

Netrin-1 在炎症反应中的保护作用

唐占凯 许才明 张桂信 陈海龙

116011 辽宁大连,大连医科大学附属第一医院腹部急症外科(唐占凯、许才明、张桂信、陈海龙);116033 辽宁大连,大连医科大学附属妇产医院中医科(许才明)

通讯作者:陈海龙,Email:hailongchen2013@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.020

【摘要】 已知神经导向因子 Netrin-1 通过结合不同受体对神经细胞迁移发挥的诱向和斥向作用参与了神经系统的发育过程。近年来研究表明, Netrin-1 对炎症反应过程具有正性调控作用,其发挥斥向作用的受体在白细胞中被发现,证实 Netrin-1 在炎症过程中可抑制白细胞的迁移和聚集,对机体组织具有保护作用;同时证实 Netrin-1 参与了炎症信号传递,具有减少促炎细胞因子的产生、减轻低氧诱导性细胞组织损伤、抑制细胞凋亡的作用,以此限制炎症反应过程。这些发现表明 Netrin-1 可能成为未来防治炎症病变的新靶点。现结合最近相关的文献报道,深入总结 Netrin-1 的抗炎机制。

【关键词】 Netrin-1; 炎症; 细胞迁移; 缺氧; 凋亡

基金项目: 国家自然科学基金(81173452, 81573751)

Protect role of Netrin-1 in inflammatory response Tang Zhankai, Xu Caiming, Zhang Guixin, Chen Hailong
Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China (Tang ZK, Xu CM, Zhang GX, Chen HL); Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Maternity Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning, China (Xu CM)
Corresponding author: Chen Hailong, Email: hailongchen2013@163.com

【Abstract】 Neuronal guidance factor Netrin-1 has been known to be involved in nervous system development by controlling neuronal migration through both chemoattractive and chemo-repulsive signaling by binding different receptors. Netrin-1 has been shown to play a positively regulatory role during inflammatory process recently. Since the chemorepulsive receptors were found in leukocytes, it is suggest that Netrin-1 played a protective role in tissue through inhibiting leukocyte trafficking and accumulating during inflammatory process in researches. It is demonstrated that Netrin-1 can limit inflammatory response through the involvement of inflammatory cascades, attenuate hypoxia-inducible tissue injury and suppress apoptosis concurrently. It is indicated that Netrin-1 can be a novel target in future through preventing and inhibiting inflammatory diseases in these researches. This review will focus on recent relevant advances and in-depth study to elucidate its mechanism of anti-inflammation.

【Key words】 Netrin-1; Inflammation; Cell migration; Hypoxia; Apoptosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81173452, 81573751)

神经导向因子 Netrin-1 是 Netrins 家族中最早被发现的一种由细胞底板分泌的可溶性蛋白,其主要功能是在中枢神经系统(CNS)的发育过程中控制神经轴突生长和生长锥迁移^[1-2]。在机体的发育过程中,神经系统的准确定位与构建使轴突能选择性地向其靶组织生长,这种严格的生长特性受到一系列化学因子的精确调控,而这种调控作用可分为诱向作用和斥向作用。Netrin-1 正拥有这样的调节能力,其与结直肠癌缺失基因(DCC)受体相互作用介导诱向作用,而通过 UNC-5 受体介导斥向作用。因此在机体的发育过程中,靶组织中的 Netrin-1 同样发挥着排斥神经元和轴突迁移的作用^[3]。Netrin-1 与其受体 UNC-5 结合后可排斥细胞迁移的能力引发了人们的大胆猜测: Netrin-1 能否在炎症过程中对炎性细胞向受损组织的定向迁移发挥抑制作用呢? 2005 年,在一次里程碑式的研究中证实了这种

