



Slit2-Robo信号在眼底及全身血管生成的研究进展

蒋少秋 刘丹宁 周希媛

400010 重庆医科大学附属第二医院眼科

通信作者: 周希媛, Email: zhouxiyuan2002@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.03.026

【摘要】 Slit是在果蝇中枢神经系统中发现的一类分泌型糖蛋白, Robo (Roundabout) 蛋白为其受体。Slit-Robo信号在神经轴突导向、炎症反应、肿瘤转移以及血管生成等方面有着重要作用。Slit2是Slit蛋白家族的一个亚型, 其在血管生成方面的作用受到广泛关注, 且其对血管生成方面是促进还是抑制作用仍具争议。了解Slit2-Robo信号在眼底及其他血管生成的研究进展, 可为探究其机制以及寻找治疗眼底新生血管的新靶点提供线索。

【关键词】 Slit2-Robo信号通路; 眼底; 血管生成; 新生血管化, 病理性; 综述

基金项目: 国家自然科学基金 (81170858)

中图分类号: R77

Advanced studies on the role of Slit2-Robo signaling in angiogenesis of fundus oculi and some other organs

Jiang Shaoqiu, Liu Danning, Zhou Xiyuan

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Zhou Xiyuan, Email: zhouxiyuan2002@aliyun.com

【Abstract】 Axon guidance molecules, slit glycoprotein (Slit) and Roundabout receptors (Robo) were firstly identified in the central neural system of *Drosophila melanogaster*. The Slit-Robo signal plays a crucial role in axon guidance, inflammation, tumor metastasis and angiogenesis, of which the role of Slit2-Robo pathway in angiogenesis has drawn a greater attention and still remains conflicting. Herein, we provide a review on the role of Slit2-Robo pathway in ocular angiogenesis and vascularization of other organs and systems. We hope this review will be the basis of further study on the mechanism of Slit2-Robo signaling on angiogenesis and provide new target for the therapy on ocular vascular disease

【Key words】 Slit2-Robo signaling; Fundus oculi; Angiogenesis; Neovascularization, pathologic; Review

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81170858)

血管生成是指从已有的毛细血管或毛细血管后静脉发展而形成新的血管, 涉及多种细胞以及多种分子参与。眼底新生血管性疾病如脉络膜新生血管 (CNV)、增生性糖尿病视网膜病变 (PDR)、早产儿视网膜病变 (ROP) 目前主要采用抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物、光动力疗法等进行治疗, 其在取得显著疗效的同时, 亦有一定不足, 提示欲更好地治疗眼底新生血管, 仍需致力于寻找新的治疗靶点。Slit2是Slit蛋白家族的一个亚型, 其在眼部及其他血管生成方面的作用仍具争议。本文就Slit2-Robo信号在眼部及其他血管生成方面的研究进行综述, 旨在为探索其在血管生成方面的机制以及寻找治疗眼底新生血管疾病的新靶点奠定基础。

1 Slit2-Robo信号结构及功能

1.1 信号结构

Slit为最初在果蝇中枢神经系统中发现的一类分泌型糖

蛋白^[1], 在哺乳动物中一共有3个亚型, 分别为Slit1、Slit2、Slit3。Slit2与另外两个亚型一样, 在胞外域N端有4个重复的亮氨酸重复序列, 为与受体结合并转导下游信号的主要结构域。另外, Slit还包含1个G样层粘连蛋白结构域、若干表皮生长因子样重复序列和C端的半胱氨酸结域。Slit2常易裂解为与受体能够牢固结合的Slit2-N, 以及易于扩散的Slit2-C^[1]。此外, 细胞膜表面的硫酸乙酰肝素对Slit2与受体的结合密切相关^[2]。

Robo (Roundabout) 蛋白为Slit受体, 表达于神经系统, 肾, 肺, 乳腺, 结肠等众多组织器官细胞膜。其在脊椎动物中共有4种亚型。Robo1~Robo3的结构高度保守, 在胞外, 有着相同的细胞黏附分子蛋白结构域, 主要由以下结构组成: 5个或4个免疫球蛋白样 (Ig) 结构域, 3个Ⅲ型纤维粘连蛋白 (FN Ⅲ) 结构域; 而Robo4的结构较特殊, 在胞外仅有2个Ig重复序列和2个FN Ⅲ重复序列。在胞内, Robo蛋白有

