

- Med Rehabil, 2007, 88(2):142—149.
- [7] Morone G, Bragoni M, Iosa M, et al. Who may benefit from robotic-assisted gait training? A randomized clinical trial in patients with subacute stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(7):636—644.
- [8] Bernhard G, Brendan A, Gert P. Brain-Computer Interfaces: Revolutionizing Human-Computer Interaction[M]. Springer Berlin Heidelberg, 2010.1:1—27.
- [9] Burdea GC. Virtual rehabilitation--benefits and challenges[J]. Methods Inf Med, 2003, 42(5):519—523.
- [10] Sveistrup H. Motor rehabilitation using virtual reality[J]. J Neuroeng Rehabil, 2004, 1(1):10.
- [11] French B, Thomas LH, Leathley MJ, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke[J]. Stroke, 2009, (40):e98—e99.
- [12] Rizzo A, Kim G. A SWOT analysis of the field of virtual reality rehabilitation and therapy[J]. Presence, 2005,14(2): 119—146.
- [13] Katz N, Ring H, Naveh Y, et al. Interactive virtual environment training for safe street crossing of right hemisphere stroke patients with unilateral spatial neglect[J]. Disabil Rehabil, 2005, 27(20):1235—1243.
- [14] Liepert J, Miltner WH, Bauder H, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients[J]. Neurosci Lett, 1998, 250(1):5—8.
- [15] You SH, Jang SH, Kim YH, et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study[J]. Stroke, 2005, 36(6):1166—1171.
- [16] Holden MK, Dyar T. Virtual environment training: a new tool for neurorehabilitation[J]. Neurology Report, 2002, 26(2):62—71.
- [17] Merians AS, Poizner H, Boian R, et al. Sensorimotor training in a virtual reality environment: does it improve functional recovery poststroke?[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2006, 20(2):252—267.
- [18] Jack D, Boian R, Merians AS, et al. Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2001, 9(3):308—318.
- [19] Gaggioli A, Morganti F, Walker R, et al. Training with computer-supported motor imagery in post-stroke rehabilitation[J]. Cyberpsychol Behav, 2004, 7(3):327—332.
- [20] Adamovich SV, Fluet GG, Mathai A, et al. Design of a complex virtual reality simulation to train finger motion for persons with hemiparesis: a proof of concept study[J]. J Neuroeng Rehabil, 2009, (6):28.
- [21] Subramanian SK, Lourenço CB, Chilingaryan G, et al. Arm motor recovery using a virtual reality intervention in chronic stroke: randomized control trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(1):13—23.
- [22] Lennon S, Baxter D, Ashburn A. Physiotherapy based on the Bobath concept in stroke rehabilitation: a survey within the UK[J]. Disabil Rehabil, 2001, 23(6):254—262.
- [23] Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct[J]. Science, 1996, 272(5269):1791—1794.
- [24] Hlustik P, Solodkin A, Noll DC, et al. Cortical plasticity during three-week motor skill learning[J]. J Clin Neurophysiol, 2004, 21(3):180—191.
- [25] Adamovich S, Fluet GG, Merians AS, et al. Recovery of hand function in virtual reality: Training hemiparetic hand and arm together or separately[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008, (2008):3475—3478.

· 综述 ·

血液中脑源性神经生长因子与疾病和运动的关系*

王尊¹ 王磊¹ 王彤^{2,3}

脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是体内含量最高的生长因子之一,在人体中枢神经系统和血液中都有一定表达。人体神经系统和血液BDNF水平与许多神经系统疾病包括抑郁、阿尔茨海默病、精神分裂症及脑损伤和脊髓损伤功能恢复有关^[1],BDNF还可以影响物质代谢和能量消耗,与糖尿病发生发展相关。运

动可以影响神经系统和血液中BDNF的含量,从而在上述疾病的康复治疗中产生作用。BDNF联系了运动、神经功能和能量物质代谢,因此具有重要意义。本文主要总结血液中BDNF水平与运动和疾病的关系,以便更深入的探讨运动在这些疾病康复中的分子机制。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.03.026

*基金项目:江苏省333高级人才培养工程(20090109);南京中医药大学青年自然科学基金(11NZY04)

1 南京中医药大学第二临床医学院康复治疗教研室,南京,210023; 2 南京医科大学附属江苏省人民医院康复医学科;3 通讯作者
作者简介:王尊,男,讲师; 收稿日期:2013-03-19

