

神经调节蛋白1-ErbB信号通路的研究进展*

郭汝金¹ 敖丽娟^{1,2} 李咏梅¹ 陈莱弦¹

神经调节蛋白(neuregulin, NRG)在细胞的生存,迁移以及分化中扮演着重要的角色,它通过激活称为ErbBs蛋白的受体酪氨酸激酶(表皮生长因子受体的经典成员)进行一系列的信号转导。有四种ErbB受体:EGFR(ErbB1/HER1),ErbB2(neu/HER2), ErbB3/HER3, 和ErbB4/HER4。神经调节蛋白通过编码基因不同分为神经调节蛋白1-4:NRG1, NRG2, NRG3, 和NRG4^[1]。其中NRG1已经得到大量研究,而NRG2, NRG3, NRG4的功能研究甚少。NRG1-ErbB信号通路在神经发育,细胞增殖分化等生命过程中发挥着重要作用,与精神分裂症等神经发育异常所导致的疾病以及癌症,心力衰竭,心肌梗死等疾病的发生发展密切相关。NRG1-ErbB信号通路机制的更广泛研究将有助于为大量的临床疾病提供有效的治疗措施,现就近年来对NRG1-ErbB信号通路的最新研究进展作一综述。

1 NRG1及其受体ErbBs的生物学基础

1.1 NRG1

NRG1是含有表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样结构域的神经调节蛋白家族的成员之一,是一种跨膜蛋白,像EGF一样,它们在细胞表面激活或加工,成为一种可溶性片段^[2]。它调控上皮细胞,神经胶质细胞,神经元和心肌细胞的生长发育。NRG1在不同类型的细胞中发挥不同的功能:促进神经元细胞的分化(神经元分化因子);促进乙酰胆碱受体的聚集(乙酰胆碱受体诱导活动);促进神经胶质细胞的增殖(神经胶质生长因子)^[3-4]。由于发生在NRG1转录产物的不同部位的选择性剪接作用,将NRG1分为 α 或 β 型,面对不同的受体其亲和力不同。在这两种亚基的EGF样结构域的N端,要么含有一个免疫球蛋白(Ig)样结构域,要么含有一个半胱氨酸丰富的结构域(cysteine-rich-domain-containing, CRD)。在神经系统中,Ig样形式可以进一步归纳在是含有一个相邻糖基化丰富片段的Type I,缺乏这一片段的Type II, CRD形式则为Type III^[1,5]。每种蛋白类型都具有一个特征性的氨基末端区域。EGF样结构域是ErbB受体酪氨酸激酶活化的必要条件,位于胞外结构域的近膜

区。NRG1亚型的表达水平和表达方式在包括大脑在内的各种不同组织中存在很大的差异。

1.2 ErbBs受体酪氨酸激酶

ErbBs受体包括四种亚型:ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4。ErbB蛋白与EGF受体(EGFR,也叫ErbB1)具有同源性。ErbB4是唯一具有自主性的NRG1特异性ErbB受体,它可与配体相互作用,并作为酪氨酸激酶被配体活化。相比之下ErbB2通过与结合有配体的其他ErbB形成异二聚体(例如ErbB2-ErbB3, ErbB2-ErbB4, ErbB3-ErbB4)而起着共受体的作用。ErbB3可与NRG1相结合,但它的同源二聚体(例如ErbB4-ErbB4)不具有催化活性,提示它的激酶是不具有活性的。EGFR并不与NRG1结合,但它可与ErbB4形成异二聚体。所有ErbB蛋白中,ErbB4在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的功能是了解得最清楚的^[6]。

2 NRG1-ErbB信号通路在不同组织中的表达调控及意义

2.1 NRG1-ErbB信号通路与CNS的关系

NRG1信号通路是由ErbB2-ErbB3, ErbB2-ErbB4, ErbB3-ErbB4的异二聚化以及ErbB4-ErbB4的同源二聚化所介导的。ErbB4也可与EGFR形成异二聚体,因此NRG1能刺激经典的EGFR相关信号通路,包括Src家族激酶,PLC γ , JNK和Abl的激活^[6]。

