科学家揭示神经保护甾体对急性低压缺氧引起的食蟹猴脑损伤的保护作用和潜在机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7828.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

高原是地球上最恶劣的环境之一，最主要的特点是低气压所导致的缺氧。急性暴露在低压缺氧环境下，未习服人群会出现脑损伤，在严重情况下甚至会发展成为致命性的高原脑水肿。在我国，大约25%的陆地是海拔高度超过3000米的高海拔区域，并且集中在青藏高原区域，这严重阻碍了当地的基础设施建设、扶贫、经济开发和国防建设。高原疾病的发病机制复杂，尽管很多关于高原疾病的假说被提出，其具体病理机制依然未被充分阐明，妨碍了高原相关疾病药物的研发。目前主要有两类药物用来防治急性高原病，包括刺激呼吸的碳酸酐酶抑制乙酰唑胺和抗炎的糖皮质激素类可的松，但是这两种药物都有较多的副作用。同时，应用一些遗传背景和人类差异较大的动物研究高原相关疾病，这也可能是制约高原病基础研究以及药物研发的原因之一。

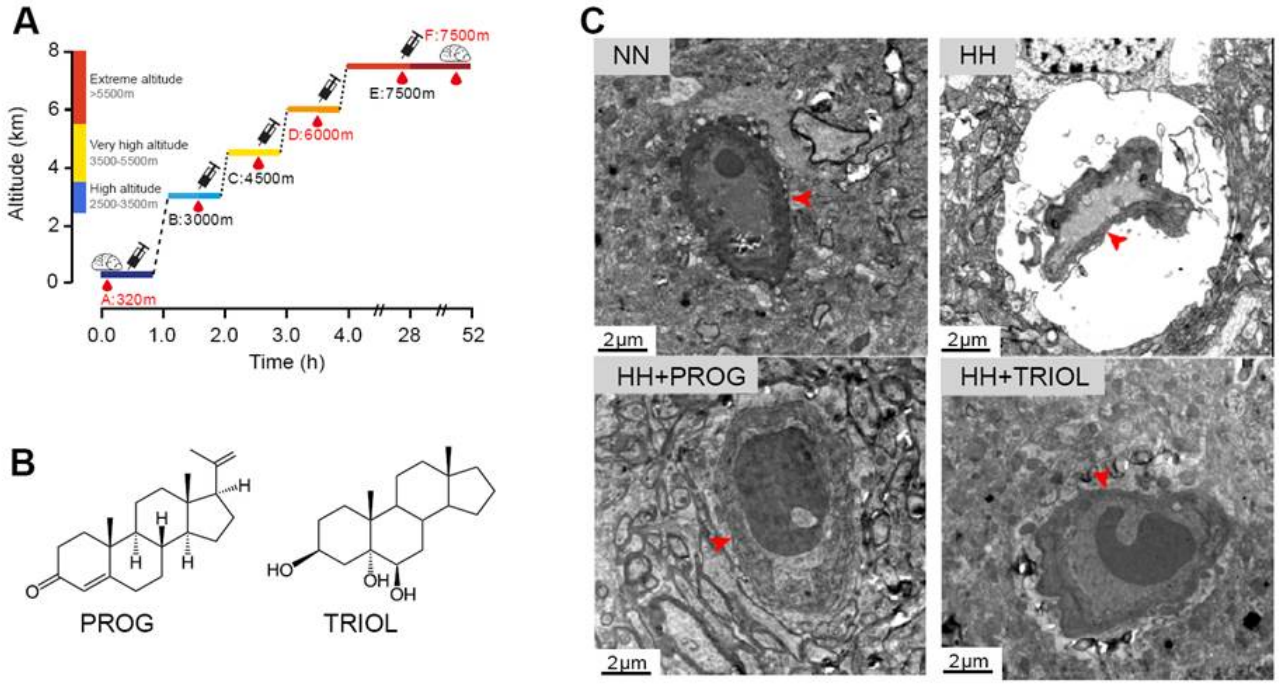
2019年，中国科学院昆明动物研究所张国捷团队利用低压舱模拟高海拔环境，评估了非人灵长类食蟹猴作为高原疾病动物模型的可靠性。暴露在急性低压缺氧环境下，食蟹猴出现了与人类高原脑水肿相似的症状，包括行为失调、脑含水量升高、神经元受损以及血管源性脑水肿等，这些结果证实了食蟹猴模型适合研究急性低压缺氧引起的脑损伤。

