

# 脑源性神经营养因子介导偏头痛慢性化及易感性的研究进展

宋维伟, 陈金波, 张德福, 翟庆龄

滨州医学院附属医院神经内科, 山东 滨州 256600

**摘要:** 慢性偏头痛是全世界常见的神经系统疾病之一,其病理生理机制尚未完全阐明,目前理论支持神经元释放的炎症因子引起中枢敏化造成偏头痛慢性化。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)现已成为伤害感受功能的重要调节剂,近年来其在偏头痛中的作用也被逐渐认识,本文对 BDNF 参与慢性偏头痛的相关研究进展做一综述。

**关键词:** 慢性偏头痛; 脑源性神经营养因子; 中枢敏化

**中图分类号:** R 741.041 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1422-03

偏头痛是一种终生神经系统疾病,以单侧或双侧中重度搏动性疼痛为其特征,发作时可伴有恶心、呕吐、畏光、畏声等症状,一般持续 4~72 h,安静卧床休息可缓解。世界卫生组织将偏头痛列为最普遍的、致残的神经系统疾病。偏头痛已经被概念化为发作性偏头痛和慢性偏头痛,每年约有 2.5% 的发作性偏头痛患者进展为慢性偏头痛<sup>[1]</sup>。偏头痛慢性化的病理生理机制仍不清楚。目前支持中枢敏化是核心机制,中枢敏化主要通过神经系统的可塑性表现出来。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是中枢神经系统中最为丰富的神经营养蛋白,被认为是神经可塑性的驱动力。近年来 BDNF 已被证明参与伤害感受途径调节,并有研究发现其与偏头痛标志物降钙素原基因相关肽(CGRP)共表达,BDNF 基因多态性与偏头痛易感性也引起了学者的广泛关注<sup>[2-4]</sup>。BDNF 已成为慢性偏头痛领域的研究热点,本文对 BDNF 参与慢性偏头痛的相关研究进展做一综述如下。

## 1 BDNF 的概述

BDNF 是哺乳动物脑中最丰富的神经营养蛋白,它属于神经生长因子(NGF)家族,该家族还包括 NGF、神经营养蛋白(NT)3 和 NT4。BDNF 由 1982 年 Barde 等<sup>[4]</sup>从猪脑中分离。它由 119 个氨基酸组成其分子单体,在体内以二聚体的形式存在。BDNF 可由多种细胞产生,包括感觉神经元、运动神经元、免疫细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞等<sup>[5]</sup>。BDNF 广泛分布于中枢神经系统,包括海马、杏仁核、下丘脑、三叉神经节。人类 BDNF 基因有 11 个外显子组成,这些外显子被交替剪接,以编码在不同组织和不同区域表达的转录本<sup>[6]</sup>。BDNF 的合成和成熟是一个多阶段过程,BDNF 基因编码一种前体肽(pre-proBDNF),然后裂解生成 BDNF 前体(proBDNF)和成熟型 BDNF(mBDNF)。在出生早期,pro-BDNF 浓度较高,在成年期 mBDNF 在大脑中普遍存在。pro-BDNF 优先与肿瘤坏死因

子受体家族中的神经营养因子受体 p75NTR 相互作用,p75NTR 受体可触发细胞的凋亡、轴突收缩和修剪树突棘;mBDNF 优先结合酪氨酸激酶 B 受体(TrkB),此受体属于原肌球蛋白相关激酶家族的酪氨酸激酶(Trk),结合后启动磷酸化的 TrkB 激活多种酶:磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),促分裂原活化蛋白激酶(MAPK),磷脂酶 C-c(PLC-c)和 Ras 同源(Rho)基因家族的鸟苷三磷酸水解酶(GTP-ase)<sup>[7]</sup>。

