

# 铜及铜锌超氧化物歧化酶对神经保护作用的研究进展

徐蓉 综述 卢明 审校

湖南师范大学第二附属医院(解放军第163医院神经外科), 湖南 长沙 410003

**摘要:**铜参与神经系统功能的调节,有神经元保护及髓鞘修复功能,铜锌超氧化物歧化酶(copper zinc superoxide dismutase, SOD1)是一种含铜酶,对脊髓及脑损伤有神经保护作用。本文探讨铜及SOD1的神经保护作用及神经损伤修复及临床治疗的新途径。

**关键词:**铜;铜锌超氧化物歧化酶;神经保护

神经损伤修复和功能重建一直是临床医学研究的热点与难点。目前神经损伤的治疗主要以内科保守治疗为主,但不能从根本上恢复神经功能。神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)移植治疗神经损伤随着研究的进展已逐步进入临床,为一部分患者带来了福音,改善了部分的神经功能。有研究发现在急性脊髓及颅脑损伤的情况下,血清铜及SOD1表达升高,神经元的凋亡减少,NSCs的增殖分化增强,神经系统的功能恢复加强。以下就铜及SOD1的神经保护作用作一综述。

## 1 铜的神经保护作用

铜是人体必需的微量元素,以金属酶的形式存在于体内,位于酶的活性部位。铜以氧化酶的形式发挥其生理作用,存在于脑组织中的超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)能清除耗氧代谢中产生的过氧化物,具有保护神经细胞的功能。Barthel等<sup>[1]</sup>报道铜能激活磷脂酰肌醇3-激酶/AKT(PI3-K/AKT)通路,而PI3-K/AKT信号传导通路对神经元存活起到保护作用<sup>[2]</sup>。有研究表明在脊髓损伤急性期,血清Cu<sup>2+</sup>迅速升高,72小时达到高峰,之后就会缓慢下降。血清Cu<sup>2+</sup>含量升高,可能与脊髓损伤后应激反应使与铜蓝蛋白结合的Cu<sup>2+</sup>释出增加以及含Cu<sup>2+</sup>酶的释放入血有关。血清Cu<sup>2+</sup>适当升高是脊髓损伤后机体的一种保护性反应<sup>[3]</sup>。还有研究表明血清铜的升高有利于SOD的合成,从而阻止脊髓水肿的加重,并参与应激反应,增强机体防御机能及组织修复功能。铜增高可促进磷脂和赖氨酸氧化酶的合成,促进神经髓鞘

的修复,有利于神经功能的恢复<sup>[4]</sup>。Dash等研究表明,在外伤性脑损伤中,铜离子浓度的降低可能预示颅内高压,最初的铜离子水平可能作为预测患者颅内高压的一个很有价值的诊断指标<sup>[5]</sup>。铜缺乏在中枢神经系统的损伤特征是大脑皮层广泛的髓鞘脱失和进行性的脊髓脱髓鞘。超微结构观察发现进行性尼氏体丢失,高尔基体异常,神经元和星形胶质细胞突起改变,轴索出现变性损伤<sup>[6]</sup>。

## 2 SOD1

SOD是生物体内重要的抗氧化酶,广泛分布于各种生物体内,如动物,植物,微生物等。SOD具有特殊的生理活性,是生物体内清除自由基的首要物质,包括Cu/Zn SOD(SOD1)、Mn SOD以及Fe SOD,其中90%为Cu/Zn SOD,大多数存在于细胞胞浆中,主要在大脑的室管膜下区表达。自1969年McCord和Fridovich发现SOD以来,许多学者从多方面对它进行了广泛的研究,对它们的结构及活性中心有了较为细致的了解。在Cu/Zn SOD中,Cu(II)是活性中心,它与四个组氨酸(即His-44, His-46, His-61, His-118)上的咪唑氮原子配位,另外,其轴向位置还有一个水分子,形成一个畸变的四方锥构型。由于金属辅基的存在,SOD1具有对PH、热和蛋白酶水解比一般酶稳定的特性,是迄今发现的最稳定球蛋白之一,一旦失去金属离子,其稳定性将大大降低。SOD1在治疗和预防自由基引起的多种疾病中有着重要的作用,如脑缺血再灌注、家族性肌萎缩侧索硬化症、帕金森病及阿尔茨海默病等。

基金项目:湖南省科技厅项目(2008FJ3061)

