

脑积水相关分子信号通路的研究进展

肖格磊^{1,2}, 张向阳³ 综述 刘景平^{1,2} 审校

1. 中南大学湘雅医院神经外科
2. 中南大学湘雅医院脑积水诊疗中心
3. 中南大学湘雅医学院临床医学系

摘 要: 脑积水的形成和发展是多因素导致的复杂病理过程, 近来研究发现许多关键信号通路的异常表达与脑积水关系密切, 如 TGF- β 信号通路、Wnt 信号通路等多条信号通路。脑积水相关分子信号通路的异常激活可导致颅内多种细胞失去稳态异常增殖, 引起下游蛋白的表达异常和胶原等细胞外基质合成增多, 导致脑脊液分泌增加及循环吸收障碍, 从而导致了脑积水的产生。本文就脑积水相关的重要分子信号转导通路进行综述, 希望找到脑积水病因中的重要靶点, 从而进行病因治疗, 为寻找脑积水的发病机制以及探索新的治疗方案提供新的思路。

关键词: 脑积水; 分子信号通路; 受体; 激酶; 磷酸化

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.020

脑积水 (hydrocephalus)^[1] 是临床常见的神经系统疾病, 分为先天性和继发性。先天性脑积水多由于基因表达异常导致^[2], 后天性脑积水常继发于脑外伤、脑出血及颅内感染等疾病, 该病严重影响到患者生活质量, 可造成沉重的家庭与社会负担。脑积水的形成和发展是多因素导致的复杂病理过程, 涉及到室管膜细胞异常增殖、脉络丛上皮细胞脑脊液分泌增加、细胞外基质沉积以及蛛网膜纤维化等病理过程的相关机制^[3]。脑积水目前的治疗方式有: 脱水利尿治疗、解除脑脊液循环通路梗阻部位手术、脑脊液分流术, 目前疗效并不理想, 除部分梗阻性脑积水可以治愈外, 脑脊液分流术易发生分流装置堵塞、感染等并发症^[4]。近年来分子生物学研究逐步深入, 研究发现许多分子信号通路在脑积水的发生发展中起了重要作用, 部分关键分子的表达及脑积水患者的预后密切相关^[5]。这些分子信号通路及其中的关键分子可能为脑积水的预防和治疗提供新的思路。本文就脑积水相关的分子信号通路研究进展进行综述。

1 TGF- β 1 相关通路

转化生长因子- β 1 (transforming growth factor-

β 1, TGF- β 1) 通路在脑积水形成过程中起着重要作用, 活化后可启动胞内一系列信号级联反应, 使得多种胶原等细胞外基质合成增多以及脑膜纤维化^[6]。TGF- β 1 可引起 p38 MAPK 通路 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK, p38 丝裂原活化蛋白酶通路)、ERK/MAPK 通路 (extracellular signal-regulated kinase, ERK, 细胞外信号调节激酶; mitogen-activated protein kinase, MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶) 和 smad 通路激活, 以及脑膜间皮细胞 CTGF (connective growth factor, CTGF, 结缔组织生长因子) 增多^[7], 这些通路的激活以及相关因子的表达使得包括 I 型、III 型、IV 型和 V 型胶原等细胞外基质沉积, 柔脑膜细胞增生以及柔脑膜纤维化。

1.1 p38 MAPK 通路

P38 主要参与细胞炎症和增殖反应, 主要有 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 4 种表型。p38 α 是 p38-MAPK 通路中最重要的因子, 它能调节 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放^[8]。TGF- β 1 以浓度依赖的方式诱导脑膜间皮细胞中 p38 MAPK 通路的活化, 继而导致 CTGF 增多。实验证明阻断 TGF- β 1 对该信号通路的活化可强烈抑制纤维化标

基金项目: 湖南省卫健委科研项目 (B2019187), 湖南省自然科学基金项目 (2013SK3010, 2016JJ2157), 中南大学湘雅医院临床科研项目 (2014L12)