1 BDNF的存在形式与功能

大脑是人体BDNF的主要来源。BDNF主要产生和存在于大脑海马组织、杏仁核、皮质等部位,也存在于纹状体、基底前脑、下丘脑、脑干和小脑^[2]。BDNF还可以由血管内皮细胞、T细胞、B细胞、单核细胞、心、肺、卵巢、肾脏和外周神经等外周组织细胞产生,而Matthew等^[3]研究则证实骨骼肌收缩时肌纤维也可以产生BDNF,但是骨骼肌产生的BDNF并不释放入血液循环而只在肌肉内发挥局部作用。

BDNF与酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合激发各种信号传导发挥重要功能,它可以调节神经元的生长和分化,促进突触形成,维持神经功能,在学习和记忆活动中具有重要作用。此外,BDNF还可以调节食欲和能量消耗,影响胰岛素分泌和机体胰岛素敏感性,调节脂肪分解代谢,因此具有重要的调节营养物质代谢的作用。

2 血液中BDNF

2.1 血液中BDNF来源

BDNF主要由神经系统产生,可以通过血脑屏障。加上一些外周组织如血管内皮细胞也可以产生BDNF,因此血液中也有一定BDNF含量。血液中的血小板可以贮存大量BDNF,因此血清中的BDNF可以是血浆中BDNF的100倍以上^[4]。血小板在被激活时,比如组织损伤的情况下,可以释放储存的BDNF参与组织修复,尤其是神经纤维再生^[5]。

2.2 血液中BDNF水平与疾病

神经系统,如海马的BDNF,主要与能量代谢和神经功能有关,与痴呆和抑郁症发生发展相关联,还与神经损伤疾病如脑缺血、脊髓损伤后的神经功能恢复密切相关。而血液中的BDNF也被证明与许多神经系统和代谢性疾病相关。

2.2.1 血液中BDNF与抑郁症:研究表明抑郁症患者血液中BDNF水平明显低于正常人,血液中BDNF含量越低的抑郁症患者,自杀的可能性越大^[6]。而针对抑郁症患者的药物治疗可以升高血液中BDNF的浓度^[7]。而Dell'Osso针对脑卒中后抑郁的研究发现,脑卒中后发生抑郁症患者的血液中BDNF水平明显低于脑卒中后非抑郁症患者^[8]。

2.2.2 血液中BDNF与其他神经系统疾病:BDNF参与学习记忆等认知过程,因此,其水平与许多认知功能障碍相关的疾病比如痴呆和阿尔茨海默症有关,并且上述疾病的严重程度可能与血液中BDNF水平成负相关性。国内也有研究认为血液中BDNF水平降低可能与糖尿病和认知障碍都有关系^[9]。针对BDNF与脑损伤后神经功能恢复的基础研究较多,而临床研究也发现血清BDNF水平越低的脑卒中患者其神经功能恢复更差^[10]。此外,精神分裂症患者血液中BDNF水平可能低于正常人群^[11]。

2.2.3 血液中BDNF与糖尿病:血液中BDNF与糖尿病的关

系可能相对复杂。Suwa等^[12]对新诊断患有糖尿病的女性患者研究发现其血液中BDNF水平升高。而更多研究表明长期糖尿病患者血液BDNF水平下降,血液中BDNF水平下降程度与糖尿病程度正相关^[13-15]。而Fujinami等^[13]的研究还证实糖尿病患者BDNF水平与糖尿病病程正相关。以上相关性的初步结论是BDNF对血糖调节有利,而早期糖尿病患者血液BDNF的升高可以被看成是一种代偿。BDNF对血糖调节的机制可能在于:①抑制食欲,增加机体能量消耗^[16];②增加胰岛素敏感性,促进外周组织对血糖的利用^[17];③阻止胰腺B细胞功能衰竭^[18],抑制胰岛A细胞分泌胰高血糖素^[19]。

3 运动对血液中BDNF水平的影响

运动可以显著改变神经系统和血液中BDNF水平,有研究表明人体血液中BDNF与活动量正相关^[20]。目前已有较多针对运动对血液中BDNF水平影响的实验和临床研究,但是不同研究结果有一定差异。这与不同研究中运动处方不同以及观察指标不同有关。很多研究证实了运动对血清、血浆和血小板BDNF升高的即时作用^[21-23],但不同方式和强度的运动对血液中BDNF影响的时间效应则需要更多研究确认。