该团队对暴露在急性低压缺氧环境下的食蟹猴白细胞和大脑皮层进行转录组测序，来探索急性低压缺氧引起脑损伤的可能机制。在模拟的平地、3000米、6000米以及7500米等不同海拔高度下收集食蟹猴白细胞RNA样品进行转录测序分析，并关注转录谱如何随着缺氧严重程度的增加而动态地发生变化。数据揭示了缺氧应激基因的表达并不完全是随着缺氧程度的增加而单调递增，表现出独特的表达调控模式。大多数缺氧应激基因的表达量仅在前期快速增加，而在缺氧后期出现回复现象，这些基因主要参与经典的缺氧反应通路HIF-1信号、先天性免疫信号以及一些新发现的关键性通路，如维生素D受体信号，这些通路可能共同调控了低压缺氧所导致的炎症反应。除此之外，另一类基因的表达量在前期缺氧急剧下调，并且在后期保持稳定，这些基因主要与T细胞信号有关。第三类基因的表达量在缺氧前期并没有改变，反而在缺氧后期急剧增加，这类基因的主要功能包括造血、携氧以及血红蛋白相关的炎症通路等。造血和携氧是HIF-1信号下游通路，可以提高个体对缺氧环境的适应能力。显然，不同表达模式的缺氧应激基因相互协作，共同调控了食蟹猴对急性低压缺氧的反应。

急性低压缺氧刺激同样改变了中枢大脑皮层的转录调控模式，激活了经典的缺氧反应通路HIF-1信号以及下游的血管发生的调控通路，并抑制了有氧呼吸和蛋白折叠相关的通路。血管发生可以提高供氧能力，但却会损害血脑屏障，以及导致中央神经系统的炎症等。而受到抑制的有氧呼吸和蛋白折叠也与脑损伤的病理机制相关。

该团队进一步评价了孕酮和5α-androst-3β,5,6β-triol（TRIOL）两种甾体对急性低压缺氧引起的食蟹猴脑损伤的保护作用与可能分子机制。两种药物均显著减轻暴露在急性低压缺氧环境中食蟹猴脑含水量升高、神经元受损、血管源性脑水肿等脑损伤，而且神经功能评分也出现了一定的缓解。转录组分析显示，两种药物对缺氧引起的白细胞转录组改变影响较小，但是在皮层药物显著逆转了急性低压缺氧引起的转录谱改变中，保护了绝大多数基因不再受急性低压缺氧的调控。整体上，两种药物的药效相似，但功能分析显示两种药物却作用在不同的通路上，孕酮可以有效地提高红细胞生成，而TRIOL可以减轻谷氨酸兴奋性毒性。

总之，该研究加深了人们对急性低压缺氧诱发脑损伤病理机制的理解，并为缺氧性脑损伤的药物研发提供了潜在的候选化合物。上述研究工作以*Neuroprotectants attenuate hypobaric hypoxia-induced brain injuries in cynomolgus monkeys*为题，发表在*Zoological Research*上。该文章第一作者是华大生命科学研究院的助理研究员张霈；昆明动物所研究员张国捷为该文章的通讯作者。该工作得到中山大学中山医学院颜光美团队和中国人民解放军陆军军医大学高原军事医学系高原医学重点实验室高钰琪团队的鼎力支持。该研究工作得到国家自然科学基金委等的资助。



图：神经保护甾体对急性低压缺氧引起的食蟹猴脑损伤的保护作用

A 实验设计，展示食蟹猴所在的低压舱所模拟海拔上升速度，食蟹猴在不同海拔高度停留时间以及样品采集与给药时机。红色血滴表示血液样品采集时机；大脑图形表示脑组织样品采集时机；针管图形表示药物组的给药时机。
B 两种神经保护甾体的结构式。
C 不同实验分组条件下食蟹猴脑组织毛细血管电镜图展示神经保护甾体对血管源性脑水肿的保护作用。其中NN代表平地组；HH代表低压缺氧处理组；HH + PROG代表孕酮给药的低压缺氧处理组；HH + TRIOL代表TRIOL给药的低压缺氧处理组。其中只有低压缺氧组的毛细血管出现了皱缩，而且周围出现了水腔；而给药的低压缺氧组与平地组的毛细血管都很正常。

科学家揭示神经保护甾体对急性低压缺氧引起的食蟹猴脑损伤的保护作用和潜在机制

研究团队单位：昆明动物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发