

BDNF与抑郁症的研究现状及进展^{*}

乔 卉 安书成[△] 徐 畅

(陕西师范大学生命科学学院, 西安 710062)

摘要 脑源性神经营养因子(brain-derived neurothrophic factor: BDNF) 在中枢和外周均广泛存在, 基于对其神经再生和修复功能的普遍认识, 越来越多的研究开始关注 BDNF在抑郁发生过程中对神经可塑性的影响以及 BDNF在抗抑郁药物治疗中发挥的作用。本文综述了 BDNF与抑郁症关系的基础性研究成果, 以及近两年的相关研究趋势, 更多的关于 BDNF与其前体(precursor of brain derived neurothrophic factor: proBDNF) 以及 BDNF与其它神经递质在神经网络中的相互作用的研究需要被深入开展。

关键字 BDNF; 抑郁症; 神经营养学说

中图分类号 R 741; Q 426

Research Progress of BDNF and Depression QIAO Hui AN Shu-Cheng XU Chang(College of Life Science Shanxi Normal University, Xian 710062, China)

Abstract BDNF is widespread existed in CNS and PNS because of its function in nerve regeneration and restoration, more and more researches focused on the effect of BDNF on neural plasticity in the development of depression and the mechanisms of antidepressant. This article review the basic results and the research trends on BDNF and depression at present. more researches about the interactions of BDNF and proBDNF, BDNF and other transmitters and their receptors should be expected.

Key words BDNF; depression; neurotrophic hypothesis

随着细胞分子生物学实验方法的进步, 最早提出的应激性抑郁发生的单胺递质失调学说已经得到的极大的丰富和扩展。自从 1998年 Eriksson证实人类海马终生具有产生神经元的能力后, 神经再生成为中枢神经系统实验研究的热点, 被认为其对包括抑郁症在内的神经系统疾病有潜在的补偿和康复作用。

大量的临床研究和动物实验都证实, 应激和抑郁导致包括海马、杏仁核、前额叶皮质在内的情绪调节关键性脑区的神经组织萎缩和神经细胞丢失, 而抗抑郁药物的使用可以反转此效应。很多尸检和核磁共振成像研究报道, 这些相关脑区皮层结构的变化主要包括神经元体积的下降和胶质细胞数量的下降。此后一些实验研究表明, 伴随着皮层体积减小的现象, 还有树突棘数目和神经纤维长度和密度的变化。结合这些与抑郁相关的脑区结构形态改变的研究成果, 抑郁发生的神经可塑性假说由此建立。

2006年, Duman等^[1]总结过去十多年关于抑郁发生的相关研究, 及脑源性神经营养因子(brain-de-

ived neurothrophic factor BDNF) 和其它神经营养因子在神经再生和修复中的功能研究, 提出抑郁发生的神经营养学说。依照神经营养学说的观点, 情绪异常可能是与神经网络对外界环境变化的适应性发生异常所致。抗抑郁药物可能的治疗途径就是增强神经可塑性, 依照外界环境的刺激输入状况修正神经网络的工作, 使其更好的起到稳态调整的作用来适应外界环境变化。根据该学说, 包括 BDNF在内的神经营养因子可能直接影响抑郁的发生和抗抑郁药物效应的发挥。

一、BDNF与神经可塑性

BDNF是神经营养因子家族中的重要成员之一, 在脑发育的过程中, BDNF最初的表达水平很低, 从发育的第 15天开始直到出生后两周, 其表达水平逐渐增高, 成为营养因子。在中枢神经系统中,

^{*} 中央高校基本科研业务费项目(CK201004007) 资助课题

[△] 通讯作者

BDNF主要在神经元内合成,由顺行性轴浆运输至轴突末梢,释放后通过特异性受体作用于靶组织发挥作用。此外,BDNF也可由神经元的靶细胞分泌,反向营养神经元,对神经细胞的生长发育和保护修复起到十分重要的作用。免疫组织化学研究证实,在中枢神经系统,BDNF免疫阳性神经元广泛分布在大鼠脑内,包括大脑皮层、海马齿状回、黑质纹状体、下丘脑、小脑、中脑顶盖区、脑干等,其中以海马齿状回和皮层的含量为最高。在周围神经系统,神经损伤后神经断端远侧部会有较多的BDNF,提示雪旺氏细胞等支持细胞是应激状态下周围神经组织BDNF增多的主要来源。

