

①

促红细胞生成素的神经保护作用

王万银, 李敏

(第二军医大学军队卫生教研室, 上海 200433)

[摘要] EPO 主要的生理功能是调节红细胞生成, 而研究发现 EPO 系统在神经系统的广泛分布, 提示其可能对中枢神经系统具有重要作用。EPO 还对缺血缺氧神经系统具有保护作用并具有临床应用前景。EPO 发挥神经保护作用主要通过活化特异性受体、激活下游的多种信号转导通路及通过多种可能的作用机制发挥缺氧神经保护作用。

[关键词] 促红细胞生成素; 缺血; 缺氧; 神经组织

[中图分类号] R741.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)02-0149-03

Protective effects of EPO on nerve tissues

WANG Wan-yin, LI Min

(Department of Military Hygiene, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Recent studies have showed that, besides the function of stimulating the growth of red blood cell (RBC), erythropoietin (EPO) and Epo-R also has protective effects on ischemia-hypoxic nerve tissues, and more and more studies proved this effects. After binding to the specific receptor, EPO activates several signal transduction pathway downstream and protect the hypoxia nerve tissue by multi-pathway. It have been applied in the treatment of many clinical diseases. But the mechanism and possible signal transduction pathway of the neuroprotective effect, the clinical application and the notable issues in future application of EPO need more studies.

[Key words] EPO; ischemia; hypoxicia; nerve tissues

[Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(2):0149-03]

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)最初被发现是调节红细胞生成必需的糖蛋白型激素, 近年来大量研究结果证实, 功能性 EPO 及其受体在包括神经细胞、胶质细胞和血管内皮细胞在内的多种组织和器官的细胞中都有表达, 是一种潜在的具有多种功能的细胞因子, 其功能之一是对神经细胞, 尤其是对缺血缺氧条件下的神经细胞具有保护作用。

1 EPO 在神经系统的分布及其生物学作用

EPO 主要分布于循环血液中。循环血液中的 EPO 是调节红细胞生成的主要细胞因子。EPO 不但对红系前体细胞存活具有重要作用, 而且通过存在于骨髓造血干细胞表面的 EPO 受体, 刺激其向红细

胞分化。在红细胞生成过程中, EPO 与多种生长因子如干细胞生长因子、胰岛素样生长因子、白介素-3 等协同促进未成熟红细胞的增殖和成熟, 减少细胞凋亡^[1]; EPO 可以使血红蛋白合成增加并影响骨髓微环境而促进血细胞生成。此外, EPO 对巨噬细胞的生长发育具有作用, 也可直接作用于活化的 B 细胞, 促进其增殖, 提高免疫球蛋白的合成。

近年来的研究发现 EPO 及其受体(Epo-R)除分布于循环血液中外, 在人和啮齿类动物的大脑中也广泛存在, 主要分布于海马及大脑皮层中的神经元和神经胶质细胞中。其中 EPO 及 Epo-R 在神经元和星形细胞中均有表达, 而小胶质细胞仅有 Epo-R

①收稿日期: 2006-11-06 修回日期: 2007-01-29

作者简介: 王万银(1975-), 男, 河北万全人, 讲师, 博士研究生, 主要从事特殊环境营养学研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目(30572456) This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30572456)

的表达,少突胶质细胞 EPO 及 Epo-R 均无表达^[2]。

2 EPO 神经保护作用

体内实验证实 EPO 在缺血缺氧时具有神经保护作用。Digicaylioglu^[3]等发现,在暴露于 0.1% CO 环境中 4 h 后,小鼠脑组织中 EPO 及 Epo-R 的 mRNA 表达量升高近 20 倍,进一步研究发现功能性表达的 Epo-R 主要分布在海马、大脑皮质及中脑等区域;而 Poveshchenko 等^[4]研究表明新生、青年及老年 Balb/c 小鼠的大脑半球均有 Epo-R 表达;此外,Bernaudin 等^[5]用 patch-clamp 和单细胞 RT-PCR 方法证实体外培养的胎鼠 (E14-15) 神经元也表达 Epo mRNA。在脑组织中可以自发表达 EPO 及 Epo-R 等现象表明 EPO 可能具有神经保护作用。

