

DOI: 10.13376/j.cblls/2020067

文章编号: 1004-0374(2020)06-0544-07

BDNF及其下游通路与GABA能神经元发育相关性的研究进展

杨恩璐, 孙秉贵*

(浙江大学脑科学与脑医学学院, 国家卫生健康委员会医学神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

摘要: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种具有神经营养作用的蛋白质, 广泛分布于中枢神经系统内。BDNF 及其下游信号通路在 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元存活、生长、分化、发育等方面均发挥重要的作用。GABA 能神经元可以通过释放抑制性神经递质 GABA 调节神经元活性, 进而维持神经环路的正常功能。多种疾病的发生发展都与 GABA 能神经元发育的异常密切相关。该文将就 BDNF 及其下游通路与 GABA 能神经元发育的相关性进行综述, 希望为疾病的治疗提供新的方向。

关键词: 脑源性神经营养因子; GABA 能神经元; 神经发育

中图分类号: Q42; Q51 文献标志码: A

Role of BDNF and its related pathways in GABAergic neuron development

YANG En-Lu, SUN Bing-Gui*

(NHC Key Laboratory of Medical Neurobiology, School of Brain Science & Medicine,
Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a protein with neurotrophic effects and is widely distributed in the central nervous system. BDNF and its downstream signaling pathways play important roles in the survival, growth, differentiation and development of GABAergic (γ -aminobutyric acid) neurons. GABAergic neurons can regulate the activity of neurons by releasing the inhibitory neurotransmitter GABA to maintain the normal function of neural circuits. The occurrence and development of many diseases are closely related to the abnormal development of GABAergic neurons. This article reviewed the correlation between BDNF related pathways and the development of GABAergic neurons, wishing to provide a new direction for the treatment of diseases.

Key words: BDNF; GABAergic neuron; neurodevelopment

脑源性神经营养因子 (BDNF) 是一种具有神经营养作用的蛋白质, 属于神经营养因子家族中最重要的一员, 其广泛分布于中枢神经系统中, 在海马和皮层中含量最为丰富^[1]。BDNF 与其特异性受体结合后能激活下游多条信号通路, 进而发挥多种生物学功能。大量研究表明, BDNF 及其下游通路在神经元生长、发育、分化, 轴突树突生长, 突触可塑性调节以及神经损伤后的再生修复等方面均发挥重要的作用^[2]。

GABA 能神经元指的是能够释放抑制性神经递

质 GABA 的一类抑制性中间神经元的总称。GABA 能神经元在脑中主要发挥抑制神经元活性的作用, 因此, 其对于维持正常的神经环路功能至关重要。GABA 能神经元发育的异常会导致神经元功能异常或兴奋性神经元和抑制性神经元之间失去平衡, 从而造成神经系统功能障碍, 因此, GABA 能神经元

收稿日期: 2020-03-17; 修回日期: 2020-04-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(31871025); 浙江省自然科学基金重点项目(LZ19C090001)

*通信作者: E-mail: bsun@zju.edu.cn

发育异常与许多疾病的发生发展密切相关。越来越多的证据表明, BDNF及其下游通路在GABA能神经元发育方面具有重要作用。BDNF及其受体以及BDNF与受体结合后激活的下游通路可以通过多种机制调节脑发育过程中GABA能神经元数量、胞体大小、GABA能神经元个体发育过程。而基于BDNF及其下游通路及GABA能神经元发育的密切联系, 可以进一步探究某些分子与疾病的关联。本实验室正在进行的研究表明, Efr3分子, 一种质膜蛋白, 可能通过这两者之间的联系导致自闭症相关行为的产生。因此, 探究BDNF及其下游通路及GABA能神经元发育的关联意义重大。

