

褚云峰,于红燕,杨琪,等. *PTEN* 基因在周围神经损伤修复中的作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 124-130, 136.

Chu YF, Yu HY, Yang Q, et al. Research progress on the mechanism of *PTEN* in the repair of peripheral nerve injury [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 124-130, 136.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.017

PTEN 基因在周围神经损伤修复中的作用机制研究进展

褚云峰¹, 于红燕², 杨琪¹, 彭艳斌¹, 陈仲¹, 于斐^{1,3*}

(1.北京大学深圳医院,广东 深圳 518036;2.滨州市滨城区市立医院,山东 滨州 256600;
3.骨科生物材料国家地方联合工程研究中心,广东 深圳 518036)

【摘要】 周围神经损伤是影响人类健康的重大疾病之一,由于该病损伤修复机制阐述不明,使其治疗效果不佳,也因此成为临床领域骨科医生的治疗难点。近年来,第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, *PTEN*) 在周围神经损伤修复中研究较多,本文就 *PTEN* 基因通过调控周围神经损伤后的突触再生、炎性及免疫反应、神经元凋亡、神经营养相关因子等过程以及核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR)、非受体酪氨酸激酶/信号传导及转录激活蛋白 (Jak/stat)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路的作用影响周围神经损伤后的修复进程作一综述,为相关研究提供便利。

【关键词】 周围神经损伤修复;第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因;作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0124-07

Research progress on the mechanism of *PTEN* in the repair of peripheral nerve injury

CHU Yunfeng¹, YU Hongyan², YANG Qi¹, PENG Yanbin¹, CHEN Zhong¹, YU Fei^{1,3*}

(1. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China. 2. Binchengqu Shili Hospital, Binzhou 256600.
3. National & Local Joint Engineering Research Center of Orthopaedic Biomaterials, Shenzhen 518036)

【Abstract】 Peripheral nerve injury is a major disease. Because the injury and repair mechanisms of the disease are unclear, its treatment is poor. Therefore, peripheral nerve injury has become a difficult point for orthopedics doctors. In recent years, phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (*PTEN*) has been widely studied to repair peripheral nerve injury. Here, we review the mechanism of *PTEN* in regulating synaptic regeneration, inflammatory and immune responses, neuronal apoptosis, neurotrophic related factors, and NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR and Jak/Stat signaling pathways during the repair of peripheral nerve injury to facilitate research.

【Keywords】 peripheral nerve injury repair; *PTEN*; mechanism research

【基金项目】 国家自然科学基金 (82102568, 82102076, 82172432, 82001319); 广东省基础与应用基础研究基金 (2021A1515012586, 2019A1515110983, 2019A1515011290); 白求恩·石药骨质疏松科研基金项目 (G-X-2020-1107-21); 北京大学深圳医院科研启动金项目 (KYQD2021099)。

【作者简介】 褚云峰 (1981—), 男, 副主任医师, 研究方向: 周围神经损伤修复的基础研究。E-mail: fengerhekuangren@163.com

【通信作者】 于斐 (1989—), 男, 博士, 医师, 研究方向: 骨、软骨、周围神经损伤修复的基础研究。E-mail: oscarfyu@163.com

第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, *PTEN*) 是一种具有蛋白和脂质磷酸酶双重活性的抑癌基因, 与肿瘤发生关系密切, 编码属于酪氨酸磷酸酶家族成员的蛋白质, 通过调控细胞的增殖分裂影响肿瘤的进展^[1]。近年研究证实, *PTEN* 基因在生物体周围神经损伤修复中作用明显^[2], 使其在骨科领域备受关注。

周围神经损伤是一种由于解剖性原因和损伤性原因造成的周围神经完整性变化的疾病, 其致病原因众多, 常见于体力劳动者, 可造成严重的功能障碍, 甚至残疾, 给家庭和社会带来沉重的负担, 是骨科领域的棘手问题, 也是我国健康领域亟待解决的重大公共卫生问题。周围神经损伤后, 近远端神经纤维将发生 Wallerian 变性, 随时间的推移分解成小碎片, 并逐步被吞噬细胞清除, 神经修复后要经过变性、再生、跨越神经缝合口及终末器官生长成熟的过程, 才能逐步恢复其支配功能, 因此造成其临床治疗效果不佳。国内外学者证实, *PTEN* 基因与周围神经损伤修复关系密切, 可通过 NF- κ B^[3]、PI3K/AKT/mTOR^[4]、Jak/stat^[5]、MAPK^[6] 等信号通路中因子的改变影响周围神经损伤修复的进程。本文就 *PTEN* 基因在周围神经损伤修复中的作用机制做一综述, 为相关研究提供便利。

