

神经营养素-3 及其在脊髓损伤修复中的作用

张 冉 综述,龙双涟 审校

(南华大学医学院组织学与胚胎学教研室,湖南 衡阳 421001)

摘要: 神经营养素-3(NT-3)属于神经营养素(NTs)家族,是神经系统神经元存活、分化和功能维持的重要营养因子,在脊髓损伤后的神经修复方面发挥了重要作用。NT-3 分泌后能通过 p75^{NTR} 和 Trks 受体激活其下游信号通路,促进轴突生长和血管发生。本文就 NT-3 及其受体结构、受体信号以及在脊髓损伤修复中的研究进展作一综述,并对 NT-3 与其他药物联合治疗脊髓损伤(SCI)的临床应用前景进行展望。

关键词: 神经营养素-3; 脊髓损伤; 修复

中图分类号: R329.1 **文献标识码:** A

神经营养素(neurotrophins, NTs)是一类参与神经系统某些功能的蛋白家族,包括轴突生长、突触可塑性、存活、分化和髓鞘形成^[1]。基于神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)一级结构的同源性,1990年 Jones 等^[2]克隆了 NTs 家族的第3个成员神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一个世界性医学难题,严重危害人类健康,目前尚无确切有效的治疗手段。目前许多研究证实 NT-3 能促进 SCI 后神经修复及功能恢复^[3]。因而了解 NT-3 及其受体的结构、相关受体信号,以及 NT-3 在 SCI 后神经、功能恢复方面的作用,将有助于更好地提出治疗 SCI 的策略,本文就此作一综述。

1 神经营养素-3 及其受体

1.1 神经营养素-3 结构

神经营养素-3 基因位于 12 号染色体短臂 1 区 3 带(12p13)^[4],包含 3 个外显子。两个较小的外显子(IA 和 IB)位于上游,另一个较大的外显子(II)位于下游。小外显子(IA 和 IB)和大外显子(II)各编码一个前体蛋白,两个前体蛋白经水解后都生成同一个多肽(119AA)^[1]。NT-3 与 NGF、BDNF、NT-

4/5、NT-6、NT-7 同属于神经营养素(neurotrophins)家族。除 NT-4/5 外,它们的序列都具有高度保守性(从鱼到哺乳动物)^[5],具有相似的分子量(13.2 ~ 15.9 kDa)、等电点(pI = 9 - 10),且一级结构具有 50% 的同源性^[6]。

1.2 神经营养素-3 受体

研究发现 NT-3 可结合两类不同的单跨膜细胞表面糖基化受体:原肌球蛋白激酶受体(tropomyosin kinase receptors, trks)和 p75 神经营养素受体(p75 neurotrophin receptor, p75^{NTR})^[7]。其中, trks 和 p75^{NTR} 分别可称为高亲和力受体(kd10⁻¹¹ M)与低亲和力受体(kd 为 10⁻⁹ M)。Trks 受体是典型的受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs),包括细胞外结构域、跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶催化结构域。Trks 的酪氨酸激酶催化结构域具有高度保守性(80% 氨基酸相同),细胞外结构域具有较大差异性(30% 氨基酸相同)。Trks 受体分为 3 个亚型:trkA、trkB 和 trkC。TrkA 分别由两个独立的团队首次克隆出来^[8-9],随后克隆出 trkB 和 trkC^[9-10]。Trks 各亚型对各种 NTs 具有特异性, trkA、trkB 和 trkC 分别与 NGF、BDNF 和 NT-3 选择结合^[11-12]。此外 trkA 和 trkB 也是 NT-3 的低亲和力受体。NT-3 通过其保守残基与 trks 受体胞外结构域的第 2 个富含 Leu 区相结合。Trk-A 通过识别 NT-3 与 NGF 的 N 端来区分它们。TrkC 通过识别 NT-3 的 23 位苏氨酸(Thr)来保持高亲和力。trkC 基因编码三种产物:trkC K1(gp145trkC)、trkC K2 和 trkC K3,除在激酶亚结构域 VII 和 VIII 之间存在其他氨基酸序列外,其

收稿日期:2012-11-20

作者简介:张冉,硕士研究生,主治医师,研究方向:神经外科, E-mail: 1715299349@qq.com. 通讯作者龙双涟,教授,硕士研究生导师,研究方向:神经损伤, E-mail: 898381647@qq.com.

