·综述·

转甲状腺素蛋白与神经系统疾病的研究进展*

周 静[1] 何 影[1] 赵 瑞[1] 姚黎清[1,2]

转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR),又被称为维生素A结合蛋白、前白蛋白(prealbumin, PA)以及甲状腺结合前清蛋白,其主要功能是维持人体内甲状腺素和视黄醇结合蛋白(retinol binding protein,RBP)的正常水平,在正常生理情况下可转运大约15%的甲状腺素[1]。国内、外学者研究发现,TTR参与许多病理、生理过程,它与家族性淀粉样周围神经病(familial amyloidotic polyneuropathy,FAP)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、神经损伤等多种神经系统疾病相关[2]。血浆TTR水平可及时而敏感地体现机体营养状态以及某些病理生理情况,如急性脑卒中和脑外伤患者的血浆TTR含量可以反映损伤后机体内蛋白合成及含量变化[3]。在临床上,TTR在多种疾病的检测、预后及治疗效果的判断中均发挥重要的作用。

关于TTR与淀粉样神经病变的研究发现,TTR在周围神经的特异性沉积,这说明TTR可能在神经生理学中有重要作用;关于阿尔茨海默症的研究发现,其血浆TTR水平含量低于正常人,且血浆TTR水平与性别有关,正常人中女性血浆TTR水平比男性高,而在AD患者中TTR水平则男女无差异[4];关于脑卒中的研究证明,血清TTR的含量与脑卒中患者的残障程度呈负相关,低TTR血症的脑卒中患者中重度残疾所占比率显著高于血清TTR正常的卒中患者中重度残疾比率[5]。这些都说明TTR在神经系统疾病中有重要作用。

1 TTR的生理功能

1.1 TTR的结构和功能

TTR大部分是由肝脏、脉络丛合成分泌,少量由肺泡细胞、胰岛A和B细胞,以及小肠上皮细胞等合成分泌[6]。TTR是一种大量存在于脑脊液和血浆中,由4个完全相同的亚基结合而成的四聚体,每个亚基之中包含了127个氨基酸[7]。目前的研究得知TTR有很多突变类型,大部分突变体都会导致疾病的发生,现今已发现世界范围内有100多种TTR的突变基因可以引起淀粉样变性[11]。由此可以猜想,研究TTR的基因型可以作为治疗TTR相关疾病的关键点。

TTR是一种血浆运输蛋白,其主要作用是参与甲状腺素(TH)的转运,甲状腺素及其类似物通常需要与TTR四聚体相结合而转运。哺乳动物TH主要作用于神经系统的Schwann细胞和神经元细胞,能够迅速地影响神经营养因子、黏附分子及细胞外基质等表达,从而在整体上促进神经元再生及神经功能的恢复[8]。甲状腺激素的缺乏可影响神经元的生长、分化、髓鞘的形成及神经胶质细胞的增殖,严重影响脊椎动物脑发育[9],这些都可以说明TTR在神经系统中有重要作用。

同时,TTR的另一重要作用是转运视黄醇结合蛋白(RBP),RBP是维生素A(Vit A)的运载蛋白,而维生素A的缺乏也是导致夜盲症的主要原因之一[10]。由此可见,TTR对于维持人体正常功能有着重要的意义。