1 BDNF及其下游通路的生物学特性及功能

神经营养因子主要包括神经营养类物质和能够调节神经细胞存活的生长因子。目前已知的神经营养因子有神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、BDNF、神经营养素、胶质细胞源性神经营养因子等, 其中BDNF是体内含量最多, 也是目前研究非常广泛的一种营养因子。1982年, Barde等^[3]首先从猪脑中分离出BDNF, 从而发现了这种具有神经营养作用的蛋白质。BDNF广泛表达于中枢神经系统内并在其中发挥重要的作用。BDNF基因转录翻译后先形成前体BDNF(pro-BDNF), pro-BDNF不仅可以作为成熟BDNF(mature BDNF, mBDNF)前体存在, 其自身也可以发挥与mBDNF不同的生物学功能^[4]。Park和Poo^[5]研究显示, pro-BDNF和mBDNF在调节细胞凋亡方面发挥相反的作用。pro-BDNF经组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)/纤溶酶系统水解后产生mBDNF。酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)是BDNF的高亲和力受体, 两者结合之后TrkB胞内区域被激活, TrkB自身磷酸化水平升高, 从而激活下游磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)、Ras/有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及磷脂酶C- γ 1(phospholipase C- γ 1, PLC- γ 1)/蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等多条信号通路^[6]。P75受体(P75 neurotrophin receptor, P75NTR)是BDNF的低亲和力受体, 在脑中含量较高, 但是目前关于P75NTR与BDNF结合后发挥何种作用尚不清楚。有推测认为P75NTR可能具有增强TrkB受体与BDNF亲和力的作用^[7]。BDNF及其下游通路在神经元生长发育、分化凋亡、突触结

构发育及可塑性以及受损神经元保护等方面至关重要。目前大量研究显示, BDNF及其下游通路在中枢神经系统中发挥多种作用且与阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)等神经退行性疾病的发生发展有关。pro-BDNF在AD发生发展过程中具有神经毒性作用, 同时还可以和 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)协同发挥毒性作用, 增加AD患者神经元损伤, 从而导致病情进一步恶化^[8]。血清中BDNF水平降低或功能障碍会导致PD患者运动能力低下的症状加重^[9-10]。同时, BDNF缺失还会导致纹状体变性, 而纹状体变性是HD的病理特征之一^[11]。BDNF及其下游通路除了与神经退行性疾病的产生相关外, 其与情绪障碍发生的关系也得到了证实。编码BDNF蛋白的基因具有多个基因多态性位点, 其中Val66Met位点最受关注^[12]。研究表明, Met等位基因携带者罹患焦虑症^[13]和抑郁症^[14]的风险增加。综上所述, BDNF及其下游通路的异常是许多疾病发生和发展的原因之一。

2 GABA能神经元发育异常与疾病的关联

GABA能神经元在脑组织中分布十分广泛, 可以产生和释放GABA, 而GABA是中枢神经系统中最主要的抑制性神经递质。幼年时兴奋性神经递质处于主导地位, 而随着年龄增长, 抑制性神经递质与兴奋性神经递质逐渐处于平衡状态, 维持神经环路的正常功能^[15]。按照分子标记的不同, GABA能神经元可以分为小白蛋白(parvalbumin, PV)中间神经元、生长抑素(somatostatin, SST)中间神经元及离子型5-羟色胺(5HT 3α)受体中间神经元三种。其中, PV神经元约占40%, 另外两种各占30%左右^[16]。到目前为止, 关于GABA能神经元的相关研究十分广泛, 这些研究均表明, GABA能神经元发育的异常与认知缺陷、情绪障碍等的产生有关。2018年, Huo等^[17]研究显示, GABA能中间神经元形态发育异常, 如胞体面积减小、突起分支数减少等, 以及GABA能神经元迁移能力缺陷, 可能是导致唐氏三倍体认知功能减退的主要原因。而Gu等^[18]和Giardino等^[19]的研究则表明, 脑内GABA能神经元丢失、比例下降会使老年焦虑样行为易感性增加; 同时, 杏仁核中SST阳性神经元数量的减少与其他病理过程的协同作用也是抑郁症发生的原因之一^[20]。而在神经退行性疾病方面, GABA能神

神经元通过释放更多的 GABA 在 A β 诱导的神经毒性产生的过程中发挥神经保护的功能, 因此, GABA 能发育异常可能会导致 AD 相关症状加重^[21]。综上所述, GABA 能神经元正常发育对维持神经系统正常的功能至关重要。目前, 关于 BDNF 及其下游通路以及 GABA 能神经元发育在中枢神经系统中作用的研究已经很充分。而众多关于 BDNF 及其下游通路调控 GABA 能神经元发育从而影响神经疾病的相关研究提示, 深入了解这两者的关系将有助于建立起某些分子与疾病的关联, 从而进一步理解疾病发生发展的机制, 并为其治疗提供新的方向。因此, 近年来, BDNF 及其下游通路与 GABA 能神经元发育相关性的研究成为焦点。下文就两者的关系进行详细阐述。

