

# Netrin-1 在眼病中的研究进展

黄孔乾<sup>1,2</sup>, 徐帆<sup>2</sup>, 崔凌<sup>2</sup>, 钟海彬<sup>2</sup>

引用:黄孔乾,徐帆,崔凌,等. Netrin-1 在眼病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(1):62-66

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760172, 81760178);广西自然科学基金项目(No.2018GXNSFAA281128)

作者单位:<sup>1</sup>(541199)中国广西壮族自治区桂林市,桂林医学院;<sup>2</sup>(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西壮族自治区人民医院眼科

作者简介:黄孔乾,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:视网膜玻璃体疾病的诊治。

通讯作者:钟海彬,毕业于华中科技大学,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病的临床诊治. [guixizhong@126.com](mailto:guixizhong@126.com)

收稿日期:2021-04-04 修回日期:2021-11-30

## 摘要

Netrin-1 是神经轴突的导向因子,为一种由细胞底板分泌的可溶性蛋白,属于 Netrins 家族中研究最为广泛的一员。Netrin-1 具有受体多样性,其与不同的受体结合可以激活不同的生物学效应,从而发挥多种功能。近年来研究发现,Netrin-1 与神经轴突导向、炎症反应、新生血管形成、细胞凋亡等反应密切相关,不仅可在中枢神经系统发挥作用,还与许多系统疾病如呼吸道系统、心血管系统等疾病有关,使其成为治疗这些疾病的重要靶点。在眼科领域,Netrin-1 与视神经发育不全(O NH)、角膜疾病、糖尿病视网膜膜病变(DR)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)、视网膜母细胞瘤(RB)等疾病紧密联系,且在预防及治疗这些疾病中具有非常广阔的应用前景。在本篇综述中,我们将探讨 Netrin-1 与眼科疾病的联系及其作用。

关键词:Netrin-1;角膜疾病;糖尿病视网膜膜病变;视神经发育不全;年龄相关性黄斑变性;视网膜母细胞瘤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.12

## Research progress of Netrin - 1 in eye diseases

Kong-Qian Huang<sup>1,2</sup>, Fan Xu<sup>2</sup>, Ling Cui<sup>2</sup>, Hai-Bin Zhong<sup>2</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81760172, 81760178); Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No.2018GXNSFAA281128)

<sup>1</sup>Guilin Medical College, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Hai-Bin Zhong. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. [guixizhong@126.com](mailto:guixizhong@126.com)

Received: 2021-04-04 Accepted: 2021-11-30

## Abstract

• Netrin-1 is a neuronal axon guidance factor, a soluble protein secreted by the cell floor, and is among the most widely studied members of the Netrins family. Netrin-1 has the diversity of receptors, and its binding to different receptors can activate different biological effects, resulting in multiple functions. Recent studies have revealed that Netrin-1 is closely associated with neural axon guidance, inflammatory responses, neovascularization, apoptosis, and other responses. It can act not only in the central nervous system, but also in many systemic diseases such as those of the respiratory and cardiovascular systems, making it an important target for the treatment of these diseases. In the field of ophthalmology, Netrin-1 is closely associated with optic nerve hypoplasia (ONH), corneal disease, diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (ARMD), and retinoblastoma (RB), and has very promising applications in the prevention and treatment of these diseases. In this review, we will explore the association of Netrin-1 with ocular diseases and its role.

• KEYWORDS: Netrin-1; corneal diseases; diabetic retinopathy; optic nerve hypoplasia; age-related macular degeneration; retinoblastoma

Citation: Huang KQ, Xu F, Cui L, et al. Research progress of Netrin-1 in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1):62-66

## 0 引言

Netrin-1 是 Netrins 家族中研究最为广泛的一员<sup>[1]</sup>。Netrin-1 最初作为神经系统发育过程中的导航信号而闻名<sup>[2]</sup>,随着研究不断深入,其他功能也逐渐被发现。已有研究表明,Netrin-1 不仅参与神经系统轴突的导向<sup>[3]</sup>,还参与了炎症<sup>[4]</sup>、新生血管形成<sup>[5]</sup>、癌症<sup>[6]</sup>等相关疾病。在眼科疾病中,Netrin-1 与视神经发育不全(optic nerve hypoplasia, ONH)、角膜疾病、糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)及视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)等疾病密切相关,是一个潜在的治疗靶点。本文就 Netrin-1 与眼科疾病的联系及作用进行综述。

## 1 Netrin-1 的定义和功能

Netrin-1 是一种层黏连蛋白相关的黏性蛋白<sup>[7]</sup>,是 Netrins 家族中最早被人们发现的成员。人类的 Netrin-1 由位于第 17 号染色体上的 NTN1 基因所编码<sup>[1]</sup>。Netrin-1 在 N-端含有层黏连蛋白结构域(LN, 又称结构域 VI),其后是三个富含半胱氨酸的层黏连素型表皮生长因子样模块(LE1、LE2 和 LE3, 又称结构域 V),在 C-末端含有一个带正电荷的结构域(LC),而其整体结构为一个细

