DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.04.043

综述

文章编号:1000-5404(2000)04-0400-03

神经营养因子的作用模式

Action modes of neurotrophic factors

杨青峰[1] 综述,范 明[2],万选才[3] 审校 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第三研究室,重庆 400042;[2] 军事医学科学院基础医学研究所,北京 100850;[3] 中国医学科学院/中国协和医科大学基础医学研究所,北京 100005)

广义的神经营养因子,除了 NGF 家族外,还有 CNTF 相关因子家族、多种生长因子(PDGF、EGF、IGF、TGF、FGFs 等)、白介素等。它们在神经系统的发生、发育过程中起着重要作用,可促进神经细胞的存活、增殖、分化及功能表达。它们广泛分布于神经组织和周围靶组织中,通过靶源性、自分泌、旁分泌方式或某种其它模式,按特定的时空顺序,作用于相应的神经细胞群,发挥其神经营养作用。现就有关神经营养因子的分泌和作用方式作一简要综述。

1 靶源性的作用方式

我们知道,发生中的神经系统,神经细胞大量增殖,由于没有靶组织的联系,大量神经细胞发生程序化死亡,只有部分拥有靶细胞分布的神经细胞才得以存活下来。未成熟的神经细胞,轴突损伤后,靶源性神经营养因子供应终断,亦可导致神经细胞的大量死亡。外源性的神经营养因子可促进神经细胞的存活,减少神经细胞的自然死亡与诱导死亡[1]。已经证明,靶组织产生的神经营养因子,通过轴突末端受体介导,沿神经细胞轴突逆向运输到达胞体,对神经细胞存活、分化、功能表达,起着至关重要的作用。远距离的投射神经元,如基底前脑胆碱能神经元,脊髓前角细胞,背根节细胞等均从靶组织中得到相应的 NGF 家族成员[2,3]。LIF 选择性地定位于交感胆碱能神经元的靶组织-足底汗腺,并诱导相应的交感能神经元向胆碱能分化,亦充当靶源性神经营养因子作用。GDNF 在中脑多巴胺能神经元的靶组织纹状体及运动神经元靶组织-骨骼肌中表达,提示 GDNF 可能作为多巴胺能和运动神经元的靶源性神经营养因子,并且已经得到了证实[4]。

2 神经营养因子的自分泌

近年来研究发现,作为神经营养因子效应细胞的神经细胞,其本身亦具有产生神经营养因子的能力,即神经营养因子的自分泌作用。自分泌的概念源于神经营养因子与其受体在神经元的重叠分布。原位杂交和免疫组化发现,在发育或成年动物的中枢神经细胞或外周神经节细胞,均有神经营养因子的表达,并与其受体共同定位于同一神经细胞[2,3]。

2.1 NGF 家族成员在神经元中的表达

Miranda 1993 年发现,发育期的前脑、皮层、海马神经元均有 p75 mRNA 与 NGF、BDNF、部分 NT-3 mRNAs 的共同表达,但在基底前脑、下丘脑神经元仅有 p75 的表达,几乎没有 NGF、BDNF、NT-3 mRNA 的共同表达。Trks 受体与相应的因子,如 TrkA 与 NGF、TrkB 与 BDNF mRNAs,在不同发育阶段的皮层、海马、纹状体、下丘脑均有表达。Kolaia 1993 年同样报道了海马、皮层神经细胞 BDNF 与 TrkB mRNA 的共同定位。Zhou 1994 年报道,NT-3 阳性神经元亦广泛分布于前脑(包括椎体细胞、隔核、斜角带、嗅原始皮层、苍白球、卡哈小岛)、海马 CA1、CA2 及部分 CA3 锥体细胞、齿状回颗粒细胞、终纹床核、三叉神经中脑核、小脑普肯野氏细胞、深层小脑核。交联研究表明[5],几乎在所有的发育阶段,均见 NT-3 与 TrkC mRNA 在视网膜、外侧膝状体、上丘、皮层的共同表达。新近用高灵敏的 RNA 酶保护试验在过去认为没有 NGF 表达的前脑基底胆碱能神经元中亦发现有 NGF mRNA 的表达[6]。

