

促红细胞生成素对神经系统的保护

刘小玲(综述), 汤永红(审校)

(南华大学附属第二医院神经内科, 湖南 衡阳 421001)

中图分类号: R977.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2008)01-0030-03

摘要:促红细胞生成素作为一种传统意义上的造血生长因子,有着造血作用以外的重要生物学作用。促红细胞生成素可受缺氧诱导,在神经系统广泛表达;其对神经系统的保护是通过神经元、神经胶质、神经祖细胞以及脑血管内皮细胞功能的影响而实现的。促红细胞生成素强大神经保护潜力的发现,开辟了神经系统疾病新的治疗途径。

关键词:促红细胞生成素;神经系统;神经保护

Protective Effect of Erythropoietin on Nervous System LIU Xiaoling, TANG Yonghong.
(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, China)

Abstract:As a traditionally hematopoietic factor, Erythropoietin (EPO) has other important biologic effects besides hematogenesis. EPO can be induced by hypoxia and can express extensively in the nervous system; It exerts neuroprotection by affecting functions of neurons, glias, neural progenitor cells and cerebrovascular endothelial cells. The discovery of the great neuroprotective potential of EPO has opened a new therapy for diseases in nervous system.

Key words: Erythropoietin; Nervous system; Neuroprotection

(2%) ,混合细胞培养物中 EPO 强表达,而在后者培养物中微弱表达。通过 Western Blot 和逆转录-聚合酶链反应方法,免疫反应的 EPO 在星形胶质中被强有力检测到,而 EPO 受体仅在神经元上被检测到。在仅富含神经元的培养物中神经元显著地被损伤,但在混合细胞培养物中被特别地保护了。该实验证实,在缺氧/缺血损伤中,星形胶质-神经元通路体现了 EPO 在脑内的主要作用方式为旁分泌。

1.2 HIF-1 及其对 EPO 生成的调控

HIF-1 是一种氧敏感性转录活化子,由结构亚单位 HIF-1 和氧调节亚单位 HIF-1 α (或它的同型物 HIF-2 α 和 HIF-3 α) 组成^[4]。低氧激活了 HIF-1,其能使与适应低氧有关的基因转录增强,如 EPO、血管内皮生长因子、糖酵解酶和糖转运的基因等,这将有利于细胞和组织对低氧的耐受。EPO 在脑内的表达被缺氧所诱导。在缺血或缺氧脑中,星形胶质可能是 EPO 的主要来源细胞之一,其表达和释放 EPO,激活神经元上 EPO 受体,从而保护神经元。

Chavez 等^[5]在氧-葡萄糖剥夺条件下,研究 HIF-1 亚型(HIF-1 α , HIF-2 α)对于体外培养的星形胶质在缺氧时对 EPO 表达的特定作用。用编码有特定 HIF-1 α 或 HIF-2 α 的小干扰 RNA 的 lentiviral 颗粒感染星形胶质,则其 HIF-1 α 或 HIF-2 α 表达被降低了。被 siHIF-1 α 降低 HIF-1 α 表达的星形胶质显示,降低了缺氧诱导的血管内皮生长因子和乳酸脱氢酶,而有正常对 EPO 的诱导。相反,被 siHIF-2 α 降低 HIF-2 α 表达的星形胶质 EPO 缺氧性表达极剧减少,但没有影响对血管内皮生长因子和乳酸脱氢酶的上调。利用 HIF-1 α 或 HIF-2 α 氧不敏感的突变体形式(mtHIF-1 α 或 mtHIF-2 α)进一步检测是否 HIF-2 α 对 EPO 上调是充分的,与 mtHIF-1 α 相比,mtHIF-2 α 在正常氧含量的星形胶质的表达引起显著 EPO mRNA 和蛋白水平的上调。另一项采用染色质免疫沉淀反应方法发现, HIF-2 α 与 EPO 缺氧反应元件有关联,而 HIF-1 α 却没有。实验中还发现,来源于非致死量氧-葡萄糖剥夺中的星形胶质培养物提高了氧-葡萄糖剥夺下神经元的生存能力。然而,被 siHIF-2 α 导致星形胶质 HIF-2 α 下调后,该效应被取消。这些结果表明, HIF-2 α 介导星形胶质对 EPO 转录表达的激活,这条途径可能促进星形胶质以旁分泌方式发挥提高缺血神经元生存能力的作用。

