维普资讯 http://www.cqvip.com

·综 述·

神经信息网络与调控因子 BDNF 对神经再生的作用探讨

曾赵军* 曾志成*

提 要 目前研究神经营养因子对神经再生的作用是神经科学的热点之一。本文就神经信息网络和调控因子 BDNF 的关系对神经再生的机制、意义及研究进展作了初步探讨。

关键词 神经再生 信息网络 BDNF

神经再生作为神经科学的基础研究之一，因其广泛的临床医学实用价值而倍受各国学者的重视。经过长期的探索，神经再生研究取得了某些进展。一般认为，雪旺细胞、基底膜及神经营养因子的相互作用构成了神经再生的微环境。在微环境中，周围神经再生过程呈现出神经趋化性、神经营养性及接触引导作用[1]。自 1979 年瑞典神经外科学家 Lundborg 首创周围神经再生室模型研究神经再生微环境，不断取得了一些成果。自体神经移植被认为是神经再生的一种方法。由于取材有限，人们不断探索各种神经移植材料，又发展了非自体神经生物材料，胎儿神经移植，雪旺氏细胞植入桥接体修复周围神经等研究[2]，取得了一些进展。而实践证明轴突再生支配后的功能恢复、尤其是运动功能恢复较为困难。而由于在再生神经中，有非原神经元轴突的误向长入、修复长度的缺陷以及胞体微结构难以恢复，功能低下，势必将影响轴突进一步发育成熟，使轴突再生难以达到正常水平，从而神经再生后功能恢复困难[1]。

系统科学方法依据系统理论，把研究对象作为一个有机整体，并抛开研究对象的具体物质属性和内在结构，从功能行为和整体与部分的关系上考察问题，甚至把其发展过程抽象为信息的传递和转换的系统过程，因而具有全新作用[1]。我们并不否认神经再生研究的结构与物质属性的基础作用，而是更加侧重于从总体上、从信息网络的基础上进行思维，以指导我们的实践。

众所周知，作为一个整体的神经系统，它对外来刺激任何一个最简单反应都可分解为神经通路、系统水平的活动、脑内局部回路水平的活动、单个神经元水平的活动和分子水平的活动。神经系统的活动采用了并行信息处理模式和许多非线性的反应模式。它的高级整合功能如语言与思维、学习与记忆的活动不仅复杂且与人类的社会性行为关系密切，神经系统是一个典型的由大量非线性元件通过广泛联结而成的多级系统[1]。

早在 1904 年 Cajal 提出了神经元学说奠定了生物神经网络的理论基础。在哺乳动物神经发育、生长和再生过程中，无论是维持神经细胞的存活、调节、代谢以及促进神经突起的生长，还是对神经细胞的营养供应及其它细胞生命活动，均要接受各种各样的信息，神经细胞才能发生相应的反应。Aihare 曾提出混沌神经网络，它可以实现动态联想记忆。Freeman 在长期的实验工作中建立了嗅觉神经系统网络模型。而光感受器信号在视网膜中也是通过各种信息通道进行传递的，包括视杆—视锥通道、颜色信号通道、给光—撤光（On—Off）信号通道、空间频率通道等，它们和视网膜神经细胞等组成了信息网络的基础。可见，整个神经系统就是在人这样一个有机复杂系统中组成的一个神经信息网络，各神经元是基础，它们通过突触接触、递质调质释放、激素及各类小分子信息以及生物电的形式彼此联系，相互影响，相互作用，组成了一个以神经系统为结构基础的信息网络。

在神经再生的信息网络中，再生微环境对神经再生过程不断地接受、转化、反馈信号以达到它的影响作用。其中以雪旺细胞、基底膜及巨噬细胞在神经再生中信息传递、相互调整颇受注视[3]。Stoll 等认为去神经支配的雪旺氏细胞及局部原有的少量巨噬细胞产生了一种化学性的巨噬细胞趋化因子诱导了血源性巨噬细胞向变性神经纤维趋化聚集并分泌蛋白酶，进而穿过基底膜对崩解的髓鞘进行吞噬。巨噬细胞对趋化信号识

* 作者单位：410078 长沙市湖南医科大学解剖教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

别早且灵敏并具有短时性。Baichual 认为巨噬细胞消化髓鞘后可产生一种可溶性的促有丝分裂因子。Clemence 等实验结果证实了这一点。实验发现这种促有丝分裂因子与细胞的分裂增殖呈时间性和剂量性效应，且对热和胰蛋白酶敏感。另外，研究发现 collagen typeIV 在神经损伤和再生中对促进轴突的生长和维持环境平衡起着积极作用[6]。在神经损伤后，雪旺氏细胞合成 NGF 明显增加，mRNA NGF 水平也明显增高，而 NGF 对神经损伤后引导轴突再生有明显作用。Lindholm 试验提示：神经损伤后局部 NGF 增加合成是巨噬细胞分泌 IL－1 的结果。Thomoson 等发现雪旺氏细胞内钙、TGF－β1、CAMP 对 NGFR 的表达有影响[7]。综上所述可见，神经元在神经再生微环境中通过各种信号形式调控反馈着神经再生的活动，最终引起 mRNA 的转录、蛋白质翻译，显示出细胞的生物活性——神经细胞溃变死亡或再生。