长的花状,两端有受体结合位点<sup>[8]</sup>。

Netrin-1的受体具有多样性。在哺乳动物中,结直肠癌缺失基因(deleted in colorectal carcinoma, DCC)家族和不协调的UNC5(uncoordinated-5)家族是Netrin-1的主要受体<sup>[9]</sup>。而DCC受体家族包括DCC和neogenin两个受体<sup>[10]</sup>。受体UNC5家族由UNC5A、UNC5B、UNC5C和UNC5D组成<sup>[11]</sup>。此外,还有唐氏综合征细胞黏附分子(DSCAM)、腺苷2B受体(A2BAR)、整合素( $\alpha 6\beta 3$ 和 $\alpha 3\beta 1$ )和小脑蛋白4(CBLN4)等受体。Netrin-1受体的多样性与其功能多样性密切相关。

Netrin-1可与不同受体结合激活不同的生物学效应。Netrin-1不仅参与调控轴突的生长发育,还参与了细胞的迁移、增殖及凋亡过程。当Netrin-1与DCC结合时,可介导轴突的定向诱导,而当Netrin-1与UNC5或与UNC5和DCC同时结合时,则可引起排斥效应<sup>[12-13]</sup>。Netrin-1可与不同受体结合介导炎症及新生血管生成。Netrin-1与A2BAR结合参与调节炎症反应及上皮细胞的增殖和迁移<sup>[14]</sup>,与UNC5B结合可介导新生血管形成<sup>[15]</sup>,与neogenin结合可促进小鼠皮层的血管稳态和功能<sup>[16]</sup>。此外,Netrin-1及其DCC受体还与癌症发生发展有关<sup>[16]</sup>。

## 2 Netrin-1与视神经发育不全

Netrin-1可在眼底视网膜组织中表达。研究表明,在视网膜发育过程中,视盘细胞表达Netrin-1,视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)轴突表达DCC<sup>[17]</sup>。Miloudi等<sup>[18]</sup>研究发现,在鼠中,Netrin-1不仅可在胚胎期视网膜中表达,还可在成熟视网膜中高水平表达。此外,Netrin-1的DCC受体的mRNA及蛋白在视网膜也有较高的表达<sup>[13]</sup>。

Netrin-1是视神经发育不可或缺的神轴突导向因子。Netrin-1在Netrins家族中具有最强的促进轴突延伸的趋化能力<sup>[19]</sup>,是神经轴突定向生长和神经元迁移的中介。在视神经发育过程中,由RGCs轴突生长到达视盘而形成视神经。视神经乳头表达的Netrin-1是RGCs轴突离开视网膜进入视神经所必需的神经导向因子。Netrin-1与DCC结合对发育中的视网膜内新生神经元的迁移发挥着指导作用<sup>[20]</sup>,而Netrin-1对DCC的依赖性反应介导了胚胎期RGCs轴突向视神经的生长<sup>[17]</sup>。已有研究表明,在胚胎期视神经裂闭合过程中,Netrin-1作为一种具有吸引力的信号,能引导RGCs轴突延伸到视神经乳头<sup>[17,21]</sup>,并引导RGCs集中神经纤维,退出发育中的眼球<sup>[22]</sup>。并且,Netrin-1/DCC能引导RGCs穿过视盘,甚至穿过视顶盖,到达中枢神经系统<sup>[23-24]</sup>,是眼球与中枢神经系统建立联系的重要基础。然而,当在胚胎发育中缺乏Netrin-1时,RGCs轴突不能正确地离开视盘,可导致ONH<sup>[17]</sup>。由于目前的治疗手段有效,对许多视神经损伤疾病的疗效差,Netrin-1介导了视神经生长发育的过程,未来有望在视神经损伤与再生领域中发挥作用。

## 3 Netrin-1与角膜疾病

角膜组织是重要的光学通路,因此,角膜疾病愈合情况与视力预后息息相关。Netrin-1作为多功能的蛋白质分子可在多种组织中表达,并在许多系统疾病中扮演重要角色。同样,Netrin-1不仅在角膜组织中表达且角膜疾病中发挥着重要作用。

Netrin-1及其受体在正常及损伤的角膜组织中均可表达。Han等<sup>[25]</sup>在正常大鼠角膜中研究发现,Netrin-1 mRNA和受体UNC5B mRNA主要在角膜基质细胞中表达,而大多数Netrin-1蛋白和受体UNC5B蛋白在角膜上