有学者提出,BDNF可能通过以下几种途径来提高神经干细胞分化为神经元的比率:(1)促进干细胞分化过程中神经元抗原的表达,或促进未定型干细胞向神经元方向发展;(2)促进干细胞分化而来的神经元前体细胞的增殖;(3)促进神经元前体细胞和分化成熟的神经元的存活。研究已证实,BDNF能刺激新生神经元突起的生长,对新生神经元的进一步发育和成熟有着重要的作用和意义;BDNF还可能通过上调(doublecortin DCX)阳性细胞表达,从而增加神经元前体细胞的分化和迁移,进而促进神经细胞的发育。BDNF除了对神经元的再生有促进作用外,在神经应激损伤的初期,对神经元还有保护作用。BDNF对慢性应激性认知障碍产生的保护作用可能是通过调节海马神经细胞内的钙浓度,减少海马神经元坏死或凋亡,使海马形态结构免受损害而实现的。此外,BDNF还可通过突触前受体信号转导途径促进谷氨酸(glutamic acid, Glu)的释放,同时通过突触后受体途径增强AMPA受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor AMPAR)和NMDA受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor NMDAR)的活性,进而参与并促进长时程增强(long-term potentiation LTP)的形成^[3]。可见,BDNF对神经的结构可塑性和功能可塑性都有调节作用,一方面可以影响轴突和树突的生长和重构及突触结构的形成,另外一方面可以通过突触前和突触后机制改变突触传递的效能。

二、BDNF的变化与抑郁发生

基于BDNF在神经再生和修复中的功能,其与抑郁症之间的联系很早就被推测出,多年来也一直有科学家在探索,但查阅近几年的研究成果发现依然是大量的停留在基本资料的积累上,在其内在联系及机制方面的研究少有突破。现综述目前主要的

研究成果如下:

(一)血浆BDNF与抑郁症 BDNF在人血浆中含量很高,而血液中的BDNF大量的定位在血小板内。对于血小板内的BDNF的来源尚不清楚,推测可能来源于内皮细胞、下颌下腺,甚至垂体。由于BDNF在血液中的高含量,大量关于BDNF对周围神经系统的修复与再生的研究被展开,而对于BDNF与抑郁症的关系也在临床和实验室两方面大量被研究。

研究显示,抑郁患者血浆BDNF水平下降。而进一步研究表明,全血的BDNF却并未下降,由此推测可能是由于血小板受到刺激后释放的BDNF减少所致。但也有报道称,在抑郁患者淋巴细胞BDNF和血小板BDNF的表达都显著下降。此外有自杀倾向的抑郁患者外周单核细胞BDNF mRNA的含量显著低于正常人,且BDNF mRNA含量的下降幅度与抑郁的程度成正比^[3]。

新近有文献报道,男性血浆BDNF水平和抑郁密切相关,且与之前的报道相反,低血浆BDNF水平的男性在对应激的敏感性和抑郁征兆测评中得分相对较低,表现出更强的责任感和外向性格特征^[4]。也有研究表明,双向抑郁患者,尤其是长年患病人群,血浆BDNF水平升高^[3]。这些结果对以往认为低水平的BDNF是抑郁指征的假说提出了挑战。根据测试量表确定抑郁的程度,发现将年龄因素作为协变量分析后,血浆BDNF蛋白含量并没有差异性,而TrkB蛋白表达水平在抑郁患者中显著高于正常对照人群^[4]。

可见,对于血浆BDNF含量的变化趋势与抑郁症的关系虽然结论不一致,但可以确定抑郁症及抑郁的严重程度确实与血浆BDNF-TrkB含量的变化有关。虽然在一些血脑屏障薄弱的区域比如下丘脑可能会有BDNF通过血脑屏障,外周血液中BDNF对中枢神经系统功能的影响依然不能确定。很多实验表明抗抑郁药物可以反转抑郁患者血浆BDNF水平下降的效应,使血浆BDNF水平升高,从而改善抑郁症状。那么如果不排除外周与中枢BDNF的互感性,外周BDNF含量的改变可能是抗抑郁药物的直接靶点,外周基因和蛋白表达的降低进而导致脑内BDNF含量的改变,产生神经可塑性调节的效应。

