

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014052

文章编号: 1004-0374(2014)04-0357-05

BDNF及其受体在抗抑郁症中的作用及其机制研究

徐嘉珂, 白洁*

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

摘要: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 广泛存在于中枢和外周神经系统, 具有神经再生和修复功能。近年来, 研究发现 BDNF 在改善抑郁发生过程中神经可塑性以及抗抑郁药物治疗中发挥重要的作用。综述了 BDNF 及其受体在抗抑郁症中的作用及其机制研究。

关键词: 脑源性神经营养因子; 抑郁症; TrkB 受体; NMDA 受体; 氧化应激

中图分类号: R338; R749.1 **文献标志码:** A

The study on the roles and mechanisms of BDNF and its receptors in anti-depression

XU Jia-Ke, BAI Jie*

(Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) extensively exists in the central nervous system and peripheral nervous system, which functions in nerve regeneration and nerve repair. In recent years, it has been found that BDNF plays important roles in neural plasticity in the progress of depression and in the treatment of antidepressant medicines. This article reviews the research on the roles of BDNF and its receptors in anti-depression and the mechanisms.

Key words: brain-derived neurotrophic factor; depression; TrkB receptor; NMDA receptor; oxidative stress

抑郁症是由各种原因引起的、以抑郁为主要临床表现的心境障碍或情感障碍, 约 15% 的患者伴有自杀倾向, 对社会稳定与家庭造成了巨大影响。世界卫生组织预测到 2020 年抑郁症将成为第二大致残疾病。抑郁症的发病机理十分复杂, 目前认为各种神经营养因子及其受体与抑郁症的发病和发展密切相关, 如酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase B, TrkB) 和 p75 神经生长因子受体等。因此, 研究神经生长因子抗抑郁症的作用及其机制, 将为明确抑郁症的发病机理及治疗方案提供重要的理论依据。

1 BDNF与抑郁症

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是继神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 后发现的第 2 个神经营养因子, 两者同属于 NGF 家族。BDNF 是神经营养素家族重要成员之一, 具有广泛的神经营养作用。BDNF 的前体蛋白 (pro-

BDNF) 相对分子质量为 $3.0 \times 10^4 \sim 3.5 \times 10^4$, 在神经元内或在胞外均可被加工为成熟的 BDNF (mature BDNF, mBDNF), 后者相对分子质量为 $1.2 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^4$, 最终在神经元外发挥生理作用^[1]。

神经可塑性及细胞再生能力的损伤可能是重症抑郁发病的病理生理基础, “神经营养学理论”认为一些抗抑郁药物是通过某些信号转导通路影响突触可塑性及细胞结构来发挥作用的。神经营养因子对诸如胆碱能、多巴胺能及 5-羟色胺能神经元起重要作用, 这些神经元主要分布于中枢神经系统的海马、新皮层、杏仁核、小脑及下丘脑等调节情绪

收稿日期: 2013-08-02; 修回日期: 2013-10-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81160162, U120-2227); 昆明理工大学医学神经生物学重点实验室项目(14078142)和创新团队项目

*通信作者: E-mail: jiebai662001@126.com; Tel: 0871-65920761

行为的关键脑区^[2]。在动物实验中,慢性应激和抑郁条件会导致海马部位 BDNF 表达减少,海马区神经元凋亡增加,再生能力降低,脑内其他部位的 BDNF 表达也减少^[3]。同时, BDNF 能促进海马区神经元再生及调节突触可塑性,从而抑制由于 BDNF 降低所致的焦虑症的发生^[4],这说明 BDNF 与抑郁相关。

Akinfiresoye 和 Tizabi^[5] 研究氯胺酮 (ketamine) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 在抗抑郁联合治疗时发现,小鼠抑郁症状得到好转,同时其海马部位的 BDNF 水平有显著的升高。有趣的是, Yasui-Furukori 等^[6] 对 178 名健康日本人进行性格及血浆 BDNF 水平的测试检测后发现,血浆中 BDNF 水平与性格具有明显的相关性:沉闷性格的健康人群中血浆中 BDNF 浓度较低,且更易患抑郁症;反之,血浆 BDNF 水平较高的人群不易患抑郁症,且性格开朗。