皮细胞中被检测到,因此认为,Netrin-1主要由角膜细胞产生并分泌到细胞外基质中。随后,Zhou等<sup>[26]</sup>在免疫荧光染色中亦发现Netrin-1蛋白在正常小鼠角膜上皮细胞(corneal epithelial cells, CECs)中表达。同时,Netrin-1及其受体也可在损伤的角膜组织中表达。Han等<sup>[25]</sup>在大鼠角膜碱烧伤模型中发现Netrin-1及其UNC5B受体表达,但其表达水平较正常角膜下降。此外,Netrin-1及其受体亦可在感染性角膜炎中表达。Zhou等<sup>[26]</sup>发现Netrin-1及其A2BAR在真菌感染的小鼠角膜组织中表达,并且,在真菌刺激后,Netrin-1的表达水平先下降后增加,而A2BAR表达水平则升高。Netrin-1及其受体在角膜组织中表达是其在角膜疾病中发挥作用的基础。

**3.1 Netrin-1与角膜上皮损伤** 角膜上皮损伤是眼部疾病及视力损害的重要原因之一。在角膜上皮损伤后,角膜透明性的维持极大程度上依赖于上皮创面的最佳愈合。角膜伤口愈合不当可导致不可逆转的角膜混浊和视力下降,甚至视力丧失。有研究表明,上皮细胞的功能受到Netrin-1的调控<sup>[24]</sup>。在角膜上皮中,Netrin-1亦参与了其功能的调节。

Netrin-1能够促进动物模型中角膜上皮创面的愈合。在角膜碱烧伤动物模型中,Han等<sup>[25]</sup>研究发现,Netrin-1可减少碱烧伤诱导的CECs凋亡,并能上调表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)表达,促进创面愈合。随后,Yun<sup>[27]</sup>在角膜上皮损伤的小鼠模型中,予结膜下注射Netrin-1,发现其可促进CECs增殖、迁移,加速小鼠角膜上皮愈合,且在无菌创面模型中,伤口闭合率更高,CECs凋亡减少。

此外,Netrin-1能够促进人类角膜上皮细胞(human corneal epithelial cells, HCECs)的增殖迁移。Zhou等<sup>[26]</sup>研究发现,当外源性应用Netrin-1时,可显著促进HCECs的增殖、迁移。而Netrin-1对HCECs的影响与其浓度有关。Yun<sup>[27]</sup>发现HCECs的活性与Netrin-1浓度相关,在体外应用低浓度Netrin-1可增加HCECs的活性,而高浓度则可降低其活性。然而,这种剂量依赖性的机制及原因目前并未清楚。但Netrin-1在角膜上皮再生中的作用,为治疗持续性角膜上皮缺损提供了新方法及新思路。

**3.2 Netrin-1与角膜炎症** Netrin-1作为重要的炎症调节因子,参与了炎症反应过程的调控<sup>[28]</sup>。在炎症病理过程中,Netrin-1作为一种抗炎因子发挥着保护组织细胞的作用<sup>[29-30]</sup>。研究发现,Netrin-1不仅是牙周炎症的标志<sup>[31]</sup>,也是治疗炎症性关节炎的新靶标<sup>[32]</sup>。在角膜炎症反应,Netrin-1亦发挥着调节作用。适当的炎症反应有利于杀灭外来病原体,而过度炎症反应则对眼睛结构和功能造成严重损害<sup>[33]</sup>。研究发现,外源性应用Netrin-1可减少角膜碱烧伤大鼠眼表面中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞浸润,缓解角膜炎症<sup>[25]</sup>。同时,外源性Netrin-1对内源性Netrin-1存在正反馈作用,当外源性Netrin-1应用于大鼠角膜时可诱导内源性Netrin-1 mRNA和UNC5B受体表达,这种正反馈作用对治疗角膜碱烧伤具有重要意义<sup>[25]</sup>。在感染性角膜炎中Netrin-1亦起着重要作用。Zhou等<sup>[26]</sup>研究发现,在烟曲霉菌感染的小鼠角膜中,外源性应用Netrin-1可减轻炎症反应,减少中性粒细胞浸润和促炎因子的表达,并且,Netrin-1可通过A2BAR受体发挥调节角膜炎症的作用。角膜炎症性疾病是眼科的常见病、多发病,炎症控制不佳可导致角膜穿孔、眼内炎等严重并发症,而Netrin-1在角膜炎症的调节作用,对治疗角膜炎症性疾病具有重大的潜力。



