

AQP4 与创伤性脑水肿的研究进展

江金文¹, 刘会云² 综述 李美华^{1*} 审校

1. 南昌大学第一附属医院神经外科, 江西 南昌 330006

2. 中国人民解放军第一七一医院神经内科, 江西 九江 332000

摘要: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 后的脑水肿是其最常见且最重要的病理生理反应, 可引起颅内压增高, 甚至导致脑组织移位和脑疝, 是临床上患者死亡和重度残疾的主要原因。消除脑水肿成为治疗 TBI 的关键靶点, 直接关系到颅脑创伤患者的预后。水通道蛋白 4 (Aquaporin-4, AQP4) 是哺乳动物脑组织中最丰富的水通道蛋白, 对维持脑组织内的水平衡具有重要作用。近几年随着研究的不断深入, 越来越多的研究认为 AQP4 在颅脑创伤后脑水肿的形成过程中扮演重要角色, 其表达和定位与颅脑创伤早晚期的脑水肿的类型有关。本文就 AQP4 与创伤性脑水肿关系的相关研究进展进行综述。

关键词: 颅脑创伤; 脑水肿; 水通道蛋白 4; 炎症因子

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.023

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是青少年和成年人死亡和残疾的最常见原因。^[1] 据报道, 发达国家每年 TBI 发生率约为 150 ~ 250/10 万, 而我国约为 100 ~ 200/10 万。^[2] 我国颅脑创伤数据库相关资料的分析结果显示重型 TBI 患者死亡率为 27.23%, 不良预后率 (预后不良是指患者死亡, 植物生存及重度残疾) 为 53.17%。^[3] TBI 后的脑水肿是其最常见的病理生理过程和严重的并发症, 可导致颅内容积增加, 引起颅内压增高, 脑血流量减少, 脑疝, 脑干受压等, 占导致 TBI 患者死亡因素的大约 50%。^[4] 由于脑水肿对 TBI 患者的预后有重要的影响, 因此, 能否有效消除脑水肿成为临床上提高 TBI 救治水平的一个关键环节。

水通道蛋白 (aquaporins, AQPs) 又称水孔蛋白, 是广泛分布于动植物细胞膜上的具有高度选择性的水通道特异小分子跨膜蛋白质家族, 目前在哺乳动物中发现了 13 种亚型 (AQP0-AQP12)。水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 是水通道蛋白家族成员之一, 在哺乳动物脑组织中最丰富。AQP4 主要在星形胶质细胞和室管膜细胞中的表达, 此外, 在蛛网膜下腔和血管周围的星形胶质细胞表面和星形胶质细胞终足包围毛细血管壁形成的胶质界膜表达丰富, 这种分布称为极化分布。这种分布特

征表明, AQP4 可能在维持大脑的水平衡中起着关键的作用, 是神经胶质细胞、脑脊髓液和血管进行水分调节和运输的重要结构基础。^[5,6] 目前研究认为 AQP4 与创伤性脑水肿的形成密切相关, 且随着 TBI 时间的延长及脑水肿类型的演变, AQP4 的表达部位及表达量随之发生变化。

1 创伤性脑水肿

1.1 脑水肿的概述及分类

脑水肿是各种因素引起的体液过多聚积在脑细胞内和细胞外间隙致使脑容积增大的临床综合征。其常见病因有 TBI、脑出血、缺血性脑卒中、炎症、脑肿瘤及低钠血症等。血管源性水肿是指由于血脑屏障 (BBB) 破坏后毛细血管通透性增加引起液体和蛋白质等渗漏到脑组织间隙导致脑组织周围水肿, 表现为细胞间隙增宽。细胞毒性水肿是由于细胞内渗透活性物质增加引起, 通常是由于离子泵功能障碍或细胞外低渗性液体随后进入细胞, 导致细胞肿胀 (主要是星形胶质细胞), 表现为细胞间隙减小。

1.2 创伤性脑水肿的类型及机制

对创伤性脑水肿的研究表明, 随着 TBI 时间延长, 脑水肿可以包括上述脑水肿类型中的一种或多种。鲁宏等^[7,8] 通过病理学观察发现, 创伤侧早期

基金项目: 国家自然科学基金 (81360188); 江西省科技计划项目 (00041081120919028)