余氨基酸序列都相同^[13]。TrkC 各亚型之间具有不同的生物学性质,只有 trkC K1 在 NIH3T3 细胞中有促有丝分裂活性和诱导 PC12 细胞分化。

p75^{NTR}是一种 75-kDa 的糖基化蛋白,可与所有 NTs 和神经营养前体蛋白 (proneurotrophins, pro-NTs) 结合。它是第一个被鉴别的 NGF 的受体,属于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族,因此与 TNF- α p⁻⁵⁵ 受体的总体结构相似,但对 TNF- α 的亲合力具有差异^[14]。与其他 TNF 超家族成员类似,p75^{NTR}包括四个富含半胱氨酸的基元,一个跨膜结构域和一个胞内死亡结构域。然而,与其他 TNF 超家族受体不同的是,p75^{NTR}不会形成三聚体。p75^{NTR}是以单体形式产生促凋亡效应的,因为二聚体或同源多聚体可完全抑制 p75^{NTR} 诱导凋亡^[15-16]。此外,p75^{NTR}的死亡结构域构象是两组垂直的三个单环堆积成一个球体结构,与其他 TNF 受体超家族成员是不一样的^[17]。p75^{NTR}胞内结构域没有催化活性^[18],并且目前描述的 p75^{NTR}信号大部分是与胞内反应因子相结合所介导。此外,与其他死亡受体包括 Fas/Apo-1/CD95 和 TNF- α p55 受体不同的是,p75^{NTR}不需要凋亡衔接分子 Fas 相关死亡结构域 (Fas-associated death domain, FADD) 和 TNF 受体相关死亡结构域 (TNF receptor-associated death domain, TRADD) 蛋白参与诱导神经细胞凋亡^[19]。

与 trk 受体的特异性相比,每种成熟 NTs 都能与 p75^{NTR}结合,都具有相同的亲合力,但动力学各异^[20-21]。晶体学研究表明 NGF 与去糖基化 p75^{NTR} (dg-p75^{NTR})、糖基化 p75^{NTR} 分别形成 2:1 的非对称结合复合物^[22]和 2:2 对称结合复合物^[23]。最近,Gong 等^[24]报道了 NT-3 与 p75^{NTR}胞外结构域形成 2:2 配体-受体复合物的晶体结构,NT-3 同源二聚物处于中心位置,其两侧是对称结合两个糖基化 p75^{NTR}。p75^{NTR}/trkA 受体结合可形成一个高亲合力 NT 结合位点^[25],因而它可作为 trkA 的一个正调节因子。p75^{NTR}和 trk 受体常共表达于神经细胞中,形成一种可以免疫沉淀的复合物^[26]。

2 神经营养-3 受体信号

2.1 Trks 受体信号

Trks 受体的胞内结构域含有 5 个酪氨酸 (Y490、Y785、Y670、Y674 和 Y675) 残基,它们对于受体信号的传导是不可或缺的。当酪氨酸残基磷酸

化后,形成衔接分子蛋白 (即细胞内信号级联反应的中间体) 的结合位点^[27]。Y490 和 Y785 分别主要募集 Shc 和磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ), 而 Y670、Y674 和 Y675 同样也能结合衔接蛋白包括 SH2B、含 PH 和 SH 结构域的衔接蛋白 (adaptor protein containing PH and SH domains, APS)、成纤维细胞生长因子受体底物 2 (fibroblast growth factor receptor substrate 2, Frs2) 和生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)^[28-30]。通过对体外培养的 PC12 细胞的研究,人们发现 NT-3 与 Trk 受体结合后激活的主要信号通路是 Ras/Rap-丝裂酶原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 即 Ras 依赖途径;而磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt 和 PLC- γ ^[27] 为非 Ras 依赖途径。同样也发现 NTs 可激活小 G 蛋白 Ras,参与细胞生存和分化的调节^[31]。与表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-I) 受体类似^[32-33], trk 受体也能被 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 信号反式激活。Lee 等^[34-35]已报道腺苷通过 trk 受体磷酸化促进神经元存活。这种作用可被 trk 受体抑制剂 K252 所拮抗,并需要腺苷受体 A2A 的参与。