在正处于发育中的脑的皮质灰质、下丘脑和小脑中发现NRG1。在成年人大脑中,NRG1被发现在更广泛的脑区域表达,包括下丘脑、海马、基底核和脑干^[7]。在脑组织中NRG1和它的受体的二聚体(包括ErbB2, ErbB3, ErbB4)相互作用,发生很多的生物进程^[8-9]。NRG1的受体被发现在下丘脑的星形胶质细胞中表达,在此由于旁分泌的NRG1刺激受体激活导致黄体化荷尔蒙释放激素。最近,NRG1也被发现在前段脑垂体的促性腺激素细胞中,在此NRG1被假设来调节泌乳细胞催乳素以一种近分泌的方式分泌^[10-11]。

神经调节蛋白信号调控神经前体生长和少突胶质细胞的产生。已经发现NRG1影响少突胶质细胞,CNS髓磷脂形成细胞的生成与生长,缺乏神经调节蛋白的小鼠脊髓少突胶

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.07.025

*基金项目:云南省科技厅计划项目(2010NS)

1 昆明医科大学第二附属医院康复医学科,650000; 2 通讯作者。
作者简介:郭汝金,男,硕士研究生; 收稿日期:2013-08-07

质细胞不能生长发育。Viviane Calaora 等^[12]发现胚胎纹状体多能性神经前体细胞(NPs)表达多种 NRG1 转录蛋白,以及 NRG1 的特异性受体 ErbB2 和 ErbB4, 但是不表达 ErbB3。由纹状体 NPs 合成的主要 NRG1 亚型是被称之为半胱氨酸丰富区域 NRG1 的跨模型剪接变体 III 型。III 型 NRG1 信号和可溶性 ErbB 受体调节来自 NPs 的少突胶质细胞的生长发育。

NRG1-ErbB 信号通路在神经发育中发挥着重要作用,基因多态性的神经调节蛋白 1(NRG1)与精神分裂症的发生发展密切相关^[13]。精神分裂症是一种严重的神经精神系统疾病,该疾病病因复杂,目前尚未完全阐明。精神分裂症困扰着全球约 1% 的人群,表现为认知、思维、情感、意志行为等多方面障碍,精神活动与周围环境和内心体验不协调,脱离现实。一般无意识障碍和明显的智能障碍,可有注意、工作记忆、抽象思维和信息整合等方面认知功能损害。多起病于青壮年^[14]。NRG1 通过调控 γ -氨基丁酸能神经元来控制小鼠海马的神经可塑性^[15]。它是一种精神分裂症的易感基因,ctoNrg1(模仿精神分裂症患者的前脑区 NRG1 高表达)的小鼠表现为行为缺乏,谷氨酸能及 γ -氨基丁酸能通路的功能减退,有趣的是,当在成年小鼠体内 NRG1 表达减少到正常水平时,这些表现削弱,说明在发育期间损伤是可逆的。相反,在成年期 NRG1 增加足以导致谷氨酸能损伤和行为缺失。说明治疗精神分裂症可能需要从恢复 NRG1 信号的介入治疗入手^[16]。近来,发现 ErbB4 的基因变异和结构微小缺失也和精神分裂症相关^[17]。NRG1 和 ErbB4 突变小鼠表现出与精神分裂症的小鼠动物模型相同的行为学改变。精神分裂症相关的基因变异与人的脑结构和功能有关,但是其生物机制及怎样转化为疾病还尚未清楚^[18]。在精神分裂症患者尸体脑组织及来源于患者诱导性多功能干细胞的神经元中发现 NRG1 和 ErbB4 的表达增高^[17,19]。与 PI3K 链接的 ErbB4 受体(cytochrome-1, CYT-1)含有磷脂酰肌醇三激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)绑定域,它能够激活 PI3K 通路,PI3K 信号依次调节 NRG1 诱导的细胞生存和神经元,突触的发育^[20]。这些发现暗示异常的 PI3K 信号可能是精神分裂症相关的 ErbB4 基因变异的潜在致病因素。Law AJ 等^[22]分析从遗传学角度明确了涉及 NRG1-ErbB4,PI3K 酶,p110 δ 的精神分裂症的信号通路,用精神病小鼠药理学模型证明 p110 δ 的靶向抑制增加 AKT Thr308 的磷酸化作用,阻止苯丙胺的作用。之前的研究发现,精神分裂症患者的 PI3K 激酶链接 ErbB4 CYT-I 亚型表达增高^[17,19],这种改变影响特异性下游 PI3K 激酶的亚基 p110 δ 的表达及功能,同时影响 NRG1-ErbB4-PI3K-AKT 信号通路的生物学功能。因此他们建议 p110 δ 是最新的精神疾病治疗的药物作用靶点,它可能比当前常用的神经松弛剂拥有更好的疗效以及更少的副作用^[22]。

