

DOI: 10.13376/j.cbls/2014119

文章编号: 1004-0374(2014)08-0835-05

应激抑郁发生中糖皮质激素对BDNF信号通路的影响

马学萍¹, 陈慧彬^{2*}, 安书成²

(1 红寺堡第二中学, 吴忠 751900; 2 陕西师范大学生命科学院, 西安 710062)

摘要: 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是一个关键性的神经营养因子, 它既影响突触的形成和重构, 又可以通过突触前和突触后机制改变突触传递的效能, 从而对神经结构和功能可塑性发挥调节作用。BDNF 主要通过结合 TrkB 受体激活细胞内信号系统来发挥它积极的生物学效应。研究表明, 中枢神经系统 BDNF 表达或功能的变化与抑郁症的发生相关, 而应激引起糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的增加也是导致抑郁发生的重要原因之一。值得注意的是, GCs 的增加会影响 BDNF, 一方面 GCs 降低 BDNF 的表达, 另一方面 GCs 受体 GR 与 BDNF 受体 TrkB 相互作用。过多的 GCs 干扰了 BDNF 信号, 使 BDNF 功能受到影响, 导致抑郁患者脑内, 尤其是海马结构的损害。就抑郁发生中糖皮质激素对 BDNF 功能影响的研究进展作一介绍。

关键词: 糖皮质激素; 脑源性神经营养因子; 糖皮质激素受体; 酪氨酸激酶 B 受体; 磷脂酶 C γ ; 有丝分裂原活化蛋白激酶; 细胞外信号调节蛋白激酶

中图分类号: Q426; R741 文献标志码: A

The effect of GCs on BDNF signal pathway in the development of stress-induced depression

MA Xue-Ping¹, Chen Hui-Bin^{2*}, AN Shu-Cheng²

(1 Hongsibao No. 2 Middle School, Wuzhong 751900, China;

2 College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a critical neurotrophin in the formation and reconstruction of synapses, and alters the synaptic transmission efficiency by regulating pre- and post-synaptic mechanisms, which in turn leads to the adjustment of neural structural and functional plasticity. Combined with neurons *via* activation of TrkB and intracellular signaling, BDNF could exert its biological effects positively. Studies have shown that the change of BDNF expression and function is associated with depression, and the elevation of glucocorticoids (GCs) is also involved in the pathophysiology of depression. Notably, the increase of GCs can reduce the level of BDNF, and the glucocorticoid receptor also can interact with TrkB, a receptor of BDNF. BDNF signal will be interfered with the excessive glucocorticoids, which will alter the functions of BDNF, and lead to the hippocampus damage at last. This review discusses the effect of GCs on BDNF in the development of stress-induced depression.

Key words: glucocorticoid; brain derived neurotrophic factor; GC receptor; TrkB receptor; phospholipase C γ ; mitogen-activated protein kinase; extracellular signal-regulated kinase.

抑郁 (depression) 是一种高发病率、高复发率 表现出情绪低落、快感缺失、睡眠紊乱、注意力无和高自杀率的情感障碍性精神疾病。该病患者主要 法集中等症状。

收稿日期: 2013-10-11; 修回日期: 2013-11-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31170377); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(GK261001119)

*通信作者: E-mail: pasouchen@163.com

应激 (stress) 常被看作是导致许多心理、生理问题的原因。长时间的持续应激与抑郁的发生密切相关^[1-2]。Anisman 等^[3]研究表明, 中枢神经递质和激素水平变化是应激事件诱发抑郁症的关键因素。神经可塑性学说认为环境因素引起神经元、突触以及神经回路发生变化, 导致抑郁发生, 用抗抑郁药物可以改善这些变化^[4]。大量研究和实验证明, 应激和抑郁会使包括海马、杏仁核、前额叶皮质在内的情绪调节关键性脑区的神经组织发生萎缩和神经细胞丢失, 而抗抑郁药能反转此变化。由此看出, 神经可塑性的变化与抑郁的发生紧密相关^[5]。

脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族中的重要成员之一, 它在大脑中广泛分布, 尤其在海马齿状回和皮层中含量最高。BDNF 的主要作用是促进神经元的分化、存活及调节突触可塑性^[4,6]。除了对神经元再生有促进作用外, BDNF 在神经元保护中也起关键作用^[6]。大量研究结果显示, BDNF 水平的变化与抑郁的发生密切相关。应激不仅可以改变血浆中 BDNF 的水平, 还可导致大脑边缘系统 BDNF 蛋白表达下降, 而中枢 BDNF 及其他神经营养因子水平的下降会进一步引起与抑郁发生相关脑区结构的萎缩, 引发抑郁症^[5,7]。BDNF 通过与 TrkB 受体结合, 使酪氨酸激酶自身磷酸化, 激活细胞内 PLC γ 、MAPK/ERK、PI3K 这 3 种信号通路, 从而实现了对细胞存活、生长、分化和突触可塑性发挥多重调节作用。

糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 是一种应激激素, 受下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质轴 (hypothalamus-adrenohypophysis-adrenal cortex axis, HPA) 调节。它通过结合细胞内糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 发挥基本作用。GCs 除外周作用外, 在中枢神经系统也发挥着重要作用。正常情况下 GCs 具有抗惊厥、抗焦虑及神经保护作用, 但在过度应激中, 持续长时间高水平的 GCs 会导致神经元死亡, 并且过多的 GCs 可以通过作用于 BDNF 不同的信号系统而抑制 BDNF 的神经保护作用, 引起抑郁的发生。

1 BDNF的信号通路及在抑郁症中的作用

神经营养因子, 包括神经生长因子 (neuronal growth factor, NGF)、BDNF、神经营养因子 3 (neurotrophin 3, NT-3)、神经营养因子 4/5 (NT-4/5), 它们均结合高亲和力的酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, Trk) 受体。

Trk 受体有多种亚型, 不同亚型的受体对不同营养因子有不同的亲和力: NGF 结合 TrkA, BDNF 和 NT-4/5 结合 TrkB, NT-3 结合 TrkC, 而低亲和力的 P75 则是所有神经营养因子的受体。神经营养因子对外周及中枢神经系统的发展和维持起到非常重要的作用, 它能给多种与调节情绪行为的神经元, 如胆碱能、多巴胺能及 5-羟色胺能神经元提供营养支持, 同时与情绪行为调节相关的脑区, 如海马、新皮层、杏仁核、小脑及下丘脑等也接受着神经营养因子的供给^[8]。Duman 和 Monteggia^[9]通过总结过去数十年关于抑郁发生的相关研究及 BDNF 和其他神经营养因子的功能研究, 提出了抑郁发生的神经营养学说。BDNF 等神经营养因子的减少, 使神经元结构和功能发生变化, 最终引发抑郁^[7]。尸检研究表明, 自杀的重症抑郁患者脑组织中, 特别是海马、前额叶皮质中 BDNF 显著低于正常人群, 而死前进行过抗抑郁治疗的患者海马 BDNF 水平并无显著降低^[10]。动物实验研究发现, 心理性和物理性应激能使小鼠海马 BDNF 表达下降。长期束缚应激可使大鼠海马 BDNF mRNA 表达下降, BDNF 表达减少, 并出现海马萎缩^[11]。敲除海马齿状回 BDNF 会导致抑郁样行为^[12]。在抑郁模型动物海马内灌注 BDNF 会产生明显的抗抑郁效应^[13]。长期给予幼鼠氟西汀能够明显增加 BDNF 的表达, 而给以抗抑郁药物治疗后, 抑郁型大鼠的抑郁样行为有所缓解, 其海马部位的 BDNF mRNA 水平升高, 海马神经萎缩和神经元丢失的现象被反转^[14]。这些研究提示, 应激相关的抑郁症与海马 BDNF 有密切的联系。BDNF 是影响神经可塑性的重要因子, 所以 BDNF 的减少很可能增加抑郁症的发病易感性^[15]。

