



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.013

<http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/20130172.pdf>

## Slit-Robo 信号通路作用的研究进展

李霖 综述 卿国忠 审校

(南华大学附属第一医院急诊科, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 分泌型糖蛋白 Slit 及其受体 Robo 最初作为一类重要的神经元轴突导向因子被发现。随着对 Slit-Robo 信号通路作用机制研究的不断深入, 该信号通路还参与血管新生、肿瘤血管发生、炎症、白细胞趋化及血管渗漏等过程。

**[关键词]** Slit-Robo 信号通路; 神经轴突导向; 内皮渗漏; 脓毒症

## Advance in research on the function of Slit-Robo pathway

LI Lin, QING Guozhong

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**Abstract** As secreted proteins, Slit as well as its receptor roundabout(Robo) initially is considered as axon guidance cues. With the development of research, it has been shown that Slit-Robo signal pathway is involved in mediating angiogenesis, tumor angiogenesis, inflammation, leukocyte chemotaxis, and vascular leakage, etc.

**Key words** Slit-Robo pathway; axon guidance; endothelial permeability; sepsis

Jürgens 等<sup>[1]</sup>于 1984 年在果蝇胚体首次鉴定出参与决定其幼体角皮颜色的 slit 基因, 1988 年 Rothberg 等<sup>[2]</sup>发现果蝇的中枢神经中线胶质细胞可合成 Slit 蛋白, 其缺乏可导致纵行传导通路和交叉(联合)神经元轴突在中线的聚集异常。Kidd 等<sup>[3]</sup>则首次提出 Roundabout(Robo)蛋白是 Slit 的受体, 为进一步研究 Slit 蛋白的功能奠定了基础。

神经导向因子 Slit 蛋白由亮氨酸富集重复区、表皮生长因子样重复区、1 个层黏连蛋白-G 样区和 1 个 C 末端胱氨酸构成。哺乳动物 Slit 有 3 个

成员, 即 Slit1, Slit2 和 Slit3, 三者均可表达于神经系统中线, 亦可表达于其它的细胞类型<sup>[4-7]</sup>。Wu 等<sup>[8]</sup>研究发现 Slit 作为一种分泌性的糖蛋白, 可表达于内皮细胞上, 并可抑制由趋化因子诱发的白细胞趋化反应。

Robo 蛋白是一种跨膜蛋白受体, 亦称 Robo 受体, 哺乳动物有 4 种 Robo 受体, 即 Robo1, 2, 3, 4<sup>[9-10]</sup>。Robo1-3 受体由 5 个 Ig 功能区、3 个纤维黏连蛋白功能区、1 个跨膜片段和 1 个胞内片段组成, Robo4 与上述 3 中受体不同的是只有 2 个 Ig 功能

收稿日期 (Date of reception): 2012-10-05

作者简介 (Biography): 李霖, 硕士研究生, 医师, 主要从事血管内皮损伤与脓毒症方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 卿国忠, Email: gzqing9923@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省科技厅应用基础研究计划 (2011FJ3170)。The work was supported by the Plan of Applicative Fundamental Research of Scientific and Technological Department of Hunan Province, P. R. China(2011FJ3170).

区, 其余部分一致。Robo 的胞内片段为 4 个保守的模体<sup>[11]</sup>, 即 CC0, CC1, CC2, CC3。Robo1 和 Robo2 在成熟个体的多数组织和器官中均有表达, 但主要表达在发育中的神经系统, Robo3 只在发育中的中枢神经系统表达, 而 Robo4 则表达于内皮细胞中<sup>[12]</sup>。

随着对 Slit 及 Robo 研究的不断深入, 学者们发现 Slit-Robo 信号通路参与了多种生理和病理过程。2003 年 Liu 等<sup>[13]</sup>在《Cancer Cell》杂志上提出了 Slit-Robo 信号通路参与了肿瘤血管形成。2010 年 Medioni 等<sup>[14]</sup>学者提出 Slit-Robo 信号通路可能参与调控哺乳动物心脏腔室形态发生过程。本文对近年来 Slit-Robo 信号通路在神经轴突导向、肿瘤血管发生、白细胞趋化反应以及脓毒症中作用的研究进展做一综述。

