peptide 1 抑制 VEGF/VEGFR1 结合的曲线图

3 讨论

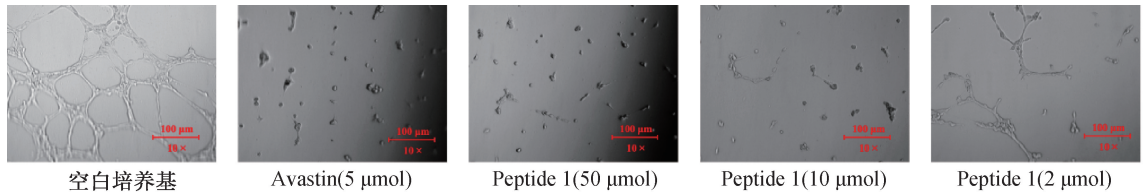
VEGF-B 作为 VEGF 家族中重要的促血管生成因子,与 VEGF-A 类似,能够高亲和力结合 VEGFR 并促进血管新生^[20]。VEGF-A 的结构和功能较早被解析,目前大多数靶向 VEGFR 的多肽

类抑制剂主要基于 VEGF-A 进行设计^[13]。CADD 兴起于 20 世纪 80 年代,广泛应用于药物研发的各个阶段,在多肽类药物的研发过程中展现出了巨大的潜力^[12]。多肽类药物的生物学活性取决于其三维构象,而 CADD 技术通过分子对接与分子动力学模拟过程可以动态解析多肽类药物与靶标的结合,为多肽类药物的发掘提供理论指导,有助于加速多肽药物的开发与应用^[21],本文通过 CADD 技术解析了 VEGF-B 与 VEGFR1 的晶体结构,设计并合成了一条模拟 VEGF-B 关键结合位点的线性多肽 Peptide 1 (Leu-Thr-Val-Glu-Leu-Met-Gly-Thr-Val-Ala-Lys-Gln-Leu-Val-Pro-Ser-NH₂)。

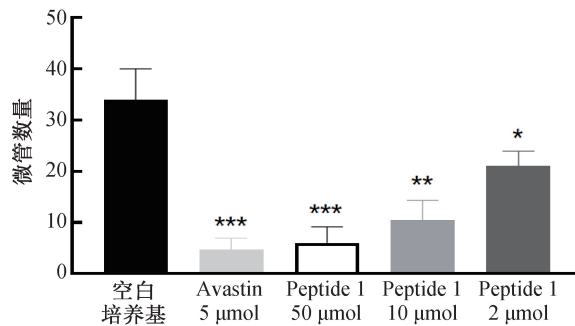
Peptide 1 能有效抑制 VEGF 与 VEGFR1 的结合, IC_{50} 达到了 21.9 μmol 。与其他报道的靶向 VEGF/VEGFR 的多肽抑制剂相比^[22],Peptide 1 比 A-cL1 (IC_{50} = 50.4 μmol) 和 P-cL1 (IC_{50} = 56.0 μmol) 多肽的活性更高,但比环肽 B-cL1 (IC_{50} = 10.5 μmol) 略低,说明该 VEGF-B 线性模拟肽 Peptide 1 也是一种具有应用潜力的靶向

VEGF/VEGFR 结合的多肽抑制剂。微管形成、细胞增殖和细胞迁移实验证明本文合成的 Peptide 1 具有明确的抗血管新生活性, 50 μmol 浓度下可以达到与阳性药物 Avastin 一致的作用。但该剂量要远高于阳性药物 Avastin 的使用剂量。这可能与他们的作用机制不同有关,

VEGF-A 是病理性血管生成(如肿瘤、糖尿病视网膜病变)的核心靶点, 其药物主要用于阻断异常血管增生^[23]。而 VEGF-B 在心脏和肌肉中高表达, 可能通过调节能量代谢发挥作用, 而非直接促进血管增生, 基于 VEGF-B 开发的药物有望弥补 VEGF-A 药物的不足^[24]。



(a) HUVEC 细胞在不同实验组处理后的微管图



(b) 各组的微管数量统计图

图 5 Peptide 1 对 HUVEC 形成微管能力的影响

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 和 **** $P < 0.0001$ 被视为显著和“ns”表示不显著。