3 BDNF及下游通路异常影响GABA能神经元群体数量及胞体大小

BDNF 可以通过参与神经干细胞的分化、迁移、存活和凋亡等过程影响 GABA 能神经元群体的数量。神经系统中的神经干细胞能够定向分化成 GABA 能神经元, 而 BDNF 参与这一过程并影响神经干细胞分化成 GABA 能神经元的比例。bHLH 基因家族中的 Mash1 基因有诱导 GABA 能神经元生成的作用, BDNF 通过促进 bHLH 基因的表达促进神经干细胞向 GABA 能神经元的分化^[22]。Du 等^[23]为了探索 BDNF 在早期发育过程中如何调节 GABA 能神经元数量, 每周对 BDNF^{-/-} 小鼠和野生小鼠 mPFC (medial prefrontal cortex) 区域 PV、SST 等中间神经元的数量进行统计, 从第 3 周统计到第 12 周, 观察 BDNF 对不同区域中间神经元发育的影响, 结果发现 BDNF 缺失会导致内侧前额叶边缘下区 PV、SST 阳性神经元密度下降^[23]。基于目前的研究结果, 这种变化的产生可能是因为 BDNF 会影响神经元的迁移^[24]。另外, 在大脑发育的早期, 神经元生长也受到 pro-BDNF 的调控, 若 pro-BDNF 转化成 mBDNF 的过程受到阻碍, 则会导致 pro-BDNF 积累^[5]。pro-BDNF 的受体主要有 TrkB、P75NTR 及 sortilin 三种, P75NTR 可以通过细胞内的一些蛋白质, 如神经营养因子相互作用受体 (NT-receptor interacting factor, NRIF)、肿瘤坏死因子受体相关因子 (TNF receptor-associated factor, TRAF) 等的作用激活细胞内 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号转导级联系统介导细胞凋亡。sortilin 可以通过介导脂蛋白酶、神经降压素、pro-NGF 的迅速

内吞参与诱导细胞凋亡的过程^[25]。因此, pro-BDNF 增加后可以通过与 P75NTR 和 sortilin 受体组成三聚体诱导更多的神经元凋亡^[26], 从而导致神经元数量减少。但导致群体数量下降的确切原因还有待进一步探索。此外, BDNF 的特异性受体 TrkB 及其激活的下游酶 PLC γ 1 的表达量也会影响 GABA 能神经元的群体数量。PV 中间神经元中特异性敲除 TrkB 后, 28 天和 6 周龄时小鼠海马 CA1 区域 PV 神经元数量分别减少 16.3% 和 19.2%^[27]。而 PLC γ 1 活化后产生的第二信使可以通过蛋白激酶 C (PKC) 的激活和细胞内钙的释放来调节大脑中各种神经元功能^[28]。PLC γ 1 基因缺失在一定程度上会影响小鼠海马中 GABA 能神经元的数量并使抑制性突触传递减弱, 而这正是导致敲除小鼠 6 月龄起在受到常规刺激时表现出反复癫痫发作的原因^[29]。综上所述, BDNF、TrkB 和 PLC γ 1 基因的缺失以及 pro-BDNF 表达量的增多都会导致脑发育过程中 GABA 能神经元数量异常和神经环路兴奋/抑制失去平衡, 进而引发认知功能减退^[30]及自闭等情绪障碍^[31]的发生。而未来对神经发生、神经元迁移、细胞存活及凋亡方面的继续探索有助于更加全面深入地理解 BDNF 及其下游通路究竟是通过何种作用影响神经元数量的。

同时, 还有研究发现, BDNF 及其下游通路还与 GABA 能神经元胞体的正常发育有关。Gorski 等^[32]研究发现, BDNF 的缺失会导致 PV 阳性神经元的胞体面积减小 10%, 这表明抑制性神经元在 3 周龄之前还需要皮层产生的 BDNF 来维持神经元胞体的正常大小。此外, Kozma 和 Thomas^[33]研究发现, BDNF 下游的 Ras/MAPK 激酶途径 (主要通过驱动 MYC 蛋白表达起作用) 和 PI3K 途径 (通过驱动蛋白激酶起作用) 均参与细胞大小的调节。

