

神经营养因子和免疫分子在中枢神经系统修复中的作用

孙崇然,李晋,张涵,黄华,安沂华,王忠诚

[摘要] 神经营养因子在突触水平、轴突水平和细胞水平,乃至神经系统的附属结构水平上,可以调节中枢神经系统的再生。关于神经系统的免疫分子,新近的研究显示,中枢神经系统不是免疫豁免器官,中枢神经系统的免疫反应对中枢神经系统的再生有促进作用,一些原来被认为只有在免疫系统存在的大分子还被证明参与中枢神经系统的发育与再生,而且不依赖于免疫系统。因此,作者推测神经营养因子和免疫分子间存在相互作用。

[关键词] 神经营养因子;免疫反应;免疫分子;神经修复;综述

Role of Neurotrophins and Immune Molecules in the Repair of the Central Nervous System (review) SUN Chong-ran, LI Jin, ZHANG Han, et al. Beijing Neurosurgical Institute of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Neurotrophins promote and modulate the repair and regeneration of central nervous system (CNS) on the levels of synapses, neurites and neural cells, and even of the auxiliary structures of CNS. As to immune molecules, recent studies denied the classical doctrine that CNS is an immune privilege organ. In the last decade, it is found that immune responses can be beneficial for CNS repair. What are more, some macromolecules that were previously thought to be the members of the family of immune system play essential roles in the development and regeneration of the CNS. Therefore, the authors postulate that there are crosstalks between the neurotrophins and the immune molecules in the CNS.

Key words: neurotrophins; immune response; immune molecules; neural repair; review

[中图分类号] R741.02 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2006)08-0659-02

[本文著录格式] 孙崇然,李晋,张涵,等.神经营养因子和免疫分子在中枢神经系统修复中的作用[J].中国康复理论与实践,2006,12(8):659-660.

中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后的修复是神经科学家和临床医生都很感兴趣的研究题目。一方面, CNS 的神经元死亡后鲜有新生的细胞替代它们^[1], CNS 的轴突离断后也很难重新长出^[2];另一方面, CNS 损伤后表现出很强的功能代偿。因此,有必要研究 CNS 修复的机制。近年来的研究热点——干细胞移植对神经损伤恢复的促进作用已经在许多动物实验中得到证实^[3-7]。但 CNS 的功能依赖大量神经细胞之间精确的连接,而很难想象悬浮液中的细胞移植到宿主体内是如何重新建立起精确的神经网络连接的。

对于这个问题的解释,有的学者提出细胞移植并不能替代在损伤中死亡的神经细胞^[8],而是通过分泌神经营养因子(NTFs)改变 CNS 的可塑性^[9,10],使宿主的神经系统功能得到恢复。而最近的研究发现,以前被认为是免疫系统的一些分子成员,在改变 CNS 可塑性方面起了关键作用。笔者就神经营养因子和免疫分子在神经系统修复中的作用,以及它们之间的相互调节关系做一综述,以期探讨神经修复的机制,并为开发新的促进神经修复的方法提供新的思路。

1 神经营养因子在 CNS 修复中的作用

神经营养因子是一类对 CNS 和周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)神经元的存活、分化和功能维持都起很重要作用的蛋白质^[11,12],主要包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、NT-3、NT-4/5 等。它们的基因结构十分相似,都起源于同一基因家族。神经营养因子通过与两种类型细胞表面受体,即 Trk 酪氨酸激酶和 p75 NTR 受体(p75 NTR)相结合,调控神经元的存活、分化、生长和凋亡。这些受体通常共存于同一细胞上,调节神经元对神经营养因子的反应。近年来的

研究显示,神经营养因子在突触水平、轴突水平和细胞水平,乃至神经系统的附属结构水平上调节 CNS 的再生。

1.1 突触水平的调节 神经营养因子对突触的调节按照作用时程的长短可以分为两种形式:短时程调节和长时程调节。以海马为例,向海马切片中 CA1 神经元泵入 BDNF,可以像谷氨酸一样在短时间内触发离子通道介导的去极化^[13],说明 BDNF 对突触进行调节的时程是可以以毫秒计的。在 BDNF 受体 TrkB 基因敲除小鼠中,突触的密度和突触蛋白表达的水平均有明显降低^[14],这是 NTFs 长时程调节的 1 个例子。

1.2 轴突水平的调节 体外实验显示,NGF 和 BDNF 可以增加成体背根神经突起的长度^[15]。体内实验也显示,神经生长因子也可以调节离断的脊髓纤维向其靶核团生长。神经生长因子的这种促进轴突生长的作用同样适用于外源性移植^[16]。

1.3 细胞水平的调节 多种神经营养因子可以作为哺乳动物脑发育过程中促进细胞存活的内源性信号^[17,18]。Kwon 等报道,血小板源性生长因子还有助于促进大鼠海马干细胞系 HiB5 在体外和移植到体内后的存活^[19]。NTFs 对细胞存活的促进作用可能是通过多种细胞内信号传导通路实现的,如 PI3 激酶依赖的途径、ras- MAPK- RSK 依赖的途径等。

