

# 脑源性神经营养因子在妊娠期疾病中的研究进展

郭秀芳<sup>1</sup> 董春梅<sup>2</sup> 赵丹<sup>3</sup> 宋志慧<sup>4</sup>

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000 1.滦州市人民医院 河北唐山 063000 2.滦州市人民医院 河北唐山 063000 3.滦州市人民医院 河北唐山 063000 4.华北理工大学附属唐山市妇幼保健院 063000)

**摘要:** 脑源性神经营养因子(BDNF)自 Barde 及其合作者从猪脑中纯化并鉴定后, BDNF 被发现与许多不同功能以及疾病有关, BDNF 功能失调尤其在肥胖、焦虑、抑郁和神经退行性疾病等疾病中具有许多意义。新近研究发现,多种妊娠合并症与 BDNF 相关,反向添加 BDNF 可减轻相关疾病的病理变化,改善新生儿结局,提示 BDNF 可能是治疗妊娠期疾病的潜在靶点。本文结合相关最新文献,围绕 BDNF 在妊娠期疾病及新生儿结局的研究现状进行综述。

**关键词:** 脑源性神经营养因子; 妊娠期疾病; 妊娠期糖尿病

## 1、BDNF 介绍

神经营养因子家族包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3(NT-3)和神经营养因子-4(NT-4),其中 BDNF 是人体内含量最丰富的神经营养因子,其基因位于 11 号染色体短臂上面,它在肺、心脏、胸腺、肝脏、脾脏等外周组织以及血小板中均有表达<sup>[1]</sup>。神经营养因子通过两种不同的受体发挥作用:原肌球蛋白相关激酶(trk)受体和结构无关的 p75 神经营养因子受体(p75NTR)<sup>[2]</sup>。神经营养因子已被认为影响胎盘的发育和成熟,从而影响胎儿的生长轨迹。据推测,在妊娠期间,血管生成、能量稳态等不同功能可能受到神经营养因子的调控,从而影响胎儿的生长发育。

## 2、BDNF 与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(GDM)是不同程度的糖耐量受损,多于妊娠 24-28 周或 32 周前行 75 克糖耐量试验诊断,因其可导致不良妊娠结局,故及时诊断与临床干预有助于降低妊娠不良结局,减轻母婴并发症。GDM 发病机制目前尚未完全明确,可能与胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、炎症因子及遗传因素相关。若孕期血糖控制欠佳,胎儿长期处于高血糖微环境中,其生长发育将会受到影响,可能会导致早产、巨大儿、胎儿宫内生长受限等不良结局,并且胎儿神经系统发育受到影响,甚至造成脑细胞损伤,影响以后的生活<sup>[3]</sup>。脑源性神经营养因子(BDNF),已被证实脑损伤后神经元修复、轴突萌发和突触的形成以及维持正常的认知功能起到重要作用,临床试验发现血清 BDNF 对 2 型糖尿病病理过程产生影响的机制为调控胰岛素的产生及分泌, Li 等<sup>[4]</sup>的研究指出血清 BDNF 水平可作为重要指标来诊断 2 型糖尿病,其灵敏度高达 89.0%,其特异度可达 60.9%。2 型糖尿病患者血清 BDNF

水平与健康对照组血清 BDNF 水平相比明显较低,且糖尿病病程约长,血清 BDNF 水平降低越明显。BDNF 杂合敲除小鼠表现出嗜食,其中一半变得肥胖和胰岛素抵抗。全身给药 BDNF 可以显著改善肥胖糖尿病小鼠模型的空腹高血糖、高胰岛素血症和葡萄糖耐受不良等情况。在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠中,大剂量和小剂量 BDNF 分别给予脑室,观察到胰岛素的降糖作用均增强<sup>[5]</sup>。在 GDM 的相关研究中, BDNF 除了降低血糖外,对机体的氧化应激水平及血管的通透性亦有改善。郑晓芳的研究采用 STZ 法建立 GDM 小鼠模型作为 GDM 组,正常小鼠作为对照组, GDM 模型小鼠尾静脉给药 BDNF 作为实验组观察到与正常对照组比较, GDM 组小鼠的体质量、空腹血糖显著增加,胎鼠大小、胎盘体积增大,胎鼠、胎盘的血管则显著减少。而通过尾静脉给药 BDNF 的 GDM 小鼠与 GDM 组小鼠相比, BDNF 组小鼠的体质量、空腹血糖明显降低,胎鼠大小、胎盘发育较正常,血管较 GDM 组增加<sup>[6]</sup>。实验证明 BDNF 能够增加血管生成,调节血糖,从而抑制胎鼠、胎盘生长过大。GDM 的发病机制与氧化应激水平相关,田艺等<sup>[7]</sup>发现 GDM 患者胎盘氧化应激水平明显高于正常患者,胎盘中氧化应激反应失衡,胎盘血流异常,抗氧化酶(SOD)、氧自由基引起的过氧化代谢产物(MDA)等相关氧化应激指标异常,而通过尾静脉给药 BDNF 的 GDM 小鼠检测相关氧化应激指标则趋于正常,说明 BDNF 可能降低组织的氧化应激水平。

