

BDNF 与抑郁症患者认知功能障碍相关性的研究进展

朱雯娣(综述) 赵中(审校)

【中图分类号】 R749.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0341-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.029

抑郁症(depression)是一种常见的心境情感障碍性疾病。据世界卫生组织(WHO)统计,全球抑郁症的发病率约为11%,每年因抑郁症自杀死亡的人数估计高达100万,而我国抑郁症的发病率在5%以上^[1-2]。该病表现为持续而显著的情绪低落、兴趣丧失、负性思维,且普遍存在不同程度的感知、记忆、学习、执行等方面的认知功能障碍。佛罗里达州立大学认知心理研究院将其分为早发性抑郁症(EOD)和晚发性抑郁症(LOD)两种,前者常表现出更严重的抑郁症的症状,而后者则倾向于提示认知功能和神经影像系统的变化^[3]。目前对于该病的病因及发病机制尚无定论,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)作为神经营养因子家族的重要成员,可能参与了抑郁症的某些病理生理过程。近年来,国内外关于 BDNF 与抑郁症及其认知功能障碍方面的相关性研究较多,本研究将从 BDNF、抑郁症、认知功能障碍之间的两两关系方面进行简要综述。

1 抑郁症患者存在认知功能障碍

认知功能是指机体涉及学习、记忆及思维判断有关的大脑高级智能加工过程,认知的基础是大脑皮层功能正常,任何引起大脑结构和功能异常的因素均可导致认知损害。大量研究表明,抑郁症患者存在着不同程度上的认知功能障碍,表现为精神运动速度、工作记忆能力、执行控制功能等方面的神经心理缺陷^[4-5]。其中,老年抑郁更易发展为某种形式的痴呆,其认知损害主要表现为全脑功能的受损^[6]。

认知功能障碍是抑郁症患者的一个核心症状,近年来随着静息态功能磁共振成像(RestingState functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI)等影像学技术的发展^[7],我们越来越多地发现抑郁症患者认知功能的改变可能与相应脑区结构网络及功能连接存在异常有关。相关研究显示,抑郁症患者前额叶皮质、海马、杏仁核、纹状体等认知功能相关性脑区存在着神经细胞体积下降、胶质细胞和突触数量减少等损伤。Travis 等通过 MRI 显像发现抑郁症患者海马脚和齿状回等关键部位发生细胞容积减少、萎缩或坏死,这点在重度抑郁障碍(major depression disorder, MDD)的患者中更为明显^[8]。Must 等通过威斯康星卡片分类测验(WCST)和爱

荷华赌博试验(IGT)来评估抑郁症患者的前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)功能, WCST 考察认知转移能力,而 IGT 考察对决策奖惩效应的敏感性。在这两项测试中抑郁症患者都出现明显的扣分项,结果表明包括背外侧区和腹内侧区在内的 PFC 区域可能参与抑郁症患者认知损害的过程^[9]。此外,有学者认为抑郁症的发生与患者体内皮质醇、儿茶酚胺系统功能异常相关,间接导致大脑觉醒和中枢启动状态低下,进而表现为认知损害^[10]。

2 BDNF 与抑郁症的相关性研究

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的重要成员,它作为中枢神经系统中广泛表达的一种内源性蛋白质分子,主要通过与相应受体酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase B, TrkB)结合,在脑内和外周血清均有分布,对胚胎神经元的生长、发育、诱导分化及突触连接具有调节功能,在神经网络的形成中发挥着重要作用^[11]。同时,它也参与了活性依赖的神经元可塑性,包括损伤后再生修复及保护,尤其是对认知功能相关的前额叶、海马等部位的保护^[12-13]。

目前关于 BDNF 与抑郁症之间关系的研究越来越多。近年来,随着神经生物学的发展,神经营养因子假说^[14]受到了学界普遍认可,该假说指出抑郁症的发生与神经网络的功能障碍相关,相应脑区常出现 BDNF 的表达降低或功能下调。动物实验表明,精神压力会使正常大鼠海马 BDNF 的表达或活性降低,影响大鼠记忆和功能活动^[12]。该实验通过束缚应激、电击足底、强迫游泳、早期母爱剥夺等方式建立的动物模型,经过蛋氨酸转染 BDNF 的神经元表现出低水平的去极化诱导分泌,这也是对神经营养因子假说的有了论证。相关临床研究也证实, BDNF 在抑郁症患者脑中也发生了类似的变化。Birkenhager 等招募了 42 例未经治疗的抑郁症患者并设立对照组,通过汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估参与者抑郁症的严重程度,通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定了他们血浆 BDNF 样本,分析结果并指出抑郁症患者血清 BDNF 水平显著降低(与正常对照组相比),但无 BDNF 与抑郁症严重程度(HAMD 得分)相关性的依据^[15]。但有其他学者的研究支持, BDNF 水平与抑郁症状的严重程度和持续时间呈负相关,即病程越长、HAMD 量表得分越高、症状越严重的抑郁症患者, BDNF 水平降低地越明显^[16]。Lee 等临床药物研究发现,未经治疗的 MDD 患者血浆 BDNF 水平下降,而至少 4 周的抗抑郁药治疗可使 BDNF 水平恢复至正常值,进一步证明了抑郁症的发生与受损

