维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2005年第14卷第4期
J Regional Anat & Operative Surg, 2005, Vol.14, No.4

·综 述·

脑源性神经营养因子与缺血性脑血管病的研究进展

Progression on brain-derived neurotrophic factor and ischaemic cerebrovascular disease

鲁丽敏,李 艳,姜宇宙 (黑龙江中医药大学佳木斯学院,黑龙江 佳木斯 154007)

[关键词] 脑源性神经营养因子;脑缺血;研究进展
[中图分类号] R743 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)04-0269-02

脑源性神经营养因子(BDNF)为神经营养因子(NTFs)中的一种,是1982年Barde及其同事从猪脑提取液中获得的分子量为12.3 KD的碱性蛋白质,有119个氨基酸组成,含有3对二硫键,等电点为10左右。研究表明BDNF是一种在神经元损伤后再生修复和防止神经细胞退行性变等方面发挥极其重要作用的细胞因子。近年来神经细胞培养和动物实验研究表明,BDNF对中枢神经系统的大脑基底前部的乙酰胆碱能神经元,中脑黑质的多巴胺能神经元,脊髓前角运动神经元,神经嵴衍生的感觉神经元和神经基板衍生的感觉神经元等多种神经亚群具有重要的生物学功能。因而BDNF对神经系统退行性疾病、脊髓损伤、中风及其他神经系统疾患所致的神经损伤具有潜在治疗作用,已成为当前神经科学领域研究的热点。本文对BDNF与缺血性脑血管病相互影响及作用的研究进展作一综述。

1 脑缺血损伤后BDNF及其受体的表达变化

缺血性脑损伤时,脑细胞缺血缺氧,细胞通透性发生改变,细胞水肿和酸中毒将使自由基释放增加,使病灶内神经细胞死亡并导致缺血区周围半暗带神经元迟发性死亡。实验证明,脑缺血损伤是伴随着细胞膜K^+的去极化,兴奋性氨基酸和Ca^{2+}内流增加,引起细胞应答反应,启动内源性脑源性神经营养因子及其受体的表达,BDNF的RNA上调并与其受体结合,启动细胞内信号传导途径,产生响应的效应分子以维持神经元的存活,阻止损伤的神经元退行性变,促使未受损的神经元通过芽生方式或重建被破坏的神经元回路,减少自由基释放,减轻钙超载和脑水肿,促进神经功能恢复。动物实验已证实BDNF及其受体TrkBmRNA在脑缺血缺氧后表达显著增加。Kokaia等[1]发现大脑中动脉阻塞(MCAO)15 min可诱导BDNFmRNA表达明显增加,双侧齿状回、海马CA1、CA3区亦见表达增加。再灌注2 h表达水平最高,24 h恢复到对照组水平。MCAO 2 h也能诱使TrKBmRNA在齿状回高表达,Arai等[2]在一侧MCAO动物模型上发现,在同侧脑梗死灶周围的皮层及远离病灶的对侧海马,BDNF和TrkBmRNA表达均增加。Ferrer等[3]研究表明,前脑暂时性缺血后95%的BDNF和TrkBmRNA共同表达在缺血区存活的神经元的时间分布则略有差异。

脑缺血损伤后BDNF在不同时间不同部位的表达有明显的不同,并且对脑缺血再灌注损伤神经元具有不同程度的保护作用。老龄大鼠脑缺血再灌注损伤实验显示,额叶NGF于再灌注2 d达高峰,以后迅速消失;缺血15 min顶叶即出现中量NGF表达,再灌注9 d时增至大量;缺血再灌注早期丘脑NGF表达消失,再灌注2 d以后NGF表达重新出现。再灌注2 d额叶BDNF表达大量增加,以后减少或消失;顶叶和海马BDNF表达始终无变化;丘脑BDNF表达只有再灌注9 d增加。由此可见BDNF比NGF分布广泛,缺血再灌注早期额叶有NGF、BDNF较好的神经元保护机制;丘脑缺乏NGF良好的神经元保护机制,但有BDNF良好的神经元保护作用。Yang等[4]发现,BDNF蛋白水平与mRNA水平相关,海马CA1区BDNFmRNA在脑缺血后与假手术组相比明显地升高。单一的BDNF不足的小鼠缺血性损伤后,显示出大范围的脑梗塞,提示神经营养因子表达的减少改变了对缺血性损伤的易感性,BDNF具有抵抗缺血性损伤的性能。采用Pulsinelli Brierley4血管阻塞法进行改良制作全脑缺血再灌注动物模型,对小脑NGF、BDNF的表达进行动态观察,结果显示缺血再灌注损伤时,小脑分子层、颗粒层和髓质出现一过性NGF表达,而梨状细胞层NGF表达呈持续性;小脑分子层和梨状细胞层始终无BDNF表达,颗粒层的BDNF表达量无变化,但髓质BDNF表达量出现增加现象。提示小脑对缺血再灌注损伤具有短暂的NGF保护作用,分子层和梨状细胞层不存在BDNF保护机制,而髓质具有良好的BDNF保护机制。

