

# 脑源性神经营养因子调节神经突触功能： 分子机制、信号通路与疾病关联研究进展

周远需<sup>1, 2</sup>, 陈炜<sup>2, 1, 3</sup>, 程彤<sup>1, 2</sup>, 黄冰倩<sup>1, 2</sup>

(1.广西中医药大学第一附属医院神经内科一区,广西 南宁 530023; 2.广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530001)

**摘要：**脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）是调控中枢神经系统发育与功能维持的关键分子，在神经突触结构重塑与功能可塑性中发挥核心作用。现有研究证实，BDNF通过结合高亲和力受体——原肌球蛋白受体激酶 B（Tropomyosin receptor kinase B, TrkB），启动丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK）、磷脂酰肌醇 3-激酶（Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（Protein Kinase B, Akt）、磷脂酶 C $\gamma$ （Phospholipase C $\gamma$ , PLC $\gamma$ ）等下游信号通路，调控突触前神经递质释放、突触后 N-甲基-D-天冬氨酸（N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA）受体与  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸（ $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA）受体转运、突触相关蛋白合成及细胞骨架动态重塑。BDNF 信号的时空精准调控机制及其脑区与细胞特异性仍需深入阐释。本文系统综述 BDNF 调控突触功能的分子机制、关键信号通路及表观遗传调控，梳理其信号异常与抑郁症、阿尔茨海默病等神经精神疾病的关联，为靶向 BDNF 通路的干预策略提供理论依据。

**关键词：**脑源性神经营养因子，突触可塑性，TrkB 受体，信号转导，神经精神疾病  
**中图分类号：** :R749.92

## 前言

脑源性神经营养因子（BDNF）是中枢神经系统分布最广、功能最关键的神经营养因子之一，通过调控突触形成、成熟、稳定与可塑性，参与学习记忆等高级脑功能的维持<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 对突触的调控是多时空、多分子的复杂过程，涵盖基因转录、蛋白翻译与局部信号级联反应<sup>Error: Reference source not found</sup>。随着分子生物学、电生理与高分辨率成像技术发展，BDNF 与神经发育、神经精神疾病的关联被逐步揭示<sup>Error: Reference source not found</sup>，在神经病理性疼痛、癫痫等疾病进程中发挥重要作用<sup>Error: Reference source not found-Error: Reference source not found</sup>。

1 作者简介：周远需（1998—），在读硕士研究生，从事中医药防治脑系疾病研究。

2 通讯作者简介：陈炜（1981—），男，湖北黄梅人，教授，硕士研究生导师，博士研究生导师，研究方向：中医药防治脑系疾病。E-mail:chenwei8126@163.com。

3 基金项目：广西中医脑病科临床研究中心（桂科 AD20238028）；国家中医药管理局高水平重点学科-中医内科学（ZYYZDXK-2023166）；

BDNF 主要通过高亲和力受体 TrkB 发挥生物学效应，在神经元存活、轴突生长与突触传递效率调控中至关重要<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF-TrkB 信号可增强突触前谷氨酸囊泡释放概率与补充速率，提高突触后神经元兴奋性，双向调节突触传递效能<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 的合成、胞内运输与分泌均受精细调控，其前体蛋白（proBDNF）与成熟体（mBDNF）分别通过 p75 神经生长因子受体（p75 neurotrophin receptor, p75NTR）与 TrkB 介导相反生物学功能，二者平衡是突触可塑性的关键<sup>Error: Reference source not found</sup>。本文围绕 BDNF 调控突触功能的核心机制，从合成分泌、受体信号、突触调控、表观遗传及疾病关联进行系统梳理。

## 1 BDNF 的合成、加工与活性依赖性分泌

### 1.1 BDNF 基因结构、转录与翻译后加工

BDNF 基因结构复杂，含多个启动子与外显子，可经不同转录起始位点生成多种信使核糖核酸（messenger ribonucleic acid, mRNA）变体<sup>Error: Reference source not found</sup>。含外显子 I 的转录本在啮齿类动物脑突触小体中高度富集，提示其参与突触局部翻译<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 转录受神经元活动、钙信号与多种转录因子精准调控，其基因内含子增强子区含保守 E-box 元件，可与促神经碱性螺旋-环-螺旋（basic helix-loop-helix, bHLH）转录因子结合，实现时空特异性表达<sup>Error: Reference source not found</sup>。

