

脑源性神经营养因子与抑郁症的研究进展*

周小江 胡 园 刘 屏**

(中国人民解放军总医院临床药理研究室, 北京 100853)

摘要 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是人体内含量最多的神经营养因子, 在神经系统的发育和功能维持中起至关重要的作用. 研究表明, 抗抑郁剂通过提高 BDNF 表达来促进神经细胞的生存, 增加突触可塑性及神经发生.

关键词 抑郁症, 脑源性神经营养因子(BDNF), 海马, 酪氨酸激酶受体 B (TrkB)

学科分类号 R741

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00095

1 脑源性神经营养因子的发现及生理功能

1982 年, Barde 等^[1]首次从猪脑中分离出脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 并发现 BDNF 可提高鸡胚胎感觉神经元

的细胞存活率.

BDNF 是人体内含量最多的神经营养因子, 促进神经元的生长和分化, 在神经结构和功能可塑性中发挥重要作用. 如图 1 所示: 它通过与特异性酪氨酸激酶受体 B(TrkB)的结合, 激活胞内区域内在

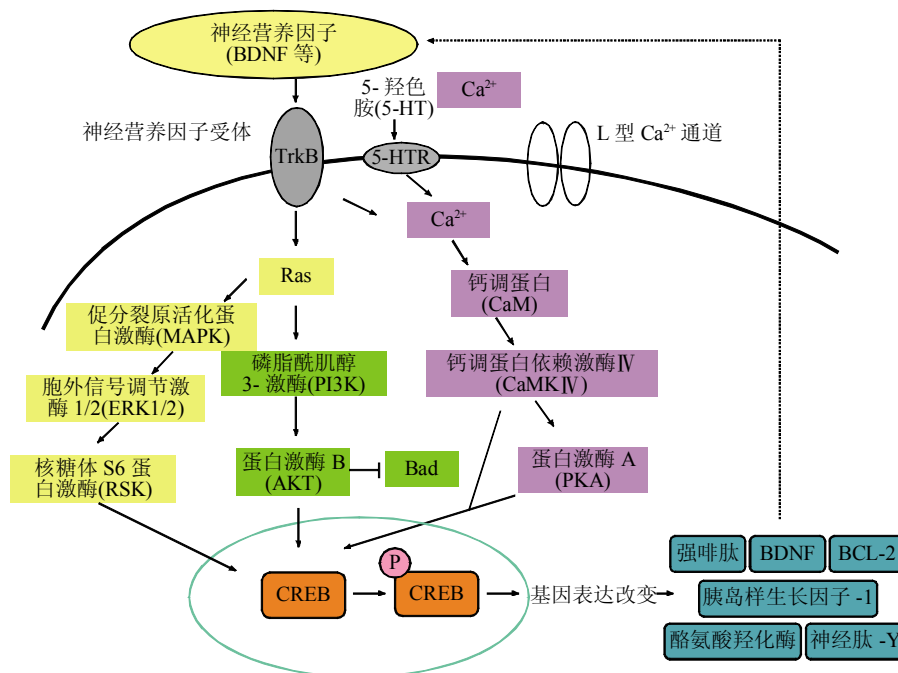


Fig. 1 Signaling pathways of BDNF

图 1 BDNF 作用信号通路图

* 国家自然科学基金资助项目(30973891).

** 通讯联系人. Tel: 010-66936676, E-mail: liuping301@126.com

收稿日期: 2011-03-01, 接受日期: 2011-05-23

的酪氨酸激酶活性,引起 TrkB 自身磷酸化,进而激活钙调蛋白激酶(CaMK)途径、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径、磷酸肌醇 3- 激酶(PI3K)途径等信号通路,最后在 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的 Ser133 位点激活 CREB. CREB 通过增加 BDNF 基因及抗凋亡蛋白基因 BCL-2 等的表达,来促进神经细胞生存,增加突触可塑性及神经发生.

BDNF 主要通过三方面发挥生理作用:第一,增加突触可塑性,进而影响长时程增强(long-term potentiation, LTP),后者是学习过程和记忆形成(第二级记忆)过程的基础. Koda 等^[2]借助腺病毒载体在骨髓基质细胞中提高 BDNF 的表达后发现:BDNF 促进了骨髓基质细胞轴突的再生. 第二,促进神经发生尤其是海马的神经发生,提高海马神经元的存活^[3-4],直接向海马注射 BDNF 能提高齿状回细胞分裂能力^[5]. 第三,促进细胞生存的作用. 主要体现在对各种神经元(尤其是 5- 羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)能神经元)的发育分化与生长再生具有维持和促进作用.