NRG1 对脑的多巴胺能神经元有神经营养作用,ErbB 激酶抑制剂改善通过损伤新生大鼠海马所造成的精神分裂症模型大鼠的行为缺失。ErbB1 抑制剂 ZD1839 减少黑质多巴胺神经元的破坏作用,同时降低苍白球的黑质多巴胺新陈代谢,与利培酮,氟哌啶醇(安定药)的抗多巴胺的作用相似。因此 ErbB 抑制剂对精神分裂症模型的动物具有抗多巴胺作用,来减轻一些精神分裂症的行为缺乏^[23]。

同时 NRG1 是一种神经元来源的营养因子,支持神经肌肉的发育。NRG1 在肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的发病机制中可能起作用。因此美国 Fei Song 等人分析了 ALS 患者和超氧化物歧化酶 1(SOD1)ALS 小鼠模型的脊髓中,NRG1 亚型表达与胶质细胞激活和运动神经元缺失之间的关系。他们发现在 ALS 患者的脊髓腹侧角中星状细胞增多,运动神经元减少。III 型(膜结合型)NRG1 表达和运动神经元同时减少,但是 I 型(分泌型)NRG1 表达增加是和胶质细胞激活有关。增加的 NRG1 和 ErbB2 受体可同时在 ALS 和 SOD1 小鼠的活化的小胶质细胞上观察到。膜结合型的 III 型 NRG1 基因表达下调可能反映运动神经元减少,但是分泌型的 NRG1 亚型增加的信号通过胶质细胞激活促使疾病的发展。因此,NRG1 可能代表一种抗 ALS 疾病发生的新的药物作用靶点^[24]。

有研究发现位于脑干延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM, 一个主要的血管舒缩反射中心)的 NRG-1/ErbB 信号有抑制作用及交感抑制作用,ErbB2 受体和高血压的神经性机制有关,NO 在延髓头端腹外侧区也能引出交感抑制和抑郁影响。在一些组织中 NRG-1 提高 NO 合成酶的表达。因此在 RVLM 中,ErbB2 拮抗剂可以通过减少神经元和内皮的 NO 合成酶的表达,使血压升高,心率增快,去甲肾上腺素分泌增加。这些结果显示在 RVLM 中,一定程度上 ErbB2 拮抗剂通过减少 NO 合成及抑制 γ -氨基丁酸活跃导致高血压。在 RVLM 中 NRG-1/ErbB 信号可能存在 NO 合成酶的上游^[25]。此信号作为一种抗高血压系统参与血压的调节^[26]。

2.2 NRG1-ErbB 信号通路与神经肌肉接头(神经肌肉突触)的关系

2.2.1 NRG 聚集于突触基膜上,激活 AChR 基因表达:

运动神经元投射到不同的肌肉表达不同的同源蛋白,Tanabe 1994 年和 Jessell 1996 年的研究证明运动神经元彼此之间能够通过同这些运动神经元独特结合的 LIM 同源域蛋白的表达区分开来。例如位于内侧腹侧脊髓的运动神经元投射到腹侧肢体肌肉,表达 Isl-1 和 Isl-2。然而,位于横向腹侧脊髓的运动神经元投射到背侧肢体肌肉,表达 Lim-1 和 Isl-2,但是不表达 Lim-2。而且,运动神经元投射到中轴肌表达 Isl-1、Isl-2 和 Lim-3。因此发现运动神经元的亚种群被同他们相结合的

