

脑源性神经营养因子在妇科疾病中的应用

贾伟岩¹ 石 冲^{2*}

1.华北理工大学; 2.华北理工大学附属唐山市妇幼保健院

【摘 要】脑源性神经营养因子(BDNF),是目前研究较为广泛的神经营养因子,在炎症反应、肿瘤发生发展、促进神经血管生成等多种生理病理学过程中发挥重要作用,在多种妇科疾病中高表达。因此,探索出 BDNF 与妇科疾病的关系,对妇科疾病的诊疗有重要意义。本文就关于 BDNF 在女性妇科疾病的临床应用上进行简要说明。

【关键词】BDNF、妇科疾病、妇科肿瘤

脑源性神经营养因子(BDNF)是目前研究较为广泛的一种营养因子,主要参与神经元的发育与存活。目前研究表明,其表达不仅限于神经元组织,在血小板与生殖组织中也有表达成分,与多种妇科疾病密切相关,在部分良性疾病及恶性肿瘤中高表达,与多种癌细胞的增殖、侵袭及转移密切相关,对其临床诊断及预后的参考具有一定的临床意义,现对 BDNF 的相关知识及在女性妇科疾病的应用研究进展做简要总结。

1 BDNF 的发现、结构、分布及表达

1.1BDNF 的发现

BDNF 是神经营养因子家族的成员之一,最早在 1982 年由德国科学家 Barde 等人从猪脑中分离提纯得到的。研究发现,BDNF 是由位于人类第 11 号染色体短臂 1 区 3 带(11p13)上的基因编码形成的一种碱性蛋白质,主要由 119 个氨基酸残基组成,在人体内主要以二聚体的形式存在,是神经营养因子家族的重要成员,主要存在于中枢神经系统中,在促进神经元的生长和分化方面发挥重要作用^[1]。

1.2BDNF 的结构。

它的化学结构是一个小的同型二聚体蛋白,包含一个胱氨酸簇(胱氨酸结基序)和一个 β -反平行链,具有 3D 扩展构型,这是其他生长因子[例如转化生长因子- β 2,血小板衍生生长因子,血管内皮生长因子(VEGF)]的典型特征,因此表明以上因子可能存在共同进化^[2]。在人体中,BDNF 有前神经营养因子(pro-BDNF)和成熟神经营养因子(m-BDNF)两种表达形式,pro-BDNF 优先选择与营养神经性质的受体即 P75 受体结合,而 m-BDNF 则选择性与酪氨酸激酶受体 B (TrKB)结合,BDNF 与受体特异性结合后通过激活丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇和磷脂酶等级联反应发挥生物学效应^[3]。

1.3BDNF 的分布及表达

神经营养因子家族(NTs)主要分为四类,包括神经生长因子、BDNF、NT-3、NT-4/5,分布最广泛的是 BDNF。BDNF 在中枢和外周神经系统中大量表达,特别是在海马、大脑皮层(尤其是颞区和枕区、岛叶、运动和感觉皮层)和杏仁核^[4],是分泌型生长因子的神经营养因子家族的成员,参与调节神经元的发育、生长和功能,参与突触传递,在伤害性和神经性疼痛中起重要作用^[5]。它最先研究的着重点在于抑郁症、阿尔茨海默症、帕金森病等中枢神经系统病变^[6]。随着 BDNF/TrKB 信号通路的研究,发现 BDNF 及其高亲和力 TrKB 受体在哺乳动物雌性生殖系统中也是广泛表达的。通过查阅文献,发现 BDNF 在卵巢、子宫等生殖系统中也广泛表达,参与卵泡发育、排卵、子宫内膜增殖以及胚胎的发育、性激素的表达,与多种生殖系统疾病有密切联系,在炎症反应、肿瘤发生发展、促进神经血管生成等多种生理病理学过程中发挥重要作用^[7]。另外,

Begliomini 等人 2007 年发现育龄期女性比闭经或绝经后女性的 BDNF 水平更高,且在绝经后女性中,随着年龄的增加,BDNF 表达水平会降低;另外在整个月经周期中,黄体期水平显著高于卵泡期水平,跟随月经周期激素的变化,与雌激素呈正相关^[8]。

