

- disease. *Muscle Nerve*, 2010, 112(6): 1283-1288.
- [27] Oh YS, Kim JS, Chung SW, et al. Camptocormia: as the first sign of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(2): 370-372.
- [28] Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord*, 2010, 25(5): 542-551.
- [29] Wrede A, Margraf NG, Goebel HH, et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3): 419-432.
- [30] Takei A, Hamada S, Homma S, et al. Amelioration of subacute camptocormia in multiple system atrophy by protirelin tartrate. *Mov Disord*, 2009, 24(13): 2022-2023.

## 蛋白激酶 B 在神经突起生长中的作用

唐蔚<sup>1</sup> 综述 匡洪宇<sup>2</sup> 审校

1. 哈尔滨医科大学第一临床医学院/哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科 黑龙江省哈尔滨市 150001
2. 哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科二病房 黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:** 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 关键的下游效应因子蛋白激酶 B (PKB/Akt) 表达水平的高低影响着神经元突起的形态,对突起的生长具有举足轻重的作用。本文叙述了 Akt 如何影响神经突起生长,涉及突起长度、分支数目、轴突直径、轴突长度、轴突形成、轴突再生、树突直径等神经突起生长方面,还通过 Akt 下游信号通路多种底物的作用来探讨 Akt 促进突起生长涉及的复杂机制,为探讨神经变性疾病的治疗提供新的理论依据。

**关键词:** 蛋白激酶 B; 神经突起; 机制

突起是神经细胞重要成分。即便胞体未受到严重损伤,如果神经突起发生不可逆损伤,神经元无法避免死亡的下场,因此突起保护应该引起足够的重视,成为神经保护的目标之一。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 是调节神经突起生长的重要蛋白激酶,影响着细胞骨架的稳定性。原代神经元的相关研究证实 Akt 促进神经生长,是神经突起生长的关键调节蛋白<sup>[1]</sup>,还在突触生成<sup>[2]</sup>和神经递质传递<sup>[3]</sup>中发挥举足轻重作用。Akt 活性的调控具有巨大的潜在治疗价值,尤其为神经变性疾病的治疗提供了思路,故很有必要研究 Akt 影响神经突起生长的具体机制。

### 1 Akt 在突起生长中的作用

#### 1.1 Akt 对突起长度的影响

轴突和树突(统称为神经突起)伸长,形成连接其他神经元或细胞的突触,因而构建了神经网络<sup>[4]</sup>。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 在

突起伸长、直径增加和分支增多方面起到的作用已经得到了实验证实。

突起延长,末端的生长锥迁移使得突起延伸。Akt 促进原代神经元突起伸长。但是,一些关于大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞(PC12 细胞)的研究结果显示磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路并没有促进突起生长。在 Kamata 等<sup>[5]</sup>的研究中,Akt 在辛酸诱导的 PC12 细胞突起生长中起到的作用微不足道。辛酸处理的 PC12 细胞明显表达  $\beta$ III-微管蛋白,促分裂原活化蛋白激酶(p38-mitogen activated protein kinase, p38MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)通路上调,但是 Akt 磷酸化未见增加。此外,PI3K 阻滞剂对突起生长并无影响,p38MAPK 和 ERK 阻滞剂却可以强烈阻滞突起生长。在 Akt 失活的 PC12 细胞

收稿日期:2013-11-29;修回日期:2014-04-02

作者简介:唐蔚(1988-),女,在读临床七年制,主要从事糖尿病神经病变的研究。

通讯作者:匡洪宇(1967-),女,主任医师,教授,博士生导师,主要从事糖尿病的研究。

中,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导的突起生长增加,但是在 Akt 高表达的野生型细胞中这一促进作用被抑制<sup>[6]</sup>。PC12 细胞因其培养便利而得到广泛运用,但它本质上是一种能够向神经元方向分化的肿瘤细胞,特性和正常的神经元不完全相同,而且由于类型复杂,分化程度不一,容易造成结果不统一,故众多研究者更注重原代神经元实验,以取得更为可靠的结论。Tornieri 等<sup>[7]</sup>的生长锥移动的研究结果证明, Akt 会抑制神经突起生长诱导因子的促生长作用。有趣的是,强效 Akt 阻滞剂明显减少体外蜗神经元的生长,尽管伪足的伸展增多。因此, Akt 促进突起延伸,但是阻止生长锥形成伪足。不同动物模型取得的实验数据联合起来有助于解释 Akt 复杂的作用和突起生长概念。

有些研究关注 PI3K 而不是 Akt 在神经突起生长方面的作用,然而,作为 PI3K 关键的下游效应因子,这些研究大多也涉及 Akt 的作用。PI3K 的众多实验数据证实其具有促进神经突起生长的作用,为探索 Akt 的作用奠定了基础。

