

NGF 与 Neuritin 在脑外伤伴四肢骨折病人血清中的表达及意义

魏 勇¹ 董金波^{2△} 李长俊¹ 张振东¹

(1 新疆石河子大学医学院 新疆 石河子 832002 2 新疆石河子大学医学院第一附属医院 新疆 石河子 832002)

摘要 目的 通过检测脑外伤患者、脑外伤合并骨折患者、骨折患者及正常人外周血中 NGF、neurtin 不同时间段的表达,根据其含量的变化,判断与骨折愈合速度的相关性,寻找骨折愈合的关键因子。方法 收集单纯脑外伤、单纯骨折患者各 80 例、脑外伤合并骨折患者 60 例、健康体检人群 20 例。选取外伤后 3 天、10 天、2 周抽取所有实验对象的静脉血,应用 ELISA 技术测定标本中 NGF 与 Neuritin 的含量。结果 损伤后每个时间段里,患者血清中 NGF、neurtin 含量有不同程度升高,均高于正常对照组,其中又以脑外伤合并骨折组最高。血清 NGF 在骨折合并脑外伤组伤后第 3 天含量明显升高,为 (0.86 ± 0.21) ,伤后 10 天为 (1.47 ± 0.29) ,14 天为 (2.07 ± 0.21) ,脑外伤合并四肢骨折组 neuritin 血清含量在伤后第 3 天略有升高为 (83.47 ± 18.85) ,10 天 (108.50 ± 31.65) ,2 周 (91.86 ± 21.12) 。脑外伤合并骨折病人血清 NGF、neurtin 表达明显高于其他对照组,差别均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 脑外伤合并骨折病人血清 NGF、neurtin 表达明显高于其他对照组,说明与骨折愈合有着密切的相关性,两种因子可能在骨折愈合修复过程中共同起作用,从而,推测可能是脑外伤后骨折愈合加速的重要因素。

关键词 神经生长因子; Neuritin 脑外伤 骨折愈合

中图分类号 R683.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 19-3683-04

Expression And Significance of Serum NGF and Neuritin in Patients with Cerebral Trauma plus Bone Fracture

WEI Yong¹, DONG Jin-bo^{2△}, LI Chang-jun¹, ZHANG Zhen-dong¹

(1 Medical college of Shi He Zhi University, 832002 Xinjiang, China;

2 The first subsidiary hospital of Medical college of Shi He Zhi University, 832002 Xinjiang, China)

ABSTRACT Objective: To observe the levels of NGF and Neuritin in plasma of the cerebral Trauma affliating bone fracture the patients, cerebral Trauma patients, bone fracture the patients and normal people explore the relativity of NGF, Neuritin and fracture healing, searching for the key factor during union of fracture. **Methods:** We collected 80 cases of simple traumatic brain injury, 80 cases of simple fracture, 60 cases of traumatic brain injury plus fracture, and 20 healthy people. The blood of all subjects was taken at Day 3, Day 10, 2 weeks after trauma. Serum NGF and Neuritin levels in the samples were examined by ELISA. **Results:** After the injury of all the groups, the level of serum NGF and neuritin sharply heat up at different degree. It is all higher than the normal group in the each segments of time. It is highest in cerebral trauma affliating bone fracture the patients. Serum NGF level of cerebral trauma affliating bone fracture patients is 0.86 ± 0.21 in the third day, 1.47 ± 0.29 in the tenth day and 2.07 ± 0.21 in the four-teenth day. Serum neuritin content at the 3rd day (83.47 ± 18.85) slightly has already go up after harm, go up (108.50 ± 31.65) for 10 days obviously, and go up (91.86 ± 21.12) for after 2 weeks. These differences all has obvious meaning at statistics ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical findings showed that the express of serum NGF and Neuritin level in cerebral Trauma affliating bone fracture the patients is obviously higher than other each teams. NGF and Neuritin have close relativity with fracture healing and may together rise a function in the process of fracture healing. Thus, NGF and Neuritin may be important factor to accelerate union of fracture healing after cerebral Trauma.