猜测。Ly 等^[4]研究发现, Netrin-1 在血管内皮细胞中高表达,并且其表达受到感染及炎性因子的调控;而 Netrin-1 的受体 UNC-5B 在白细胞中高表达。当 Netrin-1 与其受体 UNC-5B 结合后可以抑制白细胞从血管腔中向炎症部位的定向迁移、聚集,并且 Netrin-1 可以呈剂量依赖性地抑制由趋化因子介导的对粒细胞、淋巴细胞、单核细胞的趋化吸引作用,而 Netrin-1 对细胞迁移的这一抑制作用在阻断 UNC-5B 受体后则被消除。其实早在 2002 年,人们就已经发现了 Netrin-1 在免疫组织中的表达,表明 Netrin-1 可能在调节免疫细胞功能中扮演了重要的角色^[5]。因此, Netrin-1 可以作为体内外刺激引起细胞迁移的一种有效抑制剂。Netrin-1 在炎症过程中发挥的保护性调节效应引起了人们的广泛关注,现就其在急慢性炎症反应过程发挥的调节作用进行综述。

1 Netrin-1 概述

1994年, Serafini等^[6]从胚胎期鸡脑组织匀浆中提纯了两种与UNC-6同源的蛋白,被命名为Netrin-1和Netrin-2。Netrin-1的命名来源于梵语“netr”,寓意为“引路者”。迄今为止,在脊椎动物中已鉴定出5种Netrins,其中Netrin-1在鸡、鼠、非洲爪蟾、斑马鱼及人类等组织细胞中广泛表达。Netrins均由约600个氨基酸组成,相对分子质量为70000。Netrin-1在结构上与层黏连蛋白 γ 链断臂结构相关,包含6个可识别结构域,从N端到C端依次为信号肽(SP),与层黏连蛋白VI结构相似的结构域Lam NT,与层黏连蛋白V结构域相似的3个表皮生长因子(EGF)重复域V-1、V-2和V-3,以及肝素结合COOH-末端C结构域^[2-3]。

Netrin-1与其主要受体结合相互作用发挥生物效应,并依赖于其受体传递信号。Netrin-1受体多为免疫球蛋白样跨膜受体,其中研究较为深入的包括DCC家族和UNC-5同源家族(UNC-5A~D或UNC-5H1~4)。DCC家族包括DCC和neogenin,UNC-5同源家族包括UNC-5A、UNC-5B、UNC-5C和UNC-5D^[7]。最近又鉴定出4种受体,包括唐氏综合征细胞黏附分子(DSCAM)、整合素 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 3$ 、小脑肽4(CBLN4)及一个受争议的受体——腺苷A2B受体(A2BAR)^[8]。CD146是一种内皮细胞跨膜蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,最近研究显示其作为Netrin-1的受体参与脉管系统的血管增殖和形态形成^[9]。在与受体结合方面,Netrin-1的层黏连蛋白VI样和V样结构域结合其受体DCC的纤维连结蛋白III型结构域和UNC-5家族的免疫球蛋白结构域,C末端结构域既包含整合素识别位点如 $\alpha 3\beta 1$ 识别的RGD,也包含膜糖脂的结合位点及细胞外基质成分如硫酸乙酰肝素蛋白聚糖^[10]。

除在人类神经系统中高表达外,Netrin-1在肺、胰腺、乳腺、肠上皮等组织中也有广泛表达^[11]。经过多年的研究,目前对Netrin-1的分子结构、生物特性及功能有了较深的理解和认识。Netrin-1可在神经系统以外的组织发挥广泛的作用,包括对脉管系统的增殖和形态构建发挥正负双向调节作用^[12],介导肠上皮细胞的黏附和迁移^[13],调控肿瘤细胞的增殖分化与转移并与其恶性程度有关^[14],还对病理状态下的炎症反应过程具有一系列的调节作用^[15]。

2 Netrin-1 与炎症反应

炎症是具有血管系统的活体组织对体内外各种损伤因子刺激所发生的以防御为主的病理反应过程,是机体的一种防御性保护反应,但炎症反应过度或累及重要器官可造成一系列不良后果。机体同时存在促炎和抑炎两大体系,二者的动态平衡维持机体免疫功能稳定,保护机体免遭损伤因子的侵袭。Netrin-1已被鉴定为一种新型的抑炎因子^[4],在炎症病理过程中对组织细胞具有保护作用。因此阐明Netrin-1的抑炎作用机制对寻求有效抗炎新靶点十分重要。

