

卒中后抑郁与脑源性神经营养因子的研究进展*

梁文文 王炎炎 缪锦峰 孙文哲 陈曼 朱舟 方永康*

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,湖北武汉 430030

摘要 卒中后抑郁(PSD)是卒中后最常见且可治疗的精神并发症,可显著影响卒中的预后,给患者、家庭和社会带来沉重的负担。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养家族中的重要成员,在神经发生和突触可塑性起重要作用。BDNF 在卒中和抑郁的发生、发展中的作用已得到广泛的研究证实。近年来,越来越多研究开始关注 BDNF 在 PSD 发生过程中的作用,本文综述了 BDNF 在 PSD 中的作用机制和治疗现状,以指导个体化和精确化的 PSD 诊疗。

关键词 卒中; 抑郁; 卒中后抑郁; 脑源性神经营养因子

中图分类号 R749.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230303

Research progress of post-stroke depression and brain-derived neurotrophic factor LIANG Wen-wen, WANG Yan-yan, MIAO Jin-feng, SUN Wen-zhe, CHEN Man, ZHU Zhou, FANG Yong-kang*. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: FANG Yong-kang, Email: fangyongkang1213@163.com

Abstract Post-stroke depression (PSD) is the most common and treatable mental complication after stroke, which can significantly affect the prognosis of stroke and bring heavy burden to patients, their families and society. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important component of the neurotrophic family and plays an important role in neurogenesis and synaptic plasticity. The role of BDNF in the development and progression of stroke and depression has been investigated in depth respectively. In recent years, more and more studies have focused on the role of BDNF in the development of PSD. This article reviews the mechanism of BDNF in PSD and the current status of treatment to guide the individualized and precise diagnosis and treatment of PSD.

Key words Stroke; Depression; Post-stroke depression; Brain - derived neurotrophic factor

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是卒中后最常见且可治疗的精神并发症,影响约 1/3 的卒中幸存者^[1]。PSD 可导致卒中后的认知功能损害、更差的功能结局、更高的死亡率和卒中复发率^[2]。因此,及时识别和治疗 PSD 是卒中后幸存者的治疗和康复的重要内容。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中含量最多的因子,在神经发生和突触可塑性起重要作用^[3]。BDNF 在脑卒中和抑郁的发病机制中均起到重要作用,近年来发现其同样和 PSD 存在密切相关^[4,5]。因此对 BDNF 和 PSD 的深入研究,将为 PSD 早期诊断与治疗提供新思路和新方向。

BDNF 的生理功能

中枢神经系统中存在 2 种形式的 BDNF:前体 BDNF(proBDNF)和成熟 BDNF(mBDNF)^[6]。proBDNF 最初在内质网中翻译合成,然后在细胞内或细胞外

分裂成 mBDNF。proBDNF 和 mBDNF 保持动态平衡,它们之间的比率在大脑发育的不同阶段表现出动态变化^[7]。2 种类型的 BDNF 通过与酪氨酸激酶受体 B(TrkB)和 p75 神经生长素受体[p75(NTR)]结合来激活几个重要的细胞内下游信号级联^[6],在调节神经元活动发生中发挥相反的作用。BDNF 与高亲和力的 TrkB 受体结合主要激活以下 3 个主要级联信号通路:① Ras/MAPK/ERK 通路;② IRS-1/PI3K/AKT 通路;③ PLC/DAG/IP3 通路。这些途径导致各种蛋白质编码的调节,这些蛋白质与不同的过程有关,如神经发生、突触可塑性和细胞存活,实现长时程增强(long term potentiation, LTP)作用和长时程抑制(long term depression, LTD)作用^[8]。proBDNF 通过和 P75(NTR)及 sortilin 复合物结合启动信号级联,从而对海马体中的神经元重塑、突触传输和突触可塑性产生负调节,表现为突触传播抑制、LTP 的受损和 LTD 的增强^[6]。

*基金项目:国家自然科学基金(No:82171465;No:82001272)

*通信作者:方永康, E-mail:fangyongkang1213@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