2.2 p75^{NTR}信号

p75^{NTR}的功能因细胞类型不同而各异。p75^{NTR}胞内结构域缺乏催化活性暗示着与它发生作用的蛋白执行受体信号转导功能。p75^{NTR}的死亡结构域^[19]和近膜部位胞内结构域 (称为切割器“chopper”) ^[36]对蛋白-蛋白相互作用非常关键。目前已鉴别一些与 p75^{NTR}相互作用的蛋白分子,部分无催化活性^[37-38]。研究发现大脑表达的 X 连锁 1 (X-linked1) (Bex-1) 与 RIP2 竞争性结合 p75^{NTR}^[38]。这些 p75^{NTR}-相互作用蛋白分子如何连接下游信号通路及细胞反应,这还未被广泛探讨。

Rabizadeh 等^[39]首次证实 p75^{NTR}介导细胞凋亡。p75^{NTR}介导凋亡的一个标志是 JNK 信号级联反应的激活^[40]。p75^{NTR}通过 Rac GTPase 介导 JNK 级联反应的激活^[41]。删除 TRAF6 基因可阻止 p75^{NTR}激活 JNK 信号,因而抑制交感神经元凋亡^[42]。有人认为 NRIF 与 TRAF6 相互作用诱导 p75^{NTR}激活 JNK 下游信号^[43-44]。目前认为 NRIF 的核移位对 p75^{NTR}

诱导细胞死亡是必要的。NRAGE 与 p75^{NTR} 相互作用通过涉及细胞周期阻滞、JNK 激活和 caspase 激活机制介导 NT 诱导细胞死亡^[45]。

SC-1 和 Bex-1 与 p75^{NTR} 对细胞周期的作用有关。NGF 与 p75^{NTR} 结合后, SC-1 移位至细胞核并诱导细胞周期阻滞^[46]。Bex-1 似乎可介导 p75^{NTR} 诱导细胞周期阻滞, 且与 NGF 结合无关^[38]。p75^{NTR} 还能调节小 G 蛋白 RhoA。在缺乏神经营养素的情况下, 神经元细胞中的 p75^{NTR} 与 RhoA 相互作用并活化, 活化的 RhoA 然后与生长抑制性蛋白如 Rho 激酶(ROCK) 相互作用, 进而抑制轴突生长和再生^[47]。相反, NGF 可使 RhoA 与 p75^{NTR} 相分离, 因而阻断 RhoA 的活性并使轴突生长^[48]。

3 神经营养素-3 在脊髓损伤修复中的作用

大量实验证据表明 NT-3 在神经系统中发挥重要作用, 包括促进神经元存活、分化, 促使轴突延伸及再生, 增强突触可塑性及神经纤维芽生和再生能力, 促进神经递质释放等^[1]。Hyun-Soo 等^[49] 发现 NT-3 通过 Rap1-MAPK 和 CaMKIV-CREB 途径分别对突触结构和功能进行修饰。最近的研究显示内源性 NT-3 在促进 Corti 器官螺旋神经节神经元(spiral ganglion neurons, SGNs) 轴突生长及内毛细胞(inner hair cell, IHC) 突触再生方面具有特殊作用, 是 BDNF 所不能替代的^[50]。最新研究揭示 NT-3 基因修饰可体内、体外促进源自大鼠胚胎脊髓的神经干细胞向胆碱能神经元分化及其存活^[51]。另有研究报告 NT-3 通过 TrkC-PLC γ 途径激活 TRPC5, 活化 CaMKII α , 抑制海马神经元树突生长^[52], 提示树突生长的抑制有利于轴突的生长。总之, 上述结果提示 NT-3 可在脊髓损伤后神经再生及功能恢复过程中发挥重要作用。

神经元损伤、轴突中断、血管收缩和出血等是 SCI 的重要病理改变。目前研究显示 SCI 后功能恢复差的一个重要原因是神经营养因子缺乏。显然, NT-3 的内在功能表明它在 SCI 后神经损伤的恢复过程可发挥关键作用。Zhou 等^[53] 报道原位表达 NT-3 可促进单侧切除皮质脊髓束成年大鼠的轴突生长。早前研究表明鞘内注射或神经残根近端给予 NT-3 可阻止轴突切除术诱导的感觉神经元丢失, 可能是由于 NT-3 促神经元存活作用。而 Kuo 等^[54] 研