## 1 Slit-Robo 信号通路与神经轴突导向

轴突导向是神经元发育过程中的一个基本过程。神经元迁移到最终的靶区后, 轴突由环境中信号分子精确引导到达靶位, 从而形成突触连接。在大脑的发育过程中存在多种导向因子, 最初这些导向因子被分为两大类<sup>[15]</sup>, 即吸引因子家族和排斥因子家族, 前者如神经生长因子 netrin, 后者包括信号素 semaphorin、神经导向因子 Slit 和信号转导蛋白 ephrin 等。这些导向因子家族都具有双重作用, 即同一种分子对一个神经细胞可以是吸引因子, 而对另外一个神经细胞却是排斥因子, 这种现象至少部分是由其所作用的神经细胞表达的不同受体所决定的<sup>[16]</sup>。

Slit 蛋白由中枢神经中线附近的神经胶质细胞合成, 在 Slit 蛋白缺乏的条件下, 纵行传导路轴突和交叉神经元轴突将会在中线附近异常聚集形成巨大的神经束。Bagri 等<sup>[17]</sup>发现: Slit 蛋白不仅能阻止轴突向中线延伸并通过中线, 而且可以引导轴突到达特定的区域。Seeger 等<sup>[18]</sup>发现在 Robo1 突变的果蝇, 正常不跨过中线的轴突会反复跨越中线。Thompson 等<sup>[19]</sup>发现: 小鼠的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 仅表达 Robo1 和 Robo2, 缺乏 Robo1 则视网膜内轴突导向正常, 而缺乏 Robo2 时则出现与 Slit 基因突变体相同的表型, 进一步证实了 Robo 是与神经系统发育有关的保守的跨膜受体家族。Slit 与 Robo 都参与了调控中枢神经轴突生长定向的选择过程, 通过对二者分子结构的推演, 多位学者<sup>[20-22]</sup>认为 robo 是介

导 slit 参与调控轴突生长方向的受体。

研究<sup>[23]</sup>发现: 特殊的细胞外信号可以诱导胞内的细胞骨架发生重塑, 继而使神经突起发生运动, 寻找目标到达目的地。在神经元发育时, Rho 亚家族的成员 Rho, Cdc42 和 Rac 能调节细胞骨架的结构<sup>[24]</sup>。神经导向因子 Slit 等细胞外信号和细胞表面的受体 Robo 将外界信息传递给细胞内的各种信号网络, 通过调节细胞骨架的活动, 来决定细胞内微管、微丝的生长方向。不同的胞外信号激活不同的 Rho 亚家族成员, 表现出吸引或排斥效应<sup>[25]</sup>。Rho GTP 酶 (Rho GTPases) 是 GTP 结合蛋白 Ras 超家族的一个亚家族, 具有和 Ras 约 30% 的同源性, 且 Rho GTPases 相互间有 50%~55% 的同源性<sup>[26]</sup>。对于 Rho GTPases 而言, GTPases 起到了分子开关的功能: GTP 替代 GDP 后则激活 Rho GTPases; 内源性 GTPases 激活后水解 GTP 生成 GDP, 则导致 Rho GTPases 失活<sup>[27]</sup>。在大鼠的大脑皮质中, 轴突向外生长时视网膜的神经节细胞中均有 Cdc42、Rac 和 Rho 的表达<sup>[28]</sup>, 三者均对神经元的形态学影响很大。吸引信号的吸引作用或者排除信号的排斥作用将使神经轴突的生长锥转向, 这些都受细胞内特定位置的 Rho GTPases 活性的影响<sup>[29]</sup>。综上表明, 生长锥中 Cdc42 和 Rac 受吸引导向信号的调控, Rho 则受排斥导向信号的调控。若 Cdc42 和 Rac 的活性超过 Rho 途径, 生长锥则向吸引信号生长。一个生长锥的排斥信号表现为在损害 Rac 途径的情况下 Rho 途径的激活。激活一种途径必须抑制另一种途径, 三组上游调节因子鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEFs), GTP 酶活化蛋白 (GTPase-activating proteins, GAPs) 和鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子 (guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs) 能影响 GTP/GDP 结合形式的分子比率, 这对于局部 Rho GTPases 的活性有重要作用。GEFs 通过刺激 GDP 的释放和 GTP 的摄取, 活化 Rho GTPases; GAPs 激活 GTPase, 但会降低 GTP 结合蛋白的水平; GDIs 能稳定这些蛋白处于 GDP 结合的非活性状态<sup>[30]</sup>。Robo 作为一种穿膜蛋白, 其模体部分的 CC2 和 CC3 分别与细胞骨架调节蛋白 Enabled(Ena) 和 Ablason 激酶 (Ab1) 酪氨酸激酶结合。Schmucker 等<sup>[31]</sup>认为 Ena 可能与引发合缝处的排斥反应有关。相对的吸引信号等其它信号系统组成部分的 Dock, Pak 和 Rac 在 Robo 介导的中线排斥反应中起到重要的作用。大鼠 Robo1 的 CC3 结构域可以与 GAPs 相互作用, 并且 Slit

