

- 治疗糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 205-208.
- [19] Mäkinen J, Karmi A, Hannukainen JC, et al. Intestinal insulin resistance associated with obesity and type 2 diabetes[C]. 47th EASD Annual Meeting Lisbon, Portugal, 2011; 12-16.
- [20] Švehlíková E, Zahiragic S, Pieber TR, et al. Improved glucose metabolism early after gastric bypass surgery relies primarily on enhanced insulin sensitivity[C]. 47th EASD Annual Meeting Lisbon, Portugal, 2011; 12-16.
- [21] Laferrère B. Effect of gastric bypass on the incretins[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(6 Pt 2): 513-517.
- [22] Laville M, Disse E. Bariatric surgery for diabetes treatment: why should we go rapidly to surgery[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(6 Pt 2): 562-563.
- [23] Decoda Study Group. BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians[J]. Obesity, 2008, 16(7): 1622-1635.
- [24] Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ, et al. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery[J]. Obesity, 2010, 18(5): 865-871.
- [25] Birkmeyer NJO, Dimick JB, Share D, et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in michiganet[J]. JAMA, 2010, 304(4): 435-442.
- [26] ADA. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33(Suppl 1): S11-61.
- [27] IDF. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2011, 28(6): 628-642.

(收稿日期: 2011-11-03 修回日期: 2012-02-16)

· 综 述 ·

## FOXO3a 与神经细胞的相关研究进展

贺永刚<sup>1</sup>, 赵 薇<sup>2</sup>, 曾常茜<sup>2</sup>, 曹 岩<sup>2</sup>综述, 尹家俊<sup>1△</sup>审校

(1. 大连大学附属中山医院普外二科, 大连 116001; 2. 大连大学医学院, 辽宁省生物有机化学重点实验室, 大连 116622)

关键词: FOXO3a; 神经细胞; 凋亡

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.031

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2533-03

FOX 转录因子是 2000 年命名的一个新的蛋白质家族, 在转录调控机体生长发育、代谢、细胞周期、凋亡等方面起重要作用。其中研究最深入的是 O 亚家族(FOXO)。目前已知哺乳动物中 FOXO 家族有 4 个成员, 即 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和 FOXO6。他们定位于不同的染色体上, 由不同的基因编码<sup>[1-2]</sup>。最近研究发现, 去磷酸化状态的 FOXO3a 可促进神经细胞凋亡, 在 PI3K-Akt 通路激活时亦发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>。

### 1 FOXO3a 的结构特点

分为 17 个亚家族, FOX 蛋白的共同特征是具有一个高度保守的 DNA 结构域, 称为 FOX 结构域, 该结构域由 110 个氨基酸残基组成, 折叠成 3 个  $\alpha$  螺旋、3 个  $\beta$  折叠、1 个环状结构和 C 末端。FOXO3a 定位于 6 号染色体, 其 cDNA 全长 2.8 kb, 包括 3 个外显子, 2 个内含子, 共编码 673 个氨基酸。其结构域中的  $\alpha$  螺旋是识别 DNA 特异序列的部位, C 末端含一个 PKB 磷酸化位置和 14-3-3 蛋白结合基序, 形成螺旋结构插入 DNA, C 末端作为核定位信号, 对 FOXO3a 蛋白与 DNA 结合形成复合物的稳定性起重要作用<sup>[5]</sup>。

### 2 FOXO3a 的活性调节

#### 2.1 FOXO3a 的上游调节

**2.1.1 FOXO3a 的磷酸化修饰** FOXO3a 是 PI3K-Akt 信号通路下游的重要转录因子, 磷酸化的 PI3K 激活 Akt, Akt 直接磷酸化 FOXO3a 的 3 个保守丝氨酸/苏氨酸残基: Thr32、Ser253 及 Ser315, 使其与胞核内结构蛋白 14-3-3 特异性结合, 并从细胞核转运至细胞质, 经过泛素化修饰而降解, 失去正常的转录活性, 最终促进细胞增殖。当 AKT 途径被抑制时, 去磷酸化的 FOXO3a 大部分进入细胞核, 调节不同的凋亡靶目标, 导致细胞凋亡<sup>[6]</sup>。Jover-Mengual 等<sup>[7]</sup> 通过 Western blot

