

toma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(21):4617-4628.

[28] Ryu JH, Chae CS, Kwak JS, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(6): e1001881-e1001881.

[29] Huh YH, Lee G, Lee KB, et al. HIF-2 α -induced chemokines stimulate motility of fibroblast-like synoviocytes and chondrocytes into the cartilage-pannus interface in

experimental rheumatoid arthritis mouse models[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):302.

[30] Yoo S, Takikawa S, Geraghty P, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(1):e1004898.

(收稿日期:2016-06-26 修回日期:2016-08-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.034

经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在神经干细胞增殖和分化中的作用*

朱将虎 综述, 母得志 Δ 审校

(四川大学华西第二医院儿科, 成都 610000)

[关键词] 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路; 神经干细胞; 增殖; 分化

[中图分类号] R741.05

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4858-03

Wnt 信号通路是调控细胞增殖、分化的关键途径, 在胚胎发育中起重要作用。这一通路最早发现于果蝇, 为无翅基因(wingless)^[1]。后来, 在小鼠乳腺肿瘤中发现 int-1 蛋白^[2], 可在细胞间传递增殖和分化信号, 并在小鼠胚胎发育中也有重要作用, 为果蝇无翅基因的同源物^[3], 所以两者统一称为 Wnt 基因家族。

Wnt 信号通路是一条在进化上保守, 且相当复杂的通路, 在细胞增生、细胞分化、细胞形态、细胞黏附、细胞运动和机体发育等过程中起着重要调节作用^[4-7]。特别对外周及中枢神经系统的发育、分化及可塑性等起重要影响。另外, 许多疾病与 Wnt 信号通路的异常也密切相关, 深入研究 Wnt 信号通路, 有助于理解相关疾病情况, 并有望通过调节此通路来辅助诊断或治疗。

Reynolds 等^[8]从成年鼠脑分离出神经干细胞(neural stem cells, NSCs), 突破了成年哺乳动物神经元不能再生的观念。NSCs 是神经系统具有自我更新能力、能产生各种神经细胞(如神经元和各种神经胶质细胞)的多能干细胞, 对神经系统的发生和发育起重要作用。近年研究还发现, 在中枢神经系统损伤性疾病、遗传性神经系统疾病(如亨廷顿舞蹈病)和神经系统退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)等治疗中, NSCs 已展现良好的潜力^[9-12]。NSCs 的增殖和分化受到复杂的调控系统调控, 包括自身基因和外来信号的互相作用。尽管这方面的机制尚未完全研究清楚, 但是目前已证实 Wnt 信号通路对其调控有重要作用。

1 Wnt 信号通路

1.1 基本结构 Wnt 信号通路至少有 4 条: (1) canonical Wnt/ β -catenin pathway(经典 Wnt/ β -连环蛋白信号通路); (2) Wnt/polarity pathway or planar cell polarity pathway(平面细胞极性通路); (3) Wnt/ Ca^{2+} pathway(Wnt/钙离子信号通路); (4) 调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路。而在 NSCs 的分化和增殖中主要涉及经典 Wnt/ β -catenin 信号通路。

目前认为经典 Wnt/ β -catenin 信号通路主要由以下几种成分构成: Wnt 配体, 是一类分泌型且富含半胱氨酸的糖蛋白家族, 即 Wnt 分泌蛋白家族, 如 Wnt1、Wnt3a、Wnt7a 等; Wnt 受体, 即卷曲跨膜受体蛋白(Frizzled, Fz)及低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP); 松散蛋白(dishevelled, Dvl/Dsh), 在胞内起传递 Wnt 信号的作用; 酪氨酸激酶 I α (casein kinase I α , CK I α), 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β), 结肠腺瘤性息肉病基因蛋白(adenomatous polyposis coli, APC), 轴素(Axin), 可形成激酶复合物; β -catenin 是 Wnt 信号向核内传递的关键分子, 无 Wnt 信号时, 被形成的激酶复合物通过磷酸化而降解, 这样细胞中游离的 β -catenin 就维持在低水平; TCF/LEF(T 细胞因子/淋巴增强因子)为转录因子(图 1)。

