腦源性神經營養因子與阿茲海默氏症的關聯性

黃雅祺[1、2]、陳兆煒[3、4]、謝東呈[2]
衛生福利部苗栗醫院附設北苗市場社區長照機構[1]、弘光科技大學 護理系（所）[2]、
臺北市立萬芳醫院 神經內科[3]、臺北醫學大學醫學系 神經學科[4]

摘要

腦源性神經營養因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF）是大腦中豐富的多功能神經營養因子，BDNF 對加強神經網絡非常重要，是中樞突觸功能的關鍵調節劑，當突觸功能產生障礙，即有可能產生如阿茲海默氏症（Alzheimer's Disease, AD）的神經認知功能障礙疾病。本文於提升 BDNF 的方法層面，整理歸納 BDNF 和 AD 可能之關聯性的存在證據，此可分成直接（內源性）和間接（外源性）兩種路徑，目前的研究已證實，均衡營養素補給和規律運動是間接提升 BDNF、改善認知功能的重要策略，而且兩者可相輔相成，期望這些資訊能在未來治療 AD 個案有所助益。（澄清醫護管理雜誌 2023；19（3）：30-36）

關鍵詞：腦源性神經營養因子、阿茲海默氏症、認知障礙

通訊作者：謝東呈
通訊地址：台中市沙鹿區台灣大道六段 1018 號
E-mail：dcshieh@hk.edu.tw

受理日期：2022 年 12 月；接受刊載：2023 年 5 月

前言

腦源性神經營養因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF）是大腦中豐富的多功能神經營養因子，其在發育過程中，掌管著調節神經元的存活、生長和分化，故 BDNF 失調與神經退行性疾病的易感性增加有關 [1,2]，許多研究結果指出 BDNF 對加強神經網絡非常重要，是中樞突觸功能的關鍵調節劑。神經元的軸突（Axons）被稱為傳入神經，軸突負責將訊息傳遞出去，樹突（Dendrites）則負責將資訊帶回細胞，最終這些感覺訊號將被傳遞回中樞神經系統、脊髓和大腦 [3]，當突觸功能產生障礙，即有可能產生如阿茲海默氏症（Alzheimer's Disease, AD）的神經認知功能障礙疾病 [4]。因此，為改善神經認知功能障礙疾病，就需要讓神經元重塑（Neuronal Remodeling）是必要過程，而此過程則需要神經衍生性的營養支持才能達到功效。

BDNF 為大腦中含量最豐富的蛋白質，它可以增強突觸間的神經傳遞，促進突觸生長，並調節突觸可塑性 [2]。此外，BDNF 已被證明可以調節炎症性疼痛 [3]，其對大腦的神經網絡調節極為重要。AD 會隨著時間的推移而惡化，而且目前尚無根治 AD 的藥物，了解與 AD 相關之病理生理學、生物標記和治療方式等更顯得越來越重要，現況多數的文獻查證和相關研究聚焦在個案已知的疾病診斷，進行相關的藥物和非藥物的介入治療，本篇綜合論述探討 BDNF 與 AD 的關聯性，期望以收集及分析近年來相關研究的觀點對未來治療 AD 個案有所助益。

