

脑源性神经营养因子在阿尔茨海默病中的作用

李荷君 韩柏

【摘要】 脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族(NTFs)的一员,能够促进神经元的存活及生长发育,能防止神经元受损死亡,对外周和中枢神经有保护作用,对抗 β 淀粉样蛋白沉积所致的神经毒性作用及细胞凋亡,可诱发及维持突触前及突触后的长时程增强效应(LTP),参与海马依赖的学习记忆过程。阿尔茨海默病(AD)是一种以记忆、人格、学习、认知功能改变为主要特征的神经系统退行性的疾病,是老年人痴呆中最常见的一种类型。自十余年前研究发现患者脑内BDNF的减少,推动了BDNF在AD患者中发病机制的研究。近几年研究发现在AD患者海马和皮质内BDNF mRNA的表达及蛋白含量均有所下降,表明BDNF水平与AD的发生发展有关,其与AD的关系已得到广泛重视。在AD的发病及发展过程中,外源性的BDNF可以保护神经元的完整性和功能,减少 β 淀粉样蛋白沉积对神经元的毒性作用,促进其特异性受体酪氨酸激酶B(TrkB)蛋白表达增强,促进内源性BDNF表达增强,进而对神经元起到保护作用,调节突触传递易化LTP,改善患者的学习记忆能力。

【关键词】 脑源性神经营养因子; 阿尔茨海默病; 淀粉样 β 蛋白; 长时程增强

Effect of brain derived neurotrophic factor in Alzheimer disease Li Hejun*, Han Bai. *The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Han Bai, Email: hanbai68@163.com

【Abstract】 Brain derived neurotrophic factor (BDNF), a member of the neurotrophic family of proteins, plays crucial roles in protecting the peripheral and central nervous systems. BDNF promotes the growth, development and survival of neurons, prevents neurons damage to death, fights against the neurotoxicity and apoptosis caused by beta amyloid deposition, induces or maintains the presynaptic and postsynaptic long-term potentiation (LTP), and also participates in the process of hippocampus-dependent learning and memory. Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that is characterized by cognitive decline with a progressive impairment of memory, personality and learning. It's the most common type of dementia. A great effort has been directed to the understanding of the effect of BDNF in the pathogenesis of AD since a decline of BDNF level in the brains of AD patients were reported a decade ago. In recent years, emerging findings have revealed a decline in BDNF mRNA and protein expression in the hippocampus and cerebral cortex of AD patients, showed that BDNF level is related to the occurrence and development of AD, the relationship between BDNF and AD has received extensive attention. In the occurrence and development of AD, the exogenous BDNF can protect the integrity and the function of neurons, reduce the toxicity of plaque deposition, enhance the expression of its specific receptor tropomyosin-related kinase receptor type B (TrkB), then enhance the expression of endogenous BDNF, therefore exert a protective role in neurons, mediate synaptic transmission and facilitate LTP, help to improve the learning and memory ability of AD patients.

【Key words】 Brain-derived neurotrophic factor; Alzheimer disease; Amyloid beta-protein; Long-term potentiation

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.21.033

基金项目: 山西省科技攻关项目(2007031092-8); 山西省回国留学人员科研资助项目(2007-13-89); 中国武警总医院博士后基金(2010-42217); 山西省留学回国人员科技活动择优资助(2013-68)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一临床医学院(李荷君); 山西医科大学第一医院精神科(韩柏); 武警总医院眩晕病研究所(韩柏)