1.2 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活 近年来研究显示, 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路通过激活核内靶基因的表达调控干细胞系统, 包括皮肤、造血系统和神经系统等^[13-14]。自分泌或旁分泌的 Wnt 蛋白与 Fz 蛋白结合, 促使其与 LRP5/6 相结合, 通过激活 Dvl 蛋白, 将信号传至细胞内, 拮抗了由 CK I α 、GSK-3 β 、APC、Axin 组成的激酶复合物活性; β -catenin 不被降解, 并在细胞质内大量蓄积, 继而进入胞核, 在核内与 TCF/LEF 家族的转录因子结合, 激活 Wnt 信号的相关靶基因转录(图 2)。这一经典信号通路在 NSCs 增殖和分化中起重要作用。

2 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路与 NSCs 增殖

经典 Wnt/ β -catenin 信号能调控 NSCs 增殖。Piccin 等^[15]研究表明, 随着年龄的增长, NSCs 细胞池中干细胞数并未变化, 但其增殖能力减弱, 而幼年小鼠干细胞微环境可以逆转其在老年小鼠中的增殖能力, 深入研究其原因, 发现经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在老年小鼠干细胞微环境中的表达缺失是其 NSCs 增殖能力减弱的原因。Pei 等^[16]发现, NSCs 体外培养体系中, 激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路可刺激其细胞增殖; 同

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81330016); 四川科技厅公益民生项目(2014SZ0149)。 作者简介: 朱将虎(1982-), 主治医师, 在读博士, 主要从事新生儿疾病的研究。 Δ 通讯作者, E-mail: mudz@scu.edu.cn。

样,体内研究也证实,上调 β -catenin 的表达可促使小脑内 NSCs 增殖,但不会因此无限扩增,从而维持了小脑正常的结构和功能。Shin 等^[17]抑制体外培养 NSCs 的 β -catenin 和 TCF 功能,发现可削弱其增殖能力;而在体内,抑制 NSCs 的 β -catenin 和 TCF 功能,则广泛损害了胚胎小鼠大脑皮质的神经发生,提示经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在神经系统胚胎发育初期的重要作用。还有多个研究显示,低氧可激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而使 NSCs 的增殖能力显著提高,但并不影响其细胞活力及干细胞特性;若抑制经典 Wnt/ β -catenin 信号通路,则拮抗了低氧诱导 NSCs 增殖能力的提高^[18-19]。另外,NSCs 在损伤性疾病中,已展示了良好的治疗潜力,但是其增殖能力有限,实际应用也受到很大的限制。Yang 等^[20]通过上调 NSCs 中 Wnt3a 的表达,显著提高其增殖能力,为其应用提供可能。