## 2 BDNF 的生物学功能

BDNF 生物学功能多年来一直是讨论的主题。越来越多的证据表明 BDNF 参与了广泛的神经生理过程。BDNF 广泛分布于周围和中枢神经系统中,是突触可塑性的关键调节剂,是神经回路发育和功能的关键调节器,能够介导许多活动依赖的过程,包括神经元的分化和生长、突触形成和可塑性,涉及多种神经精神疾病:记忆障碍、抑郁症、神经性厌食症、肥胖症、精神分裂、阿茨海默症、癫痫、强迫症等。BDNF 与受体结合触发各级不同信号通路对其发挥生理作用至关重要。PI3K/丝苏氨酸蛋白激酶(Akt)相关通路发挥抗凋亡和促生存活性,调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)依赖性突触可塑性。PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)级联通过调控蛋白质合成和细胞骨架发育,增强树突生长和分支。MAPK/Ras 信号级联在神经元分化过程中调节蛋白质合成。细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的激活也需要 MAPK 相关信号。这一途径不仅对早期反应基因表达(如 c-Fos 和 ARC)至关重要,而且对细胞骨架蛋白合成以及海马神经元的树突状生长和分支也至关重要。PLC-c 依赖途径激活 Ca<sup>2+</sup>-钙调蛋白依赖蛋白激酶(CAM 激酶)和蛋白激酶 C(PKC),从而增加 1,2-二酰基甘油和 Ca<sup>2+</sup> 离子浓度。据报道,PKC 依赖通路可增强突触可塑性。BDNF/TrkB 复合物激活 Rho 家族的 GTP 酶,刺激肌动蛋白和微管的合成,从而

促进神经纤维的生长<sup>[7]</sup>。

越来越多的研究证实 BDNF 有助于疼痛途径的敏化,从周围的伤害感受器到脊髓神经元和大脑,具有在各个层面上改变疼痛途径的能力,被视为中枢和外周伤害感受途径的重要调节剂,为疼痛的治疗提供了思路。BDNF 在伤害性系统中的作用是多种多样的,并且与剂量有关,低剂量会引起痛觉过敏,而高剂量会导致镇痛,这可能是由于不同的细胞内通路激活所引起的<sup>[8]</sup>。

### 3 BDNF 调节慢性疼痛

最近,BDNF 越来越成为疼痛研究热点。BDNF 广泛分布于海马、杏仁核、下丘脑以及三叉神经节,这是调节疼痛、情绪和行为的关键区域。在许多疼痛模型中,神经系统中的 BDNF 表达水平发生了变化。实验表明通过预先鞘内施用 TrkB-IgG,可显著降低持续性疼痛标准模型疼痛阈值<sup>[9]</sup>。电生理研究也支持 BDNF 在调节疼痛途径中的作用。在慢性疼痛模型中,伤害性感受器亚群中 BDNF 浓度的可塑性表明,与 P 物质一样,BDNF 参与了节段性疼痛的背角机制。BDNF 由表达 CGRP 和 Trk A 的感觉神经元合成,被包装在背根神经节感觉神经元胞体大而密集的核心突触小泡中。BDNF 的高亲和力受体 TrkB 由背角的突触后神经元表达。刺激突触前伤害性传入纤维可诱导 BDNF 释放并随后激活 TrkB 受体,BDNF 与 TrkB 的结合导致受体的二聚化及其在酪氨酸残基上的自身磷酸化,从而导致突触后兴奋性增强<sup>[10]</sup>。BDNF-TrkB 受体系统可能为目前无法治疗的慢性疼痛状态提供治疗靶点。

### 4 BDNF 与中枢敏化

中枢敏化是许多慢性疼痛疾病的一种适应不良的神经可塑性,被定义为一个生理过程,即“中枢神经系统中的伤害性神经元对其正常或阈下传入输入的反应性增强”<sup>[11]</sup>。现已确定,中枢敏化是许多慢性疼痛患者的重要特征。BDNF 是神经可塑性的驱动力,电生理数据表明 BDNF 的拮抗作用至少部分阻止了中枢敏化的某些方面。行为数据表明,BDNF 的拮抗作用减弱了福尔马林(在 NGF 治疗的动物中)诱导的痛觉过敏和角叉菜胶诱导的热痛觉过敏,表明 BDNF 参与了中枢敏化的某些方面<sup>[12]</sup>。研究发现,在促成中枢敏化的机制中,NMDAR 的激活起着关键作用。NMDAR 是一种膜结合的电压依赖性离子通道,广泛分布于中枢神经系统,在初级感觉神经元上也有表达。其在中枢敏化的诱导和维持中的作用已经在动物模型中得到了很好的证实<sup>[13-14]</sup>。BDNF 激活 TrkB 会导致 NMDAR 亚基 NR1 和 NR2B 磷酸化和激活,促进背角神经元的敏化,这与疼痛反应的发展有关<sup>[15]</sup>。因此,BDNF 参与慢性疼痛的机制与中枢敏化相关联。

