

[文章编号] 1674-8115(2011)11-1546-04

· 综述 ·

双相障碍与脑源性神经营养因子信号通路研究进展

胡莺燕， 方贻儒

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科，上海 200030)

[摘要] 脑源性神经营养因子(BDNF)具有防止神经元死亡的功能,可促进神经元生长、发育和分化,促进神经元修复和再生,加强突触间信号的转导。研究表明:BDNF与双相障碍的发病和治疗有关,双相障碍患者脑内BDNF下游信号转导通路也发生相应变化,而心境稳定剂的治疗机制可能与调控BDNF下游信号转导通路中各因子而上调BDNF表达有关。该文就双相障碍的发病和治疗与BDNF信号通路关系的研究进展进行综述。

[关键词] 脑源性神经营养因子;信号通路;双相障碍

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.11.009

[中国分类号] R749.4

[文献标志码] A

Research progress of bipolar disorder and signaling pathway of brain derived neurotrophic factor

HU Ying-yan, FANG Yi-ru

(Department of Mood Disorder, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

[Abstract] Brain derived neurotrophic factor (BDNF) can prevent neurons from death, promote growth, development and differentiation of neurons, enhance restoration and regeneration of neurons, and reinforce signal transduction among synapses. It has been revealed that BDNF is related to the pathogenesis and treatment of bipolar disorder. The downstream signaling pathway of BDNF changes accordingly in bipolar disorder, and the mechanism of mood stabilizers in treatment of bipolar disorder may be related to the up-regulation of BDNF expression by mediating factors in the downstream signaling pathway of BDNF. In this paper, the relationship between the pathogenesis and treatment of bipolar disorder and signaling pathway of BDNF is reviewed.

[Key words] brain derived neurotrophic factor; signaling pathway; bipolar disorder

双相障碍是精神科常见的一种心境障碍,以情绪低落与高涨交替发作为主要特征,具有反复发作的特点,病程迁延且呈家族性发作。流行病学数据^[1]显示,双相障碍发病率约为1.5%,双相障碍Ⅱ型的终身发病率为0.5%。2002年全球疾病负担调查结果^[2]显示,双相障碍占全球总残疾损失寿命年的2.5%,排在非致命性疾病负担榜的前十位。目前,双相障碍的病因及发病机制仍不清楚,但随着对脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的研究深入,发现BDNF及其下游信号转导通路与双相障碍的发病及治疗均密切关系。

1 BDNF

BDNF由德国生物学家于1982年首次发现并纯化,具有防止神经元死亡的功能。BDNF是一种碱性蛋白,由119个氨基酸残基组成,主要分布在中枢神经系统,尤以大脑皮质及海马中含量最高。BDNF对神经元的存活、分化和生长发育起重要作用,影响神经元的可塑性、神经递质及神经营养因子的合成,能加强突触间的信号转导,与长时程增强效应及学习记忆功能有关。BDNF在神经元损失后的再生修复和防止神经细胞退行性变等方面也发挥重要作用。

[基金项目] 国家自然科学基金(30971047);国家高技术研究发展计划(“八六三”计划)(2006AA02Z430);上海交通大学医学院“重点学科建设”基金(沪交医科[2008]-6)(National Natural Science Foundation of China, 30971047; National High Technology Research and Development Program of China, “863” Program, 2006AA02Z430; Shanghai Jiaotong University School of Medicine Foundation, 2008-6)。

[作者简介] 胡莺燕(1976—),女,主治医师,硕士;电子信箱:linda7606@163.com。

[通信作者] 方贻儒,电子信箱:yirufang@yahoo.com.cn。

BDNF 与许多疾病有关,尤其是中枢神经系统疾病,对帕金森病、阿尔兹海默病和运动神经元疾病等均有治疗潜能^[3-5]。BDNF 对创伤性脑损伤的治疗具有良好的应用前景^[6]。BDNF 在抑郁症的起病及治疗中具有重要的作用^[7-9]。文献^[10,11]报道双相障碍患者血清 BDNF 水平明显低于单相抑郁症患者和健康对照人群;Kauer-Sant'Anna 等^[12]发现双相障碍晚期患者血清 BDNF 水平低于早期患者。以上研究提示 BDNF 可能与双相障碍的发病有关,且可作为鉴别双相障碍与单相抑郁症的指标之一,同时,血清 BDNF 水平也可能与双相障碍的病程有关。国外学者对 BDNF 基因 Val66Met 的多态性与双相障碍的关联性进行了研究^[13],但结果尚需进一步证实。

