

BDNF 信号通路对卒中后认知功能障碍发病机制及中药治疗意义

陈巧兰, 杨洋*, 梁晖

(福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004)

摘要: 卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)发病率呈逐年上升态势, 导致患者的生存和生活质量受到严重影响, 患者家庭以及社会经济负担更加沉重。随着对本病发病机制的深入研究, 医疗界普遍认为其发生与体内脑源性神经营养因子 (brain-derived neuro-trophic factor, BDNF) 的表达水平相关, 其对神经细胞的存活、分化、生长以及神经损伤再修复具有显著积极作用, 同时参与了机体学习记忆等多种生物学功能, 且对神经细胞可塑性起着重要的调控作用。同时, 近年来研究发现中药改善卒中后认知障碍与激活神经营养因子相关。因此认识神经营养因子及中药与其之间的相关性, 将有利于了解神经保护机制并有望成为本病的重要治疗手段。

关键词: 卒中后认知功能障碍; BDNF; 中药

中图分类号: R743

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.005.029

本文引用格式: 陈巧兰, 杨洋, 梁晖. BDNF信号通路对卒中后认知功能障碍发病机制及中药治疗意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(005):156-159, 163.

1 卒中后认知功能障碍概述

急性脑卒中是临床常见的脑血管病, 而PSCI为脑卒中后患者常见的并发症之一, 指在卒中这一临床事件发生之后, 出现认知障碍并且在卒中后6个月之内仍然存在的一系列综合征^[1]。根据PSCI严重程度可分为PSCIND和PSD在内的不同程度的认知障碍。该病的主要表现为注意力、执行力、记忆力或者视觉空间能力等认知损害^[2]。在认知功能中, 学习记忆是最重要的一方面。世界上各国家和地区, PSCI发病率都普遍偏高。国外研究显示, 约1/6的成年人在一生中会出现卒中事件。研究发现, 缺血性脑卒中发生后1周, 61%的患者表现出认知方面障碍; 卒中6个月后37%的患者仍有认知障碍综合征^[3]。在我国, 急性脑卒中事件发生后3个月之内, PSCI发病率为56.6%, 而患病率高达为37%~72%^[4-5]。

PSCI具有发病率高、危害性大的特点, 需要及时发现、及时干预。早期干预可延缓PSCI患者病情进展, 故而目前国际上开始关注早期PSCI, 以实现PSCI的有效防控。关于PSCI发病机制, 目前尚未完全阐明^[2], 现在存在以下几种学说: 脑血管损伤机制以及炎症机制、脑神经退行性变机制、分子机制(如氧自由基损害机制)。危险因素方面, PSCI发病与年龄、性别、血管危险因素等有关; 治疗方面, 除了干预血管危险因素外, 目前尚缺乏公认标准的药物。近年来研究表明, PSCI的高发生率和BDNF表达水平高度相关。

2 卒中后认知功能障碍BDNF信号通路

2.1 BDNF信号通路

BDNF属于神经营养因子之一^[6], 它广泛分布在体内中枢神经系统中, 也分布于周围神

基金项目: 福建省中医药科研项目; 项目名称: 基于BDNF通路及磁共振DTI成像探讨化痰通络汤治疗瘀痰阻络型卒中后认知功能障碍的研究; 课题编号: 2021zylc36。

作者简介: 第一作者: 陈巧兰(1995-), 女, 医师(研究生在读), 研究方向: 中医脑病的临床研究; 第二作者: 梁晖(1964-), 男, 主任医师, 中医脑病的临床研究。

通信作者*: 杨洋(1983-), 男, 主治医师(博士), 中医学与中药学其他学科。

经系统的神经元、胶质细胞、心、肺等器官、骨骼肌等非神经系统中。众所周知，神经元具有可塑性，这也是脑卒中后认知功能恢复的前提。随着对脑缺血损伤修复机制的认识不断深入，研究认识到BDNF对神经细胞的存活、分化、生长以及神经细胞损伤再修复具有积极作用，而且参与学习记忆等多种生物学功能且对神经元可塑性起着重要的调控作用。因此认识BDNF分泌及其在改善卒中后认知功能障碍方面的作用机制，将有利于了解学习记忆等分子生物学机制，并有望成为缺血性脑卒中记忆障碍的干预因素。

