

Neuritin 神经可塑性机制研究

赵秋语, 陈黎, 胡敏

(昆明医科大学第四附属医院暨云南省第二人民医院眼科/

云南省眼部疾病临床医学研究中心/云南省眼科研究所/

云南省眼病临床医学中心, 云南 昆明 650021)

摘要:神经氨酸(Neuritin)是神经营养因子家族的成员,能被神经活动和神经营养因子激活,从而促进神经突生长和分支,并且在神经元可塑性中起到重要作用。研究表明 Neuritin 可能是多种神经退行性疾病潜在的治疗靶点。近年来研究发现弱视也是与大脑视觉神经通路发育异常有关,但目前的治疗方式较为单一,甚少有关于视觉神经通路可塑性药物治疗方面的研究。本文将对 Neuritin 在神经系统尤其是在视觉神经系统方面的作用及机制进行综述,旨在为弱视及其他视觉系统损伤疾病提供新的治疗思路。

关键词:神经氨酸;神经可塑性;弱视;视路

中图分类号:R749.29

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.13.008

文章编号:1006-1959(2021)13-0028-05

Study on the Mechanism of Neuritin Neuroplasticity

ZHAO Qiu-yu, CHEN Li, HU Min

(Department of Ophthalmology, The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University and the Second People's Hospital of Yunnan Province/Yunnan Provincial Eye Disease Clinical Medicine Research Center/Yunnan Institute of Ophthalmology/

Yunnan Provincial Eye Clinic Medical Center, Kunming 650021, Yunnan, China)

Abstract: Neuritin is a member of the neurotrophic factor family, which can be activated by nerve activity and neurotrophic factors, thereby promoting the growth and branching of neurites, and plays an important role in neuronal plasticity. Studies have shown that Neuritin may be a potential therapeutic target for a variety of neurodegenerative diseases. In recent years, studies have found that amblyopia is also related to the abnormal development of the brain's visual nerve pathways, but the current treatment is relatively simple, and there are few studies on the plasticity of the visual nerve pathway. This article will review the role and mechanism of Neuritin in the nervous system, especially in the visual nervous system, aiming to provide new treatment ideas for amblyopia and other visual system damage diseases.

Key words: Neuritin; Neuroplasticity; Amblyopia; Visual pathway

神经氨酸(Neuritin)最初是在海藻酸诱导的海马齿状回中发现的一种与神经可塑性相关的神经营养因子,因其编码的蛋白质能够促进神经突起的快速生长而得名,也被称为候选可塑性相关基因15(candidate plasticity-related genes15, CPG15)^[1,2]。作为一种神经营养因子,Neuritin 在神经系统中发挥着许多作用,其中神经可塑性及机制的研究备受关注。弱视是目前我国常见视觉障碍中的一种^[3],近年来研究显示弱视的发生与视觉神经通路的发育异常有着密切关联^[4,5]。但现今弱视的治疗方案多为压抑优势眼、屈光矫正及视觉训练,甚少有关于视觉神经通路可塑性药物治疗方面的研究,Neuritin 的神经可塑性可能为弱视及其他视觉系统损伤疾病提供新的治疗思路。

1 Neuritin 对神经系统的作用及机制

Neuritin 是神经活动和神经营养因子家族(NTs)共同作用的下游因子。在早期胚胎发育过程中,Neuritin 在大脑多个区域表达,并充当神经祖细胞和分化神经元的生存因子^[6];发育的后期,Neuritin

基金项目:云南省卫生健康委员会医学领军人才培养计划项目(编号:L-2018018)

作者简介:赵秋语(1996.6-),女,云南昆明人,硕士研究生,主要从事眼科临床研究工作

通讯作者:胡敏(1974.9-),男,云南昆明人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事斜视、弱视、屈光不正研究

促进轴突和树突状树突的生长和稳定以及突触形成和成熟^[7,8];成人大脑中,Neuritin 持续表达,其表达与活动依赖的功能的可塑性相关^[9]。因而 Neuritin 在神经可塑性领域有着良好的应用前景。