Val66Met 是 BDNF 基因的一个多态性位点,李娜等^[7] 研究表明, BDNF 基因多态性位点 Val66Met 在陕西汉族抑郁症患者中及正常人群中的分布无差异,但该基因多态性可能与抑郁症患者的认知功能有关。然而, Lee 等^[8] 对来自 310 名韩国人的基因样品的 Val66Met 基因多态性进行分析,发现相对于 Val/Val 基因型, Met/Met 的 BDNF 基因型具有更高的长期患抑郁症的概率,而 Val/Met 基因型的概率次之。来自中国的 Zou 等^[9] 也发现,抗抑郁治疗对杂合基因型患者也有着更好的疗效。

Val66Met 多态性与 BDNF 水平的相关性在临床上也因患者的种族、性别、年龄、体质等差异呈现出不同的结果。Zhou 等^[10] 对中国汉族人群的样品分析显示,在伴随着抑郁症的糖尿病患者中, Val66Met 位点的多态性与患者血清中 BDNF 水平存在相关性;但 Vinberg 等^[11] 采集 262 名抑郁症患者血液样品研究发现,抑郁症患者的外周血 BDNF 水平明显低于正常人,而 BDNF 的 Val66Met 位点的多态性与血液中 BDNF 水平则无相关性。

Banerjee 等^[12] 对 21 名因抑郁症而自杀的患者尸体海马组织中的 BDNF 及其受体 TrkB 的 mRNA 水平进行检测,发现与对照组相比,均有显著下调,且两者 mRNA 水平与蛋白质水平的变化一致。长期抗抑郁治疗大脑边缘区特别是海马 BDNF 的表达增加,长时程抗抑郁剂预防性给药可阻断应激诱导海马 BDNF 的表达下调。物理治疗和抗抑郁剂联合应

用在大鼠强迫游泳实验中,均发现海马 BDNF 的 mRNA 表达增强。在获得性无助及强迫游泳动物模型中,将 BDNF 注射入两侧海马齿状回,产生的抗抑郁效果与长时程系统应用化学性抗抑郁剂具有相似性,进一步证实了 BDNF 抗抑郁治疗作用这一假说。

2 BDNF的抗抑郁作用机理

2.1 TrkB受体激活

BDNF 通过与 TrkB 受体结合发挥其生物效应。Trk 属于受体型酪氨酸激酶,是原癌基因 Trk 编码的神经营养酪氨酸激酶受体家族的成员之一。大量研究表明, BDNF/TrkB 通路在神经发育、功能维持和神经元群的成形性上发挥重要作用。

BDNF 发挥抗抑郁的神经保护机制,一方面,通过与其受体 TrkB 结合,进而使 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 磷酸化。CREB 是与 BDNF 表达直接相关的核内转录因子,调节 BDNF 的表达^[13]。抗抑郁药,如氟西汀 (fluoxetine),可激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路,提高 CREB 及 ERK 的磷酸化水平,通过调节 CREB 的表达、磷酸化和转录活性,间接诱导下游 BDNF 的表达^[14],从而促进海马神经元增殖和分化 (图 1)。另一方面, TrkB 受体与 BDNF 结合被激活后, TrkB 受体形成同型二聚体,导致酪氨酸残基磷酸化,这是其催化性和信号系统所必需的。被 TrkB 受体信号激活的下游多条信号通道包括磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidy-linositol 3-kinase, PI3K)、ERK 和磷脂酶 C (phospho-lipase C, PLC) 等信号转导通路^[15],这些通路对生理和病理情况下神经细胞的存活和分化起重要作用,有助于神经元的正常发育、生存和分化^[16] (图 1)。

Kutiyanawalla 等^[17] 用半胱胺 (cysteamine, 150 mg/kg/d, 饮水) 处理 TrkB 受体缺陷小鼠 21 d,显著改善了小鼠皮质酮诱导的焦虑和抑郁样行为,而且恢复了前额叶皮层和海马中 TrkB 受体的表达水平。行为学测试发现,半胱胺对 TrkB 受体缺陷小鼠作用下降。这些结果表明, TrkB 受体在半胱胺的抗抑郁作用过程中起到重要的作用。TrkB 受体的抑制剂 k252a 和 ANA-12 可以使药物诱导的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 转变为长时程抑制 (long-term depression, LTD),而 LTD 正是抑郁症发病的一个必要因素。Yang 等^[18] 对西酞普兰 (citalopram)

