

• 综述 •

BDNF mRNA 介导肠易激综合征患者内脏高敏感和焦虑、抑郁机制的研究进展

陈本峰 刘 亮 苏欣怡 朱靖宇 申星杰

【摘要】 肠易激综合征 (IBS) 是一种功能性疾病, 其发病与多种因素有关。miRNA 与 IBS 患者的肠道通透性增高、内脏超敏反应、肠道屏障功能障碍等多种病理机制有关, *BDNF* mRNA 可通过促进内脏高敏感和焦虑、抑郁症状参与 IBS 的发生、进展, 涉及脑-肠轴、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠道菌群等多条途径。该文就 *BDNF* mRNA 介导 IBS 患者内脏高敏感和焦虑、抑郁机制的研究进展作一综述。

【关键词】 肠易激综合征; *BDNF* mRNA; 内脏高敏感; 焦虑; 抑郁; 发病机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 001

肠易激综合征 (IBS) 是一种常见的慢性复发性肠道疾病, 其主要临床症状为腹痛、腹胀、腹泻、便秘等, 易反复发作, 严重影响了患者的生活质量。部分 IBS 患者可因腹痛、腹泻频繁发作而无法正常工作 and 社交, 病情严重者可出现焦虑、抑郁症状。研究报道全球不同地区的 IBS 患病率存在差异, 为 7%~21%, 其中南美地区的 IBS 患病率较高 (21%), 其次为北美地区 (12%), 而东南亚地区则较低 (7%)^[1-3]。IBS 诊断需依据患者的临床症状、实验室检查及内镜检查结果进行综合判断, 还需排除与 IBS 症状相似的器质性疾病。根据患者的不同临床症状, 罗马 IV 标准将 IBS 分为 4 型, 即腹泻型、便秘型、混合型 and 未定型, 其中腹泻型是最常见的类型, 其次是便秘型^[4]。本文就 *BDNF* mRNA 介导 IBS 患者内脏高敏感和焦虑、抑郁机制的研究进展作一综述。

1 IBS 的发病机制

目前 IBS 的发病机制尚未完全明确, 其可能与食物不耐受、精神压力、肠道菌群改变、内脏高

敏感、免疫失调、脑-肠轴失调及遗传易感性等多种因素有关^[5-6]。自 2007 年英国胃肠病学会发布《成年人肠易激综合征新诊治指南》以来, 关于 IBS 病理、生理机制的研究已取得了实质性进展, IBS 被定义为脑-肠相互作用障碍, 而不是功能性胃肠道疾病。研究表明, 肠道菌群与中枢神经系统疾病和心理障碍均密切相关, 脑-肠-微生物组轴中存在相互作用, 肠道微生物可通过多种机制影响中枢神经系统, 涉及神经、内分泌和免疫等机制^[7-8]。此外, IBS 与精神心理症状密切相关, 患者出现精神心理症状的时间可早于或晚于消化道症状, 且 2 种症状可相互加重, 这可能是由于中枢神经系统与肠神经系统之间信号通路存在异常, 而脑-肠轴则是两者联系的重要途径。目前在探索胃肠道与神经系统之间相互作用方面的研究已取得了较大进展。现有研究聚焦于探索 IBS 发病的内分泌机制, 该机制主要由下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠内分泌细胞组成; 此外, 包括迷走神经、肠神经系统在内的神经通路, 以及通过细胞因子介导的免疫途径也是 IBS 的重要发病机制^[9]。肠道屏障的结构和功能较为复杂, 其既可以防止病原微生物的入侵, 也可以帮助机体吸收营养物质。肠神经系统可通过神经递质和神经营养因子调节肠道屏障的功能。

2 miRNA、脑源性神经营养因子与 IBS

miRNA 在 IBS 发生、进展中发挥着重要作用,

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划 (202003030878); 济南市科技计划 (202134020)

作者单位: 261000 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院 (陈本峰); 250013 济南市中心医院消化内科 (刘亮、苏欣怡、朱靖宇、申星杰)

