

神经性厌食和脑源性神经营养因子关系的研究进展

陈晨 胡嫣然 陈珏

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 陈珏, Email: chenjue2088@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.008

【摘要】 神经性厌食具有高死亡率、高致残率的特点,其病因和发病机制尚未被完全阐明。广泛存在在中枢神经系统的脑源性神经营养因子在神经发育及食欲调节中起重要作用,与神经性厌食的发病相关。本文对神经性厌食与脑源性神经营养因子相关的研究进行了综述,以期对神经性厌食的病因和未来的治疗提供参考。

【关键词】 神经性厌食; 脑源性神经营养因子; 进食障碍; 食欲调节

基金项目: 医工交叉重点项目(YG2022ZD026)

Research progress on anorexia nervosa and brain-derived neurotrophic factor Chen Chen, Hu Yanran, Chen Jue

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Chen C, Hu YR, Chen J)

Corresponding author: Chen Jue, Email: chenjue2088@163.com

【Abstract】 Anorexia nervosa has the characteristics of high mortality and disability rates, and its etiology and pathogenesis have not been fully elucidated. Brain-derived neurotrophic factors widely present in the central nervous system play an important role in neural development and appetite regulation, and are associated with the onset of anorexia nervosa. This article reviews the relationship between anorexia nervosa and brain-derived neurotrophic factors, aiming to provide reference for the etiology and future treatment of anorexia nervosa.

【Key words】 Anorexia nervosa; Brain-derived neurotrophic factor; Feeding and eating disorders; Appetite regulation

Fund program: Medical Engineering Convergence Key Project (YG2022ZD026)

神经性厌食(anorexia nervosa, AN)是严重危害个体健康的一类精神疾病,患者的核心特征包括体重异常偏低以及存在持续的怕胖观念,患者伴严格的限制能量摄入和体象障碍^[1]。根据是否存在暴食清除行为,可进一步将AN划分为限制型(AN-restricting subtype, AN-R)和暴食/清除型(AN-binge/purge subtype, AN-BP)。AN在青年女性中较为常见,年病死率约为5.6%^[2]。我国流行病学调查显示,AN的加权终生患病率为0.1%^[3]。近30年东亚各地区AN患病率不断上升^[4]。AN治疗难度大、复发率高、治疗手段单一,约30%的患者,病程超过15年^[5]。长期患病会损害患者全身各个系统,引起严重并发症,给个体、家庭和社会造成严重的疾病负担^[4]。

AN的病理机制不明,目前尚无公认的生物标志物。2006年Duman和Monteggia^[6]提出负责调节

突触可塑性以及神经元功能的BDNF,在个体生长发育中的分泌异常和AN、精神分裂症、AD、抑郁症等神经精神疾病的发生、发展有关^[6-9]。研究表明,BDNF在饮食和能量代谢中也起着关键作用^[10],AN患者存在BDNF水平的异常^[5],BDNF基因多态性与厌食行为特征和最低体重存在相关性^[11],而对小鼠中脑边缘系统的BDNF选择性敲除会导致进食增加和肥胖^[12]。BDNF在食欲、体重和动机决策中扮演着重要的角色^[13],可能成为AN异常的饮食行为的研究切入点。

从代谢角度来看,AN、神经性贪食、暴食障碍到肥胖形成了完整的代谢连续谱。有研究表明,AN具有显著的胰岛素、脂质表型等代谢特征,且这些特征有着显著遗传相关性^[14]。全基因组关联研究也显示,AN的临床症状与精神疾病和体力活动、血

糖、脂质等代谢特征呈现出显著遗传相关性,且与体重相关的常见变异的影响无关^[15]。因此,有学者认为AN是一种精神和代谢疾病^[15]。而BDNF作为代谢调节因子^[13],其在AN中的表达和功能受到研究者的关注。本文从代谢的角度,综述AN与BDNF相关的主要研究进展。