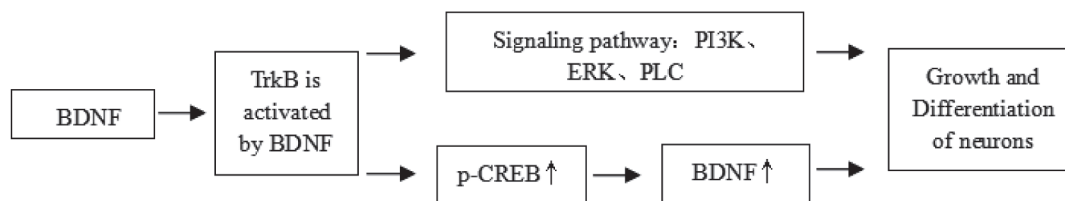


图1 BDNF及其受体所介导的信号转导通路

结合针刺治疗抑郁小鼠模型的研究发现, 小鼠在蔗糖喜好测试、旷场实验、强迫游泳测试中的行为都有显著改善, 而且抑郁小鼠模型的海马中 BDNF 和 TrkB 受体的水平显著增加。Li 等^[19] 研究发现, 汉族人群的重度抑郁症患者中, BDNF 与 TrkB 受体基因的多态性的相互作用在难治性抑郁症的发病中起重要作用。Koike 等^[20] 研究发现, TrkB 受体的抑制剂 k252a 可以阻断代谢性谷氨酸受体抑制剂 (氯胺酮) 对小鼠抑郁行为的持续性改善作用, 表明 BDNF/TrkB 受体信号通路可能与氯胺酮的持续抗抑郁效应有关。Doboszewska 等^[21] 在锌缺乏的抑郁小鼠模型中发现, 锌缺乏所导致 p-CREB、BDNF 和 TrkB 受体的表达下调和锌缺乏诱导的抑郁样行为是有联系的。对于锌缺乏引起的生化改变, 海马区比前额叶皮质区域表现得更为敏感。

Schildt 等^[22] 发现, 在大脑中 BDNF 通过 TrkB 受体对突触可塑性发挥至关重要的调节作用。在成年的 BDNF 敲除杂合型 (BDNF^{+/-}) 小鼠中, 通过局部电位记录发现, 在 CA3 区 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体依赖的 MF-LTP (mossy fiber - long term potentiation) 大约削减 50%。使用 TrkB 受体抑制剂 k252a 和选择性 BDNF 清除剂 TrkB-Fc 也能抑制 MF-LTP, 效果与 BDNF 敲除杂合小鼠中的结果一致。Badowska-Szalewska 等^[23] 通过免疫荧光染色, 在进行了强迫游泳刺激的幼年小鼠抑郁模型的 CA1 区和齿状回区发现, BDNF 水平显著下降, 而 TrkB 受体水平无变化; 而在 CA3 区中, BDNF 水平无变化, 但 TrkB 受体水平相对于对照组显著上升。

应用抗抑郁剂则增加 CREB 和 CRE 靶基因的表达而上调 BDNF 及 TrkB 受体的表达, 同时抗抑郁剂可阻断应激诱导海马 BDNF 的表达下调。BDNF/TrkB 受体信号通路激活, 海马 CA3 区锥体神经元细胞树突分支密度增加, 从而提高情绪, 改善认知功能, 加强记忆, 提高神经元活动性^[22]。因此, BDNF 通过激活 TrkB 受体, 阻断 BDNF/TrkB 受体

的下调和 BDNF 敲除小鼠导致的抑郁症症状, 直接证明了 BDNF 是抗抑郁药物的重要靶点。

2.2 NMDA 受体途径

NMDA 受体与抑郁症相关, NMDA 受体拮抗剂具有抗抑郁的作用, 不仅可以促进建立新的突触连接, 而且还能够恢复因应激损伤的突触连接, 对抑郁症的治疗效果明显, 为传统的抑郁症治疗提供了新的思路^[24]。NMDA 拮抗剂与促神经元存活密切相关, NMDA 受体被抑制可减弱由氧糖剥夺和由 NMDA 受体介导钙离子内流导致的神经兴奋性中毒^[25]。

BDNF 可能通过 NMDA 受体发挥作用。BDNF 通过由 NMDA 受体参与介导的下游通路, 增强海马中依赖 AMPA 受体的突触间信号^[26]。Wang 等^[27] 用重复性经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 的方法, 增强了 BDNF/TrkB 信号通路, 与此同时, 大脑皮层中的 NMDA 受体活性与 TrkB 的活化程度有很大的相关性。在培养的海马神经元细胞和大鼠新皮质细胞中, TrkB 的激活或慢性给予 BDNF 可以通过转录激活增强 NMDA 受体 NR1 和 NR2A/2B 的表达, BDNF 还可通过突触前受体信号转导途径促进谷氨酸的释放, 同时通过突触后受体途径增强 AMPA 受体和 NMDA 受体的活性, 进而参与并促进 LTP 的形成^[28]。Musazzi 等^[29] 研究发现, 阻断 NMDA 受体可恢复皮质酮对海马中 BDNF 表达的抑制。

