

脑红蛋白在胶质瘤中的表达及其临床意义

刘欣荣 郭亚东 谷永红

摘要 目的:检测脑红蛋白(neuroglobin, Ngb)在人脑胶质瘤中的表达并探讨其临床意义。**方法:**2011 年 5 月至 2012 年 3 月在中南大学湘雅医院及湘雅三医院病理科收集胶质瘤样本 98 例,应用免疫组织化学 SP 法检测脑红蛋白在不同组织学类型及 WHO 级别的胶质瘤中的表达情况及其与 Ki-67 表达的关系。**结果:**98 例脑胶质瘤中, Ngb 的总阳性率为 88.78%, Ki-67 均出现不同程度的阳性表达。1)按组织学类型分类,发现 63 例星形胶质细胞瘤中, Ngb 表达阴性、弱阳性、中度阳性、强阳性的例数分别为 2、20、26 和 15 例;9 例少突细胞胶质瘤均为阴性表达;15 例少突星形细胞瘤中 13 例呈弱阳性表达, 2 例为中等阳性表达;11 例室管膜肿瘤中, 中等阳性表达有 9 例, 强阳性表达为 2 例, 经非参数检验发现, 四种组织学类型中 Ngb 的阳性程度均存在差异, 具有统计学意义($P<0.05$)。2)按 WHO 分级分类,发现 11 例 I 级胶质瘤中 2 例 Ngb 呈阴性表达, 9 例为弱阳性表达;39 例 II 级胶质瘤中 Ngb 表达阴性、弱阳性、中度阳性、强阳性的例数分别为 5、13、16 和 5 例;而在 29 例 III 级中分别为 4、11、11 和 3 例;19 例 IV 级胶质瘤中 10 例呈中等程度阳性表达, 9 例呈强阳性表达, 经 Kruskal-Wallis 秩和检验发现, 随胶质瘤 WHO 级别越高, Ngb 的阳性程度越高, 各 WHO 级别之间 Ngb 的阳性程度差异均具有统计学意义($P<0.05$)。3)Ki-67 与 Ngb 的相关分析发现, 不同阳性程度的 Ngb 的表达与核增殖指数 Ki-67 之间存在正相关关系($r_s=0.47, P<0.05$)。**结论:**通过对不同组织学类型和不同 WHO 级别的胶质瘤中 Ngb 的表达及其与 Ki-67 指数关系的研究, 表明 Ngb 在胶质瘤的诊断、治疗、评价恶性程度和预后中有重要意义, 尤其在胶质瘤的治疗中有广阔的发展前景。

关键词 脑红蛋白 胶质瘤 免疫组织化学 WHO 分级 Ki-67

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.06.007

Expression and clinical significance of neuroglobin in gliomas

Xinrong LIU, Yadong GUO, Yonghong GU

Correspondence to: Yonghong GU; E-mail: guyonghong0815@yahoo.cn

Department of Pathology, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Abstract Objective: The present study aimed to detect the expression and clinical significance of neuroglobin (Ngb) in gliomas. **Methods:** The immunohistochemical method was used to detect the expression of Ngb in gliomas of different histological types and WHO degrees as well as the correlation between Ngb and the Ki-67 positive index. **Results:** The total positive rate of Ngb in the gliomas was 88.76%. 1) According to the four different histological types of gliomas, among the 63 cases of astrocytoma, Ngb was expressed as negative, weak positive, moderate positive, and strong positive in 2, 20, 26, and 15 cases, respectively. The nine cases of oligodendrocytes glioma were all negative for Ngb expression. A total of 13 out of the 15 oligoastrocytoma cases showed a weak positive expression of Ngb, whereas the other two cases showed a moderate positive Ngb expression. Out of the 11 ependymoma cases, nine were moderate positive cases and two were strong positive cases. The expression levels of Ngb were significantly different ($P<0.05$) among the four different histological types of gliomas. 2) According to the different WHO levels of gliomas, two gliomas of WHO I degree were negative for Ngb expression, whereas the other nine cases showed a weak positive expression of Ngb. Among the 39 gliomas of WHO II degree, Ngb was expressed as negative, weak positive, moderate positive, and strong positive in 5, 13, 16, and 5 cases, respectively, whereas among the 29 gliomas of WHO III degree, the number of cases were 4, 11, 11, and 3. Ten cases exhibited moderate positive Ngb expression, whereas nine cases showed strong positive expression for the WHO IV degree. Ngb expression levels between every two different WHO degrees were significantly different ($P<0.05$). A higher WHO degree generates a stronger Ngb expression. 3) Ngb has a significant correlation with Ki-67. Ngb is positively correlated with the Ki-67 positive index ($r_s=0.47, P<0.05$). **Conclusion:** The expression level in gliomas of different histological types and WHO degrees and the significant correlation between the expression level of Ngb and Ki-67 positive index show that Ngb plays a role in the diagnosis, therapy, judgment of malignant degree, and prognosis of gliomas. Ngb can be further developed to treat gliomas.

