

脑源性神经营养因子延缓动脉粥样硬化的机制

王 森 金 晶 郭 晖 赵 鹏

【摘要】 脑源性神经营养因子(BDNF)在神经系统的形成与发育中起重要作用,参与多种神经精神类疾病的发病。该文主要探讨 BDNF 在动脉粥样硬化发病过程中的作用机制。

【关键词】 脑源性神经营养因子;动脉粥样硬化;血管内皮;酪氨酸激酶受体 B
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.02.007

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)广泛分布于哺乳动物的大脑,参与学习记忆、认知等多种功能,也可促进神经元的生长、分化等。BDNF 在心脏、肺、脾脏、骨骼肌等非神经器官,以及巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞和平滑肌细胞中也有表达^[1-2]。

1 BDNF 基因和蛋白质的生物学作用

人 BDNF 基因结构比较复杂,由 11 个外显子组成,其中 9 个外显子含有功能性启动子;所有 BDNF mRNA 均含有编码脑源性神经营养因子前体蛋白(pro-BDNF)的外显子Ⅸ,成熟的 BDNF mRNA 长 360 bp,包括 5'端的 4 个外显子和 3'端的 1 个外显子^[3]。

在前体酶的作用下,pro-BDNF 被裂解释放,形成成熟的 BDNF,其相对分子质量约为 12 000~14 000。

成熟的 BDNF 蛋白与酪氨酸激酶受体 B(TrkB)结合,激活下游信号通路,维持神经元分化和存活,促进轴突生长,并参与调节突触可塑性^[4]。TrkB 是 BDNF 蛋白的高亲和力特异性受体,由 1 条单跨膜肽链组成,分为 3 种亚型:全长型 TrkB-FL、缺失型 TrkB-T1 以及缺失型 TrkB-T2。BDNF 蛋白主要通过激活全长型 TrkB-FL 介导细胞信号转导。

2 BDNF Val66Met 基因多态性和生物学作用

Val66Met(rs6265)是 BDNF 基因多态性中最

受关注的单核苷酸多态性,即 196 位的核苷酸由鸟嘌呤(G)突变为腺嘌呤(A),导致 BDNF 蛋白质翻译过程中第 66 位编码缬氨酸(Val)的密码子 GUG 被编码蛋氨酸(Met)的密码子 AUG 取代。Egan 等^[5]研究发现,AA/AG (Met)等位基因携带者的 BDNF 不能从高尔基体被运输至分泌颗粒,从而使活性依赖的 BDNF 的分泌减少,影响其生物学功能。

研究发现,BDNF 具有 Val66Met 基因多态性,携带 Met 等位基因与神经精神疾病相关;BDNF Val66Met 突变多为不利变异,可导致 BDNF 水平下降,参与糖脂代谢异常、肥胖等代谢性疾病的发生^[6-7]。Jiang 等^[8]发现,BDNF Val66Met 多态性的基因型和等位基因出现的频率与不稳定型心绞痛之间有显著关联。Kang 等^[9]发现,抑郁症患者的 BDNF Val66Met 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)相关。

3 BDNF 蛋白与动脉粥样硬化

3.1 BDNF 与血管内皮功能

3.1.1 内皮细胞活性 BDNF 蛋白可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,使内皮细胞释放的 NO 减少,导致内皮细胞功能异常^[10-11];同时,TNF- α 可作用于内皮细胞上的受体,减弱 NO 的生物活性,诱导巨噬细胞、内皮细胞凋亡,加速动脉粥样硬化的形成^[12]。

3.1.2 内皮细胞完整性 血管内皮钙黏蛋白(VE-cad)是内皮细胞间黏附连接的重要组成部分之一,其黏附力以及在内皮细胞的表达水平主要与钙黏蛋白磷酸化有关^[13]。Wang 等^[14]研究发现,冠心病患者血清钙黏蛋白升高,且与冠状动脉狭窄程度呈正相关;BDNF/TrkB 信号通过参与 VE-cad 的酪氨酸磷

