

TGF- β 信号转导通路在缺血性脑损伤中的分子机制研究*

臧妍妍, 李卫红[△], 张 赛, 胡艳红

(北京中医药大学基础医学院, 北京 100010)

摘要: 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 能够通过特异性结合并激活酶活性的细胞表面受体启动实现各种应答, 是一种参与缺血性脑损伤病理生理学过程多功能细胞因子, 可以刺激细胞外基质的分泌, 促进血管生成。TGF- β 应答是细胞种类特异性, 且受通路中各种成分和其他信号转导通路的调节。根据研究表明, TGF- β 和神经系统疾病有关, 基于此, 本文就 TGF- β 信号转导通路、脑缺血分子机制、TGF- β 与脑缺血的关系、TGF- β 转导通路与脑缺血的分析机制等进行综述。

关键词: TGF- β ; 信号转导通路; 脑缺血; 分子机制; 神经保护

中图分类号: R743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)04-0094-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.04.024

脑缺血是一种中枢神经系统疾病, 以脑循环血流量减少为特征, 以发病、致残和死亡三者几率较高为特点, 目前发病机制有待进一步研究, 据报道在疾病发病过程中炎症反应占据重要地位^[1]。Acalovschi 等认为, 炎症反应在脑缺血急性期对脑细胞的损伤要远大于缺血本身带来的影响^[2]。身为多功能细胞因子的 TGF- β , 可以通过多分子机制途径作用于血管, 如参与调控血管内皮细胞的增殖、迁移和分化, 参与介导平滑肌细胞分化, 参与维持血管内皮基膜的完整性等^[3]。本文就 TGF- β 信号转导通路治疗脑缺血分子机制等进行综述。

1 TGF β 信号转导通路

1.1 TGF β 的结构

TGF- β 是一种多肽二聚体, 两个各含有 112 个氨基酸亚单位的相近结构, 通过二硫键连接, 便形成了一个相对分子质量为 25×10^3 的 TGF- β , 这种由二硫键结构形成的双聚体结构是维持 TGF- β 三维空间结构及生物学活性的分子基础^[4]。在哺乳动物细胞中发现有 3 种亚型, 即 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 , 均由 112 个氨基酸组成, 且三者的生物学作用相似, 3 种亚型的相对分子质量分别为 53×10^3 、 $(70 \sim 85) \times 10^3$ 和 $(250 \sim 350) \times 10^3$ 。TGF- β_1 和 TGF- β_2

为糖蛋白, 其跨膜区含 Ser/Thr 蛋白激酶结构域, TGF- β_3 是一种蛋白聚糖, 也称为辅助受体^[5]。人的 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 基因均含有 7 个外显子, 分别定位在染色体 19q3、1q41 和 14q24 上, 据研究表明人与猪、牛、猴的成熟 TGF- β_1 序列完全相同, 和鼠只有 1 个氨基酸不同^[6]。

1.2 TGF- β 的生物学功能

TGF- β 作为一种高度多效性、多功能性的生长与分化因子, 其对众多类型的细胞具有生物学功能, 生物学功能主要是促细胞增殖作用, 细胞增生抑制效应, 对细胞分化具有双重调节作用, 促细胞外基质形成作用, 免疫抑制效应^[7], 以及细胞的凋亡和器官、胚胎的生长发育等, 对许多的组织器官产生生物学效应^[8]。TGF- β 还具有双向调节功能, 既可以刺激细胞增殖, 也可以刺激细胞分化^[9]。且通常对间充质细胞起刺激作用, 对上皮、神经外胚层细胞起抑制作用^[10]。

1.3 TGF β 信号转导通路

TGF- β 通过结合两种 Ser/Thr 激酶受体 T β R-I 和 T β R-II 来转导信号, 主要是通过 TGF β -Smad 实现的, 受体是参与 TGF-B 信号转导所必需的具有丝氨酸-苏氨酸激酶活性的物质。以细胞膜为界限

* 基金项目: 国家自然科学基金(81273885)

收稿日期: 2016-05-04

作者简介: 臧妍妍(1986-), 女, 河南周口人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑病的机制。

