

脑源性神经营养因子对青光眼视神经保护的研究进展

谢 钊, 李 翔

作者单位:(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科

作者简介:谢钊,女,硕士研究生,研究方向:青光眼和眼表。

通讯作者:李翔,女,教授,硕士生导师. jeannelxiang@yahoo.com

收稿日期:2009-09-25 修回日期:2009-11-30

Advances of brain-derived neurotrophic factor on optic neuroprotection of glaucoma

Zhao Xie, Xiang Li

Department of Ophthalmology, the Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiang Li. Department of Ophthalmology, the Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. jeannelxiang@yahoo.com

Received:2009-09-25 Accepted:2009-11-30

Abstract

• Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one kind of alkaline protein that can inhibit the neurons from death. The research of BDNF has become one of the hot spots of the glaucoma's optic neuro-protection.

• KEYWORDS: brain-derived neurotrophic factor; glaucoma; optic neuroprotection

Xie Z, Li X. Advances of brain-derived neurotrophic factor on optic neuroprotection of glaucoma. *Int J Ophthalmol(Guqi Yanke Zazhi)* 2010;10(1):100-101

摘要

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种具有抑制神经元死亡功能的碱性蛋白质,其研究近年来成为青光眼视神经保护的热点之一。

关键词:脑源性神经营养因子;青光眼;视神经保护

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.032

谢钊,李翔.脑源性神经营养因子对青光眼视神经保护的研究进展. *国际眼科杂志* 2010;10(1):100-101

0 引言

青光眼(glaucoma)是一类以特异性视神经损害和视野缺损为共同特征的眼病^[1],一直以来因其不可逆致盲性而备受关注。青光眼视神经损害的确切机制目前尚不十分清楚,近年来,很多学者认为青光眼是一种神经退行性病^[2],因此,神经因子对视神经的保护研究成为热点,我们就脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic fac-

tor, BDNF)对青光眼视功能保护的研究进行综述。

1 BDNF 的分布

BDNF 主要由脑组织合成,分布于中枢神经系统中,大脑皮质、海马等部位较丰富。Perez 等^[3]发现在大鼠视网膜节细胞层、成纤维细胞层近侧端及内核层近侧端可见到 mRNA BDNF 的表达。免疫组化法显示胚胎期大鼠内核层视网膜、视网膜神经纤维层及视神经可见高亲和力酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase receptors B, TrkB)受体及低亲和力神经生长因子受体的表达。除中枢神经系统外,心、肺、骨骼肌亦能测到 BDNF mRNA。Wordinger 等^[4]最先在小梁组织内及体外培养的小梁细胞中发现 BDNF 因子及其受体。此外, BDNF 还可进行自分泌与旁分泌,其 mRNA 在视网膜光感受器层、内核层均有表达^[5]。

2 BDNF 的生理作用

2.1 BDNF 的生物学功能 BDNF 最主要的功能是对神经元的营养支持作用,并能在神经元损伤后保护它们和促其轴突再生。其对神经元的保护机制主要有:(1)保持细胞内 Ca^{2+} 浓度的稳定而保护神经元。实验证明 BDNF 可以促进体外培养的海马、纹状体神经元中的钙结合蛋白表达增加,并能够促进其突起的生长^[6];(2)提高细胞内抗氧化酶活性以对抗自由基的负性作用。BDNF 可提高谷胱甘肽过氧化物酶及其还原酶的活性,抑制谷胱甘肽所引起的 Ca^{2+} 浓度增高^[7];(3)抑制谷氨酸(glutamate, Glu)的细胞毒性。BDNF 可以通过减少 N-甲基-D-天门冬氨酸受体基因的表达,抑制 Glu 的毒性,还可以抵抗 NO 介导的 Glu 细胞毒性,减少细胞损伤^[8];(4)抑制神经元凋亡。BDNF 可通过调节转录因子的上游元件从而调节神经元内凋亡基因如 c-fos, c-jun 等的表达,从而抑制细胞凋亡的发生,这种效应就是通过 BDNF 诱导 TrkB 受体的表达增高来实现的^[9]。