结合此受体将导致体外培养的单个细胞 Cdc42 和 Rac1 活性的改变。

活化的未知导向受体可以引起 Dock 与其受体结合, 随后吸引 Pak 到细胞膜。在细胞膜上 Pak 可被小的 GTPases 激活, 并可促使下游调节肌动蛋白细胞骨架的组成成份磷酸化。此外, 还发现只有在 Slit 存在的条件下, Dock 和 Pak 才与 Robo 相结合; Ena 或 Dock 突变以及二者联合突变后的结果均显示: 在跨越中线的过程中, 它们与 Robo 起到同等重要的作用, 表明在由 Robo 引起的轴突排斥反应中仍然有其它重要的因素存在。

Wong 等<sup>[32]</sup>通过实验发现: 由于细胞外 Slit 梯度的不同, 在细胞表面与 Robo 结合的量可能有差异。局部不同量的 Robo 被激活后, 经过激活 GAP 造成胞内 Cdc42 梯度的不同, 引起细胞后边缘(相对于迁移的方向来说)Cdc42 活性的降低, 从而造成局部的肌动蛋白解聚和在前边缘的再分离。Cdc42 通过激活神经元威斯柯特-奥尔德里奇综合征蛋白(neuronal Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP)影响肌动蛋白的组装。细胞内非对称的肌动蛋白聚合的动态变化可刺激细胞后边缘的回缩和前边缘的伸出, 这可能是排斥信号 Slit 与 Robo 的相互作用, 影响轴突生长的内在机制之一。

## 2 Slit-Robo 信号通路与肿瘤血管发生

肿瘤的生长和转移需要足够的氧供和营养物质, 因此只有基于血管新生和已有的外周血管源源不断地供应这些物质才能保证肿瘤细胞的上述生物学特性。为了达到血管新生, 肿瘤细胞必须下调抗血管新生信号通路, 加强分泌促血管生成因子来促进血管的生长<sup>[11]</sup>。

多种神经导向分子可表达于肿瘤组织, Robo4 特异性定位于肿瘤组织中的血管内皮细胞表面, 是肿瘤微血管的一个特异性标志<sup>[33]</sup>。类似 Robo 家族在神经系统中的排斥作用, Robo4 具有抑制内皮细胞迁移的功能。Bedell 等<sup>[34]</sup>发现: 在胚胎发育过程中, Robo4 的这种排斥作用是微血管生成中出芽所必需的。Robo4 抑制内皮细胞向错误的方向迁移, 确保血管生成中正确的出芽方向。当缺乏这种负相调节信号时, 内皮系细胞将不再出芽, 无法形成正常的微血管系统。因此, Robo4 的正常表达是血管生成正常出芽的必要条件。

