

## Wnt 信号传导通路在视网膜发育及视网膜疾病中的作用及其机制

杨静 综述 李筱荣 张晓敏 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科研究所 300384

通信作者: 张晓敏, Email: xiaomzh@126.com

**【摘要】** Wnt 信号传导通路在胚胎发育及生命体成长过程中起关键调控作用,参与维持诸多组织及器官的正常生理功能。多种疾病的发生和发展过程中涉及 Wnt 信号通路的异常激活或抑制。在视网膜的发育过程中, Wnt 信号通路参与调节视网膜区的形成、视网膜层次结构的维持以及视网膜祖细胞干细胞特性的保持,并且还与视网膜血管的发育过程密切相关。部分视网膜疾病的发生和发展过程也有 Wnt 信号通路的参与,例如家族性渗出性玻璃体视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、视网膜母细胞瘤及糖尿病视网膜病变等。本文就目前发现的 Wnt 信号通路在视网膜发育及部分视网膜疾病发生和发展过程中的作用和可能机制的研究进展进行综述。

**【关键词】** Wnt 信号传导通路; 视网膜; 发育; 视网膜疾病

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81671642)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.014

### The function and potential mechanism of the Wnt signaling pathway in retina development and retinal diseases

Yang Jing, Li Xiaorong, Zhang Xiaomin

Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin Medical University Eye Institute, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Zhang Xiaomin, Email: xiaomzh@126.com

**【Abstract】** Wnt signaling pathway plays a key role in regulating embryonic development and organism growth, which maintains normal physiological function of many tissues and organs. A variety of diseases involve the abnormal activation or inhibition of Wnt signaling pathway. At the stage of retinal development, Wnt signaling pathway is implicated in regulating the formation of retinal field, the maintenance of retinal lamination and the sustentation of retinal stem cell properties, moreover, it is closely related to the development of retinal vessels. Wnt signaling pathway is associated with the development and progression of some retinal diseases, such as familial exudative vitreoretinopathy, age-related macular degeneration, retinoblastoma and diabetic retinopathy. The function and potential mechanism of the Wnt signaling pathway in retina development and retinal diseases were summarized in this review.

**【Key words】** Wnt signaling pathway; Retina; Development; Retinal diseases

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671642)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.014

Wnt 信号传导通路是在多细胞生物体内广泛存在的一条具有高度进化保守性的信号通路,该通路可以调节细胞的增生、分化及凋亡,在多种器官的发育过程以及生命体的多种生理过程中发挥重要作用<sup>[1-2]</sup>。目前已有大量研究表明, Wnt 信号通路与免疫功能维持、新生血管形成、炎症发生以及创伤愈合和组织再生有潜在联系。在眼科领域,特别是在视网膜相关研究中, Wnt 信号通路越来越受重视,该通路也正作为一个热点应用于视网膜相关疾病治疗药物的开发研究中。本文就目前发现的 Wnt 信号通路在视网膜发育及部分视网膜疾病发生和发展过程中的作用和可能机制的研究进展进行综述。

### 1 Wnt 信号传导通路概述

Wnt 这一名字来源于 2 个同源蛋白:果蝇体内的 Wingless 和小鼠体内的 Int<sup>[3]</sup>。Wnt 信号通路由细胞外的 Wnt 配体蛋白、细胞膜上的受体、细胞质内的信号传导部分和细胞核内的转录调控部分组成。在大部分哺乳动物的基因组研究中发现了 19 种 Wnt 蛋白基因,这一系列配体蛋白与相应的受体结合,从而激活下游通路<sup>[4]</sup>。Wnt 信号通路分为经典通路和非经典通路。在经典 Wnt 通路中,细胞质内的  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 扮演着核心角色。当 Wnt 通路处于静息状态时,大部分  $\beta$ -