BDNF 与卒中和抑郁症的相关性

BDNF 可促进卒中后的损伤结构修复、神经发生和功能恢复。研究发现低浓度 BDNF 与缺血性卒中发作风险增加有关,并且与功能预后不佳相关^[9]。在缺血性卒中的动物模型中,BDNF 和全长型 TrkB 受体在梗死核心区显著减少,而 BDNF 和截短型 TrkB 受体则在缺血半暗带区域内反射性短暂上调^[5]。在出血性卒中也有类似发现。另外,有研究在卒中后通过静脉注射 BDNF 改善卒中后功能恢复,而康复训练如锻炼也可通过增强 BDNF 的表达改善卒中功能预后^[10]。BDNF 的下降与抑郁症发生有关。在受到压力刺激的动物中和易罹患抑郁的大鼠中可以发现海马体中 BDNF 和 TrkB 蛋白水平较对照组的下降^[11]。在人类,有抑郁症和并发抑郁症的患者中可检测到血清 BDNF 水平的降低^[5]。有研究发现 BDNF、DNA 甲基化和抑郁症之间存在关系,BDNF 启动子甲基化的增加可降低 BDNF 的水平导致抑郁症的发生^[12, 13]。此外,BDNF 基因的 Val66Met 多态性和 5-羟色胺酸转运基因的相互作用促进了抑郁症的发展。据报道,BDNF Met 携带者较无 Met 携带者对抗抑郁药的缓解率更高^[14]。并且,携带 66Met 数量越多的抑郁症患者在认知功能检测中得分越低。

血清 BDNF 与 PSD 的发病机制

研究发现,与未患 PSD 的患者比较,PSD 患者的血清 BDNF 水平较低^[15, 16],这表明早期 BDNF 水平下降是 PSD 的独立预测因素^[4, 17]。在大鼠或小鼠模型中,BDNF 和 TrkB 表达减少均被验证可导致 PSD 和类抑郁症行为发生^[18, 19]。PSD 中 BDNF 水平下调的机制目前尚未清楚。

BDNF 和 proBDNF 之间的不平衡可能在 PSD 的发病机制中发挥了重要作用,BDNF 减少和 proBDNF 升高与 PSD 有关。多种因素可导致 BDNF 和 proBDNF 之间不平衡的发生。纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)抑制组织纤维蛋白溶酶原激活剂 t-PA 的活性,从而抑制 proBDNF 向 mBDNF 分裂^[20]。压力因素可导致 BDNF 水平的下降。在不可预测的慢性轻度应激下,大鼠的新皮质和海马体中的 proBDNF 上调,从而诱导出大鼠抑郁样行为^[21]。而注射抗 proBDNF 抗体可逆转慢性压力大鼠模型中的抑郁样行为^[22]。卒中后,由于身体活动和日常生活的损害,患者的压力水平显著增加,这可

能会提高 proBDNF 水平并导致 PSD。然而尚未明确是由于 BDNF 水平的阈值差异,还是 BDNF 水平下降的差异,导致卒中后幸存者容易发展为 PSD。对 proBDNF 和 mBDNF 之间的动态平衡和相互作用的总体考虑比仅仅关注 mBDNF 更为重要。

炎症在 PSD 的发生发展中起着重要作用^[23],而神经炎症可能影响 BDNF 的表达。卒中后,促炎细胞因子水平的升高,包括白介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF- α)可减少 BDNF 的释放或中断其与 TrkB 的结合,导致类似抑郁症的行为^[24]。值得关注的是,中风发作后的神经炎症可能会通过调节 BDNF 基因的甲基化水平来改变 BDNF 的表达。这需要未来进一步的研究和讨论。

DNA 的甲基化可能是 BDNF 下调的原因之一。BDNF 表达受到 DNA 甲基化等表观遗传染色质重塑的调控。BDNF 基因启动子区域的 CpG 甲基化增加与神经元中 BDNF 合成的减少有关^[25]。在一项关于 PSD 与 BDNF 甲基化状态的纵向调查中发现更高的甲基化百分比与 PSD 独立相关^[26],表明 BDNF 甲基化可能是 PSD 发生的重要生物标志物。但一个关键问题仍有待澄清:BDNF 基因何时甲基化,在中风发生之前或之后?如果 BDNF 高甲基化在中风前存在,它可能会使中风患者容易患抑郁症。

单核苷酸多态性(SNP)可能是 BDNF 下调的另一个潜在机制。BDNF 基因具有多个基因多态性位点,Val66Met 多态性是研究最多的一个。携带 BDNF Met 等位基因可使 BDNF 活性依赖性分泌减少和海马体积减小^[27],导致血清 BDNF 水平下调。并且 Met 等位基因在中风和抑郁症之间的联系中存在潜在修饰效应^[28]。因此,BDNF Val66Met 多态性可作为卒中后抑郁的易感性因素^[29]。然而有研究报道,BDNF Val66Met 基因的多态性和 PSD 之间未发现显著关系^[30],且 Val66Met 多态性与 BDNF 的血清浓度无关^[31]。值得注意的是,携带 BDNF Val/Met 杂合子等位基因不仅可造成 BDNF 转录减少,造成卒中后神经保护作用不足,而且该等位基因与 PSD 之间可能存在更复杂的关系。需要关注的是否存在多个协作基因的相互作用,以及 BDNF 在大脑中的影响因其表达位置而异。

