

促红细胞生成素在自发性蛛网膜下腔出血中的治疗作用

潘广艳,王悦洋 综述 任光阳 审校

遵义医科大学附属医院,贵州 遵义 563000

【摘要】 蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH) 占所有脑血管意外的 6%~8%, 具有较高的致死率和致残率, 严重危害人类健康。虽然可以通过手术或血管内治疗得到有效控制, 但迟发性脑缺血却仍然有较高的发生率, 仍是蛛网膜下腔出血的主要并发症和致死原因。自促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO) 及其受体在中枢神经系统发现以来, 大量证据表明促红细胞生成素在脑中具有抗细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激、促进神经发生、促进脑血管生成、营养神经等作用, 它是作为一种保护因子存在于脑组织中的, 具有很大潜在的神经保护作用。

【关键词】 促红细胞生成素; 蛛网膜下腔出血; 神经系统; 脑损伤机制; 信号转导; 神经保护

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)01—0098—05

Therapeutic effect of erythropoietin on spontaneous subarachnoid hemorrhage. PAN Guang-yan, WANG Yue-feng, REN Guang-yang. The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Subarachnoid hemorrhage (SAH) accounts for 6% to 8% of all cerebrovascular accidents (CVA), with high mortality and disability rate, and seriously threaten human health. Although it can be effectively controlled by surgery or intravascular therapy, delayed cerebral ischemia still has a high incidence, which is still the main complication and cause of death of subarachnoid hemorrhage. Since erythropoietin (erythropoietin, EPO) and its receptors in the central nervous system have been found, many evidences have shown that erythropoietin has a series of functions, such as anti-apoptosis, anti-inflammatory, anti-oxidation stress, promoting neurogenesis and promoting cerebrovascular generated, nerve nutrition etc. It exists as a protective factor in the brain and has a big potential nerve protective effect.

【Key words】 Erythropoietin (EPO); Subarachnoid hemorrhage (SAH); Nervous system; Brain injury mechanism; Signal transduction; Neuroprotection

自发性蛛网膜下腔出血(spontaneous subarachnoid hemorrhage)是一种严重威胁人类健康的疾病, 发病后当即死亡率占 10%~15%。尽管治疗方面取得了一些进展, 但是仍然有 25% 的患者在发病后两周内死亡, 且有 20%~30% 的幸存者伴有严重的终身残疾、行为和认知障碍, 是一种严重致命的出血性脑卒中^[1-4], 给家庭及社会带来严重负担。迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)是蛛网膜下腔出血严重的并发症, 是 SAH 临床预后不良的决定性因素。其中脑血管痉挛是引起迟发性脑缺血的主要原因, 目前尚缺乏有效的治疗, 此外研究还表明微血管痉挛、微血栓、皮质扩散去极化和脑自动调节障碍也参与了 DCI^[5-9]。

众所周知, 促红细胞生成素可促进红细胞的生成, 随着促红细胞生成素(EPO)及其受体在中枢神经系统的发现以及其他研究表明, 发现 EPO 对神经系统有着很大潜在神经保护作用。研究者通过大量的研究证实 EPO 具有抗细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激、促进神经发生、促进血管生成、营养神经作用^[10], 还可以降低迟发性脑缺血发生率、预防脑血管痉挛、显著降低严重血管痉挛、预防再发脑梗塞以及降低自身调节受损的持续时间^[10]。EPO 是作为一种保护因素存在于脑组

织中的。

1 蛛网膜下腔出血损伤机制

蛛网膜下腔出血后引发的脑损伤按照时间的不同分为早期脑损伤和迟发性脑损伤。

1.1 早期脑损伤 是指发生在 72 h 内的脑损伤。蛛网膜下腔出血(SAH)发生后颅内压升高, 导致脑血流不足、脑灌注压降低^[11-12], 进而引起脑局部缺血、缺氧, 缺血缺氧引发脑毒性物质(如谷氨酸、红藻氨酸、血红素、氧自由基等)产生、释放及脑细胞毒性脑水肿, 颅内压升高更进一步加重脑缺血、缺氧, 从而造成神经元细胞及脑血管内皮细胞凋亡或坏死, 形成一个恶性循环。

