

颗粒蛋白前体在神经系统疾病中的研究进展

■ 张青¹, 张蓓², 李亚军²

【摘要】 颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种多功能的分泌型糖蛋白。其表达水平及相关基因的异常改变与神经系统炎症病变、退行性病变、变性疾病、脑中溶酶体的稳态及血脑屏障完整性密切相关, 参与到多种神经系统疾病的病理过程。本文对PGRN的生物学作用及其与相关神经系统疾病的研究进展进行综述, 以期对相关患者的干预及相关疾病的研究提供思路及理论依据。

【关键词】 颗粒蛋白前体; 神经系统疾病; 脑梗死; 血脑屏障; 炎症

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.07.016

Progress of Role of Progranulin in Nervous System Diseases

ZHANG Qing¹, ZHANG Bei², LI Ya-Jun². ¹Department of Neurology, Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473012, China; ²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710002, China

Corresponding Author: LI Ya-Jun, E-mail: liyajun922@sina.com

【Abstract】 Progranulin (PGRN) is a multifunctional secretory glycoprotein. The abnormality in PGRN expression and related genes are closely related to nervous system inflammatory lesions, degenerative diseases, neurodegenerative diseases, brain cell lysosome homeostasis and blood-brain barrier integrity, and PGRN is involved in various pathological processes in such diseases. This article reviewed the biological effects of PGRN and progress in the role of PGRN in some neurological diseases, to provide ideas and theoretical basis for research and treatment in some neurological diseases.

【Key Words】 Progranulin; Neurological disease; Cerebral infarction; Blood-brain barrier; Inflammation

颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN), 是一种由593个氨基酸残基组成的分泌性糖蛋白。人PGRN分子量为88kDa, 由染色体17q21上PGRN基因编码。PGRN在肿瘤细胞、成纤维细胞、神经元、小胶质细胞、血管内皮细胞和外周血中性粒细胞中均有表达。PGRN是一种多功能蛋白, 可促进细胞增殖、肿瘤发生、调节炎症反应, 在神经系统发育中也起到重要作用, 广泛参与到神经系统及其他各系统疾病中。

1 颗粒蛋白前体的生物学作用

PGRN主要的生物学作用包括生长因子作用、抗炎作用和神经营养作用。

1.1 颗粒蛋白前体的生长因子作用 PGRN是

一种多功能的分泌型生长因子。其在乳腺癌和卵巢癌中的作用已经明确。此外, PGRN作为一种软骨生长因子, 在炎症性关节炎和软骨发育中发挥重要作用^[1]。有研究显示, PGRN水平升高显著促进大肠癌细胞系中Ki67 (一种增殖细胞相关的核抗原) 和血管内皮生长因子A的表达及生长速率, 而PGRN水平降低则起相反作用^[2]。Masato Kanazawa等^[3]的研究提示, PGRN在内皮细胞中通过血管内皮生长因子调节血管的通透性, 从而参与血管保护和血管的缺血性损伤修复。

作为一种多功能的生长因子, PGRN除了具有血管生长因子作用外, 还具有抗凋亡作用。

一方面, PGRN可激活细胞外信号调节激酶、

基金项目

陕西省教育厅面上项目 (14JK1629)

陕西省科学技术厅一般项目 (2018SF-087)

作者单位

¹473012 南阳

南阳市第二人民医院神经内科

²西安医学院第一附属医院神经内科

通信作者

李亚军

liyajun922@sina.com

磷脂酰肌醇3激酶和蛋白激酶B等,促进细胞存活、迁移;另一方面,PGRN可减轻谷氨酸兴奋毒性或氧化应激细胞毒性,减少细胞死亡^[1,3-4]。PGRN高表达可以抗细胞凋亡,促进中枢神经系统神经元存活。

1.2 颗粒蛋白前体的抗炎作用 高度保守的成熟PGRN可在蛋白酶作用下,水解生成一组多肽片段,称为颗粒蛋白(granulin,GRN)。在炎症反应中,PGRN与GRN起着完全相反的作用。GRN具有促炎作用,而PGRN则抑制炎症反应。