Duncan 等^[30] 通过对 30 名抑郁患者的研究发现, 在氯胺酮治疗有效的抑郁症患者中, 由 BDNF 导致的突触间通讯能力增强可能是由于氯胺酮的抗抑郁作用。BDNF 可以促进神经再生, 也可以使 mTOR (mammalian target of rapamycin) 水平下调; 同时, 氯胺酮等 NMDA 受体抑制剂也可以通过促进神经再生而达到抗抑郁的效果。所以, BDNF 促进神经再生以及抗抑郁的作用与 mTOR 信号通路之间的联系, 还有待进一步研究确定^[31]。

2.3 抗氧化机制

抑郁与氧化应激相关。抑郁症患者脑部的活性

氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 升高, 进而会导致神经细胞的功能障碍。慢性应激会导致氧化还原系统相关基因表达的改变, 如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (hydrogen peroxidase, CAT) 等的失衡, 并最终导致抑郁症状的出现^[32]。

BDNF 通过诱导增加对抗氧化应激的抗氧化酶, 清除氧自由基, 从而发挥神经保护作用。Kim 等^[33] 研究发现, 给予局部脑缺血大鼠氟西汀 40 mg/kg 能够明显增加其海马 CA1 区 BDNF 的表达, 以及抗氧化酶如过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 和超氧化物歧化酶 -1 (SOD1) 的表达。Kwon 等^[34] 研究发现, 运动可以有效地减少 ROS, 改善氧化应激, 并上调 BDNF 的表达, 从而改善由氧化应激引起的认知损伤等抑郁样行为。

硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 作为生物体内广泛存在的一种抗氧化物, 可以有效地保护氧化应激导致的神经退行性疾病。Kong 等^[35] 研究发现, Trx 可以上调 BDNF 的表达, 并激活 AKT、ERK 等存活通路, 同时, 抑制细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK1)/JNK 凋亡通路。Wu 等^[36] 发现, BDNF 预处理可以有效地保护 3- 硝基丙酸通过氧化应激导致的小鼠大脑皮质神经元线粒体损伤, 而 BDNF 的保护作用可能是通过 Trx 的上调实现的。

3 结语

综上所述, BDNF 发挥抗抑郁作用是多方面的, 其机制也十分复杂。BDNF 水平变化及其受体所介导的信号转导通路为明确抑郁症的机制提供了较好的解释。但它们的下游靶点还不清楚, 尚需深入研究。即将展开的研究可以从抗抑郁与突触可塑性的关系入手, 探明 BDNF 及其受体如何通过影响突触可塑性, 进而对抗抑郁发挥作用。另外, BDNF 及其受体的相互作用可能影响学习及记忆能力, 这一点也可能成为其对抗抑郁发挥作用的研究突破口。同时, BDNF 的水平高低及功能状态亦可能作为抑郁症的临床指标。因此, 进一步明确 BDNF 抗抑郁症的作用及其机制, 将对抑郁症患病机制的阐释及新药的开发起到积极的推进作用。