1 *PTEN* 基因分子结构

PTEN 是一个由 9 个外显子和 8 个内含子组成的定位于染色体 10q23.3 的 200 kb 的基因^[7], 又被称为 *MMAC1* (mutated in multiple advanced cancer 1) 或 *TEP1* (TGF-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase), 其可编码酪氨酸磷酸酶家族成员相关的由 403 个氨基酸组成的蛋白质, 该蛋白质的分子量为 $58 \times 10^3 \sim 60 \times 10^3$, 由 N 末端、C2 结构域及 C 末端构成。*PTEN* 基因最早发现是作为磷酸酯酶作用行使肿瘤抑制基因的功能而进行研究的, 与细胞生长相关的信号通路关系密切, 可通过调控细胞周期影响到细胞的增殖及分裂^[8]。当肿瘤细胞中 *PTEN* 基因的表达量改变时, 肿瘤细胞的生长、增殖及侵袭能力均受到显著的影响。*PTEN* 基因可通过甲基化、基因突变等方式在膀胱癌^[9]、乳腺癌^[10]、子宫内膜癌^[11] 等肿瘤疾病中起到重要的作用。

2 *PTEN* 基因与周围神经损伤修复

研究显示, *PTEN* 基因也在骨科相关疾病中起

到重要作用, 如周围神经损伤^[12]、骨关节炎^[13]、骨肿瘤^[14] 等。由于其在周围神经损伤后的突触再生^[15]、炎性及免疫反应^[16]、神经元凋亡^[17]、神经营养相关因子调控^[18] 等方面起到重要的作用而备受关注, 成为该领域中的关注焦点。

2.1 *PTEN* 基因对周围神经损伤后修复过程中突触再生的影响

PTEN 基因在周围神经损伤修复中可以通过其翻译后蛋白表达量的降低而促进轴突及髓鞘的再生^[19]。Singh 等^[15] 研究证实, 在糖尿病周围神经病变小鼠模型中, *PTEN* 蛋白上调可以抑制轴突再生, 而体外培养这些小鼠的感觉神经元, 可因 *PTEN* 基因敲除导致神经轴突生长和分支显著增加。Sun 等^[20] 则证实, *PTEN* 和细胞因子信号转导抑制因子 3 (*SOCS3*) 的同时缺失显著地促进了轴突的稳健和持续再生, 而其中激活 mTOR 和 STAT3 通路是维持成人中枢神经系统长距离轴突再生的关键, 是功能恢复的关键步骤, 这在神经损伤修复中起到重要作用。Kar 等^[21] 实验发现, 损伤诱导的 miR-21 和 miR-199a-3p 表达的改变可以通过调节 *PTEN*/mTOR 途径改变整体和轴突内蛋白质合成, 从而改变轴突生长能力。Ohtake 等^[22] 综述他人研究发现, 通过 *PTEN* 条件敲除小鼠模型、短发夹 RNA 敲除 *PTEN* 或通过药理学方法阻断 *PTEN* 基因作用, 能够刺激具有中枢神经系统损伤的幼年或成年啮齿动物的不同程度轴突再生。Liu 等^[23] 发现, 脊髓损伤后, 二十二碳六烯酸 (DHA) 显著上调皮质脊髓神经元中的 miR-21 并下调 *PTEN*, 在损伤后大鼠模型原代皮层神经元中, 可以观察到 DHA 引起 *PTEN* 下调及磷酸化 AKT 的上调, 与此伴随神经轴突的生长。Urban 等^[24] 则通过使用 *PTEN* 拮抗肽 (PAP4) 恢复了颈脊髓损伤后膈肌的功能, PAP4 能够促进损伤呼吸神经元中头端腹侧呼吸组的轴突通过病变处长距离再生, 并与膈肌运动神经元重新连接, 从而影响了膈肌呼吸功能恢复。这些研究也从侧面证实 *PTEN* 基因可以通过调控周围神经损伤修复后的突触再生影响神经功能恢复。

2.2 *PTEN* 基因对周围神经损伤后修复过程中炎性及免疫反应的影响

PTEN 基因在多种疾病中都能够调控炎症反应影响免疫进程。在肝炎症中, *PTEN* 基因介导的蛋白激酶 B/ β -连环蛋白/叉头框转录因子 O 亚族 1 (Akt/ β -catenin/Foxo1) 信号通路在 Toll 样受体 4

(TLR4) 相关先天性免疫调节中起到重要作用^[25]。在免疫相关疾病类风湿性关节炎中, *PTEN* 甲基化能够促进成纤维细胞样滑膜细胞中炎症激活, 造成关节软骨的破坏^[26]。在中医药领域, 补肾活血汤可以通过 PI3K/AKT 途径影响白介素-17A/白介素-17 受体 (IL-17A/IL-17R) 表达, 导致 *PTEN* mRNA 上调, 促进不明原因反复流产患者的蜕膜基质细胞增殖, 这解释了炎症和凋亡关系及母胎界面 Th17/Treg 免疫细胞之间动态平衡失衡机制^[27]。