catenin 被锚定在细胞膜上, 剩余部分被轴抑制因子 (axis inhibition, Axin)、腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC)、酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1) 和糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 形成的复合体磷酸化, 进而被泛素蛋白酶体识别和降解<sup>[5]</sup>。激活状态下, Wnt 配体蛋白与细胞膜上的类 G 蛋白耦联受体卷曲蛋白 (frizzled, Fzd) 连接, 并结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 和 6 (LDL receptor related protein 5 and 6, LRP 5/6) 以激活 Dsh 蛋白; 活化的 Dsh 蛋白与相关受体结合可抑制 GSK-3 $\beta$  的活性, 未激活的 GSK-3 $\beta$  无法使  $\beta$ -catenin 磷酸化, 从而避免  $\beta$ -catenin 被泛素蛋白酶体识别和降解, 致使  $\beta$ -catenin 在细胞质中累积, 当其累积到一定程度时可向细胞核中转移, 与转录因子 T 细胞因子和淋巴增强因子结合, 从而调节一系列基因的表达<sup>[6]</sup>。非经典的 Wnt 信号通路主要有 2 个分支: (1) Wnt/Ca<sup>2+</sup> 通路 Wnt 配体蛋白仅与 Fzd 结合, 不需要 LRP5/6 参与, 在 G 蛋白的介导下促进细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的释放, Ca<sup>2+</sup> 可以激活 2 种蛋白激酶 CamK-II 和蛋白激酶 C, 从而引起各种细胞反应<sup>[7]</sup>。(2) Wnt-JNK 通路该通路首先激活细胞内的 Dsh 蛋白, 进而激活 JNK, 活化的 JNK 从细胞质转移至细胞核, 进一步调控基因的表达<sup>[8]</sup>。

## 2 Wnt 信号传导通路 with 视网膜

### 2.1 Wnt 信号传导通路 with 视网膜发育

视网膜的发育是一个受多种信号通路综合、有序、精确调控的过程, 其中就包括 Wnt 信号通路。Rasmussen 等<sup>[9]</sup> 在非洲蟾蜍胚胎眼发育过程发现, 视网膜区的形成过程中需要 Wnt 通路的参与。在青鳞胚胎视网膜发育的研究中发现, Wnt 通路调节细胞周期、细胞增生和凋亡, 并参与调控神经视网膜前体细胞的分化<sup>[10]</sup>。Liu 等<sup>[11]</sup> 发现小鼠神经视网膜表达 Wnt 通路配体 *Wnt-3*、*Wnt-5a*、*Wnt-5b* 和 *Wnt-7b* 基因, 色素上皮细胞表达 *Wnt-13* 基因, 并且在胚胎期和围产期的神经视网膜中存在 Wnt 通路受体 *Mfz* 和拮抗剂 *Sfrp* 基因的动态表达。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路受体 LRP6 的缺失会导致小鼠胚胎发育过程中出现小眼畸形、眼组织缺损等<sup>[12]</sup>。Allredge 等<sup>[13]</sup> 研究表明 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路拮抗剂 *Axin2* 基因被破坏后, 小鼠出现了小眼、眼组织缺损及睫状缘范围扩大, 说明 *Axin2* 在眼部发育中起重要作用; 而在人眼中, 眼部发育缺陷和 *Axin2* 基因突变无明显联系, 可能是因为 *Axin2* 在眼部发育中的作用存在独特的种属特异性。Wnt 通路参与调节果蝇复眼的精确空间排列, 并且参与维持视网膜色素上皮细胞正常的平面极性<sup>[14-15]</sup>。Ladher 等<sup>[16]</sup> 研究发现, Wnt 通路抑制剂 (*Sfrp2* 或 *Frzb*) 的过度表达导致非洲蟾蜍视网膜分层结构破坏。同样在小鼠视网膜研究中发现,  $\beta$ -catenin 的缺失并不影响视网膜细胞分化, 但会导致视网膜祖细胞放射状排列结构的缺失和已分化神经元的异常迁移, 最终导致视网膜分层结构的严重破坏<sup>[17]</sup>。对鸡胚睫状缘祖细胞的研究发现, 睫状缘表达 Wnt 通路配体 *Wnt2b*, 该配体过表达会抑制神经元的分化, 而阻断其功能则会导致边缘区细胞过早分化, 所以该研究认为 *Wnt2b* 参与维持视网膜睫状缘祖细胞的未分化状态<sup>[18]</sup>; 然而在非洲蟾蜍胚胎眼研究中发现激活 Wnt 通路可促

进祖细胞向神经元分化<sup>[19]</sup>。Yao 等<sup>[20]</sup> 报道 GSK3-Wnt-Lin28-let-7miRNA 在成年哺乳动物的视网膜 Müller 细胞中组成了一条中心信号轴, 调节 Müller 细胞的增生和神经原性潜能。综上所述, Wnt 信号传导通路具有调节视网膜区形成、维持视网膜精确层次结构以及保持视网膜祖细胞干细胞特性和自我更新等重要作用。

