专家述评 文章编号:0253-3626(2008)s1-0001-07

神经生物化学与神经病学

陈 晓,谢 鹏

（重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室,重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R741 【文献标识码】C 【收稿日期】2007-09-25

人类神经系统是自然界最复杂的系统,其活动也是最复杂的一种生命现象。大脑内的神经元总数估计为 10^{10}~10^{12} 个,胶质细胞数较此多出 10~50 倍,而 mRNA 的表达比其它器官高出 3~5 倍。对于社会的发展和人类的健康，神经系统所起的作用是不可替代的。研究这一系统并揭示其奥秘是对自然学科的一大挑战。世界各国都很重视脑科学研究,1989 年 6 月，美国 101 届国会通过一个议案,“命名 1990 年 1 月 1 日开始的 10 年为脑的 10 年”。1995 年夏,国际脑研究组织在日本京都举办的第四届世界神经科学大会上提议把下一世纪(21 世纪)称为“脑的世纪”。此后,国际上许多国家及神经科学会加入到“脑的 10 年”中,脑研究呈现出一个前所未有的蓬勃发展阶段。欧共体成立了“欧洲脑的 10 年委员会”及脑研究联盟,日本推出了“脑科学时代”计划纲要,美国国立健康研究院在 90 年代后期还发布了研究指南把人脑课题(Human brain project)列为重点招标课题,中国提出了“脑功能及其细胞和分子基础”的研究项目,并列入了国家的“攀登计划”。与此同时,生物化学技术迅猛发展,尤其是将分子生物学的技术和方法引入到神经病学的领域,使人们对神经系统的认识有了长足的进步,并且取得了许多瞩目的成果。神经生物化学这门新兴交叉的学科也被赋予了更重要的使命,承载了更多的希望。

神经生物化学借助于生物化学等现代技术和方法,研究脑及整个神经系统的结构和功能,以及人类行为与心理活动、神经系统疾病的物质基础。其主要任务是分离和分析神经组织以及与神经活动有关的种类繁多的化学组分（如神经递质、调质、激素、生长因子及受体等),从而明确生物体的物质代谢、能量转换、遗传信息传递、神经传导、激素作用、免疫和细胞间信号转导。它将神经科学与生物化学结合起来研究人类神经系统的结构与功能及其相互关系,在分子水平上阐明神经系统活动规律、揭示疾病的发病机制、指导疾病的诊治和预防。

作者介绍：陈 晓(1981-),女,博士,
研究方向:中枢神经系统感染。
通讯作者：谢 鹏,男,教授,E-mail:pengxie58@gmail.com。

1 发展简史

纵观神经生物化学的历史,神经生物化学的发展大致可以分为三个阶段。

1.1 第一阶段 神经化学时期(又称结构神经化学时期)

在化学及生物学发展的影响之下,生物化学在 18 世纪萌芽,19 世纪初步发展,直到 20 世纪初期生物化学才成为一门独立的学科，最初称生理化学,1903 年德国人 Carl Neuberg (1877~1956 年)初次使用生物化学这一名词[1]。而在出现生物化学这一名称之前,人们已经开始对神经系统进行生物学和化学的研究。19 世纪末,人们开始发现人和动物体内分泌某些化学物质会对其神经活动产生影响,由此而产生了以这些化学物质为研究对象的学科—神经化学。

神经化学早期被称作脑化学,提到脑化学就不得不提到德国科学家 J.L.W. Thudichum(1829~1901 年),他是一位杰出的生物化学家和病理化学家。他对成千上万的人和动物的脑组织进行了化学分析,于 1884 年发表了著名的文章—大脑的化学成分论(“A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain”),在当时的学术界引起了很大的争议,但也是在那之后越来越多的研究者开始对神经系统的化学成分进行研究。虽然 J.L.W. Thudichum 不是第一个涉足脑化学邻域的人,但他对脑化学的发展作出了杰出的贡献，被尊为脑化学之父,开创了结构神经生物化学的先河[2]。1897 年神经生物学的奠基人、英国生理学家 Charles Sherrington 发现了神经细胞的基本联系方式—突触,接踵而来的是电突触和化学突触的发现[3]。这些神经生理学的发展为神经递质的研究奠定了坚实的基础。

1.2 第二阶段 神经生物化学时期

20 世纪开始,神经生物化学蓬勃发展,越来越多的科学家将注意力投入这一领域。1921 年,德国科学家 Otto Loewi 进行了一个著名的“蛙心交叉灌流实验”,证明迷走神经末梢能分泌出某种“迷走物质”,抑制心脏活动。后被证实该物质即乙酰胆碱(Acetylcholine,Ach),一种化学性的神经递质。1930 年,英国科学家 Henry Dale,证明了副交感神经末梢、交感神经的节前纤维和运动神经末梢都能分泌乙酰胆碱。他们将神经化学和神经生理学的研究方法结合起来,相继确认了突触

传递的神经递质,建立了突触的化学传递学说。美国生理学家 W.B. Cannon 与其合作者在 1934~1935 年,首先提取出了交感神经末梢递质"交感素"。1946 年,瑞典生理学家 U.Von. Euler 才阐明其为去甲肾上腺素(Norepinephrine,NE),并深入研究了去甲肾上腺素的生成、储存、释放、重摄取等整套的代谢过程。

二战后,除上述两种递质外,研究者又陆续发现了多巴胺(Dopamine,DA)、5－羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、脑啡肽(Enkephalin)等多种不同的递质,并阐明了这些递质如何产生、蓄积、释放和结合的机制。神经递质各在一定的部位,各有不同的作用。它们有些是氨基酸如甘氨酸(Glutamic Acid,Glu)、β－氨基丁酸(β-Aminobutyric Acid,GABA)等;有些是胺类如儿茶酚胺类的多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素等;还有些是多肽类。美国生物化学家 J. Axelrod 从 1949 年开始集中研究儿茶酚胺在生物体内的代谢过程,并发现可卡因、苯丙胺等可以阻断儿茶酚胺的重摄取过程,为研制治疗高血压、帕金森病药物开创了新的途径。脑啡肽的发现为神经系统内抗痛机理的研究开辟了新的前景。20 世纪 50 年代后期,瑞典神经药理学家 Carlsson,发现多巴胺是脑中一种极其重要的神经递质,并且揭示了多巴胺对于运动控制的重要性,意识到患帕金森病的根本原因是由于人脑基底神经节缺少多巴胺,于是研制了治疗帕金森病的药物—左旋多巴(L-DOPA)。Carlsson 的发现为之后美国神经科学家 Paul Greengard 和 Eric Kandel 的工作奠定了基础。Greengard 阐明了多巴胺及其它一些神经递质作用的分子机制,通过这种机制神经递质能够将信息从一个神经细胞传递给另一个神经细胞。Kandel 揭示了神经突触功能改变的模式及其相关的分子机制[4]。

