PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX,XX(XX):1~14
www.pibb.ac.cn

多效生长因子PTN在神经系统中的多功能调控与治疗潜力*

田 昕[1,2] 张 臻[1] 罗富成[1] 吕 涛[2,3]**
([1] 昆明理工大学灵长类转化医学研究院，省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室，昆明 650500；
[2] 云南省第一人民医院医学遗传科，昆明 650032；[3] 昆明理工大学基础医学院，昆明 650500)

摘要 神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血及多发性硬化，因病理机制复杂且缺乏根本性治疗而成为重大公共卫生问题。多效生长因子（pleiotrophin，PTN）是肝素结合蛋白家族成员，具有多个高亲和力肝素结合结构域，可通过蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型（protein tyrosine phosphatase receptor type Z1，PTPRZ1）、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）、多配体蛋白聚糖3（Syndecan-3，SDC3）及整合素αVβ3（integrin αVβ3，αVβ3）等受体调控神经突生长、突触可塑性、轴突导向、髓鞘形成及血管生成等关键神经发育过程。研究表明，PTN在多种神经系统疾病中表达异常，并表现出双重调控作用：一方面参与调控神经炎症反应与β淀粉样蛋白沉积等病理进程，另一方面也发挥神经保护功能，如促进多巴胺能神经元存活、增强少突胶质细胞分化与髓鞘再生，以及支持缺血后血管重建等。本文系统综述PTN的分子特性、受体作用机制及其下游信号网络，重点阐明PTN在不同神经系统疾病中的多效性功能，并探讨以其为靶点的治疗策略所面临的挑战与前景，为相关疾病的药物研发提供新思路。

关键词 多效生长因子，神经退行性疾病，神经炎症，蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型，髓鞘
中图分类号 R338，R741 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0431 **CSTR**：32369.14.pibb.20250431

神经系统疾病，包括神经退行性疾病、脑卒中、创伤性神经损伤等，因其高发病率、复杂的病理机制和缺乏根本性治疗手段，已成为全球公共卫生面临的重大挑战。这类疾病不仅导致患者生活质量严重下降，也给家庭和社会带来沉重的经济与照护负担。尽管近年来在β淀粉样蛋白（amyloid-β protein，Aβ）/Tau蛋白清除、α突触核蛋白聚集抑制、神经炎症调控等方面取得一定进展，但现有临床策略仍以对症支持为主，多集中于延缓疾病进展和缓解症状，缺乏针对神经损伤核心环节的根本性干预手段。因此，从分子机制层面深入解析疾病发生发展的内在原因，寻找具有调控潜力的关键因子并开发相应的靶向治疗手段，已成为神经科学领域亟待解决的核心问题。

多效生长因子（pleiotrophin，PTN）作为一种进化上高度保守的分泌型细胞因子，自1990年被多个研究团队独立发现以来，其在神经系统中的重要作用日益受到关注。该因子曾因不同功能背景被命名为HARP、HBBM、HBNF和HBGF-8等，现统一命名为PTN[1]。PTN可通过与多种细胞表面受体，包括蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型（protein tyrosine phosphatase receptor type Z1，PTPRZ1）、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）、多配体蛋白聚糖3（syndecan-3，SDC3）等特异性结合，激活下游多条信号转导通路，参与调控神经细胞存活、轴突导向、突触可塑性以及神经网络重建等关键生理与病理过程[2]（图1）。近年来研究表明，PTN在阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）、帕金森病（Parkinson’s disease，PD）、脑缺血等多种神经

* 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项（202301AY070001-089）和昆明理工大学医学联合专项（KUST-KH2022015Y）资助。
** 通讯联系人。
Tel：15812084939，E-mail：taolv851109@126.com
收稿日期：2025-09-30，接受日期：2026-01-27

系统疾病中表达异常，提示其可能作为一个具有多功能调节潜力的分子靶点，参与疾病的发生与发展。本文旨在系统综述PTN在神经系统中的生物学功能及其在相关疾病中的作用机制，并对以其为靶点的治疗策略研究进展进行展望，为后续基础研究与临床转化提供思路与参考。

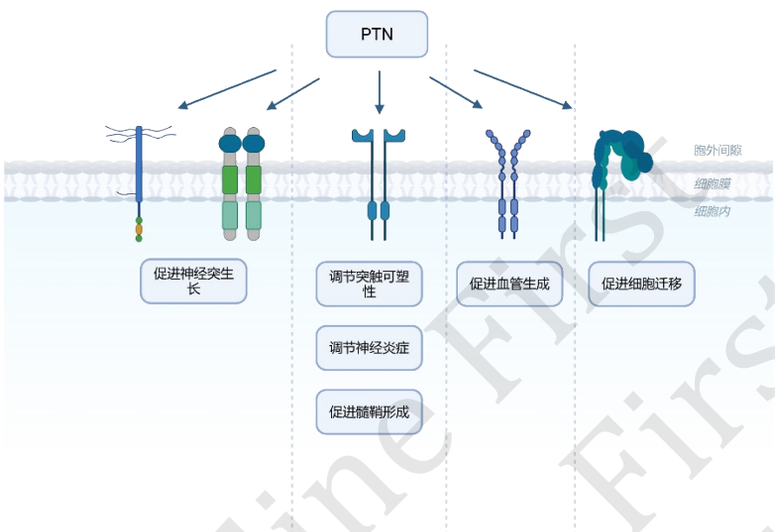


Fig. 1　PTN ' s primary interacting receptors and their regulated key biological processes

图1　PTN主要作用受体及其调节的关键生物过程

多效生长因子（pleiotrophin，PTN）通过结合多个不同的细胞表面受体发挥多种生物学功能。与其作用有关的核心受体包括：多配体蛋白聚糖3（syndecan-3，SDC3），一种硫酸乙酰肝素蛋白多糖，通常充当辅助受体；间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK），一种受体酪氨酸激酶；蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型（protein tyrosine phosphatase receptor type Z1，PTPRZ1），一种主要的高亲和力受体，其抑制介导PTN的许多作用；血管内皮生长因子受体2（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2，VEGFR2），对血管生成信号传导至关重要；整合素αVβ3（integrin αVβ3，αVβ3），将PTN信号传导连接到细胞外基质。

1　PTN的结构

PTN是一种分子质量约为18 ku的分泌型细胞因子，由168个氨基酸组成[3]。其编码基因位于人类7号染色体，可通过选择性剪接形成多种转录本异构体[2]。PTN对肝素具有高度亲和力，最早即利用肝素亲和层析技术从围产期大鼠脑中分离纯化获得[4]。该蛋白在结构上具有典型的N端和C端碱性氨基酸富集区，以及两个保守的β折叠结构域，后者是其与肝素结合并发挥生物学功能的关键区域[5-6]。

2　PTN的来源与表达

PTN在多种成体组织（如大脑、前列腺和睾丸）中均有表达，但在胚胎期新生儿中枢神经系统（central nervous system，CNS）中表达水平最高，提示其在神经发育中可能发挥关键作用[7]。研究表明，PTN可促进细胞增殖、突触形成、血管生成和神经突生长等多种生理过程[1]。通过原位杂交等实验进一步发现，在胚胎发育阶段，*PTN* mRNA主要分布于CNS室管膜下区的神经前体细胞中；至围产期，其表达扩展至神经元和胶质细胞；而在成年后，PTN表达则主要局限在大脑皮层、海马、嗅球及小脑等区域的特定神经元亚群中[8-10]。在多种生理及病理条件下星形胶质细胞会表达和分泌PTN激活AKT这条关键的细胞内生存信号通路。这一过程对于缓解海马的神经发生缺陷和认知损伤起到了保护作用，从星形胶质细胞中敲除PTN会加剧海马脱髓鞘引起的神经发生缺陷和认知障碍，凸显了星形胶质细胞通过分泌PTN在病理状态下保护神经元功能的重要价值[11]。且星形胶质细胞来源的PTN是实验性自身免疫性脑脊髓炎恢复期的关键保护因子，可限制慢性CNS炎症；其表达减少会直接导致疾病晚期病情加剧，增加致病性免疫细胞浸润[12]。此外PTN在成年小鼠海马的神经发生区高度富集，且特异性表达于神经干细胞，其

作用依赖特异性受体PTPRZ1，该受体同样富集于神经干细胞，而其他潜在受体（如ALK、SDC）不介导PTN对神经干细胞增殖分化的调控，PTN与PTPRZ1结合后，启动下游信号级联反应，核心是激活PI3K-AKT通路，可促进神经干细胞增殖，促进神经元分化与成熟，改善认知功能，包括空间学习记忆、新颖物体识别与定位记忆，且不影响运动能力和焦虑水平；外源性补充PTN可逆转老年小鼠神经发生缺陷和认知衰退[13]。作为CNS中PTN的另一重要来源，周细胞分泌的PTN对维持神经元存活至关重要，周细胞丢失会导致PTN耗竭并引发神经元损伤[14]。这种时空特异的表达模式提示PTN在神经发育及成熟神经系统功能维持中具有多重调控作用。

