

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.023

Neuropilin-1 在肿瘤发生发展中的作用

The roles of neuropilin-1 in tumorigenesis

戴长松,王美玲,戴华(扬州大学医学院非编码RNA研究中心,江苏扬州225009)

[摘要] 神经菌毛素(neuropilin-1, Nrp-1)是一种多功能的非酪氨酸激酶受体,在内皮细胞及多种肿瘤细胞表面高表达。Nrp-1主要作为血管内皮细胞生长因子165(vascular endothelial growth factor 165, VEGF₁₆₅)的共受体,可显著提高VEGF₁₆₅受体(vascular endothelial growth factor receptor 2, KDR)与VEGF₁₆₅结合,促进肿瘤血管新生及肿瘤迁移。近期的研究表明,Nrp-1还能通过与脑信号蛋白Ⅲ(semaphorin Ⅲ, SEMA3)相互作用、与转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)相互作用从而促进纤连蛋白聚集,改善肿瘤微环境,并介导调节性T细胞到肿瘤组织等多种途径,促进肿瘤的发生发展。由于Nrp-1在肿瘤发生发展中所起到的病理性促进作用,Nrp-1逐渐成为肿瘤治疗的一个新靶标,本文主要介绍Nrp-1的生物学特征以及其对于肿瘤发生发展中的信号转导作用。

[关键词] neuropilin-1; 血管生成; 免疫调节; 肿瘤生成

[中图分类号] R730.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0536-05

神经菌毛素(neuropilin-1, Nrp-1)最早在非洲爪蟾蝌蚪的神经组织中被发现^[1],是一个相对分子质量130 000~140 000的单次穿膜糖蛋白,由胞内区、穿膜区以及一个长的胞外区所构成。胞外区又分为a1/a2、b1/b2、c三个结构域,其中a1/a2结构域能与脑信号蛋白Ⅲ(semaphorin Ⅲ, SEMA3)家族成员结合,b1/b2结构域能与VEGF₁₆₅结合,c结构域与受体的二聚化作用有关。Nrp-1低表达于多种正常组织细胞,内脏器官上皮细胞表面的Nrp-1能促进内脏器官的正常发育^[2]、血管和肺支气管的形成^[3];而在成肌纤维细胞中,Nrp-1能促进成纤维细胞活化,促进伤口愈合^[4];在表皮细胞中,Nrp-1促进表皮细胞的分化^[5];在免疫细胞中,Nrp-1参与维持免疫系统功能。然而在Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Treg细胞表面表达的Nrp-1能够促进肿瘤细胞免疫逃逸;而且Nrp-1在乳腺癌、胃癌、结肠癌等多种恶性肿瘤细胞高表达,能通过拮抗microRNA-338^[6]、促进上皮细胞间质转化^[7]等多种途径促进肿瘤细胞的迁移、浸润及移植瘤的形成^[8]。

1 Nrp-1 通过与 SEMA3 相互作用介导肿瘤发生发展

Nrp-1与SEMA3最初作为介导轴突导向作用的信号分子为人们所熟悉,而近年有研究^[9]显示,Nrp-1与SEMA3在血管生成以及肿瘤生物学中也同样起着重要作用。血管生成与神经发育是组织生成最重要的步骤,遗传学研究^[10]发现,血管生成与

神经发育使用相似的信号分子,相似的分化、生长、导向靶组织方式,其相同之处越来越多地被发现。

SEMA3A不仅能抑制轴突的生物学功能,还能抑制内皮细胞以及肿瘤细胞的迁移能力。SEMA3A能抑制内皮细胞迁移,抑制内皮细胞板状伪足生成,抑制毛细血管出芽生长,同时能抑制内皮细胞的增殖;SEMA3F能抑制成碱性纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)介导的人脐静脉内皮细胞增殖,SEMA3A与SEMA3F能共同抑制内皮细胞内整联蛋白的功能,同时介导内皮细胞结合到纤维连接蛋白和玻璃黏连蛋白,抑制肿瘤的发生发展。然而,与此相反的是,SEMA3E能促进内皮细胞的迁移,SEMA3C能促进内皮细胞的增殖、黏连和迁移^[11],肿瘤部位浸润浆细胞样树突状细胞(pDC),免疫细胞表达的SEMA4A与Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Treg表面的Nrp-1结合促使Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Treg细胞内磷酸酶PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)的募集,降低AKT的磷酸化水平,增加叉形头转录因子FOXO3的核定位,维持Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Treg细胞的免疫抑制功