2.1 炎症反应中Netrin-1表达量的变化:研究证实,许多慢性炎症过程中都伴有Netrin-1表达,而其变化与疾病严重程度和预后明显相关。免疫组化分析显示,Netrin-1在正

常大鼠肺组织中高表达,而大鼠感染金黄色葡萄球菌后肺部Netrin-1表达呈时间依赖性明显下降,且与肺组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ -干扰素(IFN- γ)的表达量呈明显负相关^[4]。在随后的动物实验模型,如小鼠肾脏缺血/再灌注(I/R)损伤模型^[16]、脂多糖(LPS)吸入和机械通气诱导大鼠急性肺损伤(ALI)模型^[17]、酵母聚糖(Zymosan A)诱导大鼠急性腹膜炎模型^[18]及L-精氨酸(L-Arginine)腹腔注射建立大鼠急性胰腺炎(AP)模型^[19]中,均观察到Netrin-1在组织中的表达有不同程度下降,且其下降程度与组织病理损害具有明显的相关性。这些都在一定程度上反映了在急性炎症反应过程中Netrin-1是被消耗的,因此减弱了其对炎症反应的抑制作用;同时,外源性补充Netrin-1展现出良好的组织保护作用。但令人疑惑的是,在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导急性结肠炎大鼠模型中,模型组结肠中Netrin-1的表达较正常组明显上调,其在结肠组织中的表达越高,局部组织的炎症损害越轻^[20]。这可能是由于不同组织器官的免疫性不同所造成的。总之,这些结果都进一步说明了Netrin-1在炎症过程中对组织的保护作用。

2.2 Netrin-1抑制炎症细胞的迁移和诱导巨噬细胞M2极化表型:白细胞向炎症部位的迁移和聚集是整个炎症反应的中心环节,早期研究发现Netrin-1与表达在白细胞表面的UNC-5B受体相互作用而抑制白细胞的迁移^[4]。随后Mirakaj等在实验性ALI模型^[17]、急性腹膜炎模型^[18]研究中发现,Netrin-1抑制中性粒细胞(PMN)迁移的效应依赖于A2BAR,使用特异性抗体阻断UNC-5B后并未影响Netrin-1抑制PMN跨上皮细胞的迁移能力;使用重组Netrin-1蛋白干预后明显减少了炎症部位的PMN聚集和浸润,与实验性急性结肠炎模型^[20]的研究结果一致。在A2BAR基因靶向沉默的大鼠组织中,PMN严重浸润并伴有细胞因子水平显著升高,提示Netrin-1这一抑炎效应依赖于A2BAR。已有研究表明Netrin-1是A2BAR的有效激活剂,而在缺血和缺氧诱导的炎症反应中,A2BAR本身可以通过抑制巨噬细胞活化、保护内皮细胞、减少血管内皮细胞通透性来限制炎症反应和保护受损组织^[21-22]。

单核细胞受到趋化作用而向炎症损伤部位聚集也是炎症过程中的重要事件,通过释放一系列细胞因子和炎性介质参与组织病理损伤过程。在I/R诱导急性肾损伤(AKI)模型研究中发现,Netrin-1受体UNC-5B广泛表达于单核细胞,Netrin-1可明显减少单核细胞向炎症部位的聚集^[16,23]。但在大鼠DSS诱导的结肠炎模型中却发现Netrin-1对单核/巨噬细胞向结肠黏膜固有层的募集没有识别效应^[20]。因此,Netrin-1抑制炎症细胞迁移的能力在不同的组织器官中是有差别的。

巨噬细胞在炎症反应过程的不同阶段被活化,已被证实其促进了许多炎症病变的进展。有研究表明,Netrin-1通过减少上皮细胞释放单核细胞趋化因子-1(MCP-1)抑制巨噬细胞向间质渗透,而在炎症部位聚集的巨噬细胞可极化形成两种异质性表型,即M1型和M2型^[24]。M1型巨噬细胞