[△]通信作者: 李卫红, E-mail: liweihong.403@163.com

分类,TGF- β 信号通路可以划分为细胞外和细胞内信号转导两种途径,细胞内部分细胞网络信号比较复杂,而自身信号转导通路各个环节的调控及与其他信号转导通路的交叉联系的存在,有利于细胞内复杂部分网络信号传导作用的发挥^[11]。

相关研究表明,TGF- β 参与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发生和发展,Smads 蛋白则能介导 TGF- β /Smads 信号通路的激活,进而参与 DR 的病理过程,而泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)中的泛素连接酶 Smurf 则参与了 TGF- β /Smads 信号通路的降解调节^[12]。TGF- β 还可激活一系列除了 Smads 途径外的其它信号分子,例如蛋白激酶 A、酪氨酸激酶 II 和 MAPKs 等。

TGF- β /Smads 信号转导通路具有抑癌作用,该通路分为 TGF- β 与受体的膜外结构域结合;丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的激活,任何一个环节出现异常,TGF- β /Smads 信号转导通路就会出现紊乱,肿瘤细胞在通路紊乱时逃避了其介导的生长抑制效应,因此导致多种肿瘤的发生^[13]。

2 脑缺血分子机制

2.1 脑缺血的分子损伤机制

缺血后神经细胞分子损伤具有多种形式,缺血核心区细胞缺血缺氧饿死、再灌注过程氧化应激及炎症反应等均可引起细胞凋亡和自噬,各种不同分子机制最终导致细胞死亡,其过程涉及多条信号通路^[14]。

脑缺血会使细胞内聚集过多的 Ca^{2+} ,钙超载是损伤的主要原因,脑缺血时,许多原因可引起 Ca^{2+} 向细胞内内流,导致细胞内 Ca^{2+} 增加,导致细胞内 Ca^{2+} 级联反应,导致细胞的最终死亡^[15]。此外,脑供氧不足会抑制氧化磷酸化,导致酸中毒反应,导致乳酸积累,组织无氧代谢加强和 pH 值的降低,促使细胞内发生酸中毒,也成为脑缺血的病发原因之一^[16]。

会引发脑缺血的另一种情况是存在于正常脑组织中的突触囊泡中的谷氨酸盐中毒,因为谷氨酸盐会参与神经系统一些重要的化学反应。Davidso 等发现,胞内谷氨酸盐在受到某种连接蛋白的刺激后释放增多,过度激活谷氨酸盐受体不仅会引起细胞急性坏死,还会将延迟性细胞死亡机制启动,导致死亡进程延缓^[17]。其他研究发现,能够产生兴奋性神经毒性的突触谷氨酸盐受体,还会促使胞外谷氨酸盐积累,神经元缺血后的糖氧剥夺引起胞内 Ca^{2+}

超载,诱发脑缺血的发生^[18]。

有相关研究证明噬作用也在脑缺血中有重大作用,胞浆中自噬体与溶酶体结合,溶酶体蛋白酶对底物蛋白的降解增加,这一过程是细胞自噬反应的主要机制,在中枢神经系统中,缺乏必要的自噬基因,就会导致神经元大量死亡与泛素化蛋白的积累^[19]。所以,神经元凋亡的另一诱因是自噬作用,它也参与了脑缺血的调节过程。

2.2 脑缺血的治疗研究进展

脑缺血采取药物治疗是目前常用的方法,包括阿司匹林、人参皂苷、黄连素等。目前在中医研究中,已研究出莫诺昔可通过抑制脑缺血后氧化应激损伤,抑制炎症反应,减轻细胞内 Ca^{2+} 超载,影响细胞生存信号,以及通过 Wnt 信号转导通路增加神经营养因子 NGF、BDNF、VEGF 等表达,发挥神经保护作用^[20]。美金刚(memantine)也能抑制 I/R 引起的神经元死亡,其机制可能与美金刚抑制突触外 NMDA 受体的过度激活进而激活 ERK 通路有关^[21]。

通过对大鼠的实验,KATP 通道开放剂二氮嗪的预处理,能够显著减小脑梗死体积,改善大鼠神经功能缺损程度,减少脑水肿含量,降低血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的通透性,对脑缺血再灌注后的 BBB 发挥保护作用^[22]。

