

号分子和抗菌剂产量均比较少,无法准确地定量检测,以致信号分子对抗菌剂产量的影响没有量化,如果能够弄清楚群体感应系统与抗菌剂间的关系,那么在抗菌剂生产方面必将有一个大的飞跃^[14]。

另外,群体感应系统也在于真菌中,比如白色念珠菌、新生隐球菌等,但人们是对真菌中的群体感应系统研究还比较浅,尤其是对真菌群体感应系统的效应分子、效应分子受体、靶蛋白、相关信号转导通路以及靶基因的调控等方面的研究有待进一步深入^[15]。

最近,一种被称为 LED209 的分子被发现能够抑制 QseC 介导的致病基因激活及诸如 EHEC、鼠伤寒沙门菌和土拉弗朗西斯菌等细菌在活体哺乳动物体内所产生的不良反应,而且其对哺乳动物的不良反应很小,对这种分子的研究也许会有一个很好的前景^[10]。总之,不久的将来,随着研究人员的不断探索,人们将可能通过各种渠道来抑制群体感应系统中的各个环节,从而达到治疗一些细菌性疾病的目的。

参考文献

[1] Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways[J]. Science, 2006, 311(24): 1113-1116.
[2] Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescence system[J]. Bacteriology, 1970, 104: 313-322.
[3] Edward JR. Lessons from a cooperative, bacterial-animal association; the *Vibrio fischeri*-*Euprymna scolopes* light organ symbiosis [J]. Annu Rev Microbiol, 1996, 50: 591-624.
[4] 崔艳华, 曲晓军, 董爱军, 等. 细菌群体感应系统的研究[J]. 生物技术通报, 2009, 4: 50-54.

[5] 张晓兵, 府伟灵. 细菌群体感应系统研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(11): 1639-1642.
[6] 蓝锴. 生物膜与铜绿假单胞菌耐药相关性研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(10): 28-30.
[7] Atkinson S, Williams P. Quorum sensing and social networking in the microbial world[J]. J R Soc Interface, 2009, 6(40): 959-978.
[8] Christopher M Byrd, William E Bentley. Quieting cross talk-the quorum sensing regulator LsrR as a possible target for fighting bacterial infections[J]. Cell Research, 2009, 199: 1229-1230.
[9] Thomas B, Maria van Gennip, Tim HJ, et al. In vitro screens for quorum sensing inhibitors and in vivo confirmation of their effect [J]. Nature Protocols, 2010, 5(2): 283-293.
[10] Boyen F. Quorum sensing in veterinary pathogens: mechanisms, clinical importance and future perspectives[J]. Veterinary Microbiology, 2009, 135: 187-195.
[11] 邵圣文, 张志智. RNA 干扰铜绿假单胞菌群体感应系统对生物膜影响的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(3): 184-188.
[12] Gilles B, Shari C, Kartik B, et al. AI-2 quorum-sensing inhibitors affect the starvation response and reduce virulence in several *Vibrio* species, most likely by interfering with LuxPQ[J]. Microbiology, 2009, 155: 4114-4122.
[13] 刘晓岚, 王立赞. 美罗培南对 *las/rhl* 基因缺陷型铜绿假单胞菌早期生物膜的作用[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(23): 1833-1835.
[14] Swati C, Claudia SD. Applications of quorum sensing in biotechnology[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2010, 86: 1267-1279.
[15] 车付彬, 徐楠. 病原真菌中群体感应现象研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(4): 447-449.

(收稿日期: 2011-10-08)

• 综 述 •

脑源性神经营养因子在实验性糖尿病及其并发症中的表达和治疗研究进展

殷 娟 综述, 杨红英 审校

(昆明医学院第二附属医院检验科 650000)

关键词: 脑源性神经营养因子; 糖尿病; 治疗; 并发症; 表达

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 01. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)01-0060-03

脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家庭的主要成员之一,在神经元的生长、增殖、分化、可塑性以及认知和记忆功能中起着重要作用。1997 年,Ono 等^[1]率先报道 BDNF 除了对神经系统有调节作用外,对内分泌系统也起到一定的调节作用。现在,越来越多的研究表明,糖尿病及各种并发症中 BDNF 表达水平异常,提示其在糖尿病及相关并发症的发病机制中可能起着重要的作用,BDNF 对糖尿病及预防并发症的治疗也进入了临床前研究阶段。

1 糖尿病时 BDNF 的表达水平

文献报道,糖尿病患者体内血清中 BDNF 表达水平下调^[2],而女性糖尿病患者 BDNF 的水平显著高于男性患者且与胰岛抵抗呈正相关^[3]。有报道,实验性糖尿病大鼠体内检测到 BDNF 在比目鱼肌和 L4、L5 背根节中 mRNA 表达水平上调^[4-6],胰岛素强化治疗可逆转背根节和比目鱼肌中 BDNF mRNA 的表达上调,经去坐骨神经处理后,同侧比目鱼肌 BD-

