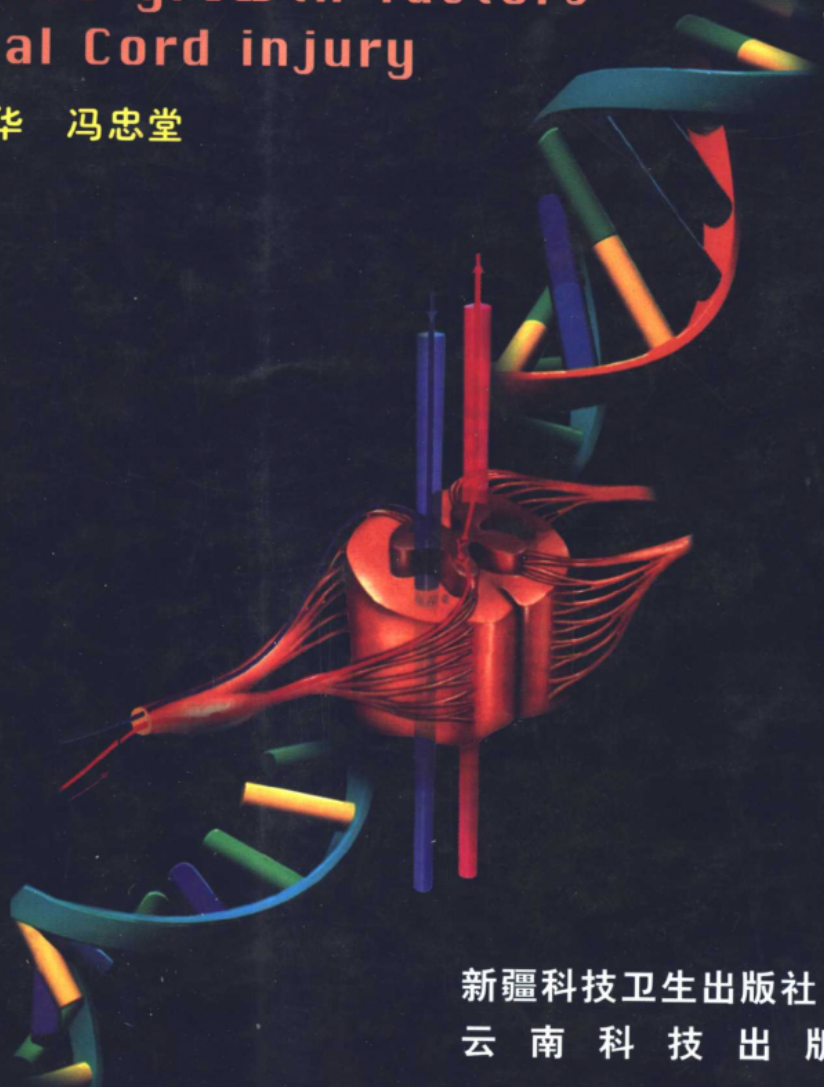


神经科学重点图书  
脊髓发育损伤修复系列丛书

# 多肽生长因子 与脊髓损伤

Polypeptide growth factors  
and Spinal Cord injury

主 编 王廷华 冯忠堂



新疆科技卫生出版社 (K)  
云南科技出版社



# 多肽生长因子 与脊髓损伤

责任编辑 / 陆秀华 王英强  
封面设计 / 杨 峻  
责任印制 / 翟 苑

ISBN 7-5372-3274-1



9 787537 232746 >

ISBN 7-5372-3274-1/R·270

定价: 38.00 元

R 651.2

WYH

C.3

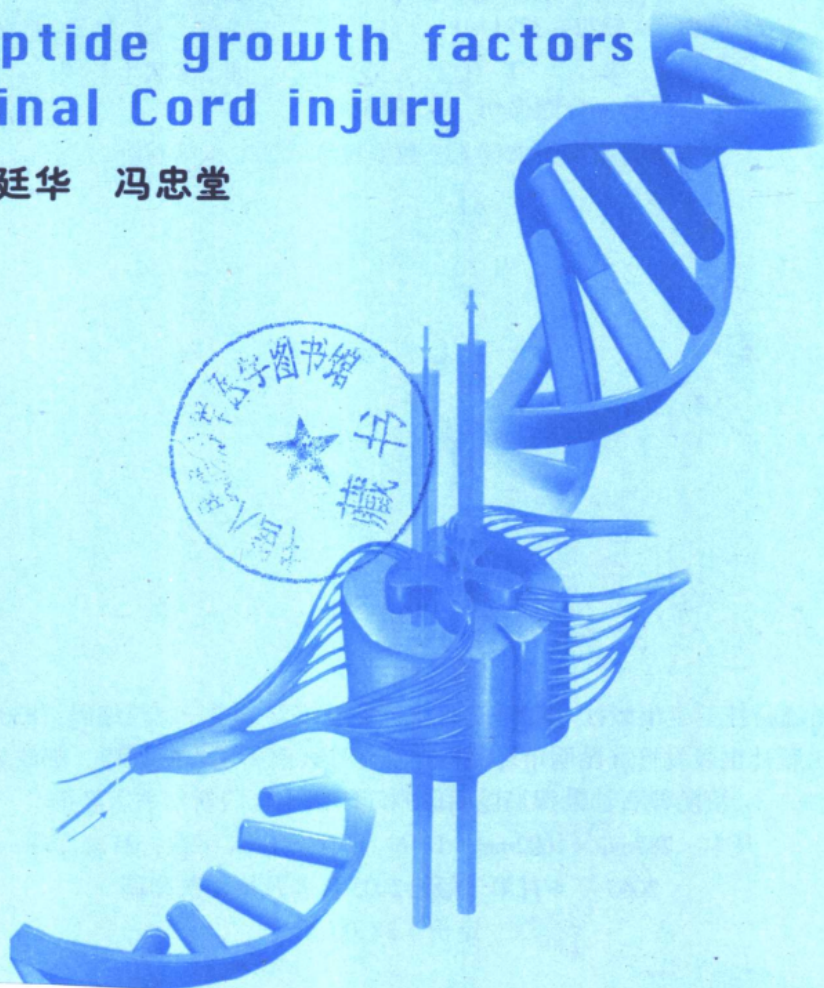
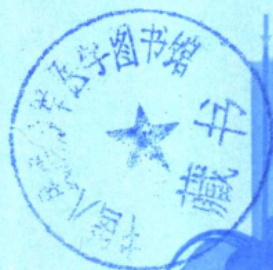
122872

神经科学重点图书  
脊髓发育损伤修复系列丛书

# 多肽生长因子 与脊髓损伤

Polypeptide growth factors  
and Spinal Cord injury

主 编 王廷华 冯忠堂



\*C0225805\* 解放军医学图书馆(书)

新疆科技卫生出版社(K)  
云南科技出版社

**图书在版编目 ( C I P ) 数据**

多肽生长因子与脊髓损伤/王廷华, 冯忠堂主编.  
—乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社 (K), 2003.2

神经科学系统重点图书

ISBN 7-5372-3274-1

I. 多... II. ①王...②冯... III. 多肽生长因子-关系-脊髓损伤 IV. R651.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 002022 号

新疆科技卫生出版社 (K) [乌鲁木齐市延安路 21 号/邮政编码: 830001]

