

rhEPO 对预处理低氧损伤胶质细胞 MMP-9 表达的影响

蒋光元, 廖正步, 唐兆华, 支兴刚, 石全红, 詹彦

重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016

摘要 探讨人促红细胞生成素 (rhEPO) 对低氧损伤胶质细胞的影响及对金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达的影响。通过体外纯化培养第 3 代星形胶质细胞, 将其分为正常组、低氧组、rhEPO 预处理组; 以四唑蓝 (MTT) 比色法测定低氧培养 12、24、36h 细胞的存活率, 倒置显微镜和透射电镜观察低氧对胶质细胞形态的影响; 免疫荧光和逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 方法研究低氧对星形胶质细胞 MMP-9 表达的影响。结果显示: 低氧组星形胶质细胞在低氧培养下出现细胞肿胀, 且随着时间的延长而加重, rhEPO 预处理组在各时间点细胞肿胀明显轻于低氧组。rhEPO 能减轻细胞超微结构的改变及降低 MTT 比值。RT-PCR 及免疫荧光检测表明: 低氧组 MMP-9 mRNA 及蛋白的表达在低氧各时间点均高于正常组, 在 24h 达到最高, 在 36h 开始降低 ($P < 0.05$); rhEPO 预处理组 MMP-9 mRNA 及蛋白的表达变化在 12、24、36h 较低氧组低 ($P < 0.05$)。由此得出结论: rhEPO 通过抑制 MMP-9 的表达促进低氧条件下星形胶质细胞的存活。

关键词 促红细胞生成素; 胶质细胞; 低氧损伤; 基质金属蛋白酶-9

中国分类号 R341, R651.15

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)06-0050-05

Effect of the Recombinant Human Erythropoietin on MMP-9 Expression in Astrocyte After Hypoxia Cultured

JIANG Guangyuan, LIAO Zhengbu, TANG Zhaohua, ZHI Xinggang, SHI Quanhong, ZHAN Yan

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract To investigation the effect of recombinant human erythropoietin preconditioning on the injury of astrocytes and the expression of MMP-9 after hypoxia, cerebral cortical astrocytes, newborn SD rat within 2 days were collected with the pure culture and the astrocytes were divided into control group, hypoxia group and rhEPO preconditioning group. The survival rate of astrocytes of 12h, 24h and 36h were determined by MTT assay. Inverted microscope and transmission electron microscope were used to observe the cell changes. The expression of MMP-9 mRNA and protein of astrocytes were detected by immunofluorescence and RT-PCR. It is shown that the astrocytes were swelled after hypoxia cultured 12h, with the maximal cell swelling observed at 36h. The rhEPO preconditioning can reduce the cell swelling remarkably. Ultrastructural alterations of astrocytes such as mitochondrial swelling after hypoxia can also be alleviated remarkably by rhEPO preconditioning. The results of MTT assay show that the survival rate of rhEPO preconditioning group were obviously higher than that of the hypoxia group ($P < 0.05$). RT-PCR and immunocytochemistry analysis confirm that the expression of MMP-9 mRNA and protein was remarkably increased at 12h, peaked at 24h and declined at 36h after hypoxia cultured. Compared with hypoxia group, the expression of MMP-9 mRNA and protein in the rhEPO preconditioning group was significantly lower at 12h, 24h and 36h ($P < 0.05$). The results show that rhEPO can improve the survival rate of astrocytes under hypoxia by inhibition of MMP-9.

Keywords erythropoietin; astrocyte; hypoxia injury; matrix metalloproteinase-9

中枢神经系统缺氧是临床上常见的病理生理现象^[1]。胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞, 并在中枢神经系统缺

氧发展过程发挥着重要作用, 缺氧条件下减轻星形胶质细胞的损伤对神经系统有重要的保护作用^[2-3]。人重组促红细胞生成素

收稿日期: 2010-02-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30801182)

作者简介: 蒋光元, 硕士研究生, 研究方向为颅脑创伤, 电子信箱: 171978024@qq.com; 廖正步 (通信作者), 医师, 研究方向为颅脑创伤, 电子信箱: liaozhengbu@hotmail.com