一、BDNF概述

BDNF是神经生长因子家族的成员之一,广泛分布于中枢神经系统^[16],参与神经元的存活、分化,并且与学习、记忆和情绪等大脑功能的突触可塑性有关^[17]。BDNF主要由神经元产生,在海马、前额叶皮层、腹侧被盖区和杏仁核中分布尤其丰富^[18-19]。生理状态下,BDNF与特异性受体原肌球蛋白相关激酶B(tyrosine kinase receptor B, Trk B)结合发挥生理作用^[17]。BDNF可以通过血脑屏障,外周BDNF浓度可以反映中枢BDNF水平^[10]。外周BDNF主要存在于血小板中,在凝血过程中被释放后,血清和血浆BDNF水平约有200倍的差异^[20]。Meta分析表明,血清和血浆BDNF均可以良好地反映中枢BDNF的水平^[21]。

二、BDNF与进食的关系

食物调节网络在能量稳态、应激反应、奖励处理等各种通路的相互协作下运行。BDNF在腹内侧下丘脑高度表达,其通过调节此区的瘦素-前黑皮质素,进一步调节糖脂代谢,从而起到厌食作用^[10]。此外,持续对厌食症小鼠的中枢灌注BDNF,会导致其进食减少和体重减轻^[16],而BDNF敲除小鼠则表现出食欲亢进和体重增加^[22],进一步验证了BDNF的厌食作用。另一项研究表明,BDNF受体基因的异常易影响体重降低和进食障碍的易感性^[23]。

神经发育假说强调了BDNF在神经元存活、分化和突触可塑性的重要作用^[6]。BDNF的分泌或功能异常,可导致神经回路连接异常、突触可塑性降低和发育异常。AN的神经发育模型认为中枢神经系统早期发育成熟阶段的异常和环境应激因素相互作用,影响了AN的易感性^[24]。这一假说得到了影像学证据的支持。MRI检查结果显示AN患者前额叶皮层皮质折叠(反映了产前发育)指数降低,且这种异常与疾病的阶段和好转无关,可以预测AN患者的结局^[25]。在健康人群中,BDNF Met等位基因携带者大脑皮层和灰质体积减小^[26],且杏仁核体积的减小与年龄呈负相关^[27]。也有研究报道该等位基因对青春期男性影响更大^[28]。

BDNF不仅在与饮食调节相关的大脑区域表

达,还在从腹侧被盖区到内侧前额叶皮层、海马体和伏隔核等的中脑边缘奖赏环路中表达^[7]。BDNF通过参与多巴胺的成熟、释放和转运影响食物渴望、决策、执行功能和冲动,从而影响食欲和奖赏反应^[29]。Cordeira等^[12]发现,小鼠腹侧被盖区中BDNF的特异性消耗可导致高脂和高糖食物摄入过多,提示暴食行为和奖赏系统可能存在联系。有关暴食大鼠模型的研究显示,BDNF和其受体Trk B在海马和前额叶皮层网络中存在异常基因表达^[30]。Eddy等^[31]发现与AN-R相比,AN-BP患者的循环BDNF水平更高。此外在肥胖、暴食症、食物成瘾患者中,暴食频率的增加与中脑边缘系统BDNF的异常激活有关^[32]。食物限制也被认为是一种成瘾行为(饥饿成瘾)^[20]。Szmukler和Tantam^[33]的研究表明,AN患者依赖饥饿的心理特征,体重不断减轻是由于对饥饿的耐受性增加而需要对食物进行更大的限制才能获得预期的效果,以及后来在进食时出现令人不快的“戒断”症状。在肥胖小鼠模型的中枢或外周给予BDNF均会抑制小鼠的进食量^[34]。临床研究表明,AN患者的血清BDNF水平降低^[5],而肥胖成人的BDNF却高于正常水平^[35],推测AN患者可能存在于外周BDNF激活不足进而导致中枢性厌食。