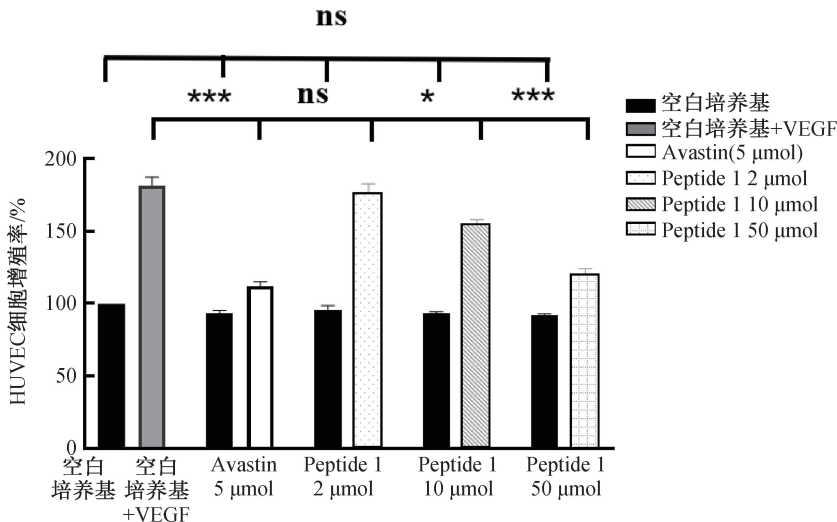


图 6 Peptide 1 抑制 HUVEC 细胞增殖的柱状图

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 和 **** $P < 0.0001$ 被视为显著, “ns”表示不显著。

Peptide 1 氨基酸序列完全由天然的 L-型氨基酸组成, 在体内可能面临稳定性较差、半衰期短和易被蛋白酶降解等问题^[25], 这些问题可能显著限制其潜在的体内功效和治疗应用价值。后续研究可通过结构优化策略进一步提升其性能, 例如采用侧链环化、D-型氨基酸替代、N 端修饰等手段, 以增强多肽

的酶稳定性、生物利用度及靶向活性^[26]。

4 结论

本文通过分析 VEGF-B 与 VEGFR 的结合模型设计了一条模拟 VEGF-B 关键结合位点的线性 Peptide 1, 采用固相合成的方法获得该多肽, 并通过

ELISA 实验和细胞实验分析该多肽的靶向性和抗血管新生活性,主要结论如下:

a)成功合成了线性多肽 Peptide 1,合成总收率为 10.3%,纯度 $\geq 95\%$ 。

b)Peptide 1 可以靶向抑制 VEGF 与 VEGFR1 结合,对 VEGF/VEGFR1 的 IC_{50} 达到 $21.9 \mu\text{mol}$ 。

c) $50 \mu\text{mol}$ 的 Peptide 1 在抑制微管的能力与 $5 \mu\text{mol}$ 的阳性药物 Avastin 接近;在 $2 \sim 50 \mu\text{mol}$ 的剂量范围内 Peptide 1 以浓度依赖的方式抑制 HUVEC 细胞增殖; $50 \mu\text{mol}$ 的 Peptide 1 抑制 HUVEC 细胞迁移的能力与 $5 \mu\text{mol}$ 的阳性药物 Avastin 接近。

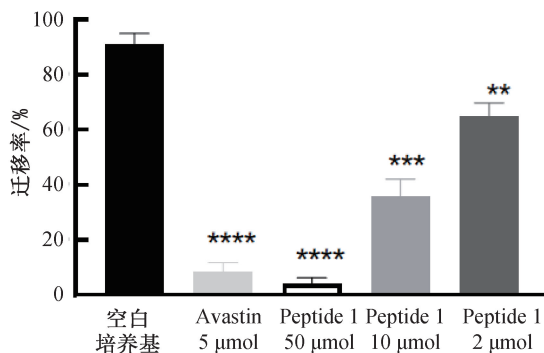
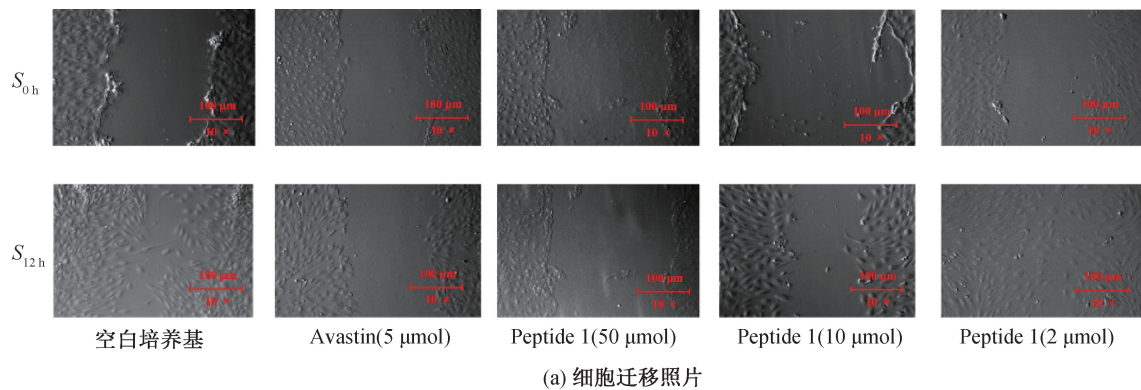


图 7 Peptide 1 对 HUVEC 细胞迁移的影响

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 和 **** $P < 0.0001$ 被视为显著,“ns”表示不显著。

