

方秀斌 编著

神经肽与神经营养因子



人民卫生出版社

神经肽与神经营养因子

方秀斌 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经肽与神经营养因子/方秀斌主编. —北京:
人民卫生出版社, 2002
ISBN 7-117-05156-6

I. 神... II. 方... III. 多肽-基本知识
IV. Q516

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 075117 号

神经肽与神经营养因子

编 著: 方秀斌
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
印 刷: 三河市潮河印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 24.5
字 数: 560 千字
版 次: 2002 年 11 月第 1 版 2002 年 11 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-05156-6/R·5157
定 价: 34.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者简介

方秀斌 医学博士，教授，博士生导师，政府特殊津贴获得者，中国医科大学基础医学院神经生物学教研室主任，辽宁省解剖学会理事长，中国解剖学会常务理事，中国解剖学会教育工作委员会主任委员、神经解剖学专业委员会委员，中国神经科学会神经解剖学专业委员会委员。“解剖科学进展”杂志主编，“解剖学报”编委，“神经解剖学杂志”编委。

作为项目负责人，先后获得5项国家自然科学基金资助，作为课题负责人，先后获得1990年国家教委科技进步二等奖，1994年卫生部科技进步三等奖，1998年辽宁省教委科技进步一等奖，2000年中国高校自然科学奖二等奖。

序

中国医科大学神经生物学教研室主任方秀斌教授编著的我国第一部《神经肽与神经生长因子》学术著作的出版令人高兴。在科学发展的进程中，当科学的某一领域进展到一定的阶段时，即需要进行归纳总结，明确已取得的成果，指出发展动态和方向，以利其继续向前发展。方秀斌教授根据自己从事神经肽研究多年积累的知识和经验以及涉猎大量的文献资料，精心归纳整理，潜心撰写，默默奉献，完成了近 60 万字大作。该书是一部学术专著，既系统地介绍了神经肽和神经生长因子的基础知识和基本理论，也反映了国内外该领域最新水平和发展方向，是一部不可多得的有较高学术水平的好书。此书的出版反映了我国在相关领域的研究水平，令人鼓舞，令人赞赏，值得我们为之庆贺。我应邀为之作序，感到荣幸。

几十年来，神经肽和神经生长因子的研究发展迅猛，研究成果丰富，需要一本相关的专著，对其作用的基本原理、研究现状以及所应用的研究技术方法进行阐述，以适应我国在相关领域研究工作的开展，并迎头赶上。该书详细地阐述了神经肽的生物合成、加工、分泌、生物学活性和作用机制等研究现状；提出了神经肽进一步发展的方向。该书还介绍了神经生长因子基因家族和另外 6 种神经营养因子的生物合成、基因结构、受体、生物学活性等基本内容，以及与临床疾病的关系等临床研究的进展。该书对读者全面而系统地了解神经肽和神经生长因子的基础知识和基本理论，把握神经肽的研究动态和发展方向，进而促进我国相关领域的研究的开展和提高，必将起到推动作用。

生命科学是 21 世纪的带头学科，本世纪又被称为脑世纪。在科学技术突飞猛进发展的推动下，神经肽和神经生长因子的研究必将在脑研究、发育、遗传以及疾病预防和治疗等诸多领域产生重大的突破，生命科学和神经科学必将发展到一个崭新的水平。在已跨入 21 世纪的今天，让我们以新的更快的步伐为我国的科技现代化努力奋斗，做出新的贡献。

于 频

2002 年 3 月于中国医科大学

前 言

经典的神经科学聚焦于快速突触传递，但在过去几十年里及至 21 世纪，缓慢的神经调节作用越来越受到研究者的重视，这就是神经肽。神经肽是神经科学中的热点领域之一，主要是由于神经肽既有神经递质的突触传递作用，又有神经激素和神经调质的作用。