2 BDNF 在妇科良性疾病中的研究

2.1 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(EMT)是一种雌激素依赖性慢性疾病,是由多种病因导致子宫内膜异位于子宫体腔以外所形成的一种病变,育龄期女性多见,临床表现多样,是慢性盆腔痛、月经改变、痛经及不孕症等疾病的常见原因,其痛经是一种神经性和炎症性疼痛。Gianni 等人 2010 年首次表明 EMT 患者血清中的 BDNF 水平明显升高。随着研究的进展,发现 BDNF 在 EMT 患者的组织及血清中均表达均显著增加,参与炎症反应及血管生成等多种病理生理过程,并且随着异位病灶的大小、浸润程度的加深,表达水平逐渐增加,在治疗后 BDNF 表达量会降低,从而进一步表明 BDNF 可能参与子宫内膜异位症的发生发展^[9],对于疾病的诊断有一定的临床意义。最近研究表明,由于 BDNF/TrKB 通路参与 EMT 相关疼痛的形成,发现子宫异位症患者血清 BDNF 表达水平与痛经程度及临床分期之间呈正相关性^[10]。Wessels 等人发现,早期 EMT 患者 BDNF 表达水平显著升高,对于 EMT 的早期诊断有一定的临床价值^[11]。因此,BDNF 水平可能是疾病早期诊断的血清标志物或提示疾病的严重程度及反应预后的良好指标^[12]。除此之外,与 CA125 的联合检测更能提高患者的阳性检出率。

2.2 子宫腺肌病

子宫腺肌病(adenomyosis, AM)是一种目前临床上常见的一种妇科良性疾病,主要是子宫内膜腺体和间质侵入肌层导致周围肌层细胞代偿性肥大和增生引起的一种病变,多发生于经产妇,近些年来发病逐渐年轻化。目前关于 BDNF 和 TrKB 在 AM 中的表达的研究还较少,二者通过相互结合发挥生物学效应。Huang 等人研究发现在 AM 患者中在位子宫内膜的 TrKB 表达水平明显高于对照组,与月经周期有明显相关性,且认为 TrKB 能够阻止子宫内膜细胞凋亡,进而诱导 AM 的发生,还发现 TrKB 蛋白表达水平与 AM 患者痛经程度呈正相关性^[13]。文献表明 AM 与子宫内膜异位症是密切相关的疾病,在症状学、组织学和分子改变方面具有很多相似的地方,其发病有一定相似性,因此,BDNF 有望成为诊断 AM 的良好血清学指标,并为缓解 AM 患者痛经提出新思路。

2.3 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(PCOS)是目前临床上常见的一种生殖内分泌疾病,育龄期女性常见。吴敏敏等人通过建造 PCOS 大鼠模型,发现卵巢组织中

BDNF 与 P75 受体含量显著高于对照组, TrkB 受体含量则相反, 推测 PCOS 的发生可能与卵巢组织内 BDNF、TrkB 受体及 P75 受体表达水平异常有关^[14]。另外也有研究发现, PCOS 患者促排卵后, BDNF 表达量明显高于对照组, 而 TrkB 受体表达明显低于对照组, 推测其发生排卵障碍的原因可能是 BDNF/TrkB 通路发生异常所致^[15]。因此, BDNF 在卵泡形成过程中发挥重要作用, 通过对 BDNF 及其受体的研究, 为探索 PCOS 的发病机制提出新思路, 也为其探索新的治疗方案提供新思想, 但仍需进行进一步的探索。

2.4 卵巢储备功能减退

卵巢储备功能减退 (DOR) 是由于卵母细胞数量减少或质量下降导致的卵巢功能不足, 在育龄期患不孕症的女性中多见, 严重者会发生早发性卵巢功能不全、卵巢早衰等情况。由于 BDNF 能够促进卵泡的发育, 研究发现, 卵泡液中 BDNF 表达水平降低可能预测不孕症的发生^[16]。Liu 等人研究发现, 与健康人相比, 卵巢早衰患者卵泡液中 BDNF 含量显著增加, 认为在卵巢功能减退初期, BDNF 会代偿性升高, 以促进卵泡生长发育, 而当卵巢功能完全消失时, BDNF 会随着雌激素的减少而减少。目前, 对二者之间的研究尚少, 还用建立对照研究进一步探索 DOR 与 BDNF 之间的关系, 为探索 DOR 的发生机制及新治疗方案提供一个新的研究方向。