1.2 迟发性脑损伤 是指脑出血后第一次 CT 等检查未发现脑损伤, 经过一段时间(数小时、数日或更久)后发现或在原无损伤的部位出现了新的脑损伤, 如脑血管痉挛、再出血、脑积水等。其中脑血管痉挛是最常见的迟发性脑损伤, 也是迟发性脑损伤最主要的原因。有研究表明, 脑血管痉挛引起的变化与蛛网膜下腔血凝块的厚度有关, 表明此过程开始于血液和血液分解产物释放到蛛网膜下腔^[13]。SAH 后血液进入到蛛网膜下腔, 红细胞裂解释放出的血红蛋白(Hemo-

通讯作者:任光阳,教授,主任医师,E-mail:mrgy@163.com

globin, Hb)及其降解产物,可导致 30%的患者脑血管狭窄和迟发性脑损伤^[14]。SAH 后 Hb、氧合血红蛋白(Oxyhemoglobin, OxyHb)进入到蛛网膜下腔, OxyHb 产生的活性氧(ROS)和血红蛋白可清除游离一氧化氮引起血管收缩^[15]。OxyHb 还会降低 K⁺通道的活化,导致细胞内钙离子激增而引发血管收缩^[15-16]。目前引起脑血管痉挛确切机制尚不明确统一,被认为是多种潜在机制共同作用,包括炎症因子、氧化应激、血管内皮细胞凋亡和坏死、一氧化氮产生减少、内皮素-1 增加、钙离子及扩散皮质去极化等^[17-22]。

2 促红细胞生成素在神经系统中的作用

胚胎直至妊娠晚期, EPO 是由肝脏产生的;此后逐渐过渡到由肾脏产生,并在出生后完成。在成年人中,肾脏是 EPO 产生的主要器官, 10%~15%是由肝脏和其他器官产生。继 EPO 及其受体在神经系统被发现后,其在神经系统中发挥的潜在保护作用越来越受到人们的关注,成为了近年来研究的热点。

2.1 EPO 的神经保护作用 研究发现 EPO 及其受体广泛存在于大脑中。大量体外及体内研究都表明 EPO 在神经保护方面发挥着多种保护作用,尤其在神经系统受损时。EPO 可以发挥多种作用来保护神经系统的完整性,如通过抗细胞凋亡、坏死保持血管完整性,增加 NO 的产生及释放降低血管痉挛的发生等。EPO 对各种脑损伤如局灶性脑缺血、新生儿缺氧缺血、短暂性脑缺血、创伤性脑损伤、蛛网膜下腔出血、脑出血、实验性自身免疫性脑脊髓炎等模型中都有抗细胞凋亡、减小缺血半暗带、抗炎、抗氧化等作用^[23]。

2.2 EPO 的临床效用 鉴于大量实验基础研究以及 EPO 在不同形式脑损伤中表现出的保护作用,研究者开始将 EPO 应用到临床患者来观察 EPO 对人类的神经保护作用。在 7 例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者中,连续 3 d 输注 30 000 IU EPO,发现脑组织氧张力明显超过基线,数小时内就看到了明显效果,其恢复大脑的自动调节能力和抗炎作用效果被视为可能的潜在保护作用^[24]。

3 促红细胞生成素在蛛网膜下腔出血中的信号转导及保护作用机制

蛛网膜下腔出血后引发脑内一系列神经保护通路激活。EPO 分子与促红细胞生成素(EPOR)结合,激活 EPOR 同源二聚体,使酪氨酸激酶-2 (janus tyrosine kinase-2, JAK-2)磷酸化后激活, JAK-2 激活后引起丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、信号转导和转录激活因子(STAT)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核因子(NF- κ B)、核因子- κ B 相关因子 2 (Nrf2)等二级信号活化,即 MAPK 转导途径、PI3K 转导途径、STAT 转导途径、NF- κ B 转导途径、Nrf2 通路的活化。

