

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.027

脑源性神经营养因子在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用机制研究*

高静¹综述,房凯丽²,张晓梅^{2△}审校

1. 内蒙古医科大学,内蒙古呼和浩特 010020;2. 内蒙古自治区人民医院新生儿科,内蒙古呼和浩特 010017

摘要:新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是一种到目前为止病因尚不完全明了的由围生期窒息引起的新生儿脑缺氧缺血性损害,是婴幼儿神经系统病变及新生儿死亡的主要原因。HIE常导致患儿神经感觉障碍、认知缺陷甚至永久性脑瘫,但若早期得到有效救治,治愈率可达60%以上。脑源性神经营养因子(BDNF)是一种营养神经的蛋白质,具有促进神经修复和再生的能力,可作为评估脑损伤的生物标志物,对HIE严重程度的评估及预后具有重要意义,同时在HIE的治疗方面具有很大潜力。该文对BDNF的生物学特性、在新生儿HIE中的表达特点、判断新生儿HIE严重程度及预后中的作用,以及对新生儿HIE的治疗进行综述,阐明了BDNF对新生儿HIE的严重程度及预后评估具有重要临床价值,通过外源性补充BDNF或者与干细胞联合治疗HIE目前仍处于动物研究阶段,需要继续探索。

关键词:脑源性神经营养因子; 新生儿缺氧缺血性脑病; 生物标志物; 新生儿; 神经系统病变

中图分类号:R722.19

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0709-04

Mechanism of brain-derived neurotrophic factor in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*GAO Jing¹, FANG Kaili², ZHANG Xiaomei^{2△}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China; 2. Department of Neonatology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China

Abstract: Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is a kind of neonatal hypoxic-ischemic brain damage caused by perinatal asphyxia, which is the main cause of infant nervous system disease and neonatal death. HIE often leads to neurosensory disorders, cognitive deficits and even permanent cerebral palsy in children, but if effective treatment is given in the early stage, the cure rate can reach more than 60%. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophic protein, which has the ability to promote nerve repair and regeneration. It can be used as a biomarker to evaluate brain injury. It is of great significance for the evaluation of the severity and prognosis of HIE, and has great potential in the treatment of HIE. This article reviews the biological characteristics of BDNF, the expression characteristics of BDNF in neonatal HIE, the role of BDNF in judging the severity and prognosis of neonatal HIE, and the treatment of neonatal HIE, and elucidates that BDNF has important clinical value in the evaluation of the severity and prognosis of neonatal HIE. The treatment of HIE by exogenous supplementation of BDNF or in combination with stem cells is still in the animal research stage and needs to be explored.

Key words: brain-derived neurotrophic factor; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; biomarker; newborn; nervous system disease

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指由于围生期窒息缺氧引起血流减少或缺乏所导致的脑部损伤,可出现一系列脑病表现^[1]。据文献报道,在全球新生儿中HIE发病率约为1.5%,我国发病率在5.0%左右,病死率却高达15.0%,幸存者也大多会遗留永久性的

神经系统后遗症,严重影响患儿的生活质量,给家庭和社会带来沉重负担^[2],但其具体病因尚不完全清楚。有研究表明,如果HIE得到有效救治,治愈率可达60%以上^[3],因此,在HIE损伤早期准确判断患儿脑损伤的严重程度至关重要。目前HIE的临床诊断

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08204)。

△ 通信作者, E-mail: changle2003@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20250117.1956.012.html\(2025-01-20\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20250117.1956.012.html(2025-01-20))

和疾病严重程度的判断依据具有局限性^[4]。因此,需要寻找特异度和灵敏度高的指标用于有效判断 HIE 的严重程度及预后,以便早诊、早治,降低 HIE 患儿病死率、致残率,以及改善神经发育预后,减轻社会和家庭的负担。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族中的一员,可以起到营养受损神经、促进神经修复等作用,是一种能够监测脑部疾病进展的生物标志物,在评价 HIE 病情严重程度及预后等方面可起到重要作用^[5-6]。现将 BDNF 在 HIE 中的最新研究进展综述如下。