2.5 压力性尿失禁

压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 是由于腹压升高导致的漏尿, 在老年女性中较常见, 通常与分娩时阴部神经和尿道外括约肌损伤相关, 发生后尿失禁的女性发生 SUI 的风险显著升高, 会严重降低女性的生活质量, 因此有效的预防和治疗能够帮助女性解决较大的问题。通过建造动物模型, 与单独损伤相比, 同时阴道神经挤压 (PNC) 和阴道扩张 (VD) 可降低漏尿点压力 (LPP) 甚至发生 SUI, 且功能恢复至正常的时间较长。Pan 等人证明, PNC+VD 后 BDNF 表达失调, 表明 BDNF 对阴部神经再生和控制漏尿重建有重要意义^[17]。Gill 等人发现, BDNF 对于恢复神经和肌肉分娩损伤后失禁再生有重要作用, 并且能够加速其恢复^[18]。总之, 实验表明 BDNF 对于恢复由于分娩所致的神经和肌肉损伤至关重要, 并提出局部增加 BDNF 可能对患有产后 SUI 的妇女有益, 可能在以后的生活中预防 SUI^[19], 以及是否成为治疗 SUI 的潜在治疗靶点。

3 BDNF 在妇科恶性疾病中的研究

3.1 宫颈癌

宫颈癌是全球女性因癌症相关死亡的重要原因之一。世界卫生组织统计数据显示, 宫颈癌是全球女性中仅次于乳腺癌的常见恶性肿瘤, 病因复杂多样, 临床表现多种多样, 因此早发现、早治疗能够提高患者的生存率和预后。TrkB 是一种跨膜蛋白, 是 BDNF 的特异性受体, 可由 BDNF 或 NT-4/5 激活。越来越多的证据表明, BDNF/TrkB 通路能够刺激肿瘤细胞增殖、血管的生成、肿瘤的侵袭与转移, 在肿瘤的形成和转移中起着重要作用。韩国学者 MOON 在 2011 年发现, 与正常宫颈组织相比, BDNF 和 TrkB 在宫颈癌组织和细胞系中均高表达, 随着宫颈病变级别的升高表达量升高, 且表达阳性的患者生存率显著低于阴性表达的患者, 总之, BDNF 和 TrkB 的高表达与 FIGO 分期高、淋巴结转移和预后不良密切相关。有研究表明, 当 BDNF/TrkB 通路受到抑制后, 肿瘤细胞的增殖、转移能力明显受到抑制^[20], 因此得出是 BDNF/TrkB 通路参与了宫颈癌的发生, 且与其进展相关^[21], 考虑 BDNF/TrkB 通路是治疗宫颈癌的潜

在靶点^[22], 为今后宫颈癌的诊治提供新思路与新靶点。

3.2 卵巢癌

卵巢癌是妇科常见的肿瘤之一, 由于早期表现隐匿, 患者确诊时多已处于中晚期, 而早期患者 5 年生存率要远高于晚期患者, 因此, 及早的诊断及治疗对于提高患者的生存率有重要意义。卵巢癌的早期临床表现并不典型, 既往卵巢癌的诊断主要通过常规的妇科查体联合广义的肿瘤标志物以及超声或盆腔 CT 等影像学检查, 但对于早期筛查和诊断的准确性较低, 存在一定的漏诊现象。因此, 近些年来, 越来越多的血清学标志物应用于卵巢癌的诊断。李明伟等人研究发现, BDNF 和 TrkB 在上皮性卵巢癌的癌组织中高表达, 且与肿瘤分期及病理分级呈正相关, 与分化程度呈负相关, 说明二者在卵巢癌的发生发展中有一定作用^[23]。人类附睾蛋白 4 (HE4) 是一种蛋白酶抑制剂, 主要见于早期胎儿呼吸道上皮及生殖组织中, 因其在正常女性卵巢组织中少量表达或不表达, 发现在卵巢癌患者体内大量表达, 因此在临床上被应用于卵巢上皮癌的检测^[24]。相关研究表明, BDNF 参与卵巢癌组织的侵袭与转移, 加速血管的生成, 且能够提示其预后, 与 HE4 联合检测, 能够明显提高早期卵巢癌的准确率^[25], 为卵巢癌的诊断新增血清学检验指标。

