

- [2] Gelfo F, Petrosini L, Graziano A, et al. Cortical metabolic deficits in a rat model of cholinergic basal forebrain degeneration. *J Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2114-2123.
- [3] Hardenacke K, Shubina E, Buhle CP, et al. Deep brain stimulation as a tool for improving cognitive functioning in Alzheimer's dementia: a systematic review. *Front Biosci*, 2013, 4(159): 1-11.
- [4] Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(3): 353-360.
- [5] Liu AK, Chang RC, Pearce RK, et al. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(4): 527-540.
- [6] Gilmore ML, Erickson JD, Varogui H, et al. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 1999, 411(4): 693-704.
- [7] Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, et al. Stimulate or degenerate: deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in Alzheimer dementia. *World Neurosurg*, 2013, 80(3): 35-43.
- [8] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia? *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10): 2676-2688.
- [9] Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 2015, 517(7534): 284-292.
- [10] Pepeu G, Giovannini MG, Bracco L. Effect of cholinesterase inhibitors on attention. *Chem Biol Interact*, 2013, 203(1): 361-364.
- [11] 李琳, 乔健天. 毁损 Meynert 基底核造成的大脑皮质及海马 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的增加: 行为学和形态学研究. *神经解剖学杂志*, 1999, 15(1): 4-10.
- [12] 崔卫刚, 陶晶, 任铭新. 慢性酒精中毒大鼠学习记忆及 Meynert 基底核胆碱能神经元的变化. *四川解剖学杂志*, 2006, 14(3): 14-16.
- [13] Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, 13(6): 696-706.
- [14] Hotta H, Kagitani F, Kondo M, et al. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats. *Neurosci Res*, 2009, 63(2): 122-128.
- [15] Montero-Pastor A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, et al. Effects of electrical stimulation of the nucleus basalis on two-way active avoidance acquisition, retention, and retrieval. *Behav Brain Res*, 2004, 154(1): 41-54.
- [16] Boix-Trelis N, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, et al. Effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on a socially transmitted food preference and c-Fos expression. *Learn Mem*, 2006, 13(6): 783-793.
- [17] Barnikol TT, Pawelczyk NBA, Barnikol UB, et al. Changes in apraxia after deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in a patient with Parkinson's dementia syndrome. *Wiley InterScience*, 2010, 25(10): 1519-1520.
- [18] Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, et al. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 781-785.
- [19] Salma A, Vasilakis M, Tracy PT. Deep Brain Stimulation for Cognitive Disorders: Insights into Targeting Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer Dementia. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): e4-e5.

促红细胞生成素及其衍生物经鼻给药发挥神经保护作用研究进展

赵嘉欣 综述 吴海琴 审校

西安交通大学第二附属医院神经内科 陕西省西安市 710004

摘要: 近年来,促红细胞生成素(EPO)除了在治疗贫血过程中的促红细胞生成作用,其神经保护作用在大量实验中被发现及证实。但是 EPO 属于生物大分子,难以通过血脑屏障(BBB),经腹腔、静脉及皮下注射 EPO 时产生的促红细胞生

基金项目:国家自然科学基金(81170300)

收稿日期:2015-04-22;修回日期:2015-08-10

作者简介:赵嘉欣(1992-),女,硕士在读,从事神经系统衰老研究。E-mail: zjxpyl@163.com。

通讯作者:吴海琴(1960-),女,主任医师,教授,研究生导师,从事脑血管疾病及神经系统衰老研究。E-mail: whq60@163.com。

成作用增加了血栓形成的风险,这些因素制约了 EPO 神经保护作用的进一步研究及临床应用。EPO 衍生物的开发和利用为 EPO 应用提供了新思路,而经鼻腔给药方式因其生物利用度高、损伤性小、不良反应少的特点,成为 EPO 发挥神经保护作用最具前途的方式之一。

