

# 内源性干细胞修复脑损伤的研究进展

郭芮兵 综述, 徐格林 审校

**【摘要】** 神经干细胞对机体的自我修复起着重要的作用。脑损伤可以促发脑内神经干细胞增殖产生新生的神经元, 神经生长类因子可以促进这种新生。并且, 脑组织的损伤能够刺激新生神经元向损伤区迁移, 迁移到损伤区的这些新生细胞有可能存活并分化为成熟细胞甚至整合进入局部的神经网络, 从而帮助修复损伤的脑组织。由于这种反应尚不足以有效修复缺损的神经元, 进一步明确脑损伤对内源性神经干细胞的影响将有助于找到合适的治疗措施刺激其增殖、迁移和分化从而有效促进神经功能的恢复。

**【关键词】** 脑损伤; 神经元; 干细胞; 增殖; 迁移; 分化

**中图分类号:** R651.15; R338.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-271X(2010)02-0132-05

目前越来越多的证据表明中枢神经系统具有潜在的自我修复能力, 成体脑内海马(包括人类)齿状回的亚颗粒层(subgranular zone, SGZ)和位于前脑侧脑室的室周带(subventricular zone, SVZ)可终生持续产生神经干细胞。这些内源性干细胞能够自我更新, 具有分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞的潜能, 它们为成体脑内的特定部位(海马和嗅球)不断提供新生细胞。研究者们已利用多种脑损伤的动物模型(包括缺血缺氧、癫痫、脑外伤等)揭示了损伤后内源性干细胞增殖、迁移和分化的变化规律, 并探讨了可能的影响机制, 本文就近年来的研究进展做一综述。

## 1 脑损伤后内源性神经干细胞的增殖及其影响因素

**1.1 脑损伤刺激内源性神经干细胞增殖** 大量研究表明脑损伤能够使内源性干细胞的数量增加, 包括大鼠双侧或单侧前脑短暂脑缺血、大鼠皮质局灶缺血<sup>[1]</sup>、猴的半球缺血<sup>[2]</sup>等, 均能观察到缺血损伤后脑内增殖区新生细胞的数量明显提高, 特别在缺血后两周内, 但其后新生细胞的数量逐渐恢复正常。此外, 脑外伤后内源性干细胞的增殖也出现明显增加<sup>[3]</sup>, 机械损伤海马齿状回颗粒层可刺激神经前体细胞增殖<sup>[4]</sup>, 增殖的细胞大部分标有成熟神经元标记物钙结合蛋白。癫痫发作可诱导前脑室管膜下区内的神经元增加, 在某些细胞因子的作用下迁移至异常放电灶, 替代异常神经元, 癫痫持续状态发作可

增加齿状回的神经发生, 然而, 有研究者在额叶癫痫中发现, 新生的神经干细胞也可能致痫<sup>[5]</sup>。在神经变性疾病帕金森病(Parkinson disease, PD)的早期, 局部多巴胺能神经元丢失后, 室管膜下区的神经干细胞被激活, 在因子的引导下靶向性迁移至丢失区, 使神经系统得到一定的修复。在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者中, 局部神经元纤维缠结释放出信号, 激活神经干细胞发生增殖与迁移, 但大部分比较严重的退行性疾病仍不能被修复。

**1.2 影响增殖的几种相关因素** 近期研究提示有多种因子刺激神经增殖, 其中一些对脑损伤后内源性干细胞的增殖起作用, 包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF) 内皮细胞生长因子(endothelium growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、干细胞因子(stem cell factor, SCF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、诱导性一氧化氮合酶(the inducible form of nitric oxide synthase, iNOS)、Wnt 蛋白和凋亡前因子 Bax 等等, 以下将分别叙述。

