

综述

神经损伤诱导蛋白1的生理功能及其在相关疾病中的作用

吴昭瑜, 许之珏, 蒲燕吉, 王 新, 陆信武

上海交通大学医学院附属第九人民医院血管外科, 上海交通大学医学院血管病诊治中心, 上海 200011

[摘要] 神经损伤诱导蛋白1 (nerve injury-induced protein 1, NINJ1) 是一种位于细胞表面的黏附分子, 包含1个胞外黏附结构域和2个跨膜结构域。NINJ1因最初在受损神经末梢中被发现而得名, 其在多种组织和细胞中均有表达, 在上皮细胞和髓系细胞中高表达。NINJ1能够促进受损神经纤维中施万细胞前体和多能性周细胞向施万细胞定向分化, 从而调节神经修复和髓鞘再生。在糖尿病引发的周围神经及血管损伤中, NINJ1不仅能够促进神经损伤恢复, 还能通过血管生成素1 (angiopoietin 1, ANG1)/酪氨酸激酶受体 tie-2 (tyrosine-protein kinase receptor tie-2, TIE2) 信号通路调控海绵体血管新生。NINJ1还参与调控玻璃体血管网成熟, 这与周细胞 ANG1 以及血管生成素2 (angiopoietin 2, ANG2) 比例变化相关。NINJ1主要通过胞外黏附结构域介导髓系细胞跨内皮迁移, 从而加重中枢神经系统炎症; 但其经基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 剪切后的片段能够抑制巨噬细胞炎性活化, 其模拟肽有望用于治疗动脉粥样硬化。除调控细胞炎性表型外, NINJ1主动介导质膜破裂, 调控炎症细胞程序性死亡, 进而参与宿主抵御外源性感染过程。此外, NINJ1在多种肿瘤组织中表达上调, 其与抑癌蛋白 P53 形成相互调控的闭环, 介导肿瘤的生长及转移。该文总结了 NINJ1 的生理功能及其在多种病理过程中发挥的关键调控作用, 并探讨了其在免疫调节和组织再生中的潜在价值, 以期对损伤、炎症、肿瘤相关疾病的防治提供新思路。

[关键词] 神经损伤诱导蛋白1; 神经损伤; 肿瘤; 血管新生; 炎症

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.03.012 **[中图分类号]** R73; R364.5; R543 **[文献标志码]** A

Physiological function of nerve injury-induced protein 1 and its role in relevant diseases

WU Zhaoyu, XU Zhijue, PU Hongji, WANG Xin, LU Xinwu

Department of Vascular Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Vascular Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Nerve injury-induced protein 1 (NINJ1) is a cell-surface adhesion molecule containing an extracellular adhesion domain and two transmembrane domains. NINJ1 is named for its original discovery in damaged nerve endings. It is expressed in a variety of tissues and cells, with high expression in epithelial and myeloid cells. NINJ1 regulates nerve regeneration by promoting Schwann cell precursors and pluripotent pericytes to differentiate into Schwann cells. In diabetes-induced peripheral nerve and vascular damage, NINJ1 not only promotes nerve repair, but also regulates penile angiogenesis via angiopoietin 1 (ANG1)/tyrosine-protein kinase receptor tie-2 (TIE2) signaling pathway. NINJ1 also participates in the maturation of vitreous vascular network, which is associated with changes in the proportion of ANG1 and ANG2 in pericytes. NINJ1 mediates inflammatory cell migration across the endothelium through its extracellular adhesion domain, and thus aggravates central nervous system inflammation. However, NINJ1 cleaved by matrix metalloproteinase 9 (MMP9) can inhibit macrophage inflammatory activation, and its mimic peptide is expected to treat atherosclerosis. In addition to regulating the inflammatory phenotypes of myeloid cells, NINJ1 actively mediates plasma membrane rupture and regulates programmed cell death, which is involved in host defense against exogenous infection. Moreover, NINJ1 is up-regulated in a variety of tumor tissues, and regulates tumor suppressor P53 activity via the P53-NINJ1 loop, which mediates tumor growth and metastasis. The current review summarizes the physiological function of NINJ1 and its key regulatory roles in pathological processes, and discusses its potential value in immunomodulation and tissue regeneration, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of injury, inflammation and tumor-related diseases.