1 BDNF

1.1 BDNF 的生物学特性

BDNF 是神经营养因子家族的成员,其相对分子质量为 $(13.2\sim 15.9)\times 10^3$,主要由大脑、海马体等区域的神经元、神经胶质细胞合成并分泌,很容易穿过血脑屏障,故广泛分布于内分泌系统、神经系统等区域,少量存在于体液中,是哺乳动物大脑中表达最高的神经营养蛋白^[7]。Pro-BDNF 和 mBDNF 是中枢神经系统中 BDNF 蛋白的 2 种形式,具有不同的功能和特性,二者之间的平衡对维持中枢神经系统中正常的神经元功能和连接至关重要。Pro-BDNF 是 BDNF 一种未加工的前体形式,经过 N-末端部分(Pro-结构域)的裂解,产生“成熟”形式的 BDNF(mBDNF),mBDNF 具有生物活性,与其高亲和力受体酪氨酸激酶 B(TrkB)结合可增加突触可塑性,同时与中枢神经系统的多种营养因子有协同作用,有利于促进神经元增殖、分化,以及改善神经元病理状态等生物效应^[8],而 Pro-BDNF 与 mBDNF 作用相反,与其低亲和力受体 p75 神经营养素受体结合,主要激活核因子- κ B、c-Jun 氨基末端激酶和 Rho 通路,通过诱导神经元凋亡、促进细胞死亡而削弱神经元的功能^[9]。

1.2 BDNF 参与脑损伤疾病的作用机制

神经元受损后的修复机制十分复杂,目前尚不明确。BDNF 作为目前研究最广的神经营养素受到广泛关注。有研究表明,在缺氧缺血情况下,BDNF 可与相应受体结合激活相应传导通路或通过影响转录因子结合 DNA 的活性,提高神经元缺氧耐受性,使其免受氧化应激损害,降低损伤程度,并促进神经元修复、再生;但随着脑缺氧缺血程度的加重会引起大脑神经发育异常,影响 BDNF 的表达与分泌,从而使神经保护作用降低,影响神经的修复与再生,加重神经损伤程度^[10]。

TrkB 对 BDNF 具有高亲和力,成熟的 BDNF 会结合并激活 TrkB。TrkB 被激活后细胞内酪氨酸残基的二聚化和自身磷酸化会启动促进生存信号事件,

从而激活细胞外信号调控激酶通路而影响脑损伤程度。具体机制:(1)激活丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶通路,通过促进核转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白的磷酸化,促进相关基因表达,抑制凋亡前蛋白,促进抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白激活与表达,发挥抗凋亡作用,有助于神经元分化和神经突生长^[11];(2)激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路,前者诱导后者上调,促进神经元生存、抗凋亡和突触可塑性^[12];(3)激活磷脂酶 C γ 依赖性途径,产生三磷酸肌醇,随后从内部钙库中释放钙,使神经元细胞内 Ca^{2+} 水平升高,从而激活钙依赖的蛋白激酶,影响突触可塑性^[13];(4)有研究表明,BDNF 可能依赖于甲状腺激素的表达,甲状腺激素会上调皮层神经元的 BDNF,调控 BDNF-TrkB 信号通路,减少缺氧缺血造成的神经损伤^[14]。

2 BDNF 在判断 HIE 严重程度及预后中的作用

DIETRICK 等^[15]研究表明,BDNF 水平高低取决于 HIE 严重程度和疾病过程中的时间点,BDNF 与 HIE 严重程度呈负相关。因此,血清 BDNF 水平检测是确定 HIE 严重程度的有效手段。钟娇霞等^[16]通过比较 HIE 患儿与健康对照者 BDNF 水平变化发现,HIE 患儿血清 BDNF 水平低于健康对照者,且血清 BDNF 水平在轻度组中最高,中度组次之,重度组最低,表明 BDNF 水平与病情严重程度呈负相关($r = -0.551, P < 0.05$)。CHAVEZ-VALDEZ 等^[17]研究表明,在出生 24 h 后 BDNF 水平与 MRI 脑损伤严重程度呈负相关,而在第 5 天时其水平会升高至入院时的水平或更高。MASSARO 等^[18]发现,第 5 天升高的 BDNF 与磁共振成像评分较低的脑损伤与 1 岁时华纳初始发育评估评分趋势升高有关,表明早期 BDNF 水平可能作为损伤的急性标志物,而后期水平升高可能反映神经保护和修复过程,而低水平 BDNF 与后期较差的神经预后存在相关性;MASSARO 等^[18]通过 6 月龄时的智力发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)评估神经功能发现,MDI、PDI 越高,患儿预后越好。岳嗣凤等^[19]研究证实,HIE 患儿发病初期 BDNF 水平与患儿 6 月龄时的 MDI、PDI 均呈正相关,表明血清 BDNF 水平越高,神经功能恢复越好。钟娇霞等^[16]的研究结果同样也证实 BDNF 可作为判断 HIE 患儿预后的有效血清学标志物。