NF mRNA 先增加后下降,但腓肠肌无此变化。由于刺激坐骨神经引起糖尿病大鼠腿部肌肉强烈收缩时,比目鱼肌 BDNF mRNA 水平增加与血浆肌酸激酶活性升高呈现良好的相关性,认为比目鱼肌 BDNF mRNA 的表达上调实际是由神经启动的,是出于对神经肌肉结构损伤和功能修复的营养需要,表明此时虽然电镜下并未看到神经结构的改变,但糖尿病对神经的损伤可能已经存在,并由肌肉中 BDNF 的表达变化反映出来。比目鱼肌与腓肠肌中 BDNF 的表达差异是由肌肉的表型决定,而不是 BDNF 对肌肉损伤的反应本身所致。因此,比目鱼肌 BDNF mRNA 表达上调是机体针对伤害刺激产生的保护和修复反应,也是糖尿病周围神经和肌肉损伤的早期标志,而在去神经处理后这种保护机制不足以抵抗去神经损伤的作用,所以 BDNF 下降。

2 糖尿病各种并发症时 BDNF 的表达水平

糖尿病勃起障碍时 BDNF 表达水平降低^[7], Nitta 等^[8]和

Shpak 等^[9]分别在糖尿病头部神经病变、视网膜病变和无症状视神经水肿时检测到 BDNF 表达水平下降,实验性糖尿病大鼠下丘脑外侧区和糖尿病早期大鼠视网膜靶组织顶盖前区神经元呈退行性变化时, BDNF 表达较正常组下降^[10-11];但在糖尿病视网膜病变患者的外周血中 BDNF 水平升高并与糖尿病病程呈正相关^[12],在 STZ 诱导的糖尿病周围神经病变大鼠腓肠肌组织 BDNF 的 mRNA 水平随病程逐渐增加^[13]。

3 BDNF 对糖尿病的治疗研究

BDNF 可降低糖尿病肥胖大鼠的血糖和 HbA1c 水平^[14],阻止前驱糖尿病大鼠进展为糖尿病^[15],降低血浆胰岛素,增强胰岛素在外周组织中的作用,改善胰岛抵抗,其降糖作用的发挥需要较高的胰岛素水平,因此其对血糖的调节对正常大鼠不起作用^[1]。对 1 型糖尿病大鼠, BDNF 不直接降低血糖水平而是增强胰岛素的降血糖作用,能改善血糖正常而糖耐量受损糖尿病大鼠的胰岛素抵抗^[16]。

糖尿病患者、空腹血糖受损和糖尿病合并高血压患者存在不同程度的血脂代谢异常,长期脂代谢紊乱又可促进糖尿病的发生、发展^[17-18]。研究显示, BDNF 可调节能量代谢和脂代谢,保护胰岛,改善脂肪肝^[19-24]。 BDNF 可通过中枢神经系统激活交感神经系统,诱导褐色脂肪组织解耦联蛋白 1 表达,增加血糖氧化,防止体温降低,从而增加能量消耗,即使停止喂食 1 d 或暴露于低温环境也有相同效果^[23,25]。 BDNF 还可以降低血清游离脂肪酸、总胆固醇和磷脂水平,降低肝内三酰甘油水平,改善脂肪肝^[21-22]。

BDNF 能影响摄食,但其降糖机制不仅仅在于影响对能量的摄取^[26]。 Yamanaka 等^[27]认为, BDNF 可通过调节中枢和外周神经系统,增加肌肉组织和褐色脂肪组织对葡萄糖的利用。 Nakagawa 等^[16]发现,颅内注射极少量 BDNF 仍具有明显降低血糖水平的作用,因为 BDNF 受体 TrkB 也在下丘脑表达,认为 BDNF 可能调节了此区域自律神经的作用,从而降低血糖水平。 Tonra 等^[28]发现,系统性给予 BDNF 可使非胰岛素依赖型肥胖糖尿病小鼠的血糖和 HbA1c 的百分含量接近非糖尿病小鼠的水平,即使停止治疗 4 周后血糖仍然低于治疗前的水平,而在注射治疗停止 10 d 后血清中已经不能检测出 BDNF。 BDNF 治疗 2 型糖尿病后肝脏肿大的症状明显减轻,血清 ALT 和 ALT/AST 降低,推测其降血糖机制可能与肝脏有关。 Tsuchida 等^[29]也发现,皮下或颅内注射 BDNF 后能快速提高肝脏中胰岛素的信号转导,显现降血糖效应。同时, BDNF 可降低非空腹时血浆胰岛素水平,并可通过调节胰岛素及胰高血糖素的释放调节血糖^[28]。胰岛免疫组化染色显示^[16],经 BDNF 治疗以后,胰岛 α 和 β 细胞的分布恢复正常,且胰岛素抗体阳性的细胞增加,说明 BDNF 可恢复胰岛功能并以此调节血糖代谢,但并非 BDNF 表达水平高就总是好的标志。 Arentoft 等^[30]的研究发现,在胰岛抵抗的女性患者中,较高的 BDNF 水平往往和较差的记忆功能伴随。