1972 年 Kerr 提出细胞凋亡学说。指出细胞凋亡的过程、调节是一个以多基因调控过程为主导的包括信息传递、基因表达、蛋白质合成、酶学机制在内的一个复杂的信息网络系统。死亡信息生化变化的关键步骤（核酸内切酶升高）是由特定的基因控制的这一发现提示我们从信息网络中的分子、基因水平去探讨神经再生的信号机制[8]。

近来，神经营养因子的研究为这一思路提供了契机。学者们在神经系统及其外周靶区相继发现了多种调节神经生长和再生的因子，统称为神经营养因子。如支持交感神经元、感觉神经元及基底胆碱能神经元存活的神经营养因子（NGF），睫状节神经营养因子（CNTF），胶质细胞成熟因子（GMF），巨噬细胞源性的神经营养因子（MDNF），成纤维细胞生长因子（FGF），胰岛素样生长因子（IGFs）等。这些神经营养因子相互影响、相互联系在神经再生中发挥着重要作用。其中以 BDNF（脑源性神经营养因子）更受关注。BDNF 是 NGF 基因家族中的一员，它由 Brade 在 80 年代首先从猪脑中分离出该因子，分子量为 12KD，具有支持体外培养的鸡胚感觉神经元的存活和突起生长的作用，也是自 NGF 后首次纯化的神经营养因子。它的提纯带来了 NGF 基因家族的发现。BDNF 和 NGF 基因家族其他成员约 50% 序列相同。基因分析表明，哺乳动物 BDNF 的基因中有不同的内含子和外显子，在 5' 端区域有启动子的序列。BDNF 基因位于人第 11 号染色体短臂的 1 区 3 带和鼠的 2 号染色体，BDNF 能促进神经嵴来源的感觉神经元的存活，促进结状神经节的感觉神经元存活及促进培养的视网膜神经节细胞的存活及促进胆碱能神经元的存活[9]。最近发现 BDNF 结合的高亲和受体是一种受体样的酪氨酸激酶（receptor－like tyrosine kinase）trkB，BDNF 通过与 trkB 结合起作用[10]，研究发现 NGF 产生效应的大多数神经元都能观察到 trk 受体，trk 原癌基因家族编码的三种酪氨酸激酶为 trkA、trkB、trkC，trk 蛋白由三部分组成：细胞外部分、细胞膜部分、细胞浆部分，胞外部分与配体识别，胞浆尾部包含酪氨酸激酶，激活信号，引起级联放大效应或瀑布效应。其中包括 Raf－1、MAP、Rsks 等与信号传导有关的重要蛋白[11]。另外通过原位杂交组化和 RNA 印迹法证明 BDNF 的 mRNAs 在海马神经元的含量较为丰富，BDNF 主要在中枢神经系统，特别是在皮质和海马的神经元中合成。Knusel 等用重组人 BDNF（rhBDNF）试验表明 rhBDNF 能增加中脑多巴胺神经元摄取 DA，而 NGF 则否，说明了 BDNF 能够刺激中脑多巴胺神经元的存活和分化。Kerekes 等利用 DRG 神经元模型研究 NGFs 在 galanin 表达的作用，发现 NGF 在 galanin 调节中不起主要作用，而 BDNF 和 bFGF 可能起主要作用[12]。Hayes 对鼠 BDNF 促进子进行了组成、功能等分析[13]；Hopkins 等研究了 NT－4 和 BDNF 与 gp145 trkb 受体在细胞代谢的交互作用，提示 NT－4 和 BDNF 导致细胞代谢率的改变与酪氨酸蛋白激酶残体的自动磷酸化有关[14]。

近来研究发现 GAP－43（生化关联蛋白－43）是一类广泛存在于神经组织中，特别是在生长、分化及再生的轴突末端含量极高，对神经纤维生长、发育、再生以及突触功能维持和递质释放起着重要作用[15]。联系神经生长因子 BDNF 对神经元生长、分化及修复轴索的作用，使我们推测是否 BDNF 通过某种信号途径启动 c－fos、c－jun 等原癌基因的表达，进而启动 GAP－43 蛋白的翻译、合成，最终促进神经元轴突再生呢？其机制有待探讨。