LIM同源域蛋白区分并不令人感到惊讶,而且表达不同的细胞表面蛋白对引导运动神经元生长锥细胞到达它们的合适靶细胞有一定作用。一旦运动轴突接近它们的靶细胞,运动轴突必须在许多靶细胞中做出最终选择与其连接,此时肌细胞提供领航线索(pathfinding clues)使得运动轴突朝向合适的肌肉,神经肌肉突触由此建立。神经肌肉突触属于单突触。其子结构包括突触前膜和突触后膜。突触后膜AChRs聚集对于突触功能是很关键的,需要高密度的突触AChRs才能够产生足够的突触电位来形成肌纤维的动作电位。

几种证据支持这样的观点:NRG是一种生长/分化因子,可能成为基膜信号,激活突触特异性转录。第一,在培养的肌细胞中,NRG激活AChR基因的表达;第二,NRG聚集于突触位点,像激活突触特异性基因表达的信号一样,NRG出现在突触基膜;第三,ErbB3和ErbB4是表皮生长因子受体家族的两个成员,是NRG的受体,ErbB3和ErbB4两种都集中在神经肌肉突触的突触后膜上^[2]。

NRG是当前最好的激活突触特异性转录的一种信号分子候选。它被运动神经元和肌纤维合成,并且发现它和突触后膜及突触基膜相联系。当前的证据暗示运动神经元合成NRG的一种分泌形式,这种分泌形式被释放进入突触基板,肌纤维合成一种膜附着形式,这种膜附着形式被加工后成为一种可溶性信号片段,它能够和突触基板相连。两种NRG受体ErbB3和ErbB4,和ErbB2一样,聚集在突触后膜上。这些通过NRG激活的受体兴奋激活被定位于活化受体附近的核中的明确基因转录的信号通路^[2]。

2.2.2 聚集蛋白(Agrin)诱导NRG和ErbB聚集:ErbBs和肌纤维生成的NRG位于突触说明运动神经元供给肌肉信号分子,来诱导ErbBs和NRG在突触后膜聚集。诱导它们在突触位点聚集的机制尚不清楚,但是当前的研究表明聚集蛋白在肌源性NRG和ErbBs的聚集起重要作用。将一种编码神经聚集蛋白的表达载体注入成熟骨骼肌非突触区导致神经聚集蛋白表达,在非突触位点由成熟肌纤维合成。这种异位神经聚集蛋白诱导在异位聚集蛋白位点聚集。这些结果表明聚集蛋白足够来诱导肌源性的NRG和ErbBs聚集。这些结果和实验一同显示缺乏聚集蛋白或MuSK的小鼠不能使ErbBs在突触聚集,聚集蛋白介导的信号对突触处NRG信号系统的两个成分--配体和受体的形成起关键作用。

有趣的是,MuSK mRNA,像AChR mRNA一样,被定位到突触位点,这些结果提升了“MuSK基因在突触核中被优先激活”的可能性。如果NRG激活突触核中的MuSK基因,然后NRG可以控制聚集蛋白受体的表达,两种信号通路可以互相交叉调控。这样的信号可有助于加强信号通路介导的突触分化^[2]。

2.3 NRG1-ErbB信号通路与心肌细胞的关系

成熟心肌细胞中表达ErbB4和ErbB2^[27],NRG1与ErbB4高亲和力捆绑,在心肌细胞中NRG1优先与ErbB2发生二聚反应,进而通过跨膜螺旋结构和细胞内的激酶域活化发生信号转导^[28]。在成熟心肌细胞中,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K),Src,ShcA是ErbB2/ErbB4信号的重要效应分子^[29]。这些蛋白传递信号到下游信号通路,调控各种细胞特异性功能,包括分化,增殖,和细胞迁移^[28]。ErbB4基因位于小鼠1号染色体,人类2号染色体。ErbB4基因的转录后加工过程是复杂的,包括选择性剪接和通过蛋白酶的调节^[28,30]。尽管NRG1是ErbB4的高亲和配体,但是NRG2, NRG3, NRG4, HB-EGF和表皮调节素也能激活ErbB4^[28]。之前已经在培养的成年大鼠心室肌细胞中观察到NRG1刺激DNA的合成,有丝分裂和胞质分裂^[31]。

