

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.008

文章编号: 1005-8982(2020)15-0044-06

综述

NRG1/ErbB4 信号通路与精神疾病 关联的研究进展*

陈彦霖¹, 陈诚¹, 李泽平¹, 王雪灵¹, 焦慧凤²

(1. 南昌大学玛丽女王学院, 江西 南昌 330031; 2. 南昌大学基础医学院,
江西 南昌 330031)

摘要: 在中枢神经系统中, 神经调节素 1 (NRG1) 可激活其 ErbB 受体, 影响神经元的发育和迁移, 突触的形成、成熟以及突触可塑性。许多研究表明, *NRG1* 与 *ErbB4* 基因为精神疾病的易感基因。最早与精神分裂症关联, 随后与双向情感障碍、焦虑、抑郁的联系也被逐渐发现。该文通过对 NRG1/ErbB4 信号通路在中枢神经系统的作用及其与多种精神疾病相关性的研究进行综述, 以期对相关精神疾病带来更多的研究思路。

关键词: 神经调节素 1; ErbB4; 精神疾病

中图分类号: R749

文献标识码: A

Recent advances in psychiatric disorder associated with NRG1/ErbB4 signalling pathway*

Yan-lin Chen¹, Cheng Chen¹, Ze-ping Li¹, Xue-ling Wang¹, Hui-feng Jiao²

(1. Queen Mary School; 2. School of Basic Medical Science, Nanchang University,
Nanchang, Jiangxi 330031, China)

Abstract: In central nervous system, neuroregulin1 (NRG1) is a ligand of ErbB tyrosine kinase receptors, activates downstream signaling pathways and influences neuronal cell development and migration, synapse formation and maturation as well as synaptic plasticity. *NRG1* and *ErbB4* genes are both susceptible genes for neuropsychiatric disorders. After being associated with schizophrenia and bi-polar disorder, their influence in anxiety and depression were gradually discovered. We reviewed NRG1/ ErbB4 signaling pathway function in central nervous system and related psychiatric research to promote more investigations of this field.

Keywords: neuregulin-1; ERBB4 protein; mental disorders

神经调节素 1 (Neuregulin 1, NRG1) 是一类细胞间信号转导蛋白, 酪氨酸激酶 ErbB 家族组成其功能性受体。NRG 在发育中的脑和成熟的脑内均有高表达^[1]。多项研究数据证明, *NRG1* 和 *ErbB4* 基因都是神经精神疾病的潜在易感基因, 涉及双向情感障碍和精神分裂症等^[2-3]。神经系统的发育和大脑活动的稳态是

由神经元之间信号的精细传输和有序调节所调控^[4]。目前已知, NRG1/ErbB4 信号通路可以参与大脑皮质内信息传递和高级功能, 其形式是通过调节大脑皮质神经元的迁移、分化和突触整合等过程^[5]。NRG1 作用于 ErbB4 受体, 使其构象发生改变, 其后 ErbB4 蛋白二聚体激活酪氨酸激酶, 所激活的下游细胞信号通

收稿日期: 2020-02-16

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No: 81701324)

[通信作者] 焦慧凤, E-mail: huifengj@ncu.edu.cn

路参与多种生理病理过程。现就 NRG1/ErbB4 信号通路在不同神经精神疾病中的研究进展做一综述。

1 NRG 与 ErbB 受体

当表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 或同源物与 ErbB 受体结合时, 触发多种多样的细胞信号通路, 导致多元化的细胞反应, 包含由细胞分裂到凋亡、由细胞分裂到粘附的过程^[6]。其可能原理是 ErbB 与 EGF 结合后形成同源或者异源二聚体, 二聚体在细胞内的酪氨酸残基被自身磷酸化, 引发连接分子间复杂的相互作用。