基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会基金项目(基金号为 H201651);苏州市卫生和计划生育委员会基金项目(基金号为 sys201650)

作者单位:215000 江苏省苏州市南京医科大学附属苏州医院神经内科[朱雯娣 赵中(通信作者)]

的神经元可塑性密切相关,而抗抑郁药可能通过提高 BDNF 水平及神经元可塑性,进而改善抑郁症状。因此,血清 BDNF 或许可以作为外周标志物来预测抗抑郁药物的治疗反应^[12,17]。这点在对抑郁症自杀患者的尸检研究中同样显示,对于死前曾接受过抗抑郁药治疗的患者相比于未接受治疗者来说,齿状回、室上区、海马等区域内 BDNF 活性增高,但明显低于正常人。

然而,有的研究却与上述结果刚好相反。一项针对 BDNF 基因多态性与抑郁症基因的基础研究中学者从网络图书馆进行了系统的文献检索,通过 meta 分析并没有得出 BDNF 与抑郁症关联的证据,由于此研究纳入分析的文章数量不多,因此有赖于更多文献的考证^[18]。Barbosa 等研究发现长期双相情感障碍患者在抑郁期通过 ELISA 法测定其血浆 BDNF 水平无下降,反而明显升高^[19],这可能与病程较长的抑郁症患者体内 BDNF 水平发生代偿性升高有关。在经过抗抑郁治疗后 Jevtovic 等发现抑郁症状的改善和血清 BDNF 水平的升高相互独立,这可能由于研究主要针对的是患者的临床症状的变化,治疗后的患者抑郁焦虑情绪可有明显改善,但 BDNF 升高的表现形式有多种多样,故而两者的改变并不同步^[20]。此外,其他学者认为血浆 BDNF 水平与人格特质相关,低血浆 BDNF 水平的男性在抑郁相关测评中得分越低,越表现出更强的外向性格特征与责任感^[21]。

3 BDNF 与其认知功能的关系

目前 BDNF 与抑郁症之间的相关关系已有大量研究,但其与认知功能相关关系的研究相对较少,且存在一定的争议。Je 等研究发现,血清 BDNF 水平可能通过改变神经突触的可塑性而参与对认知功能的影响^[13]。在此基础上 Cardoner 等通过 SNP 法(SNPlex)进行 BDNF 基因多态性的检测,结合三维磁共振成像(Three-dimensional magnetic resonance imaging)评估,发现 BDNF Val66Met 基因多态性与抑郁症患者大脑海马的灰质体积相关,并且可影响轻度认知损害患者的执行功能,而执行功能是认知功能的重要组成部分^[22]。国内学者吉峰采用多聚酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法对 BDNF 基因多态性进行检测所得到的研究结果与上述一致。这些发现在不同程度上提示了 BDNF 与抑郁症患者认知功能障碍存在某种联系。

但也有研究显示,BDNF 水平及其基因多态性与其认知损害是相互独立的,Zhang 等关于老鼠抑郁模型的研究证实了这一点,该研究采用被动回避试验评价大鼠学习记忆能力,结果显示与对照组相比抑郁组存在明显被动回避缺陷,但正常对照组和抑郁组之间 BDNF 表达无显著性差异,提示海马 BDNF 水平不能反映认知功能障碍程度^[23]。Dols 等在对 378 例老年抑郁症患者 BDNF 水平和认知功能的前瞻性研究中同样发现,老年抑郁症患者在信息处理速度、情景记忆、整体和细节的把控等方面的能力与血浆脑源性神经营养因子水平无关,但 BDNF 是对神经元的存活和运作仍是必不可少的^[24]。这些研究提示抑郁症状可能以其他的方式影响认知功能。