2 TTR与部分神经系统疾病的相关性及可能机制

2.1 TTR与相关淀粉样病变

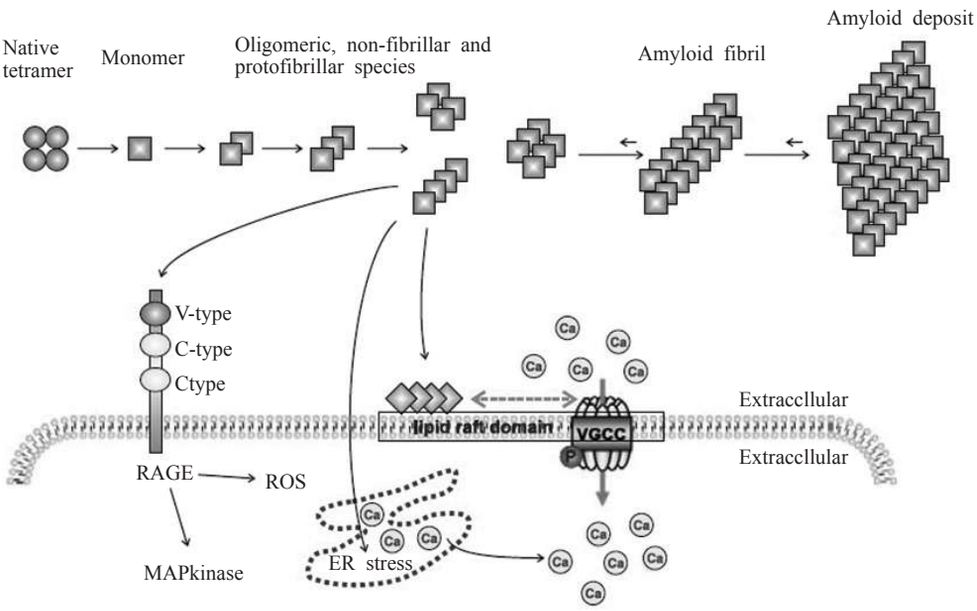
2.1.1 TTR基因突变导致淀粉样变性:家族性淀粉样变性周围神经病(FAP)所表现的淀粉样物质沉积主要是由于三种蛋白质基因突变而导致,分别是TTR、gelsolin和载脂蛋白A-1(apoA1),其中TTR变异是最多见且最严重的突变类型[11],TTR是FAP患者淀粉样沉积物中的主要构成物质。FAP的Ⅰ型和Ⅱ型都主要是由于TTR变异所致,即TTR第30位氨基酸Met取代Val,称之为Val30MetFAP[11]。与正常对照组相比,FAP患者的TTR分子构象发生改变,TTR四聚体稳定性受到破坏,更易分解成单体,故在FAP患者血浆中可以检测到少量的TTR单体。此外,MRI的发现和TTR基因突变是淀粉样变性病理改变的有力证据,关于软脑膜淀粉样变性的研究发现,患者脑脊液中TTR含量高,MRI增强扫描可见脑表面、脑室系统边缘、软脊膜被强化[11]。

2.1.2 TTR基因突变导致淀粉样变性的机制探究:大量实验已经证明,FAP患者淀粉样变的前蛋白是突变的TTR[11]。一般情况下,突变的转甲状腺素蛋白形成淀粉样变能力高于正常TTR。在正常生理条件(如pH=7.2)下,TTR是一种高度稳

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.027
*基金项目:国家自然科学基金资助项目(40113041)
1 昆明医科大学第二附属医院康复科,云南省昆明市,650000; 2 通讯作者
作者简介:周静,女,硕士研究生;收稿日期:2015-10-08

定紧密结合的四聚体结构蛋白，但在应激或炎症反应时，TTR四聚体容易发生降解，变为单体[6]。TTR的单体容易形成多种多样的淀粉样纤维，并以非正常的方式集聚于细胞内，形成淀粉样异常沉积，致使细胞组织发生功能紊乱，从而引发相关的疾病[6]。总之，人体内TTR相关蛋白形成淀粉样变的一般过程为：TTR四聚体转变成→TTR单体→单体逐步聚合形成淀粉样变纤维状→异常沉积于细胞内→淀粉样病变（图1）。

图1 TTR基因突变后导致淀粉样物质沉积作用机制[11, 14]



许多实验已经得出确切的证据，TTR单体有介导神经毒性的作用，它是淀粉样变纤维聚集物形成过程中的重要因素。Reixach等[12]应用细胞生存分析发现，直径大于100kDa的TTR淀粉样变纤维没有细胞毒性，而TTR单体或者分子量较小容易扩散的Aβ蛋白具有细胞毒性。Hou等[13]也发现M-TTR蛋白单体可以诱导细胞外的钙离子通过电压门控的钙离子通道内流，是主要的细胞毒性物质（图1）。

2.2 TTR与阿尔茨海默病

2.2.1 TTR与阿尔茨海默病的关系：AD是一种起病隐匿，呈进行性发展的神经退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍等全面性痴呆表现为特征，主要由β淀粉样蛋白细胞外沉积为其主要特征性病理改变[15]。Han等[4]检测90例正常人和111例AD患者血浆标本发现，AD患者血浆TTR水平显著低于正常人，血浆TTR水平与AD患者病理进程呈负相关。Faxen-Irving等[16]发现接受n-3多不饱合脂肪酸供应12个月后的AD患者血浆TTR水平显著增加。