1951 年意大利神经生物学家 Rita Levi Montalcini 发现了促进交感神经细胞生长的神经生长因子,这是人类发现的第一个神经营养因子,这一发现不仅有助于神经缺陷的修复,而且带动了许多新的神经营养因子的发现[5]。此后相继发现了脑源性神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子和神经营养因子 3 等各类神经营养因子及其相应的作用机理。这些因子在神经元存活、再生及发育方面有重要作用。Rita Levi Montalcini 也因此获得了 1986 年诺贝尔生物医学奖。

1.3　第三阶段　分子和功能神经生物学时期

1953 年,Watson 和 Crick 提出 DNA 的双螺旋模型,这一成就被誉为 20 世纪生物学最伟大的发现,标志着分子生物学诞生。DNA 双螺旋结构、近代实验技术和研究方法奠定了现代分子生物学与基因工程技术的基础,从此核酸成为了生物化学研究的热点和重心。1973 年重组 DNA 获得成功,从此开创了基因工程。1977 年以后,应用这一技术先后成功地制造了生长激素释放抑制激素、胰岛素、干扰素、生长激素等。这些成果为神经生化的进一步发展提供了必要的物质基础。

20 世纪 70 年代以来,神经生物化学研究又取得了重大突破。胺类递质的神经元通路、中枢递质的合成与降解、分子水平上的代谢调控机制、递质受体的结构与功能都渐渐清晰。cAMP 与 cGMP 应用于解释中枢兴奋、信息媒介的传播机制方面,对于认识神经冲动的兴奋与抑制过程都起到了重要作用。20 世纪 80 年代,对神经元膜系统上的肌醇磷酸酯的生化转变与信息传递相互联系的研究,把神经元的分子生物学研究推向新的台阶。现已清楚 cAMP、cGMP 及钙离子等神经递质和某些肽类激素的第二信使和第三信使,在神经递质受体、神经系统膜结构的变化中所起的作用。

基因工程应用于神经生物学的研究,使人们从 DNA 分子水平明确了一些重要的先天性遗传性神经病遗传缺陷的关键,揭晓了其 DNA 分子的变异。1983 年 Gusella 等[6]借助限制性片段长度多态性技术将 Huntington 舞蹈病致病基因定位于第 4 号染色体。1993 年 Huntington 舞蹈病协作研究组通过采用外显子扩增和 cDNA 克隆技术完成了对该基因的分离与识别。人类基因组计划于 1990 年正式启动,其核心内容是构建 DNA 序列图,即分析人类基因组 DNA 分子的基本成分碱基的排列顺序,绘制成序列图。2000 年 5 月 8 日,人类第 21 号染色体完成测序,并发现老年性痴呆、癫痫等神经系统疾病相关的基因均分布在这一染色体上。现已基本肯定老年性痴呆的发病机制与第 1、9、14、21 号染色体基因的突变或多型性有关。目前分子生物学方法已经成为神经科学主要研究方法,并被广泛应用。

神经系统的组成部分都有其特殊的功能,而功能又来源于各种组成的分子结构,探索结构与功能之间的关系正是现时期的任务,分子和功能神经生物学正迅速发展起来。目前研究主要集中到对疾病的病理、神经递质和神经功能活动的研究领域。运用神经化学机制来研究疾病的病理,有助于从本质上掌握疾病的产生机制,从而研发出新的治疗药物和治疗方法。

2　神经生物化学的研究方法

2.1　分离法和分析法

早期神经生化的研究目的是分离、提纯和鉴定神经系统组成成分。采用的研究方法主要包括两个方面,即分离方法和分析方法。由于蛋白质的氨基酸序列和数目不同,因而其物理、化学、生物学性质也存在差异,利用这些差异可以将不同的蛋白质分离开来。常用的分离方法包括,透析与超滤、离心、凝胶过滤层析等电点沉淀法与 pH 控制、盐析法、电泳、离子交换层析、亲和层析法、Western blot。在测定生物分子的性质和量的分布时常用的分析方法有,光谱技术、同位素技术、放射测定技术。

2.2　分子生物学方法

在了解了神经系统组成成分之后,人们开始关心各个成分的功能和相互关系,在对传统的生物化学方法进行不断改良的同时,分子生物学的方法也逐渐成为了神经生物化学研究方法的重要组成部分,从而使人们对神经系统的认识上升

到分子水平。常用的分子生物学方法包括重组 DNA 技术、核酸分子杂交技术、聚合酶链反应、mRNA 差异显示技术、基因转染技术、生物芯片技术和基因表达干扰技术等。

3 神经生物化学的研究内容

神经生物化学的研究使人们明确了神经系统化学组成的特点、特有的代谢途径及其与生理功能之间的关系，对各种疾病状态时的神经系统结构与功能改变有了更为深入的认识，了解到神经元以神经化学物质传递的方式来维持中枢神经系统的功能。任何原因导致中枢神经系统功能和结构改变以及与其它系统相互关系的失衡，都可表现为神经系统的异常。此外，神经化学物质对维持人类正常神经活动起着极其重要的作用，其功能与结构的改变也与神经疾病的发生有关。因此，神经生化的研究对探讨神经疾病的病因病机、协助诊治预防均具有极其重要的作用。

3.1 神经系统的生物化学

3.1.1 化学成分

中枢神经系统主要由神经元和神经胶质细胞构成，神经元是神经组织的结构单位。神经元之间的相互作用以化学物质(神经递质)传递的方式进行，前一个神经元在神经冲动时由末梢向突触间释放神经递质，后者与突触后膜上的受体发生作用引起一系列生理反应。中枢神经系统功能十分独特，其成分或代谢异常与神经系统疾病关系密切。神经系统中的重要化学成分包括水分、糖类、脂类、蛋白质、核酸、酶类、无机盐、矿物质、新陈代谢物、维生素和可溶性磷酸化合物等。这里主要介绍脂类与神经系统的关系。神经组织的主要特征之一是其含量高及具独特结构的脂类。脂类储存了化学能量，又参与构成细胞膜，保证了细胞膜的完整性。脂类包括磷脂、糖脂、固醇、脂肪酸等。

