

细胞分裂周期蛋白 42 在神经系统疾病中机制的研究进展

胡颖, 梁涛, 张骏*

(遵义医学院附属医院神经内科, 贵州 遵义 563000)

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)06-1076-06

摘要: 细胞分裂周期蛋白 42 (CDC42) 是一种小 GTP 酶, 在细胞的生长、存活、黏附、增殖和迁移等生理过程中发挥重要作用, 这些功能参与了神经系统疾病的发病机制。CDC42 在精神分裂症、阿尔茨海默病、癫痫、脑卒中等神经系统常见疾病的发病机制中发挥了重要作用。在精神分裂症中, CDC42 可能与背外侧额叶皮质的第 3 层锥体细胞棘缺失有关; CDC42 在额叶皮质功能下调中有必不可少的作用, 这可能与阿尔茨海默病的发病机制有关; CDC42 的活性降低可能与慢性复发性癫痫的发作减少相关; CDC42 还可能通过神经炎症介导了脑卒中引起的脑损伤, 这些可能为各种神经系统疾病的诊疗提供新思路。

关键词: 细胞分裂周期蛋白 42; 精神分裂症; 阿尔茨海默病; 癫痫; 脑卒中

Research Progress of Mechanism of Cell Division Cycle 42 in Common Nervous System Diseases HU Ying, LIANG Tao, ZHANG Jun. (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract: Cell division cycle 42 (CDC42) is a small GTP enzyme and plays an important role in the growth, survival, adhesion, proliferation and migration in cells. These functions are involved in the pathogenesis of neurological diseases. Studies have shown that CDC42 participates in the pathogenesis of common nervous system diseases, such as schizophrenia, Alzheimer's disease, epilepsy and stroke. CDC42 may be related to the spine deficits of layer 3 pyramidal cells of the dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia. CDC42 plays a vital role in the down-regulation of the frontal lobe cortex function, which is related to the mechanism of Alzheimer's disease. CDC42 activity decreasing may be associated with the decrease of chronic recurrent seizures. CDC42 also may mediate the brain damage of stroke through neuroinflammation. And all of the above correlations may offer new ideas for the clinical treatment of common nervous system diseases.

Key words: Cell division cycle 42; Schizophrenia; Alzheimer's disease; Epilepsy; Stroke

细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42) 是 Rho 家族的小 GTP 酶, Rho 家族的 GTP 酶属于低分子量的 RAS 超家族鸟嘌呤核苷酸结合蛋白。Rho 家族的小 GTP 酶在转录激活、肌动蛋白细胞骨架的重组和细胞形态过程中发挥重要作用^[1]。CDC42 分子量为 25 000, 其基因定位于 1p36.1^[2], Farhan 和 Hsu^[3] 发现 CDC42 表达于不同的亚细胞膜区室中, 包括细胞膜、高尔基复合体和内质网, 绝大多数研究集中于 CDC42 在细胞膜上的作用。其中细胞膜上的 CDC42 在细胞极性和肌动

蛋白细胞骨架的调节中发挥关键作用, CDC42 活性受损会引起细胞的黏附、迁移减少, 导致细胞形态异常和细胞凋亡^[4]。CDC42 在调节神经元中的突触小泡运输和肌动蛋白动力学中起关键作用^[5], CDC42 使细胞骨架-肌动蛋白解聚, 诱导伪装丝足的快速形成, 减少树突棘的密度和体积^[6], 树突棘的调节是突触功能和可塑性的关键组成部分, 而树突棘失调与几种精神病和神经系统疾病有关^[7], 所以 CDC42 可能在一些常见的神经系统疾病的发病机制中起作用。近年来, 针对 CDC4 的研究逐渐增多, CDC42 的活性改变可能参与了某些神经系统疾病发病, 现对 CDC42 在精神分裂症、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、癫痫、脑卒中等常见神经系统疾病中的表达变化及 CDC42 在这些神经系统

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.06.007

基金项目: 国家自然科学基金 (81760225)