(二)中枢BDNF与抑郁症 越来越多的研究发现,BDNF与抑郁症的发生密切相关,应激不仅可改变血浆中BDNF水平,还可导致脑边缘系统BDNF蛋白表达明显下降,而中枢BDNF及其它神经营

养因子水平的下降可以进一步引起一些与抑郁发生密切相关的边缘系统结构(如海马,前额叶皮质)的萎缩。因此,中枢 BDNF 表达水平的升高或降低与人或实验动物抑郁样行为表现密切相关。

尸检研究通过对自杀的重症抑郁患者脑组织进行检测发现其脑组织,特别是海马、前额皮质中 BDNF 显著低于正常人群,而死前进行了抗抑郁药物治疗的患者海马的 BDNF 水平居中。多方面动物实验研究也得出结论,心理性和物理性的应激能使小鼠海马 BDNF 的表达下降。接受长期注射皮质酮和束缚应激的大鼠海马 BDNF 表达减少, BDNF mRNA 表达下降,并出现海马萎缩,且敲除齿状回 BDNF 会导致抑郁样行为^[7]。海马内灌注 BDNF 能在抑郁模型动物,包括习得性无助和强迫游泳应激模型大鼠上产生明显的抗抑郁效应,且抗抑郁药物在缓解抑郁样行为的同时,可以反转应激导致的 BDNF 表达量的变化^[7],进而反转神经萎缩和神经元丢失的效应。这些结果提示,应激和抑郁症与海马的功能缺陷有关,而 BDNF 下调可能参与慢性应激对海马的损伤。

随后的大量实验证据均支持此结论,足底刺激、社会孤立、社会挫败、强迫游泳应激及母本剥夺和慢性不可预见性应激都可使海马 BDNF 蛋白水平和 mRNA 水平下降,且在幼鼠与成年鼠应激后都能看到 BDNF 的该变化趋势^[8]。进一步研究还发现,早期的社会经验可以引起 BDNF 水平长期的变化,可能与个体的应激适应性有关。

但新近的一篇文献报道,利用原位杂交检测海马背侧和腹侧 BDNF mRNA 的表达,发现慢性不可预见性应激(chronic unpredictable stress CUS)导致背侧海马齿状回和腹侧 CA3 区 mRNA 表达的升高而非降低,提示抑郁样行为与 BDNF 的含量并非简单关联^[9]。也有报道显示,中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area VTA)注射 BDNF 可增强抑郁样行为表现,而在接受 VTA 的 DA 能传入的伏核抑制 BDNF 信号通路可以产生抗抑郁效应^[10]。而有趣的是,虽然观察到应激导致的 BDNF 的变化并不一致,但进一步抗抑郁药物处理均引起背侧齿状回 BDNF mRNA 水平的显著提高,又进一步证实了抗抑郁药物的效应和 BDNF 的相关性。

(三)抗抑郁药物与 BDNF 抗抑郁药物的治疗效应与 BDNF 的同步变化在实验中被越来越多的观察到。外源性的皮质酮增加,可以降低海马和额叶 BDNF 蛋白及 mRNA 的表达,而地塞米松可反转皮