NRG 属于含有 EGF 样结构域的蛋白质家族。4 个基因 *NRG1* ~ *NRG4* 分别编码 4 种蛋白 NRG1 ~ NRG4。每种 NRG 的存在形式都含有多种异构体, 其中 NRG1 有 6 种亚型 (I ~ VI) 和超过 30 种异构体^[7]。各亚型的氨基酸序列存在较大差异, 但有一个共同点就是都含有 EGF 结构域, 可与 ErbB 受体结合。目前关于神经系统中 NRG 信号转导途径的许多文献来源于非神经元类型中 EGF 和 NRG 作用的研究^[8]。NRGs 优先与 ErbB3 和 ErbB4 受体结合, 亦可通过招募 ErbB1 或者 ErbB2 辅助受体来传递信号, 最终形成同源或者异源二聚体^[6]。对神经胶质细胞, 已发现 NRGs 可调节卫星细胞、施万细胞和少突胶质细胞的增殖、分化、迁移和存活^[9]。对神经元, NRGs 促进神经元迁移, 并选择性地增加其他神经递质受体的表达^[9]。

酪氨酸激酶 ErbB 受体可被许多 EGF 型蛋白激活, 在发育过程中以及在成熟中枢神经系统中发挥至关重要的作用。ErbB1 最早被发现, 随后其家族扩展到另外 3 个基因编码的蛋白质: ErbB2、ErbB3 和 ErbB4^[6]。在细胞表面, 经配体活化后的 ErbB 受体以二聚化形式存在。二聚化诱导受体构象变化, 导致细胞质内特定酪氨酸残基磷酸化, 之后可募集细胞内信号分子。晶体学研究已经为 EGF 受体 (包括 ErbB 家族的受体) 的酪氨酸激酶如何受其 EGF 配体调节提供了重要的见解: EGF 受体二聚化由独特的二聚化臂介导, 二聚化臂在 EGF 结合后, 其结构发生重排列, 激酶位点继而暴露出来^[10]。值得一提的是, NRG1 主要结合 ErbB4 与 ErbB3 受体, 但酪氨酸激酶 ErbB3 受体结构域存在缺陷, 不具备催化能力。所以, ErbB4 被鉴定为是实际上的唯一接收 NRG1 信号的受体。总之, 各种 NRG 功能取决于多种因素, 包括 NRG 剪接多态性, ErbB 受体激活模式, 以及细胞内相互作用^[6]。

2 神经元发育与可塑性的影响

在发育中的大脑皮质, 大部分谷氨酸能神经元在脑室区和室下区产生, 而 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元在神经节隆起中产生, 而且其迁移至皮层的迁移方向及迁移机制也有多种^[9]。迁移后, 两种类型的神经元分化产生轴突和树突, 形成大脑中越来越复杂的环路^[9]。NRG1/ErbB4 信号转导涉及皮质环路发展的多个阶段, 主要针对 GABA 能环路, 而非谷氨酸能神经环路。

2.1 谷氨酸能神经元

长久以来, 何种神经元受 NRG1/ErbB4 通路的主要影响是一个争议性问题。但随着研究进展, 科研人员发现尽管 NRG1/ErbB4 信号通路对中枢神经兴奋性突触具有调节作用, 但并不具有研究价值。这是因为迄今为止未发现这样的影响与重要的生理功能与病理机制^[7, 9]。研究表明, ErbB4 受体锚定在兴奋性突触膜上的方式为: ErbB4 受体胞内的 PDZ 结构域和谷氨酸能突触后膜标志物突触后致密蛋白-95 (postsynaptic density-95, PSD-95) 产生相互作用^[11]。PSD-95 是兴奋性突触中的主要支架蛋白, 可以控制突触功能。最为重要的研究成果是, 从突触前 NRG1 到突触后 ErbB4 的信号转导中断会导致突触发育受损和谷氨酸能神经元功能降低^[12]。尽管如此, 相较于 GABA 能神经元, 谷氨酸能神经元的作用已经不是研究热点。

