

Wnt 信号对神经发生和血管新生的调控

左玮^{1,2}, 王起忠¹, 季晖², 艾厚喜¹, 张丽¹, 李林¹, 王文¹

[摘要] Wnt 信号通路与神经发生和血管新生密切相关,该通路对于大脑可塑性的调节意义重大。对 Wnt 信号调节作用与机制进行研究,有助于了解大脑损伤后修复和再生。

[关键词] Wnt 信号;神经发生;血管新生;综述

Wnt Signaling Pathway in Neurogenesis and Angiogenesis (review) ZUO Wei, WANG Qi-zhong, JI Hui, et al. Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: There is a close relationship between the Wnt signaling and neurogenesis/angiogenesis, which is significant in the regulation of the brain plasticity. Investigations on the mechanism of Wnt signaling in neurogenesis and angiogenesis are under way, and these investigations contribute to the recognition of the restoration and regeneration after the brain injury.

Key words: Wnt signaling; neurogenesis; angiogenesis; review

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)03-0243-04

[本文著录格式] 左玮,王起忠,季晖,等. Wnt 信号对神经发生和血管新生的调控[J]. 中国康复理论与实践,2011,17(3): 243—246.

大脑的可塑性是指脑在成熟、学习和病理环境挑战的情况下改变其自身结构和功能的能力。复杂易变的成年脑的可塑性涉及了从分子到系统各个水平的协调,如神经成分的改变以及胶质和血管等支撑组织的改变。在哺乳动物大脑的特定区域,内源性的神经干细胞(NSC)可以转化成功能性的神经元,最终加入到现有的网络回路中并将其整合到成年脑的结构变化中,这个过程称之为神经发生。成年哺乳动物中枢神经系统中仅有 2 个区域的神经干细胞可以持续产生新的神经元:侧脑室的脑室下区(SVZ)以及海马齿状回的颗粒下层(SGZ)。这两个区域中的微环境所产生的信号可以调节干细胞的存活、增殖以及神经元命运的定型。

成年大脑中还存在着另一个标志大脑可塑性的修复再生过程——血管生成。脑的血管生成分为血管新生、血管发生、动脉形成 3 个相互联系的过程^[1]。

既往关于大脑损伤性疾病的研究较注重神经干细胞,而对内皮细胞的关注不够。神经网络和血管网络复杂而有序的分布以适应中枢神经系统的功能,比如神经发生和血管新生是脑缺血后同一修复再生过程的不同方面,在缺血后同时被启动,并被精密、协调、统一地调控。但是这种神经血管再生的相互联系的机制十分复杂,内源性和外源性的因子都可以对神经发生进行调节。生长因子比如血管紧张素(Ang)和血管内皮生长因子(VEGF)在神经发生和血管新生中的作用已被阐明,然而对于 Wnt 信号对这个过程的贡献的了解才刚刚开始,至今并不

完全清楚。本文从 Wnt 信号通路出发,对“神经发生-NSC-内皮细胞-血管生成”之间可能存在的相互联系及其作用机制进行初步阐述,为协调神经血管网络的相互联系和充分发挥神经发生和血管新生的作用、有效治疗大脑损伤性疾病提供新思路和新手段。

1 Wnt 信号转导

Wnt 基因是从小鼠乳腺癌中克隆出的一种原癌基因,最早称为 int,随后研究显示其在小鼠胚胎发育中起重要作用,是果蝇无翅基因(wingless, wg)的同源物,因而将二者合称 Wnt。其编码的 Wnt 蛋白是分泌性蛋白,在脊椎动物中已发现至少 20 种,其中人类有 16 种,它们在细胞外基质中积累并激活相邻细胞中的信号通路。目前认为 Wnt 信号通路的组成主要包括:细胞外因子 Wnt,跨膜受体卷曲蛋白(Frizzled)、散乱蛋白(Dsh),结肠腺瘤样息肉病基因产物(adenomatous polyposis coli, APC),糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β)、 β 连环蛋白(β -catenin)、轴蛋白(Axin)及 T 细胞因子/淋巴样增强因子(T cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)等。

目前研究认为, Wnt 在细胞内的通路通常被分成经典的 Wnt/ β -catenin 通路和非经典的 Wnt/ β -catenin 通路。非经典通路包括 Wnt/ Ca^{2+} 通路以及平面细胞极性(PCP)通路。