神经肽研究领域的快速发展，主要依赖于新技术的出现，这些新技术的应用取得许多想象不到的科研成果，从半个世纪前的蛋白测序方法到近些年的分子生物学技术，每一种方法都使我们对神经肽的研究提高了一大步，取得了许多新成果，使我们对神经肽的了解更深入、更广泛，乃至有利于阐述某些疾病的发病机制以及为某些疾病的治疗开辟新途径。

本书不仅阐述了神经肽的生物合成、加工、分泌、生物学活性和作用机制等研究现状，也告诉我们神经肽在整个神经科学这个领域中所处的位置，并提出了神经肽的进一步的发展方向。

神经肽在进化过程中发生广泛，存在于脑和几乎所有的周围神经组织，既起激素样作用，又起神经递质和神经调质作用，这些都强有力的表明它们在生理过程中起重要的调节作用。

关于神经肽的分类，有多种分类方法，每种分类方法都不能完美地表达其含义，如按发现的部位或所属家族分类，有些神经肽可属于两种以上类型的现象。因此，本书将这两种分类方法相结合，重点突出按所属家族进行分类，既易于理解，又便于学习掌握，这也是本书的特点之一。

由于神经肽的几十年的研究迅猛发展，成果越来越丰富，令人感到需要一本相关的书，对神经肽作用的基本原理进行讨论，诸如神经肽的生物合成、加工、运输、分布及其受体介导的生物学活性。特别是，基因和受体的分子克隆技术、转基因技术、基因敲除和单基因突变等新技术的应用，对于揭开神经肽作用的机制提供了强有力的手段。

本书详细地讨论了神经肽各家族的调节功能，以及神经肽的进化、分子生物学分布、受体、第二信使、生理作用、行为作用与临床疾病的关系，使读者对大多数重要的神经肽有了更完整的了解。本书也试图在尽可能多的实验证据的基础上讨论有意义的结果和争论之处。

本书不但介绍了新发现的神经肽，也介绍了近年来新发现的神经肽的功能。但是，对于教科书中介绍较多的神经肽，如下丘脑中的生长激素释放激素、促皮质激素释放激素和促性腺激素释放激素，以及垂体激素中的促肾上腺皮质激素和催乳素等，为了节省篇幅本书不再介绍。

关于神经肽在各个器官的协同作用、整合作用以及对生理过程中的共同调节，是十

分复杂的问题，也是今后研究予以解决的问题。神经肽也参与调节发育期、青春期、生育期、老年期及再生的生理行为过程。

神经生长因子的问世也曾获得 1986 年诺贝尔医学生理学奖。时隔 16 年后的今天回顾此项研究，无疑它对整个神经科学的迅猛发展具有无法估量的推动作用，它也是 21 世纪这个脑世纪的重点内容之一，它对于解开神经再生这个神经科学领域的重大难题，点亮了光明的前景。

16 年间，由于新技术特别是分子生物学技术的出现，对于神经营养因子的研究取得了许多新的突破，已相继发现了几十种神经营养因子。本书从第 14 章到第 20 章，重点介绍了神经生长因子基因家族，及另外 6 种神经营养因子的生物合成、基因结构、受体、生物学活性等基础内容以及与临床疾病的关系等临床研究进展。