收稿日期: 2017-02-09; **修回日期:** 2017-04-11

作者简介: 江金文 (1991-), 男, 在读硕士生, 主要从事脑血管疾病的基础研究。

通讯作者: 李美华 (1969-), 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事脑血管疾病的基础研究。Email: limeihua@2000sina.com。

(<24 h)首先出现以 BBB 破坏为特征的血管源性水肿,继而出现细胞毒性水肿并存的混合性水肿,且随时间延长两种水肿逐渐加重;中期($24 \sim 72$ h)主要是以细胞毒性水肿为主的混合性水肿;晚期(72 h ~ 7 d)细胞毒性水肿明显减轻,而血管源性水肿仍然存在。此外,与创伤侧比较,对侧非创伤区水肿表现较轻,在时间上滞后于创伤侧,先出现细胞内水肿,继而出现血管源性水肿并存的混合性脑水,且血管源性水肿减轻早于细胞内水肿。

创伤性脑水肿的发生机制仍不清楚,目前认为其发生发展涉及到多种机制,包括血脑屏障破坏、 Ca^{2+} 超载、氧自由基毒性作用、脑微循环障碍、能量代谢障碍、神经递质毒性作用、细胞因子释放及自主神经功能异常等。最近的研究显示,脑挫伤后 1 h 损伤侧脑组织即出现明显 BBB 破坏,并相继出现血管源性水肿和细胞毒性水肿并存的混合性水肿^[8]。Laird 等^[9]研究认为固有免疫反应参与了创伤性脑水肿的形成,TBI 后坏死的神经元释放出高迁移率族蛋白 1 (HMGB1),激活小胶质细胞 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 AQP4,启动小胶质细胞释放白细胞介素-6 (IL-6);反过来,小胶质细胞 IL-6 增加星形胶质细胞的 AQP4 的表达,从而引起 ICP 升高且促进 TBI 后的脑水肿。而抑制 TLR4 可减轻神经炎症反应,并有限的延迟创伤后水肿。袁方等^[10]研究通过促进 NF- κ B p65 亚基的 K310 乙酰化及核转位进而增强 NF- κ B 信号通路的活性,引起 AQP4、MMP-9、促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等靶基因表达的上调,增加对 BBB 的破坏,加剧创伤性脑水肿的形成。而抑制 TBI 诱导的 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,小胶质细胞活化及 AQP4 的表达,减弱 TBI 诱导的氧化应激(通过增强超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶,降低 NADPH 氧化酶的活性),可显著降低脑含水量和血管通透性^[11]。目前认为各机制间不是独立起作用的,而是复杂联系和相互影响的,且各机制均可能参与了对 AQP4 表达的调节。

2 水通道蛋白-4 (AQP4) 的结构与功能

2.1 AQP4 的分子结构

AQP4 蛋白最早是从大鼠肺组织中发现并分布于电兴奋组织^[12]。已知 AQP4 基因位于人染色体 18q11.2 与 q12.1 之间的连接处,由 4 个外显子组成,分别编码 127、55、27 及 92 位氨基酸序列,其间有 3 个内含子。AQP4 是由四个具有独立活性

的亚单位组成的四聚体。每个亚单位均由 1 条疏水性 α 螺旋肽链经 6 次跨膜,形成了 5 个环状结构 (A、B、C、D、E 环)。其 C 端、N 端及 B、E 环均位于胞内,其中 B、E 环是家族成员共有的特征性结构并决定水的通透性;而位于胞膜外的 A、C、D 主要起连接作用。早期研究认为单体含有 M1 及 M23 两个异构体,且在细胞膜上形成正交排列阵列。而 Alikina 等^[13]进一步研究表明这两个异构体由 3 个 mRNA 编码,即 AQP4-M1 由 M1 mRNA 编码,而 AQP4-M23 由 M23 mRNA 及 M23X mRNA 编码;此外,Sorbo 等^[14]运用质谱分析的方法从大鼠脑中首次分离出 AQP4 的第 3 个异构体。AQP4 中的 M1 和 M23 按一定比例结合,且 M23 型比例较高。在正常情况下 M23:M1 的摩尔比较稳定,但在特殊情况下摩尔比发生变化而改变质膜的通透性。

