

# TNF- $\alpha$ 对下丘脑神经元的影响研究进展

夏九成<sup>1,2</sup>, 龙廷<sup>1</sup>, 秦达念<sup>1\*</sup> (1. 汕头大学医学院生理教研室, 广东汕头 515041; 2. 攀枝花学院生物与化学工程学院, 四川攀枝花 617000)

**摘要** 介绍了肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  的发现、结构及其作用的信号通路, 并从神经元的发育、生存、离子平衡和神经递质释放等方面综述了近年来 TNF- $\alpha$  对下丘脑的影响研究进展。

**关键词** 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 下丘脑

中图分类号 S853.54 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2014)27-09398-02

## The Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha on Hypothalamic Neuron

XIA Jiu-cheng<sup>1,2</sup>, LONG Ting<sup>1</sup>, QIN Da-nian<sup>1\*</sup> (1. Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041; 2. College of Biology and Chemical Engineering, Panzhihua, Sichuan 617000)

**Abstract** The finding, structure and signaling path of tumor necrosis factor-alpha was briefly introduced. Furthermore, the research advances of effects of tumor necrosis factor-alpha on hypothalamus in recent years were reviewed from aspects of neuronal development, viability, ionic homeostasis and neurotransmitter releasing.

**Key words** TNF- $\alpha$ ; Hypothalamus

神经、内分泌和免疫系统在体内均是相对独立且十分复杂的系统, 而如何科学解释三者之间的有效联系是一道有趣而又困难的题目。神经系统与内分泌系统之间的联系早在 20 世纪 60 年代 Schally. AV 和 Guillemin. R 等经过艰苦卓越的努力从下丘脑中分离出第 1 个下丘脑促垂体激素 TRH 而得以确认, 他们也因此获得 1977 年的诺贝尔生理与医学奖, 这并标志着神经内分泌学的诞生, 而下丘脑作为整个神经内分泌系统的核心地位也得以确认<sup>[1]</sup>。一旦下丘脑的神经内分泌功能发生紊乱, 可能诱发机体能量代谢失衡、肥胖、自主神经功能混乱、高血糖、高血压、胰岛素抵抗和性功能勃起障碍等多种代谢综合征<sup>[2-3]</sup>。随着多种神经内分泌物质和淋巴因子以及相关的受体在免疫系统和神经系统中表达的发现, 神经系统与免疫系统之间的联系也逐渐得到人们的认可。1982 年 Blalock. JE 等正式提出神经免疫内分泌学的概念, 使神经-免疫-内分泌系统间的联系得以确定下来, 并形成极具发展潜力和研究价值的交叉领域<sup>[2-6]</sup>。其中, 肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  能够显著地促进肿瘤细胞凋亡, 一直被认为是一个重要的细胞免疫因子<sup>[7]</sup>。目前已有多项研究表明 TNF- $\alpha$  参与到下丘脑功能病变之中<sup>[8-9]</sup>。基于此, 笔者简要回顾了肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  的发现、结构及其作用的信号通路, 并从神经元的发育、生存、离子平衡和神经递质释放等方面综述了近年来 TNF- $\alpha$  对下丘脑的影响研究进展。

## 1 TNF- $\alpha$ 简介

TNF- $\alpha$  即肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 最早是在 1975 年由 Carswell. EA 等从感染病菌的小鼠血清中分离到的一种蛋白, 因其能够诱导体外的细胞株凋亡和消滅在体移植肿瘤而得名<sup>[10]</sup>。人类 TNF- $\alpha$  基因位于第 6 号染色体断臂 6p23-6q12