在周围神经损伤修复过程中, 炎性细胞引起的免疫反应也尤为重要。Smith 等^[28]发现, 早期炎症事件可能会抑制周围神经系统和中枢神经系统损伤后的功能恢复, 免疫相关因子肿瘤坏死因子介导周围神经系统中的神经胶质细胞 (schwann, 又名雪旺细胞) 中损伤诱导的 NF- κ B DNA 结合的快速激活, 并且这些调控与损伤后轴突发芽的抑制有关。Schuld 等^[29]认为, 免疫蛋白酶体可被疾病、氧化应激及炎症因子上调, 在免疫蛋白酶体亚单位缺乏的视神经损伤小鼠模型中, 位于炎症经典通路 NF- κ B 下游及 *PTEN* 基因上游的 AKT 通路受到影响, 参与视神经损伤修复进程。Dodd 等^[16]则认为, *PTEN* 基因缺失能够加快小鼠模型中恶性周围神经鞘瘤这种影响机体免疫炎症的形成, 嵌合多肽阿霉素纳米胶囊药物制剂能够使该模型中阿霉素浓度高于单纯使用阿霉素给药, 这对于纳米包载化疗药物治疗类似肿瘤有重要的意义。Kan 等^[30]发现糖尿病神经病变中微血管病、血栓形成和炎症浸润明显, 伴随缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和 *PTEN* 的上调, 而 CD40 是引起两者上调的关键分子之一。由此可知, 炎性反应和免疫反应在周围神经损伤修复中有重要意义。

2.3 *PTEN* 基因对周围神经损伤后修复过程中神经元凋亡的影响

神经元凋亡是周围神经相关疾病中经常出现的一个进程, 对其机制阐述有临床意义。周围神经损伤通常会伴有缺血缺氧性损伤, 尤其是当合并血管损伤时, 可引起神经元凋亡, Cong 等^[17]发现, 皮肤前体来源的雪旺细胞的细胞外小泡, 对暴露于氧糖剥夺条件下感觉神经元的存活和恢复意义重大, 这一过程可能与 miR-21-5p/*PTEN*/PI3K/Akt 轴有关。Zhang 等^[31]通过观察 Withaferin A 这种从催眠睡茄 (*Withania somnifera*) 中提取的甾体内酯对中风后神经元的作用, 发现该物质可以抑制 *PTEN* 基因

的表达, 并通过激活 PI3K/AKT 信号通路等作用抑制神经元的凋亡。Song 等^[32]通过实验证实, *PTEN* 磷酸酶代表了大鼠神经系统神经元存活和凋亡信号通路之间的一种新的转化, *PTEN* 的抑制可以活化脑源性神经营养因子磷酸化 AKT 的能力, 并使基底前脑神经元免受前神经营养因子介导的凋亡。李丛琴等^[33]认为, 运动训练可以通过抑制 *PTEN* 通路的激活而减少海马齿状回区域凋亡蛋白的表达, 减轻神经元凋亡并且减少大鼠抑郁程度。林平等^[34]则证实, 神经生长因子过表达联合 *PTEN* 基因敲减可以提升大鼠骨髓间充质干细胞的生存能力及分化为神经元样细胞的能力, 有利于神经元的再生从而提升周围神经再生能力。周坤等^[35]则发现, 甲氨蝶呤腹腔注射有利于急性脊髓损伤大鼠脊髓组织中 *PTEN* 及衰老凋亡相关因子 Bax 和 Caspase-3 的表达量降低, 从而保护了神经组织, 这样也证实了 *PTEN* 基因下调对神经元的保护作用。

2.4 *PTEN* 基因对周围神经损伤后修复过程中神经营养相关因子调控的影响

机体内有多种神经相关的营养因子, 如神经生长因子 (NGF)^[36]、脑源性神经营养因子 (BDNF)^[37]、睫状神经生长因子 (CTNF)^[38]、神经营养因子 3 (NT-3)^[39]、胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF)^[40]等, 这些神经营养相关的因子在周围神经损伤修复中也起到一定的作用。本课题组前期研究证实, 大鼠坐骨神经钳夹伤后的早期阶段, CTNF 大致呈现出逐步上升的趋势^[38]; 当使用小分子多肽 NP1 肌间隙单次注射治疗坐骨神经钳夹伤时, 与损伤后注射生理盐水组相比, β -NGF 的表达量明显上调, 周围神经损伤也得到一定程度的修复^[41]。Sultan 等^[42]将牙髓干细胞 (DPSC) 和三叉神经节神经元细胞 (TGNC) 共培养, 发现 DPSC 可以通过调控 NGF、BDNF、NT-3 和 GDNF 表达影响 TGNC 的存活和再生, 在三叉神经无细胞修复中起重要作用。Liu 等^[43]通过生物信息学分析相关研究证实, *PTEN* 和 BDNF 均可作为大鼠脊髓损伤后 microRNA 的靶点进行疾病的治疗。而且 *PTEN* 抑制剂可以模拟人参皂苷 Rg1 的作用上调海马区 BDNF 和 ProBDNF 的表达, 进而改善小鼠中神经相关的记忆问题^[44]。Cho 等^[45]发现, 脊髓损伤可导致膀胱功能障碍, 此时相关组织中 BDNF 和 NGF 过度表达, 使用 *PTEN* 抑制剂后, 膀胱功能改善, 同时减弱了相关因子的过度表达。陈歆维^[18]发现, 喉返神经损伤修

