

·综述·

电休克治疗抑郁症的脑源性神经生长因子相关机制研究进展

李睿博^{1,2},杨靖^{1,2},石元洪²

作者单位
1. 大连医科大学研究生院
辽宁 大连 116000
2. 江苏省苏北人民医院临床心理科
江苏 扬州 225001
基金项目
扬州市科教强卫领军人才(创新团队)
(No. LJRC20184)
收稿日期
2018-05-20
通讯作者
石元洪
yhshi0825@126.com

摘要 电休克治疗(ECT)能有效改善抑郁症(MDD)患者症状,但作用机制目前仍然不明确。有研究表明ECT治疗后海马等脑结构出现神经增生,脑源性神经生长因子(BDNF)可能在其中发挥重要作用。较多研究表明,ECT治疗后MDD患者血清或血浆BDNF水平上升,并出现BDNF通路的相应生物学改变。但也有少部分不一致的研究结果,BDNF前体(ProBDNF)的研究将可能进一步完善该机制。
关键词 抑郁症;脑源性神经营养因子;电休克;机制
中图分类号 R741;R749.054 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.008
李睿博,杨靖,石元洪.电休克治疗抑郁症的脑源性神经生长因子相关机制研究进展[J].神经损伤与功能重建,2019,14(5):244-246.

重症抑郁(major depressive disorder, MDD, 亦可译为“抑郁症”)患病率高,社会功能受损严重,治疗困难;电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)能有效改善其症状,尤其是对那些难治、自杀风险较高的患者,其缓解率可高达50%~80%^[1,2]。缘于技术的进步,更安全的无抽搐电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)目前基本取代ECT(本文统一称作ECT)。尽管ECT疗效显著,但其确切的作用机制目前仍然不明。近年来较多的研究,无论是MDD患者的在体MRI还是动物研究,均表明ECT后海马等大脑结构的体积会增加并出现明显的神经增生^[3,4];有人推测脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在该病理过程中发挥重要作用;而近年来较多的研究证实ECT后MDD患者BDNF水平上升^[5-7]。虽然近年有少数文献综述或Meta分析ECT治疗MDD后BDNF水平的变化,但鲜有关关注前体BDNF(proBDNF)的作用;本文将综合分析最新研究成果,阐述ECT治疗MDD患者BDNF相关机制方面的研究进展。

1 ECT治疗MDD的可能机制

1.1 ECT治疗MDD的机制假说

ECT自上世纪30年代开始便在全世界广泛应用,尽管疗效显著,然而至今仍不能明确其作用机制。根据目前的资料,可能的假说主要有以下几种:①痫性发作理论:很多研究表明,ECT治疗MDD必须要有痫性发作,而且发作的强度越大,疗效越明显^[8,9]。有人采用PET观察ECT的痫性发作治疗作用,发现ECT会激活“皮质-丘脑-皮质”环路。②神经内分泌理论:MDD多存在神经内分泌异常,如皮质醇、催乳素、促肾上腺皮质激素、神经肽Y^[10,11]等,ECT会使其水平明显增加。该理论被部

分学者坚持和研究数十年,但近来被越来越多的学者所质疑。首先,并非所有的MDD患者均存在神经内分泌异常;其次,ECT所致的神经内分泌异常到底是继发性改变还是治疗作用难以定论。③痫性发作和神经增生理论:该理论认为ECT诱导的痫性发作有神经营养作用,致使脑特定结构如海马等出现明显的神经增生。MRI发现MDD患者海马等结构出现不同程度萎缩,而ECT后这些结构会出现一定程度的增长^[10]。动物实验表明ECT后海马等结构出现明显的神经增生,体现在有新生的神经细胞和形成新的突触^[12,13]。导致这些改变是复杂的分子层面的作用,涉及较多的神经活性物质,其中积累证据最多的是BDNF。BDNF广泛存在于大脑和周围神经系统,是新生神经元和突触发生的重要蛋白分子^[10]。研究表明ECT使海马等边缘结构的BDNF的增加超过其他脑区域^[14]。