1.4 附属结构水平的调节 神经损伤是一个涉及多种结构的复杂的过程。有证据表明,血脑屏障的破坏是 CNS 继发性损伤的重要影响因素。神经营养因子除对神经元和神经胶质细胞具有保护和促进功能的作用之外,对损伤后的血管通透性也具有调节作用^[20]。某些广义的营养性因子,如 VEGF165,除对神经元的存活及其突起的生长具有促进作用外,同时还具有促进血管再生的作用^[21]。

2 免疫分子在 CNS 修复中的作用

2.1 CNS 不是免疫豁免器官 传统观点认为, CNS 是免疫豁免器官, CNS 中缺乏免疫分子的表达^[22],然而新近的研究显示,情况并非如此。首先,在 CNS 的多种神经元中有 MHC-I 类分子表达,如一些运动核团和黑质的致密部^[23,24]。免疫系统的细胞也同样表达神经营养因子及其受体^[25]。

2.2 免疫反应对 CNS 修复的双向调节作用 以前认为, CNS 的免疫反应只在病理条件下出现,并且对 CNS 的结构起破坏作用。事实上,免疫反应对 CNS 的修复可能是有益的。一方面,

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 30371452)

作者单位:首都医科大学附属北京市神经外科研究所,北京市 100050。作者简介:孙崇然(1978-),男,山东淄博市人,博士研究生,主要研究方向:神经系统损伤的修复。通讯作者:安沂华(1970-),男,山东济南市人,副研究员,博士后,主要研究方向:神经干细胞的基础与临床。王忠诚(1925-),男,山东烟台市人,中国工程院院士,主要研究方向:神经外科。

CNS 神经再生困难不能,或不能完全归因于 CNS 本身,而应归因于 CNS 损伤后无法募集和激活足够的天然免疫细胞以清除受损的髓鞘。因为向横断的脊髓移植未激活的巨噬细胞,在 CNS 环境中激活的巨噬细胞或者在 PNS 环境中激活的巨噬细胞后发现,PNS 环境中激活的巨噬细胞最有助于损伤脊髓的功能恢复。这说明,巨噬细胞的天然免疫作用有助于损伤脊髓的再生^[26]。另一方面,大鼠视神经部分损伤之后,损伤处有过性的内源性 T 细胞聚集,然而 T 细胞在 CNS 中(视神经可以看作 CNS 的一部分)的数量和活性是受到抑制的,如果将一种抗自身髓鞘成分的 T 细胞移植到损伤处以保持局部 T 细胞的数量,两周后视神经的继发性损伤会明显减轻,而移植抗卵白素 T 细胞的对照组则观察不到这种效应。这说明,抗自身髓鞘成分的 T 细胞的特异性免疫作用可保护神经元免受继发性损伤的影响^[26]。因此,目前所面临的问题是如何调节 CNS 的免疫反应,并使之最大限度地有益于 CNS 损伤后的再生。

2.3 免疫分子不一定通过免疫反应发挥作用 这里的“免疫分子”仅仅是一个历史性的提法,最初是指人们发现的在免疫反应中起作用的分子,如 MHC、细胞因子及其受体和调节分子等。然而正如免疫分子在许多神经内分泌细胞的表面表达并调节神经内分泌活动一样,免疫分子同样在神经的发育和修复中扮演重要角色而不依赖于免疫反应。

主要组织相容性抗原(MHC)是免疫反应中重要的抗原呈递分子,介导 T 细胞对抗原的清除。而最近的研究表明,CNS 的细胞表达主要组织相容性抗原 I 类分子和 II 类分子(MHC-I 和 MHC-II)^[27]。MHC-I 除介导免疫反应,还对 CNS 的发育和修复起到关键作用。如果用 TTX 阻断小鼠视网膜的自发性电活动,进而扰乱其发育过程,MHC-I 的表达会下调,而当时已知的 32 种调节突触发育的蛋白的表达均不受 TTX 阻断的影响!进一步的研究显示,通过转基因技术将突变的 MHC 短链或突变的 MHC 受体的基因导入到小鼠体内,小鼠虽然有正常的单个视网膜细胞电活动,但视网膜的传入纤维却不能投射到外侧膝状体的正确层面^[27],其机制可能是 MHC 有助于将神经系统的电活动转化为突触连接强度的改变^[24,28]。

3 神经营养因子对免疫分子表达的调节作用

上述实验结果提示,神经营养因子和 CNS 中的免疫分子之间可能存在某种对话。关于此问题,尚无大规模的细致研究,但 Stampachiacchiere 等的研究显示,神经营养因子家族成员之一——NGF 对自身免疫性脑脊髓膜炎模型大鼠的 MHC 分子的表达有调节功能,神经生长因子可以促进神经元 MHC-I 的表达以及抑制神经胶质细胞 MHC-II 的表达^[29]。此研究结果使我们猜想,神经营养因子可能通过调节 CNS MHC 的表达而实现促进神经再生的效应。