基金项目:国家自然科学基金(81301276);黑龙江省教育厅课题(12541544)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科(王 森,郭 晖,赵 鹏);哈尔滨工业大学智能化(金 晶)

通信作者:赵 鹏,Email:hrbzyz@sina.com

酸化及血管内皮细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(VE-PTP)与 VE-cad 的相互作用,使内皮细胞解离,从而降低血管通透性^[15]。BDNF 也可以通过 TrkB 的活化,抑制 TNF- α 介导的 VE-cad 的释放及 VE-cad 的酪氨酸磷酸化,维持内皮屏障的完整性,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[16]。

血管内皮生长因子-A (VEGF-A) 是一种促血管新生因子。缺血、缺氧可刺激炎性细胞、肿瘤细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞分泌 VEGF-A 蛋白^[17]。BDNF 可通过与细胞表面 TrkB 结合,降低内皮细胞中 VEGF-A 的表达水平^[18]。研究发现,冠心病患者中血清 VEGF-A 水平与 BDNF 的表达呈负相关^[19]。血清中 BDNF 水平下降将削弱 VEGF-A 的抑制作用,加速血管动脉粥样硬化的进展。

3.2 BDNF 与凝血系统

细胞间黏附分子-1(ICAM-1)通过与血管内皮细胞表面的特异性受体结合,促进单核细胞与血管内皮细胞之间的黏附连接,单核细胞聚集于血管内膜下,形成泡沫细胞。

BDNF 蛋白可以降低乳酸脱氢酶(LDH)的释放,抑制 ICAM-1 和胱天蛋白酶(caspase)-3 的表达,保护微血管内皮细胞免受外界炎症刺激^[20]; BDNF 蛋白的表达下调可增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的活性,产生大量活性氧(ROS),也可促进 ROS 依赖的 ICAM-1 的表达上调,加速炎症细胞与血管内皮细胞的黏附,或促进炎症细胞在动脉粥样斑块中大量浸润,降低斑块稳定性^[21]。此外,血浆纤溶酶原作为 BDNF 的上游调控因子,也可通过裂解 pro-BDNF,将其转变为成熟的 BDNF,参与细胞的信号转导。

3.3 BDNF 与糖脂代谢

BDNF 可通过调节食欲及胰岛素的活性,影响糖脂代谢,参与动脉粥样硬化、糖尿病、高脂血症等疾病发生^[22]。增强胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗可能是 BDNF 的降糖机制。Krabbe 等^[23]对 2 型糖尿病患者的研究发现,血糖升高可抑制 BDNF 的释放,且血清中 BDNF 水平与糖尿病合并动脉粥样硬化的程度呈负相关。BDNF 也可通过调节肝脏蛋白酶活性和代谢,改善肝脏功能^[24]。动物实验已证实,BDNF 参与血糖及能量代谢,有显著降低血糖的作用,外源补充 BDNF 也能够发挥相同的生物学效应^[25-26]。

3.4 BDNF 与精神因素

在持续抑郁症合并急性冠脉综合征患者的早

期阶段,下调的 BDNF 蛋白也发挥了重要作用,其可能机制为:(1)延缓神经递质的传递,降低血管对外界刺激的适应性^[27]; (2)抑制血清素的生物学功能,导致抑郁症和动脉粥样硬化的发生^[28]; (3)与 TrkB 受体结合减少,抑制 5-羟色胺神经元和多巴胺神经元,延缓神经递质合成和释放,引起血管局部神经的调节功能障碍。

BDNF 是一种具有维护神经元生长存活及修复功能的小分子碱性蛋白。在血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等非神经细胞中也有 BDNF 蛋白表达。在动脉粥样硬化血管内皮中 BDNF 蛋白表达下调,提示 BDNF 蛋白参与或促进了动脉粥样硬化形成。