* 通信作者 E-mail: zyzj8586@163.com

疾病中作为潜在治疗靶点的可能性进行综述。

1 CDC42 概述

CDC42 是一种小 GTP 酶,小 GTP 酶参与大多数神经细胞的发育过程,包括神经发生、迁移、轴突生长和突触可塑性^[8]。小 GTP 酶通常作为分子开关,在活性(与 GTP 结合)和非活性(与 GDP 结合)状态之间循环,从而将上游信号传递到下游效应器^[3]。在此循环过程中需要以下 3 种必不可少的调节因子:①鸟嘌呤核苷酸交换因子,催化 GTP 向 GDP 进行转换,使 GTP 酶与 GTP 结合后分子结构发生构象改变,随后与下游底物进行信号转导。②GTP 酶活化蛋白(GTPase activating proteins, GAPs),促进 GTP 酶分子内部的 GTP 水解,使 GTP 酶失活而关闭信号转导。③GDP 解离抑制因子(guanine nucleotide dissociation inhibitors, GDIs),抑制 GDP 从 GTP 酶上解离^[9]。多种鸟嘌呤核苷酸交换因子和 GAPs 的存在是为了确保信号通路的特异性和微调调节的精确性^[10]。Rho GTP 酶及其相关分子控制着神经元的迁移、神经突的伸长和分支以及突触形成等发育过程^[1],它们参与了几乎所有细胞调节的过程,因此在细胞内信号转导途径中扮演重要角色^[3]。Rho 家族 GTP 酶含有一个分子量低于 200 的氨基酸残基的 Dbl 同源结构域和相邻的 C 端,以及 120 氨基酸残基的 pleckstrin 同源结构域。Rho GTP 酶的 Dbl 同源结构域促进与 GEFs 的反应以及之后的 GTP 向 GDP 转换的过程,然而 pleckstrin 同源结构域通过结合磷酸肌醇将 Rho GTP 酶定位在细胞膜上^[11]。作为小 GTP 酶,CDC42 在其无活性状态下与 GDP 结合,并通过与 GDI 结合在胞质中保持可溶状态,CDC42 在与 GEF 相互作用时被激活,在与 GTP 结合的活性状态中,CDC42 与效应器结合以促进其生物学功能^[3]。

2 CDC42 与精神分裂症

精神分裂症是一组病因未明的精神疾病,多发生于青壮年,临床表现为感知、思维、情感、行为等多方面的障碍以及精神活动的不协调。Ramos-Miguel 等^[12]发现选择性地减少额叶和颞叶的棘密度与精神分裂症相关。尽管在大脑发育期间建立了大量的突触连接,但在青春期和成年期,树突棘的数量和形态仍持续变化,树突棘形态的动态变化与复杂的信号级联网络对激动蛋白细胞骨架的快速重组相关,

其中一些信号转导途径与精神分裂症有潜在相关性。有研究认为精神分裂症患者的某些认知缺陷似乎是源于背外侧前额叶皮质出生后发育的改变^[13],背外侧前额叶皮质的第 3 层锥体细胞树突棘的密度变化和对某些认知功能有重要的作用,并且在精神分裂症中减少。Datta 等^[14]实验表明,精神分裂症患者背外侧前额叶皮质灰质中 CDC42 的转录水平较低,与第 3 层棘密度呈正相关。Ide 和 Lewis^[15]研究表明,CDC42 信号通路中至少有 3 种不同的分子干扰模式,可能会造成精神分裂症的第 3 层锥体细胞棘缺损。Rho-GDP 解离抑制因子 α 是一种 GDI,在第 3 层锥体细胞中的表达水平较高,表明 CDC42 可能在精神分裂症中处于非活动 GDP 结合状态。在较低水平的 CDC42 表达情况下,预测 CDC42-CDC42 效应蛋白和 CDC42-p21 活化激酶-LIM 激酶信号通路调节肌动蛋白的能力会在精神分裂症中的第 3 层锥体神经元受损,精神分裂症第 3 层锥体神经元树突棘异常的突出与调节层特异性表达的分子的信号有关,如 CDC42 效应蛋白信使 RNA 优先在人类背外侧前额叶皮质的第 3 层表达^[16],CDC42 的活化抑制 CDC42 效应蛋白的表达,CDC42 的瞬时活化通常发生于谷氨酸刺激后的单个棘中,它的瞬时活化破坏了由 CDC42 效应蛋白介导的 septin 屏障的组装,还使 F-actin 介导的棘生长和突触增强所必需的第二信使和细胞骨架蛋白进入突触后分子的棘头部。ARHGDI 的表达增强联合 CDC42、CDC42 效应蛋白表达减少起放大作用,损害谷氨酸刺激后 septin 屏障的开放,从而抑制棘生长和维持所需的分子流进入棘头部,最终导致棘丢失。活化的 CDC42 通过 CDC42-p21 活化激酶-LIM 激酶信号级联反应抑制肌动蛋白解聚的 cofilin 家族,cofilin 家族蛋白调节棘结构稳定性所需的 F-actin 的组装和分解。上述放大作用进一步降低了 CDC42-p21 活化激酶-LIM 激酶信号通路的活性,促进棘丢失^[14]。这些机制可能为精神分裂症提供新的治疗靶点。