AN是一种多因素疾病,BDNF可能通过介导各系统而参与AN的发病。目前认为BDNF在下丘脑腹内侧核饱食中枢发挥厌食作用,参与中脑边缘多巴胺系统奖赏通路的调节,通过杏仁核和海马体调节情绪,受前额叶皮层多模态控制,参与能量稳态与奖励动机的平衡。

三、BDNF在AN中的研究现状

1. 动物研究: Xu等^[16]持续14 d对小鼠的中枢灌注BDNF,导致小鼠食欲下降和体重减轻,且随着注射剂量的递增,小鼠食欲、体重下降更明显。而对小鼠进行条件性BDNF基因敲除和腹侧下丘脑选择性BDNF缺失会导致小鼠肥胖、多动和胰岛素抵抗^[22,36-37];但是基因敲除小鼠在喂食高脂肪食物时,其摄食量增加^[38],提示BDNF可能参与高脂饮食导致的暴食。尽管BDNF基因敲除与食物摄入量增加有关,但对BDNF基因敲除小鼠进行饮食限制会逆转肥胖和暴食^[37],涉及的通路可能与饮食限制与5-HT系统的激活有关。

基于活动的厌食症小鼠模型(activity-based anorexia, ABA)是一种广泛使用且有效模仿AN的啮齿动物模型,该模型结合了饮食限制和过度运动,用于研究食物限制和/或运动引起的分子变化。Ho等^[39]

发现减少食物摄入会降低模型小鼠大脑中脑皮质边缘奖励回路的BDNF表达水平,尤其是内侧前额叶皮层的BDNF表达水平,提示饮食限制可能参与奖赏认知环路的调节。但车轮活动会增加小鼠模型大脑中的BDNF表达水平,特别是腹侧被盖区,提示过度运动可能产生厌食作用。然而,未发现结合食物限制和多动条件下BDNF水平的改变。Mottarlini等^[40]发现结合饮食限制和过度运动的ABA大鼠杏仁核中的BDNF信号持续下调,为BDNF改变在AN患者的情绪脆弱性中产生的作用提供了可能的解释。另一项研究表明,BDNF的等位基因Met与海马和前额叶GABA神经元突触减少有关^[41],携带该变异基因的青春期中小鼠在食物限制和社会孤立等压力下会产生厌食行为和焦虑样行为^[42]。

2. 基因多态性研究: 遗传学研究为AN的发病机制提供了强有力的证据,目前认为进食障碍是由复杂的基因-基因和基因-环境相互作用引起的。外显子Val66Met多态性是指发生在BDNF前区的密码子66处从缬氨酸(Val)到蛋氨酸(Met)的氨基酸残基替换,其已被证明是一种功能性单核苷酸多态性(SNP)^[8]。

在西班牙和波兰人群中进行的研究显示,Val66Met SNP与AN的发病有关^[43-44]。Ribases等^[45]在对8个欧洲人群的家庭关联研究中复制了之前的结果,发现Met等位基因与AN以及低体重指数存在相关性。一项系统综述表明,BDNF基因多态性与AN在表型分布方面存在关系,其中Met等位基因与厌食这一症状表现出了的高度关联^[11],提示BDNF基因变异倾向于通过严格的食物摄入来避免体重增加。多中心的大样本研究显示,健康人群和AN患者Met等位基因和最低体重指数的相关性^[45-46]。另一项研究表明,Val66Met基因多态性与暴食行为存在相关性^[47],这一过程可能通过饮食限制来调节的^[48]。然而,日本学者通过检测689例AN患者和573例健康人群受试者的Val66Met多态性,未发现AN和健康人群之间Val66Met基因型或等位基因频率存在差异^[49]。Brandys等^[8]通过对235例AN患者和643名健康人群进行Meta分析发现,BDNF Val66Met基因多态性与AN发病无关。结果不一致的原因可能有样本量大小、年龄、亚型组成、性别、环境作用、基因相互作用、基因频率分布不等、遗传分析模型等。还有研究显示高加索人群似乎更容易受到Met等位基因的影响^[50],这也可以部分解释临床结果的异质性。