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 81472815; No. 31100652)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81472815; No. 31100652)

[作者简介] 戴长松(1989-),男,山东省临沂市人,硕士生,主要从事单链抗体靶向抗肿瘤以及免疫调节研究,E-mail: dcs357@163.com

[通信作者] 戴华(Hua Dai, corresponding author), E-mail: daihua@yzu.edu.cn

能^[120],抑制肿瘤免疫,促进肿瘤生长。

2 Nrp-1 与 VEGF 相互作用促进血管生成

肿瘤的发生发展需要血管提供充足的氧气和营养物质,同时通过血管运输二氧化碳以及代谢产物,转移型肿瘤通过血管到达机体其它组织和器官。因而靶向血管生成逐渐成为辅助化疗治疗肿瘤的新思路。在血管生成中起决定性作用的信号转导因子是 VEGF-A,其能促进血管内皮细胞的增殖、迁移以及增高其渗透性。而且,在恶性肿瘤患者血清及组织中的高浓度的 VEGF-A 是导致其预后不良的最主要因素^[13]。

VEGF-A 与 VEGFR2 结合后促使 VEGFR2 二聚体形成,并激活下游信号转导通路,包括磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B 通路和磷脂酶 C γ -细胞外信号调节激酶通路,从而增强内皮细胞的存活和增殖^[14]。

Nrp-1 最初作为 VEGF₁₆₅ 的受体为人们所认识,然而有研究^[15]报道显示,Nrp-1 也能作为 VEGF₁₂₁、VEGF₁₈₉ 的受体,这进一步完善了 Nrp-1 在血管生成中的作用机制。在血管生成中发挥最主要作用的是 VEGF₁₆₅,其编码基因的外显子 4 编码的半胱氨酸结构域能与 VEGFR2 结合,编码 VEGF₁₆₅ 的 7、8 外显子基因所表达的羧基端能与 Nrp-1 的 b1/b2 结构域结合,从而使得 VEGF₁₆₅、NRP-1、VEGFR2 形成一个多聚复合物。

在体外培养的内皮细胞中,VEGF₁₆₅ 刺激所产生的细胞有丝分裂和内皮细胞趋化性需要 Nrp-1 的参与。向不表达 VEGFR2、Nrp-1 的猪主动脉内皮细胞(PAE)中共转染 VEGFR2 与 Nrp-1,发现 VEGF₁₆₅ 与 VEGFR2 的结合数与 Nrp-1 的表达量成正相关,Nrp-1 处于饱和浓度时,能将 VEGF₁₆₅ 与 VEGFR2 的结合能力提高 4 倍^[16],而且 Nrp-1 能显著提高血管内皮细胞以及淋巴结内皮细胞的迁移能力^[17]。

将 VEGFR、Nrp-1 分别或同时转染 PAE 细胞,结果显示,同时转染 VEGFR2 与 Nrp-1 后,VEGF₁₆₅ 引起的跨细胞电阻明显降低,而仅转染 VEGFR2 的细胞其跨细胞电阻则无变化。同时转染 VEGFR2 与 Nrp-1 后 VEGFR2、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)及 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38-MAPK)的磷酸化水平明显升高,表明 Nrp-1 能增强血管内皮细胞的渗透性。而仅转染 Nrp-1 或者 VEGFR2 后,血管渗透性并不会因为 VEGF₁₆₅ 改变,而同时转染 Nrp-1 和 VEGFR2 后血管渗透性与 VEGF₁₆₅ 的表达量呈正相关,表明

Nrp-1 与 VEGFR2 以二聚体复合物的形式来调节 VEGF-A 诱导的血管渗透性。研究^[18]显示,只有当细胞共表达 Nrp-1 及 VEGFR2 时才能在 VEGF₁₆₅ 的诱导下引起血管再生,而当 Nrp-1 及 VEGFR2 在不同细胞分别表达时,VEGF₁₆₅ 不能诱导血管再生;而且当使用可溶的 Nrp-1 蛋白处理肝脏组织后,可溶的 Nrp-1 蛋白能抑制肝脏组织新生和血管生成^[19]。Nrp-1 在血管生成方面发挥着非常重要的作用,但其在血管生成中多重功能仍需要进一步阐明。

