

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.033

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.033

卵泡抑素样蛋白1在神经系统中的研究进展

周可为¹, 李枚香² 综述 范伟杰¹ 审校

(1. 南华大学附属第一医院创伤骨科, 湖南 衡阳 421001; 2. 宁乡县中医院眼科, 湖南 宁乡 410600)

[摘要] 卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, FSTL1)是一种分泌型细胞外基质糖蛋白, 在心血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、炎症等疾病模型的发生、发展和转归过程中发挥重要作用, 参与多种生物学过程, 包括细胞增殖、凋亡、组织分化等。FSTL1在脊椎动物神经系统中调节神经胚形成和神经元分化诱导; 参与大脑皮质进化机制和功能区域的划分; 调节突触传递和维持躯体感觉正常阈值; 减少脑卒中后神经元凋亡并改善神经缺陷功能。

[关键词] 卵泡抑素样蛋白1; 神经系统发育; 躯体感觉; 神经元凋亡

Research progress of follistatin-like protein I in the nervous system

ZHOU Kewei¹, LI Meixiang², FAN Weijie¹

(1. Department of Traumatic Orthopedics, First Affiliated Hospital of South China University, Hengyang Hunan 421001;

2. Department of Ophthalmology, Chinese Medicine Hospital of Ningxiang, Ningxiang Hunan 410600, China)

Abstract Follistatin-like protein 1 (FSTL1), an extracellular glycoprotein, plays an important role in development of cardiovascular disease, autoimmune disease, tumor, inflammatory disease, and so on. FSTL1 regulates neurulation and neural differentiation in vertebrate nervous system, takes part in the cerebral evolution and dividing of functional area, regulates synaptic transmission and maintained the normal threshold of somatic sensation; what's more, FSTL1 decreases neuronal apoptosis and improves the defect of neural function after MCAO.

Keywords follistatin-like protein 1 (FSTL1); nervous system's development; somatic sensation; neuronal apoptosis

卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, FSTL1)是由308个氨基酸组成, 因蛋白结构域中包含卵泡抑素样结构域(FS domain)和细胞外钙离子结合域(EC domain)的结构特点归属于SPARC/BM-40/osteonectin家族蛋白^[1]。FSTL1有多种生理功能, 参与多种生物学过程, 包括细胞增殖、凋亡、新陈代谢、分化、免疫反应及内分泌功能

等。作为细胞信号分子具有多个受体, 如CD14, DIP2A, Na/K ATPase, AMPK等, 并可参与调控多条信号通路发挥生物学作用, 如通过胚胎发育中BMP信号通路诱导组织分化^[2-5], 通过AKT和AMPK通路减少心脏疾病所致的细胞凋亡^[6-7], 免疫性疾病中结合CD14和TLR4促进免疫应答^[8], 神经系统通过活化Na-K-ATP酶抑制疼痛过敏^[9]等, 但

收稿日期 (Date of reception): 2016-10-22

通信作者 (Corresponding author): 范伟杰, Email: 2453357193@qq.com

其确切的分子机制仍不清楚, 过去的20多年中, 大量文献报道FSTL1在心血管系统疾病、免疫系统疾病、肿瘤发生发展、炎症性疾病中扮演重要角色。近年来FSTL1在神经系统中的研究增加, 现将FSTL1在神经系统中的研究进展综述。

1 FSTL1在神经胚层发育中的表达分布与功能

FSTL1又名转化生长因子- β 刺激克隆36(transforming growth factor β -stimulated clone 36, TSC 36), 首先是在鼠成骨细胞株MC3T3-E1中克隆出, TGF- β 能上调其表达^[10]。FSTL1序列在脊椎动物进化中高度保守, 在不同的物种中克隆出了多种直系同源体包括鸟类卵泡抑素样蛋白(Follistatin-like, Flik)、蟾蜍卵泡抑素相关蛋白(xenopus Follistatin related protein, xFrp)、灵长类枕叶皮层蛋白1(OCC1)。