(recombinant human erythropoietin, rhEPO) 作为基因工程药物——血液系统的主要造血因子,已在临床上广泛应用。国外研究发现 rhEPO 具有神经保护的作用^[6-9],但其作用机制尚未明确;在许多神经系统疾病中可见由于基质金属蛋白酶-9(Matrix Metalloproteinase 9, MMP-9) 的过度表达而引起胶质细胞的损伤^[14-16]。本实验主要探讨 rhEPO 对预处理体外低氧损伤胶质细胞后细胞损伤形态变化及对 MMP-9 表达的影响及意义。

1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂

新生 3 日内 SD 大鼠由重庆医科大学实验动物中心提供。

DMEM-F12 培养基和胎牛血清均购自美国 Hyclone 公司, MMP-9 单克隆抗体及 GFAP 购自美国 Santa Cruze 公司, MTT、LDH 购自 Hyconle, PCR 试剂盒购自美国 Ferments 公司。

1.2 星形胶质细胞的原代培养和鉴定

取 3 日内新生 SD 大鼠,碘伏浸泡消毒后,断头取脑,在 4℃的 D-Hanks 液中剥除脑膜和血管。放在 200 目的金属滤网上,在放有 D-Hanks 液的培养皿上碾磨,直至脑组织全部渗透到培养皿中,收集细胞悬液,再次用 200 目金属滤网过滤,收集细胞悬液离心后,加入含 10%胎牛血清 DMEM-F12 培养基,放入 70mL 的培养瓶中,接种密度为 $10^5/\text{mL}$, 37℃、5% CO_2 、20% O_2 孵箱培养 48h 后换液,继续培养,待细胞长到 80%融合后,用 0.25%的胰酶消化传代,重复传代 3 次,得到纯化的星形胶质细胞。运用神经胶原纤维酸性蛋白(GEAP)进行细胞免疫荧光鉴定,本实验均用第三代星形胶质细胞。

1.3 实验模型的建立和实验分组

取纯化第 3 代星形胶质细胞放入 24 孔板中,接种密度为 $10^5/\text{mL}$,分为 3 组:① 正常组;② 低氧组:星形胶质细胞直接进行低氧培养;③ rhEPO 预处理组:在星形胶质细胞培养基中加入 rhEPO 10U/mL,作用 5h,后更换常规培养基,进行低氧培养。预实验中 rhEPO 预处理组中加入 rhEPO 浓度为 0.01, 0.1, 1, 10U/mL 4 种,其中 rhEPO 浓度为 10U/mL 对低氧培养细胞保护作用最明显。

实验模型的建立^[10]:选用第 3 代星形胶质细胞,培养基中加入 10U/mL 的 rhEPO,置于体积分数分别为 87% N_2 、5% O_2 、5% CO_2 的孵箱中并维持混合气体成分稳定,分别低氧培养 12、24、36h。

1.4 星形胶质细胞光镜和电镜下观察细胞形态

各个低氧时间点利用倒置显微镜观察各个时间点细胞的形态;取正常和低氧 24h 细胞,用戊二醛固定液固定,常规电镜样品制备,透射电镜下观察低氧培养 24h 及正常星形胶质细胞形态。

1.5 四唑蓝比色法检测细胞的活力

四唑蓝(MTT)比色法用于检测培养活细胞中线粒体琥珀酸脱氢酶活性,以反映活细胞的数量。在低氧培养 12、24、36h 后,取各个组 6 孔细胞,每孔加入 $15\mu\text{L}/\text{mL}$ MTT (5mg/mL)置于 37℃ 5% CO_2 孵箱中培养 6h,吸出孔内液体,加入 $200\mu\text{L}$ 二

甲亚砷至 MTT 反应结晶完全溶解,置全自动酶标仪(Bio Rad 公司)上测各组光密度值(OD 值)。测定波长为 570nm,最后对两组的 OD 值进行 t 检验。

1.6 免疫细胞化学检测 MMP-9 蛋白的表达

取正常和低氧培养时间点为 12、24、36h 星形胶质细胞,采用免疫荧光化学染色法。步骤为:取出培养在盖玻片上的星形胶质细胞,连同盖玻片一起入 70%酒精+10%冰醋酸室温固定 30min, 0.01mol/L PBS 漂洗 5min×3 次,滴加兔抗大鼠 MMP-9(美国 Santa Cruze 公司)多克隆抗体(浓度为 1:500) 37℃孵育 1h 后转 4℃过夜, 0.01mol/L PBS 漂洗 5min×3 次后,加入 1:100 的生物素标记的羊抗兔二抗,常温孵育 1h, PBS 洗涤,常规脱水, DPX 封片,荧光显微镜镜检(美国 Leica 公司)。

