

· 综 述 ·

影响神经生长因子表达因素的研究进展*

粟 谋¹, 徐 威¹综述, 蒋林彬^{2△}, 贝朝涌^{1▲}审校

(1. 桂林医学院附属医院四肢创伤骨科, 广西桂林 541001; 2. 桂林医学院生物技术学院, 广西桂林 541004)

关键词: 基因表达; 骨折愈合; 神经生长因子; 神经损伤

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 06. 039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0735-03

自从意大利科学家 Levi-Montalcini 等^[1]于 1951 年首先发现神经生长因子(nerve growth factor, NGF)以来, 经过半个多世纪来对其进行广泛深入地研究, 明确了 NGF 在神经系统中调节中枢神经和外周神经元生长、发育、分化过程并维持其正常存活有突出的正性作用^[2]。伴随着分子生物医学的迅猛发展, 特别是 NGF 及其受体的作用进一步被阐明, 已普遍认识到 NGF 在复杂的疾病损伤修复机制当中扮演着重要角色。不少学者研究结果证实, NGF 对骨折愈合和神经损伤的修复有明显影响, 1990 年 Frenkel 等^[3]首次报道鸡胚的软骨和骨细胞内有 NGF。张贵春等^[4]研究证实了 NGF 能促进肌肉和骨的修复。提高内源性 NGF 的表达可以促进机体损伤后细胞的修复, 本文就 NGF 生物学性质及影响 NGF 基因表达的相关因素作一综述。

1 NGF 的生物学性质

1.1 NGF 的结构 NGF 是一种多肽蛋白复合物, 存在于动物体内的各个器官中, 它由 3 种不同类型的蛋白质组成, 其相对分子质量约为 140.0×10^3 , 沉降系数为 7 S。这 3 种蛋白质含有 2 个 α 亚基、2 个 γ 亚基和 1 个 β 亚基, 化学式为 $\alpha_2\beta\gamma_2$, 以非共价键结合, 包含 2 个锌原子, 以增加复合物的稳定性。 α 亚基的相对分子质量为 26.5×10^3 , 其作用不明; β 亚基是由 118 个氨基酸组成的单链, 通过非共价键结合而成的二聚体, 为 NGF 的活性区, 故 NGF 现多指其中的 β 亚基, 又称为 β -NGF, 其沉降系数为 2.5 S。 γ 亚基相对分子质量为 26.0×10^3 , 有脂酶活性, 能将无活性的 γ 亚基转化为活性的 γ 亚基。

1.2 NGF 受体 NGF 需要通过与受体结合而发挥生理作用, 它有高亲和力的酪氨酸蛋白激酶受体(TrKA)和低亲和力的神经生长因子受体(LNGFR)两种。

TrKA 由原癌基因酪氨酸激酶(TK)家族编码, 相对分子质量为 1.4×10^5 , 它与配体结合较缓慢, 属功能性受体; 可分为 3 个部分: 胞外配体结合区、跨膜区和胞内的 TK 区, 膜内亦具有 TK 活性。NGF 的生物学效应主要由 TrKA 介导^[5-6], 它与 TrKA 实行胞外结合后, TrKA 发生二聚化和自身磷酸化, 激活下游的信号分子, 其下游的信号传递通过胞内 Y785、Y490 与下游接头分子结合, 最后通过一系列的酶促级联反应, 促使分裂原活化蛋白激酶(Ras-Ra-fMAPK), 磷脂酶 CC-三磷酸肌醇/二酯酰甘油- Ca^{2+} (PLCC-IP3/DAG- Ca^{2+}) 等信号传导通路开放, 调控神经元的分化、生长等生物学效应, 与 NGF 结合增强细胞的存活和分化能力, 缓解 NGF 所引起的疼痛。

低亲和力的 LNGFR, 相对分子质量约为 4.2×10^4 , 一般情况下与多糖结合而发生糖基化, 糖基化后的相对分子质量约

为 7.5×10^4 , 故也称为 P75 受体, 它能很快与配体结合。近年研究发现, P75 能与 NGF 受体产生明显的功能性相互作用, 使得较低浓度的 NGF 就能与细胞表面的 TrKA 结合, P75 的这种加强功能对体内 NGF 分泌很有帮助, 可起到重要作用。