在外周,胚胎大鼠颅神经节包括结节状神经节、颈上神经节、膝状神经节、岩部神经节以及背根节,胚胎及成年小鼠背根节,成年小鼠交感节,均有 BDNF、NT-3 mRNAs 的表达。成年大鼠背根节,成年小鼠三叉神经节,岩部神经节均表达 BDNF mRNA,而这些神经元几乎都表达各种 Trks 受体[7]。

皮层海马神经元可表达一个以上的神经营养因子:如 NGF、NT-3 mRNAs 在皮层和皮层下板、嗅皮层、海马等区域都有共同表达。前脑胆碱能神经元的皮层海马投射区亦存在 NGF、BDNF mRNAs 的共同表达。两个以上的因子于同一细胞的表达,揭示不同因子在某一特定阶段的特殊作用。而海马皮层 BDNF/NGF 神经元合成的 NGF 可能充当基底前脑胆碱能神经元的靶源性神经营养因子,而同一细胞的 BDNF 可能通过自分泌参与局部作用模式。因为 TrkA 存在于基底前脑胆碱能细胞,而不存在于海马、皮层投射区,而 BDNF、TrkB 则广泛存在。

2.2 NGF 家族成员表达的变化与调节

癫痫活动可诱发海马、齿状回 NGF、BDNF mRNAs 表达的增加[8]。海马内注射内源性兴奋性神经毒 QUIN,可诱发癫痫和延迟性神经细胞的变性。原位杂交结果表明,海马锥体细胞 BDNF mRNA 增加,齿状回 NGF、BDNF mRNAs 均增加,而 NT-3 mRNA 降低,12 h 后消失,4 d 后又回到基线水平。而在注射点 1~2 mm 范围内却相反,未见 NGF、BDNF mRNAs 的升高,而 NT3 mRNA 在 12 h 后可见升高,并延续到 QUIN 注射 4 d 后。非竞争性的

作者简介:杨青峰(1965—),男,重庆市人,博士,副研究员,主要从事肿瘤免疫、神经损伤修复方面的研究,发表论文 30 余篇。电话:(023)68757348

收稿日期:1999-04-30;修回日期:1999-06-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

NMDA 拮抗剂 MK-801 提前 30 min 预处理，可部分阻止对侧海马 BDNF、NGF mRNAs 的升高和 NT-3 mRNA 的降低。但不能防止局部 NGF、BDNF mRNAs 的下调。AMPA/Kainate 拮抗剂 NBOX 则不会对 QUIN 的 NGF、BDNF 效果产生影响，虽然它可部分防止对侧 NT3 mRNA 的减少。

Blochl[9] 将 NGF 基因转染培养的海马脑片和海马神经元，在体外观察了 NGF 的表达。KCl、藜芦定、谷氨酸盐、卡巴可可激发神经元活动依赖的 NGF 的释放，用 N-甲基-葡糖胺取代培养基中 90%的 Na^+，可减少 NGF 的释放。KCl、藜芦定激发的 NGF 释放，可被河豚毒素所抑制。而谷氨酸盐诱导的 NGF 对河豚毒素不敏感，但是 Na+依赖的谷氨酸盐的效果能被 AMPA 受体的拮抗剂 GYK152644 所抑制，但不能被 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 所抑制，但不能被 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 所抑制。活动依赖的 NGF 的释放，不依赖于细胞外的 Ca^{2+}，但对细胞内 Ca^{2+} 螯合剂 BAPTA/AM 敏感；相反，细胞内 Ca^{2+} 池内 Ca^{2+} 的移动（由咖啡因，Thapsigaragin 引起），可模拟去极化效果。温度阻断（15℃）或河豚毒素将减少 NGF 基本释放量的 50%，两者相结合可减少其释放量到检测线以下，表明基本释放量有固有的和可调节的成分。