Keywords: neuroglobin, glioma, immunohistochemistry, WHO classification, Ki-67

脑红蛋白(neuroglobin, Ngb)是2000年Burmester发现的主要位于中枢神经系统的能可逆性结合氧分子的携氧球蛋白^[1]。大量研究证实Ngb为代谢活跃的神经细胞供氧^[2-3],清除体内氧自由基^[4],对抗氧化应激^[5],保护神经系统免受缺血缺氧损伤,为中风和神经系统退行性病变的治疗带来新的希望。早期研究认为Ngb定位于神经元细胞质内^[6],而在星形胶质细胞中尚未报道。近期Ngb在胶质瘤中的研究相对比较少见,2010年Emara等^[7]发现Ngb在人星形细胞胶质瘤组织中有表达,2012年Qin等^[8]证实基因水平上Ngb在大鼠星形细胞瘤细胞株C6和人星形细胞瘤细胞株U251中呈阳性表达。但是Ngb在胶质瘤的诊断、治疗和预后中的具体作用及机制仍不明确。因此本研究应用免疫组织化学SP法检测98例人脑胶质瘤样本中Ngb的表达情况,并分析不同组织学类型、WHO级别胶质瘤中Ngb的表达情况及其与Ki-67指数的关系,为今后探讨Ngb在胶质瘤的诊断、分级、治疗和预后中的作用及机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

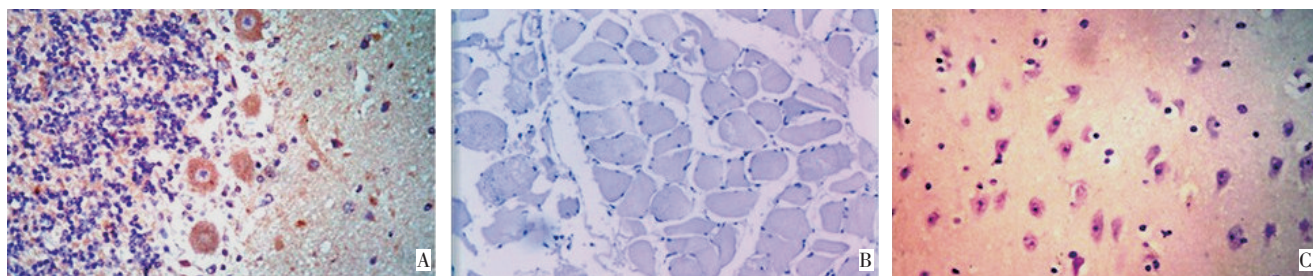
1.1.1 试剂及仪器 脑红蛋白单克隆抗体(购自中国军事医学科学院放射医学研究所),Ki-67即用型抗体(购自福州迈新公司),抗体稀释液(购自中杉金桥公司),免疫组化试剂盒(购自福州迈新公司),DAB