3 Nrp-1 通过胞质端介导血管增殖

Wang 等^[20]研究发现,Nrp-1 能通过其短的胞质区片段,以一种不依赖于 VEGFR2 的形式进行信号转导。将 EGF 受体胞外区与包含穿膜区、胞内区的 Nrp-1 制成嵌合受体,这一嵌合受体受到 EGF 刺激时能促进人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)的迁移,而并不依赖于 VEGFR-A 受体的酪氨酸激酶通路;而且过表达缺失胞内区片段的 Nrp-1 能降低 VEGF₁₆₅ 介导的 HUVEC 的迁移,但过表达全长的 Nrp-1 并没有发生这一现象。据 Evans 等^[21]报道,Nrp-1 胞内区介导 HUVEC 的迁移依赖于酪氨酸激酶 PYK2 及其底物 BCAR1,而且,仅阻断 Nrp-1 的信号转导,血管部位的渗透性会降低,而仅阻断 VEGFR2 并不能引起血管渗透性的变化^[22],表明 Nrp-1 在介导血管生成方面的重要性。最近的研究^[23]显示,Nrp-1 还能够以不依赖 VEGF₁₆₅ 及 VEGFR2 的方式,与酪氨酸激酶 ABL1 形成复合物,活化桩蛋白(PXN),重塑肌动蛋白,诱导血管新生。而且动脉生成以及动脉动态平衡的维持同样需要 Nrp-1 胞内区的参与^[24]。但关于 Nrp-1 通过 VEGFR2 非依赖性途径调节血管渗透性的机制目前仍不明确,有待进一步研究。

4 Nrp-1 促进纤连蛋白聚集,改善肿瘤微环境

肿瘤的生长发育不仅与其肿瘤细胞类型有关,而且与肿瘤所处的微环境息息相关。这一微环境包括了内皮细胞、免疫细胞和间质细胞等,而间质细胞中的成纤维细胞在致癌因素作用下会转变为肌成纤维细胞。肿瘤内的肌成纤维细胞能通过产生生长因子、调节血管再生、沉积基质等途径促进肿瘤细胞的增殖和迁移,基质的沉积能够增强肿瘤的强直性和抗张性,改善肿瘤的微环境,促进肿瘤的生长^[25]。

GIPC 蛋白,即 G 蛋白信号调节体-G α 相互作用蛋白 C 端,在蛋白流动以及受体聚集等方面发挥重要的作用。Yaqoob 等^[26]研究表明,Nrp-1 能通

过其 SEA 结构域与 GIPC 及非受体酪氨酸激酶 c-Abl 共同作用, 激活整合素 $\alpha 5\beta 1$ 。活化的整合素 $\alpha 5\beta 1$ 能推动下游信号转导, 引起整合素 $\alpha 5\beta 1$ 依赖性的纤连蛋白聚集。纤连蛋白的聚集能增强基质沉积以及基质的强度和韧性, 增强肿瘤细胞的侵蚀性。抗 Nrp-1 单克隆抗体能抑制肿瘤细胞 Nrp-1- $\alpha 5\beta 1$ 整联蛋白复合体的形成, 降低点状黏附激酶 FAK 及 p130cas 的磷酸化水平, 抑制肿瘤细胞的增殖, 抑制肿瘤细胞与纤维连接蛋白的结合^[27]。

5 Nrp-1 与肿瘤免疫抑制

在免疫系统中, Nrp-1 表达于胸腺细胞, 调节胸腺细胞的迁移^[28]; Nrp-1 表达于树突状细胞 (dendritic cell, DC) 及静息 T 细胞, 能调节 DC 与静息 T 细胞的相互作用, 启动初始免疫应答, 而在浆细胞样树突状细胞 (pDC), Nrp-1 调节 pDC 分泌 α -IFN, 发挥抗病毒作用^[29]。在过去 20 多年的肿瘤研究中, 人们发现, 由自身免疫系统所识别的肿瘤相关性抗原大部分是正常的机体自身抗原, 因此自身免疫耐受能有效地抑制个体的肿瘤免疫功能, 促进肿瘤的发展。而 Nrp-1 在免疫系统中更多的是其在 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞表达所引起的肿瘤部位的肿瘤免疫抑制功能。Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞不仅能抑制效应 T 细胞的增殖还能抑制其分泌细胞因子, 在自身免疫耐受机制以及肿瘤免疫逃逸中起到最为基础性的作用。

