

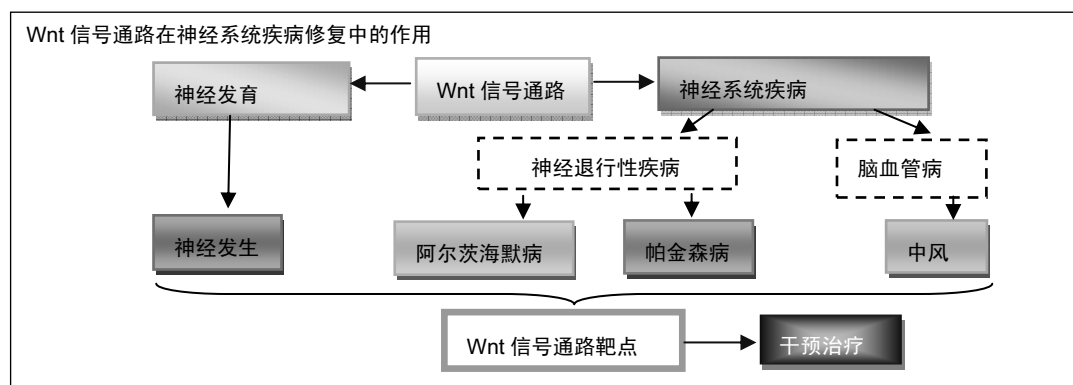
Wnt信号通路与神经发生、神经退行性变过程中的表述及作用

王先斌¹, 汤红艳², 李兴统¹, 马微¹, 杨金伟^{1,3}, 代云飞¹, 张同³, 郭建辉³, 李力燕¹ (¹昆明医科大学神经科学研究所, 云南省昆明市 650500; ²昆明医科大学第一附属医院神经外科, 云南省昆明市 650032; ³云南省第一人民医院普外二科, 云南省昆明市 650032)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0241

ORCID: 0000-0001-9066-7156(王先斌)

文章快速阅读:



王先斌, 男, 1991 年生, 四川省屏山县人, 汉族, 2015 年滨州医学院毕业, 主要从事神经系统发育、损伤及修复的研究。

并列第一作者: 汤红艳, 女, 1969 年生, 云南省宜良县人, 汉族, 2010 年北京大学医学网络教育学院毕业, 主管护师, 主要从事护理专业的研究。

通讯作者: 郭建辉, 教授, 云南省第一人民医院普外二科, 云南省昆明市 650032

并列通讯作者: 李力燕, 博士, 教授, 昆明医科大学神经科学研究所, 云南省昆明市 650500

中图分类号: R318

文献标识码: A

稿件接受: 2018-02-03

文题释义:

Wnt 信号通路: 其广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中, 是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路。Wnt 信号在动物胚胎的早期发育、器官形成、组织再生和其它生理过程中, 具有至关重要的作用。如果这条信号通路中的关键蛋白发生突变, 将可能诱导癌症以及各种疾病的发生。

Wnt 信号通路的作用: Wnt 信号通路是人体重要的信号通路之一, 其信号通路中各配体、受体及基因在神经发生及神经系统疾病发生发展中存在互作关系, 但其中的机制尚不明确。近年来的研究证实, Wnt 信号通路在阿尔茨海默病和帕金森病等神经系统疾病中发挥着重要的作用。因此, 探讨 Wnt 信号通路与神经系统疾病的病理生理机制和治疗的关系有重要意义。

摘要

背景: Wnt 信号通路作为一条多环节、多作用位点的开放通路, 在神经系统中发挥着非常重要的作用, 因此, 了解其与神经系统疾病的病理生理机制和治疗的关系有重要意义。

目的: 分析 Wnt 信号通路在神经系统疾病中的作用机制。

方法: 应用计算机检索 PubMed、SinoMed 等数据库有关 Wnt 信号通路、神经系统疾病相关的文献, 检索词为“Wnt signaling pathway, Nervous system disease, 阿尔茨海默病, 帕金森病; Wnt 信号通路, 神经系统疾病”, 最终筛选出具有代表性的 62 篇作为研究对象。

结果与结论: 无论是在阿尔茨海默病、帕金森病, 还是在脑血管病等神经系统疾病中均有 Wnt 信号通路的参与。但 Wnt 信号通路在各神经系统疾病中发挥的作用并不相同, 比如 Wnt 信号通路功能的缺失使得神经元形成能力下降, 直接导致阿尔茨海默病病程加快。Wnt 信号通路调控多巴胺能神经元新生、细胞存活、突触发生, 从而影响帕金森病发生发展。因此, 了解 Wnt 信号中各配体、受体及基因在神经系统疾病存在的互作关系, 有利于 Wnt 信号通路在神经系统疾病的基础研究的开展, 同时对于发现治疗神经系统疾病靶点有重要的临床意义。

关键词:

Wnt 信号通路; 神经系统疾病; 神经的发生发育; 脑血管病; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 组织构建

主题词:

WNT 蛋白质类; 信号传导; 神经系统; 组织工程

基金资助:

国家自然科学基金(31560295); 云南省卫生科技计划项目(2014NS202); 昆医联合专项(2015FB098)

Expression and role of wnt signaling pathway in neurogenesis and neurodegeneration

Wang Xian-bin¹, Tang Hong-yan², Li Xing-tong¹, Ma Wei¹, Yang Jin-wei^{1,3}, Dai Yun-fei¹, Zhang Tong³, Guo Jian-hui³, Li Li-yan¹ (¹Institute for Neuroscience, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China; ²Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ³Second Department of General Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Wnt signaling pathway plays an important role in the nervous system as a multi-link and multi-site open pathway. Therefore, it is important to understand its relationship with the pathophysiology and treatment of neurological diseases.