显色试剂盒(购自福州迈新公司),光学显微镜(Olympus CX41)。

1.1.2 样本 2011年5月至2012年3月在中南大学湘雅医院及湘雅三医院病理科收集人脑胶质瘤标本98例,其中男性46例,女性52例,平均年龄38.81岁。其中星形胶质细胞瘤63例,少突细胞胶质瘤9例(其中间变型少突细胞胶质瘤4例),少突星形细胞瘤15例,室管膜肿瘤11例。同时,按照WHO神经系统肿瘤分级标准(2007),Ⅰ级11例,Ⅱ级39例,Ⅲ级29例,Ⅳ级19例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学 采用SP法进行免疫组织化学检测。具体步骤为:石蜡切片常规脱蜡,蒸馏水冲洗,0.01 mol/L PBS浸泡5 min;3% H₂O₂水溶液浸泡15 min;微波炉抗原修复20 min,室温冷却;10%正常羊血清白蛋白孵育15 min,弃去;每切片加50 μL Ngb单抗(1:100稀释)或即用型Ki-67抗体,4℃冰箱孵育过夜;每切片加50 μL生物素标记羊抗小鼠IgG工作液,37℃孵育25 min;每切片加50 μL辣根酶标记链霉卵白素工作液,37℃孵育25 min;滴加DAB显色液显色5 min,PBS冲洗停显;然后苏木精复染、脱水、透明、中性树胶封片并拍照分析。阳性对照为人正常小脑组织(图1A),阴性对照为骨骼肌(图1B),空白对照为大脑组织(图1C)^[7]。



A: cerebellum tissue of human for positive control of Ngb; B: skeletal muscle of human for negative control of Ngb; C: cerebrum tissue of human for blank control of Ngb

图1 Ngb的免疫组织化学染色(×400)

Figure 1 Control of Ngb by IHC

1.2.2 结果判断 Ngb阳性表达定位于胞质,呈黄色或棕黄色颗粒状。Ki-67蛋白的表达在细胞核或细胞质内,呈棕黄色染色为阳性。随机观察5个高倍视野,以阳性细胞比例的平均值计算阳性细胞的百分比^[9]:无阳性细胞为阴性(-),阳性细胞数1%~25%为弱阳性(+),26%~50%为中度阳性(++),>50%为强阳性(+++)。

1.3 统计学分析

采用统计学SPSS17.0统计软件包进行统计学分

析,应用非参数检验、Kruskal-Wallis秩和检验和Spearsman相关分析的统计方法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织学类型胶质瘤Ngb的表达

胶质瘤中Ngb的总阳性率为88.78%,少突胶质细胞肿瘤Ngb表达阴性(图2A),96.83%(61/63)星形细胞肿瘤Ngb呈阳性表达,室管膜肿瘤(图2B)及少突星形细胞肿瘤样本中Ngb均有不同程度阳性表达。尤其在

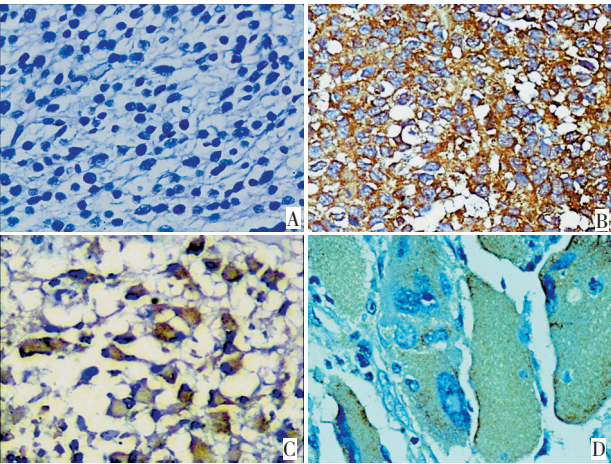
胞浆丰富、含有大量线粒体的肥胖型星形胶质细胞瘤(图2C)和胶质母细胞瘤(图2D为巨细胞型胶质母细胞瘤)呈强阳性表达。