3.1.1.1 磷脂

磷脂是生物膜的基本成分，也是许多代谢途径的参与者。磷脂酰胆碱是构成细胞膜的主要磷脂，可以减少脂肪沉积，提高记忆力，还可以预防阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)[7]。我国有研究者发现磷脂酰胆碱可对抗大鼠脑缺血后所致的学习记忆损害[8]。磷脂酰丝氨酸主要集中在大脑皮层，参与恢复脑细胞膜的正常功能；同时参与神经信息的传递、大脑多巴胺能和肾上腺素能信号的转导；其含量随着年龄的增加而减少。大量临床实验证明随着年龄的递增，适量补充磷脂酰丝氨酸可有效防止因年龄递增而出现的大脑海马结构中树突棘密度的减少或丢失，从而缓解记忆丢失的症状。磷酸鞘氨醇酯也是细胞膜的组成部分，它可以促进细胞的新陈代谢，是合成某些长链碱和含磷鞘氨醇的原料，是细胞内的信使[7]。Niemann-Pick 病又称神经磷脂沉积症，是由于常染色体隐性遗传所致的神经磷脂酶缺乏，使神经磷脂不能被水解而沉积于组织内所致。

3.1.1.2 糖脂

糖脂也是细胞膜的成分，它与细胞的识别功能和表面抗原性有密切关系，包括脑苷脂、神经节苷脂等。

脑苷脂是一种神经酰胺的单己糖苷。Krabbe 病又称球样脑白质营养不良，就是由于缺乏半乳糖脑苷脂 - β - 半乳糖苷酶致使半乳糖脑苷脂蓄积于脑内，导致神经系统广泛的脱髓鞘。发现于 1882 年的 Gaucher 病也是脑苷脂代谢异常引起的疾病，称脑苷脂沉积症。Gaucher 病患者，因缺少 β - 葡萄糖苷酶而引起脑苷脂分解代谢障碍，好发于婴儿，为致命性疾病。研究人员发现葡糖脑苷脂酶的活性水平能够通过使用靶向特定位点的小分子或化学分子伴侣来提高[9]，这将促进治疗 Gaucher 病的新药物的开发。

神经节苷脂是一种含唾液酸的鞘糖脂，以中枢神经系统的神经节细胞尤其神经末梢含量最高。神经节苷脂(Gangliosidosis)的降解必需在溶酶体中经一系列水解酶的作用逐步进行，其中任一酶的缺陷都将造成节苷脂在溶酶体中沉积，导致神经节苷脂沉积病。GM1 神经节苷脂沉积病是因为患儿缺乏酸性 β - 半乳糖苷酶，阻断了 GM1 降解过程所造成[10]。溶酶体内氨基己糖苷酶(Hexaminidase, Hex)活性缺乏，可以引起 GM2 神经节苷脂沉积病。Hex 酶有 A、B 两种型，其理化特性各不相同，因而本病有几种不同的变异类型。经典型的 Tay-Sachs 病 1881 年由 Tay 报道[11]，它主要由于 Hex-A 型的活性缺乏。少年型的则由于 A 型酶的部分缺乏。另一种Sandhoff 病也有 GM2 神经节苷脂累积，其病因是由于 Hex A、B 两型酶的活力均缺乏[12]。此外，近年来又发现了 GM2 促活蛋白的新变异型[13]。经典型 Tay-Sachs 病的突变基因定位于15q22~24，Sandhoff 病的突变基因(HEXB)则定位于 15q13[14,15]。

3.1.1.3 胆固醇

在正常情况下，大脑和神经中的胆固醇几乎全部以游离形式存在，脑组织能合成胆固醇，也能摄取血液胆固醇，用于构建其膜系统。幼年动物脑髓鞘化活跃，HMGCoA 还原酶活性较强，脑合成胆固醇旺盛；成年期酶活性锐降，脑内胆固醇合成率明显降低。脑组织缺乏降解胆固醇酶系，其更新十分缓慢。胆固醇是细胞壁的组成部分，具有绝缘作用，可以维持神经兴奋的正常传导，同时它也是某些激素的成分。胆固醇仅存在于真核细胞膜上，含量一般不超过膜脂的 1/3，其功能是提高脂双层的力学稳定性，调节脂双层的流动性，降低水溶性物质的通透性[7]。

3.1.1.4 脂肪酸

脑内脂肪酸组成较恒定，其大部分在脑内合成，少量来自膳食。脑组织可利用葡萄糖分解产物乙酰 CoA 作原料合成脂肪酸，但能力不强。脑内生成的 23 碳、25 碳长链奇数碳原子脂肪酸是构建脑组织类脂成分及合成某些脑活性物质的重要原料，α - 羧脂酸是脑内脑苷脂和脑硫脂的重要组分。脑组织亦具有进行 α - 氧化的能力。1946 年报道的 Refsum 综合征就是由于患者体内缺乏植烷酸 - α - 羟化酶，导致植烷酸不能进行 α - 氧化，在体内沉积引起髓鞘病变[16]。

3.1.2 神经递质

随着神经生物化学的发展，陆续在神经系统中发现了大量的神经活性物质。它们直接作为递质参与神经调节，或调

制传统神经递质的活动，人们对神经调节的传统概念重新加以修改和补充，提出神经递质、神经调质的概念。

神经递质是神经系统进行信息传递的媒介物，是化学传递的物质基础。自从德国科学家 Loewi 证实了神经化学传递以来，陆续发现了 Ach、NE、DA、5-HT、Glu、GABA 等多种神经递质。目前将已发现的神经递质按其化学性质分为胆碱类、胺类、氨基酸类、肽类、嘌呤类、脂类、气体类。这里主要介绍气体类神经递质。气体类神经递质与传统的神经递质相比有明显的特性。如传统的神经递质一般由神经元细胞产生，贮存在神经元囊泡内，在神经元兴奋时释放，与靶细胞受体结合发挥作用。而气体类神经递质可由多种细胞产生，不被生物膜包裹，溶解在细胞液中，可自由弥散过膜，直接与靶分子结合而发挥作用[17]。目前已证实一氧化氮(Nitric oxide，NO)、一氧化碳(Carbonmonoxide，CO) 和硫化氢(Hydrogen sulfide，H_2S)这 3 个内源性的气体类神经递质。