4 BDNF 对糖尿病并发症的治疗研究

在 STZ 诱导的糖尿病视网膜病变大鼠的玻璃体内注射 BDNF 后可提高视网膜中酪氨酸羟化酶(TH)的水平及多巴胺能无长突细胞的数目,视神经轴突数量和形态均明显改善^[31-32]。糖尿病患者可能损伤海马结构导致患者认知功能障碍,而 BDNF 可改善海马神经元受损的结构和功能^[33]。

5 BDNF 的使用方法

BDNF 药物治疗可通过基因修饰内源性分泌和皮下注射外源性 BDNF 两种途径^[14,16,28,34-35]。注射可以 1 周 1、2、3、5

次或每天 1 次,几种注射方法都能起到降低血糖水平的作用。 Yamanaka 等^[35]在文献中详细地讨论了 BDNF 注射使用的剂量问题, BDNF 1 周 1 次,剂量大于 20 mg/kg 即可在 7 d 后呈现显著的降血糖效应,并降低 HbA1c 水平,而 1 周 1 次大剂量注射(>70 mg/kg)1 d 后即可显著降低血糖水平,效果能持续 6 d,让人不解的是 50 mg/kg 剂量要 2 周后才呈现与对照组有显著差异地降血糖和升高血浆胰岛素的效应,而并非通常以为的在 1~7 d;1 周 2 次剂量大于 10 mg/kg 即能明显降低血糖,但与对照组的差异 25 mg/kg 剂量组同样要 7 d 后才能显现出来,且血浆与胰腺中胰岛素水平高于对照组,其他剂量组未见报道。 Ono 等^[14]所做的剂量测试显示,1 d 1 次剂量大于 10 mg/kg,第 5 天即能明显降低血糖水平,1 周 1 次 70 mg/kg 与 1 周 2 次 35 mg/kg 都能降低血糖和 HbA1c 水平。但这种剂量实验都使用的是肥胖型糖尿病鼠,其他类型糖尿病鼠的剂量实验尚未见报道。

6 BDNF 治疗的不良反应

BDNF 注射治疗后产生的不良反应有注射后可能出现与剂量相关的注射部位无痛性皮肤反应,大量应用 BDNF 后肠蠕动增加可能导致腹泻^[36]。

7 BDNF 与 NGF 在糖尿病中表达的差异性

虽然 BDNF 与 NGF 在其他疾病中表现出了很强的共表达特性,但研究表明两者在糖尿病及其并发症中的表达不具有平行关系。 Fernyhough 等^[4]发现,糖尿病大鼠比目鱼肌和 L4、L5 背根节中 BDNF mRNA 显著增加,在第 6 周时最高,而比目鱼肌 NGF mRNA 在整个研究中下降了 21%~47%;与之相反的是,坐骨神经 NGF mRNA 表达水平上调,在诱导糖尿病 12 周的时候为对照组水平的 1.65 倍。

由于 BDNF 调节胰岛素、瘦素、生长素、多种神经介质、多肽和炎性因子的合成与分泌,参与能量平衡调节^[37],其在糖尿病及其并发症中表达水平多数下降,至少部分说明了糖尿病时各种功能紊乱在一定程度上是由于 BDNF 合成障碍引起的。虽然目前的研究中尚未发现 BDNF 基因多态性和糖尿病之间有任何联系^[2],但糖尿病的发生导致了 BDNF 表达水平的变化,而 BDNF 表达水平的变化又必然影响了糖尿病及其并发症的发展表现出相应的病理改变。 BDNF 可以增加外周组织对胰岛素的敏感性,恢复血糖代谢平衡,改善胰岛功能紊乱和脂肪肝,药物不良反应小,效果持续时间长,在目前糖尿病及并发症的治疗并无特效药的情况下, BDNF 将可能是非常有希望的分子治疗方法。

参考文献

- [1] Ono M, Ichihara J, Nonomura T, et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 238(2): 633-637.
- [2] 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.
- [3] Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patient with type 2 diabetes mellitus; Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance[J]. *Clin Biochem*, 2008, 41(10-11): 812-817.
- [4] Fernyhough P, Diemel LT, Brewster WJ, et al. Altered neurotrophin mRNA levels in peripheral nerve and skeletal muscle of experimentally diabetic rats[J]. *J Neurochem*, 1995, 64(3): 1231-

