

促红细胞生成素对中枢神经系统的保护作用

林慧 综述,梁敏 审校

(海南省人民医院麻醉科,海南 海口 570311)

中图分类号:R614 文献标识码:A

促红细胞生成素(erythropoietin, Epo)是一种水溶性,含唾液酸性糖蛋白,由165个氨基酸组成,分子量为30.4KD,自1906年首次被发现,传统认识中,Epo是一种作用于骨髓造血细胞,促进红系祖细胞增生,分化和成熟的内分泌激素,对机体供氧状况发挥重要的调控作用,在胚胎早期,Epo由肝生成,然后逐渐向肾转移,出生后主要由肾小管间质细胞分泌。但近年来许多研究表明脑、肺、卵巢、输卵管、子宫和睾丸均可分泌Epo,且在各组织中发挥着非造血作用,其中研究发现Epo和促红细胞生成素受体(Erythropoietin receptor,Epo-r)可由神经细胞表达,对中枢神经系统(CNS)的生长、发育及缺血缺氧耐受有重要作用。

1 Epo及Epo-R在CNS的表达、分布及调节

Epo及Epo-R在神经元、神经胶质细胞,血管内皮细胞,海马细胞和脊髓等^[1]均有表达,Bernaudin^[2]等通过膜片钳和RT-PCR技术证明除神经胶质细胞外,神经元也是脑Epo的起源细胞。逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组化分析证实,神经元和排列在脑血管周围的星形胶质细胞有很强的EPOR表达,而且脑血管内皮细胞内也有Epo-R的免疫活性^[3]。缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor 1 HIF-1)能调控Epo及其受体的表达,缺氧是激活HIF-1的最重因素,去铁敏(DFX)和氯化钴(CoCl₂)也能诱导性形胶质细胞和神经元中Epo-

RNA的表达,在鼠体内注射CoCl₂及DFX可导致新皮层Epo mRNA水平上升。

2 Epo及Epo-R对CNS的保护

2.1 新生儿缺氧性脑病是围产期脑损伤的主要原因之一,能导致脑性瘫痪、智力低下,认知障碍和癫痫。目前尚无理想的治疗方法。实验研究发现应用外源性rhEPO对多种脑损伤动物模型有神经保护作用^[4-6]。在鼠的新生儿缺血缺氧性脑损伤的模型中应用Epo作预处理,能减少神经细胞的损伤和降低Caspase-3的活性,能减轻梗死的范围和凋亡作用,目前rhEpo的神经作用认为可能涉及以下几个方面^[8]:(1)减轻兴奋性氨基酸的细胞毒性;(2)抑制NO的过度合成;(3)抗凋亡作用,可能通过增强抗凋亡基因Bcl-XL的表达来阻止海马CA1区域的迟发性神经元死亡;(4)减轻炎症反应。rhEpo还具有神经营养作用,促进神经营养因子的合成,可能与其改善长期认知功能有关。

2.2 脊髓损伤

吴天顺^[9]夹闭兔腹主动脉20min后重新开放的方法复制脊髓缺血再灌注损伤模型。本研究结果显示Epo组在再灌注后运动神经功能评分高于生理盐水组,且随时间延长,反映脊髓前角运动神经元支配的下肢运动功能逐渐恢复,而生理盐水组则功能逐渐下降,说明运动神经细胞的损害仍在发展。这些结果表明给予外源Epo能增强脊髓对缺血性损伤的耐受力,能明显发生期改善动物因缺血再灌注损伤所引起的神经行为学改

变和病理学改变,而起到一定的神经保护作用。

2.3 脑缺血

在中度全脑缺血模型中,脑室内灌注可溶Epo受体和内源性Epo,可减少CAL神经元大面积凋亡,这说明内源性Epo有抗凋亡的作用^[10]。外源性的Epo通过阻止内皮细胞和神经细胞凋亡来减轻缺血的范围。Bernauidu等^[11]用阻塞小鼠大脑中动脉的方法制作了脑缺血动物模型。在阻塞动脉前24h,脑室内注射Epo的实验组的梗死体积比对照组减少了47%。