3.1.2.1　一氧化氮

20 世纪 80 年代 Robert F. Furchgott、Louis J. Ignarro 及 Ferid Murad 这 3 位美国药理学家发现了 NO 及其合成酶(NOS)的生物学特性，以及作为信使在生理学和药理学中的机制及应用，阐明了机体内小分子化学信使的存在和生理功能。1988 年，Garthwaite 及合作者发现 N—甲基—D—天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate，NMDA)受体活化后产生 EDRF(NO)，并由此推测 EDRF 可能是一种神经信使分子[18]。此后，许多实验证实一氧化氮作为神经信使分子执行包括学习、记忆在内的多种重要生理功能，并且具有调节脑血流的作用。最后的人们证实了神经元中的 NO 是中枢和外周神经系统的信使物质，可能与脑细胞的发育、学习和记忆过程、垂体后叶分泌加压素和催产素、保护脑细胞避免毒物的攻击以及脑缺血调整脑血循环等方面有关。

3.1.2.2　一氧化碳

CO 与 NO 有许多相似的功能，如二者都是小分子气体，都能在胞浆中与可溶性鸟苷酸环化酶(GC)结合并使之激活，继而使细胞浆环磷酸鸟苷(cGMP)水平上升，在调节细胞功能和信息传递方面发挥着很重要的作用，其发挥作用的方式亦类似于 NO。血红素加氧酶(Heme oxygenase，HO)是血红素分解代谢过程中的限速酶，人体内的 CO 主要是由血红素氧化酶(HO)分解血红素产生。HO 有三种类型：氧应激诱导型 HO1、组成型 HO2 及尚未明确的 HO3。HO2 主要分布在中枢神经系统，其产生的 CO 在神经信号传递中起重要作用，与CO 发挥神经递质的作用密切相关。90 年代初，约翰霍普金斯大学 Solomon Snyder 实验室的研究生 Ajay Verma 发现 由 HO2 产生的 CO 的功能与神经递质相似[17]。2003 年，约翰霍普金斯大学的博士后研究人员 Darren Boehning 证明一种叫做 CK2 的酶可通过附加一个磷酸基激活 HO2[19]，而 CK2可被蛋白激酶 C 激活，只要神经元放电，蛋白激酶 C 就会被激活。之后，他还证明钙—钙调蛋白复合体在神经元活动时能瞬间激活 HO2[20]。当前对 NO 和 CO 神经递质作用的研究，已迅速发展成为生命科学前沿领域。

3.1.2.3　硫化氢

继内源性气体分子 NO、CO 被证实为气体类神经递质后，20 世纪 90 年代人们发现半胱氨酸代谢产生的气体 H_2S，对神经系统特别是海马的功能具有调节作用，同时还有神经保护剂的功能。H_2S 可以刺激神经细胞，升高细胞内环腺苷酸(Cyclicadenosine monophosphate，cAMP)水平，提高受体介导的兴奋性突触后电位，诱导海马的长时程增强效应，从而调节学习和记忆；诱发星形细胞产生钙波，从而介导神经元及星形胶质细胞间的信号传递；增加抗氧化剂谷胱甘肽水平、抑制和清除神经系统内的多种氧化性物质，从而起到保护神经元的作用。此外，H_2S 也参与了 Alzheimer 病、热性惊厥、脑卒中、Down's 综合征等神经系统疾病的病理生理过程[21,22]。越来越多的证据支持 H_2S 是第三种内源性神经递质，具有重要的生理意义，它与 CO、NO 在体内形成复杂的信号调节网络，在生命活动中起着特殊的作用。

神经调质与神经递质不同，它不直接触发所支配细胞的功能效应，只是调节神经递质在突触前的释放及突触后细胞的兴奋性，调制突触后细胞对神经递质的反应。神经调质间接地通过一系列生物化学过程来调制突触后神经元的活动，因而其作用起始时间较慢，持续时间较长，影响范围广泛。调质包括胺类和许多神经肽等。

神经递质和调质种类繁多，共存和共释放，使化学信号的传递非常复杂。它们分布在特定的神经通路或核团里，因此神经系统同时依靠神经回路和化学调制两种形式进行信息处理。目前研究并确定种类繁多的神经递质和调质的生物化学作用是亟待解决的重要问题。

3.2　生物化学的发展对临床神经病学的意义

3.2.1　利用神经生化对疾病原因和发病机制的探讨

3.2.1.1　神经递质、受体与神经疾病

随着化学突触和突触递质、受体以及多种影响它们的活性物质的发现，让神经生物化学的研究主要集中到对疾病的病理、神经递质和神经功能活动的研究领域中。运用生物化学机制针对神经系统某个部位化学结构的特点进行研究，有助于从本质上掌握疾病的产生机制。20 世纪 70 年代末应用 ^{125}I 标记的银环蛇毒作配体来探测乙酰胆碱烟碱样受体(AChR)的数量是对重症肌无力的发病机理的重大突破[23]。通过对突触、递质、受体的研究，人们对很多疾病的机制有了进一步的了解，例如黑质—纹状体的多巴胺系统对机体的一切运动活动起着重要作用，帕金森病就是由于 DA 递质的减少，导致黑质—纹状体胆碱能系统功能亢进；癫痫发作的强度与大脑皮层内，γ-氨基丁酸(Gamme-amiuo-butgric acid，GABA)含量的降低程度呈负相关；黑质、纹状体内 GABA 含量的减少在遗传性舞蹈病中起着重要作用。

3.2.1.2　突变基因与神经疾病

DNA 重组技术和基因工程的应用，人类基因组计划实施，使人们对神经系统遗传性疾病的发病机制有了更为深入地了解，而且发现了大量的致病突变基因。1986 年 Monaco 等应用分子生物学方法，在 DNA 水平上按遗传连锁的原则将 Duchenne