4个保守的线性结构域,分别为CC0, CC1, CC2, CC3,被认为是Robo蛋白与胞内蛋白结合的位点^[3]。

1.2 信号功能

Slit2-Robo信号在中枢神经系统中能够阻止神经元轴突跨越中线,或阻止已经跨越中线的轴突再反复跨越^[1],除神经系统外,Slit2及其受体Robo蛋白在肺、肾、乳腺、结肠、卵巢等多组织器官均有表达^[4-7]。其在炎症反应、肿瘤转移、以及血管生成方面发挥重要作用。

1.3 调控血管生成相关机制

Slit2-Robo胞内信号转导。血管系统与神经系统在分布及走行均十分相似,正如Slit2-Robo信号在神经系统中调节神经元细胞的运动能力一样,该信号对于血管内皮细胞的迁移能力也具有相似的调节机制,其在介导Rac1和Cdc42等信号通路蛋白方面的研究较为广泛。Rac和Cdc42隶属于Rho家族,其在调节细胞骨架重组等方面具有重要作用。Slit2-Robo信号通过影响胞内Rac1和Cdc42等信号分子的活化,参与调控细胞极性,重塑细胞骨架,影响细胞伪足的形成^[8-11],最终影响细胞的迁移能力,调控血管生成。

Slit2-Robo信号对血管平滑肌及周细胞迁移能力的调节。既往对Slit2-Robo信号在血管生成方面的作用研究主要集中于血管内皮细胞^[12,13],近年有研究发现该信号对血管平滑肌细胞以及周细胞亦有调控作用。当血管受到某些理化因素影响时,平滑肌细胞和周细胞解离、移行,使成熟的血管失去稳定性,是新生血管发生发展的重要环节之一。研究发现,Robo受体在血管平滑肌以及周细胞膜表面均有表达,外源性Slit2-N蛋白能明显抑制血小板源性生长因子(PDGF)诱导的细胞极性改变,减少血管平滑肌细胞以及周细胞板状伪足形成并抑制其移行,Slit2-Robo信号通过抑制PDGF诱导的血管平滑肌及周细胞迁移,抑制新生血管的发生,维持着血管结构和功能的稳定^[9,14,15]。

miRNA-218对Slit2-Robo信号的调控作用。基因的表达受到多因素的调控,miRNA虽不参与基因的直接表达,但其常常通过与目的基因的mRNA 3'端非翻译区结合,实现对目的基因的精细调节^[16,17]。miRNA也参与调控血管生成,影响血管发生发展。

miRNA-218是Slit2基因内含子编码的一类miRNA,能对Slit2-Robo信号及相关分子进行调控^[18-20]。Small等^[21]发现miRNA-218通过调控Slit2-Robo信号及信号相关分子如硫酸类肝素蛋白多糖等实现对视网膜血管的发生发展。此外,miRNA-218能抑制Robo1表达,从而阻断Slit2-Robo信号的转导,抑制小鼠视网膜血管内皮细胞的移行。在氧诱导的视网膜病变(OIR)模型中,miRNA-218的表达明显降低。研究者向OIR模型小鼠玻璃腔注射pCDH-CMV-miR-218过表达miRNA-218,发现其视网膜新生血管丛较对照组明显减少^[22,23]。以上研究均证实miRNA-218通过调控Slit2-Robo信号及相关分子,抑制视网膜血管的发生及疾病的发展。

2 Slit2-Robo信号在肿瘤及全身各系统血管生成中的研究

2.1 肿瘤血管生成

血管生成是肿瘤生长及转移的关键步骤。Slit2-Robo信号

自发现以来,被广泛研究于肿瘤血管生成方面,该信号对肿瘤血管生成的抑制和促进作用均有报道^[6,24,25]。

如同Slit2-Robo信号在神经系统中对神经元轴突移行的抑制作用,Slit2-Robo信号被证实能抑制肿瘤组织血管生成。有研究指出,在肝配蛋白A2缺乏的血管内皮细胞中,Slit2表达明显上调,肿瘤血管的增生、移行以及瘤体的生长受到明显抑制^[25]。此外,在神经系统肿瘤中,研究者发现Slit2-Robo信号能抑制神经胶质瘤血管生成,Slit2N蛋白与Robo4结合,通过阻断血管内皮细胞中VEGF受体2(VEGFR2)及其下游的苏氨酸蛋白激酶和FAK的磷酸化,进而抑制血管内皮细胞的增生、移行和管腔形成^[26]。