通讯作者: 韩柏, Email: hanbai68@163.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种以进行性的记忆、人格、学习、认知功能改变为主要特征的神经系统退行性疾病, 其典型的病理改变为神经细胞间大量老年斑 (senile plaque, SP)、神经细胞内神经原纤维缠结 (neuronal fibrillary tangles, NFT)^[1] 及神经元缺失, 还伴有颗粒空泡变性 (granulovacuolar degeneration, GD)。AD 为老年痴呆中一个最主要的类型, 患病人数约占老年痴呆总数的 2/3, 2009 年世界 AD 全球患病人数已超过 3 500 万, 2010 年世界 AD 报告由痴呆所致的经济损失约为 6 040 亿美元。据国际老年痴呆协会中国委员会统计数据, 我国老年痴呆患病率在 >65 岁人群当中平均为 6.6%, >80 岁超过 22%, 据推算, 全国老年痴呆患者已超过 600 万。目前, 该病已成为继心脏病、癌症、卒中之后, 导致老年人死亡的第 4 大病因, 给家庭及社会带来严重的负担, 研究 AD 的发病机制刻不容缓。目前关于 AD 发病机制的假说众多, β 淀粉样蛋白 (β amyloid peptide, A β) 级联假说、胆碱能假说、氧化应激假说、能量代谢假说等。各假说都有些许证据证明其与 AD 发病相关, 但未能完全解释 AD 发病过程。近年研究表明, 神经营养因子家族尤其是脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 可能在 AD 的发病机制中起着重要的作用。

一、BDNF 的生物学特点

BDNF 是德国神经生物学家 Barde 和 Edgar 等于 1982 年首次从猪脑中纯化出的一种碱性蛋白质, 并且发现其具有防止神经元死亡的功能^[2], 是神经营养因子 (NTFs) 家族的成员之一, 在中枢神经系统中广泛表达, 主要分布在海马和皮质。

BDNF 的受体包括低亲和力的 p75 和高亲和力的酪氨酸激酶 B (TrkB) 受体。p75 受体可促进细胞凋亡, 但当 Trk 受体存在时, p75 仅参与高亲和位点形成, 并增强 TrkB 受体特异性。BDNF 与 TrkB 受体特异性结合, 激活以下 2 条信号传导通路: 细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路 (通过激活 PLC- γ , 产生 DAG 和 IP₃, 与其受体结合后释放细胞内 Ca²⁺, 游离 Ca²⁺ 激活 ERK, 从而导致 Rsk2 或 Msk1 激酶活化, 进一步使 CREB 磷酸化) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PIK3)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 信号通路 (通过激活 PI3K 后进一步激活 AKT, 活化的 AKT 促凋亡蛋白磷酸

化或失活)^[3], 来发挥其对神经细胞的保护、促进神经元存活生长发育及防止神经元受损死亡等作用。另外, BDNF 可保护成人脑基底区前脑的胆碱能神经元和海马神经元, 并且和长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的形成有关, BDNF 功能不正常或缺乏可伴有较严重的学习和记忆功能障碍。

自十余年前研究发现患者脑内 BDNF 的减少^[4], 推动了 BDNF 在 AD 患者中发病机制的研究, 近几年研究发现在 AD 患者海马和皮质内 BDNF mRNA 表达及蛋白含量均有所下降, 提示 BDNF 水平与 AD 发病及进展有关^[5]。

二、BDNF 对 AD 的作用

1. BDNF 与 A β : A β 聚集和沉积在 AD 的发病中起重要作用。A β 聚集和沉积形成 AD 脑中 SP 的主要组成部分, 有很强的神经毒性作用, 使大脑皮层内发生复杂的级联反应, 引起神经元的变性凋亡^[6]。A β 还可激活小胶质细胞引起炎症反应, 诱发氧化应激产生氧自由基, 促进细胞凋亡, 促进细胞内钙稳态的失衡, 致使神经元变性等^[7]。体内也存在对 A β 的清除机制, BDNF 可保护神经元免受 A β 损伤。Arancibia 等^[8]的研究表明在小鼠体内及体外研究均可观察到 BDNF 对 A β 聚集沉积所致的神经毒性有保护作用。有研究表明, BDNF 诱导的生长抑素增加可导致脑啡肽酶介导的 A β 降解, 从而起到神经保护作用。张炜等^[9]发现通过注入外源性 BDNF 可以对神经元的完整性和功能的维持起到一定保护作用, 还可以减少淀粉样蛋白沉积所致的神经毒性作用, 促进 BDNF 特异性受体 TrkB 蛋白的表达增加, 对有退行性变化的神经元起到神经营养的作用, 在一定程度上减慢 AD 患者病程的进展。孙治坤等^[10]的研究发现 BDNF 通过与它特异性的受体 TrkB 结合后, 对 β -淀粉样蛋白诱导所致的细胞损伤发挥了保护作用。但具体机制尚不明确。可能与 BDNF 通过与 TrkB 受体结合激活信号传导, 调节钙离子通道等的表达, 抗自由基损伤, 提升胞内抗氧化酶活性等从而促进细胞修复、抑制细胞凋亡等有关。

