

·综述·

BDNF 信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用

窦姝慧¹,张博¹,黄树明¹,王睿²

作者单位

1. 黑龙江中医药大学中医药研究
院
哈尔滨 150040
2. 齐齐哈尔医学院医药科学研究
院
黑龙江
齐齐哈尔 161006
基金项目
国家自然科学基金
(No. 81873108);
黑龙江中医药大学基金(No. 2019
BJP02);
齐齐哈尔医学科学院基金(No. Q
MSI2020L-05)
收稿日期
2021-10-03
通讯作者
王睿
wrdoctor1975
@163.com

摘要 近年的研究发现在多种神经退行性疾病和情志障碍,如阿尔兹海默病、帕金森病、抑郁症等,都存在脑源性神经营养因子(BDNF)水平的异常。这提示 BDNF 信号紊乱参与这些疾病发生的病理过程,因此调节 BDNF 信号可能具有治疗此类病症的潜力。本文通过参考近几年国内外相关领域的研究论文,综述了 BDNF 在中枢神经系统中的产生和调节以及 BDNF 信号失调在神经退行性及情绪性疾病发病中的作用,并介绍了 BDNF 在这些疾病的临床应用。

关键词 脑源性神经营养因子;神经退行性疾病;情绪病;脑卒中

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210905

本文引用格式:窦姝慧,张博,黄树明,王睿. BDNF 信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(11): 640-644.

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是脑中神经营养蛋白家族的主要成员,最初是在猪脑脊液中分离纯化出的一种碱性蛋白^[1]。BDNF 在中枢神经系统(central nervous system, CNS)、内分泌系统、骨和软骨组织等广泛区域都有表达,但主要分布于 CNS 内,其中海马和皮质的含量最高。BDNF 对大脑活动有多种功能,如在学习、记忆、理解及损伤修复等方面有重要的促进作用^[2]。目前神经营养因子假说在神经退行性疾病、情绪疾病、脑卒中等精神神经疾病的研究中被广泛接受。BDNF 能预防神经元损伤,修复受损神经元、增加突触可塑性、促进神经发生。本文就 BDNF 在 CNS 退行性疾病和情志障碍的发病以及卒中后脑损伤及恢复过程中的作用进行综述,并对 BDNF 的临床应用研究现状及前景进行简要分析。

1 CNS BDNF 的产生及其生理功能

1.1 BDNF 的分子结构、产生及修饰

BDNF 基因定位于第 11 号染色体 p13~14 区,全长 70 kb。该基因由 5' 端 11 个外显子和 9 个特定用于组织和脑区的功能启动子组成^[3]。BDNF 分子单体是由 119 氨基酸残基组成的分泌型多肽,蛋白等电点为 9.99,相对分子质量为 3.5×10^3 ,主要由 β 折叠和无规则卷曲二级结构组成,含有 3 个二硫键。

BDNF 在体内有两种存在形式:前体 BDNF (pro-BDNF)和成熟的 BDNF (m-BDNF),早期研究认为只有 m-BDNF 具有生物活性。BDNF 的基因先转录翻译成 pro-BDNF,在高尔基体和内质网中被丝氨酸蛋白酶裂解成为 m-BDNF 蛋白被分泌到细胞外发挥生物学功能,pro-BDNF 作为中间物质不发挥生物学功能。然而近来的研究认为 pro-BDNF 不仅可以作为 BDNF 的前体形式存在,本身也可由神经元突触直接分泌到细胞外,发挥其多种生物学效应^[4]。目前关于 pro-BDNF 的生物活性仍有争议,但可以确定的是 m-BDNF 在维护神经系统生理功能中起重要

作用。在神经元细胞中的 pro-BDNF 和 m-BDNF 均在细胞膜去极化后释放。BDNF 的不同形态之间保持着动态平衡,pro-BDNF 与 m-BDNF 的比值在脑发育的特定阶段和区域之间存在差异。虽然早期有较高浓度的 pro-BDNF,但是在成熟期 m-BDNF 更占优势。因此,早期发育过程中 pro-BDNF 与 m-BDNF 的比值被认为是调节脑功能的重要因素,而 m-BDNF 则在成熟后在神经保护和突触可塑性等过程中发挥重要作用^[5-7]。