通信作者: 申星杰, Email: starshen@sina.com

其可针对 IBS 的肠道通透性增高、内脏超敏反应、肠道屏障功能障碍等多种病理机制进行调节,已成为治疗 IBS 的潜在生物标志物和重要靶点^[10]。miRNA 在 IBS 患者及 IBS 模型动物体内均呈异常表达^[11-12]。IBS 患者及 IBS 模型动物体内的 miR-122-5p 和 miR-29-3p 表达均上调,IBS 模型动物体内 miR-122-5p 和 miR-29-3p 所靶向的紧密连接蛋白 OCLN 表达下调,上述结果提示 miRNA 在肠道屏障功能和 IBS 发病中均发挥着重要作用^[13-14]。此外,神经生长、发育过程中所依赖的神经营养因子也在 IBS 发生、进展中发挥着重要作用。脑源性神经营养因子(BDNF)是神经营养因子家族中的一员,其通过与酪氨酸受体激酶 B 相互作用,促进脑神经元细胞的存活和分化,并参与改变中枢与周围神经系统的神经信号转导和突触可塑性。研究发现,IBS 患者肠黏膜中 *BDNF* mRNA 的表达上调^[15-16]。动物实验结果显示,*BDNF* mRNA 在野生型小鼠肠肌丛的上皮细胞和神经元中表达;同时,与脑组织相比,小鼠结肠组织中 *BDNF* mRNA 的表达水平升高较显著^[17]。

3 *BDNF* mRNA 介导 IBS 内脏高敏感的机制

内脏高敏感在 IBS 的病理、生理机制中发挥着重要作用,其可能与终末器官传入纤维的敏化、脊髓背角神经元的异常兴奋,以及大脑对肠道刺激感知的增强有关^[18]。*BDNF* 由外周组织和背根神经节神经元释放,其作用于低亲和力 p75 神经营养因子受体和高亲和力酪氨酸受体 B。正常情况下,*BDNF* 存在于背根神经节神经元中,并在脊髓背角 MAPK / 细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)信号通路的第一个突触处发挥调节作用,*BDNF* 参与了内脏高敏感反应的外周机制。然而,神经营养因子的生成除了受外部因素影响外,还可被内部因素(如年龄、性别、体力活动量或昼夜节律)调节^[19]。由于 mRNA 表达水平不易受上述因素影响,因此 IBS 患者的 *BDNF* mRNA 表达水平可能可以成为诊断 IBS 的理想指标。

研究发现,内脏高敏感与外周神经系统中 *BDNF* mRNA 高表达有关。在肠梗阻模型大鼠体内,结肠梗阻处组织中 *BDNF* mRNA 表达水平升高^[20]。该研究结果提示,*BDNF* 表达上调与机械应力刺激有关,强烈的去极化刺激通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体 / 酪氨酸受体 B 信号通路,以及升高细胞内 Ca^{2+} 水平,从而使远端树突中 *BDNF*

mRNA 表达上调^[20]。*BDNF* mRNA 主要表达在肠上皮细胞和肠道固有层,肠神经系统的神经丛位于机体黏膜肌层、黏膜下层和黏膜固有层^[21]。*BDNF* mRNA 表达上调可促进肠黏膜神经纤维的生长和内脏高敏感反应,一项针对肠梗阻小鼠的实验表明,*BDNF* mRNA 表达上调可促进初级感觉神经元的异常兴奋,而向小鼠腹膜内注射酪氨酸激酶受体 B 抑制剂则可抑制结肠神经元的异常兴奋,这与小鼠内脏高敏感反应减弱有关^[20]。因此,*BDNF* mRNA 可通过增强内脏高敏感反应以促进 IBS 发生。