**3.3 Netrin-1 与角膜新生血管** 角膜新生血管是一种严重威胁视力的眼病,也是人们日益关注的突出问题<sup>[34]</sup>。角膜新生血管的形成是由促血管生成因子与抗血管生成因子之间的自然及动态平衡紧密调控的<sup>[27]</sup>。许多研究表明,Netrin-1 与新生血管的形成密切相关<sup>[5,35-36]</sup>。Netrin-1通过调控促血管生成因子与抗血管生成因子的表达水平,参与调控角膜新生血管的形成。已有研究证实,Netrin-1 是一种血管生成因子,可独立诱导新生血管生成,在与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合时,可增强新生血管形成效应<sup>[37]</sup>。而色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种强有效的血管生成抑制剂,具有对抗 VEGF 的血管生成作用<sup>[38]</sup>。Han 等<sup>[25]</sup>研究发现,在角膜碱烧伤大鼠中,Netrin-1 下调了角膜碱烧伤后 VEGF 的表达水平,上调了 PEDF 的表达水平,使角膜损伤后 VEGF 和 PEDF 恢复平衡,逆转角膜新生血管的形成,促进新生血管的消退。目前,角膜新生血管的治疗是棘手的难题,在将来,Netrin-1 有望成为治疗角膜新生血管的新靶点。

**3.4 Netrin-1 与糖尿病角膜病变** 在糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者中,超过 70%的患者会发生角膜病变(diabetic keratopathy, DK),表现为角膜知觉受损、持续性上皮缺损及反复糜烂<sup>[39-40]</sup>。Zhang 等<sup>[14]</sup>在 DM 小鼠模型的角膜中发现,Netrin-1 表达水平较正常小鼠角膜下降,且高糖能阻断创伤诱导的 Netrin-1 表达上调。因此,Netrin-1 与 DK 息息相关。

Netrin-1 可促进 DK 上皮损伤愈合。在 DK 中,最为人所知的特征之一是由 EGFR、ERK 和 PI3K/AKT 信号通路激活受损而导致的角膜再上皮化延迟<sup>[41]</sup>。因此,重新激活这些信号通路则可促进 DM 的角膜上皮愈合。有研究表明,外源性应用 Netrin-1 可通过重新激活高糖处理的 CECs 中 ERK 和 EGFR 的磷酸化,促进 CECs 的增殖及迁移,进而加速 DM 小鼠角膜上皮的损伤愈合<sup>[14]</sup>。此外,Netrin-1 可通过 A2BAR 介导 DM 角膜损伤的炎症反应,减少 DM 小鼠 CECs 的中性粒细胞浸润,促进 M<sub>2</sub>型巨噬细胞的转化,同时可抑制促炎因子的表达<sup>[14]</sup>,从而促进 DM 角膜上皮的修复。DM 患者角膜上皮损伤愈合能力较正常人差,角膜上皮持续糜烂,不仅增加感染的风险,还严重的影响患者视功能,因此,促进角膜上皮愈合是治疗的关键。Netrin-1 在 DM 角膜上皮愈合中的积极作用,有望成为治疗 DK 的重要手段。

Netrin-1 可参与调节 DK 的角膜神经纤维的再生修复<sup>[14]</sup>。DK 的典型特征是角膜神经纤维密度降低及角膜知觉下降<sup>[42-43]</sup>。同时,角膜神经功能障碍与 DM 角膜上皮的损伤愈合息息相关。Zhang 等<sup>[14]</sup>研究发现,CECs 表达的 Netrin-1 维持了角膜上皮神经支配的动态平衡,而高血糖引起 CECs 中 Netrin-1 的表达减少可能参与了 DM 角膜神经纤维的下降,当外用 Netrin-1 可促进 DM 小鼠角膜神经纤维的再生。角膜神经纤维的再生修复是临床治疗的难点,治疗手段有效,治疗效果差。因此,Netrin-1 对角膜神经纤维再生修复的作用将为广大 DK 患者带来福音。

#### 4 Netrin-1 与 DR

DR 是糖尿病最常见的并发症之一。最近,美国糖尿病协会把 DR 定义为一种高度特异的神经血管并发症<sup>[44]</sup>。神经元引导信号 Netrin-1 是介导神经血管通讯的效应分子<sup>[45]</sup>,与 DR 的发生发展密切相关。并且,有研究表明,Netrin-1 是 DR 新的治疗靶点<sup>[46]</sup>。

Netrin-1 可在 DR 玻璃体及视网膜中表达。Liu 等<sup>[47]</sup>

研究发现,在 DR 缺血无灌注区增加的同时,可刺激视网膜内 Netrin-1 的合成和分泌增加,导致玻璃体内 Netrin-1 水平升高。亦有研究表明,Netrin-1 蛋白及其 mRNA 在 DR 大鼠的视网膜中表达上调,并较正常组明显升高<sup>[48]</sup>。此外,有研究发现,DM 可诱导 Netrin-1 及其受体 UNC5B 表达上调<sup>[18]</sup>,导致病理性新生血管形成。