MAPK 通路激活后可对抗谷氨酸盐的毒性,减轻脑细胞毒性水肿,保护神经元^[25]。CHEN 等^[26]在蛛网膜下腔出血兔模型中发现, rhEPO 可激活基底动脉中 JAK2 和 STAT-3 通路,通过上调抗凋亡基因如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2)、B 细胞淋巴瘤/白血病-xL (Bcl-xL)等的表达来减少脑血管内皮细胞凋亡,并提出了 rhEPO 对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的治疗作用与其抑制内皮细胞凋亡有关。另已有研究表明小胶质细胞在炎症相关的神经损伤中起作用,小胶质细胞分为两型:M1 型小胶质细胞和 M2 型小胶质细胞。M1 型小胶质细胞增加促炎介质的分泌,这会损害轴突再生^[27];相反, M2 型小胶质细胞可介导神经保护功能并促进神经发生^[28-29]。WEI 等^[30]研究证明促红细胞生成素可通过 EPOR/JAK2-STAT3 途径调节 M1 型小胶质细胞向 M2 型小胶质细胞极化,减轻蛛网膜下腔出血后的炎症反应;此外他们在其研究中还发现 EPO 降低了促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-1 β)基因表达,并增加了体内或体外抗炎细胞因子(IL-4 和 IL-10)基因表达,增加了抗炎性细胞因子达到抗炎目的。EPO 是一种多效细胞因子,它可以预防许多脑血管疾病中的神经细胞凋亡^[31-32]。SAH 后 PI3K 磷酸化后,可激活下游 Akt, Akt-1 激活后通过稳定线粒体膜电位以及阻止线粒体中细胞色素 C 释放到细胞质,抑制了半胱氨酸蛋白酶(Caspases)家族激活,从而阻止了神经元细胞凋亡,提高了神经元的存活率^[33]。SAH 后血管痉挛是常见的并发症,并且是延迟性脑损伤的主要原因。NO 是体内调节血管舒张的重要体液因子,可缓解脑血管痉挛,其合成受内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的调节。EPO 可以通过调节内皮型一氧化氮合酶的表达来调节 NO 的产生,进而改善脑血管痉挛。尽管 EPO 和 NO 之间的确定性相互作用关系尚未被完全认识,但目前认为 EPO 通过激活蛋白激酶 B (Akt)致内皮细胞中 eNOS 的磷酸化使 NO 生成增加可能是 EPO 潜在治疗 SAH 后脑血管痉挛的重要机制^[34]。研究还表明在内皮祖细胞(EPCs)中, EPO 通过 eNOS 的 Akt 依赖性激活可促进大脑新血管形成^[35]。蛛网膜下腔出血后, NF- κ B 可在基底动脉中表达增加,增加炎症因子的释放, EPO 可以使其表达降低来减少促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-1 β)基因表达,从而降低炎症反应。以上这些转导途径及机制在蛛网膜下腔出血后并非分开单独起作用,而是几种途径及机制同时进行来维持神经系统的完整性。此外,有研究表明 Nrf2 在中枢神经系统(CNS)中表达,并且在炎症和脑损伤的反应中上调^[36],但 Nrf2 蛋白的上调通过激活 Nrf2-ARE 途径支持作用机制,从而减少氧化应激^[37]。SAH 的基础性研究表明 EPO 可通过调节 Nrf2/ARE 途径,调节细胞凋亡和氧化应激反应机制。

综上所述,SAH 后 EPO 的神经保护多而复杂,EPO 在 SAH 中对神经的保护作用机制如下:对抗细胞毒性、抑制神经细胞凋亡、调节内皮型一氧化氮合酶进而调节 NO 的产生、抗炎作用、抗氧化作用、促进神经发生及血管生成等。促红细胞生成素在蛛网膜下腔出血中通过多种作用机制交互作用共同保护中枢神经系统的完整性。此外还可能包括一些其他的潜在的保护作用机制,还有待进一步探索。