质酮所介导的 BDNF 下降效应;肾上腺切除也可以使海马 BDNF 表达升高^[7];文拉法辛(venlafaxine)/奥氮平(olanzapine)尼古丁(nicotine)三种抗抑郁药物按照各自的剂量使用 5 周,均会引起海马和皮层 BDNF 表达的升高^[11]。大量实验证实,各类抗抑郁药物,如 5-HT 重摄取抑制剂, NE 选择性重摄取抑制剂,单胺氧化酶抑制剂,非典型性抗抑郁药物及电惊厥均可引起 BDNF 表达的上调。而 AMPA、NMDA 受体拮抗剂药物处理,及跨颅电刺激等在发挥抗抑郁样行为效应的同时也能上调 BDNF 的表达。但其它精神类药物,如阿片肽、抗精神病药物及精神兴奋药均不引起海马 BDNF 表达的变化,可见抗抑郁药物对 BDNF 调节作用的药理学特异性。同时, BDNF 的注射和 TrkB 受体的过度激活均可以模拟抗抑郁药物的效应,可见抗抑郁药物效应发挥的关键是增强 BDNF TrkB 受体信号转导功能。BDNF 和抗抑郁剂可能在促进成年海马齿状回细胞的更新、增殖及存活中有协同作用。此外,运动、节食和认知刺激也可以增强诸多脑区 BDNF 的表达,这种 BDNF 的上调可能是一种神经系统对慢性生活方式相关刺激的适应性反应^[12,13]。

虽然抗抑郁药物发挥作用的机制尚不甚明朗,但介于应激和抗抑郁药物对 BDNF 的迥然相反的调节效应。有学者提出, BDNF 及其他营养因子表达的上调可能与细胞的长时程应激适应能力有关,是药物治疗效应产生的关键环节。而抗抑郁药物的临床滞后效应也提示,其药效的发挥可能与中枢神经系统(central nervous system, CNS)结构和功能可塑性的变化有关。

三、BDNF 在抑郁发生中的作用

关于 BDNF 与抑郁症及抗抑郁药物的治疗效应相关的基础研究众多,但综上可见抑郁症对于中枢不同脑区及外周血浆内 BDNF 蛋白表达变化的影响尚不完全一致,而 BDNF 在抑郁发生与抗抑郁药物治疗中如何发挥作用仍不甚清楚, BDNF 影响神经结构可塑性和功能可塑性的机制也还未有更深入的研究。

从近期该领域的研究动向可以看出,很多科学家开始从各个方面探索这些问题,试图对 BDNF 在抑郁发生和治疗中的作用进行更深入的探讨,大致有以下几个方面的研究和探索是比较集中和初见成效的。

(一)BDNF 与 proBDNF 的研究 bdnf 主要的基因产物是 proBDNF,该前体蛋白在高尔基体内装

配后,贮存在调节释放型囊泡内,以活动依赖性的方式(activity dependent manner)在轴突终末突触前膜处释放。体内、外研究表明, proBDNF可被胞内外的蛋白酶,如弗林蛋白酶(furin)、proconvertases、plasmin、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和基质金属蛋白酶-7(MMP-7)等在经典的二碱基位置由蛋白酶的催化裂解而形成成熟的 BDNF(mature BDNF)。proBDNF的肽链长度为 247个氨基酸,分子量为 32~36 kD,其氨基酸序列第 57和 58位点为酶切部位;而成熟的 BDNF分子的肽链长度为 118个氨基酸,分子量为 12 kD。

运用抗体检测相关技术证实,在人脑的大部分区域,包括大脑皮质、海马、杏仁核、基底核、小脑及丘脑等均存在 proBDNF,在培养的海马神经元内亦可见相当数量的 proBDNF。说明有部分基因产物 proBDNF未被裂解成 BDNF,提示前体蛋白本身可能具有单独的生理功能。通过比较 proBDNF和 BDNF在动物 CNS中的分布,可看出两者分布基本相同,强染色部位主要位于大脑皮质、海马、中脑以及延髓等区域,说明这些区域成熟的 BDNF均可能来源于 proBDNF,且这些区域可能更多依赖于成熟 BDNF的作用。然而,在小脑的 Purkinje细胞层以及动眼神经核可检测到 proBDNF的分布,却未见 BDNF分布的报道,提示该区域产生的作用可能依赖于 proBDNF而不是 BDNF。