目前研究认为BDNF在体内合成后主要储存在突触致密核心囊泡中，并且^[7]最初被翻译为前体蛋白（pro-BDNF），其有两种表现形式，分别为初级前体BDNF（pri-pro BDNF）以及前体BDNF（pro-BDNF）。Pri-pro BDNF可在内质网内加工为pro-BDNF，接着加工为具有生物活性的成熟BDNF（m-BDNF）。BDNF在成人大脑中的主要功能是调节突触，其对脑突触的不同影响源于其复杂的下游信号级联。BDNF可与2种受体结合发挥作用，分别是酪氨酸蛋白激酶受体B（TrkB）以及p75神经营养因子受体（p75-NTR）。BDNF发挥重要作用主要依赖TrkB，其在海马、大脑皮质和脑干等地方分布，并且TrkB对m-BDNF有高度亲和力^[8]，完成参与神经元存活、突触可塑性及学习记忆等生物过程^[9,10]。其中可通过磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）激活神经细胞传导通路中蛋白激酶（Akt），达到提高细胞的存活目的；通过磷脂酶C γ 1信号通路介导钙离子释放以及活化蛋白激酶c（PKC），进一步影响突触的可塑性以及传递性^[11]，才能最终发挥其生物学功能。而另外一种受体p75NTR，它和m-BDNF亲和力低，但它与pro-BDNF具有很高的亲和力^[12]，两者结合后可以激活神经凋亡通路^[9,10]。

2.2 卒中后认知功能障碍BDNF信号通路作用

2.2.1 神经元再生作用

急性脑卒中事件发生后，神经元会发生

坏死或凋亡，这是由于细胞内大量钙离子内流，胞内钙离子浓度超载导致。有研究证实，BDNF对神经细胞再生具有积极作用，脑缺血损伤后，BDNF激活TrkB通路，降低NMDA受体蛋白与钙结合蛋白的表达，从而减少内流参与神经再生^[13]。同时BDNF与神经退行性疾病高度关联，目前是阿尔茨海默病、帕金森病等疾病研究中的热点，这类患者脑组织内几乎都存在神经再生^[14]。在老年痴呆患者中BDNF及其受体含量与健康成人相比显著减少，说明这类患者脑内的神经营养保护及神经可塑性功能降低^[15,16]。BDNF能够通过调控突触传递以及突触可塑性，调节细胞的存活和增殖，这些都是学习记忆的结构基础。

2.2.2 抗氧化作用

氧化应激是PSCI神经损伤和空间记忆能力下降的主要机制。氧自由基大量产生引起脂质过氧化，使细胞膜通透性较前增加，溶酶体膜受到破坏溢出细胞质，脑细胞出现自溶。由于脑损伤范围增大，神经细胞损伤加重，加剧认知功能减退。有研究证实，通过增加神经细胞内的超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（GSR-Px）水平，达到减少氧自由基目的。BDNF能调控神经元中SOD以及GSR-Px水平，发挥抗氧化自由基功能，减少神经元细胞损害^[17]。

2.2.3 抗细胞凋亡作用细胞凋亡过程十分复杂，机制尚未完全清楚。目前国内外对于脑缺血损伤的研究较多，发生卒中后脑缺血区域神经细胞短时间内死亡，脑缺血区域周边半暗带依靠侧支循环可以得到血液供应，半暗带内还有大量的神经元可存活，这些神经元形态学变化以凋亡为主，此刻及时进行积极的干预措施能够逆转缺血半暗带内的神经元进一步恶化，从而保护半暗区神经元，抵抗延迟性死亡。Han等人^[18]研究结果证实，缺血缺氧损伤后模型新生鼠能激活半胱氨酸蛋白酶3，加速神经细胞凋亡，而BDNF表达能阻断其激活过程，进而抑制神经细胞的凋亡。但其中具体作