复过程中 *PTEN* 基因起到负向调控作用,当敲减 *PTEN* 基因后,BDNF 和 GDNF mRNA 的表达量上调,激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路并实现喉返神经修复。也由此可知,神经相关的营养因子能够参与周围神经损伤修复的进程。

3 *PTEN* 基因通过相关信号通路的作用对周围神经损伤修复的影响

周围神经损伤后的修复机制仍不清楚,只有对其机制了解清楚才能更好的治疗该病。在周围神经损伤修复过程中,*PTEN* 基因可以通过多条信号通路的作用影响损伤后的修复进程,如 NF- κ B^[3]、PI3K/AKT/mTOR^[4]、Jak/stat^[5]、MAPK^[6]等(表 1)。

3.1 *PTEN* 基因通过 NF- κ B 信号通路对周围神经损伤修复的影响

NF- κ B 信号通路是一条与炎症关系密切的通路,参与机体的应激和损伤反应,其本身是蛋白因子转录家族,主要包括 p50、p52、p65、RelB、c-Rel 5 个亚单位。由于周围神经损伤修复过程中炎症反应明显,故该信号通路参与其中^[46]。

Wang 等^[3]发现,健康雪旺细胞的外显体(SC-Exos)对糖尿病周围神经病变具有治疗作用,在这一过程中,SC-Exos 尾静脉注射治疗小鼠 2 型糖尿病周围神经病变时,逆转了 miR-21、27a、146a、*PTEN* 及 NF- κ B 的表达,进而起到治疗作用。王寻等^[47]证实,星形胶质细胞缺氧模型内 *PTEN* 诱导假定激

酶 1(*PINK1*)沉默后 NF- κ B 信号通路的活性明显降低,使缺血神经元的凋亡升高,从而证实 *PINK1* 介导缺氧损伤时星形胶质细胞对神经元具有保护作用。赵敏^[48]也认为,脂多糖处理过的海马神经元细胞,神经元不是神经炎症反应中的被动者,这一过程 TLR4 介导的 *PTEN*/PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路激活后,TNF- α 和 IL-1 β 等因子表达上调,最终参与了神经炎症反应。王泽夏^[49]则发现,天然中药小分子化合物姜黄素对神经胶质瘤的增殖、迁移、侵袭和凋亡具有影响,在细胞中,10 μ mol/L 以上的姜黄素能够抑制胶质母细胞瘤细胞株的增殖,在降低其迁移和侵袭能力的同时促进了细胞凋亡,在裸鼠皮下成瘤模型中也抑制了瘤的生长,这一过程中姜黄素抑制 NF- κ B 蛋白表达,但促进 *PTEN* 蛋白的表达。由此可知,NF- κ B 信号通路介导的炎症反应在 *PTEN* 基因的影响下参与周围神经损伤修复的进程。

3.2 *PTEN* 基因通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对周围神经损伤修复的影响

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡、葡萄糖转运中起到重要的作用,该通路与 *PTEN* 基因关系密切,参与多种神经相关疾病,如缺血性中风^[50]、脊髓损伤^[51]、帕金森病^[52]等。

该通路在周围神经损伤修复中作用明显。Xin 等^[4]发现,在大鼠中风模型尾静脉注射 miR-17-92

表 1 *PTEN* 基因在周围神经损伤修复过程中起作用的机制途径

Table 1 Mechanism and pathway of *PTEN* gene in the repair of peripheral nerve injury

信号通路名称 Name of signaling pathways	起作用的因子 Active factors	对周围神经损伤修复的影响 Effect on the repairing of peripheral nerve injury
NF- κ B	<i>PTEN</i> 、p65、miR-21、miR-27a、miR-146a、 <i>PINK1</i> 、PI3K、AKT, etc	TLR4、TNF- α 、IL-1 β 、神经元缺血凋亡,神经炎症反应,神经胶质细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡等 Neuronal ischemia, apoptosis, neuroinflammatory response, glial cell proliferation, migration, invasion and apoptosis, etc
PI3K/AKT/mTOR	<i>PTEN</i> 、PI3K、AKT、mTOR、miR-17-92、Nf1、RAS、IL-6, etc	轴突髓鞘重塑,神经肌肉接头发育和成熟,神经突起生长,神经胶质细胞自噬,神经纤维鞘瘤细胞增殖等 Axon myelin remodeling, neuromuscular junction development and maturation, neurite growth, glial autophagy, neurofibroma cell proliferation, etc
Jak/Stat	<i>PTEN</i> 、Jak、Stat、RhoA、Rock、GABAAR、ICER、SOCS3, etc	神经元固有再生及轴突再生,皮质脊髓束突触形成,神经系统内吞和降解内化受体等 Intrinsic regeneration of neurons and axon regeneration, synaptic formation of corticospinal tract, endocytosis and degradation of internalized receptors in nervous system, etc
MAPK	<i>PTEN</i> 、ERK、JNK、SAPK、p38、BMK1、Nf1、Sprouty、RAS、RAF、MEK、MAPK、PI3K、AKT、L1、CK2 α 、p53、MAP、miR-370、miR-143、miR-181a、miR-145, etc	神经胶质细胞存活,神经系统保护,神经鞘瘤细胞增殖,神经纤维瘤细胞增殖等 Glial cell survival, nervous system protection, schwannoma cell proliferation, neurofibroma cell proliferation, etc