和免疫荧光染色发现, 大鼠脑缺血模型中, FOXO3a 去磷酸化, 在细胞核内大量表达, 海马 CA1 区神经细胞凋亡增多; 活化 PI3K-Akt 通路, FOXO3a 磷酸化, 核内表达减少, 海马 CA1 区神经细胞凋亡减少。表明 FOXO3a 的转录后磷酸化受 PI3K-Akt 通路调节。

**2.1.2 FOXO3a 的乙酰化修饰** 乙酰化/去乙酰化是一种非常重要的共价修饰, 它能调控转录因子的活性, 与细胞凋亡密切相关。FOXO3a 在胞核内主要受 p300 的乙酰化修饰和 SIRT1 的去乙酰化修饰。FOXO3a 是去乙酰化酶 SIRT1 的下游靶蛋白。文献报道, 在氧化应激状态下, SIRT1 可直接或间接去乙酰化 FOXO3a, 诱导 FOXO3a 引起细胞生长阻滞, 抑制其介导的细胞凋亡过程, 促进细胞存活<sup>[8]</sup>。相反, p300 可乙酰化 FOXO3a, 促进细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

**2.2 FOXO3a 的下游调节** 去磷酸化的 FOXO3a 主要通过上调凋亡前基因 Bim 和非特异性周期依赖性激酶抑制因子 p27Kip1 诱导细胞凋亡。FOXO3a 需在核内与 RUNX3 基因共同作用于 Bim 才可诱导其表达, FOXO3a 直接与 Bim 基因启动子的保守 FOXO-结合元件结合, RUNX3 则与 Bim 启动子中保守的 2 个 RUNX3 结合元件结合, 单独的 RUNX3 或 FOXO3a 均不能激活 Bim, 只有 RUNX3 和 FOXO3a 都与 Bim 结合, 才能激活 Bim, 诱导细胞凋亡<sup>[10]</sup>。此外, FOXO3a 还可在核内上调 p27Kip1 和 Gadd45 $\alpha$ , p27Kip1 可抑制细胞周期蛋白 D1, 使细胞周期停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, Gadd45 $\alpha$  可使细胞周期停留在 G<sub>2</sub>-M 期, 两者上调可诱导细胞生长周期阻滞<sup>[1, 8]</sup>。

### 3 FOXO3a 对神经细胞的作用

**3.1 FOXO3a 的神经保护作用** 巯基特异性抗氧化酶 III (peroxiredoxin III, prx III) 是体内重要的抗氧化酶。Jeong

△ 通讯作者, Tel: 13898420228; E-mail: jiajunyin1106@yahoo. cn.

等<sup>[11]</sup>通过应激大鼠模型研究了 FOXO3a 与 prx III 的关系, 结果发现, 抑制 FOXO3a 可使海马神经细胞中 prx III 表达减少, 线粒体超氧化物歧化酶(mitochondrial superoxide dismutase, Mn-SOD)代偿性增多。说明 FOXO3a 介导 prx III 在神经细胞中表达, 以及 Mn-SOD 在线粒体中表达, 保护神经细胞不受氧化应激损伤。同时, Dick 和 Bading<sup>[12]</sup>通过 siRNA 沉默去磷酸化的 FOXO3a, 发现 FOXO3a 在核内表达减少后海马神经元更能耐受氧化应激损伤。

CXCL12 是趋化因子受体 CXCR4 的配体, 可调节神经祖细胞增殖。Wu 等<sup>[13]</sup>发现, CXCL12 介导的神经祖细胞增殖与 FOXO3a 磷酸化增多有关。运用携带大鼠 FOXO3a 基因的重组腺病毒体外感染大鼠神经祖细胞, 使神经祖细胞核中大量表达 FOXO3a, 发现神经祖细胞增殖受抑制。说明 CXCL12 介导的神经祖细胞增殖依赖于 FOXO3a 磷酸化。

FOXO3a 在周围神经系统中也发挥重要作用。Wang 等<sup>[14]</sup>最近通过 Western blot 研究发现, 小鼠坐骨神经损伤后 FOXO3a 表达明显降低, 且这一表现在施旺细胞中最为显著。用 FOXO3a siRNA 转染施旺细胞, 再用免疫荧光法观察, 结果显示 FOXO3a 可通过 PI3/Akt 通路促进施旺细胞分化, 从而促进周围神经在损伤后自我修复。