3 TGF- β 与脑缺血关系

3.1 TGF- β 在脑组织中的分布及功能

TGF- β 在脑组织的星形细胞、神经元、小胶质细胞和少突胶质细胞等都能产生,通常的生理条件,仅脑膜细胞、脉络膜丛上皮细胞中存在 TGF- β 少量表达,但病理状态下,脑组织受损部位的表达水平会明显增高^[23]。有关研究报道,使用 17β 雌二醇激素后,星形细胞诱导性释放 TGF- β ,TGF- β 在脑内表达增强^[24]。另外,大脑皮质、中脑、海马、脑干等组织中也能检测出 T β R1、T β R2 的表达,说明除了表达 TGF- β ,TGF- β 的作用靶点也落在这些脑组织^[25]。

目前,TGF- β 在脑组织中的功能还没有完全阐明,但一些实验研究显示 TGF- β 具有神经营养及神经内分泌功能。TGF- β 能够刺激星形胶质细胞,使之分泌一些细胞生长因子,如神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等,结果神经元的存活和分化得到促进^[26]。

TGF- β 还对星形细胞分泌补体、产生黏附分子、表达主要组织相容性复合体(MHC)-II 类抗原等功能有影响,还可通过抑制小胶质细胞激活、生殖和调节细胞凋亡等途径维持中枢神经系统的稳定性^[27]。

3.2 TGF- β 在脑缺血时的表达

3.2.1 TGF- β 表达脑保护作用

脑缺血急性期 TGF- β 1 表达会增强,这有利于减轻脑缺血损伤从而发挥脑保护作用,促血管生成;抗黏附分子作用;免疫调节作用;抗炎、抗氧化作用等^[28]。

McNeill 等发现,注射 TGF- β 1 后大脑小胶质细胞活化减少,神经元受损程度减轻,皮层梗死面积减小,注射 TGF- β 1 拮抗剂后大脑梗死面积可显著扩大^[29]。Zhu 等采用转基因技术研究发现,超急性期脑缺血和再灌注期同样,脑梗死面积均明显减少,神经损伤明显改善^[30]。TGF- β 还能影响脑缺血后活化的小胶质细胞的功能状态发挥脑保护作用,各种脑损伤或疾病均可诱导 TGF- β 表达,并表现出其神经保护作用;在中枢内源性大麻素系统与 TGF- β 交互作用于小胶质细胞产生一定的保护作用^[31]。

3.2.2 TGF- β 表达对脑的损伤作用

一方面 TGF- β 能够保护缺血的脑组织,另一方面,TGF- β 在神经细胞损伤过程中发挥了一定的作用,与并发症的发生有一定的关系。TGF- β 1 呈现出一定程度的促炎症效应,它可以促进 Th17 的细胞分化,增加中性粒细胞的趋化性^[32]。在脑缺血早期,增加的 TGF- β 1 能够使其充分发挥“抗炎作用”,大量增加的表达,超过特定的生理动态平衡值,则可能趋化白细胞发挥其“促炎作用”,反而可能加重脑缺血损害。

3.3 TGF- β 转导脑缺血后神经保护作用

TGF- β 在脑缺血和中枢神经系统损伤中都具有重要的保护作用,其保护机制主要包含抗炎作用、抑制凋亡、减弱兴奋性毒性和促进神经血管再生等。具体的神经保护作用综述如下。

3.3.1 神经细胞中抗炎作用

TGF- β 在抑制神经炎症中的作用已被认可,TGF- β 在中枢神经及某些外周器官的发育和形成过程中扮演重要角色,各种脑损伤或疾病均可诱导 TGF- β 表达,具有神经保护作用。TGF- β 作为一种有效的免疫抑制剂,可抑制小胶质细胞,发挥抗炎作用。

研究结果显示,人脑缺血后 TGF- β 及 VEGF 的

表达持续增多证实二者不但与发病早期缺血周围区的微血管生成和血液供应的改善有关,还可能促进后期神经功能恢复,发挥神经营养作用,减轻脑缺血再灌注后脑水肿和神经元的缺血性损伤^[33]。合理掌握和应用 TGF- β 保护与损伤作用的分界点,既要发挥神经保护作用,同时抑制其损伤效应,这是未来脑缺血新靶点治疗的研究方向^[34]。