Netrin-1 可保护 DR 视网膜屏障及降低微血管通透性。周贤慧等<sup>[49]</sup>研究发现,当外源性应用 Netrin-1 时,可对早期 DM 大鼠的血视网膜屏障起保护作用。随后,周贤慧等<sup>[50]</sup>还发现,当玻璃体腔注射外源性 Netrin-1 时,DM 大鼠视网膜血管通透性显著降低,且该作用与 Netrin-1 浓度相关,当外源性 Netrin-1 浓度越高对视网膜血管的保护作用可能就越显著。同时,Cao 等<sup>[46]</sup>研究表明,在 DM 大鼠玻璃体中注射大量外源性 Netrin-1 时,视网膜血管通透性可显著降低,并且,Netrin-1 还可通过降低 VEGF 的表达水平而降低视网膜通透性。此外,视网膜血管通透性与 Netrin-1 浓度相关。Yu 等<sup>[51]</sup>在 DR 大鼠玻璃体腔中注射不同浓度 Netrin-1,发现低浓度(0.1 μg/mL) Netrin-1 处理组的大鼠视网膜中 VEGF-A 浓度明显高于 PBS 组,视网膜血管通透性增加;而较高浓度(5 μg/mL) Netrin-1 处理组可显著抑制 VEGF-A 表达,视网膜血管通透性降低。血视网膜屏障损害是 DR 发生发展的重要原因,修复屏障、减轻视网膜渗漏是目前治疗 DR 的关键所在。Netrin-1 通过血视网膜屏障的保护作用,减轻视网膜血管通透性,可见,Netrin-1 是预防及治疗 DR 重要靶点。

Netrin-1 参与调节 DR 的炎症反应。缺氧是 DR 发生发展的重要原因之一,研究表明,缺氧可通过缺氧诱导因子诱导 Netrin-1 的表达,进而通过 NF-κB 和 COX-2/PGE2 途径调节炎症反应<sup>[52]</sup>。Netrin-1 作为重要的抗炎因子,参与 DR 的炎症反应。刘安琪等<sup>[53]</sup>研究发现,Netrin-1 基因沉默可加重 DM 大鼠视网膜损伤和炎症,而外源性补充则可减少炎症反应、抑制小胶质细胞活化,对 DR 起保护作用。炎症参与了 DR 的发生发展,因此,Netrin-1 对炎症调节作用对预防 DR 发生及控制疾病进展具有重要意义。

Netrin-1 参与 DR 的病理性新生血管形成。缺氧、炎症是 DR 血管生成的主要原因,而 Netrin-1 对血管生成具有双重作用<sup>[13]</sup>,且其作用呈剂量依赖性<sup>[51]</sup>。在缺氧条件下,视网膜中 Netrin-1 表达上调,对病理性视网膜血管生成中起重要作用<sup>[54]</sup>。Netrin-1 在 DR 中过度表达可促进内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖和分化,甚至诱导新生血管,以改善其血供和微灌注作为补偿<sup>[48]</sup>。有研究认为,在氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模型中,Netrin-1 是重要的促血管生成因子,可促进病理性新生血管形成,而使用小发夹 RNA(small hairpin RNA, ShRNA)降解 Netrin-1 是减少视网膜病理性血管生成的有效方法<sup>[54]</sup>。随后,Liu 等<sup>[55]</sup>在 OIR 小鼠模型中研究发现,Netrin-1 及其受体 UNC5B 也介导了视网膜病理性新生血管形成。然而,新生血管生成效应与 Netrin-1 浓度相关。Yu 等<sup>[51]</sup>在 DR 小鼠中研究表明,低浓度(0.1 μg/mL) Netrin-1 处理组的视网膜新生血管的数量较 PBS 组明显增加,而较高浓度(5 μg/mL) Netrin-1 处理组则能显著抑制和逆转视网膜新生血管的形成,说明 Netrin-1 可能通过剂量依赖性双向调节 DR 病理性新生血管生成。Müller 细胞异常活化可导致视网膜新生血管生成及纤维化,是 DR 进展的重要原因<sup>[56]</sup>。周贤慧等<sup>[57]</sup>研究发现,Netrin-1

可降低 DM 大鼠视网膜 Müller 细胞活化,但相关机制尚未明确。

此外,Netrin-1 参与 DR 的 RGCs 活性调节。Netrin-1 对 RGCs 调节亦具有双重作用。Yu 等<sup>[51]</sup>研究发现,低浓度(0.1 μg/mL) Netrin-1 可以减少的 RGCs,而高浓度(5 μg/mL) Netrin-1 可以部分维持 RGCs 的存活。综上所述,Netrin-1 在 DR 中具有保护视网膜屏障、参与病理性新生血管形成、调节炎症及 RGCs 活性的作用,是 DR 具有潜力的治疗靶点。

## 5 Netrin-1 与 ARMD

ARMD 是一种严重的、威胁视力的疾病。ARMD 与免疫和炎症反应失调以及视网膜能量代谢改变相关<sup>[58]</sup>。Netrin-1 具有激活多个信号系统的能力,负责整合 ARMD 中视网膜神经元、胶质细胞、免疫细胞和血管的调节信号<sup>[19, 45]</sup>。Netrin-1 激活的细胞信号系统影响 ARMD 发病相关的过程<sup>[58]</sup>,这些过程包括细胞迁移、细胞-基质黏附、血管网络的形成、炎症和蛋白质翻译<sup>[19]</sup>。