NGF 对神经系统具有重要的神经营养和促进神经突起生长的生物效应。脑损伤后, NGF 可促进内源性神经干细胞增殖, 保护受损神经元, 促进神经纤维再生, 诱导轴突发育, 从而使受损的神经系统修复。研究发现, 在脑室内连续注射 NGF, 可明显改善重型颅脑损伤婴儿的脑功能, 减少脑软化灶, 改善脑组织局部灌注<sup>[6]</sup>; 有研究者<sup>[7]</sup>向大鼠脑室内注入 NGF 抗体, 结果可使皮质神经元细胞死亡增加, 皮质变薄, 情感和认知功能明显受损, 这说明 NGF 在维持神经元存活及其功能中起着至关重要的作用。

EGF 是一种能够促进神经干细胞增殖的生长因子, 另一个名为肝素接合的 EGF 样生长因子

**基金项目:** 2008 年南京军区科技创新项目面上基金(08MA097)

**作者简介:** 郭芮兵(1977-), 女, 四川南充人, 主治医师, 在读博士, 从事神经内科临床与研究工作

**作者单位:** 210002 江苏南京, 第二军医大学临床医学院(南京军区南京总医院)神经内科

(HB-EGF) 也通过 EGF/ErbB1 受体和 EGF 敏感受体起作用。有研究证实<sup>[8]</sup>, 缺氧后 4~8 小时鼠胚胎皮质培养物中 HB-EGF 的含量即明显增高, 外源性 HB-EGF 能够促进 BrdU 合成到常氧环境培养物中。HB-EGF 作用于侧脑室也能促进 BrdU 合成到 SVZ 和 SGZ 脑区, 且大多数 BrdU<sup>+</sup> (5-溴脱氧尿苷) 细胞是神经元前体细胞。在新生大鼠, HB-EGF 在单侧颈动脉结扎后 16~24 小时于损伤半球的表达明显增加, 表达最强的部位则是梗死灶周边的神经元。这些研究结果提示, EGF 促进缺血损伤后神经前体细胞的增殖。

bFGF 是神经干细胞的生长因子, 一项利用 bFGF 基因敲除鼠进行的研究 bFGF 在缺血损伤后神经前体细胞的增殖中有重要的作用<sup>[9]</sup>。缺血损伤时 bFGF 裸鼠海马区的 BrdU<sup>+</sup> 细胞数正常, 但 MCAO (大脑中动脉阻断法) 后 BrdU<sup>+</sup> 细胞数较未行 bFGF 基因敲除的正常鼠明显减少达 55%。这说明 bFGF 确实在缺血损伤刺激神经前体细胞的增殖中起作用。近期一项研究表明, 脑外伤后脑室内注射 bFGF 能有效促进内源性干细胞的增殖, 并让这些新生的干细胞存活至损伤后 4 周<sup>[10]</sup>。

SCF 也在缺血损伤刺激神经前体细胞的增殖中起作用<sup>[11]</sup>。缺氧后鼠胚胎皮质培养物中 bFGF 和 SCF 的浓度均有增加, 都能够促进 BrdU 合成到常氧环境培养物中。两者的效应不能叠加, 提示二者的作用机制相似。在体试验证实 SCF 的受体—c-kit 受体酪氨酸激酶存在于脑内增殖区, 缺血可以诱导 SVZ 和 SGZ 区表达 c-kit 的细胞数量增加。同时, SCF 能够提高 BrdU<sup>+</sup> 细胞数量, 这些细胞大多为不成熟的神经元细胞。

EPO 是调节缺血损伤后神经前体细胞增殖反应的另一个较强的因子。免疫组化研究显示成体动物 SVZ 区既有 EGF 受体, 又有 EPO 受体<sup>[12]</sup>。体外细胞培养实验中, 单个神经前体细胞能够增殖成为粘在一起的细胞克隆, 这些神经前体细胞能够自我更新, 当初级细胞团被分离后, 它可以增殖为次级细胞团。如果移去培养介质中的促有丝分裂源, 神经前体细胞可以分化成为神经元或胶质细胞。用含有 EPO 的常氧环境培养物或低氧环境培养物能够使神经元的产出率较前高 2~3 倍。缺氧 4 小时, 神经前体细胞培养物中 EPO mRNA 的表达就会明显提高。在体研究显示, EPO 作用于未损伤动物的侧脑室会戏剧性的减少 SVZ 区神经前体细胞的数量, 同时提高背外侧 SVZ 区和 RMS 区 (rostal migratory stream) Mash1 (bHLH 家族成员之一, 参与神经元分