2 BDNF 下游信号转导通路

BDNF 有两种受体,p75 是低亲和力受体,除了可以促进神经元生长外,还可诱导神经元凋亡,当 p75 与神经生长因子结合时可促进细胞存活,未与神经生长因子结合时可诱导细胞凋亡。酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)是 BDNF 的高亲和力受体,也是 BDNF 的特异性受体,当 BDNF 与 TrkB 结合后随之发生受体的二聚体化,从而导致 TrkB 受体内在的酪氨酸激酶活性的激活。TrkB 酪氨酸激活是 BDNF 信号转导的关键第一步,TrkB 是细胞膜受体,而非胞核受体,信号转导途径的最终目标并不在细胞膜上,因此势必存在进一步的细胞内信号转导。BDNF 由 TrkB 介导的信号转导通路主要有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI-3-K)信号通路,其中 MAPK 通路的作用最为重要。MAPK 信号通路是将细胞外的刺激信号传递至细胞核,介导细胞反应的重要信号系统,控制着细胞的多种生理过程,如细胞生发、发育和死亡等。MAPK 是一类丝氨酸/苏氨酸激酶,有多种同工酶,主要由胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路、P38-MAPK 通路及 C-Jun 氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)通路组成,不同的信号通路由不同细胞外刺激所调节,发挥不同的作用。ERK 通路主要发挥促细胞生长及分化的作用,而 JNK 及 P38-MAPK 通路则发挥促细胞凋亡及诱导炎症反应的作用。

MAPK 信号通路的转导是通过依次激活的酶级

联反应来介导^[14]。一个信号成分磷酸化并激活第二个成分,第二个成分再对第三个成分起同样作用,直至达到最终的目标,同时信号的转导过程也可以是抑制性的。靶细胞受 BDNF 刺激后激活 TrkB,然后激活小 G 蛋白 Ras,活化的 Ras 可引起一系列特异性激酶的激活,先是激活丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf,激活的 Raf 再激活 MAPK/ERK 激酶(MAPK/ERK kinase, MEK),MEK 最后激活 ERK。活化的 ERK 可激活下游核糖体 S6 蛋白激酶(PP90 ribosomal S6 kinase, RSK),激活的 MAPK 和 RSK 均向核内迁移,RSK 可诱导转录因子 CAMP 反应元件结合蛋白(CAMP responsive element-binding protein, CREB)磷酸化,磷酸化的 CREB 与早期快反应基因(immediate early genes, IEG)及迟反应基因(delayed response genes, DRG)启动子内的钙离子反应原件(Ca²⁺ response element, CaRE)/CAMP 反应原件(CAMP response element, CER)结合,激活转录发生^[15-17]。激活的 CREB 还通过与 Bcl-2 启动子内的 CREB 结合位点结合,激活 Bcl-2 基因转录,阻止细胞凋亡。

3 BDNF 信号通路与双相障碍的关系

3.1 基因结构研究

目前 BDNF 信号通路与双相障碍的基因研究主要为 Bcl-2 基因的 rs956572 位点的多态性分析。双相障碍患者的内质网和线粒体内的 Ca²⁺ 稳态平衡被破坏,而 Bcl-2 基因能调整内质网的 Ca²⁺ 活性,Bcl-2 基因中的 rs956572 位点多态性可能影响 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白的表达水平。Uemura 等^[18]发现:rs956572 位点的多态性分布在双相障碍、双相障碍 I 型、双相障碍 II 型和健康对照组组间比较差异均无统计学意义;但在双相障碍 I 型中,rs956572 G/G 基因型患者的 Ca²⁺ 浓度显著高于其他基因型和健康对照组,而 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达水平均显著低于其他基因型和健康对照组。然而 Rodrigo 等^[19]的研究却得出相反的结论:A/A 基因型的双相障碍患者 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达与其他基因型和健康对照组相比也显著下降,提示 Bcl-2 基因 rs956572 位点上的多态性影响了双相障碍患者细胞内 Ca²⁺ 的平衡。

