

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.031>

促红细胞生成素干预早产儿脑损伤机制的研究进展

荆春平¹ 综述 朱丽华² 审校

(1. 丹阳市人民医院儿科, 江苏 丹阳 212300; 2. 江苏卫生健康职业学院儿科, 南京 211800)

[摘要] 早产儿脑损伤可继发多种严重并发症, 其严重的神经系统后遗症已成为新的临床、公共卫生和社会问题。目前研究发现促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)能减轻早产儿脑损伤, 对损伤的脑神经细胞有保护和修复作用, 并可能提高远期神经预后。EPO发挥神经保护作用的主要机制是促进早产儿脑血管成熟、缓解血管痉挛, 促进血管新生, 在缺血部位建立侧枝循环改善脑缺血情况; 对缺血缺氧(hypoxic ischemic, HI)后神经元凋亡和炎性坏死的双重阻断作用; 抗氧化效果; 减少谷氨酸毒性; 营养神经及促进神经元的增值、树突增多、功能增强等。EPO对早产儿脑损伤后的多重保护作用为早产儿脑损伤的治疗提供了临床应用前景。

[关键词] 促红细胞生成素; 早产儿; 脑损伤; 神经系统损伤

Research progress in the mechanism of erythropoietin intervention on the brain injury in preterm neonates

JING Chunping¹, ZHU Lihua²

(1. Department of Pediatrics, People's Hospital of Danyang, Danyang Jiangsu 212300;

2. Department of Pediatrics, Jiangsu Health Vocational College, Nanjing 211800, China)

Abstract Brain injury of premature infant can be secondary to a variety of serious complications, with the increase of premature birth rate. The severe neurological sequelae has become a new clinical, public health and social problems. It has been found that erythropoietin (EPO) can reduce premature brain damage, protect and repair damaged nerve cells, and improve the long-term prognosis of nervous system. The main mechanism of EPO neuroprotective effect is to promote cerebrovascular maturity, relieve vasospasm, promote angiogenesis and establish collateral circulation to improve cerebral ischemia damage. Other neuroprotective mechanisms include anti-apoptosis, anti-inflammatory and so on. In addition, EPO can also increase proliferation of neurons and enhance neural function. EPO may provide a new approach for promoting survival and growth in nerve cells and hold great promise for the future treatments of premature brain injury.

Keywords erythropoietin; premature ; brain injury; nervous system injury

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-31

通信作者 (Corresponding author): 朱丽华, Email: drzlh@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81601355)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81601355).

随着新生儿重症医学的发展, 早产儿存活率已明显提高, 在我国早产儿发生率约8%~10%, 每年有120~150万早产儿出生, 其中胎龄<32周的早产儿和(或)极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW)约有30万例^[1]。脑白质损伤在早产儿中高发, 严重者发生脑白质软化, 可造成不可逆的小儿神经系统后遗症, 如脑瘫、认知障碍、视听功能异常、癫痫等。其严重的神经系统后遗症已成为新的临床、公共卫生和社会问题^[2]。

传统认识中促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种作用于骨髓造血细胞, 可促进红系祖细胞增生、分化, 最终成熟的内分泌激素。在临床中已被广泛应用于治疗早产儿贫血, 被证实是一种安全有效的药物。近年来其非造血作用逐步被关注, 尤其是对大脑及神经的保护作用。EPO的I/II期临床试验随访2年的结果证实了EPO远期的安全性和有效性, 对神经系统发育远期评分的复杂线性回归分析^[3]表明: 与对照组相比, EPO治疗组认知和运动评分提高, 差异有统计学意义。