4 促红细胞生成素在蛛网膜下腔出血中的应用

BUEMI 等^[38]首次发布了 EPO 在 SAH 兔模型中的作用,他们发现腹腔注射 EPO 后可提高兔运动功能和存活率。之后研究发现全身大剂量应用 EPO 能够显著缓解大脑基底动脉血管收缩,改善临床神经功能结果,减少神经元坏死及凋亡,并能够降低 S-100 蛋白(脑脊液中脑损伤的标记物)水平。基于大量实验研究已证明的 EPO 神经保护作用和 SAH 脑损伤机制,研究者将 EPO 应用到 SAH 患者中。

2007 年 Springborg 及其合作者首次报道了关于 SAH 后患者应用 rHuEPO 的双盲临床试验^[39],73 例诊断为 SAH 的患者被随机分配到 EPO 治疗组[500 IU/(kg·d),连续 3 d]和对照组。6 个月后进行格拉斯哥预后评分,评估了继发性缺血的替代指标,即经颅多普勒(TCD)流速、症状性血管痉挛、脑代谢、颈静脉血氧饱和度、脑损伤生化标志物和血脑屏障完整性。但作者发现除了 EPO 治疗组的脑脊液(CSF)中 EPO 浓度增加外,两组间在统计学上并无显著的组间差异,也因此未得出任何有价值的结论,作者针对此将其归因于样本量有限,部分原因归结为患者依从性差。虽然这次临床实验未能得出想要的结果,但不能否定 EPO 对 SAH 患者潜在的神经保护作用。

后来 TSENG 等^[40]进行了第二个随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,评估了静脉应用 EPO 对 aSAH 的患者的潜在作用。80 例 aSAH 患者在 48 h 内随机接受安慰剂和 90 000 U EPO 治疗;应用经颅多普勒超声检查评估血管痉挛的发生率、持续时间、严重程度以及血管自动调节损害的持续时间,还记录了出院时和 6 个月时的 DIND 及相关结果;他们进行统计学分析发现 EPO 将严重血管痉挛的发生率从 27.5%降低到 7.5%,延迟性缺血性的发生率从 40.0%降低到 7.5%,通过观察到的 EPO 可降低血管痉挛的频率和严重程度以及缩短脑自动调节受损的时间这些临床结果,做出了 EPO 可以减轻继发于 SAH 后的脑缺血损害的发生这一结论假设。尽管存在一些局限性,例如病例数量少、促红细胞生成素剂量应用单一、单个中心、缺乏预定的 CT 扫描检查,但本研究在人类中证实了促红细胞生成素在动脉瘤性 SAH 后限制脑血管痉挛和缺血的潜在有益作用^[41],这和动物基础研究中观察到的结果是一致的。该研究为 EPO 未来应用治疗 SAH 患者潜在的脑保护作用提供了新的依据和证据。

5 小结

蛛网膜下腔出血是一种严重的神经系统疾病,其发病急,致残率致死率高。对于蛛网膜下腔出血的治疗根据患者病情可分为内科治疗和外科治疗,但内科治疗目前仍不乐观。大量的动物基础性研究及一些临床研究都表明了 EPO 对神经保护作用有很大潜能。SAH 后早期应用 EPO 可能通过抗细胞凋亡、抗氧化应激、抗细胞兴奋性毒性、抗炎等机制来发挥神经保护作用。这些机制在 SAH 后迟发性脑损伤中也继续发挥着作用。EPO 还可能通过调节脑血管的收缩程度来减轻脑血管痉挛严重情况,进而减轻继发于 SAH 后的脑缺血损害。此外,EPO 还在非神经系统中也发挥着保护作用,SAH 后除了神经系统并发症外,还有非神经系统并发症,以前的研究表明,SAH 可引起明显的肺水肿和肺炎^[42]。SAH 后肺水肿和肺炎的发展是 SAH 患者死亡率增加和神经功能不良的独立预测因素;ZHOU 等^[43]首次证明了 EPO 可以通过减轻肺部炎症和体内不稳定锌的积累,在 SAH 诱导的肺损伤中发挥肺保护作用。由此可以看出 EPO 在蛛网膜下腔出血诱导的神经系统并发症和非神经系统并发症中都有保护作用,但具体机制仍不清楚,还需进行大量的基础研究与临床研究。