3.2 脑组织中信号转导通路各因子水平的改变

TrkB 是 BDNF 的高亲和力受体,当 BDNF 与 TrkB 结合后,受体分子发生二聚化,酪氨酸残基快速自动磷酸化,此后激活多个重要的信号通路发挥

各自的作用,是整个信号转导通路的第一步。Mia 等^[20]在对精神分裂症、抑郁症和双相障碍患者的尸脑进行 BDNF、TrkB 和 GAD67 mRNA 表达的研究中发现,抑郁症和双相障碍患者尸脑的内嗅皮质第二层的 BDNF、TrkB 和 GAD67 mRNA 表达明显少于正常对照,提示 TrkB 可能与双相障碍有关。目前也有观点认为 TrkB 的部分激动剂可用于躁狂症的治疗^[21]。

ERK 通路是 BDNF 信号通路中最重要的通路之一,而通路中的 MEK 作为 ERK 的上游酶作用显著。MEK 是双特异性激酶^[14],同时有酪氨酸和苏氨酸激酶的活性,酪氨酸和苏氨酸两个调节点必须同时磷酸化才能激活 ERK,因为 ERK 信号通路在整个细胞信号转导网络中处于关键地位,任何错误和不恰当活化都会对细胞生命活动产生影响,而正是这种双特异性激酶的独特激活机制提高了信号转导的准确性,防止 ERK 的错误激活。

Einat 等^[22]发现:使用 MEK 的抑制剂 SL327 可使大鼠前额叶皮层和海马的 ERK 含量降低,同时这些大鼠在强迫游泳实验中的游泳时间延长,静止时间缩短;同样,在户外实验中,这些大鼠的活动时间也明显延长,活动距离也显著增加,提示阻断 ERK 通路和 ERK 含量下降可引起大鼠类似躁狂症样症状的发作。由此推测,ERK 通路可能与双相障碍的发病机制有关。

3.3 心境稳定剂对信号转导通路的调节

心境稳定剂是双相障碍治疗中最常用药物,目前也有关于心境稳定剂与 BDNF 的研究报道。de Sousa 等^[23]研究发现,经过 28 d 锂盐治疗的双相障碍 I 型患者血清 BDNF 浓度较治疗前有显著增高;Suwalska 等^[24]对服用锂盐治疗 5 年以上的双相障碍患者根据疗效不同分为疗效好、部分疗效和疗效差 3 组进行分析的结果显示:疗效差组患者的血清 BDNF 浓度明显低于健康对照组,而疗效好组和部分疗效组患者的血清 BDNF 浓度与健康对照组比较差异无统计学意义,提示 BDNF 与双相障碍发病机制有关,同时锂盐能通过提升血清 BDNF 的浓度而起到了治疗作用。

李建玲等^[25,26]研究发现:用碳酸锂和丙戊酸钠喂养大鼠 4 周,4 周后与对照组比较,服药大鼠的海马和额叶的 MEK、ERK、CREB 及 Bcl-2 活性均增强,同时海马和额叶 Bcl-2 表达上调。Hammonds 等^[27]

将经过 4 周锂盐和奥氮平治疗的大鼠大脑进行检测分析发现:齿状回和海马 CA1 区的 Bcl-2 和 CREB 的含量均增高。Hao 等^[28]的研究也显示了类似的结果,在服用碳酸锂或丙戊酸钠 4 周后,大鼠海马和前额叶皮层磷酸化 ERK、CREB 和 BDNF 的含量也显著增高。

综上所述,BDNF 可促进神经元生长、发育和分化,保护受损神经元细胞免于死亡,促进神经元修复和再生,加强突触间信号转导。目前研究认为 BDNF 及其下游信号转导通路与双相障碍的起病及治疗有关。因 BDNF 的信号转导通路中因子众多,每一个因子的 DNA 结构、RNA 表达以及蛋白活性及表达的差异均有可能影响到信号的传递,这些都为今后双相障碍的起病及治疗机制研究提供了新的思路,值得深入探讨。