1.7 RT-PCR 检测 MMP-9mRNA 表达的变化

分别取低氧组及 EPO 预处理组细胞进行 RT-PCR 分析。按照 Trizol 试剂盒说明提取总 RNA,采用 Fementas 公司逆转录试剂按操作说明转录成 cDNA,产物进行 PCR。MMP-9 引物上游:5' ACCGCTATGGTTACTACTCG3', 下游:5' GTTATGATGGTCCCACTTGA3', β -actin 上游:5' GCAAGTTCAACGGCA CAG3', 下游:5' CAGTCTTCTGAGTGGCAGTGAT3'。产物长度分别为 212、402bp。退火温度为 55℃,反应体系 $25\mu\text{L}$,循环 35 次。PCR 产物在 2%琼脂糖凝胶电泳检测,长波紫外灯下照相,电泳结果用 quantity one(美国 Bio Rad 公司)图像分析系统进行电泳条带光密度分析,计算各组光密度积分的比例比较(引物由生工生物工程(上海)有限公司合成)。

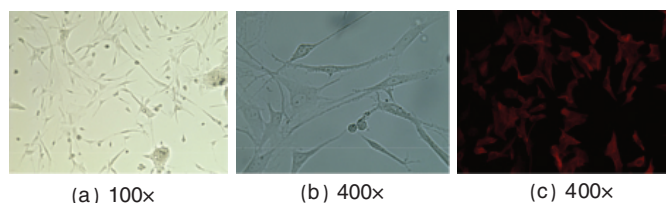
1.8 数据分析及统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$,对差异显著性检验采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示有显著意义。

2 结果

2.1 星形胶质细胞形态的鉴定

倒置显微镜下可见正常星形胶质细胞生长活力旺盛,分裂像多,胞浆丰富,形态多样,多突起,细胞连接紧密(图 1(a)、(b));免疫荧光染色星形胶质胞浆成红色,胞核未染色,GFAP 染色鉴定胶质细胞的纯度 >95%(图 1(c))。



(a) 100× (b) 400× (c) 400×

图 1 星形胶质细胞在不同倍数光镜下形态特征

Fig. 1 Feature of astrocyte under inverted microscope

2.2 光镜观察各组星形胶质细胞低氧下的形态

倒置显微镜下,可见低氧组细胞出现肿胀,细胞突起减少,折光性增强,随着低氧作用时间的延长,在 24h 出现明显的水肿改变,在 36h 出现较多细胞凝固性坏死(图 2)。rhEPO 预处理组细胞在 12、24、36h 肿胀和损伤较低氧组轻(图 3)。

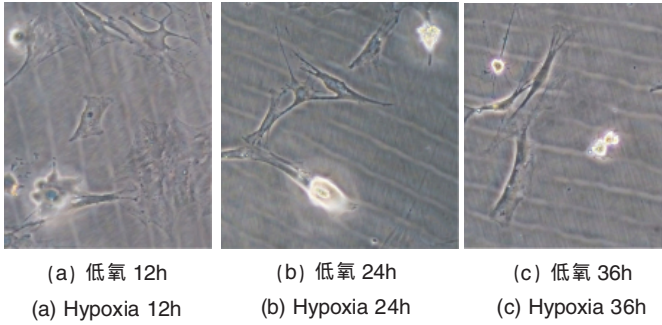


图 2 光镜下观察低氧组细胞形态(200×)
Fig. 2 Hypoxia group under inverted microscope at different instants (200×)