型肌营养不良症中抗肌营养不良蛋白基因定位于 Xp21.2，并通过分子生物学技术的改进在 Xp21 的缺陷方面测出了基因产物是一种肌膜蛋白的变异[24]。目前人们几乎对所有常见形式的肌营养不良症的基因定位和主要基因产物都了解得较为清楚[25]。Parkin 基因是由日本学者发现的，1997 年经连锁分析将此基因定位于 6q25.2~27，该基因的病理性突变可以导致 Parkin 蛋白功能障碍，使酶活性减弱或丧失，影响机体对蛋白质的调控和异常蛋白质的清除，在帕金森病的发病机制方面有重要作用。人们还发现 α-Synuclein 基因的突变与部分家族性帕金森病相关。老年性痴呆的发病机制与第 1、9、14、21 号染色体基因的突变或多型性有关，癫痫的疾病相关的基因分布在 21 号染色体上。20 世纪 80 年代研究者将 Huntington 舞蹈病致病基因定位于 4 号染色体短臂上，并发现病人 CAG 三核苷酸重复系列比正常人明显延长。此外，脊髓小脑共济失调症、Machado 病、强直性肌营养不良症和齿状核红核脑桥丘脑底核萎缩症等在一些特定致病位点上都存在 CAG 重复序列延长。

3.1.2.3 离子通道与神经疾病

分子生物学技术使人们加深了对神经胶质细胞认识，更多的了解了星形胶质细胞对神经元周围微环境的调节作用，少突胶质细胞和星形细胞在髓鞘生成中的作用以及轴索膜上离子通道在正常膜功能的维持方面所起的关键作用；同时明确了结上和结间传导功能的分子基础和补助性离子通道的概念，不同离子通道在膜上的相互关系，离子通道蛋白的合成和转运的分子机制等以及影响髓鞘生长的因子和趋化因子在髓鞘疾病中的作用。这些研究都为髓鞘发育不良和脱髓鞘疾病的发病机理提供了线索。

近年来，神经膜上离子通道结构和功能以及某些神经递质受体通道研究的进展让人们逐渐认识到钠、钾、钙、氯等离子通道基因突变与神经系统发作性疾病的相关性，这些研究使得以往许多发病机制不明的疾病有了许多线索，对发作性神经肌肉病、癫痫、偏头痛和自主神经疾病等的机制都有了比较深入的阐述。认识到一大组肌病与离子通道的障碍有关是基因研究的另一个重大进展。20 世纪 90 年代人们首先发现高钾性周期性麻痹与钠离子通道基因的突变有关，即在病人骨骼肌钠离子通道的基因上有明显的点突变[26,27]。之后又发现了多种神经肌肉病与离子通道异常有关。研究显示，各种类型的肌强直和周期性麻痹很可能与不同的钠离子和氯离子通道异常相关，其机制是离子通道基因发生突变时，通道孔上对钠离子或氯离子的传导性增高或减低，导致神经肌肉接点的传导功能出现暂时性的增强或者下降。90 年代后期开始，陆续发现了几种类型的癫痫发作与钾离子通道的异常相关，例如良性新生儿惊厥与钾离子通道基因 KCNQ2 和 KCNQ3 的突变相关；伴发高热惊厥的全身型癫痫可能和钠离子通道基因 SCN1A/SCN1B 的异常相关；常染色体显性遗传的夜间发作型额叶癫痫也可能和钙离子通道基因 CHRNA4 的突变相关[28]。目前研究已经证实家族性偏瘫型偏头痛与钙离子通道基因 CACNL1A4 上的 P/Q 亚基突变相关[29]。2005 年 Drenth 等报告了家族性红斑性肢痛与钠离子通道的 SCN9A 基因的突变有关[30]。

3.2.2 利用神经生化的手段辅助疾病的诊断

3.2.2.1 神经生化标志物

运用神经化学方法检测神经系统疾病状态时机体内的化学物质的变化，分析疾病与这些化学物质的关系，从而挑选出神经生化标志物并进行精确测定，反过来指导某些疾病的诊断。α-synuclein 蛋白是帕金森病神经元内出现的一种蛋白包涵体结构—路易体的主要组成成分，脑多巴胺转运体的多少反映了黑质—纹状体通路多巴胺能神经元的数量及功能，这两者都是诊断帕金森疾病的重要神经生化标志物[31]。Aβ 来源于淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein，APP)是 Alzheimer 氏病神经病理学的特征，在 CSF 和血液中都能检出，因此是 Alzheimer 氏病的首选标志物[32]。一些研究还报道 Alzheimer 氏病患者血小板 APP 异构体比值(Ratio of platelet APP forms，APPr)较正常对照组和非 Alzheimer 氏病型痴呆明显降低，而他汀类药物能改善 Alzheimer 氏病患者认知功能同时明显升高血小板 APPr，提示血小板 APPr 既可以作为 Alzheimer 氏病的诊断指标，又可以作为疗效评价指标[33,34]。此外，tau 蛋白、羟基胆固醇、血浆 ApoE 水平、细胞因子、神经生长因子、TNF-α、黑色素转运蛋白和高 Hcy 血症等均与 Alzheimer 氏病的发生发展有着密切的联系，可作为 Alzheimer 氏病诊断的辅助参考指标[35]。为了寻找诊断肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis，ALS)的生物学标记，研究者用蛋白组学方法从患者血清、肌肉、脑脊液和尿液中寻找特异性化学物质。在第 18 届 ALS 会议上匹兹堡大学 Ryberg 报道他们通过高效液相色谱—串联质谱联用法鉴别出特异蛋白包括嗜铬粒蛋白 B、SPARC 样蛋白 1、脑酸溶性蛋白 1(Brain acidsoluble protein1，BASP1)、血浆铜蓝蛋白、丛生蛋白、血管紧张素原、补体 C1 和 2 个胰岛素样生长因子结合蛋白在 ALS 患者脑脊液中具有特殊改变[36]。Lynch 等研究人员收集了 65 名卒中病人及 157 名对照者的血样，分析了 26 种缺血相关的标志物。根据单一回归分析，4 种标志物与卒中(脑缺血症状持续，超过 24h)高度相关，它们分别是神经胶质活性标志物(S100β)、2 种炎症标志物(基质金属蛋白酶 -9 和血管细胞粘附分子)以及血栓形成标志物(von Willebrand 因子)。这些血液中的标志物有助于急性脑缺血的诊断[32]。

3.2.2.2 分子水平的诊断指标

随着分子生物技术的发展，遗传连锁分析、分子探针技术、聚合酶链反应、基因芯片等已经应用于神经系统疾病的诊断，从分子水平上寻找确诊疾病的指标。通过这些技术可以探测人体内早期的疾病信息，从而将病变扼杀在分子状态，这就为疾病的早诊断、早治疗创造了条件。人们利用遗传病基因连锁的原则，发现了营养不良性肌强直和 ABOsecretor 和 Lutheran 血型相连锁(19p)，遗传性运动感觉型神经病(Charcot-Marie-Tooth 病)和 Duffy 血型相连锁(1q)，结节性硬化也和 ABO 血型相连锁(9q)等，由此推测出这些疾病的突变基因所在的位点，进一步辅助疾病的诊断[23]。研究者现已能用基