4 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元个体发育过程

GABA 能神经元个体的发育过程一般为有丝分裂后定向迁移到相应位置, 然后经历轴突树突形成, 最后突触发育成熟^[34], 神经元发育过程基本完成。研究表明, BDNF 及其下游通路在 GABA 能神经元发育的各个阶段均参与其中。

4.1 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元的迁移

在大脑的皮层和海马中, 皮质抑制性中间神经元一般是从腹侧端脑中产生, 然后向发育中的皮层进行切向迁移。GABA 能神经元主要来自神经节隆

起 (medial ganglionic eminences, MGE), 经过有丝分裂之后, 来自 MGE 的前体细胞会进行迁移并开始释放 GABA^[35]。研究发现, BDNF 及其下游通路在神经元迁移过程中发挥着重要的作用。血管内皮细胞分泌的 BDNF 自身会影响神经干细胞的迁移^[36]和聚集, 而其下游通路 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路则通过参与内皮细胞分泌金属蛋白酶分解细胞外基质的过程来“帮助”细胞运动, 从而影响神经祖细胞的迁移^[37]。当 TrkB 受体和下游 PI3K 的激活受到抑制时, MGE 前体细胞向皮质的切向迁移就无法顺利进行^[24], 而这会引起皮层神经元分布出现异常。Huo 等^[17]研究发现, 这种异常正是导致唐氏综合征患者出现认知衰退的原因之一。

4.2 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元突起发育

神经元的胞体可以延伸出多个突起, 这些突起根据形态功能的区别可以分为轴突和树突。每个胞体只有一个轴突, 但具有多个树突, 这种神经元极性的形成与神经系统的信息传输密切相关。神经元的树突具有接受刺激并将冲动传入胞体的功能, 而轴突的主要功能是将冲动从胞体传至其他神经元或效应细胞。因此, 神经元轴突与树突正常的发育对于维持神经元之间正常的信息交流至关重要。现有研究表明, BDNF 及其下游通路在 GABA 能神经元轴突树突发育方面发挥广泛的作用。

4.2.1 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元轴突发育

BDNF 及其下游通路可以通过作用于微管结构影响轴突的形成。微管结构是神经元轴突的必要组成成分之一, 其稳定性对于轴突形成至关重要^[38]。BDNF 及环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 依赖的蛋白激酶通过作用于肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 调节脑选择性激酶 (brain selective kinase, BRSK) 的活性, BRSK 激酶又可以改变微管相关蛋白 (microtubule-associated proteins, MAPs) 的活性, 使其与微管间的亲和力发生变化从而影响微管的稳定性^[39], 进而干扰 GABA 能神经元的轴突形成。Ciani 和 Salinas^[40]发现, 下游的 PI3K/Akt/糖原合成激酶 (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 信号通路也可以通过作用于微管参与轴突形成过程。另外, 泛素蛋白酶系统可以通过 Akt 的局部降解参与神经元极性的建立。Akt 选择性地即将成为树突分支的突起上降解, 如果 Akt 的降解受到抑制, 则神经元会出现多条轴突, 进而失去极性^[41]。

BDNF 及其下游通路除了参与轴突形成以外, 其对轴突的形态发育也同样发挥作用。在体外培养小鼠海马神经元时, 加入 BDNF 可以使 GABA 能神经元的轴突分支增加 85%, 轴突的总长度也同时增加 60%^[42]。BDNF 可能是通过作用于膜筏而促进轴突伸长的^[43]。另外, BDNF 受体 TrkB 及下游 Akt 激活的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号^[44]均影响轴突长度^[45]、轴突末端分支及每个末端的突触特化数量^[46]等多个方面。综上所述, BDNF 及其下游通路与 GABA 能神经元的轴突形成和发育密切相关。