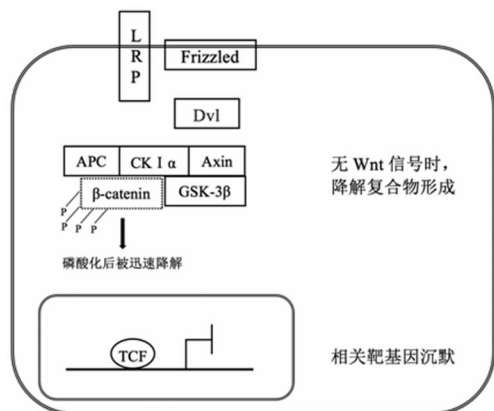


图 1 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路基本结构

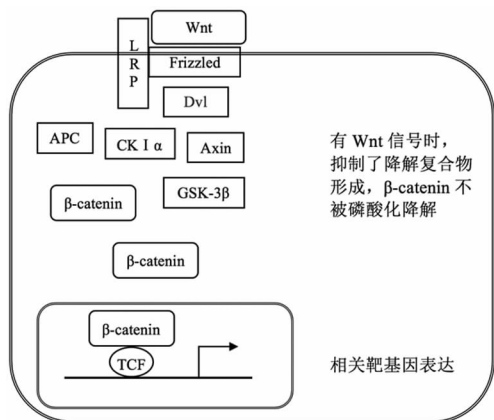


图 2 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路激活示意图

3 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路与 NSCs 分化

大脑不同区域的发育依赖于 NSCs 在特定区域的定位和区域特异性的细胞增殖和分化的调节。Azim 等^[21]通过提高/降低经典 Wnt/ β -catenin 信号通路活性,发现可促进/抑制背侧脑室下区的 NSCs 向谷氨酸能神经元祖细胞分化;相反,提高/降低经典 Wnt/ β -catenin 信号通路则抑制/促进了背侧脑室下区的 NSCs 向氨基酸能神经元祖细胞分化。另外,激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路可显著刺激背侧脑室下区的 NSCs 向少突胶质祖细胞分化,而抑制该通路活性,则不会抑制 NSCs 向少突胶质祖细胞分化。Liu 等^[22]对银杏内酯诱导癌胚细胞向神经元分化的机制进行了研究,结果表明,银杏内酯通过激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导癌胚细胞向神经元分化,

并且有时间和剂量依赖性。进一步研究发现,银杏内酯可使癌胚细胞无活性的磷酸化 GSK-3 β 增多,胞内 β -catenin 降解减少,从而核内 β -catenin 积聚,导致经典 Wnt/ β -catenin 信号通路激活;同时,银杏内酯还可上调 Wnt 配体的表达分泌,进一步促进该信号通路的活化。其诱导癌胚细胞向神经元分化的作用可被经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制剂 XAV939 完全抑制。因此认为,经典 Wnt/ β -catenin 通路可影响神经元的分化,在神经相关疾病治疗方面有潜在应用价值。另外,Wnt7a 对于 NSCs 的自我更新至关重要,缺乏 Wnt7a 可导致大鼠海马内 NSCs 数量显著减少,并且还可影响其成熟分化,导致新生神经元数目也减少;进一步研究发现,Wnt7a 通过调节细胞周期和神经元分化多方面的影响神经发生^[23]。Yang 等^[20]通过上调体外培养 NSCs 中 Wnt3a 的表达,发现不仅可增强其增殖能力,还促进了 NSCs 向神经元分化,显示了其在神经系统损伤性疾病的潜在治疗价值。但是,Pei 等^[16]发现, β -catenin 表达激活后,可促进小脑中 NSCs 的增殖,同时却抑制了其分化功能。总之,经典 Wnt/ β -catenin 信号通路决定 NSCs 分化方向与其所处的发育时期和周围微环境有关。

4 前景与展望

经典 Wnt/ β -catenin 信号通路对 NSCs 的增殖、分化有着重要的影响,但是在 NSCs 增殖和分化之间,以及分化方向,究竟哪种起主导作用,目前尚未完全明确。如果能够明确 Wnt 信号通路对 NSCs 增殖、分化的作用机制,人为控制 NSCs 增殖、分化的各种因素,并对其定向诱导,可为治疗中枢神经系统疾病带来希望。

参考文献

- [1] Sharma RP, Chopra VL. Effect of the wingless (wg1) mutation on wing and haltere development in drosophila melanogaster[J]. Dev Biol, 1976, 48(2): 461-465.
- [2] Van Ooyen A NR, nucleotide sequence of the putative mammary oncogene int-1. Proviral insertions leave the protein-encoding domain intact [J]. Cell, 1984, 39(1): 233-240.
- [3] Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, et al. The drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless[J]. Cell, 1987, 50(4): 649-657.
- [4] Ye B, Hou N, Xiao L, et al. APC controls asymmetric Wnt/ β -catenin signaling and cardiomyocyte proliferation gradient in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 89(Pt B): 287-296.
- [5] Nakashima R, Morooka M, Shiraki N, et al. Neural cells play an inhibitory role in pancreatic differentiation of pluripotent stem cells[J]. Genes Cells, 2015, 20(12): 1028-1045.
- [6] Yu W, Niu W, Wang S, et al. Co-culture with endometrial stromal cells enhances the differentiation of human embryonic stem cells into endometrium-like cells[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 43-50.
- [7] Zhu P, Xu X, Lin X. Both ciliary and non-ciliary functions of Foxj1 confer Wnt/ β -catenin signaling in zebrafish left-

