

Slit3 在缺血性脑卒中血管生成中的作用研究进展

向文强 付国娇 籍凌蔚 黄晓慧 马学玲

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)03-0362-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.028

缺血性脑卒中是人类致残甚至死亡的主要疾病之一,颅内神经元是不可再生细胞,但脑血管却可以再生,因此恢复脑血流、促进血管再生对脑功能恢复至关重要。轴突导向分子 Slit3 是近年来发现的分泌型细胞外基质蛋白。最近的研究表明,Slit3 是一种新的血管生成因子,涉及调节各种生命活动如细胞迁移、血管生成、器官发生、生殖调节、肿瘤发生和精神疾病。Slit3 对血管方面的作用为我们进一步研究及了解其在血管生成中的机制提供重要依据,也为缺血性脑血管病的治疗提供新的发展方向。本研究现关于 Slit3 的基本结构、生物学特性及其在缺血性脑卒中血管生成中作用的研究进展做一综述。

1 Slit3 的基本结构

作为 Roundabout(Robo)受体的配体,分泌型糖蛋白 Slit 最早作为中枢神经系统发育过程中轴突导向抑制因子而被发现。目前在人体所发现的 Slit 蛋白有 3 种,即 Slit1、Slit2 及 Slit3,它们是分别由人染色体 10q24.1 的 Slit1 基因,4p15.31 的 Slit2 基因和 5q34-q35.1 的 Slit3 基因编码的分泌蛋白^[1]。研究者通过基因组学发现了 Slit3 的前 4 个外显子。他们的研究表明,在所有情况下整个 CCDC99 基因和 DOCK2 的前 15 个外显子都受到重复的影响。基于这些基因的功能分类,Slit3 由于其在轴突发育中的作用而成为潜能最大的功能蛋白^[2]。通过组装 BB634238 EST,AF144629 cDNA 和 AK129223 cDNA 确定了 Slit3 的完整编码序列。目前发现所有 Slit 蛋白具有相同的结构域、包括 1 个 N-末端信号肽,若干个表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样结构域、4 个富含亮氨酸的重复序列(leucine richRepeats, LRR)、1 个层黏连蛋白 G 样结构域和 1 个 C-末端富含半胱氨酸的结构域^[3]。

Slit 蛋白是含有 LRR 和 EGF 重复序列的大型高度模块化蛋白质。它们通过其第 2 个富含亮氨酸的重复结构域与 Robo 家族的受体结合。在果蝇 Slit 蛋白中发现了类似的结构域,其与哺乳动物 Slit1、Slit2 和 Slit3 分别具有 43.5%、44.3% 和 41.1% 的序列同源性。脊椎动物和果蝇的结构-功能分析

表明,Slit 的 LRR 是必需的并且足以介导它们在神经元中的排斥活动。果蝇 Slit LRR 结构域的最新详细结构功能分析揭示了 Slit 的活性位点(至少关于其促血管生成活性)位于第 4 个 LRR 的第 2 个位点(LRR2)。Slit 可以通过 LRR4 结构域和半胱氨酸来测定^[4]。Slit1 mRNA 在胎儿脑、婴儿脑、间变性少突神经胶质瘤和 Jurkat T 细胞中表达。Slit2 和 Slit3 mRNA 在具有胚状体形成的胚胎干细胞和具有印戒细胞特征的弥漫型胃癌中共表达。Slit-Robo 信号通路分别通过轴突导向、内皮细胞迁移等方式来调节神经发生、血管生成和免疫应答。Slit3 是 Slit-Robo 信号通路中的一种重要蛋白,我们将继续评估其对缺血性脑血管病作为潜在治疗工具的影响。

2 Slit3 的生物学特性

Slit3 是 1 个具有多个结构域的大分子,属于轴突导向家族。迄今为止,Slit3 的生物学功能仍然很大程度上未知。Slit3 是基于与 Roundabout 受体结合的排斥性神经轴突导向的组成部分,其作为 Robo 受体的配体起作用。首先,它可以控制中线树突生长的方向性,在 Slit3 突变体的中枢神经系统中轴突会聚集到中线并保持在那里。生化和遗传学研究表明 Slit 是由中线胶质细胞产生的,它与 Robo 的结合引发轴突排斥^[5];其次,Slit/Robo 还可影响神经元的分支,有趣的是,它不仅影响轴突分支,还影响树突的分支。