关于 EPO 在蛛网膜下腔出血中的作用,大部分研究者都围绕 EPO 的保护作用来进行设计研究,至于 EPO 在蛛网膜下腔出血中潜在的副作用等还未可知。这也给 EPO 在临床中应用带来了警惕。在以往的 SAH 研究中,对于 EPO 的剂量的应用都较为单一,最大耐受剂量或最佳应用剂量尚未确定。SAH 发病急,诱导的并发症重,由并发症所致的残疾和死亡率较高。EPO 虽然可以通过多种现已知的可能机制来发挥保护作用,但 SAH 后多久应用 EPO 或者说在什么时间段应用 EPO 可以更好更佳地发挥 EPO 的潜在保护作用也还没有一个准确的定论。至今在研究中关于 EPO 给药途径无非静脉给药或皮下注射,哪种给药方式较佳,是否还存在其他给药途径,这也是需要研究的方面。而且无论在 SAH 动物模型中还是 SAH 临床研究中研究者都是单一应用 EPO,与其他药物联合应用,是否可以更大发挥 EPO 的潜在保护作用或降低其可能带来的副作用,也是目前面临的一个挑战。

目前尚缺乏 EPO 治疗 SAH 的远期疗效观察,这为 EPO 未来治疗 SAH 留下了许多的不确定。但是已有研究证明 EPO 可降低血管痉挛的频率、严重程度以及缩短脑自动调节受损的时间,而且 EPO 在 SAH 中现阶段所发挥的神经保护作用和非神经保护作用也得到了大家的认可,未来可以在应用 EPO 安全前提下,对 EPO 最佳耐受剂量、治疗时间窗、治疗持续时间、给药途径、联合用药、EPO 衍生物等方面进行更深的研究。此外,目前关于 EPO 应用于 SAH 的多数研究主要基于小规模研究,未来基础研究或临床研究还需要增加研究对象,来获得更有说服力的证据。