4.2.2 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元树突发育

树突从神经元中发出, 形成多个分支, 形似树枝状。树突上含有多个受体, 可以接受来自其他神经元的神经冲动。某些神经元的树突表面还会伸出一些小芽即树突棘, 在树突接受神经冲动过程中发挥作用。研究表明, BDNF 及其下游通路影响 GABA 能神经元树突发育的多个方面, 如树突形成、树突长度、树突分支等有关。同样地, 在体外培养小鼠海马神经元时, 加入 BDNF 可以使 GABA 能神经元树突分支增加 71%, 其树突总长度也增加 68%^[42]。而 BDNF 缺失则会导致神经元树突形态发生改变^[47]。另外, BDNF 基因具有多个基因多态性位点, BDNF Val66Met 多态性会导致树突重塑相关基因的表达水平发生改变, 进而影响树突发育^[48]。目前研究显示, BDNF 对树突发育的影响是通过激活下游多条通路完成的。通过激活 PI3K 和 MAPK 下游通路, BDNF 可以调节皮质神经元初级树突的形成^[49]。而 BDNF 选择性地维持主嗅球外部丛状层中的 PV 中间神经元树突结构复杂性的作用则是通过 PLC γ 1 信号通路来完成的^[50]。此外, BDNF 还参与树突棘的发育过程, 在树突棘发育的早期, BDNF 的高表达可以促进树突棘的发生、成熟及修剪, 并且增加树突棘的密度^[51]。

以上研究结果表明, BDNF 及其下游通路在 GABA 能神经元轴突树突发育过程中发挥重要的作用。如果 BDNF 及其下游通路受到干扰, 则神经元轴突树突发育异常, 造成神经网络功能活动缺陷, 最终导致神经元之间无法进行正常的信息交流, 学习记忆等功能严重受损。

4.3 BDNF及其下游通路影响GABA能神经元突触的形成和成熟

突触是神经元之间产生联系的主要部位, 也是

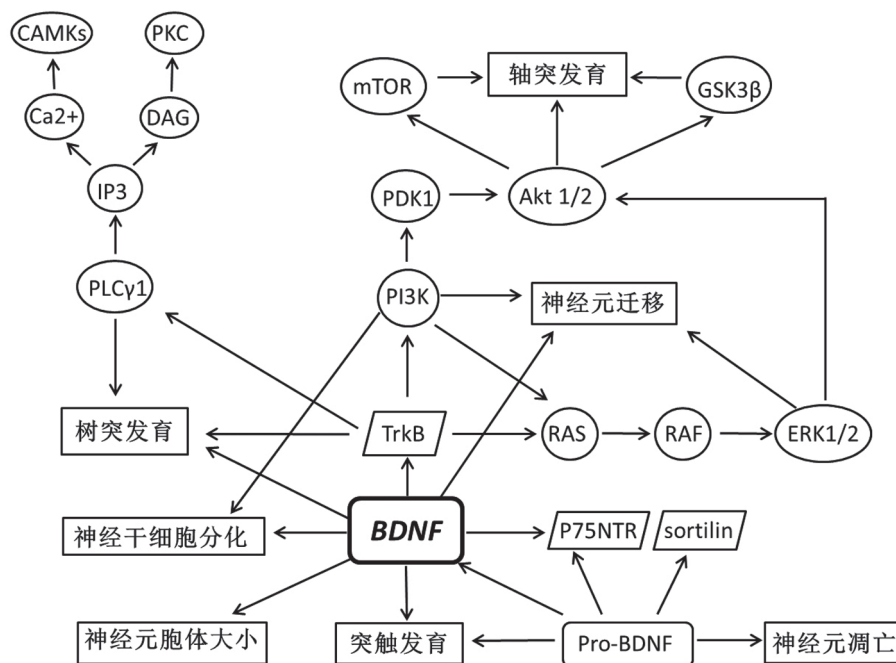
信息传递的关键部位。一个神经元的轴突末梢可以形成多个分支，每一个分支又可以膨大成突触小体。这些突触小体和其他神经元的胞体或者树突形成突触结构，完成细胞间的信息交流。GABA能神经元突触的形成及成熟也意味着GABA能神经元个体发育成熟。目前，关于BDNF及其下游通路对GABA能神经元突触的形成和成熟的影响吸引了广泛的关注。Paraskevopoulou等^[52]研究发现，在皮质纹状体中GABA能突触的形成与两个信号相关，一个是纹状体神经元中离子型谷氨酸受体的激活；另一个是活性依赖的BDNF的释放。而BDNF可能是通过促进树突和轴突的树枝化增多，从而使两者相接触的可能性升高，进而促进突触的形成^[53-54]。

BDNF及其下游通路也参与GABA能突触成熟过程。BDNF在树突轴突接触部位的释放可以促进突触的成熟^[55]。BDNF基因过表达的小鼠也的确表现为GABA能神经元神经支配加速成熟^[56]。Langlois等^[57]还发现，pro-BDNF也可以通过与P75NTR结合后激活的下游通路参与调节GABA能