1 EPO对早产儿的神经保护作用的相关机制

EPO是一种分子质量约30.4 kd的糖蛋白, 根据碳水化合物含量不同, 天然存在的EPO可分为 α 、 β 型两种类型。最初EPO是在胎儿的肝中产生的, 新生儿期后, EPO是由肾和肝产生。它是新生儿期大脑功能发育的一个重要生长和保护因子^[4]。脑内多种细胞可产生EPO, 包括星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元和小胶质细胞。EPO是由缺氧诱导通过低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的转录生产。目前诸多实验^[5-6]证明EPO的神经保护作用对脑损伤证明是有效的, 包括创伤性脑损伤(traumatic brain injuries, TBI)、缺氧缺血性脑病(hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)、硬膜下出血感染和其他脑损伤。脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)在早产儿脑室周围白质损伤中最为常见, 其病因包括脑室周围血管发育不成熟、血流灌注减少、少突胶质细胞的凋亡增加、谷氨酸的毒性作用以及急性炎症反应等^[7]。目前研究^[8]认为: EPO对早产儿的神经保护作用的机制包括以下几点。

1.1 血管生成作用

早产儿脑室周围血管发育不成熟、自我调节

功能较差导致脑灌注压波动是早产儿易发生脑损伤的主要因素。有研究^[9]发现单纯缺血较缺氧对脑白质的损伤更大。EPO可通过增加早产儿新生血管及减少血管痉挛来增加大脑血液灌注减少脑组织缺氧从而发挥神经保护作用。通过EPO对早产儿脑室周围白质损伤模型鼠脑血管生成影响的实验^[10], 发现经rh-EPO预处理的缺血/缺氧(hypoxic ischemic, HI)老鼠体内CD34⁺细胞, VEGF, Ang-1都有明显上调^[11], 该实验认为EPO能进一步促进未成熟脑HI损伤后血管新生反应。CD34⁺是维持血管完整性的单核细胞的标志物。这些单核细胞分化为大量的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)。EPCs可以促进血管形成, 因为一方面它能通过整合、修复受损的血管丛及利用归巢机制, 使其直接分化和发育为新生血管; 另一方面它能直接分泌细胞因子, 如血管内皮生长因子。细胞因子可通过旁分泌的方式促进局部缺血组织的血管新生, 所以EPCs的数量和血管密度密切相关。VEGF和Ang-1是调节血管生成和保持血管的完整性两个关键蛋白质。VEGF的参与血管生成的各个时期。特别是在血管生成起的起始阶段最为关键的^[12]。目前认为, VEGF不仅能促进缺血区域血管增生, 还能在缺血早期对微血管直接扩张。这种扩张作用可直接增加该区域的血流灌注。此外VEGF在中枢和周围神经系统对于小胶质细胞、神经元、神经干细胞、雪旺细胞以及星形胶质细胞还具有神经保护和直接的营养作用, 并能促进相应神经元轴突的生长; 更重要的是VEGF在脑HI后能促使海马齿状颗粒下层神经干和室下带细胞的增生和迁徙。Ang-1对于生成健康成熟的新生血管是不可或缺的调节因子。Ang-1能激活特异性血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)表面的Tie-2受体, 诱发受体上的酪氨酸残基发生磷酸化而形成二聚体, 对血管ECs具有很强的迁移和趋化作用。通过该机制来诱导血管网络形成、新生毛细血管发芽以及抑制ECs凋亡; 并能使初期的新生血管从ECs层形转变成多细胞精细血管结构, 趋化血管平滑肌细胞及血管周围细胞支持ECs层形成完整的血管壁, 促进血管形成和血管成熟。EPO通过调控的CD34⁺细胞, VEGF和Ang-1表达来调节新生血管的形成与成熟。