Val66Met多态性还与人格特质相关。Clark等^[51]报告了饥饿刺激对拥有Met等位基因的成年女性AN患者有更高的奖赏。也有研究报道在健康人群中,Val66Met基因多态性与避免伤害^[49]、神经质^[52]等特征相关。

虽然尚不清楚Met等位基因的优先传播是否和AN的发病风险有关,但是有研究报道了-270C/66Met单倍型向AN-R先证者的优先传递^[45],Ribases等^[53]的研究却未重复该结果,未来需要进一步以家庭为基础对AN进行研究。尽管目前没有明确和标准化的遗传途径被确定为AN发展的原因,但是密切监测遗传多态性及其对AN易感性的机制有助于理解AN。

3. 血清学研究: Nakazato等^[54]报告了急性AN患者血清BDNF浓度降低的研究,后续研究和荟萃分析也证实,与健康对照相比,AN患者急性期的血清BDNF水平降低^[5,55]。为进一步了解AN患者和康复者BDNF水平的差异,Zwipp等^[56]对急性AN患者和成功康复的AN患者进行比较,发现康复AN患者BDNF水平高于急性AN患者,且这种升高在短期内随着体重增加而增加。纵向随访也支持该发现^[57],但结果仅能说明部分趋势,且样本量通常都较小。Steinhäuser等^[58]的研究显示,259例女性AN患者体重恢复前后的BDNF无显著变化。以上研究结果的差异,可能和抗精神病药物、运动状态、饮食等混杂因素有关;但最重要的影响因素可能与AN的亚型有关,AN的低BDNF水平主要由AN-R提供。值得注意的是,低水平的BDNF还与其他精神疾病相关,如BDNF在抑郁中的核心作用在大量研究中得到验证^[59],而AN患者常伴随着抑郁症状。

研究表明,与对照组相比,AN患者的BDNF水平较低^[21],这种降低是对长期极度饥饿状态的适应性改变,并且可能随着体重恢复而恢复正常。Borsdorf等^[60]的纵向研究发现,AN患者在入院时的BDNF水平的降低并不显著,且BDNF水平在出院、治疗1年后不断上升;在随访的第2.5年,患者BDNF水平超过正常水准,且随访时BDNF水平与体重呈正相关。但该研究仅对AN-R进行了随访,且未对后续临床症状和亚型转换进行报道。AN不同亚型的研究结果显示,Met等位基因与AN-R存在相关性^[11],且外周高BDNF水平可能和暴食相关^[31]。基于BDNF的厌食特性,BDNF水平上升可能和诱发暴食或疾病复发相关。

综上所述, BDNF可能不是AN较好的生物标志物, 其水平的变化可能是疾病的长期后遗症或者长期极度饥饿导致的适应性下调。BDNF与饮食异常的关联仍需要更多的研究证实。

四、BDNF与AN治疗的关系

基于行为疗法的饮食管理是AN的主要治疗方法^[2]。通过对患者饮食行为的管理, 可以更好地改善其病情和预后。奖赏环路异常假说提示了饮食治疗的潜在作用原理: 多巴胺的习得性增加可以通过改变与食物相关的奖励的偶然性来改善, 通过饮食正常化来逐渐改变食物奖励。同时, 增加营养的摄入本身可以也改善BDNF异常。一项研究表明, 饮食通过微生物菌群调节BDNF和脑肠轴信号传导^[48]。

正念疗法可提高中枢BDNF的水平^[61], 降低患者焦虑和冲动水平。一项纳入293项研究的Meta分析发现, 在对心理治疗有反应的精神障碍患者中BDNF水平上升^[62]。BDNF水平很有可能提示了AN患者接受心理治疗的效果。此外, 药物调控BDNF的表达和信号传导在AN的治疗中也有一定的意义。在AN的治疗中, 也常使用SSRI作为饮食治疗的辅助来改善患者情绪。