3 Epo及Epo-R对CNS的保护机制:

Epo及Epo-R系统对CNS的保护机制尚未研究清楚,目前研究针对促进神经生长作用、发育的调节、抗炎、抗氧化、抗神经细胞凋亡,促进血管生成等方面。

Epo及Epo-R系统对神经干细胞的生长、发育有重要的调节作用。在神经系统发育过程中,Epo受体在胚胎的胚性细胞区表达,该区相当于成人的室下区,它始终产生神经元,直到成年^[12]。在缺氧状态下培养的神经干细胞数量是正常状态的2-3倍,这一过程伴有Epo mRNA表达增加,向成年大鼠侧脑室内灌注Epo,可将使嗅球迁移的新生神经元增加,也可使新生的嗅神经元增加。

3.1 研究表明炎症反应参与各种损伤,而Epo能减少许多致炎因子的释放,减轻炎性细胞的浸润从而发挥重要的抗炎作用,Villa^[13]等报道Epo能显著减少脑梗死区内的致炎因子如干扰素- γ ,

作者简介:林慧(1977-12),女,海南省文昌市人,医师。

TNF- α , IL-6 等的释放,减轻炎症细胞如星形细胞及小胶质细胞的浸润。

3.2 抗氧化作用:抗氧化作用是 Epo 发挥神经保护作用的另一个机制。Epo 可能通过抑制 NO 介导的氧自由基产生或者对抗它们的毒性而产生神经保护作用^[14]。在沙土鼠脑缺血模型和大鼠实验性有髓损伤的模型中,应用 Epo 后能降低脂质过氧化反应。在鼠的星形胶质细胞培养中,Epo 能增强谷胱甘肽过氧化物酶的活性。^[10]

3.3 抗凋亡作用:凋亡是由基本控制的一种程序性细胞死亡。Bcl-2/bax 是一组在细胞凋亡发挥重要作用的抗/促凋亡因子。它们可各自形成同源二聚体也可相互互成异源二聚体,bax/bax 二聚体的过量表达,可促进凋亡的发生,bcl-2 表达增高可抑制凋亡的发生,bcl-2 通过与 bax 形成 bcl-2/bax 异源二聚体而抑制凋亡的发生,维持细胞的活性^[14]体内外研究显示 Epo 能够抑制缺血诱导的中枢神经细胞凋亡。可以降低缺氧条件下凋亡的发生^[16]。Digcaylioglu 等^[17]用 Epo 和胰岛素依赖性生长因子 I(IGF-1)保护 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)诱导的鼠大脑皮层神经元凋亡,发现 EPO+IGF-1 协同激化磷酸肌醇-3 激酶(PI3-K)下游的目标蛋白激酶 B(AKT),预防 AKT 的脱磷酸作用,通过促进 X-遗传凋亡蛋白抑制剂-Caspase 蛋白水解活性抑制剂和有活性的 Caspase-3 协同预防 Caspase 激活下游的神经凋亡。Epo 并通过激活蛋白激酶 B 的信号通路,Epo 能保持线粒体的膜电位,抑制与细胞色素 C 释放有关的 Caspase8,Caspase1 和 Caspase3 活化酶的活性。在自由基损伤模型中,Epo 可调节神经膜外部分的磷脂酰丝氨酸(PS)残基,并通过调节线粒体的膜电位和

细胞色素 C 的释放以及 Caspase8,Caspase1 和 Caspase3 活化酶的活性。增加丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)的活性,促进凋亡的蛋白磷酸化而保持 DNA 的完整性^[11]。

3.4 促进血管生成作用,不论正常条件下或还是在病理条件下,Epo 对血管生成的调节都有重要作用^[18]。人大脑梗死后,血管内皮细胞,神经元和胶质细胞的 Epo 及 Epo 受体的表达均上调,Epo 通过促进缺血脑组织新血管的生成,改善了缺血边缘区的血供和组织的氧合作用。Epo 也能通过抑制血管内皮细胞的凋亡来减轻缺氧引起的血管内皮损伤。

以上证明表明,Epo 有明显的神经保护作用,保护中枢神经系统在不同病理状态下如缺血、缺氧、创伤和神经系统的神经之损伤,是一个新的神经保护剂,进一步研究 Epo 神经保护机制对临床应用是必要的。