OBJECTIVE: To analyze the mechanism of Wnt signaling pathway in nervous system diseases.

Wang Xian-bin, Institute for Neuroscience, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Tang Hong-yan, Nurse-in-charge, Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Wang Xian-bin and Tang Hong-yan contributed equally to this work.

Corresponding author: Guo Jian-hui, Professor, Second Department of General Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, China

Corresponding author: Li Li-yan, M.D., Professor, Institute for Neuroscience, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China

METHODS: PubMed and SinoMed were searched for the relevant articles concerning Wnt signaling pathway and nervous system diseases. The key words were "Wnt signaling pathway, nervous system disease" in English and Chinese, respectively. Finally, 62 pertinent articles were included for result analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Wnt signaling pathway is involved in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and cerebrovascular disease. However, its role is different in different neurological diseases. For example, the dysfunction of Wnt signaling pathway leads to the disability of neuronal formation, which accelerates the progression of Alzheimer's disease. Besides, Wnt signaling pathway regulates the proliferation of dopaminergic neurons, cell survival and synaptogenesis, thus affecting the development of Parkinson's disease. Therefore, understanding the interaction between ligands, receptors and genes in Wnt signaling pathway in nervous system diseases is conducive to the development of Wnt signaling in the basic research of neurological diseases, and is of great significance for searching for the treatment targets of nervous system diseases.

Subject headings: Wnt Proteins; Signal Transduction; Nervous System; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 31560295; the Health Science Technology Program of Yunnan Province, No. 2014NS202; the Combined Project of Kunming Medical University, No. 2015FB098

0 引言 Introduction

Wnt信号通路是广泛存在于多细胞真核生物中的信号通路,其在进化上高度保守,其与包括基因表达调节、细胞迁移黏附、细胞增殖分化、细胞极化和肿瘤形成等一系列生物学过程密切相关。该信号通路在神经系统的发育、神经系统疾病的发生发展等许多方面均发挥着重要作用,主要包括轴突导向、突触形成、成年神经再生和神经细胞的保护和迁移等方面^[1-2],以及神经系统疾病,特别是在神经退行性疾病、脊髓损伤等在内的神经系统疾病中起着重要作用。近几年,Wnt信号通路因其在神经系统中的发育、神经系统疾病中的重要作用而受到广泛关注和重视。全面而深入地研究Wnt信号通路作用的分子机制可为神经系统疾病的预防和治疗提供新的策略和方法。文章归纳整理了Wnt信号通路中经典与非经典信号通路,及其同神经系统常见疾病的关系。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索和筛选要求

检索数据库: PubMed数据库、SinoMed数据库。

选择理由: 为英文和中文纳入文献最全面的引文数据库。

检索时间、检索途径、检索词和各检索词逻辑关系: 于2017年8月1日在PubMed数据库中以“(Wnt signaling pathway [Title])OR Wnt[Title])AND (Nervous system disease [Title])”作为检索式检索,共有文献402篇,其中近5年文献246篇。在SinoMed数据库中以““Wnt信号通路”[常用字段]AND (“神经系统疾病”[常用字段]OR “神经病学障碍”[常用字段]OR “神经系统疾病”[主题词])”作为检索式检索,共有文献83篇,其中核心期刊54篇,近5年文献65篇。

1.2 文献筛选标准

纳入标准: ①标题及摘要中与神经系统和Wnt信号通路相关;②除经典文献外的近5年内文献。

排除标准: ①重复文献;②研究对象为其他系统疾病文章;③研究内容为非Wnt信号通路与神经系统疾病的文献。

按纳入、排除标准筛选,最后剩余文献共62篇。

2 结果 Results

2.1 Wnt信号通路概述 Wnt信号通路是广泛存在于多细胞真核生物中,并且在进化上高度保守的信号通路。1982年Nusse在研究中发现了Wnt基因^[3],该基因被命名为Int1,其编码的蛋白在细胞间传递生长和发育信号。随后在果蝇中的研究发现,该基因可以影响果蝇的发育,导致果蝇表现为无翅,因此将wingless与Int1合称为Wnt1^[4]。Wnt蛋白由350-400个氨基酸组成,其羧基末端含有23或24个保守的半胱氨酸残基。Wnt蛋白作为Wnt信号通路中的配体蛋白,可与受体结合激活通路,调控下游靶基因cyclinD1、ngn-1、ngn-2、c-myc的转录和翻译^[5-6],进而调控细胞的增殖和分化。

目前认为Wnt信号通路主要由以下几种蛋白构成:细胞外因子Wnt家族分泌蛋白、特异性跨膜受体卷曲蛋白、散乱蛋白、 β -连环蛋白(β -catenin)、结肠腺瘤性息肉病基因蛋白、糖原合成酶激酶3 β 、Axin或Conductin(轴蛋白或传导蛋白)及TCF/LEF(T细胞因子/淋巴增强因子)等^[7]。Wnt信号通路的构成及调控见图1。