Key words: Nerve growth factor (NGF); Neuritin; Cerebral trauma; Fracture healing

Chinese Library Classification (CLC): R683.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 19-3683-04

前言

骨折愈合是一个极其复杂而有序的生物学过程。受诸多因素的影响。临床上经常遇到脑损伤合并骨折患者骨痂过度生

长,出现异位骨化比率有明显的增加,骨折愈合明显加快的有趣现象,但其发生机制尚不清楚^[1-2]。随着分子生物学的快速发展,我们对骨折愈合的分子机制也有了更深入的了解,在骨折发生后很短的时间里局部组织就已释放了多种生长因子,一直到修复后期,骨与软骨细胞仍然产生许多种生长因子,这些生长因子相互作用,共同促进骨折愈合。目前有研究证实,在正常骨组织和骨折骨痂中有 NGF 及其受体的表达,当局部给予注射 NGF 后发现对骨折具有明显的加速愈合作用^[3]。这充分说明在复杂的骨折愈合机制当中神经生长因子是其中重要的一员。

作者简介 魏勇 (1976-),男,硕士,主要研究方向:骨组织工程与关节外科

△通讯作者 董金波,电话 0993-2388919,

E-mail: werty2068@sohu.com

(收稿日期 2011-02-16 接受日期 2011-03-10)

Neuritin 是神经营养因子家族中的一个新成员,是一种新的与神经可塑性相关的神经营养因子,它被神经活动和神经营养素诱导,其表达产物能够维持神经元的存活和突起生长,分布最多的为脑组织,骨骼肌组织中也有表达。目前研究证实: Neuritin 可促进神经、血管的再生^[4]。而且 neuritin 是神经活动和神经营养素家族(NTs) 发挥作用的共同下游因子^[5]。

据此,既然 NGF 有明显的促进骨折愈合的作用,而 neuritin 又是神经活动和神经营养素家族共同作用的下游因子,且与血管形成有密切关系,那么 neuritin 在脑外伤后骨折愈合过程很可能有着密切的相关性。因而本实验选取临床中脑损伤并骨折、脑损伤患者及单纯骨折病人,研究其血清中 NGF、Neuriti 的含量变化及推测与骨折愈合的相关性,寻找促进骨折愈合的关键因子。

1 资料与方法

1.1 取样

收集交通事故、摔伤、打伤等外因造成的单纯脑外伤、单纯骨折患者各 80 例、脑外伤合并骨折患者 60 例。本院健康体检人群 30 例做对照组。患者根据 X 线片或 CT 确诊临床诊断。标准 :1) 均排除心脑血管、糖尿病、骨代谢疾病等基础性疾病及其他部位创伤。2) 骨折部位均为四肢长骨。3) 均为清晨空腹采右

肘部正中肱静脉血 3-5ml。4)年龄均在 16-60 岁之间。

1.2 临床资料记录

专人统一设计随访表格,详细记录患者一般资料及临床资料,对骨折患者进行随访,拍摄 x 线片观察骨折愈合情况。

1.3 方法

①选取外伤后 3 天、10 天、2 周抽取所有实验对象的静脉血 3ml,存入促凝试管中 3500 转每分离心 5 分后,立即分离血清,密封放 -70℃ 以下保存待检,正常对照组均按上述方法处理。应用 ELISA 技术测定标本中 NGF 与 Neuritin 的含量,试剂由美国 RD 有限公司提供,按说明书操作。

1.4 统计学分析

成组设计的方差分析,数据以均数± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,所用软件为 SPSS 17.0, $P < 0.05$ 差异有显著性。

2 结果

本实验提示伤后患者血清 NGF、neuritin 含量明显增加,均大于对照组。而脑外伤合并骨折组血清中 NGF、neuritin 含量最高。NGF 于伤后 2 周升高最为明显,而 Neuritin 在伤后 10 天到达峰值,2 周时略有下降。二者与骨折愈合有着密切的相关性。从而,推测可能是脑外伤后骨折愈合加速的重要因素。

表 1 伤后各组不同时间血清中 NGF 含量 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Table1 Levels of each group of serum NGF at different times after injury(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

实验分组 Experiment grouping	3 天(3d)	10 天(10d)	14 天(14d)
脑外伤并四肢骨折组 Cerebral Trauma affiliating fracture group	0.86± 0.21 ¹⁾³⁾	1.47± 0.29 ¹⁾³⁾	2.07± 0.21 ¹⁾³⁾
单纯脑外伤组 Cerebral Trauma group	0.78± 0.22 ¹⁾	1.15± 0.28 ¹⁾	1.43± 0.30 ¹⁾³⁾
单纯骨折组 Bone fracture group	0.51± 0.18 ¹⁾	0.85± 0.13 ¹⁾	1.24± 0.21 ¹⁾
正常组 Normal people group	0.06± 0.02	0.07± 0.02	0.07± 0.04