PGRN介导的胶原诱导的抗关节炎作用主要是通过抗炎因子IL-10来实现的。IL-10作为一种抗炎因子,其表达水平与炎症的程度相关。Wenyu Fu等^[5]研究发现,采用PGRN治疗关节炎的小鼠血清中IL-10含量更高,而IL-17、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 的含量大大降低。与野生型巨噬细胞相比,PGRN缺陷型巨噬细胞,在脂多糖诱导后,应答产生较多的促炎细胞因子和较少的抗炎因子IL-10^[6]。

在股骨头坏死的相关研究中发现,PGRN可通过与TNF受体结合来抑制TNF- α 的炎症作用,减弱软骨降解,从而发挥骨保护作用^[7]。

在中枢神经系统,PGRN可通过抑制小胶质细胞的激活来调节炎症反应^[8]。创伤性脑损伤后,小胶质细胞/巨噬细胞和星形胶质细胞释放炎性介质。Lutz Menzel等^[9]研究了PGRN缺失小鼠实验性创伤性脑损伤后的炎症标志物,发现促炎因子(TNF- α ,IL-1 β ,IL-6)的转录增加,抗炎因子IL-10的转录减少。Jiang Tao等^[10]的研究表明,与野生型小鼠相比,PGRN过表达的小鼠神经胶质细胞中促炎因子(TNF- α ,IL-1 β ,IL-6)的表达较低,而IL-10的表达上调。由此可见PGRN具有抗炎特性。

PGRN可通过抑制中性粒细胞的聚集调节炎症。Egashira Y等^[11]使用重组颗粒蛋白前体(recombinant PGRN,r-PGRN)治疗大脑中

动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)后缺血再灌注的小鼠。证实了r-PGRN可抑制缺血再灌注时嗜中性粒细胞的聚集,使核因子 κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)和基质金属蛋白酶9活化减少。在体外炎症模型中,PGRN能够抑制由TNF- α 引起的中性粒细胞趋化和细胞间黏附分子-1表达。

1.3 颗粒蛋白前体的神经营养作用 PGRN可促进神经元存活及生长。用PGRN培育大鼠皮质神经元,可使其细胞轴突最大长度增长^[12]。PGRN基因敲除后,小鼠的神经元突触长度和分支均减少;PGRN基因过表达或给予外源性PGRN时,神经元突触的生长恢复,且分支增多^[13]。因此认为PGRN对哺乳动物具有神经营养效应。

TAR DNA结合蛋白-43(TAR DNA binding protein 43,TDP-43)在RNA合成中扮演着多重角色,在神经元损伤应答中起着重要作用。Babykumari P. Chitramuthu等^[14]在斑马鱼胚胎中使用尾部初级运动神经元的生长物来研究PGRN与TDP-43在体内的相互作用。发现机体内的PGRN可以通过发挥其神经营养作用而逆转由TDP-43表达异常引起的运动神经元缺陷。Masato Kanazawa等^[15]在急性缺血性卒中后出血转化的相关研究中发现TDP-43位于细胞核中,然而发生缺血改变后,TDP-43会重新定位到细胞质。PGRN可抑制TDP-43在细胞质的再分布。

2 颗粒蛋白前体与神经系统疾病

2.1 脑梗死 脑梗死为一种具有高发病率的脑血管病。常影响患者的语言、运动、感觉及其他神经功能,且多数患者会遗留不同程度的残疾。

Qing Shu等^[16]将SD大鼠分为假手术组、缺血再灌注组、PGRN高剂量组、PGRN低剂量组和阴性对照组。体内外实验均显示,与缺血再灌注组和阴性对照组相比,PGRN高剂量组和PGRN低剂量组均表现出脑梗死体积减小、