2.1.1 经典Wnt信号通路 经典Wnt信号通路即Wnt/ β -catenin信号通路,参与了细胞增殖、凋亡及细胞命运调控,是Wnt信号通路中研究的比较透彻的一条通路。在没有Wnt蛋白存在时,GSK-3 β 、 β -catenin、APC蛋白、Axin及CK1组成的复合物在GSK-3 β 的作用下降解 β -catenin,而不引起下游基因的表达。当存在分泌的Wnt蛋白时,Wnt蛋白通过与特异性跨膜受体卷曲蛋白受体Fzd、LRP5和LRP6结合,抑制 β -catenin复合物的活性而使 β -catenin免于被降解,胞浆内 β -catenin累积并稳定后会转移至细胞核与Lef/Tcf家族的转录因子结合^[8],并与细胞内的其他因子共同作用下激活T细胞因子/淋巴增强因子,特异性的启动、激活下游靶基因的转录^[9-11]。

2.1.2 非经典Wnt信号通路 经典Wnt信号通路转导的关键是 β -catenin在胞浆中积累的量,但研究发现Wnt蛋白家族的一些成员可不通过 β -catenin来行使生物学功能,主要包括Wnt-Ca²⁺信号通路、平面极细胞通路及调节纺锤体的方向和非对称细胞分裂的胞内通路。

Wnt/Ca²⁺通路是通过Wnt5a和Wnt11激活一个激酶的级联反应。Wnt通过Fzd家族,在G蛋白的介导下促进

细胞内 Ca^{2+} 的释放,从而激活磷脂酶C(PLC)和蛋白激酶C(PKC),引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 Ca^{2+} 敏感信号成分的激活,以调控细胞的迁徙和细胞的黏附性,由于 Ca^{2+} 在整个过程中起了关键作用,所以叫Wnt- Ca^{2+} [12]。该通路能够拮抗经典的Wnt通路,在细胞生长与胚胎发育中具有极其重要的作用,它可以影响细胞极性、引导细胞移行、诱导细胞凋亡以及参与胚胎发育等过程[10, 13]。

平面极细胞通路又称为Wnt-JNK通路,Wnt/polarity通路主要是通过Wnt蛋白激活Dsh蛋白的DEP结构域、Rac、小GTP酶、Rho和Cdc42等,再由GTPase RhoA介导,激活JNK,JNK一旦被激活,胞质中的JNK进入到细胞核,活化的JNK与转录因子ATF2及c-jun的氨基末端区域结合,使转录因子ATF2及c-jun的活性区域磷酸化,从而调控基因表达[13]。该通路主要与细胞极性的产生和细胞骨架重排,以及细胞骨架的不对称分布的调控和上皮细胞的协同极化密切相关[14-15]。

2.1.3 Wnt信号通路与神经发生 神经发生(neurogenesis)是包括从神经干细胞增殖并经历均衡和不均衡性分裂成为定向祖细胞,并逐渐向功能区域迁移、不断发生可塑性变化并与其他神经元建立突触联系从而产生神经功能的完整的过程。在神经系统中,Wnt信号通路能够调控神经细胞的分化、损伤以及凋亡[16]。

在干细胞、神经前体细胞的分化及神经嵴、神经板的形成中,Wnt信号通路起着关键的作用[17-18]。在胚胎干细胞的研究中,APC基因的突变可通过胞内 β -catenin浓度的升高来抑制胚胎干细胞向三胚层组织分化而维持其增殖[19]。Wnt-3a蛋白可通过上调 β -catenin的表达来促进骨髓干细胞的增殖,阻断Wnt信号通路则导致干细胞增殖受阻[20]。在中枢神经系统中, β -catenin能调控细胞增殖、分化的平衡,同时调控神经前体细胞的生长[9]。有研究表明,在 β -catenin基因被敲除后,将出现小鼠脑和脊髓神经发育缺陷,神经前体细胞增殖的数量减少;而过表达 β -catenin,神经前体细胞增殖的数量则明显增加[21]。在神经管的发生过程中,主要表达于神经管背侧中心线的Wnt1和Wnt3a浓度从背侧至腹侧逐渐降低,因此导致越靠近背侧的细胞增殖越快,靠近神经管腹侧的细胞则趋于分化,这与神经管发育过程中细胞增殖分化的趋势一致[22]。研究发现,在正常情况下Wnt1、Wnt3a表达于神经管背侧区域,当它们过表达则使神经嵴细胞增多,抑制其表达将导致小鼠神经嵴衍生物不足及背外侧神经管中的神经前体细胞明显减少;GSK-3 β 的过表达则导致神经嵴标志物Krox-20, AP-2和slug的表达显著下调,由此引起的EMT会导致细胞恶性变[23]。同样,干扰诱导神经嵴发生的Fzd3、LRP6及 β -catenin的表达将影响神经嵴的正常发育及分化,神经嵴干细胞中不表达 β -catenin则会导致色素细胞和背根神经节的缺失[22-23]。在神经板和神经管头尾模式的建立