Slit3 促进血管生成,这是胚胎发育过程中适当器官发生所必需的过程^[6]。与这些观察结果一致,Slit3 基因敲除小鼠在胚胎发生期间显示出破坏的血管生成。已经观察到 Slit 和 Robo 受体在各种癌症类型中沉默,暗示其作为肿瘤抑制剂的的作用。在过去的几年里有研究已经表明,Robo 和 Slit 的放松管制可能对多种癌症产生重要影响。例如 Slit2 可以抑制乳腺癌中的肿瘤生长^[7],并且最近的发现显示 Slit 和 Robo 表达在肝癌发生期间^[8]和宫颈癌^[9]中失调。还描述了 Slit/Robo 系统可以抑制生长因子介导的细胞运动 and 不同癌细胞系的形态发生^[10]。有数据显示 Slit3 降低了黑素瘤细胞的迁移活性,可能通过类似于神经元系统的细胞排斥,进一步表明 Slit3 活性可能有助于黑素瘤的治疗^[11]。与此同时,Slit3 还参与心包的发展,窦角心肌和腔静脉的排列。在没有 Robo1 的情况下减少 Slit3 结合将导致心脏神经嵴存活、粘连和迁移受损,这是心包缺陷的基础^[12]。有学者发现,SLIT3 在胎膜和子宫肌层中的 mRNA 和蛋白质表达以及确定 siRNA 对羊膜和子宫肌层原代细胞中 SLIT3 敲低对促进分娩有重要影响^[13]。

基金项目:国家自然科学基金项目(81441039);哈尔滨医科大学附属第四医院基金项目(HYDSYJQ201506);哈医大四院非纵向课题(ET170602002)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院 [向文强 付国娇 籍凌蔚 黄晓慧 马学玲(通信作者)]

3 Slit3 的促血管生成作用

血管生成是指响应于血管生成刺激从现有毛细血管丛产生新血管^[14]。血管生成是 1 个精细的过程,其中生长的血管在一系列严格控制的生化过程中通过复杂的细胞外环境定位到其目标位点。在胚胎发育过程中生长的血管和伴行神经非常接近,彼此相似,并遵循类似的路线形成分支网络,这表明血管生成和神经支配可能在选择和遵循特定路径到达各自目的地时具有共同的机制^[15]。已经发现 4 个主要的神经元导向因子包括 semaphorin, ephrin, netrin 和 slit,以及它们的同源受体 neuropilin, Eph, uncoordinated-5 和 Robo 与血管生成有关。最近一些遗传学研究工作者观察到 semaphorin 和 netrin 在体外和体内严格控制血管生成,表明神经和血管网络发生常有相同的通路和相似的信号传导途径^[16-17]。

3.1 Slit3 在脉管系统中的表达及分布

有研究发现,Slit3 由脉管系统中的内皮细胞和血管平滑肌细胞表达及分泌,同时 Slit 蛋白的同源受体 Robo1 和 Robo4 普遍表达于内皮细胞,这表明 Slit3 蛋白能以自分泌和旁分泌的方式对内皮细胞起调控作用^[6]。基于细胞的再生医学疗法中周细胞是指微血管壁细胞,直接与内皮细胞相互作用,促进内皮细胞生长,稳定内皮网络^[18]。重要的是,来自骨髓或其他组织的周细胞和间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)表达相似的细胞表面标记阵列,因此表明它们具有显著的功能和表型重叠。与周细胞一样, MSCs 可与内皮细胞结合以增强血管网络的形成。Paul 等^[19]发现所谓的“周细胞”和 MSCs 分泌促血管生成血管导向分子 Slit3,其通过指导 ROBO4 阳性内皮细胞在工程化组织中形成网络来指导血管发育。Slit3 主要定位于线粒体和细胞膜中,并通过 Rac/Cdc42 活性促进细胞运动。Slit3 在许多细胞系中表达,并且在发育期和出生后在皮肤、脑、肺、肾脏、骨骼肌和心脏中的表达都很高^[20]。同时发现 Slit3 主要在成年海马中表达。这些研究表明 Slit3 在发育期间或成年期间在多种器官/组织中起作用。有研究者描述了 Slit3 在几种细胞系中的细胞分布,并将其与 Slit2 的细胞分布进行了比较,证实 Slit3 可以靶向分泌或导入线粒体,在线粒体中具有潜在的新功能^[21]。