不仅是神经元,神经胶质细胞也产生 BDNF。星形胶质细胞释放的多种神经营养因子中就包括 BDNF,具有神经元保护及促进神经再生的作用^[8]。小神经胶质细胞也是 BDNF 的另一个来源,星形胶质细胞不仅自身表达 BDNF,还可通过释放细胞因子促进小胶质细胞表达 BDNF,诱导其转型,调节其功能^[9]。许多病理情况下,神经胶质细胞来源的 BDNF 参与疾病的恢复和损伤的修复。

1.2 BDNF 信号的作用

BDNF 有两种结合受体,即高亲和性受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB)和低亲和性神经营养因子受体(p75 nerve growth factor receptor, p75 NTR)。BDNF 与 TrkB 受体结合,诱导受体二聚化和细胞内酪氨酸残基自磷酸化,TrkB 磷酸化后主要通过调节磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ)/蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)这三种途径,激活下游信号瀑布,促进神经发生和神经元生长存活、增加突触可塑性、发挥神经营养作用。而 BDNF 与 p75NTR 亲和力较低,p75NTR 被激活后可能参与诱导某些细胞凋亡及病理状态下的损伤过程。研究发现,脑中 p75NTR 的表达增加可降低 BDNF 的作用,在某些脑功能衰退的病理情况下,p75NTR 的表达显著升高,这提示当 p75NTR

高表达时BDNF被占领,对TrkB产生竞争性抑制,使其无法发挥作用而造成损伤^[10]。此外,BDNF对神经胶质细胞也具有调节作用,影响其分化、成熟及分泌等功能以维持其在神经系统中的支持及保护作用。比如BDNF可通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)转导通路促进星形胶质细胞增殖^[11],而星形胶质细胞对神经元有重要的支持作用。

相反,BDNF信号异常会导致神经系统发生形态改变或功能障碍。BDNF最常见的结构变异是Val66Met,即在第66密码子处的一个缬氨酸(Val)被甲硫氨酸(Met)所替代,Val66Met会影响到BDNF在细胞内的分化和转运而导致其释放减少^[12]。其后果包括突触间隙的空间构象及神经元生长形态的改变,导致神经结构的退化以及突触可塑性受损。BDNF分泌减少可开启某些神经退行性疾病发展中至关重要的特征性过程,及与情景认知和记忆障碍、抑郁风险增加、焦虑发展相关的过程^[13,14]。

2 BDNF与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类慢性的不可逆的神经系统疾病,以神经元发生退行性病变为病理基础,发病部位出现神经元凋亡,病程较长,发病人群趋向老龄化。其包括阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等。研究证明BDNF的水平与神经退行性疾病的发病有关,而BDNF不仅能保护神经元使其免受损伤,还能修复受损神经元,提示可用于神经退行性疾病的治疗。

2.1 BDNF与AD

AD是一种进程缓慢的神经退行性疾病,为最常见的痴呆类型。其病理特点是由 β 淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)在脑神经细胞外蓄积而成的老年斑和神经细胞内 τ 蛋白过磷酸化产生的神经纤维缠结以及神经元的消失^[15]。其临床症状是一个缓慢的进行性过程,AD患者会逐渐出现学习和记忆能力下降,并最终发展为行为障碍和人格缺陷^[16]。BDNF具有增强突触可塑性的作用,这与学习能力和记忆形成及存储有着密不可分的关系。研究证实AD患者脑内BDNF水平改变,Buchman等^[17]对535例老年参与者进行逐年认知评估,并追踪到死亡后进行脑内BDNF的水平测定,发现生前认知能力的衰退速度与脑内BDNF表达水平负相关,而且进一步分析表明,AD病理学与认知衰退率的关系因BDNF表达而异。Rex等发现^[18]在AD患者中,BDNF及其受体(TrkB)随着年龄的增长而受损。同时还表明,A β 在体内外均危害BDNF的产生及其信号通路。另一方面,动物实验也表明BDNF可以促进脑损伤的恢复,Choi等^[19]通过迷宫测试证实BDNF转基因可以改善动物脑损伤后的学习记忆能力。最近有研究显示运动可以在一定程度上改善AD^[20],体育训练可以激活人体潜在的神经保护机制,促进包括血管生成、神经突触和神经元新生及刺激神经营养因子分泌等。急、慢性运动均有助于BDNF水平的增加^[21]。因此可以推测,运动可以增加BDNF水平,进而影响AD相关的病理进程。综上,BDNF