3 CDC42 与 AD

AD 是常见的进行性神经系统退行性疾病,以渐进性的认知和记忆的障碍和情志的异常改变为主要临床症状。AD 的主要病理改变是由 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$) 沉积形成的老年斑和由磷酸化的 tau 蛋白组成的神经元纤维缠结^[17]。Rho

GTP 酶活性的失调可能与 $A\beta$ 的生成相关,从而导致肌动蛋白聚合的缺失、树突棘的缺失,而这可能参与了 AD 的发病机制^[11]。Seidman 和 Mirsky^[18] 研究发现,额叶皮质功能障碍是导致与年龄相关的行为和认知缺陷的基本病理过程,该功能障碍让老年人易患神经退行性疾病,其中 CDC42 是在额叶皮质功能下调过程中最重要的基因。Aguilar 等^[19] 认为 CDC42 参与 AD 的发病机制。在转基因小鼠中,核糖核酸酶 P RNA 组分 H1 与 miR-326-3p/miR-330-5p 结合导致 CDC42 的表达上调,在核糖核酸酶 P RNA 组分 H1 上 MRE 突变后,该作用被破坏。核糖核酸酶 P RNA 组分 H1 可能通过与 miR-330-5p 竞争上调 CDC42 表达并促进海马神经元树突棘形成,这可能是 AD 发病机制早期的代偿机制^[20]。Pelleieux 等^[21] 发现 CDC42 的门控酶可促进大脑中 tau 磷酸化的产生。在 AD 患者中,认知障碍的主要原因可能是神经突起萎缩和神经突触丢失,这是由毒性 $A\beta$ (主要是 $A\beta$ 寡聚体)引起的。CDC42 可能通过影响 cofilin 活性进一步调节 $A\beta$ 对肌动蛋白细胞骨架动力学的影响,在 AD 动物模型中,丹皮酚磺酸钠可以减弱 D-gal 和 AIC3 诱导的 RAC1/CDC42 的上调,阻止毒性 $A\beta$ 的形成,导致 cofilin1 的再分配及 p-cofilin1/cofilin1 比例的降低,进而引起棒状形成减少、突触和树突丢失,最终改善行为缺陷。丹皮酚广泛应用于中药,为 AD 的治疗方案提供了新的思路^[22]。

4 CDC42 与癫痫

癫痫由不同病因引起脑部神经元高度同步化异常放电导致,但其发病机制仍不完全清楚,目前发病机制有离子通道学说、异常网络学说等,证据表明,中枢神经系统中突触的功能障碍和重组以及病理性兴奋环形成与癫痫有关^[6]。CDC42 在颞叶癫痫患者的脑组织和癫痫脑组织中表达增加,而且在癫痫大鼠的海马区域表达也明显增加,在毛果芸香碱诱导的癫痫模型中,用 CDC42 的特异性抑制剂 ML141 预处理可降低癫痫发作的严重程度。对毛果芸香碱诱导的癫痫模型海马切片中 CA1 区锥体神经元进行全细胞膜片钳记录,发现 ML141 显著抑制动作电位的频率,增加微抑制性突触后电流的幅度和频率,并增加诱发抑制性突触后电流的幅度。然而,ML141 对微兴奋性突触后电流没有影响^[23]。提示