【参 考 文 献】

[1] Gray K, Ellis V. Activation of pro-BDNF by the

pericellular serine protease plasmin. *FEBS Lett*, 2008, 582(6): 907-10

- [2] Gratacos M, Soria V, Urretavizcaya M, et al. A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(2): 101-12
- [3] Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, et al. Measurement methods of BDNF levels in major depression: a qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatry Q*, 2013, 84(4): 485-97
- [4] Bachis A, Mallei A, Cruz MI, et al. Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons. *Neuropharmacology*, 2008, 55(7): 1114-20
- [5] Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR. *Psychopharmacology: Berl*, 2013, 230(2): 291-8
- [6] Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, et al. Association between plasma brain-derived neurotrophic factor levels and personality traits in healthy Japanese subjects. *Psychiatry Res*, 2013, 210(1): 220-3
- [7] 李娜, 高成阁, 陈策, 等. BDNF 基因多态性与抑郁症及认知功能的关联研究. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(6): 756-9
- [8] Lee Y, Lim SW, Kim SY, et al. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(1): 56-61
- [9] Zou YF, Ye DQ, Feng XL, et al. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(8): 535-44
- [10] Zhou JX, Li HC, Bai XJ, et al. Functional Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor in type 2 diabetes with depression in Han Chinese subjects. *Behav Brain Funct*, 2013, 9(1): 34
- [11] Vinberg M, Bukh JD, Bennike B, et al. Are variations in whole blood BDNF level associated with the BDNF Val66Met polymorphism in patients with first episode depression? *Psychiatry Res*, 2013, 210(1): 102-8
- [12] Banerjee R, Ghosh AK, Ghosh B, et al. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: An analysis in human postmortem brain. *Clin Med Insights Pathol*, 2013, 6: 1-11
- [13] Takano K, Yamasaki H, Kawabe K, et al. Imipramine induces brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in cultured astrocytes. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120(3): 176-86
- [14] Zusso M, Debetto P, Guidolin D, et al. Fluoxetine-induced proliferation and differentiation of neural progenitor cells isolated from rat postnatal cerebellum. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(3): 391-403
- [15] Desmet CJ, Peeper DS. The neurotrophic receptor TrkB: a drug target in anti-cancer therapy? *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(7-8): 755-9
- [16] Hollis ER 2nd, Jamshidi P, Low K, et al. Induction of corticospinal regeneration by lentiviral TrkB-induced Erk

- activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(17): 7215-20
- [17] Kutiyawalla A, Terry AV Jr, Pillai A. Cysteamine attenuates the decreases in TrkB protein levels and the anxiety/depression-like behaviors in mice induced by corticosterone treatment. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26153
- [18] Yang J, Pei Y, Pan YL, et al. Enhanced antidepressant-like effects of electroacupuncture combined with citalopram in a rat model of depression. *Evid Based Complement Alter Med*, 2013, 2013: 107380
- [19] Li Z, Zhang Y, Wang Z, et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: Data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(1): 8-14
- [20] Koike H, Fukumoto K, Iijima M, et al. Role of BDNF/TrkB signaling in antidepressant-like effects of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist in animal models of depression. *Behav Brain Res*, 2013, 238: 48-52
- [21] Doboszewska U, Szweczyk B, Sowa-Kucma M, et al. The role of CREB/BDNF/TrkB signalling in the zinc deficiency model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23: S19-20
- [22] Schildt S, Endres T, Lessmann V, et al. Acute and chronic interference with BDNF/TrkB-signaling impair LTP selectively at mossy fiber synapses in the CA3 region of mouse hippocampus. *Neuropharmacology*, 2013, 71: 247-54
- [23] Badowska-Szalewska E, Spodnik E, Klejbor I, et al. Effects of chronic forced swim stress on hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor (TrkB) immunoreactive cells in juvenile and aged rats. *Acta Neurobiol Exp: Wars*, 2010, 70(4): 370-81
- [24] Zarate C, Duman RS, Liu G, et al. New paradigms for treatment-resistant depression. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1292(1): 21-31
- [25] Zhou X, Ding Q, Chen Z, et al. Involvement of GluN2A and GluN2B in synaptic and extrasynaptic NMDA receptor function and neuronal excitotoxicity. *J Biol Chem*, 2013, 288(33): 24151-9
- [26] Burnouf S, Martire A, Derisbourg M, et al. NMDA receptor dysfunction contributes to impaired brain-derived neurotrophic factor-induced facilitation of hippocampal synaptic transmission in a Tau transgenic model. *Aging Cell*, 2013, 12(1): 11-23
- [27] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 2011, 31(30): 11044-54
- [28] Carvalho A, Caldeira M, Santos S, et al. Role of the brain - derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(S1): S310-24
- [29] Musazzi L, Milanese M, Farisello P, et al. Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of antidepressants. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8566
- [30] Duncan WC, Sarasso S, Ferrarelli F, et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(2): 301-11
- [31] Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci*, 2012, 367(1601): 2475-84
- [32] Seo JS, Park JY, Choi J, et al. NADPH oxidase mediates depressive behavior induced by chronic stress in mice. *J Neurosci*, 2012, 32(28): 9690-9
- [33] Kim do H, Li H, Yoo KY, et al. Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 748-58
- [34] Kwon DH, Kim BS, Chang H, et al. Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(2): 245-51
- [35] Kong L, Zhou X, Li F, et al. Neuroprotective effect of overexpression of thioredoxin on photoreceptor degeneration in Tubby mice. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3): 446-55
- [36] Wu CL, Hwang CS, Yang DI. Protective effects of brain-derived neurotrophic factor against neurotoxicity of 3-nitropropionic acid in rat cortical neurons. *Neurotoxicology*, 2009, 30(4): 718-26