1.1 抑制细胞凋亡,促进神经损伤后的恢复 Zhang H 等^[10]认为 Neuritin 在蛛网膜下腔出血(SAH)后可通过减轻血脑屏障破坏、脑水肿和细胞凋亡对早期脑损伤(EBI)发挥神经保护作用,而这种作用可能是通过抑制内质网应激(ERS)介导的凋亡途径来实现。Gao R 等^[11]发现 Neuritin 在实验性大鼠脊髓损伤(SCI)模型中创造了促进神经细胞存活和神经突再生的环境,从而有助于神经再生和运动功能的恢复。另一实验研究也证明^[12],Neuritin 治疗不仅增加了坐骨神经损伤中的坐骨纤维密度和组织以及髓鞘再生程度,而且还促进了腓肠肌肌肉力量和神经传导速度恢复。最近的研究显示^[13],Neuritin 可通过改善施万细胞的存活率和功能从而改善大鼠糖尿病性神经病中神经元的生长。以上研究证明,Neuritin 在中枢及周围神经中均有明显的促进损伤修复作用,但具体的修复机制仍有待探究。

1.2 促进突触发育及神经元迁移 有研究者为了研究突触成熟过程中对 Neuritin 的需求,建立了一个 CPG15 基因敲除(CPG15 KO)小鼠模型,发现这些小鼠的轴突和树突状树突形成存在明显的发育延迟^[14]。

电生理研究还表明,突触的成熟被延迟,电子显微镜发现许多树突棘最初都缺乏功能性的突触接触。Subramanian J 等^[15]发现 Neuritin 可通过募集突触后致密蛋白(PSD95)促进兴奋性突触的稳定和成熟。他们利用双光子成像观察到 Neuritin 利用其糖基磷脂酰基醇锚(GPI 锚)与 AMPA 受体(AMPA)相互作用可使 PSD95 募集到新生的棘突从而促进神经元细胞轴突的生长及突触的成熟,而 PSD95 募集反过来会促进 AMPA 受体与未成熟突触的接触,从而产生结构稳定且功能成熟的突触。此外也有研究表明^[16],Neuritin 能够促进神经元细胞的迁移,实验发现 Neuritin 在永生的神经元(GN11 细胞)迁移的小鼠模型中高表达,而在非迁移的神经元(GT1-7 细胞)中没有表达。同时,当 Neuritin 过表达或者沉默时,GN11 细胞出现了相对应的迁移增强或减弱。这些结果提示 Neuritin 在神经系统的发育和成熟过程中起着不可替代的作用。

1.3 参与神经可塑性的调控 唐娟等^[17]观察到 Neuritin 可使 DRG 和 PC12 细胞出现浓度依赖性的神经突增生。在 NGF 的诱导下 Neuritin 能使 DRG 和 PC12 细胞表现出更强的分化作用,其细胞突起数量及长度明显增加,相反,在缺乏 Neuritin 的培养环境下几乎观察不到神经突生长。在大鼠抑郁症模型中海马神经元树突分支减少,同时 Neuritin 基因在海马神经元中的表达由于慢性不可预测的压力(CUS)而降低,而病毒介导的 Neuritin 蛋白在海马中的表达可防止 CUS 引起的树突和树突棘萎缩^[18]。

近年来,有研究者发现 Neuritin 蛋白可能在听觉剥夺的情况下对上橄榄核旁核(SPON)神经元的存活和发育起重要作用^[19]。SPON 神经元在动物发声和人类语音中编码节奏信息起重要作用,他们发现与正常听觉的小鼠相比,在耳聋小鼠的 SPON 中可溶性的 Neuritin 被上调,膜时间常数减少和 Ca^{2+} 电流的募集减少,从而使听觉剥夺小鼠的精确反弹峰值正常化,推测 Neuritin 可能促进了神经元的存活并延长了 SPON 电路的可塑性。以上这些研究表明 Neuritin 在神经可塑性中起重要作用。