1.2 抗凋亡作用

脑白质主要由神经胶质细胞和轴索组成,

其中对HI最敏感的是少突胶质细胞前体。早产儿脑中少突胶质细胞前体较足月儿所占比例大,这也是早产儿易形成脑损伤的中重要原因之一。EPO可明显减少少突胶质细胞前体的凋亡,促进其成熟。其抗凋亡效应是通过多重途径实现的。这些途径包括Janus酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2), MAPK, STAT5, PI3K/AKT, bcl-2/bcl-xl^[13]。1) JAK2途径:与EPO受体结合导致EPOR和信号蛋白磷酸化而激活, JAK2是一个复杂的细胞内信号蛋白包括PI3K和AKT, STAT5, 细胞外信号调节激酶ERK。2) STAT5途径: STAT5是细胞质的转录因子, 激活JAK2导致酪氨酸磷酸化STAT5和二聚物的形成。激活STAT5迁移核和绑定到特定基因启动子, 启动基因转录, 这可以减少神经细胞凋亡, 从而激活STAT5调节EPO抗凋亡效应是一个重要的途径。3) PI3K/AKT途径: AKT在通过磷酸化的下游信号抗凋亡过程中发挥作用的因子。AKT可以阻止线粒体膜去极化, 减少细胞色素C释放。细胞色素C的释放将激活半胱天冬酶上游和下游释放到细胞质中, 导致细胞凋亡。AKT的酸化依赖JAK2和PI3K的磷酸化。EPO也可直接磷酸化AKT抑制神经细胞凋亡。这些途径的磷酸化激活将影响下游目标改变细胞生存、增殖和分化。4) MAPK途径: MAPK是一种重要的细胞因子, 调节细胞分化、生长和死亡。磷酸化MAPK可以进入细胞核调节转录因子的激活和下游基因的表达, 其家族包括p38, JNK和ERK。EPO可以促进MAPK磷酸化, 磷酸化MAPK可以阻断神经细胞的凋亡途径^[14]。5) Bcl-2/bcl-xl途径: bcl-2家族是调节细胞凋亡的蛋白, 包括抗凋亡因素(bcl-2, bcl-xl)和凋亡因素(Bax, Bad, Bak, Mcl-2)。抗凋亡因素减少线粒体细胞色素C的释放和抑制-细胞凋亡的调节细胞内钙水平, 而凋亡因子促进细胞凋亡。外源性EPO可以通过激活STAT5增强bcl-2和bc1-xl的表达。EPO增加bcl-2/bc1-xl在小胶质细胞中的比例和抑制凋亡诱导因子(天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3和9)的激活释放。

1.3 抗炎作用

宫内感染是早产的重要原因之一,特别是胎龄30周以下早产儿。该类早产儿脑脊液中IL-6, IL-1, TNF- α 等炎症因子较正常胎儿明显升高^[15]。炎症因子可使脑内磷脂酶A2激活,从而降解细胞膜表面的磷脂,使细胞的完整结构与早产功能遭

到破坏,损伤血管内皮细胞及细胞器,同时使谷氨酰胺受体活化,诱导氧自由基及NO生成,诱导细胞凋亡和死亡;炎症因子可使少突胶质前体细胞不向引起髓鞘化的少突胶质细胞发育,而向星形胶质细胞发育,因此少突胶质细胞减少及髓鞘形成障碍,产生早产儿脑白质损伤^[16]。除上述机制自身导致早产儿脑损伤外,还可以与HI协同作用,降低HI导致脑损伤的阈值而加重脑损伤。EPO可减弱神经炎症反应来保护神经元。EPO通过降低氧/氮物种(ROS/RNS)水平来抑制神经炎症。EPO也降低免疫细胞的渗透及趋化作用,从而减少IL-1, IL-6, TNF- α 等炎症因子的生成。据报道, EPO治疗脑卒中模型中发现趋化因子(CXCL2和CCL7)表达减少^[17]。EPO通过星形胶质细胞激活p38-MAPK和JNK路径,减少神经胶质细胞肿胀,调节水通道蛋白水平,降低血脑屏障通透性,从而降低早产儿脑神经细胞损伤。