BDNF 与 PSD 的治疗

有氧运动可以改善 PSD 大鼠的抑郁样行为、增加 mBDNF/proBDNF 比率和海马体的神经可塑性^[32, 33]。不同的运动类型或强度对 BDNF 的前体

和成熟形式有不同影响。一次运动对 BDNF 表达的影响较小,而重复的有氧运动显著增强了 BDNF 上调和认知功能^[5]。高强度间歇训练在改善 PSD 大鼠的抑郁症方面优于中等强度持续训练组^[34]。这仍需要进一步的纵向队列研究以澄清 PSD 人群中的最佳锻炼规划和长期结果。

BDNF 表达与抗抑郁药之间的关系已被广泛研究,抗抑郁药如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂和三环类药物可以增强大脑中的 BDNF 表达,从而缓解抑郁症状^[5]。这是由于抗抑郁药增加了海马体和前脑中的 TrkB 磷酸化和信号传导,并在给药后数小时内观察到改善抑郁症状的效果^[35]。然而,仍需关注抗抑郁药物种类和治疗时间的不同所导致的 BDNF 水平的不同。

炎症细胞因子会刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,导致皮质醇过度释放,从而损害海马体中的神经发生和 BDNF 表达。^[36]。因此,一些抗炎药物或许可以发挥抗抑郁作用或增强抗抑郁作用^[37]。部分研究认为,t-PA 的过度表达可能对抑郁症有潜在的治疗作用,特别是与心血管疾病相关的合并症^[19]。并且研究发现超早期静脉溶栓治疗,可减轻急性脑梗死后的神经功能缺损,从而缓解患者卒中预后不良导致的压力水平上升^[38,39]。因此对 PAI-1- t-PA 和 BDNF 关系的认识或许可能是 PSD 治疗的新策略。通过中枢或外周注射 DNA 甲基转移酶抑制剂会出现抗抑郁药样作用,因此开发一种调节 DNA 甲基化的新药物可能会提供新的 PSD 的治疗方案^[40]。同时,阐明表观遗传机制在 PSD 病因中的作用可以是未来研究的参考点。

总结与展望

血清 BDNF 水平在 PSD 的发病机制、临床诊断和治疗中均发挥重要作用。近年来 BDNF 及其信号传导通路对 PSD 的作用及机制在基础研究中得到了更深入的了解。因此,如何将 BDNF 应用到临床实践是未来研究中迫切需要解决的问题。比如明确 BDNF 水平的阈值以辅助 PSD 的诊断,解决 BDNF 的给药剂量、时间和方式上的问题来指导 PSD 的治疗。同时关注 BDNF 和其他预测因子对 PSD 的共同作用的机制。这些问题均需要国内外的学者对 BDNF 的不断深入的研究,以指导未来 PSD 的更客观的诊断和精确安全的治疗。

参考文献

1 杨国涛,赵红英,董爱勤.高血尿酸水平与急性卒中后抑郁发生的

关系探讨[J].内科急危重症杂志,2017,23(5):419-421.

- 2 Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2019, 50:102-109.
- 3 Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:363.
- 4 Qiu X, Wang H, Lan Y, et al. Blood biomarkers of post-stroke depression after minor stroke at three months in males and females[J]. BMC Psychiatry, 2022, 22(1):162.
- 5 Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression[J]. J Neurosci Res, 2020, 98(3):537-548.
- 6 Li Y, Li F, Qin D, et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 986443.
- 7 Montagud-Romero S, Nunez C, Blanco-Gandia MC, et al. Repeated social defeat and the rewarding effects of cocaine in adult and adolescent mice: dopamine transcription factors, proBDNF signaling pathways, and the TrkB receptor in the mesolimbic system[J]. Psychopharmacology (Berl), 2017, 234(13):2063-2075.
- 8 Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications[J]. Arch Med Sci, 2015, 11(6):1164-1178.
- 9 Pikula A, Beiser AS, Chen TC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: framingham Study [J]. Stroke, 2013, 44(10):2768-2775.
- 10 Limaye NS, Carvalho LB, Kramer S. Effects of aerobic exercise on serum biomarkers of neuroplasticity and brain repair in stroke: a systematic review[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2021, 102(8):1633-1644.
- 11 关书,熊伟,高云.脑源性神经营养因子与抑郁症[J].中国药理学通报,2018,34(2):153-156.
- 12 Li L, Wang T, Chen S, et al. DNA methylations of brain-derived neurotrophic factor exon VI are associated with major depressive disorder and antidepressant-induced remission in females[J]. J Affect Disord, 2021, 295:101-107.
- 13 Zhu JH, Bo HH, Liu BP, et al. The associations between DNA methylation and depression: A systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2023, 327:439-450.
- 14 Alexopoulos GS, Glatt CE, Hoptman MJ, et al. BDNF val66met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression[J]. J Affect Disord, 2010, 125(1-3):262-268.
- 15 Li G, Miao JF, Pan CS, et al. Higher serum lactic dehydrogenase is associated with post-stroke depression at discharge [J]. Clin Interv Aging, 2021, 16:2047-2055.
- 16 Zhang C, Wang X, Zhu Q, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2022, 13:876557.
- 17 Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression [J]. J Affect Disord, 2014, 168: 373-379.
- 18 Li Y, Peng C, Guo X, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B in cerebellum of poststroke depression rat