2 抑郁症、抗抑郁治疗与 BDNF 的相关性

抑郁症是以显著而持久的情绪低落或心境改变为主要特征的一组精神疾病. 越来越多的证据表明 BDNF 参与了这种精神异常的病理生理过程. 目前许多研究证实,在抑郁和应激相关的情感障碍中,海马 BDNF 的表达和血浆中 BDNF 浓度受到损害^[3, 6-7]. 尽管目前海马损伤的内在机制尚未阐明,但众多研究表明 BDNF 及其传导通路在海马神经元的损伤和修复中发挥了重要作用,与抑郁障碍密切相关^[8-9].

2.1 海马 BDNF 基础水平与抑郁症的相关性

尽管与抑郁相关的精确神经解剖还不是很清楚,但可以肯定的是海马在大脑抑郁中起关键作用^[10]. 核磁共振成像显示,与正常个体的海马体积相比,抑郁个体的海马体积大大减小^[11-12]. Duman 等^[13]首先发现,给成年小鼠 3 周左右抗抑郁剂(包括三环类抗抑郁剂,五羟色胺再摄取抑制剂等多种抗抑郁剂)及 ECT 治疗,其海马部位的 BDNF mRNA 表达增加. Sillaber 和 Larsen 等^[14-15]分别对抑郁小鼠和大鼠长期抗抑郁药物治疗以及电惊厥治疗后也发现海马 BDNF 表达增高,证实了 Duman 的研究. Molteni 等^[16]对抑郁小鼠研究显示海马齿状回的 BDNF 表达下降,这提示 BDNF 可能参与抗抑

郁应答. 对抑郁患者的尸检报告显示海马 BDNF 表达水平较正常人明显减少^[17]. Adachi 等^[18]的一个研究显示,海马 BDNF 对小鼠治疗组中抗抑郁药起效有重要的促进作用. Smith 等首次证实了急性应激可减少海马 CA3 区锥体细胞层及齿状回颗粒细胞层 BDNF 的表达. Larsen 等^[19]首次报道了同一组大鼠在慢性不可预测应激下长期服用两种不同药物(丙咪嗪和文拉法辛)后发现,背海马的齿状回和腹侧海马的 CA3 区域 mRNA 表达都升高,这提示大鼠的抑郁样行为在本质上与大脑 BDNF 表达有很大的关联,BDNF 在抗抑郁机制中有着重要意义.

Taliaz 等^[20]用慢病毒包裹的 siRNA 分别注射入 SD 大鼠海马 dDG、vSUB、CA3 三个亚区,对其 BDNF 特定敲除后显示:沉默海马 dDG 区(而不是 CA3 区)的 BDNF 基因表达能降低神经发生和导致抑郁, vSUB 区 BDNF 基因沉默后能导致大鼠兴趣缺乏,这些数据为抑郁的神经营养假说和潜在抗抑郁神经化学靶点提供了研究基础.

2.2 血清 BDNF 水平与抑郁症以及抗抑郁治疗的相关性

Karege 等^[21]测定不同生长发育阶段小鼠的血清和脑部的 BDNF 水平后,发现小鼠脑组织中 BDNF 和血清 BDNF 水平正相关,提示血清 BDNF 能够反映脑部 BDNF 水平的变化. Shimizu 等^[22]证实,抑郁症患者的血清 BDNF 水平是明显减少的,并发现血清 BDNF 水平与蒙哥马利量表(MADS)分值,即抑郁症状的严重性呈负相关关系. Hu 等^[23]对中国 56 例样本(28 例抑郁患者和 28 例正常对照)研究显示,实验前抑郁患者的血清 BDNF 水平显著低于正常组,在经过两周的改良性电休克治疗后血清 BDNF 升高到接近正常组水平,同时汉密尔顿忧郁分级量表(HAMD)评分也降低. Monteleone 等^[24]选取 85 例样本,22 例正常对照,24 例情感正常的单相抑郁症患者,17 例情感正常的双相情感障碍 I 型患者,11 例情感正常的双相情感障碍 II 患者和 11 例重症抑郁症目前抑郁发作的患者,用 ELISA 测血浆 BDNF 水平,结果证实,相对于正常对照,抑郁症患者血浆 BDNF 水平明显减少,各病例组之间无明显差别. Hashimoto 等^[25]发现抑郁患者低浓度的血清 BDNF 在抗抑郁药物治疗后恢复到正常水平. Tsankova 等^[26]对应激小鼠动物模型 BDNF 编码区染色体研究后发现,应激可以使 BDNF 基因 P3 和 P4 转录本启动子区的组蛋白 H3 发生过度