1.1 经典通路——Wnt/ β -catenin β -catenin 在正常细胞胞浆中的积累可以被基因产物所阻断。APC 基因以及轴蛋白作为支架,可以将丝氨酸/苏氨酸激酶、GSK-3 带到它们的靶点 β -catenin 附近。 β -catenin 的氮末端被 GSK-3 磷酸化,进而被泛素介导的蛋白酶体识别并降解,促进其破坏。经典的 Wnt 信号通过激活和募集散乱蛋白到细胞膜,阻断 β -catenin 被 GSK-3 磷酸化,从而短暂提高胞浆内 β -catenin 的水平。Wnt 诱导的胞浆内 β -catenin 积累促进 β -catenin 进入细胞核,在细胞核 β -catenin 和辅助因子 TCF/LEF-1 结合,启动基因转录,对细胞生长进行调节。

1.2 非经典通路——Wnt/ Ca^{2+} Wnt/ Ca^{2+} 通路是 Wnt 通路

基金项目:1. “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103-366); 2. 国家自然科学基金项目(30740053、309773893); 3. 北京市自然科学基金项目(7062031)。

作者单位:1. 首都医科大学宣武医院,北京市 100053; 2. 中国药科大学,江苏南京市 210009。作者简介:左玮(1986-),女,河北保定市人,硕士研究生,主要研究方向:神经药理、中药药理。通讯作者:王文、季晖。

的一个分支^[2]。细胞内 Ca^{2+} 的释放^[3] 和 Ca^{2+} 敏感的酶比如蛋白激酶 C^[4]、 Ca^{2+} -钙调蛋白激酶 II 的激活^[5] 等都是 Wnt/ Ca^{2+} 通路的特征。普遍认为非经典通路通过 Wnt5a 和 Wnt11 激活一个激酶的级联反应,首先是 G 蛋白激活磷脂酶 C(PLC)和蛋白激酶 C(PKC),从而引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 Ca^{2+} 敏感信号成分的激活,以调节细胞运动和细胞黏附性^[2],该通路能拮抗经典的 Wnt 通路。

1.3 非经典通路——平面细胞极性(PCP) 有关形态发生的过程需要细胞骨架和基因表达相互协调,而 Wnt/PCP 通路主要通过激活 Dsh 下游区、Rac、小 GTP 酶、Rho 和 Cdc42 等,进一步激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)来发挥作用,参与细胞极性的建立和细胞骨架重排,调节细胞骨架的不对称分布和上皮细胞的协同极化^[6]。

2 Wnt 与神经发生

2.1 对神经前体细胞的影响 在海马成体干细胞的研究中,利用原位杂交发现 Wnt3 紧靠近 SGZ^[7],由成年海马的星形胶质细胞表达,而成体海马干细胞能够表达 Wnt 受体以及 Wnt 通路中的信号元件。进一步分析成年 Wnt/ β -catenin 指针小鼠(BAT-GAL)发现,SGZ 和齿状颗粒细胞层的 Wnt 通路被激活^[8],在 SGZ 中多能前体细胞(AHPs)增殖并分化成齿状颗粒神经元。之后,又通过共培养海马前体细胞和海马星形胶质细胞^[9],测定表达成熟神经元标记物 DCX^[10] 的 AHPs 的百分数证明,Wnt 能够通过海马星形胶质细胞产生的细胞因子诱导 AHPs 向神经元分化。可见 Wnt 信号可以通过星形胶质细胞产生的因子参与到海马神经发生过程中神经元的增殖和分化以及命运特化。

最近有文献报道, β -catenin 信号能控制神经前体细胞的生长以及细胞增殖与分化的平衡^[11]。研究者利用两个条件性的 β -catenin 突变型等位基因来改变 CNS 组织中的 β -catenin 信号:一个剔除 β -catenin,另一个过表达有活性的 β -catenin;在剔除 β -catenin 以后,小鼠大脑和脊髓的神经组织成分减少,神经前体细胞群也不能维持,而过表达 β -catenin 小鼠的大脑和脊髓组织成分则大量增加,神经前体细胞群体增大。说明 β -catenin 信号对神经前体细胞池的维持,神经前体细胞的增殖与分化至关重要^[12]。

