

- tion is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. *J Neurochem*, 2010, 112 (5): 1147-1155.
- [10] Staal JA, Vickers JC. Selective vulnerability of non-myelinated axons to stretch injury in an in vitro co-culture system. *J Neurotrauma*, 2011, 28 (5): 841-847.
- [11] Greer JE, Povlishock JT, Jacobs KM. Electrophysiological abnormalities in both axotomized and nonaxotomized pyramidal neurons following mild traumatic brain injury. *J Neurosci*, 2012, 32 (19): 6682-6687.
- [12] Duhaime AC, Gean AD, Haacke EM, et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91 (11): 1661-1666.
- [13] MacDonald CL, Johnson AM, Cooper D, et al. Detection of blast-related traumatic brain injury in U. S. military personnel. *N Engl J Med*, 2011, 364 (22): 2091-2100.
- [14] Baker AJ, Phan N, Moulton RJ, et al. Attenuation of the electrophysiological function of the corpus callosum after fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma*, 2002, 19 (5): 587-599.
- [15] Reeves TM, Smith TL, Williamson JC, et al. Unmyelinated axons show selective rostrocaudal pathology in the corpus callosum after traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71 (3): 198-210.
- [16] Kasahara M, Menon DK, Salmond CH, et al. Traumatic brain injury alters the functional brain network mediating working memory. *Brain Inj*, 2011, 25 (12): 1170-1187.
- [17] Berger RP, Beers SR, Papa L, et al. Pediatric TBI CDE Biospecimens and Biomarkers Workgroup. Common data elements for pediatric traumatic brain injury: recommendations from the biospecimens and biomarkers workgroup. *J Neurotrauma*, 2012, 29 (4): 672-677.
- [18] Mondello S, Robicsek SA, Gabrielli A, et al. alphaII-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma*, 2010, 27 (7): 1203-1213.
- [19] Siman R, Toraskar N, Dang A, et al. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, 2009, 26 (11): 1867-1877.
- [20] Thurmond VA, Hicks R, Gleason T, et al. Advancing integrated research in psychological health and traumatic brain injury: common data elements. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91 (11): 1633-1636.

## 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在缺血缺氧脑损伤中的作用研究进展

胡强 综述 陈高\* 审校

浙江大学医学院附属第二医院神经外科,浙江 杭州 310009

**摘要:**缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是细胞适应低氧环境过程中调节基因表达和恢复内环境平衡的一种重要的转录调控因子。当大脑处于缺血缺氧脑损伤时,一系列基因被激活以改善能量代谢障碍、恢复脑血流动力学、促进或抑制细胞凋亡和诱导自噬激活等。近年来研究显示 HIF-1 $\alpha$ 可激活促红细胞生成素、血管内皮生长因子、肿瘤抑制基因 p53 和 BNIP3 等基因,在缺血缺氧脑损伤发生、发展过程中发挥重要的作用。深入研究 HIF-1 $\alpha$ 及其相关基因在缺血缺氧脑损伤的作用及机制,可能为缺血缺氧脑损伤的理论研究和临床治疗提供新的思路。

**关键词:**缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;缺血;缺氧;脑损伤

1988年首次在人类肝癌细胞中发现 HIF-1 $\alpha$ 蛋白是一种调节靶基因的重要转录因子,神经科研究者对其在缺血缺氧脑损伤中作用的研究从未间断过。

目前发现 HIF-1 $\alpha$ 下游基因超过100种,动脉内膜细胞中有超过2%的人类基因由 HIF-1 $\alpha$ 直接或者间接调控。近年来研究者发现 HIF-1 $\alpha$ 及其

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81171094);卫生部科研基金资助项目(WKJ2009-2-025)

**收稿日期:**2013-04-11;**修回日期:**2013-06-25

**作者简介:**胡强(1985-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病发病机制研究。

**通讯作者:**陈高(1963-),男,博士,博士生导师,主任医师,主要从事脑血管疾病、脑肿瘤、颅脑外伤及外周神经损伤等诊断与治疗及脑血管疾病的基础和临床研究。

相关基因在缺血缺氧脑损伤中与能量代谢障碍改善,血流动力学恢复和神经元的凋亡、坏死及自噬激活等病理生理变化密切相关。

## 1 HIF-1 $\alpha$ 结构

HIF-1 $\alpha$  为 HIF-1 所特有的亚基,通常在低氧环境中存在,相对分子量 120 kD,其编码基因位于人类第 14 号染色体 q21-24 区, cDNA 全长约 3.7 kb,编码 826 个氨基酸。HIF-1 $\alpha$  的主要结构特征:N 端有一个 bHLH 区和一个保守的 PAS 区,主要介导 HIF-1 $\alpha$  与其靶基因上特异 DNA 的结合;C 端有两个反式激活结构域(TAD),主要参与转录激活;N 端和 C 端之间是一个与胞内 HIF-1 $\alpha$  快速降解密切相关的氧依赖降解区(ODD)。