2 生物因子、有机化合物及物理因素对 NGF 表达的影响

NGF 的表达受多种生物因子、有机化合物及物理因素的影响, Fumagall 等^[7]研究发现促红细胞生成素有增强 NGF 基因表达的作用。Song 等^[8]研究发现, 乙基烯酸(EPA)可上调 NGF 的表达。Wang 等^[9]研究表明, 人巨细胞病毒可以在人脑胶质瘤细胞株 U251 下调内源性 NGF 水平。李占魁等^[10]研究证实, 雄激素干预可增加脑组织 NGF 和 AROM 的表达, 促进神经细胞形态的恢复及神经元轴突再生, 减少细胞凋亡。罗江兵等^[11]发现, 外源性神经干细胞经尾静脉注射移植后可促进受损脑内的 NGF 表达。Fujimaki 等^[12]研究结果表明, 挥发性有机化合物增强 NGF 的表达。

低温、高压氧及超声波等物理因素也会影响 NGF 的表达效果。Chen 等^[13]研究表明, 低强度超声可诱导 NGF 表达升高, 刺激受伤的神经再生。而张禹等^[14]研究发现, 高压氧对 NGF 的高水平表达起一定的作用, 明显增强损伤后脑组织中 NGF 的表达。徐立新等^[15]研究发现, 脑外伤后亚低温干预可促进 NGF 表达上调, 与全身和局部两种不同降温方式无明显相关性。

3 药物对 NGF 表达的影响

Chen 等^[16]研究发现, 米诺环素可上调脑源性神经营养因子和 NGF 的表达。Yoshida 等^[17]研究发现, 依达拉奉和鼠尾草酸可诱导人类胶质细胞暴露于缺氧/复氧 NGF 的表达。Srisawasdi 等^[18]研究发现, 地塞米松抑制 TGF- β 1 诱导的 NGF 的表达。Ha 等^[19]实验研究显示, 膀胱壁注射肉毒毒素/A 可上调 NGF 的表达。吴枫等^[20]研究发现, 抑郁药慢性应激可以导致大鼠海马 NGF 表达降低, 而抗抑郁药氟西汀和噻奈普汀可以逆转慢性应激抑郁模型大鼠海马中 NGF 表达的降低。

4 疾病及外伤因素对 NGF 表达的影响

很多研究表明, NGF 的表达在机体生理及病理状态下存在显著差异。Xian 等^[21]调查证实, 隐睾病会引起睾丸中的 β -NGF 的 mRNA 减少。Tsai 等^[22]研究发现, 胃穿孔后 NGF 的表达显著升高。Zucchi 等^[23]研究表明, 切除大鼠卵巢后, 在尿道周围的肌肉层中 NGF 的表达显著增加。Liang 等^[24]研究发现, 双侧膀胱动脉结扎缺血后 NGF mRNA 表达升高。Barthel 等^[25]在研究脊柱关节炎和类风湿关节炎患者时发现, 脑源性神经营养因子和 NGF mRNA 的表达显著增高。李晓燕等^[26]

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160223)。 作者简介: 粟谋(1984—), 住院医师, 硕士, 主要从事骨创伤、骨修复的研究工作。

△ 通讯作者, Tel: 13768338789; Email: glmcjlb@yahoo. com. cn。 ▲ 通讯作者, Tel: 13607738007; Email: beichy2008@126. com。

研究发现,子宫内异位疼痛患者的异位内膜表达 NGF 及 p75NTR 较非疼痛组高。Kim 等^[27]研究发现,在糖尿病神经病变患者血清中 NGF 的水平明显高于无病变者。孟令新等^[28]研究表明,p-NGF、TrKA 和 P75NGFR mRNA 表达水平在胰腺癌组织中明显高于正常胰腺组织。

在外伤状态下 NGF 及其受体 trkA 的表达也受不同程度的影响。Mao 等^[29]研究发现,慢性不可预见性应激可以导致大鼠海马 NGF 表达降低。而于立明等^[30]在研究兔下颌骨模拟骨折愈合试验中发现,NGF 在骨折愈合过程中表达阳性,3~5 d 达到高峰,在未骨折组仅有轻度阳性表达;NGFR-TrkA 在骨折愈合过程中表达强阳性,7 d 达到高峰,到 21 d 时软骨细胞强阳性。

5 中医中药对 NGF 表达的影响

近来研究证实,祖国传统医学对 NGF 的表达也有一定的作用。Mao 等^[29]研究表明,抗抑郁中药方可以逆转慢性应激抑郁模型大鼠海马中 NGF 表达的降低。林浩东等^[31]研究发现,大鼠坐骨神经损伤后用银杏酮酯治疗,在早期可促使坐骨神经及相应节段脊神经节和脊髓组织中的 NGF mRNA 的表达增加。匡洪影等^[32]研究表明,人参皂苷可降低卵巢组织中 NGF 的表达。Cui 等^[33]研究发现当归注射液可增加脑源性神经营养因子和神经生长因子蛋白表达。