FSTL1在脊椎动物胚胎发育中起到重要作用^[11], 脊椎动物神经系统的发育始于原肠胚, 具有3层结构, 包括内、中、外胚层。外胚层发育成神经系统和皮肤、羽毛、鳞片等。中胚层细胞形成脊索, 脊索沿胚胎的中线前后延伸形成左右对称的中轴, 脊索产生诱导信号使神经外胚层产生神经上皮, 形成神经板, 神经板中央凹陷形成神经沟, 闭合后为神经管。神经管的背外侧形成左右两条细胞索, 称为神经嵴, 神经管和神经嵴是整个神经系统发生的原基, 神经管前段发育为脑, 后端发育为脊髓, 形成中枢神经系统, 而神经嵴衍化出外周神经系统^[12-13]。Okabayashi等^[14]通过Northern印迹分析显示xFrp基因表达在原肠胚形成开始, 在胚泡和神经轴胚期缓慢增加, 一直维持到尾芽期, 通过全胚原位杂交技术分析xFrp mRNA在胚胎不同发育时期的表达空间分布显示在施佩曼组织者、脊索、神经管底板、下脊索和体节中表达, 这与蟾蜍卵泡抑素(follistatin, FS)mRNA表达模式相似, 提示xFrp可能在胚胎神经发生中发挥重要作用, Yang等^[15]为了更好地研究FSTL1在大鼠中枢神经系统发育中的功能, 通过原位杂交技术检测了从胚胎形成第9.5天到成年期FSTL1 mRNA的动态表达变化, 发现FSTL1集中表达在端脑、间脑、脑干、边缘系统、脊椎索等部位。

关于FSTL1在脊椎动物神经胚胎发育中作用机制的探讨, 大量实验证明在神经的发生过程中, 局部产生的成型素(morphogen)作为细胞外信号分子, 对神经分化诱导有重要作用^[15], 其在胚胎组

织中可形成弥散浓度梯度, 以浓度梯度依赖方式诱导细胞内特点的转录因子的表达, 再通过调节相关靶基因的转录, 最终决定细胞的命运, 其中包括分泌蛋白Sonic Hedgehog(SHH)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和激活素(activin)。Towers等^[16]认为Flik参与了鸟类原肠胚的背部化、神经分化诱导和维持中胚层组织分化中SHH信号通路的转导, SHH信号的转导对神经元的分化有特殊重要作用, 比如, 神经管发育过程中, 脊索分泌的SHH在神经管腹侧浓度较高, 从而诱导腹侧细胞分化为运动神经元, 用Flik反义寡核苷酸处理鸡胚胎导致背腹轴建立缺陷和神经胚形成障碍。BMPs和激活素是诱导神经分化的两个负性分子。BMPs的正常功能是诱导外胚层向表皮细胞分化, 而不形成神经上皮, 正常情况下由中胚层分泌的Noggin蛋白和Chordin蛋白扩散到外胚层, 充当BMP抑制剂, 减少外胚层BMP有效浓度, 保证外胚层神经分化能力^[17]。在斑马鱼的神经胚背腹轴建立基因敲初实验中^[18], 敲初BMP抑制子Chordin导致部分腹侧化缺陷, 联合敲除Chordin和FSTL1b缺陷扩大, 程度类似联合敲除Noggin和Chordin, 认为斑马鱼FSTL1亚型FSTL1b作为BMP抑制子, 功能类似Noggin蛋白。近期Sun等^[19]研究了FSTL1a/1b在中国第一大类淡水鱼——草鱼发育中的表达模式, 认为在神经系统背腹轴建立和调节体节、肌肉发育中FSTL1a和1b功能上有重叠但在不同的发育阶段两者表达峰值出现的时间不一。背腹轴的建立强烈依赖于BMP信号通路^[20]。FSTL1抑制BMP信号通路可能得机制是FSTL1能直接结合BMP4, 干扰BMP4/BMPRII复合体形成, 负性调节下游SMADS信号^[4]。目前研究认为FSTL1在神经胚发育中可能涉及的信号通路有SHH信号通路和BMP信号通路, 但FSTL1具体作用靶点和机制仍不清楚, FSTL1参与神经胚形成和神经元诱导分化有待更深入研究。

