

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00527

## 人促红细胞生成素对腹部开放伤大鼠经人工海水浸泡后所致急性肾损伤的保护作用

张志勇<sup>1,2</sup>, 周春华<sup>2</sup>, 雷霞<sup>2</sup>, 袁发焕<sup>1\*</sup>

1. 第三军医大学新桥医院肾内科, 重庆 400037

2. 海军总医院肾内科, 北京 100037

**[摘要]** **目的:**探讨人促红细胞生成素(EPO)对腹部开放伤加人工海水浸泡所致急性肾损伤大鼠的保护作用。**方法:**健康、雄性 Wistar 大鼠随机分成 EPO 预处理组、观察组、小剂量 EPO 救治组、大剂量 EPO 救治组, 每组 15 只动物。腹部开放伤加人工海水(22℃)浸泡, 制备急性肾损伤动物模型, 检测各组实验动物血肌酐、尿素氮、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、TNF- $\alpha$ 、IL-6、补体 C3a、C 反应蛋白、肾组织匀浆超氧化物歧化酶(SOD)水平, 并观察肾脏病理学变化。**结果:**各组大鼠在腹部开放伤加海水浸泡 3 h 后均发生了急性肾损伤改变, 血清肌酐、尿素氮升高, 但仍可存活; EPO 预处理组与观察组及小/大剂量 EPO 救治组比较, 大鼠血肌酐、尿素氮、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶显著降低, TNF- $\alpha$ 、IL-6、C3a、C 反应蛋白等炎症因子水平明显降低, 肾组织匀浆 SOD 明显升高, 肾脏近曲小管坏死程度计分明显下降。而大、小剂量救治组间各项指标比较则无统计学差异( $P > 0.05$ )。**结论:** EPO 预处理对腹部开放伤加海水浸泡所致急性肾损伤大鼠有保护作用。

**[关键词]** 促红细胞生成素; 腹部损伤; 海水浸泡; 急性肾损伤

**[中图分类号]** R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)05-0527-05

### Protective effect of human erythropoietin on acute renal injury caused by abdomen open injury plus artificial seawater immersion in rats

ZHANG Zhi-yong<sup>1,2</sup>, ZHOU Chun-hua<sup>2</sup>, LEI Xia<sup>2</sup>, YUAN Fa-huan<sup>1\*</sup>

1. Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

2. Department of Nephrology, Naval General Hospital of PLA, Beijing 100037

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the protective effect of erythropoietin (EPO) on the acute renal injuries caused by abdomen open injury plus seawater immersion in rats. **Methods:** Sixty healthy male Wistar rats (clean grade) were evenly randomized into four groups, namely, EPO pre-treatment group, observation group, low-dose EPO treatment group and high-dose EPO treatment group. Acute renal injury was induced by abdomen open injury plus artificial seawater immersion (22℃). The serum creatine, BUN, creatine kinase, creatine kinase isoenzyme, TNF- $\alpha$ , IL-6, complement C3a, C-reactive protein, renal homogenate superoxide dismutase (SOD), and the renal pathological changes were observed and compared between different groups. **Results:** Acute renal injury was observed in all groups 3 hours after abdomen open injury plus seawater immersion, with increased serum creatine and BUN, but the rats survived after treatment. The serum creatine, BUN, creatine kinase, and creatine kinase isoenzyme in EPO pre-treatment group were significantly lower than those of the other 3 groups; the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, complement C3a, and C-reactive protein were also obviously decreased; the renal homogenate SOD was obviously increased; and the score of renal proximal tubule necrosis was obviously decreased. However, no significant differences were found between the high- and low-dose EPO groups concerning all the parameters ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** EPO pre-treatment has a protective effect on the acute renal injury induced by abdomen open injury plus seawater immersion in rats.

**[KEY WORDS]** erythropoietin; abdominal injuries; seawater immersion; acute kidney injuries

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(5): 527-531]

**[收稿日期]** 2008-12-04 **[接受日期]** 2009-02-23

**[基金项目]** 海军后勤部卫生部医药卫生基金(04-3304). Supported by the Health and Medical Development Found of logistic Department of Navy (04-3304).