Slit2-Robo信号最初是以神经元轴突移行抑制因子被发现,其后的研究发现其具有促进肿瘤血管生成的能力^[27]。Slit2在膀胱鳞状细胞癌、小细胞癌、乳腺癌、结肠癌细胞等多种细胞中有高表达,推测Slit2-Robo信号可能参与多种肿瘤血管生成^[28]。此外,Slit2在肝细胞癌中也有表达,体外实验证实,其通过与血管内皮细胞Robo1结合,启动受体下游Rho家族信号通路分子,促进血管内皮细胞的移行和血管管腔形成,从而促进肿瘤转移^[27]。

2.2 全身血管生成相关疾病

Slit2-Robo信号对肿瘤血管生成的调控作用提示其同样有可能作用于全身各系统血管生成。胎盘,作为全身血管生成活动最活跃的组织之一,其组织内的血管具有极强的侵袭性,成为不少学者研究的对象。

子痫前期患者胎盘中Slit2、Robo1和Robo4表达较正常组织明显升高,低氧是影响子痫发生发展的重要因素之一,低氧条件下,Slit-Robo家族分子在胎盘绒毛膜细胞和人脐静脉内皮细胞中的表达量上调,提示该信号可能参与上调子痫前期胎盘血管生成^[29]。另外,Slit2-Robo1信号也参与子宫内异位血管生成以及输卵管异位妊娠中血管重塑过程^[30,31]。

Slit2-Robo信号除影响血管内皮细胞增生、移行和管腔形成外,也被证实影响血管通透性。Han和Geng^[32]研究发现,Slit2转基因鼠脑组织血管通透性及脉络丛上皮细胞和血管内皮细胞缝隙明显增加;体外实验也同样证实Slit2通过与Robo1受体作用能提高血管通透性。但也有报道Slit2能降低血管通透性,如Niemenen等^[33]证实在新西兰大白兔肌肉组织中同时过表达Slit2和VEGF基因,Slit2能减少VEGF诱导的血管通透性上调。由此可见,Slit2-Robo信号在不同的血管疾病模型中,以不同的方式影响着血管通透性。

3 Slit2-Robo信号在眼底血管生成的研究

3.1 CNV

CNV模型中Slit2-Robo信号对血管生成的抑制和促进作用均有报道。Jones等^[34]利用Robo4基因条件敲除鼠和正常小鼠构建CNV模型,建模后分别向两组小鼠玻璃体腔注射Slit2蛋白,发现正常小鼠视网膜激光光凝点新生血管丛的面积明显少于Robo4基因条件敲除组,提示Slit2可能以活化Robo4的方式对视网膜血管网的稳定起保护作用。也有研究者有不同发现, Li等^[35]证实Slit2转基因CNV模型小鼠的眼底

血管渗漏较野生型CNV模型小鼠更加明显,提示Slit2基因能够促进CNV的生成和渗漏,Slit2通过激活Slit2- Robo1-VEGFR2- 细胞外信号调节激酶1/2信号通路,增强细胞的增生、移行以及管腔形成能力。在CNV模型中,Slit2对血管生成的促进和抑制作用均有报道,可能和Slit2的作用方式如外源性Slit2蛋白或Slit2基因的过表达以及与Slit2结合的受体亚型不同有关。