2.2 AQP4 在脑组织的表达与功能

AQP4 是哺乳动物脑组织中最重要水通道蛋白,其在大脑、间脑、中脑、小脑、脑干均有分布,且主要在脑实质与主要液体隔室之间大量表达,即星形胶质细胞足突(血-脑)、胶质界膜(脑-蛛网膜下腔的脑脊液)及室管膜细胞与室管膜下星形胶质细胞之间(脑-脑室的脑脊液),而在神经元、少突胶质细胞、小胶质细胞和脑膜成纤维细胞内均未见表达。在脑-血液和脑-CSF 界面,AQP4 定位的成熟模式大约在出生后 2 周完善,且 AQP4 的表达在脑干和下丘脑早于大脑皮质和小脑^[15]。AQP4 主要在毛细血管内皮细胞、软脑膜和脑室室管膜侧的胶质细胞膜或足突上分布,呈现明显的极性现象,表明水通道蛋白 4 的分布与脑内水分的转运具有同向性,且对脑脊液的分泌和重吸收同样起着重要的作用。Liang 等^[16]运用免疫荧光双标记技术显示在轻度 TBI 部位血管内皮细胞邻近的星形胶质细胞足突不存在 AQP4,且其从足突区易位到星形胶质细胞胞体,表明 AQP4 可以在星形胶质细胞膜上重新分布。提示内皮细胞可能发出信号给星形胶质细胞并调节 AQP4 在星形胶质细胞膜上的表达。此外,通过研究体外培养的星形胶质细胞制作的划痕损伤模型表明缺乏内皮细胞的星形胶质细胞损伤后仍然可以通过 ERK1/2 通路下调细胞膜上 AQP4 的表达^[17]。分布于海马与小脑神经细胞上的 AQP4 主要参与调节细胞间隙的大小以及细胞间隙 K^+ 的浓度,通过与钾离子通道协同调节相关神经元的兴奋性。可见,AQP4 的表达与功能在

脑组织中存在区域的差异。

3 AQP4 与创伤性脑水肿

研究表明 TBI 后 AQP4 的表达变化与创伤性脑水肿的形成密切相关,但创伤性脑水肿过程中 AQP4 表达变化仍然没有统一的认识。相关研究对创伤后的脑水肿类型及 AQP4 蛋白表达变化的结果互相矛盾。如有些研究显示创伤性脑水肿形成过程中 AQP4 的表达升高,并认为降低 AQP4 的表达可能是一种潜在的有用的治疗靶点;然而,也是研究显示创伤性脑水肿的脑组织中 AQP4 的表达降低。我们认为产生不同结论的原因可能是由于动物创伤模型或创伤后损伤的时间过程的差异。最近的研究表明,创伤性脑水肿是复合性水肿,且随着 TBI 时间的延长,AQP4 表达与定位随着脑水肿类型的演变发生相应的变化。

很多学者研究了药物对 TBI 后脑水肿的作用及其与 AQP4 的表达变化的关系,试图找到早期预防脑水肿的靶点并截断脑水肿的继发性损伤。相关研究^[18-22]发现通过减少 AQP4、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、促炎性细胞因子(IL-1 β 和 TNF- α)的表达,降低 NF-KB 的活性,抑制小胶质细胞活化等可显著降低脑水肿。Soltani 等人^[23]的研究进一步证实了上述的观点,显示降低 IL-6 及 AQP4 的表达可减轻 TBI 后的脑水肿;而增加 IL-6 及 AQP4 的表达可促进脑水肿的形成。有趣的是,乙醇可以通过减少 AQP4 的表达减轻创伤性脑水肿,改善 TBI 后的认知和运动功能^[24]。这些研究均表明脑水肿的减轻与 AQP4 表达的降低密切相关。有学者通过干扰 AQP4 的表达,研究其对创伤性脑水肿的影响。发现 AQP4 缺失可以减少损伤后脑细胞的死亡、水含量、血脑屏障破坏、星形胶质细胞肿胀及减轻病变体积,认为抑制 AQP4 的表达对脑损伤的进一步恶化具有潜在的保护作用^[16]。Fukuda 等^[25]研究显示,与正常组相比,AQP4 siRNA 组大鼠急性期的运动功能和慢性期的记忆功能有改善。表明 AQP4 表达下降可以减轻脑水肿的形成,增强小胶质细胞的活化,降低 BBB 的破坏,减少星形胶质细胞的增生和神经元细胞的死亡。但 Yao 等^[26]研究显示,与野生型小鼠相比,TBI 后 AQP4 敲除不影响血脑屏障及早期血管源性脑水肿,仅能减轻细胞毒性脑积水,导致出现神经功能温和的改善。并认为 TBI 后细胞毒性和血管源性并存的机制,使得与细胞毒性水肿占主导地位的疾病相比,AQP4 敲除后