具有神经保护作用,能减少A β 对神经元的毒性,并能增强学习记忆能力,BDNF的应用可以作为防治AD的一种手段。

2.2 BDNF与PD

PD是一种常见的神经系统变性疾病,继AD的第二大神经退行性疾病,其主要的病理改变是中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡,由此而引起纹状体DA含量显著减少而致病。临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍。研究发现,BDNF能够支持多巴胺神经元的生存和分化,还可以防止多巴胺神经元的死亡。为了证实BDNF对人脑中的多巴胺神经元是否有确切的保护作用,Levivier等^[22]利用基因工程的PD大鼠模型研究发现,向脑内移植产生BDNF的成纤维细胞可以防止成年大鼠脑中DA神经元退化,这为利用基因疗法和BDNF等神经营养因子治疗PD神经退化提供了直接证据。

2.3 BDNF与HD

HD又名慢性进行性舞蹈病,是一种缓慢发病的遗传性神经退化疾病,在人群中发病率为万分之一左右。HD是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,主要病因为患者第四号染色体上的亨廷顿(Huntingtin, HTT)基因发生变异,产生了突变的亨廷顿蛋白。HTT在神经元中广泛表达,HTT在纹状体细胞中是一种抗凋亡蛋白,能阻止胱天蛋白酶激活。在中枢神经的细胞中,HTT的表达能保护它们免受致命刺激伤害。但是该蛋白质在细胞内代谢障碍会过度聚集形成大的分子团,从而影响神经细胞的正常功能导致HD的发生。在患者脑内突变的HTT在神经元过度表达,尤其以损伤纹状体内的神经元为主^[23-26]。Yu等^[27]的研究表明,HTT的小片段聚集过程中产生的毒性可导致神经元死亡,与此同时纹状体BDNF的表达也随之下降,这是因为大脑皮质产生BDNF后转运至纹状体,而HTT突变后BDNF的表达量减少,纹状体的BDNF水平也随之减少,提示BDNF信号参与HD的发生和发展,而调节BDNF信号可能具有治疗HD的潜力。

3 BDNF与情绪性疾病

情绪障碍又称情绪病,情绪障碍分为单向情绪障碍和双向情绪障碍。单向情绪障碍包括抑郁症、焦虑症、自闭症等。双向情绪障碍是指包含两种情绪的失常,如躁狂抑郁症。情绪病的成因多种多样,可分为外因和内因。家庭变故、工作失利、婚姻破裂等视为外因,脑内化学递质失调、情绪及神经生理功能受到影响也会诱发情绪病。BDNF在各类情绪病中的作用相似又略有不同,本文着重就BDNF对单向情绪障碍的抑郁症和焦虑症的作用,以及对双向情绪障碍的作用进行讨论。

3.1 BDNF与抑郁症

抑郁症是最常见的心境障碍,以显著而持久的心境低落为主要临床特征。尽管现在临床上治疗抑郁症的疗法众多,但其疗效有限,仅有三分之一的患者在一线治疗中疗效显著。证据表明,在抑郁症发病患者脑区炎症起着一定的作用,抗炎药物可以改善炎症相关抑郁症患者的抑郁症状。从这一角度出发,研

究者们讨论了外源性 BDNF 对抑郁症的改善作用,将 BDNF 输入习得性无助模型小鼠中脑,在行为学实验中验证了 BDNF 起到抗抑郁的作用,在给予 TrkB 抑制剂后抗抑郁作用消失^[28,29]。Saarelainen 等^[30]的研究证实了内源性 BDNF 的作用,在给予抗抑郁药物后,促进脑中 BDNF 的释放,同时诱导 BDNF-TrkB 信号转导。在临床治疗中,使用 5 羟色胺受体 4 (5-HT4) 受体激动剂治疗抑郁症动物模型 3 d 后,动物海马 BDNF 水平升高,海马齿状回神经发生增强,而在敲除 BDNF 基因后 5-HT4 受体激动剂的治疗效果有所下降,说明 BDNF 是抗抑郁药物发挥药效的重要组成部分,同时 BDNF-TrkB 通路改变会引起神经发生减少,表明 BDNF-TrkB 信号在抑郁症的病理生理学和抗抑郁药的治疗机制中起关键作用^[29]。吴红芳等^[31]在检测大鼠海马星形胶质细胞 BDNF 水平后推测慢性应激刺激后星形胶质细胞有可能发生凋亡,从而导致其分泌的 BDNF 减少,同时星形胶质细胞上的 TrkB 受体也减少,致使 BDNF 及其下游效应受到影响,最终导致抑郁的发生。Hayley 等^[32]的研究显示,有自杀倾向的抑郁症患者脑内 BDNF 水平较无自杀倾向患者低,提示 BDNF 水平可能与抑郁症的严重程度有关,抑郁症状越严重,脑内 BDNF 水平越低。5 羟色胺 (5-HT) 的生产和释放不平衡被认为是重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 的主要成因,5-HT 除作为神经递质进行细胞间信息交流外,还促使脑内 BDNF 的产生,也就是说在 MDD 中 BDNF 的水平至关重要。Kuhlmann 等^[33]发现血清 BDNF 水平可作为评估抑郁症状严重程度的指标。虽然众多研究表明 BDNF 与抑郁症密切相关,但关于 BDNF 水平与抑郁的严重程度、缓解和复发的关系,以及抗抑郁药对 BDNF 的作用与增强表达,长期抗抑郁治疗的维持及理想的 BDNF 水平测量等问题,还有待新的探索。

