

孤独症谱系障碍儿童血清 BDNF 表达特点及高压氧治疗研究进展

冯琼,罗锦兰,皇甫留杰

【关键词】 孤独症谱系障碍儿童;脑源性神经营养因子;信号通路;高压氧治疗

【中图分类号】 R49;R749.94 【DOI】 10.3870/zgkf.2023.01.013

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 主要是由遗传因素及不明原因共同作用造成广泛神经发育障碍的一类疾病,以社交障碍、限制性刻板行为、兴趣狭窄等为主要临床症状,可致患者终生精神残疾、生活不能自理,给社会和家庭带来沉重压力^[1]。随着对 ASD 认识的不断加深及检测手段的日益完善,其发病率呈逐年上升趋势,我国 ASD 患者总数已超过 1000 万,其中儿童(0~14 岁)患者人数已超过 200 万,每年新增患者人数逾 20 万例^[2]。临床上对于 ASD 的规范化诊疗越来越重视,针对儿童 ASD 治疗措施的相关性研究不断深入,高压氧疗法(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)对 ASD 的治疗作用得到了大量研究数据的支持^[3-4]。此外,回顾性分析相关的临床证据表明脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达异常与 ASD 有重要关联,其在 ASD 发生和演变的病理过程中可能发挥重要作用^[5-6]。本文就近年来众多学者对儿童 ASD 中 BDNF 及相关通路的研究以及高压氧的治疗进展做如下综述。

1 ASD 儿童 BDNF 表达特点及相关信号通路

1.1 BDNF 及相关信号通路 BDNF 是神经营养因子家族的主要成员之一,其在哺乳动物中枢神经系统中含量最多、分布最广,在海马和皮质组织等关键脑区高度表达,尤其是海马 CA3 区。结合受体包括高亲和力酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 及低亲和力 p75 神经营养因子受体(p75 neurotrophin receptor, P75NTR)。BDNF 与 TrkB 高度结合后,可以激活多条信号通路发挥其对中枢神经系统 and 外周神经系统中神经元存活、分化及突触传递的调

控作用,并对抗神经毒性过程、提供神经保护作用。BDNF 前体(pro brain derived neurotrophic factor, pro BDNF)则与 P75NTR 结合可激活 c-Jun 和 JNK 信号转导通路,促进神经元凋亡和抑制神经干细胞的增殖并减少分化的神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞数量^[7-8]。大量文献报道 pro BDNF-p75NTR 通路与 BDNF-Trk B 通路在促进神经元存活、突触可塑性等方面具有相反的生物学作用,正常生理状态下两者保持平衡状态,共同发挥情绪调节、行为控制和学习记忆功能等重要作用^[9]。

1.2 ASD 儿童的 BDNF 表达特点及相关通路 大量研究发现血清 BDNF 与大脑皮质 BDNF 表达量呈正相关,且全血中 BDNF 与海马 BDNF 表达量呈正相关,故通过外周血 BDNF 表达可以间接反映中枢神经系统 BDNF 的表达水平。在中国 ASD 儿童(平均年龄 3.78 ± 1.22 岁)的研究中发现血清 BDNF $> 15.0 \text{ mg/L}$ 罹患 ASD 的风险增加 10.4 倍,外周血中 BDNF 的浓度可被视为评估 ASD 患者的潜在生物标志物^[10]。研究发现,ASD 儿童遭受脑功能损伤后,血清中 BDNF 的表达水平上调到一定水平后会出现表达水平下降,表现为 BDNF 在 ASD 儿童幼年时期表达升高,至 9 岁前血清 BDNF 表达平均水平明显降低,10~19 岁时出现小高峰。其脑内杏仁核中成熟神经元的数量在不同年龄段也呈现不同的变化,早期生长过度、成年期生长速度减缓,提示可能与 BDNF 的异常表达有关^[11-12]。还有研究发现症状较轻的 ASD 病例的 BDNF 血清浓度较高,但在症状严重的 ASD 患者中没有检测到 BDNF 血清浓度升高,提示在疾病早期 BDNF 的高表达可能是为了发挥代偿性的神经保护作用^[13]。Yvonne 等^[14]在 18 名年龄 6~18 岁 ASD 患者中发现其异常认知功能和相关行为缺陷与血清 BDNF 水平降低显著相关,BDNF 水平与 ASD 核心症状的严重程度呈负相关,进一步体现了 BDNF 表达水平与 ASD 的重要联系。遗传学研究发现,特定的 BDNF SNP 和其他 BDNF 单倍型、连锁峰和 NTRK2(TrkB)基因变异与 ASD、双相障碍、精神分裂