[Key words] nerve injury-induced protein 1 (NINJ1); nerve injury; tumor; angiogenesis; inflammation

[基金项目] 国家自然科学基金 (81900410, 82170509)。

[作者简介] 吴昭瑜 (1997—), 男, 博士生; 电子信箱: wu_zhaoyu@126.com。

[通信作者] 陆信武, 电子信箱: luxinwu@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81900410, 82170509)。

[Corresponding Author] LU Xinwu, E-mail: luxinwu@shsmu.edu.cn。



神经损伤诱导蛋白1 (nerve injury-induced protein 1, NINJ1) 是一种位于细胞表面的黏附分子^[1]。NINJ1最初在损伤或截断的大鼠坐骨神经末梢的施万细胞和背根神经节神经元中被发现,其表达水平在神经受损后显著上调,7~14 d后达到峰值^[1-2]。NINJ1在多种组织和细胞中均有表达,其中在上皮细胞和髓系细胞中高表达^[3]。对小鼠多种组织检测结果表明,NINJ1在皮肤表皮和回肠绒毛上皮组织中表达水平最高,在脑组织中表达水平最低^[4-5]。NINJ1基因包含的开放阅读框可编码包含152个氨基酸、相对分子质量为16 000的多肽链,其中第26至37位氨基酸是NINJ1的黏附结构域,第72至100位氨基酸和第118至139位氨基酸是NINJ1的跨膜结构域^[3,5]。

早期关于NINJ1的研究主要聚焦于其对神经再生和细胞黏附的调控作用^[1,6]。自身免疫性脑脊髓膜炎相关研究^[6-8]揭示了NINJ1通过调控炎症细胞黏附、迁移功能而参与炎症反应的作用。而在糖尿病诱发的勃起功能障碍这一同时表现为血管神经受损的疾病中,NINJ1不仅发挥调节神经再生的作用,还参与调控血管内皮功能^[9-11]。另外,NINJ1与抑癌基因p53存在密切的联系,从而参与肿瘤的发生和发展过程^[12-13]。还有研究^[14]表明,NINJ1能够促进细胞膜破裂并主动参与细胞程序性死亡进程。因此,NINJ1具有广泛的病理生理学效应,对其开展深入研究有助于相关疾病的防治。本综述概括总结了NINJ1的生理功能及其在多种病理过程中发挥的关键调控作用,期冀为NINJ1的深入研究提供新思路。

1 NINJ1与神经损伤及修复

NINJ1最初是在大鼠受损坐骨神经末梢中被发现并因此得名^[2]。后续的体外实验证实NINJ1能够促进背根神经节的神经突再生;而在坐骨神经损伤小鼠模型中,NINJ1能够促进神经纤维髓鞘再生^[1]。这提示NINJ1具有促进神经再生的能力,受损神经中NINJ1表达上调是机体产生的一种保护性反应。TOMITA等^[15]的研究表明,敲除Ninjl基因可显著下调坐骨神经夹伤小鼠模型体内髓鞘结合蛋白的表达水平,减少轴突周围髓鞘数量,并抑制施万细胞前体和多能性周细胞向施万细胞定向分化。这进一步证实了NINJ1在周围神经再生中的重要作用。

NINJ1在神经损伤诱导的勃起功能障碍中同样起到重要的调控作用。KIM等^[11]研究发现,在链脲霉素诱导的糖尿病小鼠模型的海绵体内皮细胞和背根神经束中,NINJ1的表达水平显著上调。YIN等^[10]的研究表明,小鼠海绵体神经损伤后7 d内,海绵体NINJ1蛋白表达水平均发生上调;小鼠体内注射NINJ1中和抗体能够逆转海绵体神经损伤引起的勃起功能障碍,且呈现出剂量-效应关系。进一步的研究^[9]结果显示,在糖尿病小鼠体内应用NINJ1中和抗体或进行Ninjl基因敲除均能恢复其勃起功能,该作用与促进海绵体神经再生和血管新生相关,且抑制血管生成素1 (angiopoietin 1, ANG1)/酪氨酸激酶受体 tie-2 (tyrosine-protein kinase receptor tie-2, TIE2) 信号通路可消除这种作用。以上研究提示,NINJ1不仅在神经再生中发挥作用,而且参与了血管重塑进程。