注 :1) 与正常组比较差异有显著性, $P < 0.05$ 2) 与骨折组比较差异有显著性, $P < 0.05$ 3) 与脑外伤组比较差异有显著性, $P < 0.05$

Note : 1) compared with normal people group $P < 0.05$ 2) compared with bone fracture group $P < 0.05$ 3) compared with cerebral Trauma group $P < 0.05$

表 2 伤后各组不同时间血清中 Neuritin 含量 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Table2 Levels of each group of serum Neuritin at different times after injury(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

实验分组 Experiment grouping	3 天(3d)	10 天(10d)	14 天(14d)
脑外伤合并四肢骨折组 Cerebral Trauma affiliating fracture group	83.47± 18.85 ¹⁾³⁾	108.50± 31.65 ¹⁾³⁾	91.86± 21.12 ¹⁾³⁾
单纯脑外伤组 Cerebral Trauma group	55.43± 9.74 ¹⁾	70.84± 11.3 ¹⁾	63.87± 8.70 ¹⁾
单纯骨折组 Bone fracture group	38.84± 7.96 ¹⁾	61.85± 8.34 ¹⁾	51.16± 7.35 ¹⁾
正常组 Normal people group	14.48± 2.88	14.71± 2.65	14.46± 2.93

注 :1) 与正常组比较差异有显著性, $P < 0.05$ 2) 与骨折组比较差异有显著性, $P < 0.05$ 3) 与脑外伤组比较差异有显著性, $P < 0.05$

Note : 1) compared with normal people group $P < 0.05$ 2) compared with bone fracture group $P < 0.05$ 3) compared with cerebral Trauma group $P < 0.05$

3 讨论

3.1 骨折愈合的机理

骨骼是脊椎动物体内不断持续更新直至终身的组织,损伤

后可完全再生,恢复原有结构。骨折愈合首先要有良好的生物学反应,适当的力学环境、多种控制骨细胞系的分子调控机制、充足的血供支持等,否则,骨折愈合将无法进行。骨折的愈合主要有两种方式:膜内成骨和软骨内成骨,目前^[6]根据骨折后自然愈合过程的组织形态学观察,可将骨折愈合分四个阶段:骨折血肿形成期、纤维性骨痂期、骨性骨痂期、塑形期。骨折愈合过程的基础是血管的长入,关键因素是软骨性骨痂的矿化。

3.2 神经系统损伤与骨折愈合

Serre 等通过实验发现有大量密集的神纤维分布在骨组织当中,主要为交感神经及传入感觉神经并有血管伴行,骨膜、骨髓及矿化骨有神经纤维分布,其中骨膜是感觉传入神经最为密集的组织,皮质骨中神经分布 Haversian、Volkmann 管,生长板骨髓及长骨的骨髓有丰富的感觉神经及交感神经分布,并在骨的血管及骨髓细胞周围形成许多的密集的神网^[7]。研究证明,在骨组织的愈合过程中伴有神经纤维长入骨痂中,然而在骨不连的断端组织中却几乎没有找到神经纤维,这充分说明骨折修复愈合与骨痂中神经纤维长入及神经纤维的多少有着非常密切的关系。在临床治疗当中,发现一个普遍现象:脑外伤病人骨折愈合较快,同时伴随四肢骨折的病人,可见到的骨痂过度生长,有时甚至出现异位骨化的现象。然而,许多感觉神经损害的神经性关节炎患者,发生骨折后愈合过程比较缓慢,甚至可发生骨不连。马骋等通^[8]过实验证明 NGF 对失神经支配状态下骨折断端的骨化有明显促进作用。这些现象提示神经支配对骨折愈合过程有其重要的影响。多位学者建立脑外伤合并骨折的动物模型,研究其运行机制,Boes 等发现^[9]脑外伤病人血清中的成骨因子可以促进未分化的间充质干细胞的有丝分裂从而加速骨折的愈合。Wildburger 等经过^[10]大量的实验证明脑外伤合并骨折患者血清中 GH 和 IGF-1,在伤后 14 周时高于单纯骨折患者,推测脑损伤对骨折愈合可能有加速作用。Uwe 等报道^[11],脑损伤大鼠的 BMP2/4 表达明显增高,由此,提示在脑损伤后可能释放一些骨形成调节因子进入血液,从而刺激骨的形成;另外,也可能局部的 BMP 或调节因子受到某种化学物质的刺激而释放,从而促进骨折愈合。