可以促进一系列促炎细胞因子和活性氧簇、活性氮簇的产生,与组织的炎症反应和病理损害有关;而M2型巨噬细胞通过产生抗炎细胞因子如白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)等抑制炎症反应过程。因此,促使巨噬细胞极化向M2型分化可以有效抑制炎症反应。研究发现Netrin-1可以有效诱导腹膜巨噬细胞和RAW264.7细胞M2表型标志物增加(如甘露糖受体、精氨酸酶和IL-10等)而抑制M1表型标志物[如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和IL-1 β 等]。Netrin-1活化巨噬细胞的抗炎信号通路通过过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)、糖皮质激素应答原件(GRE)和视黄酸应答原件(RXRs)这3个信号途径实现^[25]。

2.3 Netrin-1参与调节炎症信号通路抑制促炎细胞因子的产生:环磷酸腺苷(cAMP)是由腺苷酸环化酶作用于ATP后产生的,并被磷酸二酯酶降解,作为细胞内信号转导的“第二信使”参与调节机体细胞的生理活动和物质代谢。早在1998年就有研究发现能使免疫细胞内cAMP水平增加的物质可以抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性,进而减少巨噬细胞产生TNF- α ,因此可以通过使细胞cAMP水平增加的这些物质来抑制炎症反应^[26]。

既往研究中就已观察到Netrin-1可促进免疫细胞产生cAMP,并能激活cAMP/蛋白激酶A(PKA)信号通路^[27-28],而cAMP/PKA信号通路可以激活cAMP反应元件结合蛋白(CREB),从而抑制免疫细胞释放前炎性介质^[29-30]。因此,Netrin-1可以通过激活cAMP/PKA信号通路抑制促炎细胞因子的产生,进而减轻组织器官的炎症损伤,这是Netrin-1抗炎作用机制的新发现。

Netrin-1是否还通过其他途径抑制前炎性介质的产生?Ranganathan等^[31]研究发现,Netrin-1可抑制I/R诱导AKI模型中肾小管上皮细胞、PMN和单核细胞中环氧化酶2(COX-2)的表达。COX-2是催化花生四烯酸合成前列腺素(PGs)、血栓素A₂(TXA₂)和白细胞三烯的关键限速酶,而PGs、TXA₂和白细胞三烯均是重要的炎性介质,具有强烈的缩血管、增加血管通透性和促凝活性等作用,参与组织炎症反应^[32]。NF- κ B是COX途径的重要调节因子,COX-2基因启动子序列分析显示其有大量NF- κ B结合位点,活化的NF- κ B可强烈诱导COX-2表达。研究发现Netrin-1可通过抑制NF- κ B抑制剂(I κ B)降解来抑制NF- κ B活化^[33],具体机制尚不清楚。但有研究发现在Netrin-1启动子序列上存在NF- κ B的潜在结合位点,定位于转录起始区第-268 bp到-256 bp核苷酸链^[34]。这些研究表明Netrin-1可能通过抑制NF- κ B活化下调COX-2表达,从而减轻炎症反应。

2.4 Netrin-1可减轻缺氧诱导的炎症反应:缺氧已被公认为是炎症反应的第一推动力,可以引起肺、肠等具有较大黏膜表面积的组织器官发生强烈的炎症反应,而这一过程同样可以驱动抗炎反应。已经证实缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是缺氧环境下启动抗炎反应和组织保护反应信号通路的一种重要转录调节因子,可维持组织、细胞在缺氧条件下的内环境稳定^[34-35]。研究发现Netrin-1在缺氧微环境中被强烈

诱导,依赖PMN表面的A2BAR减轻缺氧诱导的炎症反应,HIF-1 α 可从基因和蛋白水平上调Netrin-1的表达^[36]。同时机体在低氧条件下可使CD4 T细胞分泌大量的促炎细胞因子,包括IL-6、IL-17、TNF- α 和IFN- γ 等介导组织器官的炎症反应^[37];而Netrin-1可显著减少CD4 T细胞释放的促炎细胞因子^[23]。研究发现CD4 T细胞高表达UNC-5B受体^[38],因此Netrin-1的这一作用可能是通过其UNC-5B受体实现的。最近研究发现,缺氧环境下可激活HIF-1 α 缺氧通路和NF- κ B炎症通路^[39]。因此,Netrin-1保护低氧性组织损伤可能与抑制NF- κ B的活化有关。