2 NINJ1与肿瘤发生和发展

NINJ1调控肿瘤发生和发展的作用与抑癌基因p53密切相关。早期研究^[12]显示,在人肿瘤组织中表达上调的NINJ1受到抑癌蛋白P53的转录调控,反过来敲除或敲低NINJ1基因能够通过增强p53 mRNA翻译来上调P53表达水平;而NINJ1表达水平不足会抑制细胞增殖并促进P53依赖的细胞凋亡和过早性衰老。该研究提示NINJ1和P53之间存在一个相互调控的闭环。该团队^[13]进一步研究发现,NINJ1缺失会上调突变型p53的表达水平,从而增强含突变型p53细胞的增殖和迁移能力,但是NINJ1缺失会抑制含野生型p53细胞的增殖和迁移能力;在含突变型p53的小鼠中,Ninjl基因缺失会缩短其寿命,改变肿瘤谱,并增加肿瘤负担;而在p53缺失的小鼠中,Ninjl基因缺失会显著提升T淋巴瘤细胞淋巴瘤的发生率。因此,NINJ1对于肿瘤发生和发展的调控作用与p53基因的表达情况相关。

NINJ1在不同类型的肿瘤发生和发展中起到的作用不尽相同。早期的研究^[16]发现NINJ1在人肝癌组织中的表达水平较正常肝脏组织更高。TOYAMA等^[17]的研究表明,NINJ1过表达的肝癌细胞表现出更明显的生长抑制,这可能与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1 (cyclin dependent kinase inhibitor 1, CDKN1A) 转录后增多、周期蛋白依赖性激酶2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 活性下降和视网

膜母细胞瘤相关蛋白 (retinoblastoma-associated protein, Rb) 磷酸化水平下降相关, 且NINJ1过表达细胞表现出更显著的细胞衰老特征。而在肺癌中, NINJ1起到的主要作用是调控肿瘤转移。JANG等^[18]的研究表明, NINJ1能够通过抑制白介素6 (interleukin 6, IL-6) 信号通路来抑制肺癌的迁移、侵袭和转移能力。最近的研究^[19]发现, NINJ1高表达能够提高肺癌细胞的生存能力, 其具体机制可能是: NINJ1蛋白通过细胞外N端结构域与低密度脂蛋白受体相关蛋白6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6) 结合形成复合物, 募集卷曲蛋白frizzled2和多种下游调控因子, 最终导致LRP6/ β -catenin信号通路靶基因转录上调。PARK等^[20]证实, NINJ1在前列腺癌循环肿瘤细胞中的表达水平上调, 并能够增强肿瘤细胞的运动性。此外, NINJ1还在巨噬细胞浸润肿瘤组织过程中起到关键调控作用^[21-22]。

3 NINJ1与血管内皮功能

NINJ1参与调节外周血管新生。MATSUKI等^[23]发现NINJ1在血管内皮细胞和毛细血管周细胞中均存在高表达, 通过小干扰RNA敲低周细胞*Ninj1*表达水平能够增强周细胞促血管生成能力, 并上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和ANG1的表达水平, 而过表达*Ninj1*能够逆转该作用。与该结论相反的是, 后续研究结果认为NINJ1能够促进血管新生。MINOSHIMA等^[24]利用小鼠下肢缺血模型证实, 敲低或敲除*Ninj1*后小鼠缺血下肢CD31阳性微血管数量减少, 血流恢复情况变差, 这与NINJ1调节血管内皮细胞和周细胞之间的相互作用相关。KIM等^[25]通过细胞和动物实验发现, NINJ1主要通过其肽链N端的黏附结构域 (第26至37位氨基酸) 发挥促进血管新生的作用, 且在大鼠鼻内注射NINJ1的N端黏附结构域能够显著增加脑缺血组织血管总长度、血管密度和促血管生成标志物表达水平。在小鼠下肢动脉损伤模型中, 特异性敲除周细胞*Ninj1*能够诱导受损动脉外膜不成熟滋养血管新生和血管内膜增生, 因此NINJ1有助于促进血管损伤后的滋养血管成熟并抑制血管重塑^[26]。

抑制NINJ1能够恢复糖尿病诱导的外周血管功能异常。在早期对于糖尿病引发的勃起功能障碍相关研

究中发现, 应用中和抗体或基因敲除技术抑制NINJ1表达均能恢复糖尿病动物模型的勃起功能, 且该作用可能与促进海绵体血管新生有关^[9]。笔者所在团队前期研究^[27]发现NINJ1在高糖培养的内皮细胞、糖尿病小鼠和患者内皮细胞中均表达上调, 使用NINJ1中和抗体能够促进内皮细胞形成血管腔和高糖环境下内皮型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化, 并抑制高糖诱导的细胞凋亡; 在糖尿病小鼠下肢缺血模型中, 抑制NINJ1能够显著增加缺血下肢CD31阳性血管数目和下肢动脉血流量。以上研究表明NINJ1可能是治疗糖尿病血管内皮功能障碍的潜在靶点。