**[作者简介]** 张志勇, 硕士生, 主治医师. E-mail: zhangzhiyong2005@tom.com

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 023-68774321, E-mail: yuanfh@mail.tmmu.com.cn

腹部开放伤加海水浸泡可引起机体的急性肾损伤,其发病机制涉及创伤后海水浸泡导致的低温、高渗性脱水、严重感染、低氧血症等,其导致急性肾损伤的发病率和严重程度均明显高于一般性创伤<sup>[1-2]</sup>。研究表明,腹部开放伤合并人工海水浸泡3 h可导致 Wistar 大鼠发生急性肾损伤<sup>[3-4]</sup>。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种主要由肾脏分泌的相对分子质量为30 400的糖蛋白,已广泛用于治疗各种原因,如化疗、慢性肾功能衰竭、外科手术、获得性免疫缺陷综合征等造成的贫血。EPO作为细胞生长因子超家族成员,广泛分布于人体内各个系统,具有多种非造血生物学作用,可广泛地应用于多种系统性疾病的细胞保护,是一种维持机体内环境稳定的多功能细胞因子,对多种器官和组织具有多种保护作用<sup>[5]</sup>。本实验通过建立大鼠腹部开放伤加海水浸泡致急性肾损伤模型,观察EPO对腹部开放伤大鼠经海水浸泡后所致急性肾损伤的保护作用。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物和分组 健康、雄性、清洁级 Wistar 大鼠由中国医学科学院实验动物中心提供,体质量(247.53±28.97)g。实验大鼠按随机化原则分成4组( $n=15$ ):(1)EPO 预处理组,下肢内侧皮下注射EPO 1 kU/kg<sup>[6]</sup>后,腹部致伤,海水浸泡3 h,捞出,室温(30℃)下放置3 h后心脏取血,留取肾脏组织;(2)观察组,腹部致伤,海水浸泡3 h,捞出后不给予EPO,余同预处理组;(3)小剂量EPO 救治组,在致伤、海水浸泡3 h、捞出后皮下注射EPO 1 kU/kg,余同观察组;(4)大剂量EPO 救治组,皮下注射EPO 2.5 kU/kg<sup>[7]</sup>,余同小剂量EPO组。EPO为华北制药厂生产,10 kU/支。各组另取5只大鼠不做处理,用于各组大鼠肾功能(肌酐、尿素氮)基线水平测定。

1.2 人工海水的配制 采用国家海洋局第三研究所配方,其主要指标:渗透压(1 250±11.52) mmol/L, pH 8.2,钠离子浓度(630±5.33) mmol/L,钾离子浓度(10.88±0.68) mmol/L,氯离子浓度(658.8±5.25) mmol/L,海水温度21~23℃,实验室温度30℃。

1.3 动物模型制作 实验动物术前禁食24 h,自由饮水;实验前1 h禁水。动物用氯胺酮(10 mg/kg)和速眠新(盐酸赛拉唑、乙二胺四乙酸、盐酸二氢埃托啡和氟哌啶醇的复方制剂,1 ml/kg)腹腔麻醉。麻醉成功后取仰卧位,将其固定于自制的鼠板上。用眼科剪沿中下腹部正中切开约3 cm进腹,用自制硬质网片撑开并固定以防止内脏脱出,造成人为的腹部开放性伤;将大鼠直立浸泡于22℃海水浴中,水

面与剑突处平齐。为消除生物节律对实验结果的影响,均于上午8时开始实验。

1.4 监测指标 观察各组实验动物的生命体征和存活数。各组大鼠经心室采血后,取2 ml及时送检,以美国 Beckman 公司 LX20 全自动生化分析仪测定血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)。剩余血液标本(3 ml)及留取的肾脏组织低温(-75℃)下保存,以备后续检测用。大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、补体 C3a、超敏 C 反应蛋白(HS-CRP)均采用 ELISA 法测定,试剂均购自美国 R&D 公司。大鼠肾组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)检测按照试剂盒说明书操作。

1.5 肾脏急性损伤的病理学观察 各组大鼠肾组织以中性缓冲甲醛固定,石蜡包埋,切成3  $\mu$ m 厚的切片,H-E 染色后用普通光学显微镜观察。按照 Jablonski 等<sup>[8]</sup>制定的根据近曲小管坏死程度分级标准分为5级。0级为正常;1级为单个细胞的坏死伴核分裂;2级为相邻近曲小管所有细胞坏死但周围有小管存活;3级为限于近曲小管远端1/3细胞坏死并扩展到皮质和髓质交界处;4级为近曲小管整段坏死。分别对各组大鼠双侧肾脏进行病理分级并计数。

