

man antigen R contributes to hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5):1870-1882.

ceptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J]. *Cell*, 2013, 153(3):601-613.

[25] Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D re-

(收稿日期:2014-10-16 修回日期:2014-12-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.043

## HIF-1 $\alpha$ 对 TBI 后继发性脑损伤影响的研究进展

新春杰<sup>1</sup>综述,张建宁<sup>2</sup>审校

(1. 天津市北辰医院神经外科 300400; 2. 天津医科大学总医院神经外科 300052)

[关键词] 脑损伤;血脑屏障;缺血性脑损伤;低氧诱导因子

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)09-1275-02

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)为神经外科的常见、多发病,是外伤患者致残和死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。包括创伤部位的原发性脑损伤和创伤后的继发性脑损伤。TBI 发生后数天至数月内,继发脑损伤仍在持续进行,并且细胞水平继发性的脑损伤可导致不可逆的神经功能性损害。精细病理学研究证实,伤后脑毛细血管痉挛狭窄、管腔塌陷、血栓形成、血管断裂,24 h 达损伤高峰,使血脑屏障破坏,出现明显的脑供血不足,导致继发性脑损害<sup>[2]</sup>。脑组织缺血、缺氧是继发性脑损伤与缺血性脑损伤的共同病理生理基础。

低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)是低氧条件下存在于人及哺乳动物的一种转录因子,可由组织中分子氧水平的变化诱导,能激活多数缺氧反应性基因表达,是人和哺乳动物于低氧条件下维持内环境平衡的关键物质。近几年,许多的研究表明, HIF-1 $\alpha$  在脑的缺氧、缺血损伤中起到脑保护作用。然而,低氧诱导因子在 TBI 中的作用,却鲜有阐述。鉴于 TBI 后继发性脑损伤与缺血性脑损伤有着相似的病理生理基础,国内外学者借鉴 HIF-1 在缺氧、缺血性脑损伤中的脑保护作用,致力于寻找一种新途径来治疗 TBI 和促进脑功能恢复。本文就此相关研究进展进行综述。

### 1 HIF-1 的结构及功能

**1.1 HIF-1 $\alpha$  的分子结构** HIF-1 是由 Semenza 在研究低氧诱导红细胞生成素(erythropoietin, EPO)基因的表达时发现的。HIF-1 是基因转录核调节因子,也是低氧适应与病理反应中的特异中介因子。多数低氧反应基因,例如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase, HO-1)、内皮素-1(endothelin, ET-1)的基因表达调控区都有 HIF-1 结合位点<sup>[3]</sup>。HIF-1 编码基因定位于染色体 14q21-24, 编码 826 个氨基酸,其氨基酸序列中含有碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)与 PER-ARNT-SIM(PAS)结构域,两者与 DNA 连接,为形成异源二聚体必需的结构<sup>[4]</sup>。HIF-1 是一个异二聚体复合物,由 HIF-1 $\alpha$  与 HIF-1 $\beta$  2 个亚基构成,2 个亚基都是 bHLH-PAS 蛋白,属于包含 bHLH 与 PER-ARNT-SIM 同源结构域的转录因子家族。HIF-1 $\beta$ (ANRT)是结构亚基,在细胞核内持续表达,不受氧体积分数影响;HIF-1 $\alpha$  是功能亚基,在细胞质与细胞核内表达,它的 mRNA 呈组成性表达,但蛋白表达不呈组成性表达,是受氧体积分数影响的,因此 HIF-1 的活性主要由 HIF-1 $\alpha$  活性所决定<sup>[5]</sup>。在正常氧体积分数下,细胞内的 HIF-1 $\alpha$  水平极低。

但是,当细胞处于低氧状态时, HIF-1 $\alpha$  稳定性逐渐增高、积累,然后进入胞核,与 HIF-1 $\beta$  结合形成 HIF-1, HIF-1 和它的靶基因内启动子或增强子中的缺氧反应原件(HRE)内的核心序列 5'-RCGTG-3' 结合,从而激活下游基因的表达,发生一系列针对缺氧的适应性反应。