5.1 Nrp-1 介导 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞到肿瘤部位抑制机体的抗肿瘤免疫

无论是在荷瘤小鼠的引流淋巴结还是在患有肺癌、肝癌、胃肠癌、乳腺癌、卵巢癌等癌症的患者体内, 都发现有大量的 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞。而且肿瘤部位大量募集 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞导致效应 T 细胞数量下降, 增加了肿瘤的治疗难度, 并导致预后不良。

对于 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞募集到肿瘤部位的机制, 研究^[30]发现, Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞表面大量表达 Nrp-1, 而肿瘤部位高表达 VEGF₁₆₅, Nrp-1 能介导 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞以 VEGF₁₆₅ 趋化的形式到高表达 VEGF₁₆₅ 的肿瘤部位, 发挥抗肿瘤免疫作用, 促进肿瘤的发生发展。Nrp-1 基因缺陷型小鼠显示出肿瘤发育缺陷, 如选择性敲除 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞表面的 Nrp-1 (Nrp-1^{fllox/fllox} Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg) 后, 该小鼠黑素瘤的生长减缓, 同时发现在其肿瘤部位 CD8⁺ T 细胞增多^[31]。体外培养的 Nrp-1⁺ Foxp3 CD4⁺ CD25⁺

Treg 细胞具有趋化 VEGF₁₆₅ 的趋势, 而 Nrp-1^{fllox/fllox} Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 不能趋化 VEGF₁₆₅, 体内实验中消除肿瘤诱导的 VEGF₁₆₅ 后, Nrp-1^{fllox/fllox} Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞鼠不能抑制黑素瘤的生长, 与正常小鼠无显著性差异, 这表明 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞是通过 Nrp-1 介导到达高表达 VEGFR₁₆₅ 的肿瘤部位, 发挥免疫抑制功能, 抑制抗肿瘤免疫。

Nrp-1 介导的 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞募集引起的肿瘤免疫抑制是否具有肿瘤特异性, 是否同时出现在炎症免疫反应中, 又是否会出现其他 VEGF₁₆₅ 过表达的疾病过程中, 需要进一步研究。

5.2 Nrp-1 作为 TGF- β 共受体促进肿瘤发生发展

TGF- β 为多效能的生长因子, 在诱导细胞凋亡、血管生成及免疫调节等多方面发挥着重要作用。TGF- β 在多种肿瘤中均有表达, 在肿瘤发生的早期, TGF- β 具有抑制肿瘤发生发展的功能; 而在中后期, TGF- β 抑制抗肿瘤免疫, 能促进移植瘤的形成。Nrp-1 作为 TGF- β 的共受体, 在 T 细胞和肿瘤细胞表面表达的 Nrp-1 不仅能与活化的 TGF- β 结合, 也能与非活性相关肽 (LAP)、非活化状态的 TGF- β (LAP-TGF- β) 相结合, 而 TGF- β 的受体 T β R I、T β R II 和 T β R III 只能与活化的 TGF- β 相结合。在肿瘤发展期, Nrp-1 显著增强了 TGF- β 的信号转导强度, 促进血管生成以及免疫抑制。

TGF- β 与 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞表面的 Nrp-1 结合, 增强了 Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的生物学活性, CD4⁺ CD25⁻ T 细胞表面的 Nrp-1 与 TGF- β 结合后能诱导 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞活性, 使得 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞具有免疫抑制功能。Nrp-1⁻ CD4⁺ CD25⁻ T 细胞与 Nrp-1-Fc 重组蛋白孵育后洗脱, 结合 Nrp-1 后的 Nrp-1⁻ CD4⁺ CD25⁻ T 细胞在受到 TGF- β 刺激后能明显抑制效应 T 细胞的增殖^[32]。而且 LAP⁺ Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞相比于 LAP⁻ Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞具有更强的免疫抑制功能, LAP⁺ Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞能分泌有活性的 TGF- β , 目前已知的 LAP⁺ Foxp3 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞上能与 LAP 结合的蛋白只有 Nrp-1。

在肿瘤发展期, 肿瘤细胞表面高表达的 Nrp-1 同样能与 TGF- β 、LAP 或 LAP-TGF- β 相结合, 使得下游信号分子胞浆蛋白 Smads 增强, 刺激血管生成, 抑制肿瘤免疫, 促进细胞外基质的形成, 调节肿瘤微环境, 促进肿瘤的生长^[33]。