BDNF 包含高亲和力的 TrkB 受体和低亲和力的 P75 受体, 它通过激活 TrkB 受体发挥生物学效应, 其胞内信号系统包括: 有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶 (MAPK/ERK)、磷脂酶 C γ (PLC γ) 和磷脂酶 3 (PI3K) 这 3 种信号通路。MAPK/ERK 途径在神经元分化和生长中发挥作用。PI3K 信号通过 Ras 或 Gab1 促进神经元的存活。PLC γ 激活后产生肌醇-2,4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 和二酰基甘油 (DAG), DAG 激活蛋白激酶 C (PKC), PKC 在调节突触可塑性中非常重要。同时, IP3 通过其受体作用于内质网胞浆, 增加细胞内 Ca²⁺ 浓度^[16]。BDNF 作用的具体过程是先与 TrkB 胞外域结合, 触发受体二聚化, 使胞内域酪氨酸激酶自身磷酸化, 分别加快了 Shc 蛋白和 PLC γ 的增加。Shc

磷酸化导致 MAPK/ERK 通路的激活, 促进神经分化和生长, 而 PI3K/Akt 通路则是细胞存活的主要通路。PLC γ 激活产生 IP3 和 DGA, IP3 刺激 Ca²⁺ 从钙库中释放, 引起钙调蛋白依赖激酶 (如 CaMK II、CaMKK 和 CaMK IV) 的激活, DGA 激活蛋白激酶 C。由此看出, BDNF 通过激活 TrkB, 引起细胞内不同信号通路激活, 从而最终发挥其营养因子的作用。而实验证明, 抗抑郁药物发挥其抗抑郁机制或神经保护作用也很可能是通过 BDNF 的受体 TrkB 信号通路实现的^[17]。

2 HPA轴和糖皮质激素在应激/抑郁症中的作用

应激是在外环境剧变的刺激下, 机体表现出的综合应答状态, 包括精神、神经、内分泌和免疫等方面的反应。当机体感受到应激时, HPA 轴被激活使肾上腺分泌糖皮质激素, 动员储能, 提高心血管张力和血液葡萄糖水平, 同时抑制免疫功能。适当应激反应有利于机体度过短期恶劣环境, 但若机体长期处于应激状态, HPA 轴持续亢进, 使机体长期处于高水平的 GCs, 对身心健康极其不利。长期慢性应激会表现出抑郁症状。

早期临床研究注意到抑郁症患者血液中的糖皮质激素浓度升高, 这引起人们从神经内分泌方面研究抑郁症的兴趣。通过深入研究发现, HPA 轴活动异常增强。在遇到应激时, 下丘脑大量释放促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotrophin-releasing hormone, CRH) 和精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 到门脉系统, 随后被输送到达垂体前叶促肾上腺皮质激素细胞, 促进该细胞释放促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), ACTH 又加快肾上腺皮质分泌 GCs (包括人类的灵长类动物产生皮质醇, 啮齿类动物产生皮质酮)。这样 GCs 就随着 HPA 轴被激活而水平升高, 以此调动身体各个系统来适应应激。正常状况下, 短时间 HPA 轴激活有利于抵抗不利环境, 逃避危害, 同时, GCs 还通过负反馈途径作用于海马、下丘脑、垂体来调低 HPA 轴的活动, 维持身体的稳态。然而, 过度激活 HPA 轴产生大量 GCs, 破坏了原有的负反馈途径, 使机体处于一种高 GCs 浓度状态, 从而对机体产生了毒害。Liu 等^[18] 研究发现, 长期给予大鼠 GCs 可使海马神经元萎缩, 诱导抑郁症状的出现。每天给予动物 10 min 固定应激持续 1 周后发现, 海马神经发生减少^[19]。婴儿产后与母体分离 2~14 d 表现出海马苔藓纤维减少^[20]。

