

## BDNF 在甲基苯丙胺依赖机制中作用研究进展

刘巨鹏<sup>1)</sup>, 洪仕君<sup>1)</sup>, 李利华<sup>2)</sup>

(1) 昆明医科大学法医学院, 云南 昆明 650500; 2) 昆明医科大学科学技术处, 云南 昆明 650500)

**[摘要]** 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 对于神经元的生长、分化、存活、可塑性及损伤后的修复具有重要作用, 能有效阻止甲基苯丙胺诱导神经元死亡. 阐述了甲基苯丙胺毒性作用机制, BDNF 生理作用及 BDNF 在甲基苯丙胺依赖机制中作用. BDNF 在甲基苯丙胺依赖过程中可能起到重要的作用, 对 BDNF 作用机制的研究将为甲基苯丙胺依赖机制和戒毒治疗提供理论依据.

**[关键词]** 脑源性神经营养因子; 甲基苯丙胺; 依赖机制

**[中图分类号]** R961 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 10-0159-04

## New Development in Role of BDNF in the Mechanism of Methamphetamine Dependence

LIU Ju-peng<sup>1)</sup>, HONG Shi-jun<sup>1)</sup>, LI Li-hua<sup>2)</sup>

(1) Forensic Medicine College; 2) Science and Technology Department, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** Brain-derived neurotrophic factor plays an important role in neuron growth, differentiation, survival, plasticity and damage repair, and it can effectively prevent the methamphetamine-induced neuronal death. The article describes the mechanism of the toxic effects of methamphetamine, BDNF physiological role, and the role of BDNF in methamphetamine-dependent mechanism. BDNF may play an important role in methamphetamine dependence. The clarification of role of BDNF in the methamphetamine-dependent mechanism may provide a theoretical basis for detoxification treatment.

**[Key words]** Brain-derived neurotrophic factor; Methamphetamine; Dependent mechanism

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是由 Barde 等于 1982 年在猪脑中首次发现, 属神经营养素 (Neurotrophin) 家族的成员. 主要分布在大脑皮质、海马、黑质-纹状体、下丘脑、小脑、脑干等. BDNF 主要在中枢神经系统表达, 但研究发现, 周围神经系统也有 BDNF 的合成, 如卵巢、心、肺、血小板和骨骼肌<sup>[1]</sup>. 它在脑发育早期具有更强的神经保护作用. BDNF 可促进神经细胞增殖或延长其存活时间. 因为 BDNF 防止多种神经细胞的死亡, 有效阻止甲基苯丙胺诱导神经元死亡, 所

以近几十年来, BDNF 在甲基苯丙胺成瘾中的作用广受关注, 国内外文献对 BDNF 在甲基苯丙胺依赖机制作用的研究多有报道. 现将该领域的研究进展作一综述.

### 1 甲基苯丙胺的毒性作用机制

甲基苯丙胺 (methamphetamine, MA) 属于苯丙胺类兴奋剂, 又称去氧麻黄素, 俗称“冰毒”. 它是一种高亲脂性的单胺物质, 对神经系统有明显的兴奋作用. 甲基苯丙胺导致轴突间隙多巴胺含量

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81060253)