CDC42 与癫痫发生机制有关。Gorter 等^[24] 认为微 RNA 的表达及其对信号通路的调控作用对研究癫痫治疗的可能靶点有重要作用。有研究表明,miR-132 在大鼠颞叶内侧癫痫的发生过程中持续升高^[25],p250GAP 是 miR-132 的靶点,p250GAP 是一种 GAP,可以通过抑制下游 Rho GTP 酶的活性与多种突触蛋白相互作用,包括 RhoA、RAC1 和 CDC42^[26-27]。所以 CDC42 可能与癫痫的发生机制也有关。Wayman 等^[27] 在无镁培养基诱发的海马神经元癫痫模型中,发现沉默 miR-132 蛋白的表达可减少慢性复发性癫痫的发作。p250GAP 使中枢神经系统中 RAC1 和 CDC42 活性增高,抑制 miR-132 或 p250GAP 对 RAC1 的活性没有影响,抑制 miR-132 后,p250GAP 表达上调,CDC42 的活性受到抑制,抑制 p250GAP 后,CDC42 的活性增强,因此 miR-132 可能通过调节 p250GAP 的表达、下游 CDC42 的活化及树突棘的形态和功能来发挥作用。这可能为新型抗癫痫药物的研发提供了新的靶点,可能对抗癫痫药物治疗耐受性差的患者来说多了一种更好的选择^[6]。

5 CDC42 与脑卒中

脑卒中指由于大脑血供中断超过 24 h 引起的局灶性或全脑的功能紊乱^[28],脑卒中是全球第二大死亡原因,也是致残的主要原因^[29],故有必要研究脑卒中相关的发病机制和药物靶点。Wei 等^[30] 发现大鼠在长期适度运动后,脑组织中的 CDC42、RAS 相关蛋白 1b、11 型非受体蛋白酪氨酸磷酸化酶、Rho-GDP 解离抑制因子 α 和酪氨酸 3-加单氧酶/色氨酸 5-加单氧酶激活蛋白 ϵ 多肽 5 种参与神经营养因子信号通路蛋白的表达增加,可能在增加心血管健康、增强免疫能力、降低神经系统疾病风险、预防肥胖、癌症、脑卒中、糖尿病等方面发挥作用。侯氏黑散是一种经典的中药,该中药可以通过 Netrin-1/RAC1/CDC42 信号通路促进脑缺血后轴突和神经再生的修复^[31]。Mo 等^[32] 发现急性缺血性卒中患者的外周淋巴细胞中 CDC42 表达降低。所以 CDC42 可能与脑卒中发病机制有关。近年来,有研究表明,脑卒中和其他缺血性损伤是慢性进展性炎症的表现,在缺血性卒中发作后,一种继发性细胞死亡机制介导了更严重的神经损害,这是由于内源性神经炎症过程上调使局部缺氧组织受到损伤,诱导

细胞凋亡,与此同时还启动了一个炎症级联反应的反馈环路,进一步扩大了损伤的区域^[33]。脑卒中引起的兴奋性毒性和氧化应激进一步激活神经炎症,神经炎症在卒中后长期脑损伤中起关键作用。LJ529 是 A3 腺苷受体的激动剂,Choi 等^[34]发现在大鼠的大脑中动脉阻塞模型中,LJ529 可能通过活化 A3 腺苷受体,抑制小胶质细胞中 RAC、CDC42、Rho 等 Rho GTP 酶的活性和极化表达,可能抑制肌动蛋白极性和细胞骨架的变化,从而抑制 MCP-1 诱导的炎症细胞的趋化和迁移来减轻缺血性脑损伤。

6 CDC42 与其他神经系统疾病

激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)是学习和记忆的关键调节因子。特异性海马 ATF4 下调可导致突触可塑性改变、记忆缺陷以及谷氨酸能功能降低。同时,GABAB 受体是抑制神经递质 GABA 的代谢型受体,在控制神经元放电过程中起关键作用。GABAB 受体转运或功能的缺陷与各种神经和精神疾病有关,其中包括癫痫、焦虑、抑郁、精神分裂症、成瘾和疼痛^[35]。已有研究表明,ATF4 通过调节 RhoGDI α 的表达来影响 Rho GTP 酶蛋白水平,从而调节细胞记忆、运动等功能^[36]。GABAB 受体的运输过程受 ATF4 的影响,在海马神经元中,ATF4 下调后可以通过介导 CDC42 的缺失进一步降低膜结合的 GABAB 受体水平,最终增加内在兴奋性^[35]。EF-hand 域家族 D2 蛋白是一种在神经元细胞中表达丰富的保守的钙结合蛋白,研究发现 EF-hand 域家族 D2 蛋白的表达在 AD、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症和精神分裂症中都有变化,EF-hand 域家族 D2 蛋白可能通过调节 RAC1, Cdc42 和 RhoA 的活性来调节细胞迁移等^[37]。在 Habib 等^[38]研究发现,CDC42 在许多退行性疾病,例如 AD、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和额颞痴呆中均有下调表现。