用机制目前仍未阐明,需进一步研究解释。实验大鼠大脑中动脉缺血后半小时内连续3小时从静脉输入BDNF,在24小时后测半影区BCL2-Associated (Bax) 阳性神经元和B细胞淋巴瘤蛋白(Bcl) 阴性神经元,结果显示Bax阳性神经元减少,皮质梗死灶的体积也较前缩小,因此该实验认为BDNF能够通过调控Bcl-2以及Bax蛋白的表达水平进一步抑制神经细胞的凋亡^[19]。

故而通过增加BDNF表达对改善脑卒中后认知功能损伤有重要的保护及治疗作用,目前多种治疗方案均可通过增加BDNF表达水平从而改善脑卒中功能障碍。

3 中医药在卒中后认知功能障碍BDNF相关作用机制

PSCI是现代病名,在古代文献中并无专门记载,但有相关描述,如“中风后善忘”“中风初起神呆遗尿”。归纳总结后,PSCI归属于“中风”合并“痴呆”范畴。最常见于中老年人,中老年人因脏腑功能失调,加之饮食、起居不当,情志失调等因素容易导致体内气血运行不畅,痰浊湿邪内生,阻滞脑窍而诱发中风发生。中风又易加速体内痰浊、瘀血生成。痰浊、瘀血既是病理产物,也是致病因素。如《素问·调经论》云:“血并于下,气并于上,乱而喜忘。”《石室秘录》云:“痰气最盛,呆气最深。”二者说明瘀血、痰浊在呆病方面扮演着重要角色。而痰浊、瘀血又常常相互影响,不可分开。名中医刘泰教授等医家认为痰瘀阻络是PSCI的主要矛盾,在何青等人的研究中也发现,PSCI患者证型占比成分较大的如血瘀证(53%)、痰浊证(50%)。故临床上以化痰、祛瘀、通络为中医治法,联合川芎、红花、丹参等活血化瘀药物,加用菖蒲、远志、枳实,增强化痰、理气、开窍的效果等。中医药治疗可以有效改善卒中患者的躯体症状,也可改善卒中患者继发的认知障碍,与激活BDNF信号通路

相关,如丹参、茯苓、山茱萸等中药可通过促进BDNF分泌来干预PSCI的进程,通过促进神经细胞的存活、抑制神经细胞凋亡以及促进神经突触的生长和轴突再生等多种机制,这些机制为中医药防治PSCI提供理论基础。

现代药理研究中认为部分中药可通过BDNF信号通路参与脑卒中后认知功能的调控。丹参归心、肝经,主要药理成分为丹参素。在吴慧娟^[20]等人研究发现,丹参素可改善模型小鼠的认知能力和调节PI3K以及Akt相关;同时增加丹参素的给药剂量,小鼠脑内PI3K以及Akt表达水平升高,提示二者具有量效关系。茯苓健脾、宁心安神,郑丽丽^[21]等人研究中发现,其可激活BDNF以及下游TrkB信号通路,对去卵巢模型大鼠的学习以及记忆能力的提升有显著积极作用,改善认知行为。山茱萸有补益肝肾功效,研究认为其可增加脑卒中模型大鼠BDNF及TrkB表达,激活下游PI3K/Akt及NRG1/ERbB信号通路,改善记忆减退^[22]。陈皮的有效成分为陈皮素^[23],张兰等人研究通过激活BDNF信号通路,从而上调Akt以及Bcl-2等物质表达,起到保护神经细胞作用。枳实^[24]也能增加海马区BDNF表达,起抑制细胞凋亡的作用。在孙艳等人^[25]的研究中发现,远志可以提高大鼠海马区中BDNF基因转录,从而修复受损的神经元。在高宁辛等人^[26]的研究中发现,石菖蒲中的挥发油可能通过上调BDNF、TrkB、NT3表达,促进海马神经元的生长,对AD模型的小鼠认知能力具有明显改善作用。红花入心肝经,功效为活血通经、祛瘀止痛,西医药理研究其有效成分为西红花苷^[27],可改善AD模型大鼠的认知功能,被认为与激活BDNF及其下游TrkB信号通路有关。但中医药在BDNF通路中具体的作用机制还需要进一步研究,相信伴随着科学技术的飞速提升,未来在相关方面能取得更多进展。

