

脑源性营养因子对各类疾病认知功能的影响

陈东梅

西藏大学 西藏 拉萨 850000

【摘要】：脑源性营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）是神经营养因子之一，对神经细胞的生长、发育、分化和成熟具有非常重要的作用。近年研究发现 BDNF 水平与各种神经退行性疾病及精神类疾病引起的认知功能障碍密切相关，现综述如下。

【关键词】：脑源性神经营养因子（BDNF）；神经退行性疾病；精神类疾病

Effects of brain-derived nutritional factors on cognitive function in various diseases

Dongmei Chen

Tibet University Tibet Lhasa 850000

Abstract: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the neurotrophic factors, which plays a very important role in the growth, development, differentiation and maturation of nerve cells. Recent studies have found that BDNF levels are closely related to cognitive dysfunction caused by various neurodegenerative diseases and psychopathic diseases, and are summarized below.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); Neurodegenerative disease; Psychiatric disease

1 脑源性营养因子 BDNF

1.1 BDNF 的作用

脑源性神经营养因子（BDNF）是神经营养因子家族成员之一^[1]，是一种在进化过程中结构与功能高度保守的同型二聚体蛋白^[2,3]。有大量研究表明脑源性神经营养因子可促进脑细胞的生长发育、分化、存活及成熟^[4-6]。BDNF 主要通过与受体 TrkB 结合，引起 TrkB 的磷酸化作用增强，激活 Ras-MAPK 通路，在 cAMP 反应元件结合蛋白的丝氨酸位点，增加 BDNF 基因及抗凋亡蛋白基因 BCL-2 的表达，以促进神经细胞存活，增加突触可塑性及神经生长^[7]。

BDNF 在学习、记忆等高级认知功能起着关键作用^[8-10]。空间学习记忆的获得伴随着海马 BDNF mRNA 表达水平的增加^[11]。在向大鼠脑内注射抗 BDNF 抗体抑制 BDNF 的作用时发现，大鼠在水迷宫中的空间学习记忆能力出现了明显的减弱^[12]。再有将实验大鼠的 BDNF 基因敲除后，大鼠出现学习和记忆功能障碍，原因是 BDNF 降低造成海马结构萎缩，使得认知功能降低^[13]。

1.2 BDNF 与各类疾病的认知功能

BDNF 会对神经退行性疾病和精神类疾病的认知功能有影响。急性神经退行性疾病包括脑缺血、脑缺氧、脑损伤等；慢性神经退行性疾病包括阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）、亨廷顿氏病（HD）等；精神类疾病包括抑郁症、精神分裂症等。

1.2.1 BDNF 与抑郁症

BDNF 与抑郁症患者的认知功能关系尚未明确。Yasui-Furukori 等^[14]对 178 名健康日本人进行性格及血浆 BDNF

水平的测试检测后发现，血浆中 BDNF 水平与性格具有明显的相关性：沉闷性格的健康人群中血浆中 BDNF 浓度较低，且更易患抑郁症；反之，性格开朗的人群血浆 BDNF 水平较高且不易患抑郁症。但有比较多研究发现 BDNF 水平与抑郁症状评分具有相关性，但与认知程度无明显联系^[15-17]。王小泉等也发现类似结果，对晚发性抑郁症患者而言，其血浆 BDNF 水平与认知功能受损之间无显著差异^[18]。也有相反的结果，朱明环等对首发未用药抑郁症（FDD）患者的研究发现其 BDNF 水平显著低于健康人群，且 FDD 患者威斯康星卡片分类测试（WCST）的表现显著差于健康对照组，表明低 BDNF 可能导致抑郁症易感性及认知功能损害^[19]。