2 FSTL1参与大脑皮质神经元迁移和功能进化

神经元的产生、迁移, 到达目的地后, 开始建立神经环路。通过迁移, 不同类型的神经元可以聚集在一起, 形成恰当的空间联接。放射状神经胶质细胞(radial glial cells, RGCs)^[21]是神经元迁移的结构支架, 具有独特的形态和极性, 其一端附着于脑室, 另一端固定于软脑膜细胞的基底膜, 神经元紧紧附着在RGCs的长轴突上向特定的区域进行迁移。Liu等^[22]发现FSTL1基因缺失的小

鼠与野生型小鼠相比软脑膜基底部的RGCs形态改变, 排列不平行, 出现更多的分支, 导致上层皮质神经元异常分布, 因此FSTL1对软脑膜基部胶质支架形成和引导神经元迁移有着重要作用, 并通过蛋白印迹和实时定量PCR技术检测介导神经迁移常规信号分子表达变化, 如: BMP, AKT/PKB, Cdc42, GSK3 β , integrin等, 但均未见明显表达变化, FSLT1不同于传统轴突生长引导的细胞外基质黏附分子参与介导此过程, 但脑内演化为核团结构的区域神经元迁移并不依赖放射胶质细胞的引导, 是否FSLT1也参与其中值得探讨。

随着分子生物学的迅猛发展, 许多学者尝试从分子生物学角度研究灵长类动物大脑皮质进化机制和功能区域的划分, 恒河猴的FSTL1基因序列(OCC1)主要以一种功能依赖的方式表达在大脑皮质的初级视觉皮层^[23]。OCC1在视觉皮质的重要发育阶段表达量显著改变, 提示OCC1可能在出生后视觉适用、突触形成、突触消除中起到关键作用。Takahata等^[24]发现尽管谷氨酸能兴奋性神经元和氨基丁酸能抑制性中间神经元都能表达OCC1mRNA但只有在兴奋性神经元中OCC1mRNA表达呈应激性表达。虽然在恒河猴及绒猴初级视觉皮质中发现明显OCC1mRNA表达, 但在大鼠、兔子、白鼬的大脑皮质特别是兴奋性神经元中OCC1mRNA只存在微弱表达, OCC1mRNA应激性表达存在种属性^[25]。进一步研究认为灵长类是在大脑进化过程中获得这种表达机制。OCC1活化依赖表达原因可能是FSTL1涉及神经突触可塑性变化, 通常进化到灵长类等级动物白天活动高度依赖视觉, 不具备夜行能力且形成了立体视觉并能分辨颜色, 并且它们高度组织化的视觉皮质中枢是与非灵长目动物的主要区别点。Takahata等^[26]近期研究了进化等级由低等的原猴目亚猴、新大陆猴到更为高等的旧大陆猴的初级视觉皮层中富含基因(包括OCC1)表达模式差别, 发现进化等级越高, 基因表达水平也越高。综上所述, OCC1作为视觉皮质的特殊分子标记, 可能为灵长目动物大脑皮质功能划分进化提供了重要线索, 与突触可塑性有关, 然而OCC1mRNA表达存在地域和种属差异机制仍有待进一步研究。“即时基因”C-fos, Zif268和Arc在神经元应激时快速调节变化, 是否OCC1应激性表达同属此类? Takahata等^[25]对恒河猴及大鼠行单眼剥除术后1, 4, 7 d原位杂交分析比较OCC1和即时基因表达变化, 虽然结果猜测被否定, 但也是一种对OCC1mRNA在灵长类动物视觉皮质中应激性表达机制新的思考方式。