收稿日期: 2018-09-14; **修回日期:** 2019-01-07

作者简介: 肖格磊 (1985-), 男, 主治医师, 博士, 主要从事脑积水基础与临床研究。

通信作者: 刘景平 (1962-), 男, 教授, 博士, 主要从事小儿神经外科临床与基础研究工作。E-mail: liujp5779@163.com

记物 CTGF 的表达^[9]。此外, TGF- β 1/p38 通路的激活还可下调水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 的表达, 阻碍脑脊液重吸收从而促进脑积水的发生。

1.2 ERK/MAPK 通路

ERK 家族包括含 2 个分子 ERK1 和 ERK2, 参与多种神经系统疾病的发生和发展。在星形细胞中, ERK/MAPK 被激活, 诱导 AQP 的表达。在 Bell 麻痹小鼠模型中, 激活的 ERK/MAPK 可上调 AQP1 的表达。与 AQP4 不同, 目前主要认为 AQP1 对脑脊液产生有持续促进作用, 是脑脊液循环障碍的潜在治疗靶分子。因此, 在蛛网膜下腔出血等神经系统疾病后, TGF- β 1/ERK/MAPK 通路的过表达可能是导致脑积水产生的原因之一^[10]。

1.3 Smads 通路

TGF- β 1 信号传导主要由 smad 蛋白家族完成。TGF- β 1 与相应配体结合形成受体复合物, 激活 smads 进入细胞核, 共同激活或抑制它们调节的基因的转录^[11]。Smads 中 smad2 和 smad3 传导 TGF- β 1 的信号。蛛网膜下腔出血等疾病可使 TGF- β 1/smad3/CTGF 轴高度激活, 导致细胞外基质沉积。通过抑制 TGF- β 1/smad3/CTGF 途径、抑制细胞外基质的积累和蛛网膜纤维化可能起到预防脑积水的发展, 并减轻在蛛网膜下腔出血后出现的长期神经认知缺陷^[12]。

2 Wnt 通路

Wnt 通路是一条十分保守的信号通路, 按其作用方式不同分正规的 β -catenin 依赖通路和非正规的钙离子依赖 JNK 依赖通路^[13]。Wnt 通路在多种组织细胞活化及纤维化中起到重要作用。 β -catenin 依赖通路的激活不仅对于正常脑发育不可或缺, 而且与纤维化、微血管出血等有关系^[14]。在实验脑积水大鼠模型中 Wnt/ β -catenin 通路活性增高^[15]。利用 sFRP-1 (secreted frizzled-related protein 1, 分泌型卷曲相关蛋白 1) 抑制 β -catenin 的表达可以减轻大鼠模型反应性胶质增生, 减缓脑积水的形成。Wnt/ β -catenin 信号通路的研究可能为脑积水的治疗提供了新的方向。

3 HB-EGF/VEGF 通路

HB-EGF (Heparin binding epidermal growth factor-like growth factor, 肝素结合性表皮生长因子) 是一种血管生成因子, 它可以调节发育中的前脑的径向迁移^[16]。脑组织出血时, HB-EGF 前体被酶解形成可溶性 HB-EGF, 可溶性 HB-EGF 可诱导上皮细胞

例如内皮细胞和室管膜细胞中的 VEGF 表达进入血液和脑脊液中。增多的 VEGF 可以通过增加细胞内渗透率来改变上皮连接蛋白复合物, 导致液体渗漏到脑室外空间 (薄壁组织) 和脑积水^[17]。同样的, 在 VEGF 高表达的大鼠模型上用 VEGF 阻断剂如贝伐珠单抗 (Bevacizumab) 可降低其脑积水的发生率^[18]。

4 Hippo/YAP 通路

Hippo 信号通路在哺乳动物中也高度保守, 核心成分包括 MST1/2 (mammalian Ste20-like kinases 1/2)、SAV1 (Salvador1)、LATS1/2 (larger tumor suppressor 1/2, 与果蝇 Wts 同源)、MOB1A/B (MOB kinase activator 1A/B)、YAP (Yes associated protein) 和 NF2 (也称 Merlin)。YAP 是哺乳动物中 Hippo 信号通路的主要下游效应分子。Hippo 信号通路依赖的 YAP 调控机制主要分为: 磷酸化修饰对 YAP 的功能调控, 影响 YAP 细胞内定位、转录活性与蛋白质稳定性; 蛋白质相互作用对 YAP 调控, 影响 YAP 的定位与转录活性; VGLL4 (vestigial-like family member 4) 竞争性的结合 TEAD 从而抑制 YAP 生物学功能。Hippo/YAP 信号通路在脑脊液循环紊乱导致的脑积水中起到了一定作用^[19]。美国坦普尔大学 Park 等人^[20]研究表明 YAP 在室旁膜前体细胞的增殖和细胞极性的维持中起到重要作用, 当 YAP 缺失时, 室旁膜细胞不能正常形成, 细胞的形态维持和顶端附着处都发生了紊乱, 而室旁膜细胞的正常生长和成熟对于维持脑室之间脑脊液的正常循环起到重要作用, 从而导致脑积水。