因探针来诊断糖原贮积症和鞘脂贮积症等遗传代谢疾病。国内一些学者还将分子探针技术与 PET 结合起来开发出新型的探针分子，应用于阿尔茨海默病诊断，成为阿尔茨海默病早期阶段最敏感、最可靠的一项检测技术[38]。聚合酶链式反应(PCR)自 1985 年问世以来，便以惊人的速度渗透到分子生物学各个领域，同时也对促进了神经病学的发展。PCR 技术已应用于许多神经系统感染性和遗传病等疾病的诊断中。随着人类基因组计划的完成，基因芯片技术在医学各个领域已显示出巨大的发展潜力与应用价值。基因芯片已有产品问世，广泛地应用于疾病的诊断与预测。我国目前有很多关于基因芯片快速诊断中枢神经系统感染和其它疾病的报道。近年来，基因诊断越来越受到人们的重视，已成为某些疾病诊断的金标准，如基因检测发现 PMP22 基因缺失是诊断遗传性压迫易感性神经病的金标准。

3.2.3　利用神经生化的成果指导疾病的治疗和预防

研究者们利用神经生化技术，了解疾病的病因病机的同时，也找到了疾病治疗的靶点；并且随着生物化学的革新和发展，对疾病的认识越来越深入达到分子水平，从而研发出新的治疗药物、治疗方法和预防手段。

3.2.3.1　神经递质的治疗作用

科学家先发现多巴胺是一种重要的神经递质，揭示了多巴胺对于运动控制的重要性，并发现了黑质—纹状体系统、中脑—边缘系统以及下丘脑—灰结节系统的多巴胺通路，这才逐渐发现和研制成功治疗帕金森病的左旋多巴，治疗精神分裂症的多巴胺受体阻断药，和改善抑郁症的多巴胺前体左旋多巴等药物。左旋多巴在 70 年代中期成为治疗帕金森病的首选药物。尽管左旋多巴在减轻病人帕金森氏综合症的症状和体征方面的临床效果有些不尽人意，但其临床疗效仍是其它药物和外科手术所无法比拟的[39]。

3.2.3.2　神经营养因子的治疗作用

神经科学的研究表明神经营养因子是选择性调节周围神经和中枢神经系统神经生长和存活的一类蛋白质，是神经元细胞增殖、分化和存活所必需的一大类因子。他们对中枢神经系统多种类型神经元的生长、发育、分化、维持和损伤修复等方面都具有重要作用。神经营养因子可以促进神经细胞的生存、生长、分化及存活并维持其功能的执行，预防由于损伤、毒素及病理性改变所导致的神经元细胞退行性病变，对中枢神经系统的可塑性及其损伤后的再生修复也起着重要作用。神经营养因子对神经系统疾病的治疗作用已成为当前神经科学领域研究的热点课题。神经营养因子能提高出现认知损伤的老年大鼠的胆碱乙酰转移酶(Choline acetyltransferase，ChAT)水平，增加存活胆碱能神经元的功能，防止或抑制各种损害引起的神经元死亡；其不足、缺乏或失常均可能导致神经系统某些疾病的发生，或老年性神经系统的退行性变，或神经系统损伤后神经再生的失败。人们将它们用于治疗中枢神经系统退行性疾病，如早老性痴呆、帕金森病、脊髓侧索硬化症取得一定的疗效[40]。从神经营养因子角度研究痴呆的治疗是目前痴呆研究的方向[41]。胶质细胞源性神经营养因子在体内能预防多巴胺能神经元的退行性病变，这一点对于治疗多巴胺代谢紊乱性疾病如帕金森氏病具有重要的临床意义[42]。研究人员发现，直接在中枢神经系统输入血管内皮生长因子，可明显改善 ALS 大鼠模型的预后，从而为 ALS 治疗提供了一个新的发展方向[43]。美国俄亥俄州立大学研究者应用神经营养因子 3(Neurotrophin-3，NT-3) 进行一项随机对照临床试验。研究者给 4 例腓骨肌萎缩症患者皮下注射递增剂量的 NT-3，每周 3 次，共 28 周。结果显示，该治疗可使患者感觉神经纤维功能改善，腓肠神经活检可见髓鞘增厚。这可能与 NT-3 可增加雪旺细胞数量，改善神经功能有关[44]。脑缺血后触发了一系列病理生理和生物化学的反应，包括激活细胞膜的钙通道、兴奋性神经递质的摄取、氧自由基的释放、一些酶的激活等，产生的炎性因子的级联反应均会增加缺血大脑的损伤，一些神经保护因子可以阻断细胞死亡通路中的某些环节从而成为卒中病人有潜力的治疗方法[45]。

3.2.3.3　神经激素的治疗作用

下丘脑作为神经—内分泌的高级整合中枢，能分泌多种神经内分泌激素和肽类物质。通过对下丘脑多种神经肽类的深入研究，人们对各种神经疾病的发病机制有了更深入的认识，并且开发出许多治疗神经疾病的药物。例如，生长激素具有增加蛋白质合成、降低脂肪分解之功能，在正常人群中的作用已被证实，在肌病特别是强直性肌营养不良症的治疗中部分有效[46]。神经激素的研究极大的丰富与充实了神经生物化学的内容。