### 1.2 Akt 对突起分支数目的影响

当生长锥分裂的时候,一个分支点产生,分支也就发生了。突起分支形成对于神经元相互联接成功具有举足轻重的意义。已有证据证明 PI3K / Akt 通路在分支形成中至关重要。仅 Akt 高表达就可以增加胚胎背根神经节远端分支的数目,达到对照组的 2.6 倍,不需要神经营养因子刺激<sup>[8]</sup>。Jaworski 等<sup>[10]</sup>在研究 PI3K 信号通路对树突形态的影响时发现,海马神经元转染 PI3K 通路的 3 种效应因子: Akt、Rac 或 ADP 核糖基化因子 6 (ADP-ribosylation factor, Arf6) 之后,只有 Akt 能够增加树突形态的复杂性和胞体体积。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 有多种激活途径,其中最主要的途径是由生长因子及其超家族诱导的 PI3K / Akt / mTOR 信号通路<sup>[9]</sup>。在 mTOR 基因沉默后树突复杂性降低,因此, Akt / mTOR 通路是 PI3K 参与调节树突分支的重要环节<sup>[10]</sup>。最近的研究证明 Akt 高表达组和对照组相比,前者的海马神经元的分支明显增多<sup>[11]</sup>。

### 1.3 Akt 对突起生长的其他方面的影响

在神经元发育过程中,诸多突起从胞体伸展。其中一个突起会分化形成一个轴突,其余的突起将形成树突。PI3K / Akt 通路已证明在神经元的轴突生长中起到关键作用。神经元中 Akt 的高表达增加了轴突的直径,但是不会影响轴突长度<sup>[12]</sup>。故

Akt 和轴突直径有关,轴突直径和神经递质传递有关,直径的增大增加了蛋白运输量。不过无论是 PI3K 还是 Akt 的高表达都无法促进轴突长度明显增加。在树突方面, PI3K / Akt / mTOR 通路控制胞体和树突直径<sup>[13]</sup>, PI3K 或 Akt 高表达的神经元树突直径持续增大,主要树突和分支末端的总数也增加了<sup>[14,15]</sup>。PI3K / Akt 和 Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma) / ERK 控制树突生长和产生树枝状分支, PI3K / Akt 主要负责提高树突复杂性, PI3K / Akt 和 Raf / ERK 共同调控树突长度增加<sup>[16]</sup>。

在神经元损伤方面的相关研究也取得了进展。外科手术损伤的舌下神经元通过高表达 Akt, 轴突再生增加。Akt 或 PI3K 高表达促使海马神经元多重轴突形成<sup>[17]</sup>。

目前原代神经元的研究证明, Akt 对神经突起生长起到促进作用,是成熟神经元再生的重要靶蛋白。Akt 很可能在(长度增加外)其它神经突起生长方面起到重要作用,例如导致分支数目增多和直径增加。目前众多资料仅仅局限于观测突起增长,未来的实验应该从不同角度观测突起形态,搜集更为丰富的信息以综合评估,建立更为客观、全面的标准来判定神经突起生长的状态。

## 2 Akt 下游信号通路

Akt 通过磷酸化或和多种蛋白相互作用促进神经元形态发育。Akt 有众多的底物。糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3 $\beta$ ) 是 Akt 关键底物之一。激活后的 Akt 磷酸化 GSK3 $\beta$ , 从而抑制了 GSK3 $\beta$  激活。因此 GSK3 $\beta$  的激活受到 PI3K / Akt 通路的抑制<sup>[18]</sup>。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 处理的海马神经元中 Akt 激活后磷酸化 GSK3 $\beta$ , 使之失活, 结果降低了微管相关蛋白 2 (microtubule associated protein-2, MAP2) 的磷酸化, 因 MAP2 去磷酸化有利于微管多聚和树突延长, 所以降低 MAP2 磷酸化的 Akt 能够促进树突伸长<sup>[19]</sup>。

轴突和树突的极性确定对神经元分化很关键。GSK3 $\beta$  传递了关于 Akt 的重要信号, 在神经元极性的确立和保持中起重要作用<sup>[20]</sup>。GSK3 $\beta$  在决定轴突 / 树突方向分化上很关键, 通过调节坍塌反应调节蛋白-2 (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2) 起效<sup>[21]</sup>。激活后的 GSK3 $\beta$  高表达阻滞了轴突形成, 在使用基因沉默或特异性阻滞剂后多重轴突形成恢复<sup>[20]</sup>。因此, GSK3 $\beta$  是 Akt 在神经元