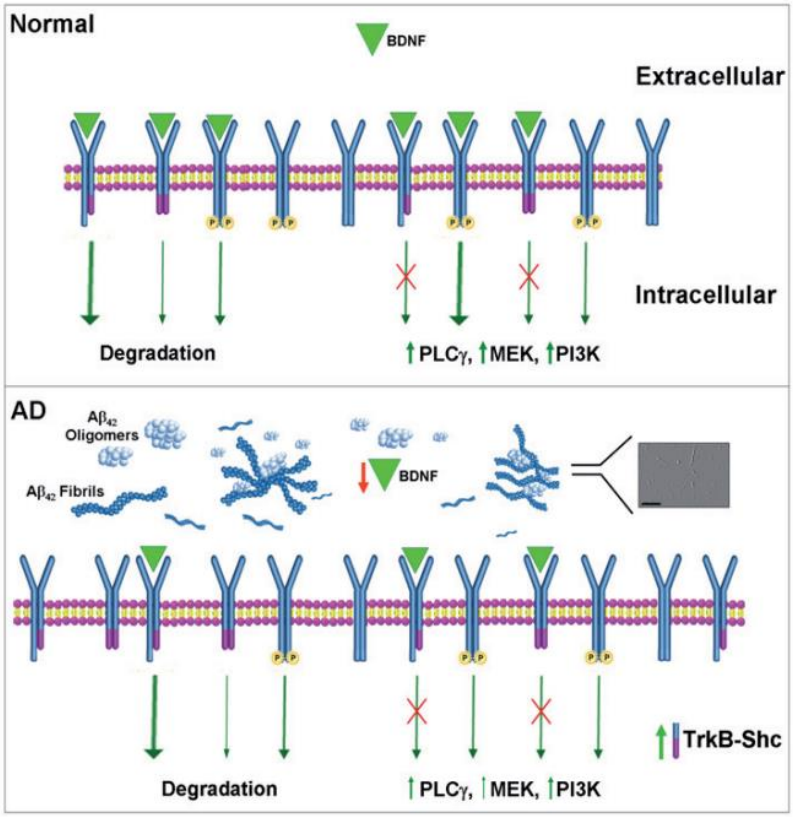
腦源性神經營養因子運行的機轉

BDNF 是中樞神經系統（Central Nervous System, CNS）中含量最豐富的蛋白質，其為一種小的蛋白二聚體（Dimeric Protein），高度集中於海馬體內 [5]，據 Rolls（2022）的研究結果指出，人類隨著年齡增長，其海馬體積會逐漸變小、血清中的 BDNF 濃度也會降低，進而影響記憶力 [6]，因此，BDNF 含量會受人類獨特之生命週期發展、生活型態與外在環境帶來的壓力源影響，而有所不同 [2,7]。研究結果證實 BDNF 為一項生理病理學的關鍵指標，是海馬體和其他大腦區域突觸間傳遞訊息和長期增強作用（Long-term Potentiation, LTP）的重要調節因子 [8]，LTP 代表神經細胞之間的突觸持續增強作用，是許多形式的學習和記憶的基礎 [9]，BDNF 可磷酸化腦中神經滋養因子受器（Tropomyosin-related Kinase Receptor, TrkB），以調控訊息傳遞途徑，可延長細胞存活能力 [1]。BDNF 作用於突觸可塑性之中，其主要在神經元和神經膠質細胞的胞體中合成，然後傳送至突觸前末端和突觸後樹突 [4,9]，許多研究證實，BDNF 在神經元活動後釋放，其活化可促進大腦神經元與神經細胞突觸的修復和重塑，並且會將突觸活動轉化為長期突觸記憶，因此 BDNF 在學習和記憶相關的過程扮演一個極為重要的角色 [7,10]。

BDNF與AD的關聯

海馬迴（Hippocampus）位於大腦顳葉內側，屬於邊緣系統的一部分，可分為背側和腹側，兩者的功能不盡相同，背側海馬體主要與認知學習、短期記憶與長期記憶有關，而腹側海馬體主要掌管情緒控制和調節情緒狀態 [11]。尾狀核與程序性記憶（Procedural Memory）有關，負責瞭解如何做一件事情的記憶；海馬迴與情節記憶（Episodic Memory）有關，掌管屬於「自傳式」的主觀記憶，可主導透過相關的人、事、物，進行情感相關的連結 [6]。已有許多研究證明，海馬迴受損或萎縮可造成記憶力減退、認知功能障礙、情緒調節改變與定向感障礙等行為特徵 [11,12]。

通過基因篩檢、多種高風險因子與疾病辨識



圖一 上圖為正常的大腦其BDNF的作用過程；下圖為AD，其Aβ斑塊積聚，導致BDNF難以有效發揮作用[13]