2.5 Netrin-1对I/R损伤的保护作用:I/R损伤是组织、器官在缺血基础上恢复血供后损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象。钙超载、氧化应激损伤、无复流现象、pH值改变、以白细胞浸润为主的炎症反应等参与I/R损伤发生。研究证实组织I/R损伤早期PMN被募集,释放大量的具有细胞毒性的蛋白水解酶^[40]。Wang等^[16]研究发现,Netrin-1通过减少肾髓质中PMN的浸润、改善肾小管上皮细胞的功能来保护小鼠I/R损伤的肾脏,而这一作用依赖于UNC-5B受体。对心肌I/R损伤的研究表明,一氧化氮(NO)在缺血条件下具有心肌保护作用^[41]。研究发现Netrin-1与内皮细胞DCC受体结合可增加NO的大量产生,其机制为由细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)转导的Netrin-1信号通路引起内皮型一氧化氮合酶(eNOS)激活,进而促进NO的合成与释放^[42-43]。另外,Siu等^[44]使用NO供体和清除剂在大鼠再灌注心脏模型中的研究显示,Netrin-1可以通过抑制NADH氧化同工酶4(NOX4)的活性再次激活eNOS,从而增强NO的有效性。因此,Netrin-1很可能是通过增加NO大量合成以保护I/R损伤的心肌。

2.6 Netrin-1抑制细胞凋亡:细胞凋亡广泛参与机体免疫及炎症调节过程,其在炎症反应中的作用颇具争议,目前的观点多倾向于在炎症早期阶段细胞凋亡会加剧炎症反应,而在炎症进展至组织细胞坏死阶段诱导细胞凋亡则具有保护作用。使用Netrin-1在肠隐窝上皮细胞中过表达转基因大鼠的研究发现,Netrin-1具有抑制肠上皮细胞凋亡的作用^[45]。这是最早发现Netrin-1对细胞具有凋亡作用。Wang等^[46]在I/R诱导AKI模型中观察到,与Netrin-1转基因组大鼠相比,野生型大鼠肾小管上皮细胞凋亡细胞大量增加、肾功能持续恶化,并且与转基因肾中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)活化减少明显相关,认为Netrin-1通过抑制肾小管上皮细胞凋亡保护I/R诱导的肾损害。在缺血性脑卒中模型研究中同样发现,大脑中动脉闭塞后梗死区UNC-5H2表达显著上调,而外源性补充Netrin-1可抑制p53介导的梗死区神经元细胞凋亡^[47]。值得说明的是,Netrin-1的两大受体家族被称为依赖性受体,因为这些受体在配体Netrin-1不存在的情况下同样能发挥生物效应,诱导细胞凋亡^[48],而这一机制目前尚不清楚。最近研究发现,Netrin-1可通过增加间充质干细胞热休克蛋白27(HSP27)的表达,减少细胞色素C的合成与释放,保护低氧诱导性细胞线粒体凋亡,而

这一作用是通过 Netrin-1 受体 DCC 和整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 依赖性 Akt、GSK-3 β 和 HSF-1 3 条信号途径实现的^[49]。因此,目前认为 Netrin-1 通过抑制细胞凋亡发挥抗炎效应可能与其受体有关,但仍有待于进一步的研究揭示其确切机制。

3 展望

目前, Netrin-1 在炎症反应中的作用逐渐被大家认识,为炎症病变的防治提供了新思路。迄今为止,尽管国内外尚未报道 Netrin-1 在人体内的临床试验,但其在许多动物疾病模型研究中都展现出预期效果,尤其在急性炎症病变中。有研究将 Netrin-1 作为一种生物标志物来评估肾功能障碍的严重程度,证明其具有良好的诊断价值^[50]。人体病理生理非常复杂,相信 Netrin-1 信号传递中还有未被发现的新分子和新通路。深入研究 Netrin-1 的作用机制,将对炎症相关病变的防治开辟新途径。

