

· 学术论坛 ·

从脑源性神经营养因子角度分析补肾活血方药对应激生殖损害的保护作用

陈思 叶宇齐 王佩娟

【摘要】 脑源性神经营养因子广泛分布于海马、大脑皮质、卵巢等组织,具有促进神经元生长、分化、存活、营养、功能维持、保护修复等作用。应激导致的生殖损害与神经内分泌免疫调节网络失衡密切相关。神经内分泌免疫调节网络中脑源性神经营养因子是影响应激生殖损害发生发展与转归的重要因子,补肾活血汤可保护应激生殖损害,但其具体机制尚未明确,且有待深入研究,本文拟从脑源性神经营养因子角度分析补肾活血方药对应激生殖损害的保护作用,从而为中医药干预应激生殖损害方面提供新的理论依据。

【关键词】 脑源性神经营养因子; 补肾活血方药; 应激; 生殖损害

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.02.014

应激是机体内环境稳态受到威胁时,产生的非特异性反应。现代应激理论以神经内分泌免疫调节(neuroimmunomodulation network, NIM)网络为核心。女性的生殖内分泌系统不仅是参与应激反应的重要系统,更是易受应激危害的系统之一,各种强烈的身心应激可导致卵巢功能损害。近年来,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)作为一种对多种神经元具有促进分化和再生、增强功能表达及营养、支持、保护作用的碱性蛋白,其在应激中发挥的重要作用,越来越受到各位专家学者的重视,而在精神应激或心理应激中,探讨这种心理社会应激对 BDNF 表达影响的研究不多,从 BDNF 角度探讨补肾活血方药对卵巢应激生殖损害保护作用的相关研究,更是少之又少。因此,本文拟从 BDNF 角度深入阐明补肾活血方药防治应激生殖损害的机制,从而为中医药防治应激生殖损害所致的卵巢功能减退提供新的理论依据。

1 BDNF 通过 NIM 网络干预应激生殖损害

脑源性神经营养因子是 1982 年由德国神经生物学家 Barde^[1] 及其同事首次从猪脑中分离纯化并发现的一种碱性蛋白。在 NIM 网络中,包括 BDNF 在内的神经肽、激素、受体和细胞因子的相互作用共同参与诱导应激生殖损害的中枢神经免疫过程。海马为边缘系统的重要组成部分,也是介

导应激反应的最重要脑区之一。应激不仅可改变血浆中 BDNF 水平,还可导致脑边缘系统 BDNF 受体酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)蛋白水平表达明显下降,进一步引起一些与卵巢功能减退发生密切相关的边缘系统(海马等)结构的萎缩^[2]。而海马与下丘脑神经内分泌细胞有着解剖和功能上的联系。用 BDNF mRNA 分析技术表明,BDNF 在海马和皮质等中枢神经系统内表达,具有较强的生物学活性。有学者研究发现表达大鼠 BDNF 的腺相关病毒对体外培养的海马神经元有保护作用^[2]。Dwivedi Y 等^[3]证实海马内灌注 BDNF 可以反转应激导致的 BDNF 表达量的变化。基于 NIM 网络的糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是机体适应各种应激的关键激素,在海马区分布也最为丰富。该受体可以负反馈调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能。各种应激使糖皮质激素水平升高,继而海马神经元内糖皮质激素受体受损、密度下调、轴呈脱抑制状态,使皮质酮水平持续性升高导致大鼠海马区 BDNF 基因和蛋白水平下降,引发一系列生殖损害相关症状^[4]。已有研究表明长期注射皮质酮和束缚应激的大鼠海马 BDNF 表达减少,BDNF mRNA 表达下降,并出现海马萎缩,且敲除齿状回 BDNF 会导致围绝经期烦躁、抑郁、健忘等行为。可见,NIM 网络中 BDNF 水平与应激生殖损害下海马神经表达密切相关。