神经元凋亡率下降,丙二醛、乳酸脱氢酶、诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、胶质纤维酸性蛋白、葡萄糖调节蛋白78、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白、NF- κ B p65等因子的表达减少,而超氧化物歧化酶、IL-10表达增加,且其水平与PGRN剂量相关。上述结果表明,PGRN可以通过抑制NF- κ B信号通路,减少脑梗死后神经细胞凋亡,减轻炎症反应。

炎症反应和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)完整性的改变会引起脑梗死后的一系列缺血性脑损伤,而PGRN不仅与神经血管发育、炎症反应相关,还与BBB的完整性密切相关。

一方面,PGRN可影响Wnt信号传导通路,参与BBB的形成。此外,紧密连接是BBB的重要构成部分,有研究显示,PGRN不足会降低紧密连接的长度、迂曲度及数量,导致BBB完整性遭到破坏。Katherine Jackman等^[17]研究了PGRN在缺血再灌注脑损伤中的作用,发现PGRN减少会导致脑缺血后BBB遭到破坏。

S. Xie等^[18]选取216例急性脑梗死患者和100例健康受试者,测定其血清中的PGRN含量,并对其NIHSS评分进行分析,发现急性缺血性卒中患者血清PGRN中位值为64.2 ng/mL,明显高于对照组(59.7 ng/mL),并发现血清PGRN浓度与全因死亡率和不良功能预后独立相关。

除此之外,Egashira Y等^[11]使用r-PGRN治疗MCAO后缺血再灌注的小鼠发现,MCAO后2 h使用r-PGRN治疗的小鼠梗死面积减小、脑水肿减轻,神经功能缺损评分得到改善,而且其24 h和7 d死亡率降低。

PGRN可以调节脑梗死后的炎症反应并保证BBB的完整性,与脑梗死后的缺血损伤及缺血再灌注损伤密切相关,PGRN或许可以作为脑梗死病情及预后的预测指标。r-PGRN或许可以成为脑梗死治疗的新靶点。

2.2 额颞叶变性 额颞叶变性(frontotemporal

lobar degeneration, FTL D) 是一类无法治愈的临床异质性疾病综合征。会导致大脑额、颞叶渐进性萎缩而引起额颞叶痴呆,患者最常见的表现是行为和人格的显著改变,包括社交抑制及语言能力的逐渐下降。

PGRN基因突变可以引起tau病理学阴性和TDP-43病理学阳性的额颞叶变性^[19]。Kyota Fujita等^[19]的研究提示,PGRN会阻断Tyro3的活化,抑制其下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号传导途径的激活,减少蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 的激活及tau的错误定位,影响TDP-43的聚集,从而引起tau阴性、TDP-43阳性的额颞叶变性。

Qinwen Mao等^[20]也研究了PGRN/GRN在FTLD-TDP中的作用。他们用抗GRN多肽单克隆抗体评估了FTLD-TDP A型(伴或不伴GRN突变)患者和健康人大脑中的PGRN/GRN。在GRN突变的FTLD-TDP A型中,海马CA1区中GRN阳性小胶质细胞的密度降低了60%。表明GRN突变的单倍体不足也影响到小胶质细胞中的PGRN表达。这为FTLD-TDP的发病机制和治疗提供了重要的依据。

Anna Antonell等^[21]做了FTLD患者血清中低PGRN水平与GRN突变的相关研究。他们在血清PGRN水平显著降低的患者中检测到GRN无效突变,但在PGRN水平略有降低的患者中未检测到GRN无效突变。

GRN基因的杂合子功能缺失突变,导致PGRN单倍体不足,是FTLD的主要病因之一^[20, 22]。但PGRN在FTLD中的具体功能及作用机制仍不清楚。

溶酶体功能障碍是包括FTLD在内的许多神经退行性病变的特点和标志^[23]。PGRN缺失会导致溶酶体功能障碍,溶酶体功能的丧失会导致神经退行性病变^[22]。由此可见,PGRN与FTLD密切相关。