2.3 电镜观察各组星形胶质细胞超微结构变化

正常胶质细胞在电镜下溶酶体少,细胞连接紧密,线粒体呈卵圆形(图 4(a));低氧 24h 星形胶质胞浆内空泡增多,

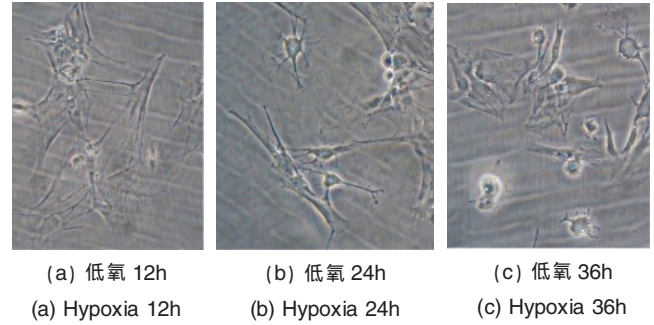


图 3 光镜下观察 rhEPO 组细胞形态(200×)
Fig. 3 rhEPO preconditioning group under inverted microscope at different instants (200×)

线粒体肿胀,细胞膜褶皱减少,细胞连接不紧密,溶酶体增多(图 4(b));rhEPO 预处理低氧 24h,胶质细胞电镜下胞浆内空泡形成较少,线粒体肿胀轻和溶酶体少,细胞连接紧密(图 4(c))。

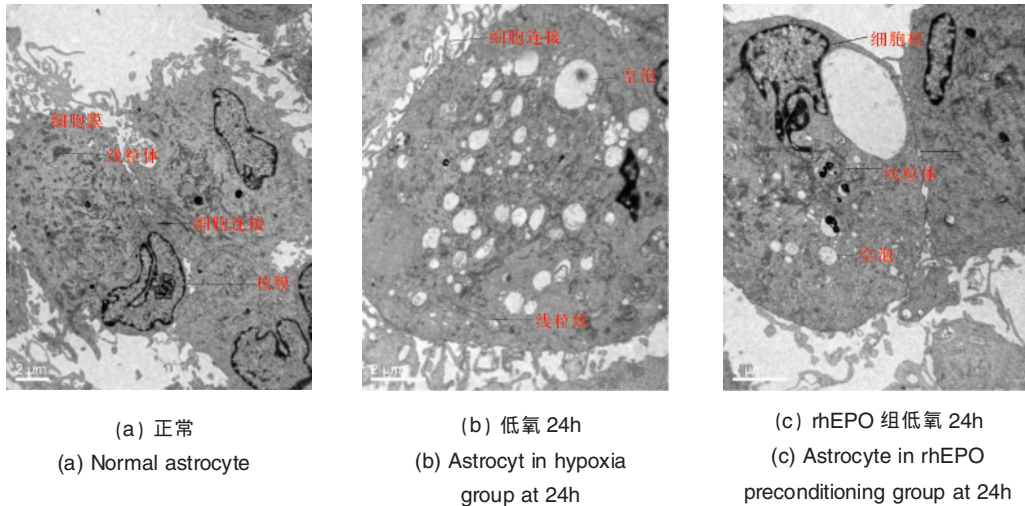


图 4 电镜下观察各组星形胶质细胞形态
Fig. 4 Features of astrocyte under transmission electron microscope

2.4 MTT 比色法测定细胞活性结果

低氧组细胞存活率明显比正常组低,差异有统计学意义($P<0.05$),rhEPO 预处理组细胞存活率较低氧组高,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 各组 MTT OD 值($\bar{x}\pm s$)情况

Table 1 The MTT assay in different group of astrcoyte at different instants

	孔数	12h	24h	36h
正常组	6	0.20±0.01	0.20±0.01	0.21±0.03
低氧组	6	0.16±0.02 ^a	0.12±0.01 ^a	0.08±0.03 ^a
rhEPO 预处理组	6	0.18±0.01 ^{ab}	0.15±0.03 ^{ab}	0.12±0.01 ^{ab}

注:a 为与正常组比较 $P<0.05$;b 为与低氧组比较 $P<0.05$ 。

Notes: a, $P<0.05$ as compared with control group; b, $P<0.05$ as compared with hypoxia group.