3.2 PDR

视网膜色素上皮(RPE)细胞是血视网膜屏障的重要组成部分,在PDR病理过程中,RPE通过分泌VEGF等生长因子、移行穿越视网膜神经上皮层参与形成增生膜等方式促进PDR的发生发展^[36]。重组蛋白Slit2-N能够通过和RPE所表达的Robo1受体结合,促进RPE的增生和移行^[37]。另外,Zhou等^[38]首次证实在PDR患者纤维血管膜的RPE细胞上Slit2和Robo1均有表达,提出在PDR中,Slit2-Robo1信号能够促使RPE突破视网膜屏障并最终参与PDR患者纤维血管膜的形成;此外,作者还同时发现Slit2-N能够促进RPE细胞分泌VEGF,从而间接促进PDR的发生发展。综上,Slit2-Robo信号通过促进RPE的增生和移行,上调VEGF的分泌,促进PDR的发生发展。

3.3 ROP

血管系统和神经系统在发育过程中十分类似,而视网膜中的微血管分布丰富,神经导向因子Slit2被证实参与视网膜血管发育。Rama等^[8]发现在小鼠视网膜血管发育过程中,Slit2、Robo1和Robo2必不可少,其能促进视网膜血管的萌芽和移行,且与血管内皮细胞内的接头蛋白NCK密切相关^[39]。而敲除了Robo4基因的小鼠视网膜血管发育并不受到影响,提示Slit2、Robo1、Robo2是影响视网膜血管生长发育的必需因子,而非Robo4^[34]。

为探索Slit2-Robo4信号在ROP中的作用,Jones等^[34]在正常小鼠以及Robo4条件敲除小鼠OIR模型的玻璃体腔注射Slit2蛋白,发现正常小鼠眼内新生血管丛的数量明显少于Robo4基因条件敲除小鼠,提示在OIR模型中,Slit2通过激活Robo4受体,抑制血管生成。另外,Rama等^[8]采用Slit2、Robo1以及Robo2基因条件敲除鼠构建OIR模型,证实视网膜中Slit2优先与Robo1和Robo2结合,促进视网膜血管萌芽和血管新生,促进ROP的发生发展。

4 总结与展望

Slit2-Robo信号自发现以来被广泛研究于血管生成相关性疾病,该信号是促进还是抑制血管生成至今仍具争议。(1) Slit2对血管生成的促进或抑制作用可能与其受体亚型有关,当Slit2与Robo1或Robo2结合时,该信号倾向于促进血管生成;当其Robo4结合时,该信号倾向于抑制血管生成。但Robo4究竟是以Slit2的受体形式存在还是以其他形式作用于血管目前也具有争议。(2) Slit2不同的作用方式,如内源性过表达该基因(转基因鼠以及体外实验中于细胞内过表达Slit2基因)或使用外源性蛋白处理动物或细胞,也对血管生成有着不同的影响。(3) Slit2的处理条件不同(如是否与VEGF基因或者VEGF蛋白共同处理)以及血管相关细胞胞膜

上Robo1、Robo2和Robo4受体表达比例的差异都可能造成胞内不同通路分子被激活或抑制,进而导致促进和抑制血管生成的通路分子平衡被打破,构成影响Slit2-Robo信号对血管生成产生不同影响的重要原因。(4) Slit2基因在胞内转录翻译过程中是否触发了其他影响血管生成的机制、以及Slit2 C端是否与某些未知受体结合而触发血管生成相关机制^[14]。这些影响因素或许可以成为研究方向,为解决Slit2-Robo信号对血管生成的影响提供新的线索。

随着对Slit2-Robo信号通路在眼部及全身系统血管生成方面的认识的不断深入,我们相信,该通路有希望为治疗老年性黄斑变性、PDR等以新生血管为特点的眼部疾病提供新的治疗靶点。