3 FSTL1 与疼痛过敏机制的研究

神经损伤性病理性疼痛是临床治疗中的一个难点, 对于这种疼痛过敏症的有效治疗方式一直掣肘于对神经感觉过敏机制的全面理解。积累的证据^[27]显示周围神经损伤后背根神经节和脊髓后角大量神经递质、受体、离子通道和信号分子表达变化。涉及与痛觉通路有关的分子改变与目前神经病理性疼痛的治疗有关^[28], 比如镇痛药加巴喷丁的作用靶点电压门控Ca²⁺通道 $\alpha 2\delta 1$ 亚基疼痛刺激后表达上调, 这是加巴喷丁治疗神经性疼痛的分子基础; 神经损伤后阿片样物质受体表达下调使得吗啡治疗这类疼痛效果不佳的。Li等^[9]新发现痛觉传入能被FSTL1抑制, FSTL1在鼠背根神经节小直径神经元中大量表达, 在神经元胞体合成, 以透明囊泡的形式通过轴突运输至轴突末端, 类似神经递质的方式出胞, 以自发性去极化方式诱导分泌, 结合Na⁺-K⁺-ATPase(NKA)的 $\alpha 1$ 亚基增强NKA活性, 抑制感觉突触传递。FSTL1基因敲除鼠导致小直径元突触传入功能增强导致感觉过敏, 这种症状可通过鞘内注射FSTL1缓解。Li等^[29]进一步研究大鼠坐骨神经部分损伤模拟病理疼痛模型发现损伤侧背根神经节及感觉传入脊髓背角中FSTL1表达下调, 外源性补充FSTL1后疼痛程度减轻, 镇痛效果与200 μ g加巴喷丁相当, 且优于大剂量吗啡。FSTL1- $\alpha 1$ NKA系统维持躯体感觉阈值在正常生理范围内, 内源性的FSTL1减少会打乱这个平衡导致感觉异常, 而且 $\alpha 1$ NKA活性减低被认为是糖尿病病理性神经末梢疼和感觉异常的原因之一^[30]。FSTL1- $\alpha 1$ NKA通路有望成为疼痛过敏症的潜在治疗靶点, 临床应用前景广阔!

4 FSTL1 减少脑梗死后神经元凋亡

凋亡被认为在脑卒中和脑缺血性发作后神经元死亡中发挥重要作用, 目前认为缺血性卒中诱导神经元凋亡主要发生在缺血半暗带区或梗死周围区。有证据表明FSTL1在心肌缺血再灌注损伤^[31]、硝普钠-NO心肌毒性损害^[32]中具有心肌保护效应和抗凋亡作用。以往有研究表明DIP2A在大鼠胚胎期局限表达在大脑皮质、纹状体、丘脑等。Zhang等^[33]系统研究了DIP2A在鼠胚胎和成体的表达模式和潜在生理功能, 结果显示在胚胎期DIP2A表达在外胚层来源组织, 主要是神经系统, 成体组织广泛表达在神经元、间叶细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞, 表达模式与FSTL1高度重

叠,也进一步支持之前要就报道DIP2A是FSTL1的受体的结论。Liang等^[34]闭塞鼠大脑中动脉两小时后恢复灌注,模拟缺血性脑卒中,在不同时间点和缺血部位检测FSTL1和DIP2A表达,发现FSTL1和DIP2A在缺血神经元中表达上调,24 h达高峰,通过重组FSTL1治疗后能减少脑梗面积和改善神经元功能,而这种治疗效应能被DIP2A-SiRNA和FSTL1-SiRNA阻断,提示FSTL1在鼠缺血性脑卒中中通过DIP2A/Akt通路减少神经元凋亡。同样,FSTL1能否减少周围神经损伤后神经元的凋亡,改善再生修复后神经元功能,目前研究仍是空白!