2.5 免疫荧光检测各组 MMP9 蛋白表达结果

免疫荧光显示,对于爬片的正常星形胶质细胞胞浆可见较弱的 MMP-9 表达(图 5(a)),随着低氧培养时间的延长,MMP-9 蛋白的表达随之增高,24h 达到最高,细胞胞浆可见很亮的绿色荧光,36h 降低(图 5(b)~(d));rhEPO 预处理组在 12、24、36h 较低氧组 MMP-9 蛋白表达量低(图 6)。

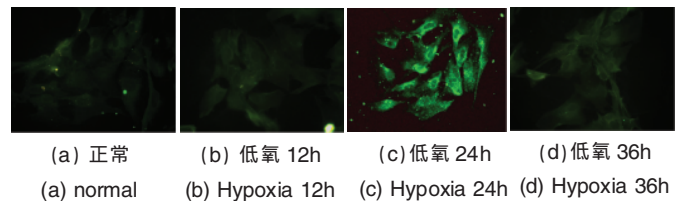


图 5 低氧组在各个时间点 MMP-9 蛋白的表达(免疫荧光 400×)
Fig. 5 Expression of MMP-9 protein in hypoxia group at different instants

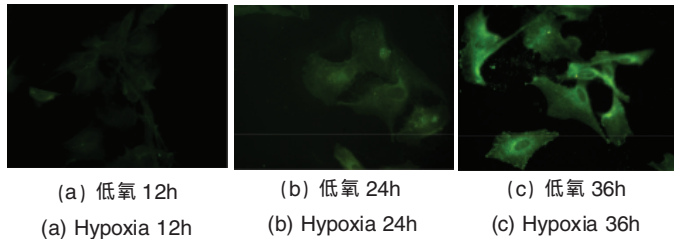


图 6 rhEPO 预处理组在各个时间点 MMP-9 蛋白的表达 (免疫荧光 400×)

Fig. 6 Expression of MMP-9 protein in rhEPO preconditioning group at different instants

2.6 RT-PCR 检测各组 MMP-9 mRNA 表达结果

正常星形胶质细胞 MMP-9 mRNA 低水平表达;随着低氧作用时间的延长,低氧组 MMP-9 mRNA 表达随之增高,在 24h 达到最高,36h 表达降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$);rhEPO 预处理组 MMP-9 mRNA 在 12、24、36h 表达较低氧组低,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见图 7 和表 2)。

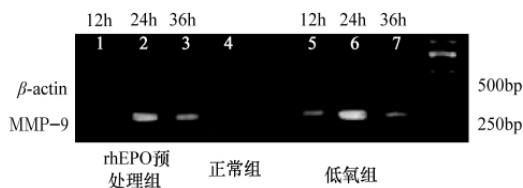


图 7 分别为 rhEPO 预处理组 (1~3), 正常组 (4) 和低氧组 (5~7) 的 12、24、36h MMP-9 mRNA 表达

Fig. 7 Expression of MMP-9 mRNA in rhEPO preconditioning group (1~3), control group (4) and hypoxia group (5~7) at different instants

表 2 各组 MMP-9 mRNA OD 值 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Expression of MMP-9 mRNA of astrocytes in different groups

	孔数	12h	24h	36h
正常组	6	5.56±0.03	5.60±0.02	5.57±0.01
低氧组	6	8.10±0.02 ^a	20.25±0.01 ^a	15.22±0.01 ^a
rhEPO 预处理组	6	7.30±0.01 ^{ab}	16.84±0.02 ^{ab}	13.11±0.01 ^{ab}

注: a 为与正常组比较 $P<0.05$; b 为与低氧组比较 $P<0.05$ 。

Notes: a, $P<0.05$ as compared with control group; b, $P<0.05$ as compared with hypoxia.

3 讨论

在中枢神经系统中胶质细胞对神经元起着支撑, 营养, 代谢等作用。近期研究表明胶质细胞在减轻中枢神经系统缺血、缺氧发挥着重要的作用^[2-5]。如何防止或减轻缺氧条件下对胶质细胞的损害, 是目前神经保护研究的热点。rhEPO 近期研究发现对神经系统具有保护作用^[2-7], 而 EPO 对体外培养的胶质细胞是否具有保护作用及作用机制尚未清楚。

体外低氧培养胶质细胞可以出现细胞肿胀, 细胞水肿, 坏死等变化, 可以部分模拟体内缺血缺氧病理生理过程及其所致的细胞损伤, 排除了体内复杂因素的干扰^[10]。因此本实验观察 rhEPO 预处理后, 对体外低氧培养状态下星形胶质细胞的影响及其可能的分子机制。