1.2 BDNF

BDNF及其通路是目前ECT治疗MDD机制中研究最广泛、证据积累最多者之一。BDNF是神经营养因子家族中的一员,包括神经营养因子(nerve growth factor, NGF)、营养因子3(neurotrophin-3, NT3)和营养因子4(neurotrophin-4, NT4)等,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)发育、成熟中发挥重要作用,如神经元的分化和成熟、突触的形成和突触的可塑性等。人类BDNF在大脑很多区域均有丰富的表达,尤其在海马和大脑皮质,而这些区域与情绪调节有关。BDNF基因位于染色体11p13,内含子有超过100多个单核苷酸多态位点。BDNF基因有9个启动子,分别表达不同的BDNF转录子,但最终编码成相同的pre-pro-BDNF蛋白。这些不同的BDNF转录子存在于不同的脑区或特定的结构。BDNF mRNA的转录通过Ca²⁺由谷氨酸受体(N-Methyl-D-aspartate, NMDA)和电压门控Ca²⁺

通道调控^[15]。Pre-pro-BDNF蛋白在内质网中作为前体蛋白被首先合成,除去信号肽后转变为proBDNF(30 kDa);后进一步分裂为成熟的BDNF(mBDNF, 14 kDa)^[16]。体外培养海马神经元的研究表明,大多数的BDNF以proBDNF形式存在,而且是在细胞外转化为mBDNF,取决于酶切割proBDNF的有效性,包括组织型纤溶酶原激活物/纤维蛋白溶酶级联反应^[17]。目前认为,mBDNF通过与有酪氨酸激酶活性的full-length TrkB受体结合发挥神经营养因子的作用,而通过激活p75受体proBDNF可诱导细胞凋亡和减弱突触传递^[18,19]。很多研究表明BDNF与抑郁症发病及治疗机制有关^[5-7,20]。

2 ECT治疗MDD引起的BDNF的变化

2.1 MDD患者ECT治疗后BDNF水平的变化

国内外有较多的文献报道MDD患者ECT治疗后BDNF水平出现变化,大多数研究结果显示血清(serum BDNF, sBDNF)或血浆(plasma BDNF, pBDNF)BDNF水平增加。Zincir等^[3]对30例MDD患者及30例健康对照进行研究,发现ECT治疗后MDD患者的sBDNF水平显著提高。Haghighi等^[6]的研究发现,西酞普兰治疗后MDD患者的pBDNF水平明显上升,上升幅度与症状的改善相关;合并使用ECT治疗则出现更高幅度的pBDNF水平上升;该研究设置了药物对比,表明ECT单独有升高MDD患者pBDNF的作用。国内也有类似的研究结果,如张晓莉等^[21]、张玉梅等^[22]的研究表明ECT治疗MDD患者,不仅可以有效改善患者的症状,而且能显著提高患者的BDNF水平。Brunoni等^[7]的Meta分析包括单相情绪障碍、双相情绪障碍和精神性抑郁等不同的研究对象,考虑ECT电极放置方式和患者既往药物治疗等多方面的因素,结果发现ECT治疗后BDNF水平显著增加。最近的一项有关ECT治疗MDD患者BDNF水平变化的Meta分析检索1990~2016年之间的252篇文献,其中9项研究符合入选标准,结果显示MDD患者BDNF水平在ECT治疗后出现上升($P=0.006$)^[23]。所以近年来有学者提出MDD患者BDNF水平可以作为预测ECT治疗效果的生物学指标^[7,23,24]。

2.2 ECT治疗后BDNF通路的变化

ECT治疗MDD患者会出现BDNF水平的增加,这种蛋白水平的变化背后必然是更深层次的基因、信号转导等分子生物学因素的作用。MDD患者在体研究主要体现在BDNF基因多态性和基因甲基化研究。最近的一项有关BDNF和MDD的Meta分析结果显示,ECT会增加患者pBDNF或sBDNF水平,BDNF基因Val66Met多态性与ECT治疗效果相关^[25]。Kleimann等^[26]以11例MDD患者为研究对象,结果发现,ECT治疗后缓解的患者,其BDNF基因启动子平均甲基化率显著降低,尤其是启动子exon I;该实验间接反映ECT治疗有助于BDNF基因的重新活化和表达。有关ECT治疗抑郁症的BDNF通路研究更多的是动物研究。一般认为,神经传导和激素信号系统经常表现出一种由激动剂诱导的对其受体表达的向下调节,是一种自适应和脱敏的过程来维持体内平衡。BDNF表达的持续增加也被认为可诱发其受体TrkB表达的下调^[27]。Enomoto等^[28]的大鼠实