少突胶质细胞瘤和间变型少突胶质细胞瘤 Ngb 表达阴性,其余类型胶质瘤中除 2 例毛细胞星形细胞胶质瘤为阴性外,均呈不同程度阳性表达。15 例少突星形细胞肿瘤 Ngb 呈+~++程度阳性表达,其中的少突细胞成分 Ngb 呈阴性表达。11 例室管膜肿瘤 Ngb 呈++~+++ 阳性表达。63 例星形细胞肿瘤中 Ngb-~+++ 表达的百分率分别为 3.17%、31.75%、41.27%和 23.81%。尤其在胞浆丰富、含有大量线粒体的胶质母细胞瘤和肥胖型星形胶质细胞瘤 Ngb 呈强阳性表达。用非参数检验发现四种组织学类型胶质瘤的 Ngb 阳性表达程度均不同,差异具有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

2.2 不同 WHO 级别神经系统肿瘤 Ngb 的表达

11 例 WHO I 级胶质瘤中,除 2 例毛细胞星形细胞瘤为阴性外,其余 9 例毛细胞星形细胞瘤和室管膜下巨细胞星形细胞瘤均呈弱阳性表达,阳性细胞胞质显淡黄色。39 例 WHO II 级的胶质瘤 Ngb-~+++ 表达的百分率分别为 12.82%、33.33%、41.03% 和 12.82%。29 例 WHO III 级的胶质瘤 Ngb-~+++ 表达

的百分率分别为 13.79%、37.93%、37.93% 和 10.34%。19 例 WHO IV 级的胶质瘤均为中到强阳性表达,阳性细胞胞质表现为深黄色或黄褐色颗粒状着色。用 Kruskal-Wallis 秩和检验,发现 WHO 级别越高的胶质瘤其 Ngb 的阳性表达程度越高,各级别间的 Ngb 表达差异均具有统计学意义($P<0.05$,表 1)。



A: oligodendroglioma Ngb-IR negative; B: ependymoma Ngb-IR positive; C: gemistocytic astrocytoma Ngb-IR positive; D: giant cell glioblastoma Ngb-IR positive

图2 不同组织学类型胶质瘤中 Ngb 的表达情况(×400)

Figure 2 Expression of Ngb in different histological types of gliomas by IHC

表 1 不同组织学类型和不同 WHO 级别胶质瘤中 Ngb 的表达

Table 1 Expression level of Ngb in gliomas of different histological types and WHO degrees

Index	Samples	Ngb expression				<i>P</i>
		–	+	++	+++	
Histological type						
Astrocytoma	63	2	20	26	15	<i>P</i> <0.05
Oligodendroglioma	9	9	0	0	0	
Oligoastrocytic tumors	15	0	13	2	0	
Ependymoma	11	0	0	9	2	
WHO degree						
WHO I	11	2	9	0	0	<i>P</i> <0.05
WHO II	39	5	13	16	5	
WHO III	29	4	11	11	3	
WHO IV	19	0	0	10	9	

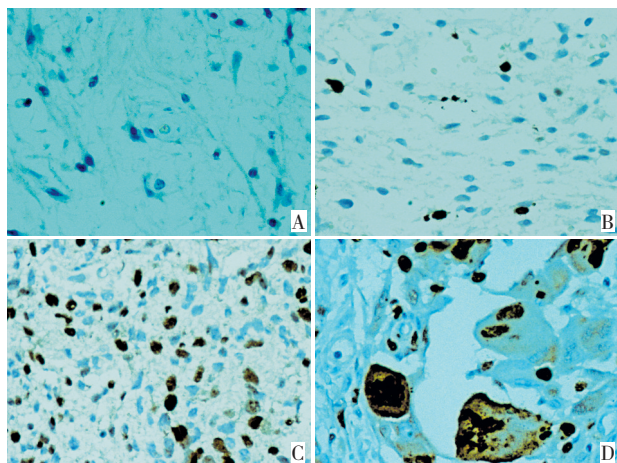
2.3 胶质瘤中 Ngb 的表达与核增殖指数 Ki-67 之间的相关性

98 例胶质瘤表现出不同程度的 Ki-67 阳性(表 2,图 3)。Ki-67 弱阳性表达所占比例最高,为 40.82%,强阳性表达所占比例最低,仅有 7.14%。经 Spearsman 相关分析发现 Ngb 的表达与核增殖指数 Ki-67 之间存在正相关($r_s=0.47$, $P<0.05$),胶质瘤中 Ngb 的阳性程度越高,则 Ki-67 的阳性程度越高。