Netrin-1 与 DCC 结合驱动的信号系统在进展期 ARMD 中起着重要作用<sup>[59]</sup>。在许多编码 Netrin-1 (NTN1)-DCC-cAMP-CN-NFAT 轴相互作用成分的基因中观察到与进展期 ARMD 相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)和聚集效应,且进展期 ARMD 相关 SNPs 存在于 NTN1、DCC 和其他 6 个 Netrin 相关的基因中<sup>[59]</sup>。基于通路分析表明,Netrin-1 通路成分具有 AMD 相关的 SNPs,特别是在 Netrin-1 结合 DCC 后,通过活化 T 细胞(NFAT)轴的 3'-5'环磷酸腺苷(cAMP)-钙调神经磷酸酶(CN)核因子通路发挥作用<sup>[59]</sup>。Netrin-1 的信号转导通路在 ARMD 中的作用,为 ARMD 在临床研究提供合理的基础,有助于开发出预防或治疗 ARMD 的新方法。

## 6 Netrin-1 与 RB

RB 是儿童时期最常见的眼部恶性肿瘤,治疗不及时可威胁生命<sup>[60]</sup>。RB 的发生是遗传和环境因素相互作用的结果,而基因突变或失活是其发生的直接原因<sup>[61-62]</sup>。Netrin-1 作为一种分泌型和膜结合型蛋白,参与细胞迁移、分化和凋亡等生物学过程<sup>[63]</sup>。近年来,研究发现 Netrin-1 可高表达于多种肿瘤中<sup>[63-64]</sup>。

在眼科肿瘤研究领域,喻一心等<sup>[65]</sup>研究发现 Netrin-1 在 RB 中高表达,且复发患者 Netrin-1 表达水平较初治者明显增高;当干扰 Netrin-1 表达时,RB 细胞的增殖不仅受到抑制,还可增加肿瘤对化疗药物的敏感性,因此 Netrin-1 可能参与了 RB 的形成及耐药的发生。Netrin-1 在 RB 中过表达,有望成为诊断 RB 的生物标志物,并且对 RB 的复发监测及转归具有重要意义。此外,干扰 Netrin-1 表达可抑制 RB 细胞增殖,为 RB 的治疗提供了新思路。然而,Netrin-1 在 RB 中的具体作用机制尚未明确,未来有待进一步探索。

## 7 小结及展望

综上所述,Netrin-1 可与上述许多眼科疾病相关且具有多种功能,Netrin-1 不仅参与调控视神经发育、角膜神经纤维再生及 RGCs 活性,还参与炎症反应、新生血管形成、角膜上皮损伤愈合的调节及肿瘤的发生,期待将来在更多眼病中如白内障、干眼病、近视等有更多的研究发现。由此可见,Netrin-1 是眼部疾病中极具潜力的干预靶点,在未来具有广阔的应用前景及研究价值。

### 参考文献

1 Claro V, Ferro A. Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis. *JRSM Cardiovasc Dis* 2020;

9:204800402095957

2 Wu ZH, Makihara S, Yam PT, et al. Long-range guidance of spinal commissural axons by Netrin1 and sonic hedgehog from midline floor plate cells. *Neuron* 2019;101(4):635-647, e4

3 Rajasekharan S, Kennedy TE. The netrin protein family. *Genome Biol* 2009;10(9):239

4 Lin Z, Jin J, Bai W, et al. Netrin-1 prevents the attachment of monocytes to endothelial cells via an anti-inflammatory effect. *Mol Immunol* 2018;103:166-172

5 Guo X, Ding S, Li T, et al. Macrophage-derived netrin-1 is critical for neuroangiogenesis in endometriosis. *Int J Biol Macromol* 2020;148:226-237

6 Boussouar A, Tortereau A, Manceau A, et al. Netrin-1 and its receptor DCC are causally implicated in melanoma progression. *Cancer Res* 2020;80(4):747-756

7 Dominici C, Moreno-Bravo JA, Puiggros SR, et al. Floor-plate-derived netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance. *Nature* 2017;545(7654):350-354

8 Xu K, Wu ZH, Renier N, et al. Structures of netrin-1 bound to two receptors provide insight into its axon guidance mechanism. *Science* 2014;344(6189):1275-1279

9 Kefeli U, Ucuncu Kefeli A, Cabuk D, et al. Netrin-1 in cancer: Potential biomarker and therapeutic target? *Tumour Biol* 2017;39(4):1010428317698388

10 Sun XD, Chen WB, Sun D, et al. Neogenin in amygdala for neuronal activity and information processing. *J Neurosci* 2018;38(44):9600-9613