4 NINJ1与炎症反应

由于NINJ1在髓系细胞中广泛表达, 并能调控巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞的迁移与黏附功能, 因此不少研究者自然而然地将其与组织器官的炎症反应联系起来。AHN等^[6]发现在自身免疫性脑脊髓膜炎大鼠模型中, 病变部位髓系细胞 (单核巨噬细胞和中性粒细胞) 高表达NINJ1, 且NINJ1能在体外增强单核细胞与微血管内皮细胞的黏附作用, 因此他们认为NINJ1可能参与调控髓系细胞向中枢神经系统迁移的过程。IFERGAN等^[8]则发现, NINJ1中和抗体能够特异性抑制单核细胞穿过血脑屏障, 同时并不影响淋巴细胞募集; 此外, NINJ1中和抗体还能显著减轻自身免疫性脑脊髓膜炎活动度, 并抑制巨噬细胞、树突状细胞和抗原提呈细胞向中枢神经细胞浸润。研究者在*Ninj1*基因敲除小鼠中同样证实了上述结论^[7]。有趣的是, NINJ1在缺血脑组织中的表达也发生上调, 且主要集中于炎性巨噬细胞^[28]; 而且, NINJ1能够促进中性粒细胞向缺血脑组织浸润, 利用小干扰RNA或中和抗体抑制NINJ1的表达后, 缺血脑组织炎症反应减弱^[29]。

NINJ1参与调控血管炎症。众所周知, 动脉粥样硬化是一种累及血管的慢性炎症性疾病, 巨噬细胞在其炎症反应进程中起关键作用。JEON等^[30]发现在人和小鼠动脉粥样硬化病变部位NINJ1表达显著上调, *Ninj1*基因敲低的巨噬细胞通过活化丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和抑制磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine-

protein kinase, AKT) 信号通路来上调促炎基因表达, 并通过巨噬细胞介导的炎症反应上调病变部位炎性巨噬细胞募集; 而且, 体内和体外实验结果均表明巨噬细胞 NINJ1 经基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 剪切后的可溶性片段具有抗动脉粥样硬化作用。在小鼠动脉粥样硬化模型中, 应用可溶性 NINJ1 模拟肽可抑制巨噬细胞炎性基因表达和跨膜迁移能力, 最终显著减轻动脉粥样硬化的严重程度^[30]。近期的研究^[31]表明, miR-125a-5p 能够显著抑制 NINJ1 的表达水平以及 NINJ1 介导的巨噬细胞黏附和炎症因子分泌, 而体内应用 miR-125a-5p 能够抑制巨噬细胞向糖尿病小鼠视网膜病变部位募集。以上研究结果提示, NINJ1 在血管炎性疾病中可能起到多重调控作用, 这取决于具体的疾病类型。其深层次机制仍有待进一步探索。

NINJ1 可能参与调控重要脏器的炎症反应。NINJ1 在炎症性肠病中的作用存在争议。一方面, 与野生型小鼠相比, 髓系细胞 *Ninjl* 特异性敲除小鼠溃疡性结肠炎病变程度显著减轻; 尽管 2 组小鼠病变部位巨噬细胞的浸润数量无差别, 但野生型小鼠巨噬细胞分泌的炎症相关细胞因子和趋化因子水平更高^[32]。另一方面, CHOI 等^[33]的研究表明 NINJ1 可能具有抑制炎症性肠病的调节作用, *Ninjl* 完全性基因敲除小鼠炎症性肠病显著加重, 这与结肠 M1 型巨噬细胞聚集增多和微生物失衡相关。这提示巨噬细胞极化可能受到 NINJ1 的调控, 但具体机制尚不明确。除髓系细胞以外, 一些其他类型的细胞类群也通过表达 NINJ1 参与调控炎症性肠病的发生和发展过程。此外, NINJ1 能够促进活化的巨噬细胞与肺泡上皮细胞相互作用, 从而加重肺纤维化程度^[34]。

NINJ1 介导炎症反应的分子机制已经得到初步阐明。现有研究认为, NINJ1 主要通过调节巨噬细胞的迁移、黏附功能参与炎症反应。AHN 等^[35]发现 NINJ1 分布于细胞丝状伪足和胞膜表面突起部位, 并通过 *Ninjl* 基因敲低和过表达实验证实 NINJ1 能够促进细胞丝状伪足和胞膜表面突起形成, 从而增强巨噬细胞跨内皮迁移功能。但是, NINJ1 被基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 剪切后释放的胞外结构域能够抑制由完整 NINJ1 介导的白细胞-白细胞和白细胞-内皮细胞相互作用, 从而消除炎症反应^[5]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性菌主要的致病分子, 能够激活宿主免疫反应。