### 5 BDNF 与慢性偏头痛

偏头痛是神经系统常见疾病,是最常见的致残性原发性头痛,通常由压力、食物、气味、睡眠过多或不足和激素水平变化等刺激引发。然而,这些刺激对非偏头痛患者是无害的,这表明偏头痛患者神经系统的变化增加了其对触发因素的易感

性。因此随着时间的推移,偏头痛发作频率可能会增加。偏头痛发作频率与疼痛程度的增加会造成偏头痛慢性化。发作性偏头痛正以每年 2.5% 的速度进展为慢性偏头痛<sup>[16]</sup>。慢性偏头痛全球患病率为 0.5%~1%。最新慢性偏头痛定义为:1 个月中至少有 15 d 存在头痛,这种状况持续至少 3 个月,且每个月符合偏头痛典型特点至少有 8 d<sup>[17]</sup>。偏头痛慢性化的病理生理学机制尚未阐明。目前的理论认为,中枢敏化是慢性偏头痛发作的核心,偏头痛过程中释放的大量内源性炎症介质能够激活和敏化外周和中枢三叉神经血管神经元,慢性偏头痛可能是由于反复偏头痛发作引起的中枢疼痛通路的慢性敏化<sup>[18]</sup>。广泛而持续的中枢敏化反过来可能会促进随后的偏头痛发作,从而增加偏头痛进展的风险。

观察研究表明偏头痛发作患者的血清和脑脊液 BDNF 水平升高,同时该患者的血小板 BDNF 水平降低,这提示 BDNF 可能是参与了偏头痛的病理生理<sup>[19-20]</sup>。动物实验表明 BDNF 与 CGRP 在三叉神经节中共表达,增强了三叉神经节中 BDNF 的释放,并可以被 CGRP 拮抗剂消除。CGRP 是由三叉神经痛感受器表达,与偏头痛有关的血管舒张神经肽,被确定为偏头痛机制的关键参与者之一。因此推测 BDNF 可能是 CGRP 引发偏头痛的一个下游机制。Burgos-Vega 等<sup>[21]</sup>研究发现来自脑膜的伤害性输入促进了 BDNF 的释放,促进了神经可塑性;表明 BDNF 信号可能与慢性偏头痛模型的致敏状态有关,BDNF 可能是导致偏头痛三叉神经尾侧核可塑性产生的因素。BDNF 为多巴胺能和 5-羟色胺能神经元提供营养支持,而这些神经元参与慢性偏头痛的发病机制,因此,BDNF 可能在慢性偏头痛发病机制中有潜在作用。

近年来,人们发现基因多态性与偏头痛易感性之间存在联系,但在 BDNF 多态性与偏头痛相关性的研究中,尚无定论。Val66Met(rs6265)多态性是最多的 BDNF 基因的常见和研究变体。rs6265 多态性是 BDNF 基因在 196 位核苷酸的 G 到 A 的单核苷酸多态性(SNPs)。它位于 BDNF 的 5'前蛋白区域,导致 proBDNF 序列中的 Val66 被 Met 取代<sup>[2-3]</sup>。而且,BDNFRs6265 多态性可以改变 BDNFmRNA 的水平和 pro-BDNF 的细胞内包装,最终影响成熟蛋白的分泌。Coskun 等<sup>[22]</sup>在偏头痛患者中发现 BDNFRs6265 多态性的临界差异显著,表明 BDNF rs6265 多态性与偏头痛之间存在正相关。Di Lorenzo 等<sup>[23]</sup>发现 rs6265 多态性与过度用药的头痛患者每月的药物消耗有关,表明其在慢性偏头痛中的作用。特别值得注意的是,BDNF 基因在大鼠大脑皮质扩散性抑制中有差异表达,被认为是偏头痛先兆的潜在机制。提示 BDNF rs6265 的 Val66 Met 等位基因可能有助于偏头痛的发生<sup>[24]</sup>。然而之前德国的一项病例对照研究并未发现 rs6265 多态性与总体偏头痛或偏头痛亚型有关联<sup>[25]</sup>。Sutherland 等<sup>[26]</sup>对澳大利亚人群中 BDNF 基因变异是否与偏头痛有关的调查,证实 BDNF SNPRs6265 与偏头痛无关,而发现 BDNF rs2049046 可能与偏头痛有关;Lemos 等<sup>[27]</sup>在 188 例人群的 BDNF 位点研究了 188 例人群的 BDNF 位点研究了 188 例人群,包括 rs6265,虽然未发现明显的主要影响,但发现 BDNF 与 CGRP 之间存在显著的交互作用,rs2049046 的 AT 基因型和 rs1553005 的 GC 基因型增加偏头痛的风险。