3.2.3.4　基因治疗

分子生物学、分子遗传学的发展，使人们对多种神经系统疾病的相关基因基础有了新的认识，加之基因工程技术的不断突破，极大地推动了神经系统疾病的基因治疗进展。基因治疗为多种神经系统遗传性和获得性疾病的治疗带来了新的希望。有关中枢神经系统的基因治疗研究已涉及若干种疾病，多属于实验室研究阶段，少数已进入临床试验并显示了良好应用前景。Davidson 等利用一种病毒载体将小片断的遗传物质(siRNA)传递到小鼠的脑细胞中，这些载体传递的遗传物质通过 RNA 干扰抑制了致病性的脊髓小脑共济失调Ⅰ型(Spinocerebellar ataxia 1，SCA1)基因。携带 SCA1 基因的小鼠接受基因治疗后，其运动和协调性均表现正常。这种基因疗法还可以保护大脑细胞不被疾病破坏，并且能预防细胞内形成蛋白质沉淀。研究提示活体小鼠大脑接受基因治疗能预防由某些遗传性神经退行性疾病所导致的病症和神经损伤[47]。Verma 等人研究发现 ApoE2 基因治疗能够使基因工程方法培养的 Alzheimer 氏病的小鼠大脑海马回的 β 淀粉样物质的沉积减少 30%到 50%，而 β 淀粉样物质的沉积正是Alzheimer 氏病的标志[48]。2007 年，美国 Neurologix 公司公布了关于帕金森氏病的基因治疗Ⅰ期临床研究结果，他们以腺相关病毒(AAV)作为载体，在注射局部定点表达抑制基因—谷氨酸脱羧酶 GAD 基因，对 12 名帕金森氏病患者进行治疗。研究结果显示这种疗法完全没有副作用，患者临床症状明显改善，而且 PET 扫描证实大脑细胞的异常代谢也有所改进。这是第

一个直接注射基因药物于病人脑细胞的神经退行化病变的疗法[48]。基因治疗作为医学发展史上的一次革命，虽然面临着很多困难，但其发展前景是乐观的，终将会为人类重要疾病的治疗带来极大的益处。

4 未来展望

神经生物化学的发展为推动神经病学的发展做出了巨大的贡献，尤其是近几十年在细胞和分子水平取得了众多的研究成果。依托神经生物化学，人们认识了神经系统的化学成分以及代谢过程，了解了神经递质的合成、维持、释放及其与受体的相互作用，明确了若干神经系统疾病的致病基因，开创了一系列有效的治疗药物和治疗手段。诚然，目前还存在很多亟待解决的问题，需要广大神经病学专家的携手努力。神经系统的结构和功能是自然科学中最具挑战性的课题，也是神经生物化学的根本任务和目标。现在可以说没有哪一门科学研究对人类的重要性能超过对神经系统的研究，揭示神经系统尤其是人脑的奥秘是当代和未来自然科学所面临的最大挑战。科学发展到今天，各门基础科学相继取得了重大进展，分子生物学异军突起成为 21 世纪生命科学研究最重要的领域，而神经系统这个自然界最复杂的系统也自然而然地成为科学家们关注的焦点。随着医学科学的发展，使现在治疗和预防诸如心血管系统疾病、癌症、内分泌失调以及先天性代谢疾病方面取得了较大进展，使得神经系统疾病日益突出，如何有效地预防、诊断和治疗神经系统的各种疾病成为社会迫切需要解决的首要问题。神经生物化学如何依靠分子生物技术平台解决神经系统的问题，成为了神经科学家关注的热点。可以预见，神经生物化学的发展前景将无比辉煌。

参 考 文 献

[1] 郑 集.现代生物化学的起源和发展概要[J].生命的化学，1986；6(5)：30.

[2] Coley NG. Medical chemists and the origins of clinical chemistry in Britain[J]. Clin Chem，2004；50(5)：961-972.

[3] 薛启冀.从诺贝尔奖获奖题目看神经生物学的进展[J]. 中国现代神经疾病杂志，2007；7(5)：403-406.

[4] 韩济生.20 世纪神经科学发展中 10 项诺贝尔奖成就简介[J]. 生理科学进展，2001；32(2)：187-190.

[5] Aloe L. Rita Levi-Montalcini:the discovery of nerve growth factor and modern neurobiology[J]. Trends Cell Biol，2004；14(7)：395-399.

[6] 赵育海.Huntington 舞蹈病发病机制及治疗新进展[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册，2001；28(3)：191-195.

[7] 贾 芳，彭蜀晋.神经化学及其研究进展[J]. 化学教育，2007；28(9)：2-4.

[8] 张 朗，宋焱峰，侯一平，等.磷脂酰胆碱对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响[J]. 营养学报，2007；29(1)：20-22.

[9] Yu Z，Sawkar AR，Whalen LJ，et al.Isofagomine- and 2，5 -anhydro-2，5 -imino - D -glucitol- based glucocerebrosidase pharmacological chaperones for Gaucher disease intervention [J]. J Med Chem，2007；50(1)：94-100.

[10] 肖 波，肖 岚.GM1 和 GM2 神经节苷脂沉积症[J]. 中华神经科杂志，1997；30(1)：23-26.

[11] Fernandes Filho JA，Shapiro BE.Tay-Sachs disease[J]. Arch Neurol，2004；61(9)：1466-1468.

[12] Gravel RA，Kaback MM，Proia RL，et al.The meta bolic and molecular bases of inherited disease[M].8th ed.New York：McGraw-Hill，2001.3827-3876.

[13] Schröder M，Klima H，Nakano T，et al.Isolation of a cDNA encoding the human GM2 activator protein[J]. FEBS Lett，1989；251(1-2)：197-200.

[14] Cordeiro P，Hechtman P，Kaplan F.The GM2 gangliosidoses databases：allelic variation at the HEXA，HEXB，and GM2A gene loci [J]. Genet Med，2000；2(6)：319-327.

[15] 侯 琳，Kous O.GM2 神经节苷脂沉积症发病的分子机理研究[J]. 中华医学遗传学杂志，2003；20(2)：103-106.

[16] 姚景莉，丁卫祥.Refsum 综合征[J]. 临床神经病学杂志，1994；7(4)：247.

[17] Verma A，Hirsch DJ，Glatt CE，et al.Carbon monoxide：a putative neural messenger[J]. Science，1993；259(5143)：381-384.

[18] Garthwaite J，Charles SL，Chess Williams R.Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain[J]. Nature，1988；336(6197)：385-388.

[19] Boehning D，Moon C，Sharma S，et al. Carbon monoxide neurotransmission activated by CK2phosphorylation of heme oxygenase-2[J]. Neuron，2003；40(1)：129-137.

[20] Boehning D，Sedaghat L，Sedlak TW，et al. Heme oxygenase-2 is activated by calcium-calmodulin[J]. J Biol Chem，2004；279(30)：30927-30930.

[21] 刘祥琴，晏 勇.神经系统中内源性硫化氢的研究进展[J]. 生理科学进展，2007；38 (2)：177-180.

[22] 张礼星，王晓霞，宋水江，等.内源性气体硫化氢在中枢神经系统中的作用[J]. 细胞生物学杂志，2006；38(3)：434-436.

[23] 薛启冀.分子神经生物学与神经病学的联系[J]. 中华神经精神科杂志，1995；28(1)：46-47.