收稿日期:2011-06-03;修回日期:2011-08-31

作者简介:徐蓉(1986-),女,研究生,主要从事神经修复相关研究。

通讯作者:卢明(1959-),教授,主任医师,主要从事神经修复相关研究,E-mail:lming163@yahoo.com.cn

### 3 SOD1 的神经保护作用

#### 3.1 SOD1 对 NSCs 的作用

NSCs 具有自我更新和多向分化的潜能, NSCs 移植治疗神经损伤不仅能增加机体神经元的数量, NSCs 本身又能分泌各种神经营养因子, 从而实现自我调节, 使得更多的神经元与轴突结合, 达到对神经系统的修复功能。有研究者应用 SOD-1 转基因鼠作为实验对象, 研究表明在 SOD-1 转基因鼠中, NSCs 的分化率提高, 神经元存活率提高<sup>[7,8]</sup>。SOD1 对所有的神经前体细胞的早期阶段以及限于神经祖细胞谱细胞的更多分化阶段有重要作用, 以及作为 NSCs 中特定基因表达模式的基本组成部分, 它与神经细胞的死亡有密切关系<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 SOD1 对脊髓损伤的保护作用

脊髓损伤后, SOD1 能阻止脊髓水肿的加重, 并参与应激反应, 增强机体防御及组织修复功能, 其活性的下降, 不利于自由基的清除, 加重自由基介导的脂质过氧化反应。SOD1 保护功能的途径有: ①脊髓损伤后 SOD1 通过增加周边区域 Akt/Bad 信号通路来减少神经元的死亡<sup>[10]</sup>; ②脊髓损伤后磷酸化的脯氨酸富集的 Akt 酶解物 (phospho-proline-rich Akt substrate, pPRAS40) 的升高可使运动神经元的存活率上升, SOD1 通过激活 PI3-K/Akt 通路增加内源性 pPRAS40 并减少运动神经元的死亡<sup>[11]</sup>。③SOD1 通过减少线粒体细胞色素 C 的释放来保护运动神经元<sup>[12]</sup>。④脊髓损伤后的氧化应激导致基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的上调, 血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破裂以及细胞凋亡, 然而 SOD1 能降低氧化应激, 进而减少 MMP-9 介导的 BBB 破裂<sup>[13]</sup>。⑤SOD1 减少氧化应激, 从而减少核酸内切酶 G 的异位, 引起蛋白酶无关的细胞凋亡减少, 脊髓损伤后神经细胞的死亡减少, 起到良好的保护作用<sup>[14]</sup>。

#### 3.3 SOD1 对颅脑损伤的保护作用

颅脑损伤后, SOD1 表达升高, 能清除耗氧代谢中产生的过氧化物, 具有保护脑细胞的功能。

①严重大面积脑缺血及再灌注损伤后, SOD1 的高表达能更加快速地恢复脑血流量, 对损伤后的远期预后的影响可能与活性氧诱导的血管损伤有关<sup>[15]</sup>。②联合应用细胞穿透肽介导的 SOD1 (PEP-1-SOD1) 融和蛋白明显减弱脑缺血再灌注损伤, 抑制缺血引起的脂质过氧化物反应, 并且保护由短暂性脑缺血引起的损伤部位的神经元, 这表明 PEP-

1-SOD1 可用于氧化应激相关疾病如短暂性脑缺血的治疗<sup>[16]</sup>。③SOD1 的高表达减少氧化应激, 通过激活丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (serine/threonine kinase/glycogen synthase kinase-3 beta, Akt/GSK3 $\beta$ ) 存活信号通路来减少蛛网膜下腔出血后的急性脑损伤<sup>[17]</sup>。

另外, SOD1 的机体保护作用与氧化应激的性质有关。在急性应激的情况下, 海马区 SOD1 mRNA 的表达上调, 而且这种酶在大脑皮质及海马区的细胞内的蛋白质表达增加。慢性应激的情况下, SOD1 mRNA 及蛋白质表达水平并未发生改变, 甚至对新的急性应激源也缺乏显著上调作用<sup>[18]</sup>。

### 4 应用及展望

SOD1 能清除氧自由基, 有抗氧化、抗衰老的作用, 在食品、医药、保健品及日工化学等领域得到广泛的应用。临床试用 SOD1 预防急性炎症和水肿、氧中毒的预防和治疗、抑制心脑血管疾病、自身免疫性疾病、肺气肿、辐射病及辐射防护、老年性白内障等。通过以上综述, 表明 SOD1 具有对神经元的保护作用及对 NSCs 的增殖分化的促进作用, 我们有理由相信铜及 SOD1 对于神经损伤的保护及修复起到重要作用, 而且有可能与神经修复的再次启动有关。鉴于 SOD1 及 NSCs 的生理特性及临床应用, 将两者联合应用于脊髓损伤及颅脑损伤的治疗, 将会给 NSCs 移植治疗神经损伤带来更大的成效, 给神经损伤修复治疗带来新的希望。

#### 参 考 文 献

- [1] Barthel A, Ostrakhovitch EA, Walter PL, et al. Stimulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling by copper and zinc ions: mechanisms and consequences. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463 (2): 175-182.
- [2] Cao L, Cao DX, Su XW, et al. Activation of PI3-K/Akt pathway for thermal preconditioning to protect cultured cerebellar granule neurons against low potassium-induced apoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28 (2): 173-179.
- [3] 孙刚, 高金亮, 刘巧慧, 等. 脊髓损伤后血清微量元素变化的实验研究. *山东医药*, 2006, 46 (3): 20-22.
- [4] 申才良, 江曙, 董英海, 等. 微量元素在急性脊髓损伤中的变化. *中国中医骨伤科杂志*, 2001, 9 (1): 14-16.
- [5] Dash PK, Redell JB, Hergenroeder G et al. Serum ceruloplasmin and copper are early biomarkers for traumatic brain injury-associated elevated intracranial pressure. *Journal of Neuroscience Research*, 2010, 88 (8): 1719-1726.