甲基化, 从而导致该区域变得致密不利于 BDNF mRNA 转录, 进而使 BDNF 蛋白翻译减少, 最终出现血清 BDNF 水平减低。

动物研究显示, 大脑 BDNF 表达的增加能增强抗抑郁药物的作用, 而 BDNF 表达缺乏的突变小鼠抗抑郁效应减弱^[27]。对慢性不可预测应激模型抑郁小鼠给予丙咪嗪治疗, 丙咪嗪能减少野生型小鼠的抑郁样行为, 却对 BDNF 敲除的杂合子小鼠无效^[28]。Brunoni, Aydemir 及 Gervasoni 等^[29-31]证实, 抗抑郁药物治疗可以逆转抑郁患者低水平的血清 BDNF 含量, 正规抗抑郁治疗后血清 BDNF 含量增加。Piccinni 等^[32]检测患者服用抗抑郁药第 1、3、6、12 个月后的 BDNF 血浆浓度, 结果发现, 抑郁症患者 BDNF 血浆浓度相对于正常对照明显降低, 服用抗抑郁药 1 月后临床症状的改善与 BDNF 血浆浓度升高是相平行的, 但是在整个 4 次检测中, 抑郁症患者的 BDNF 血浆浓度均比正常对照要低。Marano 等^[33]的研究显示, 由于重型抑郁障碍而受到 ECT 治疗的病人中, 随着抑郁症状的明显缓解, 血清 BDNF 明显增加。而 Huang 等^[34]研究发现 BDNF 血浆水平的降低及在服用抗抑郁药后升高只是在女性患者中才有统计学意义。

抑郁治疗影响血清 BDNF 的可能机制有: a. 抗抑郁治疗通过 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREB)途径增加 BDNF 的表达。cAMP 反应元件是一种存在于各种基因调节区域内的顺势增强元件。BDNF 基因启动子区域包括 cAMP 反应元件, 磷酸化 CREB (pCREB)能促进 BDNF 的表达。本课题组发现在大鼠慢性不可预测应激模型抗抑郁治疗后可以上调海马 pCREB 和 BDNF 的表达^[35]。b. 抗抑郁治疗可通过下调组蛋白脱乙酰酶 5 (histone deacetylase, HDAC5), 使发生 BDNF 基因 P3 和 P4 转录本启动子区过度甲基化的组蛋白发生去乙酰化, 从而使该区域变得相对疏松, 有利于 BDNF mRNA 转录^[26]。

3 BDNF 基因多态性

BDNF 基因位于 11 号染色体的短臂 11p13, 由 11 个外显子组成^[36]。BDNF 是分子质量为 27 ku, 含 3 个二硫键, 等电点为 10 的碱性蛋白质。BDNF 具有多个基因多态性位点, 目前倍受关注的是 G196A 多态性。G196A 多态性位点位于功能性编码区内, G 转换为 A 会导致 BDNF 前体肽的第 66 位缬氨酸(Val)被甲硫氨酸(Met)替代, 该替代虽并

不影响成熟 BDNF 蛋白的功能, 但影响 pro-BDNF 在细胞内的加工及分泌过程^[37]。如图 2 所示。

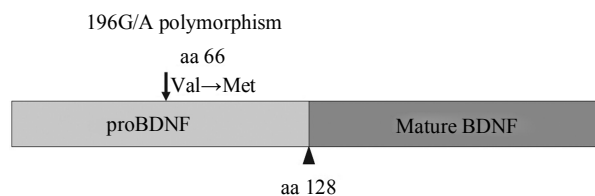


Fig. 2 Structure of pro-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein^[25]

图 2 pro-BDNF 蛋白结构图^[25]