度的評估，可協助早期的疾病診斷，以進行後續的照顧與治療計畫，減緩其疾病對個案和家庭帶來的衝擊性；但 AD 為一種神經退行性疾病，部分 AD 個案會合併出現非認知功能的失智症行為精神症狀（Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD），含括焦慮、情緒障礙、衝動、幻覺和妄想等 [14]。目前臨床使用的藥物有兩大類，一類是乙醯膽鹼抑制劑，相關藥物為愛憶欣（Aricept）、憶思能（Exelon）、利憶靈（Reminyl）；另一類為麩氨酸 NMDA 受體拮抗劑，相關藥物為威智 (Witgen)。藥物可暫時緩解或改善 BPSD 症狀，不過疾病影響的不僅個案生理層面，其常因記憶退化和認知功能下降而影響生活，間接影響周遭人對個案的觀感和不友善的行為，故此疾病亦嚴重影響個案的心理與社會層面，在漫長的照顧壓力與經濟負擔雙重效應的運作下，有許多家庭照顧者都受到影響，使得個案與家屬的生活品質下降，無論是在臨床或是社區長期照顧系統中，要為 AD 病人提供以人為本的照護具相當的挑戰。

內源性提高BDNF的方式

一、直接注射BDNF的補充劑

類澱粉蛋白（Amyloid Beta）若不正常增加，即會誘發異常訊息傳導路徑，使得 Tau 蛋白被過度磷酸化，最終積聚形成神經纖維糾結 [5]。於 2016 年有一組研究團隊，將 P301L 突變之 Tau 基因轉殖小老鼠模型，複製過度磷酸化的 tau 蛋白基因至小老鼠的動物模型實驗中，使 P301L 小老鼠呈現類似 AD 個案之神經元纖維糾結、記憶障礙和粒線體功能障礙等狀況，此研究結果顯示，給予 P301L 小老鼠 BDNF 補充劑，可促進神經細胞突觸的成形，進而改善其神經障礙症狀 [15]。目前為止，以 BDNF 進行神經元迴路和突觸的病理改善，已成為研究治療 AD 和其他具有 tau 病變的神經退行性疾病有前景的選項之一 [15]。

二、腦脊髓液（Cerebrospinal fluid, CSF）與BDNF的關聯性

Aβ 是由類澱粉前驅蛋白（Amyloid Precursor Protein, APP）經過酵素切割水解而成的一段胜肽，CSF 中的 Aβ 主要從 Aβ1-13 到 Aβ1-42[8]，血清 BDNF 濃度的降低與 CSF Aβ 42 濃度的降低有關（r=0.49, p=0.005)[5]。目前臨床上透過病患症狀、簡易心智量表（Mini-Mental State Examination, MMSE）、臨床失智評分量表（Clinical Dementia Rating, CDR），腦部影像學，像是磁振造影（Magnetic Resonance Imaging, MRI）和電腦斷層（Computed Tomography, CT）等檢查結果，彙整後確立 AD 的診斷。倘若要蒐集 CSF，需取得病患同意，以進行侵入性的腰椎穿刺檢測，故此種方式較少於臨床施行。

三、乳酸(lactate)濃度對BDNF的影響性

為瞭解是否可以透過運動來增加體內乳酸濃度，藉以誘導其海馬 BDNF 的訊號傳導，研究人員在運動組的小老鼠皮下注射乳酸 MCT1/2 抑製劑 AR-C155858，確認於自主運動期間，器官周圍釋放的乳酸會通過腦血管障壁（Blood-Brain Barrier, BBB），並在海馬體中積聚，進而誘導 BDNF 產生影響性 [16]。在小老鼠的皮下注射乳酸輸液，可誘導其海馬 BDNF 的訊號傳導，並可增強學習和記憶的效果，其與運動時產生的效果相似 [17]。

El Hayek 等人（2019）的研究也指出，雄性小老鼠在運動過程中，其肌肉所釋放的乳酸代謝物，可穿過 BBB，產生的內源性分子可誘導 Mus Musculus BDNF 基因的訊息傳導，進而促進學習和記憶的效果 [18]。