化等) 阳性前体细胞的数量。这些研究证明缺氧时神经前体细胞 EPO 表达上调, EPO 可以促进神经前体细胞分化为神经元, 提示 EPO 可以增强卒中后的神经增殖。

还有一个被证实与缺血损伤后神经增殖有关的因子是 iNOS<sup>[13]</sup>。成年大鼠 MCAO 损伤后同侧 DG 区 iNOS 高水平表达。抑制 iNOS 的活性却不影响其表达能够减少缺血后 BrdU 合成到干细胞中的水平。用 iNOS 基因敲除鼠可以得到相同试验结果, 然而这些动物的梗死面积也明显减小。这个结果使得判断细胞增殖的下降到底是缺乏 iNOS 所致还是损伤减轻所致比较困难。但不管如何, 这提示缺血损伤后还有另一种机制影响着神经增殖。

Wnt 蛋白<sup>[14]</sup> 能够维持缺血后 SVZ 区内源性干细胞的存活并刺激其增殖。凋亡前因子 Bax<sup>[15]</sup> 是影响干细胞存活的一个关键因素, 如果小鼠缺乏 Bax 则脑外伤后干细胞增殖明显增加, 并且它很有可能是通过钾通道的 Kv4 家族起作用。

## 2 脑损伤后内源性干细胞的迁移及其机制

### 2.1 脑损伤促进内源性干细胞向损伤区迁移

脑损伤后增殖只有在新生细胞能够达到细胞缺失的脑区才是有意义的。对此, 已有研究通过观察到新生细胞能够迁移出增殖区而间接证实。对 MCAO 损伤同侧半球 BrdU<sup>+</sup>/DCX<sup>+</sup> (DCX, 一种神经元前体细胞的早期标志物) 细胞的研究发现, 这些前体细胞具有迁移细胞的形态, 能够从 SVZ 区迁移到纹状体区, 而在损伤对侧未见此迁移, 但这种现象提示新生细胞正向损伤区迁移。另有研究观察了 PSA-NCAM (一种迁移细胞表达的粘附分子) 在成年大鼠 MCAO 后的表达变化, 并发现损伤后 3 天该分子在 SVZ 区的表达增加<sup>[16]</sup>。虽然此结论提示新生细胞正从其生发区迁移出来, 但由于缺血损伤还可以刺激星形胶质细胞表达 PSA-NCAM, 因此无法区分这些 PSA-NCAM<sup>+</sup> 细胞到底是神经前体细胞还是星形胶质细胞。为此, 有研究<sup>[17]</sup> 将脂性荧光染料 DiI 于成体大鼠缺血损伤后 2 天注入侧脑室, 注射后 2 天可见 DiI<sup>+</sup> 细胞局限于后室周带区, 而在缺血后 4 周, 许多 DiI<sup>+</sup> 细胞出现在了损伤海马的 CA1 区, 更重要的是, 88% 的 NeuN<sup>+</sup> 细胞也是 DiI<sup>+</sup> 细胞; 在无缺血发生的动物中注射 DiI 后 4 周 DiI<sup>+</sup> 细胞仍局限于后室周带区。这说明缺血后新生细胞确实迁移到了损伤区。