综上所述,CNS 的修复是一个涉及到突触水平、神经突起水平、细胞水平的复杂过程,神经功能的恢复程度亦与 CNS 的附属结构密切相关。神经营养因子可以在不同水平上促进 CNS 的修复。神经免疫学的研究不仅证实了免疫反应在神经修复方面的积极作用,还揭示了免疫分子与神经的发育和再生过程密切相关,而神经营养因子同免疫分子之间具有相互作用。上述研究为神经科学工作者提示了一些促进神经系统修复的新的分子靶点,对这些靶点的研究,可能为 CNS 的修复开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] Ramony CS. Degeneration and regeneration of the nervous system [M]. New York, 1928:750.
- [2] Bregman BS. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions[J]. Brain Res, 1987, 431(2):245—263.
- [3] Li Y, Decherchi P, Raisman G. Transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord lesions restores breathing and climb-

ing[J]. J Neurosci, 2003, 23(3):727—731.

- [4] Piccini P, Lindvall O, Bjorklund A, et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts[J]. Ann Neurol, 2000, 48(5):689—695.
- [5] 李晋, 万虹. 神经干细胞移植治疗脊髓损伤[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(1):5—6.
- [6] 闫长祥, 安沂华, 历俊华, 等. 神经干细胞与自体筋膜联合修复家兔面神经损伤[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(1):21—22.
- [7] 叶建新, 王玮, 郑志耘. 移植神经干细胞对血管性痴呆大鼠海马胆碱能神经元的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(1):10—12.
- [8] Rakic P. Neuroscience: immigration denied[J]. Nature, 2004, 427(6976):685—686.
- [9] Lu P, Jones LL, Snyder EY, et al. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2003, 181(2):115—129.
- [10] Bresjanac M. Neurotransplantation-induced plasticity in the recipient CNS: focusing on the recipient response[J]. Pflugers Arch, 2000, 440(5 Suppl):R163—R165.
- [11] Barde YA. Trophic factors and neuronal survival[J]. Neuron, 1989, 2(6):1525—1534.
- [12] Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins[J]. Annu Rev Neurosci, 1996, 19:289—317.
- [13] Blum R, Kafitz KW, Konnerth A. Neurotrophin-evoked depolarization requires the sodium channel[J]. 2002, 419(6908):687—693.
- [14] Martinez A, Alcantara S, Borrell V, et al. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections[J]. J Neurosci, 1998, 18(18):7336—7350.
- [15] Lindsay RM. Nerve growth factors (NGF, BDNF) enhance axonal regeneration but are not required for survival of adult sensory neurons[J]. J Neurosci, 1988, 8(7):2394—2405.
- [16] Bregman BS, McAttee M, Dai HN, et al. Neurotrophic factors increase axonal growth after spinal cord injury and transplantation in the adult rat[J]. Exp Neurol, 1997, 148(2):475—494.
- [17] Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors[J]. Annu Rev Neurosci, 1996, 19:463—489.
- [18] Lindsay RM. Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996, 351(1338):365—373.
- [19] Kwon YK. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA stimulated by basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in rat hippocampal cell line[J]. Mol Cells, 1997, 7(3):320—325.
- [20] Sariola H. The neurotrophic factors in non-neuronal tissues[J]. Cell Mol Life Sci, 2001, 58(8):1061—1066.
- [21] Pitzer MR, Sortwell CE, Daley BF, et al. Angiogenic and neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF165): studies of grafted and cultured embryonic ventral mesencephalic cells[J]. Exp Neurol, 2003, 182(2):435—445.
- [22] Rall GF, Mucke L, Oldstone MB. Consequences of cytotoxic T lymphocyte interaction with major histocompatibility complex class I-expressing neurons in vivo[J]. J Exp Med, 1995, 182(5):201—212.
- [23] Lidman O, Olsson T, Piehl F. Expression of nonclassical MHC class I (RT1-U) in certain neuronal populations of the central nervous system[J]. Eur J Neurosci, 1999, 11(12):4468—4472.
- [24] Huh GS, Boulanger LM, Du H, et al. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity[J]. Science, 2000, 290(5499):2155—2159.
- [25] Tabakman R, Lecht S, Sephanova S, et al. Interactions between the cells of the immune and nervous system: neurotrophins as neuroprotection mediators in CNS injury[J]. Prog Brain Res, 2004, 146:387—401.
- [26] Schwartz M, Moalem G, Leibowitz Amit R, et al. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair[J]. Trends Neurosci, 1999, 22(7):295—299.
- [27] Boulanger LM, Shatz CJ. Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(7):521—531.
- [28] Boulanger LM, Huh GS, Shatz CJ. Neuronal plasticity and cellular immunity: shared molecular mechanisms[J]. Curr Opin Neurobiol, 2001, 11(5):568—578.
- [29] Stampachiacchiere B, Aloe L. Differential modulatory effect of NGF on MHC class I and class II expression in spinal cord cells of EAE rats[J]. J Neuroimmunol, 2005, 169(1-2):20—30.

(收稿日期:2006-06-21 修回日期:2006-07-03)