2 EPO 对神经系统的保护及可能的机制

2.1 神经元 在大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型中,研究

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种耐热的含唾液酸的酸性糖蛋白,相对分子质量为 34 $\times 10^3$ 。传统上认为, EPO 是一种主要影响红细胞生成的重要体液因子,主要产生于胎儿的肝脏和成人的肾脏,通过与红细胞膜上特异性 EPO 受体结合,发挥促进红细胞增殖和分化的作用。EPO 对缺血缺氧敏感,是组织氧合状态的決定因素之一。现认为, EPO 有着造血作用以外的重要生物学作用——即对神经系统的保护作用。该作用是通过神经元、神经胶质、神经祖细胞以及脑血管内皮细胞功能的影响;涉及多种机制:抗凋亡、抗炎症、抗氧化、营养神经、神经祖细胞增殖和分化、迁移等;经磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI $_3$ K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt) ,JAK 激酶(janus kinase)/信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcriptions, STAT)、细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated kinase, ERK)等多种信号转导途径而实现的。

现就 EPO 及其受体在神经系统中的表达、作用方式、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)对其生成的调控以及其对脑细胞及脑血管内皮细胞功能的保护等方面综述如下。

1 EPO 及受体在神经系统中的影响方式

1.1 EPO 及受体在神经系统中的表达与作用方式 EPO 及其受体在啮齿类、灵长类动物以及人类中枢神经系统中都有一定数量的表达,生成部位主要是海马、皮质、内囊、中脑、脑毛细血管内皮和星形胶质;EPO 受体主要存在于神经元、小胶质、星形胶质、脑毛细血管内皮细胞和人外周髓鞘^[1]。Li 等^[2]研究中证实,在大鼠慢性缩窄性损伤和挤压伤后,损伤局部许旺细胞能产生 EPO,且在损伤和未损伤神经中,许旺细胞均可表达 EPO 受体。实际上,所有脑细胞都能产生和释放 EPO 且表达其受体^[2]。

Liu 等^[3]报道,在体外细胞培养实验中,使用原代神经元、星形胶质混合培养物和仅富含神经元的培养物,低氧下

[17] Streit WJ, Walter SA, Pennell NA. Reactive microgliosis[J]. Prog Neurobiol, 1999, 57(6): 563-581.
[18] Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system[J]. Brain Res

Bull, 2001, 54(4): 329-338.

收稿日期: 2007-05-13 修回日期: 2007-11-09

EPO 对 caspase-3 蛋白的影响。再灌注即刻治疗组予腹腔注射重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 48h 后, 该组凋亡阳性细胞数显著低于缺血组; caspase-3 在损伤中活性显著增强, rhEPO 能有效抑制其激活, 从而抑制细胞凋亡, 减轻缺血损伤, 起到保护神经元作用。在小鼠外伤性脑损伤实验中, 治疗组分别于外伤性脑损伤 1h、24h 予 rhEPO 注射, 对运动、认知功能恢复、组织炎性反应、轴突变性、凋亡的影响方面进行评价。14d 后的结果显示, 治疗组与对照组相比, 运动缺陷降低, 认知功能较快地恢复、轴突水肿面积减少、神经元凋亡数目和 caspase-3 表达均减少。免疫组织化学分析示, 损伤区域神经胶质和补体受体 3 (CD116/CD18) 活化降低, 提示通过抗凋亡、抗炎等发挥着保护作用^[6]。