3.3 分子水平研究进展与骨折修复

骨折愈合过程有其自己的特点,不但时间长,参与的细胞多,且在不同的愈合阶段有不同的细胞参与,与其它组织器官的愈合方式不同,所以其愈合机理比较复杂。目前从细胞学方面不能完全解释骨折后的愈合过程里,参与其中的细胞之间及其与细胞外基质成分的关系,通过什么途径实现的,非胶原蛋白中各种细胞因子和生长因子的作用是什么?随着现代科技迅猛的发展,骨折愈合的研究已经进入了分子学领域^[12],目前研究已证实,多种骨生长因子通过局部自/旁分泌方式作用与靶细胞,也可通过血液循环作用与远隔部靶细胞参与骨折愈合过程。主要包括 TGF- β 、IGF、PDGF、骨形态发生蛋白(BMP)和 VEGF、神经肽、神经营养素家族等参与骨折愈合的过程,并发挥重要作用。

迄今,神经营养素家族是临床应用最为广泛、普遍的一类生长因子。神经营养因子(Neurotrophic factors,NTFs)是由多种细胞所分泌的一类对中枢和外周神经系统发挥营养作用的非常规营养物质,通常为高分子蛋白质或小分子肽类物质。它们可调节细胞的生长分化,促进和支持靶细胞的存活、生长及发育,在损伤后的再生修复中也发挥着重要作用。这些因子通过

与其各自特异性的高亲和力受体(Trk) TrkA、TrkB 和 TrkC 结合,发挥其生理功能^[13,14]。目前研究较为深入的是神经生长因子(NGF)。研究证实,NGF 是对神经元的存活、生长发育、分化、再生和功能维持起调控作用的分子,还有明显促进骨折愈合的作用。以色列^[15]列科学家 Nedivi 又发现了神经营养素家族新成员 Neuritin 是可促进神经突起的快速生长的一种神经营养因子^[16]。研究表明 Neuritin 是神经活动和 NTs 发挥作用的共同下游因子,另外,它还能促进真皮微血管内皮细胞增殖和聚集形成,可促进血管生长,增强血管内皮细胞的粘附和迁移能力^[17]。而血管的增殖及长入在骨折愈合过程中则是非常重要的。

3.4 NGF、neurtin 与骨折愈合

在骨折愈合过程中神经因素具有重要作用,它们能调节骨折修复过程中的众多反应,影响细胞增殖、迁移和释放。NGF 是一种含 118 个氨基酸的多肽激素。在 1952 年 LeviMontalcini 首先发现的第一个神经营养因子 NGF,经过广泛深入的研究,明确了 NGF 在神经系统中调节神经中枢和在外周神经元生长、发育、分化过程并维持其正常存活的作用^[18]。Grills 等通^[19]过对大鼠肋骨骨折断端进行 NGF 的局部注射治疗,发现骨痂生成量明显增多,骨痂刚度和抗折弯强度也显著增加,提示局部注射 NGF 可促进骨折愈合。OtfinoWsKi 和 Kim^[20]通过对合并脑损伤及无脑损伤股骨干骨折病人,术后骨折愈合的对比性研究发现,脑外伤合并骨折患者骨折处骨痂量明显增加,愈合时间明显缩短。