2.3.1 NRG1-ErbB信号通路在心力衰竭治疗中的重要作用:NRG1-ErbB信号在心脏的发育及维持人类成年心脏结构和功能的完整性中有不可或缺的作用,现在一些动物研究已经证明在急性心肌损伤和慢性心力衰竭期间重组NRG1的治疗效果,它改善动物的心功能,提高动物的存活率。重组NRG1治疗人类慢性心力衰竭的I期和II期临床试验目前还在继续^[32]。当前的关键性实验是评估重组NRG1治疗心力衰竭患者的安全性及有效性。在成年心脏中,内源性的NRG1同治疗性NRG1一样有多重活动。当前一些研究已经证明NRG1治疗能够刺激心肌细胞增殖,可能有助于修复功能衰竭的心脏。着重强调在心肌生长和再生期间NRG1及它的受体在心肌细胞增殖中的作用^[33]。

心力衰竭是全球的广泛关注的疾病之一。尽管新的治疗已经改善患者的恢复状况,但是症状性心力衰竭仍然是一个缓慢进行性疾病。令人兴奋的是,目前已经发展到细胞^[34]和基因^[35]治疗来攻克心力衰竭难题。一种新的治疗心力衰竭的方法:将NRG1和它的酪氨酸激酶受体ErbB2, ErbB4的复合体信号作为靶目标^[36]。为确定用重组NRG1静脉内给药来治疗充血性心力衰竭的安全性和有效性的临床试验已经执行并且正在继续^[37]。NRG1的成功临床治疗需要进一步明确它的分子和细胞机制。同时我们必须考虑的一个重要问题是,NRG1在治疗心力衰竭的同时除作用于心脏之外的其他潜在器官,比如表达NRG1受体的神经系统和乳腺,它对这些器官可能产生副作用^[33]。通过注射NRG1到腹膜或血液中是否能够透过血脑屏障还尚未明确^[38]。线粒体功能障碍在左心室重构和心力衰竭中有着关键性作用。研究证明rhNRG-1能够明显改善心力衰竭时的左室重构和心功能,这样的有益效应是通过减弱线粒体功能障碍,降低肌细胞凋亡和氧化应激来实现的^[39]。

2.3.2 NRG1-ErbB信号通路在心肌梗死治疗中的重要作用:一些细胞培养实验证明NRG1β(NRG)通过激活蛋白激酶

B(Akt)和像内皮NO合成酶(eNOS)一样的下游信号通路起到心肌保护作用。研究发现在eNOS功能障碍的情况下NRG1 β 对心肌细胞起不到保护作用。在eNOS不足的小鼠NRG1 β 表现出心肌保护作用。心血管的危险因素像糖尿病,高血压,高胆固醇血症存在eNOS功能障碍^[40]。

Xiao J等人将慢病毒运载的人类神经调节蛋白1(hNRG-1)注入到大鼠的梗死心肌中,4周后,慢病毒介导的基因转导促进hNRG-1基因和蛋白的表达。观察发现hNRG-1的高表达使缺血心肌的微血管数量增加,并且通过qRT-PCR发现hNRG-1能够使bcl-2(一种抑制细胞凋亡的蛋白)和VEGF-A(血管内皮生长因子)的表达升高,但是使bax得表达减少。通过Western Blot分析表明hNRG-1的高表达激活PI3K/Akt通路,增加Akt和eNOS的磷酸化作用。这些结果表明NRG-1基因转导能够通过促进血管生成和防止细胞凋亡来改善心脏功能^[41]。同时一项研究发现hNRG-1是通过激活PI3K/Akt信号通路及抑制线粒体通透性转换孔(mPTP)来达到抑制心肌细胞凋亡的目的^[42]。