3　PTN的多受体信号调控机制

PTN能够通过特异性结合多种细胞表面受体或受体复合物，如PTPRZ1、ALK、SDC3及整合素αVβ3（integrin αVβ3，αVβ3）等，激活包括PI3K-AKT-mTOR和ERK/MAPK在内的多条下游信号通路，从而参与调控细胞增殖、分化、迁移等重要生物学过程[15-17]。下文将系统阐述PTN与不同受体的结合特性及其介导的下游信号网络。

3.1　PTPRZ1

PTPRZ1在CNS中高表达，主要分布于小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞中[18]。该受体可通过可变剪接产生3种异构体：两种跨膜形式（PTPRZ1-A与PTPRZ1-B）和一种分泌型形式（PTPRZ1-S），其常以与硫酸软骨素蛋白聚糖（Chondroitin sulfate proteoglycans，CSPGs）相结合的形式存在[19-20]。PTN通过其肝素结合域与PTPRZ1的胞外区结合，中和其硫酸乙酰肝素链之间的静电排斥，诱导受体二聚化并抑制其胞内磷酸酶活性，进而导致底物蛋白酪氨酸磷酸化水平升高，最终激活下游信号通路[1，21]，此外，PTN也可能通过PTPRZ1间接调节其他酪氨酸激酶受体的活性，进一步拓展其信号调控网络[21]。

3.2　ALK

ALK是一种跨膜受体酪氨酸激酶，由胞外配体结合区、一个跨膜区以及胞内激酶域构成[22]。其在围产期神经系统中高度富集，表达模式与PTN相似。研究通过人类胎儿脑cDNA文库筛选及蛋白相互作用实验证实，PTN可与ALK胞外结构域高亲和力结合，并促进其磷酸化与激活[23]。目前认为PTN与ALK的结合存在两种机制：一是PTN通过C端结构域直接与ALK结合[23]；二是PTN经由PTPRZ1间接调控ALK活性[19，24]。激活后的ALK可进一步启动PI3K-AKT-mTOR和MAPK等信号通路，影响细胞增殖、分化、迁移与凋亡等过程[25-26]。

3.3　多配体蛋白聚糖（Syndecans）

Syndecan家族包括4个成员（SDC1~4），均为跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖，由核心蛋白和共价连接的糖胺聚糖链组成。其中SDC3是首个被鉴定为PTN受体的蛋白质，主要在胚胎期大鼠脑神经元中表达，定位于细胞体、神经突起及生长锥的膜表面。与其他成员相比，SDC3具有最大的核心蛋白，并可同时携带硫酸乙酰肝素与硫酸软骨素链，因而具备更广泛的配体结合能力[27-29]。PTN通过SDC3所携带的硫酸乙酰肝素链与其结合，可能诱导受体寡聚化并改变其与胞内信号分子的相互作用，进而参与神经突生长等过程的调控[1，26]。

3.4　αVβ3

αVβ3是由αV和β3亚基通过非共价键结合形成的异二聚体跨膜糖蛋白。研究证实，其β3亚基胞外区中第177~184位氨基酸序列是PTN结合的关键区域。值得注意的是，PTN与αVβ3的结合不依赖于经典的RGD序列，显示出较高的特异性。PTN与αVβ3结合后，可进一步与PTPRZ1形成复合物，激活c-Src激酶，促使β3亚基Tyr773位点发生磷酸化，该修饰是PTN诱导细胞迁移所必需的。表达Y773F突变体的细胞则丧失了对PTN迁移刺激的响应能力[21，30]。

综上所述，PTN通过一个复杂的受体网络行使功能，其最显著的特点是作用方式的多样性。而在其作用受体及通路之间也存在着相互作用，在正常情况下，PTPRZ1能去磷酸化ALK的自磷酸化位点从而抑制ALK活性。PTN结合后，PTPRZ1活性下降，导致ALK的这些位点保持磷酸化状态[20，31]，磷酸化的ALK触发MAPK/ERK、PI3K-AKT等通路，促进细胞增殖、存活和分化。SDC3是PTN的神经元表面高亲和功能性受体，二者以0.6 nmol/L的Kd值特异性结合，通过SDC3的硫酸肝素糖链传递信号，介导PTN诱导的神经突起生长[26]；同时，PTN在多巴胺能神经元发育中的作用依赖SDC3与PTPRZ1的协同，PTN通过SDC3的硫酸肝素链锚定至神经元表面，同时与PTPRZ1形成信号复合物，增强PTN与PTPRZ1的结合特异

性，进而激活下游Fyn激酶、β连环蛋白等分子，促进多巴胺能神经元成熟[21]。深入研究PTN与不同受体结合的细胞微环境及其下游信号交叉对话，是开发以其为靶点的新型治疗策略的关键。

4　PTN的生物学功能

4.1　调控突触可塑性及神经环路形成

PTN在出生后早期大脑突触发育的关键阶段表达显著升高，提示其在神经环路构建中起重要调控作用。该时期以轴突分支、突触发生及活动依赖性突触强化为特征，最终形成功能特化的神经回路。PTN可能通过其N端带正电荷的赖氨酸簇与神经元表面带负电的分子（如CSPGs）相互作用，触发黏附相关信号通路，进而促进细胞骨架重组与突触延伸，引导轴突定向生长并稳定新生突触[30，32-33]。在海马及前额叶皮层等脑区，PTN与PTPRZ1结合后可显著激活AKT信号通路，具体表现为Ser473与Thr308位点磷酸化水平升高；而敲低PTPRZ1则显著减弱PTN对AKT的激活效应。该通路促进神经干细胞的增殖与分化，增加新生神经元数量，并提升其树突复杂性，从而间接增强突触可塑性[13]。小脑浦肯野细胞作为该区域唯一输出神经元，其形态发生也受到PTN-PTPRZ1信号轴的精密调控。研究表明，PTN表达或分布异常可导致浦肯野细胞树突萎缩与突触连接障碍，最终破坏小脑神经回路的正常建立[34-35]。

4.2　促进神经突生长与再生

在神经元的轴突生长、分支和导向过程中，PTN通过多种受体机制协同发挥作用，在神经发育过程中，PTN与ALK的结合是关键作用途径，PTN能直接作用于胚胎小鼠神经元，通过激活ALK发挥功能；同时，ALK激活后可招募适配蛋白Shc与FRS2，持续性激活ERK/MAPK信号通路，进而驱动PC12细胞等模型的神经突延伸与分化；此外，PTN作用于胚胎小鼠神经元时，还能通过ALK介导上调神经突生长相关基因的表达，最终促进神经突生长，且上述PTN对胚胎小鼠神经元的作用及ALK对PC12细胞的调控效应，均具有ALK依赖性（可被抗ALK抗体阻断）[33，36]。SDC3作为首个被发现的PTN受体，通过其细胞表面的硫酸肝素链与PTN结合，可能通过激活Fyn激酶来介导神经细胞黏附分子诱导的神经突出芽[37-38]。此外，PTN还能中和抑制性微环境：中枢损伤后，活化的胶质细胞会大量产生抑制性CSPGs，形成的胶质瘢痕一方面可以限制病变的扩散，但从长远来看，胶质瘢痕会导致炎症、慢性损伤和修复受损[25，39-41]。体外实验证实，PTN可通过与CSPGs的硫酸乙酰肝素链竞争性结合，或通过神经元表面的磷脂酰肌醇蛋白聚糖2传递正向信号，从而有效中和CSPGs的抑制效应，为神经突生长创造条件[32，42]。更为重要的是，体内研究证实，外源性注射PTN能通过激活ALK-AKT通路，显著促进成年大鼠大脑皮质损伤后的树突再生与脊髓损伤后的轴突再生，且其体内半衰期较长（约20 d），展现出良好的治疗潜力[25]。

4.3　促进少突胶质细胞分化与髓鞘生成

髓鞘化是脊椎动物一个重要的特征，在CNS中少突胶质细胞通过形成多层膜结构包裹轴突构成髓鞘，这种结构可实现跳跃式信号传递，提高信号传递效率[19]。因此，髓鞘形成是中枢神经系统发育与再生的关键事件。在少突胶质细胞的髓鞘形成过程中，PTN通过其受体PTPRZ1发出的信号，强烈倾向于激活PI3K-AKT-mTOR轴。PTPRZ1在少突胶质细胞分化中起核心负调控作用：其一，通过去磷酸化抑制Rho GTPases，直接抑制少突胶质前体细胞的分化潜能；其二，其糖基化修饰可增强星形胶质细胞反应性，促进抑制性细胞外基质（如透明质酸）沉积，形成阻碍少突胶质前体细胞分化的物理化学屏障[18，43]。PTN与PTPRZ1结合后，可解除其对下游底物（如p190RhoGAP）的抑制，PTN诱导p190RhoGAP在Tyr1105位点发生磷酸化，从而增强其GTP酶激活活性，从而有效抑制RhoA/ROCK信号通路，解除其对细胞突起延伸的抑制[20，44]。同时激活PI3K-AKT-mTOR通路，协同促进少突胶质前体细胞分化为成熟少突胶质细胞并加速髓鞘合成（如上调髓鞘碱性蛋白MBP表达）。研究证实，少突胶质细胞中过表达持续激活的AKT会导致中枢神经系统过度髓鞘化，该效应可被mTOR抑制剂雷帕霉素逆转[45-48]。这些发现为以PTN为靶点治疗脱髓鞘疾病提供了坚实的理论依据。