- right patterning[J]. *Biol Open*, 2015, 4(11):1376-1386.
- [8] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system[J]. *Science*, 1992, 255(552):1707-1710.
- [9] Sundberg M, Bogetofte H, Lawson T, et al. Improved cell therapy protocols for Parkinson's disease based on differentiation efficiency and safety of hESC-, hiPSC-, and non-human Primate iPSC-derived dopaminergic neurons[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(8):1548-1562.
- [10] Zhang W, Gu GJ, Shen X, et al. Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3):1282-1292.
- [11] Rossignol J, Fink K, Davis K, et al. Transplants of adult mesenchymal and neural stem cells provide neuroprotection and behavioral sparing in a transgenic rat model of Huntington's disease[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2):500-509.
- [12] Ji G, Liu M, Zhao XF, et al. NF- κ B signaling is involved in the effects of intranasally engrafted human neural stem cells on neurofunctional improvements in neonatal rat Hypoxic-Ischemic encephalopathy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(12):926-935.
- [13] Mazumdar J, O'Brien WT, Johnson RS, et al. O₂ regulates stem cells through Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10):1007-1013.
- [14] Abu-Remaileh M, Gerson A, Farago M, et al. Oct-3/4 regulates stem cell identity and cell fate decisions by modulating Wnt/ β -catenin signalling[J]. *EMBO J*, 2010, 29(19):3236-3248.
- [15] Piccin D, Tufford A, Morshead CM. Neural stem and progenitor cells in the aged subependyma are activated by the young niche[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7):1669-1679.
- [16] Pei Y, Brun SN, Markant SL, et al. WNT signaling in-
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.035
- creases proliferation and impairs differentiation of stem cells in the developing cerebellum [J]. *Development*, 2012, 139(10):1724-1733.
- [17] Shin J, Shin Y, Oh SM, et al. MiR-29b controls fetal mouse neurogenesis by regulating ICAT-mediated Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2014(5):e1473.
- [18] Braunschweig L, Meyer AK, Wagenführ L, et al. Oxygen regulates proliferation of neural stem cells through Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 67(1):84-92.
- [19] Ingraham CA, Park GC, Makarenkova HP, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 induced by Wnt signaling increases the proliferation and migration of embryonic neural stem cells at low O₂ levels[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(20):17649-17657.
- [20] Yang XT, Bi YY, Chen ET, et al. Overexpression of Wnt3a facilitates the proliferation and neural differentiation of neural stem cells in vitro and after transplantation into an injured rat retina[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(2):148-161.
- [21] Azim K, Fischer B, Hurtado-Chong A, et al. Persistent Wnt/ β -catenin signaling determines dorsalization of the postnatal subventricular zone and neural stem cell specification into oligodendrocytes and glutamatergic neurons [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5):1301-1312.
- [22] Liu M, Guo J, Wang J, et al. Bilobalide induces neuronal differentiation of P19 embryonic carcinoma cells via activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(6):913-923.
- [23] Qu Q, Sun G, Murai K, et al. Wnt7a regulates multiple steps of neurogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(13):2551-2559.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2016-08-16)

EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌耐药后的治疗进展*

黎小龙 综述, 朱 冰[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科 400010)

[关键词] NSCLC; 酪氨酸激酶抑制剂; 耐药; 治疗

[中图分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4860-04

肺癌是全球肿瘤致死率最高的恶性肿瘤^[1]。超过 70% 的肺癌患者被发现时已是晚期, 无手术机会。这些患者中, 若一般情况较好, 以铂类为基础的化疗是治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的最好方式^[2-3]。但是, 2008 年美国临床肿瘤学会

的相关 Meta 表明: 化疗相对于保守支持疗法只能延长生存期几个月, 提示化疗的效果到达了一个瓶颈^[3]。随着分子生物学的发展及对肺癌发病机制的进一步探究, 分子靶向治疗正成为热点, 其中研究较为透彻的是针对表皮生长因子受体(EGFR)