表 2 胶质瘤中 Ngb 的表达与 Ki-67 的表达的关系

Table 2 Correlation between the expression of Ngb and Ki-67

Expression of Ngb	Samples	Expression of Ki-67				P
		-	+	++	+++	
-	11	3	7	1	0	<0.05
+	33	11	20	2	0	
++	37	7	10	17	3	
+++	17	2	3	8	4	



A: glioma Ki-67 negative; B: glioma Ki-67 weak positive; C: glioma Ki-67 moderate positive; D: glioma Ki-67 strong positive

图3 胶质瘤中不同程度的Ki-67的表达(SP×400)

Figure 3 Different degrees of Ki-67 expression in gliomas by IHC(SP×400)

3 讨论

脑红蛋白作为珠蛋白家族的一个新成员,具有高度氧亲和力,可逆性地结合氧,存储和促进氧向线粒体扩散,对组织细胞氧代谢、氧利用有重要作用^[10]。在的大脑缺血缺氧的状态下,脑红蛋白在神经元中的表达上调,减少缺血缺氧对神经元的损伤。在胶质瘤细胞的发展过程中,供氧对其生长增殖有着重要的影响。而具有高度氧亲和力的脑红蛋白在此环节中所起到的作用及其机制仍尚不明确。

本研究发现四种不同组织学类型胶质瘤的脑红蛋白阳性表达程度均不同,且WHO级别越高,Ngb的阳性表达程度越高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。此外Ngb的表达程度与细胞核增殖指数Ki-67均存在正相关关系($r_s=0.47, P<0.05$)。

少突胶质细胞肿瘤和少突星形细胞肿瘤中前者胞浆比较少,其内含的线粒体也相对少。而线粒体是Ngb的氧代谢作用重要的中介^[1],因此,在线粒体数目少、功能相对不活跃的少突胶质细胞中,Ngb呈阴性表达。2例WHO I级的毛细胞性星形细胞瘤,其分化程度较好,细胞大小形态较一致,恶性程度、细胞异型性和结构异型性都较低,无核分裂像,预后也相对较好,Ngb呈阴性表达。而在胞浆相对丰富的肥胖型星形胶质细胞、胶质母细胞瘤和巨细胞型胶质母细胞瘤,阳性表达程度比其余类型肿瘤细胞高,此外,室管膜肿瘤Ngb的阳性表达程度也较高。室管膜肿瘤作为脊髓内最常见的胶质瘤类型,占50%~60%。瘤细胞来源于脑室壁上的室管膜细胞和室管膜下的胶质细胞,主要包括室管膜下瘤、黏液乳头型室管膜下瘤、室管膜瘤和间变型室管膜瘤,除间变型室管膜瘤属于WHO III级外,其余均属WHO II级。室

管膜肿瘤细胞的胞浆相对比少突胶质细胞瘤的胞浆更丰富,Ngb的阳性表达程度也显著高于少突胶质细胞瘤。这些胞浆丰富的瘤细胞,线粒体相对发达,氧代谢和功能活动相对活跃,Ngb表达也较高,肿瘤细胞对抗缺氧微环境的能力也较强,表明Ngb可能与细胞的氧代谢及功能活动有关。

Ngb在各级胶质瘤中均可见阳性表达,WHO分级越高则表达程度越高。而胶质瘤的WHO分级与其预后密切相关,据文献报道^[11],分化较好的胶质瘤(WHO II级)生存时间在5年以上,分化不良的胶质瘤(WHO III级)生存时间在2~5年,分化差的胶质瘤(WHO IV级)生存时间不足1年。WHO分级越高则Ngb的表达程度越高,提示Ngb可能在一定程度上反映胶质瘤的恶性程度,可作为评价胶质瘤细胞恶性程度及判断肿瘤预后的重要指标。