神经功能改善较小。Blixt 等^[27]表明脑水肿是由包括锚定紧密连接蛋白减少相关的早期 BBB 破坏以及细胞毒性水肿和 AQP4 蛋白表达下降等多种机制引起。血管源性水肿的出现部分是由于血脑屏障的紧密连接中断引起的,且 AQP4 蛋白表达下降导致脑水肿加重。与此结果相一致是,Tourdias 等^[28]研究显示血管源性水肿时 AQP4 的表达有时时间滞后现象,在水肿的发展期,其表达轻中度上调,但经历延迟期后,其表达显著上调。此外,有研究^[7-8]显示,创伤侧的 AQP4 蛋白在 1 h 表达下调,6 h 最低,12 h 开始回升,之后升高至 24 h 达峰值,呈“V”形变化,而非创伤侧脑组织 AQP4 蛋白的表达在 6 h 开始缓慢上升。表明当出现血管源性水肿时,AQP-4 表达逐渐减少,而当细胞毒性水肿出现后 AQP-4 表达开始增多,在细胞内水肿高峰时 AQP-4 的表达也升至最高。随着研究的深入,有学者提出推测,TBI 后 AQP4 表达的变化可能不是导致脑水肿形成的原因,而是扮演着机体自我保护的角色。如 Ren 等^[29]运用小鼠轻中度 TBI 模型探讨 AQP4 的表达与定位的研究显示,TBI 对 AQP4 的最突出的作用是反应性星形胶质细胞的突触小结 AQP4 的极化定位丢失引起 AQP4 分布失调。提示 TBI 后 AQP4 的表达和定位的改变可能不参与促进急性期脑水肿的形成,而可能是对抗脑水肿和颅内压变化的一种代偿性机制。

4 结语与展望

对创伤性脑水肿复杂的发病机制缺乏详细的洞悉是制约创伤性脑水肿临床治疗效果的主要因素。目前临床上对减轻创伤后水肿的治疗方案仍然不理想,部分原因是缺乏可行的治疗靶点。AQP4 与 TBI 脑水肿关系的研究表明创伤性脑水肿是复合型脑水肿,AQP4 的表达和定位与水肿的类型有密切关系。深入研究创伤性脑水肿的复杂的发病机制,发现治疗急性期脑水肿的靶点将为 TBI 后脑水肿的治疗提供理论指导,可以极大减少患者的死亡率和致残率,有很大的现实意义。

参 考 文 献

- [1] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [J]. *Lancet Neurol*. 2008, 7 (8):728-741.
- [2] 只达石,张赛. 积极应用高新技术提高颅脑创伤救治水平[J]. *中华神经外科杂志*, 2003, 19 (3): 241-243.