### 2.2 Wnt 信号传导通路 with 视网膜血管发育

Wnt 信号传导通路对视网膜血管的发育起重要调节作用。Xu 等<sup>[21]</sup> 对 *Fz4*<sup>-/-</sup> 小鼠的研究发现, Wnt 通路受体 *Fz4* 的缺失会消除视网膜内二级及三级血管的分枝状结构, 延缓内皮细胞的迁移和导致血管的进行性退化。Masckauchan 等<sup>[22]</sup> 研究表明 *Wnt5a-Fz4* 通路可以增强体外培养的血管内皮细胞的增生和生存能力。在对 *LRP5*<sup>-/-</sup> 小鼠的研究中发现, Wnt 通路受体 *LRP5* 缺失会影响视网膜屏障的形成, 这一过程伴随着血管内皮细胞间紧密连接主要构成分子 *Cln5* 的显著下调<sup>[23]</sup>。Junge 等<sup>[24]</sup> 研究发现, *TSPAN12*<sup>-/-</sup> 小鼠存在视网膜血管发育异常, 并进一步证实 *TSPAN12* 蛋白为 Wnt 通路的一个组成部分, 可增强该通路信号转导。

### 2.3 Wnt 信号传导通路的视网膜保护作用

Yi 等<sup>[25]</sup> 研究证明, 在退化的视网膜中 Wnt 信号通路激活可以保护视网膜免受氧化应激损伤, 该通路可能提高了启动细胞凋亡的临界值, 并调节生长因子分泌, 进而减少光感受器细胞的退化。Nakamura 等<sup>[26]</sup> 报道 Wnt 信号通路中的调控因子 *Dkk3* 可能参与 Müller 细胞调节的视网膜保护作用, 光感受器细胞损伤后, 神经胶质细胞可能分泌 *Dkk3*, 从而调控 Wnt 通路来发挥保护作用。在对 Wnt 信号通路配体 *Norrin* 的研究中发现, 对于玻璃体腔注射 NMDA 诱导的神经毒性视网膜神经节细胞损伤小鼠模型, 玻璃体腔注射 *Norrin* 可显著保护视神经中的神经节细胞, 并减少神经元的凋亡, 这种保护作用可被 Wnt 通路抑制剂 *Dkk1* 阻断, 说明 *Norrin* 通过参与 Wnt 通路发挥视网膜神经保护作用<sup>[27]</sup>。Wnt 信号通路的另一个配体 *Wnt3a* 也具有相似的神经保护作用, *Wnt3a* 激活 Wnt 通路后可上调部分神经生长因子, 保护视网膜神经胶质细胞免受压力损伤, 但对氧化应激和缺氧损伤无保护作用<sup>[28]</sup>。Patel 等<sup>[29]</sup> 对 Müller 细胞中 Wnt 信号通路的研究发现, 该通路在神经元受损后被激活, 从而介导 Müller 细胞产生光感受器细胞保护作用。上述研究结果表明, 当视网膜受到损伤后, Wnt 通路通过多种配体或调节因子进行调控, 从而产生视网膜保护作用。

## 3 Wnt 信号传导通路 with 视网膜疾病

### 3.1 Wnt 信号传导通路 with 家族性渗出性玻璃体视网膜病变

家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是以周边视网膜血管发育异常或不发育为特征的遗传性视网膜血管疾病。FEVR 的病理过程主要为周边部视网膜血管化不完全而致视网膜缺血和缺氧, 引起血管渗漏、新生血管形成、玻璃体视网膜牵引、玻璃体积血、视网膜皱裂或全脱离等不同程度的病理改变。

FEVR 是第一个与 Wnt 信号传导通路联系起来的视网膜

疾病。Robitaille 等<sup>[30]</sup>研究发现,在 FEVR 中 Wnt 通路受体 Fzd-4 存在基因突变导致的功能丧失,说明 Fzd-4 对周边视网膜正常的血管形成至关重要。Jiao 等<sup>[31]</sup>研究发现,Wnt 通路受体 LRP5 基因突变可能导致 FEVR,且不同类型的突变可致不同的临床表型,目前已报道 30 余种可致 FEVR 的 LRP5 基因突变<sup>[32]</sup>。Poulter 等<sup>[33]</sup>在对一 FEVR 家系的研究中发现,该疾病与 TSPAN12 基因突变相关,且疾病表型与 TSPAN12 基因突变程度相关,双等位基因突变的患者临床症状比单点突变患者更加严重。前文所述的一系列动物实验研究结果也证实,Fzd-4、LRP5 及 TSPAN12 的异常表达都会影响视网膜血管的正常发育。这些研究结果都将 Wnt 信号通路及 FEVR 直接联系起来。