在胚胎的发育过程中,Wnt 信号通路的动态变化控制着哺乳动物皮层中神经发生的启动和海马中细胞类型^[13]。利用 BAT-GAL 小鼠发现,在皮层发育过程中,经典的 Wnt 信号从新皮层侧、前区开始逐渐减弱,到出生时消失。而新皮层中神经发生的时间和 Wnt 信号的衰退有关,开始于 Wnt 信号衰退的区域,并跟随着 Wnt 信号衰退的方向逐步扩展,形成一个神经发生的进展波。为了进一步证明神经发生和 Wnt 信号衰退的关系,利用杂交的方法,创建持续表达 Wnt 因子的小鼠,发现神经源性基因 Pax6、Ngn2 等显著下降,表明神经发生被破坏。此外,在海马沿着皮层内侧壁的 Wnt 信号发育的过程中发现,DG 的发育出现在 Wnt 信号的高活性区,CA 层的发育出现在 Wnt 信号较低的区域。可见皮层中 Wnt 信号梯度还决定了海马和齿状回的结构;相反,若诱导异常的 Wnt 信号激活,破坏梯度,则损害了新皮层的正常层状结构。此外,多种 Wnts 参与到神经组织的发育过程中。敲除 Wnt1 基因的小鼠,中后脑形成严重的缺陷^[14]。Wnt3、3a、7b、8b 参与前脑的发育,而前脑可以

产生海马。缺乏 Wnt3a 的小鼠不能扩充前体细胞,导致海马发育的异常^[15]。

在对胚胎干细胞的研究中,Kielman 等使用不同方法造成 APC 基因的突变,发现可抑制胚胎干细胞向三胚层组织分化而维持其增殖状态。他们的实验显示,这一效应主要通过提高胞内 β -catenin 的水平实现的^[16]。最近 Willert 等的研究为此提供了更直接的依据。他们使用纯化获得的 Wnt3a 蛋白,发现能使体外培养的骨髓干细胞大量增殖,增殖细胞显示 β -catenin 高表达,阻断 Wnt 途径则导致干细胞增殖受阻^[17]。提示通过对 Wnt/ β -catenin 途径的调控,将有可能为维持干细胞原始增殖状态、阻止其分化提供新的途径。

在脊髓的发育中,Wnt1 和 Wnt3a 主要表达于神经管顶板区。研究发现,神经管内沿背部至腹部依次分布的 3 群中间神经元 D1、D2、D3 的发生分化即受此信号的影响;Wnt1 和 Wnt3a 信号的缺乏将导致 D1、D2 神经元发育数目的减少和代偿性的 D3 神经元种群的增加;同时,顶板内其他脑发育相关基因如成骨蛋白(BMP)等并不出现改变^[18]。

神经嵴是脊椎动物神经系统发育过程中一个由多潜能细胞群体构成的迁移性结构^[19],它最早形成于神经板与表皮外胚层的交界处,随着神经板卷曲及神经管形成,神经嵴细胞逐渐下陷并向外迁移,最终分化为神经元,感觉、交感以及副交感神经系统中的胶质细胞^[20]。Wnt 信号参与到神经嵴发育的早期,比如神经嵴的诱导以及黑色素细胞的形成。Zeicher 等研究了 β -catenin 与神经嵴细胞及其后裔之间的关系。发现神经嵴干细胞(NCSCs)持续表达 β -catenin 引起神经管的扩张^[12]。 β -catenin 信号可以调节细胞生长以及平衡祖细胞在神经系统中的扩张和分化,这支持了 β -catenin 在祖细胞增殖中的作用。另一方面,去除 β -catenin 导致脊髓和大脑中组织体积减小,以及神经前体细胞数目下降,这是由于细胞增殖的下降以及细胞死亡的增加所导致的。此外,条件性去除 β -catenin 基因导致背根神经节中黑色素细胞和感觉神经细胞的缺乏。体内外的分析发现,活化形式的 β -catenin 的持续性表达,特别是在神经嵴细胞中的表达不影响它们的迁移和增殖,但能促进感觉神经发生。

2.2 对神经系统的模式发生及突触形成的影响 CNS 神经网络的形成不仅有赖于神经前体细胞的正常定向分化,更有赖神经元轴突的准确导向以及神经元与特定靶细胞建立正确的突触联系。近十余年来几大类与轴突导向有关的分子已被发现,但这些轴突导向分子如何引起神经元细胞行为改变及突触形成,目前尚不十分了解。研究也发现 Wnt 蛋白及其受体均表达于谷氨酸能神经肌连接区域,且分泌型的 Wnt 蛋白主要来自突触扣结;Wnt 蛋白的缺失将导致特定靶区突触数量的显著下降,和新发生突触前活性区或突触后致密区的异常^[22]。Hall 等最先报道小脑小球突触群的形成有赖于小脑颗粒细胞分泌 Wnt7a 对苔藓纤维的诱导,表现为突触素 I 等在神经纤维末梢特定区域的聚集;Wnt7a 突变小鼠则显示突触素聚集及小脑小球发生成熟的延迟,提示 Wnt7a 具有促进突触发生的作用^[21]。在体外对大脑颗粒神经元培养的试验中发现,Wnt7a 的提高可以通过轴突微管的重构导致轴突的扩展和分支;体内外还发现,小脑皮层中的小脑粒细胞和苔藓纤维之间突触联系成熟提高^[23]。此外,在缺乏 Wnt7a 的小鼠中,通过对突触素 I 进行染