### 2.2 影响迁移的几种相关因素

生长因子中的 NGF 可以促进内源性神经干细胞的迁移, 它仅出现

在迁移期的神经前体细胞,其受体 erb 表达于迁移期的放射状胶质细胞,阻断受体 erb 后,神经前体细胞的迁移受到抑制,完成迁移后的放射状胶质细胞分化为星形胶质细胞。VEGF 也促进内源性神经干细胞的迁移<sup>[18]</sup>,它能够促进支架蛋白(IQGAP1)的表达<sup>[19]</sup>,IQGAP1 本身存在于神经前提细胞和 NSCs(神经干细胞)的胞浆内,但可以同膜整合蛋白相互作用从而参与神经前体细胞的迁移。炎症因子可以作为炎性刺激物使体内原有的神经细胞产生趋化因子参与干细胞的迁移。Belmadani 等<sup>[20]</sup>发现:小鼠的单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)敲除后,神经前体细胞向损伤处的迁移显著减少,表明神经损伤后,炎性细胞促进趋化蛋白(趋化因子)的表达,引导干细胞的迁移。脑外伤后,局部神经组织发生变性,诱发炎症反应,通过一些炎症因子及趋化因子的表达,激活神经干细胞的迁移。许多炎症因子还可以作为炎性刺激物使体内原有的神经细胞产生趋化因子参与干细胞的迁移,一些炎性刺激物如:IFN- $\gamma$ 、gp120(一种包膜糖蛋白)可激活小胶质细胞和星形胶质细胞合成大量趋化因子、细胞因子,参与神经前体细胞的迁移<sup>[21]</sup>。

Slit 蛋白可以通过排斥作用指导 SVZ 区神经前体细胞的迁移;reelin 蛋白可促进神经干细胞在接受新的信息后向特定部位迁移并分化为有功能的成熟细胞。脑缺血后,新生细胞 PSA-NCAM 表达增加与新生细胞的迁移有关,如果用 PSA-NCAM 受体的阻断剂或者剔除 PSA-NCAM 的基因均会阻碍新生细胞的迁移。而脑外伤后神经干细胞的迁移可能与外伤刺激干细胞受体 C-kit 的激活有关。

### 3 脑损伤后神经前体细胞存活并分化为成熟细胞

一些研究探讨了缺血后新生细胞是否能够长期存活并分化为成熟细胞。有研究在成年大鼠 MCAO 后第 1 周内注射 BrdU,然后分析这些 BrdU<sup>+</sup> 细胞损伤后 4 周时的变化<sup>[22]</sup>。该研究发现,损伤侧纹状体 BrdU<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup> 细胞数量较对侧或正常对照组增加 31 倍,而细胞密度之间的差异甚至比绝对细胞数之间的差异更大,这是因为缺血损伤将部分受损的纹状体分割成了小块。BrdU<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup> 细胞的密度在第 4 周时比在第 2 周时高了 9.7 倍,提示前体细胞在这 4 周的损伤恢复期中不断的成熟。BrdU<sup>+</sup>/DCX<sup>+</sup> 细胞同时表现为 Meis2 和 Pbx(两种发育中纹状体细胞的标志物)染色阳性,也提示神经前体细胞正在损伤的纹状体中成熟。此外,在损伤后第 5 周,42% BrdU<sup>+</sup>/NeuN<sup>+</sup> 细胞还表达 DARPP-32(一种

纹状体成熟中间神经元的标志物)。这些都说明纹状体中有部分新生细胞发育成为具备该区域细胞相应特征的成熟细胞。对于海马的研究也发现了类似的结果。

上述研究证明了缺血后部分新生细胞能够发育成为成熟的神经元,但这还是不够的,还需要对这些细胞进行更长时间的观察,因为这些细胞要和脑内局域其他细胞形成功能联系还需要更长的时间。虽然目前的研究集中于神经元的新生,有研究提示其他类型的细胞也在损伤修复中起作用。对星形胶质细胞在缺血损伤后的反应已有较多了解,而对少突胶质细胞却知之甚少。有研究表明缺血损伤后 2 周内可见梗死灶周边少突胶质细胞前体细胞数量明显增多,但这些细胞的作用却仍不明确。