Kumral 等^[7]在新生 Wistar 大鼠缺氧缺血性脑损伤实验中观察到, EPO 改善了运动、认知缺陷和癫痫发作等。EPO 显著抑制了缺氧-缺血诱导的凋亡前体基因 Bax 和 DP5 mRNA 在脑组织中的上调, 且逆转了损伤诱导的抗凋亡基因 Bcl-2 转录的下调; 其对于 Bcl-2 和 Bax 蛋白的调节作用经免疫组织化学也被显示。结果证实, EPO 在缺氧-缺血脑损伤中的保护作用至少部分是经调节凋亡相关基因的表达而实现的。Wei 等^[8]的 whisker barrel 新生鼠皮质局灶性缺血模型中, 凋亡阳性细胞在缺血区域被检测到 (缺血 4h 后), 16h 后达到一高峰水平。细胞死亡先于 caspase 活化和细胞色素 C 释放。在损伤细胞中, 细胞皱缩是明显的。用琼脂糖凝胶电泳、涂片结构和 DNA 条带显示 DNA 损伤; 电子显微镜技术显示凋亡的特征: 细胞皱缩、染色质凝聚、断裂。同时, 坏死的改变共存于细胞质中。EPO 处理增加了信号转导蛋白、转录 5 和 Bcl-2 水平的活化物, 显著减少了皮质损伤面积和细胞凋亡。研究表明, 发育中的脑局灶性缺血引起的细胞死亡有着显著的凋亡特征且有一些坏死的特征。此结果与有关的报道: 成人或发育中脑细胞混合性死亡的概念是相一致的。

在啮齿类动物帕金森病模型中, 用移植术法 (胚胎中脑腹侧的多巴胺神经元移植入纹状体中) 对其进行处理, 目的在于替代黑质纹状体系缺失的多巴胺。但是, 植入的神经元存活率低 (5% ~ 20%), 用 6-羟基多巴胺制成单侧性损害的大鼠模型, 在接受了外源性 EPO 处理的移植体后, 植入神经元存活数显著增加, 显著加速了功能改善 (与对照组相比); EPO 保护了移植体多巴胺神经元^[9]。Meloni 等^[10]证明了体外培养的皮质神经元 PC12 细胞上 EPO 受体的存在; EPO 能诱导这些细胞上 p38、ERK 和 JNK 信号分子的改变, 用 EPO 对培养的皮质神经元进行处理, 在之后诱导的缺血性损伤 (短暂氧-葡萄糖剥夺) 中, 保护了这些神经元, 用双向凝胶电泳方法研究下游蛋白表达的改变。总的说, EPO 预处理引起了一些保护性蛋白上调。Zhang 等^[11]在 4 条血管闭塞的全脑缺血大鼠实验中证实, EPO 减轻了海马 CA1 区神经元损伤。EPO 可诱导 CA1 区 Akt 和它的底物 (3B-糖原合成酶激酶) 磷酸化, 予 PI₃K 抑制剂 LY294002 与其一起注射, 抑制了其保护效应。提示: PI₃K/Akt 是重要的信号转导途径。同时, 该实验中发现, EPO 提高了 CA1 区脑源性神经营养因子水平。

2.2 神经胶质 在大鼠慢性缩窄性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 和挤压伤实验中, EPO 在坐骨神经中表达上调, 大归于局部许旺细胞的产生。在未损伤和损伤神经中, 许旺