云南科技出版社出版发行 (昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

滇黔桂石油勘探局昆明印刷厂印制 全国新华书店经销

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 13.5 字数: 31.2 千字

2003 年 4 月第 1 版 2003 年 4 月第 1 次印刷

定价: 38.00 元

## 内容简介

本书从面向 21 世纪、面向未来出发，在大量收集国内外有关专著和研究资料的基础上，经过精心归纳整理，潜心撰写而成。

全书约 31 万字，分上、下两篇，共 23 章。是目前国内外神经科学领域中第一本全面阐述多肽生长因子与脊髓损伤修复关系的专著。该书全面系统地介绍了近二十年来国内外多肽生长因子的研究进展，并重点介绍了这些多肽生长因子在脊髓内的分布、损伤后的变化及其功能意义。

本书可供从事神经科学研究的科技工作者以及研究生参考，也可供相关学科的研究生及高年级本科生使用。

---

昆明医学院著作出版基金资助

国家自然科学基金 (No. 30000227) 资助

## 编著人员

主 编 王廷华 冯忠堂

副主编 刘 苏 张 晓

主 审 李继硕 保天然 梁雅玲

编著者 (按姓氏笔画为序)

王廷华	昆明医学院神经科学研究所	医学博士, 教授
王特为	昆明医学院解剖学教研室	医学硕士
巴迎春	昆明医学院解剖学教研室	医学硕士
尹 昭	昆明医学院解剖学教研室	医学硕士
龙双涟	南华大学基础医学院	医学硕士, 副教授
冯忠堂	昆明医学院神经科学研究所	博士导师, 教授
刘 苏	美国华盛顿大学医学院	医学博士, 副教授
刘 亮	昆明医学院第一附属医院	医学硕士
刘 芬	昆明医学院解剖学教研室	医学硕士
朱兴宝	昆明医学院神经科学研究所	医学博士
邹智荣	昆明医学院解剖学教研室	医学学士, 讲师
邹晓莉	四川大学华西医学中心	医学博士, 讲师
宋晓斌	昆明医学院第一附属医院神经外科	医学博士, 讲师
余化霖	昆明医学院第一附属医院神经外科	医学博士, 副教授
李继硕	第四军医大学, 梁铄璐脑研究中心	博士导师, 教授
李兴国	昆明医学院解剖学教研室	硕士导师, 教授
李 明	昆明医学院解剖学教研室	硕士导师, 教授
吴林艳	四川大学华西医学中心	医学硕士
张 军	美国纽约州立大学	医学博士, 副教授
张 晓	第三军医大学成都军医学院	医学博士, 副教授
保天然	四川大学华西医学中心	硕士导师, 教授
梁雅玲	昆明医学院学报编辑部	副主编, 编审
杨志敏	昆明医学院第一附属医院神经外科	硕士导师, 教授
罗湘颖	昆明医学院神经科学研究所	医学硕士
罗 敏	昆明医学院神经科学研究所	医学学士
柯 青	昆明医学院神经科学研究所	医学硕士
赵匡彦	昆明医学院第一附属医院神经外科	硕士导师, 研究员
徐 蔚	昆明医学院第二附属医院神经外科	医学博士, 副教授
徐振波	深圳市公安局技术处	医学博士, 副教授
袁 源	昆明医学院神经科学研究所	医学硕士
黄素群	昆明医学院解剖学教研室	医学学士, 副教授
路 华	昆明医学院神经科学研究所	医学博士

## 序

2002年6月我在全国神经科学研讨会上结识了王廷华教授，并有幸拜读了他主编的关于多肽生长因子研究的书稿。首先使我十分感叹的是：这本书的编著者是多位立志于神经科学的青年科学工作者，他们工作在我国边陲的云南，他们以集体主义的精神向科学进军，他们重视神经科学基础知识的学习和掌握，他们的刻苦钻研精神跃然于此书稿的纸上。而这个朝气蓬勃的群体的组织者和领导者王廷华教授也是一位30多岁的青年神经科学专家。他毅然放弃国外和国内条件优越地区的工作机会，扎根于培育了自己的家乡和母校。这样一个热爱专业、发奋图强、团结一致、敢于创新的集体的出现和发展，是三个代表重要思想、科教兴国方针指引的结果。他们不以知识为资本、待价而沽；不追名逐利、见异思迁。他们的志向恰适应了西部大开发的需要。