1.2.2 BDNF 与精神分裂症

有研究表明精神分裂症患者血清 BDNF 水平显著降低，可以通过检测该指标进行病情的判断及预后评估^[20,21]。精神分裂症患者同时伴随着 BDNF 阳性神经元数量的减少^[22]，以及大脑皮层区域和海马区 BDNF 浓度的降低^[23]。对首发精神分裂症患者的研究发现执行功能受损与血清 BDNF 下降，患者认知功能与外周血清 BDNF 水平呈现明显的正相关^[24,25]。对于首发精神分裂症患者，其认知功能损害与 BDNF 基因 Val66Met 多态性相关，而 BDNF Val66 等位基因是精神分裂症易感基因^[26]。精神分裂症患者治疗后血清 BDNF 浓度明显提升，且与认知功能呈正相关，也就是可以提升 BDNF 血清浓度进而改善精神分裂症患者的认知功能^[27]。参加改善听觉处理的认知训练的精神分裂症患者表现出显著的认知收获和血清 BDNF 的显著增加^[28]，表明血清 BDNF 水平可作为强化认知训练效果的外围生物标志物。

1.2.3 BDNF 与阿尔茨海默病及帕金森

有研究表明 BDNF 水平在 AD 患者发病早期升高,在疾病过程中降低,因此 BDNF 可以作为 AD 患者的潜在生物标志物^[29]。Hock 等发 AD 患者的海马体中 BDNF mRNA 减少^[30,31],BDNF mRNA 低表达可能引起神经元营养不足并进一步带来认知方面的障碍。AD 患者大脑的尸检分析显示,海马体和皮质中的 BDNF mRNA 水平下降,而这两个区域对学习和记忆至关重要^[30,32,33]。AD 患者血清 BDNF 与认知功能损伤程度相关,帕金森病患者的血清 BDNF 水平越低,患者认知功能受损越严重^[34,35]。张立群等的研究也发现了类似的结论,发现 PD 患者血清 BDNF-TrkB 显著减少,患者出现了多方面的认知功能损害,包括即刻记忆、延迟记忆、视空间结构、注意力、语言五方面均出现功能下降^[36]。

1.2.4 BDNF 与急性神经退行疾病

Kim 等发现慢性间歇性缺氧是参与学习和认知损伤的重要机制^[37]。当出现脑外伤、低血糖、脑缺血、脑缺氧及抽搐损

伤时,脑源性神经营养因子及其受体 TrkB 的表达均受到明显影响,加入外源性脑源性神经营养因子可有效减轻神经元所受损伤^[6,38,39]。Narumiya 等发现缺氧缺血性脑损伤(HIBD)后,存活的全长型受体 TrkB 的增高^[40],提示可以通过产生 BDNF 作为一种内源性神经保护剂抵抗 HIBD 损伤^[41]。建立大鼠脑缺血模型的研究发现,缺血后在额叶和顶叶的 BDNF 水平及 TrkB 阳性神经元数目增加,表明 BDNF 和 TrkB 表达同时增强,可能对脑缺血损伤有保护作用^[42]。Almli 等也发现经过缺氧处理的小鼠出现空间记忆缺陷,接受 BDNF 颅内注射可显著改善缺氧引起的脑组织损失和空间记忆损伤^[43]。

综上所述,BDNF 与各类疾病的认知功能障碍存在相关,BDNF 的低表达对海马等认知功能相关的脑区有重要的影响,同时在动物模型的研究表明 BDNF 对缺血性脑损伤的神经保护机制起着非常重要的作用。对 BDNF 的进一步研究可以确定 BDNF 能否作为各类疾病诊断的生物标志物,对于出现缺血性缺氧性脑损伤时,可通过外源性脑源性营养因子缓解神经细胞的损伤。

参考文献:

- [1] BARDE,YVES-ALAIN.Trophic factors and neuronal survival[J].Neuron,1989,2(6):1525-34.
- [2] GÖTZ R, RAULF F, SCHARTL M. Brain-derived neurotrophic factor is more highly conserved in structure and function than nerve growth factor during vertebrate evolution [J].Journal of Neurochemistry,2010,59(2):432-42.
- [3] LEWIN G R,BARDE Y A. Physiology of the neurotrophins. Annu Rev [M].The Electrophysiology of the secretory cell 1985.
- [4] LILIANA,MINICHELLO,ANNA,et al.Mechanism of TrkB-Mediated Hippocampal Long-Term Potentiation[J].Neuron,2002.
- [5] GOONEY M,SHAW K,KELLY A,et al.Long-term potentiation and spatial learning are associated with increased phosphorylation of TrkB and extracellular signal-regulated kinase(ERK)in the dentate gyrus:evidence for a role for brain-derived neurotrophic factor[J].Behavioral Neuroscience,2002,116(3):455-63.
- [6] MITCHELL J J,PAIVA M, MOORE D B,et al.A comparative study of ethanol, hypoglycemia,hypoxia and neurotrophic factor interactions with fetal rat hippocampal neurons: a multi-factor in vitro model developmental ethanol effects [J].Brain Research Developmental Brain Research,1998,105(2):241-50.
- [7] JI,YUANYUAN,PANG,et al.Cyclic AMP controls BDNF-induced TrkB phosphorylation and dendritic spine formation in mature hippocampal neurons [J].Nature Neuroscience,2005.
- [8] EGAN M F,KOJIMA M,CALLICOTT J H,et al.The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function [J].CELL -CAMBRIDGE MA-,2003.
- [9] HALL J,THOMAS K L,EVERITT B J.Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning [J].Nature Neuroscience,2000,3(6):533-5.
- [10] EGAN M F,KOJIMA M,CALLICOTT J H, et al.The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function [J].Cell,2003,112(2): 257-69.
- [11] 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].The Journal of Neuroscience,2000,20(18).
- [12] MU J S,LI W P,YAO Z B,et al.Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats [J].Brain Research,1999,835(2): 259-65.