JENNEWEIN 等^[36]发现, 通过中和肽或小干扰 RNA 抑制 NINJ1 能够减轻 LPS 诱导的巨噬细胞和内皮细胞炎症反应, 这与调节 p38 磷酸化和激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 的活化相关; 在脓毒血症小鼠模型中 NINJ1 表达水平显著升高, 并通过调节白细胞迁移和 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路促进炎症反应, 导致全身性炎症和器官损伤。SHIN 等^[37]的研究进一步阐明了 NINJ1 调控 LPS 诱导炎症反应的机制, 即 NINJ1 通过其第 81 至 100 位氨基酸结构域与 LPS 直接结合; 后续基因敲低实验证实, *Ninjl* 表达下调可使 LPS 处理过的 Raw264.7 巨噬细胞分泌的炎症标志物一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 减少。然而, NINJ1 调控 TLR4 信号通路的具体机制尚不明确, 是否通过其他信号通路调节炎症反应也有待进一步探究。

5 NINJ1 与外源性感染

NINJ1 通过介导质膜破裂参与机体抵御外源性感染的进程。有研究^[38]表明, 在玻璃体血管系统中, 巨噬细胞表达的 NINJ1 能够使周细胞中 ANG1 的表达下调、ANG2 的表达上调, 从而促进玻璃体血管内皮细胞发生程序性死亡。质膜破裂是溶解性细胞死亡的最后一步, 发生质膜破裂的细胞会释放细胞内的分子, 进入损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 从而加重炎症反应; 而通过对随机突变小鼠进行正向遗传筛选, 研究者发现 NINJ1 与 PMR 存在相关性^[14,39-40]。与野生型小鼠相比, *Ninjl* 基因敲除小鼠的骨髓来源巨噬细胞对于细胞焦亡、坏死和凋亡有关的多种诱导因子的作用表现出质膜破裂受损, 且无法释放高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1; 一种典型的 DAMP 相关分子) 以及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH; 质膜破裂的标志物)^[14]。与 NINJ1 调控质膜破裂结果一致的是, *NINJ1* 单核苷酸多态性与低血清 LDH 水平有关^[41]。此外, *Ninjl* 基因敲除的骨髓来源巨噬细胞死亡后, 表现出独特且持续的气球样形态, 炎症反应的传递受到抑制^[14]。后续的动物实验表明, 与野生型小鼠相比, *Ninjl* 基因敲除的小鼠更容易感染鼠柠檬酸杆菌, 这提示质膜破裂很可能参与了宿主抗菌防御过程^[14]。对该结果可

能的解释是, NINJ1 依赖的促炎分子释放会提醒邻近细胞受到潜在感染的威胁^[42]。进一步的研究结果则提示, NINJ1 通过其进化保守的胞外结构域进行寡聚化并调控后续的质膜破裂^[14]。这些结果表明尽管 NINJ1 作为一种细胞黏附分子, 但它可能具有除调控细胞黏附之外更广泛的生理学功能^[43]。然而, NINJ1 活化和诱导细胞膜破裂的具体机制尚不清晰^[42]。有研究者^[44]推测, NINJ1 的激活可能是由炎性半胱氨酸蛋白酶激活的一种或多种底物、gasdermin D (GSDMD) 分子或细胞膜上其他孔道介导的离子流动触发的。值得注意的是, 虽然 NINJ1 介导的质膜破裂有助于机体抵抗病原体感染, 但是过度的破裂可能也是有害的。例如在小鼠肺纤维化和多发性硬化模型中, NINJ1 缺乏能够延缓疾病的进展^[7,34,45]。