在自闭症谱系障碍中,肿瘤坏死因子 α 是研究较多的与自闭症谱系障碍相关的生物标志物,肿瘤坏死因子 α 水平升高导致胱天蛋白酶 3 水平升高,引起神经元细胞凋亡,导致神经元缺乏,这是自闭症的发病机制之一,此外,肿瘤坏死因子 α 还可以通过激活 CDC42 和 GOPC (golgi associated PDZ and coiled-coil motif containing) 进一步调节 GRID2 的表达,这个信号转导通路可能也参与了自闭症谱系

障碍的发病机制^[39]。

TDP-43(43-kDa TAR DNA-binding protein)是肌萎缩侧索硬化症的泛素化包涵体和额颞叶变性的泛素化阳性包涵体的主要成分,TDP-43 的功能失活参与了神经变性疾病的发病机制,在分化的 Neuro-2a 细胞中的敲低 TDP-43 可以抑制神经突起生长并诱导细胞死亡,在这些敲低细胞中,Rho 家族成员 RhoA、RAC1 和 CDC42 GTP 酶被灭活,并且这些分子的膜定位减少,说明 CDC42 可能也参与了肌萎缩侧索硬化症及额颞叶变性的发病机制^[40]。

7 结 语

CDC42 在神经系统中广泛存在,同时参与了细胞生长、增殖、迁移、细胞骨架及突触形成、凋亡等重要的生理过程,因此在病理状态下 CDC42 很有可能参与了精神分裂症、AD、癫痫、脑卒中及其他神经系统疾病的发生及发展过程,CDC42 可能与精神分裂症患者背外侧额叶皮质的锥体细胞棘缺失相关;在 AD 中,CDC42 在额叶皮质功能下调中起着重要作用;同时,癫痫及脑卒中的发病机制也与 CDC42 的活性改变有关。通过 CDC42 在这些疾病中的异常表达以及信号通路的改变,可以认为在其他神经系统疾病中 CDC42 的研究也很有意义。尽管现在在大多数的神经系统疾病的发病机制尚未明确,但 CDC42 作为改善症状的潜在治疗靶点有一定的价值。

参考文献

- [1] Ito H, Morishita R, Mizuno M, *et al.* Rho family GTPases, Rac and Cdc42, control the localization of neonatal dentate granule cells during brain development [J/OL]. *Hippocampus*, 2018. [2018-10-01] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.23047> [published online ahead of print Feb. ,2018].
- [2] 郭世洲,原禄双,张俊华. Rac1、Cdc42 在肿瘤方面的研究[J]. *医学综述*, 2007, 13(11): 821-823.
- [3] Farhan H, Hsu VW. Cdc42 and Cellular Polarity: Emerging Roles at the Golgi [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(4): 241-248.
- [4] Vilboux T, Malicdan MC, Chang YM, *et al.* Cystic cerebellar dysplasia and biallelic LAMA1 mutations: A lamininopathy associated with tics, obsessive compulsive traits and myopia due to cell adhesion and migration defects [J]. *J Med Genet*, 2016, 53(5): 318-329.
- [5] Egorov MV, Polishchuk RS. Emerging role of Cdc42-specific guanine nucleotide exchange factors as regulators of membrane trafficking in health and disease [J]. *Tissue Cell*, 2017, 49(2 Pt A): 157-162.