GCs 通过与糖皮质激素受体 (glucocorticoids receptor, GR) 和盐皮质激素受体 (mineralocorticoids receptor, MR) 结合对 HPA 轴进行负反馈调节。MR 与内源性糖皮质激素有高的亲和力, 而 GR 与内源性糖皮质激素的亲和力较低, 但与地塞米松 (DEX) 的亲和力较高。GR 在应激反应中具有重要作用, GR 激活可延长海马 *N*-甲基-D 天冬氨酸 (*N*-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体介导的细胞内 Ca²⁺ 的增加, GCs 通过 GR 能增加中脑腹侧被盖区多巴胺神经元上 NMDA 受体的反应, 而 NMDA 受体过度激活是应激性抑郁发生的重要原因之一。因此, GCs/GR 信号对理解抑郁的发生非常重要。

3 应激诱导的糖皮质激素对BDNF功能的影响

3.1 糖皮质激素对PLC γ 信号通路的影响。

BDNF 可通过结合 TrkB 受体激活 PLC γ 信号通路, 从而调节谷氨酸释放。研究发现, 在培养的皮质神经元中, DEX 暴露 (24~48 h) 并不影响 TrkB 受体, 而是显著下调了 BDNF 激活的 PLC γ 信号通路, 即 DEX 暴露造成 GR 明显下调, 从而抑制了 BDNF 激活的 PLC γ ; 而 GR 的过表达恢复了 BDNF 激活的 PLC γ 信号。以上结果说明, GR 的表达对 BDNF 激活的 PLC γ 信号产生影响。更为有趣的发现是, GR 和 TrkB 之间存在着相互作用, 并且 GR 和 TrkB 相互作用可能是 BDNF 调控 PLC γ 释放谷氨酸的关键。过多的糖皮质激素可能降低 TrkB 和 GR 的结合, 使 BDNF 刺激的 PLC γ 信号减弱, BDNF 诱导的谷氨酸释放减少。而当 GR-TrkB 复合物丰富时, BDNF 结合 TrkB, 使谷氨酸释放增多^[21-22] (图 1)^[22]。

3.2 糖皮质激素对MAPK/ERK信号通路的影响

BDNF 是神经元生长和成熟的关键分子, 参与神经元生长、突触建立或突触功能的形成。在培养的大鼠海马脑切片中给予 48 h 的 BDNF, 可使突触蛋白增加, 且可诱导海马突触蛋白 I 和突触囊泡蛋白的增加。在分离的皮质神经元中, 长期给予 BDNF 能增加突触蛋白 I、突触结合蛋白、突触囊泡蛋白。这些结果表明, BDNF 是中枢系统突触建立及突触结构与功能可塑性变化的重要分子。最近有研究发现, 使用 DEX 可使 BDNF 提高海马神经元轴突生长和增强突触蛋白的效应被抑制, 即使在海马神经元成熟阶段, DEX 仍能抑制 BDNF 增加突触前和突触后功能, 而 BDNF 这些功能的抑制是通过抑制 MAPK/ERK 信号通路实现的^[23]。关于

DEX 对 MAPK/ERK 信号通路抑制的机制的大量研究发现, DEX 抑制了 Shp2 和 TrkB 的相互作用, 从而使得 BDNF 激活的 MAPK/ERK 信号受到抑制^[24]。Shp2 是一种非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶。早期的研究均显示, Shp2 在受体酪氨酸激酶 (RTK) 和 ERK 通路中发挥正性信号转导作用。近年研究认为, Ras/ERK 是 Shp2 发挥作用的最重要一条信号转导通路。受体酪氨酸激酶 (RTK) 活化后, 使其自身酪氨酸残基磷酸化, 为 Grb2 和 Shp2 提供停靠位点, Grb2 与磷酸化的 RTK 的结合导致 SOS 蛋白在细胞膜集聚。SOS 作为一种鸟嘌呤核苷酸交换因子, 可以催化膜结合蛋白 Ras 从无活性的 Ras-GDP 转换为有活性的 RasGTP, RasGTP 再进一步与下游信号发生联系 (图 2)^[25]。