区, 与 HLA(白细胞抗原)和 TNF- $\beta$  基因紧密连锁, 长 2.76 kb, 由 4 个外显子与间隔的 3 个内含子组成<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  蛋白先合成前体, 去掉 76 个氨基酸残基组成引导序列后, 形成由 157 个氨基酸残基组成的成熟分子, 分子量 17.35 kD。天然型 TNF- $\alpha$  分子为三聚体, 其立体结构与生物学活性紧密相关<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由活化的巨噬细胞产生, 另外淋巴细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、神经细胞和脂肪细胞等多种细胞也可以产生。TNF- $\alpha$  一直被认为是主要的促炎性因子能够显著地促进肿瘤细胞的凋亡。此外, TNF- $\alpha$  还具有广泛的生物学效应, 与多种疾病的发生、发展及转归密切相关。TNF- $\alpha$  的生理功能有显著的双向性, 即跟组织的再生和损伤均有密切联系<sup>[7,13]</sup>。TNF- $\alpha$  主要通过 3 种不同的信号通路作用于细胞, 以实现其功能的多样性: ①胞外的 TNF- $\alpha$  与 TNFR 受体致死域结合后招募 Fas 蛋白进入胞内, 随后激活 caspase3 等下游分子并启动细胞凋亡; ②TNF- $\alpha$  使 NF-KB 的抑制蛋白 IKB 磷酸化、泛素化而发生降解, 并从 NF-KB 脱离而激活核转录因子 NF-KB 使其转移到核内与特定的 DNA 序列结合而启动或抑制基因的转录; ③TNF- $\alpha$  通过 JNK 磷酸化激活 AP-1, SP-1, c-Jun 和 c-myc 等转录因子从而影响细胞生存或死亡。大量研究表明 TNF- $\alpha$  这种功能的多样性跟作用的细胞组织类型、TNF 受体的差异、作用持续的时间均有关<sup>[7]</sup>。近年有研究发现, TNF- $\alpha$  可以抑制细胞线粒体的氧化呼吸链, 从而使线粒体产生大量的活性氧族化合物(ROS)。ROS 又可以作为细胞的第二信使, 反过来调节 TNF- $\alpha$  信号通路<sup>[14]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 对下丘脑神经元的影响

**2.1 TNF- $\alpha$  对下丘脑神经元成熟发育的影响** Aloe. L 等报道 TNF- $\alpha$  可以降低 NGF(神经生长因子)在下丘脑、海马区的合成量, 从而间接影响神经元的发育<sup>[15]</sup>。此外, Neumann. H 等发现 TNF- $\alpha$  还可以直接抑制原代培养神经细胞的突触延伸和分支<sup>[16]</sup>。

**2.2 TNF- $\alpha$  对下丘脑神经元生存能力的影响** Saha. RN 等

**基金项目** 国家自然科学基金项目(31271254)。

**作者简介** 夏九成(1976-), 男, 四川西昌人, 副教授, 博士, 从事生物化学与分子生物学研究。\* 通讯作者, 教授, 博士, 博士生导师, 从事生殖生理方面的研究。

**收稿日期** 2014-08-12

发现适量的 TNF- $\alpha$  可激活核转录因子 NF-KB 而上调星型胶质细胞中 BDNF (脑源性神经营养因子) 的表达水平,所产生的 BDNF 可以通过旁分泌影响下丘脑神经元的生存能力<sup>[17]</sup>。Zhao. X 等则发现 TNF-a 可以通过激活 caspase-3 而诱导原代培养神经元发生凋亡<sup>[18]</sup>。

**2.3 TNF- $\alpha$  对下丘脑神经元离子平衡的影响** TNF- $\alpha$  能利用离子信号相关蛋白调节神经信号,通过调节质膜上各种离子通道蛋白的表达水平,细胞因子 TNF- $\alpha$  可以从多个方面影响胞内离子平衡。Jin. X 等研究发现 TNF- $\alpha$  能通过激活配体门控离子通道 TRPV (瞬态感受器电位阳离子通道) 以增加细胞膜上的钠离子内流,从而使细胞去极化而增加神经元的兴奋性<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$  还可以通过调节离子通道蛋白的表达水平来改变神经元对各种神经递质的应答能力。Beattie. EC 和 Stellwagen. D 等发现 TNF- $\alpha$  可以增加质膜上 AMPA 离子通道的表达水平,从而引起钙离子的内流和增加兴奋性突触后电流 (mEPSCs)。与此同时, TNF- $\alpha$  可以刺激细胞胞吞 GABA 受体 ( $\gamma$ -氨基丁酸),以降低抑制性突触后电流 (mIPSCs)<sup>[20]</sup>。总之, TNF- $\alpha$  可以通过调节多种离子通道的活性以改变细胞的离子流和细胞的兴奋性,从而影响胞内其他基因的转录和突触的分化,并最终改变神经元的功能<sup>[21]</sup>。