慢病毒,可增加缺血边界区神经轴突和髓鞘的密度,这种增强轴突髓鞘重塑的作用可能是通过 *PTEN* 下调诱导的 PI3K/Akt/mTOR 通路激活实现的,从而证实 MiR-17-92 簇能够促进中风后功能的恢复。Li 等^[53]则证实,雪旺细胞中神经纤维蛋白 1 (*Nf1*) 和 *PTEN* 的条件性失活导致神经肌肉接头异常成熟,这一过程是由于 RAS/PI3K/AKT/mTOR 信号通路过度活跃造成的,这一通路对神经肌肉接头的发育及随后的肌肉成熟意义重大。Leibinger 等^[54]认为,高表达的 IL-6 联合视网膜神经节细胞特异性敲除 *PTEN* 基因可通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活促进神经突起生长,从而发现了治疗视神经损伤的新方法。彭湃等^[55]实验研究说明,右美托咪定联合放疗与单纯放疗相比,可以通过抑制 *PTEN*/Akt/mTOR 增强神经胶质瘤细胞的自噬与放疗敏感性,这一过程中 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平降低,细胞凋亡率及 *PTEN* 蛋白的水平升高。Bradt Möller 等^[56]则认为,*PTEN* 在恶性神经纤维鞘瘤组织中的表达量明显低于神经纤维瘤和正常组织,使用 mTOR 相关制剂与辛伐他汀合用,能够起到协同抗细胞增殖的作用。

3.3 *PTEN* 基因通过 Jak/Stat 信号通路对周围神经损伤修复的影响

Jak/Stat 信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路,参与免疫调节、细胞增殖分化及凋亡等生物学过程。该通路同样对神经相关疾病进程起到重要的作用,如慢性青光眼早期的视神经头胶质细胞增殖^[57]、坐骨神经瓦勒变性的损伤修复^[58]等。

Lu 等^[59]发现,*PTEN*/mTOR、Jak/Stat、DLK/JNK 信号轴在哺乳动物成年成熟神经元的固有再生能力及轴突再生中起到重要作用。Zareen 等^[5]认为,皮质脊髓束受损时,慢性刺激将 *PTEN* 转变为非活性磷酸化形式,此时受损神经轴突向生长状态过度,选择性阻断 Jak/stat 信号通路并不消除刺激依赖性轴突发芽,而是阻止了慢性运动皮质刺激产生的皮质脊髓束突触前位点增加,证实了 Jak/Stat 信号通路在活动依赖性皮质脊髓束突触形成中的重要作用。Riffault 等^[60]确认,RhoA-Rock-*PTEN* 途径能够降低神经系统中典型抑制性神经递质 GABA 的 A 型受体(GABAAR)的磷酸化水平,进而影响神经功能并触发内吞和降解内化受体;JAK-STAT-ICER 途径则在这一过程中受到影响,减少

GABAAR 的合成。Gallaher 等^[61]则在小鼠模型中看到,*PTEN* 基因缺失能够增强坐骨神经损伤后轴突的再生,当合并 *SOCS3* 双基因缺失时,再生能力更强,而 Jak/Stat 信号通路在坐骨神经损伤后早期阶段内被激活,但损伤后 7 d 时该通路恢复到基线水平。因而我们可知道,*PTEN* 基因能够通过激活或抑制 Jak/Stat 信号通路调控周围神经损伤修复。

3.4 *PTEN* 基因通过 MAPK 信号通路对周围神经损伤修复的影响

MAPK 是一组进化保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,在哺乳动物中有四种类型的 MAPK 级联通路,研究最广的是 ERK1/ERK2 (p42/p44) 激酶,此外 JNK/SAPK、p38 和 BMK1 均为其级联通路。该通路在细胞增殖、分化、转化及凋亡等过程中至关重要^[62]。