1.4 神经生长和神经营养的影响

EPO在早期可预防神经细胞凋亡,在晚期则影响细胞修复、祖细胞分化和神经的形成及迁移。EPO在早产儿脑白质损伤晚期可以影响神经细胞的再生、分化和存活,使干细胞分化为星形胶质细胞和多巴胺能神经元^[18]。EPO可直接作用于神经干细胞,增加神经元祖细胞的生成。研究显示^[19]EPO不仅能提高星形胶质细胞的增生,而且可影响少突胶质细胞的分化和成熟。星形胶质细胞可以产生EPO,同时EPO也能通过自分泌方式影响星形胶质细胞,使其加速少突胶质细胞的成熟。这些综合效应提高了少突胶质细胞系对损伤的中枢神经系统的修复能力。EPO能刺激生长因子释放,增强神经生长和血管生成,促进长期的修复和可塑性^[20]。Viviani等^[21]证实:EPO可能从基因转录水平增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体mRNA的表达,促进对应蛋白质的合成,减少神经损伤、促进受损神经元修复,可明显抑制神经元细胞的凋亡。BDNF是神经营养因子家族中非常重要的一种因子,在神经系统中分布广泛,其中以海马区最为丰富。BDNF可维持神经元正常的生理功能,同时在减少受损神经元的凋亡及促进神经元修复等方面也发挥重要作用。BDNF与相关受体相结合后能启动新的神经元基因和蛋白合成。其对神经损伤的保护和营养作用晚期远远超出损伤的急性

期。同时EPO能增强多功能神经干细胞向神经细胞分化。

1.5 抗氧化效果

HI后再灌注损伤诱导的氧化应激可产生大量的氧自由基,从而使生物膜中的多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化作用,细胞膜的完整性遭到破坏,损伤细胞酶系统、细胞核和核糖体蛋白,是造成细胞凋亡和坏死的重要途径之一。有实验发现^[22]EPO在大脑及其他组织损伤中,能减少氧自由基产生、脂质过氧化物堆积,从而减低过氧化损伤。Wang等^[23]发现EPO在钝性撞击诱导的大鼠脑创伤中具有减少氧自由基产生抑制氧化应激,减轻脂质过氧化物堆积的作用。也有实验^[24]通过全脑缺血大鼠模型证实:EPO具有显著抑制脂质过氧化,保护血脑屏障的作用。还有研究也证实了EPO在其他组织损伤中的直接抗氧化作用。

1.6 减少谷氨酸毒性

谷氨酸在早产儿脑损伤发病机制中起着重要作用^[25]。一般认为谷氨酸通过非受体介导和受体介导两种途径发挥脑损伤作用,两种途径都导致少突胶质细胞前体的死亡增加。其中谷氨酸受体介导的神经兴奋毒性是发展中脑白质HI损伤的主要机制。EPO对谷氨酸的神经兴奋毒性有拮抗作用,从而保护海马和大脑皮质神经细胞^[26]。

2 EPO 干预早产儿脑损伤的安全性

EPO治疗脑损伤已被几个临床试验研究证实^[27]。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rh-EPO)的安全性在早产儿中建立了两个临床试验与高剂量相关。早期大剂量rhEpo耐受性良好,未见病死率明显上升或毒副作用增加。目前相当多的实验证据和临床试验证据显示外源性EPO对治疗脑损伤是有益的^[28-29]。外源性EPO可以保护和修复受伤的神经细胞,改善早产儿神经心理行为,提高脑损伤的预后^[30]。早期应用rhEPO改善早产儿损伤脑白质修复及发展。2014年的Meta分析^[31]显示:EPO可显著提高早产儿18~22月龄时的智力发育指数(mental development index, MDI)及精神运动发展指数(psychomotor development index, PDI)得分。研究^[32]表明VLBW使用rh-EPO(每次400 U/kg,