参考文献

[1] 汪凯,董强,郁金泰,等.卒中后认知障碍管理专家共识

- 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(04):376-389.
- [2] 吴永亚,边红.脑卒中后认知功能障碍研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2020,16(01):34-40.
- [3] Pendlebury ST,Rothwell PM.Prevalence,incidence,and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia:a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Neurol,2009,8(11):1006-1018.
- [4] Geng S, Liu N,et al.Midterm Blood Pressure Variability Is Associated with Poststroke Cognitive Impairment:A Prospective Cohort Study[J].Front Neurol,2017,28(8):365.
- [5] Zhou DH, Wang JY,et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china: the Chongqing stroke study[J]. Neuroepidemiology,2005,24(1-2):87-95.
- [6] Barde YA,Edgar D, Thoenen H.Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain[J].EMBO,1982,1(5):549-533.
- [7] Dunham JS, Deakin JF, Miyajima F, et al. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains[J].Psychiatr Res,2009,43(14):1175-1184.
- [8] Autry AE, Monteggia LM.Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders[J].Pharmacol Rev,2012,64(2):238-58.
- [9] Lee R, Kermani P, Teng KK,et al.Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins[J].Science,2001,294(5548):1945-8.
- [10] Teng HK, Teng KK, Lee R,et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin[J]. J Neurosci,2005,25(22):5455-63.
- [11] Nagahara AH,Tuszynski MH.Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders[J].Drug Discovery,2011,10(3):209-19.
- [12] 李萍萍,赵妍,朱峰,等.脑源性神经营养因子前体蛋白研究进展[J].中国法医学杂志,2011,26(3):207-210.
- [13] Louhivuori V, Vicario A, Uutela M, et al.BDNF and TrkB in neuronal differentiation of Fmr1-knockout mouse[J].Neurobiol Dis,2011,41(2):469-80.
- [14] Curtis MA,Connor B,Faull RL.Neurogenesis in the diseased adult human brain:newtherapeutic strategies for neurodegenerative diseases[J].Cell Cycle,2003,2(5):428-30.
- [15] Lazzaro V, Pellegrino G, Di Pino G, et al. Val66Met BDNF gene polymorphism influences human motor cortex plasticity in acute stroke[J]. Brain Stimul,2015,8(1):92-6.
- [16] Li ST, Pan J, Hua XM, et al.Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression[J]. CNS Neurosci Ther,2014,20(2):154-64.
- [17] Ikeda O, Murakami M, Ino H,et al.Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates down-regulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression[J]. J Neuropathol Exp Neurol,2002,61(2):142-53.
- [18] Han BH, D'Costa A, Back SA, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. Neurobiol,2000,7(1):38-53.
- [19] Cheng B, Mattson MP. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults[J]. Brain Res,1994,640(1-2):56-67.
- [20] 祁敏芳,吴慧娟,童军卫,等.丹参素经PI3K/Akt信号通路改善血管性痴呆模型小鼠认知功能的机制研究[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(04):314-318.
- [21] 郑丽丽,张玲等.茯苓对去卵巢大鼠认知行为的影响[J].江西医药,2020,55(10):1408-1409.
- [22] Wang M, Hua X, Niu H,et al.Cornel Iridoid Glycoside Protects Against White Matter Lesions Induced by Cerebral Ischemia in Rats via Activation ofthe Brain-Derived Neurotrophic Factor/Neuregulin-1 Pathway[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2019,2(15):3327-3340.