rs2049046 基因多态性位于 BDNF 基因的 5' 端, 位于包含与肥胖相关的 SNP 的区域的下游。它可能影响组织特异性转录或 BDNF 水平, 从而调节偏头痛。但是, rs2049046 多态性在 BDNF 形成和分泌过程中的潜在作用需要进一步研究。以上针对 BDNF 基因多态性与偏头痛关系的研究均受到样本不足及不同种族人群的限制, 为更好地了解 BDNF rs6265 多态性与偏头痛易感性的关系, 需要进一步的大规模研究。

综上所述, BDNF 通过对神经可塑性的调节参与慢性疼痛信号转导通路及中枢敏化, 因此其在偏头痛慢性化中可能发挥着潜在作用。急性偏头痛治疗已经取得进展, 但是慢性偏头痛的治疗仍举步维艰, BDNF 参与偏头痛慢性致敏可能为慢性偏头痛提供潜在治疗靶点。

## 参考文献

- [1] Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study[J]. *Headache*, 2008, 48(8): 1157 - 1168.
- [2] Westra HJ, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1238 - 1243.
- [3] Jin P, Andiappan AK, Quek JM, et al. A functional brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variant increases the risk of moderate-to-severe allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(6): 1486 - 1493. e8.
- [4] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain [J]. *EMBO J*, 1982, 1(5): 549 - 553.
- [5] Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4): 565 - 576.
- [6] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters [J]. *Genomics*, 2007, 90(3): 397 - 406.
- [7] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 579 - 593.
- [8] Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(3): 297 - 317.
- [9] Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(12): 5138 - 5148.
- [10] Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(3): 116 - 121.
- [11] Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, et al. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: time for change? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(16): 1961 - 1970.
- [12] Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(14): 7714 - 7718.
- [13] de Kock MF, Lavand'Homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007, 21(1): 85 - 98.
- [14] Aiyer R, Mehta N, Gungor S, et al. A systematic review of NMDA receptor antagonists for treatment of neuropathic pain in clinical practice [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(5): 450 - 467.
- [15] Malcangio M. Spinal mechanisms of neuropathic pain: is there a P2X4-BDNF controversy? [J]. *Neurobiol Pain*, 2017, 1: 1 - 5.
- [16] Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30: 599 - 609.
- [17] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1 - 211.
- [18] He W, Long T, Pan Q, et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$  release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 78.
- [19] Blandini F, Rinaldi L, Tassorelli C, et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(2): 136.
- [20] Tanure MT, Gomez RS, Hurtado RC, et al. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study [J]. *J Headache Pain*, 2010, 11(5): 427 - 430.
- [21] Burgos-Vega CC, Quigley LD, Avona A, et al. Dural stimulation in rats causes brain-derived neurotrophic factor-dependent priming to subthreshold stimuli including a migraine trigger [J]. *Pain*, 2016, 157(12): 2722 - 2730.
- [22] Coskun S, Varol S, Ozdemir HH, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor gene polymorphisms with susceptibility to migraine [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1779 - 1785.
- [23] Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism [J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(5): 349 - 355.
- [24] Terrazzino S, Cargnin S, Viana M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism Impacts on Migraine Susceptibility: A Meta-analysis of Case - Control Studies [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 159.
- [25] Marziniak M, Herzog A, Mössner R, et al. Investigation of the functional brain-derived neurotrophic factor gene variant Val66MET in migraine [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(9): 1321.
- [26] Sutherland HG, Maher BH, Rodriguez-Acevedo AJ, et al. Investigation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Variants in Migraine [J]. *Headache*, 2014, 54(7): 1184 - 1193.
- [27] Lemos C, Mendonca D, Pereira-Monteiro J, et al. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1375 - 1382.