3次/周)至纠正胎龄35周,能提高MDI。另有最新研究^[33]显示出生胎龄<34周早产儿生后7天开始使用rhEPO治疗(生后7 d开始,250 U/kg,皮下注射,每周3次,共6周)可以降低住院期间支气管肺发育不良、颅内出血及脑干听觉诱发电位异常的发生率,有利于促进早产儿纠正胎龄1岁内的智能发育。VLBW早期使用rh-EPO可以促进神经系统症状早期恢复,改善患儿的认知、运动及语言能力^[28]。瑞典的一项以大剂量EPO(3 000 U/kg,共3次)预防早产儿脑损伤RCT研究^[34]中期结果显示:EPO治疗组早产儿MRI脑白质损伤评分降低、脑室周围白质损伤和灰质损伤减轻,这为EPO脑保护提供了影像学证据。但Natalucci等^[35]研究表明早期预防性应用高剂量EPO的早产儿,与使用安慰剂组对比,在2年内认知及生理发育无明显差异。EPO相关不良反应包括:EPO治疗剂量<5 000 U/kg是较安全的,但极高剂量(30 000 U/kg)可能出现某些并发症,如红细胞增多症、凝血功能异常、血栓、血管瘤、高血压或者早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)。EPO有促凝血功能,可能引起凝血功能障碍,在成人的红细胞增多症易引起血栓。极早产儿使用EPO后可能出现高血压并持续较长时间,在停用EPO后,血压仍有升高的趋势,故在EPO治疗中,需注意监测血压。EPO可能增加ROP的发病率,加重ROP的严重程度。新近的一项Meta分析^[36]显示:EPO治疗组与实验对照组发生ROP的高风险无明显区别,两组之间发生严重ROP的风险也无统计学差异。但另外一项针对极低出生体重早产儿的研究^[37]显示:在出生后8 d内给予EPO预防早产儿贫血,EPO有增加ROP的风险。该研究表明EPO是否增加ROP与EPO使用剂数及使用时间有关。rh-EPO的时间越晚,发生ROP的风险越大。生后8~28 d应用EPO治疗,有增加ROP发生的趋势,EPO早期治疗未增加早产儿的ROP^[38]。此外早产儿或低出生体重儿早期应用EPO治疗对ROP \geq III期无明显影响^[37]。目前EPO治疗对ROP的影响暂无定论,需要更多严格设计、大样本、多中心的对照试验研究。早产儿早期使用EPO并不增加脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)的发病率和病死率。但有观点^[39]认为:IVH患儿慎用大剂量EPO。因为IVH患儿的血脑屏障受损,大量EPO可能渗入脑部。如内皮细胞EPOR被活化,原本脆弱的脑部毛细血管可能丧失自我调节能

力。一项研究^[40]发现: 体重<1 000 g的早产儿应用rh-EPO治疗~4周后出现可血管瘤, 其机制可能与血管内皮细胞表达其受体增加, 以及EPO具有促进血管生长和血管内皮细胞增殖分化有关。但血管瘤是早产儿最常见的并发症, 基础发病率高, 很难说明血管瘤是由EPO引起的。

3 结语

EPO虽有一定的不良反应, 但通过对EPO立体结构的模拟、氨基酸序列的修饰及基因重组技术构建病毒载体等方面不断的深入探究, 不良反应相对较小的EPO衍生物将用于临床, 成为较安全的神经保护剂。例如氨甲酶促红细胞生成素是EPO的一种衍生体, 功能与EPO相似但不具备促红细胞生成作用^[41]。目前多个国家正在开展EPO对新生儿脑损伤的安全性和有效性的大规模研究, 将为EPO的最佳治疗方案提供更多临床依据。