11 Maruyama K, Takemura N, Martino MM, et al. Netrins as prophylactic targets in skeletal diseases: a double-edged sword? *Pharmacol Res* 2017;122:46-52

12 Boyer NP, Gupton SL. Revisiting netrin-1: one who guides (axons). *Front Cell Neurosci* 2018;12:221

13 Wu W, Lei H, Shen J, Tang L. The role of netrin-1 in angiogenesis and diabetic retinopathy: a promising therapeutic strategy. *Discovery medicine* 2017;23(128):315-323

14 Zhang Y, Chen P, Di G, et al. Netrin-1 promotes diabetic corneal wound healing through molecular mechanisms mediated via the adenosine 2B receptor. *Sci Rep* 2018;8(1):5994

15 Lv J, Sun X, Ma J, et al. Netrin-1 induces the migration of Schwann cells via p38 MAPK and PI3K-Akt signaling pathway mediated by the UNC5B receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;464(1):263-268

16 Yao LL, Hu JX, Li Q, et al. Astrocytic neogenin/netrin-1 pathway promotes blood vessel homeostasis and function in mouse cortex. *J Clin Invest* 2020;130(12):6490-6509

17 Deiner MS, Kennedy TE, Fazeli A, et al. Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. *Neuron* 1997;19(3):575-589

18 Miloudi K, Binet F, Wilson A, et al. Truncated netrin-1 contributes to pathological vascular permeability in diabetic retinopathy. *J Clin Invest* 2016;126(8):3006-3022

19 Sun KLW, Correia JP, Kennedy TE. Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions. *Development* 2011;138(11):2153-2169

20 Johansson K, Törngren M, Wasselius J, et al. Developmental expression of DCC in the rat retina. *Brain Res Dev Brain Res* 2001;130(1):133-138

21 Oster SF, Deiner M, Birgbauer E, et al. Ganglion cell axon pathfinding in the retina and optic nerve. *Semin Cell Dev Biol* 2004;15(1):125-136

22 Mann F, Harris WA, Holt CE. New views on retinal axon development: a navigation guide. *Int J Dev Biol* 2004;48(8-9):957-964

23 Manitt C, Nikolakopoulou AM, Almarino DR, et al. Netrin participates in the development of retinotectal synaptic connectivity by modulating axon arborization and synapse formation in the developing brain. *J Neurosci* 2009;29(36):11065-11077