以Levi-Montalcini 50年前提出的神经生长因子为先导，20世纪80年代奇军异起的神经营养因子研究的飞跃发展是神经科学领域的一次划时代革命，使人们从细胞水平向分子水平深入地认识了正常神经生长过程所需要的因素；为神经损伤、修复过程中，挽救有关神经元的存活和生长，促进神经突起正常伸长和它在再生中的伸延，找到了根据。神经营养因子中可能也孕育着促进中枢神经再生的因素，因而迄今为止诱引着不少神经科学家向这方面探索。但是生长不等于再生，必须明确两者的不同，不能混为一谈。

王廷华教授主编的本书，以集体的力量饱览了有关文献，对常见的10多种营养因子进行了系统的整理；并结合与脊髓损伤和修复有关的文献进行了讨论，是对于神经营养因子的20年进行了一次小结。我相信，他们的心血必将对我国神经科学基础知识的普及和发展产生积极作用。

借此机会，略申拙见，并预祝本书出版成功。

第四军医大学解剖学教研室

梁铨琚脑研究中心

李继硕

## 前 言

脊髓是中枢神经系统中较易受到损伤的部位。随着社会经济的发展及生活节奏的加快,脊髓损伤的发生日渐增多。特别是脊髓损伤所致的截瘫,常常使病人丧失正常的生理功能及工作、生活能力。这不仅给病人造成了极大的心理和生理痛苦,而且给国家、社会和家庭带来了沉重的负担。脊髓损伤已成为影响人类健康生活的实际问题。多年来,全世界的神经科学工作者一直在为寻求脊髓损伤修复策略而努力着,但由于受到传统观念,技术手段以及相关学科发展水平的限制,致使这方面的研究进展十分缓慢。有幸的是,近年分子生物学技术的兴起,使神经科学的基础研究逐渐深入到分子水平。进而为脊髓损伤修复的研究提供了新的技术手段。

神经营养因子是一类对神经元存活、生长有维持作用的多肽类生长因子。神经生长因子(NGF)的发现为寻找此类因子用于损伤神经修复战略带来了划时代的革命,至今,相继发现的其他多肽类生长因子如脑源性神经营养因素(BDNF)、神经营养因子-3、4、5、6、7(NT-3、4、5、6、7)、睫状神经营养因子(CNTF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等等已近20种。这些多肽生长因子不仅与神经细胞的生长、发育、分化及功能维持有密切关系,而且在神经细胞受损时,可保护其存活,并促进其生长,故在神经损伤修复过程中起着重要作用。神经营养因子的发现和研究,极大地鼓舞了神经科学工作者探索中枢神经再生奥秘的兴趣,为解开一直困惑着神经科学界和医学界多年的神经再生难题提供了光明的前景,这对整个神经科学的发展起到了无法估量的推动作用。在近二十年里,多肽生长因子与中枢神经系统脊髓损伤修复的研究发展迅猛,取得了许多新突破。本书在汇集了国内外大量资料的基础上,结合我们的研究工作,对十余种多肽生长因子的结构、分布、生物学活性及其这些因子在脊髓的分布、损伤后的改变和功能意义等方面进行系统介绍。

全书分上下两篇共二十三章,约31万字。上篇系统介绍了12种主要的多肽生长因子的发现、分布、结构以及其生物学作用等基本内容,下篇则重点介绍这些多肽生长因子在脊髓内的分布,损伤后的变化及其功能意义。

我国著名的神经解剖学家、解剖学创始人、神经解剖学杂志主编李继硕教授为本书进行了主审,并为本书写了序言,体现了老一辈神经科学家对现代神经科学发展的关注和年轻一代神经科学工作者的关心、支持和鼓励。华西医科大学神经生物学教研室保天然教授及昆明医学院学报编辑部梁雅玲主任亦为本书进行了审阅和修改。值此出版之际,向她们表示诚挚的谢意。