## 2 HIF-1 $\alpha$ 代谢调节

HIF-1 $\alpha$  蛋白半衰期很短(不到 5 min),由氧浓度严格调控。研究显示脯氨酸羟化酶(PHD)可将 ODD 区的 402 和 564 位脯氨酸残基羟化,增强 HIF-1 $\alpha$  与希佩尔-林道病肿瘤抑制蛋白(pVHL)的亲合力,pVHL 能够与 E3 泛素化连接酶相互识别从而促进 HIF-1 $\alpha$  蛋白泛素化降解<sup>[1]</sup>。HIF-1 $\alpha$  抑制因子(FIH-1)对于逃脱 PHDs/pVHL 蛋白酶降解途径的 HIF-1 $\alpha$  发挥二级负向调控作用。FIH-1 为天冬氨酸羟化酶,可将 C 端的 TAD 区(C-TAD)内的 803 位天冬氨酸残基羟化,从而阻断转录辅因子(p300)与 C-TAD 结合,抑制 HIF-1 $\alpha$  的转录活性<sup>[2]</sup>。PHD 和 FIH-1 分别从蛋白降解和基因转录两个方面负向调节 HIF-1 $\alpha$ 。低氧通过对 HIF-1 $\alpha$  氧依赖的 PHD 和 FIH-1 羟化活性作用的抑制,分别阻断 PHD-HIF-1 $\alpha$ -pVHL 和促进 p300 结合 C-TAD 两条通路,促使 HIF-1 $\alpha$  蛋白降解减少和转录活性增加。

在常氧条件下,铁离子螯合剂、钴、镍等也能阻断 PHD 和 FIH-1,增加 HIF-1 $\alpha$  蛋白含量。另外机械应激、一些生长因子和细胞因子,如胰岛素样生长因子、表皮生长因子等和白细胞介素-1 等可通过相关信号转导途径刺激 HIF-1 $\alpha$  在常氧条件下表达。近年来,研究者发现 miRNA 可以作为 HIF-1 $\alpha$  的调节因子,在转录后水平调节 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[3]</sup>。

## 3 HIF-1 $\alpha$ 在缺血缺氧脑损伤中的作用及相关机制

### 3.1 HIF-1 $\alpha$ 和促红细胞生成素

缺血缺氧反应中,由于参与调节红细胞生成的基因表达促使机体红细胞运输氧的能力增加。红细胞生成需要促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的作用,低氧是 EPO 表达的重要因素。动物

缺血缺氧模型研究显示 EPO 具有神经元保护,同时促进缺血缺氧后血管的重建,有利于神经功能改善<sup>[4]</sup>。大量研究报道 HIF-1 $\alpha$  在 EPO 的转录调控方面发挥重要作用<sup>[5]</sup>。动物模型研究显示 HIF-1 $\alpha$  抑制剂 3-(5'-羟甲基-2'-呋喃基)-1-甲苯(YC-1)抑制 HIF-1 $\alpha$  及其下游 EPO 等表达,加重脑梗塞和神经功能缺损<sup>[6,7]</sup>。同时最近研究指出丙酮酸盐通过激活神经元和胶质细胞中 HIF-1 $\alpha$ -EPO 信号途径对缺血再灌注脑损伤起保护作用<sup>[8]</sup>。EPO 受体普遍表达于神经元、血管内皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞等脑组织细胞中。体外培养血管内皮细胞缺氧时 EPO 受体是由 HIF-1 $\alpha$  调节<sup>[9]</sup>, HIF-1 $\alpha$  通过调节脑组织细胞 EPO 受体从而利于 EPO 发挥神经保护作用。虽然多数证据支持 EPO 的转录活性受 HIF-1 $\alpha$  调节<sup>[5]</sup>,但是最近有报道指出低氧条件下脑组织中 EPO 主要由 HIF-2 $\alpha$  诱导产生,因此缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$  对 EPO 调控及其机制还值得进一步研究。