神经元突触的发育过程。这些结果都表明，BDNF及其下游通路与GABA能神经元突触形成和成熟有关(图1)。若BDNF及相关通路被干扰，则发挥抑制神经元活性、调节突触可塑性等作用的GABA神经递质无法正常释放，这可能会导致神经系统过度兴奋及认知功能障碍，进而引发多种疾病。

5 总结与展望

BDNF及其与受体结合后激活的多条下游通路不止影响早期发育过程中GABA能神经元群体的数量变化和胞体大小，还在GABA能神经元个体发育的各个阶段，如神经元迁移、轴突树突发育及突触成熟中发挥作用。而近年来，还有一些研究表明，GABA能神经元受体^[58]及释放的递质GABA^[59]与BDNF的分泌存在一定关联，但GABA能神经元发育及功能的异常是否会反过来影响BDNF及其下游信号通路尚不十分清楚，还有待进一步探究。目前研究显示，BDNF及其下游通路与GABA能神经元发育密切相关，而BDNF-TrkB相关信号通路



BDNF与TrkB受体结合后可激活下游PLC γ 1/PKC、PI3K/Akt、RAS/ERK信号通路。BDNF及其激活的下游信号通路中的分子均起到调节GABA能神经元数量、胞体大小、神经元迁移、树突轴突发育及突触成熟等作用。而BDNF前体pro-BDNF与其特异性受体P75NTR和sortilin结合后可发挥调节神经元凋亡的作用。TrkB: tyrosine kinase receptor B; ERK: extracellular regulated protein kinase; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; PDK1: 3-phosphoinositide dependent kinase-1; Akt: protein kinase B; mTOR: mammalian target of rapamycin; GSK3 β : glycogen synthase kinase-3 β ; PLC γ 1: phospholipase C- γ 1; IP3: inositol triphosphate; DAG: diacylglycerol; PKC: protein kinase C; CAMKs: calcium/calmodulin-dependent protein kinases; P75NTR: P75 neurotrophin receptor。

图1 BDNF及其下游通路与GABA能神经元发育的相关性

和 GABA 能神经元发育异常与疾病的关联也已经研究得非常充分。因此, 未来的关键问题是如何基于两者之间的密切联系建立其他分子与疾病之间的关联。探究有哪些分子可以通过影响 BDNF 及其下游通路干扰 GABA 能神经元发育进而引发疾病, 有助于人们更加深刻地理解诸如神经退行性疾病或情绪障碍等问题发生发展的原因, 并为其治疗提供新的方向。但如何更有针对性地找出影响这一途径的分子并将研究成果转化为临床治疗手段仍然存在巨大挑战, 这就提示我们需要进一步理解 BDNF 及其下游通路影响 GABA 能神经元发育的内在机制, 同时更全面深入地探索 BDNF 及其下游通路的生物学功能以及 GABA 能神经元发育异常与疾病的关系。

[参 考 文 献]