五、总结与展望

BDNF对中枢核团的反馈、信号通路调节等方面对能量代谢起着重要的连接作用, 对大脑的发育和功能维持起重要作用, 在AN中发现BDNF环路异常与进食障碍有关, 但其参与疾病发生、发展和维持的具体机制尚不明确, 因此, 较难基于BDNF开展AN的治疗。

BDNF可能不是AN可靠的生物标志物。急性AN患者中发现的BDNF水平降低, 很可能是机体对极端营养不良的适应性改变而呈现出一种状态指标。目前, 尚不清楚也较难解释BDNF水平的降低是否仅代表营养不良的伴随现象, 或者对神经和突触的生长和可塑性产生因果。解释这一原因的困难在于大多数研究仅为观察性研究, 并且侧重于急性患者和健康对照之间的比较, 长期纵向研究仍然较少, 且基于AN的神经环路的具体机制研究不足。此外, 样本量的大小、发病时间长短、服药情况、AN的亚型都可能影响结果的解释, 这些都可能是混杂因素。治疗后AN患者BDNF水平的升高可能是机体的自然修复, 其恢复过程中的具体水平变化及其与亚型转换和疾病复发之间的关系迄需后续研究验证。未来的研究还可以探索BDNF是否可能作为AN复发或者亚型转换的预测标志物。但对其作用的研究依然对揭示AN的发病有着重要意义,

与BDNF有关的靶点治疗仍然是一个有争议性的话题。可以预见, BDNF的调节机制还有许多待发掘的未知途径可在未来加以验证, 为AN提供新的治疗靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章撰写为陈晨, 论文修订为胡嫣然, 陈珏审核

参 考 文 献

- [1] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 张道龙, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [2] 王向群, 王高华. 中国进食障碍防治指南[M]. 北京: 中国医学电子音像出版社, 2015.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [4] Chen J, Zhu RZ, Peng SF. Eating disorders (EDs), chinaepidemiological investigation epidemiology of eating disorders in east Asia[M]//Robinson P, Wade T, Herpertz-dahlmann B, et al. Eating disorders: an international comprehensive view. Cham: Springer International Publishing, 2023: 1-23.
- [5] Keeler JL, Robinson L, Keeler-Schäffeler R, et al. Growth factors in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional and longitudinal data[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022, 23(8): 582-600. DOI: 10.1080/15622975.2021.2015432.
- [6] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
- [7] Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM. BDNF signaling in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022, 185(1): 62-76. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.003.
- [8] Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA, et al. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: new data and a meta-analysis[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(6): 441-451. DOI: 10.3109/15622975.2011.605470.
- [9] Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 97(Pt B): 114-118. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.05.008.
- [10] Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice[J]. *EMBO J*, 2000, 19(6): 1290-1300. DOI: 10.1093/emboj/19.6.1290.
- [11] Abou Al Hassan S, Cutinha D, Mattar L. The impact of COMT, BDNF and 5-HTT brain-genes on the development of anorexia nervosa: a systematic review[J]. *Eat Weight Disord*, 2021, 26(5): 1323-1344. DOI: 10.1007/s40519-020-00978-5.
- [12] Cordeira JW, Frank L, Sena-Esteves M, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2533-2541. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5768-09.2010.
- [13] Podyma B, Parekh K, Güler AD, et al. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(7): 488-499. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.005.
- [14] Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(9): 850-858. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402.