影响分化的几种相关因素:脑损伤后内源性神经干细胞的分化与环境密切相关,它们可以在神经营养因子的控制下分化成一定种类的神经细胞。许多神经营养因子可以通过与神经干细胞上特异受体的结合激活细胞内信号促使细胞分化。脑梗死后可诱导产生神经营养因子,如脑源性神经营养因子(BDNF)、bFGF、NGF 等。每种神经营养因子均有不同时间和区域分布的特点。睫状神经细胞营养因子(CNTF)的含量在一过性 MCAO 120 分钟后 2 天明显增高,且在额叶、顶叶和枕叶处含量增加。CNTF 可促使神经干细胞分化为星形胶质细胞和小胶质细胞,与梗死后病灶区星形细胞增加有关。有学者证实,在大鼠 MCAO 后,海马 bFGF 增加,并促使神经干细胞分化为神经元。bFGF 在神经干细胞增殖的早期阶段发挥促有丝分裂的作用,使神经干细胞获得对另一作用更强的促有丝分裂因子表皮生长因子的反应性;而表皮生长因子在神经干细胞增殖后期发挥作用<sup>[23]</sup>,转化生长因子  $\beta 1$ (TGF $\beta 1$ )可促进干细胞的分化并远离细胞分裂池向损伤处迁移<sup>[24]</sup>。

### 4 增强神经前体细胞对脑损伤的反应可以促进功能恢复

脑损伤后外源性因子对神经前体细胞增殖和成熟的促进作用提示这些因子可以用来治疗脑损伤。研究表明<sup>[17]</sup>,在缺血损伤的第 2~5 天将 bFGF 和 EGF(两种神经前体细胞的促有丝分裂原)注入侧脑室能够促进神经前体细胞的增殖,并且,这些增殖的神经前体细胞有一半以上表达 NeuN,能够存活 6 个月。还有研究证实生长因子可以促进缺血后新生的细胞整合进入海马区局部神经环路。在缺血后经过较长时间的恢复,用 MAP2(微管相关蛋白 II)和

synapsin 1 (突触蛋白-I) 对海马的 CA1 区进行染色,发现生长因子处理后树突和突触的数量明显增多,其突触形成乃通过电子显微镜观察而证实。通过将逆行示踪剂注射到海马回下脚标记 CA1 区的 BrdU<sup>+</sup> 细胞,证实新生神经元在生长因子作用下整合进了适当部位。

脑损伤后的功能恢复是治疗之最终目的。Nakatomi 等<sup>[17]</sup> 利用电生理学技术对海马薄片培养物检测后发现,缺血损伤后局部的突触后电位较假手术对照组明显减弱。损伤后经生长因子干预的缺血动物其局部场电位较对照组相有所增高。神经功能评估也证实生长因子干预的缺血动物明显恢复。缺血可以使动物的认知功能明显下降,这可以通过莫里斯水迷宫试验(一种检测动物认知功能的试验)来证实。通过动物试验发现,动物训练 1 周时,缺血损伤后的动物(不论是否给予生长因子)较正常动物有明显的缺陷;而动物训练 7 周时,缺血损伤后给予生长因子的动物表现与正常动物相同,而缺血损伤后未给予生长因子的动物仍表现出明显的认知功能障碍,这可能与生长因子促进神经增殖有关。

## 5 展望

综上所述,神经干细胞对机体的自我修复起着重要的作用,脑损伤能够刺激内源性干细胞的增殖并能促进增殖的干细胞向损伤区迁移,虽然这种增殖和迁移仅发生在损伤早期。此外,他们还能分化为成熟的神经元细胞<sup>[25]</sup>。这些研究为脑损伤患者带来了曙光,但问题在于,这些新生细胞的存活率仅为 20%,其中又只有 0.2% 能够替代缺血后死亡的细胞<sup>[21]</sup>。因此,目前的主要任务是弄清楚内源性干细胞对各种损伤反应的细胞及分子机制。包括分析反应期参与的特殊分子和影响内源性神经干细胞最终分化的局部因素。一旦弄清楚这些机制,就能提供明确的治疗措施,这将为脑损伤的远期恢复提供更好的治疗,很可能会戏剧性的改善因脑损伤而致残的患者的生活质量。总之,内源性干细胞为治疗各种脑损伤提供了广阔的前景。