女性的 IBS 发病率是男性的 2 倍,研究结果显示,与男性相比,女性 IBS 患者的 *BDNF* mRNA 表达水平较高,这可能与雌激素可调节 *BDNF* 及其受体有关^[17]。有研究使用雌二醇和睾酮诱导大鼠内脏高敏感反应,结果显示向雄性大鼠注射雌二醇可增强内脏高敏感反应及升高 *BDNF* mRNA 表达水平;而向雌性大鼠注射睾酮则可减弱内脏高敏感反应及降低 *BDNF* mRNA 表达水平;此外,该研究还发现,在雌激素水平较高的大鼠中,发生炎症反应的大鼠结肠组织中 *BDNF* mRNA 表达上调,而炎症反应本身不会导致 *BDNF* mRNA 表达改变,这提示雌激素可能参与了 *BDNF* mRNA 的表达上调^[22]。

此外,神经介质(如 P 物质、降钙素基因相关肽和血清素)也参与了内脏高敏感反应的调节。*BDNF* mRNA 可以增强神经元对 5-羟色胺、P 物质和降钙素基因相关肽等兴奋性神经递质的反应,从而促进突触囊泡从肠神经系统释放,这可能与 IBS 患者结肠组织中 *BDNF* mRNA 表达水平升高,以及 *BDNF* mRNA 引起的腹痛症状有关^[23]。*BDNF* 在影响神经元细胞存活、生长和突触可塑性中发挥着重要作用,它由突触后神经元分泌,并以逆行方式发挥作用,促进突触前谷氨酸释放,从而增强 N-甲基-D-天冬氨酸受体信号通路^[24]。研究发现,向 IBS 小鼠结肠注射酪氨酸激酶受体 B 以阻断结肠中 *BDNF* mRNA 信号转导,可大幅减轻药物诱导的 IBS 模型小鼠的结直肠扩张反应,这提示结肠组织中 *BDNF* mRNA 表达上调可能可以导致 IBS 内脏高敏感反应^[25]。

BDNF mRNA 主要通过激活原肌球蛋白相关激酶 B 受体信号通路以刺激神经元兴奋性、增强突触可塑性,并可抑制神经细胞凋亡。此外,*BDNF* mRNA 还具有代谢活性,其在促进细胞凋亡、消

除突触及降低突触强度等方面可发挥与原肌球蛋白相关激酶 B 受体相反的作用。尽管 *BDNF* mRNA 主要生成于中枢神经系统,但其可以穿过血脑屏障,*BDNF* mRNA 缺乏所引起的肠道胶质细胞损伤可导致肠道屏障功能障碍,这可能也是引发 IBS 的重要机制^[26]。作为一种神经营养因子, *BDNF* 可以增强突触可塑性,且 *BDNF* mRNA 表达上调可能与神经适应机制有关^[27]。*BDNF* mRNA 的表达受多种机制调控,这些机制包括蛋白质合成、转录、分解、翻译后修饰、基因多态性、信号转导途径之间的相互作用,因此其可对突触可塑性产生多种影响^[28]。研究表明, *BDNF* mRNA 在海马 CA1 中表达可增强突触可塑性,这主要由抑制性突触输入的逆向放电诱导^[29]。

4 *BDNF* mRNA 介导 IBS 焦虑、抑郁的机制

IBS 患者常伴有焦虑、抑郁等精神症状,其发生焦虑、抑郁的风险是健康者的 3 倍^[30-31]。IBS 与焦虑、抑郁症状存在相互作用,激动、焦虑、抑郁及恐惧等因素可影响机体自主神经的功能,从而导致结肠运动功能和分泌功能失调。研究结果显示, IBS 患者出现焦虑和抑郁症状的概率分别为 39% 和 29%,而焦虑和抑郁症状同时出现的概率为 23%^[32]。IBS 与焦虑、抑郁症状均由一系列生物学机制和社会心理机制所引起,其中多种机制均可导致脑-肠轴失调。针对 IBS 患者的全基因组关联分析表明, IBS 与焦虑、抑郁症状具有共同的病理、生理机制^[33]。脑-肠轴可通过自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴及微生物组影响 IBS 患者焦虑、抑郁的发生和进展。IBS 的神经免疫损伤可能与黏膜下神经丛和肠肌丛的功能异常有关,神经元损伤可影响肠神经元的激活,从而导致黏膜下神经元受损。*BDNF* mRNA 广泛表达于中枢神经系统、周围神经系统,以及胃肠道、心血管和血液等非神经组织中,其参与调节胃肠道、饮食、睡眠、情绪等多种生理功能;*BDNF* mRNA 表达上调可导致内脏高敏感,进而引发 IBS。研究发现,与健康对照组相比,重度抑郁症组患者体内的 *BDNF* mRNA 表达水平显著降低^[34]。动物实验表明, *BDNF* mRNA 可以穿过血脑屏障,其表达下调与抑郁症有关;进一步研究发现,抑郁症模型小鼠大脑中 *BDNF* mRNA 表达水平显著降低^[35]。一项针对抑郁症患者的研究发现,患者白细胞中 *BDNF* mRNA 表达水平与血清中 *BDNF* 表达水平呈正相关,白细胞中 *BDNF*