NRG1/ErbB4 信号通路在谷氨酸能突触发育过程中的作用可能体现在脑区和细胞种类特异性上也存在争议^[8]。在小鼠前脑组织 NRG1 基因部分敲除后, N 甲基 D 天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体表达受限^[13]。海马中间神经元中, 促进 NRG1 于体内表达会加强兴奋性突触形成^[14]。然而, 在锥体细胞中 NRG1 的过度表达可以不通过 ErbB4, 降低海马体 CA1 区域的锥体细胞的兴奋性递质释放概率^[11]。

2.2 GABA 能神经元

GABA 能神经元的发育与 NRG 和 ErbB 激酶密切相关。特别是 ErbB4, 对 GABA 能环路的形成至关重要, 包括 GABA 能中间神经元的生成、迁移和成熟。NRG 和 ErbB 的信号转导可影响 GABA 能中间神经元在神经节隆起中产生和移动到目的地的过程^[15-16]。中间神经节隆起 (median ganglionic eminence, MGE) 即是中间神经元最先形成的地方, 在小鼠的早期胚胎中, ErbB4 存在于 MGE 的祖细胞中^[16]。

目前, NRG1 参与中间神经元迁移到皮质发育的过程有 2 种模型。一种模型是 ErbB4 表达的中间神经元受到 NRG1 吸引性影响。NRG1 可溶并具有对神经元的吸引性, 在纹状体发育时期, 纹状体中间神经元沿着 NRG1 渗透路径移动。实验中, 如果 NRG1/ErbB4 信号转导丢失, 将导致皮质中间神经元移动的方向改变和出生后皮质中 GABA 能神经元数量的减少^[17]。另一种模型是 NRG1 与 NRG3 作用于中间神经元, 产生类似排斥神经元的作用^[17]。这种排斥力使中间神经元从 MGE 迁移到皮质的过程中汇集起来。这 2 种模型共同存在, 互相协调。

2.3 轴突髓鞘化

髓鞘在神经元之间快速传递信号起关键的作用。在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中, 少突胶质细胞和星形胶质细胞是轴突髓鞘化的关键神经元; 而在周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 中, 施万细胞形成髓鞘。在 PNS 中, NRG1/ErbB4 是调节施万细胞髓鞘化的关键信号分子。研究发现, 施万细胞大部分起源于神经嵴^[18]。NRG1 诱导神经嵴细胞向施万细胞前体细胞 (schwann cell precursor, SCP) 分化, 最终经过各种迁移和分化形成施万细胞。轴突髓鞘化由径向排列决定: 当轴突的直径 $\geq 1 \mu\text{m}$ 时, 施万细胞和轴突形成 1 : 1 的关系, 从而包绕轴突形成髓鞘。该过程是由施万细胞上的 ErbB4 接受轴突信号 NRG1, 进而导致轴突髓鞘化。若轴突直径小于 $1 \mu\text{m}$, 施万细胞则包裹多根轴突, 从而不能形成髓鞘, 这是因为轴突对 NRG1 不表达或低表达^[19]。其中, NRG1 III 型对髓鞘化起决定性作用, 并且还具具有调节髓鞘的厚度的作用^[20]。另外, 研究发现, NRG1 能够修复损伤后的施万细胞凋亡, 促使施万细胞增殖、迁移, 从而促进轴突的再生^[9]。

在 CNS 中, 少突胶质细胞和星形胶质细胞等神经细胞参与髓鞘化的过程。这 2 种细胞存在 NMDA 和 α -氨基羧甲基异噁唑啉丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体, 2 种受体与 ErbB4 受体有部分相同的基因序列。NRG 与 ErbB 结合对髓鞘形成具有调节作用, 故有研究推测存在 NRG1 与少突胶质细胞和星形胶质细胞上的 NMDA 和 AMPA 受体结合调节髓鞘^[21]。