目前,一般学者得出结论,机体处于应激状态时,BDNF 表达水平趋于减少。王佩娟等^[5]通过实验证明补肾活血汤可以干预应激状态下造模大鼠海马组织中 BDNF 水平,指出 BDNF 等神经介质广泛参与应激下女性生殖内分泌功能及神经系统活动。陈琳等^[6]认为助阳宁神方中知母滋肾阴、降虚火功效可以对抗糖皮质激素类似“壮火”的副作用,全方对应激致女性抑郁样行为的改善作用与调节 BDNF 的表达而发挥保护神经的可塑性有关。可以推断,BDNF 介导的 NIM 网络很可能是补肾活血方药干预应激生殖损害的关键

基金项目:康缘中医药科技创新基金(HZ0811KY)

作者单位:210023 南京中医药大学第一临床医学院[陈思(硕士研究生)];江苏省中医药研究院妇产科(叶宇齐、王佩娟)

作者简介:陈思(1988-),女,2011 级在读硕士研究生。研究方向:生殖内分泌。E-mail:chensi8828@163.com

通讯作者:王佩娟(1961-),女,教授,硕士生导师。研究方向:内分泌生殖。E-mail:pjwang@uip.sohu.com

环节。Huang 等^[7]利用酶联免疫吸附试验的方法测定血清 BDNF 水平,发现抑郁症患者,特别是女性患者血清 BDNF 水平显著低于正常对照组。但具体情况具体对待,应激时 BDNF 及其受体表达的变化因应激的种类、时间、强度及大脑不同部位而不同。Larsen 等^[8]首次研究同一组大鼠在慢性不可预测应激下长期服用药物后发现背侧海马的齿状回和腹侧海马的 CA3 区域 mRNA 表达均升高。这提示大鼠应激下生殖损害样行为与 BDNF 的含量并非简单关联。王佩娟等^[5]用重复制动应激法造模后,模型组大鼠海马组织中 BDNF 水平与正常对照组比较有明显降低,其受体 TrkB 的表达则无明显变化。给予补肾活血汤的各给药组大鼠海马组织中的 BDNF 水平与模型组相比有显著的升高。可见, BDNF 在生殖损害机制中有着重要意义,但是 BDNF 影响应激下机体神经内分泌变化的机制,尤其是应激生殖损害的机制尚不明确,因此,从 BDNF 角度对卵巢生殖功能损害的发生机制进行深入研究,探索早期诊断和有效干预手段,有非常重要的意义和价值。

2 补肾活血方药调节 BDNF 表达干预应激生殖损害

补肾活血方药在干预应激生殖损害的发生发展与转归方面有着多靶点、多环节的调节作用。近年来的研究发现 BDNF 在卵巢也有表达,是新近发现的影响卵巢功能的一个新的靶点。补肾活血方药可能通过调节 BDNF 表达干预应激生殖损害。

药理研究发现,补肾药有类激素样作用,如紫石英、补骨脂等能治疗卵巢早衰引起的雌激素分泌不足,且无明显毒副作用。有报道雌激素能促进雌鼠皮层及海马区 NGF 的 RNA 表达而起到保护海马区神经元的作用^[9]。Toran 等^[10]发现编码 BDNF 的基因包含一段与存在于雌激素靶基因中经典的雌激素反应元件相似的基因序列,说明雌激素可以调节 BDNF 的转录。因此,通常认为补肾药物可以通过上调雌激素水平而干预应激生殖损害下 BDNF 的低表达。赵凡桂等^[11]通过实验发现更年春方(含有淫羊藿、枸杞子等补肾药)可以改善大鼠学习和记忆能力、提高大鼠海马中 ER α mRNA 和蛋白的表达、调节海马胆碱能指标。进一步实验研究发现卵巢切除大鼠海马中 BDNF 水平明显下降,表明雌激素水平与海马 BDNF 的表达水平相关。成年动物海马各区有大量雌激素受体(estrogen receptor, ER)的分布,而且 ER 与 BDNF 受体有广泛的共表达^[12]。BDNF 在增强突触前神经末梢胆碱能神经元的存活、分化、损伤后修复等方面起重要作用,从而加强突触联系,影响神经元的可塑性^[13-14]。欧芹等^[14]通过实验验证补肾中药山茱萸的水提液可能通过上调 BDNF mRNA 表达,增加内源性 BDNF 的含量,使其与特异性受体结合,从而发挥神经元可塑性的生物学作用。雌激素也可以与其受体结合参与海马神经元的可塑性变化,并影响动物的情绪行为与认知功能^[15],其作用可能与 BDNF 有关。可见,补肾中药在改善应激生殖损害引起的健忘、失眠、焦虑、抑郁、敏感、敌对、压抑等一系列神经系统症状有很

