

脑源性神经生长因子对血糖影响机制及中药干预研究

景光婵 张孟仁

脑源性神经营养因子 (brain - derived neurotrophic factor, BDNF) 是 Barde 等于 1982 年从猪脑中提取的一种碱性蛋白质,属于神经营养因子家族,其氨基酸序列与同属于神经营养因子家族的神经生长因子 (NGF) 和神经营养因子 - 3 (NT - 3)、NT - 4/5 有 55% ~ 60% 同源。BDNF 除能支持多种神经元的生存、发育、分化和修复外,还有调节突触传递和突触可塑性、参与海马依赖的学习记忆活动、调节睡眠等作用^[1-3]。近来研究发现 BDNF 还可调节血糖代谢等,现将近几年 BDNF 对血糖影响及中药干预做一综述。

一、BDNF 对血糖的影响

1. BDNF 的降糖作用:近期一项流行病学调查研究显示,糖耐量减低 (impaired glucose tolerance, IGT) 及糖尿病患者血浆 BDNF 水平明显下降,其与血浆葡萄糖水平呈负相关,而与血浆胰岛素水平无显著相关性;同时证实大脑可释放 BDNF 至外周循环,而 BDNF 释放量可因血浆葡萄糖水平升高而减少。提示 BDNF 可能在葡萄糖代谢及糖尿病发病机制中起一定作用,而 BDNF G196A 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与糖尿病的发病无相关性^[4]。动物实验表明:外源性 BDNF 可以降低高胰岛素血症 db/db 小鼠及 4 周龄糖尿病前期 db/db 小鼠的血糖水平,但对非糖尿病 db/m 小鼠及胰岛素依赖型糖尿病大鼠无明确的降糖作用^[5,6]。BDNF 的降血糖作用维持时间较长,停药后仍可持续数周,db/db 小鼠用 20mg/kg 的 BDNF 治疗 2 周后停药,BDNF 降血糖作用可持续 4 周。间歇运用 BDNF 治疗同样有效,采用 BDNF 70mg/kg 每周 1 次和 35mg/kg 每周 2 次治疗,与磷酸盐缓冲液 (phosphate - buffered saline, PBS) 对照组相比,两组均有非常好的降血糖作用,且糖化血红蛋白显著下降^[7]。BDNF 可改善 KK 小鼠

的口服葡萄糖耐量,改善胰岛素抵抗,减轻高胰岛素血症^[8]。敲除 BDNF 基因的小鼠可表现出食欲过盛、肥胖及胰岛素抵抗,提示 BDNF 对摄食及血糖稳态调节发挥重要的生理作用^[9]。

2. BDNF 的降糖作用机制:(1) 改善胰岛素的敏感性:1) 提高外周组织对胰岛素的敏感性:在糖尿病小鼠,胰岛素刺激的胰岛素受体酪氨酸激酶及磷脂酰肌醇 3 - 激酶的活性发生了改变,这可能参与了胰岛素抵抗。有学者发现 BDNF 可通过提高 db/db 小鼠骨骼肌、肝脏、肩胛间棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 的胰岛素刺激的磷脂酰肌醇 3 - 激酶的活性来增加外周组织对胰岛素的敏感性的^[10]。BDNF 可加强胰岛素对其靶组织的作用。以链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠为模型,结果显示皮下注射 BDNF 20mg/kg 虽然没有降低血糖浓度,但与胰岛素合用后,显著提高了胰岛素的降血糖作用,减少了胰岛素的用量,提示 BDNF 可以加强外源性胰岛素的作用^[8]。BDNF 对 7 周龄、高胰岛素血症的 db/db 小鼠有较显著的降糖作用,但对 23 周龄、胰岛素相对不足的 db/db 小鼠的血糖水平无影响^[5]。而当联合皮下注射 BDNF 与外源性胰岛素时则出现明显的降糖作用^[11]。因此 BDNF 的降糖作用部分是通过加强胰岛素对其靶组织的作用、提高外周组织对胰岛素的敏感性而实现的。2) 提高外周组织对葡萄糖的利用来改善葡萄糖代谢:M. Yamanaka 等证实予 db/db 小鼠皮下注射 BDNF 8 天,与对照组相比,骨骼肌、肝脏、棕色脂肪组织、膈肌、心脏对碳 14 标记的 2 - 脱氧葡萄糖 ($[^{14}\text{C}]2\text{-deoxyglucose}$, $[^{14}\text{C}]2\text{-DG}$) 的摄取率增加,提示对葡萄糖利用率明显增加;而两组间白色脂肪组织的 $[^{14}\text{C}]2\text{-DG}$ 的摄取率则无显著差异^[12]。这与之前报道的 BDNF 仅活化了骨骼肌、肝脏、棕色脂肪组织的胰岛素激动的信号转导途径,而对白色脂肪组织的胰岛素激动的信号转导途径无影响相一致^[10]。高效液相色谱法显示肝脏、BAT、骨骼肌组织匀浆中的去甲肾上腺素 (NE) 含量明显增加,提示