6 展 望

随着 NGF 广泛地应用到临床中,目前 NGF 生产已经商品化,生产技术成熟,来源充足,对人体又无明显副作用,能直接、重复给药。近年来对影响 NGF 表达的研究已越来越被重视,在大量的临床实践中,如何有效地利用 NGF 促进骨愈合和神经修复将是骨科临床研究的重要课题之一。这为研究如何增强 NGF 表达进而促进其修复细胞损伤提供了广阔的前景。相信高效表达的 NGF 很快就能应用到临床中,用于骨修复和神经再生,从而提高康复愈合的速度、功能恢复程度以及提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic system of the chick embryo [J]. *J Exp*, 1951, 116 (2): 321-361.
- [2] Giraldi-Guimaraes A, de Bittencourt-Navarrete RE, Nascimento IC, et al. Postnatal expression of the plasticity-related nerve growth factor-induced gene A (NGFI-A) protein in the superficial layers of the rat superior colliculus: relation to N-methyl-D-aspartate receptor function [J]. *Neuroscience*, 2004, 129(2): 371-380.
- [3] Frenkel SR, Guerra LA, Mitchell OG, et al. Nerve growth factor in skeletal tissues of embryonic chick [J]. *Cell Tissue Res*, 1990, 260(3): 507-511.
- [4] 张贵春, 张永先. 神经生长因子对合并神经损伤胫骨骨折早期愈合的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(11): 2057-2059.
- [5] Delcroix JD, Valletta J, Wu C, et al. Trafficking the NGF signal: implications for normal and degenerating neurons [J]. *Prog Brain Res*, 2004, 146: 3-23.
- [6] McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, et al. Treatment of murine osteoarthritis with TrkA5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in noninflammatory joint pain [J]. *Pain*, 2010, 149(2): 386-392.
- [7] Fumagalli F, Madaschi L, Brenna P, et al. Single exposure to erythropoietin modulates Nerve Growth Factor expression in the spinal cord following traumatic injury: comparison with methylprednisolone [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(1): 19-27.
- [8] Song C, Zhang XY, Manku M. Increased phospholipase A2 activity and inflammatory response but decreased nerve growth factor expression in the olfactory bulbectomized rat model of depression: effects of chronic ethyl-eicosapentaenoate treatment [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(1): 14-22.
- [9] Wang HT, Wang B, Liu ZJ, et al. Effect of human cytomegalovirus infection on nerve growth factor expression in human glioma U251 cells [J]. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(4): 354-358.
- [10] 李占魁, 凌波, 柯华, 等. 雄激素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织芳香化酶和神经生长因子表达的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(4): 441-446.
- [11] 罗江兵, 赵鹏洲, 欧英雄, 等. 神经干细胞在脑损伤模型中的迁移、成活和神经生长因子表达 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2012, 17(5): 232-234.
- [12] Fujimaki H, Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S, et al. The expression of nerve growth factor in mice lung following low-level toluene exposure [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 191(2/3): 240-245.
- [13] Chen WZ, Qiao H, Zhou W, et al. Upgraded nerve growth factor expression induced by low-intensity continuous-wave ultrasound accelerates regeneration of neurotometrically injured sciatic nerve in rats [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(7): 1109-1117.
- [14] 张禹, 潘晓雯, 周山, 等. 高压氧对脑损伤大鼠神经生长因子表达的影响 [J]. *山东医药*, 2010, 50(1): 42-43.
- [15] 徐立新, 刘运生, 刘志雄, 等. 不同降温方式对脑外伤后伤灶区 c-fos mRNA 和神经生长因子表达的影响 [J]. *中国现代手术学杂志*, 2012, 16(3): 161-165.
- [16] Chen X, Ma L, Jiang Y, et al. Minocycline up-regulates the expression of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 686 (1/3): 124-129.
- [17] Yoshida H, Mimura J, Imaizumi T, et al. Edaravone and carnosic acid synergistically enhance the expression of nerve growth factor in human astrocytes under hypoxia/reoxygenation [J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(4): 291-298.
- [18] Srisawasdi S, Pavasant P. Different roles of dexamethasone on transforming growth factor-beta1-induced fibronectin and nerve growth factor expression in dental pulp cells [J]. *J Endod*, 2007, 33(9): 1057-1060.
- [19] Ha US, Park EY, Kim JC. Effect of botulinum toxin on expression of nerve growth factor and transient receptor potential vanilloid 1 in urothelium and detrusor muscle of rats with bladder outlet obstruction-induced detrusor