5 PI3K/AKT 通路

PI3K (磷酸酰肌醇 3-激酶) 信号参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能调节。研究发现, PI3K 及其下游分子蛋白激酶 B (PKB 或 Akt) 所组成的信号通路和细胞增殖等活动有密切的关系^[21]。研究者发现 MPPH (巨脑多趾畸形脑积水) 患者体内存在 PIK3R2 和 AKT3 的改变。PIK3R2、AKT3 和 PIK3CA 是 PI3K/AKT 通路的关键成员, 它与细胞生长、增殖、存活、凋亡以及其他多种细胞功能有很大关系, 这三种基因中的突变已被证明能促进 PI3K/AKT 途径的功能激活^[22]。PI3R2 编码了传统的 IA 型 PI3K 酶复合物的 P85 β 调节子单元, 并且在通过 RTK (receptor tyrosine kinases, 受体酪氨酸激酶) 调节 PI3K 活性过程中起到重要作用^[23]。有研究表明, 该通路的过度激活可

导致小鼠脑室的过度扩大继而导致脑积水。并且在许多先天的巨脑多趾畸形脑积水患者体内发现了基因异常导致的 PI3K - AKT 通路过度激活^[24]。

6 Hedgehog 通路

哺乳动物中存在三个 Hedgehog 的同源基因: SonicHedgehog (SHH)、Indian Hedgehog (IHH) 和 Desert Hedgehog (DHH), 分别编码 Shh、Ihh 和 Dhh 蛋白, Hedgehog 信号通路已知在胚胎发育中与许多基本过程有关。SHH 信号传递受靶细胞膜上两种受体 Patched (Ptc) 和 Smoothened (Smo) 的控制。目前发现的参与 Hh 信号转导的核内因子包括转录因子 Ci/Gli、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Fused (Fu)、蛋白激酶 A (PKA) 等^[25]。SHH 通路激活可抑制 Patched1 功能, 继而损伤了室管膜细胞的纤毛功能, 导致通过纤毛的物质转运或者机械运动等功能受到破坏, 继而导致了脑积水的发生。除了 Patched1 外, SHH 通路的其他信号成分也与脑积水的发展有关。SHH 通路过度激活的小鼠模型在两周内出现了交通型脑积水^[26]。

7 IKK/NF- κ B 通路

NF- κ B (nuclear factor κ B) 并非是一种单一蛋白, 而是 NF- κ B Rel 家族成员构成各种二聚体的总称^[27]。已知有 5 种哺乳类 Rel 蛋白: NF- κ B1 (p50 及其前体 p105)、NF- κ B2 (p52 及其前体 p100)、c-Rel、RelA (p65) 和 RelB。促使 I κ B 磷酸化的酶复合体称为 I κ B 激酶 (IKK)。IKK NF- κ B 参与众多的应激反应基因, 如诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS)、环加氧酶-2 (COX-2) 等。IKK/ NF- κ B 调控的其他基因产物如细胞因子、化学趋化因子等通常可使急性应激和炎症反应变得持久^[28]。研究发现^[29] IKK/ NF- κ B 通路的过度激活可以导致神经系统炎症反应、室管膜细胞纤毛破坏等一系列病理变化, 但仅在发育过程中的大脑会导致脑积水的发生。在相关基因诱导导致的 IKK/ NF- κ B 通路的过度激活的大鼠中, 先天性脑积水发生的几率大大增加, 而在大鼠中注射四环素可降低脑积水的发生率。以上提示 IKK/ NF- κ B 通路过度激活可能导致神经系统炎症反应, 继而导致了脑积水的产生。