此外, Miyawaki 等<sup>[15]</sup>也认为 FOXO3a 在缺血引起的神经细胞凋亡中起重要作用, 可作为治疗海马损伤及认知障碍的靶目标。

**3.2 FOXO3a 的神经损伤作用** 研究发现, 应激引起的神经细胞损伤, 其损伤程度在大脑不同细胞与区域间有差异, 其中海马 CA1 区神经细胞尤其易受损伤, 且随着年龄增长而加剧。Jackson 等<sup>[16]</sup>认为, CA1 区的这种易损性与 FOXO3a 转录因子在 CA1 区大量表达有关。

在低氧缺血大鼠模型中用免疫组化与 Western 检测 PTEN、Akt、FOXO3a 及其靶基因 Bim 的表达, 结果发现, PTEN 可诱导 Akt 和 FOXO3a 去磷酸化, 去磷酸化的 FOXO3a 转录到核内, 上调 Bim 表达, 神经细胞凋亡增加。相反, 抑制 PTEN 可使 Akt 和 FOXO3a 磷酸化作用增强, FOXO3a 从胞核转移到胞质, 引起 Bim 表达下调, 神经细胞凋亡减少。由此可见, PTEN-Akt-FOXO3a 通路与低氧缺血引起的神经细胞凋亡有关<sup>[17]</sup>。

脑损伤时, FOXO3a 也可促进星形胶质细胞增殖, 引起反应性胶质化。Cui 等<sup>[18]</sup>通过 Western blot 和免疫荧光染色发现, 脑损伤后 TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  增多, TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可激活 Akt-FOXO3a 通路, FOXO3a 从细胞核转运到胞质, 失去生物学活性, 阻断其对 p27Kip1 和 Gadd45 $\alpha$  的调节, 导致星形胶质细胞反应性增生, 不利于神经系统的损伤后修复。

#### 4 展 望

近年来, 人们对 FOXO3a 的作用机制研究逐渐从肿瘤细胞转移到了神经细胞, 发现其既可在 PI3K-Akt 通路激活时磷酸化或 SIRT1 调控下去乙酰化, 促进神经细胞存活、增殖; 也可在 PI3K-Akt 通路受抑制时去磷酸化或 P300 调节下乙酰化, 诱导神经细胞凋亡。FOXO3a 对神经细胞作用的具体机制仍有待进一步研究。相信随着研究的不断深入, 人们必将对 FOXO3a 有突破性的了解, 为治疗神经系统疾病找到新靶点。

#### 参考文献:

[1] Fang L, Wang H, Zhou L, et al. Akt-FOXO3a signaling axis dysregulation in human oral squamous cell carcinoma

and potent efficacy of FOXO3a-targeted gene therapy[J]. Oral Oncol, 2011, 47(1):16-21.

- [2] Habashy HO, Rakha EA, Aleskandarany M, et al. FOXO3a nuclear localisation is associated with good prognosis in luminal-like breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(1):11-21.
- [3] Su B, Liu H, Wang X, et al. Ectopic localization of FOXO3a protein in Lewy bodies in Lewy body dementia and Parkinson's disease[J]. Mol Neurodegener, 2009, 4:32-42.
- [4] Qin W, Haroutunian V, Katsel P, et al. PGC-1 $\alpha$  expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia[J]. Arch Neurol, 2009, 6(33):352-361.
- [5] Senf SM, Sandesara PB, Reed SA, et al. p300 Acetyltransferase activity differentially regulates the localization and activity of the FOXO homologues in skeletal muscle[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(6):490-501.
- [6] Peng K, Li Y, Long L, et al. Knockdown of FOXO3a induces increased neuronal apoptosis during embryonic development in zebrafish[J]. Neurosci Lett, 2010, 484(2):98-103.
- [7] Jover-Mengual T, Miyawaki T, Latuszek A, et al. Acute estradiol protects CA1 neurons from ischemia-induced apoptotic cell death via the PI3K/Akt pathway[J]. Brain Res, 2010, 1321:1-12.
- [8] Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans [J]. Curr Eye Res, 2011, 36(5):449-455.
- [9] Shiota M, Yokomizo A, Kashiwagi E, et al. FOXO3a expression and acetylation regulate cancer cell growth and sensitivity to cisplatin[J]. Cancer Sci, 2010, 101(5):1177-1185.
- [10] Vogiatzi P, De Falco G, Claudio PP, et al. How does the human RUNX3 gene induce apoptosis in gastric cancer? latest data, reflections and reactions[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(4):371-374.
- [11] Jeong HJ, Jeong HW, Song SS, et al. Upregulation of peroxiredoxin III in the hippocampus of acute immobilization stress model rats and the FOXO3a-dependent expression in PC12 cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011.
- [12] Dick O, Bading H. Synaptic activity and nuclear calcium signaling protect hippocampal neurons from death signal-associated nuclear translocation of FOXO3a induced by extrasynaptic N-Methyl-D-aspartate receptors[J]. J Biol Chem, 2010, 285(25):19354-19361.
- [13] Wu Y, Peng H, Cui M, et al. CXCL12 increases human neural progenitor cell proliferation through PI3K/Akt-1/FOXO3a signaling pathway[J]. J Neuro Chem, 2009, 109(4):1157-1167.
- [14] Wang Q, Wang Y, Zhou Z, et al. Expressions of forkhead class FOXO3a on crushed rat sciatic nerves and differentiated primary schwann cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(4):509-518.
- [15] Miyawaki T, Ofengeim D, Noh KM, et al. The endogenous inhibitor of Akt, CTMP, is critical to ischemia-in-