2.2.2 TTR对阿尔茨海默病的神经保护作用：Buxbaum等[17]2008年研究发现，TTR对阿尔茨海默患者有神经保护作用，其机制主要是TTR通过与αβ肽分子之间的相互作用而阻止αβ纤维蛋白的聚积而实现的。他们随后6个月的追踪调查中也发现，血浆TTR水平也可预测认知功能的损害。Velayudhan L等[18]在2012年对迟发性AD患者和正常人的研究中也指出，TTR可以抑制β淀粉样沉积，也是AD脑脊液中最有前景的生物标志物，因此检测血浆中TTR含量，用于了解疾病的进展及治疗后的效果，具有很大的诊断价值。Lovell MA等[19]利用蛋白印迹法和ELISA检测阿尔茨海默病患者和正常人脑脊液中前列腺素d合酶(PDS)和TTR含量的研究发现,脑脊液中PDS/TTR的量化可能对阿尔茨海默病的早期诊断有重要作用。

2.3 TTR与神经损伤

2.3.1 TTR促进损伤后神经修复：早在1996年就有研究发现中枢神经损伤后TTR表达量增加，TTR对脑缺血对象具有神经保护作用，林绍鹏等[20]研究发现，首发急性脑梗死患者中预后不良组血浆TTR水平比预后良好组低，Vieira M等[21]也证实了这一点。崔丹等[10]研究发现，脑缺血后TTR在大脑侧脑室的毛细血管内皮细胞处的表达量增多，证明了缺血后脑组织对甲状腺转运蛋白的需求确实有所增加。Fleming等[22]通过SHIRPA分析发现TTRKO（knockout）小鼠最初表现为感觉障碍，且障碍程度随着年龄增长呈进行性增加，即老年鼠

感觉障碍程度比青年鼠更严重,与同窝的野生小鼠相比,TTRKO小鼠对热刺激反应延迟。Fleming等[22]利用转基因技术,使小鼠神经细胞表达人类TTR,该研究发现,TTR存在时可以促进神经的修复,TTR缺乏时神经轴突数目和长度均减少,有髓神经纤维数目比同窝野生小鼠的少20%,无髓神经纤维密度比同窝野生小鼠的低40%。Fleming等[23]2009年对比观察TTR野生型小鼠和同胞TTRKO小鼠坐股神经损伤后神经恢复程度发现,缺乏TTR的小鼠运动功能恢复速度和神经传导速度均减慢。这些研究均表明TTR可能在神经生物学方面具有某些特定功能。

2.3.2 TTR促进神经修复的机制探究:Fleming等[22]观察神经损伤30天后的TTRKO小鼠和同窝野生型小鼠发现,损伤近端神经纤维的数目没有差别,这说明TTR缺失并不影向神经元的存活状态。在没有T4和RBP的培养基中培养TTRKO DRG神经元发现,培养基中加入TTR后神经突触的生长能力比未加入TTR的神经突触高,这说明TTR本身直接影响神经轴突再生和修复,而不是通过转运甲状腺素和视黄醇间接促进神经再生和修复。

在中枢神经系统受损的情况下,脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)介导脂质进入神经细胞,参与残余脂质、髓鞘磷脂的循环再利用,从而促进神经元生长、分化和轴突的延长[24]。Nunes AF等[24]2008年研究发现,与同窝野生型小鼠相比,TTRKO小鼠神经损伤后神经再生延迟,LPL含量在Schwann细胞和背根神经节中代偿性增加。Nunes AF等[25]2009年发现TTRKO小鼠对AMPA介导的神经退行性病变敏感性降低,神经肽Y可以促进LPL的表达和活性,TTR可能通过增加海马神经肽Y的含量来促进神经损伤后的再生和修复。Santos SD等[26]利用小鼠缺血模型发现:在热休克蛋白调解的情况下,脑脊液中的TTR对控制神经细胞的死亡、水肿、炎症发挥很大的作用,从而可以保护因脑缺血所致损伤的神经元细胞。只缺少TTR的情况下并不足以加重脑缺血后神经细胞死亡,而同时缺乏HSF1和TTR时才会导致神经元细胞死亡。因此,脑缺血时,药理调节治疗时可以考虑针对热休克反应蛋白和上调脑脊液中TTR含量来促进脑保护和神经修复。