参考文献

1. 《新生儿神经病学论坛》专家组. 早产儿脑白质损伤诊断、防治与综合管理的专家组意见 [J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(3): 175-177.
“Neonatal neurologic BBS” panel. Premature infant brain white matter damage diagnosis, prevention and comprehensive management of expert group opinion [J]. Chinese Journal of Neonatology, 2015, 30(3): 175-177.
2. 刘敬. 早产儿脑损伤的诊断与治疗 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(6): 555-559.
LIU Jing. The diagnosis and management of brain injury in premature infants [J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2013, 20(6): 555-559.
3. McAdams RM, McPherson RJ, Mayock DE, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants given early high-dose erythropoietin [J]. J Perinatol, 2013, 33(3): 226-230.
4. Grasso G, Tomasello G, Noto M, et al. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: A feasible ingredient for a successful medical recipe [J]. Mol Med, 2015, 21(1): 979-987.
5. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection [J]. Clin Perinatol, 2015, 42(3): 469-481.
6. Aloizos S, Evodia E, Gourgiotis S, et al. Neuroprotective Effects of Erythropoietin in Patients with Severe Closed Brain Injury [J]. Turk Neurosurg, 2015, 25(4): 552-558.
7. 朱丽华, 蒋犁. 早产儿脑室周围白质软化研究的进展 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(3): 192-196.
ZHU Lihua, JIANG Li. Research progress of white matter around the premature ventricular softening [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2006, 44(3): 192-196.
8. 李浪, 步军. 促红细胞生成素对新生儿脑保护的作用机制 [J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(1): 18-21.
LI Lang, BU Jun. Neuroprotective mechanism of erythropoietin on neonatal brain injury [J]. International Journal of Pediatrics, 2014, 41(1): 18-21.
9. 朱丽华, 蒋犁, 季加忠. 缺氧/缺血对幼龄大鼠脑少突胶质细胞的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(2): 140-141.
ZHU Lihua, JIANG Li, JI Jiazhong. Effect of hypoxia and (or) ischemia on oligodendrocyte in brain of neonatal rat [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2010, 25(2): 140-141.
10. 朱丽华, 施燕, 王诗雨, 等. 人重组促红细胞生成素对早产儿脑室周围白质损伤模型鼠脑血管生成的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(9): 192-196.
ZHU Lihua, SHI Yan, WANG Shiyu, et al. Recombinant human erythropoietin promotes angiogenesis in preterm rat models with periventricular white matter damage [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2015, 30(9): 192-196.
11. Zhu L, Bai X, Wang S, et al. Recombinant human erythropoietin augments angiogenic responses in a neonatal rat model of cerebral unilateral hypoxia-ischemia [J]. Neonatology, 2014, 106(2): 143-148.
12. Wiktorowska-Owczarek A, Namiecińska M, Owczarek J. The effect of ibuprofen on bFGF, VEGF secretion and cell proliferation in the presence of LPS in HMEC-1 cells [J]. Acta Pol Pharm, 2015, 72(5): 889-894.
13. Larphaveesarp A, Ferriero DM, Gonzalez FF. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment) [J]. Brain Sci, 2015, 5(2): 165-177.
14. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Erythropoietin: new directions for the nervous system [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(9): 11102-11129.
15. 夏世文, 周茜茜, 胡玉莲, 等. 宫内感染早产儿血清及脑脊液炎症因子与脑损伤的关系 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1425-1427.
XIA Shiwen, ZHOU Xiqi, HU Yulian, et al. Relationship between cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid and brain injury in preterm infant with; intrauterine infection [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2015, 30(18): 1425-1427.
16. Xie A, Zhang W, Chen M, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 390-395.
17. Mengozzi M, Cervellini I, Villa P, et al. Erythropoietin-induced changes