本文通过 CADD 技术和固相合成方法成功合成一条模拟 VEGF-B 关键结合位点且具有明确抗血管新生活性的线性多肽 Peptide 1,开发新型靶向抗血管新生多肽抑制剂提供科学依据。

参考文献:

- [1] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8: 198.
- [2] Mabeta P, Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: Implications for cancer therapy [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(24): 15585.
- [3] 蓝雪灵, 黄燕妮, 朱敏敏, 等. 抗 VEGF 及其受体分子靶向药物治疗肝癌机制的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29 (6): 707-714.
- [4] 鄢闻嘉, 罗德伦, 冯加劲, 等. 眼底抗血管内皮生长因子药物应用与创新 [J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(8): 701-707.
- [5] Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule

- protein kinase inhibitors: A 2025 update [J]. Pharmacological Research, 2025, 216: 107723.
- [6] Thakur A, Rana M, Mishra A, et al. Recent advances and future directions on small molecule VEGFR inhibitors in oncological conditions [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 272: 116472.
- [7] Wang L, Liu W Q, Broussy S, et al. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1307860.
- [8] Goldman A, Bomze D, Dankner R, et al. Cardiovascular toxicities of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: A retrospective, pharmacovigilance study [J]. Targeted Oncology, 2021, 16(4): 471-483.
- [9] Zhang Z, Wu Y, Lyu Y L, et al. Efficacy and safety of intravitreal HLX04-O, an anti-VEGF monoclonal antibody, for the treatment of wet age-related macular degeneration [J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(9): 1549-1553.
- [10] Qi S, Deng S, Lian Z, et al. Novel drugs with high efficacy against tumor angiogenesis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(13): 6934.

- [11] Wang L, Wang N, Zhang W, et al. Therapeutic peptides: Current applications and future directions [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1):48.
- [12] Lau J L, Dunn M K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, 26(10): 2700-2707.
- [13] Di Stasi R, De Rosa L, D'Andrea L D. Structure-based design of peptides targeting VEGF/VEGFRs [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 851.
- [14] Ye X, Gaucher J F, Vidal M, et al. A structural overview of vascular endothelial growth factors pharmacological ligands: From macromolecules to designed peptidomimetics [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6759.
- [15] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [16] Iyer S, Darley P I, Acharya K R. Structural insights into the binding of vascular endothelial growth factor-B by VEGFR-1 (D2): recognition and specificity [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(31): 23779-23789.
- [17] Markovic-Mueller S, Stutfeld E, Asthana M, et al. Structure of the full-length VEGFR-1 extracellular domain in complex with VEGF-A [J]. *Structure*, 2017, 25(2): 341-352.
- [18] Goncalves V, Gautier B, Garbay C, et al. Development of a chemiluminescent screening assay for detection of vascular endothelial growth factor receptor 1 ligands [J]. *Analytical Biochemistry*, 2007, 366(1): 108-110.
- [19] Cho K, Choi E S, Kim J H, et al. Numerical learning of deep features from drug-exposed cell images to calculate IC₅₀ without staining [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 6610.
- [20] Wang L, Xu M, Hu H, et al. A cyclic peptide epitope of an under-explored VEGF-B loop 1 demonstrated in vivo anti-angiogenic and anti-tumor activities [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 734544.
- [21] Hasan M R, Alsaiani A A, Fakhurji B Z, et al. Application of mathematical modeling and computational tools in the modern drug design and development process [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4169.
- [22] Wang L, Zhou L, Reille-Seroussi M, et al. Identification of peptidic antagonists of vascular endothelial growth factor receptor 1 by scanning the binding epitopes of its ligands [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(15): 6598-6606.
- [23] Lacson E Jr, Wang W, Hakim R M, et al. Associates of mortality and hospitalization in hemodialysis: Potentially actionable laboratory variables and vascular access [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009, 53(1): 79-90.
- [24] Murthy V L, Naya M, Taqueti V R, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2518-2527.
- [25] Xiao W, Jiang W, Chen Z, et al. Advance in peptide-based drug development: Delivery platforms, therapeutics and vaccines [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 74.
- [26] Al Musaimi O, Lombardi L, Williams D R, et al. Strategies for improving peptide stability and delivery [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1283.

团队介绍

王磊博士团队专注于多肽抗血管新生药物研究,主要研究方向包括多肽药物设计、多肽合成和方法学开发等。王磊,2013年获法国优秀自费留学生转国家公派博士研究生奖学金资助,在法国巴黎笛卡尔大学(现更名为巴黎西岱大学)攻读博士学位,于2016年获法国巴黎笛卡尔大学药物化学博士学位,并于同年归国服务。团队承担中国博士面上基金项目1项,浙江省自然科学基金1项,企业合作项目5项;发表SCI论文20余篇,其中高被引和ESI热点论文1篇。团队长期致力于多肽药物研究,在多肽抗血管新生研究领域具有国际领先优势。

(责任编辑:张会巍)