PGRN的GRN基因的杂合突变可引起额

颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD), FTD的特征是溶酶体功能障碍和神经退行性变, 这表明PGRN对脑中溶酶体的稳态很重要^[23]。PGRN可被转运到溶酶体中, 裂解成七个分子量为6-kDa的蛋白质, 即GRN。Christopher J. Holler等^[23]通过免疫印迹法和免疫细胞化学检测了几种人类GRN的抗体, 发现在FTD-GRN患者的初级成纤维细胞和脑皮质中, 多个GRN是单倍体不足的。该研究提示颗粒蛋白GRN发挥重要的溶酶体功能, GRN突变、缺失可引起溶酶体功能障碍和神经退行性变。

可见PGRN一方面对脑中溶酶体的稳态及功能起着重要作用, 另一方面对Tyro3的活化及其下游MAPK信号的激活、PKC的激活、tau蛋白的错误定位及TDP-43的聚集起着重要的调节作用, 从而与FTLD密切相关。进一步深入的研究PGRN与FTLD的关系, 或许可以为FTLD的发病机制和治疗提供新的临床思路。

2.3 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆的主要原因, 其特征主要是由 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 聚集体组成的细胞外斑块的出现及神经炎症、氧化应激、神经元丢失和突触萎缩。众多研究表明, PGRN水平降低与AD有关^[23]。

溶酶体的功能缺陷会导致AD的发生。而PGRN参与溶酶体稳态和脂质代谢, PGRN缺陷会改变小鼠神经元中的溶酶体的丰度和形态^[24]。PGRN通过影响溶酶体功能而与AD相关。

Bret M. Evers等^[24]使用无偏脂质组学方法发现, 与PGRN表达正常组相比, PGRN缺陷的人类及小鼠脑脂质成分表现出特定的疾病性差异。PGRN基因缺失导致多不饱和三酰甘油酯的积累及成纤维细胞和富集的溶酶体脂质中甘油二酯和磷脂酰丝氨酸的减少。Bret M. Evers等人的研究, 再次确定了PGRN在溶酶体内脂质和蛋白酶代谢中的作用。这提示

PGRN导致的溶酶体功能障碍是AD发病的一种潜在机制。

A β 通过多种机制影响AD的发生发展。研究表明AD患者及动物模型脑内PGRN的免疫学结果阳性与A β 斑块的分布相关。PGRN与A β 的沉积密切相关。

S. Sakura Minami等^[25]的研究证实PGRN减少会增加小鼠模型中A β 的沉积, PGRN过表达降低了A β 斑块沉积。Hideyuki Takahashi等^[26]报道了携带*Grn*基因敲除的APP/PS1小鼠 (APP/PS1/*Grn*^{-/-}小鼠) (是目前临床症状、病理变化与AD最为相似的模式之一) 表现出较少的A β 病理学异常。这两篇报道提示, PGRN无论是减少、过表达或无效状态均会影响小鼠的A β 病理状态。然而, PGRN单倍体不足对A β 沉积的影响仍不清楚。

Masato Hosokawa等^[27]发现, 与APP小鼠相比, APP/*Grn*^{+/-}小鼠中A β 斑块的数量和面积显著减少。与APP转基因小鼠相比, 16~18个月龄的APP/*Grn*^{+/-}小鼠的A β 减少。这些结果表明PGRN单倍体不足可能会减少A β 的沉积。

AD的特征除了A β 聚集导致的斑块外, 还有神经炎症、氧化应激、神经元丢失和突触萎缩等。PGRN可通过激活细胞信号传导通路, 来调节上述一系列反应过程。PGRN已被证明是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 炎症的关键调节剂, 且其为自分泌型神经生长因子, 对神经元存活非常重要^[28]。

Jackalina M. Van Kampen等^[28]使用AD转基因小鼠模型的体内的慢病毒表达载体描述了PGRN基因转移的应用。PGRN基因的病毒载体转运有效增强Tg2576小鼠 (AD转基因模式小鼠) 海马中PGRN的表达。一方面, PGRN表达水平的升高显著降低了这些小鼠中的A β 斑块沉积, 同时减轻了炎症及突触萎缩。另一方面, 过表达PGRN使脑啡肽酶 (一种关键的A β 降解酶) 的活性增加。PGRN通过调节