[参考文献]

- [1] Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study[J]. JAMA, 1990, 264(19): 2511–2518.
- [2] Mathers CD, Bernard C, Ilburg KM, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results[R]. Geneva: WHO, 2003.
- [3] Foltyne T, Cheean B, Williams-Gray CH, et al. BDNF Val66Met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(2): 141–144.
- [4] Tolwani RJ, Buckmaster PS, Varma S, et al. BDNF overexpression increases dendrite complexity in hippocampal dentate gyrus[J]. Neuro Science, 2002, 114(3): 795–805.
- [5] Ochs G, Penn RD, York M, et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(3): 201–206.
- [6] Bachis A, Mocchetti I. Brain-derived neurotrophic factor is neuroprotective against human immunodeficiency virus-1 envelope proteins [J]. Ann N Y Acad Sci, 2005, 1053: 247–257.
- [7] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action[J]. Nat Neuro Sci, 2006, 9(4): 519–525.
- [8] Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants[J]. Neuropsychobiology, 2008, 57(4): 194–199.
- [9] Rybakowski JK. BDNF gene: functional Val66met polymorphism in

- mood disorders and schizophrenia[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(11): 1589–1594.
- [10] Martiadis V, Monteleone P, Serritella C, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2008, 10(1): 95–100.
- [11] Fernandes BS, Gama CS, Kauer-Sant'Anna M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: a potential adjunctive tool for differential diagnosis [J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(15): 1200–1204.
- [12] Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early-vs late-stage bipolar disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(4): 447–458.
- [13] Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-keating B, et al. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of Brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder[J]. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(3): 165–170.
- [14] 怀特曼. 高级分子生物学要义[M]. 陈淳, 徐沁, 译. 北京: 科学出版社, 2000.
- [15] Shawwitz AJ, Greenberg MF. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by adverse array of extracellular signals [J]. *Annu Rev Biochem*, 1999, 68: 821–861.
- [16] 范衡宇, 佟超, 孙青原. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的研究进展[J]. 动物学杂志, 2002, 37(5): 98–102.
- [17] 陈哲宇, 何成, 路长林. 神经营养素激活的细胞内信号转导[J]. 国外医学: 分子生物学分册, 1997, 19(6): 271.
- [18] Uemura T, Green M, Corson TW, et al. Bcl-2 rs956572 associates with disrupted intracellular calcium homeostasis in bipolar I disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2011, 13(1): 41–51.
- [19] Machado-Vieira R, Pivovarova NB, Stanika RI, et al. The Bcl-2 gene polymorphism rs956572AA increases inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated endoplasmic reticulum calcium release in subjects with bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(4): 344–352.
- [20] Mia TR, Cynthia SW, Eugene W, et al. Decreased BDNF, TrkB-TK and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(3): 195–203.
- [21] Tsai SJ. TrkB partial agonists: potential treatment strategy for epilepsy, mania, and autism[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(1): 173–175.
- [22] Einst H, Yuan P, Gould TD, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(19): 7311–7316.
- [23] de Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 494(1): 54–56.
- [24] Suwalska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy [J]. *Neuropsychobiology*, 2010, 62(4): 229–234.
- [25] 李建玲, 荆照政, 易红, 等. 锂盐对中枢神经系统ERK1/2信号通道活性和Bcl-2家族蛋白表达的影响[J]. 湖南医科大学学报, 2003, 28(4): 330–334.
- [26] 李建玲, 汤参娥, 陈主初, 等. 丙戊酸钠活化大鼠海马和额叶ERK1/2信号转导通路[J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(2): 239–243.
- [27] Hammonds MD, Shim SS. Effect of 4-week treatment with lithium and olanzapine on levels of brain-derived neurotrophic factor, B-cell/lymphoma 2 and phosphorylated cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein in the sub-regions of the hippocampus[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105(2): 113–119.
- [28] Hao Y, Creson T, Zhang L, et al. Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(29): 6590–6599.

[收稿日期] 2011-06-21

[本文编辑] 朱宝渊