6 结 语

从2004年第一个靶向抑制肿瘤血管生成的药物阿瓦斯汀上市以来,靶向肿瘤信号通路分子进行抗肿瘤治疗得到了飞速发展。因此,在肿瘤血管生成、肿瘤细胞迁移、肿瘤免疫抑制中均起到重要作用的Nrp-1作为抗肿瘤免疫的新靶标,获得越来越多的重视。敲除肿瘤细胞所表达的*Nrp-1*后,肿瘤细胞的血管再生能力和侵袭能力显著降低,而且对于化疗药物的敏感性升高^[34],将Nrp-1单克隆抗体与抗VEGF₁₆₅治疗联用,能使得抗肿瘤血管生成治疗更加敏感,从而有效抑制肿瘤发生发展。

Nrp-1还是多种生长因子如肝细胞生长因子、血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子、胎盘生长因子等的共受体^[35],能促进肿瘤的发生发展。而且Nrp-1成为急性粒细胞性白血病^[36]、胰腺癌^[37]、膀胱癌^[38]等恶性肿瘤预后不良的一个新标志,表明以Nrp-1作为靶标有可能成为治疗肿瘤的新突破,而这需要对Nrp-1在生理以及病理条件下,对血管生成所起到的作用,以及其对内皮细胞和非内皮细胞所起到的多向性的功能进行更深层次的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Takagi S, Tsuji T, Amagai T, et al. Specific cell surface labels in the visual centers of *Xenopus laevis* tadpole identified using monoclonal antibodies [J]. *Dev Bio*, 1987, 122(1): 90-100.
- [2] Esquibies AE, Karihaloo A, Quaggin SE, et al. Heparin binding VEGF isoforms attenuate hyperoxic embryonic lung growth retardation via a FLK1-neuropilin-1-PKC dependent pathway [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 15-32.
- [3] Wild JR, Staton CA, Chapple K, et al. Neuropilins: Expression and roles in the epithelium [J]. *Int J Exp Pathol*, 2012, 93(2): 81-103.
- [4] Lin YT, Chen JS, Wu MH, et al. Galectin-1 accelerates wound healing by regulating neuropilin-1/Smad3/NOX4 pathway and ROS production in myofibroblasts [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 135(1): 258-268.
- [5] Shahrabi-Farahani S, Wang L, Zwaans BM, et al. Neuropilin 1 expression correlates with differentiation status of epidermal cells and cutaneous squamous cell carcinomas [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(7): 752-765.
- [6] Peng Y, Liu YM, Li LC, et al. MicroRNA-338 inhibits growth, invasion and metastasis of gastric cancer by targeting NRPI expression [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e94422.
- [7] Chu W, Song X, Yang X, et al. Neuropilin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition by stimulating nuclear factor-kappa B and is associated with poor prognosis in human oral squamous cell carcinoma [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(7): e101931.
- [8] Prud'homme GJ, Glinka Y. Neuropilins are multifunctional coreceptors involved in tumor initiation, growth, metastasis and immunity [J]. *Oncotarget*, 2012, 3(9): 921-939.
- [9] Jubb AM, Strickland LA, Liu SD, et al. Neuropilin-1 expression in cancer and development [J]. *J Pathol*, 2012, 226(1): 50-60.
- [10] Carmeliet P. Blood vessels and nerves: Common signals, pathways and diseases [J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(9): 710-720.
- [11] Banu N, Teichman J, Dunlap-Brown M, et al. Semaphorin 3C regulates endothelial cell function by increasing integrin activity [J]. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2150-2152.
- [12] Delgoffe GM, Woo SR, Turnis ME, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis [J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 252-256.
- [13] Ali EM, Sheta M, El Mohsen MA. Elevated serum and tissue VEGF associated with poor outcome in breast cancer patients [J]. *Alex J Med*, 2011, 47(3): 217-224.
- [14] Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(1): 20-24.
- [15] Vintonenko N, Pelaez-Garavito I, Buteau-Lozano H, et al. Overexpression of VEGF₁₈₉ in breast cancer cells induces apoptosis via NRPI under stress conditions [J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(4): 332-343.
- [16] Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor [J]. *Cell*, 1998, 92(6): 735-745.
- [17] Li X, Parker MW, Kooi CWV. Control of cellular motility by neuropilin-mediated physical interactions [J]. *Biomol Concepts*, 2014, 5(2): 157-166.
- [18] Koch S, van Meeteren LA, Morin E, et al. NRPI presented in trans to the endothelium arrests VEGFR2 endocytosis, preventing angiogenic signaling and tumor initiation [J]. *Dev Cell*, 2014, 28(6): 633-646.
- [19] Panigrahy D, Adini I, Mamluk R, et al. Regulation of soluble neuropilin 1, an endogenous angiogenesis inhibitor, in liver development and regeneration [J]. *Pathology*, 2014, 46(5): 416-423.
- [20] Wang L, Dutta SK, Kojima T, et al. Neuropilin-1 modulates p53/caspases axis to promote endothelial cell survival [J]. *PLoS ONE*, 2007, 2(11): e1161.
- [21] Evans IM, Yamaji M, Britton G, et al. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(6): 1174-1185.
- [22] Fantin A, Vieira JM, Plein A, et al. NRPI acts cell autonomously in endothelium to promote tip cell function during sprouting angiogenesis [J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2352-2362.
- [23] Raimondi C, Fantin A, Lampropoulou A, et al. Imatinib inhibits VEGF-independent angiogenesis by targeting neuropilin 1-dependent ABLI activation in endothelial cells [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(6): 1167-1183.
- [24] Lanahan A, Zhang X, Fantin A, et al. The neuropilin 1 cytoplasmic domain is a novel regulator of endothelial cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10311-10319.