3.2 BDNF 与焦虑症

焦虑症 (anxiety), 又称为焦虑性神经症,是神经症这一大类疾病中最常见的一种,以焦虑情绪体验为主要特征。有学者认为此病是脑内生理生化异常的器质性疾病,特别是源于边缘系统 (杏核、海马)、下丘脑及额叶皮质的病变^[34],还与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴和自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 的激活改变激素水平有关^[35]。大约 30% 的焦虑相关疾病的风险可以归因于遗传。而 BDNF 是其中研究最广泛的。BDNF 基因中一个常见的单核苷酸多态 Val66Met 与脑内 BDNF 的释放和记忆的改变有关。Andreas 等^[36]通过给予 70 例受试者有条件刺激和无条件刺激发现 Met 基因携带者更易患情感和焦虑障碍。Chen 等^[37]研究发现,与野生小鼠相比,BDNFMet 小鼠记忆受损,并且由于齿状回树突形状的改变导致海马体积缩小,证实 BDNF 信号减少可导致海马形态及功能的损伤,而这些改变可能增加了焦虑相关行为。可见,BDNF 基因的 Val66Met 多态性影响海马的结构和功能^[38]。虽然目前关于这些基因和焦虑的关系尚没有确切的统一的解释,但关于 BDNF Val66Met 的发现仍有望针对这些基因研发出治疗焦虑症的有效药物。

3.3 BDNF 与双向情绪障碍

双向情绪障碍通常被简称为双相障碍 (bipolar disorder, BD), 是一种反复性发作的既有躁狂发作也有抑郁发作的心境障碍。在以往的临床实践中,对 BD 的诊断都是通过谈话以及行为观察做出的,缺乏客观的生物学验证。Mora 等^[39]发现 BD 患者血清中 BDNF 比健康对照组 BDNF 水平低,而炎症及氧化应激指标并无明显差别。研究表明,BDNF 的水平与 BD 患者的病程呈负相关,与早期阶段 (发病 3 年内) 相比,长期 BD 患者 (持续发病 10 年或以上) 的血清 BDNF 水平显著降低^[40],这提示 BDNF 可能参与 BD 的发病,并且将来随着研究的深入,血清 BDNF 水平或许可成为划分 BD 疾病进程的一个标志。

4 BDNF 与脑卒中后脑损伤

脑卒中是一种急性的脑血管疾病。是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病。研究发现,脑卒中后会出现海马神经异常重塑,神经发生减少和神经细胞凋亡,损伤神经元加剧抑郁的风险。BDNF 与突触可塑性和学习记忆相关,理论上 BDNF 的水平升高能促进脑卒中后损伤的恢复^[41]。林荫等^[42]对卒中后患者血清 BDNF 水平与病情严重程度相关性进行了分析,把受试者分为病患组 and 对照组进行抑郁和神经功能缺损评分测定,结果显示病患组的血清 BDNF 水平低于对照组,抑郁及神经功能缺损评分高于对照组,随着患者的病情加重,血清 BDNF 水平也呈下降趋势。张丽等^[43]通过对脑卒中患者实施运动疗法,发现运动疗法组的 BDNF 水平高于对照组,且 BDNF 水平较高的运动疗法组患者其神经缺损的恢复程度较高,证明了运动有助于恢复脑卒中患者血清中 BDNF 水平,同时 BDNF 能修复脑卒中后神经元损伤。此外,研究发现外源性 BDNF 可减少局部缺血导致的梗死面积,保护神经元延迟神经元死亡^[44]。BDNF 通过增加神经元可塑性,提高乙酰胆碱酶的活性,从而改善认知功能。并且 BDNF 能够支持营养 5-HT 神经元与 DA 神经元的发育分化以及生长再生,促进神经递质的生成与释放,改善神经功能^[45]。同时卒中后脑损伤能触发 BDNF 的表达,作为神经保护反应的一部分^[46]。这证明 BDNF 具有治疗卒中后脑损伤的潜力。