2 脑缺血损伤引起BDNF及受体表达的机制

脑缺血后,在缺血中心区及半暗带,甚至缺血远离区域均能检测到BDNF及其受体表达增高,研究发现,其病理生理机制是:脑缺血损伤伴随着细胞膜去极化,NMDA受体激活,谷氨酸释放及Ca^{2+}内流,这些因素所引起的细胞应答,便可启动BDNF及其受体的表达。Ballarin等[5]很早就发现,KCl引起的去极化海人藻酸(KA)、谷氨酸和Ca^{2+}内流均可引起BDNF水平的升高,6-硝基-7-氨黄酰苯喹唑啉-2,3-二酮能抑制齿状回BDNFmRNA表达增加,MK-801则影响甚微,MK-801和NBQX能中等度地减少梨形皮层的BDNFmRNA表达。生理情况下,神经递质和激素可调节神经营养因子(NTF)的表达。提高和降低GABA含量可上调或下调NTFmRNA的表达。糖皮质激素能刺激皮质和海马中NTFmRNA的表达。脑缺血时,GABA和糖皮质激素均有一个短暂的升高过程。研究表明,脑缺血时它们参与了NTFmRNA的表达。

3 BDNF在脑缺血损伤中的作用及机制

近来大量的实验研究表明BDNF在脑缺血中具有保护神

[收稿日期] 2005-02-20 [修回日期] 2005-04-08

维普资讯 http://www.cqvip.com

经元、抵抗损伤并在缺血后促进损伤神经元修复的作用。MCAO缺血2 h,缺血中心的神经元首先死亡形成梗死灶,周围形成"缺血半暗带",半暗带内的神经元如不及时挽救也将逐渐死亡。另外,缺血后远离梗死灶的区域,存在迟发性神经元坏死现象。许多研究证实BDNF能保护半影区神经元,并能抑制迟发性神经元坏死。BDNF还可以减小梗死体积。能够对抗缺血损伤的CA2区BDNF免疫阳性神经细胞数目最多,而对缺血损伤敏感的CA1区很难检测到BDNF免疫阳性神经细胞的存在,提示BDNF具有对抗脑缺血损伤的作用。缺血后立即侧脑室灌注BDNF,脑梗死总体积可以减小33%,皮层梗死体积减小37%。脑缺血时,BDNF与其受体结合,产生相应的效应分子对缺血神经元起保护作用。急性脑缺血时,谷氨酸浓度增高至少持续24 h,从而使大量Ca^{2+}进入细胞内,破坏了细胞内外的离子平稳,从而引发一系列的变化,导致缺血中心的坏死和半暗带神经元的迟发性死亡。BDNF还可通过诱导钙结合蛋白的表达而稳定细胞内Ca^{2+}浓度。脑缺血急性期凋亡细胞主要出现在半暗带,而脑缺血的迟发性神经元死亡主要是细胞凋亡。研究认为caspase家族是凋亡的执行者。BDNF能通过阻止caspase-3的活性而抑制细胞凋亡[6]。BDNF还可增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶等的含量,使自由基积累减少,减轻自由基损伤。另外,BDNF抑制脑缺血后一氧化氮合酶的表达,胶质细胞的活性和吞噬细胞的浸润,也减少了自由基的生成,蛋白激酶细胞对神经的兴奋性有调节作用,增强膜离子通道及ATP酶活性,增强突触效能,脑缺血后蛋白激酶C(PKC)活性短暂升高而后又很快下降。PKC的快速失活是脑缺血的特征。BDNF可以增强PKC的活性而实现脑缺血神经保护。体外实验中预先给予PKC抑制剂处理,BDNF不显示神经保护作用,表明BDNF的神经保护作用部分是通过逆转PKC活性的丧失来实现的。BDNF还能促进内皮细胞的分裂与分化,刺激神经血管的生成,最终促进神经功能的恢复。