中,Wnt信号通路同样起着关键作用。小脑颗粒细胞分泌的Wnt-7a突变导致小鼠突触素(synapsin)I等在神经纤维末梢特定区域的聚集及小脑小球发生成熟的延迟,表明Wnt-7a能促进突触的发生[24-26]。

2.2 Wnt信号通路与神经系统疾病

2.2.1 阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD) 研究表明, β 淀粉样蛋白大量沉积时,阻断了细胞信号向胞内转导,从而导致阿尔茨海默病的发生[27-28]。对于阿尔茨海默症,Wnt信号通路中某些因子的表达水平发生变化,将直接影响神经元形成,从而加重阿尔茨海默病程度[29]。

在Wnt/ β -catenin信号通路中, β 淀粉样蛋白能够激活GSK-3 β ,GSK-3 β 的表达水平增高,将促进Tau蛋白和 β -catenin过度磷酸化,从而神经细胞增殖受到抑制,同时变性凋亡坏死[30]。此外,Fzd也参与包括神经管闭合、轴突生长和神经元存活在内的神经系统发育[31], β 淀粉样蛋白通过结合Fzd位于胞外的N端半胱氨酸富集区抑制Wnt信号通路参与阿尔茨海默病的发生[32]。Fzd1通过Wnt-3a,Fzd5通过Wnt-5a介导阿尔茨海默病的发生,在体外培养细胞中, β 淀粉样蛋白上调Wnt-3a、Wnt-5a、Fzd1和Fzd5的表达[33-34]。LRP6作为Wnt信号通路的受体之一,其突变与迟发性阿尔茨海默病有一定的关系[35]。Dsh为胞浆内支架蛋白,其与Tau蛋白的共表达可显著降低Tau蛋白的磷酸化水平和由Tau引起的轴突传递缺陷及运动功能障碍[36],这表明Dsh在阿尔茨海默病的发生中发挥着重要作用。GSK-3 β 的磷酸化和去磷酸化对调控Wnt信号通路至关重要,其活性的异常导致Tau蛋白磷酸化及记忆功能损害[37],同时促进APP蛋白的剪切,使 β 淀粉样蛋白在胞内积累[38];抑制GSK-3 β 则显著降低 β 淀粉样蛋白的水平[39],其磷酸化早老素-1(Presenilin-1, PS1)将导致家族性阿尔茨海默病[40]。 β -catenin作为在Wnt信号通路中起着核心作用的分子,上调该分子的表达可以抑制 β 淀粉样蛋白诱导的细胞凋亡,反之敲除该基因则拮抗Tau蛋白的抗凋亡作用[41]。Dkk1作为Wnt信号通路的抑制分子,在阿尔茨海默病患者及动物模型脑内显著上调[41-42]。

以上证据表明阿尔茨海默病的发生同Wnt信号通路中多环节,多位点存在密切的关系。 β 淀粉样蛋白可以通过抑制Wnt信号通路的功能来影响靶基因的表达,从而产生神经毒性最终导致大量神经元的缺失。那么研究某种药物来激活Wnt信号通路从而抑制 β 淀粉样蛋白的神经毒性可成为治疗阿尔茨海默病的一种思路。同时Wnt信号通路的负调控因子GSK-3 β 可以通过对tau蛋白的过度磷酸化破坏神经元产生认知功能障碍,GSK-3 β 的抑制剂的研究可作为治疗阿尔茨海默病的再一突破口。突触损伤所导致的神元的坏死凋亡,也将引起阿尔茨海默病发生[43],促进突触的发生可起到保护神经元的作用,从而减轻阿尔茨海默病的病情程度。此外,Wnt信号在神经干细