本书可供研究生、大学教师、临床工作者以及高年级本科生参考使用。

由于本人知识、经验、水平和时间所限，本书还会有许多不尽如人意之处和不足，敬请各位同道与读者批评指正。

本书所有插图均由我的博士研究生刘晓湘绘制，在此表示诚挚的感谢。

方秀斌

2002 年 3 月于沈阳

中国医科大学

目 录

第一章 神经肽概述	1
第一节 神经肽的发展简史和分类	2
一、神经肽的发展简史	2
二、神经肽的分类	2
第二节 神经肽的代谢	4
一、神经肽的生物合成	4
二、神经肽的释放和作用方式	7
三、神经肽的降解和失活	11
第三节 神经肽与经典递质共存	11
第四节 神经肽与经典递质的区别	16
一、神经肽的合成特殊	16
二、神经肽的作用复杂多样	17
第五节 神经肽的信号转导机制——从膜到核	18
一、G 蛋白偶联受体	18
二、酪氨酸激酶受体	21
第二章 内阿片肽	23
第一节 内阿片肽的种类、结构和分布	23
一、内阿片肽的种类和结构	23
二、内阿片肽的分布	24
第二节 内阿片肽的代谢	25
一、内阿片肽的生物合成	25
二、内阿片肽的释放和灭活	29
第三节 内阿片肽的受体	29
一、阿片受体的分型	30
二、阿片受体的结构	31
三、阿片受体的分布	32
第四节 内阿片肽的作用	34
一、内阿片肽的镇痛作用	34
二、内阿片肽对心血管活动的调节	35
三、内阿片肽对呼吸运动的调节	36
四、内阿片肽对垂体激素分泌的调节	36
五、内阿片肽对免疫功能的调节	37

六、内阿片肽参与调控发育神经元的分化和存活	38
七、内阿片肽的心理学作用	38
八、内阿片肽参与其它功能的中枢调节	39
第五节 一种新的内阿片肽——Nociceptin/Orphanin FQ	39
第三章 速激肽家族	42
第一节 速激肽的种类、结构和分布	42
一、速激肽的种类和结构	42
二、速激肽的分布	42
第二节 速激肽的代谢	44
一、速激肽的生物合成	44
二、速激肽的储存和释放	46
三、速激肽的降解和失活	47
第三节 速激肽受体	47
一、速激肽受体的类型和分子结构	47
二、速激肽受体的基因结构	50
三、速激肽受体的分布	50
四、速激肽受体介导的信号传导	50
五、速激肽受体激动剂和拮抗剂	50
第四节 速激肽的生物学活性	51
一、对中枢神经系统的作用	51
二、在初级传入系统中的作用	52
三、对心血管系统的作用	53
四、对呼吸道的作用	54
五、对消化系统的影响	55
六、速激肽的免疫作用	55
七、P物质与帕金森病	55
八、P物质与阿尔茨海默病	56
第四章 降钙素基因肽超家族	58
第一节 降钙素基因相关肽	58
一、降钙素基因相关肽的种类、结构与分布	58
二、降钙素基因相关肽的代谢	60
三、降钙素基因相关肽受体	63
四、降钙素基因相关肽的生物学活性	64
五、降钙素基因相关肽的临床应用价值	66
第二节 降钙素	68
一、降钙素的分子结构、合成和分布	68
二、降钙素受体	69
三、降钙素的生物学活性	70
第三节 淀粉多肽	71

一、淀粉多肽的分子结构、合成和分布	71
二、淀粉多肽受体	72
三、淀粉多肽的生物学活性	72
第四节 肾上腺髓质素	74
一、肾上腺髓质素的分子结构、代谢和分布	74
二、肾上腺髓质素受体及信号传导	76
三、肾上腺髓质素的生物学活性	78
第五章 下丘脑神经肽	81
第一节 促甲状腺激素释放激素	81
一、促甲状腺激素释放激素的结构和代谢	81
二、促甲状腺激素释放激素的分布	83
三、促甲状腺激素释放激素神经元和纤维	83
四、促甲状腺激素释放激素受体	85
五、促甲状腺激素释放激素的生理功能	87
第二节 生长抑素	89
一、生长抑素的结构、合成及释放	89
二、生长抑素的分布	92
三、生长抑素受体	94
四、生长抑素的生理功能	97
五、生长抑素与临床疾病	98
第三节 神经降压素	101
一、神经降压素的分子结构和代谢	101
二、神经降压素的分布	102
三、神经降压素神经元	102
四、神经降压素受体	103
五、神经降压素的生理功能	104
六、神经降压素与临床疾病	105
第六章 垂体后叶神经肽	108
第一节 催产素	108
一、催产素的分子结构、合成及释放	108
二、催产素的分布	110
三、催产素受体	111
四、催产素的生理功能	112
五、催产素与临床疾病	114
第二节 血管升压素	114
一、血管升压素的结构、合成及释放	115
二、血管升压素在体内的定位分布	115
三、血管升压素受体	116
四、血管升压素的生理功能	120