**1.2 HIF-1 $\alpha$  在神经系统的主要功能** HIF-1 $\alpha$  是神经系统发育必要的生理条件。HIF-1 缺失的胚胎干细胞无法增殖,完全缺失 HIF-1 $\alpha$  的鼠胚胎发育停止或迟缓,于 E10.5 或 E11 死亡,表现为神经管的缺陷与头侧细胞大量死亡<sup>[6]</sup>。神经元特异 HIF-1 $\alpha$  缺失的小鼠出现脑发育缺陷,并合并有神经元数量减少和空间记忆受影响<sup>[7]</sup>。Milosevic 等<sup>[8]</sup>通过敲除小鼠脑 NSCs 的 HIF-1 $\alpha$  基因研究,发现该基因敲除鼠神经元存活及分化均受损。它对脑组织损伤的保护作用主要表现在:(1) HIF-1 $\alpha$  促进其下游靶基因的表达,刺激血管新生、塑形和改建,促进缺血区脑血管形成和血管扩张,改善脑血流量<sup>[9]</sup>;(2) HIF-1 $\alpha$  可以提高磷酸果糖激酶-1、葡萄糖转运酶-1、醛缩酶、乳酸脱氢酶水平,促进葡萄糖转移、利用及酵解,为神经元提供能量;(3) EPO 是 HIF-1 $\alpha$  的靶基因之一,它可抑制 NMDA 受体介导的神经毒性,同时抑制脑缺血、缺氧时的兴奋性氨基酸释放;EPO 还可激活 Jak2 活化核转录因子 KappaB(NF- $\kappa$ B),诱导其神经保护基因表达<sup>[10]</sup>;(4) HIF-1 $\alpha$  下调促凋亡因子表达从而阻断缺血性脑损伤后的细胞凋亡<sup>[11]</sup>。

### 2 TBI 后 HIF-1 $\alpha$ 的表达变化

低氧诱导因子在 TBI 中的作用,现代研究对此了解不多。税林等<sup>[12]</sup>探讨大鼠脑干损伤后脑组织 HIF-1 $\alpha$  的表达特点时发现, HIF-1 $\alpha$  在损伤后 3 h 阳性表达增加,24 h 达到高峰(与正常对照组及假损伤组比较差异有统计学意义),7 d 降至正常(与正常对照组及假损伤组比较差异无统计学意义)。刘垚焱等<sup>[13]</sup>研究发现脑外伤后与损伤临近区域的 HIF-1 $\alpha$  表达变化规律为:12 h 时增多,72 h 时达到高峰,1 周表达下降,至 2 周时恢复正常。说明脑外伤后非损伤区域也有缺血、缺氧的改变,可能与脑外伤后的脑萎缩有相关性。李建华等<sup>[14]</sup>发现 HIF-1 $\alpha$  蛋白在脑损伤后 3 h 表达显著增高,且一直呈高表达态势,直到损伤后期才逐渐下降。Huang 等<sup>[15]</sup>发现 TBI 后转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )和 HIF-1 $\alpha$  的表达明显增高,且分别于 3 d 和 12 h 检测到 TGF- $\beta$  和 HIF-1 $\alpha$  的 mRNA 表达增加。

### 3 HIF-1 $\alpha$ 对 TBI 后继发性颅脑损伤的双重影响

**3.1 HIF-1 $\alpha$  对 TBI 后继发性颅脑损伤可能的保护作用** 于

如同等<sup>[11]</sup>通过腺病毒介导 HIF-1 $\alpha$  海马 CA3 区微量注射发现脑损伤后 Ad-HIF-1 $\alpha$  注射能促进 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,阻断脑缺血后的细胞凋亡。Anderson 等<sup>[16]</sup>研究了老年大鼠和成年大鼠的差异,发现 TBI 后老年鼠 HIF-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子(VEGF)和 EPO 的表达明显低于成年鼠,而老年大鼠 TBI 后病死率远远大于成年鼠,分析其原因可能主要是老年鼠的 HIF-1 $\alpha$  神经保护被削弱所致。Du 等<sup>[17]</sup>研究证实,体温过高预处理能够保护星形胶质细胞的缺氧\再灌注损伤,这种保护作用是通过上调 HIF-1 $\alpha$  的表达实现的。

### 3.2 HIF-1 $\alpha$ 对 TBI 后继发性颅脑损伤可能的损伤机制

Shenaq 等<sup>[18]</sup>研究显示,水通道蛋白(AQP)和 HIF-1 $\alpha$  在 TBI 早期加剧了脑水肿的发生,而 AQP 和 HIF-1 $\alpha$  各自抑制剂的早期治疗能够减轻脑水肿,提高神经行为学评分。Higashida 等<sup>[19]</sup>研究证实,TBI 后 HIF-1 $\alpha$ 、AQP-4 和 MMP-9 的表达明显增加,而层粘连蛋白和紧密连接蛋白的量明显下降。应用 MMP-9 或者 HIF-1 $\alpha$  抑制剂能明显减轻脑水肿和血脑屏障的渗漏,尤其是 HIF-1 $\alpha$  抑制剂能够抑制 AQP-4 和 MMP-9 的表达,同时提高层粘连蛋白和紧密连接蛋白的表达,从而抑制血脑屏障的破坏,减轻 TBI 后的脑水肿。Cheng 等<sup>[20]</sup>研究显示,过表达的 HIF-1 $\alpha$  和 NICD(notch intracellular domain)能加速缺氧条件下培养的人神经元细胞的死亡,而 HIF-1 $\alpha$  抑制剂能够保护这些缺氧条件下培养的人神经元细胞对抗缺氧。