基金项目:武汉市卫健委医学科研项目(WX21D20)

收稿日期:2022-07-05

作者单位:武汉市武昌医院(武汉科技大学附属武昌医院)高压氧科,武汉 430063

作者简介:冯琼(1988-),女,主治医师,主要从事神经系统疾病康复方面的研究。

通讯作者:皇甫留杰,2713963@qq.com

症等有关,具有 NTRK2 基因突变的小鼠表现出突触可塑性降低、异常行为增加、过度运动、刻板行为和认知缺陷,所有这些特征都与 ASD 显著相关^[15-17],这提供了 BDNF 及其受体 TrkB 参与 ASD 发病机制的有力证据。动物模型研究发现 BTBR 小鼠海马区 BDNF 及 TrkB 蛋白表达水平较对照组小鼠明显降低,且突触传递功能受损,提示 BDNF/TrkB 信号下调可能是导致 ASD 行为改变的原因之一^[15-16]。另外,ASD 模型鼠海马区 BDNF 及其受体 TrkB 表达水平呈现早期升高,后期下降的特点,且与海马区神经元数量的变化趋势一致,提示 BDNF-TrkB 信号通路参与 ASD 的发病过程存在密切联系,临床研究也证实 BDNF-TrkB 信号通路参与 ASD 的病因异质性一致^[17]。基于小鼠钙依赖分泌激活蛋白 2(Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2, CADPS2)与脑源性神经营养因子分泌囊泡相关,并参与 BDNF 的活性依赖性释放,并且小鼠脑中 CADPS2 的细胞分布与 BDNF 的细胞分布基本一致, Sadakata 等^[18]研究发现在 CADPS2-KO 小鼠中,同时表现出 BDNF 表达降低和类似于孤独症样的细胞改变和行为特征,提示 CADPS2 介导的 BDNF 分泌障碍与孤独症易感性有关,其从侧面证实了小鼠 BDNF 表达水平的降低能够影响 ASD 疾病进展。在特发性 ASD 中 pro BDNF 增加导致 pro BDNF-p75NTR 通路与 BDNF-TrkB 通路之间平衡被打破,致使神经元的生长与凋亡出现不平衡, BDNF 亚型水平的改变可能 ASD 致病机制的一个组成部分。因此,保持 BDNF 亚型及其受体表达水平的相对平衡对于正常的突触功能和可塑性以及皮层回路的发育至关重要^[19]。此外,尸检研究发现 ASD 患儿大脑皮质 BDNF、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 及抗凋亡蛋白 Bcl-2 (anti-apoptotic bcl-2 protein) 表达水平较健康儿童显著减少,也提示 BDNF 介导的抗凋亡信号通路异常下调与 ASD 有关。

2 高压氧治疗 ASD 儿童的相关进展

2.1 HBOT 简介 HBOT 是一种通过呼吸面罩在高压环境下呼吸纯氧或高浓度氧气来治疗缺氧、缺血性疾病的方法,血氧含量约为常压下吸氧的数十倍。即使没有血红蛋白释放的氧,在 3 个绝对大气压 (absolute atmosphere, ATA) 下吸 100% 氧气就能维持组织细胞生存并减轻大脑缺氧。HBOT 没有侵害性,具有无创、无害、操作简单、副作用小以及抗菌等多种特点,适用于各个年龄段,包括新生儿。HBOT 在一氧化碳中毒、缺血性脑卒中、创伤性脑损伤、新生儿缺血缺氧性脑病、小儿脑瘫等多种疾病的治疗方面治疗均取得

了良好的效果,被国内外医学界广泛认可^[20-21]。众所周知,缺氧会对组织造成广泛的损伤,发育阶段的缺氧会影响大脑发育,从而导致神经发育障碍。当大脑遭受任何类型的损伤或异常时,氧气供应不足,缺氧成为脑损伤恢复的制约因素。已有大量证据表明 HBOT 可通过改善氧供、增加再髓鞘化过程、改善线粒体活性、诱导血管生成、减少神经炎症反应、调节体液免疫及细胞免疫、中和氧化应激反应、快速动员干细胞、改变脑血流量等多方面作用治疗神经系统损伤并改善其预后^[22],是神经系统疾病不可替代的重要治疗方法。