- in brain gene expression reveal induction of synaptic plasticity genes in experimental stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(24): 9617-9622.
18. Lee SM, Nguyen TH, Park MH, et al. EPO receptor-mediated ERK kinase and NF- κ B activation in erythropoietin-promoted differentiation of astrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(4): 1087-1095.
19. Sugawa M, Sakurai Y, Ishikawa-Ieda Y, et al. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation[J]. *Neurosci Res*, 2002, 44(4): 391-403.
20. 胡燕, 蒋犁, 张敏, 等. 促红细胞生成素对脑室周围白质软化新生大鼠髓鞘磷脂蛋白和神经生长相关蛋白的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 14(25): 1046-1048.
- HU Yan, JIANG Li, ZHANG Min, et al. Effects of erythropoietin on myelin basic protein and growth - associated protein - 43 in neonatal rats with periventricular leukomalacia[J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2010, 25(14): 1046-1048.
21. Viviani B, Bartesaghi S, Corsini E, et al. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Neurochem*, 2005, 93(2): 412-421.
22. 秦川, 肖颖彬, 陈林, 等. 促红细胞生成素预处理在心肌缺氧复氧损伤中的抗炎作用[J]. *四川医学*, 2010, 31(2): 161-163.
- QIN Chuan, XIAO Yingbin, CHEN Lin, et al. Anti-inflammatory effect of erythropoietin pretreatment in myocardium exposed to hypoxia-reoxygenation injury[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2010, 31(2): 161-163.
23. Wang B, Kang M, Marchese M, et al. Beneficial effect of erythropoietin short peptide on acute traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(2): 418-427.
24. Ergur BU, Kiray M, Pekcetin C, et al. Protective effect of erythropoietin pretreatment in testicular ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(4): 722-728.
25. 宋文婷, 徐立, 刘建勋. 脑缺血后谷氨酸及其受体介导的神经细胞损伤及相关药物研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(6): 747-750.
- SONG Wenting, XU Li, LIU Jianxun. Review on pathological mechanism of glutamate and its receptors after cerebral ischemia[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2012, 28(6): 747-750.
26. 侯丽萍, 关雪莲, 韩凤, 等. 促红细胞生成素对大鼠脑出血周边组织谷氨酸及脑水含量的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(2): 140-142.
- HOU Lichun, GUAN Xuelian, HAN Feng, et al. Erythropoietin glutamate to hemorrhage rats peripheral tissue and brain water content[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2012, 29(2): 140-142.
27. 刘后存, 闫平. 促红细胞生成素对改善早产儿脑损伤的效果研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(12): 60-63.
- LIU Houcun, YAN Ping. Study on the effect of erythropoietin on improving brain injury in preterm infants[J]. *China Medical Herald*, 2014, 11(12): 60-63.
28. 蔡岳鞠, 宋燕燕, 黄志坚, 等. 重组人促红细胞生成素对极低出生体重儿神经智能发育的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(12): 1064-1067.
- CAI Yueju, SONG Yanyan, HUANG Zhijian, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on neurointelligence development in very low birth weight infants[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2013, 15(12): 1064-1067.
29. Fauchere JC, Leuchter RH, Natalucci G, et al. Results of the Swiss Epo Neuroprotection Trial in Very Preterm Infants[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(8): E161.
30. Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6): 1023-1030.
31. Wang H, Zhang L, Jin Y. A meta-analysis of the protective effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for neurodevelopment in preterm infants[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 795-802.
32. Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, et al. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(4): e681-e687.
33. 董海鹏, 宋燕燕, 谭美珍, 等. 重组人促红细胞生成素对早产儿脑损伤保护作用的分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(5): 568-570.
- DONG Haipeng, SONG Yanyan, TAN Meizhen, et al. Protective effects of recombinant human erythropoietin on brain injury in preterm infants[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2016, 27(5): 568-570.
34. Leuchter RH, Gui L, Poncet A, et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age[J]. *JAMA*, 2014, 312(8): 817-824.
35. Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(19): 2079-2085.
36. Xu XJ, Huang HY, Chen HL. Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(10): 1355-1364.
37. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): CD004863.
38. Manzoni P, Memo L, Mostert M, et al. Use of erythropoietin is associated with threshold retinopathy of prematurity (ROP) in preterm

- ELBW neonates: a retrospective, cohort study from two large tertiary NICUs in Italy[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(Suppl 2): S29-S33.
39. Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity[J]. *Eye*, 2014, 28(7): 814-818.
40. Zaffanello M, Franchini M, Rugolotto S. Recombinant human erythropoietin might induce strawberry haemangiomas in very-low-birthweight preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(11): 1353-1354.
41. 马宝新, 刘现亮. 促红细胞生成素衍生物研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(2): 288-291.
- MA Baoxin, LIU Xianliang. Research progress of carbamylated erythropoietin[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2011, 32(2): 288-291.

本文引用: 荆春平, 朱丽华. 促红细胞生成素干预早产儿脑损伤机制的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1500-1506. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.031

Cite this article as: JING Chunping, ZHU Lihua. Research progress in the mechanism of erythropoietin intervention on the brain injury in preterm neonates[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(7): 1500-1506. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.031