

## 脑源性神经营养因子研究进展

吴莎 华清泉 杨琨 蔡雷

脑源性神经营养因子(BDNF)是继神经生长因子之后第二个被发现的神经营养因子<sup>[1]</sup>,是一类分子量为12.3 kD的碱性蛋白质,由119个氨基酸残基构成,并含有3对二硫键,在体内以二聚体的形式存在,主要分布在中枢神经系统,其中以海马及皮层组织含量最高,另外在外周组织如心脏、肺、肌肉中也检测到BDNF的存在。BDNF不但对多种类型神经元的发育、分化以及神经的生长和再生起着维持和促进作用,而且在神经元损伤后的再生修复和防止神经细胞退行性变等多方面也发挥着重要作用。自1989年被克隆以来,BDNF的生物学作用受到国内外广泛的研究<sup>[2]</sup>,并发现其与多种疾病的发生、发展和治疗有关。

### 一、BDNF的信号转导通路

BDNF有两种受体,神经生长因子受体(P75)是其低亲和力受体,属于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族<sup>[3]</sup>,P75与BDNF结合可参与少数细胞内信号转导<sup>[1]</sup>,除了可以促进神经元的生长外,还可以诱导神经元的凋亡。酪氨酸蛋白激酶受体(Trk)是其高亲和力受体,包括TrkA、TrkB、TrkC,其中TrkB与BDNF结合形成的BDNF-TrkB通路牵涉更多的大脑功能:神经元存活、轴突生长、细胞迁徙、调节神经兴奋性与抑制性的平衡等<sup>[2]</sup>。当BDNF与TrkB结合时,受体分子二聚体化,从而导致TrkB受体内在的酪氨酸磷酸化,进而触发一系列级联信号转导,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷酸肌醇-3-激酶(PI-3K)信号通路和磷脂酶C- $\gamma$ (PLC- $\gamma$ )信号通路<sup>[4]</sup>。其中,MAPK信号通路是最重要的通路,控制着多种生理功能,如细胞的生长、发育、分化及凋亡等,其主要存在三条不同的信号转导通路:包括细胞外信号调节激酶(ERK)通路、C-Jun氨基末端激酶(JNK)通路、P38丝裂原活化蛋白激酶(P38-MAPK)通路。不同的细胞外刺激介导不同的信号通路,并产生不同的作用,ERK通路主要发挥着促进细胞生长及分化的作用,JNK及P38-MAPK通路则可导致细胞凋亡及诱导炎症的发生。

### 二、与BDNF有关的疾病

1. BDNF与抑郁症:近来,国内外研究发现BDNF可能参与抑郁症的发病和治疗过程,抑郁症的症状是散失几乎所有的兴趣与爱好,而且长期处在一种焦虑、内疚的情绪之中<sup>[5]</sup>,而严重的抑郁症甚至导致患者的致残率及致死率增加。Shimizu等<sup>[6]</sup>通过研究发现,正常人与治疗后的抑郁症患者血清BDNF值明显高于未经治疗的抑郁症患者,且BDNF值与汉密尔顿抑郁量表(HAMD)得分呈负相关。而更多的临床前期及临床研究同样提供证据表明,BDNF的调节可以参与与抑郁症有关的行为现象,并在抗抑郁治疗过程中发现BDNF及其TrkB在海马中含量增加<sup>[7]</sup>,这表明BDNF和TrkB可能涉及抑郁的发生发展及其治疗。Huang等<sup>[8]</sup>在进行小鼠强迫游泳的行为学研究发现,

ERK/MAPK通路可能与抑郁样行为的形成机制有关。以上研究均支持BDNF及其传导通路参与了抑郁发病机制的假说,同样也是治疗过程中的重要影响因素。

2. BDNF与特应性皮炎:BDNF除了营养神经等重要作用外,也是炎症反应中免疫细胞与神经细胞间重要的调节因子<sup>[9]</sup>。在特应性皮炎中,BDNF扮演着一个重要的角色,其血清水平与特应性皮炎的严重性和活动性相关,并在特应性皮炎患者血清、血浆及嗜酸粒细胞中均增高。Numura等<sup>[10]</sup>指出,中、重度特应性皮炎患者血清BDNF水平较正常人明显增高,在接受常规治疗后,其血清BDNF水平显著下降,且外周血中嗜酸粒细胞计数和Th2细胞数量百分比的变化与特应性皮炎患者血清BDNF水平的变化呈正相关。BDNF可抑制特应性皮炎患者外周血单核细胞Th1型细胞因子IFN- $\gamma$ 及IL-12的产生,对Th2型细胞因子IL-4、IL-10和IL-13的产生无影响,而Th2型细胞因子能够增加特异性IgE的产生,Th1型细胞因子作用则恰恰相反。BDNF通过改变局部细胞因子环境,使Th1/Th2型细胞因子平衡紊乱,促进特异性IgE的产生<sup>[11]</sup>。随着对特应性皮炎及BDNF的研究,调节BDNF的局部水平可能成为治疗特应性皮炎新的方式。

