

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.06.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190128.1449.031.html>(2019-01-29)

不同形态脑源性神经营养因子与阿尔茨海默病关系研究进展*

许曼玉 综述,许志强[△] 审校

(陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)神经内科,重庆 400042)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的中枢神经系统变性疾病,是老年痴呆人群的主要病因。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养蛋白家族的重要成员。BDNF 及其前体蛋白脑源性神经营养因子前体(proBDNF)、脑源性神经营养因子前肽(pBDNF)在 AD 发病机制中起着重要作用。现对 BDNF、proBDNF 及 pBDNF 的表达、功能及其与 AD 之间的关系进行综述如下。

[关键词] 脑源性神经营养因子;脑源性神经营养因子前体;脑源性神经营养因子前肽;阿尔茨海默病

[中图分类号] R749.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)06-1025-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是中枢神经系统的进行性退行性变性疾病。AD 的特点是认知功能下降,包括进行性远、近记忆力障碍,分析判断能力下降、日常生活能力下降、精神情绪改变、行为障碍、意识混乱模糊等。典型的 AD 患者大脑的神经病理学变化主要包括: Tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结,β 淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)沉积形成老年斑。研究表明,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其前体即脑源性神经营养因子前体(brain-derived neurotrophic factor precursor, proBDNF)在中枢神经系统退行性疾病起重要作用,尤其是 AD。近年来脑源性神经营养因子前肽(BDNF propeptide, pBDNF)已显示出与 proBDNF 具有相似的功能,在 AD 的发生和发展中起着重要作用。本文主要总结 BDNF、proBDNF 及 pBDNF 的表达、功能及其在 AD 发病中的作用。

1 BDNF、proBDNF 及 pBDNF 的表达

BDNF 首先被合成前体物质 proBDNF,后被纤溶酶和基质金属蛋白酶(MMPs)裂解, MMPs 包括 MMP3、MMP7、MMP9 等。proBDNF 也能在细胞内被激素原转化酶和弗林蛋白酶(Furin)裂解,以释放出成熟的 BDNF(mBDNF)和 BDNF 前肽段(pBDNF)。

在内质网合成 proBDNF 后,神经元主要以诱导型分泌方式将含有 proBDNF 的囊泡转运至树突或轴突末端,分别通过 L 型和 N 型钙离子(Ca²⁺)通道调节释放。proBDNF 集中存储在海马神经元突触前末端的致密中心囊泡中,并通过突触活动释放。BDNF 被顺行性运输通过海马 CA3 区到达 CA1 区、基底前脑、杏仁核,这些部位都是 AD 患者大脑中发生神经元纤维退行变性的区域。proBDNF 与 BDNF 广泛存

在于中枢神经系统内,包括海马、下丘脑、灰质后角表层、三叉神经核、孤束核、杏仁复合体等神经末梢处,同时他们也存在于一些周围神经组织内。

pBDNF 与 BDNF 及 proBDNF 一样,在兴奋性突触前的致密中心囊泡中储存与运输,离体海马神经元中发现,pBDNF 也以诱导型方式分泌。研究表明,晚期胚胎与出生后早期小鼠体内 pBDNF 水平微乎其微,出生 5 d 后,小鼠脑内可以检测到 pBDNF 的存在。小鼠 1 月龄左右时,pBDNF 水平急剧增加,在成年期(3~9 月龄)pBDNF 进入平台期不再产生明显变化^[1]。proBDNF 在生长期脑内水平较高,成年期脑内则是 mBDNF 与 pBDNF 含量更加丰富,甚至在成年人脑内 pBDNF 水平是 proBDNF 的 10 余倍^[2-4]。

2 BDNF、proBDNF 及 pBDNF 的作用

2.1 BDNF 的作用

在神经元内,BDNF 主要与酪氨酸蛋白激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合,激活细胞内信号通路,包括有丝分裂蛋白激酶(Ras/mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3-K/AKT)信号通路、磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)信号通路,产生下游信号影响神经元。TrkB 是一种参与细胞再生、存活和 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs) NMDA 的磷酸化的特异性高亲和力受体。当 BDNF 与 TrkB 结合时,它促进细胞增殖、分化和存活,并有助于增加多种神经元的兴奋性,BDNF 也促进突触形成、突触传递。大脑中 BDNF 的合成对突触可塑性有独特作用,突触通路的使用或不使用会导致神经元之间连接加强或减弱,从而导致轴突和树突棘的突触增加或减少。长时程增强作用(long-term potentiation, LTP)是影响突触连接的重要因素,BDNF 对此起关