虽然我们力求将有关多肽生长因子研究进展的新观点、新方法、新进展以及新结果



介绍给读者，使读者对多肽生长因子以及它们与脊髓损伤修复之间的重要联系有比较系统、深入的了解。然而，由于近年神经科学发展非常迅速，各种新概念和理论不断涌现，新的研究技术和方法层出不穷。加之我们的知识、经验和时间所限，本书的不足、疏漏及错误在所难免，敬请各位前辈、同道与广大读者能为完善本书提出批评与建议。

王廷华 冯忠堂

## 目 录

## 上篇 多肽生长因子的研究现状

第一章 神经生长因子	3
1. NGF 的发现	3
2. NGF 的结构及生化特性	3
3. NGF 的分布和细胞内定位	5
4. NGF 的受体	5
5. NGF 的作用机制	6
6. NGF 的生物学效应	9
7. 前景与展望	12
第二章 脑源性神经营养因子	18
1. BDNF 的结构及其生化特性	18
2. BDNF 的组织分布及细胞内定位	19
3. BDNF 受体及其分布	20
4. BDNF 的作用方式	21
5. BDNF 的生物学效应	22
6. 前景与展望	24
第三章 神经营养因子-3	34
1. 发现	34
2. 生化特点	34
3. 分布	34
4. 生理作用	35
5. 在神经损伤修复中的作用	36
6. NT-3 的临床应用前景	36
第四章 神经营养因子-4/5	39
1. NT-4 的生化结构	39
2. NT-4 在组织和细胞中的定位分布	39
3. NT-4 受体及其分布	39
4. NT-4 的生物学作用	40
5. NT-4 与神经损伤修复	41
6. 临床展望	42

<b>第五章 神经营养因子-6</b> .....	44
1. NT-6 的发现 .....	44
2. NT-6 的生物特性 .....	44
3. NT-6 的组织分布 .....	44
4. NT-6 的生物学效应 .....	45
<b>第六章 神经营养因子-7</b> .....	46
1. 概述 .....	46
2. 材料和方法 .....	47
3. 结果和讨论 .....	48
<b>第七章 胶质细胞源性神经营养因子</b> .....	52
1. GDNF 的发现及其分子本质 .....	52
2. GDNF 的组织分布 .....	52
3. GDNF 的生理功能 .....	53
4. GDNF 受体 .....	56
5. 应用前景 .....	57
<b>第八章 睫状神经营养因子</b> .....	63
1. CNTF 及其基因结构 .....	63
2. CNTF 的组织分布及其细胞内定位 .....	64
3. CNTF 受体 (CNTFR) 及其分布 .....	64
4. CNTF 的作用机制 .....	65
5. CNTF 的生物学效应 .....	66
6. 前景与展望 .....	68
<b>第九章 成纤维细胞生长因子</b> .....	72
1. FGF 的发现 .....	72
2. FGF 的结构和分布 .....	72
3. FGF 受体及其信号传递 .....	74
4. FGF 的生物学特性 .....	78
<b>第十章 表皮生长因子</b> .....	87
1. EGF 的发现 .....	87
2. EGF 的结构及生化特征 .....	87
3. EGF 及其 mRNA 在组织和细胞中的分布 .....	87
4. EGF 受体的分布及结构 .....	88
5. EGF 发挥作用的方式 .....	88
6. EGF 的生物学效应 .....	88
7. EGF 与神经再生和神经干细胞 .....	92
8. 前景与展望 .....	92
<b>第十一章 胰岛素样生长因子</b> .....	96
1. IGFs 的发现 .....	96