参 考 文 献

- [1] Zeng W, Wen C, Wu Y, et al. The use of BDNF to enhance the patency rate of small-diameter tissue-engineered blood vessels through stem cell homing mechanisms [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(2):473-484.
- [2] Chaldakov G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept [J]. *Arch Ital Biol*, 2011, 149(2): 257-263.
- [3] Metsis M, Timmusk T, Arenas E, et al. Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neuronal activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(19):8802-8806.
- [4] Zheleznyakova GY, Cao H, Schiöth HB. BDNF DNA methylation changes as a biomarker of psychiatric disorders: literature review and open access database analysis[J]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1):17.
- [5] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J]. *Cell*, 2003, 112(2):257-269.
- [6] Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, et al. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(2):397-401.
- [7] Bonaccorso S, Sodhi M, Li J, et al. The brain-derived neurotrophic factors (BDNF) val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia[J]. *Bipolar Disorders*, 2015, 17(5):528-535.
- [8] Jiang H, Wang R, Liu Y, et al. BDNF val66Met polymorphism is with unstable angina[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 400(1-2):3-7.
- [9] Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Affect Disord*, 2016, 194:1-8.
- [10] Makar TK, Bever CT, Singh IS, et al. Brain-derived

- neurotrophic factor gene delivery in an animal model of multiple sclerosis using bone marrow stem cells as a vehicle [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 210(1-2):40-51.
- [11] Mahajan V, Handa R, Kumar U, et al. Assessment of atherosclerosis by carotid intimomedial thickness in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2008, 56:587-590.
- [12] Ferrero E, Zocchi MR, Magni E, et al. Role of tumor necrosis factor P55 and P75 receptors in TNF-induced vascular permeability [J]. *Am J Physiol Cell*, 2001, 281(4): 1173-1179.
- [13] Nottebaum AF, Cagna G, Winderlich M, et al. VE-PTP maintains the endothelial barrier via plakoglobin and becomes dissociated from VE-cadherin by leukocytes and by VEGF [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12):2929-2945.
- [14] Wang CH, Hsieh IC, Chen SJ, et al. VE-Cadherin (low) α -smooth muscle actin+ component of vascular progenitor cells correlates with the coronary artery Gensini score [J]. *Circ J*, 2012, 76(2):477-484.
- [15] Angelini DJ, Hyun SW, Grigoryev DN, et al. TNF- α increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(6):L1232-1245.
- [16] Jiang H, Huang S, Li X, et al. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31):30640-30649.
- [17] Ishida A, Ohya Y, Sakuda H, et al. Autologous peripheral blood mononuclear cell implantation for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia [J]. *Circ J*, 2005, 69(10):1260-1265.
- [18] Au CW, Siu MK, Liao X, et al. Tyrosine kinase B receptor and BDNF expression in ovarian cancers—effect on cell migration, angiogenesis and clinical outcome [J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(2):151-161.
- [19] Otrrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2007, 38(3):258-268.
- [20] Takeda K, Kermani P, Anastasia A, et al. BDNF protects human vascular endothelial cells from TNF-induced apoptosis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2013, 91(5):341-349.
- [21] Amadio P, Colombo GI, Tarantino E, et al. BDNF val66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis [J]. *Eur Heart J*, 2015, pii: ehv655. [Epub ahead of print].
- [22] Chaldakov G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept [J]. *Arch Ital Biol*, 2011, 149 (2): 257-263.
- [23] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(2):431-438.
- [24] Tonra JR, Ono M, Liu X. Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BlKS-Lepr (db)/lepr (db) mice [J]. *Diabetes*, 1999, 48(3):588-594.
- [25] Ono M, Itakura Y, Nonomura T, et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice [J]. *Metabolism*, 2000, 49(1):129-133.
- [26] Tsuchida A, Nonomura T, Nakagawa T, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(4):262-269.
- [27] Huang EJ, Reichardt LF. Neurexins: roles in neuronal development and function [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24:677-736.
- [28] Henningsson S, Borg J, Lundberg J, et al. Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor is associated with serotonin transporter but not serotonin-1A receptor availability in men [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66 (5): 477-485.

(收稿:2016-09-01 修回:2016-10-22)

(本文编辑:丁媛媛)