3.3.2 抑制凋亡的作用

细胞的凋亡是 DNA 分裂的核小体,凋亡能够促使细胞生长与消亡保持平衡。

研究表明,主要在缺血半暗带出现神经细胞凋亡,阿托伐他汀能够调节血脂、脂稳定斑块,还能抑制促凋亡基因 Fas 及 P53 发挥作用,促进神经保护类因子 TGF- β 发挥作用,以此减少神经元死亡,阻止或减轻脑损伤,改善神经功能及预后作用^[35]。

成年大鼠持续性局灶脑缺血后 TGF- β 1 蛋白表达与缺血后凋亡存在一定关系,在体外实验中发现,TGF- β 1 之所以能够保护神经细胞免受谷氨酸能细胞毒性作用,阻止细胞凋亡,是通过增加 bcl-2 产物 5 降低 Ca^{2+} 浓度,通过调控小胶质细胞和星形细胞反应及相互作用,实现间接调控神经细胞的凋亡,从而达到抑制凋亡的作用^[36]。

有研究表明,TGF- β 通过 ALK5 受体引起内皮细胞凋亡反应,通过增加 Nox4 表达和 ROS 的生成增加促进细胞凋亡^[37]。

3.3.3 神经毒性防护作用

TGF- β 已经被证明能减少突触传递,且有可能影响突触功能,具有减少浓度依赖性神经损伤的作用,以及减轻兴奋性毒性物质损害所造成的后果。研究表明,TGF- β 可通过对抗兴奋性中毒具体表现出保护作用,且 TGF- β 的可溶性受体在门冬氨酸介导的兴奋性毒性细胞死亡过程中具有神经保护作用。在观察抗氧化剂茶多酚能否减少 CsA 慢性肾毒性过程中,发现肾细胞的 TGF- β 表达和细胞凋亡具有减轻 CsA 慢性肾毒性作用^[38]。

3.3.4 血管新生作用

TGF- β 是一种血管生成抑制因子,其自身介导抑制内皮细胞增殖^[39],TGF- β 1 是调控因子,参与血管生成过程,其调节血管生成刺激因子及其受体的表达,抑制内皮细胞增殖^[40]。研究结果显示,TGF- β 1 即可通过调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达间接调节血管生成,

也可通过其它血管生成因子直接促进血管生成^[41]。

从以上研究结果可知,TGF- β 能够表现出促进血管再生的能力,但在血管再生方面的作用也遭到人们的质疑,提出具有增强其他生长因素的作用。具体为 TGF- β 增加了血管再生的作用,该作用是由血管内皮生长因子介导所致,而 TGF- β 与血管内皮细胞的生长因素之间有复杂的相互作用,血管再生的精确调控是通过生长因子的相互作用完成^[40]。

4 TGF- β 转导通路和脑缺血分子机制的治疗

TGF- β 细胞转化生长因子具有多重调节功能,具有生物学复杂性多样性的特点,在受到不同的病理环境刺激时,会根据不同的细胞类型发生变化。一项有关实验报道,以急性脑缺血大鼠为模型,对基质金属蛋白酶 9(MMP-9)与 TGF- β 1 的表达及其组织来源进行观察,发现 TGF- β 1 与 MMP-9 二者表达呈现一定关联,在急性脑缺血早期 MMP-9 就会出现,急性脑缺血时间较晚才会出现 TGF- β 1,MMP-9 出现之后缓慢回落,而 TGF- β 1 在缺血后大约 1 日显著升高,大约 6 日可达到峰值^[41]。

TGF- β 1 基因 T869C 多态性与缺血性脑卒中发病风险存在某种关系,应用 Meta 分析的方法对其进行综合评估,结果发现仍无足够证据证实该关系的确定性^[42]。

有关研究显示,通过激活位于小胶质细胞表面的 Toll 样受体(TLR4),可以上调细胞内 miR-181a 的表达水平,TGFB1 为靶向作用点,TGF- β 1/SMADs 信号通路传导受到抑制,最终使小胶质细胞受到刺激,使炎症介质释放增多,脑缺血再灌注炎症反应增加,神经损伤加重^[43]。

在急性脑缺血不同时期,TGF- β 1 存在着动态变化,并且与 CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞表达有正相关作用,提示急性脑缺血后诱导 CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞表达的调节通路可能是 TGF- β 1^[44]。