**[作者简介]** 刘巨鹏 (1981~), 男, 内蒙古包头市人, 在读硕士研究生, 主要从事法医病理学工作.

**[通讯作者]** 李利华. E-mail: [lilihua1229@sohu.com](mailto:lilihua1229@sohu.com)

增高,多巴胺再摄取障碍,多巴胺在单胺氧化酶等作用下,产生氧活性产物,直接对细胞产生毒理作用,尸检和影像学研究表明,慢性甲基苯丙胺依赖可减少在大脑中多巴胺(DA)的含量,多巴胺转运蛋白(DAT)密度,脑中5-羟色胺(5-HT)、酪氨酸羟化酶(TH)的水平<sup>[2]</sup>,5-羟色胺再摄取转运蛋白(SERT)密度<sup>[3]</sup>。急性和长期甲基苯丙胺给药都能够升高黑质纹状体突触后的多巴胺水平<sup>[4]</sup>。Cadet等<sup>[5]</sup>认为,谷氨酸介导的神经兴奋性毒性作用以及多个细胞凋亡通路的激活均和甲基苯丙胺的神经毒性作用有关。长期使用甲基苯丙胺可以通过细胞凋亡机制和神经毒性作用机制,对纹状体神经元产生神经毒性作用,并伴有明显的多巴胺含量和多巴胺转运体结合位点的降低。甲基苯丙胺能抑制儿茶酚氧位甲基转移酶使去甲肾上腺素的代谢受阻,致血中去甲肾上腺素浓度增高而发挥作用。苯丙胺能促进脑内多巴胺的释放,提高脑内多巴胺神经功能。过量多巴胺的氧化作用被认为是甲基苯丙胺作用的机制之一。已有的研究结果提示,实验动物使用甲基苯丙胺后,出现纹状体、海马、额叶皮质等脑区多巴胺及其代谢产物含量降低,表明甲基苯丙胺的毒性作用与体内多巴胺系统有密切关系<sup>[6]</sup>。Kim等<sup>[7]</sup>使用ELISA技术发现甲基苯丙胺滥用者外周血BDNF含量较对照组明显升高,提示BDNF在甲基苯丙胺的神经毒性作用机制中起一定作用。在一些特定的大脑区域,如枕叶皮质、海马、下丘脑,长期服用苯丙胺类兴奋剂,可以减少BDNF因子水平,这种减少可能解释一些苯丙胺对中枢神经系统神经元的影响。

## 2 BDNF的生理作用

### 2.1 对神经元的保护作用

BDNF可通过其高亲和力受体trkB和低亲和力受体p75NTR发挥生物活性,能够促进多种神经元的存活,尤其对多巴胺能神经元有很强的营养和保护作用,这2种传导路径的平衡决定了神经元的生存或凋亡。BDNF与TrkB结合后,受体发生聚合,形成二聚体的同时完成自身磷酸化,而将细胞外信号转导入细胞内。主要是通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI-3K)/Akt、Ras/促分裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)、磷脂酶C- $\gamma$ (PLC- $\gamma$ )等通路来发挥其神经保护作用。研究表明BDNF对缺氧神经元有保护作用<sup>[8]</sup>,其机理可能为BDNF诱导TrkB mRNA表达的上调,最终引起细胞核内转录

调节因子发生改变而发挥其保护作用。BDNF在脑缺血中具有保护神经元、抵抗损伤并在缺血后促进损伤神经元修复的作用,具体机制如下:(1)维持细胞内Ca<sup>2+</sup>稳定,从而保护神经元免受缺血缺氧损伤;(2)调节自由基代谢,增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等在神经元内的含量,使自由基减少,减轻自由基对神经元的损伤;(3)抑制细胞凋亡、坏死的发生,修复受损神经元,并促进受损神经元再生。BDNF能通过阻止Caspase-3的活性而抑制细胞凋亡,并通过调节Bcl、Bax蛋白的表达而抑制细胞凋亡。已有多个研究结果证明BDNF能促进多种神经细胞存活,包括纹状体和感觉神经元、一氧化氮(NO)诱导细胞死亡的海马神经元、小脑颗粒神经元<sup>[9-11]</sup>。

### 2.2 对神经联系和可塑性的作用

BDNF可以通过多种机制影响神经可塑性。例如,它发挥突触前和突触后的效果,影响早期阶段和晚期阶段的长时程增强(long-term potentiation, LTP)<sup>[12]</sup>。胞膜的去极化和诱导LTP的刺激可调节脑中BDNF的含量,BDNF参与了神经元活性依赖性的可塑性过程。外源BDNF可增强LTP,BDNF信号的阻断可减弱LTP<sup>[13]</sup>。因为参与LTP,BDNF在学习记忆过程中量也增加,BDNF化学信号受阻会损伤学习和记忆。因此,BDNF参与神经元的存活和可塑性,保护神经元免受神经毒性损害。

## 3 BDNF在甲基苯丙胺依赖机制中的作用

BDNF对于神经元的生长、分化、存活、可塑性及损伤后的修复具有重要作用。Mendelson等<sup>[14]</sup>使用定性尿检的方法检测甲基苯丙胺依赖人群和禁止吸食甲基苯丙胺人群中BDNF含量的变化,结果发现在许多甲基苯丙胺依赖人群中,BDNF水平降低;在禁止吸食甲基苯丙胺人群中,BDNF水平升高,这表明BDNF可能是甲基苯丙胺成瘾的标志,在甲基苯丙胺成瘾患者神经营养因子发挥作用。研究表明,在啮齿类动物中,BDNF基础水平的改变,可降低甲基苯丙胺诱导的神经毒性<sup>[15,16]</sup>。在甲基苯丙胺依赖人群滥用中,禁止吸食甲基苯丙胺30d或更多天后血浆BDNF水平继续升高<sup>[17]</sup>,其机制可能是通过高亲和力受体trkB,增强神经元的生长、分化、存活和可塑性。另外,由于慢性甲基苯丙胺依赖可以减少多巴胺、5-羟色胺及其相关转运蛋白,而BDNF调节多巴胺和5-羟色胺的水平,促进DA能神经元的生存和保护,并可以改