2 Neuritin 分子生物学特性

2.1 Neuritin 基因的表达调控 在神经系统中,神经活动和神经营养因子均能单独诱导 Neuritin 的表达,但二者诱导 Neuritin 表达的分子机制明显不同。Neuritin 是许多经典突触可塑性信号级联反应的下游因子^[20],包括 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、钙离子及钙调蛋白依赖的蛋白激酶(CaMK)和 cAMP 反应结合蛋白(CREB)。目前认为,神经活动可以通过激活 NMDA 受体或者直接使 L 型电压敏感钙通道(VSCCs)开放,钙离子内流,进一步激活钙离子及钙调蛋白依赖

的蛋白激酶 CaMK 和 MAPK 通路,最终促使一系列的转录因子包括 CREB 激活,并与 Neuritin 基因的启动子结合启动转录。

多种神经营养因子均能单独诱导 Neuritin 蛋白的表达,表明 Neuritin 是 NTs 发挥作用的共同下游因子。在成年大鼠的齿状回中外源性注入脑源性神经营养因子(BDNF),观察到 Neuritin mRNA 的表达上调^[21]。在神经元祖细胞(ST14A)中过表达神经胶质源性神经营养因子(GDNF),发现 Neuritin 等基因表达上调^[22],推测 GDNF 通过诱导 Neuritin 的表达从而参与神经组织的发育和维持。

除以上因素外,雄激素及 HuD 蛋白也与 Neuritin 基因的表达有关。有实验发现使用睾丸激素治疗可使神经损伤的仓鼠体内的 Neuritin mRNA 水平增加数倍,而使用氟他胺(雄激素受体阻滞剂)同时治疗时 Neuritin mRNA 并没有出现变化^[23],这证实雄激素是通过雄激素受体对 Neuritin 基因的表达进行调节。HuD 是 Hu 蛋白家族中一种神经特异性的 mRNA 稳定性调控因子,有研究显示^[24],HuD 可以直接与 Neuritin 结合并稳定 Neuritin mRNA,提示 HuD 可能参与了 Neuritin mRNA 的稳定性调控。

通过以上研究结果可发现 Neuritin 的表达受到多方面的调控,但目前对于各个调控通路之间是否相关或相互影响并未见相关研究。

2.2 Neuritin 相关信号通路及分子机制 尽管已知 Neuritin 通过与受体结合发挥非细胞自主作用^[9],但就目前而言,Neuritin 仍被认为是一种孤儿配体,尚未确定特定的 Neuritin 受体,下游效应因子尚不清楚。

2.2.1 Neuritin 与胰岛素受体(IR) 有研究表明^[25],将小脑颗粒神经元(CGNs)与 Neuritin 一起培养可增加 CGNs 在时间和浓度依赖下瞬时外向钾电流(IA)的密度,这些变化是由 Kv4.2(IA 通道的主要亚基)转录和翻译的增强而引起。将胰岛素注射到 CGNs 也可以诱导 IA 密度增加以及 Kv4.2 表达增加,从而推测 Neuritin 引起的 Kv4.2 表达增强可能与 IR 激活有关。生化分析表明,Neuritin 可以激活 IR,而通过药理学阻断 IR 可完全抵消 Neuritin 引起的作用。尽管缺乏证据表明 Neuritin 可直接与 IR 结合,但以上的研究结果表明 Neuritin 可能是 IR 的潜在配体。

2.2.2 Neuritin 激活丝裂原激活的蛋白激酶-细胞外信号调节激酶(MEK-ERK)和 PI3K-Akt-mTOR 通路 ERK 通路是 NGF 和 IR 信号转导的靶标。Ying Y 等^[26]将 CGNs 与 Neuritin 一起培养 30 min 可增加 ERK1/2 的磷酸化,而加入 MEK/ERK 通路阻滞剂 U0126 后,由 Neuritin 介导的 IA 的密度增加以及 Kv4.2 的表达增加都被逆转。与 ERK 相似,孵育过程中 Akt 和 mTOR 的磷酸化均增加,但二者反应速度不同且均慢于 ERK,同样,加入相应阻滞剂后可

