

· 综 述 ·

转化生长因子-β1 与认知障碍的相关性研究进展

薛志远, 徐 平

[摘要] 认知障碍指与学习、记忆、语言、思维、情感等有关的大脑高级智能加工过程出现异常,导致注意障碍、记忆障碍、执行障碍等,已经成为严重的社会公共健康问题,但目前仍缺乏安全有效疗法。转化生长因子 β1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1) 是 TGF-β 家族中的最重要成员之一,可通过多种途径改善认知功能,为认知障碍的治疗提供新的策略。作者对 TGF-β1 在认知障碍中的作用研究进展进行综述。

[关键词] 认知障碍;转化生长因子-β1;神经递质;肠道菌群;脂联素

[中图分类号] R749.8

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2019)03-0186-03

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.03.015

Advances research on the relationship between transforming growth factor-β1 and cognitive dysfunction

XUE Zhiyuan, XU Ping

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

[Abstract] Cognitive dysfunction refers to abnormalities in the brain's advanced intelligent processing processes related to learning, memory, language, thinking and emotion, which led to attention, memory and executive dysfunction. It has become a serious social public health problem, but it still lacks of safe and effective therapy. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) is one of the most important members of the TGF-β family, which can improve cognitive function through various ways and provide new strategies for the treatment of cognitive dysfunction. This paper reviews the research progress of the role of TGF-β1 in cognitive dysfunction.

[Key words] Cognitive dysfunction; Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1); Neurotransmitters; Gut microbial; Adiponectin

转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)是一种多功能的细胞因子,能够调节多种生理和病理过程,如参与胚胎发育、间质纤维化、肿瘤发生发展和炎症修复反应等。TGF-β1 作为 TGF-β 家族成员之一参与中枢神经系统疾病发生发展,如脑肿瘤、神经炎症、脑积水等。近年来 TGF-β1 与认知障碍的相关性引起广泛重视,作者从 TGF-β1 的生物学特征及对认知障碍的调节途径等方面进行综述。

1 TGF-β1 生物学特征以及在中枢神经系统中的作用

TGF-β 家族由缪勒氏管抑制质、骨形成蛋白、活化素、抑制素等 40 多种相关蛋白组成,迄今为止在哺乳动物共发现 4 种 TGF-βs 异构体:TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3 和 TGF-β1β2。TGF-βs 蛋白由 2 个分子量为 12.5 kDa 的亚单位借二硫键连接成双体产生,在人体中 TGF-βs 起初转录翻译生成的是含 400 氨基酸残基的前体分子(per-pro-TGF-β),在分泌前裂解掉一个信号肽生成非活性状态的多肽链前体

(pro-TGF-β)^[1],在离子强度改变、蛋白水解酶或者酸化的作用下,pre-pro-TGF-β N 端部分氨基酸残基被切除,转化为具有 112 氨基酸残基的活性 TGF-βs^[2]。TGF-β1 是 TGF-β 家族中的最重要成员之一,激活 TGF-β1 通过 3 种典型受体(TβR I、TβR II、TβR III)作用于靶细胞。活性的 TGF-βs 与 TβR II 结合后构象将发生改变,并与 TβR I GS 结构域结合形成 TβR II-TGF-β-TβR I 复合物,TβR II 通过自身磷酸化激活自身提高对 TGF-βs 的结合力并产生丝氨酸/苏氨酸磷酸转移酶的活性,使 TβR I 的 GS 结构域磷酸化激活,导致 TβR I 特异性的识别和激活下游信号分子 SMAD 蛋白家族,从而调控多种基因及生物学的表达。在中枢神经系统 TGF-β1 广泛分布于海马、中央核、杏仁核、中脑、脑桥和延髓网状结构等。TGF-β1 在神经系统中的生理作用复杂且广泛,如:促进神经再生、延缓神经元死亡、为神经元提供营养和代谢支持、改善突触重塑、参与多种信号转导等,但具体机制尚未完全清楚。Taylor 等^[3]研究发现 TGF-β1 可促进小胶质细胞的稳态和发育,调节小胶质细胞表型并维持免疫耐受,是神经炎症免疫的“调解员”,此外,少突胶质细胞前体细胞可通过调控 TGF-β1 维持血脑屏障的完整性^[4]。