2.4 TTR与其他神经系统疾病

TTR在人体内含量少、储存少、半衰期短,约为1.9天[27]。当机体能量不足、蛋白大量丢失或者急性应激时TTR迅速下降,及时补充足够的能量后TTR含量又迅速增加,由此可见TTR能及时反映内脏蛋白合成的状况。Vieira M等[28]发现TTR-Cys10 S-巯基能反映CSF中氧化应激和氧化还原的动态平衡。Afjehi-Sadat L等[29]研究发现,脊髓损伤后脑脊液中的TTR水平会降低,这提示TTR可能在脊髓损伤的病程进展中有重要作用,有可能作为脑脊液中脊髓损伤后的生物标记。临床上,血液中TTR的浓度已广泛用于评估个体的营养状况,如对于中、重度脑室切开术后的TBI患者,检测患者脑脊液中TTR水平可作为临床护理的一部分。临床上通常把血浆中TTR的含量作为监测肝脏受损程度、治疗效果、蛋白营养状态的一种特异性指标。大量中文研究都指出,重型颅脑损伤、脑卒中患者早期加强营养支持有利于其病情恢复及预后改善。石磊等[30]检测脑外伤6h内患者血浆白蛋白和TTR水平发现,TTR在轻型和中型脑外伤患者之间有明显表达差异,这表明TTR还可以作为反映颅脑外伤患者病情的指标。

这些研究认为在相应疾病中,尽管转甲状腺素蛋白不是常规的血清生物标志物,患者血清中的TTR水平可以从一定程度上反映出患者病情变化,我们仍可以探讨TTR在辅助诊断神经损伤中的意义。对各种药物的治疗效果以及药物毒性做出一定的预后判断,这对未来治疗相关疾病提供一个新的方向。

4 小结

近年来的研究表明TTR在许多神经系统疾病中扮演着重要角色,如淀粉样变性、阿尔茨海默症及其介导的神经毒性作用等,为了说明这些疾病的病理进程,检测血浆和脑脊液中的TTR含量是十分必要的[27]。虽然TTR基因突变后形成的单体在机体某些部位特异性沉积,导致家族性淀粉样变性、老年性系统性淀粉样变等疾病的发生,但TTR本身是一种公认的神经保护蛋白,能够促进损伤后的神经再生,对于神经修复具有一定的促进作用,尤其在分子及细胞水平研究TTR结构对预防、治疗及诊断神经系统疾病、探讨其发病机制、减慢或避免疾病的进展、减少病死率等方面具有重要意义,同时TTR也可以作为一种生物标志物为部分神经系统疾病的治疗及预后提供线索。尽管已有学者对TTR与神经系统疾病关系及其对损伤后神经再生和修复等方面进行了大量的研究工作,但关于神经系统损伤后TTR如何调控损伤神经修复的相关机制的研究较少,有待于进一步研究和阐述。

参考文献

[1] Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters[J]. Cellular and Molecular Life Sciences,2009,66(19):3095—3101.

[2] Fleming CE, Mar FM, Franquinho F, et al. Transthyretin internalization by sensory neurons is megalin mediated and necessary for its neuritogenic activity[J]. J Neurosci,2009,29(10):3220—3232.

[3] 石磊,张曙光,潘天鸿,等. 脑外伤患者急性期血浆白蛋白和前白蛋白的改变[J]. 神经损伤与功能重建,2014,(5):431—432.

[4] Han SH, Jung ES, Sohn JH, et al. Human serum transthyre-

tin levels correlate inversely with alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis,2011,25(1):77—84.

[5] 宋海燕,许秀举. 急性脑卒中后患者血清前白蛋白和血红蛋白与预后关系研究[J]. 包头医学院学报,2011,27(2):38—39, 43.

[6] 彭晨,王子安. 转甲状腺素蛋白在临床肿瘤中的研究进展[J]. 中华全科医学,2014,(1):122—123.