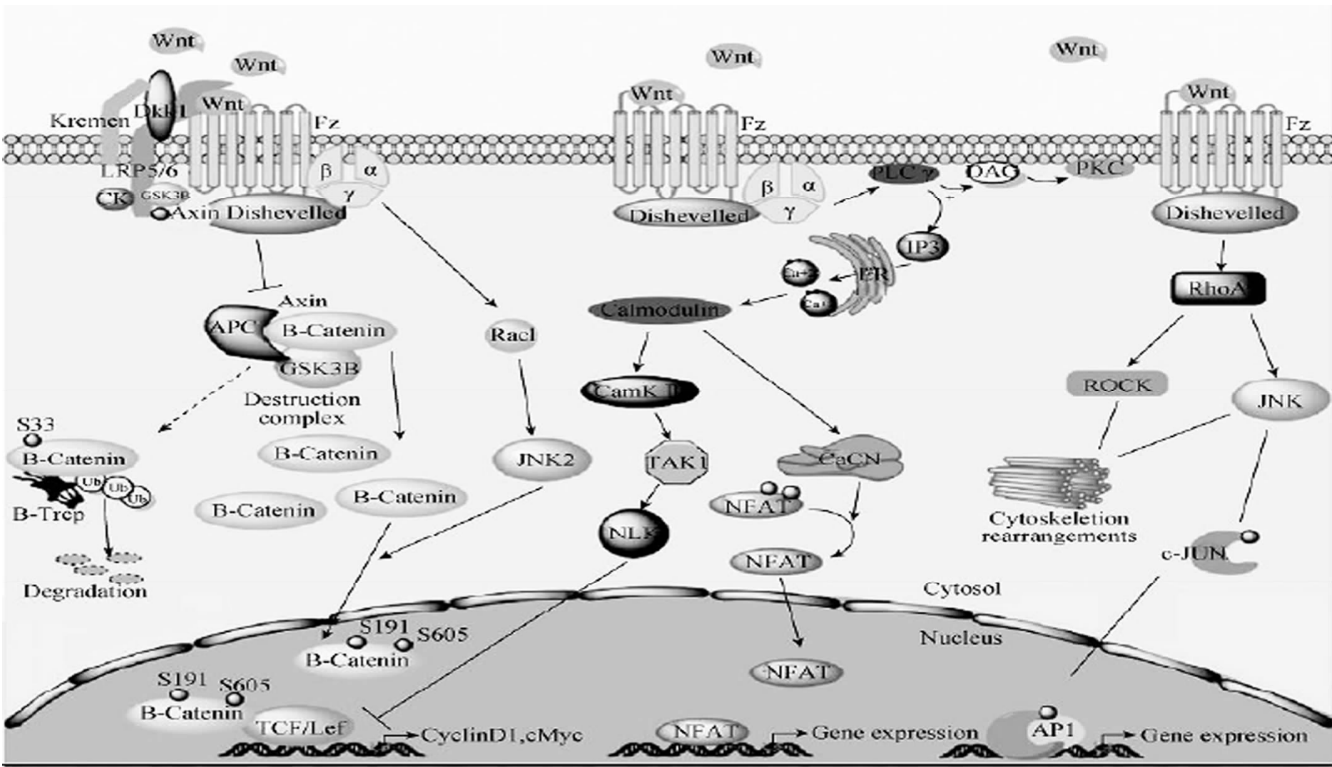


图 1 经典的 Wnt/β-catenin 信号通路和非经典 Wnt 信号通路

表 1 Wnt 信号通路与神经系统疾病

项目	阿尔茨海默症	帕金森症	脑血管病
概念	是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为主要特点的中枢神经系统退行性疾病。	是继阿尔兹海默症之后第二大神经系统退行性疾病。	又称脑卒中或中风，中风是中医学对急性脑血管疾病的统称。
特征	特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(Aβ)沉积形成的细胞外老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结，以及神经元丢失伴胶质细胞增生 ^[27] 。	特征性的病理学改变是中脑黑质致密部分多巴胺能神经元的丢失，从而使得多巴胺合成减少，兴奋性的乙酰胆碱作用增强，主要表现为动作迟缓及减少、肌张力增高、姿势不稳及静止性震颤 ^[45-46] 。	以猝然昏倒，不省人事，伴发口角歪斜、语言不利而出现半身不遂为主要症状的一类神经功能损伤的临床综合征。

胞的分化中起着重要的作用，并且是调节神经干细胞的增殖和分化的一个重要细胞外因子。而Wnt信号通路激活神经干细胞的分化可保护海马神经元，这可能为阿尔茨海默病提供新颖的治疗方法^[44]。

2.2.2 帕金森症(Parkinson's disease, PD)研究发现，帕金森病患者脑中普遍存在PARK8基因的突变，该基因突变能够诱导多巴胺能神经元死亡^[45-46]，该基因编码的LRRK2能与Dsh结合而保护多巴胺能神经元，而突变的LRRK2会使其和Dsh的结合减弱^[47]，造成轴突和突触功能的失调，引起多巴胺能神经元的死亡。

在利用MPTP诱导的帕金森病动物模型中发现，激活的Wnt信号通路可以改善黑质纹状体的损伤，体外实验也表明激活的Wnt信号通路能够改善MPTP诱导的多巴胺能神经元细胞毒性^[48]。此外，研究还发现GSK-3β的活性降低将减弱MPTP诱导的多巴胺能神经元毒性，线粒体和细胞质中GSK-3β的活性与MPTP诱导的线粒体功能异常和神经元死亡有关^[49]。

帕金森病的主要病理学改变源于多巴胺能神经元的

丢失，而Wnt信号通路与多巴胺能神经元存活、突触发生密切相关，那么多巴胺能神经元的存活和修复多巴胺能神经元的功能对帕金森病的治疗起着决定性的作用。除抑制PARK8基因的突变，可作为治疗帕金森病的一种手段外，激活Wnt信号通路，降低GSK-3β的活性从而减弱MPTP诱导的多巴胺能神经元毒性，也可成为治疗帕金森病可能是一种新策略。此外，有研究表明有活性的Wnt3a蛋白或者神经干细胞转染Wnt3a后神经干细胞分化为成熟神经元，而Wnt信号通路能够促进骨髓间充质干细胞分化为多巴胺神经元以到达治疗帕金森病的目的^[50]。

2.2.3 脑血管病 研究表明，局灶性脑缺血可刺激室管膜下区的神经干细胞增殖和迁移，然而缺血区迁移的神经前体细胞只有较少的能够分化为成熟神经元^[51-52]。缺血性脑损伤后海马齿状回颗粒下区Wnt7蛋白的表达上调，这表明海马齿状回颗粒下区的神经发生可能通过Wnt信号通路发挥调节作用^[53]。短暂性脑缺血后发现在纹状体、半暗带区和缺血中心Dkk1蛋白表达显著上调，β-catenin的表达降低，在沙鼠的全脑缺血模型中也证实