- [6] Yuan J, Huang H, Zhou X, *et al.* MicroRNA-132 Interact with p250GAP/Cdc42 Pathway in the Hippocampal Neuronal Culture Model of Acquired Epilepsy and Associated with Epileptogenesis Process[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:5108489.
- [7] Mi Z, Si T, Kapadia K, *et al.* Receptor-stimulated transamidation induces activation of Rac1 and Cdc42 and the regulation of dendritic spines[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117:93-105.
- [8] Zamboni V, Jones R, Umbach A, *et al.* Rho GTPases in Intellectual Disability: From Genetics to Therapeutic Opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6). pii: E1821.
- [9] Aslan JE. Platelet Rho GTPase regulation in physiology and disease[J]. *Platelets*, 2018;1-6.
- [10] de Beco S, Vaidziulytė K, Manzi J, *et al.* Optogenetic dissection of Rac1 and Cdc42 gradient shaping[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4816.
- [11] Stankiewicz TR, Linseman DA. Rho family GTPases: Key players in neuronal development, neuronal survival, and neurodegeneration[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:314.
- [12] Ramos-Miguel A, Barr AM, Honer WG. Spines, synapses, and schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11):741-743.
- [13] Dienel SJ, Bazmi HH, Lewis DA. Development of transcripts regulating dendritic spines in layer 3 pyramidal cells of the monkey prefrontal cortex: Implications for the pathogenesis of schizophrenia[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105:132-141.
- [14] Datta D, Arion D, Corradi JP, *et al.* Altered expression of CDC42 signaling pathway components in cortical layer 3 pyramidal cells in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11):775-785.
- [15] Ide M, Lewis DA. Altered cortical CDC42 signaling pathways in schizophrenia; Implications for dendritic spine deficits[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(1):25-32.
- [16] Arion D, Unger T, Lewis DA, *et al.* Molecular markers distinguishing supragranular and infragranular layers in the human prefrontal cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(6):1843-1854.
- [17] Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, *et al.* Alzheimer's disease: Mechanism and approach to cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26417-26451.
- [18] Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017, 23(9/10):881-892.
- [19] Aguilar BJ, Zhu Y, Lu Q. Rho GTPases as therapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1):97.
- [20] Cai Y, Sun Z, Jia H, *et al.* Rpph1 upregulates CDC42 expression and promotes hippocampal neuron dendritic spine formation by competing with miR-330-5p[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:27.
- [21] Pelleieux S, Picard C, Lamarre-Théroux L, *et al.* Isoprenoids and tau pathology in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 65:132-139.
- [22] Han F, Zhuang TT, Chen JJ, *et al.* Novel derivative of Paeonol, Paeononilic acid sodium, alleviates behavioral damage and hippocampal dendritic injury in Alzheimer's disease concurrent with cofilin1/phosphorylated-cofilin1 and RAC1/CDC42 alterations in rats[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0185102.
- [23] Zhang Y, Liu J, Luan G, *et al.* Inhibition of the small GTPase Cdc42 in regulation of epileptic-seizure in rats[J]. *Neuroscience*, 2015, 289:381-91.
- [24] Gorter JA, Iyer A, White I, *et al.* Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62:508-520.
- [25] Peng J, Omran A, Ashhab MU, *et al.* Expression patterns of miR-124, miR-134, miR-132, and miR-21 in an immature rat model and children with mesial temporal lobe epilepsy[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(2):291-297.
- [26] Long H, Zhu X, Yang P, *et al.* Myo9b and RICS modulate dendritic morphology of cortical neurons[J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(1):71-79.
- [27] Wayman GA, Davare M, Ando H, *et al.* An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(26):9093-9098.
- [28] Moatti Z, Gupta M, Yadava R, *et al.* A review of stroke and pregnancy: Incidence, management and prevention[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 181:20-27.
- [29] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: A systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264-272.
- [30] Wei Y, Fang CL, Liu SJ, *et al.* Long-term moderate exercise enhances specific proteins that constitute neurotrophin signaling pathway: A TMT-based quantitative proteomic analysis of rat plasma[J]. *J Proteomics*, 2018, 185:39-50.
- [31] Lu Y, Hsiang F, Chang JH, *et al.* Houshiheisan and its components promote axon regeneration after ischemic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(7):1195-1203.
- [32] Mo XY, Li T, Hu ZP. Decreased levels of cell-division cycle 42 (Cdc42) protein in peripheral lymphocytes from ischaemic stroke patients are associated with Golgi apparatus function[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(3):642-653.
- [33] Stonesifer C, Corey S, Ghanekar S, *et al.* Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 158:94-131.
- [34] Choi IY, Lee JC, Ju C, *et al.* A3 adenosine receptor agonist reduces brain ischemic injury and inhibits inflammatory cell migration in rats[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4):2042-2052.
- [35] Corona C, Pasini S, Liu J, *et al.* Activating transcription factor 4 (ATF4) regulates neuronal activity by controlling GABA(B)R trafficking[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(27):6102-6113.