验研究发现,在多次电休克刺激(electroconvulsive seizure, ECS)治疗后,海马区均出现BDNF表达活跃;尽管配体诱导TrkB受体的下调,但海马BDNF/TrkB信号通路仍然被ECS治疗所激活。

3 ECT治疗MDD的BDNF相关机制的争议和可能出路

3.1 ECT治疗后BDNF水平变化的争议

虽然大部分研究均表明MDD患者血浆或血清BDNF水平会较健康对照组下降,ECT治疗会使下降的BDNF水平上升,但也有结果相左的研究报道。Freire等^[29]以99例MDD患者(ECT结合药物治疗31例,药物治疗68例)及100例健康对照者进行研究,结果发现ECT与药物治疗后,sBDNF水平差异无统计学意义;药物治疗组或ECT联合药物治疗组患者入院和出院时的sBDNF水平差异亦无统计学意义;治疗有效者sBDNF水平的变化同样没有统计学意义;但无论是在入院时还是出院时,MDD患者的BDNF水平低于健康对照组。Freire等^[30]的另一个研究也有类似的结论:ECT治疗后症状缓解者在入院时sBDNF水平较高,但在治疗过程中sBDNF无明显变化;ECT治疗后症状未获得缓解者在入院时sBDNF水平较低,而治疗后sBDNF上升到接近ECT治疗后症状缓解者水平。Rapinesi等^[31]、Allen等^[32]、Lin等^[33]的各自研究结果也都认为ECT治疗与BDNF水平变化不相关。

3.2 proBDNF的研究将进一步完善该机制

虽然多数研究结果均表明ECT治疗MDD患者后血浆或血清BDNF水平上升,但部分研究结果却得出相反的结论。这种矛盾的现象除了方法学即患者的选择、BDNF检测方法和时机等原因外,有学者在以往的研究基础上提出了新见解。Fernandes等^[34]认为,proBDNF可能比sBDNF在BDNF研究上更有潜力。现已证实,在人脑的大脑皮质、杏仁核、海马、基底核、小脑等区域均有proBDNF的存在,而且并非所有的proBDNF都转化为mBDNF;因而推测proBDNF或可有其独立的神经生理功能^[35]。有研究表明,proBDNF可降低海马锥体神经元的树突棘数量;另外一项海马神经元体外培养的研究发现,mBDNF可维持海马锥体神经元的存活;据此认为mBDNF与proBDNF共同影响神经细胞可塑性,其p75NTR信号通路可能与神经细胞功能相关^[35]。目前,ECT治疗与proBDNF的相关研究较少。Enomoto等^[28]的大鼠实验研究还发现,在10 d多次ECS治疗后,在背侧和腹侧海马区均发现较高的BDNF;相比之下,在这两个区域中,proBDNF的表达无显著变化。Zhang等^[36]的研究发现,proBDNF/mBDNF比值在ECT治疗MDD中的意义比单独的BDNF要大。

总之,近年来关于ECT治疗MDD机制的研究引起了越来越多学者的关注,BDNF的相关研究也是如此。目前大多数研究结果显示ECT治疗MDD后BDNF水平上升,提示BDNF及其相关通路可能是ECT治疗MDD的生物学机制之一。少数研究结果提示ECT并不能导致MDD患者BDNF水平的变化,这些实验结果的差异,提示关于ECT与BDNF的内在联系还知之

甚少。最近发展起来的proBDNF与ECT的研究还很少,虽然处于起步阶段,但该研究方向将进一步完善BDNF机制,是该机制的有益补充。相信随着研究的深入,有关机制会被进一步发现并证实,二者的内在联系会被更确切的证据所证实。