綜合上述文獻回顧，越來越多的研究以直接提高 BDNF 的方式進行實驗，看似充滿樂觀的前景，但仍存在些許潛在的風險，像是 Scharfman 等人（2002）的研究指出，從外部直接注射 BDNF 補充劑，可能成為神經功能相關疾病的治療方法之一，但 BDNF 超載也可能導致細胞炎症及細胞存活率降低，甚至可能加劇癲癇發作 [19]。此外，也需要考量每位個案體內的 BDNF 濃度，有可能受到其生活習慣、心理壓力、社會環境和本身共存疾病用藥所影響。因此，應用 BDNF 於 AD 的治療，其安全性和有效性仍需要更多深入及全面性的研究證據來支持。

外源性提高BDNF之生活方式

一、營養補給

高脂肪和含糖精製的飲食會使 BDNF 降低，

導致身體快速衰老、認知功能降低，有研究指出，進行 3 個月的低熱量飲食，減少食物攝入和控制血糖值，可讓肥胖受試者血清中 BDNF 濃度明顯增加 [20]。營養補給為改善與提高 BDNF 的方法之一，以透過飲食的改變，產生對 BDNF 的影響，進而改善認知功能 [21,22]。

地中海飲食（Mediterranean Diet, MD）於 1970 年代開始被許多專家學者注意，在近幾年成為全球知名的健康飲食類型之一。MD 意指食用富含蔬菜、水果、堅果類、全穀物和魚類等的食物類型為基礎，其飲食模式富含多酚類、抗氧化劑及不飽和脂肪 [22,23]。García-Casares 等人（2021）的系統性回顧文獻指出，遵循 MD 可有效降低輕度認知功能障礙（Mild Cognitive Impairment, MCI）（RR=0.91, 95％ CI=0.85-0.97）和 AD 的疾病風險（RR=0.89, 95％ CI=0.84-0.93）[24]。藉此飲食組合可預防心血管疾病、改善神經退化性疾病及認知功能障礙 [25]，進而降低疾病嚴重度及死亡率 [23]。

植物化學物質（Phytochemical），又稱植物生化素，具有許多能夠影響神經元的特性，雖尚不清楚這些化學物質的影響機制，但仍不可忽視其對人體的助益 [21]。多酚（Polyphenols）是植物化學物質的統稱，其存在於大部分的蔬菜及水果中，屬於水溶性營養素 [26]，蔬果中的多酚可調節 AD 小老鼠模型中 tau 蛋白的過度磷酸化及 β 澱粉樣蛋白積聚 [26]，雖多酚可抗氧化、預防老化、增強細胞間的訊息傳導與減少發炎反應，但其作用期間短暫，故必須長期攝取 [27]。

多酚類具有很強的抗氧化作用，常見的多酚化合物類別有花青素（Anthocyanin）、薑黃素（Curcumin）、兒茶素（Catechin）、異黃酮（Isoflavone）、芸香苷（Rutin）、白藜蘆醇（Resveratrol）和槲皮素（Quercetin）等，這些類別常見於十字花科蔬菜、豆類、洋蔥、蘋果、藍莓、葡萄、蔓越莓、蘆筍、薑黃、咖哩及綠茶等 [25,26]，此類化合物已被證實可增強大腦細胞的修復和活絡，其高度抗氧化活性亦可誘導和提高體內 BDNF 的濃度 [21]。透過上述的文獻查證結果指出，MD 已被證明能有效提高人體內抗氧化活性、改善神經發炎反應、修復受損

圖二 地中海飲食金字塔，可作為成人一日的飲食指南參考[22]。

的細胞、提升突觸可塑性，進而改善大腦認知功能。

二、規律運動

常見的運動約略可分為兩大類，一為有氧運動（Aerobic Exercise），如健走、慢跑、游泳、跳舞、單車、各式球類運動等，二為肌力運動（Strength Exercises）如彈力帶、跳繩、伏地挺身、啞鈴等；在實驗中，跑步組與對照組的小老鼠相比較，其跑步可以提高 LTP，進而提高小老鼠在水迷宮實驗（Morris Water Maze）的活躍度 [28]。運動過程中，身體產生的壓力會刺激類固醇激素的分泌，進而影響 LTP 及神經元細胞的反應，透過運動亦可誘導神經產生良好的訊息傳遞 [28,29]，因運動可以誘發細胞活化、調節海馬神經反應、增加突觸可塑性和學習記憶等 [30]，所以不同類型的運動是間接提升 BDNF 的方式之一。