BDNF的受体包括高亲和力的 TrkB 受体和低亲和力的 p75受体,而 proBDNF与 p75NTR有很高的亲和力。Lachyankar等实验证明 80%的神经干细胞表达 p75受体,70%表达 TrkB 受体,这些都一定程度提示了 BDNF及 proBDNF在神经干细胞的分化、成熟、存活等方面存在着不可忽视的作用。研究表明,外源性 proBDNF促进受伤的感觉神经元的死亡,其抗体降低其死亡概率,而内源性 proBDNF通过激活 p75NTR可以易化海马的 LTD。

proBDNF能显著降低基底前脑胆碱能神经元的胆碱能纤维和海马神经元的树突棘,而 BDNF可增加胆碱能纤维和海马神经元树突棘的数量。体外培养小脑颗粒细胞发现, caspase-3受 proBDNF和 BDNF的共同调控,所以 BDNF的裂解是决定小脑颗粒细胞命运的关键步骤。若用组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator tPA)和纤溶酶(plasmin)促进 proBDNF的降解,阻断其与 p75NTR的相互作用可增强树突棘发育,降低 caspase-3表达,进而阻断 p75NTR而阻断麻醉剂的凋亡效应^[19]。可见,

BDNF和 proBDNF都影响着海马神经元的突触可塑性,他们通过不同的受体,对神经元起到截然不同的调控作用。于是有学者提出 proBDNF与 BDNF的比例与应激敏感性有关,甚至有人提出抑郁发生的 tPA学说,认为对 proBDNF细胞外裂解的控制是影响神经可塑性变化方向的关键。这个设想的提出及研究的进一步深入,或许可以为我们解释抑郁症及抗抑郁药物处理引起的 BDNF mRNA表达与 BDNF蛋白表达的变化在一些实验结果中并不完全一致的现象。

但同时我们也从实验结果中分析到, proBDNF对 CNS不同的神经元群有不同的效应,对小脑颗粒细胞能引起其凋亡,而对基底前脑和海马的一些神经元致影响其神经纤维密度和树突棘的数量却不影响其存活。体外培养海马神经元,发现 proBDNF可以维持海马神经元的存活^[19],可见 proBDNF-p75NTR的调节效应可能与神经元在脑内信号处理中的作用相关。

(二) BDNF的不同基因型的作用 抑郁症发病的遗传因素一直受到学界的关注,科学家们也期待可以从遗传的角度解释抑郁发病几率与不同抗抑郁药物效果方面存在的极大的个体差异性。很多证据表明抑郁的发生与遗传有关,而抑郁发生伴随着血浆 BDNF含量的变化。BDNF的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是普遍现象,学者推测其可能与抑郁症发病风险有关,可能是抑郁发生的一个遗传因素。

临床研究 BDNF基因上 SNP位点 rs6265与抑郁症的相关性发现, BDNF(met)基因型母体其羊水 BDNF表达较 BDNF(val)基因型低, BDNF(met)基因型患者更容易在抗抑郁药治疗下获得症状的缓解^[19]。也有众多相反的实验结论:有学者发现,产后抑郁的发生与 BDNF的单核苷酸多态性没有直接的关联,而与教育背景或孕期应激及双向情绪异常有关;对老年抑郁患者进行研究发现, BDNF的基因型与海马体积和功能没有相关性,并非 BDNF(met)基因型个体表现出海马体积的减小^[19]。

可见,对于 BDNF基因多态性对抑郁发生的影响及抗抑郁治疗疗效的影响尚有待进一步的证实。

(三) BDNF在不同神经环路中的功能 2010年 Castaño等^[19]在一篇综述中提出 BDNF的功能性网络假说来解释当前研究结果的不一致性。文中提出,应激及抗抑郁药物并不是单纯的改变了 BDNF的水平,而是改变并影响了 BDNF在某一个特定神

神经网络中的功能角色,在不同的脑区不同的环路中 BDNF 的功能是不同,对突触可塑性的影响也是不一致的,因此会观察到在不同脑区注射 BDNF 引起不一样的行为学变化。而且,如前所述, BDNF 的注射和 TrkB 受体的过度激活都可以模拟抗抑郁药物的效应,但若 BDNF-TrkB 受体信号转导通路功能低下,抗抑郁药物也不能很好的发挥其效能。这样的功能性网络假说提醒我们,对 BDNF 这个明星蛋白质分子的关注依然应该站在神经网络功能的大背景下,对于 BDNF 在不同脑区的作用,及其与其他神经递质之间的相互作用应该受到进一步的关注。