3.1 运动的即时效应和长期效应

很多研究证明运动可以即时升高血液中BDNF,这些研究中的运动包括各种运动方案如完成心电图运动试验运动方案,一节75% 1RM的抗阻运动,30min的高强度运动(强度相当于无氧阈+10%的血乳酸水平),4h的划船运动,15min高强度台阶运动,短时间无氧运动(3min全力冲刺跑后休息2min,再全力冲刺跑3min)^[22-25]。可见,运动对血液中BDNF的即时效应是基本确认的。但是关于长期运动对于血液中BDNF基础水平的影响,结论并不一致。有研究表明长期有氧训练可以升高正常青年人、老人和糖耐量异常老人的血液中BDNF水平^[15,26-27]。但也有针对正常人和多发性硬化患者的研究未发现长期有氧训练升高血BDNF的作用^[28-29]。

3.2 不同运动处方的影响

有氧训练和抗阻训练可能对血液中BDNF产生不同影响。有氧训练升高血液BDNF的作用已经得到基本确认,而关于抗阻训练的效应,大多数研究未发现长期抗阻肌力训练可以升高血液中BDNF,但也有少数研究如Coelho和Yarrow分别针对正常老人和年轻人的研究中,每周3次,各5周和10周的下肢大肌群抗阻训练分别升高了安静时血液中BDNF水平和一次运动时血液中BDNF升高幅度^[30-31]。

运动强度也是影响血液BDNF的重要因素。在针对一次运动对血液中BDNF的即时效应研究中,不少研究者都认为强度达到一定水平的运动才能升高血液中BDNF水平,而中低强度对血液中BDNF可能没有影响^[22-25]。在Ferris的研究中,受试者均进行运动试验,试验前后检测血液中BDNF,

结果受试者血液 BDNF 升高程度与运动试验结束即刻血乳酸水平成正相关^[23],进一步确认了血液 BDNF 升高与运动强度间可能存在正相关性。但是,有研究表明血 BDNF 在高强度运动时升高幅度更明显,但运动结束后衰减得也越迅速,而且研究表明高强度运动会增加机体应激状态,升高皮质醇等激素拮抗 BDNF 作用^[32-33]。此外,针对长期运动对血液 BDNF 基础水平的影响,有研究认为中低强度长期的有氧训练可以升高血液中基础 BDNF 水平的^[15]。

研究表明,持续性和间歇性运动都可以升高血液中 BDNF 水平^[15]。在长期运动对血液 BDNF 影响的研究中,5—48 周不同时长而强度和频率相似的运动方案都可能升高血液 BDNF 基础水平,故暂可认为运动时程对血液 BDNF 影响不大^[31-32,34]。

3.3 运动时血液中 BDNF 水平升高的来源

大多数研究认为 BDNF 可以通过血脑屏障在脑脊液和血液中交换,血 BDNF 水平与脑 BDNF 水平正相关^[35-38]。运动可以明显升高大脑 BDNF 的释放从而有利于认知功能^[39],而这也被认为是运动时血液中 BDNF 水平的主要来源。但是无论在安静还是运动状态下,血液中 BDNF 并不全部来源于大脑,大脑贡献血液 BDNF 水平的 70%—80%^[39]。因此,运动还有可能促进其他部位如血管内皮细胞等产生更多 BDNF,释放入血液循环。但是在运动时具体哪些外周组织和细胞升高血 BDNF 并不完全清楚,有待进一步研究。而运动时大量升高的骨骼肌内 BDNF 并不释放入血液循环,故运动时血液中升高的 BDNF 并不来源于肌肉。

3.4 运动时血液中 BDNF 水平升高的意义

BDNF 在认知、神经功能和代谢调节中可能有重要作用。很多研究发现运动在升高血液中 BDNF 水平的同时,也改善了认知功能和血糖代谢^[40-41]。在运动时 BDNF 水平升高与认知和代谢指标改善程度之间相关性研究中,运动时中枢神经系统 BDNF 升高和认知改善的相关性研究相对充分。但是对于运动时血液中 BDNF 水平升高与上述指标的相关性,目前研究得并不充分。在 Zoladz 和 Erickson 的研究中^[15,26],5 周和 7 周中等强度有氧运动后,血液中 BDNF 基础水平升高与胰岛素敏感性升高和记忆改善有一定相关性。但也有些针对 BDNF 升高与认知和代谢指标改善的研究并未得出两者之间的相关性结论。此外,BDNF 在长期运动后的升高与心肺功能的改善也可能有相关性。总之,运动中血液 BDNF 升高与机体相关功能改善的相关性值得进一步研究。