- [13] 李亮龙,王知非.Apelin-13 对局灶性脑缺血-再灌注损伤大鼠脑组织脑源性神经营养因子及受体表达的影响[J].中国医药导报,2014,11(4):21-4.
- [14] YASUI-FURUKORI N, TSUCHIMINE S, KANEDA A,et al.Association between plasma brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in healthy Japanese subjects [J].Psychiatry Res,2013,210(1):220-3.
- [15] 郭美英,杜玉青,张艳丽,et al.血浆脑源性神经营养因子水平与抑郁症的相关性研究[J].解放军医药杂志,2016,028(006):80-2.
- [16] 黄卫东,兰琳,罗慧芳.抑郁症患者脑源性神经营养因子与认知功能的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(12): 49-50.
- [17] 李英梅,孙文斌,王立娜.抑郁症患者认知功能障碍与血浆脑源性神经营养因子水平的相关性探讨[J].中国实用神经疾病杂志,2015, (7): 59-60.
- [18] 王小泉,侯正华,袁勇贵,et al.晚发性抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与认知功能[J].中华精神科杂志,2011,44(4):226-9.
- [19] 朱明环,黄瑛,朱娜,et al.首发未用药抑郁症患者认知功能障碍与血清 BDNF 水平相关性研究[J].中国初级卫生保健,2021,35(3):3.
- [20] SONG X, FAN X, LI X,et al.Serum levels of BDNF,folate and homocysteine:In relation to hippocampal volume and psychopathology in drug nave, first episode schizophrenia [J].Schizophrenia Research,2014,159(1):51-5.
- [21] 周蓉,孙剑,汪卫华,et al.精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子水平变化[J].山东医药,2018,58(11):58-60.
- [22] IRITANI S, NIIZATO K, NAWA H,et al.Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains [J].Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry,2003,27(5):801-7.
- [23] DURANY N, MICHEL T, ZCHLING R,et al.Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses[J].Schizophrenia Research,2001,52(1-2):79-86.
- [24] 温亚平,刘小彩,郑克,et al.首发精神分裂症外周血 BDNF 与认知功能的相关研究[J].中国现代医生,2016,54(7):8-11.
- [25] 曹宏波,刘忠纯.首发精神分裂症患者血清 BDNF、IL-6、Hcy 水平与认知功能障碍的关系[J].国际检验医学杂志,2017,38(3):331-3.
- [26] 张程程,谷晓楚,王强,et al.首发精神分裂症患者认知功能和临床特征与脑源性生长因子基因 Val66Met 多态性的相关性[J].中华医学遗传学杂志,2017,34(4):592-6.
- [27] 董伟,顾卫霞,唐小伟,et al.精神分裂症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子浓度和认知功能的变化及其相关性[J].医学临床研究,2018,35(2):216-8.
- [28] VINOGRADOV S, FISHER M, HOLLAND C,et al.Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?[J].Biol Psychiatry,2009,66(6):549-53.
- [29] LASKE C, STRANSKY E, LEYHE T,et al.Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease[J].J Neural Transm (Vienna),2006,113(9):1217-24.
- [30] NEUROL A.Region-Specific Neurotrophin Imbalances in Alzheimer Disease:Decreased Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Increased Levels of Nerve Growth Factor in Hippocampus and Cortical Areas[J].Archives of Neurology,2000,57(6):846-51.
- [31] PHILLIPS H S, HAINS J M, ARMANINI M,et al.BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease[J].Neuron,1991,7(5):695.
- [32] HOLSINGER R,SCHNARR J,HENRY P,et al.Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction:decreased levels in Alzheimer's disease[J].Molecular Brain Research,2000,76(2):347-54.
- [33] MICHALSKI B,FAHNESTOCK M.Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease[J].Brain Research Molecular Brain Research,2003,111(1-2):148-54.
- [34] 侯俊霞,叶林峰,欧鲤娴,et al.帕金森病患者血清 MIF、BDNF 及尿 AD7c-NTP 表达水平与认知功能损伤的相关性[J].西部医学,2021,33(11):1665-9,74.
- [35] 王玉香,崔传举,燕燕,et al.阿尔茨海默病患者血清 BDNF,IGF-1,UA,Hcy 水平及其与认知功能损伤的关系[J].交通医学,2021,35(3):3.

- [36] 张立群,刘崴,王钰.帕金森病患者认知功能障碍与血清 BDNF 及 TrkB 水平的关系研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(21):6.
- [37] SUNG-MIN K,HEEJAUNG K,JEONG-SEON L,et al.Intermittent Hypoxia Can Aggravate Motor Neuronal Loss and Cognitive Dysfunction in ALS Mice[J].Plos One,2013,8(11):e81808.
- [38] MADEDDU F,NASKA S,BOZZI Y. BDNF down-regulates the caspase 3 pathway in injured geniculo-cortical neurones[J].Neuroreport,2004,15(13):2045.
- [39] LEEDS P, LENG Y, HALECKA-FRANASZEK E C,et al.Neurotrophins protect against cytosine arabinoside-induced apoptosis of immature rat cerebellar neurons[J].Neurochemistry International,2005,46(1):61-72.
- [40] NARUMIYA S,OHNO M,TANAKA N,et al.Enhanced expression of full-length TrkB receptors in young rat brain with hypoxic/ischemic injury[J].Brain Research,1998,797(2):278-86.
- [41] WALTON M,CONNOR B,LAWLOR P,et al.Neuronal death and survival in two models of hypoxic-ischemic brain damage[J].Brain Research Brain Research Reviews,1999,29(2):137.
- [42] 王佩,齐浩波,乔占涛,et al.局灶脑缺血大鼠脑源性神经营养因子及其受体的表达[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(3):138-40.
- [43] ALMLI C R,LEVY T J,HAN B H,et al.BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia[J].Experimental Neurology,2000,166(1):99-114.

基金项目：西藏大学研究生“高水平人才培养计划”。

项目编号：2019-GSP-S109。