

神经营养因子对脑外伤后神经发生及功能障碍治疗进展

王童, 刘阳*, 朱业淘

(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

* 通信作者: 刘阳, E-mail: ly10012002@163.com

【摘要】 脑外伤是造成死亡和致残的主要原因之一, 已成为世界范围内的公共健康负担, 一般治疗的效果欠佳。神经营养因子具有促进神经干细胞增殖、分化及促进神经元、轴突、树突生长等功能。本文就神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等神经营养因子在脑外伤后神经发生及功能障碍治疗情况进行综述, 阐述神经营养因子治疗脑外伤的最新进展。

【关键词】 脑外伤; 神经营养因子; 神经干细胞; 功能障碍

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.06.020

Progress in treatment of neurogenesis and dysfunction by neurotrophic factors after traumatic brain injury

Wang Tong, Liu Yang*, Zhu Yetao

(The Third Hospital of Mianyang · Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China)

* Corresponding author: Liu Yang, E-mail: ly10012002@163.com

【Abstract】 Traumatic brain injury is one of the main causes of death and disability, which has become a worldwide public health burden, general treatment can not get the expectation treatment effect. Neurotrophic factors can promote the proliferation and differentiation of neural stem cells and promote the growth of neurons, axons and dendrites. This article aims to review the latest researches of neurotrophic factors such as nerve growth factor(NGF) and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in treatment of neurogenesis and dysfunction after traumatic brain injury.

【Keywords】 Traumatic brain injury; Neurotrophic factors; Neural stem cells; Dysfunction

严重脑外伤(Traumatic Brain Injury, TBI)是造成死亡和致残的主要原因之一, 已经成为世界范围内的公共健康负担^[1]。脑外伤主要分为原发性脑损伤及伤后数小时至数天发生的继发性脑损伤^[2]。脑外伤后发生的神经病理生理学过程错综复杂, 伤后常出现精神异常和运动及认知等神经功能障碍, 但保护神经元及促进神经元再生的常规治疗方法疗效欠佳。有研究显示, 成年哺乳动物大脑中存在能自我增殖且在一定情况下能分化为神经元的内源性神经干细胞(neural stem cells, NSCs)^[3]。NSCs可修复脑外伤后受损的神经细胞^[4], 产生大量的新生神经元整合入神经功能网络, 有助于改善运动、认知及精神障碍。近年来, 以NSCs为基础修复中枢神经系统损伤的技术, 主要是神经营养因子激活内源性神经干细胞的“补充治疗”和移植外源性干细胞的“替代治疗”两种方法^[5]。神经生长因子是一种蛋白质, 具有支持神经元生长、发育和维持神经能完整性

的作用。本文对神经营养因子激活NSCs治疗脑外伤后神经发生及功能障碍的最新进展进行综述, 为脑外伤的治疗提供参考。

1 脑外伤病理发展过程及神经发生

原发性脑损伤主要为外部机械力导致的脑组织损害, 会直接损害神经元及血脑屏障, 导致不可逆转的神经损害。继发性脑损伤是原发性脑损伤后引起的缺血或缺氧性脑水肿、颅内压升高、脑积水等一系列继发性复杂变化, 可进一步加剧神经元损害。但继发性脑损伤是可逆转的^[6], 故控制继发性脑损伤是脑外伤治疗的重点。

近年来大量研究表明, 脑外伤后哺乳动物脑内有神经细胞的再生, 新生的神经细胞能恢复大脑的功能^[7]。脑组织中能增殖和分化为神经元的细胞NSCs存在于哺乳动物的海马齿状回(hippocampal dentate gyrus, HDG)及室管膜下区(subventricular zone, SVZ)^[3]。动物实验研究显示, 对小鼠进行可控性大脑皮质打击后, 可见脑组织内有新生成的成熟神经细胞及不成熟神经细胞, 冲击力越强越能刺

项目基金: 四川卫生和计划生育委员会基金资助项目(17PJ183); 四川省医学会资助项目(S16038); 绵阳市卫计委资助项目(201701)

激更多的神经元生成^[8-9]。创伤后神经发生主要分为三个阶段:新生细胞的增殖、新生细胞的靶向区域迁徙、定向分化为适当的细胞^[10]。研究表明,创伤后产生的神经元能良好地整合到神经网络中,HDG 区域的 NSCs 生成与认知功能、学习和记忆有直接关系^[10];SVZ 增殖的神经元则与嗅觉分辨有直接关系^[11]。若要恢复受损的神经功能,需要足够数量的新生神经元替代受损神经元,内源性 NSCs 增殖分化能力有限,神经营养因子可提高内源性 NSCs 的增殖、分化为神经元的能力,从而恢复神经功能。

2 神经营养因子的作用

神经营养因子^[12]是一类有神经营养活性,与神经细胞生长、存活相关的细胞因子,具有增强神经元分化、诱导神经干细胞增殖、增强突触形成、防止神经细胞凋亡等特性,从而支持神经元生长发育、维持神经网络完整性。其中目前的研究热点有神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)。