[7] Murakami T, Ohsawa Y, Zhenghua L, et al. The transthyretin gene is expressed in Schwann cells of peripheral nerves [J]. Brain Research,2010,1348:222—225.

[8] Nunes AF, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y[J]. The FASEB Journal,2006, 20(1):166—168.

[9] Walter IB. Triiodothyronine exerts a trophic action on rat sensory neuron survival and neurite outgrowth through different pathways[J]. Eur J Neurosci,1996,8(3):455—466.

[10] 崔丹. 甲状腺激素转运体OATP1C1,MCT8在2VO大鼠脑组织中的表达[D]. 南方医科大学,2012.

[11] 刘晶瑶,江新梅. 家族性转甲状腺素蛋白淀粉样变性的临床表现及诊断的系统回顾[J]. 中风与神经疾病杂志,2012,(3):277—280.

[12] Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, et al. Tissue damage in the amyloidoses: transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2004,101(9):2817—2822.

[13] Dardiotis E, Koutsou P, Zamba-Papanicolaou E, et al. Complement C1Q polymorphisms modulate onset in familial amyloidotic polyneuropathy TTR Val30Met[J]. J Neurol Sci, 2009,284(1-2):158—162.

[14] Sekijima Y, Tokuda T, Kametani F, et al. Serum transthyretin monomer in patients with familial amyloid polyneuropathy[J]. Amyloid,2001,8(4):257—262.

[15] Doggui S, Brouillette J, Chabot JG, et al. Possible involvement of transthyretin in hippocampal beta-amyloid burden and learning behaviors in a mouse model of alzheimer's disease (tgcrnd8)[J]. Neurodegener Dis,2010,7(1—3):88—95.

[16] Faxen-Irving G, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, et al. Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by dha-rich n-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: the omegad study[J]. J Alzheimers Dis,2013,36(1):1—6.

[17] Buxbaum JN, Ye Z, Reixach N, et al. Transthyretin protects Alzheimer's mice from the behavioral and biochemical effects of Abeta toxicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105(7):2681—2686.

[18] Velayudhan L, Killick R, Hye A, et al. Plasma transthyretin as a candidate marker for alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis,2012,28(2):369—375.

[19] Lovell MA, Lynn BC, Xiong S, et al. An aberrant protein complex in csf as a biomarker of alzheimer disease[J]. Neurology,2008,70(23):2212—2218.

[20] 林绍鹏,殷建瑞,林珮仪,等. 血清前清蛋白水平对首发急性脑梗死患者短期预后的影响[J]. 中国全科医学,2014,(09):989—992.

[21] Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin regulates hippocampal 14-3-3zeta protein levels[J]. FEBS Lett,2013,587(10):1482—1488.

[22] Fleming CE, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin enhances nerve regeneration[J]. J Neurochem,2007,103(2):831—839.

[23] Fleming CE, Nunes AF, Sousa MM. Transthyretin: More than meets the eye[J]. Progress in Neurobiology,2009,89(3):266—276.

[24] Nunes AF, Sousa MM. Transthyretin knockout mouse nerves have increased lipoprotein lipase and sphingolipid content following crush[J]. Neuroscience Letters,2008,446(2-3):83—87.

[25] Nunes AF, Montero M, Franquinho F, et al. Transthyretin knockout mice display decreased susceptibility to AMPA-induced neurodegeneration[J]. Neurochemistry International, 2009,55(7):454—457.

[26] Santos SD, Lambertsen KL, Clausen BH, et al. CSF transthyretin neuroprotection in a mouse model of brain ischemia [J]. Journal of Neurochemistry,2010,115(6):1434—1444.

[27] Ando Y. Immunological and serological laboratory tests: transthyretin[J]. Rinsho Byori,2005,53(6):554—557.

[28] Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin regulates hippocampal 14-3-3zeta protein levels[J]. FEBS Lett,2013,587(10):1482—1488.

[29] Afjehi-Sadat L, Brejnikow M, Kang SU, et al. Differential protein levels and post-translational modifications in spinal cord injury of the rat[J]. Journal of Proteome Research, 2010,9(3):1591—1597.

[30] 石磊,张曙光,潘天鸿,等. 脑外伤患者急性期血浆白蛋白和前白蛋白的改变[J]. 神经损伤与功能重建,2014,(05):431—432.