BDNF 的 mRNA 与蛋白可在神经元胞体合成，也可经靶向运输至树突棘与轴突末梢，实现局部合成与快速响应<sup>Error: Reference source not found</sup>。星形胶质细胞可摄取、循环利用突触间隙 BDNF/proBDNF，参与突触可塑性调控<sup>[12]</sup>。从基因转录、蛋白加工到亚细胞定位的多层次调控，构成 BDNF 调节突触功能的分子基础。

### 1.2 活性依赖性释放的机制

BDNF 分泌呈神经元活动依赖性，是其调控突触功能的核心特征。高频神经元放电可升高胞内  $Ca^{2+}$  浓度，促使 BDNF 囊泡与突触前膜融合释放，该过程依赖电压依赖性钙通道（voltage-dependent calcium channels, VDCCs）激活；腹外侧中脑导水管周围灰质研究证

实，L型 VDCC 激活是 BDNF 活动依赖性释放的必需环节，介导快速抗抑郁样效应<sup>Error: Reference source not found</sup>。钙依赖性分泌激活蛋白 2（calcium-dependent activator protein for secretion 2，CAPS2/CADPS2）在 BDNF 等神经肽释放中起关键作用，可卡因可长期上调眶额皮质 CAPS2 蛋白水平，参与药物诱导的神经可塑性改变<sup>Error: Reference source not found</sup>。

BDNF 以自分泌与旁分泌方式作用于突触前后膜，实现局部精准调控。海马苔藓纤维突触中，突触前释放的 BDNF 可结合自身或邻近突触 TrkB，增强突触传递<sup>Error: Reference source not found</sup>；精神分裂症相关蛋白 DTNBP1 通过介导 BDNF 分泌维持  $\gamma$ -氨基丁酸（ $\gamma$ -aminobutyric acid，GABA）能抑制性传递，其异常可导致兴奋/抑制失衡。BDNF 释放的时空精准性是神经环路稳态与突触可塑性的基础。

## 2 BDNF 受体系统及其激活的下游信号通路

### 2.1 TrkB 受体的激活与内吞信号转导

TrkB 由 NTRK2 基因编码，属于受体酪氨酸激酶家族，是 BDNF 的高亲和力受体<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 与 TrkB 结合后诱导受体二聚化与自磷酸化，激活胞内酪氨酸激酶活性，通过 Y515、Y816 等磷酸化位点启动下游信号分流，参与神经元存活、突触生长与可塑性调控<sup>Error: Reference source not found</sup>。激活的 TrkB 可内吞形成信号内体，实现长距离信号转导与脑区特异性效应。

### 2.2 主要下游信号通路的突触功能

#### 2.2.1 MAPK/ERK 通路

BDNF-TrkB 通过 Shc/Grb2/Ras 级联激活 MAPK/细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）通路，活化 ERK 转位入核，磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB），调控突触可塑性相关基因表达<sup>Error: Reference source not found</sup>。亨廷顿病患者 BDNF 降低伴随 MAPK/Ras 通路失调；阿尔茨海默病

（Alzheimer's Disease，AD）中 BDNF-TrkB-MAPK/ERK 轴受损，导致突触蛋白合成障碍与认

知衰退<sup>Error: Reference source not found</sup>。该通路是连接神经元活动、基因转录与长期突触可塑性的核心桥梁。

### 2.2.2 PI3K/Akt 通路

BDNF 激活 PI3K/Akt 通路，下游靶向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR），调控突触局部蛋白合成，维持突触结构稳定。该通路参与线粒体生物能量代谢与动力学调控，为突触传递提供能量支持，与 AD、帕金森病等神经退行性疾病密切相关。中药黄精可上调 BDNF-TrkB-PI3K/Akt 通路，改善衰老模型认知功能与突触可塑性<sup>Error:</sup>

<sup>Error: Reference source not found</sup>。

### 2.2.3 PLC $\gamma$ /PKC 通路

BDNF-TrkB 激活 PLC $\gamma$ ，水解磷脂酰肌醇二磷酸生成三磷酸肌醇与二酰甘油，激活蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC），促进突触前 Ca<sup>2+</sup>内流与囊泡释放，调控突触传递效率。