关键词:促红细胞生成素;神经保护;促红细胞生成素衍生物;鼻腔给药

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是由 165 个氨基酸组成的分子量为 30.4 KDa 的糖蛋白激素,在成人主要由肾脏产生,在缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)的作用下可大量分泌进而促进红细胞生成,被广泛应用于临床上贫血的治疗并取得良好效果。近年来,EPO 及其功能受体(EPOR)在许多非造血细胞系中被发现,如上皮细胞、肾小球内膜细胞、心肌和平滑肌纤维细胞以及神经细胞,提示 EPO 除了促进红细胞生成功能外,在其他组织器官中尚有多种功能,神经保护功能是研究最多的功能之一。

1 EPO 的神经保护作用及其机制

自从 Sakanaka 等^[1]第一次在脑缺血大鼠模型上经侧脑室给予外源性的 EPO 并证实其作用后,EPO 的神经保护作用逐渐被认识并重视。Minnerup 等^[2]在对 16 篇 EPO 在脑缺血动物模型的作用所作的 Meta 分析中表明,EPO 可以使脑梗死体积平均降低 32%,肢体功能缺损降低 38%,神经功能评分约改善 37%。近期 Ratilal 等^[3]研究发现在建立大鼠中动脉结扎致脑缺血模型前 60 min 给予重组人促红细胞生成素(rhEPO)即可明显减少大脑梗死体积,减轻脑水肿并改善神经功能。Hellewell 等^[4]在颅脑创伤模型给予 EPO 后显著改善了大鼠的感觉运动及认知功能。此外,EPO 还对多种神经疾病如帕金森病、癫痫、阿尔兹海默病等也具有保护作用。

EPO 发挥神经保护作用的机制主要为抗凋亡、抗氧化及抗炎症,刺激神经增生及血管形成等。Ma 等^[5]研究了 EPO 对 A β 25-35 致 PC12 细胞损伤的保护机制,发现 EPO 可使 PC12 细胞的凋亡百分率显著降低,半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)活性降低而抗凋亡蛋白 Bcl-xl 增高。在鱼藤酮诱导的帕金森大鼠模型上给予 EPO 后,可降低 MDA 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平,增加 HVA 水平,发挥抗氧化及抗炎作用^[6]。Navarro 等^[7]在颅脑损伤模型上比较给予 EPO 后野生型小鼠及 NOS 基因敲除小鼠脑血流量的变化,证实了 EPO 可通过调节内皮型一氧化氮合酶(eNOS)改善脑血流量,从而达到神经保护的

目的。Chen 等^[8]在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型上给予 EPO,神经系统中 IFN- γ 、IL-23、IL-6、IL-17 mRNA 水平降低,IL-4 和 IL-10 mRNA 水平增高,血红素加氧酶-1(HO-1)表达增加,产生调节适应性免疫作用。

2 EPO 的安全问题及 EPO 衍生物的应用

由于 EPO 发挥脑保护作用所需剂量远大于其引起促红细胞生成作用时的剂量,全身应用 EPO 将会激活其造血功能,引起全身血液动力学的改变,可引起明显的血栓形成,增加了脑梗死等并发症的发生率及死亡率。Ehrenreich 等^[9]将 EPO 应用于临床随机双盲对照实验中,当急性脑缺血患者接受 EPO 40000 IU 时发现治疗组存在血栓形成的风险。此外,在其他研究中也发现 EPO 增加深静脉血栓的形成、促进肿瘤生长、增加平均动脉压。重复多次使用 EPO 带来的还有关于重组人蛋白免疫原性的担忧,EPO 的自身免疫性可导致纯红细胞发育不全而引起急性贫血。

近年来,研究者开发了一些保留神经保护作用,却没有促红细胞生成作用的 EPO 新类型,主要包括去唾液酸 EPO(asialoEPO)、氨甲酰 EPO(CEPO)和低唾液酸 EPO(Neuro-EPO)等。