2.2 BDNF 对视网膜神经节细胞的作用 在视觉系统中, BDNF 的靶组织主要有视网膜、虹膜、睫状体、视神经,其中对视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的作用被广泛关注。Pagani 等^[10]发现电刺激可使内源性 BDNF 和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)释放增加,延缓视网膜变性的发展。Oshitari 等^[11]将 BDNF 混合液加入体外培养的 RGCs 中,发现其具有抑制 RGCs 凋亡和促进损伤后轴突再生的作用。Lom 等^[12]发现,靶源性的和自分泌的 BDNF 对发育中 RGCs 的轴突和树突分支起着不同的调节作用。增加顶盖前区和上丘的 BDNF,不仅能够促进 RGCs 轴突的末端分支,而且可以促进树突分支,而增加视网膜中的 BDNF 不影响轴突的分支。

2.3 BDNF 对 RGCs 损伤后的保护作用 当视神经损伤后, RGCs 存在保护性反应, BDNF 及其受体的表达增高。高眼压下, 瞬时表达的 TrkA 受体截断 TrkB 受体和受体的神经胶质细胞, 无法提供足够的神经营养支持, 从而减少了可用神经营养因子^[13]。Iwabe 等^[14]观察狗的高眼压模型时发现, 当 BDNF 运送受阻时, 旁分泌的营养素对神经节细胞存活有明显作用。Hirsch 等^[15]发现, 大鼠视神经

完全横断后 2d, BDNF 阳性 RGCs 增加了 2 倍, 表达 TrkB 受体的 RGCs 也增加了 50%。Mary 等^[16]通过对急性慢性高血压鼠模型以及青光眼猴的观察, 发现在急性慢性高血压鼠模型中 BDNF 逆行运输的中断和视神经乳头 TrkB 受体的累积是 RGCs 死亡的发病机制。Ota 等^[17]在大鼠视神经切断前 1h 行玻璃体腔内注射 BDNF, 证实其对 RGCs 具有明显的保护作用。崔志利等^[18]用腺病毒作为 BDNF 基因载体注入视神经夹伤的大鼠玻璃体腔内, 发现其较 CTNF 能提供更长时间的营养支持, 虽然这种作用比较局限。Mo 等^[19]将注入玻璃体腔内的 BDNF 基因导入轴突切断的 RGCs, 在神经节细胞层显示有 BDNF 的高度表达, 使 RGCs 存活率增加、凋亡率降低。蒋丽珠等^[20]发现单纯高血压组和溶媒预处理高血压组 p-TrkB 的表达显著下调, BDNF 预处理高血压组 p-TrkB 的表达随再灌时间的延长进行性下调, 但在各时间点的表达均显著高于单纯高血压组。此外有许多科研工作者在视中枢对 BDNF 进行了研究, 陈倩等^[21]通过对猕猴建立慢性高血压模型, 并对初级视皮层的 BDNF 和 TrkB 检测发现健康猕猴初级视皮层 BDNF 表达丰富, 青光眼组 BDNF 表达普遍降低, 与健康对照组间差异有统计学意义。高云仙等^[22]通过建立眼缺血再灌注损伤动物模型, 发现 c-fos 参与损伤作用, 但神经营养因子能明显减轻损伤反应。