### 3.2 Wnt 信号传导通路与 Norrie 病

Norrie 病是一种罕见的 X 染色体相关的遗传病,出生时可无症状,婴儿期逐步发生白内障、虹膜粘连、眼压升高,后期可出现角膜变性、眼球萎缩、眼眶下凹等。Norrie 病视网膜的血管化和 FEVR 类似,同时还伴有神经视网膜变性和玻璃体增生。许多关于 Norrie 病患者和相应动物模型的研究中均显示了 Wnt 信号通路在 Norrie 病发生过程中的作用。Xu 等<sup>[21]</sup>研究发现在 Norrie 病发生过程中 Norrin 蛋白变异并失去活性,故不能通过受体 Fzd-4 激活 Wnt 信号通路。Richter 等<sup>[34]</sup>观察到 Norrin 缺陷型小鼠眼内存在视网膜血管畸形及玻璃体内未退化透明血管;Ohlmann 等<sup>[35]</sup>也发现视网膜血管形成异常,包括视网膜毛细血管层的完全缺失。NDP 基因编码 Norrin 蛋白,目前对 Norrie 病 NDP 基因突变的研究较多,许多致病突变被发现<sup>[36-37]</sup>,更多致病基因和病理机制还有待发现和深入理解。

### 3.3 Wnt 信号传导通路与视网膜色素变性

视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 是一组以视网膜色素上皮细胞和感光细胞的功能障碍或丧失为主要特征的致盲眼病。Jones 等<sup>[38]</sup>报道在 RP 患者视网膜中 Wnt 信号通路拮抗剂 SFRP 家族成员 SFRP2 的 mRNA 表达量上调,并且该 mRNA 的定位与变性程度相关,表明 Wnt 信号传导模式的改变可能参与变性过程。对 RP 患者和相应小鼠模型的进一步研究中发现,视网膜中 SFRP 家族其他成员 SFRP1、SFRP3 和 SFRP5 mRNA 表达水平异常,这也说明在 RP 中存在 Wnt 信号通路的失调<sup>[39]</sup>。Wnt 信号通路在 RP 中的具体致病机制及相应的特异性治疗方法仍需进一步研究。

### 3.4 Wnt 信号传导通路与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 主要影响黄斑区视网膜光感受器、视网膜色素上皮、Bruch 膜和脉络膜毛细血管,严重损害中心视力。极低密度脂蛋白受体 (very low density lipoprotein receptor, VLDLR) 是 Wnt 信号传导通路的负向调节因子,许多研究者发现 VLDLR 基因敲除鼠会产生与 AMD 相似的病理过程,因此可作为 AMD 模型鼠。Heckenlively 等<sup>[40]</sup>报道 VLDLR 基因变异会导致早发型视网膜新生血管。Chen 等<sup>[41]</sup>则发现视网膜新生血管的形成与 Wnt 通路的激活及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的过表达相关,并伴随着 Wnt 通路共受体 LRP5/6 的表达上调。进一步研究表明,Wnt 通路可激活核因

子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 这一过程可能在 VLDLR 基因敲除鼠视网膜炎症的产生中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。Zhou 等<sup>[43]</sup>报道诱导经典 Wnt 通路激活会引起视网膜炎症因子 [VEGF、NF- $\kappa$ B 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )] 表达上调和活性氧生成,这些结果进一步说明异常激活的 Wnt 通路在 AMD 中的致病作用。

许多研究者以 Wnt 信号通路为靶点对 AMD 动物模型进行治疗性研究。Hu 等<sup>[44]</sup>采用 Wnt 通路抑制剂 Mab2F1 成功治疗脉络膜新生血管模型鼠,此抑制剂是针对 LRP6 的胞外 Wnt 配体结合区 E1E2 的特异性高亲和单克隆抗体,可在受体水平抑制 Wnt 通路,阻断 TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1 及 VEGF 等因子分泌,进而发挥对 AMD 的治疗作用。Kim 等<sup>[45]</sup>通过 Wnt 配体 Wnt5a 抑制 Wnt 通路也观察到了相似的治疗作用。这些研究结果都表明 Wnt 通路可作为 AMD 新的治疗靶点。