参考文献

- [1] Suijk DLS, Dols A, van Exel E, et al. Salivary cortisol as predictor for depression characteristics and remission in electroconvulsive therapy in older persons [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 29: 1-24.
- [2] Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, et al. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 320: 30-36.
- [3] Sartorius A, Demirakca T, Böhringer A, et al. Electroconvulsive therapy increases temporal gray matter volume and cortical thickness [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26: 506-517.
- [4] Bouckaert F, De winter F, Emsell L, et al. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study [J]. *Psychiatry Neurosci*, 2016, 41: 105-114.
- [5] Zincir SB, Bilgen AE, Zincir S, et al. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 104: 82-87.
- [6] Haghighi M, Salehi I, Erfani P, et al. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47: 908-915.
- [7] Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, et al. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15: 411-418.
- [8] D'Cunha C, Plakiotis C, O'Connor DW. Alfentanil anesthetic augmentation lengthens seizure duration in electroconvulsive therapy with older people [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 5:1-2.
- [9] Zhi-De Deng, McClintock SM, Lisanby SH. Brain network properties in depressed patients receiving seizure therapy: A graph theoretical analysis of peri-treatment resting EEG [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015: 2203-2206.
- [10] Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism [J]. *Can J Psychiatry*, 2011, 56: 13-18.
- [11] Okabe T, Sato C, Sakamoto A. Changes in neuropeptide Y gene expression in the spinal cord of chronic constrictive injury model rats after electroconvulsive stimulation [J]. *Biomed Res*, 2010, 31: 287-292.
- [12] Husain BF, Nanavaty IN, Marathe SV, et al. Hippocampal transcriptional and neurogenic changes evoked by combination yohimbine and imipramine treatment [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 61: 1-9.
- [13] Rotheneichner P, Lange S, O'Sullivan A, et al. Hippocampal neurogenesis and antidepressive therapy: shocking relations [J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 723915.
- [14] Luo J, Min S, Wei K, et al. Behavioral and molecular responses to electroconvulsive shock differ between genetic and environmental rat models of depression [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 226: 451-460.
- [15] Björkholm C, Monteggia LM. BDNF-a key transducer of antidepressant effects [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-79.
- [16] Greenberg Michael E, Xu Baoji, Lu Bai, et al. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 12764-12767.
- [17] Nagappan G, Zaitsev E, Senatorov VV, et al. Control of extracellular cleavage of ProBDNF by high frequency neuronal activity[J]. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A*, 2009, 106: 1267-1272.
- [18] Teng HK, Teng KK, Lee R, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 5455-5463.
- [19] Woo NH, Teng HK, Siao Chia-Jen, et al. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1069-1077.
- [20] 郭俊慧, 王高华, 朱志先, 等. 脑源性神经营养因子对重症抑郁及其认知功能障碍的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 526-528.
- [21] 张晓莉, 代中全, 范红. 抑郁症患者应用无抽搐电休克治疗对患者血清脑源性神经营养因子的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18: 22-24.
- [22] 张玉梅, 张志珺, 沙维伟, 等. 抑郁症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子水平变化及相关因素分析[J]. *中华精神科杂志*, 2009, 42: 210-214.
- [23] Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 83: 47-53.
- [24] Pinna M, Manchia M, Oppo R, et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy(ECT): a review [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 16:669: 32-42.
- [25] Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 8: 308.
- [26] Kleimann A, Kotsiari A, Sperling W, et al. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy[J]. *J Neural Transm*, 2015, 122: 925-928.
- [27] Xu B, Michalski B, Racine RJ, et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes [J]. *Neuroscience*, 2004, 126: 521-531.
- [28] Enomoto S, Shimizu K, Nibuya M, et al. Activated Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Rat Dorsal and Ventral Hippocampi Following 10-Day Electroconvulsive Seizure Treatment [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 660: 45-50.
- [29] Freire TFV, Rocha NS, Fleck MPA. Combining ECT with pharmacological treatment of depressed inpatients in a naturalistic study is not associated with serum BDNF level increase [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 76: 30-37.
- [30] Freire TFV, Fleck MPA, Rocha NS. Remission of depression following electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121: 263-269.
- [31] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Curto M, et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 227: 171-178.
- [32] Allen AP, Naughton M, Dowling J, et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT [J]. *J Affect Disord*, 2015, 186: 306-311.
- [33] Lin CH, Chen MC, Lee WK, et al. Electroconvulsive Therapy Improves Clinical Manifestation with Plasma BDNF Levels Unchanged in Treatment-Resistant Depression Patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2013, 68: 110-115.
- [34] Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 289.
- [35] 乔卉, 安书成, 徐畅. BDNF与抑郁症的研究现状及进展[J]. *生理科学进展*, 2011, 42: 195-200.
- [36] Zhang F, Luo J, Min S, et al. Propofol alleviates electroconvulsive shock-induced memory impairment by modulating proBDNF/mBDNF ratio in depressive rats [J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 43-50.

(本文编辑:王晶)