在 MAPK/ERK 通路激活中, BDNF 受体 TrkB 结合 Grb2/SOS 复合物对 Ras 的激活非常重要, Grb2/

Shp2 复合物也参与了维持 ERK 通路的激活。DEX 抑制 Shp2 与 TrkB 的相互作用, Shp2 的抑制剂 NSC-87877 模拟 DEX 抑制效应, 而 Shp2 的过表达改变 DEX 的抑制效应。这些都表明糖皮质激素抑制 BDNF 激活 MAPK/ERK 信号通路有可能是通过抑制了 Shp2 与 TrkB 的相互作用^[24]。

以上诸多研究显示 BDNF 和糖皮质激素可能参与了应激性抑郁症的发生。过度应激使 HPA 轴激活, 糖皮质激素过量分泌, 糖皮质激素对 HPA 轴负反馈作用但又破坏导致糖皮质激素持续高水平。过多的糖皮质激素不但降低 BDNF 的表达, 还通过下调 GR, 降低 GR 与 TrkB 的相互作用, 抑制了 BDNF 对 PLC γ 的激活, 同时也抑制了 TrkB 与 Shp2 的相互作用, 进而抑制 BDNF 的效应。尽管有研究认为 BDNF 信号通路障碍或改变导致抑郁发生, 但在动物实验中未观察到应激或抗抑郁药所致

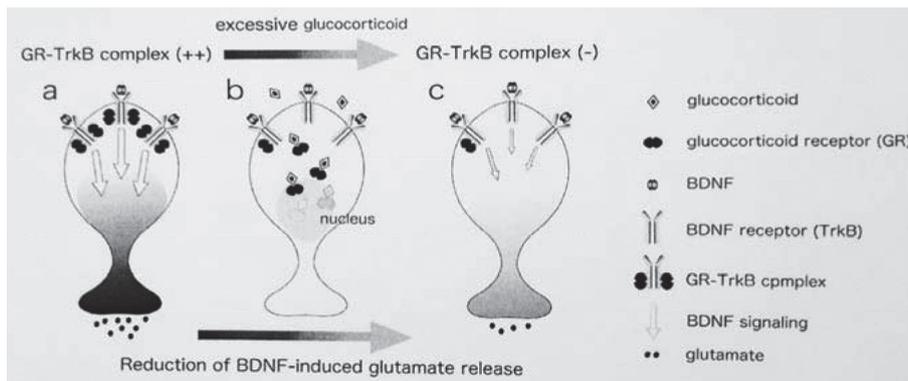


图1 糖皮质激素及其受体对BDNF诱导谷氨酸释放的影响^[22]

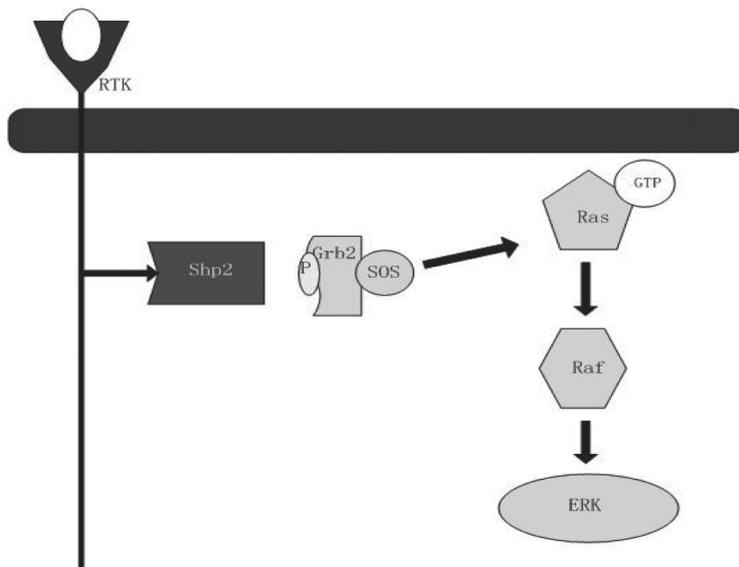


图2 受体酪氨酸激酶(RTK)信号通路^[25]