### 3.5 Wnt 信号传导通路与视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是以视网膜内颗粒层、细胞层和外颗粒层为起源的胚胎性恶性肿瘤,是婴幼儿常见的眼内恶性肿瘤。Wnt 信号传导通路的异常表达参与 RB 等多种肿瘤的发生。在 RB 患者和相应小鼠模型的肿瘤组织中 Wnt 通路被抑制,并且激活 Wnt 通路可诱导细胞周期停滞,进而显著降低肿瘤组织的生存能力,说明其在 RB 中起肿瘤抑制作用<sup>[46]</sup>。Silva 等<sup>[47]</sup>利用 Wnt 通路激活剂氯化锂处理 RB 干细胞样细胞,进一步证实了 Wnt 通路激活对肿瘤细胞的抑制作用。

### 3.6 Wnt 信号传导通路与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病重要的并发症之一,也是常见的视网膜血管病,其基本病理过程是视网膜微血管病变。Chen 等<sup>[48]</sup>研究发现,在 DR 患者的视网膜中  $\beta$ -catenin 的表达水平明显增高,并且在 Akita 1 型糖尿病模型鼠、链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠、氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 大鼠 3 种动物模型中也观察到相同的结果,说明经典 Wnt 信号通路在 DR 中处于激活状态。在动物模型中还发现 Wnt 信号通路共受体 LRP5/6 的表达也上调,而抑制剂 Dkk 1 则可以改善视网膜炎症及新生血管渗漏,并能阻断活性氧簇的产生,因此认为 Wnt 信号通路参与 DR 的发生和发展。Zhou 等<sup>[49]</sup>敲除了链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型和 OIR 大鼠模型眼内 Müller 细胞的  $\beta$ -catenin 基因,发现鼠的视网膜新生血管和血管渗漏减少,炎症因子过表达和周细胞缺失也得到缓解,证实 Müller 细胞中 Wnt 信号通路的激活对 DR 的发生和发展至关重要。Takahashi 等<sup>[50]</sup>报道 OIR 大鼠模型视网膜中 microRNA-184 (miR-184) 的表达明显下调,而 miR-184 对 Wnt 信号通路具有负向调节作用,这说明 miR-184 表达水平的下降是视网膜新生血管中 Wnt 通路异常激活的机制之一。在 DR 患者和相应动物模型的房水和玻璃体液中还发现色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 水平降低<sup>[51-52]</sup>,PEDF 水平的下降促进了 DR 的发生和发展<sup>[53]</sup>。Park 等<sup>[54]</sup>进一步证明 PEDF 是 Wnt 通路受体 LRP6 的内源性抑制剂,可阻断 Wnt 信号通路。

有许多研究者尝试以 Wnt 信号通路为靶点对 DR 进行治

疗性研究。Lee 等<sup>[55]</sup>向链脉佐菌素诱导糖尿病大鼠模型和 OIR 大鼠模型玻璃体腔注射 Wnt 信号通路抑制剂 Mab2F1 发现, Mab2F1 可有效抑制动物模型眼部的 Wnt 信号通路, 进而减少血管渗漏和视网膜炎症, 有望成为治疗 DR 的药物。Liu 等<sup>[56]</sup>则在 OIR 大鼠模型和糖尿病大鼠模型中证实了 Wnt 信号通路另一抑制剂 Kallistatin 对 DR 的治疗作用。

#### 4 小结

综上所述, Wnt 信号传导通路中不同配体、受体及其拮抗剂的相互作用和影响对不同环境背景下的视网膜细胞产生不同的影响, 并在多种视网膜疾病的发生和发展过程中扮演重要角色。已有众多研究者尝试以 Wnt 信号通路为靶点对部分视网膜疾病进行治疗性研究, 并在动物模型中获得了一定的治疗效果。但目前对于 Wnt 信号通路在视网膜发育及视网膜疾病发生和发展中的作用机制仍缺乏清晰的认识。相信随着对 Wnt 信号通路更深入和清晰的阐明, 人们对视网膜的发育过程及诸多视网膜疾病会有新的认识, 并由此带来治疗方法和措施的新突破。