4.4　调节神经炎症反应

神经炎症是多种神经退行性疾病的共同病理特征，其中小胶质细胞和星形胶质细胞的异常持续激活是核心环节[49-50]。PTN在该过程中扮演了“放大器”的角色。其核心机制在于PTN与PTPRZ1结合后抑制其磷酸酶活性后导致下游底物TrkA和Fyn激酶发生持续性磷酸化激活[38，51]。在脂多糖

诱导的神经炎症模型中，PTN-PTPRZ1信号轴通过激活小胶质细胞内的Fyn激酶，进而磷酸化并激活PKCδ，最终显著强化NF-κB通路的转录活性，促进TNF-α、IL-1β等促炎细胞因子的大量释放，从而放大初始的炎症刺激信号，调节疾病的发生发展过程[52-53]。

4.5　促进血管生成

PTN在缺血性疾病（如脑梗死）的病理性或修复性血管生成中扮演双重调节角色，其功能取决于所处的细胞微环境[21，54]。一方面，PTN被发现可与血管内皮生长因子受体2直接结合，竞争性抑制血管内皮生长因子A的促血管生成作用，这提示PTN可能在一定条件下起到“刹车”作用[24，55]；另一方面，PTN更主要的功能是促进血管生成：它与PTPRZ1结合后，解除后者对cMet等酪氨酸激酶受体的抑制，主要通过激活PTPRZ1/cMet/mTORC1信号通路发挥作用[51，54，56]。mTORC1激活后磷酸化其下游效应分子S6K1和4EBP1，促进蛋白质合成，最终支持内皮细胞的存活、迁移及功能性血管网络的形成[54，57]。此外，其促血管生成功能还受到αVβ3的精密调控，形成一个复杂的“抑制-激活”动态平衡网络[54]。

5　神经系统疾病中PTN的表达与功能调控

PTN作为中枢神经系统中的一种关键细胞因子，其表达水平、细胞来源及信号网络在多种神经系统疾病中发生显著改变。这些变化既是机体应对病理损伤的内源性反应，也可能通过调节神经炎症、细胞存活及再生修复等过程，进而影响疾病的进展与转归，PTN在以神经炎症为特征的不同脑部疾病中被发现高度上调，在AD、PD等疾病中，炎症的起始通常是由异常蛋白质聚集（如Aβ、α突触核蛋白）或外源性刺激（如感染、创伤）触发的，从而导致星形胶质细胞增生和小胶质细胞形态学变化，分泌促炎因子[58-60]，有研究表明PTN增强了由不同刺激诱导的急性神经免疫反应，包括小胶质细胞激活[60]，神经退行性疾病中的急性炎症起初是作为一种保护性反应出现（如清除异常蛋白、修复组织），但由于诱导因子的持续存在、细胞间正反馈循环的形成以及内源性抑制机制的失效，炎症逐渐转变为慢性、破坏性的过程[61]。另外，由于许多神经系统疾病的核心病理、受影响的主要脑区和关键蛋白截然不同，例如在缺血引起的脑损伤以及神经退行性疾病中，包括AD患者大脑中的老年斑块和PD患者的黑质中[62-63]，PTN过表达产生的影响也有显著差异。在AD中，PTN的过表达主要作用于Aβ病理，会促进Aβ的聚集和沉积，从而加剧疾病[64]；而在PD与缺血性脑损伤这类以神经元死亡和炎症为核心表现的疾病中，PTN发挥神经营养和抗炎作用，从而保护神经元，减弱疾病[65-66]；多发性硬化（multiple sclerosis，MS）的主要发病机制为脱髓鞘和轴突损伤，研究发现星形胶质细胞来源的PTN在MS患者的血清、脑脊液及海马体星形胶质细胞中上调。通过使用MS小鼠模型（如杯酚诱导的脱髓鞘模型），可观察到在MS相关脱髓鞘病灶处PTN水平显著升高。该研究表明，PTN在MS中高度上调，并在神经保护（抑制中枢慢性炎症、改善海马神经发生缺陷、缓解认知障碍）中发挥明确作用[11-12]。总而言之，PTN是不同情况下神经炎症的有效调节剂，且不同类型神经系统疾病（如神经退行性疾病、自身免疫性疾病、缺血及损伤性疾病）对PTN的表达和功能的影响存在明显差异（图2），以下分疾病类型进行系统阐述。

5.1　阿尔茨海默病（AD）

AD作为一种进行性神经退行性疾病，其CNS存在两种标志性的病理改变，这也是导致患者认知功能障碍的核心病理基础。分别是由Aβ聚集而成的老年斑与由过度磷酸化的tau蛋白聚集而成的神经纤维缠结[67-68]，这两种病理特征的持续进展会逐步破坏神经环路的完整性与神经元功能，最终引发显著的认知衰退。在AD的病理进程中，炎症反应的调控失衡扮演着关键角色，PTN作为一种强效的炎症调节因子，其表达模式在病理状态下发生显著改变：当神经系统受到损伤时，PTN作为胶质细胞应对损伤的“应激分子”，在小胶质细胞、炎性巨噬细胞等免疫相关细胞中的表达水平会明显上调，这可能是由于机体的代偿机制，但是研究进一步发现，在AD患者的脑组织中，过量的PTN高表达会通过加速Aβ的异常聚集过程，直接促进Aβ沉积的形成与发展，形成“代偿-损伤”的恶性循环[63，68]。而针对于PTN介导的病理机制，PTPRZ1的抑制剂MY10被证实可能通过间接下调PTN的表达水平，减少Aβ的异常聚集及老年斑的形成[64，69]。这一发现为AD的病理干预提供了新的思路，即通过调控PTN-PTPRZ1信号轴来延缓Aβ相关病理进程[64]，进而为缓解AD的疾病进展带来潜在的治疗价值。

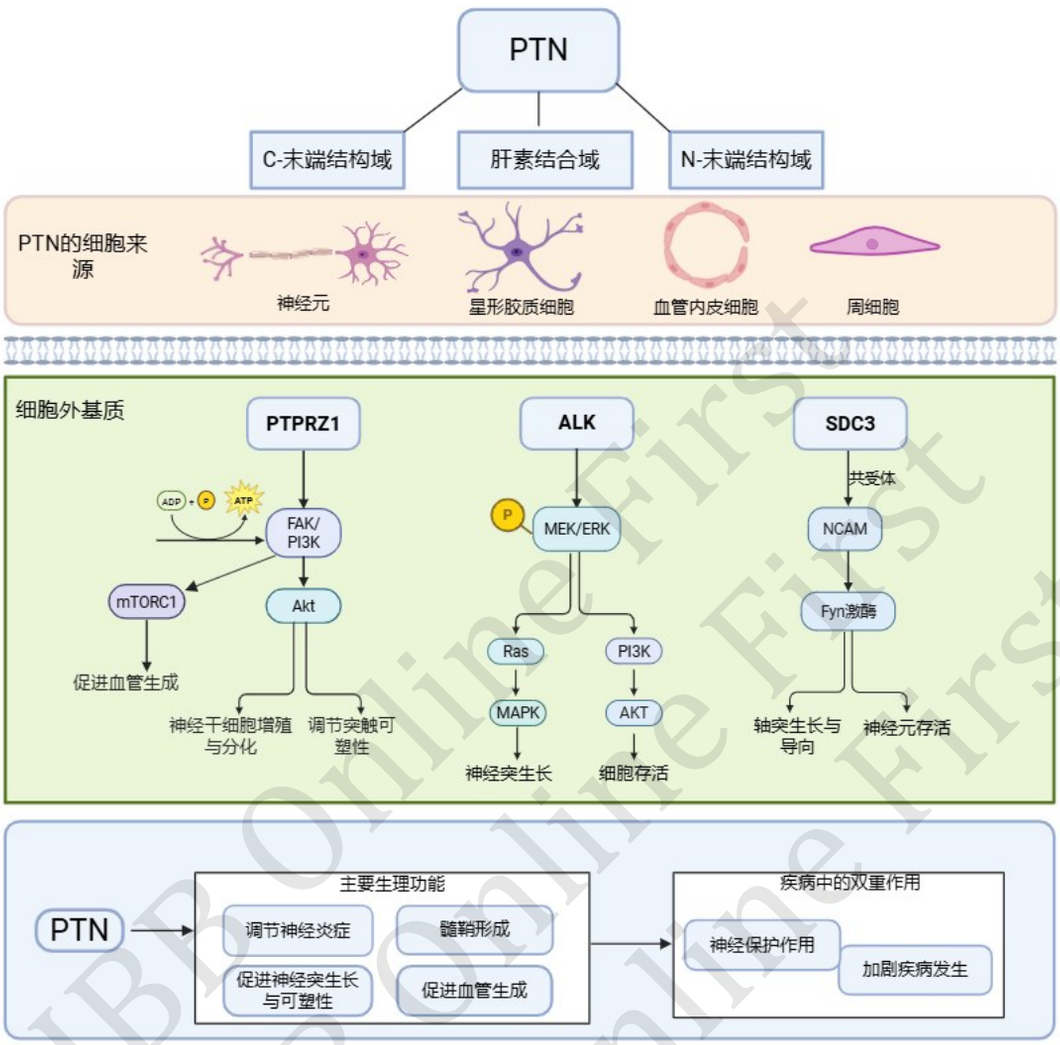


Fig.2　PTN’s Schematic diagram of the structure， cellular origin， signaling pathways， and biological functions