### 3.2 HIF-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子

缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达过程中发挥重要作用,研究证实 VEGF 增强子上存在与 HIF-1 $\alpha$  的结合位点。缺氧时 HIF-1 $\alpha$  在细胞核内与 HIF-1 $\beta$  聚合成 HIF-1, HIF-1 与 VEGF 基因增强子结合介导 VEGF 的转录激活,促进 VEGF 转录和表达,并增强其 mRNA 的稳定性。VEGF 作用于血管内皮细胞表面的相应受体,从而激活相关的缺血缺氧转导通路,促进新生血管生成。研究显示轻中度缺氧时,VEGF 上调促进细胞的存活<sup>[10]</sup>;重度缺氧时,VEGF 高表达促使血管通透性增加从而加重血脑屏障破坏<sup>[11]</sup>。同时 Zhang 等<sup>[11]</sup>在大鼠脑缺血模型中发现 VEGF 在缺血不同区域发挥的作用不同。大鼠大脑局部缺血 2~6 h 时,VEGF 主要表达于缺血中心区和半暗带的星形胶质细胞,VEGF 与其受体相互作用加重血脑屏障破坏和脑水肿;而在缺血 2~28 d 时 VEGF 在缺血周边带升高,同时与其受体结合调节新血管重建。Yan 等<sup>[6]</sup>大鼠局灶性脑缺血模型中研究发现 YC-1 抑制 HIF-1 $\alpha$  进而减少了 VEGF 表达,减轻了血脑屏障破坏和脑水肿。由此,个性化干预(促进或抑制) HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 以治疗缺血缺氧脑损伤可能成为临床策略之一。

### 3.3 HIF-1 $\alpha$ 和凋亡

HIF-1 $\alpha$  参与了缺血缺氧脑损伤中的神经元凋

亡 (apoptosis)。HIF-1 $\alpha$  可能通过两条途径诱导凋亡,其一:HIF-1 $\alpha$  增加 p53 稳定性促进缺氧诱导的神经元凋亡<sup>[12]</sup>。体外研究缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  能加强 p53 稳定性,抑制 p53 的泛素化,阻断细胞核输出 p53,导致凋亡相关基因的大量表达。其二:HIF-1 $\alpha$  表达上调能诱导 BNIP3 表达从而促进神经元凋亡<sup>[13]</sup>。然而研究表明大鼠皮层神经元中度缺氧早期 HIF-1 $\alpha$  的表达具有神经保护作用<sup>[14]</sup>,同时。另一项大鼠脑缺血模型和神经元体外培养的研究提示在缺血缺氧早期 HIF-1 $\alpha$  的表达诱导神经元凋亡,而晚期 HIF-1 $\alpha$  的上调是抑制神经元凋亡<sup>[15]</sup>。目前 HIF-1 $\alpha$  具体的抗凋亡机制还不太清楚,推测持续表达的 HIF-1 $\alpha$  抑制凋亡作用在慢性缺氧时可能与表达增加的抗凋亡因子 EPO 有关,而在急性缺氧时可能与其增强厌氧代谢能力相关。

缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$  促进和抑制凋亡的双重作用之间的联系及相关机制有待于进一步研究。目前研究表明新生小鼠大脑中 HIF-1 $\alpha$  的促进或抑制凋亡作用依赖于缺氧的严重程度<sup>[16]</sup>。在轻度缺氧时 p53 浓度低, HIF-1 $\alpha$  磷酸化并且与 HIF-1 $\beta$  结合成二聚体,导致如 EPO 等抗凋亡基因转录激活;而持续的或严重的缺氧促使 HIF-1 $\alpha$  脱磷酸化, p53 升高,促进有关凋亡基因的激活表达,从而导致神经元凋亡。另一项小鼠局灶性缺血脑损伤模型研究显示在大脑缺血后 HIF-1 $\alpha$  激活呈两个时相的变化:第一时相为缺血 24 h 内 HIF-1 $\alpha$  及大部分抗凋亡基因升高,第二时相为缺血 2 ~ 8 d, HIF-1 $\alpha$  被再次激活同时大部分促凋亡基因被诱导表达<sup>[17]</sup>。