Zhang 等^[6]通过酪氨酸激酶通路的活性程度,发现了成人弥漫性胶质瘤聚集的分子表征亚群,确定了与 *NF1*、*Sprouty* 和 *PTEN* 共表达的胶质瘤基因模块,从而使 WHO II-IV 级成人弥漫性胶质瘤能够从 5 个独立数据集中聚集成两个亚型,分别与 RAS-RAF-MEK-MAPK 级联和 PI3K-AKT 通路相关,这项研究有助于解释该类型胶质瘤患者的存活情况,并从微环境相关层面研究胶质瘤的进展。Wang 等^[63]则发现,右旋美托咪定这种 α_2 肾上腺素能受体激动剂能够通过保护神经,起到治疗衰老大鼠的认知功能障碍的作用,这一过程中右旋美托咪定能够抑制异氟醚所致认知损害大鼠组织中 *PTEN* 和 p38 MAPK 蛋白的表达,并激活 p-AKT 蛋白表达。Farid 等^[64]则认为,恶性周围神经鞘瘤这种罕见病中,*PTEN* 功能丧失,MAPK 通路活性上调,从而为该类疾病患者的治疗护理提供了理论基础。Wang 等^[65]实验证实,细胞粘附分子 L1 通过激活 CK2 α 刺激神经细胞生成,这一过程导致 *PTEN* 和 p53 下调,同源 src/MAP 激酶信号通路参与这一过程。也有研究全面描述了丛状神经纤维瘤中 microRNA 的表达情况,发现丛状神经纤维瘤中 *PTEN* mRNA 表达降低,该病中参与 RAS-MAPK 通路的四种 miRNA (miR-370、miR-143、miR-181a 和 miR-145) 出现异常表达^[66]。

4 结语与展望

当前的研究中,周围神经损伤修复的机制并不明确,临床医生无法针对性的用药促进其损伤后的修复进程,使该病的治疗效果不佳。研究证实,

PTEN 基因在周围神经损伤修复中起到重要作用, 它可以通过调控周围神经损伤后的突触再生、炎性及免疫反应、神经元凋亡、神经营养相关因子等过程以及 NF- κ B、PI3K/AKT/mTOR、Jak/stat、MAPK 等信号通路的作用, 影响周围神经损伤后的修复。由于 *PTEN* 基因功能多样且复杂, 需要更多的研究论述其在周围神经损伤修复中的作用机制, 从而为临床治疗该病提供实验依据。

参考文献:

- [1] Csolle MP, Ooms LM, Papa A, et al. PTEN and other PtdIns (3,4,5)P 3 lipid phosphatases in breast cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9189–9212.
- [2] Ye K, Yu J, Li L, et al. Microvesicles from schwann-Like cells as a new biomaterial promote axonal growth [J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(2): 291–302.
- [3] Wang L, Chopp M, Szalad A, et al. Exosomes derived from schwann cells ameliorate peripheral neuropathy in type 2 diabetic mice [J]. Diabetes, 2020, 69(4): 749–759.
- [4] Xin H, Liu Z, Buller B, et al. MiR-17-92 enriched exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells enhance axon-myelin remodeling and motor electrophysiological recovery after stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(5): 1131–1144.
- [5] Zareen N, Dodson S, Armada K, et al. Stimulation-dependent remodeling of the corticospinal tract requires reactivation of growth-promoting developmental signaling pathways [J]. Exp Neurol, 2018, 307: 133–144.
- [6] Zhang W, Lv Y, Xue Y, et al. Co-expression modules of NF1, PTEN and sprouty enable distinction of adult diffuse gliomas according to pathway activities of receptor tyrosine kinases [J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 59098–59114.
- [7] Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers [J]. Nat Genet, 1997, 15(4): 356–362.
- [8] Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology [J]. Med Sci Monit, 2004, 10(10): 235–241.
- [9] Xiong Y, Ju L, Yuan L, et al. KNSTRN promotes tumorigenesis and gemcitabine resistance by activating AKT in bladder cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(9): 1595–1608.
- [10] Ertay A, Liu H, Liu D, et al. WDHD1 is essential for the survival of PTEN-inactive triple-negative breast cancer [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 1001–1016.
- [11] Stavropoulos A, Varras M, Philippou A, et al. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1Ec in primary endometrial carcinoma: Association with PTEN, p53 and survivin expression [J]. Oncol Lett, 2020, 20(6): 395–422.
- [12] Li X, Zhang S, Man K, et al. Schwann cell-specific Pten inactivation reveals essential role of the sympathetic nervous system activity in adipose tissue development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 531(2): 118–124.
- [13] Huang Z, Ma W, Xiao J, et al. CircRNA_0092516 regulates chondrocyte proliferation and apoptosis in osteoarthritis through the miR-337-3p/PTEN axis [J]. J Biochem, 2021, 69(4): 467–475.
- [14] Zheng C, Tang F, Min L, et al. PTEN in osteosarcoma: Recent advances and the therapeutic potential [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188405–188414.
- [15] Singh B, Singh V, Krishnan A, et al. Regeneration of diabetic axons is enhanced by selective knockdown of the PTEN gene [J]. Brain, 2014, 137(Pt 4): 1051–1067.
- [16] Dodd RD, Scherer A, Huang W, et al. Tumor subtype determines therapeutic response to chimeric polypeptide nanoparticle-based chemotherapy in PTEN-deleted mouse models of sarcoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(18): 5036–5047.
- [17] Cong M, Shen M, Wu X, et al. Improvement of sensory neuron growth and survival via negatively regulating *PTEN* by miR-21-5p-contained small extracellular vesicles from skin precursor-derived Schwann cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 80–95.
- [18] 陈歆维. PTEN 在大鼠喉返神经损伤修复过程中作用机制的初步研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [19] Wong KM, Beirowski B. Multiple lines of inhibitory feedback on AKT kinase in Schwann cells lacking TSC1/2 hint at distinct functions of mTORC1 and AKT in nerve development [J]. Commun Integr Biol, 2018, 11(1): e1433441–e1433451.
- [20] Sun F, Park KK, Belin S, et al. Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3 [J]. Nature, 2011, 480(7377): 372–375.
- [21] Kar AN, Lee SJ, Sahoo PK, et al. MicroRNAs 21 and 199a-3p Regulate Axon Growth Potential through Modulation of Pten and mTor mRNAs [J]. eNeuro, 2021, 8(4): 0155–0176.
- [22] Ohtake Y, Hayat U, Li S. PTEN inhibition and axon regeneration and neural repair [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(9): 1363–1368.
- [23] Liu Z, Yip PK, Adams L, et al. A single bolus of docosahexaenoic acid promotes neuroplastic changes in the innervation of spinal cord interneurons and motor neurons and improves functional recovery after spinal cord injury [J]. J Neurosci, 2015, 35(37): 12733–12752.
- [24] Urban MW, Ghosh B, Block CG, et al. Long-distance axon regeneration promotes recovery of diaphragmatic respiratory function after spinal cord injury [J]. eNeuro, 2019, 6(5): ENEURO.0096–19.
- [25] Kamo N, Ke B, Busuttill RW, et al. PTEN-mediated Akt/ β -catenin/Foxo1 signaling regulates innate immune responses in mouse liver ischemia/reperfusion injury [J]. Hepatology, 2013, 57(1): 289–298.
- [26] Li X, Wu S, Yan Q, et al. PTEN methylation promotes