图2　PTN的结构、细胞来源、信号通路及生物学功能示意图

本图展示了PTN的分子结构（包含C端、肝素结合及N端结构域）、细胞来源（神经元、星形胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞），并呈现其通过受体PTPRZ1、ALK、SDC3（协同NCAM）激活的下游信号通路（如PI3K/Akt、MEK/ERK等），最终调控的生理功能（神经炎症调节、髓鞘形成、轴突生长、血管生成等），同时体现了PTN在疾病中的双重作用（保护与损伤效应）。PTN：多效生长因子（pleiotrophin）；PTPRZ1：受体型蛋白酪氨酸磷酸酶Z1（protein tyrosine phosphatase receptor type Z1）；ALK：间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase）；SDC3：多配体蛋白聚糖3（syndecan-3）；NCAM：神经细胞黏附分子（neural cell adhesion molecule）；FAK：黏着斑激酶（focal adhesion kinase）；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）；ERK：细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase）；AKT：蛋白激酶B（AKT serine/threonine kinase）；mTORC1：雷帕霉素靶蛋白复合体1（mechanistic target of rapamycin complex 1）；Ras：Ras基因/蛋白（rat sarcoma virus oncogene）；Fyn：Fyn激酶（Fyn kinase）；PGK：磷酸甘油酸激酶（phosphoglycerate kinase）。

5.2　帕金森病（PD）

PD的主要病理特征是黑质致密部含神经黑色素的多巴胺神经元进行性丢失，伴随黑质区胶质细胞增生和神经黑色素减少，同时，在帕金森病患者的多巴胺能神经元中，异常折叠的α突触核蛋白发生寡聚化并进一步形成纤维，最终聚集成为路易体和路易神经突[70-72]。黑质纹状体多巴胺神经元中多巴胺含量的减少是导致运动功能障碍原因，多巴胺替代疗法如左旋多巴可以缓解患者的这些症状[73]。而研究发现，在黑质纹状体损伤和长期左旋多巴治疗后，纹状体中*PTN* mRNA表达水平升高，PTN还可以促进多巴胺神经元的体外生存和分化，另有

实验结果显示在6-羟基多巴胺诱导的模型中，黑质内多巴胺神经元的PTN免疫反应性降低[74]。这样的局部减少是由于PTN的靶细胞多巴胺神经元因病变受损导致PTN无法发挥作用，研究表明在帕金森模型中，PTN可挽救黑质多巴胺能神经元免于退化[65，75]，外源补充PTN可能会成为帕金森疾病的潜在治疗策略。

5.3　白质损伤

白质损伤（white matter injury， WMI）作为一种严重的CNS病变，常见于早产儿脑室周围白质软化、血管性认知障碍、MS等多种疾病中。在新生大鼠WMI模型中，其发病机制主要涉及缺氧缺血诱发的少突胶质细胞功能异常、信号通路紊乱及神经功能缺陷，通过异常的再生修复机制干扰少突胶质细胞分化与髓鞘形成过程[76]。在WMI发生后的病理损伤会导致PTN下游的mTOR信号通路受到显著干扰后进一步引起转录因子YY1表达减少，最终造成少突胶质细胞分化受阻及髓鞘形成障碍。同时，DNA结合抑制剂4表达异常升高，通过抑制少突胶质前体细胞向成熟少突胶质细胞的分化，进一步加剧髓鞘损伤，使得PTN-PTPRZ1-mTOR这一关键调控通路的功能被显著抑制，而外源性补充PTN后可以增强髓鞘形成、促进组织修复，有助于恢复WMI大鼠受损的认知功能[77]。

作为WMI相关疾病的典型代表，MS以脱髓鞘、神经元及轴突损伤、星形胶质细胞异常表达为主要特征[78-79]，在MS相关脱髓鞘进程中，受损神经元（尤其是轴突）会代偿性上调PTN的表达，通过调控PTPRZ1底物p190 RhoGAP的酪氨酸磷酸化，最终促进少突胶质前体细胞迁移到病变区域并分化为成熟少突胶质细胞以实现髓鞘再生[80-81]。超过半数的MS患者存在海马脱髓鞘，在双环己酮草酰二腙与溶血卵磷脂诱导的脱髓鞘模型中，均能观察到海马齿状回区域髓鞘碱性蛋白表达显著降低，验证该区域髓鞘受损。研究发现尽管脱髓鞘状态下海马体中PTN表达升高，但新生神经元发育却受到损伤；而条件性敲除星形胶质细胞PTN会抑制海马神经发生并导致认知功能障碍，过表达PTN则可逆转神经发生损害与认知能力缺陷[11]，这表明PTN在MS病理环境中对维持海马神经发生和认知功能具有关键保护作用。

5.4　脑缺血性损伤

脑缺血可导致局部血管供血区神经元死亡和继发性炎症反应。在局灶性脑缺血模型中，PTN表达呈现时空动态变化：缺血后6h内，缺血核心区皮质神经元PTN表达急剧下调，至损伤后3d，退化神经元中几乎检测不到PTN表达；然而在损伤周边区，星形胶质细胞、巨噬细胞和新生血管内皮细胞中PTN表达显著上调[8，82-84]。这种细胞特异性表达转变提示PTN可能参与缺血后的组织修复过程。特别是PTN通过促进内皮细胞增殖和血管生成，可能在缺血后脑组织血管重建和功能恢复中发挥重要作用。研究进一步通过建立体外氧糖剥夺/复氧（OGD/R）模型，模拟缺氧以及能量代谢障碍等脑缺血再灌注损伤的核心病理特征，研究发现PTN过表达通过激活ERK1/2通路，促进小胶质细胞增殖并分泌BDNF、CNTF和NGF等神经营养因子，从而对缺血性脑损伤发挥神经保护作用[66]；另有研究证实PTN通过抑制STAT3/NF-κB信号通路及其下游NLRP1、NLRP3、NLRC4炎症小体激活，一方面减轻神经元氧化应激，另一方面抑制神经元凋亡，实现对脑损伤的调控[85]，说明在脑缺血损伤中，PTN能通过不同的互补机制来减轻疾病的发生（表1）。

6　靶向PTN治疗的现状、问题与展望

6.1　治疗潜力与策略

PTN作为中枢神经系统中的重要调控因子，其在神经系统疾病治疗中的潜力主要体现在其多效性生物学功能上。通过与其多种受体（如PTPRZ1、ALK、SDC3等）的特异性相互作用，在神经发育、突触可塑性、髓鞘形成及神经再生等过程中发挥关键作用。而基于当前研究，PTN在神经发育性疾病中的作用机制与治疗潜力也已逐渐清晰。其核心机制在于星形胶质细胞分泌的PTN通过PTPRZ1受体激活ALK-AKT信号通路，从而精准调控树突发育、突触形成与可塑性。研究发现，在唐氏综合征模型小鼠中，星形胶质细胞PTN表达下调直接导致神经元发育缺陷，而靶向补充PTN不仅能显著改善成年小鼠的树突复杂性和突触功能，甚至能挽救海马区的突触可塑性[86]，这揭示了即使在发育关键期后干预PTN表达，仍能逆转部分神经结构和功能缺陷。本综述系统总结了PTN在AD、PD、MS等神经系统疾病中的表达变化及功能调控，表明其在疾病进程中既参与病理机制，又具有内源性保护功能，展现出重要的治疗靶点潜力。

目前，基于PTN的治疗策略主要集中在以下

表1　PTN在神经系统疾病中的作用

Table 1　The role of PTN in neurological diseases

疾病类型	主要作用细胞类型	核心受体	通路	功能效应（保护/损害）
AD	神经元、星形胶质细胞	PTPRZ1	促进淀粉样β肽聚集相关通路	损害作用：过表达PTN会加速Aβ的异常聚集过程
PD	多巴胺能神经、星形胶质细胞、神经干细胞	SDC3、PTPRZ1	激活Fyn激酶/β连环蛋白信号；PI3K/AKT通路（促进神经元存活）	保护作用：促进多巴胺能神经元存活与修复
MS	星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质前体细胞	PTPRZ1、可能涉及ALK	激活PI3K/AKT通路（促进少突胶质细胞存活）	保护作用：a. 减轻中枢神经系统自身免疫炎症；b. 促进少突胶质前体细胞成熟，加速髓鞘修复
脑缺血性损伤	星形胶质细胞、巨噬细胞、内皮细胞	PTPRZ1	激活RAS/ERK通路（促进血管生成）；抑制STAT3/NF-κB信号通路（减少神经元凋亡）	保护作用：a. 促进缺血灶周围新生血管形成，改善局部血供；b. 减少缺血诱导的神经元坏死/凋亡；c. 调节炎症反应，抑制过度炎症损伤