## 3 BDNF 对突触功能及结构的调控

### 3.1 调节神经递质的合成与释放

BDNF 通过 TrkB 通路精细调控神经递质合成与释放。它可上调酪氨酸羟化酶、胆碱乙酰转移酶等合成酶表达，促进多巴胺、乙酰胆碱等递质合成<sup>Error: Reference source not found</sup>；通过 PLC $\gamma$ /PKC 通路磷酸化 P/Q 型电压门控钙通道（voltage-gated calcium channels, VGCC），增加 Ca<sup>2+</sup>内流，增强活动依赖性递质释放<sup>Error: Reference source not found</sup>。抑郁症等病理状态下 BDNF 下降，常伴随单胺类递质耗竭与突触传递受损。

### 3.2 促进轴突生长与突触前末梢分化

BDNF 是轴突生长与突触前成熟的关键因子。周围神经成纤维细胞分泌的 BDNF 可激活 ERK 与 Akt 通路，上调肌动蛋白表达，促进运动神经元轴突延伸<sup>Error: Reference source not found</sup>；过表达 BDNF 的细胞外囊泡可激活 BDNF/TrkB 通路，促进脊髓损伤后轴突再生与功能恢复<sup>Error: Reference</sup>

source not found。BDNF 还可稳定突触前活性区分子架构，调控细胞骨架重塑与囊泡运输相关蛋白定位，完成生长锥向功能性突触前终扣的转化<sup>Error: Reference source not found</sup>。

### 3.3 诱导树突棘形态可塑性与局部蛋白合成

BDNF 是树突棘可塑性的核心调控分子，可促进树突棘生长、成熟与形态转换，促使细长型棘向稳定蘑菇型棘转化<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 诱导 Neogenin 与 WAVE 调节复合物（WAVE regulatory complex，WRC）在树突棘膜形成纳米结构域，催化肌动蛋白聚合，介导结构可塑性<sup>Error: Reference source not found</sup>。癫痫模型中海马树突棘密度异常增加，而 BDNF 水平降低可下调棘突活动，导致认知损伤<sup>Error: Reference source not found</sup>。BDNF 通过调控肌动蛋白动力学，维持树突棘结构与功能稳态。

## 4 BDNF 信号的表观遗传调控及其对突触功能的长期影响

### 4.1 组蛋白修饰与 BDNF 基因表达

神经元活动与环境刺激通过组蛋白共价修饰调控 BDNF 转录。丰富环境、学习训练可诱导 BDNF 启动子 IV 区组蛋白 H3K9/K14 乙酰化与 H3K4me3 三甲基化，使染色质开放，促进 BDNF 长期稳定表达<sup>Error: Reference source not found</sup>。赖氨酸去甲基化酶 5C（lysine demethylase 5C，KDM5C）可结合 BDNF 基因抑制元件，降低 H3K4me3 水平，抑制 BDNF 转录<sup>Error: Reference source not found</sup>。组蛋白修饰是环境因素调控 BDNF 表达、影响突触长期可塑性的关键机制。

### 4.2 DNA 甲基化与非编码 RNA 的调控

BDNF 基因 CpG 岛甲基化与转录活性负相关。职业倦怠、重度抑郁症患者外周血 BDNF 启动子 I/IV/VI 甲基化水平升高，与 BDNF 蛋白水平下降相关<sup>Error: Reference source not found</sup>；AD 患者 BDNF 表达低于轻度认知障碍人群，与 DNA 甲基化异常相关<sup>Error: Reference source not found</sup>。非编码核糖核酸（microRNA、long non-coding RNA）可靶向 BDNF mRNA 调控其翻译，

参与疾病进程。BDNF 表观遗传修饰可作为神经精神疾病的潜在生物标志物<sup>Error: Reference source not found</sup>。

## 5. BDNF 信号通路失调与疾病关联及治疗展望

BDNF 信号异常是抑郁症、AD、帕金森病、精神分裂症、癫痫、神经病理性疼痛等疾病的共同病理环节。抑郁症患者脑内与外周 BDNF 水平显著降低；AD 患者 BDNF-TrkB 通路受损，伴随  $\beta$ -淀粉样蛋白（amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ）沉积、Tau 蛋白（microtubule-associated protein tau）过度磷酸化与突触丢失；神经退行性疾病中 BDNF 下降导致突触萎缩、神经元凋亡与认知进行性衰退。