- model[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2926-2931.
- 19 Zhu HX, Cheng LJ, Ou Yang RW, et al. Reduced amygdala microglial expression of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B (TrkB) in a rat model of poststroke depression[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e926323.
- 20 Rahman M, Luo H, Sims NR, et al. Investigation of mature BDNF and proBDNF signaling in a rat photothrombotic ischemic model[J]. Neurochem Res, 2018, 43(3): 637-649.
- 21 Bai YY, Ruan CS, Yang CR, et al. ProBDNF signaling regulates depression-like behaviors in rodents under chronic stress[J]. Neuropsychopharmacology, 2016, 41(12): 2882-2892.
- 22 Yang CR, Bai YY, Ruan CS, et al. Injection of Anti-proBDNF in anterior cingulate cortex (ACC) reverses chronic stress-induced adverse mood behaviors in mice[J]. Neurotox Res, 2017, 31(2): 298-308.
- 23 Sun WZ, Miao JF, Song Y, et al. Systemic low-grade inflammation and depressive symptomology at chronic phase of ischemic stroke: The chain mediating role of fibrinogen and neutrophil counts[J]. Brain Behavior and Immunity, 2022, 100: 332-341.
- 24 Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications[J]. Neuroscience, 2013, 246: 199-229.
- 25 Treble-Barna A, Heinsberg LW, Stec Z, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: A systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 147: 105078.
- 26 Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression[J]. J Affect Disord, 2013, 149(1-3): 93-99.
- 27 Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(7): 631-636.
- 28 Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. BDNF genotype potentially modifying the association between incident stroke and depression[J]. Neurobiol Aging, 2008, 29(5): 789-792.
- 29 Kim JM, Stewart R, Bae KY, et al. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke[J]. J Affect Disord, 2012, 136(3): 833-840.
- 30 Bao MH, Zhu SZ, Gao XZ, et al. Meta-analysis on the association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism rs6265 and ischemic stroke poststroke depression[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(6): 1599-1608.
- 31 Zhou Z, Lu T, Xu G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with post-stroke depression but not with BDNF gene Val66Met polymorphism[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(2): 185-189.
- 32 Luo L, Li C, Du X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke[J]. Behav Brain Res, 2019, 362: 323-331.
- 33 Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, et al. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects[J]. Sports Med, 2010, 40(9): 765-801.
- 34 Luo L, Li CQ, Deng Y, et al. High-Intensity interval training on neuroplasticity balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(3): 672-682.
- 35 Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF physiological functions and therapeutic potential in depression neurodegeneration and brain cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7777.
- 36 Horita J, da Silva MCM, Ferrari CZ, et al. Evaluation of brain cytokines and the level of brain-derived neurotrophic factor in an inflammatory model of depression[J]. Neuroimmunomodulation, 2020, 27(2): 87-96.
- 37 Frank D, Gruenbaum BF, Zlotnik A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15114.
- 38 苏俊, 李鑫海. 肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(6): 493-496.
- 39 梁恩, 谢锡忠, 陈锐聪, 等. rt-PA 静脉溶栓治疗有效降低急性脑梗死患者外周血 miR-34a 水平及提高 sirt1 水平[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 225-229.
- 40 Sales AJ, Guimaraes FS, Joca SRL. DNA methylation in stress and depression: from biomarker to therapeutics[J]. Acta Neuropsychiatr, 2021, 33(5): 217-241.

(2023-03-28 收稿)

《内科急危重症杂志》重要通知

近期有不法分子假借编辑部名义进行违法行为,若您收到任何要求添加私人账号的电话或短信,请务必不要相信!有任何疑问请与官方邮箱:nkjwzzzz@163.com 或官方电话:027-69378378 联系。

目前,本刊联系方式仅为邮箱和电话,其余均为诈骗,请勿相信!

《内科急危重症杂志》编辑部