人们还发现神经细胞对外界应答中依赖 c－fos 等核内原癌基因的表达。细胞内 c－fos、c－jun、c－myc 等核内原癌基因能在各种刺激后迅速表达，又称早期快反应基因 IEGs。IEGs 被认为在神经细胞中对外界刺激起中介作用，其中以 c－fos 为主，各种细胞外信号通过神经递质、调质、激素等（第一信使）引起胞内第二信使如 CAMP/CGMP、IP3－DG－Ca2＋等产生，进而通过 Ca 2＋、PKC 等激活相应的转录因子，诱导 IEGs 转录，它们表达的蛋白质进入核内与 DNA 结合，启动目的基因的转录而发挥第三信使的作用[16]。多种信号传

维普资讯 http://www.cqvip.com

导途径和它们之间的对应关系，近年来以 Ras 介导信号传导途径的研究较为热点[10]。认为 Ras 蛋白广泛存在于生物界，在信号传导途径中起着极为重要的开关作用。RTK、Ras、Raf、MAPKK 和 MAPK 通过复杂的蛋白与蛋白之间相互作用以及蛋白质磷酸化，将外界信号传入细胞中而影响细胞生长。这样通过第三信使及蛋白分子的诱导就把神经细胞在神经网络中的信息联结起来，形成一个具有特异生物学效应的系统。而揭示其 IEGs 在神经再生表达调控的机理有助于从分子基因水平去把握其联系，也体现了局部与整体，个别和一般的关系，从而最终能推动神经科学的发展。

参 考 文 献

[1]李澎涛. 周围神经再生研究的哲学思考. 医学哲学，1997，18(7)，353—356.

[2]易西南，曾志成. 雪旺氏细胞植入桥接修复周围神经缺损. 局解手术学杂志 1997，6：35—36.

[3]贺达仁，等编著. 自然辩证法概论. 第一版，长沙：湖南科学技术出版社，1995，113.

[4]王凡. 神经科学研究中的系统科学方法. 医学哲学，1997，18(4)，202—203.

[5]马向阳. 巨噬细胞与雪旺细胞在周围神经再生中的相互调控. 神经解剖学杂志，1995，11(4)，138.

[6]秦建强、钟世镇. Collagen type IV 对周围神经再生轴突及非神经元细胞的作用和影响. 神经解剖学杂志，1995，11(3)，124—126.

[7]Thomson，et al. In vitro studies of axonally—regulated Schwann cell genes during Wallerian degeneration. J Neurocytol，1993，22：590—602.

[8]李睿明. 从细胞凋亡看药物研制开发. 医学哲学，1997，18(3)，139—140.

[9]Knusel BK，et al. J Neuroscience，1992，12：4391.

[10]Holtzman DM，et al. Neuron，1992，9：465.

[11]Kolch HG，Kochs G，et al. Nature，1993，364：249—252.

[12]Kereks，et al. Brain Resarch，1997，754(1—2)：131—141.

[13]Hayes V，et al. Molecular Brain Research 1997，45(2)：189—198.

[14]Hopkins MA，et al. J Neurosci Methods，1997，72(2)，85—88.

[15]刘雁. GAP—43—神经机能可塑性的物质基础. 国外医学、神经病学、神经外科学分册，1997，24：14—17.

[16]朱和明、朱长庚. 第三信使的诱导及其分子机制. 神经解剖学杂志，1996，12：75—78.

[17]康小伟. Ras 蛋白与信号传导. 生命科学，1996，8(2)，24—26.

113—115 腹腔器官 淋巴流路 淋巴系 22

腹腔器官淋巴流路的研究进展

R322.2 R322.4

李玉兰* 张占波*

关于腹腔器官的淋巴系，国内外诸多学者[1—20]作过大量工作，并进行详细报道，特别是近年来哈医大解剖学教研室用国人材料先后报道了腹腔某些器官的淋巴系材料，为肿瘤病理学及肿瘤的临床诊治提供了一些参考资料。迄今，国内外对有关腹腔器官淋巴系统的记载尚未完全取得一致意见，特别是随着临床医学的不断发展，关于腹腔器官淋巴系还需要做深入细致地研究。为此，在以上各家报道的基础上，我们进行了归纳讨论有关腹腔器官的淋巴流路，尤其是有关胃的淋巴系。此前外科学记载胃有 16 组淋巴结，但就其各组的局部结构记载不准，现在对胃有关的淋巴结的临床观察，已发展到 18 组，但就其各组的局部结构关系仍然不清。近年来对胃的淋巴流向，有人[3]首先把胃分成了 4 个区。第 1 区，即胃贲门部、胃底右侧部及胃体小弯侧的淋巴管直接或分别经贲门左、右、前、后淋巴结、胃上淋巴结注入胃腺淋巴结。此淋巴结有人[1]记载位于胃腺窦左部内，其输出淋巴管主要参与腹腔左淋巴丛的组成。第 2 区，胃底左侧部及胃体大弯侧左半部局部淋巴管入胃网膜左淋巴结、脾门淋巴结及胰尾上淋巴结(胰尾前面、胰尾上缘)，它们的输出管沿脾动脉直接

* 作者单位：150088 黑龙江省哈尔滨医科大学解剖学教研室