参考文献

- [1] Kennedy TE, Serafini T, de la Torre JR, et al. Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord [J]. *Cell*, 1994, 78 (3): 425-435. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90421-9.
- [2] Colamarino SA, Tessier-Lavigne M. The axonal chemoattractant netrin-1 is also a chemorepellent for trochlear motor axons [J]. *Cell*, 1995, 81 (4): 621-629. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90083-7.
- [3] Dent EW, Barnes AM, Tang F, et al. Netrin-1 and semaphorin 3A promote or inhibit cortical axon branching, respectively, by reorganization of the cytoskeleton [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (12): 3002-3012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4963-03.2004.
- [4] Ly NP, Komatsuzaki K, Fraser IP, et al. Netrin-1 inhibits leukocyte migration in vitro and in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (41): 14729-14734. DOI: 10.1073/pnas.0506233102.
- [5] Komatsuzaki K, Dalvin S, Kinane TB. Modulation of Gi_{o2} signaling by the axonal guidance molecule UNC5H2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297 (4): 898-905. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)02277-5.
- [6] Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, et al. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6 [J]. *Cell*, 1994, 78 (3): 409-424. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90420-0.
- [7] Hong K, Hinck L, Nishiyama M, et al. A ligand-gated association between cytoplasmic domains of UNC5 and DCC family receptors converts netrin-induced growth cone attraction to repulsion [J]. *Cell*, 1999, 97 (7): 927-941. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80804-1.
- [8] Haddick PC, Tom I, Luis E, et al. Defining the ligand specificity of the deleted in colorectal cancer (DCC) receptor [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84823. DOI: 10.1371/journal.pone.0084823.
- [9] Tu T, Zhang C, Yan H, et al. CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (3): 275-287. DOI: 10.1038/cr.2015.15.
- [10] Matsumoto Y, Irie F, Inatani M, et al. Netrin-1/DCC signaling in commissural axon guidance requires cell-autonomous expression of heparan sulfate [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (16): 4342-4350. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0700-07.2007.
- [11] Cirulli V, Yebra M. Netrins: beyond the brain [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (4): 296-306. DOI: 10.1038/nrm2142.
- [12] Larrivée B, Freitas C, Trombe M, et al. Activation of the UNC5B receptor by Netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis [J]. *Genes Dev*, 2007, 21 (19): 2433-2447. DOI: 10.1101/gad.437807.
- [13] Yebra M, Montgomery AM, Diaferia GR, et al. Recognition of the neural chemoattractant netrin-1 by integrins $\alpha 6 \beta 4$ and $\alpha 3 \beta 1$ regulates epithelial cell adhesion and migration [J]. *Dev Cell*, 2003, 5 (5): 695-707. DOI: 10.1016/S1534-5807(03)00330-7.
- [14] Paradisi A, Mehlen P. Netrin-1, a missing link between chronic inflammation and tumor progression [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9 (7): 1253-1262. DOI: 10.4161/cc.9.7.11072.
- [15] 沈丕杰, 颜荣林, 王长明, 等. Netrin-1 在炎症相关疾病中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15 (3): 551-553, 568. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.03.039.
- [16] Shen PJ, Yan RL, Wang CM, et al. Role of Netrin-1 in Inflammation-based Diseases [J]. *Prog Mod Biomed*, 2015, 15 (3): 551-553, 568. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.03.039.
- [17] Wang W, Reeves WB, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294 (4): F739-747. DOI: 10.1152/ajprenal.00508.2007.
- [18] Mirakaj V, Thix CA, Laucher S, et al. Netrin-1 dampens pulmonary inflammation during acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (8): 815-824. DOI: 10.1164/rccm.200905-0717OC.
- [19] Mirakaj V, Gatidou D, Pötzsch C, et al. Netrin-1 signaling dampens inflammatory peritonitis [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (1): 549-555. DOI: 10.4049/jimmunol.1002671.
- [20] Chen J, Cai QP, Shen PJ, et al. Netrin-1 protects against L-Arginine-induced acute pancreatitis in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9): e46201. DOI: 10.1371/journal.pone.0046201.
- [21] Aherne CM, Collins CB, Masterson JC, et al. Neuronal guidance molecule netrin-1 attenuates inflammatory cell trafficking during acute experimental colitis [J]. *Gut*, 2012, 61 (5): 695-705. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300012.
- [22] Schingnitz U, Hartmann K, Macmanus CF, et al. Signaling through the A2B adenosine receptor dampens endotoxin-induced acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (9): 5271-5279. DOI: 10.4049/jimmunol.0903035.
- [23] Eckle T, Faigle M, Grenz A, et al. A2B adenosine receptor dampens hypoxia-induced vascular leak [J]. *Blood*, 2008, 111 (4): 2024-2035. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117044.
- [24] Tadagavadi RK, Wang W, Ramesh G. Netrin-1 regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production and inflammation through UNC5B receptor and protects kidney against ischemia-reperfusion injury [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (6): 3750-3758. DOI: 10.4049/jimmunol.1000435.
- [25] 宛硕, 黄艳, 陈庭金, 等. 巨噬细胞极化的研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2015, 10 (11): 1051-1054.
- [26] Wan S, Huang Y, Chen TJ, et al. Advances in the study of macrophage polarization [J]. *J Pathog Biol*, 2015, 10 (11): 1051-1054.
- [27] Ranganathan PV, Jayakumar C, Ramesh G. Netrin-1-treated macrophages protect the kidney against ischemia-reperfusion injury and suppress inflammation by inducing M2 polarization [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304 (7): F948-957. DOI: 10.1152/ajprenal.00580.2012.
- [28] Seldon PM, Barnes PJ, Giembycz MA. Interleukin-10 does not mediate the inhibitory effect of PDE-4 inhibitors and other cAMP-elevating drugs on lipopolysaccharide-induced tumors necrosis factor- α generation from human peripheral blood monocytes [J]. *Cell Biochem Biophys*, 1998, 29 (1-2): 179-201. DOI: 10.1007/BF02737835.
- [29] Moore SW, Lai WSK, Xie F, et al. Soluble adenylyl cyclase is not required for axon guidance to netrin-1 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (15): 3920-3924. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0547-08.2008.
- [30] Wu KY, Zippin JH, Huron DR, et al. Soluble adenylyl cyclase is required for netrin-1 signaling in nerve growth cones [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9 (10): 1257-1264. DOI: 10.1038/nm1767.
- [31] Heystek HC, Thierry AC, Soulard P, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th1-polarizing capacity [J]. *Int Immunol*, 2003, 15 (7): 827-835. DOI: 10.1093/intimm/dxg079.
- [32] Aandahl EM, Moretto WJ, Haslett PA, et al. Inhibition of antigen-specific T cell proliferation and cytokine production by protein kinase A type I [J]. *J Immunol*, 2002, 169 (2): 802-808. DOI:

10.4049/jimmunol.169.2.802.

[31] 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 [J]. *Kidney Int*, 2013, 83 (6): 1087-1098. DOI: 10.1038/ki.2012.423.

[32] 丘岳, 杨斌. 环氧化酶及其抑制剂与炎症性疾病关系的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2008, 23 (4): 459-461. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0103.2008.04.033.

Qiu Y, Yang B. Advance of the relationship between cyclooxygenase and its inhibitors and inflammatory diseases [J]. *West China J Pharm Sci*, 2008, 23 (4): 459-461. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0103.2008.04.033.

[33] Mohamed R, Jayakumar C, Ranganathan PV, et al. Kidney proximal tubular epithelial-specific overexpression of netrin-1 suppresses inflammation and albuminuria through suppression of COX-2-mediated PGE2 production in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (6): 1991-2002. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.014.

[34] Morote-Garcia JC, Rosenberger P, Kuhlicke J, et al. HIF-1-dependent repression of adenosine kinase attenuates hypoxia-induced vascular leak [J]. *Blood*, 2008, 111 (12): 5571-5580. DOI: 10.1182/blood-2007-11-126763.

[35] 朱海云, 李银平. 缺氧诱导因子及其在炎症中的作用进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.029.

Zhu HY, Li YP. Advancement of research on hypoxia inducing factor and its effect on inflammation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.029.