### 3.4 HIF-1 $\alpha$ 和坏死

缺血缺氧脑损伤中,神经元一般经过凋亡 (apoptosis)、坏死 (necrosis) 及自噬 (autophagy) 三条途径发生细胞死亡。坏死是一种早期、快速的死亡途径。大鼠缺血模型研究中发现神经元坏死主要发生在缺血中心区,而神经元凋亡主要发生在轻度缺血区。当神经元发生缺氧时,胞外和内质网钙离子内流致胞浆内钙离子浓度增加,激活钙蛋白酶等细胞坏死相关蛋白<sup>[18]</sup>。研究发现,钙蛋白酶在大鼠脑缺血缺氧后 30 min 显著性升高。缺氧条件下,肿瘤细胞内激活的钙蛋白酶参与了 HIF-1 $\alpha$  的降解<sup>[19]</sup>。细胞内钙离子浓度升高及钙蛋白酶途径激活导致 PHD 活性被抑制,从而促进 HIF-1 $\alpha$  降解过程。然而有研究显示在缺氧时经动脉 I 型细胞中胞浆内钙离子浓度增加激活 HIF-1 $\alpha$  转录<sup>[20]</sup>。同

时 Nanduri 等<sup>[21]</sup>发现嗜铬细胞瘤细胞间断缺氧时上调的钙调蛋白并不能促使 HIF-1 $\alpha$  降解。体外研究显示,缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  稳定性增加促使细胞坏死<sup>[22]</sup>。目前这些有关细胞坏死和 HIF-1 $\alpha$  之间关系的研究多数是肿瘤细胞的研究发现,缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$  与神经元坏死之间关系的报道不多。

### 3.5 HIF-1 $\alpha$ 和自噬

自噬 (autophagy) 是溶酶体对细胞自身结构的吞噬降解,是普遍存在于真核细胞中的一种现象。在生理状态下,自噬在清除衰老细胞器和异常蛋白等潜在有害物质以及蛋白等能源物质降解/再循环中发挥重要作用。然而在病理条件下,自噬可被过度激活引起自噬性细胞死亡 (II 型细胞程序性死亡)。大量研究显示缺血缺氧脑损伤中自噬被激活<sup>[23-25]</sup>。近年来,研究认为缺血缺氧脑损伤中自噬激活可能与 HIF-1 $\alpha$  表达上调有关。BNIP3 是 HIF-1 $\alpha$  的重要靶基因之一,缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$  表达水平增高能够促进 BNIP3 转录和蛋白表达<sup>[13]</sup>, BNIP3 和 beclin-1 竞争结合 bcl-2,游离的 beclin-1 是自噬激活的重要蛋白。Bellot 等<sup>[26]</sup>体外研究显示通过 siRNA 干扰 BNIP3 和 BNIP3L 后,缺氧后上调的 HIF-1 $\alpha$  几乎不能诱导自噬激活,提示 BNIP3 和 BNIP3L 处于缺氧后 HIF-1 $\alpha$  激活自噬的重要环节。大鼠脑缺血模型中 2-甲氧基雌二醇 (2ME2) 通过抑制 HIF-1 $\alpha$  进而下调 BNIP3 表达,从而减少缺血后自噬的激活<sup>[27]</sup>。因此,缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$  上调导致靶基因 BNIP3 大量表达可能是自噬激活的一条途径。同时研究显示在缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  能够加强 p53 稳定性,减少 p53 降解<sup>[12]</sup>。体外研究显示抑制 p53 活性可以减少肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 诱导的自噬激活<sup>[28]</sup>。动物模型研究表明 p53 是通过诱导自噬激活和细胞凋亡两条途径参与兴奋性毒素导致的神经元死亡<sup>[29]</sup>。缺血缺氧脑损伤后大量表达的 HIF-1 $\alpha$  增强 p53 稳定性可能是缺血缺氧脑损伤中自噬激活另一重要途径。另有研究指出软骨细胞内低氧条件下高表达的 HIF-1 $\alpha$  介导腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化激活,活化的 AMPK 抑制 mTOR (mammalian target of rapamycin) 活性,由于 mTOR 是自噬激活的一种重要抑制剂,从而促进自噬激活<sup>[30]</sup>,目前此研究在缺血缺氧脑损伤中还没有得到证实。