- inflammation and activation of fibroblast-Like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 700373–700385.
- [27] Feng X, Jiang S, Leung W, et al. BuShen HuoXue decoction promotes decidual stromal cell proliferation via the PI3K/AKT pathway in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6868470–6868481.
- [28] Smith D, Tweed C, Fernyhough P, et al. Nuclear Factor- κ B activation in axons and Schwann cells in experimental sciatic nerve injury and its role in modulating axon regeneration: studies with etanercept [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(6): 691–700.
- [29] Schuld NJ, Hussong SA, Kapphahn RJ, et al. Immunoproteasome deficiency protects in the retina after optic nerve crush [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126768–e0126792.
- [30] Kan HW, Hsieh JH, Chien HF, et al. CD40-mediated HIF-1 α expression underlying microangiopathy in diabetic nerve pathology [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(4): dmm033647.
- [31] Zhang Q, Guo Y, Li H, et al. Protection against cerebral infarction by Withaferin A involves inhibition of neuronal apoptosis, activation of PI3K/Akt signaling pathway, and reduced intimal hyperplasia via inhibition of VSMC migration and matrix metalloproteinases [J]. *Adv Med Sci*, 2017, 62(1): 186–192.
- [32] Song W, Volosin M, Cragolini AB, et al. ProNGF induces PTEN via p75NTR to suppress TRK-mediated survival signaling in brain neurons [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(46): 15608–15615.
- [33] 李丛琴, 王强, 罗路, 等. 运动训练对卒中后抑郁大鼠 PTEN 诱导的炎症通路及海马神经元凋亡的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(7): 577–582.
- [34] 林平, 陈毅, 梁淑霞, 等. NGF 和 PTEN 双基因诱导大鼠骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化效果观察 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(10): 1000–1005.
- [35] 周坤, 宋雪峰, 高雯雯. 甲氨蝶呤对大鼠急性脊髓损伤后的神经保护作用及对 PTEN/AKT/mTOR 信号通路的影响 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(8): 1228–1232.
- [36] Sencar L, Güven M, Şaker D, et al. Ultrastructural effects of nerve growth factor and betamethasone on nerve regeneration after experimental nerve injury [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2020, 44(4–6): 436–449.
- [37] Liu Y, Luo Z, Wang C, et al. Electroacupuncture promoted nerve repair after peripheral nerve injury by regulating miR-1b and its target brain-derived neurotrophic factor [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 525144–525153.
- [38] Yuan Y, Yu F, Zhang Y, et al. Changes in proteins related to early nerve repair in a rat model of sciatic nerve injury [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1622–1627.
- [39] Cai M, Shao J, Wang Y, et al. Claudin 14/15 play important roles in early wallerian degeneration after rat sciatic nerve injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2021, 24(6): 374–382.
- [40] Eggers R, de Winter F, Tannemaat MR, et al. GDNF gene therapy to repair the injured peripheral nerve [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 583184–583194.
- [41] Yu F, Yuan Y, Xu H, et al. Neutrophil peptide-1 promotes the repair of sciatic nerve injury through the expression of proteins related to nerve regeneration [J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(3): 631–641.
- [42] Sultan N, Amin LE, Zaher AR, et al. Neurotrophic effects of dental pulp stem cells on trigeminal neuronal cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19694–19707.
- [43] Liu Y, Han N, Li Q, et al. Bioinformatics analysis of microRNA time-course expression in brown rat (*rattus norvegicus*): spinal cord injury self-repair [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(2): 97–103.
- [44] Zhu G, Wang Y, Li J, et al. Chronic treatment with ginsenoside Rg1 promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice [J]. *Neuroscience*, 2015, 292: 81–99.
- [45] Cho YS, Kim SJ, Kim KH. Evaluation of PTEN inhibitor following spinal cord injury on recovery of voiding efficiency and motor function observed by regeneration in spinal cord [J]. *Int Neurourol J*, 2020, 24(Suppl 2): 104–110.
- [46] Kou Y, Yu F, Yuan Y, et al. Effects of NP-1 on proliferation, migration, and apoptosis of Schwann cell line RSC96 through the NF- κ B signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4127–4140.
- [47] 王寻, 国敏, 王卫峰, 等. PINK1 介导缺氧损伤时星形胶质细胞对神经元的保护作用 [J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24(6): 601–607.
- [48] 赵敏. 海马神经元 TLR4 介导的 PTEN/PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路在神经炎症中的作用 [D]. 南通: 南通大学, 2014.
- [49] 王泽夏. 姜黄素对神经胶质瘤生长与迁移的影响及机制研究 [D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2019.
- [50] Xian M, Cai J, Zheng K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/AKT/mTOR and NF- κ B pathway [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8056–8067.
- [51] Xiao X, Li W, Rong D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles facilitate the repair of spinal cord injury via the miR-29b-3p/PTEN/Akt/mTOR axis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 212–222.
- [52] Huang S, Yuan H, Li W, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharides protect against MPP-Induced neurotoxicity via the Akt/mTOR and Nrf2 pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8843899–8843912.
- [53] Li X, Zhang S, Chiu AP, et al. Conditional inactivation of Nf1 and Pten in Schwann cells results in abnormal neuromuscular junction maturation [J]. *G3 (Bethesda)*, 2019, 9(1): 297–303.