2.2 HBOT 在 ASD 儿童治疗中的应用 近年来, HBOT 对 ASD 的治疗作用引起了国内外学者的广泛关注。大量临床研究发现 HBOT 与现有一些治疗方法相结合能普遍提高 ASD 患儿的社会功能。Kostukow 等^[23]发现 ASD 儿童存在脑灌注不足,而高压氧治疗可以对抗改善脑灌注不足,通过 40 次 HBOT 发现在年龄较小的 ASD 儿童组 (79 个月以下) 中发现孤独症治疗评估表 (autism treatment evaluation checklist, ATEC) 社交能力—“不模仿”、ATEC 感觉/认知意识—“显示想象力”和 ATEC 健康/身体/行为—“声音敏感”项目有所改善,在年龄较大的 ASD 儿童组 (79 个月以上) 中, ATEC 健康/身体/行为—“强迫性言语”和儿童孤独症评定量表 (childhood autism rating scale, CARS) 情绪反应、对变化的适应和总分都有所改善,证实 HBOT 是孤独症谱系障碍儿童综合治疗和康复过程的有效组成部分。El-Tellawy 等^[24]研究证实 HBOT、Tomatis 声音疗法 (tomatis sound therapy, TST) 联合治疗 ASD 儿童 (5~14 岁, 平均年龄为 6.8 岁) 的 CARS 得分显著低于对照组,且 HBOT 与 TST 联合治疗在改善 ASD 症状方面的效果优于单独干预,考虑通过 HBOT 可使 ASD 儿童大脑大部分区域的脑灌注增强, ASD 症状普遍改善,其对 ASD 儿童有积极影响。Mohamed 等^[25]对 180 名 ASD 患儿 (5~8 岁) 进行随机对照临床试验,发现与基线得分相比,随访一年后, HBOT 组 (在 2 个月内接受 40 次 HBOT 治疗)、利培酮治疗组和安慰剂组 3 组的平均总 CARS、总 ATEC 和 ATEC 子量表得分均有不同程度的改善,且 HBOT 组优于利培酮治疗组和安慰剂组,提示高压氧治疗可以缓解 ASD 儿童的社交能力、沟通能力、认知意识等核心症状,效果比利培酮显著。Peterson 等^[26]研究发现常压高氧 (microbaric oxygen therapy, MBO₂) 治疗可使 ASD 儿童症状明显减轻且停止治疗后趋于稳定。Inbar 等^[27]也证实 HBOT 治疗可以不同程度的改善 ASD 的核心症状及共患病,对儿童的行为产生有益影响。

2.3 HBOT对ASD儿童的治疗作用与BDNF的相关性 BDNF能促进损伤神经元的生长、繁殖、修复及再生,被认为与多种神经系统疾病的发生、发展及治疗密切相关。越来越多的证据表明,恢复BDNF水平及原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)活性有助于ASD的治疗^[28]。Xinwang Ying等^[29]研究发现HBOT可减少脊髓损伤后前角细胞凋亡并抑制树突/突触变性,且与BDNF和TrkB表达增加和神经功能恢复相关;HBOT介导的神经保护作用可被TrkB抑制剂ANA-12显著抑制,并与BDNF/TrkB的低表达和更差的神经功能状态一致。薛芬等^[30]研究发现HBOT预处理可能通过调节BDNF表达水平对脑缺血再灌注模型大鼠(MCAO模型大鼠)起到神经保护作用,HBOT预处理组的梗死灶面积比 $(18.84 \pm 10.55)\%$ 显著小于模型组的梗死灶面积比 $(25.45 \pm 8.75)\%$,且模型组BDNF水平明显低于空白对照组和HBOT预处理组。薛芬等^[31]还在异氟醚所致认知障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)小鼠模型中发现HBOT+异氟醚组目标象限停留时间显著高于异氟醚组,且异氟醚组海马BDNF和胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)的蛋白相对表达水平及海马BDNF和GDNF的mRNA相对表达水平均显著低于空白对照组和HBOT+异氟醚组,表明HBOT预处理可能通过调节海马的BDNF和GDNF表达水平改善异氟醚所致认知损伤。尹传红等^[32]研究发现HBOT能够改善阿尔茨海默病APP/PS1双转基因小鼠海马及前脑皮质的功能,提高其学习记忆能力及智力水平,且海马区神经元排列整齐、尼氏体数量增加,BDNF mRNA及蛋白表达水平显著升高,推测HBOT改善APP/PS1小鼠认知功能的机制可能与激活BDNF相关信号通路,减轻小鼠海马神经元突触损伤有关。Lina等^[33]研究发现HBOT可动员循环干细胞并通过上调BDNF、巢蛋白和突触素的表达来提高认知能力。Hung-Te Hsu等^[34]研究发现1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的小鼠帕金森模型黑质致密斑中酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元显著丢失,HBOT显著增加了TH阳性神经元的数量及BDNF表达显著增加,且HBOT可改善MPTP小鼠的运动活性和握力。这些研究从另一方面为研究HBOT在ASD治疗中的作用提供了佐证和思路。