- [3] 惠纪元, 龚如, 梁玉敏, 等. 中国颅脑创伤数据库: 短期预后因素分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30 (1): 56-58.
- [4] Marmarous A. Pathophysiology of traumatic brain edema: current concepts [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 7-10.
- [5] Cartagena CM, Phillips KL, Tortella FC, et al. Temporal alterations in aquaporin and transcription factor HIF1 α expression following penetrating ballistic-like brain injury (PBBi) [J]. *Mol Cell Neurosci*. 2014, 60: 81-87.
- [6] Kapoor S, Kim SM, Farook JM, et al. Foxo3a transcriptionally upregulates AQP4 and induces cerebral edema following traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*. 2013, 33 (44): 17398-17403.
- [7] Lu H, Lei XY, Hu H, et al. Relationship between AQP4 expression and structural damage to the blood-brain barrier at early stages of traumatic brain injury in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*. 2013, 126 (22): 4316-4321.
- [8] Zhang C, Chen J, Lu H. Expression of aquaporin-4 and pathological characteristics of brain injury in a rat model of traumatic brain injury [J]. *Mol Med Rep*. 2015, 12 (5): 7351-7357.
- [9] Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh S, et al. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4 [J]. *Glia*. 2014, 62 (1): 26-38.
- [10] Yuan F, Xu ZM, Lu LY, et al. SIRT2 inhibition exacerbates neuroinflammation and blood-brain barrier disruption in experimental traumatic brain injury by enhancing NF- κ Bp65 acetylation and activation [J]. *J Neurochem*. 2016, 136, 581-593.
- [11] Zhang B, Wang B, Cao S, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Attenuates Traumatic Brain Injury by Inhibition of Edema Formation and Oxidative Stress [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015, 19 (6): 491-497.
- [12] Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues [J]. *J Biol Chem*. 1994, 269 (8): 5497-5500.
- [13] Alikina TY, Illarionova NB, Zelenin SM, et al. Identification of new M23A mRNA of mouse aquaporin-4 expressed in brain, liver, and kidney [J]. *Biochemistry (Mosc)*. 2012, 77 (5): 425-434.
- [14] Sørhø JG, Fleckenstein B, Ottersen OP, et al. Small-scale purification and mass spectrometry analysis reveal a third aquaporin-4 protein isoform of 36 kDa in rat brain [J]. *J Neurosci Methods*. 2012, 211 (1): 31-39.
- [15] Li X, Gao J, Ding J, et al. Aquaporin-4 expression contributes to decreases in brain water content during mouse postnatal development [J]. *Brain Res Bull*. 2013, 94: 49-55.
- [16] Liang F, Luo C, Xu G, et al. Deletion of aquaporin-4 is neuroprotective during the acute stage of micro traumatic brain injury in mice [J]. *Neurosci Lett*. 2015, 598: 29-35.
- [17] Shi ZF, Zhao WJ, Xu LX, et al. Downregulation of Aquaporin 4 Expression through Extracellular Signal-regulated Kinases1/2 Activation in Cultured Astrocytes Following Scratch-injury [J]. *Biomed Environ Sci*. 2015, 28 (3): 199-205.
- [18] Cui T, Zhu G. Ulinastatin attenuates brain edema after traumatic brain injury in rats [J]. *Cell Biochem Biophys*. 2015, 71 (2): 595-600.
- [19] Jin H, Li W, Dong C, et al. Effects of Different Doses of Levetiracetam on Aquaporin 4 Expression in Rats with Brain Edema Following Fluid Percussion Injury [J]. *Med Sci Monit*. 2016, 22: 678-686.
- [20] Lv Q, Fan X, Xu G, et al. Intranasal delivery of nerve growth factor attenuates aquaporins-4-induced edema following traumatic brain injury in rats [J]. *Brain Res*. 2013, 1493: 80-89.
- [21] Marmarou CR, Liang X, Abidi NH. Selective vasopressin-1 are ceptor antagonist prevents brain edema, reduces astrocytic cell swelling and GFAP, V1aR and AQP4 expression after focal traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2014, 1581: 89-102.
- [22] Mao X, Miao G, Tao X, et al. Saikosaponin a protects TBI rats after controlled cortical impact and the underlying mechanism [J]. *Am J Transl Res*. 2016, 8 (1): 133-141.
- [23] Soltani Z, Khaksari M, Shahrokhi N, et al. Effect of estrogen and/or progesterone administration on traumatic brain injury-caused brain edema: the changes of aquaporin-4 and interleukin-6 [J]. *J Physiol Biochem*. 2016, 72 (1): 33-44.
- [24] Wang T, Chou DY, Ding JY, et al. Reduction of brain edema and expression of aquaporins with acute ethanol treatment after traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*. 2013, 118 (2): 390-396.
- [25] Fukuda AM, Adami A, Pop V, et al. Posttraumatic reduction of edema with aquaporin-4 RNA interference improves acute and chronic functional recovery [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013, 33 (10): 1621-1632.
- [26] Yao X, Uchida K, Papadopoulos MC, et al. Mildly Reduced Brain Swelling and Improved Neurological Outcome in Aquaporin-4 Knockout Mice following Controlled Cortical Impact Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*. 2015, 32 (19): 1458-1464.
- [27] Blixt J, Svensson M, Gunnarson E, et al. Aquaporins and blood-brain barrier permeability in early edema development after traumatic brain injury [J]. *Brain Res*. 2015, 1611:

18-28.