究结果则显示系统给予外源 NT-3 可通过刺激神经前体细胞分化为新的神经元, 减少神经元的丢失, 而非阻止神经元凋亡。笔者认为 NT-3 应该是从促神经元存活和神经元分化这两方面来阻止神经元丢失。NT-3 不仅可以修复 SCI 后受损神经的形态、结构, 而且还可以改善 SCI 后动物的运动功能^[55]。SCI 后的神经功能是多方面受损的, 而单用 NT-3 只能取得部分疗效。目前, 多采用 NT-3 结合其他细胞因子或手段用于治疗 SCI。例如, NT-3 联合神经干细胞^[56]、NT-3 基因修饰 Schwann 细胞联合神经干细胞移植^[57] 治疗脊髓损伤, 都可促进功能的恢复。最近 García-Álías 等^[58] 采用 NT-3 联合软骨素酶 ABC 及 NR2D 表达促进脊髓侧面半切除大鼠的轴突可塑性和功能恢复。目前, NT-3 修复 SCI 的途径主要有: 基因移植(包括 NT-3 与神经干细胞、骨髓间充质干细胞、Schwann 细胞联合移植)、载体介导(包括腺病毒载体、非病毒载体介导)、克隆手段、直接注射以及督脉电针治疗等^[1]。

4 展 望

尽管 NT-3 在神经系统中作用的相关研究取得一定进展, 但仍有许多方面值得深入研究。例如, p75^{NTR} 除与 NT-3 结合外, 还与 NTs 家族其他成员如 NGF、BDNF、NT-4/5 结合, 它们之间是否有相互作用及其对神经生长、分化等的影响还不太清楚。最近研究发现 NT-3 在心血管系统也具有重要作用^[7], 如促血管发生^[59] 等。血管受损是 SCI 的病理变化之一, 因而理解 NT-3 在心血管系统的作用有利于更好地治疗 SCI。

理想的修复脊髓损伤药物必须具备抗炎、抗细胞凋亡、减少损伤部位瘢痕形成及促进神经再生等多种功效。目前单用 NT-3 治疗 SCI 只能取得部分疗效, 因此必须采取联合用药措施才能达到修复 SCI 的目的。NT-3 与其他药物联合治疗 SCI 是今后的主要研究方向之一。

参考文献:

- [1] 来东兵, 黄秉仁. 神经营养素-3 (NT-3) 的结构与功能 [J]. 医学研究通讯, 1999, 28 (3): 27-29.
- [2] Jones KR, Reichardt LF. Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87 (20):