的 BDNF 信号通路的改变, 有的研究甚至观察到相反改变^[26]。在中脑腹侧被盖区及伏隔核中的 BDNF 能引起抑郁, 而在该环路中选择性敲除 BDNF 则具有抗抑郁作用^[27-28]。由此可见, BDNF 与抑郁发生的关系, 以及 BDNF 在神经可塑性调节中的作用机制还是十分复杂的。BDNF 介导的信号通路虽参与了应激及抗抑郁药所致的神经可塑性改变, 但这些作用可能具有脑区域特异性, BDNF 信号通路在抑郁中的作用机制还有待进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Paulson JF, Bazemore SD. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis. *JAMA*, 2010, 303(19): 1961-9
- [2] Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(4): 631-6
- [3] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 1-74
- [4] Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43: 168-84
- [5] 乔卉, 安书成, 徐畅. BDNF与抑郁症的研究现状及进展. *生理学进展*, 2011, 42(3): 195-200
- [6] Melo CV, Mele M, Curcio M, et al. BDNF regulates the expression and distribution of vesicular glutamate transporters in cultured hippocampal neurons. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53793
- [7] Hurley LL, Akinfiresoye L, Nwulia E, et al. Antidepressant-like effects of curcumin in WKY rat model of depression is associated with an increase in hippocampal BDNF. *Behav Brain Res*, 2013, 239: 27-30
- [8] 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
- [9] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-27
- [10] Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol Brain Res*, 2005, 136(1-2): 29-37
- [11] Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, et al. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 1995, 15(3 Pt1): 1768-77
- [12] Taliaz D, Stall N, Dar D E, et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*, 2010, 15 (1): 80-92
- [13] 李慧鹏. 慢性不可预见性应激大鼠海马BDNF抗抑郁作用机制研究[D]. 陕西师范大学, 2009
- [14] Lee BH, Kim H, Park SH, et al. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*, 2007, 101(1-3): 239-44
- [15] 董爱国, 赵丽丽, 李海红. BDNF在抑郁症发病机制中的作用及其抗抑郁作用机制的研究进展. *中国医疗前沿*, 2011, 6(6): 16-8
- [16] Numakawa T, Yokomaku D, Richards M, et al. Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World J Biol Chem*, 2010, 1(5): 133-43
- [17] O'Leary LF, Wu X, Castren E. Chronic fluoxetine treatment increases expression of synaptic proteins in the hippocampus of the ovariectomized rat: role of BDNF signalling. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(3): 367-81
- [18] Liu HH, Payne HR, Wang B, et al. Gender differences in response of hippocampus to chronic glucocorticoid stress: role of glutamate receptors. *Neurosci Res*, 2006, 83(5): 775-86
- [19] Brown SM, Henning S, Wellman CL. Mild, short term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2005, 15(11): 1714-22
- [20] Huot RL, Plotsky PM, Lenox RH, et al. Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats. *Brain Res*, 2002, 950(1-2): 52-63
- [21] Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, et al. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC- γ signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(2): 647-52
- [22] Kunugi H, Hori H, Adachi N, et al. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(5): 447-59
- [23] Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, et al. Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 546-58
- [24] Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, et al. Glucocorticoid suppresses BDNF-stimulated MAPK/ERK pathway via inhibiting interaction of Shp2 with TrkB. *FEBS Lett*, 2011, 585(20): 3224-8
- [25] 罗虎, 周向东. SHP2及其在乳腺癌发生发展中的作用. *生命的化学*, 2010, 30(6): 833-7
- [26] Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*, 2007, 12(12): 1079-88
- [27] Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(4): 331-59
- [28] Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 2006, 311(5762): 864-8