逆转 Neuritin 介导的反应。

2.2.3 Neuritin 激活 NFATc4/Ca²⁺/CaN 通路 Zhao QR 等^[26]利用钙成像和蛋白质印迹分析发现 Neuritin 可增强高 K⁺诱导的细胞内 Ca²⁺水平的增加,并刺激 CaV1.2 和 CaV1.3(L 型钙通道的亚基)的细胞表面表达,进而抑制 IR 或促分裂原激活的蛋白激酶激酶/ERK。也有其他研究称,Neuritin 可能是刺激 CaV3.3α(T 型钙通道的亚基)的细胞表面表达^[27]。利用 L 型钙通道抑制剂、钙调蛋白和钙调神经磷酸酶(CaN)可消除 Neuritin 对神经突长度和脊柱密度的影响。另外,通过沉默活化的 T 细胞核因子(NFAT)c4 也获得了相似的结果,而该因子在 CGNs 中可被 Neuritin 激活^[28]。

综上所述,Neuritin 可能通过 IR/ERK/PI3K-Akt-mTOR 通路以及 NFATc4/Ca²⁺/CaN 导致 Kv4.2 上调并增加 IA 密度,进而对 CGN 中神经突和脊柱生长产生影响。

2.2.4 其他信号通路 李贺等^[29]建立神经元样 Neuro-2a(N-2a-N)细胞损伤模型,发现 Neuritin 能够上调并激活 ERK1/2 和信号转导及转录激活因子 3(STAT3),进而介导白血病病毒前病毒插入位点 1(Pim-1)和 GAP-43 蛋白表达,促进受损 N-2a-N 细胞神经突起的再生。Shimada T 等^[30]发现 Neuritin 与成纤维细胞生长因子(FGF)共同作用可以减少苔藓纤维的生长,而这一过程是通过 FGF 通路引发的。在实验性糖尿病性神经病中,Nan G 等^[31]发现 Neuritin 与酪氨酸激酶 A(TrkA)受体共同定位于大鼠 DRG 神经元中,然而目前并没有直接的证据表明神经氨酸激活了 TrkA 受体。Pan Z 等^[32]发现 Neuritin 和神经化的 E3 泛素蛋白连接酶 1(NEURL1)(Notch 调节剂)之间存在相互作用。重组 Neuritin 恢复了由 Notch 激活引起的神经突回缩,而 Neuritin 刺激的神经突生长被 NEURL1 部分阻滞,这提示 Neuritin 是 NEURL1 的上游和负调节剂,可抑制 Notch 信号传导从而促进神经突生长。

3 Neuritin 与视路

3.1 Neuritin 在视路中的分布 Neuritin 在视路中广泛表达,主要分布在视网膜、视神经、外侧膝状体、视皮层及视上丘^[2]。在视网膜中 Neuritin mRNA 仅在视网膜神经节细胞层中被检测到,且集中于轴突。Fujino T 等^[33]搜索到了一个称为 CPG15-2 的潜在旁系同源物。CPG15-2 也是一个活性调节基因,其基因组结构与 CPG15 相似,但二者分布区域不全相同。与 CPG15 在大脑皮层和海马中的含量最高相反,CPG15-2 mRNA 在视网膜和嗅球中含量最高。在视网膜中,CPG15 集中于视网膜神经节细胞(RGCs),而 CPG15-2 主要在双极细胞中表达。但是迄今为止,还缺乏关于 CPG15-2 的研究。

3.2 Neuritin 基因表达在视路发育过程中的变化 通过原位杂交的方法分别观察猫和大鼠从视觉发育初期到成年期全过程中初级视皮层 Neuritin mRNA 表达变化,发现 Neuritin 基因表达高峰出现在视觉发育关键期^[34,35]。陈霞等^[36]观察到正常发育大鼠视皮层中的 Neuritin mRNA 和蛋白表达与视觉经验和年龄有关,在视觉发育关键期达到高峰,且单眼形觉剥夺会明显影响视皮层中 Neuritin 的表达。这些研究均表明 Neuritin 基因可能参与视觉神经系统发育的全过程,并且在视觉发育关键期参与视皮层神经元可塑性的调节,由此可推测 Neuritin 是参与视觉发育可塑性变化的分子基础之一。