- [1] Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 3650
- [2] Wang T, Maltez MT, Lee HW, et al. Effect of exercise training on the FNDC5/BDNF pathway in spontaneously hypertensive rats. *Physiol Rep*, 2019, 7: e14323
- [3] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1982, 1: 549-53
- [4] Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*, 2004, 306: 487-91
- [5] Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 7-23
- [6] Jin W. Regulation of BDNF-TrkB signaling and potential therapeutic strategies for parkinson's disease. *J Clin Med*, 2020, 9: 257
- [7] 黄延红, 黄瑾. 神经营养因子家族受体与信号转导的研究现状. *国际脑血管病杂志*, 2006, 14: 870-3
- [8] 许曼玉, 许志强. 不同形态脑源性神经营养因子与阿尔茨海默病关系研究进展. *重庆医学*, 2019, 48: 1025-8
- [9] Zhao H, Alam A, San C, et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: recent developments. *Brain Res*, 2017, 1665: 1-21
- [10] Scalzo P, Kummer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2010, 257: 540-5
- [11] Francisco M, Torres C, Mendoza E, et al. Do BDNF and NT-4/5 exert synergistic or occlusive effects on corticostriatal transmission in a male mouse model of Huntington's disease? *J Neurosci Res*, 2019, 97: 1665-77
- [12] Jiang Y, Ming Q, Gao Y, et al. Effects of BDNF Val66Met polymorphisms on brain structures and behaviors in adolescents with conduct disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29: 479-88
- [13] Andreatta M, Neueder D, Genheimer H, et al. Human BDNF rs6265 polymorphism as a mediator for the generalization of contextual anxiety. *J Neurosci Res*, 2019, 97: 300-12
- [14] Yin Y, Hou Z, Wang X, et al. The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression. *J Affect Disorders*, 2015, 183: 22-302
- [15] Hachiya Y, Takashima S. Development of GABAergic neurons and their transporter in human temporal cortex. *Pediatr Neurol*, 2001, 256: 390-6
- [16] Rudy B, Fishell G, Lee S, et al. Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev Neurobiol*, 2011, 71: 45-61
- [17] Huo H, Qu Z, Yuan F, et al. Modeling down syndrome with patient ipscs reveals cellular and migration deficits of GABAergic neurons. *Stem Cell Rep*, 2018, 10: 1251-66
- [18] Gu X, Zhou Y, Hu X, et al. Reduced numbers of cortical GABA-immunoreactive neurons in the chronic D-galactose treatment model of brain aging. *Neurosci Lett*, 2013, 549: 82-6
- [19] Giardino L, Zanni M, Fernandez M, et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. *Brain Res*, 2002, 929: 76-86
- [20] Douillard-Guilloux G, Lewis D, Seney ML, et al. Decrease in somatostatin-positive cell density in the amygdala of females with major depression. *Depress Anxiety*, 2016, 34: 68-78
- [21] 范文娟, 李瑞玲, 席艳, 等. APPswe转基因小鼠海马结构中谷氨酸和γ-氨基丁酸能神经元的数量变化. *中国解剖学杂志*, 2010, 33: 193-6
- [22] 谢青松, 李立新, 陶秩, 等. 脑源性神经营养因子促进 bHLH 基因的表达和神经干细胞的定向分化. *中国精神疾病杂志*, 2006, 32: 540-2
- [23] Du X, Serena K, Hwang WJ, et al. Prefrontal cortical parvalbumin and somatostatin expression and cell density increase during adolescence and are modified by bdnf and sex. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 88: 177-88
- [24] Polleux F, Whitford KL, Dijkhuizen PA, et al. Control of cortical interneuron migration by neurotrophins and pi3-kinase signaling. *Development*, 2002, 1290: 3147-60
- [25] 樊拥军, 许健. 神经营养因子前体蛋白功能的研究进展. *细胞生物学杂志*, 2008, 30: 425-30
- [26] Fan YJ, Wu LY, Li HY, et al. Differential effects of pro-BDNF on sensory neurons after sciatic nerve transection in neonatal rats. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 2380-90
- [27] Zheng K, An JJ, Yang F, et al. TrkB signaling in parvalbumin-positive interneurons is critical for gamma-band network synchronization in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 17201-6
- [28] Jang H, Yang YR, Kim JK, et al. Phospholipase C-γ1 involved in brain disorders. *Adv Biol Regul*, 2013, 53: 51-62
- [29] Kim HY, Yang YR, Hwang H, et al. Deletion of PLCγ1 in GABAergic neurons increases seizure susceptibility in