目前对于 TGF- β 转导通路和脑缺血分子机制的治疗相关研究和论述,还为之较少,更多的在于某一方面或者侧重某一点的研究,本综述归纳的相对较集中,但所查文献较少,值得进一步进行深入研究。

5 结论

综上所述,目前对于 TGF- β 转导通路的研究,尤其是脑缺血领域的研究并非多见,对治疗脑缺血分子机制中 TGF- β 信号转导通路的作用的认识也相对不足。TGF- β 在抗炎、抑制凋亡、减弱兴奋性毒

性和促进神经血管再生等都具有作用。根据目前的动物实验表明,TGF- β 在脑缺血的发生过程中具有保护和损伤双重作用,一方面可以保护神经元、抗炎和抑制细胞凋亡,以及促进神经血管再生。另一方面,还有具有一定程度的促进炎症的特性,妨碍神经修复。从综述来看,如何合理应用 TGF- β 保护和损伤作用的平衡,发挥保护作用,未来可能成为治疗脑缺血的新的靶点。

参考文献:

- [1] van der Spuy WJ, Pretorius E. Interrelation between inflammation, thrombosis, and neuroprotection in cerebral ischemia [J]. *Rev Neurosci*, 2012, 23(3): 269-278
- [2] Acalovschi D, Wiest T, Hartmann M. et al. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 1864-1869.
- [3] 钟文群, 陈刚, 赵怡芳. 转化生长因子 β 信号转导通路及其对血管内皮和平滑肌及基膜的调控 [J]. *国际口腔医学杂志* 2014, 41(6): 720-724.
- [4] Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem*, 1990, 187(3): 467-473.
- [5] 朱冰, 张新定. TGF- β /Smads 信号转导通路和脑胶质瘤的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(24): 2457-2459.
- [6] 万赛英, 顾卫, 谭锋. 转化生长因子 β 1 与脑缺血 [J]. *国外医学(脑血管疾病分册)*, 2005, 13(8): 591-595.
- [7] 侯军, 周树夏. β 转化生长因子的生物学功能 [J]. *国外医学口腔医学分册*, 1999, 19(6): 350-354.
- [8] 彭玲梅, 姜晓丹, 谭盛. 转化生长因子- β 1 与脑缺血关系的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(6): 642-645.
- [9] 田晓丽, 杨杰. 转化生长因子-B 研究进展 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2006, 24(4): 145-147.
- [10] 景宇, 白亚君, 陶冶, 等. 苦参碱对大鼠慢性环孢素肾毒性的保护作用的实验研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2007, 38(3): 451-455.
- [11] 苏丽婷, 夏时海. Smad 蛋白在转化生长因子- β 信号转导通路中的作用与机制 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2008, 5(4): 352-355.
- [12] 荀文军. 转化生长因子- β /Smads 信号转导通路的泛素化调节在糖尿病视网膜病变中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(9): 902-904.
- [13] 刘亚萍, 宋静慧. TGF- β /smads 信号转导通路及 TGF- β 1、smad4 在宫颈癌的研究 [J]. *内蒙古医学院学报*, 2011, 33(1): 76-79.
- [14] 王展波, 党辉, 朱沂. 脑缺血后细胞死亡的形式及其分子机制 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 310-315.
- [15] 邢成名. 缺血性脑血管病 [M]. 北京: 人民卫生出版社,