## 3、BDNF 与子痫前期

子痫前期(PE)是妊娠期高血压疾病的一种类型,表现为高血压、蛋白尿,可出现头痛、视物模糊、恶心呕吐、上腹不适等症状,同时伴有肝肾功能障碍、凝血异常、溶血、肺水肿、血小板

减少等多系统多器官受累。根据发病时孕周大小,将妊娠 34 周前发病的称为早发型子痫前期,将孕 34 周后发病的称为晚发型子痫前期。各种研究表明,浅滋养细胞侵袭和螺旋动脉重塑受损与子痫前期的发展有关。不同的因素有助于子痫前期的病理生理,如氧化应激,血管生成改变和炎症。与血压正常的女性相比,子痫前期女性母体 BDNF 水平较低,与之相反脐带中 BDNF 水平则较高,这表明 BDNF 可能在子痫前期的病理生理中发挥作用。BDNF 受体 TrkB 的表达已被证明在绒毛膜和绒毛组织中表达,并且在子痫前期母体血浆中的表达明显高于对照组,这表明在怀孕期间病理条件下,BDNF/TrkB 系统在胎母界面可能被激活被激活<sup>[8]</sup>。根据 D'Souza, Kila 等推测,可能是由于神经营养因子从母体和胎盘向胎儿的转移,造成母血及胎盘中 BDNF 降低而脐血中较高的现象,这表明 BDNF 可能在子痫前期的胎儿胎盘循环中起代偿性保护作用<sup>[9]</sup>。

#### 4、BDNF 与早产

早产(Preterm Birth)为孕周大于或等于 28 周且小于 37 周的分娩,新生儿死亡及神经系统损伤很大程度上与早产相关。脑源性神经营养因子是关键的多肽类生长调节因子,参与神经元和非神经元细胞增殖、分化、存活和死亡。Chouthai 等人在一项研究中,检测了不同胎龄婴儿脐带血中神经营养因子(BDNF 和 NT-3)的水平。证实随着妊娠的进展,BDNF 表达水平增加,但 NT-3 的表达水平未增加,他们还报道,与正常婴儿相比,严重脑室内出血婴儿的脐带血 BDNF 水平降低。因脐血中 BDNF 水平随着孕周增长而增加,他们认为脐带血中 BDNF 水平可能反映婴儿神经成熟的程度<sup>[10]</sup>。Dhobale 等人的研究报道,与足月妊娠组相比,早产儿组胎盘 BDNF 和 NGF 水平以及脐带血浆 BDNF 表达水平均较低。作者认为,这可能是 DNA 甲基化模式改变的结果,这一改变可能会影响胎儿的生长发育,从而导致神经发育障碍<sup>[11]</sup>。此两项研究结果一致且互相印证。

#### 5、BDNF 与胎儿生长受限

胎儿生长受限(intrauterine growth restriction,IUGR)是指胎儿正常的生长潜能受到损害,评估测量的胎儿体重小于同孕龄胎儿体重的第 10 百分位的小于孕龄儿(small for gestation age,SGA)。众所周知,向胎儿输送营养物质主要是由胎盘决定的。胎盘是母亲和胎儿之间的主要界面,胎盘发育的任何变化都可能影响胎儿的生长。神经营养因子通过自分泌/旁分泌的方式影响影响胎儿胎盘单位的发育和成熟,并影响胎儿的生长

轨迹。推测在妊娠期,神经营养因子可能调控血管生成、能量稳态等不同功能,促进胎儿生长发育。据报道,BDNF 通过增加小鼠滋养细胞的生长和存活,促进胚胎着床、胎盘发育和胎儿从妊娠中期到妊娠后期的生长,这表明它可能对胎儿胎盘的发育至关重要<sup>[12]</sup>。BDNF 在人膜绒毛膜和绒毛组织中也有表达。怀孕期间的不利条件,如缺氧缺血导致子宫内生长受限(IUGR),已知会改变中枢神经系统发育,影响胎儿出生后的神经结构和功能发育。潜在的过程可能包括脑血管的局部紊乱,这是由于大脑发育减少或大脑发育受损导致子宫内的"脑节约"反应。BDNF 参与神经系统的关键发育过程,包括增殖、迁移、分化和突触发生,同时调节胎盘的发育,慢性胎盘功能不全导致胎儿缺血缺氧,此种病理改变是胎儿生长受限常见原因,据 Coupe B 等报道发生胎儿生长受限时胎儿海马区中的 BDNF 下调<sup>[13]</sup>。胎儿特定海马区和下丘脑区产生 BDNF 有敏感的发育窗口期,而胎儿生长受限似乎改变了此窗口期的时间进程。此外,胎儿生长受限大鼠皮质神经元中 BDNF 受体水平较低,导致细胞活力和突触功能降低,这种改变可能在精神分裂症样行为中发挥作用<sup>[14]</sup>。BDNF 还能确保现有神经元在应激条件下(如胎儿缺氧)的存活 BDNF/TrkB 信号被认为在氧化应激反应中具有抗凋亡作用,表明它们在不利条件下具有保护作用<sup>[15]</sup>。