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271411);重庆市自然科学基金资助项目(cstc2012jjA10098)。 作者简介:许曼玉(1993-),在读硕士,主要从事神经退行性疾病的临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: xzq881@163.com。

键作用。

LTP 是一种持久的增强现象,发生在两个神经元信号传输中。LTP 是广泛认可的与学习记忆关联的突触可塑性的最佳模型,也是陈述性记忆的形成机制。研究证明,当 BDNF 水平缓慢升高,TrkB 信号通路持续激活时,可导致 LTP 升高,神经突触活动及学习记忆过程加强^[5]。相反,诱导发生 LTP 的兴奋刺激也可促进 BDNF 基因的表达,空间记忆引发的刺激也可促进 BDNF 基因的表达,进而再次促进 LTP 并形成良性循环。除此之外,BDNF 还和晚期时相型长时程增强(late phase long term potentiation,L-LTP)有着特殊的关系。例如,L-LTP 可以诱导强 θ 波,促进皮层和海马神经元中 BDNF 的合成与释放。BDNF 减少会抑制 L-LTP,BDNF 水平的增加是维持 L-LTP 所必需的。

作为离子型谷氨酸受体,NMDAR 在突触传递和突触可塑性的调节中起重要作用,特别是对于 LTP,一种可能的学习和记忆机制。NMDA 受体分子由两个 GluN1 亚基和两个 GluN2 亚基或 GluN3 亚基组成,TrkB 能够通过调节 GluN2B 亚单位的磷酸化来调节 NMDA 功能,正常的 BDNF mRNA 水平的调控也通过胆碱能神经的支配和 NMDA 受体完成。BDNF 基因表达和 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)的活动由 Ca^{2+} 通过突触 NMDA 受体诱导发生。相反, Ca^{2+} 穿过突触外 NMDA 受体,诱发谷氨酸释放或者缺氧/缺血状态,导致占优势地位的 CREB 通路关闭,阻碍 BDNF 表达。由此可见,BDNF、TrkB 受体、NMDA 受体三者相互作用、相互影响,共同促进学习记忆能力,它们在神经元的保护及神经元突触可塑性的调节中起重要作用。

2.2 proBDNF 的作用 proBDNF 主要通过 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor,p75NTR)^[6]和 Sortilin 受体复合物^[7]结合介导细胞凋亡。Sortilin 在前体神经生长因子诱导的神经细胞凋亡过程中有重要作用,当缺失 p75NTR 或者 Sortilin 的时候,凋亡过程被阻滞。这表明 proBDNF 是通过与 Sortilin/p75NTR 复合受体作用,从而引起神经元凋亡。p75NTR 是属于肿瘤坏死因子家族的非特异性低亲和力受体,参与细胞凋亡,它介导 AD 的多种病理过程,例如 $A\beta$ 神经毒性和老年斑产生、沉积和清除。proBDNF 的作用与 BDNF 相反,它通过 p75NTR 信号通路诱发细胞凋亡。proBDNF 具有神经毒性作用:抑制神经细胞生存、突触结构瓦解,加速感觉神经元凋亡,减缓小脑颗粒细胞迁移,抑制感觉神经元和运动神经元神经突触生长,在神经元的生长分化过程中,它影响特定区域的选择性凋亡。proBDNF 可通过 p75NTR,促进长时程抑制(long term depression,LTD),或裂解为 mBDNF 促进 L-LTP。细胞膜上 NMDA 的亚基 NR2B 参与 proBDNF 诱导 LTD,当

NMDA 的 NR2B 亚基活性被特异性抑制时,LTD 被阻断。也有研究表明 proBDNF 可能诱导 LTP,起双向调节作用。proBDNF 可通过减少丝状伪足的数量及缩短长度来改变生长锥形态和运动。proBDNF 还通过与 p75NTR 结合来促进不活跃的末端回缩,而 mBDNF 与 TrkB 结合,促进活跃末端的稳定存在,其在神经元突触连接中起重要作用。新生小鼠小脑颗粒细胞迁移定位中,proBDNF 与 p75NTR 一起抑制新生细胞迁移,mBDNF 可促进迁移^[8]。proBDNF 的以上作用可被其前结构域抗体中和。