**2.4 TNF-a 对下丘脑神经递质释放的影响** TNF-a 可以影响神经元细胞的兴奋性和基因的转录,从而调节神经元递质的释放。Kang. YM 等发现 TNF-a 可以增加大鼠下丘脑中枢神经元对血管紧张素 2 (ANG-2) 的敏感性而提高外周血管的血压<sup>[22]</sup>。Zhang. ZH 等通过大鼠颈内动脉注射 TNF-a 可以增加下丘脑室旁核去甲肾上腺素 (NE) 和促肾上腺皮质激素释放素 (CRF) 及其受体 (CRFR-1) 的表达量,从而介导交感神经和心血管的兴奋性<sup>[23]</sup>。Brebner. K 等通过高效液相色谱分析发现腹腔注射一定量的 TNF-a 或联合注射 IL-1(6) 可抑制小鼠下丘脑室旁核 5-羟色胺 (5-HT) 的合成量并可以降低小鼠的食欲<sup>[24]</sup>。Yoo. MJ 等研究发现 TNF-a 还可抑制下丘脑促黄体生成素 (LH) 的产生<sup>[25]</sup>。Yamaguchi. M 等研究发现 TNF-a 可以刺激垂体原代培养细胞生成泌乳刺激素 (PRL),但对下丘脑原代培养细胞的多巴胺 (DA) 释放则没有影响<sup>[26]</sup>。Amaral. ME 等在大鼠侧脑室注射一定量的 TNF-a 可以诱导下丘脑 POMC (阿片-促黑素细胞皮质素原)、NPY (神经肽 Y)、MCH (黑素聚集激素) 和 CRH (促肾上腺皮质激素释放激素) 的表达,并使大鼠在 12 h 内的进食下降<sup>[27]</sup>。

### 3 小结

目前, TNF-a 的产生和其作用的信号通路已研究得比较清楚。但由于 TNF-a 生物效应的多样性和双向性跟作用的细胞组织类型、TNF 受体的差异、作用持续的时间均有关。因此,有必要对 TNF-a 在下丘脑的作用效应和机制进行详细的研究和分析,而目前对于这方面的研究还是比较缺乏和单一,需要更进一步系统研究和分析。

### 参考文献

[1] 谢启文. 现代神经内分泌学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1999:5-8.  
[2] THALER J P, SCHWARTZ M W. Minireview: inflammation and obesity

pathogenesis: the hypothalamus heats up [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (9):4109-4115.  
[3] CORONA G, MANNUCCI E, FORTI G, et al. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases [J]. *International Journal of Andrology*, 2009, 32 (6):587-598.  
[4] BLALOCK J E, SMITH E M. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems [J]. *Fed Proc*, 1985, 44 (1):108-111.  
[5] OSBORN O, OLEFSKY J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease [J]. *Nature Medicine*, 2012, 18 (3):363-374.  
[6] BAKER R G, HAYDEN M S, GHOSH S. NF-kappa B, Inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13 (1):11-22.  
[7] AGGARWAL B, GUPTA S C, KIM J H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its super family: 25 years later, a golden journey [J]. *Blood*, 2012, 119 (3):651-665.  
[8] DE LAURENTIIS A, FERNANDEZ-SOLARI J, MOHN C, et al. The hypothalamic endocannabinoid system participates in the secretion of oxytocin and tumor necrosis factor-alpha induced by lipopolysaccharide [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2010, 221 (12):32-41.  
[9] GUGGILAM A, HAQUE M, KERUT E K, et al. TNF-alpha blockade decreases oxidative stress in the paraventricular nucleus and attenuates sympatho-excitation in heart failure rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293 (1):599-609.  
[10] CARSWELL E A, OLD L J, KASSEL R L, et al. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 1975, 72 (9):3666-3670.  
[11] NEDWIN G E, NAYLOR S L, SAKAGUCHI A Y, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization [J]. *Nucleic Acids Res*, 1985, 13 (17):6361-6373.  
[12] BLACK R A, RAUCH C T, KOZLOSZY C J, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumor necrosis factor alpha from cells [J]. *Nature*, 1997, 385 (6618):729-733.  
[13] PAPA S, BUBICI C, ZAZZERONI F, et al. Mechanisms of liver disease: the crosstalk between the NF-kB and JNK pathways [J]. *Biol Chem*, 2009, 390 (10):965-976.  
[14] HAN D, YBANEZ M D, AHMADI S, et al. Redox regulation of tumor necrosis factor signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11 (9):2245-2263.  
[15] ALOE L, FIORE M, PROBERT L, et al. Over-expression of tumor necrosis factor alpha in the brain of transgenic mice differentially alters nerve growth factor levels and choline acetyltransferase-activity [J]. *Cytokine*, 1999, 11 (1):45-54.  
[16] NEUMANN H, SCHWEIGREITER R, YAMASHITA T, et al. Tumor necrosis factor inhibits neurite out-growth and branching of hippocampal neurons by a rho-dependent mechanism [J]. *J Neurosci*, 2002, 22 (3):854-862.  
[17] SAHA R N, LIU X, PAHAN K. Upregulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: a case for the neuroprotective role of cytokine [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1 (3):212-222.  
[18] ZHAO X, BAUSANO B, PIKE B R, et al. TNF-alpha stimulates caspase3 activation and apoptotic cell death in primary septo-hippocampal cultures [J]. *J Neurosci Res*, 2001, 64 (2):121-131.  
[19] JIN X, GEREAU R W T. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor-alpha [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (1):246-255.  
[20] STELLWAGEN D, BEATTIE E C, SEO J Y, et al. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (12):3219-3228.  
[21] OLMOS G, LLADÓ J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 5:1-12.  
[22] KANG Y M, WANG Y, YANG L M, et al. TNF-alpha in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathoexcitation in heart failure by modulating ATI receptor and neurotransmitters [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222 (4):251-263.  
[23] ZHANG Z H, FELDER R B. Hypothalamic corticotrophin releasing factor and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular responses to acute intracarotid injection of tumor necrosis factor-alpha in the rat [J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20 (8):978-987.