## 4 问题与展望

目前,HIF-1 $\alpha$  对 TBI 后继发性颅脑损伤的影响机制还没有定论,早期的干预治疗对 TBI 的影响是积极改善脑组织血液循环、保护神经元细胞,还是加重脑水肿,对此众说纷纭,是不是 HIF-1 $\alpha$  的剂量或者作用时机可能会影响它对 TBI 后继发性颅脑损伤的作用效果? 或者 TBI 损伤的程度也影响 HIF-1 $\alpha$  的作用呢? 鉴于 HIF-1 $\alpha$  的重要功能,以及它在缺血性脑损伤中积极有效的治疗作用,HIF-1 $\alpha$  对 TBI 后继发性颅脑损伤的影响机制值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] 张赛,只达石. 努力改进我国颅脑创伤急救体系及监测技术[J]. 中华神经外科杂志,2005,21(4):195-196.
- [2] 贺晓生,章翔,易声禹,等. 大鼠头颅瞬间侧向旋转致伤后脑微血管的超微机构特征[J]. 第四军医大学学报,2000,21(9):1133-1136.
- [3] Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)[J]. Mol Pharmacol,2006,70(5):1469-1480.
- [4] Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors—similar but not identical[J]. Mol Cells, 2010,29(5):435-442.
- [5] Adams JM, Difazio LT, Rolandelli RH, et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia[J]. Acta Physiol Hung,2009,96(1):19-28.
- [6] Adelman DM, Gertsrnstein M, Nagy A, et al. Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses[J]. Gene Dev,2000,14(24):3191-3203.
- [7] Tomita S, Ueno M, Sakamoto M, et al. Defective brain development in mice lacking the Hif-1 $\alpha$  gene in neural cells

- [J]. Mol Cell Biol,2003,23(19):6739-6749.
- [8] Milosevic J, Maisel M, Wengner F, et al. Lack of hypoxia-inducible factor-1 alpha impairs midbrain neural precursor cells involving vascular endothelial growth factor signaling[J]. J Neurosci,2007,27(2):412-421.
- [9] Ndubuizu OI, Tsipis CP, Li A, et al. Hypoxia-inducible factor-1(HIF-1) independent microvascular angiogenesis in the aged rat brain[J]. Brain Res,2010,1366:101-109.
- [10] Keller M, Yang J, Griesmaier E, et al. Erythropoietin is neuroprotective against NMDA-receptor-mediated excitotoxic brain injury in new born mice[J]. Neurobiology Dis,2006,24(2):357-366.
- [11] 于如同,高文昌,赵序元,等. 腺病毒介导低氧诱导因子-1 基因对创伤性脑损伤后细胞凋亡的影响[J]. 实用临床医药杂志,2004,8(1):27-32.
- [12] 税林,王霞,金茂强. 大鼠脑干损伤 GAP-43,NOS3,HIF-1 $\alpha$  的表达及其表达时相的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报,2012,35(4):457-461.
- [13] 刘垚炜,刘绍明. 大鼠脑损伤后非损伤区域缺氧诱导因子与乳酸的变化研究[J]. 现代生物医学进展,2011,11(6):1075-1077.
- [14] 李建华,李建民,吴淑华,等. 朱玉红颅脑损伤大鼠脑组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达变化及其意义[J]. 山东医药,2010,50(2):32-33.
- [15] Huang RQ, Cheng HL, Zhao XD, et al. Preliminary study on the effect of trauma-induced secondary cellular hypoxia in brain injury[J]. Neurosci Lett,2010,473(1):22-27.
- [16] Anderson J, Sandhir R, Hamilton ES, et al. Impaired expression of neuroprotective molecules in the HIF-1 $\alpha$  pathway following traumatic brain injury in aged mice[J]. J Neurotrauma,2009,26(9):1557-1566.
- [17] Du F, Zhu L, Qian ZM, et al. Hyperthermic preconditioning protects astrocytes from ischemia/reperfusion injury by up-regulation of HIF-1 alpha expression and binding activity[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1802(11):1048-1053.
- [18] Shenaq M, Kassem H, Peng C, et al. Neuronal damage and functional deficits are ameliorated by inhibition of aquaporin and HIF-1 $\alpha$  after traumatic brain injury(TBI)[J]. J Neurol Sci,2012,323(12):134-140.
- [19] Higashida T, Kreipke CW, Rafols JA, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2011,114(1):92-101.
- [20] Cheng YL, Park JS, Manzanero S, et al. Evidence that collaboration between HIF-1 $\alpha$  and Notch-1 promotes neuronal cell death in ischemic stroke[J]. Neurobiol Dis,2014,62:286-295.