变神经递质的合成、代谢、释放, 所以 BDNF 可以保护这些神经元对甲基苯丙胺类兴奋剂的神经毒性. Matsuzaki 等<sup>[18]</sup>认为 DA 释放增加是药物滥用的共同特点, 可卡因、甲基苯丙胺、吗啡都被证明能增加 BDNF 的表达<sup>[19-20]</sup>. BDNF/TrkB 的途径可以调节依赖的 MA-DA 释放和参与诱导 DA 相关的行为. 许多课题研究一直专注于腹侧被盖区 (VTA) 和伏隔核 (NAc) 药物诱导的变化<sup>[21,22]</sup>, 尤其是药物诱导表达不同的神经营养因子与树突和轴突分支在中枢神经系统的影响作用已被广泛的研究<sup>[23]</sup>. Matsuzaki 等<sup>[18]</sup>利用初级皮质神经元研究 BDNF 对甲基苯丙胺诱导的神经细胞死亡的作用, 结果发现 BDNF 能有效阻止甲基苯丙胺诱导的神经细胞死亡, 其作用是通过抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI-3K) 抑制剂和激活丝氨酸激酶 (Akt) 的过度表达, 在 BDNF 有效阻止甲基苯丙胺诱导神经元死亡, Akt 的活化是必要的. 另外, BDNF 防止甲基苯丙胺诱导的神经细胞死亡不是通过细胞外活化蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 通路和促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路发挥作用. 在 BDNF 阻止甲基苯丙胺诱导神经元死亡中没有找到 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达, 这表明 BDNF 和甲基苯丙胺不影响 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的稳态水平, 但 BDNF 可通过调节 Bcl、Bax 蛋白的表达而抑制细胞凋亡, 其机制有待进一步试验证实.  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA, 简称 AMPA 受体) 是离子型谷氨酸受体 (GluR) 中重要的亚型, 在中枢神经系统内主要介导快速的兴奋性突触传递, 在长时程增强 (LTP)、长时程抑制 (LTD) 和学习记忆等方面均具有重要作用. Wolf 等<sup>[24]</sup>研究发现, 迅速增加外源性 BDNF 在大鼠伏隔核 AMPA 受体表面的表达, 观察可卡因依赖大鼠伏隔核, 可增加内源性 BDNF 和 AMPA 受体传递之间的联系. 所以 BDNF 迅速增加 AMPA 在大鼠伏隔核受体表面的表达. 在甲基苯丙胺依赖鼠中, BDNF 是否也增加 AMPA 在大鼠伏隔核受体表面的表达, 有待进一步研究证实. Williams 等<sup>[25]</sup>用 cRNA 探针原位杂交分析 BDNF 和 TrkB mRNA 的表达, 结果发现对甲基苯丙胺依赖鼠的毒性治疗可增加多个脑区的神经营养因子与原肌球蛋白受体激酶 B 表达, 其中在额叶、顶叶、嗅皮质脑源性神经营养因子 mRNA 表达增加, 而在海马 CA1 区、前额叶皮层 (PFC)、梨状皮质、蓝斑 BDNF mRNA 表达在不同时间也有一定程度的增加. 综上所述, BDNF 在甲基苯丙胺依赖过程中可能起到重要的作用, 对 BDNF 作用机制的研究将为甲基苯丙胺依赖的戒毒治疗和戒断提

供理论依据.

#### 4 BDNF 的应用前景

甲基苯丙胺可以引起多巴胺能神经元的神经毒性, 可以减少 BDNF 的合成. 而 BDNF 能够促进多种神经元的存活, 尤其对多巴胺能神经元有很强的营养和保护作用. 所以, BDNF 在甲基苯丙胺依赖机制中的作用及其机制值得深入研究, 可望为甲基苯丙胺依赖的临床戒断治疗提供可行的戒断治疗手段.