箭头指示的是 BDNF 基因的单核苷酸多态性位点。

Strause 和 Kaufman 等^[38-39]研究结果认为, Val66Met 单核苷酸多态性(SNP)与儿童时期发病的情绪障碍, 尤其是抑郁具有很强的相关性。Szeszko, Bueller 和 Gonul 等^[40-42]报道, 携带 Met/Met 等位基因与携带 Val/Val 等位基因的患者相比具有较小的海马容量。Aguilera 和 Wichers 等^[43-44]的基因研究显示 BDNF Val66Met 多态性的人群更易患抑郁症。Chen 等^[45]报道, 小鼠 BDNF 基因纯合子 (BDNF Met/Met) 被杂合子基因型 Val/Met 替代后, BDNF 的生物学相关释放显著下降, 类焦虑情绪与行为增多, 对氟西汀的抗焦虑疗效延缓, 这提示 BDNF 单核苷酸多态性在抑郁症的发病机制中起重要作用。Ribeiro 等^[46]发现美籍墨西哥人群中 BDNF 基因的 Val66Met 多态性与抑郁症的关联性有统计学意义。Taylor 等^[47]以白种人群为研究对象, 选取 245 例老年抑郁障碍症患者和 94 例老年对照, 对 BDNF 基因的 Val66Met 多态性进行等位基因分析, 认为 Met66 等位基因的携带者抑郁障碍发病的危险是 Val66 纯合子携带者的 2 倍。Lan 等^[48]在对 999 例(498 例双相性精神障碍患者和 501 例对照)的汉族群体抽样的 Val66Met 多态性研究显示, 双相性精神障碍与 BDNF 基因多态性相关联 ($\chi^2 = 9.46666$, $df = 2$, $P = 0.00884$), 而且还发现携带 Met/Met 等位基因比携带 Val/Val 等位基因更易患双相性精神障碍, 提示双相性精神障碍的病理生理过程与 BDNF 基因密切相关。Egan 等^[37]分别用 66Met-BDNF 与 66Val-BDNF 转染神经元, 结果发现, 前者去极化诱导的 BDNF 蛋白分泌明显减少, 含有 Met-BDNF 的变异体通过影响 BDNF 蛋白在细胞内的运输及激活依赖的 BDNF 分泌途径, 来破坏 BDNF 蛋白的释放, 从而导致神经元环路

重塑功能缺陷。这也回答了携带 Met/Met 等位基因的个体为何具有抑郁易感性。

4 BDNF 受体 TrkB 在抑郁症及其治疗中的变化

TrkB 是 BDNF 的高亲和力受体, BDNF 与靶组织上的受体结合后, 促进 TrkB 同源二聚体的形成, 激活受体、诱导 Trk 受体特异位点自磷酸化。BDNF 与 TrkB 受体结合能促进新生神经细胞的存活, 自杀个体海马 TrkB 受体的磷酸化水平比正常人低^[49]。Li 和 Bergami 等^[50-51]发现, 缺乏 TrkB 受体海马神经组细胞的小鼠在抗抑郁治疗后神经发生和增殖受阻, 这些小鼠还出现焦虑增加和对抑郁药物敏感性降低的症状。Zörner 等^[52]研究敲除前脑特异性 TrkB 基因的小鼠后发现小鼠神经递质及其下游蛋白质表达减少, 小鼠对新鲜事物的探索行为及冲动性行为减少等。尸检研究报道, 对抑郁症患者自杀死后的脑组织标本分析发现 BDNF 和 TrkB 在海马的表达减少, 而在死前进行过抗抑郁治疗的患者海马中, BDNF 和 TrkB 的表达升高^[53]。Bayer 等^[54]首先证实了抗抑郁剂治疗对人脑 TrkB 水平的影响, 这项研究发现, 经过抗抑郁剂治疗后, 抑郁症患者的小脑 TrkB mRNA 水平可出现明显提升。Davis^[55]发现中断涉及 BDNF 及其受体 TrkB 的信号通路能抑制抗抑郁药物发挥作用。