4 研究方向

运动对血液 BDNF 的研究可以更广泛深入的开展。首先,运动时,除了大脑其他哪些组织和细胞更多的产生 BDNF 释放入血液循环值得研究。其次,运动时增高的

BDNF 对不同组织和器官产生的即时和长期作用很有意义,也就是运动时 BDNF 升高与功能改善之间的相关性。应该通过不断研究建立起不同运动处方与 BDNF 在大脑和血液中表达及认知和代谢功能改善之间的联系,即运动—功能改善—分子机制之间关联。此外有研究认为 BDNF 首先被分泌为 BDNF 前体,再被切断为成熟的 BDNF,而体内一共有 BDNF 前体、成熟的 BDNF 和断裂的 BDNF 三种形式,且三者作用可能不相同。有研究认为,成熟的 BDNF 可以促进神经和代谢功能而其前体则与特异性的 p75 神经营养因子受体结合导致神经元凋亡和抑郁发生^[42]。对血液中这三种 BDNF 分子形式的研究较少,今后的研究应该明确血液中不同分子形式的 BDNF 与运动和疾病的关系。

参考文献

- [1] Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2010, 61(5):533—541.
- [2] 张林,习雪峰,聂文良.运动、BDNF 与能量代谢平衡的研究进展[J]. *首都体育大学学报*, 2012, 24(4):371—375.
- [3] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(7):1409—1418.
- [4] Trajkovska V, Marcussen AB, Vinberg M, et al. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 73(1—3):143—149.
- [5] Fujimura H, Altar CA, Chen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(4):728—734.
- [6] Kim YK, Lee HP, Won SD, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(1):78—85.
- [7] Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(5):1034—1037.
- [8] Dell'osso L, Carmassi C, Del Debbio A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(5):899—902.
- [9] 王想.血清脑源性神经营养因子在老年 2 型糖尿病中的表达及对认知功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(6):20—23.
- [10] 李云.脑卒中急性期患者神经功能缺损程度与血清 BDNF 含量的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 12(24):24—25.
- [11] Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, et al. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics[J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(1—2):31—

- 35.
- [12] Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2006, 55(7):852—857.
- [13] Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance[J]. *Clin Biochem*, 2008, 41(10—11):812—817.
- [14] Karczewska-Kupczewska M, Straczkowski M, Adamska A, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity[J]. *Clinical Biochemistry*, 2011, 44(10—11):817—820.
- [15] Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, et al. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 7):119—132.
- [16] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(8):431—438.
- [17] Suwa M, Yamamoto KI, Nakano H, et al. Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transport 4 protein expression in mice[J]. *Physiological Research*, 2010, 59(4):619—623.
- [18] 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.
- [19] Pillai A, Terry AV Jr, Mahalik SP. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus [J]. *Schizophrenia Research*, 2006, 82(1):95—106.
- [20] Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects[J]. *Neuroscience Letters*, 2008, 447(2—3):124—128.
- [21] Cho HC, Kim J, Kim S, et al. The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill VO₂ max performance in healthy college men[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 519(1):78—83.
- [22] Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, et al. Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 138(1—2):99—105.
- [23] Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(4):728—734.
- [24] Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, et al. High impact running improves learning[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 87(4):597—609.
- [25] Tang SW, Chu E, Hui T, et al. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 431(1):62—65.
- [26] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7):3017—3022.
- [27] Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study[J]. *Neurobiology of Aging*, 2011, 32(7):1304—1319.
- [28] Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 269(1—2):85—91.
- [29] Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(2):R372—377.
- [30] Coelho FM, Pereira DS, Lustosa LP, et al. Physical therapy intervention (PTI) increase plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2012, 54(3):415—420.
- [31] Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF)[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(2):161—165.
- [32] Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, et al. Exercise intensity influence the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia [J]. *Brain Res*, 2007, (1150):207—216.
- [33] Ke Z, Yip SP, Li L, et al. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercise on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16643.
- [34] Coelho M, Gobbi S, Andreatto A, et al. Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2013, 56(1):10—15.
- [35] Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier [J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(12):1553—1561.
- [36] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(3):261—264.
- [37] Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma[J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(1):115—123.
- [38] Wu D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins[J]. *NeuroRx*, 2005, 2(1):120—128.
- [39] Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise[J]. *Exp Physiol*, 2009, 94(10):1062—1069.
- [40] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice[J]. *Brain Research*, 2008, (1199):148—158.
- [41] O'Callaghan RM, Griffin EW, Kelly AM. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(10):1019—1029.
- [42] Yang J, Siao CJ, Nagappan G, et al. Neuronal release of proBDNF[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(2):113—115.