色,小脑颗粒细胞(CGs)中的多突触结构、苔藓纤维轴和树突减少,突触前蛋白的分布以及突触前轴的形态出现异常^[24]。有趣的是,还发现成年小鼠的突触小体中有 Dvl-1,它和突触前的标记物突触小泡蛋白,巴松管蛋白(Bassoon)和囊泡相关膜蛋白(VAMP)-2 共存;激活 Wnt7b,能够引起突触小泡聚集,还能通过 Dvl 提高突触小泡的回收利用^[25]。经典配体 Wnt7a 能够引起突触前蛋白的聚集,引起突触小泡的再利用^[26]。对成年大鼠的海马切片进行电生理研究,发现 Wnt7a 而不是 Wnt5a 能够提高 CA3-CA1 区域的突触中神经递质的释放增加,表明 Wnt7a 能够调节突触的功能^[27]。

Wnt 配体在小鼠海马神经元中突触可塑性的作用也得到了描述。Wnt3a 在突触中的释放是活性依赖的。抑制 Wnt 信号能够损伤长时程增强(LTP)^[28],而它的激活能够促进长时程增强。GSK-3 β 的过表达能避免诱导产生 LTP^[29],并引起空间学习能力的下降;GSK-3 的抑制剂能够阻断长时程抑制(LTD),在 LTD 时 GSK-3 的活性提高^[30]。未成熟的海马神经元中,通过 Dvl、Rac、JNK 激活的 Wnt 信号表现出树突分支的长度和数目的增加。其他的研究还发现, β -catenin 对于树突的形态发生至关重要。

3 Wnt 信号和血管新生

血管新生是新血管从已有血管中再生成的过程,为全身许多组织供氧气和营养所必须。这个过程对于 CNS 这类对缺氧缺血十分敏感的组织尤为重要。大脑中的血管形成一个特殊的结构,称为血-脑屏障(BBB),能够限制分子和离子从血入脑。BBB 对于维持大脑的稳态以及保护 CNS 不受毒素和病菌侵害十分重要^[31]。

3.1 中枢神经系统血管生成 尽管 CNS 血管很重要,调节神经系统血管新生和血脑屏障的分子机制还不是很清楚。在此我们对 Wnt/ β -catenin 信号在神经系统血管形成中的作用进行介绍。

通过分析 TOP-GAL/Wnt 指针小鼠,发现在血管发育的过程中,经典的 Wnt/ β -catenin 信号在 CNS 中被特异性激活^[32]。这个激活所产生的效应和 CNS 不同位置的神经前体细胞中所表达的 Wnt 配体种类有关,包括腹侧区的 Wnt7a、7b,以及背侧区的 Wnt1、3、3a、4。阻断体内的 Wnt/ β -catenin 信号能够特异地干扰 CNS 的血管新生。血管缺陷包括血管数目的减少、毛细血管床的缺失以及形成畸形的仍然附着在脑膜上的出血性血管。在培养的细胞中,内皮细胞能够表达 Wnt 配体、受体和分泌分子,且 Wnt5a 能够调节内皮细胞的存活、增殖和基因表达。利用不同的 Wnt 配体 mRNAs 探针进行原位杂交研究,发现小鼠发育的 CNS 脑室区域中,神经前体细胞能表达许多经典的 Wnt 配体。Wnt4 在脊髓中部和背侧表达,Wnt1、3、3a 在整个背侧脊髓管中表达。进一步对 TOP-GAL/Wnt 指针小鼠的分析发现,Wnt/ β -catenin 的活性在整个 CNS 的内皮细胞中都有激活。此外,某些 CNS 区域的神经前体细胞还表达 Wnt 配体,包括 Wnt5a 和 5b,通过非经典信号发挥作用。这些配体还能激活经典的 β -catenin 信号,取决于内皮细胞表达的 Frizzled 受体的类型。对等位杂交中 Wnt7b/闭合蛋白 5 进行双荧光分析发现,在高表达 Wnt7a 的发育的前脑和脊髓中形成了大量的毛细血管床。这些数据显示,CNS 中经典的 Wnt/ β -catenin 信号介导了内皮-神经前体细胞之间的相互作用。