[6] 李敏, 彭西, 崔恒敏. 铜对神经系统影响的研究进展. 安徽农业科学, 2008, 36(1): 216-218.

[7] Xu L, Yan J, Chen D, et al. Human neural stem cells grafts ameliorate motor neuron disease in SOD-1 transgenic rats. Transplantation, 2006, 82: 865-875.

[8] Takemura S, Kayama T, Kuge A, et al. Correlation between copper/zinc superoxide dismutase and the proliferation of neural stem cells in aging and following focal cerebral ischemia. J Neurosurg, 2006, 104(1): 129-136.

[9] Faiz M, Acarin L, Peluffo H, et al. Antioxidant Cu/Zn SOD: expression in postnatal brain progenitor cells. Neurosci Lett, 2006, 401(1-2): 71-76.

[10] Yu F, Sugawara T, Maier CM, et al. Akt/Bad signaling and motor neuron survival after spinal cord injury. Neurobiol Dis, 2005, 20(2): 491-499.

[11] Yu F, Narasimhan P, Saito, et al. Increased expression of a proline-rich Akt substrate (PRAS40) in human copper/zinc-superoxide dismutase transgenic rats protects motor neurons from death after spinal cord injury. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(1): 44-52.

[12] Sugawara T, Lewén A, Gasche Y, et al. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release. FASEB J, 2002, 16(14): 1997-1999.

[13] Yu F, Kamada H, Niizuma K, et al. Induction of mmp-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2008, 25(3): 184-195.

[14] Yu F, Sugawara T, Nishi T, et al. Overexpression of SOD1 in transgenic rats attenuates nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2006, 23(5): 595-603.

[15] Xu Y, Liachenko SM, Tang P, et al. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation. Stroke, 2009, 40(7): 2512-2518.

[16] Zhang YE, Fu SZ, Li XQ, et al. PEP-1-SOD1 protects brain from ischemic insult following asphyxial cardiac arrest in rats. Resuscitation, 2011, 82(8): 1081-1086.

[17] Endo H, Nito C, Kamada H, et al. Reduction in oxidative stress by superoxide dismutase overexpression attenuates acute brain injury after subarachnoid hemorrhage via activation of Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival signaling. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(5): 975-982.

[18] Filipović Đ, Pajović SB. Differential Regulation of CuZnSOD Expression in Rat Brain by Acute and/or Chronic Stress. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(5): 673-681.

## PTEN/PI3K/AKT 信号通路与脑血管畸形血管生成的研究进展

袁紫刚<sup>1</sup> 徐锦芳<sup>2</sup> 综述 金国良<sup>1</sup> 张建民<sup>2</sup> 审校

1. 浙江省绍兴市人民医院神经外科, 浙江 绍兴 312000

2. 浙江大学医学院附属第二医院神经外科, 浙江 杭州 310009

**摘要:** PTEN 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN 通过负调节 PI3K/AKT 细胞信号转导途径抑制 VEGF 的表达而抑制血管生成的作用, 已经证实 PTEN 的缺失和突变能促进肿瘤的血管生成。PTEN 在脑血管畸形血管生成中的作用已受到人们的广泛关注, 本文主要综述 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在脑血管畸形的血管生成中的作用, PTEN 相关的抑制血管生成的生物制剂可能成为新型治疗脑血管畸形的分子药物。

**关键词:** PTEN; PI3K; AKT; VEGF; 脑血管畸形; 血管生成

血管生成 (angiogenesis) 是在原有血管床的基础上形成新的微血管系统的过程, 它在胚胎发育、女性生殖、组织修复、炎症病变以及肿瘤的生长和转移中发挥重要的作用。有多种因素可以触发血

管生成, 如包括生长因子在内的细胞外信号、致癌基因的基因改变和抑癌基因如 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) 和 p53 的突变等<sup>[1]</sup>。生理条件下的血管生成是一个有序

收稿日期: 2011-06-20; 修回日期: 2011-10-08

作者简介: 袁紫刚 (1980-), 男, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的基础和临床研究。

通讯作者: 张建民, 男, 教授、主任医师, 浙医二院神经外科博士生导师。研究方向: 颅脑疾病的基础与临床研究。