6 小结与展望

本文归纳了关于细胞表面分子 NINJ1 的一些重要发现。NINJ1 通过介导细胞黏附、细胞间相互作用以及细胞程序性死亡广泛参与神经再生^[15]、肿瘤发生发展^[12]、血管稳态^[27]和炎症反应^[30]等多种机体病理生理过程, 但 NINJ1 在这些病理生理过程中的具体分子机制十分复杂, 尚未得到完全阐明。在癌症、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病中, NINJ1 在血液及病变部位的表达水平会发生显著性改变, 这也使得其有望成为新的生物标志物^[27,30,46]。NINJ1 最初在神经损伤中被发现^[2], 但后续研究发现其在神经损伤修复和血管新生等组织重塑过程中均发挥重要作用^[9,24], 故 NINJ1 有望在同时累及血管与神经的疾病如糖尿病、勃起功能障碍中成为促进组织修复的新靶点。值得注意的是, 不同疾病模型中 NINJ1 调控血管新生的功能存在差异。在糖尿病小鼠模型中, NINJ1 中和抗体能够促进海绵体血管新生^[9]; 但在小鼠急性下肢缺血模型中, 周细胞特异性敲除 *Ninj1* 后小鼠下肢微血管数量减少, 血流恢复情况变差^[24], 这可能与 *Ninj1* 在高糖刺激下持续高表达以及在急性缺血组织中短暂过表达的不同基因表达状态有关。NINJ1 与炎症反应具

有密切的关联, 但其在不同类型的炎症相关疾病中表现出了截然相反的调控作用。例如在动脉粥样硬化中, 经 MMP9 剪切后的 NINJ1 可溶性片段能够下调巨噬细胞的炎症基因表达, 从而抑制动脉粥样硬化^[30]。但在自身免疫性脑脊髓膜炎中, NINJ1 主要促进巨噬细胞跨越血脑屏障向中枢神经系统迁移并加重脑组织炎症反应^[7], 这至少可以部分归因于 NINJ1 蛋白的修饰状态不同。此外, 与野生型小鼠相比, *Ninj1* 完全性基因敲除小鼠更易患炎症性肠病^[7], 但髓系细胞 *Ninj1* 条件性敲除小鼠炎症性肠病显著减轻^[33], 这提示除髓系细胞外的其他细胞也可能通过 NINJ1 参与炎症性疾病的发生和发展, 故 NINJ1 对于炎症反应的双重调控作用机制仍需要进一步的探索。另外, NINJ1 还主动调控细胞死亡相关的质膜破裂^[14], 靶向 NINJ1 可能会在外源性感染中具有较好的疗效。总而言之, 目前关于 NINJ1 在机体病理生理中的作用研究已经具备一定的广度, 但具体的机制尚未得到完全阐明, 甚至存在一些相互矛盾的结论。对 NINJ1 进行更加深入的研究将有助于为相关疾病的诊断和治疗提供新靶点和新思路。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

吴昭瑜是综述的主要撰写人, 完成相关文献资料的收集、分析及论文初稿的写作; 许之珏、蒲蕤吉参与文献资料的分析、整理; 王新审核并指导论文修改; 陆信武是本文的构思者及负责人, 指导论文写作。全体作者都阅读并同意最终的文本。

WU Zhaoyu was the main writer of the review, and made contributions to the collection and analysis of relevant literature and writing of the first draft; XU Zhijue and PU Hongji participated in the analysis and collation of literature; WANG Xin reviewed and guided the revision of the paper; LU Xinwu was the conceiver and person in charge of this paper and guided the writing of the paper. All authors have read and agreed on the final text.