目前大量体外实验及体内各种脑损伤模型实验进一步证实 EPO 具有神经营养作用及神经保护作用;Keswani 等^[7]发现轴突受到损伤时,其周围的雪旺细胞分泌 EPO,与轴突上的 Epo-R 结合,从而保护轴突避免神经元退行性病变;在周围神经病变模型中,Hoke 等^[6]的实验同样表明雪旺细胞分泌 EPO 是防止轴突退型性变性的最有效的内源性机制。Adembri 等^[7]研究表明,重组 EPO 对创伤后的继发性神经损伤具有的保护作用。术前及术后 10 d 给予成年大鼠 Epo 50 mg/(kg·d),可以减轻坏死性放射手术治疗造成的脑组织损伤^[8]。而转基因实验结果表明小鼠脑组织中 EPO 表达水平较高可以减轻大脑中动脉结扎 30 min 及 90 min 导致的脑组织损伤程度^[9];减缓大脑缺血沙鼠模型中海马神经元的迟发性损伤^[10];抑制大脑中动脉阻塞大鼠缺血半影区细胞凋亡^[11];减轻缺氧对原代培养的海马神经元及葡萄糖-氧剥夺对原代培养的皮质神经元的损伤;减轻多种谷氨酰胺受体激活剂导致的兴奋性神经毒性引起的神经细胞损伤等^[12]。此外,EPO 还可以促进挤压性脊椎损伤后的功能恢复^[13]。

3 EPO 神经保护作用机制

EPO 缺血缺氧神经保护作用是通过多种途径实现的。EPO 可以降低谷氨酰胺毒性;减轻炎症而降低缺氧后的水肿性损伤;通过降低 NO 而避免缺血缺氧后的级联反应损伤;通过活化 PKB 维持线粒体膜电位,预防发生不可逆的线粒体通透性转变 (mitochondrial permeability transition, MPT),减少神经细胞凋亡或坏死;诱导神经抗细胞凋亡因子产生;具有直接的抗氧化效应;刺激新生血管形成;调节神经元生成;防止调节性脑血流下降;抑制 caspase-3 活性

及细胞色素 c 释放及活化细胞存活相关通路如 NF- κ B, Bcl-xL, HSP27 (heat shock protein 27), SOD, IAP (inhibitor of apoptosis protein) 及 ERK (extracellular signal-regulated kinase) 等^[14]。EPO 的这些作用均有利于在缺血缺氧条件下对神经系统的保护。

EPO 发挥神经保护作用主要通过以下 2 个环节:活化特异性受体、激活下游的信号转导通路。研究表明,EPO 抗前体红细胞凋亡过程中可能涉及以下几条信号通路:MAPK, PI3K 和 Bcl-2 家族 C1。外源性 EPO 可以引起体外培养的皮层神经元及 PC-12 细胞中 p38, ERK 和 JNK 信号分子活化,提示 EPO 的保护作用确实可能与这些通路有关^[15,17]。组织化学方法证实,EPO 可以使缺血脑区中 JAK-2, ERK-1/-2 及 Akt 通路活化,使 Bcl-XL 高表达,同时使神经元内诱导型 NOS 水平降低。当 EPO 与 EPO 受体相结合激活 Jak-2 后,可抑制核因子磷酸化,使 NF- κ B 移位入核,转录 NF- κ B 依赖的凋亡抑制因子 X-IAP 和 C-IAP,从而抑制凋亡发生^[2]。而脑室内注射特异性 EPO-Epo-R 通路阻断剂 [ERK-1/-2 (PD98059)、Akt (wortmannin)],可减弱外源性 EPO 的神经保护作用,表明此两条通路是 EPO 实现神经保护作用所必需的^[16]。另外,也有研究发现外源性 EPO 保护多发性硬化模型大鼠的视神经节细胞作用可能与 PI3-K/Akt 通路有关^[17]。

4 临床应用前景

EPO 的高表达是机体对组织缺氧刺激的一种反应,临床上,重组 EPO 及各种替代产品主要应用于肾脏疾病、多种原因(如恶性肿瘤放疗、恶性感染等)引起的贫血及各种肿瘤病人的辅助性治疗,起到一定的效果。基于近年来大量的体内、体外实验研究,EPO 的多种生理功能日益受到重视,并已经用于其他临床疾病的治疗(如中风^[18]、挤压性脊椎损伤、心血管疾病^[19]等),而且取得了良好效果。EPO 也可用于外科手术前红细胞生成的激活,避免病人术中失血引起的贫血。此外,EPO 还被广泛应用于早产儿,减少围产期死亡率。因此给予适当的药物以调动内源性 EPO-Epo-R 保护系统来治疗疾病具有潜在的临床应用前景。

然而,长期 EPO 的生理性或病理性增多不可避免的后果之一是导致红细胞增多,多器官退化,缩短寿命,神经纤维退化,神经肌肉接头减少等^[20],另外 EPO 和 Epo-R 可能与肿瘤的生长、浸润和转移有关^[21-22],这是 EPO 临床应用中不容忽视的问题。