8 Rnd3/Notch 通路

Notch 通路由 Notch 受体、Notch 配体、细胞内效应分子等组成。Notch 信号特异性受体和配体结合后, 触发 Notch 信号通路下游级联反应, 使 Notch 受体从胞质区转移到胞核区, 通过释放转录共抑

制因子或募集转录共激活因子来影响转录因子 CSL 活性, 进而调节下游靶基因^[30]。美国德克萨斯 A&M 的学者^[31]发现 Rnd3 是 Notch 通路的信号调节分子之一。当 Rnd3 分子缺失时, 由于基因表达改变、相关 siRNA 抑制导致了 Notch 胞内结构域 (NICD) 蛋白降解, 此外免疫沉淀分析显示, Rnd3 减弱的 NICD 蛋白泛素化。这最终提高了 Notch 通路活性, 促进了室管膜细胞的异常生长, 导致了导水管狭窄和脑积水的产生。

9 总结和展望

研究已发现许多信号通路与脑积水有着密不可分的关系。正常情况下, 大部分信号通路都是正常维持着颅内细胞稳态、保持着细胞正常增值、调控细胞外基质蛋白的正常表达, 然而, 当异常因素持续激活或者抑制这些信号通路, 或者相关基因发生变异导致通路活性改变时, 相关细胞就会失去稳态, 室管膜细胞异常增殖, 脑室壁的组织结构就会改变, 细胞的紧密连接遭到破坏, 脑脊液的循环吸收遇到障碍; 同时, 脉络丛上皮细胞出现异常, 分泌脑脊液异常增加, 多重因素从而导致了脑积水的产生。脑积水的形成及发展与多条分子信号通路有关, 对多条信号通路和关键因子同时进行调控可能对脑积水有较好的预防或者治疗效果。因此, 对脑积水相关分子信号通路的深入研究有助于发掘更多潜在的靶向治疗脑积水的方法。

参 考 文 献

- [1] Vedantam A, Yamal JM, Hwang H, et al. Factors associated with shunt-dependent hydrocephalus after decompressive craniectomy for traumatic brain injury [J]. J Neurosurgery, 2018, 128 (5) : 1547-1552.
- [2] Saugier-Verber P, Marguet F, Lecoquierre F, et al. Hydrocephalus due to multiple ependymal malformations is caused by mutations in the MPDZ gene [J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 5 (1) : 36.
- [3] 曹毅, 高魏娜, 郑宏伟, 等. 放射性核素脑池造影对正常颅压性脑积水诊治的价值研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43 (4) : 319-324.
- [4] 张强, 高峰. 脑积水脑室 - 腹腔分流术后主要并发症的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34 (4) : 374-377.
- [5] Yamasaki M, Kanemura Y. Molecular Biology of Pediatric Hydrocephalus and Hydrocephalus-related Diseases [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2015, 55 (8) : 640-646.
- [6] Yan H, Chen Y, Li L, et al. Decorin alleviated chronic hy-