[作者单位] 563000 贵州 遵义,遵义医科大学附属医院神经内科 (薛志远,徐 平)

2 TGF- β 1 与认知功能障碍的相关性

首先, TGF- β 1 在脑组织内含量丰富, 分布于与学习记忆相关的海马区。突触是神经元之间信号传递、结构和功能的连接点, 在神经系统的发育成熟和学习记忆等生理过程中起着至关重要的作用, 而 TGF- β 1 被认为是促进突触形成所必须的分子^[5]。其次, TGF- β 1 在认知障碍疾病中容易被激活并参与病理生理学过程, 例如: 在阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 中 TGF- β 1 信号转导的缺乏与 A β 病理学和神经纤维缠结形成有关, TGF- β 1 通过诱导 CDK 抑制 p21 和 p27 的表达促进有丝分裂后神经元分化对抗 A β 毒性发挥神经保护作用之一。另外, TGF- β 1 可通过 PI3K 促进 tau-磷酸化酶、糖原合酶激酶合成来预防 A β 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化^[6]。卒中可伴有认知障碍, Yu 等^[7]在缺血性脑卒中模型中发现 TGF- β 1 可缩小梗死灶面积, 对脑组织起保护作用, 提示 TGF- β 1 可能是缺血性脑损伤的治疗靶点。总而言之, 认知功能障碍的发病机制复杂, TGF- β 1 通过多种途径参与认知功能的调节。

3 TGF- β 1 参与调节认知障碍的途径

3.1 TGF- β 1 与突触可塑性 突触可塑性指一定条件下通过调整其形态而改变功能的能力, 海马长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是突触可塑性的一种表现形式, 被证实为学习和记忆的分子底物^[8]。TGF- β 1 是神经保护和营养因子, 在突触传递中发挥作用, Caraci 等^[9]发现在野生小鼠体内外源性补充 TGF- β 1 能够将早期 LTP 转化为晚期 LTP, 应用特定的 TGF- β 1 抑制剂 SB431542 阻断内源性 TGF- β 1 信号通路将损害小鼠 LTP 和物体识别记忆, 这说明 TGF- β 1 在 LTP 和记忆的生理机制中潜在作用。也有研究证实 TGF- β 1 调节特异性发育阶段的颗粒细胞发育, 形成兴奋性突触, 调节突触蛋白的表达^[10]。在海马 CA1 区, 突触后致密物与 NMDA 受体之间的相互作用的变化, 将直接影响哺乳动物的学习和记忆等认知功能的改变, 而 TGF- β 1 可促进神经元树突向外生长, 增强谷氨酸诱发电流, 改变离子型 NMDA 受体在海马中的表达和功能^[11]。

3.2 TGF- β 1 与小胶质细胞 小胶质细胞作为中枢神经胶质细胞的重要成员之一, 通过 NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、MAPK 信号通路、JAK-STAT 信号通路、PPAR 信号通路、Notch 信号通路对神经炎症调控。TGF- β 1 是小胶质细胞发挥功能和成熟的关键调节因子^[12], 研究发现 TGF- β 1 抑制胶质细胞和 T 细胞介导的神经炎症, 从而减轻 AD 相关的神经变性^[13]。帕金森病患者常合并路易体痴

呆, 出现波动性认知功能障碍, Chen 等^[14]发现 TGF- β 1 能降低多巴胺能神经元丢失和胱天蛋白酶-3/9 活化, 且通过 Smad3 信号通路途经抑制小胶质细胞炎症反应在帕金森病中发挥神经保护作用。脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是破坏性脑卒中的一种亚型, 常因高血压导致脑血管破裂引起, 大部分幸存者存在认知功能障碍, 甚至出现痴呆, Taylor 等^[3]研究发现 ICH 后 90 d 患者血浆 TGF- β 1 升高, TGF- β 1 途径激活增加, 小胶质细胞 IL6 基因的表达, 降低 TGF- β 1 在 ICH 后可调节小胶质细胞介导的神经炎症并促进功能认知恢复。TGF- β 1 可通过调节小胶质细胞活化来维持血压平稳^[15]。