1.6 统计学处理 实验数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组等级资料间的比较采用 Kruskal-Wallis 检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大鼠肾功能指标的改变 EPO 预处理组、观察组、小/大剂量 EPO 救治组大鼠在伤前尿素氮和血肌酐的基础水平分别为(5.86±0.42)、(6.10±0.53)、(5.80±0.62)、(5.94±0.55) mmol/L 和(38.68±10.39)、(38.38±9.32)、(37.26±9.26)、(37.84±10.05)  $\mu$ mol/L,各组间差异均无统计学意义。致伤及海水浸泡后,各组大鼠血肌酐、尿素氮、CK、CK-MB 检测结果见表1。单因素方差分析显示上述指标在各组间存在差异( $P<0.05$ ),其中 EPO 预处理组较其他各组显著下降,提示 EPO 预处理可减轻大鼠急性肾损伤程度。

2.2 大鼠细胞因子及 SOD 的改变 结果见表2。单因素方差分析显示大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、C3a、HS-CRP、肾组织匀浆 SOD 等指标在各组间存在差异( $P<0.05$ ),其中 EPO 预处理组均较其他各组有改善,提示 EPO 预处理后大鼠炎症反应程度减弱,肾组织抗氧化能力提高。

2.3 大鼠肾脏近曲小管坏死程度计数 肾脏近曲小管坏死程度计数在 EPO 预处理组与 EPO 观察组

之间, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 而小、大剂量 EPO 救治组之间差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 各组大鼠尿素氮、肌酐、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶的比较

Tab 1 Comparison of serum BUN, Crea, creatine kinase and CK-MB between different groups

( $n = 15, \bar{x} \pm s$ )

Group	BUN $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	Crea $c_B / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Creatine kinase $z_B / (\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	CK-MB $z_B / (\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$
Observation group	10.40 ± 2.59	55.20 ± 15.14	3 793.80 ± 1220.20	4 703.73 ± 1 494.32
Pre-treatment group	8.77 ± 1.17	41.87 ± 11.25	2 728.93 ± 1237.79	3 572.27 ± 1 179.13
Low-dose group	15.62 ± 2.66	56.60 ± 11.04	8 021.60 ± 3512.94	10 250.00 ± 3 807.94
High-dose group	14.73 ± 2.83	55.27 ± 14.86	6 093.13 ± 2159.58	8 094.07 ± 2 594.10

One way ANOVA,  $P < 0.05$

表 2 EPO 预处理组与观察组大鼠 SOD、C3a、TNF- $\alpha$ 、IL-6、HS-CRP 的比较

Tab 2 Comparison of SOD, C3a, TNF- $\alpha$ , IL-6 and HS-CRP in renal tissue homogenate between different groups

( $n = 15, \bar{x} \pm s$ )

Group	SOD $\rho_B / (\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	C3a $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	TNF- $\alpha$ $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	IL-6 $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	HS-CRP $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$
Observation group	1.24 ± 0.17	311.14 ± 45.12	47.09 ± 7.65	207.76 ± 42.26	27.46 ± 7.92
Pre-treatment group	1.43 ± 0.22	272.36 ± 37.77	41.40 ± 5.20	94.98 ± 17.84	21.39 ± 5.85
Low-dose group	1.10 ± 0.49	381.58 ± 64.63	51.52 ± 7.54	136.37 ± 27.57	49.52 ± 15.31
High-dose group	1.14 ± 0.33	352.00 ± 97.93	49.98 ± 10.42	143.58 ± 33.76	52.09 ± 17.59

One way ANOVA,  $P < 0.05$

表 3 EPO 预处理组与观察组大鼠肾脏病理损伤程度分级计分的比较

Tab 3 Comparison of renal pathological injury grades between different groups (Grades 0-2 are mild injuries; Grades 3-4 are severe injuries, 30 kidneys are counted)

Group	Grade				Total
	0-1	2	3	4	
Observation group	0	6	10	14	30
Pre-treatment group*	4	18	4	4	30
Low-dose group	0	2	12	16	30
High-dose group	0	4	12	14	30