本表归纳了多效生长因子（pleiotrophin，PTN）在四种中枢神经系统疾病中发挥功能所涉及的关键受体、信号通路及其效应方向，表中“主要作用受体”指PTN发挥作用的靶细胞；“核心受体”指在相应疾病模型中证据较为集中、对功能贡献突出的受体；“功能效应”中的“保护”或“损害”指PTN在该疾病背景下所起到的生物学作用方向。AD：阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease）；PD：帕金森病（Parkinson‘s disease）；MS：多发性硬化（multiple sclerosis）；PTPRZ1：蛋白酪氨酸磷酸酶受体Z1型；ALK：间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase）；SDC3：多配体蛋白聚糖3（Syndecan-3）；PI3K，磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase）；AKT，蛋白激酶B（protein kinase B）；ERK，细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase）；STAT3，信号转导与转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3）；NF-κB，核因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells）。

几个方面；首先，最直接的方法是外源性补充重组PTN蛋白，通过脑内注射或结合递送系统（如外泌体、纳米颗粒）将PTN直接送达病灶区域，以弥补内源性PTN的不足或放大其保护信号[13]。其次，基因治疗介导的内源性疗法是另一种极具前景的策略，通过病毒载体（如腺相关病毒AAV、慢病毒）将*PTN*基因导入中枢神经系统，实现PTN的长期、稳定表达，从而增强内源性PTN水平，激活其下游神经保护通路。目前有研究证实可通过慢病毒载体将PTN导入成年啮齿动物中枢神经系统（海马体），且导入的PTN能有效促进海马体神经干细胞增殖与分化，改善动物认知功能，为研究中枢神经系统神经发生相关分子机制及神经退行性疾病、神经精神疾病的干预提供了可行的实验方法[13, 87]，另有研究团队以AAV为核心载体，通过立体定位注射技术将PTN相关基因（PTN-shRNA用于敲低、PTN-OE用于过表达）精准递送至雄性小鼠的前额叶皮层，以探究星形胶质细胞来源的PTN在抑郁症中的作用，明确PTN-PTPRZ1-AKT轴是重度抑郁症的关键调控通路，为抑郁症的靶向治疗提供了新的分子靶点与实验依据[88]。最后，靶向PTN下游信号通路中的关键节点开发小分子药物，如激活PTN受体或下游激酶（如AKT）的激动剂，或抑制负向调控因子的拮抗剂，也是一种重要的药物开发方向。例如，中山大学的研究揭示了PTN-PTPRZ1-AKT信号轴在调控神经发生中的关键作用，为开发靶向该通路的药物提供了明确的分子靶点。

且在血清/脑脊液中PTN水平已被证实与认知功能和缺血后恢复相关，可作为疾病进展和治疗响应的动态监测指标，这是一个非常重要的临床转化点，首先，PTN与其受体（SDC3、PTPRZ1、ALK等）的相互作用可在特定细胞微环境中被显著放大，使得血清/CSF中的微量变化能够被ELISA、SIMOA等高灵敏度检测平台捕获。且在AD、PD、脑缺血以及神经炎症等多种病理状态中/疾病的不同发病时期PTN发挥不同的功能，因而有望成为一个比传统泛化指标更为精细的疾病分期与分型标志物。相较于结构性影像学检查，PTN水平可以在短时间内反映治疗干预（如抗-PTN抗体、基因编

辑或细胞疗法）后的生物学效应，为个体化治疗提供实时反馈。监测脑脊液或外周血中PTN水平的变化，或可用于评估药物是否成功激活了预期的神经营养或修复通路，从而为实现个体化治疗提供依据。

6.2　当前研究面临的挑战

尽管PTN在神经系统疾病治疗中展现出巨大潜力，但将其从基础研究推向临床应用仍面临一系列严峻的挑战。首先，PTN信号网络具有高度复杂性和微环境依赖性，其在不同类型细胞、脑区以及疾病不同阶段的作用机制存在显著差异，发挥不同的甚至相反的作用，这种功能多样性一方面使其作用广泛，但同时增加了预测其治疗效果和潜在副作用的难度，例如，PTN在促进神经元存活的同时，也可能促进某些肿瘤细胞的生长，这为其长期应用带来了潜在风险。亟需利用单细胞技术和时空组学等方法深入解析PTN在特定病理微环境中的精确功能调控机制。其次，现有治疗策略均面临血脑屏障递送效率低下的瓶颈，开发能够高效穿透血脑屏障且具有细胞靶向性的递送系统是未来研究的重点方向，结合血脑屏障穿透肽或聚合物纳米颗粒，实现局部持续释放的*PTN*基因/蛋白递送。此外，目前绝大多数关于PTN神经保护作用的证据都来源于细胞和动物实验，缺乏来自人类临床试验的数据支持，现有模型系统难以准确模拟PTN在人体中的功能，建立更接近人类疾病状态的研究模型（如人多能干细胞来源的脑类器官和非人灵长类疾病模型）对于推进临床转化至关重要。

而在作为动态监测指标方面，PTN也同样面临挑战，PTN在神经系统中的表达具有高度细胞特异性，可由神经元、星形胶质细胞、血管内皮细胞乃至外周组织分泌，且其功能随疾病进程动态变化，可能在保护与损害之间转换。这种复杂性导致血清/脑脊液中测量的PTN总水平成为一个难以解读的指标：它既无法映射到特定的病变脑区，也无法界定其当下的生物学效应。因此，要探究PTN作为生物标志物的潜力，需要利用空间转录组或单细胞测序等技术，在特定细胞类型和疾病时空中进行精确定位与解析。虽然PTN与疾病表型相关，但其是疾病驱动因素还是代偿性保护因子仍需通过功能性干预实验加以验证，且PTN在发育、应激、炎症等生理状态下都会波动，如何建立可靠的基线参考范围（年龄、性别、疾病分期）是实现临床转化的前提。开发高灵敏度的检测方法，以无创或微创的方式（如血液检测）稳定地捕获大脑中具有特异性的PTN信号，并建立统一的检测标准与临界值，是未来需要攻克的技术瓶颈。

6.3　未来研究方向与展望

为了克服当前挑战并充分挖掘PTN的治疗潜力，未来的研究需要在多个层面进行深化和拓展。首先，开展大样本、设计严谨的临床试验是验证PTN治疗效果的必经之路。这些试验应明确PTN在不同神经系统疾病（如AD、PD）中的有效剂量和给药方式，并系统评估其长期安全性。其次，需要利用更先进的生物学技术，如单细胞测序、空间转录组学和蛋白质组学，利用高通量单细胞RNA测序与高分辨率空间转录组等前沿技术，在单细胞分辨率下系统性地解析PTN及其多种受体在复杂脑组织（如大脑皮层、海马体）中的表达谱，以精确鉴定表达PTN及其受体的特定细胞类型（如兴奋性/抑制性神经元、星形胶质细胞、少突胶质前体细胞等），通过空间转录组技术精准定位这些基因在特定脑区、细胞层面及微环境中的空间分布特征。最终，通过整合单细胞与空间信息，构建PTN信号通路的细胞间通讯网络，为深入探究其在神经发育及神经系统疾病中的功能机制提供坚实的分子图谱基础，这将有助于我们更精确地理解PTN的功能，并识别出更具特异性的下游靶点，从而开发出副作用更小、疗效更精准的药物。例如，可以设计特异性激活PTN某一信号通路的药物，以避免其多效性带来的潜在风险。最后，探索PTN与其他神经营养因子或治疗手段的协同作用，可能是一个重要的研究方向。例如，将PTN与现有的对症药物（如左旋多巴）或新兴的细胞疗法（如干细胞移植）相结合，可能会产生“1+1>2”的治疗效果。通过多靶点、多途径的联合干预，有望更全面地应对神经系统疾病的复杂病理过程，为患者带来更大的临床获益（表2）。

总之，靶向PTN为神经系统疾病的治疗提供了新的视角和机遇。未来研究需要综合运用多学科方法，在分子机制解析、药物递送技术及临床前转化3个层面协同推进，通过跨学科合作和技术创新，最终实现PTN靶向治疗的临床转化，为神经系统疾病患者提供新的治疗希望。

表2 靶向PTN治疗的现状、问题与展望

Table 2 Current status， challenges， and prospects of targeted PTN therapy

维度	现状与策略	挑战	未来方向
治疗策略	外源性补充：重组蛋白，使用递送系统 基因治疗：利用病毒载体实现长期表达 小分子药物：开发下游通路的激动剂或拮抗剂	信号复杂性：微环境依赖性及疾病具有阶段性 递送瓶颈：血脑屏障阻碍递送效率 临床转化困难：模型局限性	机制深化：利用单细胞/空间组学解析精确功能 技术突破：开发高效的靶向递送系统 联合治疗：与其他疗法协同
生物标志物	高灵敏度：可用ELISA等平台检测；功能特异性：有潜力用于精细分型 动态监测：可快速反映治疗效应	来源异质性：总量难以测量及解读；标准化缺失：缺乏统一检测方法；因果关系不明：生理波动干扰解读	