## 【参考文献】

- [1] Chesselet MF. Mechanisms of subventricular zone expansion after focal cortical ischemic injury[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 488(2):201-214.
- [2] Tonchev AB, Yamashita T, Zhao L, et al. Proliferation of neural and neuronal progenitors after global brain ischemia in young adult macaque monkeys[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23(2):292-301.
- [3] Chirumamilla S, Sun D, Bullock MR, et al. Traumatic brain injury induced cell proliferation in the adult mammalian central nervous system[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(6):693-703.
- [4] Dash PK, Mach SA, Moore AN. Enhanced neurogenesis in the rodent hippocampus following traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Res*, 2001, 63(4):313-319.
- [5] Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy-Behav*, 2009, 14(Suppl 1):65-73.
- [6] Chiaretti A, Antonelli A, Genovese O, et al. Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Neurol Res*, 2008, 30(3):223-228.
- [7] Mashayekhi F. Neural cell death is induced by neutralizing antibody to nerve growth factor: an in vivo study[J]. *Brain Dev*, 2008, 30(2):112-117.
- [8] Jin K, Mao XO, Sun Y, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor: hypoxia-inducible expression in vitro and stimulation of neurogenesis in vitro and in vivo[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(13):5365-5373.
- [9] Yoshimura S, Takagi Y, Harada J, et al. FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(10):5874-5879.
- [10] Sun D, Bullock MR, McGinn MJ, et al. Basic fibroblast growth factor-enhanced neurogenesis contributes to cognitive recovery in rats following traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1):56-65.
- [11] Jin K, Mao XO, Sun Y, et al. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(3):311-319.
- [12] Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, et al. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24):9733-9743.
- [13] Zhu DY, Liu SH, Sun HS, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(1):223-229.
- [14] Morris DC, Zhang ZG, Wang Y, et al. Wnt expression in the adult rat subventricular zone after stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 418(2):170-174.
- [15] Shi J, Miles DK, Orr BA, et al. Injury-induced neurogenesis in Bax-deficient mice: evidence for regulation by voltage-gated potassium channels[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(12):3499-3512.
- [16] Sato K, Hayashi T, Sasaki C, et al. Temporal and spatial differences of PSA-NCAM expression between young-adult and aged rats in normal and ischemic brains[J]. *Brain Res*, 2001, 922(1):135-139.
- [17] Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors[J]. *Cell*, 2002, 110(4):429-441.
- [18] Tieron MC, Rossel M, Moepps B, et al. Molecular interaction between projection neuron precursors and invading interneurons via S

Y Mneural progenitors in vivo and vascular endothelial growth factor triggered neural progenitor migration in vitro [J]. J Neurosci, 2007, 27(17):4716-4724.

[19] Gong X, He X, Qi L, et al. Stromal cell derived factor-1 acutely promotes neural progenitor cell proliferation in vitro by a mechanism involving the ERK1/2 and PI-3K signal pathways[J]. Cell Biol Int, 2006, 30(5): 466-471.

[20] Belmadani A, Tran PB, Ren D. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation[J]. J Neurosci, 2006, 26(12): 3182-3191.

[21] Fansa H, Keilhoff G. Comparison of different biogenic matrices seeded with cultured Schwann cells for bridging peripheral nerve defects[J]. Neurol Res, 2004, 26 (2): 167-173.

[22] Arvidsson A, Collin T, Kirik D, et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke [J]. Nat Med, 2002, 8(9):963-970.

[23] Tarasenko YI, Yu Y, Jordan PM, et al. Effect of growth factors on proliferation and phenotypic differentiation of human fetal neural stem cells [J]. J Neurosci Res, 2004, 78(5):625-636.

[24] Choi Y, Borghesani PR, Chan JA, et al. Migration from a mitogenic niche promotes cell-cycle exit [J]. J Neurosci, 2005, 25(45): 10437-10455.