2.3.3 NRG1-ErbB信号通路在其他心肌病变治疗中的作用:糖尿病心肌病变是增加糖尿病患者群增加发病率和死亡率的原因之一。NRG1-ErbB信号系统在维持心功能中发挥关键性作用。在糖尿病心肌病变中NRG1/ErbB信号受损,此信号通路在糖尿病心肌病变的发病中可能发挥作用^[43]。重组人神经调节蛋白1(rhNRG1)可以明显改善糖尿病心肌病变-慢性心力衰竭的心功能及逆转心肌重塑。这些结果提供一种临床可能性:将rhNRG1作为今后糖尿病心肌病变的一种潜在治疗策略^[44]。心肌缺血/再灌注后,NRG1的浓度迅速上调。NRG1的转录、表达及其受体ErbB4的磷酸化明显上调。NRG1预处理可以减少心肌缺血/再灌注后的心肌梗死面积,明显降低血浆肌酸激酶和乳酸脱氢酶的水平,明显增加Akt的磷酸化作用。它通过PI3K/Akt机制保护心脏抗心肌缺血/再灌注损伤。rhNRG-1通过PI3K-Akt通路抗心肌细胞中阿霉素介导的细胞凋亡^[45],它在抗自噬效应中有重要作用,是保护阿霉素介导的心肌进一步损伤的新型药物^[46]。

2.4 NRG1-ErbB信号通路与癌症的关系

一些研究已经显示L1(一种免疫球蛋白超家族的跨膜黏附因子),在肿瘤的发生和转移中发挥重要的作用^[47]。L1最早在神经系统中发现,同时它最先是被定位在神经元的轴突和生长锥中,因此它支持神经细胞的迁移、生存、神经突的生长、自发性收缩、髓鞘形成以及功能性突触的形成。很多研究报道L1在神经上皮和神经嵴来源的肿瘤中表达,包括胃肠道间质瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、施旺细胞瘤、副神经节瘤、嗜络细胞瘤,以及非神经来源的肿瘤、像粒细胞瘤、软骨肉瘤、卡波西肉瘤、毛细血管瘤、淋巴瘤、食管癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌。NRG1调节神经胶质瘤中L1的表达,

它可能通过上调恶性胶质瘤细胞中的L1表达来促进胶质瘤的恶性程度,从而增强神经胶质瘤的转移^[48]。

在活体中,NRG1也促进乳腺癌细胞的攻击行为,因此它可以通过自分泌或旁分泌机制调节肌动蛋白细胞骨架来增强癌细胞转移进程^[49]。近来,NRG1和它的同源受体ErbB2, ErbB4被发现并定位在猕猴的食管,胃,小肠,,结肠组织。同时发现在猕猴的胃肠系统中NRG1和它的受体ErbB2, ErbB4的表达存在差异性,其在胃和小肠中较高表达。表明在高级哺乳动物的胃肠道器官中存在自分泌或旁分泌的定向NRG1-ErbB受体信号通路^[50]。

3 小结

对NRG1-ErbB信号通路的研究提示了此信号通路在维持多种生物学结果和功能中的重要性。NRG1-ErbB信号通路在其他组织中的机制以及调控作用还有待于进一步研究,其更广泛研究将有助于为大量的临床疾病提供有效的治疗措施。

参考文献

- [1] Burden S, Yarden Y. Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis[J]. *Neuron*,1997,18:847—855.
- [2] Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses[J]. *Genes Dev*, 1998,12: 133—148.
- [3] Ritch PS, Carroll SL, Sontheimer H. Neuregulin-1 enhances survival of human astrocytic glioma cells[J]. *Glia*,2005,51: 217—228.
- [4] Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics[J]. *Curr Opin Cell Biol*,2007,19: 124—134.
- [5] Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008,9:437—452.
- [6] 唐彬秩,屈艺,母得志,等.神经调节蛋白1在神经发育中的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2009,25(3): 357—360.
- [7] Bernstein HG, Lendeckel U, Bertram I, et al. Localization of neuregulin-1alpha (heregulin-alpha) and one of its receptors,ErbB4 tyrosine kinase, in developing and adult human brain[J].*Brain Res Bull*, 2008,69:546—559.
- [8] Wilson TR, Lee DY, Berry L, et al. Neuregulin-1-mediated autocrine signaling underlies sensitivity to HER2 kinase inhibitors in a subset of human cancers[J]. *Cancer Cell*,2011, 20:158—172.
- [9] Zhao WJ, Ren SG. Endogenous neuregulin-1 expression in the anterior pituitary of female Wistar-Furth rats during the