3.3 视路可塑性与 Neuritin 基因的表达调控 研究表明^[37],Neuritin 在大鼠视觉皮质的表达具有光诱导性。将正常大鼠置于黑暗环境 2 周后,其视皮层中的 Neuritin 表达减少,而给予光刺激 4 h 后其表达又回复到原来的正常水平。但有研究发现^[38],Neuritin 基因表达调节分为两个阶段:早期的表达虽与睁眼时间相吻合,但并不受暗环境、视网膜驱动动作电位或单眼剥夺的影响,表达相对独立;在视觉发育关键期,Neuritin 表达的活性依赖成分出现,并且随着年龄的增长,视网膜动作电位阻滞的作用变得更加明显。

伟伟等^[38]在大鼠视神经损伤模型中发现 Neuritin 基因在受损视神经中表达上升,而 Neuritin 基因过表达可提高 RGCs 的活性。另一研究报道称^[39],Neuritin 在体外和体内轴突损伤后对神经切除的 RGCs 均表现出神经保护、再生作用并保留了 RGCs 功能,研究者通过腺相关病毒(AAV)介导的 Neuritin 过表达延迟了 RGCs 凋亡,再生了受损轴突并维持了视神经损伤后 RGCs 的功能,从而支持了 Neuritin 的视神经保护作用。Huang T 等^[40]对 Neuritin 对视神经损伤的修复机制进行进一步研究,认为 Neuritin 的功能性分子激活了 Akt1 和 STAT3 途径,并抑制了线粒体的凋亡途径。Azuchi Y 等^[41]研究了视神经损伤(ONI)对 Neuritin 基因敲除(KO)小鼠视网膜变性的影响。在 ONI 小鼠模型中 Neuritin mRNA 上调,对于剔除 Neuritin 基因的成年小鼠,其视网膜结构和 RGCs 数量正常,而剔除 Neuritin 基因小鼠的 ONI 模型显示 RGCs 死亡和视网膜内部变性更为严重,提示 Neuritin 蛋白促进了损伤后 RGCs 存活和轴突再生。Picard N 等^[42]指出,小鼠胚胎时期 Neuritin 的整体敲除会导致出生后视觉皮层中兴奋性网络的异常发育以及相关视觉感受野特性发展中断。此外,尽管重复的视觉刺激会引起野生型小鼠视皮层细胞反应的增强和抑制,但 Neuritin 基因敲除小鼠抑制却较慢,表明短期抑制机制的损害。

以上研究显示在不同的损伤模型中,Neuritin 可以在不同阶段被下调和上调,但是神经损伤后

Neuritin 总体水平会增加,表明 Neuritin 在视觉系统神经可塑性中起到重要作用。

4 总结

目前弱视的定义仍在强调临床检查无可见器质性病变,但已有研究可以证明弱视的视网膜超微结构出现变化,并且具有一定的可塑性和可塑期,具体机制尚不清楚。Neuritin 目前虽然较少应用于弱视研究,但通过探究 Neuritin 的神经可塑性与视路可塑性的关系可以发现,其分布与弱视的解剖变化部位有重合,且其表达变化与视觉关键期的形成一致,推测 Neuritin 可能作为重要的一环参与了弱视的形成。因此对于 Neuritin 的深入研究可能为今后弱视的发病机制及药物治疗的研究提供新的思路。

参考文献:

- [1]Nedivi E,Hevroni D,Naot D,et al.Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning[J].Nature,1993,363(6431):718-722.
- [2]Wan K,Mao F,Li Q,et al.Neuritin -overexpressing transgenic mice demonstrate enhanced neuroregeneration capacity and improved spatial learning and memory recovery after ischemia - reperfusion injury[J].Aging,2020,13(2):2681-2699.
- [3]Jefferis JM,Connor AJ,Clarke MP.Amblyopia[J].BMJ,2015(351):h5811.
- [4]周广龙,杨冬梅,梁佳芮,等.形觉剥夺树鼯视皮层 17 区的可塑性[J].中国实验动物学报,2017,25(2):123-131.
- [5]Wallace DK,Repka MX,Lee KA,et al.Amblyopia Preferred Practice Pattern[J].Ophthalmology,2017,125(1):105-142.
- [6]Yuan W,Cui L,Li G,et al.Recombinant neuritin affects the senescence, apoptosis, proliferation, and migration of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J].Biotechnology Letters,2017,39(11):1649-1655.
- [7]Song D,Li G,Hong Y,et al.miR199a decreases Neuritin expression involved in the development of Alzheimer's disease in APP/PS1 mice [J].International Journal of Molecular Medicine,2020,46(1):384-396.
- [8]Sun X,Dai L,Zhang H,et al.Neuritin Attenuates Neuronal Apoptosis Mediated by Endoplasmic Reticulum Stress In Vitro[J].Neurochemical Research,2018,43(7):1383.
- [9]Bosserhoff AK,Schneider N,Ellmann L,et al.The Neurotrophin Neuritin1 (cpg15) is involved in melanoma migration, attachment independent growth, and vascular mimicry[J].Oncotarget,2016,8(1):1117-1131.
- [10]Zhang H,He X,Wang Y,et al.Neuritin attenuates early brain injury in rats after experimental subarachnoid hemorrhage [J].Int J Neurosci,2017,127(12):1087-1095.
- [11]Gao R,Li X,Xi S,et al.Exogenous Neuritin Promotes Nerve Regeneration after Acute Spinal Cord Injury in Rats[J].Human Gene Therapy,2016,27(7):544.
- [12]Wang H,Li X,Shan L,et al.Recombinant hNeuritin Promotes Structural and Functional Recovery of Sciatic Nerve Injury in Rats[J].Frontiers in Neuroence,2016(10):589.
- [13]Xi C,Zhang Y,Yan M,et al.Exogenous neuritin treatment improves survivability and functions of Schwann cells with improved outgrowth of neurons in rat diabetic neuropathy[J].Journal of Cellular and Molecular Medicine,2020,24(17):10166-10176.
- [14]Tu WY,Simpson JE,Highley JR,et al.Spinal muscular atrophy: Factors that modulate motor neurone vulnerability[J].Neurobiology of Disease,2017(102):11.
- [15]Subramanian J,Michel K,Benoit M,et al.CPG15/Neuritin Mimics Experience in Selecting Excitatory Synapses for Stabilization by Facilitating PSD95 Recruitment [J].Cell Reports,2019,28(6):1584-1595.e5.
- [16]童莹,张峻,单莉.神经突起生长因子蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(1):77-81.
- [17]唐娟,冯丽娜,李晓军,等.原核表达的 Neuritin 蛋白对 PC12 细胞突起生长的影响[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(4):316-319.
- [18]Torfi S,Sevil D.Hippocampal-Prefrontal Interactions in Cognition,Behavior and Psychiatric Disease [J].Frontiers in Systems Neuroscience,2016(9):190.
- [19]Leijon SC,Peyda S,Magnusson AK.Temporal processing capacity in auditory-deprived superior paraolivary neurons is rescued by sequential plasticity during early development [J].Neuroscience,2016(337):315-330.
- [20]Milbrandt JA nerve growth factor-induced gene encodes a possible transcriptional regulatory factor[J].Science,1987,238(4828):797-799.
- [21]Bidelman GM,Weiss MW,Moreno S,et al.Coordinated plasticity in brainstem and auditory cortex contributes to enhanced categorical speech perception in musicians [J].European Journal of Neuroence,2015,40(4):2662-2673.
- [22]Wanigasekara Y,Keast JR.Neurturin has multiple neurotrophic effects on adult rat sacral parasympathetic ganglion neurons[J].European Journal of Neuroscience,2015,22(3):595-604.
- [23]Sengelaub DR,Xu XM.Protective effects of gonadal hormones on spinal motoneurons following spinal cord injury[J].Neural Regeneration Research,2018,13(6):971-976.
- [24]Gomes C,Lee SJ,Gardiner AS,et al.Axonal localization of neuritin/CPG15 mRNA is limited by competition for HuD binding [J].J Cell Sci,2017,130(21):3650-3662.
- [25]Jing Y,Zhang L,Gao L,et al.Autophagy plays beneficial effect on diabetic encephalopathy in type 2 diabetes: studies in vivo and in vitro[J].Neuro Endocrinology Letters,2017,38(1):27-37.
- [26]Zhao QR,Lu JM,Li ZY,et al.Neuritin promotes neurite and spine growth in rat cerebellar granule cells via L-type calcium channel-mediated calcium influx[J].J Neurochem,2018,147(1):40-57.
- [27]Lu JM,Liu DD,Li ZY,et al.Neuritin Enhances Synaptic Transmission in Medial Prefrontal Cortex in Mice by Increasing CaV3.3 Surface Expression[J].Cerebral Cortex,2017,27(7):1.
- [28]Yao JJ,Zhao QR,Liu DD,et al.Neuritin Up-regulates Kv4.2 α -Subunit of Potassium Channel Expression and Affects Neuronal Excitability by Regulating the Calcium-Calcineurin-NFATc4 Signaling Pathway[J].Journal of Biological Chemistry,2016,291(33):