4 抑郁症其他相关分子机制

随着近年来抑郁症发病率的日益增高,人们对这一疾病也愈发地重视。除了 BDNF 外,关于抑郁症其他相关分子机制的研究也越来越多。血管内皮生长因子(VEGF)作为神经营养因子家族的另一重要成员,也参与了抑郁症的发病。相关研究发现,长期慢性应激可使海马 VEGF 水平下降,有强烈的自杀观念的患者体内 VEGF 表达水平更低,而抗抑郁药可诱导其表达增加,进而改善症状^[25-26]。活性氧自由基(ROS)参与体内信号传导及介导细胞吞噬,其过量表达会对生物膜造成氧化损伤,可能与抑郁症等神经类精神疾病相关,但具体细节有赖于进一步研究。此外,在神经内分泌及神经回路学说领域中抑郁症的发生可能与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能紊乱及脑内胆碱、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的表达失衡相关,这些均可能参与了其认知功能损害的相关过程,然而对于具体的分子通路还局限于猜测,尚无定论,这些有待于进一步去研究和探索。

5 小结及展望

综上所述,BDNF、抑郁症、认知功能障碍之间存在两两相关性。BDNF 的表达水平降低或功能低下与海马等认知功能相关脑区的结构网络紊乱及功能连接异常存在一定的关联,在某种程度上参与了抑郁症的发生和发展,而抗抑郁药和心理干预可改善患者的认知损害等症状。但是,目前关于抑郁症的具体发病机制、BDNF 的改变与抑郁症发病的因果关系、BDNF 能否作为指导抑郁症治疗的新分子靶点尚未明确且仍需要更多的研究。抑郁症作为危害当今人类身心健康的隐形杀手,近年来随着功能影像学、脑电生理学等技术的发展,将其与分子生物学联合应用,为进一步的探索和研究提供了新的方法论指导。

参 考 文 献

- [1] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(10): 819-828.
- [2] Song Y, Huang Y, Liu D, et al. Depression in college: depressive symptoms and personality factors in Beijing and Hong Kong college freshmen[J]. Compr Psychiatry, 2008, 49(5): 496-502.
- [3] Sachs-Ericsson N, Corsentino E, Moxley J, et al. A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning[J]. Aging Ment Health, 2013, 17(1): 1-11.
- [4] Schmid M, Hammar. Cognitive function in first episode major depressive disorder: poor inhibition and semantic fluency performance[J]. Cogn Neuropsychiatry, 2013, 18(6): 515-530.
- [5] Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(1): 70-75.

- [6] Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(2): 98-116.
- [7] Qiu H, Liu H, He Q, et al. Research on amplitude of low-frequency fluctuation in patients with major depression based on resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2014, 31(1): 97-102.
- [8] Travis S, Coupland NJ, Silversone PH, et al. Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2015, 172(1): 159-164.
- [9] Mus TA, Szabo Z, Bodi N, et al. Neuropsychological assessment of the Prefrontal cortex in major depressive disorder[J]. *Psychiatr Hung*, 2005, 20(6): 412-416.
- [10] Sahoo M, Subho C. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(2): 210; author reply 211-2.
- [11] Castren E, Rantamäki T. Neurotrophins in depression and antidepressant effects[J]. *Novartis Found Symp*, 2008, 289(3): 43-52.
- [12] Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment[J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7(4): 231-235.
- [13] Je HS, Yang F, Ji Y, et al. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(39): 15924-15929.
- [14] De Sousa CN, Meneses LN, Vasconcelos GS, et al. Reversal of corticosterone-induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha-lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: Emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 230(2): 211-219.
- [15] Birkenhager TK, Geldermans S, Van Den Broek WW, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(3): 285-289.
- [16] Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M, et al. Elevated Brain-Derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2016, 29(1): 24-31.
- [17] Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, et al. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(7): 1623-1630.
- [18] Gyekis JP, Yu W, Dong S, et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and gene-based analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(1): 61-70.
- [19] Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 475(2): 95-98.
- [20] Jevtović S, Karlović D, Mihaljević-Pešić A, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF): the severity and symptomatic dimensions of depression[J]. *Psychiatr Danub*, 2011, 23(4): 363-369.
- [21] Terracciano A, Martin B, Ansari D, et al. Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits[J]. *Genes Brain Behav*, 2010, 9(5): 512-518.
- [22] Cardoner N, Soria V, Gratacos MA, et al. VAL66MET BDNF genotypes in melancholic depression: Effects on brain structure and treatment outcome[J]. *Depress Anxiety*, 2013, 30(3): 225-233.
- [23] Zhang ZH, Wu LN, Song JG, et al. Correlations between cognitive impairment and brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of post-stroke depression rats[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 889-893.
- [24] Dols A, Thesing CS, Bouckaert F, et al. BDNF serum levels are not related to cognitive functioning in older depressed patients and controls[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(4): 649-656.
- [25] Isung J, Mobarrez F, Nordström P, et al. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(6): 468-473.
- [26] Sun R, Li N, Li T. VEGF regulates antidepressant effects of lamotrigine[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(6): 424-430.

(2017-11-26 收稿)