## 4 问题与展望

总之, HIF-1 $\alpha$  在缺血缺氧脑损伤中的研究尚

未深入,很多方面仍未得到直接证据,目前还存在较大争议。例如,有关 HIF-1 $\alpha$  在缺血缺氧脑损伤中发挥促进或抑制凋亡的影响因素值得深入研究。随着自噬逐渐成为缺血缺氧脑损伤研究的一个热点,有关自噬激活机制及与 HIF-1 $\alpha$  的关系的研究还值得进一步探讨。缺血缺氧脑损伤中 HIF-1 $\alpha$ 、凋亡和自噬激活,三者之间的关系目前还不完全清楚。

HIF-1 $\alpha$  作为细胞适应低氧环境的关键性转录因子,其在缺血缺氧脑损伤发生、发展过程中发挥着重要的作用。随着对 HIF-1 $\alpha$  及其相关基因研究的深入,其在缺血缺氧脑损伤中与神经元凋亡、坏死和自噬激活之间关系及机制将更加明确,同时 HIF-1 $\alpha$  有可能成为治疗缺血缺氧脑损伤中一个重要的靶点,为神经科医生研究和治疗缺血缺氧性脑损伤提供一种新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Tian YM, Mole DR, Ratcliffe PJ, et al. Characterization of different isoforms of the HIF prolyl hydroxylase PHD1 generated by alternative initiation. *Biochem J*, 2006, 397(1): 179-186.
- [2] Berra E, Benizri E, Ginouves A, et al. HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1 $\alpha$  in normoxia. *EMBO J*, 2003, 22(16): 4082-4090.
- [3] Cha ST, Chen PS, Johansson G, et al. MicroRNA-519c suppresses hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression and tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2675-2685.
- [4] van der Kooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A, et al. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev*, 2008, 59(1): 22-33.
- [5] Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*, 2005, 105(2): 659-669.
- [6] Yan J, Zhou B, Taheri S, et al. Differential effects of HIF-1 inhibition by YC-1 on the overall outcome and blood-brain barrier damage in a rat model of ischemic stroke. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27798.
- [7] Dong Y, Li Y, Feng D, et al. Protective effect of HIF-1 $\alpha$  against hippocampal apoptosis and cognitive dysfunction in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*, 2013, 1517: 114-121.
- [8] Kumral A, Tuzun F, Tugyan K, et al. Role of epigenetic regulatory mechanisms in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Early Hum Dev*, 2013, 89(3): 165-173.
- [9] Yeo EJ, Cho YS, Kim MS, et al. Contribution of HIF-1 $\alpha$  or HIF-2 $\alpha$  to erythropoietin expression: in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation. *Ann Hematol*, 2008, 87(1): 11-17.
- [10] Yao SY, Soutto M, Sriram S. Preconditioning with cobalt chloride or desferrioxamine protects oligodendrocyte cell line (MO3.13) from tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated cell death. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11): 2403-2413.
- [11] Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, et al. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(4): 379-392.
- [12] Halterman MW, Miller CC, Federoff HJ. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  mediates hypoxia-induced delayed neuronal death that involves p53. *J Neurosci*, 1999, 19(16): 6818-6824.
- [13] Chen C, Hu Q, Yan J, et al. Multiple effects of 2ME2 and D609 on the cortical expression of HIF-1 $\alpha$  and apoptotic genes in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model. *J Neurochem*, 2007, 102(6): 1831-1841.
- [14] Lopez-Hernandez B, Posadas I, Podlesniy P, et al. HIF-1 $\alpha$  is neuroprotective during the early phases of mild hypoxia in rat cortical neurons. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 543-554.
- [15] Yeh SH, Ou LC, Gean PW, et al. Selective inhibition of early—but not late—expressed HIF-1 $\alpha$  is neuroprotective in rats after focal ischemic brain damage. *Brain Pathol*, 2011, 21(3): 249-262.
- [16] Chen W, Ostrowski RP, Obenaus A, et al. Prodeath or pro-survival: two facets of hypoxia inducible factor-1 in perinatal brain injury. *Exp Neurol*, 2009, 216(1): 7-15.
- [17] Baranova O, Miranda LF, Pichiule P, et al. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6320-6332.
- [18] Liu J, Liu MC, Wang KK. Calpain in the CNS: from synaptic function to neurotoxicity. *Sci Signal*, 2008, 1(14): re1.
- [19] Zhou J, Kohl R, Herr B, et al. Calpain mediates a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4): 1549-1558.
- [20] Hui AS, Bauer AL, Striet JB, et al. Calcium signaling stimulates translation of HIF- $\alpha$  during hypoxia. *FASEB J*, 2006, 20(3): 466-475.
- [21] Nanduri J, Wang N, Yuan G, et al. Intermittent hypoxia degrades HIF-2 $\alpha$  via calpains resulting in oxidative stress: implications for recurrent apnea-induced morbidities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(4): 1199-1204.