3 小结与展望

ASD是一种严重的神经发育障碍,极大的影响儿

童的身心健康及生活学习,已引起社会各界的广泛关注。随着人工智能以及神经影像技术的发展与应用,在一定程度上拓展了我们对ASD发病神经的理解,但由于ASD疾病的复杂性,上述技术尚未广泛应用于临床诊断。现阶段ASD的诊断主要依靠量表及行为学观察,漏诊误诊率仍较高^[35-36],且国内外关于ASD治疗方法的研究尚未取得突破性进展。ASD的常规临床治疗方法仍以早期行为干预以及康复训练为主,联合针对精神症状、癫痫等临床症状的药物治疗,大约2/3的ASD儿童预后不理想,导致成年后不具备基本生活能力,需要家庭和社会的终身看护和照料。

HBOT可以不同程度的改善ASD患儿的认知、语言、行为、沟通和社会适应等能力,并使其病情趋于稳定。其可能机制之一是通过调节BDNF表达水平及相关通路实现的。调控BDNF的表达有望成为减缓ASD进展的重要靶点。此外,BDNF的表达水平对ASD的诊断和预后也具有很好的提示作用,外周血BDNF浓度被视为评估ASD患者的潜在生物标志物。相信随着研究的不断深入,HBOT治疗ASD的机制以及BDNF及相关通路在其中的作用将会逐一被阐明,将为ASD的诊断及治疗带来更丰富的检测和治疗手段。

【参考文献】

- [1] 随广红,孙凌.儿童孤独症谱系障碍治疗的研究进展[J].中国妇幼保健,2020,35(11):2148-2150.
- [2] Zi Chao Zhang, Junhai Han. The First National Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(9): 959-960.
- [3] 张英华,解丙坤,洒盼盼.高压氧辅助治疗孤独症患儿的临床效果[J].医疗装备,2019,32(10):121-122.
- [4] 龙颖.儿童疾病的高压氧治疗[J].中华医学信息导报,2021,36(16):7-7.
- [5] 张梦倩,魏玉会,李瑞仕,等.孤独症谱系障碍中西医结合发病机制简述[J].新疆中医药,2022,40(2):100-103.
- [6] 范彦蓉,张翠芳,袁芳,等.孤独症谱系障碍病理学机制研究进展[J].中国健康心理学杂志,2022,30(5):795-800.
- [7] Barbosa AG, Pratesi R, Paz GSC, et al. Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17348-17348.
- [8] 苑冰冰.乙醇对大鼠海马神经元形态和BDNF、Sortilin及p75(NTR)表达的影响[D].郑州:郑州大学,2020.
- [9] 林心悦. TrkA/p75(NTR)介导的信号通路在妊娠期母体亚临床甲减致仔鼠神经发育损伤中的作用机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2020.
- [10] Zhang QB, Jiang LF, Kong LY, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in Chinese children with autism spectrum disorders: a pilot study[J]. Int J Dev Neurosci, 2014, 37:765-768.
- [11] 甘世明,金戈. BDNF信号通路调节学习记忆的研究进展[J].中国