17369-17381.

[29]李贺,刘芳,许家军.睫状神经营养因子及神经突起素上调莫洛尼小鼠白血病病毒前病毒插入位点1表达促进受损神经元样细胞突起再生[J].解剖学报,2020,51(2):153-161.

[30]Shimada T,Yoshida T,Yamagata K.Neuritin Mediates Activity-Dependent Axonal Branch Formation in Part via FGF Signaling[J].Journal of Neuroscience,2016,36(16):4534-4548.

[31]Nan G,Yan C,Lee P,et al.Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea [J].Journal of Clinical Investigation,2016,126(5):1998-2011.

[32]Pan Z,Xing L,Zheng G,et al.Neuritin Inhibits Notch Signaling through Interacted with Neuralized to Promote the Neurite Growth[J].Frontiers in Molecular Neuroence,2017(10):179.

[33]Fujino T,Wu Z,Lin WC,et al.cpg15 and cpg15-2 constitute a family of activity-regulated ligands expressed differentially in the nervous system to promote neurite growth and neuronal survival[J].The Journal of Comparative Neurology,2008,507(5):1831-1845.

[34]Fatjó-Vilas M,Prats C,Pomarol-Clotet E,et al.Involvement of NRN1 gene in schizophrenia-spectrum and bipolar disorders and its impact on age at onset and cognitive functioning[J].World J Biol Psychiatry,2016,17(2):129-139.

[35]An K,Jung JH,Jeong AY,et al.Neuritin can normalize neural deficits of Alzheimer's disease [J].Cell Death&Disease,2014,5(11):e1523.

[36]陈霞,陈静,田春慧,等.CPG15在发育期正常和单眼形觉剥夺大鼠视皮层表达的研究[J].中华眼科杂志,2010,46(11):978-983.

[37]Goldman D,Margalit A,Gruenbaum Y,et al.The nuclear lamina comes of age[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2016,6(1):21.

[38]伟伟,杨佳.Neuritin基因对视网膜神经节细胞调节以及大鼠受损视神经的修复作用[J].临床和实验医学杂志,2017,16(2):108-112.

[39]Sharma TP,Liu Y,Wordinger RJ,et al.Neuritin 1 promotes retinal ganglion cell survival and axonal regeneration following optic nerve crush[J].Cell Death&Disease,2015,6(2):e1661.

[40]Huang T,Li H,Zhang S,et al.Nrn1 Overexpression Attenuates Retinal Ganglion Cell Apoptosis,Promotes Axonal Regeneration, and Improves Visual Function Following Optic Nerve Crush in Rats[J].Journal of Molecular Neuroence,2021,71(1):66-79.

[41]Azuchi Y,Namekata K,Shimada T,et al.Role of neuritin in retinal ganglion cell death in adult mice following optic nerve injury[J].Sci Rep,2018,8(1):10132.

[42]Picard N,Leslie JH,Trowbridge SK,et al.Aberrant Development and Plasticity of Excitatory Visual Cortical Networks in the Absence of cpg15 [J].The Journal of Neuroence,2014,34(10):3517-3522.

收稿日期:2021-03-23;修回日期:2021-03-31

编辑/林瑞颖