3.2 血-脑屏障 Wnt 信号在调控“神经血管单元”BBB 的完整性中起着重要的作用。BBB 参与了许多病理生理进程,包括炎症、凋亡、神经发生、血管新生等,对维持大脑可塑性至关重要,也是大脑神经发生和血管生成之间联系的纽带。比如脑缺血后的血管新生与 VEGF 引起 BBB 通透性增高密切相关,而 BBB 的完整性又对于神经保护、协调脑缺血后神经和血管再生的相互作用至关重要^[33]。BBB 的通透性和完整性的平衡关系取决于内皮细胞-星形胶质细胞-细胞外基质之间的相互作用^[34]。

BBB 仅限于大脑毛细血管的内皮,且是液体稳态和神经功能必不可少的^[35]。研究发现,内皮的 Wnt/ β -catenin 信号能够在胚胎时期以及出生后的发育过程中诱导 BBB 的形成以及维持 BBB 的特性^[36]。体内内皮特异性的 β -catenin 的稳定促进了 BBB 的成熟; β -catenin 的失活引起 Claudin3 的显著下调,质膜囊泡相关蛋白的上调,以及 BBB 的降解。体外稳定原代培养的大脑内皮细胞中的 β -catenin,或者用 Wnt3a 处理这些细胞可以提高 Claudin3 的表达、BBB 紧密连接的形成以及 BBB 特性基因的特征。 β -catenin 的丢失或者抑制 Wnt/ β -catenin 信号则破坏了此作用。这些发现可能为调节内皮的屏障功能打开了新的治疗之窗,并限制了血脑屏障破裂后带来的灾难性的后果。

最近发现,Wnt/ β -catenin 信号调节 BBB 特异性的转运体 glut-1 的表达。这个转运体能跨越 BBB,选择性地向大脑输入基本的营养物质,还能从大脑中运走蛋白毒物。

4 展望

近年来针对神经干细胞的研究已成为神经科学的热点之一,但激活内源性神经再生的效果并不满意;如果从血管的角度去促进神经发生,可能会取得更好的临床疗效。目前针对血管新生的研究也渐成热点,如果不考虑神经发生和神经保护作用,可能效果并不够理想。

Wnt 信号途径作为一条多环节、多作用位点的开放通路,是调控细胞生长增殖分化的关键途径,在大脑的可塑性中起重要作用。大脑神经血管系统的一些疾病,如脑缺血和阿尔茨海默病也与 Wnt 信号途径有着密切的联系。对神经血管再生相互联系的可能机制做进一步研究有助于深化对大脑损伤后修复再生过程的统一认识。此外,在脑血管病的临床治疗中将神经干细胞和内皮细胞、神经发生和血管生成结合起来,维持神经性小生境的稳定,促进神经血管单元的协调和优化是今后努力的方向。因此,深入了解 Wnt 信号途径,确定其组分的功能,对将来解决这些神经系统的疾病提供了广阔的前景。

【参考文献】

- [1]Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis[J]. Nature Med, 2000, 6(3): 389-395.
- [2]Kuhl M, Sheldahl LC, Park M, et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape[J]. Trends Genet, 2000, 16(7): 279-283.
- [3]Slusarski DC, Corces VG, Moon RT. Interaction of Wnt and a Frizzled homologue triggers G-protein-linked phosphatidylinositol signaling[J]. Nature, 1997, 390(6658): 410-413.
- [4]Sheldahl LC, Park M, Malbon CC, et al. Protein kinase C is differentially stimulated by Wnt and Frizzled homologs in a G-protein-dependent manner[J]. Curr Bio, 1999, 19(13): 695-698.