实验显示低氧组星形胶质细胞在 12h 开始出现肿胀及轴突缩短, 细胞连接开始出现不紧密, 随着低氧时间的延长, 在 24h 出现明显的水肿, 超微结构显示线粒体肿胀及空泡增多; 在 36h, 可见较多细胞肿胀及坏死, MTT 值也降至最低。rhEPO 预处理组细胞在各个时间点细胞水肿、坏死及 MTT 值变化较低氧组轻。Gunnarson^[2]证实 rhEPO 能减轻体外星形胶质细胞肿胀; Liu^[3]等证实 rhEPO 能减轻星形胶质细胞在体外缺血再灌注的损伤模型中细胞的损伤及水肿。可见 rhEPO 可以减轻体外低氧损伤星形胶质细胞及促进其存活。在胶质细胞损伤及死亡过程中, MMP-9 的表达与之密切相关^[12-15]。MMP-9 可由神经元及胶质细胞分泌, 可以破坏细胞膜和细胞连接及血脑屏障。Y. Shigemori^[14]研究大鼠急性脑损伤时, 证实 MMP-9 先破坏血脑屏障, 然后破坏细胞连接导致脑水肿。A. Rosell^[16]证实缺血与出血性脑损伤与 MMP-9 密切相关; 本实验显示 MMP-9 在 12h 开始表达增高, 星形胶质细胞分泌 MMP-9 到细胞外间隙, 破坏了细胞之间的连接, 导致细胞周围出现水肿, 随着低氧作用时间的延长, MMP-9 表达进一步增高, 在 24h 达到最高, 这时可能是 MMP-9 不仅破坏了细胞之间连接, 还破坏了细胞膜, 导致星形胶质细胞通透性增加, 细胞出现明显的水肿。随着低氧时间继续延长, 在 36h 星形胶质细胞表达 MMP-9 反而降低, MTT 值也最低, 光镜下细胞出现坏死, 这可能是这时死亡细胞增多及细胞活力下降, 导致 MMP-9 表达减少。rhEPO 预处理组细胞在 12、24、36h 表达 MMP-9 较低氧组低, MTT 结果也显示 rhEPO 预处理组细胞存活率在各个时间点较低氧组高。结合数据分析, rhEPO 预处理组在通过抑制了 MMP9 的表达, 减轻了低氧条件下 MMP9 对细胞之间连接及细胞膜的损伤, 促进了细胞的存活。Thiersch^[20]用 rhEPO 预处理视网膜, 证实能明显降低低氧对视网膜的损害, Grasso^[21]研究证实 rhEPO 可以保护神经系统, 减轻颅内出血对神经系统的损害。这些提示了 rhEPO 可以促进低氧条件下胶质细胞的存活。研究证实, 过度表达 NF- κ B 可以诱导 MMP-9 的表达^[22], rhEPO 作为一种神经保护因子, 由 EPO-R 介导的通过 JAK2 信号通路作用于神经系统, 可以抑制 NF- κ B 的表达, 导致 NF- κ B 磷酸化而失活, 从而通过 NF- κ B 信号通路抑制 MMP-9 的表达^[22-23]。

4 结论

综上所述, MMP-9 参与了低氧培养状态下胶质细胞损伤的发生和发展, rhEPO 可以通过降低体外低氧培养条件下胶质细胞 MMP-9 的表达, 减轻细胞的损伤, 促进细胞的存活。

致谢 谨向支兴刚教授悉心关怀和认真指导致以衷心的感谢。

参考文献 (References)