Wang 等<sup>[35]</sup>的研究发现: Robo1 在肿瘤血管内皮细胞有表达, 其通过上调 Slit 的表达参与肿

瘤新生血管的形成。相关的研究表明: Robo1 的胞外域, 亦称之为功能阻断抗体 R5 (a function-blocking antibody, R5), 通过与 Slit2 发生反应, 能够抑制肿瘤组织内皮细胞的趋化性迁移以及血管形成。在异种移植模型中, Robo1 亦能抑制血管新生。Slit2 在肿瘤组织的过度表达, 并表现为促血管生成的生物学特性, 有实验进一步证实 Slit2 可通过 Robo1 传递信号, 而非 Robo4。Rip1-Tag2 是自发性形成胰岛细胞瘤的转基因小鼠模型, Yang 等<sup>[36]</sup>通过实验发现, Slit2 过表达于这种小鼠肿瘤组织的淋巴内皮细胞, 通过 Robo1 传递信号, 促进肿瘤淋巴管形成及淋巴转移; 注入外源性的 R5 功能阻断抗体后, 肿瘤组织增强的血管新生现象得到了逆转, 并且降低了肿瘤的形成。因此, Robo1 及 Robo4 在肿瘤血管生成中扮演了不同的角色, 通过与 Slit 结合, Robo4 的正常表达维持了血管的正常出芽, 而 Robo1 则可抑制肿瘤的新生。二者的失衡也决定了肿瘤血管生成的程度。

2010 年 Small 等<sup>[37]</sup>就 miRNA 与 Slit-Robo 信号通路的相互作用进行研究。miR-218 是一种 microRNA, 正常小鼠视网膜中可检测到 miR-218 高表达。采用 LNA 介导的反义寡核苷酸沉默出生后小鼠 miR-218 的表达, 发现 miR-218 介导 Slit 基因内含子的编码, 抑制 Robo1、Robo2 和硫酸乙酰肝素生物合成途径中多个组件的表达。敲除 miR-218 小鼠会出现视网膜异常血管像。miR-218 作为一个重要的调节枢纽, 可介导 Slit 基因转录水平的调控以及 Slit-Robo 信号通路多种组件的转录后加工, 并最终影响正常组织血管生成。

## 3 Slit-Robo 信号通路与白细胞趋化反应

白细胞趋化反应不仅在免疫系统的反应中起重要作用, 而且参与调节 T 和 B 淋巴细胞的发育和血管新生。

Wu 等<sup>[8]</sup>发现 Slit2 间接对白细胞的趋化反应有抑制作用。在体外通过 transwell 趋化小室技术, 将白细胞趋化因子基质衍生因子(stromal-derived factor-1, SDF-1)加入到 transwell 的下室, 发现 slit2 加入到上室或下室均能抑制 SDF-1 诱导上室中白细胞的迁移。为验证 slit2 能否抑制其他趋化因子诱发的白细胞趋化反应, 可将细菌产物 N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰苯丙氨酸(N-formyl peptide f-Met-Leu-Phe, fMLP)作为趋化因子, fMLP 能够促进白血病人淋巴母细胞样细胞株 HL60 细胞

(HL60 cells) 分化为中性粒细胞样细胞, 表明 Slit2 亦能抑制 fMLP 诱导的分化 HL60 细胞的迁移。白细胞趋化作用是动脉粥样硬化中内皮损伤的关键因素, 而 Slit2 蛋白能够抑制这种趋化作用, 提示 Slit2 有可能参与了调控动脉粥样硬化中脂质斑块的形成。

为了验证 Robo 受体是否也参与调控 Slit 对白细胞趋化反应的抑制作用, Wu 等<sup>[8]</sup>进行了以下实验, 他们将一种只含有 Robo 蛋白细胞外部分的片段 (RoboN), 注入体外实验器皿, 随后再添加 Slit 蛋白, 此时 Slit 对白细胞趋化反应的抑制作用则不再表现出来。除此以外, 还发现在造血系统也有 Robo 蛋白的表达, 因此认为 Robo 参与了 Slit 对白细胞的调控, 并进一步支持了 Slit-Robo 信号通路是调控细胞迁移的一种保守的引导机制。

此外, 国内亦有文献报道 Slit2 蛋白在主动脉中有表达, 而且影响了小鼠血脂中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的水平, 此蛋白的过表达直接或者间接影响着下游相关因子的表达, 从而抑制动脉粥样硬化的发展<sup>[38]</sup>。