[36] Rosenberger P, Schwab JM, Mirakaj V, et al. Corrigendum: Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (5): 544. DOI: 10.1038/ni0515-544a.

[37] Roman J, Rangasamy T, Guo J, et al. T-cell activation under hypoxic conditions enhances IFN-gamma secretion [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42 (1): 123-128. DOI: 10.1165/rcmb.2008-01390C.

[38] Liu M, Chien CC, Grigoryev DN, et al. Effect of T cells on vascular permeability in early ischemic acute kidney injury in mice [J]. *Microwas Res*, 2009, 77 (3): 340-347. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.01.011.

[39] 祁蕾, 苑博, 傅强. 缺氧/再复氧与脂多糖激活肠上皮细胞核转录因子-κB 和低氧诱导因子-1α 信号通路以及大黄素对其的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 409-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.009.

Qi L, Yuan B, Fu Q. Hypoxia/reoxygenation and lipopolysaccharide induced nuclear factor-κB and hypoxia-inducible factor-1α signaling pathways in intestinal epithelial cell injury and the interventional effect of emodin [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (6): 409-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.009.

[40] Frangiogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53 (1): 31-47. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00434-5.

[41] Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 138 (4): 532-543. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705080.

[42] Nguyen A, Cai H. Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (17): 6530-6535. DOI: 10.1073/pnas.0511011103.

[43] Zhang J, Cai H. Netrin-1 prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial infarction via a DCC/ERK1/2/eNOS s1177/NO/DCC feed-forward mechanism [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48 (6): 1060-1070. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.11.020.

[44] Siu KL, Lotz C, Ping P, et al. Netrin-1 abrogates ischemia/reperfusion-induced cardiac mitochondrial dysfunction via nitric oxide-dependent attenuation of NOX4 activation and recoupling of NOS [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 174-185. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.07.005.

[45] Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis [J]. *Nature*, 2004, 431 (7004): 80-84. DOI: 10.1038/nature02788.

[46] Wang W, Reeves WB, Pays L, et al. Netrin-1 overexpression protects kidney from ischemia reperfusion injury by suppressing apoptosis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175 (3): 1010-1018. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090224.

[47] Wu TW, Li WW, Li H. Netrin-1 attenuates ischemic stroke-induced apoptosis [J]. *Neuroscience*, 2008, 156 (3): 475-482. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.015.

[48] Forcet C, Ye X, Granger L, et al. The dependence receptor DCC (deleted in colorectal cancer) defines an alternative mechanism for caspase activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (6): 3416-3421. DOI: 10.1073/pnas.051378298.

[49] Son TW, Yun SP, Yong MS, et al. Netrin-1 protects hypoxia-induced mitochondrial apoptosis through HSP27 expression via DCC- and integrin α6β4-dependent Akt, GSK-3β, and HSF-1 in mesenchymal stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e563. DOI: 10.1038/cddis.2013.94.

[50] 陈玉, 蔡利勋, 郑剑锋, 等. 神经导向因子-1 在急性肾损伤模型大鼠尿液中的含量变化 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2012, 52 (2): 11-13, 22. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2012.02.004.

Chen Y, Cai LL, Zheng JF, et al. Changes in Urine Netrin-1 and Its Application in Rat Model of Acute Kidney Injury [J]. *Acta Acad Med Jiangxi*, 2012, 52 (2): 11-13, 22. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2012.02.004.

(收稿日期: 2015-11-16)
(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对基金目标注的有关要求

基金项目指论文产出的资助背景,例如国家自然科学基金、国家高技术研究发展计划(863计划)、国家科技攻关计划、国家重点基础研究发展计划(973计划);行业专项基金列出提供基金的单位,如国家卫生和计划生育委员会科研基金,临床重点专项基金项目可只列出国家临床重点学科建设项目、中医药管理局临床重点学科建设项目或各省市自治区临床重点专科建设项目等。各省市基金标注方法同上。基金项目采用双语著录,分别置于中、英文摘要关键词下方。

示例:

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2013CB532002); 国家自然科学基金(30271269)

Fund program: National Key Basic Research Program of China (973 Program) (2013CB532002); National Natural Science Foundation of China (30271269)