5 参考文献

- [1] Brose K, Bland KS, Wang KH, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance[J]. *Cell*, 1999, 96(6): 795-806.
- [2] Hu H. Cell-surface heparan sulfate is involved in the repulsive guidance activities of Slit2 protein[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(7): 695-701. DOI: 10.1038/89482.
- [3] Dickson BJ, Gilestro GF. Regulation of commissural axon pathfinding by slit and its Robo receptors[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 651-675. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.21.090704.151234.
- [4] Li J, Ye Y, Zhang R, et al. Robo1/2 regulate follicle atresia through manipulating granulosa cell apoptosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9720. DOI: 10.1038/srep09720.
- [5] Fujiwara K, Koyama K, Suga K, et al. 90Y-labeled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumor activity against small cell lung cancer xenografts[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): 0125468[2015-05-27]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125468>. DOI: 10.1371/journal.pone.0125468.
- [6] Zhang QQ, Zhou DL, Lei Y, et al. Slit2/Robo1 signaling promotes intestinal tumorigenesis through Src-mediated activation of the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3123-3135. DOI: 10.18632/oncotarget.3060.
- [7] Zhao H, Ahirwar DK, Oghumu S, et al. Endothelial Robo4 suppresses breast cancer growth and metastasis through regulation of tumor angiogenesis[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(2): 272-281. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.007.
- [8] Rama N, Dubrac A, Mathivet T, et al. Slit2 signaling through Robo1 and Robo2 is required for retinal neovascularization[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 483-491. DOI: 10.1038/nm.3849.
- [9] Guijarro-Muñoz I, Cuesta AM, Alvarez-Cienfuegos A, et al. The axonal repellent Slit2 inhibits pericyte migration: potential implications in angiogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(4): 371-378. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.12.005.
- [10] Anand AR, Zhao H, Nagaraja T, et al. N-terminal Slit2 inhibits HIV-1 replication by regulating the actin cytoskeleton[J]. *Retrovirology*, 2013, 10: 2. DOI: 10.1186/1742-4690-10-2.
- [11] Fritz RD, Menshykau D, Martin K, et al. SrGAP2-dependent integration of membrane geometry and Slit-Robo-repulsive cues regulates fibroblast contact inhibition of locomotion[J]. *Dev Cell*, 2015, 35(1): 78-92. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.09.002.
- [12] Enomoto S, Mitsui K, Kawamura T, et al. Suppression of Slit2/Robo1 mediated HUVEC migration by Robo4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4): 797-802. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.075.