2.1 去唾液酸 EPO

去唾液酸 EPO(asialoEPO)是第一个被开发的 EPO 衍生物,与传统 EPO 相似都作用于 EPOR 发挥神经保护作用,但其血浆半衰期从 5~6 h 缩短为 2 min,减少了红细胞慢性增生等不良反应。Erbayraktar 等^[10]发现 asialoEPO 在大脑中动脉栓塞模型、脊髓受压及坐骨神经损伤模型中均有保护作用。Wang 等^[11]研究发现 asialoEPO 在 7 天新生大鼠缺血缺氧模型中也具有保护神经的作用。尽管已证实 asialoEPO 神经保护作用,但如何将其半衰期短的特点大量应用于实际治疗中去仍需要进一步研究。

2.2 氨甲酰 EPO

氨甲酰 EPO(CEPO)是将 EPO 氨基酸序列改造的另一种衍生物,已有研究证明 CEPO 在多种疾病模型中的神经保护作用,并相对减轻 EPO 的促红作用。Ding 等^[12]发现 CEPO 通过明显提升了缺血模型小鼠的认知能力,且这一过程与 PI3/AKT 通

路有关。Xiong 等^[13]在颅脑损伤模型中发现单次给 CEPO 就可显著促进损伤的皮质和海马区域血管及神经生成,减少脑组织损伤体积,进而提高感觉运动功能及学习能力。

2.3 低唾液酸 EPO

低唾液酸 EPO (Neuro-EPO) 是唾液酸含量为 4 ~ 7 mmol 的重组 EPO 亚型,与哺乳动物的脑中 EPO 比较相似,由于分子量较小且低唾液酸,功能表现的更为活跃。Neuro-EPO 容易被肝降解,所以其给药方式多采用鼻腔给药等方式。在脑缺血模型中经鼻腔给 Neuro-EPO 可缩小缺血及脑水肿体积并改善神经功能。Teste 等^[14]研究在缺血沙土鼠模型上给予 Neuro-EPO 可显著改善神经功能评分及神经功能状态,使用剂量远远低于全身给重组人 EPO (rhEPO) 的用量。

3 EPO 及其衍生物经鼻腔给药发挥保护神经作用

在以往的大多研究中,EPO 发挥神经保护作用的给药途径主要是经腹腔、静脉及侧脑室。前两种方式里 EPO 可直接进入血循环,产生促红细胞生成作用进而增加血容量,但易产生不良反应。经侧脑室给药操作要求高、风险大,创伤性大,不利于药物在临床应用的推广。鼻腔给 rHu-EPO 的有效剂量范围是 16 ~ 80 U/kg,这与皮下或静脉给药的临床参考剂量(75 ~ 150 U/kg)相似,但是远小于动物实验中腹腔给药的有效剂量(1000 ~ 5000 U/kg)。鼻腔给药具有使用方便、生物利用度高、起效快,损伤性小等特点,避免了药物对胃肠道的刺激,消除了肝脏的首过效应,药物可穿过血脑屏障迅速进入大脑。

3.1 EPO 经鼻给药解剖基础及代谢动力学

药物经鼻到达脑部是由于鼻腔与大脑的生理结构联系。鼻腔分为前庭区、嗅区和呼吸区。药物经呼吸区可吸收进入体循环;嗅区黏膜下筛状骨板将鼻腔与中枢神经系统分开,嗅神经从筛孔穿过并与大脑的嗅球相连。药物由鼻腔入脑主要分为直接通路及间接通路,直接通路可分为嗅神经通路及嗅黏膜上皮通路。药物进入嗅神经元可经轴浆转运至嗅球,构成药物分子从鼻腔入脑的嗅神经通路。一些药物到达嗅黏膜部位借助被动扩散或者胞饮作用穿过支持细胞进入颅底,构成药物经鼻腔入脑的嗅黏膜上皮通路。间接通路主要为血液循环通路,药物经过鼻腔的呼吸区吸收进入血液循环进而到达全身。其它还有三叉神经、视神经等通路。