促进农业科学技术的有效传播和推广<sup>[23-25]</sup>。

(2) 要想方设法扩大农民增收渠道,提高农民家庭收入水平,增加农民投资农业科学技术的资金来源。积极稳妥推进农村剩余劳动力转移,正确处理农村剩余劳动力人口结构和农业、农村发展的关系,优化农业劳动力资源配置。

(3) 鼓励农业生产大户,农业企业和农民专业合作社向着规模化,专业化生产运营方式发展,通过规模化和组织化来降低农业科学技术投入成本和风险,发挥先进农业生产大户、农业企业和农民专业合作社的带动示范作用,以此推动农业科学技术的创新研究和推广应用。

### 3.4 面向农业技术创新研究和推广应用源头,提高农业科学技术有效供给和需求的耦合性

(1) 在市场经济条件下,农业科学技术创新研究和推广应用要以市场为导向,面向农民需求,让农民参与到农业科研和推广环节中去,使得农民和农业科研机构,政府及其推广机构,市场组织中介成为风险共担,利益共享的一体。

(2) 农业科学技术创新研究和推广要遵循适用性原则,根据地区经济社会发展水平,资源禀赋特点,在农业生产的产前、产中、产后环节注重技术的产业适用性,地域适用性,以及同一环节不同产业之间的适用性。

(3) 农业科学技术的优化升级,要兼顾农业发展的短期利益和长期利益,综合考虑农业科学技术经济效益、社会效益和生态效益的统一,根据农业经济发展的实际需要,确定农业科研的优先顺序,优化配置农业科研资源<sup>[26-27]</sup>。

(4) 农业科学技术的推广要根据农业科学技术的不同属性采取不同的推广方式方法,对于那些周期短、农业增效快的农业科学技术,一方面可以采取加大推广力度的方法,另一方面可以通过市场以有偿化的方式实现农业科学技术的有效供给。对于那些公益性强、商业化程度低、技术效果实现周期长的农业科学技术,在农业科学技术的创新研究和推广应用过程中要注重增加政府的扶持力度,保持政策的持续性和稳定性<sup>[28]</sup>。

### 参考文献

- [1] 杨华. 略论勒温对传播学研究的贡献[J]. 社科纵横, 2004(8): 176-179.
- [2] 刘九林. 当代社会心理学中“勒温传统”的内涵及影响[J]. 菏泽学院学报, 2005(6): 88-92.
- [3] 智库·百科: 库尔特·勒温[EB/OL]. <http://wiki.mbalib.com/wiki/>.
- [4] 战舰, 韩纪江. 有关农业新技术采用的理论及实证研究[J]. 中国农村经济, 2002(11): 54-60.