参考文献

- [1] SUN J, ZHANG Y, XU T, et al. Rhynchophylline attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2014, 45(6): 749-754.
- [2] AL-KHINDI T, MACDONALD RL, SCHWEIZER TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(8): e519-e536.
- [3] QUIGLEY MR, SALARY M. Defining survivorship after high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 2008, 69(3): 261-265.
- [4] PACE A, MITCHELL S, CASSELDEN E, et al. A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool [J]. *Brain*, 2018, 141(4): 1111-1121.
- [5] FRIEDRICH B, MÜLLER F, FEILER S, et al. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an *in vivo* microscopy study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(3): 447-455.
- [6] DREIER JP, FABRICIUS M, AYATA C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(5): 1595-1625.
- [7] ROWLAND MJ, HADJIPAVLOU G, KELLY M, et al. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 315-329.
- [8] MACDONALD RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(1): 44-58.
- [9] BUDOHOSKI KP, GUILFOYLE M, HELMY A, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(12): 1343-1353.
- [10] POPA-WAGNER A, GLAVAN DG, OLARU A, et al. Present status and future challenges of new therapeutic targets in preclinical models of stroke in aged animals with/without Comorbidities [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 356.
- [11] SCHMIDT JM, KO SB, HELBOK R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1351-1356.
- [12] HEUER GG, SMITH MJ, ELLIOTT JP, et al. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(3): 408-416.
- [13] PRZYBYCIEN-SZYMANSKA MM, ASHLEY WW JR. Biomarker discovery in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(7): 1453-1464.
- [14] VERGOUWEN MD, VERMEULEN M, VAN GIJN J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group [J]. *Stroke*, 2010, 41(10): 2391-2395.
- [15] NISHIZAWA S, LAHER I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15(1): 24-34.
- [16] JEWELL RP, SAUNDRY CM, BONEV AD, et al. Inhibition of Ca²⁺ sparks by oxyhemoglobin in rabbit cerebral arteries [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(2): 295-302.
- [17] MORI T, NAGATA K, TOWN T, et al. Intracisternal increase of superoxide anion production in a canine subarachnoid hemorrhage model [J]. *Stroke*, 2001, 32(3): 636-642.
- [18] MATZ PG, FUJIMURA M, CHAN PH. Subarachnoid hemolysate produces DNA fragmentation in a pattern similar to apoptosis in mouse brain [J]. *Brain Res*, 2000, 858(2): 312-319.
- [19] Ramesh SS, Prasanthi A, Bhat DI, et al. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2014, 5(Suppl 1): S22-S27.
- [20] CHENG YW, LI WJ, DOU XJ, et al. Role of endothelin 1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5229-5236.
- [21] CAN A, RUDY RF, CASTRO VM, et al. Low serum calcium and magnesium levels and rupture of intracranial aneurysms [J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1747-1750.
- [22] DREIER JP, WOITZIK J, FABRICIUS M, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3224-3237.
- [23] VELLY L, PELLEGRINI L, GUILLET B. Erythropoietin 2nd cerebral protection after acute injuries: A double-edged sword? [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(3): 445-459.
- [24] HELBOK R, SHAKER E, BEER R, et al. High dose erythropoietin increases brain tissue oxygen tension in severe vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *BMC Neurol*, 2012, 12(1): 32.
- [25] MORISHIDA E, MASUDA S, NAGAO M, et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons end erythropoietin prevents *in vitro* glutamate-induced neuronal death [J]. *Neuroscience*, 1997, 76(1): 105-116.
- [26] CHEN G, ZHANG S, SHI J, et al. Effects of recombinant human erythropoietin (rhEPO) on JAK2/STAT3 pathway and endothelial apoptosis in the rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage [J]. *Cytokine*, 2009, 45(3): 162-168.
- [27] DAVID S, KRONER A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(7): 388-399.
- [28] HAO Z, GARTON T, KEEP RF, et al. Microglia/Macrophage polarization after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(6): 407-409.
- [29] ZANIER ER, PISCHIUTTA F, RIGANTI L, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells drive protective M2 microglia polarization after brain trauma [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 679-695.
- [30] WEI S, LUO C, YU S, et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 342-352.
- [31] MA S, CHEN J, CHEN C, et al. Erythropoietin rescues memory impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion via the EPO-R/JAK2/STAT5/PI3K/Akt/GSK-3 β pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3290-3299.
- [32] Wang R, Zhao H, Li J, et al. Erythropoietin attenuates axonal injury after middle cerebral artery occlusion in mice [J]. *Neurol*, 2017, 39(6): 545-551.
- [33] KENNEDY SG, KANDEL ES, CROSS TK, et al. Akt/Protein kinase B inhibits cell death by preventing the release of cytochrome c from mitochondria [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(8): 5800-5810.
- [34] GENC S, KOROGLU TF, GENC K. Erythropoietin and the nervous system [J]. *Brain Res*, 2004, 1000(1-2): 19-31.
- [35] D'USCIO LV, KATUSIC ZS. Erythropoietin increases endothelial biosynthesis of tetrahydrobiopterin by activation of protein kinase B α /Akt1 [J]. *Hypertension*, 2008, 52(1): 93-99.
- [36] SANDBERG M, PATIL J, D'ANGELO B, et al. NRF2-regulation in