好的改善作用。

同样,现代药理研究表明,活血化瘀药可扩张应激状态的血管,增加应激器官的血流量,改善患者的高凝状态,不仅改变输卵管、子宫的内环境,还可以改善围绝经期视网膜微循环,清除过氧基。而在视觉系统中, BDNF 主要分布在虹膜、睫状体、视网膜、视神经项盖区和上丘。如活血化瘀通络药川芎、茺蔚子等不仅有利于月经的来潮和助孕,还可以通过通过保护视网膜神经节细胞和内核层细胞来促进视网膜 BDNF 的自分泌和旁分泌,使 BDNF 维持一定的表达量,进而促进视网膜神经节细胞的存活,减轻视网膜的损伤^[16]。和梅等^[17]通过实验研究表明,具有补肾活血功效的红景天提取物红景天苷能增加海马神经生长因子的数量,从而提高神经干细胞的分裂而增加移植到大鼠体内的神经干细胞数量,并诱导神经干细胞的分化方向。同样,大量研究显示 BDNF 可诱导神经干细胞向神经元尤其是 γ -氨基丁酸(γ -amino acid, GABA)能神经元分化并促进其成熟。可能红景天苷在体内显著增加了 BDNF 的数量,从而使 GABA 能神经元明显增多。王华等^[18]通过实验证明滋肾通络方可通过调节 BDNF 的合成,促进神经细胞的存活和损伤修复,从而减轻缺血性脑损伤。王佩娟等^[5]实验研究表明补肾活血中药治疗组与模型组相比,大鼠海马组织中 BDNF 的表达水平有显著的提高,不仅验证了海马组织中 BDNF 表达水平与过度应激之间的关系,并证实了补肾活血中药抗应激损伤功能在急性心理应激过程中有明显保护中枢神经系统的作用。

3 结语

补肾活血方药可通过多层次多环节的作用靶点干预应激生殖损害,其具体机制仍未明确,而基于 NIM 网络的 BDNF 在神经元及卵巢等组织的确切表达及在应激损害中发挥的巨大作用,备受关注。因此从 BDNF 角度探讨补肾活血中药干预应激下海马的表达及其对卵巢功能损害的研究无论从临床研究还是基础研究都具有重大价值,这不仅是中西医理、药理融会贯通的灵魂所在,也应是下一步引起广泛关注的研究领域。

参考文献

- [1] Barde YA, Edgar D, Thoenen H, et al. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain [J]. EMBO J, 1982, 1:549-553.
- [2] 张惊宇,赵绪. 表达大鼠脑源性神经营养因子腺相关病毒(rAAV-BDNF)对体外培养海马神经元保护作用的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(12):1100.
- [3] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide [J]. Neuropsychiatric Dis Treat, 2009, 5:433.
- [4] Jacob J, Arne M. Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor(BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat [J]. Brain Res, 2006, 110(2):221-225.
- [5] 王佩娟,彭蕴茹,罗宇慧,等. 补肾活血汤对制动应激雌性大鼠海马神经生化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31