- [5] 凌远云, 郭犹焕. 农业技术采用供需理论模型研究[J]. 农业技术经济, 1996(4): 9-12.
- [6] 丁振京. 路径依赖与农业科技推广体制改革[J]. 经济问题, 2000(9): 39-40.
- [7] 满明俊, 李同昇. 农业技术采用的研究综述[J]. 开发研究, 2010(1): 80-85.
- [8] 马凤才, 郭翔宇. 农户技术选择的微观动机与宏观行为分析——兼论农户个体选择与村落群体选择的相容性[J]. 技术经济, 2012(9): 77-81.
- [9] 徐世艳, 李仕宝. 现阶段我国农民的农业技术需求影响因素分析[J]. 农业技术经济, 2009(4): 42-47.
- [10] 孔祥智, 方松海, 庞晓娟, 等. 西部地区农户禀赋对农业技术采纳的影响分析[J]. 经济研究, 2004(12): 85-95.
- [11] 常向阳, 姚华峰. 我国农业技术扩散的障碍因素分析[J]. 江西农业大学学报: 社会科学版, 2009(9): 21-23.
- [12] 常向阳, 姚华峰. 农业技术选择影响因素的实证分析[J]. 中国农村经济, 2005(10): 31-41.
- [13] 傅建祥, 罗慧, 王军强. 农业技术推广供需状况调查分析——以山东省青岛市为例[J]. 青岛农业大学学报: 社会科学版, 2011(5): 20-24.
- [14] 杨丽. 农户技术选择行为研究综述[J]. 生产力研究, 2010(2): 245-247.
- [15] 董鸿鹏, 吕杰, 周艳波. 农户技术选择行为的影响因素分析[J]. 农业经济, 2007(8): 60-61.
- [16] 西奥多·W·舒尔茨. 改造传统农业[M]. 梁小民, 译. 北京: 商务印书馆, 1987: 149-153.
- [17] 满明俊, 李同昇. 农户采用新技术的行为差异、决策依据、获取途径分析——基于陕西、甘肃、宁夏的调查[J]. 科技进步与对策, 2010(8): 58-63.
- [18] 满明俊, 周民良, 李同昇. 农户采用不同属性技术行为的差异分析——基于陕西、甘肃、宁夏的调查[J]. 中国农村经济, 2010(2): 68-78.
- [19] 朱明芬, 李南田. 农户采用农业新技术的行为差异及对策研究[J]. 农业技术经济, 2001(2): 26-29.
- [20] 胡瑞法, 李立秋, 张真和, 等. 农户需求型技术推广机制示范研究[J]. 农业经济问题, 2006(11): 50-56.
- [21] 李立秋, 胡瑞法, 刘健, 等. 建立国家公共农业技术推广服务体系[J]. 中国科技论坛, 2003(11): 125-128.
- [22] 吴春梅, 陈文科. 农业技术推广领域中的政府支持与公共服务职能研究[J]. 中国科技论坛, 2004(3): 127-131.
- [23] 徐金海, 蒋乃华, 秦伟伟. 农民农业科技培训服务需求意愿及绩效的实证研究: 以江苏省为例[J]. 农业经济问题, 2011(12): 66-72.
- [24] 徐金海. 农民农业科技服务需求意愿与评价分析——基于江苏部分地区的调查[J]. 科技进步与对策, 2010(5): 115-118.
- [25] 孙国梁, 赵邦宏, 唐婷婷. 农民对农业科技服务的需求意愿及其影响因素分析[J]. 贵州农业科学, 2010(12): 217-220.
- [26] 廖西元, 陈庆根等. 农民对科技需求的优先序研究——水稻生产科技需求实证分析[C]//水稻可持续生产——政府技术与推广国际会议. 中国杭州, 2004: 470-482.
- [27] 王彦峰, 袁汝兵. 基于供求均衡视角的新型农村科技服务体系建设研究——以北京为例[C]//Proceedings of the 2011 International Conference on Information, Services and Management Engineering, Volume 4. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 2012: 108-112.
- [28] 吴春梅. 公益性农业技术推广机制中的政府与市场作用[J]. 经济问题, 2003(1): 43-45.

(上接第9399页)

- [24] BREBNER K, HAYLEY S, ZACHARKO R, et al. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha; central monoamine, corticosterone, and behavioral variations[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 22(6): 566-580.
- [25] YOO M J, NISHIHARA M, TAKAHASHI M. Tumor necrosis factor-alpha mediates endotoxin induced suppression of gonadotropin releasing hormone pulse generator activity in the rat[J]. Endocr J, 1997, 44(1): 141-148.

- [26] YAMAGUCHI M, KOIKE K, YOSHIMOTO Y, et al. Effect of TNF-alpha on prolactin secretion from rat anterior pituitary and dopamine release from the hypothalamus; comparison with the effect of interleukin-1beta[J]. Endocrinol Jpn, 1991, 38(4): 357-361.
- [27] AMARAL M E, BARBUIO R, MILANSKI M, et al. Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of proinflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters[J]. J Neurochem, 2006, 98(1): 203-212.