- estrous cycle[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2011,31: 921—927.
- [10] Zhao W, Ren SG. Neuregulin-1 (Nrg1) is mainly expressed in rat pituitary Gonadotroph cells and possibly regulates prolactin(PRL) secretion in a juxtacrine manner[J]. Neuroendocrinol,2011, 23: 1252—1262.
- [11] Zhao W, Shen Y, Ren S. Endogenous expression of neuregulin-1 (Nrg1) as a potential modulator of prolactin (PRL) secretion in GH3 cells[J]. Cell Tissue Res, 2011,344:313—320.
- [12] Calaora V, Rogister B, Bismuth K, et al. Neuregulin Signaling Regulates Neural Precursor Growth and the Generation of Oligodendrocytes In Vitro[J]. The Journal of Neuroscience, 2001,21(13):4740—4751.
- [13] Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: Genetics, gene expression, and neurobiology[J]. Biol Psychiatry, 2006,60:132—140.
- [14] Rico B. Finding a druggable target for schizophrenia[J]. PNAS,2012, 109:11902—11903.
- [15] Fransson S, Martinsson T, Ejeskär K. Neuroblastoma tumors with favorable And unfavorable outcomes: Significant differences in mRNA expression of genes mapped at 1p36.2 [J]. Genes Chromosomes Cancer,2007,46:45—52.
- [16] Aston C, Jiang L, Sokolov BP. Microarray analysis of post-mortem temporal cortex from patients with schizophrenia [J]. Neurosci Res,2004, 77:858—866.
- [17] Silberberg G, Darvasi A, Pinkas-Kramarski R, et al. The involvement of ErbB4 with schizophrenia: Association and expression studies[J]. Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006,141B:142—148.
- [18] Konrad A, Vucurevic G, Musso F, et al. ErbB4 genotype predicts left frontotemporal structural connectivity in human brain[J]. Neuropsychopharmacology,2009,34:641—650.
- [19] Brennand KJ, Simone A, Jou J, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells[J]. Nature, 2011,473:221—225.
- [20] Kainulainen V, Sundvall M, Maata JA, et al. A natural ErbB4 isoform that does not activate phosphoinositide 3-kinase mediates proliferation but not survival or chemotaxis [J]. Biol Chem,2000,275:8641—8649.
- [21] Geering B, Cutillas PR, Nock G, et al. Class IA phosphoinositide 3-kinases are obligate p85-p110 heterodimers [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104:7809—7814.
- [22] Lawa AJ, Wang Y, Sei Y, et al. Neuregulin 1-ErbB4-PI3K signaling in Schizophrenia and phosphoinositide 3-kinase-p110 δ inhibition as a potential therapeutic strategy[J]. PNAS, 2012, 30 : 12165—12170.
- [23] Mizuno M, Sotoyama H, Namba H, et al. ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia: implication of their dopamine-modulatory actions[J]. Transl Psychiatry,2013, 3, e252.
- [24] Song F, Chiang P, Wang J, et al. Aberrant Neuregulin1 Signaling in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Neuropathol Exp Neurol, 2012,71(2): 104—115.
- [25] Matsukawa R, Hirooka Y, Ito K, et al. Inhibition of neuregulin-1/ErbB signaling in the rostral ventrolateral medulla leads to hypertension through reduced nitric oxide synthesis [J]. Hypertens, 2013,26(1):51—57.
- [26] Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling in rostral ventrolateral medulla is involved in blood pressure regulation as an antihypertensive system [J]. Hypertens, 2011 ,29(9):1735—1742.
- [27] Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes[J]. Biol Chem,1998,273 :10261—10269.
- [28] Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2006,7: 505—516.
- [29] Doggen K, Ray L, Mathieu M, et al. Ventricular ErbB2/ErbB4 activation and downstream signaling in pacing-induced heart failure[J]. Mol Cell Cardiol,2009,46: 33—38.
- [30] Veikkolainen V, Vaparanta K, Halkilahti K, et al. Function of ERBB4 is determined by alternative splicing[J]. Cell Cycle,2011, 10: 2647—2657.
- [31] Engel FB, Schebesta M, Duong MT, et al. p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes[J]. Genes Dev,2005,19: 1175—1187.
- [32] Mendes-Ferreira P, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, et al. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease[J]. Drug Discov Today, 2013,(13):00032—9.
- [33] Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation[J]. Physiol Heart Circ Physiol,2012, 302: H2139—H2147.
- [34] Hansson EM, Lindsay ME, Chien KR. Regeneration next: toward heart stem cell therapeutics[J]. Cell Stem Cell, 2009, 5: 364—377.
- [35] Kawase Y, Ladage D, Hajjar RJ. Rescuing the failing heart by targeted gene transfer[J]. Coll Cardiol,2011, 57: 1169—1180.
- [36] Yan X, Morgan JP. Neuregulin1 as novel therapy for heart failure[J]. Curr Pharm Des,2011, 17: 1808—1817.