3 小结

BDNF 保护视神经功能作用在体内体外青光眼模型得到许多证实, 为青光眼的治疗提供了可能, 但其给药方式、剂量及其临床疗效观察等仍有待于进一步研究。

参考文献

- 1 杨新光. 疑难青光眼的诊断与治疗. 北京: 人民军医出版社 2005; 1
- 2 Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists; molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1(1): 101-110
- 3 Perez M-TR, Caminos E. Expression of brain-derived neurotrophic factor and of its functional receptor in neonatal and adult rat retina. *Neurosci Letter* 1995; 183: 96-99
- 4 Wordinger RJ, Lambert W, Agarwal R, et al. Clark AF Human trabecular meshwork cells secrete neurotrophins and express neurotrophin receptors (Trk). *Invest Ophthalmol Vi Sci* 2000; 41(12): 3833-3341
- 5 Caieo M, Menna E, Chierzi S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is an anterograde survival factor in the rat visual system. *Curr Biol* 2000; 10(22): 1155-1161
- 6 Pappas IS, Parnavelas JG. Neurotrophins and basic fibroblast growth factor induce the differentiation of calbindin-containing neurons in the cerebral cortex. *Exp Neurol* 1997; 144(2): 293-302
- 7 洪新如, 郑铃, 由振东, 等. 脑源性神经营养因子对新生大鼠缺氧缺

血性脑损伤后脑内脂质过氧化物、乳酸水平的影响. 实用儿科临床杂志 2001; 16(6): 389-392

- 8 孙继虎, 严晓晴, 肖杭, 等. 脑源性神经营养因子对海马神经元 N-甲基-D-天(门)冬氨酸受体功能下调的逆转作用. *中国神经科学杂志* 2000; 16(4): 346-349
- 9 刘猛, 康宁东, 于恩华. 听源性惊厥点燃诱导新皮质内 c-fos 和 BDNF 变化的研究. *神经解剖学杂志* 2002; 18(3): 240-243
- 10 Pagani L, Manni L, Aloe L. Effects of electroacupuncture on retinal nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat of retinitis pigmentosa. *Brain Res* 2006; 1092(1): 198-206
- 11 Oshitari T, Adachi-Utsami E. The effect of caspase inhibitors and neurotrophic factors on damaged retinal ganglion cells. *Neuroreport* 2003; 14(2): 289-292
- 12 Lom B, Cogen J, Sanchez AL, et al. Local and target-derived brain-derived neurotrophic factor exert opposing effects on the dendritic arborization of retinal ganglion cells *in vivo*. *J Neurosci* 2001; 22(25): 7639-7649
- 13 Rudzinski M, Wong TP, Saragovi HU. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol* 2004; 58(3): 341
- 14 Iwabe S, Moreno-Mendoza NA, Trigo-Tavera F, et al. Retrograde axonal transport obstruction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its TrkB receptor in the retina and optic nerve of American Cocker Spaniel dogs with spontaneous glaucoma. *Veterinary Ophthalmology* 2007; 10(1): 12-19
- 15 Hirsch S, Labes M, Bahr M. Changes in BDNF and neurotrophin receptor expression in degenerating and regenerating rat retinal ganglion cells. *Restor Neurol Neurosci* 2000; 17(42): 125-134
- 16 Mary Ellen Pease, Stuart J, McKinnon, et al. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 764-774
- 17 Ota T, Ham H, Miyawaki N. Brain-derived neurotrophic factor inhibits changes in soma-size of retinal ganglion cells following optic nerve axotomy in rats. *Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18(3): 241-249
- 18 崔志利, 康军, 惠延年, 等. CNTF 和 Ad-BDNF 对视神经夹伤后视网膜神经节细胞存活的影响. *国际眼科杂志* 2008; 8(6): 1130-1132
- 19 Mo X, Yokoyama A, Oshitari T, et al. Rescue of axotomized retinal ganglion cells by BDNF gene electroporation in adult rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(7): 2401-2405
- 20 蒋丽珠, 黄菊芳, 童建斌, 等. 外源性脑源性神经营养因子对急性高血压后大鼠视网膜磷酸化 TrkB 表达的影响. *解剖学杂志* 2008; 31(3): 368-370
- 21 陈倩, 孙兴怀, 俞道义, 等. 脑源性神经营养因子及其受体酪氨酸激酶 B 在慢性高血压猕猴初级视皮层的表达. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2007; 7(5): 279-281
- 22 高云仙, 赵勇, 甘子明. 高血压缺血-再灌注中脑组织 c-fos 的表达及神经营养因子对其表达的影响. *中国实用眼科杂志* 2005; 23(10): 1139-1143