参 考 文 献

[1] Wang X. Pleiotrophin: activity and mechanism. Adv Clin Chem, 2020, 98: 51-89

[2] Lei Y, Zhou R, Mao Q, *et al*. The roles of pleiotrophin in brain injuries: a narrative review of the literature. Ann Med, 2025, **57**(1): 2452353

[3] Merenmies J, Rauvala H. Molecular cloning of the 18-kDa growth-associated protein of developing brain. J Biol Chem, 1990, **265**(28): 16721-16724

[4] Rauvala H. An 18-kd heparin-binding protein of developing brain that is distinct from fibroblast growth factors. EMBO J, 1989, **8**(10): 2933-2941

[5] Ryan E O, Jiang Z, Nguyen H, *et al*. Interactions of pleiotrophin with a structurally defined heparin hexasaccharide. Biomolecules, 2021, **12**(1): 50

[6] Kilpelainen I, Kaksonen M, Kinnunen T, *et al*. Heparin-binding growth-associated molecule contains two heparin-binding beta-sheet domains that are homologous to the thrombospondin type I repeat. J Biol Chem, 2000, **275**(18): 13564-13570

[7] Li Y S, Milner P G, Chauhan A K, *et al*. Cloning and expression of a developmentally regulated protein that induces mitogenic and neurite outgrowth activity. Science, 1990, **250**(4988): 1690-1694

[8] Yeh H J, He Y Y, Xu J, *et al*. Upregulation of pleiotrophin gene expression in developing microvasculature, macrophages, and astrocytes after acute ischemic brain injury. J Neurosci, 1998, **18**(10): 3699-3707

[9] Wanaka A, Carroll S L, Milbrandt J. Developmentally regulated expression of pleiotrophin, a novel heparin binding growth factor, in the nervous system of the rat. Brain Res Dev Brain Res, 1993, **72**(1): 133-144

[10] Ganguly D, Schmidt M O, Coleman M, *et al*. Pleiotrophin drives a prometastatic immune niche in breast cancer. J Exp Med, 2023, **220**(5): e20220610

[11] Song Y, Li H, Li Y, *et al*. Astrocyte-derived PTN alleviates deficits in hippocampal neurogenesis and cognition in models of multiple sclerosis. Stem Cell Reports, 2025, **20**(1): 102383

[12] Linnerbauer M, Lößlein L, Farrenkopf D, *et al*. Astrocyte-derived pleiotrophin mitigates late-stage autoimmune CNS inflammation. Front Immunol, 2022, **12**: 800128

[13] Li H, Xu L, Jiang W, *et al*. Pleiotrophin ameliorates age-induced adult hippocampal neurogenesis decline and cognitive dysfunction. Cell Rep, 2023, **42**(9): 113022

[14] Nikolakopoulou A M, Montagne A, Kisler K, *et al*. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss. Nat Neurosci, 2019, **22**(7): 1089-1098

[15] GonzÃ¡lez-Castillo C, OrtuÃ ±o-SahagÃºn D, GuzmÃ¡n-Brambila C, *et al*. Pleiotrophin as a central nervous system neuromodulator, evidences from the hippocampus. Front Cell Neurosci, 2015, **8**: 443

[16] Zhao X, Liu L, Huang Z, *et al*. PTN from Leydig cells activates SDC2 and modulates human spermatogonial stem cell proliferation and survival *via* GFRA1. Biol Res, 2024, **57**(1): 66

[17] Xie C, Schaefer L, Iozzo R V. Global impact of proteoglycan science on human diseases. iScience, 2023, **26**(11): 108095

[18] Nagai K, Fujii M, Kitazume S. Protein tyrosine phosphatase receptor type Z in central nervous system disease. Int J Mol Sci, 2022, **23**(8): 4414

[19] Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, *et al*. Role of chondroitin Sulfate (CS) modification in the regulation of protein-tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ) Activity: pleiotrophin-ptprz-a signaling is involved in oligodendrocyte differentiation. J Biol Chem, 2016, **291**(35): 18117-18128

[20] Papadimitriou E, Kanellopoulou V K. Protein tyrosine phosphatase receptor zeta 1 as a potential target in cancer therapy and diagnosis. Int J Mol Sci, 2023, **24**(9): 8093

[21] Papadimitriou E, Mourkogianni E, Ntenekou D, *et al*. On the role of pleiotrophin and its receptors in development and angiogenesis. Int J Dev Biol, 2022, **66**(1/2/3): 115-124

[22] Poei D, Ali S, Ye S, *et al*. ALK inhibitors in cancer: mechanisms of resistance and therapeutic management strategies. Cancer Drug Resist, 2024, **7**: 20

[23] Stoica G E, Kuo A, Aigner A, *et al*. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a receptor for the growth factor pleiotrophin. J Biol Chem, 2001, **276**(20): 16772-16779

[24] Papadimitriou E, Pantazaka E, Castana P, *et al*. Pleiotrophin and its receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta as regulators of angiogenesis and cancer. Biochim Biophys Acta, 2016, **1866**(2): 252-265

[25] Gupta S J, Churchward M A, Todd K G, *et al*. Pleiotrophin signals through ALK receptor to enhance the growth of neurons in the

presence of inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans. Neurosci Insights, 2023, **18**: 26331055231186993

[26] Raulo E, Chernousov M A, Carey D J, *et al*. Isolation of a neuronal cell surface receptor of heparin binding growth-associated molecule (HB-GAM). Identification as N-syndecan (syndecan-3). J Biol Chem, 1994, **269**(17): 12999-13004

[27] Jones F K, Stefan A, Kay A G, *et al*. Syndecan-3 regulates MSC adhesion, ERK and AKT signalling *in vitro* and its deletion enhances MSC efficacy in a model of inflammatory arthritis *in vivo*. Sci Rep, 2020, **10**(1): 20487

[28] Xu C, Zhu S, Wu M, *et al*. Functional receptors and intracellular signal pathways of midkine (MK) and pleiotrophin (PTN). Biol Pharm Bull, 2014, **37**(4): 511-520

[29] Lee S Y, Prieto-Fernández E, Egia-Mendikute L, *et al*. Syndecan-3 positively regulates the pro-inflammatory function of macrophages. Cell Mol Life Sci, 2025, **82**(1): 145

[30] Mikelis C, Sfaelou E, Koutsioumpa M, *et al*. Integrin alpha(v)beta (3) is a pleiotrophin receptor required for pleiotrophin-induced endothelial cell migration through receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta. FASEB J, 2009, **23**(5): 1459-1469

[31] Perez-Pinera P, Zhang W, Chang Y, *et al*. Anaplastic lymphoma kinase is activated through the pleiotrophin/receptor protein-tyrosine phosphatase beta/zeta signaling pathway: an alternative mechanism of receptor tyrosine kinase activation. J Biol Chem, 2007, **282**(39): 28683-28690

[32] Paveliev M, Fenrich K K, Kislin M, *et al*. HB-GAM (pleiotrophin) reverses inhibition of neural regeneration by the CNS extracellular matrix. Sci Rep, 2016, **6**: 33916

[33] Yanagisawa H, Komuta Y, Kawano H, *et al*. Pleiotrophin induces neurite outgrowth and up-regulates growth-associated protein (GAP) -43 mRNA through the ALK/GSK3beta/beta-catenin signaling in developing mouse neurons. Neurosci Res, 2010, **66** (1): 111-116

[34] Santana-Bejarano M B, Grosso-Martínez P R, Puebla-Mora A G, *et al*. Pleiotrophin and the expression of its receptors during development of the human cerebellar cortex. Cells, 2023, **12**(13): 1733

[35] Hamza M M, Rey S A, Hilber P, *et al*. Early disruption of extracellular pleiotrophin distribution alters cerebellar neuronal circuit development and function. Mol Neurobiol, 2016, **53**(8): 5203-5216

[36] Degoutin J, Vigny M, Gouzi J Y. ALK activation induces Shc and FRS2 recruitment: signaling and phenotypic outcomes in PC12 cells differentiation. FEBS Lett, 2007, **581**(4): 727-734

[37] Herradón G, Ezquerra L. Blocking receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta: a potential therapeutic strategy for Parkinson's disease. Curr Med Chem, 2009, **16**(25): 3322-3329

[38] Panicker N, Saminathan H, Jin H, *et al*. Fyn kinase regulates microglial neuroinflammatory responses in cell culture and animal models of Parkinson's disease. J Neurosci, 2015, **35**(27): 10058-10077

[39] Fawcett J W, Kwok J C F. Proteoglycan sulphation in the function of the mature central nervous system. Front Integr Neurosci, 2022, **16**: 895493

[40] Gupta S J, Churchward M A, Todd K G, *et al*. A dual role for pleiotrophin in modulating inflammation and myelination in the presence of chondroitin sulfate proteoglycans after nervous system injury. Front Cell Neurosci, 2025, **19**: 1549433

[41] Marangon D, Castro E Silva J H, Cerrato V, *et al*. Oligodendrocyte progenitors in glial scar: a bet on remyelination. Cells, 2024, **13** (12): 1024

[42] Ouchida J, Ozaki T, Segi N, *et al*. Glypican-2 defines age-dependent axonal response to chondroitin sulfate. Exp Neurol, 2023, **366**: 114444