- aged mice. *Sci Rep*, 2019, 9: 17661
- [30] 邹明明. GABA能中间神经元在Trim32基因敲除小鼠认知障碍中的作用和机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017
- [31] Bozzi, Y, Provenzano, G, Casarosa, S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci*, 2018, 47: 534-48
- [32] Gorski JA, Zeiler SR, Tamowski S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci*, 2003, 23: 6856-65
- [33] Kozma SC, Thomas G. Regulation of cell size in growth, development and human disease: PI3K, PKB and S6K. *Bioessays*, 2002, 24: 65-71
- [34] Bosman LW, Hartmann J, Barski JJ, et al. Requirement of TrkB for synapse elimination in developing cerebellar purkinje cells. *Brain Cell Biol*, 2006, 35: 87-101
- [35] Jung EM, Moffat JJ, Liu J, et al. *Arid1b* haploinsufficiency disrupts cortical interneuron development and mouse behavior. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 1694-707
- [36] Mueller FJ, Seroby N, Schraufstatter IU, et al. Adhesive interactions between human neural stem cells and inflamed human vascular endothelium are mediated by integrins. *Stem Cells* 2006, 24: 2367-72
- [37] Louissaint A Jr, Rao S, Leventhal C, et al. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron*, 2002, 34: 945-60
- [38] Yoshimura Y, Terabayashi T, Miki H. Par1b/MARK2 phosphorylates kinesin-like motor protein GAKIN/KIF13B to regulate axon formation. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 2206-19
- [39] Hammond JW, Huang C, Kaech S, et al. Posttranslational modifications of tubulin and the polarized transport of kinesin-1 in neurons. *Mol Biol Cell*, 2010, 21: 572-83
- [40] Ciani L, Salinas PC. C-Jun N-terminal kinase (JNK) cooperates with Gsk3 β to regulate dishevelled-mediated microtubule stability. *BMC Cell Biol*, 2007, 8: 27
- [41] 闫冬. 泛素蛋白酶系统调节Akt分布对培养海马神经极性的影响[D]. 上海: 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 2006
- [42] Vicario-Abejon C, Collin C, McKay RD, et al. Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, 1998, 18: 7256-71
- [43] Kao HT, Ryoo K, Lin A, et al. Synapsins regulate brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic potentiation and axon elongation by acting on membrane rafts. *Eur J Neurosci*, 2017, 45: 1085-101
- [44] 郑臻, 章小雷, 黄钢. PI3K/Akt信号通路与自闭症(孤独症)的研究进展. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22: 623-6
- [45] Westerholz S, de Lima AD, Voigt T. Thyroid hormone-dependent development of early cortical networks: temporal specificity and the contribution of TrkB and mTOR pathways. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 121
- [46] Rico B, Xu B, Reichardt LF. TrkB receptor signaling is required for establishment of GABAergic synapses in the cerebellum. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 225-33
- [47] Singh B, Henneberger C, Betances D, et al. Altered balance of glutamatergic/GABAergic synaptic input and associated changes in dendrite morphology after BDNF expression in BDNF-deficient hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2006, 26: 7189-200
- [48] Alessandra M, Alessandro I, Stefano C, et al. Global epigenetic analysis of BDNF Val66met mice hippocampus reveals changes in dendrite and spine remodeling genes. *Hippocampus*, 2018, 28: 783-95
- [49] Dijkhuizen PA, Ghosh A. BDNF regulates primary dendrite formation in cortical neurons via the PI3-Kinase and MAPKinase signaling pathways. *J Neurobiol*, 2005, 62: 278-88
- [50] Berghuis P, Agerman K, Dobszay MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor selectively regulates dendritogenesis of parvalbumin-containing interneurons in the main olfactory bulb through the PLC γ 1 pathway. *J Neurobiol*, 2006, 66: 1437-51
- [51] 姚宇, 杨焯, 殷泽登. 微小RNA在中枢神经系统可塑性调节中的作用. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 39: 316-21
- [52] Paraskevopoulou F, Herman MA, Rosenmund C. Glutamatergic innervation onto striatal neurons potentiates GABAergic synaptic output. *J Neurosci*, 2019, 39: 4448-60
- [53] Cohency S, Fraser S. Effects of brain-derived neurotrophic factor on optic axon branching and remodeling *in vivo*. *Nature*, 1995, 378: 192-6
- [54] McAllister A, Katz L, Lo D. Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron*, 1996, 17: 1057-64
- [55] Sallert M, Rantamaki T, Vesikansa A, et al. Brain-derived neurotrophic factor controls activity-dependent maturation of CA1 synapses by downregulating tonic activation of presynaptic kainate receptors. *J Neurosci*, 2009, 29: 11294-303
- [56] Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 1999, 98: 739-55
- [57] Langlois A, Diabira D, Ferrand N, et al. NMDA-dependent switch of proBDNF actions on developing GABAergic synapses. *Cereb Cortex*, 2013, 23: 1085-96
- [58] Porcher C, Hatchett C, Longbottom RE, et al. Positive feedback regulation between γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons. *J Biol Chem*, 2011, 286: 21667-77
- [59] Obrietan K, Gao X, van den Pol AN. Excitatory actions of GABA increase BDNF expression via a MAPK-CREB-dependent mechanism -- a positive feedback circuit in developing neurons. *J Neurophysiol*, 2002, 88: 1005-15