- overactivity[J]. *Urology*, 2011, 78(3):721.
- [20] 吴枫, 孔令韬, 汤艳清. 抗抑郁药物对慢性应激抑郁模型大鼠海马神经生长因子表达的影响[J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(2):117-120.
- [21] Xian H, Xian Y, Jiang CY, et al. Decreased expression of β -nerve growth factor correlated with histological changes in a cryptorchidism rat model[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(4):713-716.
- [22] Tsai MS, Ko YH, Hsu WM, et al. Enhanced aortic nerve growth factor expression and nerve sprouting in rats following gastric perforation[J]. *J Surg Res*, 2011, 171(1):205-211.
- [23] Zucchi EV, Jármy-Di Bella ZI, Castro RA, et al. Influence of estrogen replacement and aging on the expression of nerve growth factor in the urethra of female rats[J]. *Neurourol Urodyn*, 2012, 31(5):702-705.
- [24] Liang CC, Tseng LH, Ko YS, et al. Expression of nerve growth factor immunoreactivity and messenger RNA in ischemic urinary bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(3):512-516.
- [25] Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3):R82.
- [26] 李晓燕, 冷金花, 郎景和. NGF 及其受体 trkA 及 p75NTR 在子宫内膜异位症患者在位内膜中的表达及其与内异症疼痛的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(6):435-439.
- [27] Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, et al. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(12):1228-1234.
- [28] 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 等. 神经生长因子及其受体在人胰腺导管癌组织中的表达[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(7):562-565.
- [29] Mao QQ, Zhong XM, Li ZY, et al. Herbal formula SYJN increases neurotrophin-3 and nerve growth factor expression in brain regions of rats exposed to chronic unpredictable stress[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1):182-186.
- [30] 于立明, 张伟, 吴亚东, 等. 神经生长因子及其受体 (TrkA) 在下颌骨折愈合中的表达及意义[J]. *实用口腔医学杂志*, 2011, 27(4):460-464.
- [31] 林浩东, 王欢, 陈德松, 等. 银杏酮酯对大鼠坐骨神经损伤后神经生长因子基因表达的影响[J]. *中华手外科杂志*, 2006, 22(5):305-307.
- [32] 匡洪影, 邵华, 侯丽辉, 等. 人参总皂苷对戊酸雌二醇诱导的多囊卵巢大鼠神经生长因子表达的影响[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(7):725-728.
- [33] Cui Q, Zhang J, Zhang L, et al. Angelica injection improves functional recovery and motoneuron maintenance with increased expression of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2009, 6(2):117-123.

(收稿日期:2013-10-03 修回日期:2013-11-27)

· 综 述 ·

抗氧化剂在子痫前期防治中的新进展*

邹应芬 综述, 程蔚蔚[△] 审校

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇产科, 上海 200030)

关键词: 抗氧化剂; 子痫前期; 防治

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0737-04

子痫前期为胎盘源性妊娠期特有疾病, 发生在妊娠中晚期、分娩期及产后早期, 表现为高血压、蛋白尿及其他全身系统性紊乱, 可伴有胎儿综合征(胎儿生长受限、宫内窘迫、围产儿病率和病死率增高等), 是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一, 其发病率约为 5%^[1]。氧化应激反应是子痫前期由基本病理生理变化阶段发展至器官损害阶段的重要联系纽带, 抗氧化剂可有效减轻氧化应激。维生素 C、维生素 E、番茄红素等的研究显示, 传统抗氧化剂对子痫前期具有预防作用, 但是近年的大样本随机实验证实传统抗氧化剂无法有效预防子痫前期疾病, 且可能增加胎儿的并发症。本文结合子痫前期氧化应激来探讨抗氧化剂在子痫前期中的应用。

1 子痫前期与氧化应激

1.1 氧化应激 1990 年美国 Sohal 教授首先提出氧化应激的概念。氧化应激是指机体内活性氧生成与抗氧化防御系统之

间的不平衡状态。器官在血液减少后重新被灌注, 能量(ATP)生成减少而活性氧生成增多, 随着再灌注及再给氧, 氧化应激发生。表现为活性氧生成超过抗氧化防御系统, 或者抗氧化剂活性降低。活性氧自由基(ROS)及活性氮自由基(RNS)包括: 羟基(-OH)、超氧阴离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)、一氧化氮(NO)、过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)等。这些物质氧化化学性质极为活泼, 易于失去电子(氧化)或获得电子(还原), 参与体内的电子转移、杀菌、物质代谢等过程, 可以损伤细胞 DNA、氧化脂质和蛋白质, 破坏细胞与组织结构与功能。在这些活性氧中 H₂O₂、NO 等在信号传导过程中起重要作用, 毒性作用弱, 而羟自由基和过氧亚硝基阴离子毒性强, 是导致细胞氧化损伤的主要介质。