脑啡肽酶活性,在A β 斑块沉积中起重要作用。

综上所述,PGRN在AD病理生理过程中的多个关键环节起着重要作用,提高其表达水平可能对疾病有益。因此,PGRN或许可以成为AD新的治疗靶点。

2.4 帕金森病 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种进行性神经退行性疾病,其主要特征是黑质纹状体多巴胺能神经元逐渐丧失导致的一系列病理改变。

PGRN在神经元和小胶质细胞中表达,对神经元长期存活起着重要作用。PGRN可对PD动物模型脑内多巴胺能神经元的损伤起保护作用。PGRN水平降低和帕金森病有关^[23]。

已有研究显示,PD是由微管结合蛋白tau基因和PGRN基因突变引起的。Jackalina M. Van Kampen等^[30]使用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)的PD模型来研究PGRN基因导入是否可以用来预防或治疗PD。PGRN基因的病毒载体导入是提高黑质纹状体神经元中PGRN表达的有效手段。当PGRN在黑质致密部表达升高时,小鼠的黑质纹状体神经元被保护免受MPTP毒性,同时保留了纹状体多巴胺的含量和转化率。此外,MPTP诱导的炎症和细胞凋亡的程度减轻,且小鼠的运动功能受损程度较轻。因此,PGRN基因疗法可能对PD的治疗有益。

Anne Rovelet-Lecrux等^[31]在一个具有典型PGRN神经病理学改变的患者中发现,去除外显子1-11,PGRN基因近乎完全缺失。这种缺失是由非同源重组事件引起的,同样出现在一对患有PD的姐妹身上。这一结果说明,PGRN突变可能是通过单倍体不足发挥其致病作用的。

可看出PGRN水平下降与PD相关。PGRN水平升高时可保护神经元,抑制MPTP诱导的炎症,对PD有益。对于是否可以通过给予外源性的PGRN来治疗PD,可进一步进行相关临床研究。以期对PD的治疗提供新的临床思路。

2.5 多发性硬化症 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的CNS慢性炎症脱髓鞘性疾病,是CNS脱髓鞘疾病中最常见、最主要的疾病。

有证据表明,PGRN与多种自身免疫性疾病(如MS)有关^[32]。在MS患者大脑中,巨噬细胞和小胶质细胞显著表达PGRN^[33]。PGRN在MS患者脑脊液中也高表达,且其脑脊液中浓度与胶质细胞的激活有关。

Marco Vercellino等^[34]研究了PGRN在MS患者脑组织中的分布及脑脊液中PGRN浓度,发现PGRN在MS患者脑活动性病灶处的巨噬细胞/小胶质细胞及正常脑白质中活化的小胶质细胞中强烈表达;在MS的复发和进展期,巨噬细胞/小胶质细胞的活化增强,其脑脊液中的PGRN浓度相应的增加。

PGRN遗传多态性影响MS的病程和预后。Marco Vercellino等^[33]评估了400例MS患者的PGRN遗传易变性及临床相关变量(如:疾病严重程度、复发后恢复状况等);同时对不同组GRN变异型携带者的血清PGRN水平进行了测定分析。他们发现复发后不完全恢复与rs9897526 A等位基因频率增加有关;病情较严重者(MS严重程度评分>5)与rs9897526A等位基因和rs5848T等位基因的频率增加相关;且相关变异型携带者的PGRN水平越低,病情越严重。由此他们得出结论:PGRN基因多态性会影响MS病程及其复发恢复情况。

也有文献称,PGRN基因变异性会增加男性患原发进展型多发性硬化的风险^[35]。

PGRN除了在MS患者脑组织的小胶质细胞中显著表达,在脑脊液中也有表达。除此之外,PGRN基因多态性与MS病程及预后相关。进一步对PGRN基因进行相关研究,可能有助于MS的诊断和治疗,为MS诊治带来新的前景。