3.2 Slit3 对血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)的作用

细胞功能研究表明,Slit3 可作为内皮细胞的一种有丝分裂原和化学趋化物直接有效促进内皮细胞的增殖和迁移活性。通过细胞周期分析发现 Slit3 在 M 期刺激更多的 EC 并且不诱导 EC 凋亡,表明 Slit3 的增殖作用是由加速 EC 有丝分裂引起的,提示 Slit3 是 EC 的 1 个有丝分裂原。在血管生成期间血管发芽形成新的脉管系统需要 EC 具有较高的运动活性^[22]。2007 年 Tanno 等^[23]发现 slit3 表达是由巨噬细胞中的脂多糖刺激诱导的,并且它位于线粒体中并沿着质膜。通过 RNA 干扰沉默 slit3 表达降低了细胞运动性和 Rac/Cdc42 活化。同样,Slit3 的高表达也可提高 EC 的运动性。在涉及血管生成的许多因素中血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)已被鉴定为最有效和最主要的血管生成因子。许多分子通过刺激 VEGF 生物

合成诱导血管生成,并起到间接促血管生成因子的作用例如成纤维细胞生长因子-2^[24]。通过用 Slit3 对人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical VeinECs, HUVECs)中 VEGF 和 VEGFR2 的表达测定,显示 Slit3 处理在转录物和蛋白质水平上没有改变 VEGF 和 VEGFR2 表达水平,表明 Slit3 直接调节 EC 的功能。ECs 能够在基质胶上形成毛细血管样结构,这是一种涉及细胞粘附、迁移、分化和生长的多步骤血管形态发生的过程^[25]。Slit3 可通过与 EC 相互调节起到促血管生成的作用。

3.3 Slit3 与缺血性脑卒中

据世界卫生组织报告,脑卒中是全球范围内第二大致死原因,占有所有死亡的 11.9%。脑卒中是中国第一位的死亡原因,在每年所有死亡中约占 1/5^[26]。其中缺血性卒中是脑卒中最常见类型,占 70%~80%。缺血性卒中是目前威胁全世界人类健康的一类重大疾病,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其主要病因之一。动脉粥样硬化的发病机制非常复杂,曾有多种学说从不同角度来阐述。目前有研究认为,血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs)在 AS 形成过程中起到很重要的作用,VSMCs 的异常增殖和迁移并分泌细胞外基质促使脂质条纹转变为成熟的纤维脂质斑块是动脉粥样硬化发生发展的基本特征之一^[27]。有研究证实,VSMCs 的增殖和迁移受多种炎症因子、生长因子的共同调控。有学者在 ECs 和 VSMCs 上检测到神经轴突导向分子 Slit3 的表达,并进一步证实 Slit3 作为一种新的血管活性因子,可通过与其受体 Robo4 结合调节内皮细胞的增殖和迁移^[6];另一方面,Slit3 又可以调控 VSMCs 的异常增殖和迁移并减缓动脉粥样硬化的发展进程。这为我们研究 Slit3 在血管再生、稳定动脉粥样硬化斑块及维持内皮细胞稳定等方面作用及应用于治疗缺血性脑血管病提供了重要参考。

最新研究表明,Slit3 的 N 末端片段是一种新的血管生成因子^[28]。该研究检查了人 Slit3 的 C 末端片段(Human Slit3 C-terminal Fragment, HSCF)的生物学功能。血栓弹力图分析观察到 HSCF 可逆转肝素在血浆凝固中的凝血作用。该研究首次提出证据表明 HSCF 是一种新型的高亲和肝素结合蛋白,可有效中和肝素的凝血活性。Slit3 在促血管生成的过程中还可以作为一种新的解毒剂用于治疗临床运用肝素过量所造成的副作用。硫酸乙酰肝素是与硫酸化修饰长直链多糖,属于糖胺聚糖家族。Qiu 等^[29]最近的研究阐明了轴突导向分子 Slit3 是一种新的硫酸乙酰肝素结合蛋白,并通过与其同源受体 Robo4 相互作用,在内皮细胞中特异性表达新的血管生成因子。通过体外实验可以证实,Slit3 与 Robo4 相互作用以调节血管生成,并且是体外和离体的有效促血管生成因子;与此同时在体内 Slit3 也能刺激新生血管发芽和体内新血管生长,通过进行 CAM(明胶海绵置于受精卵的绒毛尿囊膜)和小鼠角膜微囊血管生成测定实验,2 个体内血管生成模型一致证明 Slit3 是一种有效且真正的促血管生成因子。Slit3 作为 Robo4 的天然配体起作用,并与 Robo4 相互作用以促进 EC 增殖、迁移、血管形成和微血管发芽。最终证明,排斥性轴突导向分子 Slit3 是一种