- 7.
- [32] Lambert AW, Weinberg RA. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 325-338.
- [33] Bulle A, Dekervel J, Libbrecht L, et al. Gemcitabine induces epithelial-to-mesenchymal transition in patient-derived pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 765-779.
- [34] Gugnoni M, Ciarrocchi A. Long noncoding RNA and epithelial mesenchymal transition in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1924.
- [35] Xue Z, Yang B, Xu Q, et al. Long non-coding RNA SSTR5-AS1 facilitates gemcitabine resistance via stabilizing NONO in gallbladder carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(4): 952-959.
- [36] Zhu L, Zhou D, Guo T, et al. LncRNA GAS5 inhibits invasion and migration of lung cancer through influencing EMT process [J]. *J Cancer*, 2021, 12(11): 3291-3298.
- [37] Chi Y, Wang D, Wang J, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1015.
- [38] Sorin V, Ohana P, Gallula J, et al. H19-promoter-targeted therapy combined with gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer [J]. *ISRN Oncol*, 2012, 2012: 351750.

[收稿日期]2022-01-19

(上接第 130 页)

- [54] Leibinger M, Andreadaki A, Gobrecht P, et al. Boosting central nervous system axon regeneration by circumventing limitations of natural cytokine signaling [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(10): 1712-1725.
- [55] 彭湃, 杨军, 罗琴, 等. 右美托咪定对神经胶质瘤细胞 PTEN/Akt/mTOR 介导自噬及放疗敏感性的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(8): 14-18.
- [56] Bradtmöller M, Hartmann C, Zietsch J, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47595-e47604.
- [57] Lozano DC, Choe TE, Cepurna WO, et al. Early optic nerve head glial proliferation and Jak-Stat pathway activation in chronic experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(4): 921-932.
- [58] Yao D, Li M, Shen D, et al. Expression changes and bioinformatic analysis of Wallerian degeneration after sciatic nerve injury in rat [J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(3): 321-332.
- [59] Lu Y, Belin S, He Z. Signaling regulations of neuronal regenerative ability [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 135-142.
- [60] Riffault B, Medina I, Dumon C, et al. Pro-brain-derived neurotrophic factor inhibits GABAergic neurotransmission by activating endocytosis and repression of GABAA receptors [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40): 13516-13534.
- [61] Gallaher ZR, Steward O. Modest enhancement of sensory axon regeneration in the sciatic nerve with conditional co-deletion of PTEN and SOCS3 in the dorsal root ganglia of adult mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 303: 120-133.
- [62] Sun Y, Liu W, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [63] Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced cognitive impairment through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptosis in aging rat [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17281-17288.
- [64] Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Oncologist*, 2014, 19(2): 193-201.
- [65] Wang Y, Schachner M. The intracellular domain of L1CAM binds to casein kinase 2 α and is neuroprotective via inhibition of the tumor suppressors PTEN and p53 [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(6): 828-843.
- [66] Masliah-Planchon J, Pasmant E, Luscan A, et al. MicroRNAome profiling in benign and malignant neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors: evidences of PTEN pathway alterations in early NF1 tumorigenesis [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 473-484.

[收稿日期]2021-09-30