2. IGFs 的分类、结构、特性	96
3. IGFs 的分布	97
4. IGFs 受体及其分布	97
5. IGFs 结合蛋白	98
6. IGFs 作用方式及机理	99
7. IGFs 的生物学效应	100
8. IGFs 与神经系统损伤修复	100
9. 展望	101
<b>第十二章 转化生长因子 <math>\beta</math></b>	<b>104</b>
1. TGF- $\beta$ 的发现	104
2. TGF- $\beta$ 的分子结构和基因定位	105
3. TGF- $\beta$ 及其 mRNA 在组织和细胞的分布	105
4. TGF- $\beta$ 受体的分布及结构	106
5. TGF- $\beta$ 的作用方式	106
6. TGF- $\beta$ 的生物学效应及其在某些疾病中的作用	107
7. TGF- $\beta$ 与中枢神经系统损伤修复	110
<b>下篇 多肽生长因子与脊髓损伤</b>	
<b>第十三章 神经生长因子与脊髓损伤</b>	<b>117</b>
1. NGF 在成体脊髓的分布	117
2. NGF 受体在脊髓的分布	118
3. 脊髓损伤后内源性 NGF 的变化	118
4. 外源性 NGF 对损伤脊髓的作用	120
5. 脊髓移植或/和联合应用 NGF 对损伤脊髓的影响	122
6. NGF 与脊髓可塑性	123
7. 脊髓损伤修复受控于 NTFs 及其它因素综合作用	123
8. 前景	124
<b>第十四章 脑源性神经营养因子与脊髓损伤</b>	<b>130</b>
1. BDNF 在正常脊髓的分布	130
2. BDNF 在 SCI 后的变化	131
3. BDNF 与 SCI 修复	131
4. BDNF 与脊髓可塑性	135
5. 外源性 BDNF 治疗 SCI 的临床应用前景和存在的问题	136
<b>第十五章 神经营养因子-3 与脊髓损伤</b>	<b>142</b>
1. NT-3 在脊髓的表达	142
2. NT-3 受体 TrkC 在脊髓的分布及损伤后变化	143
3. NT-3 在脊髓损伤后的变化及作用	143
4. NT-3 在脊髓损伤中的应用前景及回顾	147

<b>第十六章 神经营养因子-4/5与脊髓损伤</b> .....	151
1. NT-4在脊髓中表达 .....	151
2. NT-4对脊髓神经元的营养作用 .....	151
3. NT-4与脊髓损伤修复 .....	152
4. NT-4在脊髓损伤中临床应用前景及其存在问题 .....	153
<b>第十七章 胶质细胞源性神经营养因子与脊髓损伤</b> .....	156
1. GDNF在脊髓的分布与表达 .....	156
2. GDNF对脊髓的营养支持 .....	156
3. GDNF与脊髓损伤修复 .....	158
4. GDNF对脊髓、神经损伤的临床应用前景展望及存在问题 .....	159
<b>第十八章 睫状神经营养因子与脊髓损伤</b> .....	163
1. CNTF在脊髓中的分布 .....	163
2. CNTF受体(CNTFR)在正常脊髓中的分布 .....	163
3. CNTF与脊髓损伤 .....	164
4. CNTF的应用前景及存在的问题 .....	167
<b>第十九章 成纤维细胞生长因子与脊髓损伤</b> .....	171
1. 脊髓中FGF的分布与作用 .....	171
2. 外源性FGF对离体脊髓神经细胞作用 .....	172
3. FGF对脊髓损伤的作用 .....	172
4. FGF的临床应用前景与展望 .....	174
<b>第二十章 表皮生长因子与脊髓损伤</b> .....	176
1. EGF在脊髓的分布 .....	176
2. EGF受体在脊髓的分布与作用 .....	176
3. EGF与脊髓损伤 .....	177
4. EGF的临床应用 .....	178
<b>第二十一章 胰岛素样生长因子与脊髓损伤</b> .....	181
1. IGFs在脊髓的分布 .....	181
2. IGF结合蛋白 .....	181
3. 脊髓损伤后内源性IGFs的变化及意义 .....	182
4. 外源性IGFs的作用 .....	183
5. 展望 .....	185
<b>第二十二章 转化生长因子<math>\beta</math>与脊髓损伤</b> .....	189
1. TGF- $\beta$ 在脊髓的分布 .....	189
2. TGF- $\beta$ 在脊髓损伤修复中的作用 .....	189
3. TGF- $\beta$ 在脊髓损伤修复中的临床应用前景及存在的问题 .....	191
<b>第二十三章 血小板源性生长因子与脊髓损伤</b> .....	193
1. PDGF的结构、基因、受体及理化特性 .....	193
2. PDGF的作用机制 .....	194