Dkk1与缺血性脑损伤导致的神经元死亡有关^[54]。还有研究表明脑缺血大鼠纹状体和室管膜下区过表达Wnt3a增强了神经再生功能并改善神经功能障碍^[55]。在卒中型自发性高血压鼠模型中,经骨髓间充质干细胞移植治疗后,发现骨髓间充质干细胞在治疗卒中型自发性高血压方面有神经保护功能和抗氧化作用^[56],同时,Wnt信号通路在缺血性脑卒中后神经干细胞的增殖、迁移及分化过程发挥一定作用,可能是促进缺血性脑卒中后神经发生的通路^[57]。因此通过Wnt信号通路促进骨髓间充质干细胞来治疗脑中风可作为一种思路。

于中枢系统中胚胎时期的脑室下区、海马齿状回颗粒区广泛存在一种哺乳类动物特有的多能细胞NSPCs^[58-59],在缺血性脑卒中状态下,脑室下区也有Wnt/ β -catenin信号通路表达,该通路相应的蛋白表达上调^[60-61],因此,可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路中相应的蛋白表达来促进脑室下区中NSPCs向成熟神经元转化,从而作为治疗脑卒中的一种新策略,也可通过骨髓间充质干细胞移植治疗脑卒中。结合近年来针对神经和血管的整体保护,提出神经血管单元的新模型,发现Wnt信号通路在缺血性脑卒中神经血管单元保护中可能发挥重要作用^[62]。虽然其中的机制尚不清楚,但可通过调控Wnt信号通路中的因子的表达起到保护神经血管单元,可能是一种新的脑卒中治疗策略。

Wnt信号通路与神经系统疾病病理特征及临床症状见表1。

3 讨论和展望 Discussion and prospects

神经系统是生物体中最为复杂的系统之一,具有反射、联系、整合和调节等复杂功能,其病变将影响生命活动的正常进行。Wnt信号通路作为一条多环节、多作用位点的开放通路,是调控细胞生长、增殖、分化的关键途径,近年来的研究证明了该通路在神经系统中具有非常重要的作用。无论是在正常的神经发生、还是神经系统疾病形成和发展过程中,均有Wnt信号通路的参与。但是神经系统疾病发展的不同阶段,Wnt蛋白表达的种类和水平不同,调控的下游靶基因也不尽相同,因此Wnt信号通路在神经系统疾病中发挥着复杂的作用。

文章综述了Wnt信号通路在神经发生和神经系统疾病中的作用机制。通过机制可以靶向性调控Wnt信号通路治疗各神经系统疾病,虽能促进神经功能修复和延缓病程的发展,但其有效性和安全性尚需研究证实。目前可知,Wnt信号通路能介导在脑室下区、海马齿状回颗粒区中神经干细胞的更新分化,在神经系统疾病发生的状态下,神经干细胞可分化为所需类型神经元,从而发挥作用,但其有效性和安全性尚待研究证实。目前治疗神经系统退行性疾病主要的手段依旧是延缓病程的发展,而不能可逆性的治疗。对于脑卒中,神经元因缺血

缺氧大量凋亡,由大量的胶质细胞填充,目前的治疗方法,重在保护发病初期对受损的神经元,从而降低因神经系统受损导致严重后遗症的程度。因此,急需寻求新的方法来治疗神经系统疾病。

未来有可能将Wnt信号通路诱导神经干细胞的自我更新及分化,与神经干细胞分化为所需成熟神经元类型两种机制相互补充,应用于神经系统疾病。未来的研究应集中在寻找更有效、更安全的促进神经干细胞分化的方法,以及更加稳定的定向诱导的方式。此外,通过将神经干细胞移植入受损组织,并加以诱导,产生所需的神经类型,再加以Wnt信号通路的定向调控发挥对应的神经功能,也是值得研究的方向。

致谢: 感谢云南省第一人民医院普外科郭建辉主任和杨金伟老师对此次研究的支持与帮助。

作者贡献: 李力燕进行实验设计,实验实施为王先斌,实验评估为汤红艳,资料收集为李兴统、代云飞、张同,王先斌成文,李力燕审核。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(31560295)”、“云南省卫生计生计划项目(2014NS202)”、“昆医联合专项(2015FB098)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 所有作者声明在课题研究和文章撰写过程,不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Salinas PC. Wnt signaling in the vertebrate central nervous system: from axon guidance to synaptic function. Cold Spring Harb Perspect Biol.2012;4(2). pii: a008003.
- [2] Harrisonuy SJ, Pleasure SJ. Wnt signaling and forebrain development. Cold Spring Harb Perspect Biol.2012;4(7):a008094.
- [3] Clevers H,Nusse R.Wnt/ β -Catenin Signaling and Disease. Cell.2012; 149(6):1192-1205.
- [4] Mohammed MK,Shao C, Wang J,et al. Wnt/ β -catenin signaling playsan ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance. Genes Dis.2016;3(1):11-40.
- [5] Rennoll S, Yochum G.Regulation of MYC gene expression by aberrant Wnt/beta-cateninsignaling in colorectal cancer.World J Biol Chem. 2015;6(4):290-300.
- [6] Bertrand V. β -catenin-driven binary cell fate decisions in animal development. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2016;5(3):377-88.
- [7] 曹昱.神经发生中的Wnt信号通路[J].中国组织工程研究, 2013,17(2): 358-362.
- [8] Song X, Xin N, Wang W, et al. Wnt/beta-catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori gastric carcinogenesis. Oncotarget. 2015;6(34):35579-35588.
- [9] 文静,王建,罗世兰,等.Wnt/ β -catenin 信号通路参与脑缺血后神经血管单元调控及相关药物的研究进展[J].中国药理学通报,2016,32(3): 310-314.
- [10] Prakash S,Swaminathan U.beta catenin in health: A review.J Oral Maxillofac Pathol.2015; 19(2):230-238.
- [11] Fuentes RG,Arai MA,Ishibashi M. Natural compounds withWntsignal modulating activity.Nat Prod Rep. 2015;32(12): 1622-1628.