PGRN是一种多功能蛋白,在整个大脑中广泛表达。具有生长因子作用、参与炎症反应的调控和神经营养、抗神经元凋亡作用。可影

响脑梗死后一系列的炎症反应、血脑屏障的完整性,由此我们猜测PGRN可能在脑梗死后的出血转化及预后方面起到一定作用。另外,PGRN在神经系统其他疾病的多个病理过程中起着至关重要的作用,调节其水平可能会影响这些疾病的病程及预后,r-PGRN或许可以成为治疗神经系统疾病的潜在方法。

参考文献

- [1] LIU C J, BOSCH X. Progranulin; a growth factor, a novel TNFR ligand and a drug target[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133 (1) : 124-132.
- [2] YANG D, WANG L L, DONG T T, et al. Progranulin promotes colorectal cancer proliferation and angiogenesis through TNFR2/Akt and ERK signaling pathways[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (10) : 3085-3097.
- [3] KANAZAWA M, KAWAMURA K, TAKAHASHI T, et al. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke[J]. *Brain*, 2015, 138 (7) : 1932-1948.
- [4] XU J, XILOURI M, BRUBAN J, et al. Extracellular progranulin protects cortical neurons from toxic insults by activating survival signaling[J/OL]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32 (12) : 2326.e5-e16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.017>.
- [5] FU W, HU W, SHI L, et al. Foxo4- and Stat3-dependent IL-10 production by progranulin in regulatory T cells restrains inflammatory arthritis[J]. *FASEB J*, 2016, 31 (4) : 1354-1367.
- [6] YIN F, BANERJEE R, THOMAS B, et al. Exaggerated inflammation, impaired host defense, and neuropathology in progranulin-deficient mice[J]. *J Exp Med*, 2010, 207 (1) : 117-128.
- [7] HAN Y, SI M, ZHAO Y, et al. Progranulin Protects against osteonecrosis of the femoral head by activating ERK1/2 pathway[J]. *Inflammation*, 2017, 40 (3) : 946-955.
- [8] SUGIHARA H, MIYAJI K, YAMANOUCHI K, et al. Progranulin deficiency leads to prolonged persistence of macrophages, accompanied with myofiber hypertrophy in regenerating muscle[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, 80 (2) : 346-353.
- [9] MENZEL L, KLEBER L, FRIEDRICH C, et al. Progranulin protects against exaggerated axonal injury and astrogliosis following traumatic brain injury[J]. *Glia*, 2017, 65 (2) : 278-292.
- [10] TAO J, JI F, WANG F, et al. Neuroprotective effects of progranulin in ischemic mice[J/OL]. *Brain Res*, 2012, 1436: 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.11.063>.
- [11] EGASHIRA Y, SUZUKI Y, AZUMA Y, et al. The growth factor progranulin attenuates neuronal injury induced by cerebral ischemia-reperfusion through the suppression of neutrophil recruitment[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 105. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-105>.
- [12] VAN DAMME P, VAN HOECKE A, LAMBRECHTS D, et al. Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181 (1) : 37-41.
- [13] GASS J, LEE W C, COOK C, et al. Progranulin regulates neuronal outgrowth independent of sortilin[J/OL]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 33. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-7-33>.
- [14] CHITRAMUTHU B P, KAY D G, BATEMAN A, et al. Neurotrophic effects of progranulin in vivo in reversing motor neuron defects caused by over or under expression of TDP-43 or FUS[J/OL]. *PloS One*, 2017, 12 (3) : e0174784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174784>.
- [15] KANAZAWA M, TAKAHASHI T, NISHIZAWA M, et al. Therapeutic strategies to attenuate hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator treatment for acute ischemic stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24 (3) : 240-253.
- [16] SHU Q, FAN H, LI S J, et al. Protective effects of Progranulin against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress and NF-kappaB activation in reactive astrocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (8) : 6584-6597.
- [17] JACKMAN K, KAHLES T, LANE D, et al. Progranulin deficiency promotes post-ischemic blood-brain barrier disruption[J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (50) : 19 579-19 589.
- [18] XIE S, LU L, LIU L, et al. Progranulin and short-term outcome in patients with acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (3) : 648-655.
- [19] FUJITA K, CHEN X, HOMMA H, et al. Targeting Tyro3 ameliorates a model of PGRN-mutant FTLTDP via tau-mediated synaptic pathology[J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 433.
- [20] MAO Q, WANG D, LI Y, et al. Disease and region specificity of granulin immunopositivities in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76 (11) : 957-968.