[43] Kuboyama K, Fujikawa A, Masumura M, *et al*. Protein tyrosine phosphatase receptor type z negatively regulates oligodendrocyte differentiation and myelination. PLoS One, 2012, **7**(11): e48797

[44] Liu Z, Yan M, Lei W, *et al*. Sec13 promotes oligodendrocyte differentiation and myelin repair through autocrine pleiotrophin signaling. J Clin Invest, 2022, **132**(7): e155096

[45] Ahrendsen J T, Harlow D E, Finseth L T, *et al*. The protein tyrosine phosphatase Shp2 regulates oligodendrocyte differentiation and early myelination and contributes to timely remyelination. J Neurosci, 2018, **38**(4): 787-802

[46] Liu X, Li Y, Zhang Y, *et al*. SHP-2 promotes the maturation of oligodendrocyte precursor cells through Akt and ERK1/2 signaling *in vitro*. PLoS One, 2011, **6**(6): e21058

[47] Narayanan S P, Flores A I, Wang F, *et al*. Akt signals through the mammalian target of rapamycin pathway to regulate CNS myelination. J Neurosci, 2009, **29**(21): 6860-6870

[48] Ishii A, Furusho M, Bansal R. Sustained activation of ERK1/2 MAPK in oligodendrocytes and schwann cells enhances myelin growth and stimulates oligodendrocyte progenitor expansion. J Neurosci, 2013, **33**(1): 175-186

[49] Carriba P, Comella J X. Neurodegeneration and neuroinflammation: two processes, one target. Neural Regen Res, 2015, **10**(10): 1581-1583

[50] Polazzi E, Monti B. Microglia and neuroprotection: from *in vitro* studies to therapeutic applications. Prog Neurobiol, 2010, **92**(3): 293-315

[51] Kastana P, Ntenekou D, Mourkogianni E, *et al*. Genetic deletion or tyrosine phosphatase inhibition of PTPRZ1 activates c-Met to up-regulate angiogenesis and lung adenocarcinoma growth. Int J Cancer, 2023, **153**(5): 1051-1066

[52] Herradon G, Ramos-Alvarez M P, Gramage E. Connecting metainflammation and neuroinflammation through the PTN-MK-RPTPβ/ζ axis: relevance in therapeutic development. Front Pharmacol, 2019, **10**: 377

[53] Rodríguez-Zapata M, Galán-Llario M, Cañeque-Rufo H, *et al*. Implication of the PTN/RPTPβ/ζ signaling pathway in acute ethanol neuroinflammation in both sexes: a comparative study with LPS. Biomedicines, 2023, **11**(5): 1318

[54] Mourkogianni E, Karavasili K, Xanthopoulos A, *et al*. Pleiotrophin activates cMet- and mTORC1-dependent protein synthesis through PTPRZ1—the role of αvβ3 integrin. Int J Mol Sci, 2024, **25**(19): 10839

[55] Lamprou M, Kastana P, Kofina F, *et al*. Pleiotrophin selectively binds to vascular endothelial growth factor receptor 2 and inhibits or stimulates cell migration depending on α(v)β(3) integrin expression. Angiogenesis, 2020, **23**(4): 621-636

[56] Choleva E, Menounou L, Ntenekou D, *et al*. Targeting the interaction of pleiotrophin and VEGFA(165) with protein tyrosine phosphatase receptor zeta 1 inhibits endothelial cell activation and angiogenesis. Eur J Pharmacol, 2024, **977**: 176692

[57] Koutsioumpa M, Poimenidi E, Pantazaka E, *et al*. Receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta is a functional binding partner for vascular endothelial growth factor. Mol Cancer, 2015, **14**(1): 19

[58] Boche D, Nicoll J A R. The role of the immune system in clearance of Abeta from the brain. Brain Pathol, 2008, **18**(2): 267-278

[59] Chen Z, Trapp B D. Microglia and neuroprotection. J Neurochem, 2016, **136**(Suppl 1): 10-17

[60] Fernández-Calle R, Vicente-Rodríguez M, Gramage E, *et al*. Pleiotrophin regulates microglia-mediated neuroinflammation. J Neuroinflamm, 2017, **14**(1): 46

[61] Glass C K, Saijo K, Winner B, *et al*. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. Cell, 2010, **140**(6): 918-934

[62] Herradón G, Pérez-García C. Targeting midkine and pleiotrophin signalling pathways in addiction and neurodegenerative disorders: recent progress and perspectives. Br J Pharmacol, 2014, **171**(4): 837-848

[63] Alguacil L F, Herradón G. Midkine and pleiotrophin in the treatment of neurodegenerative diseases and drug addiction. Recent Pat CNS Drug Discov, 2015, **10**(1): 28-33

[64] Fontán-Baselga T, Cañeque-Rufo H, Rivera-Illades E, *et al*. Pharmacological inhibition of receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ decreases Aβ plaques and neuroinflammation in the hippocampus of APP/PS1 mice. Front Pharmacol, 2024, **15**: 1506049

[65] Gombash S E, Lipton J W, Collier T J, *et al*. Striatal pleiotrophin overexpression provides functional and morphological neuroprotection in the 6-hydroxydopamine model. Mol Ther, 2012, **20**(3): 544-554

[66] Miao J, Ding M, Zhang A, *et al*. Pleiotrophin promotes microglia proliferation and secretion of neurotrophic factors by activating extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. Neurosci Res, 2012, **74**(3/4): 269-276

[67] Zhao J, Huai J. Role of primary aging hallmarks in Alzheimer´s disease. Theranostics, 2023, **13**(1): 197-230

[68] Jucker M, Walker L C. Alzheimer's disease: from immunotherapy to immunoprevention. Cell, 2023, **186**(20): 4260-4270

[69] Levites Y, Dammer E B, Ran Y, *et al*. Integrative proteomics identifies a conserved Aβ amyloid responsome, novel plaque proteins, and pathology modifiers in Alzheimer's disease. Cell Rep Med, 2024, **5**(8): 101669

[70] Morris H R, Spillantini M G, Sue C M, *et al*. The pathogenesis of Parkinson's disease. Lancet, 2024, **403**(10423): 293-304

[71] Graves N J, Gambin Y, Sierecki E. α-synuclein strains and their relevance to Parkinson's disease, multiple system atrophy, and dementia with lewy bodies. Int J Mol Sci, 2023, **24**(15): 12134

[72] Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, *et al*. Structures of α-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. Nature, 2022, **610**(7933): 791-795

[73] Murakami H, Shiraishi T, Umehara T, *et al*. Recent advances in drug therapy for Parkinson's disease. Intern Med, 2023, **62**(1): 33-42

[74] Taravini I R, Chertoff M, Cafferata E G, *et al*. Pleiotrophin overexpression provides trophic support to dopaminergic neurons in Parkinsonian rats. Mol Neurodegener, 2011, **6**: 40

[75] Gramage E, Sáiz J, Fernández-Calle R, *et al*. Metabolomics and biochemical alterations caused by pleiotrophin in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. Sci Rep, 2022, **12**(1): 3577

[76] Back S A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol, 2017, **134**(3): 331-349

[77] Qiu X, Zhou R, Su X, *et al*. Pleiotrophin ameliorates white matter injury of neonatal rats by activating the mTOR/YY1/Id4 signaling pathway. FASEB J, 2023, **37**(8): e23082

[78] Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, *et al*. Multiple sclerosis. Lancet, 2024, **403**(10422): 183-202

[79] Qian K, Jiang X, Liu Z Q, *et al*. Revisiting the critical roles of reactive astrocytes in neurodegeneration. Mol Psychiatry, 2023, **28**(7): 2697-2706

[80] Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, *et al*. Inactivation of protein tyrosine phosphatase receptor type Z by pleiotrophin promotes remyelination through activation of differentiation of oligodendrocyte precursor cells. J Neurosci, 2015, **35**(35): 12162-12171

[81] Klotz L, Antel J, Kuhlmann T. Inflammation in multiple sclerosis: consequences for remyelination and disease progression. Nat Rev Neurol, 2023, **19**(5): 305-320

[82] Courty J, Dauchel M C, Caruelle D, *et al*. Mitogenic properties of a new endothelial cell growth factor related to pleiotrophin. Biochem Biophys Res Commun, 1991, **180**(1): 145-151

[83] Hsu S Y, Mukda S, Leu S. Expression and distribution pattern of pnn in ischemic cerebral cortex and cultured neural cells exposed to oxygen-glucose deprivation. Brain Sci, 2020, **10**(10): 708

[84] Qiu X, Guo Y, Liu M F, *et al*. Single-cell RNA-sequencing analysis reveals enhanced non-canonical neurotrophic factor signaling in the subacute phase of traumatic brain injury. CNS Neurosci Ther, 2023, **29**(11): 3446-3459

[85] Ding W, Cai C, Zhu X, *et al*. Parthenolide ameliorates neurological deficits and neuroinflammation in mice with traumatic brain injury by suppressing STAT3/NF-κB and inflammasome activation. Int Immunopharmacol, 2022, **108**: 108913