Kruskal-Wallis test,  $\chi^2 = 30.95, P < 0.001$

2.4 大鼠肾脏形态学变化 EPO 预处理组与观察组大鼠比较, EPO 预处理组大鼠肾脏的间质小管损伤程度明显好于 EPO 观察组大鼠; 而致伤、浸泡 3 h 后再使用大、小剂量 EPO 救治的两组大鼠的肾脏间质小管损伤的程度相近, 光镜下观察病理表现类似; 但 EPO 预处理组与观察组大鼠的肾脏间质小管的病理表现又均好于大、小剂量 EPO 救治两组大鼠的肾脏病理变化, 说明致伤时间长、肾脏间质小管的损伤也会越发严重(图 1)。

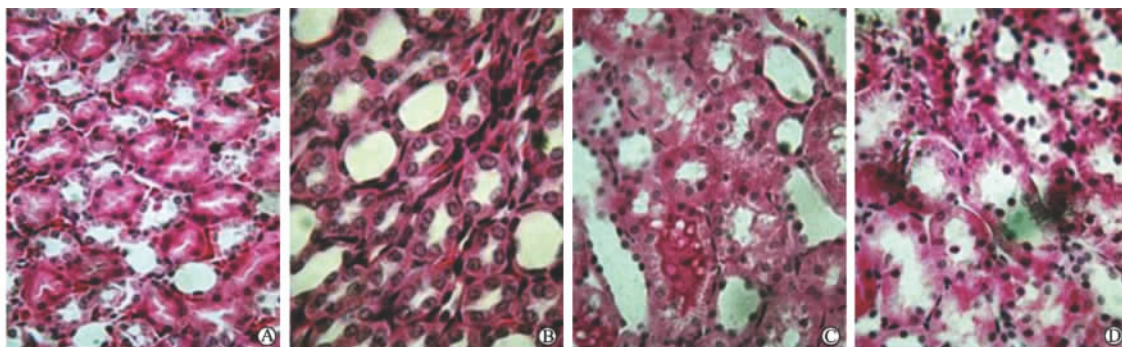


图 1 各组大鼠伤后肾脏病理照片

Fig 1 Kidney pathology of rats in different groups

A; Observation group shows that most proximal convoluted tubule epithelia are swollen, disintegrated, necrotized and extended to the joint of cortex and medulla. B; EPO pre-treatment group shows that most proximal convoluted tubule epithelia keep intact structure, with a small amount of epithelia necrotized; however, the structures between adjacent tubules are legible; C; EPO low-dose group shows that most proximal convoluted tubule epithelia are swollen, disintegrated, and necrotized; D; EPO high-dose group shows that most proximal convoluted tubule epithelia are

swollen, disintegrated, and necrotized. H-E staining, original magnification:  $\times 400$

### 3 讨论

EPO的产生由组织的氧合状态调节。当机体受到缺血、缺氧刺激时,EPO可以在低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的作用下分泌增加,提高细胞的生存能力,调节、减轻局部的炎症反应,减少细胞凋亡,上调抗氧化酶的表达及下调氧自由基产生,发挥其抗氧化作用,阻滞水通道蛋白-2(aquaporin-2, AQP-2)的下调,促进血管内皮细胞增殖和增加基质金属蛋白酶-2生成介导早期血管生成以及促进细胞分化介导晚期血管生成,调节人体免疫系统功能,直接刺激B淋巴细胞产生免疫球蛋白,从而保护各组织脏器的功能,避免细胞的过度凋亡<sup>[9]</sup>,对肾脏具有很好的生物保护作用<sup>[10]</sup>。