#### 参考文献

- [1] Watanabe K, Dai X. A WNTer revisit; new faces of  $\beta$ -catenin and TCFs in pluripotency [J/OL]. *Sci Signal*, 2011, 4 (193) : pe41 [2017-01-10]. <http://stke.sciencemag.org/content/4/193/pe41.long>. DOI: 10.1126/scisignal.2002436.
- [2] Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (6) : 1192-1205. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
- [3] Nusse R, Brown A, Papkoff J, et al. A new nomenclature for int-1 and related genes; the Wnt gene family [J/OL]. *Cell*, 1991, 64 (2) : 231 [2017-01-13]. [https://www.cell.com/cell/fulltext/0092-8674\(91\)90633-A](https://www.cell.com/cell/fulltext/0092-8674(91)90633-A).
- [4] Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13 (12) : 767-779. DOI: 10.1038/nrm3470.
- [5] Sakanaka C, Weiss JB, Williams LT. Bridging of beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta by axin and inhibition of beta-catenin-mediated transcription [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95 (6) : 3020-3023.
- [6] Yost C, Torres M, Miller JR, et al. The axis-inducing activity, stability, and subcellular distribution of beta-catenin is regulated in *Xenopus* embryos by glycogen synthase kinase 3 [J]. *Genes Dev*, 1996, 10 (12) : 1443-1454.
- [7] De A. Wnt/ $Ca^{2+}$  signaling pathway: a brief overview [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43 (10) : 745-756. DOI: 10.1093/abbs/gmr079.
- [8] Pandur P, Maurus D, Kuhl M. Increasingly complex; new players enter the Wnt signaling network [J]. *Bioessays*, 2002, 24 (10) : 881-884. DOI: 10.1002/bies.10164.
- [9] Rasmussen JT, Deardorff MA, Tan C, et al. Regulation of eye development by frizzled signaling in *Xenopus* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (7) : 3861-3866. DOI: 10.1073/pnas.071586298.
- [10] Sanchez-Sanchez AV, Camp E, Leal-Tassias A, et al. Wnt signaling has different temporal roles during retinal development [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239 (1) : 297-310. DOI: 10.1002/dvdy.22168.
- [11] Liu H, Mohamed O, Dufort D, et al. Characterization of Wnt signaling components and activation of the Wnt canonical pathway in the murine retina [J]. *Dev Dyn*, 2003, 227 (3) : 323-334. DOI: 10.1002/dvdy.10315.
- [12] Pinson KI, Brennan J, Monkley S, et al. An LDL-receptor-related protein mediates Wnt signalling in mice [J]. *Nature*, 2000, 407 (6803) : 535-538. DOI: 10.1038/35035124.
- [13] Allredge A, Fuhrmann S. Loss of Axin2 causes ocular defects during mouse eye development [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (13) : 5253-5262. DOI: 10.1167/iovs.15-18599.
- [14] Jenny A. Planar cell polarity signaling in the *Drosophila* eye [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2010, 93 : 189-227. DOI: 10.1016/B978-0-12-385044-7.00007-2.
- [15] Tomlinson A, Strapps WR, Heemskerk J. Linking Frizzled and Wnt signaling in *Drosophila* development [J]. *Development*, 1997, 124 (22) : 4515-4521.
- [16] Ladher RK, Church VL, Allen S, et al. Cloning and expression of the Wnt antagonists Sfrp-2 and Frzb during chick development [J]. *Dev Biol*, 2000, 218 (2) : 183-198. DOI: 10.1006/dbio.1999.9586.
- [17] Fu X, Sun H, Klein WH, et al. Beta-catenin is essential for lamination but not neurogenesis in mouse retinal development [J]. *Dev Biol*, 2006, 299 (2) : 424-437. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.08.015.
- [18] Denayer T, Locker M, Borday C, et al. Canonical Wnt signaling controls proliferation of retinal stem/progenitor cells in postembryonic *Xenopus* eyes [J]. *Stem Cells*, 2008, 26 (8) : 2063-2074. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0900.
- [19] van Raay TJ, Moore KB, Iordanova I, et al. Frizzled 5 signaling governs the neural potential of progenitors in the developing *Xenopus* retina [J]. *Neuron*, 2005, 46 (1) : 23-36. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.02.023.
- [20] Yao K, Qiu S, Tian L, et al. Wnt regulates proliferation and neurogenic potential of Müller glial cells via a lin28/let-7 miRNA-dependent pathway in adult mammalian retinas [J]. *Cell Rep*, 2016, 17 (1) : 165-178. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.078.
- [21] Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear; control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair [J]. *Cell*, 2004, 116 (6) : 883-895.
- [22] Mascucahan TN, Agalliu D, Vorontchikhina M, et al. Wnt5a signaling induces proliferation and survival of endothelial cells in vitro and expression of MMP-1 and Tie-2 [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17 (12) : 5163-5172. DOI: 10.1091/mbc.e06-04-0320.
- [23] Chen J, Stahl A, Krah NM, et al. Wnt signaling mediates pathological vascular growth in proliferative retinopathy [J]. *Circulation*, 2011, 124 (17) : 1871-1881. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040337.
- [24] Junge HJ, Yang S, Burton JB, et al. TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin-but not Wnt-induced FZD4/beta-catenin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139 (2) : 299-311. DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.048.
- [25] Yi H, Nakamura RE, Mohamed O, et al. Characterization of Wnt signaling during photoreceptor degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (12) : 5733-5741. DOI: 10.1167/iovs.07-0097.
- [26] Nakamura RE, Hunter DD, Yi H, et al. Identification of two novel activities of the Wnt signaling regulator Dickkopf 3 and characterization of its expression in the mouse retina [J/OL]. *BMC Cell Biol*, 2007, 8 : 52 [2017-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2233618/>. DOI: 10.1186/1471-2121-8-52.
- [27] Seitz R, Hackl S, Seibuchner T, et al. Norrin mediates neuroprotective effects on retinal ganglion cells via activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway and the induction of neuroprotective growth factors in Müller cells [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (17) : 5998-6010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0730-10.2010.
- [28] Fragoso MA, Yi H, Nakamura RE, et al. The Wnt signaling pathway protects retinal ganglion cell 5 (RGC-5) cells from elevated pressure [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31 (1) : 163-173. DOI: 10.1007/s10571-010-9603-z.
- [29] Patel AK, Surapaneni K, Yi H, et al. Activation of Wnt/beta-catenin signaling in Müller glia protects photoreceptors in a mouse model of inherited retinal degeneration [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 91 : 1-12. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.015.
- [30] Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts

- retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy [ J ]. Nat Genet, 2002, 32 ( 2 ) : 326-330. DOI: 10. 1038/ng957.
- [ 31 ] Jiao X, Ventruto V, Trese MT, et al. Autosomal recessive familial exudative vitreoretinopathy is associated with mutations in LRP5 [ J ]. Am J Hum Genet, 2004, 75 ( 5 ) : 878-884. DOI: 10. 1086/425080.
- [ 32 ] Fei P, Zhang Q, Huang L, et al. Identification of two novel LRP5 mutations in families with familial exudative vitreoretinopathy [ J ]. Mol Vis, 2014, 20 : 395-409.
- [ 33 ] Poulter JA, Davidson AE, Ali M, et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53 ( 6 ) : 2873-2879. DOI: 10. 1167/iops. 11-8629.
- [ 34 ] Richter M, Gottanka J, May CA, et al. Retinal vasculature changes in Norrie disease mice [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39 ( 12 ) : 2450-2457.
- [ 35 ] Ohlmann A, Scholz M, Goldwisch A, et al. Ectopic norrin induces growth of ocular capillaries and restores normal retinal angiogenesis in Norrie disease mutant mice [ J ]. J Neurosci, 2005, 25 ( 7 ) : 1701-1710. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 4756-04. 2005.
- [ 36 ] Pelcastre EL, Villanueva-Mendoza C, Zenteno JC. Novel and recurrent NDP gene mutations in familial cases of Norrie disease and X-linked exudative vitreoretinopathy [ J ]. Clin Exp Ophthalmol, 2010, 38 ( 4 ) : 367-374. DOI: 10. 1111/j. 1442-9071. 2010. 02245. x.
- [ 37 ] Lev D, Weigl Y, Hasan M, et al. A novel missense mutation in the NDP gene in a child with Norrie disease and severe neurological involvement including infantile spasms [ J ]. Am J Med Genet A, 2007, 143A ( 9 ) : 921-924. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 31531.
- [ 38 ] Jones SE, Jomary C, Grist J, et al. Altered expression of secreted frizzled-related protein-2 in retinitis pigmentosa retinas [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41 ( 6 ) : 1297-1301.
- [ 39 ] Jones SE, Jomary C, Grist J, et al. Modulated expression of secreted frizzled-related proteins in human retinal degeneration [ J ]. Neuroreport, 2000, 11 ( 18 ) : 3963-3967.
- [ 40 ] Heckenlively JR, Hawes NL, Friedlander M, et al. Mouse model of subretinal neovascularization with choroidal anastomosis [ J ]. Retina, 2003, 23 ( 4 ) : 518-522.
- [ 41 ] Chen Y, Hu Y, Lu K, et al. Very low density lipoprotein receptor, a negative regulator of the wnt signaling pathway and choroidal neovascularization [ J ]. J Biol Chem, 2007, 282 ( 47 ) : 34420-34428. DOI: 10. 1074/jbc. M611289200.
- [ 42 ] Chen Y, Hu Y, Moiseyev G, et al. Photoreceptor degeneration and retinal inflammation induced by very low-density lipoprotein receptor deficiency [ J ]. Microvasc Res, 2009, 78 ( 1 ) : 119-127. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2009. 02. 005.
- [ 43 ] Zhou T, Hu Y, Chen Y, et al. The pathogenic role of the canonical Wnt pathway in age-related macular degeneration [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 ( 9 ) : 4371-4379. DOI: 10. 1167/iops. 09-4278.
- [ 44 ] Hu Y, Chen Y, Lin M, et al. Pathogenic role of the Wnt signaling pathway activation in laser-induced choroidal neovascularization [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 ( 1 ) : 141-154. DOI: 10. 1167/iops. 12-10281.