3 疾病的研究进展

以往多关注双向情感障碍和精神分裂症, 而近年

越来越多研究表明 NRG1/ErbB4 信号通路对抑郁症和压力有着不可分割的关系。此外, 其对其他疾病等也有广泛的影响。

3.1 焦虑

焦虑症是一种常见的精神疾病, 且焦虑障碍亦是重度抑郁症、药物滥用和精神分裂症的病因^[22]。杏仁核被认为是处理恐惧情绪和焦虑至关重要的部位。杏仁核的基底外侧核 (基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA)) 接受来自皮层和丘脑的感觉输入并传递至中央核^[22]。纹状体末端的床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 被定义为杏仁核延伸的一部分。BNST 在 BLA 的下游, 其神经纤维可投射到涉及焦虑和恐惧反应的下丘脑和脑干区域^[22]。BNST 是边缘系统结构, 被认为在焦虑的调节中起重要作用^[23]。研究指出 BLA 及 BNST 的 GABA 能抑制神经元被 NRG1/ErbB4 信号通路调控^[23-24]。

在 BLA 中^[23], 内源性 NRG1/ErbB4 信号通路可以调节焦虑样行为和 GABA 释放, 而对谷氨酸能传递没有影响。将 NRG1 给予高焦虑小鼠的 BLA, 焦虑减轻并增强 GABA 能神经传递。外源性 NRG1 也在应激小鼠中产生抗焦虑作用。而在 BNST 中^[24], 通过用 ecto-ErbB4 中和内源性 NRG1 或用其特异性抑制剂拮抗 ErbB4 受体, 阻断 NRG1/ErbB4 信号转导, 小鼠产生焦虑反应。将外源性 NRG1 应用于 BNST 不会引起抗焦虑作用, 表明 NRG1 具有饱和活性的特征。将 GABA 受体拮抗剂注射到 BNST 中也导致焦虑相关行为, 这样的手段不会加深因 NRG1/ErbB4 阻断导致的及焦虑, 两者无重叠加强的作用。这表明两者可能是同一个机制内的不同步骤, 实验也通过电生理方式做出佐证。

该研究对焦虑症的致病机制有重大意义, 然而相较于完全了解焦虑的调控机制, 现有的结果提供的信息很有限。另外, 研究表明, BNST 的不同子区域可能具有相反的效果, 不同的神经通路和不同的焦虑行为特征相关联, 这些通路联合造成不同特征组合的焦虑行为状态^[25]。另外, 在恐惧情绪的研究中 (恐惧情绪被认为是焦虑症的表现之一, 同时也是其他精神疾病的潜在症状), 恐惧核团内的 NRG1/ErbB4 水平具有调节恐惧情绪的功能。同焦虑核团类似, 恐惧情绪的传递可以被 NRG1/ErbB4 抑制。总的来说, NRG1/ErbB4 信号通路在杏仁核中调节焦虑信号传递, 主要是抑制焦虑信号由上级传递至下级神经元。通过化学调控^[25], 证明 NRG1 与 ErbB4 可以抑制焦虑, 且具有饱和性, 独

立于其他方式, 且在不同区域中有独立效果。

3.2 抑郁

一方面焦虑障碍同抑郁症有着紧密的联系, 另一方面双向情感障碍与抑郁有基因层面相关性。焦虑与双向情感障碍都与 NRG1 之间有关联, 故可以推测 NRG1/ErbB4 信号通路对于抑郁有着影响。近些年研究指出^[26], 在患有单相抑郁的患者前额叶灰质中, 表达 NRG1 α 亚型的神经元的密度降低。其机制很有可能是某些特定的神经元 NRG1 表达大量减少, 而导致大脑灰质和白质神经元异常定位, 从而产生情感障碍。而对下游的 ErbB4 受体, 小鼠的模型研究指出, NRG1/ErbB4 与抑郁相关。由慢性压力诱发的抑郁样行为导致前额叶中 NRG1 与 pErbB4 上调, 同时抑制 ErbB2、pErbB2, 并且海马中 ErbB4 激活与下游信号通路受到抑制^[27]。