大量的研究证明, 老龄海马神经元的 BDNF 及 TrkB mRNA 的表达随年龄增加发生了显著的变化^[11]。而在 AD 患者, 其皮质、海马广泛区域内的 BDNF 和它的相应受体 TrkB 表达降低, 主要是因为 AD 患者丢失或表达 BDNF 或其受体 TrkB 的神

神经元受损所致。而 BDNF 及其受体水平下降又会降低其对淀粉样蛋白沉积所致的细胞损伤和神经毒性保护作用的减弱。

2. BDNF 与学习记忆: AD 患者学习及记忆水平呈进行性下降。Minichiell 等^[12]证实, 敲除小鼠前脑区 BDNF 可导致严重的学习功能障碍。Mizuno 等^[13]通过迷宫实验观察到 BDNF mRNA 水平与空间记忆形成密切相关。当大鼠脑室内连续 7 d 注射 BDNF 抗体, 使内源性 BDNF 受阻后, 其空间探索试验成绩下降, 这说明 BDNF 减少可使大鼠空间学习记忆能力受影响。这些均表明 BDNF 参与了海马依赖的空间学习记忆过程。BDNF 还可以通过调节突触传递和突触可塑性, 引起突触前后的 LTP, 从而改善患者的学习记忆功能^[14]。LTP 被公认为是研究与学习记忆相关的神经突触可塑性的理想的模型, 是指在较高频率的强直刺激后, 用相同的测试刺激就可以诱发突触反应的长时间明显增强的一种现象, 被公认为是研究与学习记忆相关的神经突触可塑性的理想的模型, 是陈述性记忆的奥秘所在, 具有输入特异性和相关性, 而这两种重要特征正是储存新信息的基础。Bramham 等^[15]通过对动物活体研究发现, 在诱发单侧海马 DG 区的 LTP 后, 其双侧海马 DG 区 BDNF mRNA 及刺激侧的 BDNF 受体 TrkB 表达均有所上调。此外, 在 BDNF 基因敲除小鼠, 尽管其海马基础的突触传递正常, 但其脑片 CA 部分区域仍有突触不易诱发出 LTP, LTP 的群峰电位幅度和诱发成功率均明显降低, 补充 BDNF 或再整合入外源性 BDNF 基因后, LTP 的诱发发现有明显改观。这些研究均提示 BDNF 通过参与 LTP 的形成及维持来影响学习及记忆功能。但其以何种机制与 LTP 产生影响, 有研究表明, 注入 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的选择性拮抗剂-氨基磷戊酸可抑制大鼠嗅皮质齿状回通路中 LTP 的产生^[16]。LTP 是由 NMDA 受体依赖的突触传递的效能持续增强所致的。BDNF 通过促进海马突触后 NMDA 受体磷酸化, 增加 NMDA 受体活性, 从而诱导 LTP, 而 LTP 也可以反过来提高 BDNF mRNA 表达的水平。

此外, BDNF 还可对磷酸化的 tau 蛋白产生影响, 高度磷酸化的 tau 蛋白形成神经元纤维缠结, 是 AD 特征性的病理变化。BDNF 可通过与 TrkB 受体结合激活多种信号通路, 刺激 tau 蛋白去磷酸