在本实验中,大鼠在受到开放伤、海水浸泡的严重打击下,激活了自身的防御机制,被活化了的免疫细胞释放各种细胞因子和一些化学物质,包括促炎因子如TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6和抗炎因子如IL-4、IL-10、肿瘤生长因子(TGF)等,并激活补体系统以及引起机体内氧自由基异常增多。其中CRP是机体非特异性炎症反应中主要的、最敏感的标志物之一。临床上可用新的方法检出低浓度的CRP即HS-CRP,IL-6可激活炎性细胞如单核巨噬细胞、中性粒细胞以及内皮细胞,使炎性因子HS-CRP等释放增多。HS-CRP在IL-6调节下由肝细胞合成,它通过激活补体系统引起脂质沉积,此时HS-CRP明显升高<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-6及HS-CRP共同参与了复杂的炎症反应,并且相互促进,加速局部炎症的发生发展,加之高渗、脱水、低温、低氧血症等诸多因素的作用,导致了肾组织的急性损害。首先是体液免疫对肾组织的损害。免疫复合物本身直接使肾小球通透性增加,尿蛋白排出增加。免疫复合物激活补体破坏内皮细胞膜等膜性结构。补体激活后,通过C5a的趋化作用,引起炎症反应,释放细胞因子、蛋白溶解酶、活性氧,使局部组织遭到破坏。C3a、C5a具有过敏毒素样作用,引起毛细血管通透性增加,平滑肌收缩等,使肾血流量减少,导致肾功能损害。增强的细胞免疫亦可分泌大量细胞因子,产生迟发型超敏反应,引起肾组织损伤。同时TNF影响凝血及纤溶系统,导致凝血与纤溶平衡紊乱,纤维蛋白在血管内沉积形成血栓,导致肾小球毛细血管壁增厚及硬化,进而导致肾血流量减少,肾小球硬化。IL-6可促进

系膜细胞增殖<sup>[12]</sup>。TNF促进系膜细胞增殖的同时,亦可使基质增生,系膜区增宽<sup>[13]</sup>。而TNF对纤维细胞具有促增殖作用,IL-6、TNF可刺激成纤维细胞增殖,产生胶原纤维,导致肾脏局部纤维化<sup>[14]</sup>。另外氧自由基的病理性增多可导致自由基损伤,破坏细胞膜系统结构与功能的完整性。目前研究还认为,AQP-2也在急性肾损伤的病理生理过程中起着非常重要的作用,在急性肾损伤发生时,AQP-2明显下调,其在肾集合管上的mRNA含量和表达量显著减少,这有可能是导致肾脏浓缩稀释功能下降的重要原因之一<sup>[15]</sup>。

本研究表明EPO对于机体的炎症反应具有重要的调节作用。EPO可直接刺激B淋巴细胞产生免疫球蛋白,通过增加红细胞数量,使红细胞表面LFA-3与淋巴细胞表面CD2受体直接结合,增加细胞因子的分泌,间接影响T淋巴细胞功能;还能增加白细胞的数量,明显增强其趋化及吞噬功能,有效地抑制炎症反应程度。在本实验中,腹部开放伤合并海水浸泡大鼠血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、HS-CRP、C3a浓度均较使用了EPO预处理的大鼠明显升高,说明EPO可抑制缺血组织白细胞的浸润,减少炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1等的释放,减轻补体系统的激活及反应程度,进而发挥重要的抗炎作用<sup>[16]</sup>。

EPO能通过上调抗氧化酶的表达及下调氧自由基产生发挥其抗氧化作用。SOD是机体内广泛存在的一类金属抗氧化酶,能催化超氧阴离子自由基的歧化反应,将超氧阴离子歧化为过氧化氢和水,对抗自由基损伤<sup>[15]</sup>,清除细胞生命活动中产生的超氧离子。SOD是生物体内主要的抗氧化酶,其活力的高低间接反映了机体清除自由基的能力,是细胞膜系统结构与功能完整性的保护性酶。

在本实验中,EPO预处理组的SOD的活性高于对照组,说明EPO还通过提高抗氧化酶(如SOD等)的活性,保护脏器如肾脏的缺血性损伤,验证了EPO具有抗氧化应激的作用<sup>[17-18]</sup>。

EPO还能通过促进血管内皮细胞增殖和增加基质金属蛋白酶-2生成介导早期血管生成以及促进细胞分化介导晚期血管生成<sup>[19]</sup>,而且EPO在促进毛细血管生成的同时并不削弱内皮细胞之间的紧密连接,不增加渗出性病损<sup>[20]</sup>。所以EPO能通过维持和重建血供促进损伤修复。在本实验中,EPO预处理组大鼠肾脏的间质小管损伤程度明显好于