EPO 是可以通过鼻腔到达脑组织的。一项研究中^[15],大鼠鼻腔给药 25 分钟后,大鼠的嗅神经和三叉神经可分别检测到 EPO 的浓度为 160.3 ± 53.1 ng/ml 和 152.4 ± 21.6 ng/ml,说明大鼠 EPO 经鼻腔给药是经过多条途径进入中枢神经系统的。60 min 后再检测发现其水平下降明显,然而大脑皮质 EPO 浓度上升,肝脏中可检测到的 EPO 含量很少,表明鼻腔小剂量给 EPO 进入循环系统的药量很少。EPO 经鼻腔给药是一种快速的途径,有研究发现 Neuro-EPO 经鼻腔给药达到脑脊液仅需 5 min,并且经鼻给 Neuro-EPO 达到的脑脊液药物浓度是经静脉给 rHu-EPO 达到浓度的 3.5 倍。

3.2 EPO 经鼻腔给药发挥神经保护作用

EPO 可经鼻给药在多种模型发挥神经保护作用。有研究^[16]发现经鼻给予低剂量 500 U/kg 的 rHu-EPO 可增强缺血大鼠海马区的 EPO 及 EPOR 的表达活性。Merelli 等^[17]研究在 CoCl₂ 诱导的大鼠慢性缺血模型上经鼻给予 rhEPO,发现 rhEPO 可明显改善大鼠的自发活动及平衡能力,而这与多药耐药基因 1 (MDR-1) 及 EPOR 的共表达相关。从行为学上证实了经鼻腔给 rhEPO 的神经保护作用,探讨机制可能是 EPO 促进了细胞的增值、分化及成熟及抗凋亡因子的表达增加。Yu 等^[18]在脑缺血模型上经鼻给 4.8 U、12 U、24 U 的 rhEPO 可以减小梗死体积及水肿面积,降低细胞损害,改善行为障碍,证实小剂量的 rhEPO 对于脑缺血具有神经保护作用。

Maurice 等^[19]用侧脑室注射聚合的 A β 25-35 建立阿尔兹海默病模型模型,对照组经静脉给予 125 ~ 500 μ g/kg 的 rhEPO,实验组经鼻腔给予 62 ~ 250 μ g/kg 的 Neuro-EPO。结果 rhEPO 和 Neuro-EPO 明显降低了 A β 25-35 导致的学习功能损害,降低了海马的脂质过氧化。rhEPO 或 Neuro-EPO 降低了 Bax、TNF- α 和 IL-1 β 水平并减低了 Akt 的活化。但是经鼻腔给 Neuro-EPO 静脉给 rhEPO 剂量较低且更高效,为治疗阿尔兹海默病提供了新疗法。

3.3 Neuro-EPO 经鼻腔给药发挥神经保护作用

低唾液酸 EPO 是被研究过的唯一经鼻腔给药的 EPO 衍生物。Neuro-EPO 经鼻腔给药避免了肝脏的首过效应快速到达大脑,消除了 EPO 的不良反应却保留其神经保护作用。Lagarto 等^[20]研究发现经大鼠鼻腔给予 Neuro-EPO 后并未增加毒性,且

Neuro-EPO 并未引起促红作用及免疫反应。

Gao 等^[21]在沙土鼠脑缺血模型中,经鼻腔持续 Neuro-EPO 后组织病理学显示脑内神经元的死亡显著降低,沙土鼠的死亡率也从未给药组的 73.6% 下降到 26.4%,显著改善了存活大鼠的感觉及运动功能。此次研究检测了多个时间点上的大鼠脑红蛋白(Ngb)及 EPOR,结果表明在大多数时间点 Ngb 在大脑皮质及海马的表达都是升高的,而 EPOR 大多时间点的表达是下降的。此研究发现 10 min 到 1 h 及 24 h 到 72 h 是经鼻腔给 Neuro-EPO 发挥保护作用的两个重要时间窗。