#### 4 Slit-Robo 信号通路与脓毒症

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)<sup>[39]</sup>, 进一步发展可导致脓毒性休克和多器官功能障碍综合征。依据 2007 年的相关流行病学统计发现: 美国每年约有 75 万人发生脓毒症, 21.5 万多人因此而死亡; 全球每年有超过 1800 万严重脓毒症病例, 且每年以 1.5% 速度递增, 每天大约有 1400 人死于其并发症<sup>[40]</sup>。新近的哥伦比亚的脓毒症流行病学调查发现, 重症脓毒症及脓毒性休克的发病率要高于现有文献所报道的数据, 同时所观察的患者病死率亦要高于通过急性生理功能和慢性健康状况评分 (APACHEII 评分) 所预测的病死率<sup>[41]</sup>。基于脓毒症的高发病率、高致死率及高费用, 近来其已成为危重病医学研究领域的热点。

以往关于脓毒症发病机制的研究多集中在白细胞的激活和趋化, 新近的观点认为脓毒症导致了一种免疫抑制状态, 其特点为淋巴细胞凋亡。同时, 研究人员还发现脓症患者常常伴发进行性的皮下和体腔水肿, 提示体内存在广泛的血管渗透性升高, 亦被称作内皮功能不全。组织水肿会导致器官的氧供下降和灌注不足, 进而形成二次打击。如果用内皮完整性的缺失来理解脓毒症

时的上述现象及所伴随的死亡, 那以内皮细胞作为治疗靶点可能成为一种新的治疗方法。

血管内皮钙黏蛋白 (vessel endothelium-cadherin, VE-cadherin) 是一种重要的内皮细胞间黏附分子, 亦是调节内皮细胞相互连接、阻止白细胞游出和血管渗漏的重要蛋白复合物。正常情况时, VE-cadherin 由 P120 连环蛋白 (P120-catenin) 固定于细胞膜表面, 而 VE-钙黏蛋白则将相邻的内皮细胞紧密连接<sup>[42]</sup>。脓毒症时, 一些炎症介质, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 可导致 P120-catenin 和 VE-cadherin 分离, 使得 VE-cadherin 内化, 即移至细胞内, 进而内皮细胞间距增宽, 渗出增多。Robo4 为神经细胞黏附分子 Robo 家族成员之一, 是一种跨细胞膜受体, 特异性表达于发育中的胚胎、胎盘、肿瘤及正常组织中的血管内皮细胞, 并参与了调控内皮细胞的迁移、增殖、血管生成及稳定血管结构<sup>[43]</sup>。London 等<sup>[44]</sup>的研究发现: 在静脉注射内毒素、盲肠结扎穿孔术以及感染 H5N1 流感病毒的三种不同动物模型中, 重组的 Slit2 蛋白通过与 Robo4 结合, 能够减轻其内皮渗漏现象, 并可降低病死率。但 Slit2 并不能下调肺脏和血清的细胞因子, 因此, Slit2 的治疗作用是基于其对血管完整性的保护作用。多位学者对 Slit2 的这种保护作用进行了更深入的研究。London 等<sup>[44]</sup>认为, 炎症因子如白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 所致的 VE-cadherin 内化是因为其可促进 Tyr658 磷酸化进而导致 VE-cadherin 与 P120-catenin 分离, Slit2 与 Robo4 结合后正是通过对 Tyr658 磷酸化的抑制作用, 起到稳定 VE-cadherin 和 P120-catenin 连接, 保护血管内皮完整性。Jones 等<sup>[45]</sup>发现: VEGF-165 通过激活 VEGFR2 促进血管新生和渗漏, Slit2 并不能影响 VEGF-165 诱发的 VEGFR2 磷酸化, 而是通过对其下游的 Src 家族非受体型酪氨酸激酶 (Src family nonreceptor tyrosine kinases, SFKs) 的抑制 (SFK-Rac1 信号通路), 抑制 VEGF 的生物活性。

因此, Slit-Robo 信号通路可以通过稳定 VE-cadherin 和 P120-catenin 的连接, 保护脓毒症时血管内皮的完整性, 并通过对 SFK-Rac1 信号通路的间接抑制作用, 抑制血管新生。