五、血管加压素与临床疾病	121
第七章 胰高血糖素相关肽家族	125
第一节 血管活性肠肽	125
一、血管活性肠肽的分子结构、合成与分布	125
二、血管活性肠肽受体及功能	129
三、血管活性肠肽与临床疾病	130
第二节 垂体腺苷酸环化酶激活肽	131
一、PACAP 的分子结构	132
二、PACAP/glucagon 的基因结构	133
三、PACAP 的分布	136
四、PACAP 受体	137
五、PACAP 的生理作用	140
第三节 胰高血糖素	142
一、胰高血糖素的一般特性	142
二、胰高血糖素的代谢	143
三、胰高血糖素受体	146
四、胰高血糖素的分布和生理作用	146
第四节 胰高血糖素样肽	148
一、胰高血糖素的分子结构和合成	148
二、胰高血糖素样肽受体	148
三、胰高血糖素样肽的作用	149
第八章 神经肽 Y 基因家族	153
第一节 神经肽 Y	153
一、神经肽 Y 的分子结构	154
二、神经肽 Y 的基因结构和表达调控	154
三、神经肽 Y 的分布	156
四、神经肽 Y 受体	157
五、神经肽 Y 的作用	160
六、神经肽 Y 与临床疾病	162
第二节 胰多肽	164
一、胰多肽的一般特性	164
二、胰多肽的分布	167
三、胰多肽受体	167
四、胰多肽的生物学活性	167
五、胰多肽与临床疾病	168
第三节 酪酪肽	169
第四节 胰多肽-2 和酪酪肽-2	170
一、基因结构和表达	170
二、分子结构	171

三、生物学活性	172
第九章 内皮素家族	174
第一节 内皮素的分子结构和代谢	174
一、内皮素的分子结构	174
二、内皮素的生物合成	175
三、内皮素的释放和降解	177
第二节 内皮素的分布	177
一、中枢神经系统	178
二、其他组织和器官	179
第三节 内皮素受体	179
一、内皮素受体的种类	179
二、内皮素受体的分子结构和基因结构	180
三、内皮素受体的信息传递和分布	180
第四节 内皮素的生物学活性	181
一、对中枢神经系统的影响	181
二、对循环系统的调节作用	181
三、对肾功能的影响	182
四、对内分泌系统的作用	182
五、对呼吸系统的作用	183
第五节 内皮素与临床疾病	183
一、内皮素与脑血管疾病	183
二、内皮素与偏头痛	184
三、内皮素与心血管疾病	184
四、内皮素与呼吸道疾病	184
第十章 心房肽家族	186
第一节 心房肽	186
一、心房肽的种类、结构及分布	186
二、心房肽的生物合成和降解	188
三、心房肽受体及其介导的信号传导	190
四、心房肽的生理功能	193
五、心房肽与心血管病	194
第二节 脑钠素	195
一、BNP 的分子结构和生物合成	195
二、BNP 的降解和失活	195
三、BNP 的分布	196
四、BNP 受体	196
五、BNP 的生理作用	196
第三节 C型钠尿肽	197
一、CNP 的分子结构和生物合成	197