参考文献

- 1 Sennin G,Tolga F,Kursad G et al Erythropoietin and the nervous system Brain Research,2004,1000:19.
- 2 Brnaudin M,Bella:IA,Marti H,etal Erythropoietin receptor is expressed on adult that dopaminergic neurons and erythropoietin is neurotrophic in cultured dopaminergic neuroblasts Neurosci Lett,2004,359(1,2):124.
- 3 Brinesml chezipp keenan S,et al Erythropoietin Crosses the bloodbrain barrier to protect against experimental brain injury [J],proc natl Acad Sci USA, 2004,97(12):10526-10531.
- 4 Aydin A,Genck , Akhisaroglu M ,et al ,Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury[J],Brain Dev ,2003,25:494-498.
- 5 金正勇,许春花,池永学等.重组人红细胞生成素对缺氧缺血新生大鼠脑细胞的影响[7].实用儿科临床杂志,2004,19(2):101.
- 6 Wang X,zhu C,wang X et al ,The nonerythropoietic: C asialoeryt-thropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin[J],Neu-

rochem 2004,91(4):900-910.

- 7 Kumral A ,OzerE,Yimazo,et al Neuroprotective effect of erythropoietin on ypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats.BjolNeonate,2003,83:224-228.
- 8 LiF chongZZ,Maiese K Erythropoietin on a tightrope: balancing neuronal and uascular protectin between intrinsic and extrinsic pathways [J],Neurosignals, 2004,13(6):265-289.
- 9 吴天顺,任先军,et al.促红细胞生成素对脊髓缺血再灌注损伤保护作用及其机理的实验研究.中国矫形外科杂志,2005,9:677-679.
- 10 Digicaylioglu M ,Lepton SA Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cress talk between Jazdand NF -kappaB signalling cascades nature 2001,412:641-647.
- 11 Bernaudin M,MartiH,Roussels er al .A potential role erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice J cereb Blood Flow Metab 1999,19:19643.
- 12 Shingo T,Sorokan ST,ShimazakiT,et al Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells J Neurosci,2001,21:9733-9743.
- 13 Villa p ,Biginip Memini T,et al ,Erythropoietin selectively a Renuates cythkine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis[J] Exp Ned,2003,198:971.
- 14 Sakanaka M,WenTC MatsudaS et al in vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage procnatl Acadsci USA 1998,95: 4635-4640.
- 15 BoiseLH Gonzalez-Garcia M Postema CE et al Bcl-X,bcl-2 related gene that futions as a dominant regulator apoptoic cell death [J]cell,1993,74: 597-608.
- 16 Juul SE Anderson DK ,liY ,et al Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system [J],pediatr Res 1998,43:40-49.
- 17 Digcaylioglu M, GardenG,TimberlakeS,et al.A-cuteneuroprotective synergy of erythropoietin and insulin-like growth factor I,proc Natl Acad Sci U S A,2004,101(26):9855.
- 18 Ribatti D ,vaccaA,RoccaroAm et al Erythropoietin as an angiogenic factor EurJ clin invest,2003,33: 891-896.

(上接第 102 页) 缺氧时更易发生损伤。高压氧能成倍提高血氧张力和氧含量,提高血氧扩散量和有效扩散距离,这使处于细胞水肿情况下常规治疗难以解决的细胞缺氧获得足够的氧供应,使氧从毛细血管纹弥散到毛细胞的速度和量成倍提高,从而能迅速纠正内耳的缺氧状态。此外,高压氧能降低血细胞比容,降低血液粘度,减少血流阻力,有利

于改善内耳微循环,从而使受损的感觉细胞恢复功能^[2]。王培嵩等人的研究也表明可以使耳蜗血流量显著增加,内耳微循环得到改善^[3]。

应用血管扩张剂等药物综合治疗和单纯高压氧治疗突发性耳聋均有一定疗效。但本观察表明高压氧综合治疗突发性耳聋的总有效率明显高于单纯药物治疗组。同时由于发病初期,听觉细胞的病

理损害处于可逆状态,病程越短,高压氧综合疗效越好,因此突发性耳聋患者应做急症处理,确诊后立即行高压氧治疗。

参考文献

- 1 黄鹤年主编.现代耳鼻咽喉头颈外科学[M].上海:复旦大学出版社,2003,629.
- 2 李温仁,倪国坛.高压氧医学[M].上海:上海科学技术出版社,1998,400.
- 3 王培嵩,张华,张秋贵等.高压氧对豚鼠庆大霉素中毒耳蜗微循环的影响[J].中华航海医学与高压氧医学杂志,2004,6:83-96.