3.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌是女性生殖系统恶性肿瘤之一, 常见于围绝经期及绝经后女性, 但目前发病率逐年上升, 且逐渐年轻化, 与肥胖、糖尿病、高血压、长期雌激素刺激等因素有关, 影响女性的生命健康。有学者提出 BDNF 和 TrkB 在子宫内膜癌患者中高表达, 与肿瘤的分期、浸润深度、淋巴结转移有显著相关性, 对患者的病情评估及指导预后有一定指导作用^[26], BDNF 和 TrkB 之间相互作用, 共同参与子宫内膜癌的发生发展。目前有研究发现 TrkB 抑制剂有望成为治疗子宫内膜癌的一种新型手段, 且能够为手术治疗提供一定的参考依据^[27]。总的来说, BDNF 与子宫内膜癌的发生有一定的相关性, 应该引起一定的关注, 但目前在子宫内膜癌中的研究还不充分, 还有待继续深入探索, 以更好的指导临床实践。

3.4 乳腺癌

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是临床上女性较常见的恶性肿瘤之一, 也是女性恶性肿瘤死亡的主要原因, 早诊断及早治疗是改善预后的关键, 随着技术的不断进步, 对于乳腺癌的诊断及治疗有了很大的进步。最近的研究表明 BDNF/TrkB 通路在乳腺癌的发生过程中其一定的作用, 被认为是诊断及治疗乳腺癌的潜在靶点^[28]。在乳腺癌细胞系和肿瘤标本中检测到 BDNF 和 TrkB 的表达, BDNF 能够诱导乳腺癌细胞对细胞凋亡的抵抗, 通过对免疫缺陷小鼠使用肿瘤细胞异种移植, 发现注射抗 BDNF 抗体可减少乳腺肿瘤的生长^[29]。与正常组织相比, 乳腺癌样本中的 BDNF 表达更高, 其高水平与较差的临床结局及生存率显著相关。既往还有研究提示, 部分乳腺癌患者在确诊后会患抑郁症, 抑郁症的发生与较差的生活质量相关, 从而进一步导致患者依从性较差, 进而形成恶性循环, 导致疾病越发严重。由于 BDNF 对神经元细胞的生长、存活和分化以及神经元可塑性有一定作用, 且研究表明 BDNF 启动子的甲基化是导致乳腺癌患者抑郁的一个重要因素, 因此, BDNF 作为预后标志物和成为潜在治疗靶点提供了一定理论依据, 与一定抑郁的发病相关^[30]。

综上所述, BDNF 与女性妇科疾病密切相关, 通过早期的筛查对疾病进行早期的诊断, 会大大提高女性的生活质量。BDNF 作为一种新型的血清标志物, 正在引起越来越多的关注, 既往的研究多关注于神经系统疾病, 随着 BDNF 在生殖系统中的发现, 越来越多的研究表明其在妇科疾

病的发展中起到一定的作用,有望成为作为解决妇科疾病的新靶点。由于具体的机制尚不明确,还应对此进行深入研究,从而使 BDNF 在临床得到更广泛的应用。

参考文献:

- [1]Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target[J]. Expert opinion on therapeutic targets, 2015, 19 (4): 565-576.
- [2]van Kesteren R E, Fainzilber M, Hauser G, et al. Early evolutionary origin of the neurotrophin receptor family[J]. EMBO J, 1998, 17(9): 2534-2542.
- [3]Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein H C, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (5): 3295-3312.
- [4]Murer M, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Progress in neurobiology, 2001, 63 (1): 71-124.
- [5]Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, et al. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception[J]. J Neuroimmunol, 2020, 349: 577406.
- [6]Tsukinoki K, Saruta J. Role of stress-related brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rat submandibular gland[J]. Acta Histochem Cytochem, 2012, 45 (5): 261-267.
- [7]李金铭, 王琳. 脑源性神经营养因子在子宫内膜异位症及其相关疼痛中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48 (03): 281-285.
- [8]Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor[J]. Hum Reprod, 2007, 22 (4): 995-1002.
- [9]Liu D, Liu M, Yu P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor expression in endometriosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2023, 62 (5): 634-639.
- [10]Wang S, Duan H, Li B, et al. BDNF and TrkB expression levels in patients with endometriosis and their associations with dysmenorrhea[J]. J Ovarian Res, 2022, 15 (1): 35.
- [11]Wessels J M, Kay V R, Leyland N A, et al. Assessing brain-derived neurotrophic factor as a novel clinical marker of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2016, 105 (1): 119-128.e111-115.
- [12]梁月凤, 黄秀敏, 温兰玲, et al. 血清脑源性神经营养因子与子宫内膜异位症临床分期及痛经的相关性[J]. 中华医学杂志, 2020 (10): 771-772-773-774.
- [13]Huang Y, Zheng W, Mu L, et al. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283 (4): 775-780.
- [14]吴敏敏, 蒋立艳, 操思凡. BDNF 及其受体在多囊卵巢综合征大鼠中的表达[J]. 重庆医学, 2015, 44 (23): 3190-3194.
- [15]张楚, 严为巧, 张雪, et al. 脑源性神经营养因子及其特异性高亲和力受体在颗粒细胞中的表达与多囊卵巢综合征患者卵泡发育的关系[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (05): 1051-1054.
- [16]Dong F, Zhang Q, Kong W, et al. Regulation of endometrial cell proliferation by estrogen-induced BDNF signaling pathway[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33 (6): 485-489.
- [17]Pan H Q, Lin D L, Strauch C, et al. Pudendal nerve injury reduces urethral outlet resistance in diabetic rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299 (6): F1443-1450.
- [18]Gill B C, Balog B M, Dissaranan C, et al. Neurotrophin therapy improves recovery of the neuromuscular continence mechanism following simulated birth injury in rats[J]. NeuroUrol Urodyn, 2013, 32 (1): 82-87.
- [19]Balog B M, Deng K, Askew T, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Indispensable to Continence Recovery after a Dual Nerve and Muscle Childbirth Injury Model[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (5): 4500.
- [20]Yin H, Jiang Y, Zhang Y, et al. The inhibition of BDNF/TrkB/PI3K/Akt signal mediated by AG1601 promotes apoptosis in malignant glioma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (11): 18771-18781.
- [21]Moon A, Won K Y, Lee J Y, et al. Expression of BDNF, TrkB, and p53 in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Pathology, 2011, 43 (5): 453-458.
- [22]Yuan Y, Ye H Q, Ren Q C. Proliferative role of BDNF/TrkB signaling is associated with anoikis resistance in cervical cancer[J]. Oncol Rep, 2018, 40 (2): 621-634.
- [23]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[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13 (02): 122-125.
- [24]魏秀丽, 黄恺, 吕薇, et al. 血清间皮素、HE4、CA125 及 VEGF-c 检测在卵巢癌诊断中的应用价值分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(05): 47-50.
- [25]郭晓莉, 陈艳梅. 血清 BDNF、CA125 及 HE4 联合用于卵巢癌诊断的效能分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (04): 497-499+503.
- [26]郑伟平, 黎敏华. IGFBP-rP1、BDNF 及 TrkB 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19 (03): 209-212+188.
- [27]Tian J, Cheng H, Wang N, et al. SLERT, as a novel biomarker, orchestrates endometrial cancer metastasis via regulation of BDNF/TrkB signaling[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21 (1): 27.
- [28]Tajbakhsh A, Mokhtari-Zaer A, Rezaee M, et al. Therapeutic Potentials of BDNF/TrkB in Breast Cancer; Current Status and Perspectives[J]. J Cell Biochem, 2017, 118 (9): 2502-2515.
- [29]Vanhecke E, Adriaenssens E, Verbeke S, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 are expressed in breast cancer and can be targeted to inhibit tumor cell survival[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (7): 1741-1752.
- [30]Patani N, Jiang W G, Mokbel K. Brain-derived neurotrophic factor expression predicts adverse pathological & clinical outcomes in human breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2011, 11 (1): 23.
- 作者简介: 贾伟岩, 女, 汉族, 1997 年 08 月, 河北省唐山市, 研究生, 研究方向: 子宫腺肌病。