二、CNP 的分布	198
三、CNP 受体及其信号传导	198
四、CNP 的生理作用	198
第十一章 铃蟾肽样肽家族	201
第一节 铃蟾肽	202
一、铃蟾肽的分子结构和生物合成	202
二、铃蟾肽的分布范围	202
三、铃蟾肽的受体	203
四、铃蟾肽的生理作用	205
第二节 促胃液素释放肽	207
一、促胃液素释放肽的分子结构和基因结构	207
二、促胃液素释放肽受体	208
三、促胃液素释放肽的作用	211
第三节 神经介素 B	212
一、神经介素 B 的分子结构和基因结构	212
二、神经介素 B 在大鼠脑内的分布	213
三、神经介素 B 的受体——NMB-R (BB_1R)	213
四、神经介素 B 的作用	217
第十二章 缓激肽	219
第一节 缓激肽的一般特性	219
一、缓激肽的分子结构和基因结构	219
二、缓激肽的合成和释放	220
三、缓激肽的降解	222
第二节 缓激肽受体	223
一、缓激肽 B_1 受体的结构和基因	223
二、缓激肽 B_2 受体的结构和基因	224
三、缓激肽受体的分布和作用	224
四、缓激肽受体激动剂和拮抗剂	225
第三节 缓激肽的生理作用	226
一、对心血管的作用	226
二、对平滑肌的作用	227
三、致痛、致炎作用	227
四、与血浆蛋白水解系统的关系	227
五、对泌尿系统的作用	228
六、其它作用	228
第十三章 其它的神经营肽	230
第一节 血管紧张素	230
一、血管紧张素的分子结构及生物合成	230
二、血管紧张素的分布	231

三、血管紧张素受体	232
四、血管紧张素的生理功能	238
五、血管紧张素与临床疾病	239
第二节 胆囊收缩素	241
一、胆囊收缩素的分子结构和生物合成	242
二、胆囊收缩素的分布	243
三、胆囊收缩素受体	244
四、胆囊收缩素的作用	246
五、胆囊收缩素的临床应用	246
六、胆囊收缩素与帕金森病	247
七、胆囊收缩素与癫痫病	247
第三节 甘丙肽	248
一、甘丙肽的分子结构	248
二、甘丙肽的基因结构和调控	250
三、甘丙肽的分布	250
四、甘丙肽受体	251
五、甘丙肽的生理作用与临床疾病	255
第四节 促胃动素	257
一、促胃动素的分子结构	257
二、促胃动素的基因结构和合成	258
三、促胃动素的释放及其调节	258
四、促胃动素的分布	259
五、促胃动素受体	259
六、促胃动素的生理作用及机制	259
七、促胃动素与临床疾病	261
第五节 抑制素	261
一、抑制素的分子结构	261
二、抑制素的合成	262
三、抑制素的释放和分泌	262
四、抑制素释放的调节	264
五、抑制素的分布和表达	265
六、抑制素受体	267
七、抑制素的生理作用	268
第十四章 神经生长因子基因家族	274
第一节 神经生长因子	274
一、NGF 的发现史	274
二、NGF 的基因和分子结构	275
三、NGF 的分布	278
四、NGF 的受体	280

五、NGF 的多种营养性生物学效应	283
第二节 脑源性神经营养因子	289
一、BDNF 的分子结构	289
二、BDNF 的基因结构、合成和释放	289
三、BDNF 的分布和表达调节	291
四、BDNF 受体及其信号传递	292
五、BDNF 的作用	293
第三节 神经营养因子-3	294
一、NT-3 的分子结构及分布	295
二、NT-3 的代谢	295
三、NT-3 受体	297
四、NT-3 的生物学活性及作用	298
第四节 神经营养因子-4/5	300
一、NT-4/5 的分子结构及分布	300
二、NT-4/5 的分子生物学	301
三、NT-4/5 的受体	302
四、NT-4/5 的作用	303
五、NT-4/5 的临床应用价值	305
第十五章 胶质细胞源性神经营养因子家族	310
第一节 GDNF 的一般特性	310
一、GDNF 的分子结构	310
二、GDNF 的分布	311
三、GDNF 的合成	311
四、GDNF 的分子生物学	311
第二节 GDNF 受体及信号转导	313
一、GDNF 受体的种类和结构	313
二、GDNF 受体的分布	314
三、GDNF 受体信号转导和作用	314
第三节 GDNF 的生物学活性和作用	315
一、GDNF 对运动神经元的作用	315
二、GDNF 对多巴胺能神经元的作用	315
三、治疗神经性耳聋	316
四、抗衰老及其他神经变性性疾病	316
第十六章 睫状神经营养因子	319
第一节 睫状神经营养因子的一般特性	319
一、睫状神经营养因子的分子结构和基因	319
二、睫状神经营养因子的分布	320
第二节 睫状神经营养因子受体	320
一、睫状神经营养因子受体的结构	320