2.1 NGF

NGF 是一种最早被发现的神经营养因子,能调节神经元的生长、营养中枢及外周神经系统。NGF 能增强神经系统基因的表达,促进轴突的定向生长、树突的分支形成,减少损伤后神经元的丢失,甚至与心理-神经-内分泌调节中更加复杂的递质分泌有关^[13-16]。Lin 等^[17]对脑外伤大鼠采用含有 NGF 基因的伪慢病毒进行干预,干预后大鼠脑内神经样细胞的轴突生长得到强化,抗氧化、抗炎的能力增强,且海马功能得到恢复。Videbech 等^[18]研究显示,抑郁症患者海马体积减小,这种现象可能与海马区域神经元减少有关。推测 NGF 与脑外伤后海马功能的恢复有关,可能有助于创伤后抑郁的改善。研究^[16,19]表明,对大鼠脑部进行攻击性刺激后,大鼠血液中 NGF 浓度随着攻击的强度而改变,提示可通过 NGF 浓度的改变制定应对压力刺激的相关策略。同时,相关研究^[20]也表明,抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)过度活跃,NGF 能调节下 HPA 轴,减轻异常糖皮质激素浓度对海马的损害,具有重要的精神神经内分泌作用。

2.2 BDNF

BDNF 的主要功能包括加强神经细胞发生、提

高新生神经元的生存力、增强树突和突触的形成、控制影响记忆和认知功能机制的突触,并参与炎症反应稳态的调控^[21-24]。有研究^[25]表明,TBI 发生后,BDNF 及其受体在脑组织受伤部位的表达明显增高,这种增幅会在 24 h 达到峰值,36 h 后恢复至正常,这可能是 BDNF 作为一种内源性神经营养因子减轻 TBI 后的继发性细胞损伤。Khalin 等^[26]对高处坠伤大鼠静脉注射载有 BDNF 的纳米粒时,大鼠脑内 BDNF 浓度明显升高,且大鼠脑组织损伤及神经认知功能也得以改善。Corne 等^[27]对小鼠进行可控性脑皮质打击造模后,小鼠表现出条件性恐惧障碍,小鼠前额叶皮质的活动依赖性 BDNF 转录有所下降,这表明小鼠脑外伤后条件性恐惧障碍与 BDNF 信号传导通路障碍有关。Val66met 是一种 BDNF 基因的单核苷酸多态性变化,在健康状态下这种突变会损害 BDNF 前体,并不会影响 BDNF 的神经营养功能,只是会改变细胞内的蛋白种类及分泌功能,导致在脑外伤条件下 Val66met 对 BDNF 前体的损害作用变成了保护作用,对脑外伤治疗有积极的作用^[28-29]。

2.3 bFGF 和 EGF

bFGF 与 EGF 是 NSCs 增殖和生长所必备的一类分裂素。Tang 等^[30]对脑外伤大鼠的研究表明,bFGF 能够通过抑制自噬作用来保护细胞免于凋亡、坏死等。有研究^[31]表明,对脑外伤大鼠脑室内注入 EGF 后,大鼠 SVZ 及海马中的新生细胞明显增多,同时 EGF 受体表达持续增强。随着海马受损细胞的减少,治疗后大鼠的认知功能明显改善,结果表明 EGF 对脑组织具有神经保护作用。Wang 等^[32]研究表明,bFGF 具有保护血管完整性的功能,能通过 PI3K/Akt/RAC-1 信号通路保护脑外伤后受损的血脑屏障,减轻神经血管紊乱、炎症反应等,进而减轻神经功能障碍。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IHG-1)有刺激神经元、胶质细胞、少突胶质细胞和雪旺细胞蛋白质的合成,促进神经元存活,抑制细胞凋亡的作用。有研究^[33]表明,在脑外伤后 6 h 对小鼠脑室注射 IHG-1,可观察到小鼠海马部位未成熟神经元密度较对照组高,且运动功能和认知功能障碍均在 7 天后改善。提示 IHG-1 治疗时间窗至少有 6 h。Santi 等^[34]对创伤性脑损伤后小鼠应激反应的研究结果显示,循环 IHG-1 与小鼠焦虑反应呈负相关,提示 IHG-1 不仅是一种焦虑调节因子,可能还具有情绪稳定作用。

3 总结与展望

颅脑外伤由于其高度异质性,可能是最复杂的神经系统疾病之一。神经营养因子能促进 NSCs 的增殖及分化,促进神经元生长,促进轴突的定向生长,突触的塑形,增强神经系统基因的表达。Kromer 等^[13-16]研究表明,神经营养因子还能影响涉及心理-神经-内分泌调节中更加复杂的递质分泌,具有维护神经血管完整性的功能等。神经营养因子也能促进轴突及树突的生长及塑形从而良好地整合神经网络,恢复皮质-丘脑-杏仁核-髓质通路受损等产生的行为及精神障碍,改善细胞自分泌及旁分泌,改善血管通透性,以防止脑损伤继续加重。不同神经营养因子的功能各有所侧重,本文仅阐述了单一神经营养因子在脑外伤治疗中的应用,也有文献^[35]报道了两种或几种神经营养因子联合应用的实验,结果显示联合使用较单一使用的效果更好,这将为脑外伤治疗提供更多的选择。神经营养因子的研究不仅可以从不同的神经营养因子浓度、使用方式等方面进行研究,还应深入到信号传导通路层面,从而为神经营养因子的临床应用提供参考,为脑外伤治疗提供更加科学、合理的选择。