5-HT 系统的功能失调和很多精神异常疾病有关,比如重症抑郁。编码 5-HT 转运体 (SERT) 的基因,被认为是抗抑郁药物的靶点。已有研究显示, BDNF 和 5-HT 有协同作用: BDNF 可以增强 5-HT 的信号转导。反之, 5-HT 可以刺激 BDNF 的表达, 5-HT 重摄取抑制剂类药物可以增加 BDNF 含量。阻断 5-HT_{2A} 受体可以部分阻断应激对 BDNF 表达的影响,其作用可能与调节抑制性的 GABA 能中间神经元有关。神经系统的对刺激做出的积极反应以及选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor SSRIs) 的抗抑郁积极效应,包括神经元抗氧化能力、抗代谢性应激能力、神经发生以及突触可塑性的增强等都由 BDNF 介导^[13]。此外,降低海马 5-HT 神经传递和 BDNF 水平都可以增加抑郁易感性,并与年龄有关,随着年龄的增加, CA1 区 5-HT 纤维密度下降,且 BDNF 水平下降^[13]。

新近的研究发现, SERT 基因敲除大鼠海马和前额叶 BDNF 表达下降,提示抑郁的易感性与神经可塑性的损伤有关。同时该研究还发现对 SERT 敲除鼠慢性使用抗抑郁药物,可以通过选择性的调制神经营养因子的转录而调整并恢复其海马和前额叶 BDNF mRNA 外显子 9 的表达,且只有在敲除动物,抗抑郁药物才可有此上调表达的功能。提示有 SERT 基因缺陷的大鼠保持了在抗抑郁药物作用下改变神经可塑性的能力是通过 BDNF 实现的^[19]。

除了 BDNF 与 5-HT 的相互作用受到关注外, BDNF 与 Glu 的作用也备受关注。在大鼠海马, TrkB 受体广泛的存在于 Glu 能锥体细胞和颗粒细胞的轴突、神经末梢和树突棘^[2]。在培养的海马神经元细胞和大鼠新皮质细胞, TrkB 的激活或慢性给予 BDNF 可以通过转录激活增加 AMPA 受体 GluR1、GluR2/3 的表达和 NMDA 受体 NR1 和 NR2A/2B 的表达^[2]。BDNF 还可以通过与 TrkB 作

用进而增强或抑制 AMPA 受体介导的兴奋性突触后电流 (excitatory post-synaptic current EPSC)^[20]。

学习记忆方面的研究发现, LTP 的诱导产生伴随着 BDNF mRNA 的增加, BDNF 基因敲除小鼠海马 LTP 产生受到损伤,而内源性 BDNF 可以修复该损伤。对于抑郁症的发生中 BDNF 与 Glu 能突触的相互作用与贡献也在开展, Musazzi (2010) 的研究就发现,阻断 NMDA 受体可增强皮质酮对海马脑源性神经营养因子表达的抑制;急性足底刺激引起前额叶细胞去极化,使 Glu 释放增加,而抗抑郁药可降低该效应,提前阻断 glucocorticoid 受体也可阻断该效应。

BDNF 与 5-HT、Glu 以及它们的受体的复杂联系提示我们,在已有的对 BDNF 与抑郁症相关性的研究基础上,进一步展开 BDNF 与其他神经递质和受体的相互作用的研究,以完善对 BDNF 导致抑郁发生的神经网络异常中的地位和作用的理解和认识,是下一步应该引起广泛关注的研究领域。

参 考 文 献

- 1 Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1116~1127.
- 2 Carvalho AL, Calkleira MV, Santos SD. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol*. 2008; 153: S310~S324.
- 3 Lee BH, Kim YK. BDNF mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide. *J Affect Disord*. 2010; 125: 369~373.
- 4 Terracciano A, Martin B, Ansari D, et al. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits. *Genes Brain Behav*. 2010; 9: 512~518.
- 5 Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2010; 475: 95~98.
- 6 Hung YY, Lin CJ, Huang TL. Higher serum tropomyosin-related kinase B protein level in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 610~612.
- 7 Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5: 433~449.
- 8 Li Y, Ji YJ, Jiang H, et al. Effects of unpredictable chronic stress on behavior and brain-derived neurotrophic factor expression in CA3 subfield and dentate gyrus of the hippocampus in different aged rats. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122: 1564~1569.