BDNF 为大分子蛋白，难以透过血脑屏障、半衰期短、易降解，限制直接应用<sup>Error: Reference source not found</sup>。目前干预策略包括：① TrkB 小分子激动剂：7,8-二羟基黄酮等可模拟 BDNF 结合 TrkB，激活 PI3K/Akt、MAPK/ERK 通路，发挥神经保护作用<sup>Error: Reference source not found</sup>；②内源性 BDNF 诱导：规律有氧运动、认知训练、环境富集可上调 BDNF 表达；抗抑郁药、组蛋白去乙酰化酶抑制剂可促进 BDNF 转录与合成<sup>Error: Reference source not found</sup>；③递送系统优化：鼻给药、外泌体载体可提高 BDNF 入脑效率，提升中枢靶向性。

## 6 结论

BDNF 及其 TrkB 信号网络是突触可塑性的核心调控系统，通过 MAPK/ERK、PI3K/Akt、PLC $\gamma$ /PKC 通路调控突触前后结构与功能，其合成、分泌、受体激活与基因表达均受精准调控。表观遗传机制介导环境-基因交互作用，实现 BDNF 对突触功能的长期编程。BDNF 信号失调是多种神经精神疾病的共同病理枢纽。未来研究应聚焦 BDNF 信号的脑区特异性、时空调控机制与安全高效的递送系统，推动从“提升 BDNF 水平”向“精准修复 BDNF 信号网络”转变，为神经精神疾病提供新干预靶点。

## 参考文献

- [1] MERIGHI A. Brain-derived neurotrophic factor, nociception, and pain[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 539.
- [2] COSTA R O, MARTINS L F, TAHIRI E, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced regulation of RNA metabolism in neuronal development and synaptic plasticity[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, 13(5): e1713.
- [3] AHMED N, RATHER H J, RANA A, et al. A narrative review of synaptic transmission and its role in neurological and psychiatric disorders: a molecular perspective[J]. *Cureus*, 2026, 18(1): e100649.
- [4] ZHOU W, XIE Z, LI C, et al. Driving effect of BDNF in the spinal dorsal horn on neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 756: 135965.
- [5] YANG F, YOU H, MIZUI T, et al. Inhibiting proBDNF to mature BDNF conversion leads to ASD-like phenotypes in vivo[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(11): 3462-3474.
- [6] SOMAN S K, SWAIN M, DAGDA R K. BDNF-TrkB signaling in mitochondria: implications for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(2): 1756-1769.
- [7] VAN HOOK M J. Brain-derived neurotrophic factor is a regulator of synaptic transmission in the adult visual thalamus[J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128(5): 1267-1277.
- [8] KOJIMA M, ISHII C, SANO Y, et al. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1): 125-134.
- [9] TUVIKENE J, ESVALD E E, RÄHNI A, et al. Intronic enhancer region governs transcript-specific Bdnf expression in rodent neurons[J]. *Elife*, 2021, 10: e65161.
- [10] LEKK I, CABRERA-CABRERA F, TURCONI G, et al. Untranslated regions of brain-derived neurotrophic factor mRNA control its translatability and subcellular localization[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(2): 102897.

- [11] BARDE Y A. The physiopathology of brain-derived neurotrophic factor[J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(4): 2073-2140.
- [12] ALBINI M, KRAWCZUN-RYGMACZEWSKA A, CESCO F. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)[J]. *Neurosci Res*, 2023, 197: 42-51.
- [13] KAN H W, PENG W H, WU C C, et al. Rapid antidepressant-like effects of muscarinic receptor antagonists require BDNF-dependent signaling in the ventrolateral periaqueductal gray[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(12): 3805-3818.
- [14] TRINOSKEY-RICE G E, WOON E P, PITTS E G, et al. Cocaine elevates calcium-dependent activator protein for secretion 2 in the mouse orbitofrontal cortex[J]. *Dev Neurosci*, 2021, 43(6): 376-382.
- [15] YANG X, HUANG Y A, MARSHALL J. Targeting TrkB-PSD-95 coupling to mitigate neurological disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20 (3): 715-724.
- [16] 岳娟清, 蔡磊, 李俊磊, 等. NTRK 融合基因在实体瘤中的表达及 Trk 小分子抑制剂研究进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49 (9): 956-960.
- [17] LIN P Y, MA Z Z, MAHGOUB M, et al. A synaptic locus for TrkB signaling underlying ketamine rapid antidepressant action[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(7): 109513.
- [18] HONG F, ZE X, MU X, et al. Titanium dioxide inhibits hippocampal neuronal synapse growth through the brain-derived neurotrophic factor-tyrosine kinase receptor B signaling pathway[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(1): 37-52.
- [19] GAO L, ZHANG Y, STERLING K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 4.