其它各种类型的损伤，包括缺血、低血糖、创伤均可导致皮层、海马神经元中，NGF、BDNF、NT-3 及其受体 TrkB、TrkC 的明显变化，通常亦是 NGF、BDNF、TrkB、TrkC mRNAs 表达增加，NT3 表达降低[10]。

2.3　非 NGF 家族神经营养因子在神经元中的表达

CNTF 广泛的神经营养作用源于 CNTFRα 在神经系统的广泛分布。在中枢神经系统的皮层、海马、丘脑、黑质、脑干核团、室管膜下神经细胞及脊髓前角细胞，以及外周神经节细胞均有 CNTFRα 的表达。新近发现，CNTF 及其 mRNA 亦广泛分布于这些区域的神经细胞和星形胶质细胞中[11]。

FGFs 的效应细胞亦广泛分布于中枢神经系统和周围神经节中，包括皮层、海马、小脑、视网膜、隔区神经细胞及脊髓前角细胞，以及外周交感感觉神经节细胞。同样，FGFs 亦广泛分布于这些细胞中。aFGF 主要在各级运动神经元和中脑感觉神经元中表达，基底前脑胆碱能神经元、尾状核、黑质神经元中亦表达 aFGF，皮层海马中亦有少量神经元表达 aFGF；而在非神经细胞中无 aFGF 的表达。bFGF 主要分布在胶质细胞中，但在海马 CA2 区神经元，扣带皮质中亦可见 bFGF 的表达。

IL-1 受体在海马锥体细胞、齿状回颗粒细胞、后脑前背侧核、缝际背核 5-HT 能神经元、小脑普肯野氏细胞、正中隆起、垂体前叶细胞中表达。而 IL-1β 似的免疫反应物质则位于皮层、室周核、室旁核、弓状核、正中隆起、下丘脑后内、外侧核、下丘脑后核及培养的交感神经元、小脑颗粒细胞中。同时在嗅球、小脑、齿状回颗粒细胞、海马锥体细胞、下丘脑腹内侧核等可见 IL-1β mRNA 与 IL-6 mRNA 的共同表达[12]。可见，在海马锥体细胞、齿状回颗粒细胞、正中隆起存在 IL-1β 与其受体的重叠分布。

CNTF、FGFs、IL-1 均缺乏信号肽，不能直接从细胞中分泌出来，只有在损伤情况下，才能从受损细胞中释放出来，即以病变因子（Lesion factor）形式释放出来；也可能存在某种未知的分泌方式。

对于可分泌的非 NGF 家族神经营养因子，已经取得的研究结果如下：PDGF-A 链及其 mRNA 广泛分布于胚胎及成年小鼠的中枢及外周神经系统神经元中，具有明显的自分泌倾向，它可能同时参与胶质细胞的增殖与分化；EGF 除能维持胚胎纹状体细胞增殖、分化与成熟外，亦在发育及成年白化病大鼠苍白球结构中大量表达，可能作为神经递质或调质参与锥体外系活动的调节；IGF-1 亦能维持脑脊髓神经元的存活，同样，IGF-1 mRNA 亦在不同发育阶段中的大鼠脑中表达，IGF-1 mRNA 大多定位于成熟的感觉投射神经元、小脑延迟系统及皮层非椎体细胞，可能与神经元的分化有关。$TGF\beta_{1,2,3}$ 在发育过程的小鼠神经系统中有明显分布，$TGF\beta_1$ 主要定位在神经嵴来源的细胞，$TGF\beta_{2,3}$ 在神经元的核周及轴突亦有共同定位[13]。

3　神经营养因子的旁分泌

3.1　神经元-神经元作用方式

神经元自分泌的各种神经营养因子，一方面作用于自身受体，另一方面，它亦可作用于邻近的神经元发挥其旁分泌作用。小脑颗粒细胞的存活可能依赖普肯野氏细胞的某种神经营养因子（aFGF 或 EGF、BDNF、NT-3）；背根节细胞中 NT-3 阳性神经元可能带有 BDNF 的 TrkB 受体，邻近 BDNF 阳性神经元可能带有的 NT-3 的 TrkC 受体，这些都可以理解为神经元之间的旁分泌作用[14,15]。