Neuritin 是神经营养素家族的一个新成员,是以色列科学家 Nedivi 等通过构建谷氨酸类似物海人藻酸激活型大鼠海马齿状回 cbNA 文库时得到的一个基因,位于染色体 6P2513,全长 2072bp,开放读码框为 426bp,表达的蛋白含有 142 个氨基酸^[21]。Neuritin 蛋白^[22]以可溶性和膜蛋白两种形式存在,其膜蛋白形式以 GPI 锚定位点锚定在细胞上,可协同调节树突和轴突的生长和成熟,促进神经突起的快速生长及分支^[23]。Neuritin 还参与神经元的突触传递和调节突触可塑性,调节突触回路的形成,能防止神经细胞的退变或凋亡^[24]。最近大量研究证明,Neuritin 是神经生长因子(NGF)介导的神经突起生长过程中必不可少的关键因子^[25]。Neuritin 基因在神经系统的表达也明显受到神经活动调节,neuritin 基因自身也可能作为一个调节者与突触前的其它成分相互作用共同调节突触后的树突,促进突触的发育及成熟。Neuritin mRNA 的表达在成年阶段主要分布在大脑皮质、海马等与神经可塑性相关的区域内。在 NGF 诱导 PC12 细胞分化过程中 Neuritin 具有调节突起生长的关键作用^[26]。而且在 BDNF(脑源性神经营养因子)诱发的持续长时程增强过程中也伴随着 Neuritin 表达的明显上调^[27]。RickhagM 等^[28]通过大量的实验证明,在脑缺血初期就出现 Neuritin 的持续性激活。这对缺血脑组织产生长时程的突触应答具有积极的作用。在人体的骨髓当中含大量多潜能的干细胞及成熟细胞,有着非常密集的神经网络支配和大量的神经递质,骨髓干细胞的分化及增殖受其调节。Denes 等^[29]的研究为中枢神经系统调节骨髓干细胞及祖细胞等释放、分化及增殖提供解剖学依据,同时也为中枢神经系统调控骨代谢的作用提供直接证据。

本研究结果提示损伤后各组血清中 NGF、Neuritin 均高于正常组,其中脑损伤合并骨折组升高最为明显,单纯脑损伤组又高于骨折组,NGF 与伤后 2 周升高最为明显,而 Neuritin 在伤后 10 天到达峰值,2 周时略有下降。证明二者与骨折愈合有着

密切的相关性,可能是骨折愈合过程中的关键因子。目前,脑外伤后调控神经因子加速骨折愈合的机制仍不明确,结合以往研究,骨折后短期内机体即产生一系列的反应,包括肢体肿胀、骨折断端血肿形成、炎性细胞的聚集、生长因子通过各种反馈发挥作用,证明骨折本身即可诱导大量的生长因子产生。而脑外伤后,脑组织也有一定的损伤,推测可能是脑损伤后分泌的神经因子通过血脑屏障入血而发挥作用或通过各种神经内分泌及体液机制等途径增加了 NGF 在血清中的含量,Neuritin 又是神经营养素家族的共同下游因子,可能通过 NGF 的介导作用促使 Neuritin 增多从而发挥作用,促进骨折愈合。因此,推测可能是脑外伤后骨折愈合加速的重要因素。

参考文献 (References)