- [20] ZHANG X, NI L, HU S, et al. Polygonatum sibiricum ameliorated cognitive impairment of naturally aging rats through BDNF-TrkB signaling pathway[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14510.
- [21] LI Z, DING L, MU C, et al. Duodenal infusion of soy protein hydrolysate activates cAMP signaling and hypothalamic neurotransmitter synthesis in pigs[J]. *Food Funct*, 2022, 13(23): 12067-12076.
- [22] WANG C S, MCCARTHY C I, GUZIKOWSKI N J, et al. Brain-derived neurotrophic factor scales presynaptic calcium transients to modulate excitatory neurotransmission[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(17): e2303664121.
- [23] HE Q R, CONG M, YU F H, et al. Peripheral nerve fibroblasts secrete neurotrophic factors to promote axon growth of motoneurons[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1833-1840.
- [24] HUANG Z, LI J, WO J, et al. Intranasal delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-loaded small extracellular vesicles for treating acute spinal cord injury in rats and monkeys[J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(4): e70066.
- [25] DENG C, MORADI M, REINHARD S, et al. Dynamic remodeling of ribosomes and endoplasmic reticulum in axon terminals of motoneurons[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(22): jcs258785.
- [26] ZAGREBELSKY M, TACKE C, KORTE M. BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1): 185-199.
- [27] SHOHAYEB B, SEMPET K, WALLIS T P, et al. BDNF-dependent nano-organization of Neogenin and the WAVE regulatory complex promotes actin remodeling in dendritic spines[J]. *iScience*, 2024, 27(9): 110621.
- [28] FLORES-SOTO M, ROMERO-GUERRERO C, VÁZQUEZ-HERNÁNDEZ N, et al. Pentylentetrazol-induced seizures in adult rats are associated with plastic changes to the

dendritic spines on hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 406: 113198.

- [29] BEAGAN J A, PASTUZY N E D, FERNANDEZ L R, et al. Three-dimensional genome restructuring across timescales of activity-induced neuronal gene expression[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(6): 707-717.
- [30] MENGISTU D Y, ESKEZIYAW B M. Neurogenesis and the epigenetic landscape: role of histone modifications and chromatin remodeling[J]. *Brain Behav*, 2026, 16(2): e71223.
- [31] BAKUSIC J, GHOSH M, POLLI A, et al. Epigenetic perspective on the role of brain-derived neurotrophic factor in burnout[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 354.
- [32] LI L, WANG T, CHEN S, et al. DNA methylations of brain-derived neurotrophic factor exon VI are associated with major depressive disorder and antidepressant-induced remission in females[J]. *J Affect Disord*, 2021, 295: 101-107.
- [33] KOUTER K, NIKOLAC PERKOVIC M, NEDIC ERJAVEC G, et al. Difference in methylation and expression of brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 235.
- [34] TREBLE-BARNA A, HEINSBERG L W, STEC Z, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 147: 105078.
- [35] LIU W, WANG X, O'CONNOR M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 1969482.
- [36] NUMAKAWA T, KAJIHARA R. The role of brain-derived neurotrophic factor as an essential mediator in neuronal functions and the therapeutic potential of its mimetics for neuroprotection in neurologic and psychiatric disorders[J]. *Molecules*, 2025, 30(4): 848.

- [37] ZHANG Y, CHEN D, WANG D, et al. Moderate aerobic exercise regulates follicular dysfunction by initiating brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-mediated anti-apoptotic signaling pathways in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5584.
- [38] TOKUNAGA N, FUJIMOTO R, NAKAMURA Y, et al. Tricyclic antidepressant amitriptyline potentiates brain-derived neurotrophic factor expression mediated by PKC delta-NF-kappa B signaling in primary cultured astrocytes with connexin43-knockdown[J]. *Neurochem Int*, 2026, 192: 106102.