- [15] Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabolic-psychiatric origins for anorexia nervosa[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1207-1214. DOI: 10.1038/s41588-019-0439-2.
- [16] Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(7): 736-742. DOI: 10.1038/nn1073.
- [17] Snider WD. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us[J]. *Cell*, 1994, 77(5): 627-638. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90048-5.
- [18] Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, et al. Neurotrophic factors: from molecule to man[J]. *Trends Neurosci*, 1994, 17(5): 182-190. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90099-x.
- [19] Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, et al. Neurotrophins and brain insults[J]. *Trends Neurosci*, 1994, 17(11): 490-496. DOI: 10.1016/0166-2236(94)90139-2.
- [20] Brewerton TD. Posttraumatic stress disorder and disordered eating: food addiction as self-medication[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2011, 20(8): 1133-1134. DOI: 10.1089/jwh.2011.3050.
- [21] Shobeiri P, Bagherieh S, Mirzayi P, et al. Serum and plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in individuals with eating disorders (EDs): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Eat Disord*, 2022, 10(1): 105. DOI: 10.1186/s40337-022-00630-w.
- [22] Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, et al. Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(52): 14265-14274. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3308-07.2007.
- [23] Ribases M, Gratacos M, Badia A, et al. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(9): 851-860. DOI: 10.1038/sj.mp.4001670.
- [24] Connan F, Campbell IC, Katzman M, et al. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa[J]. *Physiol Behav*, 2003, 79(1): 13-24. DOI: 10.1016/s0031-9384(03)00101-x.
- [25] Miles AE, Voineskos AN, French L, et al. Subcortical volume and cortical surface architecture in women with acute and remitted anorexia nervosa: an exploratory neuroimaging study[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 102: 179-185. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.04.010.
- [26] Lamb YN, McKay NS, Thompson CS, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic neuroplasticity[J]. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 2015, 6(2): 97-108. DOI: 10.1002/wes.1334.
- [27] Sublette ME, Baca-Garcia E, Parsey RV, et al. Effect of BDNF val66met polymorphism on age-related amygdala volume changes in healthy subjects[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(7): 1652-1655. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.06.009.
- [28] Kvaløy K, Kulle B, Romundstad P, et al. Sex-specific effects of weight-affecting gene variants in a life course perspective: the HUNT study, Norway[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(9): 1221-1229. DOI: 10.1038/ijo.2012.220.
- [29] Okazawa H, Murata M, Watanabe M, et al. Dopaminergic stimulation up-regulates the in vivo expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum[J]. *FEBS Lett*, 1992, 313(2): 138-142. DOI: 10.1016/0014-5793(92)81430-t.
- [30] Chawla A, Corder ZA, Boersma G, et al. Cognitive impairment and gene expression alterations in a rodent model of binge eating disorder[J]. *Physiol Behav*, 2017, 180: 78-90. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.08.004.
- [31] Eddy KT, Lawson EA, Meade C, et al. Appetite regulatory hormones in women with anorexia nervosa: binge-eating/purging versus restricting type[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(1): 19-24. DOI: 10.4088/JCP.13m08753.
- [32] Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, et al. Obesity and addiction: neurobiological overlaps[J]. *Obes Rev*, 2013, 14(1): 2-18. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.01031.x.
- [33] Szmukler GI, Tantam D. Anorexia nervosa: starvation dependence[J]. *Br J Med Psychol*, 1984, 57(Pt 4): 303-310. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1984.tb02595.x.
- [34] Lin JC, Tsao D, Barras P, et al. Appetite enhancement and weight gain by peripheral administration of TrkB agonists in non-human primates[J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1900. DOI: 10.1371/journal.pone.0001900.
- [35] Lee IT, Wang JS, Fu CP, et al. Relationship between body weight and the increment in serum brain-derived neurotrophic factor after oral glucose challenge in men with obesity and metabolic syndrome: a prospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(43): e5260. DOI: 10.1097/MD.0000000000005260.
- [36] Rios M, Fan G, Fekete C, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(10): 1748-1757. DOI: 10.1210/mend.15.10.0706.
- [37] Duan W, Guo Z, Jiang H, et al. Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2446-2453. DOI: 10.1210/en.2002-0113.
- [38] Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286(6): R994-R1004. DOI: 10.1152/ajpregu.00727.2003.
- [39] Ho EV, Klenotich SJ, McMurray MS, et al. Activity-based anorexia alters the expression of BDNF transcripts in the mesocorticolimbic reward circuit[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166756. DOI: 10.1371/journal.pone.0166756.
- [40] Mottarlini F, Rizzi B, Targa G, et al. Long-lasting BDNF signaling alterations in the amygdala of adolescent female rats exposed to the activity-based anorexia model[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 1087075. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.1087075.
- [41] Chen YW, Sargent O, Rana BS, et al. Variant BDNF-Val66Met polymorphism is associated with layer-specific alterations in GABAergic innervation of pyramidal neurons, elevated anxiety and reduced vulnerability of adolescent male mice to activity-based anorexia[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(8): 3980-3993. DOI: 10.1093/cercor/bhw210.