duced neuronal death[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(5): 618-626.

[16] Jackson TC, Rani A, Kumar A, et al. Regional hippocampal differences in AKT survival signaling across the lifespan: implications for CA1 vulnerability with aging[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(3): 439-448.

[17] Li D, Qu Y, Mao M, et al. Involvement of the PTEN-AKT-FOXO3a pathway in neuronal apoptosis in develop-

ping rat brain after hypoxia-ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(12): 1903-1913.

[18] Cui M, Huang Y, Tian C, et al. FOXO3a inhibits TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ -induced astrocyte proliferation: implication for reactive astrogliosis[J]. *Glia*, 2011, 59(4): 641-654.

(收稿日期: 2011-09-26 修回日期: 2012-02-16)

## 自发性低颅压综合征的影像学及诊治进展

张丽娜 综述, 陈阳美 审校

(重庆医科大学附属第二医院神经内科 400010)

**关键词:** 自发性低颅压综合征; 体位性头痛; 磁共振成像; 脊髓造影; 脑脊液漏

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.032

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2535-03

自发性低颅压综合征(spontaneous intracranial hypotension, SIH), 又称脑脊液低容量综合征或自发性脊柱脑脊液漏<sup>[1]</sup>, 是一组较少见的临床综合征, 多由自发性脑脊液漏(cerebrospinal fluid leak)导致的脑脊液压力降低所致, 可能的原因包括硬膜撕裂、硬膜囊薄弱、微小的创伤等<sup>[2]</sup>。从 20 世纪 90 年代开始, 人们逐渐对该病有了许多新的认识, 但因其临床表现复杂多样, 极易造成误诊或漏诊。影像学的快速发展在 SIH 的诊断中有着举足轻重的作用。本文将对 SIH 的病因、临床表现及着重对其影像学检查进行总结, 从而有助于对该病及时准确的诊断, 并指导治疗及判断预后。

### 1 SIH 的病因及病理机制

根据 Monroe-Kellie 理论: 颅腔内容积恒定, 脑实质体积、脑脊液容积和颅内血容积三者之和为一常数。任何原因引起的脑脊液容量减少均可导致低颅压。目前, 大多数学者认为自发性脑脊液漏是 SIH 的主要病因。发生脑脊液漏的 SIH 患者中约 2/3 被证实有结缔组织疾病(提示可能存在硬脊膜及视网膜发育不良)<sup>[1]</sup>, 包括马方综合征<sup>[3]</sup>、Ehlers-Danlos 综合征<sup>[4]</sup>、常染色体显性遗传多囊肾<sup>[5]</sup>、自发性视网膜脱离等。另外, 激烈运动、喷嚏、咳嗽、椎体骨刺等可致神经根处蛛网膜破裂或脑膜撕裂, 造成脑脊液外漏引发 SIH<sup>[6]</sup>。有学者提出了 SIH 另外两种可能的发病机制: 脑脊液生产减少及吸收亢进, 但目前尚无资料证实这些机制。