3.4 EPO 与 IGF-1 联用经鼻腔给药的作用

近来还有许多实验研究 EPO 与其他药物合用经鼻给药后的作用。Fletcher 等^[22]研究经鼻给 EPO 加胰岛素生长因子-1(IGF-1)可以降低大脑中动脉栓塞模型中梗死体积,改善 90 d 后的神经功能评分,并发现经鼻腔混合给 EPO 加 IGF-1 比单独用药更高效。在 25 min 后可在损害大脑部位检测到 EPO 与 IGF-1,且由于缺血大脑可以引起血管功能紊乱进而增加血脑屏障的通透性,缺血大脑比正常大脑的脑内药物浓度高。在该项实验中,经鼻腔给药剂量 100 U,比静脉、腹腔及皮下给药都更高效的发挥脑保护作用。

有研究^[23]将 EPO 加 IGF-1 合用于人免疫缺陷病毒(HIV)感染所致神经细胞损害模型中,可减少病毒所致神经细胞丢失但是并不能改善星形细胞及胶质细胞增生。在 HIV 病毒所致神经系统损害的模型中,连续 4 个月每周 1 次 EPO 加 IGF 的经鼻腔给药可激活磷酸化 AKT 的表达,进而激活下游 GSK-(3 β)的表达,减少导致神经系统损害的 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而起到保护神经系统的作用。

4 问题及前景

越来越多的实验表明在治疗神经系统疾病时经鼻腔给 EPO 比全身给药更加安全高效。但是经鼻腔给药时动物的体位、麻醉方式及给药剂量均会影响给药的效果。另外,不同的种族及动物年龄差距也会影响实验结果。

在将经鼻给 EPO 治疗作用应用于人类时,还有许多需要考虑的因素,如鼻腔体积、最适浓度、鼻腔是否有炎症、病人的依从性。尽管经鼻腔给药有透过血脑屏障的优点,但鼻腔的体积较小,限制了鼻腔给药的药物体积,并且嗅神经黏膜及鼻腔黏膜体积也很小限制了药物的吸收。鼻腔给药可使药

物绕过血脑屏障,靶向递送到脑部,因此有效范围剂量与体重无直接关联^[1],且大多研究提示鼻炎不会影响鼻腔给药的药动力学及药效学。如今应用 EPO 临床治疗时常以一周两到三次的频率经皮下或静脉给药,因此,经鼻腔给 EPO 将更容易被长期用药的慢性病人所接受。

综上所述,EPO 经鼻腔给药作为一种简便的、无侵入性的、快速吸收性的脑靶向性给药方式已成为神经系统疾病新型的治疗方式,但将其应用于临床仍需大量的动物实验及临床实验去证实。

参 考 文 献

- [1] Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(8): 4635-4640.
- [2] Minnerup J, Heidrich J, Rogalewski A, et al. The Efficacy of Erythropoietin and Its Analogues in Animal Stroke Models A Meta-Analysis. *Stroke*, 2009, 40(9): 3113-3120.
- [3] Ratilal BO, Arroja MMC, Rocha JPF, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin pretreatment in a rodent model of transient middle cerebral artery occlusion: Laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2014, 121(1): 55-62.
- [4] Hellewell SC, Yan EB, Alwis DS, et al. Erythropoietin improves motor and cognitive deficit, axonal pathology, and neuroinflammation in a combined model of diffuse traumatic brain injury and hypoxia, in association with upregulation of the erythropoietin receptor. *J Neuroinflammation*, 2013, 10(1): 156.
- [5] Ma R, Hu J, Huang C, et al. JAK2/STAT5/Bcl-xL signalling is essential for erythropoietin-mediated protection against apoptosis induced in PC12 cells by the amyloid beta-peptide A β 25-35. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(13): 3234-3245.
- [6] Erbas O, Cinar BP, Solmaz V, et al. The neuroprotective effect of erythropoietin on experimental Parkinson model in rats. *Neuropeptides*, 2015, 49: 1-5.
- [7] Navarro JC, Pillai S, Ponce LL, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates the cerebrovascular effects of erythropoietin in traumatic brain injury. *Front Immunol*, 2014, 5: 494.
- [8] Chen SJ, Wang YL, Lo WT, et al. Erythropoietin enhances endogenous haem oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162(2): 210-223.
- [9] Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 2009, 40(12): e647-e656.
- [10] Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A, et al. Asialoerythro-

- poietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(11): 6741-6746.
- [11] Wang X, Zhu C, Wang X, et al. The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin. *J Neurochem*, 2004, 91(4): 900-910.
- [12] Ding J, Li QY, Yu JZ, et al. Carbamylated erythropoietin ameliorates hypoxia-induced cognitive and behavioral defects with the generation of choline acetyltransferase-positive neurons. *J Neurosci Res*, 2013, 91(1): 73-82.
- [13] Xiong Y, Mahmood A, Zhang Y, et al. Effects of posttraumatic carbamylated erythropoietin therapy on reducing lesion volume and hippocampal cell loss, enhancing angiogenesis and neurogenesis, and improving functional outcome in rats following traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2011, 114(2): 549.
- [14] Teste IS, Tamos YM, Cruz YR, et al. Dose effect evaluation and therapeutic window of the Neuro-Epo nasal application for the treatment of the focal ischemia model in the Mongolian Gerbil. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 607498.
- [15] Alcalá-Barraza SR, Lee MS, Hanson LR, et al. Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS. *J Drug Target*, 2010, 18(3): 179-190.
- [16] Castañeda-Arellano R, Feria-Velasco AI, Rivera-Cervantes MC. Activity increase in EpoR and Epo expression by intranasal recombinant human erythropoietin (rhEpo) administration in ischemic hippocampi of adult rats. *Neurosci Lett*, 2014, 583: 16-20.
- [17] Merelli A, Caltana L, Girimonti P, et al. Recovery of motor spontaneous activity after intranasal delivery of human recombinant erythropoietin in a focal brain hypoxia model induced by CoCl₂ in rats. *Neurotox Res*, 2011, 20(2): 182-192.
- [18] Yu YP, Xu QQ, Zhang Q, et al. Intranasal recombinant human erythropoietin protects rats against focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett*, 2005, 387(1): 5-10.
- [19] Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A β 25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(11): 1044-1057.
- [20] Lagarto A, Bueno V, Guerra I, et al. Absence of hematological side effects in acute and subacute nasal dosing of erythropoietin with a low content of sialic acid. *Exp Pathol*, 2011, 63(6): 563-567.
- [21] Gao Y, Mengana Y, Cruz YR, et al. Different expression patterns of Ng2 and EPOR in the cerebral cortex and hippocampus revealed distinctive therapeutic effects of intranasal delivery of Neuro-EPO for ischemic insults to the gerbil brain. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(2): 214-227.
- [22] Fletcher L, Kohli S, Sprague SM, et al. Intranasal delivery of erythropoietin plus insulin-like growth factor-I for acute neuroprotection in stroke: Laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2009, 111(1): 164-170.
- [23] Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 342-352.

组蛋白去乙酰化酶 3 在神经系统疾病中的研究进展

赵秋宸 综述 徐运 审稿

南京大学医学院附属鼓楼医院神经科 江苏省南京市 210008

摘要:近年来在染色体重组和转录调控方面的研究大大提升了人们对于基因调节的认识。在多种神经系统疾病中,组蛋白去乙酰化抑制剂 (HDACi) 可以促进神经保护和损伤修复。在脑部的海马、皮质和小脑,组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 是表达量最高的一类组蛋白去乙酰化酶。并且 HDAC3 是一种具有神经毒性的蛋白质。因此,本文将对 HDAC3

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81230026)

收稿日期: 2015-05-14; 修回日期: 2015-08-03

作者简介: 赵秋宸(1990-),男,在读硕士,主要从事脑血管疾病方向的研究。

通讯作者: 徐运(1961-),女,博士、主任医师、教授、博士生导师、科主任,主要从事脑血管疾病及认知功能障碍的相关研究。Email: xuyun20042001@aliyun.com。