- [21] ANTONELL A, GIL S, SÁNCHEZ-VALLE R, et al. Serum progranulin levels in patients with frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease: detection of GRN mutations in a Spanish cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31 (3) : 581-591.
- [22] PAUSHTER D H, DU H, FENG T, et al. The lysosomal function of progranulin, a guardian against neurodegeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136 (1) : 1-17.
- [23] HOLLER C J, TAYLOR G, DENG Q, et al. Intracellular proteolysis of progranulin generates stable, lysosomal granulins that are haploinsufficient in patients with frontotemporal dementia caused by GRN mutations[J]. *eNeuro*, 2017, 4 (4) : 100-117.
- [24] EVERS B M, RODRIGUEZNAVAS C, TESLA R J, et al. Lipidomic and Transcriptomic basis of lysosomal dysfunction in progranulin deficiency[J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (11) : 2565-2574.
- [25] MINAMI S S, MIN S W, KRABBE G, et al. Progranulin protects against amyloid β deposition and toxicity in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Nat Med*, 2014, 20 (10) : 1157-1164.
- [26] TAKAHASHI H, KLEIN Z A, BHAGAT S M, et al. Opposing effects of progranulin deficiency on amyloid and tau pathologies via microglial TYROBP network[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133 (5) : 785-807.
- [27] HOSOKAWA M, TANAKA Y, ARAI T, et al. Progranulin haploinsufficiency reduces amyloid beta deposition in Alzheimer's disease model mice[J]. *Exp Anim*, 2018, 67 (1) : 63-70.
- [28] VAN KAMPEN J M, KAY D G. Progranulin gene delivery reduces plaque burden and synaptic atrophy in a mouse model of Alzheimer's disease[J/OL]. *PloS One*, 2017, 12 (8) : e0182896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182896>.
- [29] WIDER C, FOROUD T, WSZOLEK Z K. Clinical implications of gene discovery in Parkinson's disease and parkinsonism[J]. *Movement Disorders*, 2010, 25 (Suppl 1) : S15-S20.
- [30] VAN KAMPEN J M, BARANOWSKI D, KAY D G. Progranulin gene delivery protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease[J/OL]. *PloS One*, 2014, 9 (5) : e97032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097032>.
- [31] ROVELET-LECRUX A, DERAMECOURT V, LEGALLIC S, et al. Deletion of the progranulin gene in patients with frontotemporal lobar degeneration or Parkinson disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31 (1) : 41-45.
- [32] JIAN J, LI G, HETTINGHOUSE A, et al. Progranulin: a key player in autoimmune diseases[J/OL]. *Cytokine*, 2018, 101: 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.007>.
- [33] VERCELLINO M, FENOGLIO C, GALIMBERTI D, et al. Progranulin genetic polymorphisms influence progression of disability and relapse recovery in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22 (8) : 1007-1012.
- [34] VERCELLINO M, GRIFONI S, ROMAGNOLO A, et al. Progranulin expression in brain tissue and cerebrospinal fluid levels in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2011, 17 (10) : 1194-1201.
- [35] FENOGLIO C, SCALABRINI D, ESPOSITO F, et al. Progranulin gene variability increases the risk for primary progressive multiple sclerosis in males[J]. *Genes Immun*, 2010, 11 (6) : 497-503.

(收稿日期: 2018-08-03)



【点睛】 颗粒蛋白前体对多种神经系统疾病的诊治有着重要意义, 本文综述了颗粒蛋白前体与多种神经系统疾病的关系及相关研究现况。