#### 5 展望

综上所述, 除了参与神经轴突导向, Slit-

Robo 信号通路还介导了血管新生、肿瘤血管发生、炎症、白细胞趋化及血管渗漏, 而这些亦是多种疾病的致病因素, 如冠状动脉粥样硬化性心脏病、毛细血管渗漏综合征、肿瘤、糖尿病视网膜病等。通过对 Slit-Robo 信号通路作用机制的深入研究, 有望在不远的将来为治疗神经系统及心血管系统相关疾病甚至肿瘤提供更多新的作用靶点, 具有广阔的应用前景。

## 参考文献

- Jürgens G, Wieschaus E, Nüsslein-Volhard C, et al. Mutations affecting the pattern of the larval cuticle in *Drosophila melanogaster* [J]. *Roux's Arch Dev Biol*, 1984, 193(5): 283-295.
- Rothberg J, Jacobs J, Goodman C, et al. Slit: an extracellular protein necessary for development of midline glia and commissural axon pathways contains both ECF and LRR domains [J]. *Genes*, 1990, 4(12A): 2169-2187.
- Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, et al. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors [J]. *Cell*, 1998, 92(2): 205-215.
- Jaworski A, Tessier-Lavigne M. Autocrine/juxtacrine regulation of axon fasciculation by Slit-Robo signaling [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(3): 367-369.
- Schubert T, Denk AE, Ruedel A, et al. Fragments of SLIT3 inhibit cellular migration [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(5): 1133-1137.
- Liao WX, Wing DA, Geng JG, et al. Perspectives of SLIT/ROBO signaling in placental angiogenesis [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(9): 1181-1190.
- Hohenester E. Structural insight into Slit-Robo signaling [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(2): 251-256.
- Wu JY, Feng L, Park HT, et al. The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors [J]. *Nature*, 2001, 410(6831): 948-952.
- Dickinson RE, Duncan WC. The SLIT-ROBO pathway: a regulator of cell function with implications for the reproductive system [J]. *Reproduction*, 2010, 139(4): 697-704.
- Ballard MS, Hinck L. A roundabout way to cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2012, 114: 187-235.
- Prasad A, Qamri Z, Wu J, et al. Slit-2/Robo-1 modulates the CXCL12/CXCR4-induced chemotaxis of T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(3): 465-476.
- Andrews WD, Barber M, Parnavelas JG. Slit-Robo interactions during cortical development [J]. *J Anat*, 2007, 211(2): 188-198.
- Liu ZJ, Herlyn M. Slit-Robo: neuronal guides signal in tumor angiogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(1): 1-2.
- Medioni C, Bertrand N, Mesbah K, et al. Expression of Slit and Robo genes in the developing mouse heart [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(12): 3303-3311.
- Evans TA, Bashaw GJ. Axon guidance at the midline: of mice and flies [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20(1): 79-85.
- Bernhard KM. Growth cone guidance: first steps towards a deeper understanding [J]. *Ann Rev Neurosci*, 1999, 22: 351-388.
- Bagri A, Marin O, Andrew S, et al. Slit protein prevent midline crossing and determine the dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain [J]. *Neuron*, 2002, 33(2): 233-248.
- Seeger M, Tear G, Ferres-Macros D, et al. Mutations affecting growth cone guidance in *Drosophila*: genes necessary for guidance toward or away from the midline [J]. *Neuron*, 1993, 10(3): 409-426.
- Thompson H, Andrews W, Parnavelas JG, et al. Robo2 is required for Slit-mediated intraretinal axon guidance [J]. *Dev Biol*, 2009, 335(2): 418-426.
- Killeen MT, Sybingco SS. Netrin, Slit and wnt receptors allow axons to choose the axis of migration [J]. *Dev Biol*, 2008, 323(2): 143-151.
- Mastick GS, Farmer WT, Altick AL, et al. Longitudinal axons are guided by Slit/Robo signals from the floor plate [J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4(3): 337-341.
- Giovannone D, Reyes M, Reyes R, et al. Slits affect the timely migration of neural crest cells via robo receptor [J]. *Dev Dyn*, 2012, 241(8): 1274-1288.
- Pappu KS, Zipursky SL. Axon guidance: repulsion and attraction in roundabout ways [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(9): R400-R402.
- Gallo G, Letourneau PC. Axon guidance: GTPases help axons reach their targets [J]. *Curr Biol*, 1998, 8(3): R80-R82.
- Slovakova J, Speicher S, Sanchez-Soriano N, et al. The actin-binding protein canoe/AF-6 forms a complex with robo and is required for slit-robo signaling during axon pathfinding at the CNS midline [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(29): 10035-10044.
- Hall A, Lalli G. Rho and Ras GTPases in axon growth, guidance, and branching [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(2): 1-18.
- Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton [J]. *Science*, 1998, 279(5350): 509-514.
- Symons M, Settleman J. Rho family GTPases: more than simple switches [J]. *Trends Cell Biol*, 2000, 10(10): 415-419.
- Fan X, Labrador JP, Hing H, et al. Slit stimulation recruits Dock and Pak to the roundabout receptor and increases Rac activity to regulate axon repulsion at the CNS midline [J]. *Neuron*, 2003, 40(1): 113-127.
- Wong K, Ren XR, Huang YZ, et al. Signal transduction in neuronal migration: roles of GTPases activating proteins and the small GTPase