- [5] Kuhl M, Sheldahl LC, Malbon CC, et al. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II is stimulated by Wnt and Frizzled homologs and promotes ventral cell fates in *Xenopus*[J]. *Biol Chem*, 2000, 275(17): 12701—12711.
- [6] Huelsen J. Canonical Wnt signalling plays essential roles[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(12): 3582—3583.
- [7] Dieter-Chichung Lie. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis[J]. *Nature*, 2005, 437(27): 1370—1375.
- [8] Maretto S, Cordenonsi M, Dupont S, et al. Mapping Wnt/ β -catenin signaling during mouse development and in colorectal tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(6): 3299—3304.
- [9] Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells[J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 39—44.
- [10] Couillard-Despres S, Winner B, Schaubeck S, et al. Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(1): 1—14.
- [11] Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: implications for cancer and aging[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006, 131(38): 2087—2090.
- [12] Zecher D, Fujita Y, Hulsken T, et al. Beta-catenin signals regulate cell growth and the balance between progenitor cell expansion and differentiation in the nervous system[J]. *Dev Biol*, 2003, 258(2): 406—418.
- [13] Machon O, Backman M. A dynamic gradient of Wnt signaling controls initiation of neurogenesis in the mammalian cortex and cellular specification in the hippocampus[J]. *Dev Bio*, 2007, 311(1): 223—237.
- [14] Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors[J]. *Science*, 2002, 297(5580): 365—369.
- [15] Toledo EM, Colombres M, Inestrosa NC. Wnt signaling in neuroprotection and stem cell differentiation[J]. *Proc Neurobio*, 2008, 86(3): 281—296.
- [16] Kielman MF, Rindapaa M, Gaspar C, et al. APC modulates embryonic stem cell differentiation by controlling the dosage of beta-catenin signaling[J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 594—605.
- [17] Willert K, Brown JD, Danenberg E, et al. Wnt proteins are lipid modified and can act as stem cell growth factors[J]. *Nature*, 2003, 423(6938): 448—452.
- [18] Muroyama Y, Fujihara M, Ikeya M, et al. Wnt signaling plays an essential role in neuronal specification of the dorsal spinal cord[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(5): 548—553.
- [19] Brault V, Moore R, Kutsch S, et al. Inactivation of the β -catenin gene by Wnt1-Cre-mediated deletion results in dramatic brain malformation and failure of craniofacial development[J]. *Development*, 2001, 128(8): 1253—1264.
- [20] Dorsky RI, Moon RT, Raible DW. Environmental signals and cell fate specification in premigratory neural crest[J]. *Bioessays*, 2000, 22(8): 708—716.
- [21] Hornsby PJ. Cellular senescence and tissue aging in vivo[J]. *Biol Med Sci*, 2002, 57(7): 251—256.
- [22] 张建, 胡远兵, 杨忠, 等. Wnt 通路与神经发生[J]. *解剖科学进展*, 2005, 11(3): 258—260, 264.
- [23] Hall AC, Lucas FR, Salinas PC. Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by WNT-7a signaling[J]. *Cell*, 2000, 100(5): 525—535.
- [24] Ahmad-Annuar A, Ciani L, Simeonidis I, et al. Signaling across the synapse: a role for Wnt and Dishevelled in presynaptic assembly and neurotransmitter release[J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(1): 127—139.
- [25] Farias GG, Valles AS, Colombres M, et al. Wnt-7a induces presynaptic colocalization of a 7-nicotinic acetylcholine receptors and adenomatous polyposis coli in hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(20): 5313—5325.
- [26] Cerpa W, Godoy JA, Alafaro I, et al. WNT-7a modulates the synaptic vesicle cycle and synaptic transmission in hippocampal neurons[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 5918—5927.
- [27] Chen RH, Ding WV, McCormick F. Wnt signaling to β -catenin involves two interactive components. Glycogen synthase kinase-3b inhibition and activation of protein kinase C[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(23): 17894—17899.
- [28] Hooper C, Markevich V, Plattner F, et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(1): 81—86.
- [29] Hernandez F, Borrell J, Guaza C, et al. Spatial learning deficit in transgenic mice that conditionally over-express GSK-3b in the brain but do not form tau filaments[J]. *J Neurochem*, 2002, 83(6): 1529—1533.
- [30] Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C, et al. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3 β [J]. *Neuron*, 2007, 53(5): 703—717.
- [31] 马璟曦, 罗勇. 脑缺血后神经发生与血管生成的联系与作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(6): 565—568.
- [32] Danemana R, Agalliu D, Lu Zhou. Wnt/ β -catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis[J]. *PNAS*, 2009, 106(2): 641—646.
- [33] Takahashi M, Macdonald RL. Vascular aspects of neuroprotection[J]. *Neurol Res*, 2004, 26(8): 862—869.
- [34] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. *Nature Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399—415.
- [35] Banks WA. Blood-brain interface and cerebral drug bioavailability[J]. *Rev Neurol*, 2009, 165(12): 1029—1038.
- [36] Liebner S, Corada M. Wnt β -catenin signaling controls development of the blood-brain barrier[J]. *JCB*, 2008, 183(3): 409—417.

(收稿日期: 2010-12-24)