3. BDNF与精神分裂症:精神分裂症是一种严重的精神疾病,是以基于个性、思维、情感、行为的分裂,精神活动与环境的不协调为主要特征的一类常见的精神病。目前精神分裂症的诊断仍主要依靠患者的病史及临床医师的主观判断,缺乏客观诊断指标。Vinogradov等<sup>[12]</sup>发现精神分裂症患者血清BDNF浓度较正常人群低,且其与患者的认知功能有关。影像学研究发现,精神分裂症患者的海马区脑组织体积较正常缩小<sup>[13]</sup>,同时在该区域中BDNF浓度较正常人低<sup>[14]</sup>。动物实验研究显示,血清中的BDNF与脑组织中的BDNF变化呈正相关<sup>[15]</sup>,因此,血清BDNF水平可能成为诊断精神分裂症有效指标之一。

4. BDNF与脑卒中:脑卒中是目前全球性健康问题,也是导致成年人残疾的一项重要原因。近年来,BDNF越来越多的在缺血性脑卒中动物模型中展开研究,并研究显示卒中后BDNF水平升高<sup>[16]</sup>,提示BDNF可能参与了卒中之后的修复。BDNF是神经营养因子家族中的主要成员,可以通过与其高亲和力受体TrkB结合发挥一系列生物学效应来改善神经元的可塑性,延缓神经细胞的死亡,诱导神经再生,刺激神经的存活。但是否能以BDNF血清水平诊断缺血性脑卒中成为了近期争论的焦点,Béjot等<sup>[17]</sup>通过动物实验发现,在缺血性脑卒中的动物模型中,脑组织BDNF水平的改变与血清或血浆中BDNF水平的改变无明显的平行关系,卒中后脑组织的BDNF水平升高,而血液中的BDNF水平无显著改变,且并未发现卒中动物模型循环血BDNF水平与脑组织BDNF水平具有相关性,但其指出在急性期,血清BDNF水平与脑卒中的严重程度呈正相关。

5. BDNF与阿尔茨海默病:阿尔茨海默病为最常见的痴呆症,占有患者的50%~60%<sup>[18]</sup>,是一种进行性发展的神经退行性疾病,表现为认知及记忆功能的不断恶化,生活能力的下降。越来越多的证据表明,BDNF水平的下降与阿尔茨海默病的

发病机制有关<sup>[19]</sup>,在阿尔茨海默病患者中,BDNF的表达在海马及部分皮层区明显降低<sup>[20]</sup>,多数研究显示 BDNF 在死后患者及老年患者大脑中的表达低于健康人群<sup>[21]</sup>。

6. BDNF 与耳鸣:耳鸣是一种在没有外周声刺激情况下,产生的耳内声音感觉,大部分伴有听力的下降。文献报道,持续性耳鸣患者占总人口的 5%~15%<sup>[22]</sup>,约有 1%~3% 的人群因耳鸣而严重影响工作和生活<sup>[23]</sup>。在动物实验中,研究人员发现耳鸣动物模型 BDNF 在耳蜗中表达显著提高,认为 BDNF 表达水平的改变与  $\gamma$  氨基丁酸 A 受体介导的抑制水平降低并使听觉神经活动增强有关<sup>[24]</sup>。Rivera 等<sup>[25]</sup>认为 BDNF 可能通过下调  $\gamma$  氨基丁酸型神经元  $K^+ - Cl^-$  转运,使神经元突触后  $Cl^-$  释放减少,降低  $\gamma$  氨基丁酸通路对听觉神经活动的抑制效应,从而打破听觉中枢神经元的激活与抑制的平衡状态,导致耳鸣的产生。

7. BDNF 与肿瘤:随着近年对 BDNF 及其通路的研究,人们发现 BDNF 不仅参与神经系统的分化发育,还可参与肿瘤的发生发展。目前有大量研究表明 BDNF 的配体 TrkB 在多种癌症疾病中出现了过表达,如前列腺癌、胰腺癌、肝癌等,其异常表达与恶性生物学特征及多种实体肿瘤密切相关<sup>[26]</sup>,同时有研究证实受体酪氨酸激酶在肿瘤的转化中发挥着重要的作用<sup>[27]</sup>。在正常细胞中,酪氨酸激酶的活性受到精确的调控,而在肿瘤性细胞中异常的酪氨酸激酶活性参与细胞的转化,肿瘤细胞不仅高表达 BDNF,也表达其特异性受体 TrkB。研究人员发现,肿瘤细胞正是通过 BDNF 及其受体 TrkB 形成的通路使肿瘤细胞免于化疗药物诱导的凋亡<sup>[28]</sup>。资料显示,TrkB 可能与肿瘤转移能力有关,上皮细胞表达的 TrkB 可特异性地抑制与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶相关的失巢凋亡,激活 PI-3K 信号通路诱导细胞的存活与增殖,促进肿瘤的发生与转移<sup>[29]</sup>。卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,发病仅次于宫颈癌和子宫癌,但其死亡率居所有妇科恶性肿瘤之首。其中卵巢上皮癌为卵巢癌最常见的组织学类型,占卵巢癌患者的 90%<sup>[30]</sup>。但由于其发病隐匿且缺乏有效的检测手段,大多数患者就诊时病情已至晚期。李明伟等<sup>[31]</sup>通过免疫组化染色实验对中山大学附属肿瘤医院存档的 108 例组织石蜡标本进行研究中发现卵巢上皮癌组 BDNF 及 TrkB 的阳性表达率均高于正常卵巢组、良性肿瘤组和交界性肿瘤组,BDNF 和 TrkB 蛋白在卵巢上皮癌组中的表达与肿瘤的分期和病理分级有关,且两者的表达呈正相关。其指出 BDNF/TrkB 可能共同作用于卵巢上皮癌的发生、发展,阻断 BDNF/TrkB 可望成为抗肿瘤的有效方法。