- 2003;116.
- [16] Caldeira MV, Salazar IL, Curcio M, et al. Role of the ubiquitin-proteasome system in brain ischemia: friend or foe? [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112(1): 50-69.
- [17] Davidson JO, Green CR, Bennet L, et al. Battle of the hemichannels-Connexins and Pannexins in ischemic brain injury[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2014, 45: 66-74
- [18] Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 157-188
- [19] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice[J]. *Nature*, 2006, 441(7095): 880-884.
- [20] 蔡小军, 宋惠珠, 陈艳, 等. 莫诺昔对脑缺血后神经保护作用的分子机制的实验研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(5): 532-534.
- [21] 孙楠, 郝景茹, 孙凯, 等. 美金刚保护缺血神经元分子机制的研究[J]. *徐州医学院学报*, 2013, 33(7): 491-495.
- [22] 崔利. 二氮嗪预处理对大鼠脑缺血后神经血管单元损伤的保护机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2012.
- [23] Komuta Y, Teng X, Yanagisawa H, et al. Expression of transforming growth factor-beta receptors in meningeal fibroblasts of the injured mouse brain[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(1): 101-111
- [24] Dhandapani KM, Wade FM, Mahesh VB, et al. Astrocyte-derived transforming growth factor -{Beta} mediates the neuroprotective effects of 17 {Beta}-estradiol: involvement of nonclassical genomic signaling pathways[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(6): 2749-2759
- [25] Vincze C, Pal G, Wappler EA, et al. Distribution of mRNAs encoding transforming growth factors-beta1, -2, and -3 in the Intact Rat Brain and after experimentally induced focal ischemia[J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(18): 3752-3770
- [26] 关景霞, 孙圣刚. 细胞因子与缺血性脑损害[J]. *卒中与神经疾病*, 2002, 9(4): 255-257
- [27] Dhandapani KM, Brann DW. Transforming growth factor -Beta: a neuroprotective factor in cerebral ischemia [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2003, 39(1): 13-22.
- [28] 卢昌均, 曾鉴源. TGF-beta 与缺血性脑卒中[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(8): 240-241.
- [29] McNeill H, Williams C, Guan J, et al. Neuronal Rescue with Transforming Growth Factor -Beta1 after Hypoxic-Ischaemic Brain Injury[J]. *Neuroreport*, 1994, 5(8): 901-904.
- [30] Zhu Y, Yang GY, Ahlemeyer B, et al. Transforming growth factor-beta 1 increases bad phosphorylation and protects neurons against damage [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10): 3898-3909.
- [31] 张治. 电针预处理通过 CB1R 上调 TGF-beta1 发挥脑保护作用的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [32] 彭玲梅, 姜晓丹, 谭盛. 转化生长因子-beta1 与脑缺血关系的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(6): 642-645.
- [33] 徐冉, 段淑荣, 王慧慧, 等. 人脑梗死后转化生长因子-beta 及血管内皮生长因子的表达及神经保护作用研究[J]. *中国全科医学*, 2010(23): 2560-2563
- [34] 彭玲梅. 转化生长因子-beta1 基因 T869C 多态性与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [35] 官瑞磊. 阿托伐他汀预处理对 SD 大鼠局部脑缺血再灌注损伤后神经元的凋亡、TGF-beta1 表达的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [36] 冯涛, 朱克, 戚晓昆. 成年大鼠持续性脑缺血后 TGF-beta1 蛋白表达与凋亡的关系 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2001, 9(3): 129-132.
- [37] 颜凤. Nox4 型 NADPH 氧化酶在 TGF-beta 调节内皮细胞凋亡和表型分化中的作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [38] 施邵华. 抗氧化剂茶多酚对环孢素 A 诱导慢性肾素毒素性作用时转化生长因子-beta1 表达和细胞凋亡的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2002.
- [39] Gleizes PE, Rifkin DB. Activation of latent TGF-beta. A required mechanism for vascular integrity [J]. *Pathol Biol*, 1999, 47(4): 322-329.
- [40] Mandriota SJ, Menoud PA, Pepper MS. Transforming growth factor beta 1 down-regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk-1 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(19): 11500-11505.
- [41] 熊斌, 龚玲玲, 张锋, 等. 大肠癌组织转化生长因子 beta1 表达与血管生成的关系 [J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(6): 392-394.
- [40] 潘艳明, 胡熙桐, 刘朋飞, 等. 转化生长因子家族神经保护机制研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(2): 108-110.
- [41] 王艳国, 李得春, 胡海, 等. 大鼠急性脑缺血模型中基质金属蛋白酶 9 和转化生长因子 beta1 的表达及其组织来源分析[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(10): 1789-1793.
- [42] 彭玲梅. 转化生长因子-beta1 基因 T869C 多态性与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [43] 宋磊. TLR4/miR-181a 信号轴在脑缺血再灌注后神经损伤中的作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [44] 陈瑞清. 大鼠急性脑缺血后 CD4+ CD25+ 调节性 T 细胞、TGF-beta1 的表达及其相关性研究[D]. 广东: 南方医科大学, 2012.

(编辑: 徐建平)