- Cdc42 in the Slit-Robo pathway[J]. Cell, 2001, 107(2): 209-221.
31. Schmucker D. Downstream of guidance receptors: entering the baroque period of axon guidance signaling[J]. Neuron, 2003, 40(1): 4-6.
  32. Wong K, Ren XR, Huang YZ, et al. Signal transduction in neuronal migration: roles of GTPase activating proteins and the small GTPase Cdc42 in the Slit-Robo pathway[J]. Cell, 2001, 107(2): 209-221.
  33. Nasarre P, Potiron V, Drabkin H, et al. Guidance molecules in lung cancer[J]. Cell Adh Migr, 2010, 4(1): 130-145.
  34. Bedell VM, Yeo SY, Park KW, et al. Roundabout4 is essential for angiogenesis in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(18): 6373-6378.
  35. Wang B, Xiao Y, Ding BB, et al. Induction of tumor angiogenesis by Slit-Robo signaling and inhibition of cancer growth by blocking Robo activity[J]. Cancer Cell, 2003, 4(1): 19-29.
  36. Yang XM, Han HX, Sui F, et al. Slit-Robo signaling mediates lymphangiogenesis and promotes tumor lymphatic metastasis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(2): 571-577.
  37. Small EM, Sutherland LB, Rajagopalan KN, et al. MicroRNA-218 regulates vascular patterning by modulation of Slit-Robo signaling[J]. Circ Res, 2010, 107(11): 1336-1344.
  38. 余锦雯. Slit-Robo信号对动脉粥样硬化的影响及分子机制的研究[D]. 广州: 广东药学院, 2011: 44.  
SHE Jinwen. Research of the effect of Slit-Robo signaling on atherosclerosis and its molecular mechanism[D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2011: 44.
  39. 张文筱, 赵擎宇. 脓毒症中骨髓来源的抑制细胞的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32(6): 546-549.  
ZHANG Wenxiao, ZHAO Qingyu. Roles of myeloid-derived suppressor cells in sepsis[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2012, 32(6): 546-549.
  40. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
  41. Rodriguez F, Barrera L, De La Rosa G, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals[J]. Crit Care Med, 2011, 39(7): 1675-1682.
  42. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability[J]. N Engl J Med, 2010, 363(7): 689-691.
  43. Okada Y. Transcriptional regulation of the endothelial cell-specific receptor, robo4[J]. Yakugaku Zasshi, 2012, 132(9): 1045-1049.
  44. London NR, Zhu W, Bozza FA, et al. Targeting Robo4-dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(23): 1-24.
  45. Jones CA, London NR, Chen H, et al. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability[J]. Nat Med, 2008, 14(4): 448-453.

( 本文编辑 傅希文 )

本文引用: 李霖, 卿国忠. Slit-Robo 信号通路作用的研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(1): 72-77. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.013

Cite this article as: LI Lin, QING Guozhong. Advance in research on the function of Slit-Robo pathway[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2013, 33(1): 72-77. DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.013