- 1237.
- [5] Fernyhough P, Maeda K, Tomlinson DR. Brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are up-regulated in hindlimb skeletal muscle of diabetic rats; effect of denervation[J]. *Exp Neurol*, 1996, 141(2):297-303.
- [6] Copray S, Liem R, Brouwer N, et al. Contraction-induced muscle fiber damage is increased in soleus muscle of streptozotocin-diabetic rats and is associated with elevated expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in muscle fibers and activated satellite cells[J]. *Exp Neurol*, 2000, 161(2):597-608.
- [7] 胡金家, 顾红玉, 丁文龙, 等. 糖尿病大鼠神经系统内脑源性神经生长因子的表达与阴茎勃起功能障碍的关系[J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12(12):1066-1071.
- [8] Nitta A, Murai R, Suzuki N, et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2002, 24(5):695-701.
- [9] Shpak AA, Gavrilova NA, Poliakova MA. Brain-derived neurotrophic factor in diabetic retinopathy and asymptomatic edema of the optic nerve head[J]. *Vestn Oftalmol*, 2010, 126(3):7-10.
- [10] 楼航芳, 张跃明, 张卓文. NOS 和 BDNF 在糖尿病大鼠下丘脑外侧区的表达及其意义[J]. *浙江中医药大学学报*, 2007, 31(2):160-162.
- [11] 卢艳, 盛树力. 糖尿病早期视网膜靶组织顶盖前区神经退行性病变的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(2):129-132.
- [12] 王丁丁, 柳夏林, 于强, 等. 糖尿病视网膜病变患者血浆神经营养因子水平变化[J]. *中国实用眼科杂志*, 2009, 27(5):441-444.
- [13] 韩艳秋, 饶明俐, 贾治. BDNF 和 NT-3 在糖尿病周围神经病大鼠肌肉中的表达[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(1):65-67.
- [14] 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.
- [15] Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice[J]. *Biomed Res*, 2008, 29(3):147-153.
- [16] Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2000, 49(3):436-444.
- [17] 施志农, 陈健康. 糖尿病及空腹血糖受损者血脂水平分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(3):407-408.
- [18] 柳文菊, 熊军, 黄娥, 等. 糖尿病合并高血压患者尿酸、血脂水平分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(4):484-485.
- [19] Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18(3):185-191.
- [20] Chaldakov GN, Fiore M, Hristova MG, et al. Metabotropic potential of neurotrophins; implication in obesity and related diseases[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(10):19-21.
- [21] 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.
- [22] Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, et al. Comparison of the anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor and thiazolidinediones in obese diabetic mice[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(6):879-888.
- [23] Nonomura T, Tsuchida A, Ono-Kishino M, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy expenditure through the central nervous system in obese diabetic mice[J]. *Int J Exp Diabetes Res*, 2001, 2(3):201-209.
- [24] Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, et al. Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice[J]. *Metabolism*, 2006, 55(10):1286-1292.
- [25] Tsuchida A, Nonomura T, Ono-Kishino M, et al. Acute effects of brain-derived neurotrophic factor on energy expenditure in obese diabetic mice[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25(9):1286-1293.
- [26] Nakagawa T, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(5):557-565.
- [27] Yamanaka M, Tsuchida A, Nakagawa T, et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(1):59-64.
- [28] Tonra JR, Ono M, Liu X, et al. 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.
- [29] Tsuchida A, Nakagawa T, Itakura Y, et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(5):555-566.
- [30] Arentoft A, Sweat V, Starr V, et al. Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function; evidence of a compensatory mechanism[J]. *Brain Cogn*, 2009, 71(2):147-152.
- [31] Seki M, Tanaka T, Nawa H, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats; therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells[J]. *Diabetes*, 2004, 53(9):2412-2419.
- [32] 卢艳, 张婧, 孙异临, 等. 糖尿病早期大鼠视神经的变化以及脑源性神经营养因子 BDNF 的治疗作用[J]. *国际眼科杂志*, 2008, 8(12):2401-2403.
- [33] Stranahan AM, Lee K, Martin B, et al. Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(10):951-961.
- [34] Cao L, Lin EJ, Cahill MC, et al. Molecular therapy of obesity and diabetes by a physiological autoregulatory approach[J]. *Nat Med*, 2009, 15(4):447-454.
- [35] Yamanaka M, Itakura Y, Ono-Kishino M, et al. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates glucose metabolism and prevents pancreatic exhaustion in diabetic mice[J]. *J Biosci Bioeng*, 2008, 105(4):395-402.
- [36] Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, et al. A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain-derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2001, 6(4):204-210.
- [37] Rao AA, Sridhar GR, Srinivas B, et al. Bioinformatics analysis of functional protein sequences reveals a role for brain-derived neurotrophic factor in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(2):424-429.