- [22] Ginouves A, Ilc K, Macias N, et al. PHDs overactivation during chronic hypoxia "desensitizes" HIF $\alpha$  and protects cells from necrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(12): 4745-4750.
- [23] Smith CM, Chen Y, Sullivan ML, et al. Autophagy in acute brain injury: feast, famine, or folly? *Neurobiol Dis*, 2011, 43(1): 52-59.
- [24] Balduini W, Carloni S, Buonocore G. Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 Suppl 1(30-34).
- [25] Xu M, Zhang HL. Death and survival of neuronal and astrocytic cells in ischemic brain injury: a role of autophagy. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(9): 1089-1099.
- [26] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2570-2581.
- [27] Xin XY, Pan J, Wang XQ, et al. 2-methoxyestradiol attenuates autophagy activation after global ischemia. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(4): 631-638.
- [28] Cheng Y, Qiu F, Tashiro S, et al. ERK and JNK mediate TNF $\alpha$ -induced p53 activation in apoptotic and autophagic L929 cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(3): 483-488.
- [29] Wang Y, Dong XX, Cao Y, et al. p53 induction contributes to excitotoxic neuronal death in rat striatum through apoptotic and autophagic mechanisms. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(12): 2258-2270.
- [30] Bohensky J, Leshinsky S, Srinivas V, et al. Chondrocyte autophagy is stimulated by HIF-1 dependent AMPK activation and mTOR suppression. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(4): 633-642.

## Tarlov 囊肿的文献回顾

王良斌 综述 杨福兵 审校

泸州医学院附属医院神经外科,四川 泸州 646000

**摘要:**半个多世纪以来,关于 Tarlov 囊肿的机制、分类、临床表现和治疗方法的研究和探索积累了丰富的经验,却也存在很大的争议,本文对近年来这些方面的进展作一回顾,以期对 Tarlov 囊肿治疗提供新的思路,作者认为对于没有症状的 Tarlov 囊肿患者建议保守治疗和临床观察,充盈缺损和囊肿大于 1.5 cm 伴有神经功能障碍行手术治疗,且显微手术是首选。

**关键词:**Tarlov 囊肿; 髓管; 囊肿

### 1 引言

髓管囊肿是一种发生于髓管神经根的囊肿,又称 Tarlov 囊肿,还被称为神经周围囊肿、神经根憩室、脊膜囊肿、蛛网膜囊肿和蛛网膜憩室等,其特征是在囊肿壁内有神经纤维的存在或其囊腔内本身即存在有神经纤维组织,最常见于骶骨部, Tarlov<sup>[1]</sup> 在 30 具尸体解剖研究终丝中偶然发现并首次报道。Tarlov 囊肿的患病率估计在成人人口的 1%~4.6%,其中 70% 的没有症状,只有 13% 是有症状的<sup>[2,3]</sup>。囊肿个数可多发,并向周围神经扩张,侵犯邻近的神经根,导致骨质侵蚀或骶骨骨折。半个多世纪以来,关于 Tarlov 囊肿的机制、分类、临床

表现和治疗方法的研究和探索积累了丰富的经验,本文拟就这方面的进展作一回顾。

### 2 发病机制

现在有许多假设的理论来阐述 Tarlov 囊肿的发病机制, Tarlov 囊肿的发病机制目前争议较大。

#### 2.1 创伤因素

Tarlov 提出缺血性变性、炎症、或是蛛网膜下腔出血浸润或外伤原因可能导致囊肿的形成;外伤所致的蛛网膜下腔出血,使得红细胞在此的积聚,引起神经束膜和神经外膜静脉回流阻碍,进而这些静脉的破裂致囊肿的形成和扩张<sup>[4]</sup>。Tarlov 在某些囊壁及邻近组织发现有炎症细胞,进而他推测这些囊

收稿日期:2013-03-14;修回日期:2013-06-15

作者简介:王良斌(1987-),男,研究生,主要从事椎管肿瘤的研究