2.3 pBDNF 的作用 既往认为,pBDNF 只作为一种分子伴侣参与 BDNF 蛋白的正确折叠,近年研究表明 pBDNF 本身具有重要作用。YANG 等^[9]发现,pBDNF 在 C6 神经胶质瘤细胞中表达,pBDNF 抑制 C6 细胞增殖,促进 C6 细胞凋亡。ANASTASIA 等^[1]研究表明,当人类 BDNF 基因存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)时,原本第 66 号密码子上的缬氨酸(valine)可被置换为蛋氨酸(methionine),Met-pBDNF 能够快速改变神经元的形态,并作为配体诱导神经元生长锥收缩与破坏,Val-pBDNF 对生长锥没有明显作用。同时还发现 p75NTR 是触发 pBDNF 信号所必需的受体,但 pBDNF 仅与 SorCS2 受体结合,在生理情况下,p75NTR 与 SorCS2 复合物是存在的。由此猜测,Met-pBDNF/SorCS2 复合物以某种方式激活 p75NTR,诱导生长锥收缩。ANASTASIA 等^[1]同时还发现,Val-pBDNF 能够促进海马 LTD,Met-pBDNF 则抑制海马 LTD。Val-pBDNF 与 NMDA 结合,促进 GluA2 亚单位的内化从而促进 LTD,并且 pBDNF 成功占用 NMDA 受体,防止它再与其他配体结合。这说明 Val-pBDNF 是 NMDA 受体的上游信号分子并调控神经元可塑性。GUO 等^[10]证明 Val-pBDNF 通过线粒体通路与 caspase-3 途径减少海马神经元树突棘密度,并再次证明 pBDNF 虽未与 p75NTR 直接结合,但 p75NTR 是 pBDNF 负调节中不可缺少的成员。以上研究结果表明,生理情况下,成年期脑内 pBDNF 含量多于 proBDNF,而且具有与 proBDNF 相似的凋亡作用。

3 BDNF、proBDNF 及 pBDNF 与 AD 的联系

3.1 BDNF 在 AD 发生、发展中的作用 多项研究证实,BDNF mRNA 与蛋白在 AD 患者脑内含量明显低于健康人,即使在轻度认知功能障碍阶段,BDNF 水平也会降低,并与认知水平呈正相关。AD 患者脑内的 TrkB 受体 mRNA 与蛋白也被发现有不同程度降低。

研究表明, $A\beta$ 能够抑制 proBDNF 的蛋白水解过程,影响突触间信号的传递,从而减少 BDNF 产生。除此之外,由于 AD 患者大脑内乙酰胆碱神经元功能受损和 $A\beta$ 积聚,导致氧化应激反应和炎症,氧化应激通过细胞内钙的升高直接损害神经元。小神经胶质

细胞被激活产生炎症,炎性细胞因子可以阻断 BDNF 的产生^[11]。A β 可以损伤轴突运输、突触功能、直接下调 BDNF 表达及合成等^[12],这些都与 BDNF 的生成、分泌、运输有关,因此在 AD 患者脑内可以明显发现 BDNF 水平下降,与 A β 的毒性作用密切相关。同时,发现 A β 促进缩短型 TrkB 受体 mRNA 的产生并促进全长 TrkB 受体的分解^[13],阻碍 BDNF/TrkB 多种下游信号通路,因此 A β 能够在多个方面损害 BDNF 与 TrkB,导致 AD 患者脑内 BDNF 水平下降。相反,BDNF 能够改善 A β 引起的神经损伤,例如突触密度下降、突触营养不良,神经元固缩和海马萎缩。AD 患者脑中的 A β 沉积是导致 BDNF 减少的关键因素,脑内高水平 BDNF 可以减缓认知功能下降速度和 AD 的病变进展^[14]。

Tau 是一种微管相关蛋白,具有很高的含磷量,高表达于中枢神经系统的神经元中,并参与神经元可塑性和神经网络形成。高度磷酸化的 Tau 蛋白是 AD 患者的标志性神经病理学改变,Tau 蛋白结构和功能变化导致轴突长度和功能变化,促进 AD 患者神经元的退化,损伤患者的认知记忆功能。过量或者发生病理改变的 Tau 蛋白能够抑制 BDNF 产生,不需要 Tau 蛋白发生基因突变或者形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangle,NFT),就能产生神经毒性^[15-16]。实验证明 BDNF 可以迅速降低 Tau 蛋白磷酸化,Trk 抑制剂可以破坏去磷酸化过程,表明 BDNF 和 TrkB 可使 Tau 蛋白去磷酸化。可以看出,低水平的 BDNF 和 Tau 蛋白过度磷酸化与 AD 病理变化密切相关。