- 24 Shirkey NJ, Manitt C, Zuniga L, *et al.* Dynamic responses of *Xenopus* retinal ganglion cell axon growth cones to netrin-1 as they innervate their *in vivo* target. *Dev Neurobiol* 2012;72(4):628-648
- 25 Han Y, Shao Y, Lin Z, *et al.* Netrin-1 simultaneously suppresses corneal inflammation and neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(3):1285-1295
- 26 Zhou Y, Lin J, Peng X, *et al.* The role of netrin-1 in the mouse cornea during *aspergillus fumigatus* infection. *Int Immunopharmacol* 2019;71:372-381
- 27 Yun H. Netrin-1 promotes epithelium repair in corneal injury. *Int J Ophthalmol* 2020;13(2):206-212
- 28 Li Y, Wan S, Liu G, *et al.* Netrin-1 promotes inflammation resolution to achieve endothelialization of small-diameter tissue engineering blood vessels by improving endothelial progenitor cells function *in situ*. *Adv Sci (Weinh)* 2017;4(12):1700278
- 29 Liu J, Du J, Cheng X, *et al.* Effect of netrin-1 anti-inflammatory factor on acute lung injury in sepsis rats. *Med Sci Monit* 2019;25:7928-7935
- 30 Tang Z, Xu C, Zhang G, *et al.* Protect role of Netrin-1 in inflammatory response. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2016;28(8):756-760
- 31 Gunpinar S, Meraci B, Dundar N. Netrin-1 and its receptor Unc5b as markers of periodontal disease. *J Periodontol Res* 2020;55(2):267-276
- 32 Mediero A, Wilder T, Ramkhelawon B, *et al.* Netrin-1 and its receptor Unc5b are novel targets for the treatment of inflammatory arthritis. *FASEB J* 2016;30(11):3835-3844
- 33 Peng X, Zhao G, Lin J, *et al.* Interaction of mannose binding lectin and other pattern recognition receptors in human corneal epithelial cells during *aspergillus fumigatus* infection. *Int Immunopharmacol* 2018;63:161-169
- 34 Sharif Z, Sharif W. Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol* 2019;63(1):15-22
- 35 Jiao XJ, Zhang D, Hong Q, *et al.* Netrin-1 works with UNC5B to regulate angiogenesis in diabetic kidney disease. *Front Med* 2020;14(3):293-304
- 36 Yang X, Li S, Zhong J, *et al.* CD151 mediates netrin-1-induced angiogenesis through the Src-FAK-Paxillin pathway. *J Cell Mol Med* 2017;21(1):72-80
- 37 Park KW, Crouse D, Lee M, *et al.* The axonal attractant Netrin-1 is an angiogenic factor. *PNAS* 2004;101(46):16210-16215
- 38 Michalczyk ER, Chen L, Fine D, *et al.* Pigment epithelium-derived factor (PEDF) as a regulator of wound angiogenesis. *Sci Rep* 2018;8(1):11142
- 39 He J, Pham TL, Kakazu A, *et al.* Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF plus DHA treatment. *Diabetes* 2017;66(9):2511-2520
- 40 Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(3):263-285
- 41 Xu K, Yu FS. Impaired epithelial wound healing and EGFR signaling pathways in the corneas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3301-3308
- 42 Misra SL, Patel DV, McGhee CN, *et al.* Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014;2014:848659
- 43 Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, *et al.* Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 2013;62(1):254-260
- 44 Solomon SD, Chew E, Duh EJ, *et al.* Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412-418
- 45 Binet F, Mawambo G, Sitaras N, *et al.* Neuronal ER stress impedes myeloid-cell-induced vascular regeneration through IRE1 $\alpha$  degradation of netrin-1. *Cell Metab* 2013;17(3):353-371
- 46 Cao B, Meng X, Fu Y, *et al.* Neuron-derived netrin-1 and netrin-4 proteins are additional effective targets in diabetic retinopathy beyond VEGF. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(8):8174-8186
- 47 Liu J, Xia X, Xiong S, *et al.* Intravitreal high expression level of netrin-1 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Eye Sci* 2011;26(2):85-90, 120
- 48 Zhang X, Liu J, Xiong S, *et al.* Expression of Netrin-1 in diabetic rat retina. *Eye science* 2013;28(3):148-152
- 49 周贤慧, 孟旭霞, 孙运波, 等. 轴突导向因子 netrin-1 对早期糖尿病大鼠视网膜屏障的影响. *中华眼底病杂志* 2015;5(31):472-476
- 50 周贤慧, 孟旭霞, 付浴东, 等. 不同浓度外源性轴突导向因子-1 对糖尿病大鼠视网膜血管通透性的影响. *中华眼底病杂志* 2017;3(33):286-289
- 51 Yu Y, Zou J, Han Y, *et al.* Effects of intravitreal injection of netrin-1 in retinal neovascularization of streptozotocin-induced diabetic rats. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:6363-6377
- 52 Ranganathan PV, Jayakumar C, Mohamed R, *et al.* Netrin-1 regulates the inflammatory response of neutrophils and macrophages, and suppresses ischemic acute kidney injury by inhibiting COX-2-mediated PGE2 production. *Kidney Int* 2013;83(6):1087-1098
- 53 刘安琪, 左中夫, 吴传玲, 刘学政. Netrin-1 对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用. *眼科新进展* 2020;1(40):11-15
- 54 Xu H, Liu J, Xiong S, *et al.* Suppression of retinal neovascularization by lentivirus-mediated netrin-1 small hairpin RNA. *Ophthalmic Res* 2012;47(3):163-169
- 55 Liu D, Xiong SQ, Shang L, *et al.* Expression of netrin-1 receptors in retina of oxygen-induced retinopathy in mice. *BMC Ophthalmol* 2014;14:102
- 56 Roy S, Amin S, Roy S. Retinal fibrosis in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2016;142:71-75
- 57 周贤慧, 孟旭霞, 胡迭. 轴突导向因子-1 对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞活化的影响. *中华眼底病杂志* 2017;5(33):527-529
- 58 Miller JW. Age-related macular degeneration revisited - piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):1-35, e13
- 59 SanGiovanni JP, Chen J, Gupta AS, *et al.* Netrin-1 - DCC signaling systems and age-related macular degeneration. *PLoS One* 2015;10(5):e0125548
- 60 Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, *et al.* Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol* 2020;6(5):685-695
- 61 Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *J Neurosci Res* 2019;97(1):29-44
- 62 Berry JL, Polski A, Cavenee WK, *et al.* The RB1 story: characterization and cloning of the first tumor suppressor gene. *Genes* 2019;10(11):879
- 63 Li B, Shen K, Zhang J, *et al.* Serum netrin-1 as a biomarker for colorectal cancer detection. *Cancer Biomark* 2020;28(3):391-396
- 64 El-Gamal R, Mokhtar N, Ali-El-Dein B, *et al.* Netrin-1: a new promising diagnostic marker for muscle invasion in bladder cancer. *Urol Oncol* 2020;38(7):640.e1-640.e12
- 65 喻一心, 邓娅青, 江海波. 干扰 Netrin-1 促进视网膜母细胞瘤对顺铂的敏感性. *肿瘤药学* 2021;1(11):31-35