- 8060-8064.
- [3] Onifer SM, Smith GM, Fouad K. Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it[J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(2): 283-293.
- [4] Maisonnier PC, LeBeau MM, Espinosa R, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations[J]. *Genomics*, 1991, 10(3): 558-568.
- [5] Hallbook F, Ibanez CF, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary [J]. *Neuron*, 1991, 6(5): 845-858.
- [6] Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, et al. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(16): 12660-12666.
- [7] Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 279-308.
- [8] Klein R, Jing SQ, Nanduri V, et al. The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor[J]. *Cell*, 1991, 65(1): 189-197.
- [9] Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D, et al. The *trk* proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor[J]. *Science*, 1991, 252(5005): 554-558.
- [10] Barbacid M. The *Trk* family of neurotrophin receptors [J]. *J Neurobiol*, 1994, 25(11): 1386-1403.
- [11] Schweigreiter R. The dual nature of neurotrophins[J]. *Bio Essays*, 2006, 28(6): 583-594.
- [12] Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1995, 18: 223-253.
- [13] Lamballe F, Tapley P, Barbacid M. *trkC* encodes multiple neurotrophin-3 receptors with distinct biological properties and substrate specificities [J]. *EMBO J*, 1993, 12(8): 3083-3094.
- [14] Johnson D, Lanahan A, Buck CR, et al. Expression and structure of the human NGF receptor[J]. *Cell*, 1986, 47(4): 545-554.
- [15] Rabizadeh S, Ye X, Sperandio S, et al. Neurotrophin dependence domain: a domain required for the mediation of apoptosis by the p75 neurotrophin receptor [J]. *J Mol Neurosci*, 2000, 15(3): 215-229.
- [16] Wang JJ, Rabizadeh S, Tasinato A, et al. Dimerization-dependent block of the proapoptotic effect of p75 (NTR) [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 60(5): 587-593.
- [17] Liepinsh E, Ilag LL, Otting G, et al. NMR structure of the death domain of the p75 neurotrophin receptor [J]. *EMBO J*, 1997, 16(16): 4999-5005.
- [18] Chao MV, Hempstead BL. p75 and *Trk*: a two-receptor system[J]. *Trends Neurosci*, 1995, 18(7): 321-326.
- [19] Wang X, Bauer JH, Li Y, et al. Characterization of a p75 (NTR) apoptotic signaling pathway using a novel cellular model [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 33812-33820.
- [20] Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Barde YA. Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor[J]. *Neuron*, 1990, 4(4): 487-492.
- [21] Rodriguez-Tebar A, Dechant G, Gotz R, et al. Binding of neurotrophin-3 to its neuronal receptors and interactions with nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor[J]. *EMBO J*, 1992, 11(3): 917-922.
- [22] He XL, Garcia KC. Structure of nerve growth factor complexed with the shared neurotrophin receptor p75 [J]. *Science*, 2004, 304(5672): 870-875.
- [23] Aurikko JP, Ruotolo BT, Grossmann JG, et al. Characterization of symmetric complexes of nerve growth factor and the ectodomain of the pan-neurotrophin receptor, p75^{NTR} [J]. *J Biol Chem*, 2008, 280(39): 33453-33460.
- [24] Gong Y, Cao P, Yu HJ, et al. Crystal structure of the neurotrophin-3 and p75^{NTR} symmetrical complex [J]. *Nature*, 2008, 454(7205): 789-794.
- [25] Hempstead BL, Martin-Zanca D, Kaplan DR, et al. High-affinity NGF binding requires coexpression of the *trk* protooncogene and the low-affinity NGF receptor [J]. *Nature*, 1991, 350(6320): 678-683.
- [26] Bibel M, Hoppe E, Barde YA. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors *trk* and p75^{NTR} [J]. *EMBO J*, 1999, 18(3): 616-622.
- [27] Huang EJ, Reichardt LF. *Trk* receptors: roles in neuronal signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 609-642.
- [28] MacDonald JI, Gryz EA, Kubu CJ, et al. Direct binding of the signaling adapter protein Grb2 to the activation loop tyrosines on the nerve growth factor receptor tyrosine kinase, *TrkA* [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(24): 18225-18233.
- [29] Qian X, Ginty DD. SH2-B and APS are multimeric adapters that augment *TrkA* signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(5): 1613-1620.
- [30] Stephens RM, Loeb DM, Copeland TD, et al. *Trk* receptors use redundant signal transduction pathways involving SHC and PLC-gamma 1 to mediate NGF responses