3.3 TGF- β 1 与神经递质 多巴胺是中枢神经系统重要的儿茶酚胺类神经递质, 在运动、认知功能中起重要作用。Luo 等^[16]发现 TGF- β 1 可支持调节多巴胺神经元中树突生长, TGF- β 1 mRNA 水平变化对多巴胺神经元及 GABA 能神经元的兴奋性与抑制性平衡产生影响, TGF- β 1 表达增加可逆转小鼠学习缺陷。此外, Tapia-González 等^[17]发现, 在 TGF- β 1/Smad3 信号通路中, 下游 Smad3 在 α -突触核蛋白和多巴胺具有稳态作用, 且 TGF- β 1/Smad3 信号转导途径对神经起保护作用。兴奋性氨基酸类神经递质如谷氨酸等参与突触兴奋传递、学习记忆形成等过程。Koeglsperger 等^[18]发现在中枢神经系统中, TGF- β 1 缺乏导致星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白 GLT-1 和 GLAST 丧失, 导致小鼠海马区谷氨酸摄取减少, 并且 TGF- β 1 可减弱海马神经元中 GluN2B 介导的钙信号来维持神经元的存活及突触重塑。同样, 乙酰胆碱是中枢胆碱能系统中另一种影响认知功能的重要神经递质, TGF- β 1 可通过负反馈机制下调神经激肽 1 受体和毒蕈碱性 ACh 受体的表达^[19]。

3.4 TGF- β 1 与肠道微生物菌群 近年来, 越来越多的研究支持微生物-肠-脑轴的存在, 肠道微生物群可能通过神经、内分泌和免疫途径等影响大脑的功能和行为。TGF- β 家族中 TGF- β 1 和 TGF- β 2 与肠道微生物菌群组成相关^[20], 肠道内的部分细菌能产生淀粉样蛋白, 如大肠杆菌分泌的淀粉样蛋白与 A β 42 具有相似的分子结构和免疫活性, 通过与小胶质细胞表面的 TLR2 受体结合释放炎症因子加重 AD 脑内的炎症反应^[21], 而 TGF- β 1 可调控小胶质细胞的增殖活化, 这很有可能说明 TGF- β 1、肠道微生物菌群及小胶质细胞之间存在联级反应并参与认知障碍过程。

3.5 TGF- β 1 与脂联素 脂联素是由脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白。在大脑海马区脂联素受体含量

丰富,脂联素可通过与脂联素受体结合,激活中枢神经系统的信号通路参与调节大脑功能。Waragai等^[22]研究发现高水平脂联素可延缓AD进展。此外,有研究报道阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴有认知障碍患者血清脂联素含量降低^[23]。研究证实,在AD、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴有认知障碍患者体内存在复杂神经炎症反应,小胶质细胞是大脑免疫反应的第一道防线,可通过腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)等信号通路调节神经炎症,而程捷瑶等^[24]发现脂联素可通过激活AMPK信号通路降低TGF- β 1含量来抑制TGF- β 1/Smad3通路。因此脂联素极有可能通过AMPK-TGF- β 1-小胶质细胞途径实现对认知障碍的调节。