- [37] Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses[J]. Eur J Heart Fail, 2011,13: 83—92.
- [38] Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. Neuregulin 1-ErbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia[J]. Nat Neurosci, 2004,7: 575—580.
- [39] Guo YF, Zhang XX, Liu Y, et al. Neuregulin-1 attenuates mitochondrial dysfunction in a rat model of heart failure[J]. Chin Med J (Engl), 2012,125(5):807—814.
- [40] Ebner B, Lange SA, Eckert T, et al. Uncoupled eNOS annihilates neuregulin-1 β -induced cardioprotection: a novel mechanism in pharmacological postconditioning in myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2013,373(1-2):115—23.
- [41] Xiao J, Li B, Zheng Z, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 gene transduction in rats with myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2012,23(7):460—468.
- [42] Jie B, Zhang X, Wu X, et al. Neuregulin-1 suppresses cardiomyocyte apoptosis by activating PI3K/Akt and inhibiting mitochondrial permeability transition pore[J]. Mol Cell Biochem, 2012,370(1-2):35—43.
- [43] Gui C, Zhu L, Hu M, et al. Neuregulin-1/ErbB signaling is impaired in the rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Pathol, 2012,21(5):414—420.
- [44] Li B, Zheng Z, Wei Y, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy rats[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011,29;10:69.
- [45] Fang SJ, Wu XS, Han ZH, et al. Neuregulin-1 preconditioning protects the heart against ischemia/reperfusion injury through a PI3K/Akt-dependent mechanism[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(24):3597—3604.
- [46] An T, Huang Y, Zhou Q, et al. Neuregulin-1 attenuates doxorubicin-induced autophagy in neonatal rat Cardiomyocytes[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2013, [Epub ahead of print].
- [47] Siesser PF, Maness PF. L1 cell adhesion molecules as regulators of tumor cell invasiveness[J]. Cell Adh Migr, 2009,3: 275—277.
- [48] Zhao WJ, Schachner M. Neuregulin 1 enhances cell adhesion molecule L1 expression in human glioma cells and promotes their migration as a function of malignancy[J]. Neuropathol Exp Neurol, 2013,3:244—255.
- [49] Miller MW, Mooney SM, Middleton FA. Transforming growth factor β 1 and ethanol affect transcription and translation of genes and proteins for cell adhesion molecules in B104 neuroblastoma cells[J]. Neurochem, 2006, 97: 1182—1190.
- [50] Zhao WJ. The expression and localization of neuregulin-1 (Nrg1) in the gastrointestinal system of the rhesus monkey [J]. Folia histochemica et Cytobiologica, 2013,1:38—44.



苏州国际博览中心·中国 | 2014.8.28-31

国际物理与康复医学荟萃论坛
发展中国家医学康复论坛
亚太神经康复论坛

大会主席：励建安

有关会议更多详情请关注微信号“国际康复医学资讯”



网址: www.PRMFDC.org
大会秘书处邮箱: ISPRMDC@imiglobe.org
联系方式: 金玉婷 021-63016551*8005