化, 从而改善 AD。在 AD 中, BDNF 除发挥上述作用外, 对中枢神经系统大脑胆碱能神经元、多巴胺能神经元、脊髓前角运动神经元等都具有重要的生物学作用^[17]。

总之, 在 AD 的发病过程中, 由于淀粉样蛋白、神经元丢失等作用可能导致了 BDNF 的功能及表达的降低, 而 BDNF 功能的降低和数量的变少又进一步加重了 AD 患者神经元的凋亡丢失及淀粉样蛋白沉积, 产生神经毒性作用, 降低突触可塑性, 进而影响 LTP, 最终加重学习、记忆以及认知方面的障碍, 形成了恶性循环。

目前对 BDNF 的学术研究已取得一定的进展, 但仍有很多问题需要解决。如 BDNF 不易穿过血脑屏障, 如何提高其透过血脑屏障的百分率或考虑促进内源性 BDNF 的产生或释放等问题, 但相信随着研究的不断深入, BDNF 必将在临床上运用, 为患者带来福音。

参 考 文 献

- Irie K, Murakami K, Masuda Y, et al. Structure of β -amyloid fibrils and its relevance to their neurotoxicity: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Bio Sci Bioeng*, 2005, 99(5): 437-447.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain[J]. *EMBO J*, 1982, 1(5): 549-553.
- Szatmari E, Kalita KB, Kharebava G, et al. Role of kinase suppressor of Ras-1 in neuronal survival signaling by extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(42): 11389-11400.
- Connor B, Young D, Yan Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 49(1/2): 71-81.
- Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(6): 311-322.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256(5054): 184-185.
- Meda L, Baron P, Scarlato G. Glial activation in Alzheimer's disease: the role of A β and its associated proteins[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(6): 885-893.
- Arancibia S, Silhol M, Moulrière F, et al. Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31: 316-326.
- 张炜, 王培军, 李铭华. 侧脑室内注入脑源性神经营养因子对 AD 小鼠酪氨酸激酶 B 及内源性 BDNF 表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(2): 574-577.
- 孙治坤, 张杰文, 杨红旗, 等. 脑源性神经生长因子通过调节 Bax/Bcl 表达抑制 β -淀粉样蛋白诱导的细胞凋亡[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(1): 19-23.
- Silhol M, Arancibia S, Perrin D, et al. Effect of aging on brain-derived neurotrophic factor, proBDNF, and their receptors in the hippocampus of Lou/C rats[J]. *Rejuvenation Res*, 2008, 11(6): 1031-1040.
- Minichiello L, Korte M, Wolfner D, et al. Essential role for TrkB

- receptors in hippocampus-mediated learning[J]. Neuron, 1999, 24 (2): 401-414.
- [13] Mizuno M, Yamada K, Olariu A, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats[J]. J Neurosci, 2000, 20(18): 7116-7121.
- [14] Abraham WC, Williams JM. LTP maintenance and its protein synthesis-dependence[J]. Neurobiol Learn Mem, 2008, 89(3): 260-268.
- [15] Bramham CR, Southard T, Sarvey JM, et al. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication[J]. J Comp Neurol, 1996, 368(3): 371-382.
- [16] Berchtold NC, Chinn G, Chou M, et al. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus[J]. Neuroscience, 2005, 133(3): 853-861.
- [17] Yoo M, Joung I, Han AM, et al. Distinct effect of neurotrophins delivered simultaneously by an adenoviral vector on neurite outgrowth of neural precursor cells from different regions of the brain[J]. J Microbiol Biotechnol, 2007, 17(12): 2033-2041.

(收稿日期: 2014-06-16)

(本文编辑: 戚红丹)

李荷君, 韩柏. 脑源性神经营养因子在阿尔茨海默病中的作用 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (21): 3888-3891.

