维普资讯 http://www.cqvip.com

症外科学. 北京:人民卫生出版社, 2002, 417.
6. Yang Zhen, Qiu Fazu. Pericardial devascularization with splenectomy for the treatment of portal hypertension. Chin J Surg, 2000, 38 (9) : 645.
7. 杨镇, 戴植本, 裘法祖. 贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症的疗效分析. 中华普通外科杂志, 1998, 13(2) : 74.
8. 吴志勇. 门静脉高压症术后再出血的诊断与治疗. 中国实用外科杂志, 2001, 21(3) : 131.
9. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology, 1998, 28(3): 868.
10. Rauws EA, Prevention of recurrent variceal bleeding, Scand J Gastroenterol, 1999, 230 (suppl):71.
11. Spahrl J , Villeneuve JP, Dufresne MP, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. Gut, 1999, 44(5): 739.
12. Charneau J, Petit R, Cales P, et al. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. Gut, 1995, 37(4):488.
13. Lowes J, Rode J. Neuroendocrine cell proliferation in gastric antral vascular ectasia. Gastroenterology, 1989, 97(1):207.
14. Sarfeh IJ, Rypins EB, Mason GR. A systemic appraisal of portacaval H-graft diameters. Ann Surg, 1986, 204(4):356.
15. Zervos EE, Goode SE, Rosemurgy AS, Immediate and long-term portal hemodynamic consequences of small diameter H-graft portacaval shunt. J Surg Res, 1998, 74(1):71.
16. Warren WD, Millikan WJ, Henderson JM, et al. Ten years of portal hypertensive surgery at Emory: results and new perspectives. Ann Surg, 1982, 195:530-542.
17. 黄莛庭. 门静脉高压症外科治疗的历史. 见: 黄莛庭, 主编. 门静脉高压症外科学. 北京:人民卫生出版社, 2002. 532.
18. 冷希圣. 加强对肝硬化门静脉高压症的外科治疗研究, 中华普通外科杂志, 2002, 17(3) : 134.
19. 王宇. 门静脉高压症外科治疗. 中华普通外科杂志, 2001, 16(7):389.
20. 翁以炳, 王宇, 薛建国, 等. 门腔静脉侧侧分流加肝动脉强化灌注对肝硬化肝脏影响的实验研究. 中华外科杂志, 1998, 36, 487-492.
21. 陈永亮, 黄志强, 赵建更, 等. 部分门静脉动脉化重建肝血流的实验研究. 中华普通外科杂志, 2002, 7(5):289.
22. 张伟辉. 肝动脉阻断下长期门静脉部分动脉化的研究. 中华医学杂志, 2001,81(5) : 296-297.

(收稿日期:2002-12-18)

神经营养素与脾脏免疫

王 林* 郭光金* 蒋登金*

神经营养因子是神经系统赖以发育和存活的一类重要的细胞因子,其主要功能是促进神经系统的生长发育,维持神经元的存活,促进神经元的生长和分化。近年来,对神经营养因子的研究受到广泛关注并取得了较大的进展,其中发现最早、研究最深入的神经营养因子是以神经生长因子为代表的神经营养素(NTS)。本文就神经营养素及其与脾脏免疫的关系作一综述。

1.神经营养素概述

神经营养素家族包括:神经生长因子(NGF),脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养素-3 (NT-3)、神经营养素4/5(NT-4/5)、神经营养素-6(NT-6)[1]等。它们主要由神经细胞、神经胶质细胞和靶细胞分泌。在结构上,它们在氨基酸序列上具有同源性,在基因结构上也具有类似的特征。神经营养素家族的成熟蛋白均为碱性蛋白质,人类NGF、BDNF、NT-3、NT-4分别由118、119和130个氨基酸组成,实验表明,四者几乎50%的氨基酸相同。

神经营养素分子通过与其受体结合后引起生物学作用。神经营养素的受体分为两种,一种是非特异性低亲和力受体—P75。它是一种75kd的跨膜糖蛋白,与NGF、BDNF、NT-3等的亲和力均相同,这种结合不起介导信号的作用,只对信号传递起协同作用;另一种的高亲和力的特异性受体,是一种为原癌基因Trk编码的酪氨酸蛋白激酶受体。NGF、BDNF、NT-3的特异性受体分别为TrkA、TrkB、TrkC[2]。神经营养素只有在与特异性受体结合并在非特异性结合受体的协同下,才能发挥其生物学作用。

神经营养素的作用主要包括促进神经系统的生长和发育,保护神经元,促进受损神经纤维的再生等。NGF主要是对周围神经系统的感觉和运动神经元起营养作用,在脑中则对基底前脑的胆碱能神经元的发育和存活起营养作用,BDNF则主要促进感觉神经节与细胞的存活和生长,NT-3则对结节状神经元

* 作者单位:400038 重庆市第三军医大学外科应用解剖与手术学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

和脊感觉神经元起营养作用，NT－4/5的作用与NGF相似，但特异性和活性低很多。NTS保护和营养神经元的机制目前尚不甚清楚，可能主要与减少Ca2＋内流和减少氧自由基的损伤有关[3,4]。近年来的研究表明：NTS除直接作用于神经系统外，还可以作用于其他系统，如免疫系统。NTS可以促进派淋巴细胞的增殖和分化[5]，刺激其表面白介素－2受体的表达，对巨噬细胞单核细胞[6]和肥大细胞[7]均有相应的作用。