IL-34 在感染性疾病中的作用研究进展

赵方方 综述 贺仁忠 审校

遵义医科大学附属医院呼吸内科, 贵州 遵义 563003

【摘要】 白细胞介素-34 (IL-34)是近年来新发现的一种新型的细胞因子,其受体有巨噬细胞集落刺激因子-1受体、蛋白酪氨酸磷酸酶 ξ 受体以及多配体蛋白聚糖-1。目前,已知IL-34与集落刺激因子-1的生物学活性相似但不完全相同。研究发现其不仅在各种肿瘤与自身免疫性疾病的发生、发展中发挥重要作用,在细菌、真菌、病毒感染性疾病中也发挥重要作用。因此研究IL-34的各种感染性疾病的作用机制,有助于为各种感染性疾病治疗提供新的方向。此文就IL-34的在感染性疾病中的作用做一综述。

【关键词】 白细胞介素-34;感染性疾病;机制;受体;细胞因子

【中图分类号】 R63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0102-04

Advances in the role of IL-34 in infectious diseases. ZHAO Fang-fang, HE Ren-zhong. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Interleukin 34 (IL-34) is a novel cytokine that was identified in recent years, and its receptors include macrophage colony stimulating factor 1 receptor, receptor-like protein-tyrosine phosphatase (RPTP- ξ) and syndecan-1. At present, it is known that IL-34 and colony stimulating factor 1 have similar but not identical biological activities and play an important role in the occurrence and development of various tumors and autoimmune diseases. In addition, it has been found that IL-34 also plays a role in bacterial, fungal and viral infectious diseases. Therefore, studying the mechanism of IL-34 in various infectious diseases is conducive to providing new directions for the diagnosis and treatment of various infectious diseases. This article reviews the biological activity of IL-34 and its role in infectious diseases.

【Key words】 Interleukin-34 (IL-34); Infectious disease; Mechanism; Receptor; Cytokine

白细胞介素-34 (IL-34)是近年来新发现的一种与集落刺激因子-1的生物学活性相似但不完全相同的新型促炎细胞因子。近几年研究发现,IL-34参与感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病的发生、发展,对其检测,不仅可以协助诊断,对评估病情及疗效均具有一定临床价值。感染性疾病在临床工作中是常见的疾病之一,目前对某些特殊感染性疾病临床

中仍无特效药物治疗,因此需对其发病机制深入研究,为疾病治疗提供扎实的理论基础和靶点治疗提供新的方向。本文就从IL-34的各种感染性疾病的作用机制做一探讨。

1 IL-34的概述

1.1 IL-34的基本结构 IL-34由单核巨噬细胞系统、上皮细胞、成纤维细胞等分泌,并于心脏、脑肺、肝脾

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合支撑[2019]2804号)

通讯作者:贺仁忠,副主任医师,硕士,研究生导师,E-mail:renzhonghe914@163.com

brain health and disease: implication of cerebral inflammation [J]. Neuropharmacology, 2014, 79: 298-306.

[37] ZHANG J, ZHU Y, ZHOU D, et al. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway [J]. Cytokine, 2010, 52(3): 252-257.

[38] BUEMI M, GRASSO G, CORICA F, et al. *In vivo* evidence that erythropoietin in has a neuroprotective effect during subarachnoid hemorrhage [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 392(1-2): 31-34.

[39] SPRINGBORG JB, MOLLER C, GIDEON P, et al. Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial [J]. Acta Neurochir, 2007, 149(11): 1089-1101.

[40] TSENG MY, HUTCHINSON PJ, RICHARDS HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits fol-

lowing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical article [J]. Neurosurg, 2009, 111(1): 171-180.

[41] GRASSO G, TOMASELLO F. Erythropoietin for subarachnoid hemorrhage: Is there a reason for hope? [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 46-48.

[42] COBELENS PM, TIEBOSCH IA, DIJKHUIZEN RM, et al. Interferon- β attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Crit Care, 2010, 14: R157.

[43] ZHOU Y, ZHAO X, TANG Y, et al. Erythropoietin inhibits the increase of pulmonary labile zinc and the expression of inflammatory mediators following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Neurocrit Care, 2016, 24(3): 472-480.

(收稿日期:2019-09-04)