二、睫状神经营养因子受体的表达	321
三、 β 信号转导受体成分	321
四、CNTF 受体介导的细胞内信号转导	322
五、CNTF 受体复合物的分布	324
第三节 睫状神经营养因子的生理作用	324
一、CNTF 具有促进神经细胞存活的作用	324
二、CNTF 促进神经元的分化	325
第十七章 胰岛素样生长因子	326
第一节 胰岛素样生长因子的一般特性	326
一、IGF 的分子结构	326
二、IGF 的基因及其表达调控	327
三、IGF 的合成和释放	328
第二节 胰岛素样生长因子受体	328
一、IGF 受体的分子结构	329
二、IGF 受体的基因结构和调控	329
第三节 胰岛素样生长因子结合蛋白	330
一、IGFBP 的分子结构	331
二、IGFBP 的基因结构	332
三、IGFBP 的作用及机制	333
四、IGF _s 低亲和力结合蛋白	334
第四节 胰岛素样生长因子的生物学活性	334
一、在体作用	334
二、离体作用	335
三、IGF-1 的临床应用前景	336
第十八章 成纤维细胞生长因子	337
第一节 成纤维细胞生长因子的一般特性	337
一、FGF _s 的分子结构	337
二、FGF _s 的基因结构	338
三、FGF _s 的分布	339
四、FGF _s 的分泌方式	340
第二节 成纤维细胞生长因子受体	341
一、FGFR _s 的种类和结构	341
二、FGFR 的分布	342
三、FGFR 介导的信号传递	343
第三节 成纤维细胞生长因子的作用	345
一、FGF _s 对神经系统的作用及机制	345
二、FGF _s 促进血管新生	346
三、bFGF 与创伤愈合	347
四、bFGF 对其它细胞的作用	347

五、FGFR _s 与临床疾病及临床应用价值	347
第十九章 血小板源性生长因子	350
第一节 血小板源性生长因子的一般特性	350
一、PDGF 的分子结构及理化性质	350
二、PDGF 的基因结构	351
三、PDGF 的来源和分布	352
第二节 血小板源性生长因子受体	353
一、PDGF 受体的种类和分子结构	353
二、PDGF 受体的基因结构	355
三、PDGF 受体介导的细胞内信号转导	355
第三节 血小板源性生长因子的生物学活性	356
一、PDGF 具有促进细胞分裂和增殖的作用	356
二、PDGF 的趋化性	356
三、PDGF 激活磷酸酯酶与前列腺素代谢	356
四、PDGF 的血管收缩作用	356
五、PDGF 与临床疾病	357
第二十章 转化生长因子	360
第一节 转化生长因子β的一般特性	360
一、转化生长因子 β 的种类和分子结构	360
二、转化生长因子 β 的基因结构	361
三、转化生长因子 β 的表达和调控	362
四、转化生长因子 β 的分泌和释放调节	363
第二节 转化生长因子β受体	364
一、转化生长因子 β I型受体	364
二、转化生长因子 β II型受体	365
三、转化生长因子 β III型受体	365
四、转化生长因子 β 受体介导的信号转导	366
第三节 转化生长因子β的生物学作用	369
一、转化生长因子 β 对细胞增殖和分化的作用	369
二、转化生长因子 β 促进细胞外基质的形成	369
三、转化生长因子 β 的免疫抑制作用	370
四、转化生长因子 β 与临床疾病	370
第四节 转化生长因子α	371
一、转化生长因子 α 的种类和分子结构	371
二、转化生长因子 α 的基因结构和合成	371
三、转化生长因子 α 受体及其介导的信号转导	372
四、转化生长因子 α 的生物学作用	372