新型有效的血管生成因子,在胚胎发育过程中及协调器官发生中对于促进血管生成具有强大作用。

4 小结与展望

血管新生涉及机体多种生理和病理过程,对心脑血管疾病、肿瘤和各个组织器官炎症感染等疾病的治疗及预后有着重要的意义。自 Slit-Robo 信号通路被发现后 Slit3 已被证实参与细胞迁移、炎症反应、肿瘤发生、器官发育及血管生成等过程中发挥重要作用^[30]。Slit3 主要定位于线粒体并由内皮细胞、血管平滑肌细胞及间充质干细胞表达及分泌来促进血管新生、调节内皮活动性、维持血管完整性,这些作用共同提示了 Slit3 可能在血管生成过程中起着重要的调节作用。缺血性脑卒中后的内源性脑保护通过多靶点、多途径调动机体自身的保护机制,其中 Slit3 的表达可能也是内源性保护机制之一,作为一种新的血管活性因子,Slit3 可通过与其受体 Robo4 结合调节内皮细胞的增殖和迁移;另一方面,Slit3 又可以调控 VSMCs 的异常增殖和迁移并减缓动脉粥样硬化的发展进程。这为我们应用其治疗缺血性脑血管病提供了重要参考。总而言之,对 Slit3 的研究证实其在血管生成和神经保护方面具有重要作用,目前研究还处于初级阶段,但已在医学领域中呈现出诱人的光辉前景,我相信随着 Slit3 更多的作用靶点及作用潜能的不断被发现,它将为神经系统的靶向治疗方面开辟新途径。

参 考 文 献

- [1] Kim M, Kim JH, Baek S J, et al. Specific expression and methylation of SLIT1, SLIT2, SLIT3, and miR-218 in gastric cancer subtypes[J]. *International Journal of Oncology*, 2016, 48(6):2497-2507.
- [2] Glessner JT, Wang K, Sleiman PM, et al. Duplication of the SLIT3 locus on 5q35.1 predisposes to major depressive disorder[J]. *PLOS One*, 2010, 5(12):e15463.
- [3] Gara RK, Kumari S, Ganju A, et al. Slit/Robo pathway: a promising therapeutic target for cancer[J]. *Drug Discovery Today*, 2015, 20(1):156-164.
- [4] Li XT, Zhou QS, et al. Current Progress in Functions of axon Guidance Molecule Robo and Underlying Molecular Mechanism [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2014, 66(3):373-385.
- [5] Martinez D, Zuhdi N, Reyes M, et al. Screen for slit/Robo signaling in trunk neural cells reveals new players[J]. *Gene Expression Patterns*, 2018, 28(3):22-33.
- [6] Dietrich U M, Geng J-g. (2009) Repulsive axon guidance molecule Slit3 is a novel angiogenic factor[J]. *Blood*, 2009, 114(19):4300-4309.
- [7] Bhattacharya R, Mukherjee N, Dasgupta HA, et al. Frequent alterations of SLIT2-ROBO1-CDC42 signalling pathway in breast cancer: clinicopathological correlation[J]. *Journal of Genetics*, 2016, 95(3):551-563.
- [8] Sun GF, Zhang C, Feng M, et al. Methylation analysis of p16, SLIT2, SCARA5, and Runx3 genes in hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2017, 96(41):e8279.
- [9] Li LL, Li C, Mao HT, et al. Epigenetic inactivation of the CpG demethylase TET1 as a DNA methylation feedback loop

- in human cancers[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(6):26591.
- [10] Liao CY, Wang LY. The role of Slit-Robo signaling in the regulation of tissue barriers[J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(3):e1331155.
- [11] Bosserhoff, Anja. Slit3 inhibits activator protein 1-mediated migration of malignant melanoma cells[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2011, 28(5):721-726.
- [12] Mommersteeg MT, Andrews WD, Ypsilanti AR, et al. Slit-Roundabout signaling regulates the development of the cardiac systemic venous return and pericardium[J]. *Circulation Research*, 2013, 112(3):465.
- [13] Lim R, Barker G, Lappas M. SLIT3 is Increased in Supracervical Human Foetal Membranes and in Labouring Myometrium and Regulates Pro- Inflammatory Mediators [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2014, 71(4):297-311.
- [14] Karthik S, Djukic T, Kim JD, et al. Synergistic interaction of sprouting and intussusceptive angiogenesis during zebrafish caudal vein plexus development[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):9840.
- [15] Yadav SS, Narayan G. Role of ROBO4 signalling in developmental and pathological angiogenesis[J]. *BioMed Research International*, 2014, 11(2):683025.
- [16] Koussih L, Shan L. The regulatory role of semaphorin 3E in allergic asthma[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2018, Nov 15(106):68-73.
- [17] Zhang X, Qin JB, Wang X, et al. Netrin-1 improves adipose-derived stem cell proliferation, migration, and treatment effect in type 2 diabetic mice with sciatic denervation[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9(1):285.
- [18] Simonavicius N, Ashenden M, Van Weverwijk A, et al. Pericytes promote selective vessel regression to regulate vascular patterning[J]. *Blood*, 2012, 120(7):1516-1527.
- [19] Paul JD. SLIT3-ROBO4 activation promotes vascular network formation in human engineered tissue and angiogenesis in vivo [J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2013, 64(31):124-131.
- [20] Wu JY, Feng LL, Park HT, et al. The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors [J]. *Nature*, 2001, 410(6831):948-952.
- [21] Wilkinson L, Brown DL. Dual trafficking of Slit3 to mitochondria and cell surface demonstrates novel localization for Slit protein[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2001, 281(2):C486-C495.
- [22] Xu ZX, Zhang LQ, Wang CS, et al. Acellular spinal cord scaffold implantation promotes vascular remodeling with sustained delivery of VEGF in a rat spinal cord hemisection model [J]. *Current Neurovascular Research*, 2017, 14(3):274-289.
- [23] Tanno T, Fujiwara A, Sakaguchi K, et al. Slit3 regulates cell motility through Rac/Cdc42 activation in lipopolysaccharide-stimulated macrophages[J]. *FEBS Letters*, 2007, 581(5):1022-1026.
- [24] Mishra SR, Bharati J, Rajesh G, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) synergistically promote steroidogenesis and survival of cultured Buffalo granulosa cells[J]. *Animal Reproduction Science*, 2017, 179(7):88-97.