5 BDNF 在临床中的应用

大量研究表明 BDNF 在促进轴突再生、保持突触强度、在许多神经退行性疾病模型中可防止神经元丢失、在急性 CNS 损伤时可促进神经元的再分化等方面具有治疗潜力。虽然大量的临床前研究为 BDNF 的治疗潜能提供了证据,但将这一工作应用到临床一直存在困难。Benraiss 等^[47]利用腺相关病毒载体 (adeno-associated virus, AAV) 在纹状体神经元表达 BDNF,在 HD 小鼠模型中证明 AAV 传递 BDNF 诱导的神经发生并促进神经元存活得更久。尽管取得了这一成功,但由于宿主对病毒的免疫原性和生物分布有限,AAV 在临床上的使用仍存困难。另外,BDNF 半衰期极短,严重限制了重组蛋白的有效性,重组蛋白的使用充满了蛋白质降解、免疫应答、无法大量穿越血脑屏障等问题。所以目前 BDNF 面对的最大挑战是有效地给药。目前

在临床前研究中试探了多种给药方法,主要有:①脑血管内灌注或脑内注射给药;②病毒基因治疗的给药途径;③脂质体包裹药物;④单克隆抗体偶联药物进行静脉给药等。但每一种方式都有其缺陷,目前为止在临床上仍缺乏一种安全有效的给药方式。

6 展望与小结

大量的不断增长的研究证明,BDNF涉及众多中枢神经系统的生理及病理过程。BDNF参与控制神经元和胶质细胞的发育及凋亡,参与对记忆和认知至关重要的突触结构及功能的可塑性的调节和维持,同时BDNF也参与多种神经退行性疾病、情绪障碍及卒中后脑损伤的病理及恢复过程。但目前对BDNF在CNS疾病中作用及机制的认识并不深入,许多方面需要进一步的研究。如在生理情况下BDNF如何介导CNS结构和功能可塑性?在急性脑损伤(如脑卒中或脑外伤)及其恢复期,BDNF的产生及其神经保护作用以及对神经胶质细胞功能调节的具体机制如何?在慢性缺血性脑损伤(如慢性低灌注)及神经退行性疾病(如AD、PD)的病理过程中BDNF的产生及保护作用如何变化?另一方面,在临床应用上患者脑内BDNF水平测定方法的确立与完善;发病过程中外周及中枢BDNF水平的临床意义的界定;如何使外源性BDNF高效地透过血脑屏障并准确到达病变位置等都有待进一步探究。总之,BDNF及其下游信号在正常情况及许多神经疾病病理状态下发挥重要作用,其详细机制及应用都需在未来的研究中加以阐明。

本文探讨了BDNF信号失调在CNS疾病发病中的作用,为相关CNS疾病发病机制的探索及临床诊疗提供了新的理论参考。相信随着临床应用方法研究的不断深入,BDNF将成为未来治疗这些疾病的有效切入点。