3.2　星形胶质细胞-神经元作用方式

星形胶质细胞是神经元最重要的支持细胞，在功能上与神经元相互依赖，并通过各种分子信息影响神经元的存活、迁移、分化与功能表达。在这些分子信号中，包括多种类型的神经营养因子。已经证明星形胶质细胞源性的神经营养因子有：NGF、CNTF、FGFs、EGF、PDGF、TGF、GDNF 等，它们在正常或损伤情况下对邻近神经元发挥旁分泌作用[13]。

3.3　小胶质细胞-神经元作用方式

小胶质细胞亦是神经营养因子旁分泌的重要来源。小胶质细胞除能产生 TGFβ、PDGF、EGF、aFGF、bFGF 外，RT-PCR 及原位杂交均表明小胶质细胞或脑内巨噬细胞在体内体外均能表达各种 NGF 家庭成员包括 NGF、BDNF、NT-3、NT-4/5 等，但不同脑区的小胶质细胞存在明显的异质性，在皮层、苍白球、髓质区小胶质细胞同时表达 OX-42（小胶质细胞标志）和 NT-3，而室管膜、外囊、脉络膜丛、脑膜中的小胶质细胞仅表达 OX-42，而不表达 NT-3。推测有些小胶质细胞专职发挥防卫功能，参与抗原逞递，发挥吞噬和细胞毒作用；而另一些小胶质细胞则通过分泌神经营养因子发挥其旁分泌作用，影响星形胶质细胞和神经元的存活、分化与功能表达[16]。

3.4　其它

少突胶质细胞、血管内皮细胞、外周雪旺氏细胞均有产生多种神经营养因子的能力，它们亦可通过旁分泌作用对神经元产生多种影响。已经证实在雪旺氏细胞中表达的神经营养因子有 NGF、BDNF、CNTF、LIF、IL-1，它们在脊髓前角和背根节细胞的正

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

常发育、损伤修复和神经再生中起重要作用。

4 其它作用模式

很多类型的神经元依赖上级神经元的传入信息而存活，顺向运输的神经递质包括神经肽除了能传递神经冲动外，也发挥某种神经营养活性，阻断这种信息流则可能引起顺行性变性。研究还发现，外源性神经营养因子包括 NGF、BDNF、NT-3、IGF-1、bFGF注入 15～16 d 鸡胚眼球后，也可沿视网膜节细胞轴突顺行运输到轴突末端，再经跨突触转运后到达下一级视顶盖各层神经元。同时，视网膜细胞自身有合成和释放 bFGF的能力；原位杂交亦发现视网膜细胞可表达 NT-3 mRNA[17,18]。以上结果表明视网膜节细胞可能通过分泌并远距离的顺向运输某种神经营养因子来影响其靶细胞－视顶盖神经元。

5 小结

远距离的投射神经元，可能接受更多的靶源性神经营养因子，而局部回路神经元则有更多的自分泌和旁分泌因子参与其结构与功能的维持。远距离的投射神经元，多同时具有 Trks 和 p75 受体，而局部回路神经元则仅表达 Trks 受体，提示靶源性的作用方式与局部作用方式可能具有不同的信号转导机制和功能意义。自分泌和旁分泌可能促进神经元的分化与存活，而靶源性因子还可促进突触形成并建立功能联系。自分泌和旁分泌可能在损伤和应激状态下更具作用，因为它们更近更及时[19]。自分泌并顺向远程运输的神经营养因子亦可能影响其靶神经元的存活与功能状态。对于某些类型的神经元如脊髓运动神经元、背根节神经元同时存在多种神经营养模式，它们可能在不同的时空状态下发挥作用[20]。神经元与靶细胞之间，神经元与神经元之间，神经元与胶质细胞或周围邻近细胞之间，通过各种神经营养因子的作用，构成了一个立体的复杂的网络系统。

关键词：神经营养因子；靶源性；自分泌；旁分泌
中图法分类号：R349.32 文献标识码：A

参考文献：

[1] Sariola H, Sainio K, Arumae U, *et al*. Neurotrophins and ciliary neurotrophic factor：their biology and pathology[J]. Ann Med, 1994, 26(5)：355－363.