Ki-67是细胞核内与细胞分裂增殖相关的蛋白抗原,是应用广泛的细胞增殖标志物。本研究中,Ngb和Ki-67在脑胶质瘤中的存在正相关关系($r_s=0.47, P<0.05$),提示胶质瘤中Ngb阳性表达程度越高,则瘤细胞核的增殖指数越高,增殖的速度越活跃。Ngb在一定程度上反映了胶质瘤肿瘤细胞的增殖活性,对预测肿瘤的生物学特性和恶性程度有一定的意义。

脑红蛋白在肿瘤细胞中的作用机制可能有:抗凋亡作用和供氧作用。2010年Raychaudhuri等^[12]研究发现在缺氧状态下,脑红蛋白可通过阻断内源性细胞凋亡途径,干预前凋亡蛋白酶-9与细胞色素C的相互作用,抑制神经元的凋亡,从而起到保护神经元的作用。在胶质瘤中,由于肿瘤的生长,瘤体的增大,需氧量也大大增加,肿瘤处于相对缺氧的微环境中,脑红蛋白作为一种携氧球蛋白表达明显上调,通过供氧作用,以缓解肿瘤细胞的缺氧状态。缺氧诱导Ngb表达的机制目前仍不清楚,有学者认为缺氧诱导因子HIF-1可能在其中起介导作用^[13-15]。且对Ngb基因结构分析发现,在Ngb的启动子区域含有两个P53的结合位点,提示Ngb的表达可能受到P53的调控。而P53基因又是HIF-1的下游调控因子,因此可能存在这样一种传导通路:“缺氧→HIF-1→P53→Ngb表达增加→加强氧摄取与氧利用能力/降低细胞的能量消耗等→改善缺氧微环境”。这两种可能的作用机制都表明脑红蛋白在促进肿瘤的生长增殖方面有着重要的联系。

目前,胶质瘤的治疗主要还是以手术切除为主,必要时联合放疗或化疗,治疗效果各有差异,患者身体的基本情况、肿瘤生长的位置、大小、恶性程度以及是否手术完全切除都直接影响到患者的生存率。

参考文献

- Rodríguez-Antona C, García-Donas J. Constitutional genetic variants as predictors of antiangiogenic therapy outcome in renal cell carcinoma[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(14):1621–1633.
- Yhee JY, Yu CH, Kim JH, et al. Angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor, tumour necrosis factor- α and hypoxia inducible factor-1 α in canine renal cell carcinoma[J]. *J Comp Pathol*, 2012, 147(2–3):129–138.
- Nishimori H, Shiratsuchi T, Urano T, et al. A novel brain-specific p53-target gene, BAI-1, containing thrombospondin type 1 repeats inhibits experimental angiogenesis[J]. *Oncogene*, 1997, 15(18):2145–2150.
- 蒋晶,李佩玲.脑特异性新生血管抑制因子1(BAI-1)与肿瘤的研究现状[J].*中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(2):113–117.
- Mori K, Kanemura Y, Fujikawa H, et al. Brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI-1) is expressed in human cerebral neuronal cells[J]. *Neurosci Res*, 2002, 43(1):69–74.
- 姜娟,杨世进,赵恩宇,等.整合素受体介导的siRNA和多柔比星靶向耐药肿瘤的研究[J].*中国药理学杂志*, 2010, 45(20):1556–1561.
- Ochoa CD, Yu L, Al-Ansari E, Hales CA, et al. Thrombospondin-1 null mice are resistant to hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5:32.
- Zhang X, Kazerounian S, Duquette M, et al. Thrombospondin-1 modulates vascular endothelial growth factor activity at the receptor level[J]. *FASEB J*, 2009, 23(10):3368–3376.
- 牟成金,汪静,张倩,等.FGF-1在乳腺癌中的表达与微血管生成的关系及临床意义[J].*四川大学学报*, 2011, 42(2):280–228.
- Anderson JC, McFarland BC, Gladson CL. New molecular targets in angiogenic vessels of glioblastoma tumours[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10:e23.
- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161(2):851–858.
- Mehnert JM, McCarthy MM, Jilaveanu L, et al. Quantitative expression of VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, and VEGF-R3 in melanoma tissue microarrays[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(3):375–384.
- Kim SE, Shim KN, Jung SA, et al. The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in gastric cancer[J]. *Gut Liver*, 2009, 3(2):88–94.
- 南勋义,贺大林,党建功,等.肾细胞癌组织中VEGF、VEGF-R、MVD表达的意义[J].*中华泌尿外科杂志*, 2001, 22(5):267–268.
- Park D, Ravichandran KS. Emerging roles of brain-specific angiogenesis inhibitor 1[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 706:167–178.
- SM Cork, B Kaur, NS Devi, et al. A proprotein convertase/MMP-14 proteolytic cascade releases a novel 40 kDa vasculostatin from tumor suppressor BAI1[J]. *Oncogene*, 2012, 31(50):5144–5152.
- Tomanek RJ, Christensen LP, Simons M, et al. Embryonic coronary vasculogenesis and angiogenesis are regulated by interactions between multiple FGFs and VEGF and are influenced by mesenchymal stem cells[J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(12):3182–3191.