参考文献

- [1] 李云娇. 脑源性神经营养因子对神经退行性和精神类疾病潜在的治疗作用[J]. 中国医药导报, 2015, 12: 45-49.
- [2] 马伟龙. 运动促进人体健康的生理机制研究综述: 基于BDNF的视角[J]. 体育科技文献通报, 2021, 29: 188-190.
- [3] Cattaneo A, Cattane N, Begni V, et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6: 958.
- [4] Nagappan G, Zaitsev E, Senatorov VV Jr., 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.
- [5] Lee R, Kermani P, Teng KK, et al. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins[J]. Science, 2001, 294: 1945-1948.
- [6] Gray K, Ellis V. Activation of pro-BDNF by the pericellular serine protease plasmin[J]. FEBS Lett, 2008, 582: 907-910.
- [7] Bergami M, Santi S, Formaggio E, et al. Uptake and recycling of pro-BDNF for transmitter-induced secretion by cortical astrocytes[J]. J Cell Biol, 2008, 183: 213-221.
- [8] Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities[J]. Transl Psychiatry, 2013, 3: 253.
- [9] Louveau A, Nèrrière-Daguin V, Vanhove B, et al. Targeting the CD80/CD86 costimulatory pathway with CTLA4-Ig directs microglia toward a repair phenotype and promotes axonal outgrowth[J]. Glia, 2015, 63: 2298-2312.
- [10] Brito V, Puigdemívol M, Giral A, et al. Imbalance of p75(NTR)/TrkB protein expression in Huntington's disease: implication for neuroprotective

- therapies[J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e595.
- [11] 蒋常文, 陈森洲, 李鸿文, 等. BDNF对星形胶质细胞的作用及ERK信号转导的影响[C]. 武汉: 中国科协年会, 2007.
- [12] Bath KG, Jing DQ, Dincheva I, et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37: 1297-1304.
- [13] Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction[J]. Handb Exp Pharmacol, 2014, 220: 223-250.
- [14] Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, et al. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor[J]. Phys Ther, 2013, 93: 1707-1716.
- [15] Eyileten C, Sharif L, Wicik Z, et al. The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58: 329-347.
- [16] Keifer J, Zheng Z, Ambigapathy G. A MicroRNA-BDNF Negative Feedback Signaling Loop in Brain: Implications for Alzheimer's Disease[J]. Microna, 2015, 4: 101-108.
- [17] Buchman AS, Yu L, Boyle PA, et al. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults[J]. Neurology, 2016, 86: 735-741.
- [18] Rex CS, Lauterborn JC, Lin CY, et al. Restoration of long-term potentiation in middle-aged hippocampus after induction of brain-derived neurotrophic factor[J]. J Neurophysiol, 2006, 96: 677-685.
- [19] Choi SH, Bylykbashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. Science, 2018, 361.
- [20] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons[J]. Arch Neurol, 2001, 58: 498-504.
- [21] Etnier JL, Wideman L, Labban JD, et al. The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)[J]. J Sport Exerc Psychol, 2016, 38: 331-340.
- [22] Levivier M, Przedborski S, Bencsics C, et al. Intrastriatal implantation of fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevents degeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 1995, 15: 7810-7820.
- [23] Walker FO. Huntington's disease[J]. Lancet, 2007, 369: 218-228.
- [24] Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10: 204-216.
- [25] Saudou F, Humbert S. The Biology of Huntingtin[J]. Neuron, 2016, 89: 910-926.
- [26] Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, et al. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7.
- [27] Yu C, Li CH, Chen S, et al. Decreased BDNF Release in Cortical Neurons of a Knock-in Mouse Model of Huntington's Disease[J]. Sci Rep, 2018, 8: 16976.
- [28] Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, et al. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1997, 56: 131-137.
- [29] Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. J Neurosci, 2002, 22: 3251-3261.
- [30] Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects[J]. J Neurosci, 2003, 23: 349-357.
- [31] 吴红芳. BDNF在CUMS应激大鼠海马星形胶质细胞中的表达 [硕士]. 华北理工大学, 2018.
- [32] Hayley S, Du L, Litteljohn D, et al. Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide[J]. Neurosci Lett, 2015, 600: 12-16.
- [33] Kuhlmann SL, Tschorn M, Arolt V, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and stability of depressive symptoms in coronary heart

disease patients: A prospective study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 77: 196-202.

[34] 李军, 罗忠金, 张吉翔. 脑源性神经营养因子突变与焦虑[J]. *生命的化学*, 2008, 28: 217-219.

[35] Łoś K, Waszkiewicz N. Biological Markers in Anxiety Disorders[J]. *J Clin Med*, 2021, 10.

[36] Mühlberger A, Andreatta M, Ewald H, et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 1187-1195.

[37] Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior[J]. *Science*, 2006, 314: 140-143.

[38] Lissek S, Bradford DE, Alvarez RP, et al. Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9: 1134-1142.

[39] Mora E, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 60: 97-107.

[40] 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: 447-458.

[41] Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 340: 94-101.