(下转第163页)

力。传统的急救技能考核模式只注重急救技术操作，而简单的技术操作并不能很好地应用于临床，难以较为客观准确地评价护生综合素质。而OSCE模式对护生急救技能的提升作用，首先是个人能力，通过系统的考站设置让护理人员对临床急救环境和流程有更深的体会和认知。其次，更能提高团队协作能力，因为针对急危重症的抢救需要有个人的技术和团队协作。再次，采用OSCE模式也有利于提高护理人员的思维能力。该急救考核模式是通过再现临床场景从而能够更好地向临床角色的转换，护理人员感觉身临其境，在考核中潜移默化地提高技术和应变能力。因此，OSCE模本在急救护理培训考核评价体系中的应用具有一定科学性和实用性。

本文对我院急诊科低年资护理人员实施系统强化急救技术培训结合OSCE考核工作前后进行对比，各项考核内容合格率分别由培训前的40%、55%、65%、70%，提高至分别为95%、90%、100%、90%；科内危重症抢救成功率由培训前的23.3%，提高到55.8%。培训前后各项指标比较有明显区别，有可比性。研究表明，实施系统强化急救技术培训结合OSCE考核模式，能大大提高护理人员急救技术水平，其考核通过率及危重症抢救成功率有明显提高，为今后急诊科乃至其他科室护理人

员不断加强技术培训以提高护理质量和水平提供方法路径和依据。

参考文献

- [1] 潘灵,张秀燕,黄阿勤,等.风险管理在急诊护理质量管理中的运用可行性分析[J].中国卫生标准管理,2021,12(06):152-155.
 - [2] 胡凤琴,林文凤,秦寒枝,等.急救护理技能情景模拟教学的实践与效果评价[J].蚌埠医学院学报,2017,42(3):392-394.
 - [3] 孟颖,曹娜娜.急救护理路径图结合案例分析演练在急诊科护士中的应用研究[J].护士进修杂志,2020,35(15):1424-1426+1431.
 - [4] 桂莉,陶红,陈亭.急诊科护士掌握急救知识和技能的现状分析及对策[J].护士进修杂志,2004(01):93-95.
 - [5] Rushforth HE. Objective structured clinical examination(OSCE): Review of literature and implications for nursing education[J].Nurse education Today,2006,27(5):481-490.
 - [6] 刘华玲,赵惠芬,曾奕明,等.护士综合应急能力培训体系的构建和实践[J].中华护理杂志,2019,54(08):1136-1141.
 - [7] 邓业雯,耿娜,江志斌,等.加强医院急诊急救能力建设的若干思考[J].中国医院,2017,21(01):5-7.
 - [8] Springer R, Mah J, Shusdock I, et al. Simulation training in critical care:does practice make perfect[J]. Surgery,2013,154(2):345-350.
 - [9] 卢瑛,王琳,胡三莲.护士急救能力的研究进展[J].护理学杂志,2019,34(12):107-110.
-
- (上接第159页)
- [23] 张兰,张祥建,陈林玉,等. 陈皮素在缺血性脑血管病中发挥保护作用的机制:改善血脑屏障通透性,上调p-Akt、p-CREB、BDNF及Bcl-2的表达[C].中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下).2014:114.
 - [24] 张晓南,黄世敬.枳实、枳壳的抗抑郁作用[J].环球中医药,2014,7(01):77-80.
 - [25] 孙艳,谢婷婷,王东晓,等.中药远志对慢性应激抑郁大鼠BDNF及其受体TrkB mRNA表达的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(06):1199-1203.
 - [26] 高宁辛. 石菖蒲挥发油对AD模型小鼠神经元损伤的保护作用及机制探讨[D].广东药科大学,2018.
 - [27] 林玲,刘国良,杨丽娜,等.西红花苷基于BDNF-TrkB信号通路改善阿尔茨海默症大鼠的学习记忆[J].神经解剖学杂志,2019,35(05):528-534.