3 BDNF 治疗 HIE

3.1 外源性补充 BDNF

目前 HIE 的治疗仍以对症支持治疗和亚低温治疗为主,虽在一定程度上改善了很多中重度患儿的预后、降低了病死率,但也会出现

如血小板减少、增加脓毒症风险等不良反应,且有小部分患儿在经过相应的治疗后仍有死亡的风险。多项临床前研究表明,在不同神经疾病动物模型中增加 BDNF/TrkB 信号传导的方法具有明显益处,说明 BDNF 具有治疗多种神经系统疾病的潜力。李亚琴等^[20]通过构建缺氧缺血脑损伤模型发现,给孕鼠外源性注射 BDNF 会通过胎盘屏障与胎鼠的血脑屏障到达胎鼠脑内,明显升高胎鼠脑内 BDNF 受体 TrkB 的表达水平,从而加强 BDNF 对缺氧缺血性脑损伤的修复作用;有研究表明,BDNF 过表达会改变神经传递、炎症反应和细胞凋亡基因的表达,从而保护大脑细胞免受缺氧-葡萄糖剥夺和谷氨酸毒性的侵害而死亡,并且会激活 γ -氨基丁酸能神经元中神经保护信号级联反应,起到神经保护的作用,但在严重缺氧缺血情况下内源性 BDNF 水平虽然可以应激性升高,但不足以达到保护和修复神经元的程度,需要外源性 BDNF 进入脑内,及时补充不足,使神经元免受缺氧缺血性损害^[10];O'NEILL 等^[21]构建了一个有关外源性 BDNF 如何修复受损神经细胞的模型,同样发现较高水平的外源性 BDNF 可优先保护抑制性神经元免受谷氨酸诱导的兴奋性毒性。但 BDNF 半衰期短,给药后难以通过血脑屏障,无法再现其在健康大脑中信号传导的时间和空间特异性,导致外源性用药无法达到理想的疗效。外源性补充 BDNF 目前处于动物实验阶段,且具有局限性。因此,未来的道路仍然漫长。

3.2 BDNF 与干细胞联合应用 近年来,干细胞移植疗法迅速发展,已成为治疗多种中枢神经系统疾病的有效手段。目前常被研究的干细胞类型有骨髓间充质干细胞(MSCs)、人羊水干细胞、脐带血干细胞等。因以上干细胞分化能力强、不良反应少、免疫原性低,可以通过抑制 HIE 级联反应,激活抗凋亡机制,分化为神经元以替换受损组织,从而减轻脑损伤,改善神经功能^[22]。

有研究表明,BDNF 联合干细胞共同移植极大促进了干细胞的疗效,主要表现在以下 5 个方面:(1)干细胞再生的关键在于迁移至大脑损伤部位,而 BDNF 有助于干细胞的迁移,从而保护脑细胞,减轻炎症反应^[23];(2)在 BDNF 存在的情况下干细胞会促进轴突的分化和生长,加快受损神经的修复^[24];(3)BDNF 可以促进干细胞和神经祖细胞中的保护性途径并抑制破坏性途径,明显降低神经细胞凋亡率^[25];(4)干细胞是一类具有多系分化、高度增殖的细胞群体,可以分化成神经元、神经胶质细胞等多种细胞,从而发挥细胞替代作用,BDNF 可以增强干细胞的增殖和分化,

而且其水平越高,干细胞的增殖和分化能力越强^[26];(5)缺氧缺血情况下干细胞会释放大量 BDNF,促进损伤大脑的内源性修复和再生过程^[22]。

BDNF 与干细胞相互促进,协同作用。在构建大脑中动脉栓塞模型诱导 1 d 后,脑内移植 BDNF 基因转染的 MSCs 可以促进大鼠功能恢复并减少梗死面积,同时 BDNF 水平增加 23 倍^[27]。MA 等^[28]通过用携带绿色荧光蛋白和 BDNF 基因的重组腺病毒在体外修饰 MSCs,然后将其移植到大鼠羊膜腔内,BDNF-MSCs 具有定向迁移特性,移植在损伤区可以大大增加 BDNF 的表达,在抑制细胞凋亡、向神经元和皮样细胞分化方面表现出比纯 MSCs 更好的疗效。

综上所述,BDNF 对 HIE 严重程度及预后评估具有重要临床价值,但在治疗 HIE 方面目前仍然存在研究与临床应用之间的差距:虽然 BDNF 基因转染后的干细胞分泌 BDNF 的能力明显增加,是增强神经元修复和再生的重要手段,但如何提高转染效率、进一步提高植入体内干细胞的存活率和基因表达,使其发挥最大疗效仍然是难以解决的问题,并且由于动物模型的限制,难以研究神经恢复的长期预后,这些问题都需要继续探索。

参考文献

- [1] BONIFACIO S L, HUTSON S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(3): 681-695.
- [2] RISTOVSKA S, STOMNAROSKA O, DANILOVSKI D. Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) in term and preterm infants[J]. Pril(Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2022, 43(1): 77-84.
- [3] WEISS R J, BATES S V, SONG Y, et al. Mining multi-site clinical data to develop machine learning MRI biomarkers: application to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 385.
- [4] BORJINI N, SIVILIA S, GIULIANI A, et al. Potential biomarkers for neuroinflammation and neurodegeneration at short and long term after neonatal hypoxic-ischemic insult in rat[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 194.
- [5] 赵春林, 杨艳红, 杨海澜. 脑源性神经营养因子在新生儿缺氧缺血性脑病中的作用研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(10): 690-694.
- [6] 王利珍, 盛红玲, 刘爱妮. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病对血浆脑源性神经营养因子和神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(11): 1627-1630.
- [7] IUGHETTI L, CASAROSA E, PREDIERI B, et al. Plas-