- 老年学杂志, 2019, 39(13): 3325-3330.
- [12] 毕开湘, 陶红莉, 杨丽丽. 孤独症谱系障碍儿童血清叶酸与脑源性神经营养因子水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 171-175.
- [13] Ghafouri-Fard S, Namvar A, Arsang-Jang S, et al. Expression Analysis of BDNF, BACE1, and Their Natural Occurring Antisenses in Autistic Patients[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(2): 194-200.
- [14] Han YMY, Yau SY, Chan MMY, et al. Altered Cytokine and BDNF Levels in Individuals with Autism Spectrum Disorders[J]. Brain Sci. 2022; 12(4): 460-460.
- [15] 周玉楠. 丙戊酸钠致孤独症鼠模型海马 BDNF-TrkB 通路的动态变化研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2020.
- [16] 代真真. 藏红花素对孤独症模型鼠学习记忆及海马 BDNF、CREB 表达的影响研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2021.
- [17] Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism[J]. Genes Brain Behav, 2010, 9(7): 841-848.
- [18] Sadakata T, Washida M, Iwayama Y, et al. Autistic-like phenotypes in Cadps2-knockout mice and aberrant CADPS2 splicing in autistic patients[J]. J Clin Invest, 2007, 117: 931-943.
- [19] Ohja K, Gozal E, Fahnestock M, et al. Neuroimmunologic and Neurotrophic Interactions in Autism Spectrum Disorders: Relationship to Neuroinflammation[J]. Neuromolecular Med, 2018, 20(2): 161-173.
- [20] 林高藏, 刘晨沁, 乐航宇, 叶继伦, 张旭, 金浩. 高压氧疗法及应用研究现状[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(3): 302-306.
- [21] Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, et al. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review[J]. Mo Med. 2019, 116(3): 176-179.
- [22] Ahmadi F, Khalatbary AR. A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy[J]. Med Gas Res, 2021; 11(2): 72-82.
- [23] Kostiukow A, Samborski W. The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in children with autism spectrum disorders [J]. Pol Merkur Lekarski, 2020, 48(283): 15-18.
- [24] El-Tellawy M M, Ahmad A R, Saad K, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy and Tomatis sound therapy in children with autism spectrum disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 8(113): 110457.
- [25] Mohamed A S, Ahmad H M, Abdelrahman A A, et al. Therapeutic Impacts of Hyperbaric Oxygen Therapy and Risperidone on Children With Autism: A Clinical Trial[J]. Basic Clin Neurosci, just accepted publication Jul. 3, 2021. In press.
- [26] Peterson Re, Allen Mw. Hypothesis for How Hyperoxic Therapy May Facilitate Effective Biologic Correction of Autism Spectrum Disorders[J]. Autism Open Access, 2020, 10(250): 1-17.
- [27] Inbar Fischer, Boaz Barak. Molecular and Therapeutic Aspects of Hyperbaric Oxygen Therapy in Neurological Conditions[J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1247-1247.
- [28] Eliyahu Dremencov, Daniela Jezovza, Segev Barak, et al. Trophic factors as potential therapies for treatment of major mental disorders[J]. Neurosci Lett, 2021, 764: 136194.
- [29] Xinwang Ying, Wenzhan Tu, Sisi Li, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces apoptosis and dendritic/synaptic degeneration via the BDNF/TrkB signaling pathways in SCI rats[J]. Life Sci, 2019, 15(229): 187-199.
- [30] 薛芬, 薛姗姗, 周翠红, 等. 高压氧预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及对其海马 BDNF 和 GDNF 基因表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 2813-2816, 2823.
- [31] 薛芬, 于欢, 周翠红, 等. 高压氧预处理对异氟醚所致中年小鼠认知障碍的改善作用及海马脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子表达水平的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(8): 542-547.
- [32] 尹传红, 闫宇辉. 高压氧通过激活 CREB/BDNF 信号通路减轻阿尔茨海默病小鼠海马神经元突触损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1063-1070.
- [33] Lina Zhang, Qing Sun, Qun Xin, et al. Hyperbaric oxygen therapy mobilized circulating stem cells and improved delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning with up-regulation of brain-derived neurotrophic factor[J]. Am J Emerg Med 2021, 4(42): 95-100.
- [34] Hung-Te Hsu, Ya-Lan Yang, Wan-Hsuan Chang, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Improves Parkinson's Disease by Promoting Mitochondrial Biogenesis via the SIRT-1/PGC-1 α Pathway[J]. Biomolecules. 2022, 12(5): 661-661.
- [35] 李星珠, 王献娜, 张通. 机器学习在孤独症谱系障碍疾病中的研究进展[J]. 中国康复, 2022, 37(4): 244-247.
- [36] 白晨, 王献娜, 张通. 孤独症谱系障碍神经影像学研究进展[J]. 中国康复, 2021, 36(12): 760-764.

欢 迎 投 稿