参 考 文 献

- [1] Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin[J]. Intern Med, 2004,43(8):649-59.
- [2] 王静,初桂兰. 促红细胞生成素的神经保护作用[J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册,2004,24(3):214-216.
WANG Jing, CHU Gui-lan. The protective effects of EPO on nerve tissues[J]. Foreign Med Sci Sect Pathophysiol Clin Med, 2004, 24(3):214-216.
- [3] Digicaylioglu M, Bichet S, Marti HH, et al. Localization of specific erythropoietin binding sites in defined areas of the mouse brain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995,92(9):3717-3720.
- [4] Poveshchenko AF, Filimonov PN, Abramov VV, et al. Expression of erythropoietin receptor mRNA in mouse brain hemispheres[J]. Tsitologia, 2001, 43(3):279-283.
- [5] Bernaudin M, Bellail A, Marti HH, et al. Neurons and astrocytes express EPO mRNA: oxygen-sensing mechanisms that involve the redox-state of the brain[J]. Glia, 2000,30(3):271-278.
- [6] Hoke A, Keswani S C. Neuroprotection in the PNS: erythropoietin and immunophilin ligands[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005,1053:491-501.
- [7] Adembri C, Bechi A, Meli E, et al. Erythropoietin attenuates post-traumatic injury in organotypic hippocampal slices[J]. J Neurotrauma, 2004,21(8):1103-1112.
- [8] Erbayraktar S, de Lanerolle N, de Lotbiniere A, et al. Carbamylated erythropoietin reduces radiosurgically-induced brain injury [J]. Mol Med, 2006,12(4-6):74-80.
- [9] Kilic E, Kilic U, Soliz J, et al. Brain-derived erythropoietin protects from focal cerebral ischemia by dual activation of ERK-1/-2 and Akt pathways[J]. FASEB J, 2005,19(14):2026-2028.
- [10] Sakanaka M, Wen T C, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998,95(8):4635-4640.
- [11] Sola A, Rogido M, Lee B H, et al. Erythropoietin after focal cerebral ischemia activates the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription signaling pathway and improves brain injury in postnatal day 7 rats[J]. Pediatr Res, 2005,57(4):481-487.
- [12] Marti H H. Erythropoietin and the hypoxic brain[J]. J Exp Biol, 2004,207(Pt 18):3233-3242.
- [13] Grasso G, Sfactoria A, Erbayraktar S, et al. Amelioration of spinal cord compressive injury by pharmacological preconditioning with erythropoietin and a nonerythropoietic erythropoietin derivative[J]. J Neurosurg Spine, 2006,4(4):310-318.
- [14] 陈应柱,顾永健,吴小梅. 刺五加皂甙对缺氧复氧性神经元损伤的保护作用[J]. 中国临床康复, 2004,8(31):6964-6965.
CHEN Ying-zhu, GU Yong-jian, WU Xiao-mei. Protective effect of acanthopanax senficus saponins on anoxia/reoxygenation injury of neuron[J]. Chin J Clin Rehabil, 2004,8(31):6964-6965.
- [15] Sola A, Wen T C, Hamrick S E, et al. Potential for protection and repair following injury to the developing brain: a role for erythropoietin? [J]. Pediatr Res, 2005,57(5 Pt 2):110R-117R.
- [16] Meloni BP, Tilbrook PA, Boulos S, et al. Erythropoietin preconditioning in neuronal cultures: signaling, protection from in vitro ischemia, and proteomic analysis [J]. J Neurosci Res, 2006,83(4):584-593.
- [17] Sattler M B, Merkler D, Maier K, et al. Neuroprotective effects and intracellular signaling pathways of erythropoietin in a rat model of multiple sclerosis [J]. Cell Death Differ, 2004,11(Suppl 2):S181-192.
- [18] Kilic E, Kilic U, Soliz J, et al. Brain-derived erythropoietin protects from focal cerebral ischemia by dual activation of ERK-1/-2 and Akt pathways[J]. FASEB J, 2005,19(14):2026-2028.
- [19] Sairanen T, Karjalainen-Lindsberg M L, Paetau A, et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke--a possible target of antiapoptotic treatments [J]. Brain, 2006,129(Pt 1):189-199.
- [20] Guglin M E, Koul D. Cardiovascular effects of erythropoietin: anemia and beyond[J]. Cardiol Rev, 2006,14(4):200-204.
- [21] Heinicke K, Baum O, Ogunshola O O, et al. Excessive erythrocytosis in adult mice overexpressing erythropoietin leads to hepatic, renal, neuronal, and muscular degeneration [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006,291(4):R947-956.
- [22] Yates C M, Patel A, Oakley K, et al. Erythropoietin in thyroid cancer[J]. J Endocrinol Invest, 2006,29(4):320-329.