发育作用中一个重要的底物。

Akt也直接磷酸化多种和细胞骨架相互作用的蛋白。微管相关蛋白tau能够稳定神经元微管,在体外被Akt磷酸化<sup>[4]</sup>。Akt通过Girdin蛋白调节肌动蛋白集合和细胞运动<sup>[22]</sup>。另一种Akt的底物——Ezrin促进肌动蛋白连接和细胞骨架形成<sup>[23]</sup>,这是神经元发育必不可少的环节。胚胎的感觉神经元高表达Akt,促进分支生成,相关机制是Akt和小G蛋白Rac1相互作用调控肌动蛋白细胞骨架<sup>[4]</sup>。神经元中间丝蛋白外周蛋白也是Akt的底物之一<sup>[24]</sup>。

PI3K/Akt/mTOR通路促进海马神经元的生长和分支,RNA干扰后mTOR降低了分支数量和复杂性<sup>[9]</sup>。一项关于生长锥再生的研究显示中枢神经系统高表达的mTOR引发手术后胚胎、新生儿和成熟阶段中枢神经系统和周围神经系统神经元轴突再生减少<sup>[25]</sup>。狨猴/ $\beta$ -连环蛋白的p120(p120-catenin,p120ctn)亚家族的 $\delta$ -连环蛋白特异分布于大脑,在神经元发育中发挥重要作用,Akt1可以磷酸化这种蛋白<sup>[26]</sup>。Akt的多种底物已确定影响神经突起生长,但仍旧有更多的底物在这方面扮演的角色尚未得到阐明。

### 3 小结

PI3K/Akt信号通路是一种促细胞存活信号通路<sup>[27]</sup>,Akt的神经保护功能已经得到肯定,原代神经元的相关研究证实Akt还促进了神经突起生长。尽管研究证明Akt是调控神经突起生长多个方面的重要蛋白,但是具体通路的研究进展不及PI3K/Akt信号通路。Akt活性的调控具有巨大的潜在治疗价值,尤其是对损伤模型和神经变性疾病(例如阿尔茨海默病和帕金森综合征),研究Akt影响神经突起生长的具体机制意义深远。

### 参 考 文 献

[1] Jo H, Mondal S, Tan D, et al. Small molecule-induced cytosolic activation of protein kinase Akt rescues ischemia-elicited neuronal death. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(26): 10581-10586.

[2] Spencer-Segal JL, Tsuda MC, Mattei L, et al. Estradiol acts via estrogen receptors alpha and beta on pathways important for synaptic plasticity in the mouse hippocampal formation. *Neuroscience*, 2012, 202: 131-146.

[3] Li YC, Wang MJ, Gao WJ. Hyperdopaminergic modulation

of inhibitory transmission is dependent on GSK-3 $\beta$  signaling-mediated trafficking of GABA<sub>A</sub> receptors. *J Neurochem*, 2012, 122(2): 308-320.

[4] Read DE, Gorman AM. Involvement of Akt in neurite outgrowth. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(18): 2975-2984.

[5] Kamata Y, Shiraga H, Tai A, et al. Induction of neurite outgrowth in PC12 cells by the medium-chain fatty acid octanoic acid. *Neuroscience*, 2007, 146(3): 1073-1081.

[6] Ro YT, Jang BK, Shin CY, et al. Akt regulates the expression of MafK, synaptotagmin I, and syntenin-1, which play roles in neuronal function. *J Biomed Sci*, 2010, 17: 18-29.

[7] Tornieri K, Welshhans K, Geddis MS, et al. Control of neurite outgrowth and growth cone motility by phosphatidylinositol-3-kinase. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2006, 63(4): 173-192.

[8] Markus A, Zhong J, Snider WD. Raf and Akt Mediate Distinct Aspects of Sensory Axon Growth. *Neuron*, 2002, 35(1): 65-76.

[9] 林堃,林元相,康德智. mTOR信号通路与癫痫. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(2): 168-172.

[10] Jaworski J, Spangler S, Seeburg DP, et al. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11300-11312.

[11] Zheng J, Shen WH, Lu TJ, et al. Clathrin-dependent endocytosis is required for TrkB-dependent Akt-mediated neuronal protection and dendritic growth. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13280-13288.

[12] He Z. Intrinsic control of axon regeneration. *J Biomed Res*, 2010, 24(1): 2-5.

[13] Lazo OM, Gonzalez A, Ascano M, et al. BDNF regulates Rab11-mediated recycling endosome dynamics to induce dendritic branching. *J Neurosci*, 2013, 33(14): 6112-6122.

[14] Yokoyama K, Tezuka T, Kotani M, et al. NYAP: a phosphoprotein family that links PI3K to WAVE1 signalling in neurons. *EMBO J*, 2011, 30(23): 4739-4754.

[15] Kwon M, Fernandez JR, Zegarek GF, et al. BDNF-promoted increases in proximal dendrites occurs via CREB-dependent transcriptional regulation of cypin. *J Neurosci*, 2011, 31(26): 9735-9745.