5 展 望

脑源性神经营养因子(BDNF)作为神经营养家族成员之一, 广泛分布在中枢神经系统中, 不仅在中枢神经系统发育过程中对神经元的生存、分化、生长和维持神经元正常的生理功能起作用, 还在应激所致抑郁症的发生发展中起着重要作用。尽管大量的研究提示, 海马 BDNF 水平和抑郁相关, 但目前尚缺乏直接的证据表明内源性 BDNF 的丢失或者 BDNF 信号的减少可以导致抑郁或与抗抑郁药物疗效的发挥有关, BDNF 在抑郁症发生中究竟是一个现象还是原因并未得到明确的阐明。所以, 需要更多的工作来阐明具体的作用机制, 使能更好地为临床治疗以及早期预防服务。采用新的实验手段进一步研究, 获得内源性 BDNF 及其相关信号通路直接参与抑郁行为发病过程的直接证据, 成为阐明这一可能抑郁症发病机制迫切需要解决的问题。BDNF-TrkB 的传导途径也为开发新型抗抑郁药物提供了一个潜在的有效作用靶点。

参 考 文 献

- [1] Barde Y A, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1982, **1**(5): 549-553
- [2] Koda M, Kamada T, Hashimoto M, *et al.* Adenovirus vector-mediated *ex vivo* gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to bone marrow stromal cells promotes axonal regeneration after transplantation in completely transected adult rat spinal cord. *Eur Spine J*, 2007, **16**(12): 2206-2214
- [3] Kim Y K, Lee H P, Won S D, *et al.* Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, **31**(1): 78-85
- [4] Monteggia L M, Luikart B, Barrot M, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry*, 2007, **61**(2): 187-197
- [5] Pinnock S B, Herbert J. Brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus: interactions with corticosterone. *Eur J Neurosci*, 2008, **27**(10): 2493-2500
- [6] Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, **455**(7215): 894-902
- [7] Castrén E, Võikar V, Rantamäki T, *et al.* Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, **7**(1): 18-21
- [8] Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt J L, *et al.* Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**(5): 392-400
- [9] Zhang X L, Sullivan J A, Moskal J R, *et al.* A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus. *Neuropharmacology*, 2008, **55**(7): 1238-1250
- [10] Drevets W C, Price J L, Furey M L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 2008, **213**(1-2): 93-118
- [11] MacMaster F P, Mirza Y, Szeszko P R, *et al.* Amygdala and hippocampal volumes in familia early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2008, **63**(4): 385-390
- [12] McKinnon M C, Yucel K, Nazarov A, *et al.* A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, **34**(1): 41-54
- [13] Duman R S, Monteggia L M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, **59**(12): 1116-1127
- [14] Sillaber I, Panhuysen M, Henniger M S, *et al.* Profiling of behavioral changes and hippocampal gene expression in mice chronically treated with the SSRI paroxetine. *Psychopharmacology*, 2008, **200**(4): 557-572
- [15] Larsen M H, Hay-Schmidt A, Ronn L C, *et al.* Temporal expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in the rat hippocampus after treatment with selective and mixed monoaminergic antidepressants. *Eur J Pharmacol*, 2008, **578**(2-3): 114-122
- [16] Molteni R, Calabrese F, Chourbaji S, *et al.* Depression-prone mice with reduced glucocorticoid receptor expression display an altered