mRNA 表达水平升高与临床症状改善有关^[36]。Lee 等^[37]的研究发现,有严重自杀倾向的重度抑郁症患者体内的 *BDNF* mRNA 表达水平显著低于无严重自杀倾向的重度抑郁症患者。综上所述, *BDNF* mRNA 表达下调可能与 IBS 患者的焦虑、抑郁有关,调节 *BDNF* mRNA 表达是临床研究的重要方向。

5 小结与展望

IBS 的发病机制较为复杂, *BDNF* mRNA 在 IBS 患者体内异常表达,其可能通过脑-肠轴、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠道菌群等多条途径参与 IBS 的发生、进展,并且与 IBS 患者内脏高敏感反应和焦虑、抑郁症状等有关。*BDNF* mRNA 可能可以成为 IBS 治疗的新靶点,但尚缺乏相关临床试验结果证实其可以用于治疗 IBS。未来研究需要进一步阐明 *BDNF* mRNA 在 IBS 中的作用机制,以及靶向 *BDNF* mRNA 治疗 IBS 的有效性和安全性。

参考文献

- 1 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8): 473-486.
- 2 Huang KY, Wang FY, Lv M, et al. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(26): 4120-4135.
- 3 Rangan V, Ballou S, Shin A, et al. Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America survey[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 786-788. e1.
- 4 Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(10): 908-917.
- 5 Arishi AM, Elmakki EE, Hakami OM, et al. Irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in Jazan Region, Saudi Arabia[J]. Cureus, 2021, 13(6): e15979.
- 6 Grover M, Kolla BP, Pamarthy R, et al. Psychological, physical, and sleep comorbidities and functional impairment in irritable bowel syndrome: Results from a national survey of U.S. adults[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245323.
- 7 Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1486-1501.
- 8 李思平, 刘丽平, 周荣. 急性心肌梗死后肠屏障功能障碍[J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(4): 201-204.
- 9 Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome[J]. Nutrients, 2021, 13(6): 2112.
- 10 Yanai K, Ishibashi K, Morishita Y. MicroRNAs in irritable bowel