2.神经营养素在脾脏中的分布

神经营养素除存在于神经系统外，还广泛分布于全身其他器官。现已证明，NGF、BDNF、NT－3、NT－4/5及受体均存在于脾脏，且各种神经营养素mRNA也被发现存在于胸腺和脾脏。杨宏等[8]应用免疫化学的方法，发现神经营养素定位分布于小鼠脾脏。其中NGF主要分布于脾边缘区的红髓，少数分散于白髓动脉周围淋巴鞘（PALS）的外层或淋巴鞘与淋巴小结之间；BDNF主要分布于PALS外层，边缘区和脾索，与脾血管分布无明显关系；NT－3广泛分布于红髓和白髓。神经营养素在脾内的此种分布符合神经营养素靶源性来源的特点，并与其对脾内免疫细胞的作用和对脾脏免疫的调节功能是相对应的。

3.神经营养素与脾脏免疫功能

脾脏作为全身最大的免疫器官，也是神经系统与免疫系统的唯一交叉点，其免疫功能受到神经—内分泌系统的严密调控。作为细胞因子的神经营养素对脾脏免疫功能的调节，主要通过两种途径来实现的。其一是通过神经系统作用于脾脏，调节其功能。众所周知，脾脏的免疫功能受到神经系统的严密控制，脾脏的免疫功能与支配神经纤维的数量相关，而支配脾脏的神经主要是交感神经，而NGF和NT－3的主要作用对象正是交感神经，Kannam[9]等报道体外培养的淋巴组织能诱导交感神经的生长，且这种作用能被NGF抗体阻断，说明NGF具有神经诱生作用。近来还发现：脾脏交感神经纤维密度在免疫应答时增加，并呈现自中央动脉向NGF和NT－3分布的边缘区伸展的趋势，初步证明了在免疫应答时，NGF和NT－3通过神经诱生作用起到调节免疫的作用。第二，神经营养素还可以通过直接作用于免疫系统本身来调节免疫功能。如前所述，脾内免疫细胞表面均被发现有活性的NTS特异性受体，与NTS结合后可以促进淋巴细胞的增殖和分化，刺激上调淋巴细胞表面的IL－2受体的表达，NTS还可以促进肥大细胞集结和脱颗粒，增强中性粒细胞存活趋化、吞噬作用。

近来的研究表明[10~12]，脾内淋巴细胞、单核—巨噬细胞均可分泌NTS，实验表明，在神经损伤和神经退行性病变后炎症发生过程中，侵入炎症部位的淋巴细胞、单核巨噬细胞产生大量的NTS修复神经纤维的损伤，而NTS除可调节靶细胞的免疫功能外，还能促进自身靶细胞分泌NTS，这样在脾内就形成了神经营养素的自分泌和旁分泌环路，共同调节脾脏的免疫功能。目前，刺激淋巴细胞等免疫细胞产生NTS和NTS作用于免疫细胞调节其免疫功能的具体机制均不甚清楚、需进一步的研究。

4.结语

神经营养素作为研究最早的一类神经营养因子，其分子生物学特性及对神经系统的生物学作用等现已得到较深入的研究，并取得了一定的成效。但在NTS对其他系统尤其是对免疫系统的作用方面尚缺乏足够的关注。研究NTS对神经系统和免疫系统的作用具有十分重要的意义，尤其对脾脏移植来说更是如此。

参 考 文 献

1. indsay RM, Wiegand SJ, Altar A, et al. Neurotrophic factor: From molecule to man . Trends Genet, 1994, 17(15):182.
2. Eide FF, Loweustein DH, Reichardt LF. Neurotrophins and their receptors: Current concepts and implication for neurologic disease. Exp Neurol, 1993, 121(2):200.
3. Mattson MP, Rychlik B, Chu C, et al. Evidence for calciumreducing and excitoprotective fofes for the calcium binding protein(calbindin－D28K)in cultured hippocampal neurons. Neuron, 1991, 6:41.
4. Mattson MP. Lovell MA. Eurukawa K, et al. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevatior of intracelloin-Ca^{2+} concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons. J Neurochem, 1995, 65:1740.
5. Patricia B, Peter E, Ureula G, et al. Expression of functional Trk tyromine kinase receptors after T Cell activation . J Immunal, 1994, 152: 2705－2709.
6. Ehrhard P B, Ganter U, Stalder A, et al. Expression of fuctional Trk protooncogene in human monocytes [J]Proc Narl Acmd Sci USA, 1993, 90:5423－5427.
7. See Ying T, Mindy T. Expresion of fuctional Trlz receptor lyrosine kinase in the HMC-1 human mast cell line and in human mast cells . Blood, 1997, 90:1807－1820.
8. 杨宏，伯音，周长满等. 神经营养素在小鼠脾的定位研究. 解剖学报, 1998, 4:374－377.
9. Kannan Y, Bienenstock J. Ohta M, et al. Nerve growth factor and cytokines mediate lymphoid tissue induced neurite outgrowth from mouse superior cervical ganglia in vitro. J Immunol, 1996, 157(1): 314.
10. Marin T, Luisa BL, Maria L, et al. Nerve growth factor in an autocrine survival factor mermory B Lymphocytes . Cell, 1996. 85: 345－356.
11. Michal B, Rudolf W. Cloually restricted production of the neurotrophins BDNF and NT-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-Polarized expression of their receptor. J Immunol, 1999, 162: 6303－6306.
12. See Ying T, Mindy T, Masso Y, et al. Expresion of fuctional Trlz receptor lyrosine kinase in the HMC-1 human mast cell line and in human mast cells. Blood, 1997, 90:1807－1820.

（收稿日期：2003－01－25）