- mic domain is required for VEGF-A-dependent arteriogenesis [J]. *Dev Cell*, 2013, 25(2): 156-168.
- [25] Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 891-906.
- [26] Yaqoob U, Cao S, Shergill U, et al. Neuropilin-1 stimulates tumor growth by increasing fibronectin fibril assembly in the tumor micro-environment [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4047-4059.
- [27] Zeng F, Luo F, Lv S, et al. A monoclonal antibody targeting neuropilin-1 inhibits adhesion of MCF7 breast cancer cells to fibronectin by suppressing the FAK/p130cas signaling pathway [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2014, 25(6): 663-672.
- [28] Kumanogoh A, Kikutani H. Immunological functions of the neuropilins and plexins as receptors for semaphorins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(11): 802-814.
- [29] Grage-Griebenow E, Löseke S, Kauth M, et al. Anti-BDCA-4 (neuropilin-1) antibody can suppress virus-induced IFN-alpha production of plasmacytoid dendritic cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85(5): 383-390.
- [30] Hansen W. Neuropilin 1 guides regulatory T cells into VEGF-producing melanoma [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(2): e23039.
- [31] Hansen W, Hutzler M, Abel S, et al. Neuropilin 1 deficiency on CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(11): 2001-2016.
- [32] Glinka Y, Prudhomme GJ. Neuropilin-1 is a receptor for transforming growth factor β -1, activates its latent form, and promotes regulatory T cell activity [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1): 302-310.
- [33] Taylor AW. Review of the activation of TGF- β in immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(1): 29-33.
- [34] Yue B, Ma J, Yao G, et al. Knockdown of neuropilin-1 suppresses invasion, angiogenesis, and increases the chemosensitivity to doxorubicin in osteosarcoma cells-an in vitro study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(12): 1735-1741.
- [35] Snuderl M, Batista A, Kirkpatrick ND, et al. Targeting placental growth factor/neuropilin 1 pathway inhibits growth and spread of medulloblastoma [J]. *Cell*, 2013, 152(5): 1065-1076.
- [36] Zhao J, Gu L, Li C, et al. Investigation of a novel biomarker, neuropilin-1, and its application for poor prognosis in acute myeloid leukemia patients [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(7): 6919-6924.
- [37] Ben Q, Zheng J, Fei J, et al. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2014, 43(5): 744-749.
- [38] Cheng W, Fu D, Wei Z, et al. NRP-1 expression in bladder cancer and its implications for tumor progression [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 6089-6094.
- [收稿日期] 2015 - 01 - 08 [修回日期] 2015 - 07 - 15
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如:⁶⁰Co, ³²P, ^{99m}Tc, ¹²⁵I等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如:N¹⁴, Co⁶⁰等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如:H⁺, Cl⁻, O²⁻, Mg²⁺, Al³⁺, PO₄³⁻等,不应写成O⁻², O⁻⁻, Mg⁺², Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺, PO₄⁻³等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用* ; 核子激发态用正体 m, 也可用*)标注在元素或核素符号的右上角,例如:¹¹⁰Ag^m, ¹¹⁰Ag*, He*, NO*等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如:H₂, FeSO₄等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如:₈₂Pb, ₂₆Fe等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锘)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)