[25] 王毓斌, 陈斌. 成体生殖干细胞研究进展[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(4): 438-442.

(收稿日期:2010-01-15)

(本文编辑:潘雪飞)

## Stomatin 在哺乳动物机械感觉传导中的作用

王雁<sup>1</sup>, 崔宇辉<sup>2</sup> 综述, 张金涛<sup>1</sup> 审校

**[摘要]** Stomatin(红细胞膜蛋白 7.2b)最先在遗传性口形红细胞增多症患者的红细胞膜上发现该蛋白缺失。之后的研究表明, stomatin 及其同源物在不同种属的各种组织中广泛表达,并在胆固醇丰富的微区——脂筏中发挥重要功能,例如参与调节离子通道、调节细胞骨架等等。大量实验结果证实,秀丽隐杆线虫 stomatin 同源物 MEC-2 在线虫的机械感觉传导中发挥重要作用,提示在哺乳动物中 stomatin 可能也发挥相同的作用。最近有关 stomatin 与机械感觉传导的研究也越来越多。本文就 stomatin 及其在哺乳动物机械感觉传导中的作用进行简要介绍。

**[关键词]** stomatin;哺乳动物;神经元;机械感觉传导;脂筏蛋白

**中图分类号:** R339.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-271X(2010)02-0136-04

1982 年,mentzer 的实验室首先在 2 例遗传性口形红细胞增多症患者的红细胞膜上发现一种分子量约 30kd 的蛋白缺失,将其命名为 stomatin 或红细胞膜蛋白 7.2b。遗传性口形红细胞增多症是一种常见的遗传性红细胞膜先天缺陷疾病,由于该蛋白的缺失,患者的红细胞膜表现出对钠、钾一价阳离子的异常通透性,导致细胞内水容量异常<sup>[1]</sup>。因此, stomatin 最初被认为是调节红细胞离子通道的蛋白。随后的研究发现, stomatin 功能极为广泛,特别是它在哺乳动物机械感觉传导方面的作用也逐渐引起关注。

### 1 stomatin 的结构与功能调控

**1.1 stomatin 的结构与分布** 人类 stomatin 基因 EPB72/STOM 位于染色体 9q34.1 上<sup>[1]</sup>,共包含 7 个外显子。第一外显子编码 N 末端区域(这里没有信

号序列),第二外显子编码 N 末端后的疏水区,之后的 5 个外显子编码 C 端区域。其中,第七外显子是最大的外显子,包含大于 2kb 的 3'-非编码区(3'-untranslated region, 3'-UTR)。stomatin 基因的启动子序列是一个管家基因,这可能是 stomatin 在各种组织中广泛表达的原因。

stomatin 蛋白由 288 个氨基酸组成,其 C 端和 N 端都朝向胞质,并具有穿膜蛋白的结构。一级结构显示(图 1), stomatin 蛋白的 N 端由 24 个氨基酸残基组成。紧接着是一个由 29 个氨基酸残基组成的疏水性穿膜区域,它使蛋白以发夹样结构锚定在细胞膜上<sup>[2]</sup>;疏水区 C 端是一个 CRAC(cholesterol recognition/interaction amino acid consensus)样的模序,它可能是 stomatin 结合胆固醇的区域,并在 stomatin 与细胞膜微区——脂筏(lipid raft)相关联的过程中发挥作用。CRAC 区之后是一个 SPFH/PHB 区,该区域由于在 stomatin 同源或相关蛋白(stomatin, prohibitin, flotillin, HflC/K/prohibitin)中结构保守而得名。SPFH/PHB 区对胆固醇膜脂质有亲和力,可作

**作者简介:** 王雁(1981-),女,山西介休人,硕士,从事神经系统疾病和细胞信号转导方面的研究

**作者单位:** 1. 271000 山东泰安,解放军 88 医院神经内科; 2. 200233 上海,上海市第六人民医院神经外科