综上所述,认知障碍的病理生理机制复杂,TGF- β 1可通过多种途径调节改善认知功能,未来也许它将成为各种类型认知障碍的共同治疗靶点,真正实现TGF- β 1在认知障碍方面的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Beyer TA, Narimatsu M, Weiss A, et al. The TGF β superfamily in stem cell biology and early mammalian embryonic development [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(2):2268-2279.
- [2] Xu Q, Kopp JB. Retinoid and TGF- β families: crosstalk in development, neoplasia, immunity, and tissue repair [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 287-294.
- [3] Taylor RA, Chang CF, Goods BA, et al. TGF- β 1 modulates microglial phenotype and promotes recovery after intracerebral hemorrhage [J]. *J Clin Invest*, 2016, 127(1):280-292.
- [4] Seo JH, Maki T, Maeda M, et al. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- β signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e103174.
- [5] Feng Z, Ko CP. Schwann cells promote synaptogenesis at the neuromuscular junction via transforming growth factor-beta1 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(39):9599-9609.
- [6] Bosco P, Ferri R, Salluzzo MG, et al. Role of the transforming-growth-factor- β 1 gene in late-onset Alzheimer's disease: implications for the treatment [J]. *Curr Genomics*, 2013, 14(2):147-156.
- [7] Yu Y, Li J, Zhou H, et al. Functional importance of the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway in oxygen-glucose-deprived (OGD) microglia and rats with cerebral ischemia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116:537-544.
- [8] Wang Y, Zhu G, Briz V, et al. A molecular brake controls the magnitude of long-term potentiation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3051.
- [9] Caraci F, Gulisano W, Guida CA, et al. A key role for TGF- β 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11252.
- [10] Araujo AP, Diniz LP, Eller CM, et al. Effects of transforming growth factor beta 1 in cerebellar development: role in synapse formation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:104.
- [11] Bae JJ, Xiang YY, Martinez-Canabal A, et al. Increased transforming growth factor- β 1 modulates glutamate receptor expression in the hippocampus [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3(1):9-20.
- [12] Neidert N, von Ehr A, Zöller T, et al. Microglia-specific expression of Olfml3 is directly regulated by transforming growth factor β 1-induced Smad2 signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1728.
- [13] Chen JH, Ke KF, Lu JH, et al. Protection of TGF- β 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A β 1-42--induced Alzheimer's disease model rats [J]. *Plos One*, 2015, 10(2):e0116549.
- [14] Chen X, Liu Z, Cao BB, et al. TGF- β 1 neuroprotection via inhibition of microglial activation in a rat model of Parkinson's disease [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(3):433-446.
- [15] Li Y, Shen XZ, Li L, et al. Brain transforming growth factor- β resists hypertension via regulating microglial activation [J]. *Stroke*, 2017, 48(9):2557-2564.
- [16] Luo SX, Timbang L, Kim JI, et al. TGF- β signaling in dopaminergic neurons regulates dendritic growth, excitatory-inhibitory synaptic balance, and reversal learning [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(12):3233-3245.
- [17] Tapia-González S, Giráldez-Pérez RM, Cuartero MI, et al. Dopamine and α -synuclein dysfunction in Smad3 null mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6:72.
- [18] Koeglsperger T, Li S, Brenneis C, et al. Impaired glutamate recycling and GluN2B-mediated neuronal calcium overload in mice lacking TGF- β 1 in the CNS [J]. *Glia*, 2013, 61(6):985-1002.
- [19] Fong G, Backman LJ, Alfredson H, et al. The effects of substance P and acetylcholine on human tenocyte proliferation converge mechanistically via TGF- β 1 [J]. *Plos One*, 2017, 12(3):e0174101.
- [20] Sitarik AR, Bobbitt KR, Havstad SL, et al. Breast milk transforming growth factor β is associated with neonatal gut microbial composition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(3):e60-e67.
- [21] Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD) [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:9.
- [22] Waragai M, Adame A, Trinh I, et al. Possible involvement of adiponectin, the anti-diabetes molecule, in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4):1453-1459.
- [23] Hobzová M, Salzman R, Stejskal D, et al. Serum adiponectin level in obstructive sleep apnea: relation of adiponectin to obesity and long-term continuous positive airway pressure therapy [J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(1):130-134.
- [24] 程捷瑶, 王美娟, 马红, 等. 脂联素通过腺苷酸激活蛋白激酶途径抑制大鼠肝星状细胞氧化应激并调控转化生长因子 β 1 和I型胶原表达 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(1):69-72.