- drocephalus via inhibiting TGF- β 1/Smad/CTGF pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Brain Res*, 2016, 1630: 241-253.
- [7] Liao F, Li G, Yuan W, et al. LSKL peptide alleviates subarachnoid fibrosis and hydrocephalus by inhibiting TSP1-mediated TGF- β 1 signaling activity following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (4): 2537-2543.
- [8] Cao Y, Liu Y, Ping F, et al. miR-200b/c attenuates lipopolysaccharide-induced early pulmonary fibrosis by targeting ZEB1/2 via p38 MAPK and TGF- β /smad3 signaling pathways [J]. *Lab Invest*, 2018, 98 (3): 339-359.
- [9] Yue XJ, Guo Y, Yang HJ, et al. Transforming growth factor- β 1 induces fibrosis in rat meningeal mesothelial cells via the p38 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*. 2016, 14 (2): 1709-1713.
- [10] Sweger EJ, Casper KB, Searce-Levie K, et al. Development of hydrocephalus in mice expressing the G(i)-coupled GPCR Ro1 RASSL receptor in astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2007, 27 (9): 2309-2317.
- [11] Yang D, Li L, Qian S, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *J Nat Med*, 2018, 72 (1): 145-154.
- [12] Liu C, Li G, Wang P, Wang Y, Pan J. Characterization of spontaneous hydrocephalus development in the young atherosclerosis-prone mice [J]. *Neuroreport*, 2017, 28 (16): 1108-1114.
- [13] Schueler M, Braun DA, Chandrasekar G, et al. DCDC2 mutations cause a renal-hepatic ciliopathy by disrupting Wnt signaling [J]. *Am J Hum Genet*. 2015, 96 (1): 81-92.
- [14] Miller JM, Kumar R, McAllister JP 2nd, Krause GS. Gene expression analysis of the development of congenital hydrocephalus in the H-Tx rat [J]. *Brain Res*. 2006, 1075 (1): 36-47.
- [15] Xu H, Xu B, Wang Z, Tan G, Shen S. Inhibition of Wnt/ β -catenin signal is alleviated reactive gliosis in rats with hydrocephalus [J]. *Childs Nerv Syst*. 2015, 31 (2): 227-234.
- [16] Shim JW, Sandlund J, Madsen JR. VEGF: a potential target for hydrocephalus [J]. *Cell Tissue Res*. 2014, 358 (3): 667-683.
- [17] Shim JW, Sandlund J, Hameed MQ, et al. Excess HB-EGF, which promotes VEGF signaling, leads to hydrocephalus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26794.
- [18] Shim JW, Sandlund J, Han CH, et al. VEGF, which is elevated in the CSF of patients with hydrocephalus, causes ventriculomegaly and ependymal changes in rats [J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 703-709.
- [19] Zheng CH, Chen XM, Zhang FB, et al. Inhibition of CXCR4 regulates epithelial mesenchymal transition of NSCLC via the Hippo-YAP signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42 (10): 1386-1394.
- [20] Park R, Moon UY, Park JY, et al. Yap is required for ependymal integrity and is suppressed in LPA-induced hydrocephalus [J]. *Nat Commun*. 2016, 7: 10329.
- [21] Nishio K, Sakai K, Togashi Y. PI3K and mTOR pathway and molecular targeted agents [J]. *Nihon Rinsho*. 2015, 73 (8): 1315-1322.
- [22] Colombani M, Chouchane M, Pitelet G, et al. A new case of megalencephaly and perisylvian polymicrogyria with post-axial polydactyly and hydrocephalus: MPPH syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2006, 49 (6): 466-471.
- [23] Mirzaa GM, Conti V, Timms AE, et al. Characterisation of mutations of the phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit, PIK3R2, in perisylvian polymicrogyria: a next-generation sequencing study [J]. *Lancet Neurol*. 2015, 14 (12): 1182-1195.
- [24] Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163 (2): 122-130.
- [25] Yao E, Chuang PT. Hedgehog signaling: From basic research to clinical applications [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114 (7): 569-576.
- [26] Gavino C, Richard S. Patched1 haploinsufficiency impairs ependymal cilia function of the quaking viable mice, leading to fatal hydrocephalus [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 47 (2): 100-107.
- [27] Zhang YY, Zhang Y, Yao YB, et al. Butyrolactone-I from Coral-Derived Fungus *Aspergillus terreus* Attenuates Neuro-Inflammatory Response via Suppression of NF- κ B Pathway in BV-2 Cells [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16 (6): 323-326.
- [28] Chio CC, Lin HJ, Tian YF, et al. Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical HSP70/NF- κ B/IL-6/synapsin I axis in traumatic brain injury rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 90.
- [29] Lattke M, Magnutzki A, Walther P, et al. Nuclear factor κ B activation impairs ependymal ciliogenesis and links neuroinflammation to hydrocephalus formation [J]. *J Neurosci*, 2012, 32 (34): 11511-11523.
- [30] Palmer WH, Deng WM. Ligand-Independent Mechanisms of Notch Activity [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25 (11): 697-707.
- [31] Lin X, Liu B, Yang X, et al. Genetic deletion of Rnd3 results in aqueductal stenosis leading to hydrocephalus through up-regulation of Notch signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (20): 8236-8241.