5 小结与展望

目前最多证据表明FSTL1通过BMP/SMADs信号通路调控神经系统的发生、发育,FSTL1证明对BMP的抑制作用。目前认识到的BMP抑制剂还有卵泡抑素、Noggin蛋白和Chordin蛋白,但是否FSTL1以类似于卵泡抑素方式通过卵泡抑素结构域结合位点桥接BMP,仍有待研究。OCC1在高级哺乳类动物的视觉皮质兴奋性神经元中以一种功能强化依赖的方式表达变化,这种表达变化存在种属间差异机制不明,个体间皮质功能优势的改变(比如失明之后听觉变敏感)后,是否在除视觉皮质外的其他功能区出现OCC1表达变化,目前无相关研究。FSTL1- $\alpha 1$ NKA系统维持躯体感觉阈值在正常生理范围内,内源性的FSTL1减少会打乱这个平衡导致感觉异常。类风湿关节炎中FSTL1作为自身抗原引起自身免疫反应产生抗FSTL1抗体^[35-36],抗原抗体结合后干扰FSTL1发挥其生物学作用,相当于病理条件下内源性FSTL1减少,这可能是风湿性关节炎关节痛、肌痛的原因之一,FSTL1- $\alpha 1$ NKA通路有望成为疼痛过敏症的潜在治疗靶点。FSTL1引导大脑皮层胶质细胞和中枢神经元定向迁移和生长,同样作为神经支架的施万细胞,FSTL1能否在周围神经损伤中引导施万细胞迁移和轴突再生?FSTL1为周围神经再生修复研究提供了一个重要的线索,充满机遇和挑战。

近期研究^[37]发现FSTL1作为一个再生因子促进能促进心肌梗死动物模型残存心肌细胞进入分裂期,增加梗死区域心肌细胞数量,而不是细胞肥大,而且实验^[38]证明FSTL1参与软骨形成,能调节软骨细胞增殖和诱导间充质干细胞向软骨细胞分化,并且FSTL1能减少缺血梗死后心肌、神经元细胞的凋亡,FSTL1对那些由永久细胞组成组织,如神经、心肌、软骨的再生研究是一个研究热点。

参考文献

1. Chaly Y, Hostager B, Smith S, et al. Follistatin-like protein 1 and its role in inflammation and inflammatory diseases[J]. *Immunol Res*, 2014, 59(1/3): 266-272.
2. Geng Y, Dong Y, Yu M, et al. Follistatin-like 1 (Fstl1) is a bone morphogenetic protein (BMP) 4 signaling antagonist in controlling mouse lung development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(17): 7058-7063.
3. Sylva M, Li VS, Buffing AA, et al. The BMP antagonist follistatin-like 1 is required for skeletal and lung organogenesis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22616.
4. Xu J, Qi X, Gong J, et al. Fstl1 antagonizes BMP signaling and regulates ureter development[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e32554.
5. Li X, Fang Y, Li X, et al. Apical secretion of FSTL1 in the respiratory epithelium for normal lung development[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158385.
6. Oshima Y, Ouchi N, Sato K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart[J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3099-3108.
7. Liu S, Shen H, Xu M, et al. FRP inhibits ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis through an Akt-NF- κ B-Bcl-2 pathway and inhibits endothelial cell apoptosis in an apoE-knockout mouse model[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(3): E351-E363.
8. Murakami K, Tanaka M, Usui T, et al. Follistatin-related protein/follistatin-like 1 evokes an innate immune response via CD14 and toll-like receptor 4[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(4): 319-324.
9. Li KC, Zhang FX, Li CL, et al. Follistatin-like 1 suppresses sensory afferent transmission by activating Na⁺,K⁺-ATPase[J]. *Neuron*, 2011, 69(5): 974-987.
10. Shibamura M, Mashimo J, Mita A, et al. Cloning from a mouse osteoblastic cell line of a set of transforming-growth-factor-beta 1-regulated genes, one of which seems to encode a follistatin-related polypeptide[J]. *Eur J Biochem*, 1993, 217(1): 13-19.
11. Sylva M, Moorman AF, van den Hoff MJ. Follistatin-like 1 in vertebrate development[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2013, 99(1): 61-69.
12. Vijayraghavan DS, Davidson LA. Mechanics of neurulation: From classical to current perspectives on the physical mechanics that shape, fold, and form the neural tube[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, Epub ahead of print.
13. Greene ND, Copp AJ. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube[J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(4): 303-311.
14. Okabayashi K, Shoji H, Onuma Y, et al. cDNA cloning and distribution of the *Xenopus* follistatin-related protein[J]. *Biochem Biophys Res*