EPO 观察组大鼠,这与其抗炎症反应、减少细胞凋亡、抗氧化、阻滞 AQP-2 下调、促进局部组织修复等多种作用有关。

在本实验中,EPO 预处理组与观察组及小/大剂量 EPO 治疗组大鼠比较,血肌酐、尿素氮、CK、CK-MB、肾脏近曲小管坏死计数等指标均有统计学差异( $P>0.05$ ),提示预先使用 EPO 可发挥其全面的抗炎症、抗氧化应激等多种作用,对腹部开放伤加海水浸泡所致急性肾损伤大鼠可起到有效的生物保护作用。小/大剂量 EPO 治疗组与观察组比较,各检测项目间差异也有统计学意义,说明在发生急性肾损伤后 EPO 仍可以有一定的全面的正性保护作用。但在致伤、浸泡 3 h 后小/大剂量 EPO 救治组间各项检测指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ),究其原因,可能与实验动物个体较小、承受的复合伤情比较严重、致伤时间长、急性损伤逐渐转变成慢性损伤以及观察时间有限等诸多因素有关。

#### [参考文献]

- [1] 王育红,鹿尔驯,虞积耀,王大鹏,周正谋,关淑珍. 海水浸泡腹部开放性损伤对大鼠体液代谢的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000,21:786-788.  
Wang Y H, Lu E X, Yu J Y, Wang D P, Zhou Z M, Guan S Z. Effect of seawater immersion on the body liquid metabolism in rats with open abdominal wound[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2000,21:786-788.
- [2] 虞积耀,赖西南. 海战伤合并海水浸泡伤的伤情特点及救治技术研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2004,29:1017-1019.
- [3] 朱雄伟,王强,陈学云,湛先保,李兆申. 腹腔开放伤大鼠海水浸泡后肝肾功能变化与胃黏膜损伤的关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2005,14:913-915.
- [4] Eknoyan G. Emergence of the concept of acute kidney injury [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2008,15:308-313.
- [5] Sharples E J, Thiemermann C, Yaqoob M M. Novel applications of recombinant erythropoietin[J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6:184-189.
- [6] 易善红. 人促红细胞生成素对肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 免疫学杂志, 2007,23:49-51.
- [7] Goldfarb M, Rosenberger C, Ahuva S, Rosen S, Heyman S N. A role for erythropoietin in the attenuation of radiocontrast-induced acute renal failure in rats[J]. Ren Fail, 2006, 28: 345-350.
- [8] Jablonski P, Howden B O, Rae D A, Birrell C S, Marshall V C, Tange J. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia[J]. Transplantation, 1983, 35: 198-204.
- [9] Fliser D, Bahlmann F H, Haller H. EPO: renoprotection beyond anemia correction[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21:1785-1789.
- [10] Spandou E, Tsouchnikas I, Karkavelas G, Dounousi E, Simeonidou C, Guiba-Tziampiri O, et al. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21:330-336.
- [11] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340:115-126.
- [12] Sterzel R B, Schulze-Lohoff E, Marx M. Cytokines and mesangial cells[J]. Kidney Int Suppl, 1993, 39:S26-31.
- [13] 杨念生,叶任高. 巨噬细胞在肾脏疾病中的作用[J]. 国外医学:内科学分册, 1998, 25:55-57.
- [14] 张日欣,王立明,高振明,邵素娟,金伟,胡军,等. 大鼠肾脏缺血再灌注损伤过程中水通道蛋白-2 的表达变化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24:825-827.
- [15] Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, Yilmaz O, Madaschi L, Cichetti C, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99:9450-9455.
- [16] Cooper C E, Vollaard N B, Choueiri T, Wilson M T. Exercise, free radicals and oxidative stress[J]. Biochem Soc Trans, 2002, 30:280-285.
- [17] Kumral A, Tugyan K, Gonenc S, Genç K, Genç S, Sonmez U, et al. Protective effects of erythropoietin against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and oxidative stress in the developing C57BL/6 mouse brain[J]. Brain Res Dev Brain Res, 2005, 160:146-156.
- [18] Ozturk E, Demirebilek S, Kadir But A, Saricicek V, Gulec M, Akyol O, et al. Antioxidant properties of propofol and erythropoietin after closed head injury in rats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29:922-927.
- [19] Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria A, Giuliani R, Dell'Era P, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization *in vivo* [J]. Blood, 1999, 93:2627-2636.
- [20] Martínez-Estrada O M, Rodríguez-Millán E, González-De Vicente E, Reina M, Vilaró S, Fabre M. Erythropoietin protects the *in vitro* blood brain barrier against VEGF-induced permeability[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18:2538-2544.

[本文编辑] 商素芳,邓晓群