[42] 林荫, 罗海东, 刘向来, 等. 卒中后抑郁患者血清BDNF水平变化的临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18: 39-43.

[43] 张丽, 巩晓英, 王纪恒. 运动疗法对卒中患者脑源性神经营养因子及神经功能缺损程度的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 471-472.

[44] Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, et al. BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model[J]. *Mol Ther*, 2004, 9: 189-197.

[45] 冯琬, 杨耀军. 针灸辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子、神经递质的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23: 2010-2013.

[46] Kokaia Z, Andsberg G, Yan Q, et al. Rapid alterations of BDNF protein levels in the rat brain after focal ischemia: evidence for increased synthesis and anterograde axonal transport[J]. *Exp Neurol*, 1998, 154: 289-301.

[47] Benraiss A, Toner MJ, Xu Q, et al. Sustained mobilization of endogenous neural progenitors delays disease progression in a transgenic model of Huntington's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 787-799.

(本文编辑:王晶)

(上接第 631 页)

impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18003.

[2] Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of vascular dementia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 1542-1549.

[3] Veluw SJ, van. Shih AY, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 730-740.

[4] Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, et al. Cerebellar microbleed distribution patterns and cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2019, 50: 1727-1733.

[5] Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease[J]. *Neurology*, 2017, 88: 2162-2168.

[6] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识[J]. *中国临床医生*, 2014, 90: 84.

[7] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. *Neurology*, 2009, 73: 1759-1766.

[8] Salvadori E, Brambilla M, Cova I, et al. Cognitive evaluation in cerebral small vessel disease: towards an evidence-based identification of the reference standards. Part 1. A systematic review and qualitative data synthesis[J]. *Neurol*, 2021, 268: 4563-4572.

[9] Telgte AT, Leijssen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 387-398.

[10] 康健捷, 黎春镛, 杨红军, 等. 腔隙性脑梗死合并脑微出血的危险因素及影像学特征研究[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38: 2060-2064.

[11] Mendes A, Noblet V, Mondino M, et al. Association of cerebral microbleeds with cerebrospinal fluid Alzheimer-biomarkers and clinical symptoms in early dementia with Lewy bodies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36: 851-857.

[12] Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 3119-3125.

[13] Arvanitakis Z, Capuano AW, Lamar M, et al. Late-life blood pressure association with cerebrovascular and Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2018, 91: e517-e525.

[14] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study[J]. *Neurology*, 2012, 78: 326.

[15] Fan H, Zhang W, Huang Y, et al. Risk factors for cerebral microbleeds

and its effect on cognitive function in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2011, 8: 125-129.

[16] Qian YJ, Zheng K, Wang H, et al. Cerebral microbleeds and their influence on cognitive impairment in Dialysis patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15: 85-95.

[17] Zhang M, Gao J, Xie B. Evaluation of the Cognitive Performance of Hypertensive Patients with Silent Cerebrovascular Lesions[J]. *Vis Exp*, 2021, 23: 170.

[18] Qian Y, Zheng K, Wang H, et al. Cerebral microbleeds and their influence on cognitive impairment in Dialysis patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15: 85-95.

[19] Van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, et al. Poorer cognitive performance in elderly suffering from cerebral microbleeds[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012, 156: A4813.

[20] Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, et al. Executive Dysfunction in Patients with Putaminal Hemorrhage[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 1978.

[21] Karussis D, Leker RR, Abramsky O. Cognitive dysfunction following thalamic stroke: a study of 16 cases and review of the literature[J]. *Neurol Sci*, 2000, 172: 25.

[22] Vik A, Hodneland E, Haász J, et al. Fractional anisotropy shows differential reduction in frontal-subcortical fiber bundles-A longitudinal MRI study of 76 middle-aged and older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 15: 81.

[23] Fernández-Andújar M, Soriano-Raya JJ, Miralbell J, et al. Thalamic diffusion differences related to cognitive function in white matter lesions[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35: 1103.

[24] Gregoire SM, Smith K, Sokolovsky N, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for cognitive decline: A 6-year follow-up study of stroke clinic patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29: 288.

[25] Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33: 430-435.

[26] 湛彦强, 许峰, 邢变枝, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 65-71.

[27] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92: 1146-1156.

[28] Aeschbacher S, Blum S, Meyre PB, et al. Blood Pressure and Brain Lesions in Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Hypertension*, 2021, 77: 662-671.

(本文编辑:王晶)