#### 6、总结与展望

BDNF 除与上述妊娠相关疾病有关外,在神经系统中,大量的研究表明血清 BDNF 水平还与围产期抑郁相关, Saumya 等<sup>[16]</sup>研究报道 BDNF 缺乏与抑郁风险之间的关联一致,有抑郁症状的母亲脐带血中神经营养因子的水平明显低于无抑郁症状的孕妇。产后 24-48 小时和 6 周的 BDNF 分析也显示,有抑郁症状的女性 BDNF 水平降低;在内分泌系统中,BDNF 与胰岛信号通路和葡萄糖代谢有关,参与胰岛素抵抗,除与妊娠期糖尿病相关外,BDNF 水平的改变还与食欲增加、肥胖、2 型糖尿病等疾病有关<sup>[17]</sup>;在免疫系统中,BDNF 可参与胎盘细胞滋养细胞的分化、增殖和存活,在血管再生的调节中发挥关键作用,还可通过增加超氧化物歧化酶表达保护内皮祖细胞,且对植入前的胚胎具有调控作用,参与子痫前期,胎儿生长受限,早产的发生。故神经营养因子作为结合分子在调节妊娠期神经系统、内分泌系统和免疫系统之间起到重要的串联作用<sup>[18]</sup>。BDNF 有望成为预防或治疗妊娠期疾病及并发症,改善新生儿预后的关键因子。

#### 参考文献:

- [1]CHACON-FERNANDEZ,PEDRO,SAEUBERLI,KATHARINA, COLZANI, MARIA, et al. Brain-derived Neurotrophic Factorin Megakaryocytes[J].The Journal of biological chemistry,2016,291(19): 9872-9881. DOI:10.1074/jbc.M116.720029.
- [2]Malekan, Mohammad et al. "BDNF and its signaling in cancer." Journal of cancer research and clinical oncology vol. 149,6 (2023): 2621-2636. doi:10.1007/s00432-022-04365-8
- [3]LIN JING, JIN HUA, CHEN LEI. Associations between insulin resistance and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a retrospective study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth,2021,21(1). DOI:10.1186/s12885-021-07980-9.
- [4]Bo Li, Ning Lang, and Zhi-Feng Cheng. "Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Are Associated with Diabetes Risk, Complications, and Obesity: a Cohort Study from Chinese Patients with Type 2 Diabetes." Molecular Neurobiology (2016).
- [5]Tsuchida A , Nakagawa T , Itakura Y ,et al.The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice[J].Diabetologia, 2001, 44(5):555-66.DOI: 10.1007/s001250051661.
- [6]郑晓芳,彭娘海,黄真轩等.BDNF 在妊娠糖尿病小鼠胎盘中的表达及对小鼠子代宫内生长发育情况的影响[J]中国优生与遗传杂志,2022,30(02):196-201.DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.20220130.010
- [7]田艺, 杨瑾, 张坤, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘中炎症反应、氧化应激对 GLUT-1 信号转导的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(2): 206-209.
- [8]Fujita,K.et al. "Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors." Placenta 32.10(2011):737-744.
- [9]Wagh,Girija,Joshi,et al.Maternal nerve growth factor levels during pregnancy in women with preeclampsia: A longitudinal study[J].International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience, 2015, 47(Pt.B):340-346.
- [10]Chouthai, Nitin S , et al. "Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. " Pediatric Research 53.6(2003):965-969.
- [11]Dhobale, M. V., Pisal, H. R., Mehendale, S. S., & Joshi, S. R. (2013). Differential expressionof human placental neurotrophic factors in preterm and term deliveries. InternationalJournal of Developmental Neuroscience, 31(8), 719-723.
- [12]Mayeur, S., Lukaszewski, M. A., Breton, C., Storme, L., Vieau, D., & Lesage, J. (2011). Doneurotrophins regulate the fetoplacental development? Medical Hypotheses, 76(5),726-728.
- [13]Coupe, B. , et al. "Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. " Blackwell Publishing Ltd 1(2009).
- [14]Ninomiya, Midori , et al. "Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF." Neuroscience Letters 476.2(2010):104-109.
- [15]Arévalo JC, Deogracias R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. Biomolecules. 2023 May 2;13(5):789.
- [16]Singh, Saumya et al. "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in perinatal depression: Side show or pivotal factor?." Drug discovery today vol. 28,2 (2023): 103467. doi:10.1016/j.drudis.2022.103467
- [17]Fulgenzi G, Hong z. Tomassoni—Ardo “F, et al. Novel meta — b01ic role for BDNF in pancreaticcell insulin secretion[J] Nat Commun, 2020, 11(1): 1950
- [18]Milyutina, Yulia P et al. "Neurotrophins: are they involved in immune tolerance in pregnancy?." American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989) vol. 89,4 (2023): e13694. doi:10.1111/aji.13694