短暫的有氧運動可以提高 BDNF 的濃度，但效果並無法持久，運動的持續性與強度皆會影響 BDNF 的生成 [29]。Marinus 等人（2019）的系統性回顧文獻顯示，年齡 >60 歲以上的長者，進行肌力運動後，可顯著增加血液中之 BDNF 濃度，但僅執行有氧運動訓練者，卻無明顯差異，倘若肌力運動合併有氧運動，也可增加血液中的 BDNF 濃度 [30]。綜合上述，藉由不同類型的運動組合，可藉由提升 BDNF 之生成，增加神經可塑性及神經元存活，進而提高認知能力。

結論

透過本篇對 BDNF 運行的機轉耙梳，理解到其為修復大腦神經網絡的關鍵角色之一，研究結果指出 BDNF 濃度偏低與 AD 的病程發展有高度的關聯性，目前為止，分析許多研究的結果亦可發現，提升 BDNF 的方法可分成直接（內源性）和間接（外源性）兩種路徑，但直接以 BDNF 於 AD 治療的安全性和有效性需要在未來進行更多相關的研究及驗證。在間接路徑方面，從單一營養素的成效到多項營養素的結合成效分析，或是單一運動類別的成效到多項運動組合的成效分析，其各自的機轉及過程也尚待更進一步的釐清，但目前的研究已證實，均衡營養素補給和規律運動是間接提升 BDNF、改善認知功能的重要策略，而且兩者可相輔相成，可成為延緩 AD 病患認知功能退化的有效選項，期望於未來可被應用於 AD 的預防及治療，進而提高此類病患的生活品質。

參考文獻

1. Mitre M, Mariga A, Chao MV: Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. Clin Sci (Lond) 2017; 131(1): 13-23.
2. Shen T, You Y, Joseph C, et al.: BDNF Polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. Aging Dis 2018; 9(3): 523-536.
3. Lu B, Nagappan G, Guan X, et al.: BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci 2013; 14(6): 401-416.
4. Leal G, Afonso PM, Salazar IL, et al.: Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. Brain Res 2015; 1621: 82-101.
5. Mori Y, Tsuji M, Oguchi T, et al.: Serum BDNF as a potential biomarker of alzheimer's disease: verification through assessment of serum, cerebrospinal fluid, and medial temporal lobe atrophy. Front Neurol 2021; 12: 1-8.
6. Rolls ET: The hippocampus, ventromedial prefrontal cortex, and episodic and semantic memory. Progress in Neurobiology 2022; 217: 1-18.
7. von Bohlen UHO, von Bohlen UHV: BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. Cell Tissue Res 2018; 373(3): 729-741.
8. Van Hulle C, Jonaitis EM, Betthauser TJ, et al.: An examination of a novel multipanel of CSF biomarkers in the alzheimer's disease clinical and pathological continuum. Alzheimers Dement 2021; 17(3): 431-445.
9. Lisman J, Cooper K, Sehgal M, et al.: Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability. Nat Neurosci 2018; 21(3): 309-314.
10. Diniz BS, Teixeira AL: Brain-derived neurotrophic factor and alzheimer's disease: physiopathology and beyond. Neuromolecular Med 2011; 13(4): 217-222.
11. Leschik J, Lutz B, Gentile A: Stress-related dysfunction of adult hippocampal neurogenesis-an attempt for understanding resilience? Int J Mol Sci 2021; 22(14): 1-49.
12. Bliss TVP, Collingridge GL, Morris RGM, et al.: Long-term potentiation in the hippocampus: discovery, mechanisms and function. Neuroforum 2018; 24(3): 103-120.
13. Wong J: Neurotrophin signaling and alzheimer's disease neurodegeneration-focus on BDNF/TrkB signaling.