- [12] Hohendanner F, McCulloch AD, Blatter LA, et al. Calcium and IP3 dynamics in cardiomyocytes: experimental and computational perspectives and approaches. *Front Pharmacol*. 2014; 5:35.
- [13] Endo M, Nishita M, Fujii M, et al. Insight into the role of Wnt5a-induced signaling in normal and cancer cells. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015; 314: 117-148.
- [14] Devenport D. Tissue morphodynamics: Translating planar polarity cues into polarized cell behaviors. *Semin Cell Dev Biol*. 2016; 55: 99-110.
- [15] Carvajal-Gonzalez JM, Mlodzik M. Mechanisms of planar cell polarity establishment in *Drosophila*. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:98.
- [16] Bielen H, Houart C. The Wnt/PCP signaling pathway: Wnt regulation of neurogenesis through tissue patterning, proliferation, and asymmetric cell division. *Dev Neurobiol*. 2014; 74(8): 772-780.
- [17] Nouri N, Patel MJ, Joksimovic M, et al. Excessive Wnt/beta-catenin signaling promotes midbrain floor plate neurogenesis, but results in vacillating dopamine progenitors. *Mol Cell Neurosci*. 2015; 68: 131-142.
- [18] Undi RB, Gutti U, Sahu I, et al. Wnt Signaling: Role in Regulation of Haematopoiesis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016; 32(2): 123-134.
- [19] Kielman MF, Rindap M, Gaspar C, et al. APC modulates embryonic stem-cell differentiation by controlling the dosage of beta-catenin signaling. *Nature Genetics*. 2002; 33(1): 594-605.
- [20] Du Y, Zhang S, Yu T, et al. Wnt3a is critical for endothelial progenitor cell-mediated neural stem cell proliferation and differentiation. *Mol Med Rep*. 2016; 14 (3): 2473-2482.
- [21] Liu X, Yun F, Shi L, et al. Roles of Signaling Pathways in the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(15): 6201-6206.
- [22] Wu J, Saintjeannet JP, Klein PS. Wnt-frizzled signaling in neural crest formation. *Trends in Neurosciences*. 2003; 26(26): 40-45.
- [23] Mayor R, Theveneau E. The role of the non-canonical Wnt-planar cell polarity pathway in neural crest migration. *Biochem J*. 2014; 457(1): 19-26.
- [24] Hall AC, Lucas FR, Salinas PC. Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by Wnt-7a signaling. *Cell*. 2000; 100(5): 525-535.
- [25] 王建材, 冯达云, 李洋, 等. DKK1 对慢性吗啡和纳洛酮处理的培养海马神经元树突棘的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(1): 1-6.
- [26] Bian WJ, Miao WY, He SJ, et al. A novel Wnt5a-Frizzled4 signaling pathway mediates activity-independent dendrite morphogenesis via the distal PDZ motif of Frizzled 4. *Dev Neurobiol*. 2015; 75(8): 805-822.
- [27] Martin L, Latypova X, Terro F. Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2011; 58(4): 458-471.
- [28] 霍江涛, 张小乔, 严洁, 等. wnt 信号传导通路在阿尔茨海默病中的作用[J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 709-716.
- [29] Inestrosa NC, Varela-Nallar L. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease. *J Mol Cell Biol*. 2014; 6(1): 64-74. 215-227.
- [30] 姚宏波, 廉洁, 张善强, 等. 基于 wnt 信号通路研究骨髓基质干细胞对阿尔茨海默病的治疗作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(48): 62.
- [31] Chacn MA, Varelalallar L, Inestrosa NC. Frizzled-1 is involved in the neuroprotective effect of Wnt3a against Aβ oligomers. *J Cell Physiol*. 2008; 217(1): 215-227.
- [32] Magdesian MH, Carvalho MM, Mendes FA, et al. Amyloid-beta binds to the extracellular cysteine-rich domain of Frizzled and inhibits Wnt/beta-catenin signaling. *J Biol Chem*. 2008; 283(14): 9359-9368.
- [33] Inestrosa NC, Montecinosoliva C, Fuenzalida M. Wnt Signaling: Role in Alzheimer Disease and Schizophrenia. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012; 7(4): 788-807.
- [34] Li B, Zhong L, Yang X, et al. Wnt5A Signaling Contributes to Aβ-Induced Neuroinflammation and Neurotoxicity. *Plos One*. 2011; 6(8): e22920.
- [35] De Ferrari GV, Papassotiropoulos A, Biechele T, et al. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(22): 9434-9439.
- [36] Folwell J, Cowan CM, Ubhi KK, et al. A β exacerbates the neuronal dysfunction caused by human tau expression in a *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010; 223(2): 401-409.