---

3. PDGF 的生物学效应 .....	194
4. 脊髓损伤 (SCI) 概述 .....	194
5. PDGF 与 SCI 修复的关系 .....	195
英文主题词索引 .....	199

# 上 篇

## 多肽生长因子的研究现状





## 第一章 神经生长因子

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是神经系统中最重要的生物活性分子之一, 它的发现和研究开拓了神经科学一个崭新的领域, 特别是阐明 NGF 与神经元存活和神经突起生长的相互关系, 为从细胞和分子水平探讨神经系统的发育和正常功能的维持机制, 寻找促进损伤神经再生的方法开辟了新的途径。NGF 的发现不仅推动了神经科学的发展, 也促进了发育生物学和细胞生物学的发展, 为此, 该项研究获得 1984 年度诺贝尔医学生物学奖。至今, 对 NGF 的研究已经历了半个世纪。本文在简介 NGF 的发现、结构、生化特性、组织分布、作用方式、生物学效应的基础上, 重点介绍 NGF 的研究进展。

### 1. NGF 的发现

半个世纪之前, Buerker 在给发育中的鸡胚神经系统移植小鼠肿瘤组织的实验中发现, 支配该移植物的鸡胚背根神经节比正常者增大 20%, 且神经突起长入该肿瘤组织中。由此, 他推测瘤细胞可能产生了一种能扩散的神经营养物质。尔后, Levi - Montalcini 用同样的方法检验了这一假设<sup>[1]</sup>, 并证实 S - 180 瘤细胞能产生一种具有促进神经元存活及刺激神经纤维生长能力<sup>[2]</sup>的可溶性物质, 后来被命名为神经生长因子 (NGF)。1952 年 Levi - Montalcini 将 NGF 公布于世, 从而开辟了神经生物学研究的一个崭新领域。

### 2. NGF 的结构及生化特性

NGF 最初从蛇毒提取而得。随着神经科学研究的深入, 其来源进一步扩展到其它动物组织, 如雄性小鼠颌下腺<sup>[2]</sup>、豚鼠的前列腺均富含 NGF。尔后还发现在神经系统 (脑和脊髓) 也含有 NGF。目前, 已可分离纯化得到二类 NGF, 如小鼠高分子量 NGF 和小鼠低分子量 NGF。而人类和小鼠 NGF 的氨基酸有 90% 相同<sup>[3~5]</sup>。

小鼠 NGF 的 DNA 序列如下<sup>[6]</sup>:

```

1   gatcccttt ggcaactcaaa cacagattat agatataatca ttaggcatta ccaagccaat
61  cagctgttct atatggattc ctatttagca atacattctt gtaaagctgt tcttcctga
121 actctgtgtc atggaaggct ctttgcttt agatagctta tctacagctc tagtgtcctt
181 gtaattagcc gtactttgaa agcctctctg tggcattgca cattagagag ctcatgaatt
241 actgcagca ggtaaacacc atgctggctg tggccagctg cacaccatag aaggccaccg
301 acagttacag caaatgctct tcattccga agctgaaggg cagcccaacc acaatggctt
361 ctctttgat ctgcttgct ctgggaaat gccgctgaga gagcatgtgt aatttacgtc

```