- [27] Szabo K, Foerster A, Jaeger T, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke clinical and MRI findings[J]. *Stroke*, 2009, 40(6):2042-2045.
- [28] Kronenberg G, Balkaya M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression[J]. *Biological Psychiatry*, 2012, 72(4): 273-281.
- [29] Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease - the LA-DIS study[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2009, 27(4):384-391.
- [30] Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes; the LADIS study[J]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2009, 80(5):478-483.
- [31] Li WY, Ling SC, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. *Neuro Endocrinology Letters*, 2014, 35(2):104-109.
- [32] Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(6):2669-2674.
- [33] Back DB, Kwon KJ, Choi DH, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats[J/OL]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1):216.
- [34] 崔杨, 韩雪梅, 邢影, 等. 缺血性脑血管病轻度认知障碍 MoCA 与 MMSE 评估的比较及分析[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2010, 36(5):969-974.
- [35] Van Heugten CM, Walton L, Hentschel U. Can we forget the Mini-Mental State Examination? A systematic review of the validity of cognitive screening instruments within one month after stroke[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2015, 29(7):694 - 704.
- [36] Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, et al. Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment[J]. *Journal of Neurology*, 2013, 260(9):2220-2227.
- [37] Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, et al. Serial Montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(6):1709-1715.
- [38] Dong Y, XU J, Chan BL, et al. The Montreal cognitive assessment is superior to National institute of neurological disease and Stroke-Canadian stroke network 5-minute protocol in predicting vascular cognitive impairment at 1 year[Z], 2016: 46.
- [39] Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial[J]. *Aging & Mental Health*, 2014, 18(5):540-546.
- [40] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17):1294-1301.
- [41] Moore SA, Hallsworth K, Jakovljevic DG, et al. Effects of community exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: a randomized controlled pilot trial[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2015, 29(7):623-635.

(2018-11-06 收稿)

(上接第 364 页)

- [25] Costa-Almeida R, Carvalho DT, Ferreira M J, et al. Effects of hypergravity on the angiogenic potential of endothelial cells [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2016, 13(124): 20160688.
- [26] Wang ZK, Hu SB, Sang SP, et al. Age-Period-Cohort analysis of stroke mortality in China: data from the global burden of disease study 2013[J]. *Stroke*, 2017, 48(2):271-275.
- [27] Xiao JJ, Jin KY, Wang JP, et al. Conditional knockout of TFPI-1 in VSMCs of mice accelerates atherosclerosis by enhancing AMOT/YAP pathway[J]. *International Journal of Cardiology*, 2017, 228(3):605-614.
- [28] Conda E, Strachan H, Gutierrez-Sanchez GA, et al. The C-terminal fragment of axon guidance molecule Slit3 binds heparin and neutralizes heparin's anticoagulant activity[J]. *Glycobiology*, 2012, 22(9):1183-1192.
- [29] Xiao W, Yue J. Heparan sulfate modulates slit3-induced endothelial cell migration [J]. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N. J.)*, 2015, 1229(1229):549-555.
- [30] Ni W, Liu T, Wang H Y, et al. Expression of Slit3/Robo signal pathway in mouse aortic smooth muscle cell and its impact on proliferation and migration[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 44(6):542-547.

(2018-12-04 收稿)