### 2 SIH 的流行病学及临床特征

**2.1 流行病学** SIH 可发生在任何年龄, 发病高峰在 40 岁左右, 女性较为多见, 男女比约为 1:2<sup>[1]</sup>。其年发病率为 5/10 万, 约为自发性蛛网膜下腔出血的 1/2<sup>[7]</sup>。

**2.2 临床表现** SIH 临床表现复杂多样, 多以急性或亚急性起病, 也可缓慢起病。体位性头痛为其特征性表现, 是由脑脊液量减少、压力降低、脑组织移位下沉等使颅内痛敏结构如脑膜、血管、脑神经受牵拉所致。国际头痛协会将此类头痛定义为: 直立后 15 min 内出现或加重, 恢复卧位后 30 min 内消失或减轻的头痛。SIH 患者头痛形式多样, 可为非直立性、慢性每日性、劳累性, 极少数患者出现爆裂样头痛。其他常见临床表现有恶心、呕吐(脑膜受刺激); 头晕, 眩晕(迷路内压力改变); 脑组织下坠压迫脑神经可引起复视(第 III/V 脑神经受压), 听觉过敏, 耳鸣, 耳闷胀感(第 VIII 脑神经), 视物模糊(视神经或视交叉受压), 面部麻木或疼痛(三叉神经受压), 面瘫或面

肌痉挛(第 VII 对脑神经受牵拉)。颈项牵拉感、僵硬和颈强直(颈神经根受压)。极少数病例出现帕金森症状(中脑受压), 痴呆(额叶、颞叶皮质受挤压), 四肢麻痹(脊髓硬脑膜丛扩张), 垂体功能减退症(垂体充血), 意识水平降低甚至昏迷(间脑受压)等<sup>[8]</sup>。

### 3 辅助检查

**3.1 脑 MRI** 脑 MRI 是目前公认的诊断低颅压综合征的首选的无创检查方法。SIH 在 MRI 中的五大典型表现可概括为 SEEPS, 即硬膜下积液(subdural fluid collection)、硬脑膜强化(enhancement of meninges)、静脉窦扩张(engorgement of venous structures)、垂体充血(pituitary hyperaemia)、脑下垂(sagging of brain)<sup>[2]</sup>。

**3.1.1 硬膜下积液** 从 20 世纪 50 年代开始, 人们认识到了硬膜下积液与低颅压的关系。10%~69% 的 SIH 患者可发生硬膜下积液<sup>[9]</sup>, 包括硬膜下血肿及非血性硬膜下积液。大多数情况下, 这些硬膜下积液可视为水囊瘤(hygromas), 表现为双侧薄薄的新月形异常信号, 典型的位于大脑凸面或是后颅窝, 邻近脑组织无明显受压移位。然而, 硬膜下血肿发生占位效应者并不少见<sup>[2]</sup>。通过治疗脑脊液漏后, 大多数硬膜下血肿可自行好转, 仅少数患者需行开颅术或钻孔引流术; 若不处理脑脊液漏, 硬膜下血肿极易复发。

**3.1.2 硬脑膜强化** 硬脑膜强化为 SIH 的 MRI 扫描最常见、特征性改变, 由 Mokri 等<sup>[10]</sup>于 1991 年首次报道。MRI 表现为弥漫性、对称性、可逆性、连续性硬脑膜线样增强, 无软脑膜受累。此表现的病理基础是硬脑膜区域壁薄小血管充血扩张, 通透性增加, 钆在硬脑膜微血管及间隙聚集, 出现双侧幕上、幕下硬脑膜及小脑幕弥漫对称性增强, 由于软脑膜具有血脑屏障而不出现增强表现。有文献报道: 约 20% 的 SIH 患者没有发现弥漫性硬脑膜强化<sup>[2]</sup>。SIH 患者是否出现弥漫性硬脑膜强化与行 MRI 检查的时间及疾病的严重程度有关。Fuh 等<sup>[11]</sup>报道出现弥漫性硬脑膜强化的 SIH 患者与未出现者相比, 出现头痛到行 MRI 检查的时间间隔更长[(20.4±16.3) d vs (6.5±4.4) d]。

**3.1.3 静脉窦扩张** 当脑脊液容量减少时, 静脉系统代偿性扩张, 可表现为硬膜窦饱满, 脑静脉充血扩张, 即静脉扩张征(venous distension sign)。这一特征敏感性高, Farb 等<sup>[12]</sup>报道, 15 例 SIH 患者中有 14 例并发横窦扩张。该征象消失比弥