BDNF 可通过加强对骨骼肌、肝脏、棕色脂肪组织的去甲肾上腺素能神经支配而增强胰岛素的作用。而上述作用在血糖正常的小鼠中并没有发现^[12]。然而, BDNF 调节中枢及周围神经系统的分子机制有待进一步研究。(2) 对胰腺的作用: 实验研究发现外源性的 BDNF 对胰岛有保护作用。与正常 db/m 小鼠相比, 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 显示 db/db 小鼠胰腺匀浆上清液中胰岛素含量下降, 而胰高血糖素含量升高; 予 12 周龄 db/db 小鼠皮下注射 BDNF 20mg/kg 治疗 3 周, 治疗组胰腺重新颗粒化, 胰腺的内分泌和外分泌区域分区较模型对照组明显好转; 且治疗组胰岛 β 细胞数量增多, α 细胞数量明显减少; 胰腺匀浆上清液中胰岛素含量显著升高, 胰高血糖素含量则显著下降^[8]。BDNF 在对体外培养的独立的胰岛细胞团的形态及数量没有影响的情况下, 放射免疫检测显示胰岛细胞团培养上清液中胰高血糖素含量减少, 而胰岛素含量无明显变化; 证实 BDNF 可抑制胰高血糖素分泌, 与对照组相比有显著差别; 提示 BDNF 为胰高血糖素分泌的调节因子之一, 其机制可能是通过作用于胰岛 α 细胞表面的 trk B 受体而抑制胰高血糖素合成^[13]。另有学者发现: 与正常小鼠相比, db/db 小鼠胰岛 β 细胞数量及胰岛总面积明显降低, β 细胞分泌颗粒数量明显降低, 胰岛素含量显著下降; 而非 β 细胞数量明显增加, 胰高血糖素含量升高。予 8 周龄 db/db 小鼠皮下注射 BDNF 10mg/kg 治疗 4 周, 胰岛 β 细胞数量明显增加, 非 β 细胞数量降低, 胰岛 β 细胞与非 β 细胞比率显著增加; 胰岛素含量明显增加、胰高血糖素含量明显降低。但 BDNF 治疗组胰岛的数量和总面积没有增加。组织学分析显示 BDNF 通过维持胰岛 β 细胞与非 β 细胞比率及恢复 β 细胞分泌颗粒水平来阻止 db/db 小鼠胰岛 β 细胞功能衰竭^[14]。随后研究发现, BDNF 升高胰腺匀浆上清液中胰岛素含量、降低胰高血糖素含量的作用显著优于吡格列酮及罗格列酮^[15]。而其机制可能是通过调节胰岛 α 细胞、间接调节胰岛 β 细胞而实现的^[14]。(3) 对肝脏的作用: 2 型糖尿病患者存在肝脏葡萄糖输出增加, 肝糖元分解产生葡萄糖是血糖升高的途径之一。db/db 小鼠的肝脏比正常小鼠的肝脏大, 且伴随着肝脏增大, 肝脏葡萄糖输出增加。研究发现 BDNF 降低空腹血糖并不是通过提高清除血液中外源性葡萄糖的能力, 而是通过降低肝脏葡萄糖输出、改善肝脏对胰岛素的敏感性实现的^[16]。有学者研究发现 BDNF 对

体外培养的肝细胞的胰岛素信号转导途径及葡萄糖的释放并无影响, 提示 BDNF 可能是通过中枢神经系统来调节肝细胞对胰岛素的敏感性^[10]。BDNF 对糖代谢的关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶及葡萄糖-6-磷酸酶的 mRNA 的表达无影响, 但上调了葡萄糖激酶的 mRNA 的表达、增强了葡萄糖激酶活性, 提示 BDNF 通过激活葡萄糖激酶、增强葡萄糖激酶活性减少肝脏葡萄糖生成来改善肝脏对胰岛素的敏感性^[17]。此外, 2 型糖尿病患者常合并脂肪肝, BDNF 可改善肝脏脂肪变性和肝脏对胰岛素的敏感性。db/db 小鼠常由于肝脏脂肪沉积导致大量空泡形成, 肝脏重量增加, 予 db/db 小鼠皮下注射 BDNF (10mg/kg) 3 周, 与曲格列酮 (troglitazone) 治疗组相比, 可明显降低肝脏重量, 减少空泡形成^[15]。db/db 小鼠常由于肝脏脂肪沉积导致的肝大, 乳酸脱氢酶含量上升, 血清丙氨酸转氨酶 (ALT)/天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高, 经 BDNF 治疗后, 肝脏重量减轻, 血清 ALT/AST 之比降低^[16]。因此 BDNF 的降糖作用部分是通过肝脏的功能影响达到的。

二、中药对 BDNF 表达的干预研究

中药是我国特有的医药资源, 其对中枢神经系统疾病时 BDNF 表达的干预研究较多, 然而对糖尿病时 BDNF 表达的干预研究较少。熊丽丽等^[18]研究发现 STZ 糖尿病大鼠在 4 周时坐骨神经中 BDNF 的阳性表达比正常对照组明显减少 ($P < 0.05$), 经加味补肝汤治疗后 BDNF 的阳性表达比模型组明显增加 ($P < 0.05$)。加味补肝汤能上调糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经中 BDNF 的表达, 对糖尿病大鼠周围神经病变有一定的防治。