- ma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents[J]. *Neuropeptides*, 2011, 45(3): 205-211.
- [8] XIAO J H. Thirty years of BDNF study in central myelination: from biology to therapy[J]. *J Neurochem*, 2023, 167(3): 321-336.
- [9] ESVALD E E, TUVIKENE J, KIIR C S, et al. Revisiting the expression of BDNF and its receptors in mammalian development[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1182499.
- [10] TUROVSKAYA M V, GAIDIN S G, VEDUNOVA M V, et al. BDNF overexpression enhances the preconditioning effect of brief episodes of hypoxia, promoting survival of GABAergic neurons[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(7): 733-760.
- [11] YU L T, LIU S X, ZHOU R X, et al. Atorvastatin inhibits neuronal apoptosis via activating cAMP/PKA/p-CREB/BDNF pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. *FASEB J*, 2022, 36(4): e22263.
- [12] YAZDANI A, HOWIDI B, SHI M Z, et al. Sildenafil improves hippocampal brain injuries and restores neuronal development after neonatal hypoxia-ischemia in male rat pups[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22046.
- [13] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022, 185(1): 62-76.
- [14] ZARINFARD G, ALIAKBARI M, ASGARI V, et al. Up-regulation of neurotrophic factors and myelin basic protein in schwann-like cells by T3 hormone following trans-differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2022, 11(1): 41-54.
- [15] DIETRICK B, MOLLOY E, MASSARO A N, et al. Plasma and cerebrospinal fluid candidate biomarkers of neonatal encephalopathy severity and neurodevelopmental outcomes[J]. *J Pediatr*, 2020, 226: 71-79.
- [16] 钟娇霞, 颜海峰, 吴小红, 等. 血清脑源性神经营养因子、白细胞介素-6 水平对缺血缺氧性脑病新生儿病情及后遗症的评估价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(8): 972-975.
- [17] CHAVEZ-VALDEZ R, MILLER S, SPAHIC H, et al. Therapeutic hypothermia modulates the relationships between indicators of severity of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and serum biomarkers [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 748150.
- [18] MASSARO A N, WU Y W, BAMMLER T K, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal Hypoxic-Ischemic encephalopathy[J]. *J Pediatr*, 2018, 194: 67-75.
- [19] 岳嗣凤, 黄增宏, 廖勇杰, 等. 血清神经细胞因子水平与新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度及预后的关系[J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(17): 1-5.
- [20] 李亚琴, 韩树萍, 王玢, 等. TrkB 基因在脑源性神经营养因子治疗宫内缺氧缺血性脑损伤中的表达变化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(7): 841-844.
- [21] O'NEILL K M, ANDERSON E D, MUKHERJEE S, et al. Time-dependent homeostatic mechanisms underlie brain-derived neurotrophic factor action on neural circuitry[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 1278.
- [22] NABETANI M, MUKAI T K, SHINTAKU H. Preventing brain damage from hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates: update on mesenchymal stromal cells and umbilical cord blood cells[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(16): 1754-1763.
- [23] TUNÇ B S, TOPRAK F, TOPRAK S F, et al. In vitro investigation of growth factors including MGF and IGF-1 in neural stem cell activation, proliferation, and migration [J]. *Brain Res*, 2021, 1759: 147366.
- [24] HUANG J W, PONG U K, YANG F Y, et al. Human pluripotent stem cell-derived ectomesenchymal stromal cells promote more robust functional recovery than umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells after hypoxic-ischaemic brain damage[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 143-166.
- [25] XUE L L, DU R L, HU Y, et al. Corrigendum to "BDNF promotes neuronal survival after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy by up-regulating Stx1b and suppressing VDAC1"[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 180: 150-152.
- [26] LIN T C, TSAI Y C, CHEN Y A, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to neurogenesis after intracerebral hemorrhage: a rodent model and human study [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1170251.
- [27] AHN S Y, SUNG D K, CHANG Y S, et al. BDNF-over-expressing engineered mesenchymal stem cells enhances their therapeutic efficacy against severe neonatal hypoxic ischemic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11395.
- [28] MA W, WEI X W, GU H, et al. Intra-amniotic transplantation of brain-derived neurotrophic factor-modified mesenchymal stem cells treatment for rat fetuses with spina bifida aperta[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 413.