Illawarra Health and Medical Research Institute 2013; 245: 1-16.
14. Ismail Z, Creese B, Aarsland D, et al.: Psychosis in Alzheimer disease-mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. Nat Rev Neurol 2022; 18(3): 131-144.
15. Jiao SS, Shen LL, Zhu C, et al.: Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of alzheimer's disease. Transl Psychiatry 2016; 6(10): 1-11.
16. Ovens MJ, Davies AJ, Wilson MC, et al.: AR-C155858 is a potent inhibitor of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT2 that binds to an intracellular site involving transmembrane helices 7-10. Biochem J 2010; 425(3): 523-530.
17. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, et al.: Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. Nat Commun 2017; 8: 1-9.
18. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, et al.: Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). J Neurosci 2019; 39(13): 2369-2382.
19. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL, et al.: Spontaneous limbic seizures after intrahippocampal infusion of brain-derived neurotrophic factor. Exp Neurol 2002; 174(2): 201-214.
20. Araya AV, Orellana X, Espinoza J: Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. Endocrine 2008; 33(3): 300-304.
21. Gravesteijn E, Mensink RP, Plat J: Effects of nutritional interventions on BDNF concentrations in humans: a systematic review. Nutr Neurosci 2022; 25(7): 1425-1436.
22. Guasch-Ferré M, Willett WC: The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. J Intern Med 2021; 290(3): 549-566.
23. Scoditti E, Tumolo MR, Garbarino S: Mediterranean diet on sleep: a health alliance. Nutrients 2022; 14(14): 1-29.
24. García-Casares N, Fuentes PG, Barbancho MÁ, et al.: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and mediterranean diet. A systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Med 2021; 10(20): 1-23.
25. Rajaram S, Jones J, Lee GJ: Plant-based dietary patterns, plant foods, and age-related cognitive decline. Adv Nutr 2019; 10(4): 422-436.
26. Román GC, Jackson RE, Gadhia R, et al.: Mediterranean diet: the role of long-chain ω-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. Rev Neurol (Paris) 2019; 175(10): 724-741.
27. Poulose SM, Miller MG, Scott T, et al.: Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function. Adv Nutr 2017; 8(6): 804-811.
28. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al.: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(23): 13427-13431.
29. Rehfeld K, Müller P, Aye N, et al.: Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. Front Hum Neurosci 2017; 11: 1-9.
30. Marinus N, Hansen D, Feys P, et al.: The impact of different types of exercise training on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor concentrations in older adults: a meta-analysis. Sports Med 2019; 49(10): 1529-1546.

澄 清 醫 護 管 理 雜 誌
CHENG CHING MEDICAL JOURNAL
Review Article

Correlation Between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Alzheimer's Disease

Ya-Chi Huang[1,2], Jowy Tani[3,4], Dong-Chen Shieh[2]

Beimiao Market Community Day Care Center of Miao-Li General Hospital, Ministry of Health and Welfare[1];
Department of Nursing, Hungkuang University[2];
Department of Neurology, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University[3];
Department of Neurology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University[4]

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a multifunctional neurotrophic factor that is abundant in the brain. It is especially important for strengthening neural networks and is a key regulator of central synaptic functioning. When synaptic functioning is disrupted, diseases of neurocognitive dysfunction, such as Alzheimer's disease (AD), may ensue. The authors of this paper focused on methods to increase BDNF and compiled evidence of a possible link between BDNF and AD, which can be divided into two pathways: the direct (endogenous) and the indirect (exogenous). Existing studies have confirmed that a balanced nutrient supply and regular exercise are important strategies that indirectly increase BDNF and improve cognitive functioning, and that the two may complement each other. It is hoped that this information will be helpful in the future treatment of AD patients. (Cheng Ching Medical Journal 2023; 19(3): 30-36)

Keywords : Brain-derived neurotrophic factor, Alzheimer's disease, Cognitive impairment

Received: December 2022; Accepted: May 2023