三、小结与展望

综上所述, BDNF 可以调节 2 型糖尿病小鼠的血糖和代谢平衡, 对糖尿病的防治有重要作用, 具有潜在的治疗糖尿病的临床应用前景。其降糖作用主要是通过恢复胰腺的功能、改善机体对胰岛素的敏感性、减少肝脏葡萄糖输出等而达到的, 然而其作用的确切机制以及与各相关代谢途径的关系尚未完全阐明。此外, 目前对 BDNF 的研究还处于动物实验阶段, BDNF 对人的安全性问题有待深入研究。

以往研究提示中药具有上调 BDNF 表达的作用, 但目前相关研究文献较少, 质量也尚待提高。中医学历来重视整体调节与辨证论治, 中医药作用的多靶向、多途径性为上调 BDNF 表达提供了可能, 因此我国传统中医中药具有广阔的开发前景, 值得进一步深

入研究。

参考文献

- 1 Lu, B. BDNF and activity – dependent synaptic modulation. *Learn. Mem.*,2003,10(2): 86 – 98
- 2 Mu JS, LiWP, YaoZB, *et al.* Deprivation of endogenous brain – derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res*,1999,835(2):259 – 265
- 3 Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain – derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol*,1999, 276(5Pt2):R1334 – 1338
- 4 Krabbe K S, Nielsen A R, Krogh – Madsen R, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007,50(2):431 – 438
- 5 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997,238(2):633 – 637
- 6 Brain – derived neurotrophic factor(BDNF) prevents the development of diabetes in prediabetic mice. *Biomedical Research*, 2008, 29(3): 147 – 153
- 7 Ono M, Itakura Y, Nonomura T, *et al.* Intermittent administration of brain – derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice. *Metabolism*, 2000,49(1):129 – 133
- 8 Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*,2000, 49(3):436 – 444
- 9 Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF: BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO*,2000,19(6):1290 – 1300
- 10 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. *Diabetologia*, 2001,44(5):555 – 566
- 11 Tsutomu Nakagawa1, Michiko Ono – Kishino1, Eiji Sugarul, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*,2002,18(3):185 – 191
- 12 M Yamanaka1 A, Tsuchida1 T, Nakagawa1 T, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007,9(1):59 – 64
- 13 Hanyu O, Yamatani K, Ikarashi T, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose. *Diabetes Obes. Metab*,2003, 5(1):27 – 37
- 14 Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, *et al.* Protective effect of brain – derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism*, 2006,55(10):1286 – 1292
- 15 Yamanaka M, Itakura Y, Tsuchida A, *et al.* Comparison of the antidiabetic effects of brain – derived neurotrophic factor (BDNF) and thiazolidinediones in obese diabetic mice. *Diabetes Obes. Metab*, 2007,9(6):879 – 888
- 16 Tonra JR, Ono M, Liu X, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyper – glycemia in C57BLKS – Lepr(db)/.1epr(db) mice. *Diabetes*. 1999,48(3):588 – 594
- 17 Kuroda A, Yamasaki Y, Matsuhisa M, *et al.* Brain – derived neurotrophic factor ameliorates hepatic insulin resistance in Zucker fatty rats. *Metabolism*, 2003,52(2):203 – 208
- 18 熊丽丽,杜万红,陈泽奇,等. 加味补肝汤对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经 BDNF mRNA 表达的影响. *华南国防医学杂志*, 2009,23(5):5 – 8

(收稿:2010 – 03 – 17)

女性腹型肥胖与多囊卵巢综合征

梁 晨 李 威 吴效科

多囊卵巢综合征(PCOS)是绝经前女性一种常见的生殖内分泌疾病,发病率为 5% ~ 7%^[1]。近几十年,对 PCOS 的认识已经逐渐从生殖障碍疾病发展到目前认为的复杂的内分泌和代谢症,PCOS 与胰岛素抵抗、肥胖特别是腹部体脂的分布密切联系。雄激素过多有利于腹部脂肪沉积,而内脏脂肪组织刺激卵巢

和肾上腺雄激素的分泌。本篇综述重点讨论在 PCOS 发病学中这一恶性循环的作用。

一、多囊卵巢综合征(PCOS)特征

1. 目前定义:2003 年,在荷兰鹿特丹会议,对 PCOS 诊断标准作了修订:排除其他疾病时,以下 3 项中至少有两项方可诊断为 PCOS:①稀发排卵或不排卵;②临床和(或)生化有高雄激素表现;③超声检查发现多囊性卵巢(PCO)。新的诊断标准出现了两个新的亚型:高雄激素血症合并 PCO 和排卵功能异常合并 PCO,而 2006 年美国雄激素学会提出的诊断标

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学第一附属医院妇产科

通讯作者:吴效科,电子信箱:xiaokewu2002@vip.sina.com