细胞都表达 EPO 受体, 且在华勒变性时表达增加。经表面蛋白生物素化和亲和沉淀法所测定, 原代培养的许旺细胞表达细胞表面 EPO 受体 (相对分子质量为 71×10^3 和 62×10^3), 其中相对分子质量为 71×10^3 类可被迅速、短暂地酪氨酸磷酸化 (对 EPO 的反应)。CCI 时损伤部位许旺细胞数目增多, 在注入外源性 rhEPO 后, 会进一步增多, 该效应依赖于 ERK/丝裂原活化蛋白激酶途径; 在 rhEPO 处理的许旺细胞中, ERK/丝裂原活化蛋白激酶被激活, 这种反应能被 Jak-2 的药剂拮抗剂所阻滞。这些结果表明, 许旺细胞在损伤周围神经中是 EPO 的一个主要靶子; 或许在一种自分泌信号通路下, EPO 受体诱导的信号转导和许旺细胞增殖可能保护损伤的周围神经和促进再生^[2]。Campana 等^[12]研究的大鼠 CCI 模型中, 全身应用 rhEPO, 促进了大鼠与 CCI 有关的慢性神经性疼痛的好转。CCI 诱导了华勒变性和放大的痛样行为, 这些很大程度上是由致炎细胞因子所介导, 如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)。该实验中检测了神经损伤部位 TNF mRNA 水平, 与未处理组相比, 全身或局部予 EPO 均降低了其水平且显著减少了轴突变性。CCI 神经免疫组织化学显示, 许旺细胞、轴浆和巨噬细胞中有大量 TNF。rhEPO 处理的动物免疫组织化学显示, 许旺细胞中 TNF 被选择性地降低了; EPO 通过阻断许旺细胞中 TNF 的表达而抵抗其在 CCI 中的效应。体外许旺细胞原代培养中, rhEPO 抑制了其对于脂多糖反应时 TNF 的表达, 也支持体内 CCI 实验中的结论。而且, 在加入外源性 TNF 后 EPO 直接抵抗了许旺细胞死亡。rhEPO 可能通过复合机制调节 TNF: 一方面, 调节许旺细胞 TNF mRNA 的表达; 另一方面, 直接打断 TNF 导致损伤、慢性疼痛或死亡的信号转导途径。

Liu 等^[13]的体外实验中, EPO 能保护线粒体超氧化物歧化酶 2 缺失小鼠星形胶质免于氧化应激损伤。用逆转录-聚合酶链反应方法初步研究显示, 剂量依赖的 EPO 提高了超氧化物歧化酶 2 (-/-) 小鼠星形胶质在常氧状态下的生存能力。杂合子超氧化物歧化酶 (-/+) 突变体和野生型小鼠星形胶质的培养, 在常氧下生存能力是相同的。但在使用 paraquat (百草枯, 可产生活性氧族物质) 后, 杂合子和野生型相比, 生存能力显著降低。在暴露于 paraquat 24h 之前予 EPO 处理, 显著提高了杂合子星形胶质生存能力。研究显示, Jak-Stat 信号转导途径参与了该过程。EPO 对星形胶质在活性氧族损伤中起着重要保护作用。

中枢神经系统的小胶质发挥着复杂的功能, 它不仅可清除外来物和大脑受损伤的细胞, 而且在神经和血管细胞损伤时还进行着组织的修复和重建。在体外氧-葡萄糖剥夺模型中, EPO 通过抗早期、延迟的凋亡程序中膜磷脂酰丝氨酸暴露和 DNA 降解维持小胶质的完整性, 从而发挥对其的直接保护作用。Akt1 的表达和激活对于 EPO 细胞保护能力的发挥是重要的, PI₃K 途径的药剂抑制剂会消除该保护作用。EPO 对炎症细胞功能和完整性的作用途径复杂, 有待进一步研究^[14]。

2.3 神经祖细胞 Wang 等^[15]研究显示, rhEPO 显著增强了来源于大鼠室下区神经祖细胞中 Akt 活性和 Ngn1 (neurogenin 1) mRNA 水平。这与神经祖细胞增殖、分化和轴突生长的增强是相一致的。Ngn1 是一种前体神经元基本螺旋-环-螺旋结构域转录因子, 在大脑皮质发育过程中调节着神经祖细胞的分

化和轴突生长。Akt 活性被 PI_3 K/Akt 抑制剂 LY294002 抑制后,取消了 rhEPO 对 Ngn1 mRNA 水平和神经祖细胞的影响。通过小干扰 RNA 方法减少内源性 Ngn1 表达,阻滞了 rhEPO 增强神经祖细胞分化和轴突生长的作用,但没有阻滞其增殖;研究表明,Ngn1 对于 Akt 介导的神经祖细胞分化和轴突生长是必需的。rhEPO 作为一种细胞外分子,通过激活 PI_3 K/Akt 通路增强了成人神经祖细胞增殖、分化和轴突生长,发挥着对神经系统的保护作用。