当然,BDNF 还与其他疾病有关,且随着 BDNF 的深入研究,我们也将越来越多地发现 BDNF 对其他疾病发生、发展与治疗的重要意义,它的发现与研究势必将为我们带来新的诊疗思路。

### 参 考 文 献

- [1] Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*, 2004, 22: 123-131.
- [2] Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol*, 2010, 70: 304-322.
- [3] Hempstead BL. The many faces of P75NTR. *Curr Opin Neurobiol*, 2002, 12: 260-267.
- [4] Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*, 2003, 10: 86-98.
- [5] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron*, 2002, 34: 13-25.
- [6] Shinizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 70-75.
- [7] Yu H, Chen ZY. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 3-11.
- [8] Huang TY, Lin CH. Role of amygdala activation on immobility behavior of forced swim rats. *Behav Brain Res*, 2006, 173: 104-111.
- [9] Raap U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 1268-1275.
- [10] Namura K, Hasegawa G, Egawac M, et al. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol*, 2007, 122: 181-186.
- [11] Kimata H. Brain-derived neurotrophic factor selectively enhances allergen-specific IgE production. *Neuropeptides*, 2005, 39: 379-383.
- [12] Vinogradov S, Fisher M, Holland C, et al. Is Serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 549-553.
- [13] Szesko PR, Lipsky R, Mentschel C, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*, 2005, 10: 631-636.
- [14] Durany N, Michel T, Zöchling R, et al. Brain-derived Neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic Psychoses. *Schizophr Res*, 2001, 52: 79-86.
- [15] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*, 2002, 328: 261-264.
- [16] Sulejczak D, Ziemińska E, Czarkowska-Bauch J, et al. Focal photothrombotic lesion of the rat motor cortex increases BDNF levels in motor-sensory cortical areas not accompanied by recovery of forelimb motor skills. *J Neurotrauma*, 2007, 24: 1362-1377.
- [17] Béjot Y, Mossiat C, Giroud M, et al. Circulating and brain BDNF levels in stroke rats. Relevance to clinical studies. *PLoS One*, 2011, 6: e29405.
- [18] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006, 368: 387-403.
- [19] Fumagalli F, Racagni G, Riva MA. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? *Pharmacogenomics J*, 2006, 6: 8-15.
- [20] Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's disease brain. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, 33: 199-227.
- [21] Fahnstock M, Garzon D, Holsinger RM, et al. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are we focusing on the wrong molecule? *J Neural Transm Suppl*, 2002 (62): 241-252.
- [22] Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 2003, 36: 239-248.
- [23] Dobie RA. Depression and tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 2003, 36: 383-388.
- [24] Panford-Walsh R, Singer W, Rüttiger L, et al. Midazolam Reverses Salicylate-induced Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor and Arg3.1 Expression; Implications for Tinnitus Perception and Auditory Plasticity. *Mol Pharmacol*, 2008, 74: 595-604.
- [25] Rivera C, Li H, Thomas-Crusells J, et al. BDNF-induced TrkB activation down-regulates the  $K^+ - Cl^-$  cotransporter KCC2 and impairs neuronal  $Cl^-$  extrusion. *J Cell Biol*, 2002, 159: 747-752.
- [26] Montano X, Djamgoz MB. Epidermal growth factor, neurotrophins and the metastatic cascade in prostate cancer. *FEBS Lett*, 2004, 571: 1-8.
- [27] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001, 411: 355-365.
- [28] Jaboin J, Hong A, Kim CJ, et al. Cisplatin-induced cytotoxicity is

blocked by brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB signal transduction path in neuroblastoma. *Cancer Lett*, 2003, 193:109-114.

[29] Douma S, Van Laar T, Zevenhoven J, et al. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature*, 2004, 430:1034-1039.

[30] Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*, 2005, 11:63-70.

[31] 李明伟, 刘继红. TrkB 及其配体 BDNF 在卵巢上皮癌中的表达及其临床意义. *中国妇产科临床杂志*, 2012, 13:122-125.  
(收稿日期:2012-12-24)  
(本文编辑:戚红丹)

吴莎, 华清泉, 杨琨, 等. 脑源性神经营养因子研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(9):3988-3990.