[86] Brandebura A N, Asbell Q N, Micael M K B, *et al*. Dysregulation of astrocyte-secreted pleiotrophin contributes to neuronal structural and functional deficits in Down Syndrome. bioRxiv, 2023. DOI: 10.1101/2023.09.26.559633

[87] Xu L, Tang C. Protocol for lentivirus-mediated delivery of genes to study neurogenesis and cognitive function in adult rodents. STAR Protoc, 2023, **4**(4): 102761

[88] Chi D, Zhang K, Zhang J, *et al*. Astrocytic pleiotrophin deficiency in the prefrontal cortex contributes to stress-induced depressive-like responses in male mice. Nat Commun, 2025, **16**(1): 2528

Pleiotrophin (PTN): Multifunctional Regulation and Therapeutic Potential in The Nervous System*

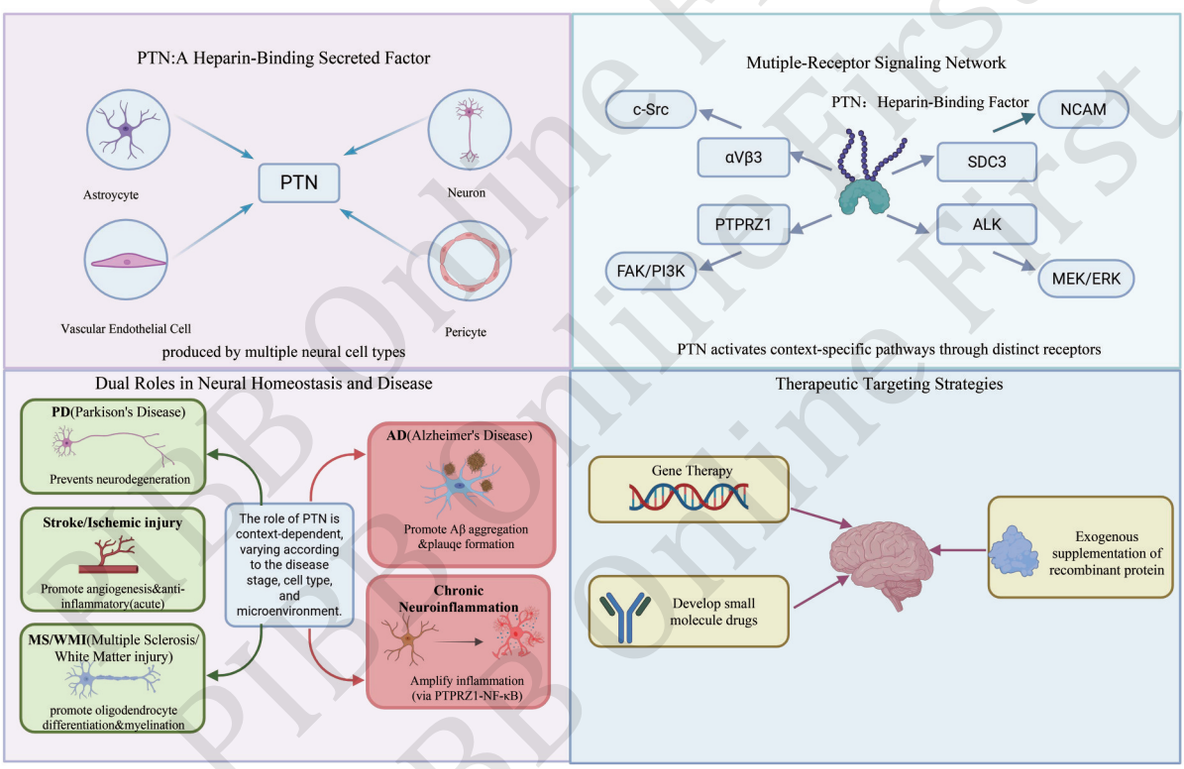
TIAN Xin[1,2)], ZHANG Zhen[1)], LUO Fu-Cheng[1)], LÜ Tao[2,3)]**

([1)]*State Key Laboratory of Primate Biomedicine Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming* 650500, China;

[2)]*Department of Medical Genetics, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming* 650032, China;

[3)]*School of Basic Medical Sciences, Kunming University of Science and Technology, Kunming* 650500, China)

Graphical Abstract



Abstract　Neurological disorders, including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), cerebral ischemia, and multiple sclerosis (MS), impose an escalating global health burden and remain largely incurable. These disorders arise from multifactorial and interconnected pathological processes, such as chronic neuroinflammation, oxidative stress, protein misfolding and aggregation, demyelination, and neurovascular dysfunction. Despite substantial advances in elucidating disease-associated molecular mechanisms, current therapeutic strategies are predominantly symptomatic and fail to effectively halt or reverse disease progression. This limitation highlights the urgent need to identify endogenous regulatory molecules capable of coordinating neuronal survival, synaptic maintenance, inflammatory control, and tissue repair within the central nervous system (CNS). Pleiotrophin (PTN) is a heparin-binding, growth-associated cytokine that has emerged as a key regulator of neural development, plasticity, and regeneration. Structurally, PTN contains multiple high-affinity heparin-binding domains that facilitate interactions with extracellular matrix components and cell surface proteoglycans, enabling spatially restricted and context-dependent signaling. Through these molecular properties, PTN functions as a multifunctional organizer of neural growth, plasticity, and tissue remodeling across

developmental and adult stages. Its diverse biological effects are executed through a multi-receptor signaling system that integrates extracellular cues with intracellular programs governing cellular survival, migration, and differentiation. Notably, PTN displays a highly dynamic and cell type-specific expression pattern in the central nervous system, being enriched in neural progenitor cells during development and later restricted to discrete neuronal populations, neural stem cells, and non-neuronal niche cells—including astrocytes, pericytes, and vascular endothelial cells—which serve as critical sources of PTN under physiological and pathological conditions. PTN expression is tightly regulated during development and exhibits pronounced plasticity in response to pathological stimuli. Under physiological conditions, PTN is transiently expressed during critical windows of neural growth and synaptogenesis, supporting neuron–glia interactions and myelin formation. In contrast, in pathological contexts such as amyloid-β (Aβ) accumulation in AD, dopaminergic neuron degeneration in PD, demyelination in MS, and ischemic brain injury, PTN expression is frequently dysregulated, suggesting an active role in disease-associated remodeling rather than a passive bystander effect. Importantly, accumulating evidence indicates that PTN exerts a dual and context-dependent influence in neurological disorders. On the one hand, aberrant PTN signaling may contribute to maladaptive responses, including sustained glial activation, dysregulated neuroinflammation, extracellular matrix remodeling, and enhanced Aβ deposition. On the other hand, PTN displays robust neuroprotective and reparative functions by promoting neuronal survival, enhancing oligodendrocyte maturation and remyelination, and stimulating post-injury angiogenesis, thereby facilitating tissue repair and functional recovery. At the mechanistic level, PTN signaling is characterized by extensive cross-talk among receptor-dependent pathways. Activation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) triggers canonical PI3K-AKT-mTOR and MAPK cascades that support neuronal survival and axonal integrity. PTN binding to protein tyrosine phosphatase receptor type Z1 (PTPRZ1) induces conformational inhibition of its phosphatase activity, resulting in increased phosphorylation of downstream effectors such as β-catenin, Fyn, and Src, which regulate neuronal migration and synaptic stabilization. Syndecan-3 (SDC3) functions as both a co-receptor and an independent signaling mediator by capturing extracellular PTN, amplifying ALK- and PTPRZ1-dependent signaling, and directly modulating cytoskeletal dynamics through PKC and ERK pathways. In parallel, PTN interaction with αVβ3 integrin contributes to remodeling of the neurovascular niche, linking angiogenesis with neurogenesis and neural repair. From a translational perspective, therapeutic strategies targeting PTN can be broadly classified into 3 categories: direct enhancement of PTN signaling through exogenous protein supplementation or gene therapy-mediated upregulation, pharmacological modulation of PTN-associated receptor pathways and downstream signaling nodes, and exploitation of PTN as a dynamic biomarker to inform disease stratification and therapeutic responsiveness. These complementary approaches underscore the growing interest in PTN-centered interventions across a spectrum of neurological disorders. In summary, PTN functions not merely as a classical trophic factor but as a central signaling hub integrating inflammatory regulation, neural regeneration, and vascular remodeling within the CNS. This review aims to synthesize current insights into PTN's molecular architecture, multi-receptor signaling mechanisms, and disease-specific functions, and to highlight emerging therapeutic strategies targeting PTN. By conceptualizing PTN as a dynamic modulator of neuronal resilience rather than a static biomarker, we propose that precise modulation of PTN signaling may offer promising avenues for therapeutic development in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases.

Key words pleiotrophin (PTN), neurodegeneration, neuroinflammation, PTPRZ1, myelin
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0431 **CSTR**：32369.14.pibb.20250431

* This work was supported by grants from the Special Foundation Projects of Joint Applied Basic Research of Yunnan Provincial Department of Science and Technology with Kunming Medical University (202301AY070001-089) and Medical Joint Special Project of Kunming University of Science and Technology (KUST-KH2022015Y).
** Corresponding author.
Tel：86-15812084939，E-mail：taolv851109@126.com
Received：September 30，2025 Accepted：January 27，2026