Wang 等^[16]在体内观察中发现,局灶性脑缺血予 EPO 处理后,增强了成神经细胞向缺血边缘区迁移,此边缘区有活化的内皮细胞和生成血管的脉管系统。以此为基础,研究者在体外模拟缺血边缘区的细胞微环境,运用小鼠脑内皮细胞和来源于成年小鼠室下区的神经祖细胞共同培养体系。应用 rhEPO 对小鼠脑内皮细胞处理后,显著增加了其基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 分泌。rhEPO 处理的小鼠内皮细胞上清液显著增强了神经祖细胞迁移,运用 MMP 抑制剂或仅有 rhEPO 和神经祖细胞条件不能增加其迁移。rhEPO 激活了小鼠脑内皮细胞 PI_3 K/Akt 和 ERK1/2 活性,选择性该通路抑制剂显著减少了 rhEPO 诱导的 MMP-2 和 MMP-9 分泌,抑制了 rhEPO 激活的小鼠脑内皮细胞促进的神经祖细胞的迁移。该实验表明,rhEPO 活化的内皮细胞经 PI_3 K/Akt 和 ERK1/2 信号转导途径分泌 MMP-2 和 MMP-9 增加,从而增强了神经祖细胞迁移;且提供了深入研究吸引新生神经元到脑损伤区域分子机制可能的思路。

2.4 脑血管内皮细胞 Santhanam 等^[17]采用将兔自体血注入小脑延髓池模型,模拟蛛网膜下腔出血时脑血管痉挛的发生情形。EPO 通过增强内皮型一氧化氮合酶磷酸化作用,可以发挥对蛛网膜下腔出血所诱导的脑血管痉挛的保护作用。内皮型一氧化氮合酶在痉挛发生中的活化可能是一种适应性机制。在体内实验中,暴露于 rhEPO 的基底动脉显示出对组胺收缩反应的减弱;内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶蛋白表达增加,且 cGMP 基础水平显著提高与一氧化氮产生的增加相一致。在脑血管循环中,EPO 增强了一氧化氮介导的内皮细胞依赖的血管舒张,在 EPO 血管保护中,该效应能够起到一定的作用^[18]。

在 PTZ (pentylentetrazol) 诱导的大鼠癫痫发作模型中,rhEPO 抑制了血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 通透性的增加。在该实验中,癫痫发作持续时间和强度被观察和评价;利用肉眼观察和分光光度测量伊文思蓝漏出方法来检测 BBB 完整性。在诱导癫痫发作前 24h 经腹腔给 rhEPO,整个癫痫发作持续时间由 (720 ± 50) s 下降为 (190 ± 40) s。典型的 BBB 破坏模式(小脑、大脑皮质、丘脑、纹状体染色)在该模型中被观察到。而经 rhEPO 处理的限制了伊文思蓝经 BBB 向小脑和皮质区域漏出,减轻了强直-阵挛发作强度。rhEPO 对 BBB 的保护作用是一个新发现,其机制尚需进一步研究^[19]。

3 结束语

EPO 作为一种新型细胞保护因子,其保护作用是强大的。体外实验中证实,EPO 能保护神经元免受伤害性刺激,如氧-葡萄糖剥夺、过多的谷氨酸、血清丢失等。在啮齿类缺血性脑卒中模型中,EPO 可以减少梗死体积,改善神经功能^[20]。EPO 的保护效应在蛛网膜下腔出血、外伤性脑损伤、脊髓损伤、癲

痫发作、帕金森病、脑出血等诸多动物模型中均可观察到。首批临床试验已经显示出其在脑缺血中的神经保护效应,但还需要在大量的试验中被验证。

EPO 强大神经保护潜力的发现,开辟了治疗神经系统疾病的新途径。可以预料,不久的将来,rhEPO 将被用于治疗脑缺血、脑外伤、神经变性疾病和炎症性疾病等。

参考文献:

- [1] Genc S, Koroglu TF, Genc K, et al. Erythropoietin as a novel neuroprotectant [J]. Restor Neurol Neurosci, 2004, 22(2): 105-119.
- [2] Li X, Gönias SL, Campana WM. Schwann cells express erythropoietin receptor and represent a major target for Epo in peripheral nerve injury [J]. J. Neurochem, 2005, 94(4): 254-265.
- [3] Liu R, Suzuki A, Guo Z, et al. Intrinsic and extrinsic erythropoietin enhances neuroprotection against ischemia and reperfusion injury in vitro [J]. Neurochem, 2006, 96(4): 1101-1110.
- [4] Ke QD, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(5): 1469-1480.
- [5] Chavez JC, Baranova O, Lin J, et al. The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes [J]. J Neurosci, 2006, 26(37): 9471-9481.
- [6] Yatsiv I, Grigoriadis N, Simeonidou C, et al. Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery, and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury [J]. FASEB J, 2005, 19(12): 1701-1703.
- [7] Kumral A, Genc S, Ozer E, et al. Erythropoietin downregulates bax and DP5 proapoptotic gene expression in neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. Biol Neonate, 2006, 89(3): 205-210.
- [8] Wei L, Han BH, Li Y, et al. Cell death mechanism and protective effect of erythropoietin after focal ischemia in the whisker-barrel cortex of neonatal rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 317(1): 109-116.
- [9] Kanaan NM, Collier TJ, Marchionini DM, et al. Exogenous erythropoietin provides neuroprotection of grafted dopamine neurons in a rodent model of Parkinson's disease [J]. Brain Res, 2006, 1068(1): 221-229.
- [10] Meloni BP, Tilbrook PA, Boulos S, et al. Erythropoietin preconditioning in neuronal cultures: signaling, protection from in vitro ischemia, and proteomic analysis [J]. Neurosci Res, 2006, 83(4): 584-593.
- [11] Zhang F, Signore AP, Zhou Z, et al. Erythropoietin protects CA1 neurons against global cerebral ischemia in rat: potential signaling mechanisms [J]. Neurosci Res, 2006, 83(7): 1241-1251.
- [12] Campana WM, Li X, Shubayev VI, et al. Erythropoietin reduces Schwann cell TNF-alpha, Wallerian degeneration and pain-related behaviors after peripheral nerve injury [J]. Eur J Neurosci, 2006, 23(3): 617-626.
- [13] Liu J, Narasimhan P, Song YS, et al. Epo protects SOD2-deficient mouse astrocytes from damage by oxidative stress [J]. J. Neurochem, 2006, 97(4): 360-365.
- [14] Li F, Chong ZZ, Maiese K. Microglia integrity is maintained by erythropoietin through integration of Akt and its substrates of glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and nuclear factor-kappaB [J]. Curr Neurovasc Res, 2006, 3(3): 187-201.
- [15] Wang L, Zhang ZG, Zhang RL, et al. Neurogenin 1 mediates erythropoietin enhanced differentiation of adult neural progenitor cells [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(4): 556-564.
- [16] Wang L, Zhang ZG, Zhang RL, et al. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and MMP-9 secreted by erythropoietin-activated endothelial cells promote neural progenitor cell migration [J]. Neurosci, 2006, 26(22): 5996-6003.
- [17] Santhanam AV, Smith LA, Akiyama M, et al. Role of endothelial NO synthase phosphorylation in cerebrovascular protective effect of recombinant erythropoietin during subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm [J]. Stroke, 2005, 36(12): 2731-2737.
- [18] Santhanam AV, Smith LA, Nath KA, et al. In vivo stimulatory effect of erythropoietin on endothelial nitric oxide synthase in cerebral arteries [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(2): H781-H786.
- [19] Uzum G, Sarpel Diler A, Bahcekapili N, et al. Erythropoietin prevents the increase in blood-brain barrier permeability during pentylentetrazol induced seizures [J]. Life Sci, 2006, 78(22): 2571-2577.
- [20] Hasselblatt M, Ehrenreich H, Siren AL. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease [J]. Neurosurg Anesthesiol, 2006, 18(2): 132-138.

收稿日期: 2007-05-16 修回日期: 2007-12-11