#### [参考文献]

- [1] BALKOWIEC A, KATZ D M. Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA in situ [J]. *J Neurosci*, 2000, 20 (3): 7 417 - 7 423.
- [2] KISH S J, FITZMAURICE P S, BOILEAU I, et al. Brain serotonin transporter in human methamphetamine users [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202: 649 - 661.
- [3] SEKINE Y, OUCHI Y, TAKEI N, et al. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 90 - 100.
- [4] KITA T, WAGNER G C, NAKASHIMA T. Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 92: 178 - 195.
- [5] CADET J L, JAYANTHI S, DENG X. Speed kills: cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis [J]. *FASEB J*, 2003, 17 (10): 1 775 - 1 788.
- [6] 李学锋, 邱平明, 金贺, 等. 甲基苯丙胺对相关脑区的神经毒性作用 [J]. *解剖学杂志*, 2007, 30(1): 63 - 65.
- [7] KIM D J, ROH S, KIM Y, et al. High concentrations of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users [J]. *Neuroscience Letters*, 2005, 388: 112 - 115.
- [8] KIPRIANOVA I, FREIMAN T M, DESIDERATO S, et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 56(1): 21 - 27.
- [9] VENTIMIGLIA R, MATHER P E, JONES B E, et al. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro [J]. *Eur J Neurosci*, 1995, 7: 213 - 222.
- [10] KUME T, KOUCHIYAMA H, KANEKO S, et al. BDNF prevents NO mediated glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons [J]. *Brain Res*, 1997, 756: 200 - 204.

- [11] COURTNEY M J, AKERMAN K E, COFFEY E T. Neurotrophins protect cultured cerebellar granule neurons against the early phase of cell death by a two-component mechanism[J]. *J Neurosci*, 1997, 17: 4 201 – 4 211.
- [12] WATERHOUSE E G, XU B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42: 81 – 89.
- [13] BARTOLETTI A, CANCEDDA L, REID S W, et al. Heterozygous knock out mice for brain-derived neurotrophic factor show a pathway specific impairment of long-term potentiation but normal critical period for monocular deprivation[J]. *J Neurosci*, 2002, 22: 10 072 – 10 077.
- [14] MENDELSON J, MATTHEW J B, FLOWER K, et al. Developing biomarkers for methamphetamine addiction[J]. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9: 100 – 103.
- [15] DLUZEN D E. The effect of gender and the neurotrophin, BDNF, upon methamphetamine-induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 359: 135 – 138.
- [16] DLUZEN D E, ANDERSON L I, MCDERMOTT J L, et al. Striatal dopamine output is compromised within +/- BDNF mice[J]. *Synapse*, 2002, 43: 112 – 117.
- [17] KIM D J, ROH S, KIM Y, et al. High concentrations of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 388: 112 – 115.
- [18] MATSUZAKI H, NAMIKAWA K, KIYAMA H, et al. Brain-derived neurotrophic factor rescues neuronal death induced by methamphetamine [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: 52 – 60.
- [19] MEREDITH G E, CALLEN S, SCHEUER D A. Brain – derived neurotrophic factor expression is increased in the rat amygdala, piriform cortex and hypothalamus following repeated amphetamine administration [J]. *Brain Res*, 2002, 949: 218 – 227.
- [20] LE FOLL B, DIAZ J, SOKOLOFF P. A single cocaine exposure increases BDNF and D3 receptor expression: implications for drug conditioning [J]. *Neuroreport*, 2005, 16: 175 – 178.
- [21] ROBINSON T E, KOLB B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine [J]. *Neurosci*, 1997, 17: 8 491 – 8 497.
- [22] ROBINSON T E, GORNY G, MITTON E, et al. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex [J]. *Synapse*, 2001, 39: 257 – 266.
- [23] ROBINSON T E, KOLB B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47 (Suppl. 1): 33 – 46.
- [24] WOLF M E, LI X. Brain-derived neurotrophic factor rapidly increases AMPA receptor surface expression in rat nucleus accumbens [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2011, 34: 190 – 198.
- [25] WILLIAMS M T, VORHEES C V, SEROOGY K B, et al. Neurotoxic (+)-Methamphetamine treatment in rats increases brain-derived neurotrophic factor and tropomyosin receptor kinase B expression in multiple brain regions [J]. *Neuroscience*, 2011, 184: 164 – 171.

(2012 – 05 – 10 收稿)