科学家找到脑梗后损失发生的“幕后推手”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/37516.html

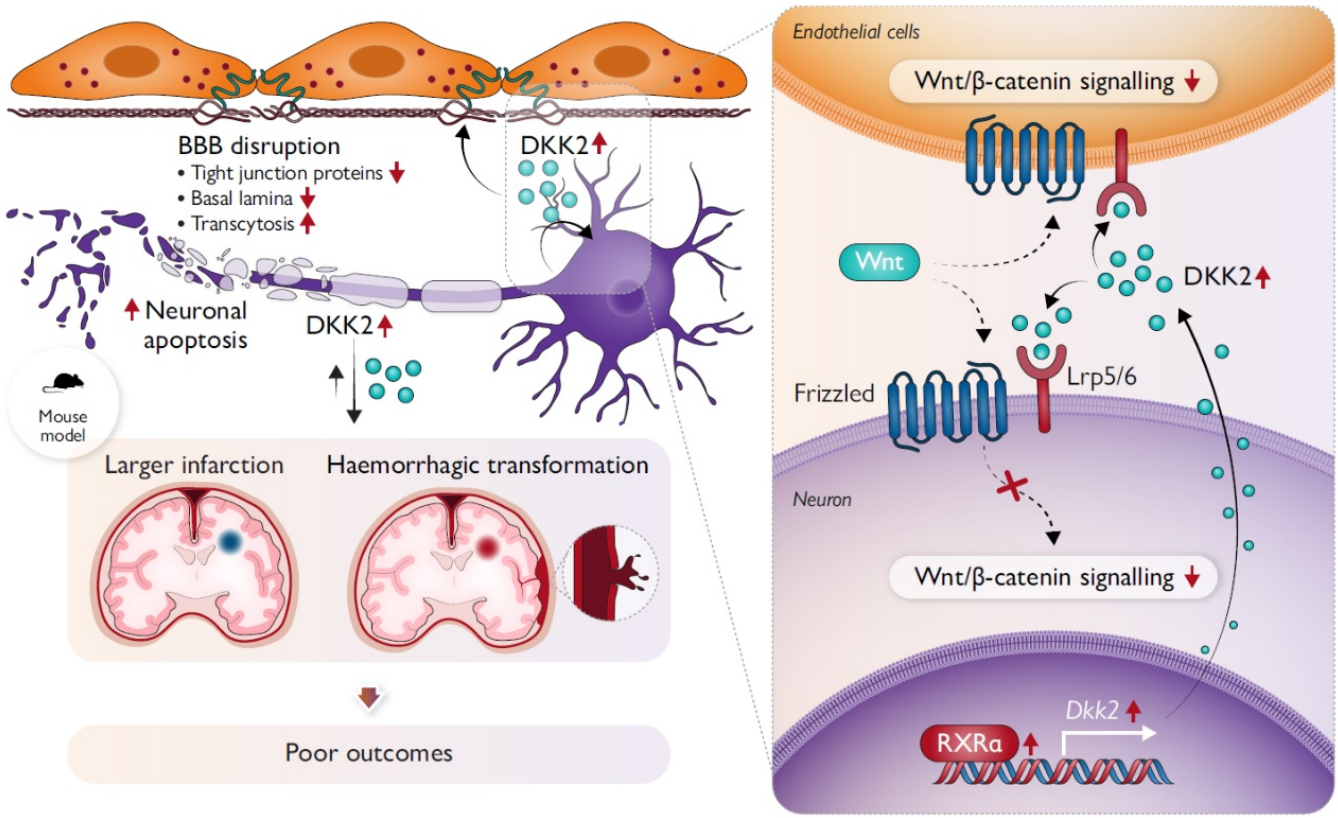
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家找到脑梗后损失发生的“幕后推手”。12月26日，中国科学院深圳先进技术研究院（简称深圳先进院）副研究员马寅仲，联合吉林大学第一医院教授畅君雷、南方医科大学附属东莞医院主任医师石铸及南方医科大学南方医院副主任医师黄凯滨等团队在《欧洲心脏杂志》发表研究成果。

合作团队历时五年，揭示了一种在缺血状态下由神经元大量分泌的蛋白质——Dickkopf-related protein 2（DKK2）在缺血性脑卒中发生后加剧神经血管损伤的关键作用，为脑卒中治疗提供了新的药物治疗靶点。

审稿人评价道：该研究为脑卒中领域提供了神经与血管互作的新机制证据，并展示出清晰的临床转化潜力。

在缺血性脑卒中的研究中，血脑屏障破坏一直被认为是导致脑组织损伤的关键环节。尽管临床上可以通过取栓、溶栓等方式实现血管再通，但许多患者在治疗后仍出现神经功能恢复不良。研究发现，部分神经元在大脑缺血的环境中并未立刻死亡，反而释放多种信号分子。这些信号如何作用于神经血管单元，是否反过来加剧了血脑屏障与神经元自身的损伤甚至死亡，是缺血性脑卒中研究的重要未解之谜。



BBB, blood-brain barrier; DKK2, Dickkopf-related protein 2, Wnt, wingless-related integration site

Shi Z, *et al. European Heart Journal.*

缺血性脑卒中后，神经元分泌的 DKK2 加剧神经血管损伤的机制示意图。研究团队供图

科研团队发现，脑缺血后，部分受损区域的神经元会大量分泌一种名为DKK2的蛋白质，它会抑制一条对神经细胞存活和血管稳定至关重要的信号通路——Wnt/β-catenin 信号通路，最终导致神经元损伤加剧，并破坏大脑的血脑屏障，后者损坏后诱发神经炎症，进一步促进神经细胞死亡。

该研究证实，调控DKK2水平对脑损伤具有决定性影响，即上调 DKK2会显著扩大脑梗死体积；相反，通过基因敲除或中和抗体抑制DKK2，可明显减轻脑损伤并恢复血脑屏障完整性。

团队在分析了接受机械取栓治疗的缺血性脑卒中患者的血样后发现，患者血清中DKK2水平越高，其脑梗死体积越大，取栓90天后的神经功能恢复也越差，这提示，DKK2很可能是推动缺血性脑卒中后脑损伤扩大的幕后推手，有望成为未来缺血性脑卒中药物治疗的新靶点。

由于DKK2既可能来自外周组织，也可能由神经组织细胞分泌而来。为了确定其来源，团队综合运用病毒示踪、免疫共定位、多色荧光原位杂交、外周组织样本对照等多种技术手段，最终确认在部分缺血脑区，DKK2主要由神经元特异性表达并释放。

合作团队不仅发现了DKK2 在脑卒中后神经血管损伤放大的核心作用，更在机制层面阐述了‘脑卒中后部分被激活的神经元释放DKK2蛋白，抑制了神经元和血管存活的相关通路，最终导致血脑屏障和神经元受损加剧’的完整闭环机制。论文通讯作者马寅仲表示。

该研究不仅深化了人们对脑卒中后神经血管单元损伤的理解，也为开发DKK2中和抗体等新型干

预策略提供了理论依据。未来，研究团队将围绕DKK2的神经调控机制，探索如何在大脑内精准中和其活性的策略，寻找最佳干预时机，以期最大程度促进患者的神经与运动功能恢复。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf959

作者：马寅仲等 来源：《欧洲心脏杂志》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发