• Received: 2022-08-18

• Accepted: 2023-02-13

• Published online: 2022-03-28

参·考·文·献

[1] ARAKI T, MILBRANDT J. Ninjurin, a novel adhesion molecule, is

induced by nerve injury and promotes axonal growth[J]. Neuron,

- 1996, 17(2): 353-361.
- [2] IGNATIUS M J, GEBICKE-HÄRTER P J, SKENE J H, et al. Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(4): 1125-1129.
- [3] FUJITA Y, KAWAMOTO A. Ninjurin1: a novel regulator of angiogenesis mediated by pericytes[J]. Circ J, 2015, 79(6): 1218-1219.
- [4] EKANAYAKE P, AHN M, KIM J, et al. Immunohistochemical localization of nerve injury-induced protein-1 in mouse tissues[J]. Anat Cell Biol, 2019, 52(4): 455-461.
- [5] LEE H J, AHN B J, SHIN M W, et al. Ninjurin1: a potential adhesion molecule and its role in inflammation and tissue remodeling[J]. Mol Cells, 2010, 29(3): 223-227.
- [6] AHN B J, LEE H J, SHIN M W, et al. Ninjurin1 is expressed in myeloid cells and mediates endothelium adhesion in the brains of EAE rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 387(2): 321-325.
- [7] AHN B J, LE H, SHIN M W, et al. Ninjurin1 deficiency attenuates susceptibility of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. J Biol Chem, 2014, 289(6): 3328-3338.
- [8] IFERGAN I, KEBIR H, TEROUZ S, et al. Role of ninjurin-1 in the migration of myeloid cells to central nervous system inflammatory lesions[J]. Ann Neurol, 2011, 70(5): 751-763.
- [9] YIN G N, CHOI M J, KIM W J, et al. Inhibition of ninjurin 1 restores erectile function through dual angiogenic and neurotrophic effects in the diabetic mouse[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(26): E2731-E2740.
- [10] YIN G N, KIM W J, JIN H R, et al. Nerve injury-induced protein 1 (ninjurin-1) is a novel therapeutic target for cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction in mice[J]. J Sex Med, 2013, 10(6): 1488-1501.
- [11] KIM D K, YIN G N, RYU J K, et al. Differential expression of nerve injury-induced protein 1 (ninjurin 1) in *in vivo* and *in vitro* models for diabetic erectile dysfunction[J]. Korean J Urol, 2012, 53(9): 636-642.
- [12] CHO S J, ROSSI A, JUNG Y S, et al. Ninjurin1, a target of p53, regulates p53 expression and p53-dependent cell survival, senescence, and radiation-induced mortality[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(23): 9362-9367.
- [13] YANG H J, ZHANG J, YAN W S, et al. Ninjurin 1 has two opposing functions in tumorigenesis in a p53-dependent manner[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(43): 11500-11505.
- [14] KAYAGAKI N, KORNFELD O S, LEE B L, et al. NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death[J]. Nature, 2021, 591(7848): 131-136.
- [15] TOMITA Y, HORIUCHI K, KANO K, et al. Ninjurin 1 mediates peripheral nerve regeneration through Schwann cell maturation of NG2-positive cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(3): 462-468.
- [16] KIM J W, MOON A R, KIM J H, et al. Up-Regulation of ninjurin expression in human hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis and chronic viral hepatitis[J]. Mol Cells, 2001, 11(2): 151-157.
- [17] TOYAMA T, SASAKI Y, HORIMOTO M, et al. Ninjurin1 increases p21 expression and induces cellular senescence in human hepatoma cells[J]. J Hepatol, 2004, 41(4): 637-643.
- [18] JANG Y S, KANG J H, WOO J K, et al. Ninjurin1 suppresses metastatic property of lung cancer cells through inhibition of interleukin 6 signaling pathway[J]. Int J Cancer, 2016, 139(2): 383-395.
- [19] HYUN S Y, MIN H Y, LEE H J, et al. Ninjurin1 drives lung tumor formation and progression by potentiating Wnt/ β -catenin signaling through Frizzled2-LRP6 assembly[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 133.
- [20] PARK J, JOUNG J Y, HWANG J E, et al. Ninjurin1 is up-regulated in circulating prostate tumor cells and plays a critical role in prostate cancer cell motility[J]. Anticancer Res, 2017, 37(4): 1687-1696.
- [21] KANG J H, WOO J K, JANG Y S, et al. Radiation potentiates monocyte infiltration into tumors by ninjurin1 expression in endothelial cells[J]. Cells, 2020, 9(5): 1086.
- [22] WOO J K, JANG Y S, KANG J H, et al. Ninjurin1 inhibits colitis-mediated colon cancer development and growth by suppression of macrophage infiltration through repression of FAK signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29592-29604.
- [23] MATSUKI M, KABARA M, SAITO Y, et al. Ninjurin1 is a novel factor to regulate angiogenesis through the function of pericytes[J]. Circ J, 2015, 79(6): 1363-1371.
- [24] MINOSHIMA A, KABARA M, MATSUKI M, et al. Pericyte-specific ninjurin1 deletion attenuates vessel maturation and blood flow recovery in hind limb ischemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(10): 2358-2370.
- [25] KIM S W, LEE H K, SEOL S I, et al. Ninjurin 1 dodecamer peptide containing the N-terminal adhesion motif (N-NAM) exerts proangiogenic effects in HUVECs and in the postischemic brain[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16656.
- [26] HORIUCHI K, KANO K, MINOSHIMA A, et al. Pericyte-specific deletion of ninjurin-1 induces fragile vasa vasorum formation and enhances intimal hyperplasia of injured vasculature[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(6): H2438-H2447.
- [27] WANG X, QIN J B, ZHANG X, et al. Functional blocking of ninjurin1 as a strategy for protecting endothelial cells in diabetes mellitus[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(2): 213-229.
- [28] LEE H K, LEE H, LUO L D, et al. Induction of nerve injury-induced protein 1 (ninjurin 1) in myeloid cells in rat brain after transient focal cerebral ischemia[J]. Exp Neurobiol, 2016, 25(2): 64-74.
- [29] LEE H K, KIM I D, LEE H, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of a dodecamer peptide harboring ninjurin 1 cell adhesion motif in the postischemic brain[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(7): 6094-6111.
- [30] JEON S, KIM T K, JEONG S J, et al. Anti-inflammatory actions of soluble ninjurin-1 ameliorate atherosclerosis[J]. Circulation, 2020, 142(18): 1736-1751.
- [31] HWANG S J, AHN B J, SHIN M W, et al. miR-125a-5p attenuates macrophage-mediated vascular dysfunction by targeting Ninjurin1[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(6): 1199-1210.
- [32] JUNG H J, KANG J H, PAK S, et al. Detrimental role of nerve injury-induced protein 1 in myeloid cells under intestinal inflammatory conditions[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 614.
- [33] CHOI H, BAE S J, CHOI G, et al. Ninjurin1 deficiency aggravates colitis development by promoting M1 macrophage polarization and inducing microbial imbalance[J]. FASEB J, 2020, 34(6): 8702-8720.
- [34] CHOI S, WOO J K, JANG Y S, et al. Ninjurin1 plays a crucial role in pulmonary fibrosis by promoting interaction between macrophages and alveolar epithelial cells[J]. Sci Rep, 2018, 8: 17542.
- [35] AHN B J, LE H, SHIN M W, et al. Ninjurin1 enhances the basal motility and transendothelial migration of immune cells by inducing protrusive membrane dynamics[J]. J Biol Chem, 2014, 289(32): 21926-21936.
- [36] JENNEWAIN C, SOWA R, FABER A C, et al. Contribution of ninjurin1 to Toll-like receptor 4 signaling and systemic inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(5): 656-663.
- [37] SHIN M W, BAE S J, WEE H J, et al. Ninjurin1 regulates lipopolysaccharide-induced inflammation through direct binding[J]. Int J Oncol, 2016, 48(2): 821-828.
- [38] LEE H J, AHN B J, SHIN M W, et al. Ninjurin1 mediates macrophage-induced programmed cell death during early ocular development[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(10): 1395-1407.
- [39] KAYAGAKI N, DIXIT V M. Rescue from a fiery death: a therapeutic endeavor[J]. Science, 2019, 366(6466): 688-689.
- [40] GAIDT M M, HORNUNG V. Pore formation by GSDMD is the effector mechanism of pyroptosis[J]. EMBO J, 2016, 35(20): 2167-2169.
- [41] KRISTJANSSON R P, ODDSSON A, HELGASON H, et al.