- [1] Tejima E, Zhao B Q, Tsuji K, *et al.* Astrocytic induction of matrix metalloproteinase -9 and edema in brain hemorrhage [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2007, 27: 460-468.
- [2] Gunnarson E, Song Y, Kowalewski J M, *et al.* Erythropoietin modulation of astrocyte water permeability as a component of neuroprotection [J]. *Contributed by Anthony Cerami*, 2009, 106(5): 1602-1607.
- [3] Liu R, Suzuki A, Guo Z, *et al.* Intrinsic and extrinsic erythropoietin enhances neuroprotection against ischemia and reperfusion injury *in vitro* [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2006, 96(4): 1101-1110.
- [4] Nagai M, Re D B, Nagata T, *et al.* Astrocytes expressing ALS-linked M utated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons [J]. *Nat Neuroscitist*, 2007, 10(5): 615-622.
- [5] Valeo T. New data, insights on the role of astrocytes in traumatic brain injury[J]. *Neurology Today*, 2008, 8(24): 6.
- [6] Wallach I, Zhang J, Hartmann A, *et al.* Erythropoietin -receptor gene regulation in neuronal cells[J]. *Pediatric Research*, 2009, 65(6): 619-624.
- [7] Ehrenreich M D, Weissenborn M D, Prange M D, *et al.* Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 647-656.
- [8] Liao Z B, Zhi X G, Shi Q H, *et al.* Recombinant human erythropoietin administration protects cortical neurons from traumatic brain injury in rats[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(2): 140-149.
- [9] Eduardo E E, Benarroch M D, *et al.* Hypoxia-induced mediators and neurologic disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(7): 560-565.
- [10] Campana W M, Li X, Shubayev V I, *et al.* Erythropoietin reduces Schwann cell TNF-[alpha], Wallerian degeneration and pain-related behaviors after peripheral nerve injury [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2006, 23(3): 617-626.
- [11] Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: Reducing collateral damage from the primary injury response [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2008, 264(5): 405-432.
- [12] Diaz Z, Assaraf M I, Miller W H, Jr, *et al.* Astroglial cytoprotection by erythropoietin pre-conditioning: Implications for ischemic and degenerative CNS disorders[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 93(2): 392-402.
- [13] Shen Y, Yu H M, Yuan T M, *et al.* Erythropoietin attenuates white matter damage proinflammatory cytokine and chemokine induction in developing rat brain after intra-uterine infection [J]. *Neuropathology*, 2009, 29(5): 528-535.
- [14] Shigemori Y, Katayama Y, Mori T, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 is associated with blood-brain barrier opening and brain edema formation after cortical contusion in rats[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 130-133.
- [15] Rosell A, Ortega A, Alvarez-Sabin J, *et al.* Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1399-1406.
- [16] Giaume C, Kirch Hoff, Matute C, *et al.* Glia the fulcrum of brain diseases[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2007, 14(7): 1324-1325.
- [17] Maragakis N J, Rothstein J D. Mechanisms of disease: Astrocytes in neuro degenerative disease[J]. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2006, 2(12): 679-689.
- [18] Iwata T, Chiyo M, Yoshida S, *et al.* Lung transplant ischemia reperfusion injury: Metalloprotease inhibition down-regulates exposure of type V collagen, growth-related oncogene-induced neutrophil chemotaxis, and tumor necrosis factor- α expression [J]. *Transplantation*, 2008, 85(3): 417-426.
- [19] Robert I, Aussems M, Keutgens A, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 gene induction by a truncated oncogenic NF- κ B2 protein involves the recruitment of MLL1 and MLL2 H3K4 histone methyltransferase complex[J]. *Oncogene*, 2009, 28(13): 1626-1638.
- [20] Thiersch M, Lange C, Heynen S, *et al.* Retinal neuroprotection by hypoxic preconditioning is independent of hypoxia-inducible factor-1 α expression in photoreceptors [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2009, 29(12): 2291-2302.
- [21] Grasso G, Graziano F, Sfacteria A, *et al.* Neuroprotective effect of erythropoietin and darbepoetin after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(4): 763-769.
- [22] Digicaylioglu M, Lipton S A. Erythropoietin mediated neuroprotection involves crosstalk between Jak2 and NF- κ B signalling cascades [J]. *Nature*, 2001, 412(6847): 641-647.
- [23] Vega C, Sachleben L, Jr, Gozal D, *et al.* Differential metabolic adaptation to acute and long-term hypoxia in rat primary cortical astrocytes[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2006, 97(3): 872-883.

(责任编辑 王芷)

·学术动态·



“2010年中国微生物学会 学术年会”征文

由中国微生物学会主办的“2010年中国微生物学会学术年会”将于2010年10月29日-11月2日在黄山市举行。会议现向全国微生物学科技工作者征集会议论文摘要(中文或英文均可),内容涉及基础、工、农、医、兽医微生物学等多方面研究进展。

联系方式:安徽省合肥市经济开发区九龙路111号(230601),黄训端,电话:010-64807200;传真:010-64807200;电子信箱:huangxunduan@163.com。