[16] Chan CB, Liu X, Pradoldej S, et al. Phosphoinositide 3-kinase enhancer regulates neuronal dendritogenesis and survival in neocortex. *J Neurosci*, 2011, 31(22): 8083-8092.

[17] Yoshimura T, Nariko A, Yoji K, et al. Ras regulates neuronal polarity via the PI3-kinase/Akt/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340(1): 62-68.

[18] Umschweif G, Alexandrovich AG, Trembovler V, et al. The

- Role and Dynamics of beta-Catenin in Precondition Induced Neuroprotection after Traumatic Brain Injury. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76129.
- [19] Lim CS, Walikonis RS. Hepatocyte growth factor and c-Met promote dendritic maturation during hippocampal neuron differentiation via the Akt pathway. *Cell Signal*, 2008, 20(5): 825-835.
- [20] Zhao J, Qu Y, Wu J, et al. PTEN inhibition prevents rat cortical neuron injury after hypoxia-ischemia. *Neuroscience*, 2013, 238: 242-251.
- [21] Xiong T, Tang J, Zhao J, et al. Involvement of the Akt/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2 pathway in axonal injury after hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rat. *Neuroscience*, 2012, 216: 123-132.
- [22] Ohara K, Atsushi E, Takuya K, et al. Involvement of Girdin in the Determination of Cell Polarity during Cell Migration. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36681.
- [23] Stergiou L, Bauer M, Mair W, et al. Integrin-mediated signaling induced by simian virus 40 leads to transient uncoupling of cortical actin and the plasma membrane. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55799.
- [24] Cogli L, Progida C, Thomas CL, et al. Charcot-Marie-Tooth type 2B disease-causing RAB7A mutant proteins show altered interaction with the neuronal intermediate filament peripherin. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(2): 257-272.
- [25] Verma P, Chierzi S, Codd AM, et al. Axonal protein synthesis and degradation are necessary for efficient growth cone regeneration. *J Neurosci*, 2005, 25(2): 331-342.
- [26] Jones SB, Lanford GW, Chen YH, et al. Glutamate-induced  $\delta$ -catenin redistribution and dissociation from postsynaptic receptor complexes. *Neuroscience*, 2002, 115(4): 1009-1021.
- [27] 许艺超, 石松生. Akt 信号通路在脑缺血神经元凋亡中作用的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(6): 530-533.

## 嗅沟脑膜瘤的临床研究进展

田凯兵 郝淑煜 吴震 综述 张俊廷\* 审校  
首都医科大学附属北京天坛医院, 北京市 100050

**摘要:** 本文对嗅沟脑膜瘤的临床研究进展做一综述。着重介绍了嗅沟脑膜瘤患者临床表现及肿瘤影像学表现、手术治疗、预后几个方面。分析表明嗅沟脑膜瘤早期临床表现多不典型以嗅觉障碍为主,后期肿瘤巨大可表现为头痛、癫痫、精神症状、视力障碍、Foster-Kennedy 综合征等。可采取的手术入路众多,常用的有额下入路、翼点入路、眶上入路,近年来内镜技术也应用于嗅沟脑膜瘤的切除,各种手术入路均有其优点和缺点,长期效果尚需进一步研究。

**关键词:** 嗅沟; 脑膜瘤; 手术入路; 颅底重建

嗅沟脑膜瘤是常见的颅底肿瘤,该肿瘤常突入额叶,因额叶位于相对功能哑区,故早期临床症状及阳性体征常不明显,多数患者因肿瘤巨大导致严重临床症状时才就诊。嗅沟脑膜瘤因与视神经、视交叉、下丘脑、海绵窦、大脑前动脉及其分支等关系密切,手术切除肿瘤难度大,本文旨在对嗅沟脑膜瘤临床各方面的最新研究情况做一综述。

### 1 解剖结构

嗅沟脑膜瘤起源于嗅沟及其附近筛板,常将嗅

神经推压至两侧,视神经、视交叉位于其后,严重者上述结构包绕于肿瘤中。供血动脉主要为筛前动脉、筛后动脉、眼动脉、大脑前动脉分支、脑膜中动脉前支。巨大嗅沟脑膜瘤可占据双侧前颅窝底,向后可达视丘下部。

### 2 临床表现

嗅沟脑膜瘤约占颅内脑膜瘤的 8% ~ 18%<sup>[1]</sup>,女性发病多于男性,女:男 = 1.2:1,发病年龄 20 岁 ~ 76 岁,首发症状至确诊 9 个月 ~ 12 年,平均

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81101910);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7122062)

收稿日期:2014-01-09;修回日期:2014-04-15

作者简介:田凯兵(1988-),男,在读硕士研究生。研究方向:颅底与脑干疾病的相关研究。

通讯作者:张俊廷(1955-),男,博士生导师,主任医师,主要从事颅底与脑干疾病的相关研究。