- Toll-interacting protein and IL-1 receptor signaling Molecules in Toll-like receptor 2 signaling[J]. *J Immunol*, 2001, 167(2):987-994.
- [90] Zhang Y, Jiang T, Yang X, *et al.* Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms and pulmonary tuberculosis susceptibility: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63357.
- [91] Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, *et al.* Relationship between Toll-like receptor 8 gene polymorphisms and pediatric pulmonary tuberculosis[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(1):33-38.
- [92] Salie M, Daya M, Lucas LA, *et al.* Association of Toll-like receptors with susceptibility to tuberculosis suggests sex-specific effects of TLR8 polymorphisms[J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 34:221-229.
- [93] 李彤, 张娟, 张桂珍, 等. TLR8 基因多态性与中国东北地区汉族肺结核病的关联性分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2013, 39(3):584-587.
- [94] Du X, Poltorak A, Wei Y, *et al.* Three novel mammalian Toll-like receptors: Gene structure, expression, and evolution [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11(3):362-371.
- [95] Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects[J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:709-760.
- [96] Pompei L, Jang S, Zamlynny B, *et al.* Disparity in IL-12 release in dendritic cells and macrophages in response to Mycobacterium tuberculosis is due to use of distinct TLRs[J]. *J Immunol*, 2007, 178(8):5192-5199.
- [97] Bafica A, Scanga CA, Feng CG, *et al.* TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to Mycobacterium tuberculosis [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12):1715-1724.
- [98] Lazarus R, Klimecki WT, Raby BA, *et al.* Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): Frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U. S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies[J]. *Genomics*, 2003, 81(1):85-91.
- [99] Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, *et al.* Association of TLR polymorphisms with development of tuberculosis in Indonesian females[J]. *Tissue Antigens*, 2012, 79(3):190-197.
- [100] Bharti D, Kumar A, Mahla RS, *et al.* The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. *Immunogenetics*, 2014, 66(12):675-681.
- [101] Selvaraj P, Harishankar M, Brijendra S, *et al.* Toll-like receptor and TIRAP gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients of South India[J]. *Tuberculosis*, 2010, 90(5):306-310.
- [102] Collins RL, Hu T, Wejse C, *et al.* Multifactor dimensionality reduction reveals a three-locus epistatic interaction associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis[J]. *BioData Min*, 2013, 6(1):4.
- [103] Carvalho A, Osorio NS, Saraiva M, *et al.* The C allele of rs5743836 polymorphism in the human TLR9 promoter links IL-6 and TLR9 up-regulation and confers increased B-cell proliferation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e28256.
- [104] Chuang T, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: A novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1518(1):157-161.
- [105] Oosting M, Cheng SC, Bolscher JM, *et al.* Human TLR10 is an anti-inflammatory pattern-recognition receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(42):E4478-4484.
- [106] Liu Y, Zhuoma C, Shan G, *et al.* A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations [J]. *Hypertens Res*, 2002, 25(4):515-521.
- [107] Bulat-Kardum LJ, Etokebe GE, Lederer P, *et al.* Genetic Polymorphisms in the Toll-like Receptor 10, Interleukin (IL) 17A and IL17F Genes Differently Affect the Risk for Tuberculosis in Croatian Population[J]. *Scand J Immunol*, 2015, 82(1):63-69.

收稿日期:2018-10-17 修回日期:2019-02-21 编辑:伊娜

(上接第 1080 页)

- [36] Pasini S, Liu J, Corona C, *et al.* Activating transcription factor 4 (ATF4) modulates Rho GTPase levels and function via regulation of RhoGDI α [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36952.
- [37] Vega IE. EFhd2, a protein linked to Alzheimer's disease and other neurological disorders[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:150.
- [38] Habib R, Noureen N, Nadeem N. Decoding common features of neurodegenerative disorders: From differentially expressed genes to pathways[J]. *Curr Genomics*, 2018, 19(4):300-312.
- [39] Kalkan Z, Durasi İM, Sezerman U, *et al.* Potential of GRID2 receptor gene for preventing TNF-induced neurodegeneration in autism[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 620:62-69.
- [40] Iguchi Y, Katsuno M, Niwa J, *et al.* TDP-43 depletion induces neuronal cell damage through dysregulation of Rho family GTPases[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(33):22059-22066.

收稿日期:2018-11-01 修回日期:2019-01-29 编辑:相丹峰