[24] Kaplan JC，Fontaine B.Neuromuscular disorders：gene location [J].Neuromusc Disord，1997；7(8)：1-12.

[25] 吕传真，陈向军.肌营养不良症研究现状与展望[J]. 中华神经科杂志，1999；32(3)：133-134.

[26] Mcclatchey AI，Mckenna-Yasek D，Cros D，et al.Novel mutations in families with unusual and variable disorders of the skeletal muscle sodium channel[J].Nat Genet，1992；2(2)：148-152.

[27] 郭秀海，吴卫平，丁素菊，等.家族性高钾型周期性麻痹的 SCN4A 基因突变[J]. 中华神经科杂志，2005；38(4)：228-231.

[28] 薛启冀.神经系统发作性疾病与膜通道异常[N]. 中国医学论坛报，2005；12，15.

(下转第 13 页)

[5] Centers for Disease Control and Prevention.Intrauterine West Nile virus infection—New York,2002[J]. JAMA,2003;289(3):295-296.
[6] Bowen RA,Nemeth NM. Experimental infections with West Nile virus[J]. Curr Opin Infect Dis,2007;20(3):293-297.
[7] Nash D,Mostashari F,Fine A,et al.The outbreak of West Nile virus infection in the New York city area in 1999[J]. N Engl J Med,2001;344(24):1807-1814.
[8] Hayes E,Gubler D.West Nile Virus:Epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States[J]. Annu Rev Med,2006;57:181-194.
[9] 张久松,张泮河,高玉然,等.西尼罗病毒外膜蛋白的表达及其抗原性鉴定[J].中华微生物学和免疫学杂志,2006;26(12):1102-1103.
[10] 姜 焱,张常印,王凯民,等.检测马西尼罗热病毒抗体的重组E蛋白-ELISA的建立[J]. 农业生物技术学报,2007;15(2):323-326.
[11] 姜 焱,侯玉峰,张常印,等.马西尼罗热病毒E蛋白部分基因在大肠杆菌中的表达[J]. 微生物学通报,2007;34(1):101-104.
[12] 罗招凡,丁鹤林,刘建伟.SYBR Green I 荧光定量PCR检测西尼罗病毒[J]. 中华医院感染学杂志,2007;17(8):1031-1034.
[13] 魏 荣,王志亮,李其平.在中国可以传播西尼罗河病毒的蚊虫种类[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2004;15(1):65-66.
[14] Lanciotti RS,Kerst AJ,Nasci RS,et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes,and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay[J]. J Clin Microbiol,2000;38(11):4066-4071.
[15] Papin JF,Vahrson W,Dittmer DP.SYBR green-based real-time quantitative PCR assay for detection of West Nile virus circumvents false-negative results due to strain variability[J]. J Clin Microbiol,2004;42(4):1511-1518.

(上接第 7 页)

[29] 何玉琴,吴宜富.P/Q 型钙通道 α1 亚基基因 CACNA1A 突变与偏头痛[J].国外医学脑血管疾病分册,2005;13(6):49-52.
[30] Drenth JP,te Morsche RH,Guillet G,et al.SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gat ed sodium channels[J]. J Invest Dermatol,2005;124(6):1333-1338.
[31] Rachakonda V,Pan TH,LE WD.Biomarkers of neurodegenera tive disorders:how good are they[J]. Cell Res,2004;14(5):347-358.
[32] 乐卫东,陈 晟.阿尔茨海默病生物学标记和早期诊断研究进展[J]. 老年医学与保健,2005;11(4):202-205.
[33] Padovani A,Pastorino L,Borroni B,et al. Amyloid precursor p rotein in platelets:a peripheral marker for the diagnosis of sporadic AD[J]. Neurology,2001;57(12):2243-2248.
[34] Colciaghi F,Marcello E,Borroni B,et al.Platelet APP,ADAM 10 and BACE alterations in the early stages of Alzheimer disease [J]. Neurology,2004;62(3):498-501.
[35] 陈兴泳,唐洲平,唐荣华.早期诊断 Alzheimer 病的血液生物学标志物研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2007;20(6):475-476.
[36] Byberg H,An J,Darko S.characterization of the CSF proteome by mass spectrometry to discover peptide biomarkers for ALS[A]. Ses sion 8C clinical genetics and biomarkers [C]. Lateral Sclerosis,2007;8:50-54.
[37] Lynch J,Blessing R,White W,et al.Novel diagnostic test for acute stroke[J]. Stroke,2004;35(1):57-63.
[38] 郭 喆,张锦明.阿尔茨海默病的放射性分子显像探针研究进展[J]. 国际放射医学核医学分册,2006;30(4):199-202.
[39] Katzenschlager R,Lees AJ.Treatment of Parkinson's disease: l evodopa as the first choice[J]. J Neurol,2002;249(s2):II19-24.
[40] Schulte-Herbrüggen O,Braun A,Rochlitzer S,et al.Neurotrop hic factors-a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsy chiatric and neuroimmunological diseases[J]. Curr Med Chem,2007;14(22):2318-2329.
[41] 柯荔宁,王 玮,康仲涵.几类神经营养因子在血管性痴呆治疗中的应用前景[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2005;26(2):169-171.
[42] 李鸿钧,马雁冰.胶质细胞源性神经营养因子家族研究进展 [J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2002;23(2):115-117.
[43] Storkebaum E,Lambrechts D,Dewerchin M,et al.Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS[J]. Nat Neurosci,2005;8(1):85-92.
[44] Sahenk Z,Nagaraja HN,McCracken BS,et al.NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse mod els and in patients[J]. Neurology,2005;65(5):681-689.
[45] 杜 丽,牛争平.靶向神经营养因子在缺血性脑血管病中的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007;5(2):149-151.
[46] Moxley RT.Potential for growth factor treatment of muscle disease[J]. Current Opinion in Neurol,1994;7(5):427-434.
[47] Xia H,Mao Q,Eliason SL,et al.RNAi suppresses polyglutamine-i nduced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia[J]. Nat Med,2004;10(8):816-820.
[48] Dodart JC,Marr RA,Koistinaho M,et al.Gene delivery of hum an apolipoprotein E alters brain Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005;102(4):1211-1216.
[49] Kaplitt MG,Feigin A,Tang C,et al.Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus(AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease:an open label,phase I trial[J]. Lancet,2007;369(9579):2097-2105.