(2012-06-12收稿)(2013-02-01修回)

(本文编辑:郑莉)

(上接第331页)

胶质瘤患者的治疗在一定程度上仍有待提高。而是否能够通过拮抗人脑胶质瘤中脑红蛋白的表达,从而阻断Ngb的抗凋亡作用或使肿瘤细胞持续处于缺氧微环境中,抑制肿瘤细胞的生长,加速肿瘤细胞的死亡,为胶质瘤的治疗和改善胶质瘤的预后提供一种新的思路和方法,还有待于进一步研究。

参考文献

- Burmester T, Weich B, Reinhardt S, et al. A vertebrate globin expressed in the brain[J]. *Nature*, 2000, 407(6803):520–523.
- Brunori M, Vallone B. Neuroglobin, seven years after[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(10):1259–1268.
- Yu Z, Liu N, Liu J, et al. Neuroglobin, a novel target for endogenous neuroprotection against stroke and neurodegenerative disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6):6995–7014.
- 李伟光,任长虹,张成岗.脑红蛋白对活性氧的清除作用及其在神经系统疾病中的功能意义[J].*生理科学进展*, 2010, 3(41):197–200.
- Watanabe S, Takahashi N, Uchida H, et al. Human neuroglobin functions as an oxidative stress-responsive sensor for neuroprotection[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36):30128–30138.
- Wystub S, Laufs T, Schmidt M, et al. Localization of neuroglobin protein in the mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 346(1–2):114–116.
- Emara M, Robert-Turner A, Allalunis-Turner J, et al. Hypoxic regulation of cytoglobin and neuroglobin expression in human normal and tumor tissues[J]. *Cancer Cell Int*, 2010, 10:33.
- Qin HJ, Guo YD, Zhang CQ, et al. The expression of neuroglobin in astrocytoma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2012, 29(1):10–16.
- Fukuda K, Sugihara A, Nakasho K, et al. The origin of biliary ductular cells that appear in the spleen after transplantation of hepatocytes[J]. *Cell Transplant*, 2004, 13(1):27–33.
- Burmester T, Hankeln T. What is the function of neuroglobin[J]. *J Exp Biol*, 2009, 212:1423–1428.
- 廖松林,刘彤华,李维华,等.肿瘤病理诊断与鉴别诊断学[M].福州市:福建科学技术出版社,2006: 1018.
- Raychaudhuri S, Skommer J, Henty K, et al. Neuroglobin protects nerve cells from apoptosis by inhibiting the intrinsic pathway of cell death[J]. *Apoptosis*, 2010, 15(4):401–411.
- Sun Y, Jin K, Mao XO, et al. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(26):15306–15311.
- Hota KB, Hota SK, Srivastava RB, et al. Neuroglobin regulates hypoxic response of neuronal cells through Hif-1 α - and Nrf2-mediated mechanism[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(6): 1046–1060.
- Haines B, Demaria M, Mao X, et al. Hypoxia-inducible factor-1 and neuroglobin expression[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 514(2):137–140.

(2012-07-13收稿)

(2013-01-20修回)

(本文编辑:王展宏)