- syndrome: a systematic review[J]. *Discov Med*, 2022, 34(171): 7-18.
- 11 Thomas Dupont P, Izaguirre-Hernández IY, Remes-Troche JM. Contribution of microRNAs in the development of irritable bowel syndrome symptoms[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2023, 32(2): 230-240.
- 12 Yan W, Kan Z, Li Z, et al. Identification of potential microRNA-mRNA regulatory relationship pairs in irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(8): 1618-1628.
- 13 Yang W, Xu HW, Lu XR, et al. Overexpression of miR-122 impairs intestinal barrier function and aggravates acute pancreatitis by downregulating occludin expression[J]. *Biochem Genet*, 2022, 60(1): 382-394.
- 14 Xing Y, Xue S, Wu J, et al. Serum exosomes derived from irritable bowel syndrome patient increase cell permeability via regulating miR-148b-5p/RGS2 signaling in human colonic epithelium cells[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 6655900.
- 15 Fu X, Liu Y, Baranova A, et al. Deregulatory miRNA-BDNF network inferred from dynamic expression changes in schizophrenia[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(2):167.
- 16 Wang P, Chen FX, Du C, et al. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10121.
- 17 Konturek TJ, Martinez C, Niesler B, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in irritable bowel syndrome[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 11: 531385.
- 18 Zhang Y, Qin G, Liu DR, et al. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor is correlated with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(2): 269-281.
- 19 Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777.
- 20 Fu Y, Lin YM, Winston JH, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of distention-associated abdominal pain in bowel obstruction[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(10): e13373.
- 21 Singh A, Singh J, Rattan S. Evidence for the presence and release of BDNF in the neuronal and non-neuronal structures of the internal anal sphincter[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(4): e14099.
- 22 Pan XQ, Malykhina AP. Estrous cycle dependent fluctuations of regulatory neuropeptides in the lower urinary tract of female rats upon colon-bladder cross-sensitization[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e94872.
- 23 Zhao Y, Jiang HL, Shi Y, et al. Electroacupuncture alleviates visceral hypersensitivity in IBS-D rats by inhibiting EGCs activity through regulating BDNF/TrkB signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2497430.
- 24 L M, Mitra P, Goyal T, et al. Association of blood lead levels with neurobehavior and BDNF expression in school going children[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 66: 126749.
- 25 Lin YM, Fu Y, Radhakrishnan R, et al. Stretch-induced BDNF in colon smooth muscle plays a critical role in obstruction associated visceral hypersensitivity by altering K_v function in primary sensory neurons[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (Suppl 1): S203-S204.
- 26 Prochnik A, Burgueño AL, Rubinstein MR, et al. Sexual dimorphism modulates metabolic and cognitive alterations under HFD nutrition and chronic stress exposure in mice. Correlation between spatial memory impairment and *BDNF* mRNA expression in hippocampus and spleen[J]. *Neurochem Int*, 2022, 160: 105416.
- 27 Fukumoto M, Takeuchi T, Koubayashi E, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor in enteric glial cells stimulated by interleukin-1 β via a c-Jun N-terminal kinase pathway[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 66(2): 103-109.
- 28 Short AK, Bui V, ZbukviC IC, et al. Sex-dependent effects of chronic exercise on cognitive flexibility but not hippocampal Bdnf in aging mice[J]. *Neuronal Signal*, 2022, 6(1): NS20210053.
- 29 Bukalo O, Lee PR, Fields RD. *BDNF* mRNA abundance regulated by antidromic action potentials and AP-LTD in hippocampus[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 635: 97-102.
- 30 Han L, Zhao L, Zhou Y, et al. Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding irritable bowel syndrome and depression comorbidity[J]. *ISME J*, 2022, 16(4): 983-996.
- 31 Guo Q, Lin H, Chen P, et al. Dynamic changes of intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome combined with anxiety and depression after oral administration of enterobacteria capsules[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11885-11897.
- 32 Simpson CA, Mu A, Haslam N, et al. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome[J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 429-446.
- 33 Eijbsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, et al. Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(11): 1543-1552.
- 34 Sochal M, Ditmer M, Binienda A, et al. Relation between selected sleep parameters, depression, anti-tumor necrosis factor therapy, and the brain-derived neurotrophic factor pathway in inflammatory bowel disease[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 450.
- 35 Aldhshan MS, MizunO TM. Effect of environmental enrichment on aggression and the expression of brain-derived neurotrophic factor transcript variants in group-housed male mice[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 433: 113986.
- 36 Cattaneo A, Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, et al. Reduced peripheral *brain-derived neurotrophic factor* mRNA levels are normalized by antidepressant treatment[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(1): 103-108.
- 37 Lee BH, Kim YK. *BDNF* mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells was decreased in depressive patients who had or had not recently attempted suicide[J]. *J Affect Disord*, 2010, 125(1-3): 369-373.

(收稿日期 : 2024-01-02)

(本文编辑 : 严靖)