- [42] Madra M, Zeltser LM. BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(4): e776. DOI: 10.1038/tp.2016.35.
- [43] Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(8): 745-751. DOI: 10.1038/sj.mp.4001281.
- [44] Dmitrzak-Weglarz M, Skibinska M, Slopian A, et al. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population[J]. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(4): 245-246. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3280991229.
- [45] Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(4): 428-434. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201351.
- [46] Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249, 796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11): 937-948. DOI: 10.1038/ng.686.
- [47] Hill RA, Wu YW, Kwek P, et al. Modulatory effects of sex steroid hormones on brain-derived neurotrophic factor-tyrosine kinase B expression during adolescent development in C57Bl/6 mice[J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(5): 774-788. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2012.02277.x.
- [48] Irani H, Khodami B, Abiri B, et al. Effect of time restricted feeding on anthropometric measures, eating behavior, stress, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) levels in women with overweight/obesity and food addiction: a study protocol for a randomized clinical trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 482. DOI: 10.1186/s13063-022-06439-x.
- [49] Ando T, Ishikawa T, Hotta M, et al. No association of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with anorexia nervosa in Japanese[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(1): 48-52. DOI: 10.1002/ajmg.b.32000.
- [50] Petryshen TL, Sabeti PC, Aldinger KA, et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(8): 810-815. DOI: 10.1038/mp.2009.24.
- [51] Clarke J, Ramoz N, Fladung AK, et al. Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(6): e829. DOI: 10.1038/tp.2016.98.
- [52] Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, et al. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(2): 397-401. DOI: 10.1038/sj.npp.1300053.
- [53] Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(12): 1205-1212. DOI: 10.1093/hmg/ddh137.
- [54] Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(4): 485-490. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01746-8.
- [55] Brandys MK, Kas MJ, van Elburg AA, et al. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2011, 12(6): 444-454. DOI: 10.3109/15622975.2011.562244.
- [56] Zwipp J, Hass J, Schober I, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive functioning in underweight, weight-recovered and partially weight-recovered females with anorexia nervosa[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 54: 163-169. DOI: 10.1016/j.pnpb.2014.05.006.
- [57] Tyszkiewicz-Nwafor M, Rybakowski F, Dmitrzak-Weglarz M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and oxytocin signaling in association with clinical symptoms in adolescent inpatients with anorexia nervosa: a longitudinal study[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 1032. DOI: 10.3389/fpsy.2019.01032.
- [58] Steinhäuser JL, King JA, Tam FI, et al. Is Serum BDNF altered in acute, short- and long-term recovered restrictive type anorexia nervosa?[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 432. DOI: 10.3390/nu13020432.
- [59] Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484) [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(7): 791-800. DOI: 10.1038/mp.2013.105.
- [60] Borsdorf B, Dahmen B, Buehren K, et al. BDNF levels in adolescent patients with anorexia nervosa increase continuously to supranormal levels 2.5 years after first hospitalization[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(5): E568-E578. DOI: 10.1503/jpn.210049.
- [61] Gomutbutra P, Yingchankul N, Chattipakorn N, et al. The effect of mindfulness-based intervention on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review and Meta-analysis of controlled trials[J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 2209. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.02209.
- [62] Claudino F, Gonçalves L, Schuch FB, et al. The effects of individual psychotherapy in BDNF levels of patients with mental disorders: a systematic review[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 445. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00445.

(收稿日期: 2023-08-14)

(本文编辑: 郑圣洁)