- [37] Xu J, Zhang R, Zuo P, et al. Aggravation Effect of Isoflurane on Aβ-Induced Apoptosis and Tau Hyperphosphorylation in PC12 Cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2012; 32(8): 1343-1351.
- [38] Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2008; 104(6): 1433-1439.
- [39] Kramer T, Schmidt B, Lo MF. Small-Molecule Inhibitors of GSK-3: Structural Insights and Their Application to Alzheimer's Disease Models. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 2012: 381029.
- [40] Maesako M, Uemura K, Kuzuya A, et al. Gain of function by phosphorylation in Presenilin 1-mediated regulation of insulin signaling. *J Neurochem*. 2012; 121(6): 964-973.
- [41] Caricasole A, Copani A, Caraci F, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain. *J Neurosci*. 2004; 24(26): 6021-6027.
- [42] Rosi MC, Luccarini I, Grossi C, et al. Increased Dickkopf-1 expression in transgenic mouse models of neurodegenerative disease. *J Neurochem*. 2010; 112(6): 1539-1551.
- [43] Zhou Y, Lou Y, Dai J. Axonal and dendritic changes are associated with diabetic encephalopathy in rats: an important risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013; 34(4): 937-947.
- [44] 王薇, 张海廷, 王淑辉, 等. 阿尔茨海默病与 Wnt 信号通路及神经干细胞的关系[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(19): 3566-3572.
- [45] Kojovic M, Higgins A, Jahanshahi M. In Parkinson's disease striatal stimulation enhances responsiveness of movement initiation speed to high reward value. *Neuropsychologia*. 2016; 89: 273-280.
- [46] Okada Y, Murata M, Toda T. Effects of levodopa on vowel articulation in patients with Parkinson's disease. *Kobe J Med Sci*. 2016; 61 (5): E144-154.
- [47] Sancho RM, Law BK. Mutations in the LRRK2 Roc-COR tandem domain link Parkinson's disease to Wnt signaling pathways. 2009; 18(20): 3955-3968.
- [48] Wang W, Yang Y, Ying C, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3β protects dopaminergic neurons from MPTP toxicity. *Neuropharmacology*. 2007; 52(8): 1678-1684.
- [49] Petitpaillet A, Brau F, Cazareth J, et al. Involvement of cytosolic and mitochondrial GSK-3β in mitochondrial dysfunction and neuronal cell death of MPTP/MPP-treated neurons. *Plos One*. 2009; 4(5): e5491.
- [50] 张凯辉, 徐宝山, 杨强. 骨髓间充质干细胞在多种疾病治疗中的应用进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(21): 3400-3406.
- [51] Kernie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*. 2010; 37(37): 267-274.
- [52] Kreuzberg M, Kanov E, Timofeev O, et al. Increased subventricular zone-derived cortical neurogenesis after ischemic lesion. *Experimental Neurology*. 2010; 226(1): 90-99.
- [53] 李慧, 黄景阳, 陈海丽, 等. 缺血性卒中后大鼠海马 Wnt7b 的表达[J]. 山东大学学报: 医学版, 2013, 51(2): 7-11.
- [54] Mastroiacovo F, Busceti CL, Biagioni F, et al. Induction of the Wnt antagonist, Dickkopf-1, contributes to the development of neuronal death in models of brain focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29(2): 264-276.
- [55] Shuster A, Ben-Zur T, Melamed E, et al. Wnt Signaling Enhances Neurogenesis and Improves Neurological Function after Focal Ischemic Injury. *Plos One*. 2012; 7(7): e40843.
- [56] Calió ML, Marinho DS, Ko GM, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells decreases oxidative stress, apoptosis, and hippocampal damage in brain of a spontaneous stroke model. *Free Radic Biol Med*. 2014; 70: 141-154.
- [57] 张慧玲, 彭会珍, 陈素艳, 等. Wnt 信号通路在缺血性卒中后神经发生中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(17): 2922-2923.
- [58] Aimone JB, Li Y, Lee SW, et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 991-1026.
- [59] De La Rosa-Prieto C, De Moya-Pinilla M, Saiz-Sanchez D, et al. Olfactory and cortical projections to bulbar and hippocampal adult-born neurons. *Front Neuroanat*. 2015; 9: 4.
- [60] Kriska J, Honsa P, Dzamba D, et al. Manipulating Wnt signaling at different subcellular levels affects the fate of neonatal neural stem/progenitor cells. *Brain Res*. 2016; 1651: 73-87.
- [61] Inestrosa NC, Varela-Nallar L. Wnt signaling in neuronal differentiation and development. *Cell Tissue Res*. 2015; 359(1): 215-223.
- [62] 张东圆, 李明, 王正刚, 等. 缺氧诱导因子-1α 在缺血性卒中模型中介导神经干细胞作用机制的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(3): 319-322.