BDNF Val66Met 基因多态性与多种神经精神疾病相关,并且还和 AD 相关。Met 等位基因携带者具有较低的认知功能并影响细胞中 BDNF 的转运和分泌。影像学研究显示, Met 等位基因携带者且 ApoE ϵ 4 携带者在脑中的 A β 沉积比普通人更多^[17]。Met 等位基因可作用于散发性 AD 患者和常染色体显性遗传性 AD 患者,影响突触兴奋性、神经元完整性,减少 A β 相关记忆功能,海马萎缩,海马葡萄糖代谢减少,脑脊液中 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白增加^[18]。Met 基因携带者与普通个体相比,脑容量下降,颞叶结构变薄,这与 AD 患者情况相似^[6]。

3.2 proBDNF 在 AD 发生、发展中的作用 多项研究表明,不仅 AD 患者,同时在精神分裂症、重度抑郁症^[19]、双相情感障碍、长期慢性压力^[20] 等患者外周血或脑脊液中,都有不同程度的 BDNF 水平降低, proBDNF 水平升高。这不仅反映 proBDNF 调控神经细胞凋亡和功能障碍,还反映了不同形式 BDNF 在神经精神疾病发病机制中的比例关系。笔者前期研究发现,proBDNF 抑制新生颗粒细胞迁移;proBDNF 抑制海马齿状回神经元的形成,损伤小鼠的学习记忆能力^[21];proBDNF 能与 p75NTR 结合,抑制神经元轴突生长,加重小鼠脑内 A β 沉积,加重小鼠学习记忆能

力的损伤^[22]。加入 p75NTR 抗体后,发现 A β 的产生与沉积减少,这与阻碍 proBDNF 的作用相关。生物体内 p75NTR 可被肿瘤坏死因子 α 转化酶作用后,从细胞表面释放胞外段(p75ECD)。p75NTR 在 AD 中具有两面性。一方面 p75NTR 调控 A β 的产生与神经毒性。另一方面,p75ECD 作为生理性保护因子对抗 A β 的产生、沉积、神经毒性。AD 患者及 AD 转基因鼠的大脑中 p75NTR 含量增高,p75ECD 下降,从而脑脊液中 p75ECD 水平也显著下降。外源性 Val-proBDNF 能调节突触可塑性,抑制 LTP,促进 LTD,然而 Met-proBDNF 对 LTP 和 LTD 均无作用,也不增强突触的削弱信号,因此它在老年个体中起着保护因子的作用^[23]。

3.3 pBDNF 在 AD 发生、发展中的作用 研究表明,pBDNF 在重度抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍患者的顶叶皮层及肝脏内水平明显上升,在小脑与脾脏的水平显著降低,表明 pBDNF 在精神疾病的病理发展中起重要作用^[24]。在 AD 患者的海马标本中,pBDNF 水平是健康人的 16 倍,而 pBDNF/BDNF 比值是健康人的 30 倍;A β 1~42 寡聚体蛋白可导致人类神经母细胞瘤细胞凋亡,凋亡率为 20%~30%,当同时加入 Met66 pBDNF 时,细胞死亡率明显提高,但单独加入 Met66 pBDNF 时对细胞生存率无显著影响。这说明 Met pBDNF 与 A β 1-42 寡聚体蛋白具有协同毒性作用^[25]。由此可见,pBDNF 在 AD 的发生、发展过程中,不仅本身具有神经毒性作用,而且能够与 A β 一起发挥协同毒性作用,加重 AD 患者神经元损伤,加速患者认知功能下降,导致 AD 患者病情持续恶化。

4 小 结

3 种不同形式的脑源性神经营养因子:BDNF、proBDNF、pBDNF 三者平衡失调在 AD 甚至其他神经退行性疾病中各自起着不同且不可或缺的作用;BDNF 作为保护性分子,不仅有利于神经元的生长,还能起到延缓 AD 病情进展的作用。而 proBDNF 与 pBDNF,能够明显促进神经元凋亡与抑制细胞生长,但他们在 AD 患者病情中起到的准确作用有待于更深层次的研究。