- [28] Tourdias T, Mori N, Dragonu I, et al. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation [J]. J Neuroinflammation. 2011,8:143.

- [29] Ren Z, Iliff JJ, Yang L, et al. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation [J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2013,33(6):834-845.

胰岛素样生长因子结合蛋白-2 与胶质瘤的研究进展

邓裕佳 综述 卢明,滕晓华 审校

解放军第一六三医院(湖南师范大学第二附属医院),湖南 长沙 410003

摘要:IGFBP-2 是 IGF 结合蛋白家族中的一员,也是在神经系统中含量最多的一员。近年来的研究发现,IGFBP-2 在胶质瘤的发生发展及预后中有着重要的作用。IGFBP-2 可以通过 IGF 依赖/非依赖通路、 β -catenin 通路等多种通路参与调节胶质瘤的增殖、侵袭、转移及血管生成等多种生理过程。同时,胶质瘤患者瘤体及瘤周脑组织和患者血浆中 IGFBP-2 的表达量均明显高于正常人,其表达水平与胶质瘤的恶性程度分级、复发及预后密切相关。干预瘤体中 IGFBP-2 的活性和表达,可以抑制胶质瘤细胞的增殖和转移并促进其凋亡。因此,IGFBP-2 的靶向治疗可能为胶质瘤药物研发治疗提供一个潜在的新的作用靶点。

关键词:IGFBP-2;胶质瘤;恶性程度;治疗靶点

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.024

胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein-2, IGFBP-2) 是胰岛素样生长因子结合蛋白家族 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 中的一员,也是在神经系统中含量最多的一员^[1]。研究表明,IGFBP-2 在胶质瘤患者体液中高表达,并且与胶质瘤的发生发展、转移、恶性程度分级和预后判断密切相关。本文现将 IGFBP-2 与胶质瘤的关系阐述如下。

1 IGFBP-2 的结构和生物学功能

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是一种具有广泛生物学功能的细胞因子,在多种细胞的增殖分化、中枢神经系统的生长发育以及肿瘤的发生发展中都有着重要的调节作用。IGFBP 家族可以通过与 IGF 受体结合调控 IGF 的功能,其中 IGFBP-2 是已经发现的 6 种 IGFBP 之一。IGFBP-2 存在于所有脊椎动物中,可以由多种神经组织合成,在胎儿发育时期的脉络丛、脑膜、基板、

漏斗板和胶质细胞中处于高表达。出生后,这种蛋白质的水平在胶质细胞中显著减少,但仍在成年人脑脊液中占主导地位,并有报道称其在脑脊液中的含量随着年龄的增加而逐渐增加。研究表明,人的 IGFBP-2 由 289 个氨基酸构成,蛋白分子质量为 36kDa,由保守的氨基端和羧基端以及中间的不保守连接区组成。氨基端和羧基端富含半胱氨酸并呈球状,普遍认为这种球状结构在形成与 IGF 高亲和性的分子结构上发挥了重要作用。另外,IGFBP-2 的羧基末端包含一个 RGD 序列 (Gly-Arg-Asp),该序列可以识别并结合整联蛋白,使得 IGFBP-2 可以不依赖 IGF 而对细胞进行调控^[2]。因此,IGFBP-2 既可以通过与 IGF 受体竞争性结合,调控 IGF 的生物学功能,还可以作为外分泌蛋白直接参与调控细胞的增殖分化等过程^[3]。

2 IGFBP-2 与胶质瘤的信号通路

IGFBP-2 的上调存在于乳腺癌,结肠癌,前列腺

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371358);湖南省教育厅项目(15C0832);

收稿日期:2017-02-10;修回日期:2017-04-11

作者简介:邓裕佳(1989-),男,硕士研究生在读,医师,研究方向:神经再生与修复。

通讯作者:滕晓华(1971-),男,博士,副主任医师,研究方向:神经修复与重建。