- [ 45 ] Kim JH, Park S, Chung H, et al. Wnt5a attenuates the pathogenic effects of the Wnt/beta-catenin pathway in human retinal pigment epithelial cells via down-regulating beta-catenin and Snail [ J ]. BMB Rep, 2015, 48 ( 9 ) : 525-530.
- [ 46 ] Tell S, Yi H, Jockovich ME, et al. The Wnt signaling pathway has tumor suppressor properties in retinoblastoma [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349 ( 1 ) : 261-269. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2006. 08. 044.
- [ 47 ] Silva AK, Yi H, Hayes SH, et al. Lithium chloride regulates the proliferation of stem-like cells in retinoblastoma cell lines; a potential role for the canonical Wnt signaling pathway [ J ]. Mol Vis, 2010, 16 : 36-45.
- [ 48 ] Chen Y, Hu Y, Zhou T, et al. Activation of the Wnt pathway plays a pathogenic role in diabetic retinopathy in humans and animal models [ J ]. Am J Pathol, 2009, 175 ( 6 ) : 2676-2685. DOI: 10. 2353/ajpath. 2009. 080945.
- [ 49 ] Zhou KK, Benyajati S, Le Y, et al. Interruption of Wnt signaling in Muller cells ameliorates ischemia-induced retinal neovascularization [ J/OL ]. PLoS One, 2014, 9 ( 10 ) : e108454 [ 2018-01-16 ]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC4182699/. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0108454.
- [ 50 ] Takahashi Y, Chen Q, Rajala RVS, et al. MicroRNA-184 modulates canonical Wnt signaling through the regulation of frizzled-7 expression in the retina with ischemia-induced neovascularization [ J ]. FEBS Lett, 2015, 589 ( 10 ) : 1143-1149. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2015. 03. 010.
- [ 51 ] Cohen MP, Hud E, Shea E, et al. Vitreous fluid of db/db mice exhibits alterations in angiogenic and metabolic factors consistent with early diabetic retinopathy [ J ]. Ophthalmic Res, 2008, 40 ( 1 ) : 5-9. DOI: 10. 1159/000111151.
- [ 52 ] Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, et al. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy [ J ]. Am J Ophthalmol, 2002, 134 ( 3 ) : 348-353.
- [ 53 ] Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema [ J ]. Ophthalmology, 2006, 113 ( 2 ) : 294-301. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2005. 10. 030.
- [ 54 ] Park K, Lee K, Zhang B, et al. Identification of a novel inhibitor of the canonical Wnt pathway [ J ]. Mol Cell Biol, 2011, 31 ( 14 ) : 3038-3051. DOI: 10. 1128/MCB. 01211-10.
- [ 55 ] Lee K, Hu Y, Ding L, et al. Therapeutic potential of a monoclonal antibody blocking the Wnt pathway in diabetic retinopathy [ J ]. Diabetes, 2012, 61 ( 11 ) : 2948-2957. DOI: 10. 2337/db11-0300.
- [ 56 ] Liu X, Zhang B, McBride JD, et al. Antiangiogenic and antineuroinflammatory effects of kallistatin through interactions with the canonical Wnt pathway [ J ]. Diabetes, 2013, 62 ( 12 ) : 4228-4238. DOI: 10. 2337/db12-1710.

(收稿日期:2018-04-16 修回日期:2018-12-11)

(本文编辑:刘艳)

## 广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 润丽(玻璃酸钠滴眼液) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……前插页
- 爱赛平(盐酸氮卓斯汀滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底