参考文献

- [1] Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2007, 22(5): 341-353.
- [2] Sheriff FG, Hinson HE. Pathophysiology and clinical management of moderate and severe traumatic brain injury in the ICU[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(1): 42-49.
- [3] Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1433-1438.
- [4] Kemie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal Ischemic and traumatic brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(2): 267-274.
- [5] Patel K, Sun D. Strategies targeting endogenous neurogenic cell response to improve recovery following traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2016, 1640(Pt A): 104-113.
- [6] Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 127: 45-66.
- [7] Yu TS, Washington PM, Kemie SG. Injury-induced neurogenesis: mechanisms and relevance[J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(1): 61-71.
- [8] Leuner B, Kozorovitskiy Y, Gross CG, et al. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(43): 17169-17173.
- [9] Wang X, Gao X, Michalski S, et al. Traumatic brain injury severity affects neurogenesis in adult mouse hippocampus[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(8): 721-733.
- [10] Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(8): 1128-1133.
- [11] Breton-Provencher V, Lemasson M, Peralta MR, et al. Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(48): 15245-15257.
- [12] Xiao N, Le QT. Neurotrophic factors and their potential applications in tissue regeneration[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(2): 89-99.
- [13] Kromer LF. Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death[J]. *Science*, 1987, 235(4785): 214-216.
- [14] Kolb B, Cote S, Ribeiro-da-Silva A, et al. Nerve growth factor treatment prevents dendritic atrophy and promotes recovery of function after cortical injury[J]. *Neuroscience*, 1997, 76(4): 1139-1151.
- [15] Hefti F. Nerve growth factor promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transections[J]. *J Neurosci*, 1986, 6(8): 2155-2162.
- [16] Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30(3): 379-395.
- [17] Lin Y, Wan JQ, Gao GY, et al. Direct hippocampal injection of pseudo lentivirus-delivered nerve growth factor gene rescues the damaged cognitive function after traumatic brain injury in the rat[J]. *Biomaterials*, 2015, 69: 148-157.
- [18] Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 1957-1966.
- [19] Berry A, Bindocci E, Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity[J]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 784040.
- [20] Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(22): 12320-12322.
- [21] Foltran RB, Diaz SL. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(2): 204-221.
- [22] Sasi M, Vignoli B, Canossa M, et al. Erratum to: neurobiology of local and intercellular BDNF signaling[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(5-6): 611.
- [23] Gonzalez A, Moya-Alvarado G, Gonzalez-Billaut C, et al. Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2016, 73(10): 612-628.
- [24] Lai SW, Chen JH, Lin HY, et al. Regulatory effects of neuroinflammatory responses through brain-derived neurotrophic factor signaling in microglial cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9): 7487-7499.
- [25] Xu Z, Lv XA, Dai Q, et al. Exogenous BDNF increases mitochondrial pCREB and alleviates neuronal metabolic defects following mechanical injury in a MPTP-dependent way[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3499-3512.
- [26] Khalin I, Alyautdin R, Wong TW, et al. Brain-derived neurotrophic factor delivered to the brain using poly(lactide-co-

- glycolide) nanoparticles improves neurological and cognitive outcome in mice with traumatic brain injury [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3520–3528.
- [27] Corne R, Leconte C, Ouradou M, et al. Spontaneous resurgence of conditioned fear weeks after successful extinction in brain injured mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88: 276–286.
- [28] Krueger F, Pardini M, Huey ED, et al. The role of the Met66 brain – derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat – related traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(2): 598–606.
- [29] Barbey AK, Colom R, Paul E, et al. Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain – derived neurotrophic factor [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88733.
- [30] Tang C, Shan Y, Hu Y, et al. FGF2 attenuates neural cell death via suppressing autophagy after rat mild traumatic brain injury [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 2923182.
- [31] Sun D, Bullock MR, Altememi N, et al. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(5): 923–938.
- [32] Wang ZG, Cheng Y, Yu XC, et al. bFGF protects against blood – brain barrier damage through junction protein regulation via PI3K – Akt – Rac1 pathway following traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7298–7311.
- [33] Carlson SW, Saatman KE. Central infusion of insulin – like growth factor – 1 increases hippocampal neurogenesis and improves neurobehavioral function after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(13): 1467–1480.
- [34] Santi A, Bot M, Aleman A, et al. Circulating insulin – like growth factor I modulates mood and is a biomarker of vulnerability to stress: from mouse to man [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 142.
- [35] 刘阳, 刘卫平, 王孝安, 等. 神经生长因子与表皮生长因子干预创伤性脑损伤后内源性神经干细胞的增殖 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(1): 65–69.

(收稿日期: 2018 – 10 – 11)

(本文编辑: 陈 霞)