但从基因层面, 现有研究仍有争议。在针对英国白人的抑郁症研究中, 通过筛查潜在的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 基因分型未能证明 NRG1 在抑郁症中起作用, 亦未能证明 NRG1 基因为抑郁与双相情感障碍的重叠基因^[28]。但是, 有关中国汉族人的研究证实 NRG1 是人群中主要精神障碍的共同易感基因, 即 NRG1 存在与抑郁症的联系^[29]。一些大数据研究表明, NRG 基因的突变, 与抑郁存在相关性。虽然 NRG 与抑郁症的联系尚不够不明朗, 但是在抑郁症治疗的研究中, NRG 的参与已被证实。研究认为^[30], 氯胺酮的抗抑郁作用可表现在 NRG1/ErbB4 的下调。该项研究发现 NRG1 上调与抑郁表现有关, 氯胺酮可以相对下调 NRG1/ErbB4 通路减轻抑郁表现, 且 NRG1 的外源注射可以抵消氯胺酮影响。选择性血清素再吸收抑制治疗的芬兰患者研究中, NRG1 基因与患者的情绪特征呈相关性, 并表现出在抑郁症恢复中存在潜在影响^[31]。

NRG1/ErbB4 信号通路对于抑郁的研究尚无明确结论。现有的研究仅仅是推测验证, 抑郁样模型研究 NRG1 与 ErbB4 水平, 得出 NRGs 会有多样变化、药物抑制 NRG1/ErbB4 可以减轻抑郁样表现的结论, 尚无指导意义。而在基因相关性的研究中, 并没有很多具有说服力的相关性报道。

3.3 精神分裂症

精神分裂症 (Schizophrenia, SZ) 与 NRG1/ErbB4 信号通路的联系已有广泛认识。SZ 是一种严重的精神

疾病, 造成人体思维、认知、情感、行为之间的不协调, 其易受家庭遗传、环境和心理等因素的影响。因此, SZ 是一种由多因素决定的精神疾病。已有大量文献讨论这一方面^[3, 6-7, 9], 这里主要回顾重要共识与问题。NRG1 和 ErbB4 是精神分裂的易感基因, 在过去的实验研究中发现^[9], 在精神分裂患者中, NRG1 和 ErbB4 受体的表达和信号传递受区域特性影响。即异常的 NRG1/ErbB4 信号通路对精神分裂症患者的不同脑区的影响是不同的。在精神分裂患者的前额皮质, NRG1 I 亚型的表达增多, NRG1 II 亚型的表达减少^[32], 并且蛋白质表达 ErbB4 体增多^[33]。然而, 在扣带皮质中 NRG1 II 亚型的表达增多, 并且 NRG1 跨膜区域改变谷氨酸能受体的表达^[34]。在精神分裂患者的海马体区域, NRG1 I 型的表达也增多^[35]。实验结果表明 NRG1 和 ErbB4 与精神分裂密切相关。同时, 在精神分裂症患者中, 神经胶质细胞的数量会减少, 并且与胶质细胞形成相关的基因表达水平也会降低^[36]。与神经胶质细胞形成相关的基因包括 NRG1, 因此, 若 NRG1 表达发生异常时, 就可能会影响胶质细胞的功能^[37]。

ErbB4 同样也认为是精神分裂症的易感基因, 通过对该基因的研究与鉴定, 发现多个相关的 SNPs。关于 ErbB4 缺失的致病机制, 一个最关键的问题是: ErbB4 缺失主要是通过发育阶段致病的, 还是在发育后的调节过程中致病; 这两者是否共同发生, 还是仅有前者存在。2018 年梅林教授^[38]指出, 通过遗传操控手段在成年小鼠中表达 ErbB4 基因 (发育时期缺失), 可以挽救因 ErbB4 缺失导致的精神分裂症。这也就意味着, ErbB4 不仅仅是发育过程中缺失致病, 成年体内的 ErbB4 缺失也会导致精神分裂症。

精神分裂症中 NRG1/ErbB4 的致病性已经明确。NRG1 和 ErbB4 具有区域特征与精神分裂症相关联。主要影响 GABA 能中间神经元, 且对神经胶质细胞也有一定影响。这样的影响不仅存在发育中, 也存在发育后。