- [1] 陈宏宇,韩毅,慕刚,等.血管内皮生长因子 C 的研究进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(11):2138-2142
Chen HY, Han Y, Mu G. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu, 2008,12(11):2138-2142
- [2] 姜小华,张柳,孙晓新,等.合并脑外伤的骨折愈合过程中 PDGF 的作用[J].中国修复重建外科杂志,2007,22(10):642-646
Jiang XH, Zhang L, Sun XX, et al [J]. Zhongguo Xiufu Chongjian waike Zazhi, 2007,22(10) 642-646
- [3] Nedivi E, Hevroni D, Naot D, et al. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning[J]. Nature, 1993, 363: 718-722
- [4] Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta S, et al. Effect of Sciatic nerve Section on neural ingrowth into the rat tibial fracture callus [J]. Clinorthop, 1995,311:247-257
- [5] Raggo C, Ruhl R, McAllister S, et al. Novel cellular genes essential for transfection of endothelial cells by kaposi's sarcoma-associated herpesvirus[J]. Cancer Res, 2005, 65: 5084-5095
- [6] Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing [J]. J Clinorthop, 1998,3(55S):S7-S21
- [7] Serre C, Farlay D, Delmas P, et al. Evidence for a dense and intimate innervation of the bone tissue, including glutamate-containing fibers [J]. Bone, 1999, 25: 623- 629
- [8] 马骋,苟三怀,肖海军,等.神经生长因子对失神经状态下大鼠骨折愈合影响[J].第二军医大学学报,2007,28(5):474-479
Ma Cheng, Gou San-huai, Xiao Hai-jun. Effect of nerve growth factor on Denervated bone fracture healing in rats [J]. Academic Journal Second Military Medical University, 2007,28(5):474-479
- [9] Boes M, Kain M, Kakar S, et al. Osteogenic effects of traumatic brain-injury on experimental fracture-healing [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006,88(4):738-743
- [10] Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G. Post-traumatic Changes in In2 sulin like Growth Factor Type 1 and Growth Hormone in Patients with Bone Fractures and Traumatic Brain Injury [J]. Wien Klin Wochenschr, 2001, 113: 119
- [11] Uwe S, Peter R, Jasvir K. Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Rats with and without Brain Injury and a Tibia fracture [J]. U P O, 2001,14:85
- [12] Szczesny G. Molecular aspects of bone healing and remodeling [J]. Pol J pathol, 2002, 53 (3) :145 - 153.
- [13] Cramer A, Kleiner S, Westermann M, et al. Activation of the c-Met receptor complex in fibroblasts drives invasive cell behavior by signaling through transcription factor STAT3 [J]. J Cell Biochem, 2005,95(4):805-816
- [14] Wang L, Zhou S, Liu B, et al. Locally applied nerve growth factor enhances bone consolidation in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis[J]. J Orthop Res, 2006,24(12):2238-2245
- [15] Lewin GR, Barde YA [J]. Annu Rev Neurosci, 1996, 19: 289-317
- [16] Nedivi E, Hevroni D, Naot D, et al. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning [J]. Nature, 1993, 363: 718-722
- [17] Le Jan S, Le Meur N, Cazes A, et al. Characterization of the expression of the hypoxia-induced genes neuritin, TXNIP and IGFBP3 in cancer [J]. FEBS Lett, 2006, 12;580(14):3395-3400
- [18] 姚建华,时述山,等.神经生长因子对骨折愈合影响的研究进展[J].中国矫形外科杂志, 2000, 10125: 7 (10) : 996-998
Yao Jian-hua, Shi Shu-shan etc. Nerve growth factor on healing of fractures of Progress [J]. Chinese orthopedic surgery magazine, 2000, 10125: 7 (10) : 996-998
- [19] Grills BL, Schuijers JA, Ward AR. Topical application of nerve growth factor improves fracture healing in rats [J]. J Orthop Res 1997 ; 15(2):235-242
- [20] Kim KH, Kim HS, Moon SH, et al. Animal model and gene Expression analysis during the accelerated fracture healing in traumatic brain injury [J]. Korean Orthop Res Soc, 2003, 6 (2) : 177 - 185
- [21] Nedivi E, Hevroni D, Naot D, et al. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning [J]. Nature, 1993,363 : 718-722
- [22] Nobuhik K, Nobuyoshi S, Yasuyuki SD, et al. Expression of neuritin during liver maturation and regeneration [J]. FEBS, 2005,29807-29812
- [23] Ulrich Putz, Corey Harwell, Elly Nedivi. Soluble CPG15 ex2 pressed during early development rescues cortical progenitors from apoptosis [J]. Nature Neuroscience, 2005 , 8 (3) : 322-331
- [24] Ashkan Javaherian, Hollis T Cline. Coordinated Motor Neuron Axon Growth Report and Neuromuscular Synaptogenesis Are Promoted by CPG15 In vivo [J]. Neuron, 2005 ,45 :505-512
- [25] Karamoysoyly E, Burnand R C, Tomlinson D R, et al. Neuritin mediates NGF-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy [J]. Diabetes, 2008 ,57 (1) :181-189
- [26] Cappelletti G, Galbiati M, Ronchi C, et al. Neuritin (cpg15) enhances the differentiating effect of NGF on neuronal PC12 cells [J]. Neurosci Res, 2007, 85 (12) :2702-2713
- [27] Alme M N, Wibrand K, Dagestad G, et al. Chronic fluoxetine treatment induces brain region-specific upregulation of genes associated with BDNF-induced long-term potentiation [J]. Neural Plast, 2007,26:496-499
- [28] Rickhag M, Teilmann M, Wieloch T. Rapid and long-term induction of effector immediate early genes (BDNF, Neuritin and Arc) in perinfarct cortex and dentate gyrus after ischemic injury in rat brain [J]. Brain Res, 2007,11 51 :203-210
- [29] Denes A, Boldogkoi Z, Uhiereczky G, et al. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus [J]. Neuroscience, 2005, 134 (3): 947- 963