参考文献

- [1] ANASTASIA A, DEINHARDT K, CHAO M V, et al. Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2490.
- [2] DIENI S, MATSUMOTO T, DEKKERS M, et al. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons[J]. J Cell Biol, 2012, 196(6): 775-788.
- [3] YANG J, HARTE-HARGROVE L C, SIAO C J, et al. proBDNF negatively regulates neuronal remodeling, syn-

- aptic transmission, and synaptic plasticity in hippocampus [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(3):796-806.
- [4] KOJIMA M, MIZUI T. BDNF propeptide: a novel modulator of synaptic plasticity [J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 19-28.
- [5] LU B, NAGAPPAN G, GUAN X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 401-416.
- [6] JI M, YUAN H, YUAN S, et al. The p75 neurotrophin receptor might mediate sepsis-induced synaptic and cognitive impairments [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347: 339-349.
- [7] ZHOU L, XIONG J, RUAN C S, et al. ProBDNF/p75NTR/sortilin pathway is activated in peripheral blood of patients with alcohol dependence [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 7(11): 2.
- [8] XU Z Q, SUN Y, LI H Y, et al. Endogenous proBDNF is a negative regulator of migration of cerebellar granule cells in neonatal mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(8): 1376-1384.
- [9] YANG B, QIN J, NIE Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor propeptide inhibits proliferation and induces apoptosis in C6 glioma cells [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(12): 726-730.
- [10] GUO J, JI Y, DING Y, et al. BDNF pro-peptide regulates dendritic spines via caspase-3 [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2264.
- [11] HACHISU M, KONISHI K, HOSOI M, et al. Beyond the hypothesis of serum anticholinergic activity in Alzheimer's disease; acetylcholine neuronal activity modulates brain-derived neurotrophic factor production and inflammation in the brain [J]. *Neurodegener Dis*, 2015, 15(3): 182-187.
- [12] ROSA E, FAHNESTOCK M. CREB expression mediates amyloid β -induced basal BDNF downregulation [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(8): 2406-2413.
- [13] JERÓNIMO-SANTOS A, FONSECA-GOMES J, GUIMARÃES D A, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates neuroprotection against $A\beta$ -induced toxicity through a mechanism independent on adenosine 2A receptor activation [J]. *Growth Factors*, 2015, 33(4): 298-308.
- [14] BUCHMAN A S, YU L, BOYLE P A, et al. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults [J]. *Neurology*, 2016, 86(8): 735-741.
- [15] ROSA E, MAHENDRAM S, KE Y D, et al. Tau down-regulates BDNF expression in animal and cellular models of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 48: 135-142.
- [16] JIAO S S, SHEN L L, ZHU C, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(10): e907.
- [17] ADAMCZUK K, DE WEER A S, NELISSEN N, et al. Polymorphism of brain derived neurotrophic factor influences β amyloid load in cognitively intact apolipoprotein E ϵ 4 carriers [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 2: 512-520.
- [18] LIM Y Y, HASSENSTAB J, CRUCHAGA C, et al. BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 10): 2766-2777.
- [19] DINIZ C R, CASAROTTO P C, RESSTEL L, et al. Beyond good and evil: A putative continuum-sorting hypothesis for the functional role of proBDNF/BDNF-propeptide/mBDNF in antidepressant treatment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 70-83.
- [20] BAI Y Y, RUAN C S, YANG C R, et al. ProBDNF signaling regulates Depression-Like behaviors in rodents under chronic stress [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(12): 2882-2892.
- [21] CHEN J, LI C R, YANG H, et al. proBDNF attenuates hippocampal neurogenesis and induces learning and memory deficits in aged mice [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(1): 47-53.
- [22] CHEN J, ZHANG T, JIAO S, et al. proBDNF accelerates brain amyloid- β deposition and learning and memory impairment in APP^{swe}PS1^{dE9} transgenic mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(3): 941-949.
- [23] KAILAINATHAN S, PIERS T M, YI J H, et al. Activation of a synapse weakening pathway by human Val66 but not Met66 pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 97-107.
- [24] YANG B, REN Q, ZHANG J C, et al. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(5): e1128.
- [25] LIM J Y, REIGHARD C P, CROWTHER D C. The pro-domains of neurotrophins, including BDNF, are linked to Alzheimer's disease through a toxic synergy with $A\beta$ [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(14): 3929-3938.