4 展望

关于 NRG1/ErbB4 信号通路, 精神分裂症和双相情感障碍已经被广泛研究, 焦虑的影响或许是另一个议题。从焦虑的角度, 未来可以研究 BNST 不同子区域 NRG1/ErbB4 信号通路影响有何不同; NRG1/ErbB4 信号通路在不同的杏仁核延伸区域是否协同或独立地调节情绪反应; NRG1 的饱和活性在不同区域间存

在何种不同。从抑郁的角度,探讨 NRG1 是否与抑郁症有关联。此外,研究还发现在其他神经精神疾病中 NRGs 有广泛作用^[39],值得进一步探讨。

参 考 文 献:

- [1] 黄扬中,梅林. 信号转导通路在神经发育中的作用[J]. 生理科学进展, 2001, 3(32): 197-203.
- [2] WEHR M C, HINRICHS W, BRZÓZKA M M, et al. Spironolactone is an antagonist of NRG1-ERBB4 signaling and schizophrenia relevant endophenotypes in mice[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(10): 1448-1462.
- [3] GOES F S, RONGIONE M, CHEN Y C, et al. Exonic DNA sequencing of ERBB4 in bipolar disorder[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e20242.
- [4] 丛春霞. Neuregulin 1 和 大 鼠 视 觉 神 经 系 统 发 育 及 可 塑 性 的 实 验 研 究 [D]. 天 津 : 天 津 医 科 大 学 , 2008.
- [5] 焦慧凤. TMEM108 和 ErbB4 在突触发育和突触传递中的作用[D]. 江西: 南昌大学, 2016.
- [6] BUONANNO A, FISCHBACH G D. Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11(3): 287-296.
- [7] 杨建明, 李晓明. 神经调节素 1-ErbB4 信号通路在突触形成过程中的作用[J]. 中国科学, 2014, 44(4): 371-378.
- [8] MIAO J, HUANG S, SU Y R, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1 β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. Biomarkers, 2018, 23(7): 704-708.
- [9] MEI L, NAVE K A. Neuregulin-ErbB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases[J]. Neuron, 2014, 83(1): 27-49.
- [10] BURGESS A W, CHO H C, FERGUSON K M, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF ErbB receptors[J]. Molecular Cell, 2003, 12(3): 541-552.
- [11] HUANG Y Z, WON S, ALI D W, et al. Regulation of neuregulin signaling by PSD-95 interacting with ErbB4 at CNS synapses[J]. Neuron, 2000, 26(2): 443-445.
- [12] LI B, WOO R S, MEI L, et al. The neuregulin-1 receptor ErbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity[J]. Neuron, 2007, 54(4): 583-597.
- [13] STEFANSSON H, SIGURDSSON E, STEINTHORSDOTTIR V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia[J]. American Journal of Human Genetics, 2002, 71(4): 877-892.
- [14] YOO J Y, KIM H B, YOO S Y, et al. Neuregulin 1/ErbB4 signaling attenuates neuronal cell damage under oxygen-glucose deprivation in primary hippocampal neurons[J]. Anat Cell Biol, 2019, 52(4): 462-468.
- [15] SCHOSSER A, COHENWOODS S, GAYSINA D, et al. NRG1 gene in recurrent major depression: no association in a large-scale case-control association study[J]. American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 2010, 153B(1): 141-147.
- [16] DENG W, LUO F, LI B M, et al. NRG1-ErbB4 signaling promotes functional recovery in a murine model of traumatic brain injury via regulation of GABA release[J]. Exp Brain Res, 2019, 237(12): 3351-3362.
- [17] FLAMES N, LONG J E, GARRATT A N, et al. Short-and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1[J]. Neuron, 2004, 44(2): 251-261.
- [18] KESSLER R C, BERGLUND P, DEMLER O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6): 593-602.
- [19] BI L L, SUN X D, ZHANG J, et al. Amygdala NRG1-ErbB4 is critical for the modulation of anxiety-like behaviors[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(4): 974-986.
- [20] MARO G S, VERMEREN M, VOICULESCU O, et al. Neural crest boundary cap cells constitute a source of neuronal and glial cells of the PNS[J]. Nat Neurosci, 2004, 7(9): 930-938.
- [21] SPARROW N, MANETTI M E, BOTT M, et al. The actin-severing protein cofilin is downstream of neuregulin signaling and is essential for Schwann cell myelination[J]. J Neurosci, 2012, 32(15): 5284-5297.
- [22] PERLIN J R, LUSH M E, STEPHENS W Z, et al. Neuronal Neuregulin 1 type III directs Schwann cell migration[J]. Development, 2011, 138(21): 4639-4648.
- [23] FRICKER F R, BENNETT D L. The role of neuregulin-1 in the response to nerve injury[J]. Future Neurol, 2011, 6(6): 809-822.
- [24] GENG F, ZHANG J, WU J L, et al. Neuregulin 1-ErbB4 signaling in the bed nucleus of the stria terminalis regulates anxiety-like behavior[J]. Neuroscience, 2016, 329(2016 Aug 4): 182-192.
- [25] KIM S Y, ADHIKARI A, LEE S Y, et al. Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety[J]. Nature, 2013, 496(7444): 219-223.
- [26] BERTRAM I, BERNSTEIN H G, LENDECKEL U, et al. Immunohistochemical evidence for impaired neuregulin-1 signaling in the prefrontal cortex in schizophrenia and in unipolar depression[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1096(1): 147-156.
- [27] DANG R L, CAI H L, ZHANG L, et al. Dysregulation of Neuregulin-1/ErbB signaling in the prefrontal cortex and hippocampus of rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Physiology & Behavior, 2016(154): 145-150.
- [28] SCHOSSER A, COHENWOODS S, GAYSINA D, et al. NRG1 gene in recurrent major depression: no association in a large-scale case-control association study[J]. American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 2010, 153B(1): 141-147.
- [29] WEN Z J, CHEN J H, KHAN R A, et al. Genetic association between NRG1 and schizophrenia, major depressive disorder, bipolar disorder in Han Chinese population[J]. American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 2016, 171(3): 468-478.
- [30] 王楠. NRG1-ErbB4 信号通路在氯胺酮抗抑郁中的作用[D]. 南