- [J]. *Neuron*,1994,12(3): 691-705.
- [31] Hagag N, Halegoua S, Viola M. Inhibition of growth factor-induced differentiation of PC12 cells by microinjection of antibody to ras p21 [J]. *Nature*, 1986, 319 (6055): 680-682.
- [32] Daub H, Weiss FU, Wallasch C, et al. Role of transactivation of the EGF receptor in signalling by G-protein-coupled receptors [J]. *Nature*, 1996, 379 (6565): 557-560.
- [33] Luttrell LM, Daaka Y, Lefkowitz RJ. Regulation of tyrosine kinase cascades by G-protein-coupled receptors [J]. *Curr Opin Cell Biol*,1999,11(2): 177-183.
- [34] Lee FS, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2001,98(6): 3555-3560.
- [35] Lee FS, Rajagopal R, Kim AH, et al. Activation of Trk neurotrophin receptor signaling by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptides[J]. *J Biol Chem*,2002, 277(11): 9096-9102.
- [36] Coulson EJ, Reid K, Baca M, et al. Chopper, a new death domain of the p75 neurotrophin receptor that mediates rapid neuronal cell death [J]. *J Biol Chem*, 2000,275(39): 30537-30545.
- [37] Dempsey PW, Doyle SE, He JQ, et al. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14 (3-4): 193-209.
- [38] Vilar M, Murillo-Carretero M, Mira H, et al. Bex1, a novel interactor of the p75 neurotrophin receptor, links neurotrophin signaling to the cell cycle [J]. *EMBO J*, 2006,25(6): 1219-1230.
- [39] Rabizadeh S, Oh J, Zhong LT, et al. Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor [J]. *Science*, 1993,261(5119): 345-348.
- [40] Yoon SO, Casaccia-Bonnel P, Carter B, et al. Competitive signaling between TrkA and p75 nerve growth factor receptors determines cell survival [J]. *J Neurosci*, 1998,18(9): 3273-3281.
- [41] Harrington AW, Kim JY, Yoon SO. Activation of Rac GTPase by p75 is necessary for c-jun N-terminal kinase-mediated apoptosis [J]. *J Neurosci*, 2002, 22 (1): 156-166.
- [42] Yeiser EC, Rutkoski NJ, Naito A, et al. Neurotrophin signaling through the p75 receptor is deficient in *traf6*^{-/-} mice [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (46): 10521-10529.
- [43] Casademunt E, Carter BD, Benzel I, et al. The zinc finger protein NRIF interacts with the neurotrophin receptor p75 (NTR) and participates in programmed cell death [J]. *EMBO J*,1999,18(21): 6050-6061.
- [44] Gentry JJ, Rutkoski NJ, Burke TL, et al. A functional interaction between the p75 neurotrophin receptor interacting factors, TRAF6 and NRIF [J]. *J Biol Chem*,2004, 279(16): 16646-16656.
- [45] Kendall SE, Goldhawk DE, Kubu C, et al. Expression analysis of a novel p75 (NTR) signaling protein, which regulates cell cycle progression and apoptosis [J]. *Mech Dev*,2002,117(1-2): 187-200.
- [46] Chittka A, Chao MV. Identification of a zinc finger protein whose subcellular distribution is regulated by serum and nerve growth factor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999,96(19): 10705-10710.
- [47] Yamashita T, Tohyama M. The p75 receptor acts as a displacement factor that releases Rho from Rho-GDI [J]. *Nat Neurosci*,2003,6(5): 461-467.
- [48] Yamashita T, Tucker KL, Barde YA. Neurotrophin binding to the p75 receptor modulates Rho activity and axonal outgrowth [J]. *Neuron*,1999,24(3): 585-593.
- [49] Hyun-Soo J, Feng Y, Jiangzheng Z, et al. Neurotrophin 3 induces structural and functional modification of synapses through distinct molecular mechanisms [J]. *The J Cell Biol*,2006,175(6): 1029-1042.
- [50] Qiong W, Green SH. Functional role of neurotrophin-3 in synapse regeneration by spiral ganglion neurons on inner hair cells after excitotoxic trauma in vitro [J]. *J Neurosci*,2011,31(21):7938-7949.
- [51] Lin S, Wang Y, Zhang C. Modification of the neurotrophin-3 gene promotes cholinergic neuronal differentiation and survival of neural stem cells derived from rat embryonic spinal cord in vitro and in vivo [J]. *J Int Med Res*,2012,40(4):1449-1458.
- [52] He ZH, Jia CX, Feng SJ, et al. TRPC5 channel is the mediator of neurotrophin-3 in regulating dendritic growth via CaMKII α in rat hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*,2012,32(27): 9383-9395 · 9383.
- [53] Zhou LJ, Baumgartner BJ, Hill-Felberg SJ, et al. Neurotrophin-3 expressed in situ induces axonal plasticity in the adult injured spinal cord [J]. *J Neurosci*,2003,23 (4):1424-1431.

(上接第 200 页)

- [54] Kuo LT, Simpson A, Schänzer A, et al. Effects of systemically administered NT-3 on sensory neuron loss and nestin expression following axotomy [J]. *J Comp Neurol*, 2005, 482(4): 320-332.
- [55] Narazaki DK, Barros Filho TE, Oliveira CR, et al. Spinal cord regeneration: the action of neurotrophin-3 in spinal cord injury in rats [J]. *Clinics*, 2006, 61(5): 453-460.
- [56] Zhang LY, Gu ST, Zhao CP, et al. Combined treatment of neurotrophin-3 gene and neural stem cells is propitious to functional recovery after spinal cord injury [J]. *Cell Transplant*, 2007, 16(5): 475-481.
- [57] Guo JS, Zeng YS, Li HB, et al. Cotransplant of neural stem cells and NT-3 gene modified Schwann cells pro-

mote the recovery of transected spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2007, 45(1): 15-24.

- [58] García-Alías G, Petrosyan HA, Schnell L, et al. Chondroitinase ABC combined with neurotrophin NT-3 secretion and NR2D expression promotes axonal plasticity and functional recovery in rats with lateral hemisection of the spinal cord [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(49): 17788-17799.
- [59] Cristofaro B, Stone OA, Caporali A, et al. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(6): 1143-1150.

(此文编辑:朱雯霞)