[2] 杨青峰，范 明，万选才．神经营养素家族信号转导研究进展[J]．生理科学进展，1997，28(3)：209

[3] Bibel M, Hoppe E, Barde Y A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75NTR[J]. EMBO J, 1999, 18(3)：616－622.

[4] Oppenheim R N, Houenou L J, Johnson J E, *et al*. Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF[J]. Nature, 1995, 373(6 512)：341－344.

[5] Chalazonitis A. Neurotrophin-3 as an essential signal for the developing nervous system[J]. Mol Neurobiol, 1996, 12(1)：39－53.

[6] Saporito M S, Carswell S. High levels of synthesis and local effects of nerve growth factor in the septal region of the adult rat brain[J]. J Neurosci, 1995, 15(3pt2)：2 280－2 286.

[7] Tojo H, Takami K, Kaisho Y, *et al*. Analysis of neurotrophin-3 expression using the LacZ reporter gene suggests its local mode of neurotrophic activity[J]. Neuroscience, 1996, 71(1)：221－230.

[8] Lo D C. Neurotrophic factors and synaptic plasticity[J]. Neuron, 1995, 15(5)：979.

[9] Blochl A, Thoenen H. Characterization of nerve growth factor (NGF) release from hippocampal neurons：Evidence for a constitutive and an unconventional sodium-dependent regulated pathway[J]. Eur J Neurosci, 1995, 7(6)：1 220－1 228.

[10] Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, *et al*. Neurotrophins and brain insults[J]. TINS, 1994, 17(11)：490－496.

[11] Seniuk-Tatton N A, Henderson J T, Roder J C. Neurons express ciliary neurotrophic factor mRNA in the early postnatal and adult rat brain[J]. J Neurosci Res, 1995, 41(5)：663－876.

[12] Schobitz B, Kloet E R D, Holsboer F. Gene expression and function of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain[J]. Prog Neurobiol, 1994, 44(4)：397－432.

[13] Miller H W, Junghans U, Kappler J. Astroglial neurotrophic and neurite promoting factors[J]. Pharmacol Ther, 1995, 65(1)：1－18.

[14] Pruginin Bluger M, Shelton D L, Kalcheim C. A paracrine effect for neuron-derived BDNF in development of dorsal root ganglia：stimulation of schwann cell myelin protein expression by glial cells[J]. Mech Dev, 1997, 61(1～2)：99－111.

[15] Farinas I, Wilkinson G A, Backus C, et al. C characterization of neurotrophin and Trk receptor functions in developing sensory ganglia：direct NT-3 activation of TrkB neurons in vivo [J]. Neuron, 1998, 21(2)：325－334.

[16] Elkabes S, Dicicco-Bloom E M, Black I B. Brain microglia/macrophages express eurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function[J]. J Neurosci, 1996, 16(8)：2 508－2 521.

[17] von Bartheld C S, Byers M R, Williams R, *et al*. Anterograde transport of neurotrophins and axodendritic transfer in the developing visual system[J]. Nature, 1996, 379(6568)：830－833.

[18] Fu S Y, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regulation[J]. Mol Neurobiol, 1997, 14(1－2)：67－116.

[19] von Bartheld C S. Neurotrophins in the developing and regenerating visual system[J]. Histol Histopathol, 1998, 13(2)：437－459.

[20] Oppenheim R W. Neurotrophic survival molecules for motoneurons：an embarrassment of riches[J]. Neuron, 1996, 17(2)：195－197.

（编辑 冷怀明）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net