- 京 : 南京大学 , 2014.
- [31] ANDRE K, KAMPMAN O, VIIKKI M, et al. BDNF and NRG1 polymorphisms and temperament in selective serotonin reuptake inhibitor-treated patients with major depression[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2018, 30(3): 168-174.
- [32] HASHIMOTO R, STRAUB R E, WEICKERT C S, et al. Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia[J]. *Molecular Psychiatry*, 2003, 9(3): 299-307.
- [33] CHONG V Z, THOMPSON M, BELTAIFA S, et al. Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients[J]. *Schizophrenia Research*, 2008, 100(1): 270-280.
- [34] NEWELL K A, KARL T, HUANG X F. A neuregulin 1 transmembrane domain mutation causes imbalanced glutamatergic and dopaminergic receptor expression in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 248(38): 670-680.
- [35] LAW A J, LIPSKA B K, WEICKERT C S, et al. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(17): 6747-6752.
- [36] 王继堃, 许秀峰, 杨建中. 精神分裂症与 NRG-1 基因的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2007(1): 9-11.
- [37] LEWIS D A, HASHIMOTO T, VOLK D W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(4): 312-324.
- [38] WANG H S, LIU F, CHEN W B, et al. Genetic recovery of ErbB4 in adulthood partially restores brain functions in null mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(51): 13105-13110.
- [39] WANG K S, XU N, WANG L, et al. NRG3 gene is associated with the risk and age at onset of Alzheimer disease[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121(2): 183-192.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式 : 陈彦霖, 陈诚, 李泽平, 等. NRG1/ErbB4 信号通路 with 精神疾病关联的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 44-49.