- 9 Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, et al Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2010, 44: 808~816.
- 10 Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol* 2010, 70: 289~297.
- 11 Czubak A, Nowakowska E, Kus K, et al Influences of chronic venlafaxine, olanzapine and nicotine on the hippocampal and cortical concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Rep* 2009, 61: 1017~1023.
- 12 Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences* 2004, 27: 589~594.
- 13 Lafenêtre P, Leske O, Ma-Högenie Z, et al Exercise can rescue recognition memory impairment in a model with reduced adult hippocampal neurogenesis. *Front Behav Neurosci* 2010, 3: 34.
- 14 Head BP, Patel HH, Niesman R, et al Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology* 2009, 110: 813~825.
- 15 王慧, 陈旦, 伍校琼, 等. proBDNF对培养的海马神经元存活的影响及其机制. *中南大学学报(医学版)*, 2007, 32: 800~805.
- 16 Alexopoulos GS, Gatt CE, Hoptman MJ, et al BDNF Val66Met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *J Affect Disord* 2010, 125: 262~268.
- 17 Benjamin S, McQuoid DR, Potter GG, et al The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18: 323~331.
- 18 Aznar S, Klein AB, Santini MA, et al Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness. *Synapse* 2010, 64: 561~565.
- 19 Calabrese F, Molteni R, Cattaneo A, et al Long-Term duloxetine treatment normalizes altered brain-derived neurotrophic factor expression in serotonin transporter knockout rats through the modulation of specific neurotrophin isoforms. *Mol Pharmacol* 2010, 77: 846~853.
- 20 Song DK, Choe B, Bae JH, et al Brain-derived neurotrophic factor rapidly potentiates synaptic transmission through NMDA, but suppresses it through non-NMDA receptors in rat hippocampal neuron. *Brain Res* 2010, 799: 176~179.

肌动蛋白结合蛋白 Girdin的表达及其磷酸化影响 血管损伤后新生内膜的形成

血管受损后血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells VSMCs)的增殖和迁移可导致新生内膜的形成和再狭窄的发生。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/Akt(phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt/PKB)是体内诸多生理活动和病理过程(如细胞生存、增殖等)的重要调节因子。近年来,越来越多的证据表明,PI3K-Akt及其下游信号分子在血管重塑过程中具有重要的调节作用,但具体分子机制尚未完全明了。Girdin是近年发现的一种分子量约 220kD的细胞内大分子,被 Akt激活后募集微丝蛋白形成片状伪足,进而影响细胞迁移。2011年 5月 13日出版的《循环研究》杂志上,日本名古屋大学研究生院心脏学和病理学系的研究人员报道,Girdin及其 Akt介导的磷酸化在 VSMCs增殖、迁移及血管重塑中具有重要作用。

在细胞水平上,研究人员发现,利用小分子干扰 RNA(sRNA)的方法敲减 Girdin后,不仅 VSMCs的增殖受到抑制,其迁移亦由于肌动蛋白细胞骨架系统被打乱而明显受损。动物实验表明,球囊损伤大鼠颈动脉后,其新生内膜 Girdin高表达,且第 1416位丝氨酸被磷酸化。大鼠颈动脉腺病毒转染 Girdin短发夹 RNA(shRNA)可以减轻 VSMCs的增殖和新生内膜的形成。进一步利用 Girdin S1416A 敲入小鼠(Girdin^{SA/SA}),使 Girdin的 Akt磷酸化位点突变)研究发现,导丝拉伤小鼠股动脉后,与对照野生型小鼠(Girdin^{WT/WT})相比,Girdin^{SA/SA}小鼠新生内膜的形成显著减轻,提示 Girdin磷酸化在血管重塑中具有重要作用。

研究人员认为,Girdin及其 Akt介导的磷酸化在 VSMC增殖、迁移及血管重塑中具有重要作用,Akt/Girdin信号通路可为血管疾病的治疗提供一个新的靶点。

(Circ Res 2011, 10: 1170~1179)(史俊秀 王瑾瑜)