- stress-dependent regulation of brain-derived neurotrophic factor and activity-regulated cytoskeleton-associated protein. *J Psychopharmacol*, 2010, **24**(4): 595–603
- [17] Dunham J S, Deakin J F, Miyajima F, *et al.* Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *J Psychiatr Res*, 2009, **43**(14): 1175–1184
- [18] Adachi M, Barrot M, Autry A E, *et al.* Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. *Biol Psychiatry*, 2008, **63**(7): 642–649
- [19] Larsen M H, Mikkelsen J D, Hay-Schmidt A, *et al.* Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 2010, **44**(13): 808–816
- [20] Taliaz D, Stall N, Dar D E, *et al.* Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*, 2010, **15**(1): 80–92
- [21] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal development profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*, 2002, **328**(3): 261–264
- [22] Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, *et al.* Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 2003, **54**(1): 70–75
- [23] Hu Y, Yu X, Yang F, *et al.* The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. *J ECT*, 2010, **26**(2): 121–125
- [24] Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, *et al.* Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, 2008, **10**(1): 95–100
- [25] Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: An historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, **64**(4): 341–357
- [26] Tsankova N M, Berton O, Renthal W, *et al.* Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 2006, **9**(4): 519–525
- [27] Tsai S J, Hong C J, Liou Y J. Effects of BDNF polymorphisms on antidepressant action. *Psychiatry Invest*, 2010, **7**(4): 236–242
- [28] Ibarguen-Vargas Y, Surget A, Vourc'h P, *et al.* Deficit in BDNF does not increase vulnerability to stress but dampens antidepressant-like effects in the unpredictable chronic mild stress. *Behav Brain Res*, 2009, **202**(2): 245–251
- [29] Brunoni A R, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, **11**(8): 1169–1180
- [30] Aydemir C, Yalcin E S, Aksaray S, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, **30**(7): 1256–1260
- [31] Gervasoni N, Aubry J M, Bondolfi G, *et al.* Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Neuropsychobiology*, 2005, **51**(4): 234–238
- [32] Piccinni A, Marazziti D, Catena M, *et al.* Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor(BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord*, 2008, **105**(1–3): 279–283
- [33] Marano C M, Phatak P, Vemulapalli U R, *et al.* Increased plasma concentration of brain derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**(4): 512–517
- [34] Huang T L, Lee C T, Liu Y L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*, 2008, **42**(7): 521–525
- [35] Hu Y, Liao H B, Liu P, *et al.* Antidepressant-like effects of 3, 6'-disinapoyl sucrose on hippocampal neuronal plasticity and neurotrophic signal pathway in chronically mild stressed rats. *Neurochemistry International*, 2010, **56**(3): 461–465
- [36] Hashimoto K. BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. *Bioessays*, 2007, **29**(2): 116–119
- [37] Egan M F, Kojima M, Callicott J H, *et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 2003, **112**(2): 257–269
- [38] Strauss J, Barr C L, George C J, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Mol Psychiatry*, 2005, **10**(9): 861–867
- [39] Kaufman J, Yang B Z, Douglas-Palumb, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor 5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*, 2006, **59**(8): 673–680
- [40] Szeszko P R, Lipsky R, Mentsehl C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*, 2005, **10**(7): 631–636
- [41] Bueller J A, Aftab M, Sen S, *et al.* BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry*, 2006, **59**(9): 812–815
- [42] Gonul A S, Kitis O, Eker M C, *et al.* Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry*, 2011, **12**(2): 110–118
- [43] Aguilera M, Arias B, Wichers M, *et al.* Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med*, 2009, **39**(9): 1425–1432
- [44] Wichers M, Kenis G, Jacobs N, *et al.* The BDNF Val(66)Met × 5-HTTLPR × child adversity interaction and depressive symptoms: an attempt at replication. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, **147B**(1): 120–123

- [45] Chen Z Y, Jing D Q, Bath K G, *et al.* Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 2006, **314**(5796): 140–143
- [46] Ribeiro L, Busnello J V, Cantor R M, *et al.* The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport*, 2007, **18** (12): 1291–1293
- [47] Taylor W D, Zuchner S, McQuoid D R, *et al.* Allelic differences in the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, **15**(10): 850–857
- [48] Xu J, Liu Y, Wang P, *et al.* Positive association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in the Han Chinese Population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, **153B**(1): 275–279
- [49] Dwivedi Y, Rizavi H S, Zhang H, *et al.* Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**(4): 319–328
- [50] Li Y, Luikart B W, Birnbaum S, *et al.* TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*, 2008, **59**(3): 399–412
- [51] Bergami M, Rimondini R, Santi S, *et al.* Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(40): 15570–15575
- [52] Zörner B, Wolfer D P, Brandis D, *et al.* Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than "depressive". *Biol Psychiat*, 2003, **54**(10): 972–982
- [53] Karege F, Vaudan G, Schwald M, *et al.* Neurotrophin levels in post mortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, **136**(1–2): 29–37
- [54] Bayer T A, Schramm M, Feldmann N, *et al.* Antidepressant drug exposure is associated with mRNA levels of tyrosine receptor kinase B in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2000, **24**(6): 881–888
- [55] Davis M I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers. *Pharmacol Ther*, 2008, **118**(1): 36–57

Advances in Relationship Between Brain-derived Neurotrophic Factor and Depressive Disorder*

ZHOU Xiao-Jiang, HU Yuan, LIU Ping**

(Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Center of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system (CNS), serving many biological functions such as neural survival, differentiation, and plasticity. Treating the antidepressant drug could promote nerve cell survival and increase the synaptic plasticity and neurogenesis by improving BDNF expression.

Key words depression, BDNF, hippocampus, TrkB

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00095

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30973891).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-66936676, E-mail: liuping301@126.com

Received: March 1, 2011 Accepted: May 23, 2011