- Common and rare variants associating with serum levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10572.
- [42] NEWTON K, DIXIT V M, KAYAGAKI N. Dying cells fan the flames of inflammation[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1076-1080.
- [43] WANG Y P, SHAO F. NINJ1, rupturing swollen membranes for cataclysmic cell lysis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(7): 1370-1371.
- [44] PANDEY A, SHEN C, FENG S Y, et al. Cell biology of inflammasome activation[J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(11): 924-939.
- [45] TAJOURI L, MELLICK A S, ASHTON K J, et al. Quantitative and qualitative changes in gene expression patterns characterize the activity of plaques in multiple sclerosis[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 119(2): 170-183.
- [46] MARES J, SZAKACSOVA M, SOUKUP V, et al. Prediction of recurrence in low and intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer by real-time quantitative PCR analysis: cDNA microarray results[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(3): 295-301.

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学口腔医学院蒋欣泉团队揭示骨骼发育中破骨细胞谱系分化过程的“刹车器”

2023年3月14日,上海交通大学口腔医学院、上海交通大学医学院附属第九人民医院蒋欣泉教授课题组于 *Nature Communications* 杂志在线发表了题为 *BRD9-mediated chromatin remodeling suppresses osteoclastogenesis through negative feedback mechanism* 的研究论文。该研究揭示了BRD9-FOXP1-STAT1轴在破骨细胞形成过程中发挥的负反馈调节作用,发现了溴结构域蛋白9(bromodomain containing 9, BRD9)介导的染色质重塑、经典转录因子和信号通路,以及骨-免疫环路稳态的共同调控网络在髓系谱系分化中的新功能,并为相关骨组织疾病的治疗提供了新的靶点和治疗策略。