- [13] Yang YC, Chen PN, Wang SY, et al. The differential roles of Slit2-exon 15 splicing variants in angiogenesis and HUVEC permeability[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(3): 301-312. DOI: [10.1007/s10456-015-9467-4](https://doi.org/10.1007/s10456-015-9467-4).
- [14] Liu D, Hou J, Hu X, et al. Neuronal chemorepellent Slit2 inhibits vascular smooth muscle cell migration by suppressing small GTPase Rac1 activation[J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 480-489. DOI: [10.1161/01.RES.0000205764.85931.4b](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205764.85931.4b).
- [15] Ning Y, Sun Q, Dong Y, et al. Slit2-N inhibits PDGF-induced migration in rat airway smooth muscle cells: WASP and Arp2/3 involved[J]. *Toxicology*, 2011, 283(1): 32-40. DOI: [10.1016/j.tox.2011.01.026](https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.01.026).
- [16] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [17] Small EM, Frost RJ, Olson EN. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2010, 121(8): 1022-1032. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889048](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889048).
- [18] Gu JJ, Gao GZ, Zhang SM. miR-218 inhibits the migration and invasion of glioma U87 cells through the Slit2-Robo1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1561-1566. DOI: [10.3892/ol.2015.2904](https://doi.org/10.3892/ol.2015.2904).
- [19] Punnamoottil B, Rinkwitz S, Giacomotto J, et al. Motor neuron-expressed microRNAs 218 and their enhancers are nested within introns of Slit2/3 genes[J]. *Genesis*, 2015, 53(5): 321-328. DOI: [10.1002/dvg.22852](https://doi.org/10.1002/dvg.22852).
- [20] Tang W, Tang J, He J, et al. SLIT2/ROBO1-miR-218-1-RET/PLAG1: a new disease pathway involved in Hirschsprung's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6): 1197-1207. DOI: [10.1111/jcmm.12454](https://doi.org/10.1111/jcmm.12454).
- [21] 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. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.110.227926](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.227926).
- [22] Kong Y, Sun B, Han Q, et al. Slit-miR-218-Robo axis regulates retinal neovascularization[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 1139-1145. DOI: [10.3892/ijmm.2016.2511](https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2511).
- [23] Han S, Kong YC, Sun B, et al. microRNA-218 inhibits oxygen-induced retinal neovascularization via reducing the expression of roundabout 1[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(6): 709-715. DOI: [10.4103/0366-6999.178013](https://doi.org/10.4103/0366-6999.178013).
- [24] Yu J, Zhang X, Kuzontkoski PM, et al. Slit2N and Robo4 regulate lymphangiogenesis through the VEGF-C/VEGFR-3 pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 25. DOI: [10.1186/1478-811X-12-25](https://doi.org/10.1186/1478-811X-12-25).
- [25] Youngblood V, Wang S, Song W, et al. Elevated Slit2 activity impairs VEGF-induced angiogenesis and tumor neovascularization in EphA2-deficient endothelium[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3): 524-537. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-14-0142](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0142).
- [26] Cai H, Xue Y, Li Z, et al. Roundabout4 suppresses glioma-induced endothelial cell proliferation, migration and tube formation in vitro by inhibiting VEGFR2-mediated PI3K/AKT and FAK signaling pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 1689-1705. DOI: [10.1159/000373982](https://doi.org/10.1159/000373982).
- [27] Ao JY, Chai ZT, Zhang YY, et al. Robo1 promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma through the Rho family of guanosine triphosphatases' signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 8413-8424. DOI: [10.1007/s13277-015-3601-1](https://doi.org/10.1007/s13277-015-3601-1).
- [28] 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.
- [29] Liao WX, Laurent LC, Agent S, et al. Human placental expression of SLIT/ROBO signaling cues: effects of preeclampsia and hypoxia[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(4): 111. DOI: [10.1095/biolreprod.110.088138](https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.088138).
- [30] Guo SW, Zheng Y, Lu Y, et al. Slit2 overexpression results in increased microvessel density and lesion size in mice with induced endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(3): 285-298. DOI: [10.1177/1933719112452940](https://doi.org/10.1177/1933719112452940).
- [31] Li P, Peng H, Lu WH, et al. Role of Slit2/Robo1 in trophoblast invasion and vascular remodeling during ectopic tubal pregnancy[J]. *Placenta*, 2015, 36(10): 1087-1094. DOI: [10.1016/j.placenta.2015.08.002](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.08.002).
- [32] Han HX, Geng JG. Over-expression of Slit2 induces vessel formation and changes blood vessel permeability in mouse brain[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(11): 1327-1336. DOI: [10.1038/aps.2011.106](https://doi.org/10.1038/aps.2011.106).
- [33] Nieminen T, Toivanen PI, Laakkonen JP, et al. Slit2 modifies VEGF-induced angiogenic responses in rabbit skeletal muscle via reduced eNOS activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(2): 267-276. DOI: [10.1093/cvr/cvv161](https://doi.org/10.1093/cvr/cvv161).
- [34] 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. DOI: [10.1038/nm1742](https://doi.org/10.1038/nm1742).
- [35] Li S, Huang L1, Sun Y, et al. Slit2 promotes angiogenic activity via the robo1- VEGFR2- ERK1/2 pathway in both in vivo and in vitro studies[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5210-5217. DOI: [10.1167/iovs-14-16184](https://doi.org/10.1167/iovs-14-16184).
- [36] Farnoodian M, Halbach C, Slinger C, et al. High glucose promotes the migration of retinal pigment epithelial cells through increased oxidative stress and PEDF expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(3): 418-436. DOI: [10.1152/ajpcell.00001.2016](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00001.2016).
- [37] Huang L, Xu Y, Yu W, et al. Effect of Robo1 on retinal pigment epithelial cells and experimental proliferative vitreoretinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(6): 3193-3204. DOI: [10.1167/iovs.09-3779](https://doi.org/10.1167/iovs.09-3779).
- [38] Zhou W, Yu W, Xie W, et al. The role of SLIT-ROBO signaling in proliferative diabetic retinopathy and retinal pigment epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 1526-1536.
- [39] Dubrac A, Genet G, Ola R, et al. Targeting NCK-mediated endothelial cell front-rear polarity inhibits neovascularization[J]. *Circulation*, 2016, 133(4): 409-421. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017537](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017537).

(收稿日期: 2017-04-24)
(本文编辑: 江影)