BDNF作为一种多效能的神经营养因子,从多个机制方面对缺血性脑损伤具有对抗作用,并能促进神经元功能的修复。因此,应用BDNF治疗缺血性脑损伤具有广阔的应用前景。一是外源性给予BDNF,但侧脑室给药难免造成脑实质的损伤,静脉给药,BDNF作为一种蛋白质,又难以通过血脑屏障,近期仍处于研究阶段;另一方面是激活内源性BDNF,但确切的信号传导机制尚不十分清楚,还需大量的深入的系统的研究。

[参考文献]

[1] Kokaia Z, Zhao Q, Kakaia M, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage[J]. Exp Neurol, 1995,136(1):73-88.

[2] Arai S, Kinouchi H, Akabane A, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor trk B mRNA following middle cerebral artery occlusion in rat[J]. Neurosci Lett, 1996,211(1):57-60.

[3] Ferrer I, Ballabriga J, Marti E. et al. BDNF up-regulates TrkB protein and prevents the death of CA1 neurons following transient forebrain ischemia[J]. Brain Pathol, 1998,8(2):253-261.

[4] Du J, Feng L, Yang F, et al. Activity-and Ca^{2+}-dependent modulation of surface expression of brain-derived neurotrophic factor receptors in hippocampal neurons[J]. J Cell Biol, 2000,150(6):1423-1434.

[5] Heaton MB, Madorsky I, Paiva M, et al. Influence of ethanol on neonatal cerebellum of BDNF gene-deleted animals: analyses of effects on Purkinje cells, apoptosis-related proteins, and endogenous antioxidants[J]. J Neurobiol, 2002,51(2):160-176.

[6] Han BH, D'Costa A, Back SA, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2000,7(1):38-53.

(编辑:余汇洋)

鼻粘膜给药研究进展

Progression on intranasal administration

潘广新,林桂渺,何静春,潘永宁,田原僮 (解放军空军总医院泌尿外科,北京 100036)

[关键词] 鼻粘膜; 给药;研究进展
[中图分类号] R765.25 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)04-0270-02

近年来,通过鼻粘膜给药的研究日益受到关注。鼻粘膜给药避免了药物的首过效应,鼻粘膜面积大,血管丰富,用药方便,吸收快,损伤小,易于被患者接受。目前,已有十几种鼻腔给药制剂应用于临床,尚有许多种类正处于研制或临床阶段,有关文献报道不断增多,现总结如下。

1 避孕药类通过鼻粘膜给药

Bawarshi等研究表明:通过鼻粘膜途径给予类固醇激素,如孕激素,17β-E2等,其生物利用度大大高于口服给药[1,2];有关炔诺酮激素的研究也体现了鼻粘膜给药的优越性[3];睾酮鼻粘膜给药的生物利用度与静脉给药途径相当[4]。此外,Aliasgar研究了左炔诺孕酮鼻粘膜给药的避孕效果[5]。该实验采用粘膜粘附因子,增加鼻粘膜给药的生物利用度,使用粘附多聚体、壳聚糖和聚羰乙烯延缓药物的清除。他还比较了左炔诺孕酮口服给药和鼻粘膜给药的半衰期,发现后者的半衰期显著增加,维持有效血浆浓度时间长,且不会引起较高的初始血浆浓度,减少副作用,降低给药频率与剂量,避孕效果好,具有很高的临床价值。

2 阿片类药物鼻粘膜给药

阿片类药是常用的镇痛药物之一,通常口服20~30 min后缓解疼痛,1 h后止疼效果达到高峰,经鼻给予阿片类药已被证明是一种高效的给药方式,且副作用小。2002年,Hilary[6]用

[收稿日期] 2005-01-21 [修回日期] 2005-04-28