- Commun, 1999, 254(1): 42-48.
15. Yang Y, Liu J, Mao H, et al. The expression pattern of Follistatin-like 1 in mouse central nervous system development[J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(7): 532-540.
 16. Towers P, Patel K, Withington S, et al. Flik, a chick follistatin-related gene, functions in gastrular dorsalisation/neural induction and in subsequent maintenance of midline Sonic hedgehog signalling[J]. *Dev Biol*, 1999, 214(2): 298-317.
 17. Plouhinec JL, Zakin L, De Robertis EM. Systems control of BMP morphogen flow in vertebrate embryos[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(6): 696-703.
 18. Dal-Pra S, Fürthauer M, Van-Celst J, et al. Noggin1 and Follistatin-like2 function redundantly to Chordin to antagonize BMP activity[J]. *Dev Biol*, 2006, 298(2): 514-526.
 19. Sun YW, Li FG, Chen J, et al. Two follistatin-like 1 homologs are differentially expressed in adult tissues and during embryogenesis in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*)[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2015, 223: 1-8.
 20. Hegarty SV, O'Keeffe GW, Sullivan AM. BMP-Smad 1/5/8 signalling in the development of the nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 109: 28-41.
 21. Barry DS, Pakan JM, McDermott KW. Radial glial cells: key organisers in CNS development[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 46: 76-79.
 22. Liu R, Yang Y, Shen J, et al. Fstl1 is involved in the regulation of radial glial scaffold development[J]. *Mol Brain*, 2015, 8: 53.
 23. Tochitani S, Liang F, Watakabe A, et al. The occ1 gene is preferentially expressed in the primary visual cortex in an activity-dependent manner: a pattern of gene expression related to the cytoarchitectonic area in adult macaque neocortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(2): 297-307.
 24. Takahata T, Komatsu Y, Watakabe A, et al. Activity-dependent expression of occ1 in excitatory neurons is a characteristic feature of the primate visual cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16(7): 929-940.
 25. Takahata T, Hashikawa T, Higo N, et al. Difference in sensory dependence of occ1/Follistatin-related protein expression between macaques and mice[J]. *J Chem Neuroanat*, 2008, 35(1): 146-157.
 26. Takahata T, Shukla R, Yamamori T, et al. Differential expression patterns of striate cortex-enriched genes among Old World, New World, and prosimian primates[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(10): 2313-2321.
 27. Zhang X, Xiao HS. Gene array analysis to determine the components of neuropathic pain signaling[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2005, 7(6): 532-537.
 28. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(6): 1868-1875.
 29. Li KC, Wang F, Zhong YQ, et al. Reduction of follistatin-like 1 in primary afferent neurons contributes to neuropathic pain hypersensitivity[J]. *Cell Res*, 2011, 21(4): 697-699.
 30. Krishnan AV, Kiernan MC. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1178-1187.
 31. Alteköster AK, Harvey RP. HBioengineered FSTL1 patches restore cardiac function following myocardial infarction[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(12): 731-733.
 32. Chen W, Xia J, Hu P, et al. Follistatin-like 1 protects cardiomyoblasts from injury induced by sodium nitroprusside through modulating Akt and Smad1/5/9 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(3): 418-423.
 33. Zhang L, Mabwi HA, Palange NJ, et al. Expression patterns and potential biological roles of Dip2a[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143284.
 34. Liang X, Hu Q, Li B, et al. Follistatin-like 1 attenuates apoptosis via disco-interacting protein 2 homolog A/Akt pathway after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3048-3054.
 35. Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, et al. Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(1): 71-77.
 36. Shi DL, Shi GR, Xie J, et al. MicroRNA-27a inhibits cell migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by targeting Follistatin-like protein 1 in rheumatoid arthritis[J]. *Mol Cells*, 2016, 39(8): 611-618.
 37. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart[J]. *Nature*, 2015, 525(7570): 479-485.
 38. Chaly Y, Blair HC, Smith SM, et al. Follistatin-like protein 1 regulates chondrocyte proliferation and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1467-1473.

本文引用: 周可为, 李枚香, 范伟杰. 卵泡抑素样蛋白1在神经系统中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(1): 194-198. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.033

Cite this article as: ZHOU Kewei, LI Meixiang, FAN Weijie. Research progress of Follistatin-like protein 1 in the nervous system[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(1): 194-198. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.033