

间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展

董 锋¹ 林建华²

脊髓损伤目前在全球呈高发生率、高致残率、高耗费、发病年轻化等特点。一个多世纪以来, 医疗界先后采用了手术、药物、针灸、物理治疗等多种方法来治疗脊髓损伤, 但都不能有效地解决患者截瘫这一难题。近年来关于脊髓再生的一系列实验研究取得了令人鼓舞的结果。许多新的方法如神经营养因子、神经移植、基因治疗等均可使成年动物的脊髓功能表现出某种程度的恢复。20 世纪 90 年代 Prockop 成功地分离出骨髓间充质干细胞。利用骨髓间充质干细胞的强大增殖力、多向分化潜能及移植免疫排斥反应弱等特性, 行骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem, MSCs) 移植治疗脊髓损伤, 引起众多学者的关注。加强其研究具有重大的理论价值和现实意义。本文就 MSCs 及其在脊髓损伤中的应用研究作一简要综述。

1 间质干细胞的来源、分离与鉴定

最早于 20 世纪 70 年代, 有学者发现在骨髓细胞培养中, 小部分贴附细胞能够分化形成类似骨或软骨的集落, 后来证实这些贴壁细胞就是 MSCs。MSCs 首先从骨髓提取出来, 人们还先后从脐带血和外周血及其他组织中分离得到 MSCs^[1-2]。这些来源的 MSCs 具有与骨髓来源的 MSCs 相似的特性。

Prockop 等^[3-7]利用 MSCs 在体外具有贴壁生长的特性将 MSCs 从骨髓中分离出来, 这种分离出来的细胞具有多种分化潜能, 可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞和神经元细胞等。Colter 等^[8]用密度梯度离心分离单核细胞, 再利用其贴壁生长的特性分离得到 MSCs, 细胞在 6 周后可扩增 10^9 倍, 扩增过程中可分为迟缓期、指数生长期和平衡期, 表明 MSC 有强大的增殖能力。Prockop 等^[9]观察到两种不同形态的细胞: 大量慢的复制细胞和有纺锤体、快速复制的细胞。此外, 他们还注意到一种能行对称或不对称复制, 直径大约为 $7\mu\text{m}$ 的细胞, 这种小的快速自我更新的细胞与在同一培养基上的细胞相比, 有不同的抗原表位和形态, 有更强的多分化潜能。他们认为这种细胞很明显是最早的祖细胞, 是 MSCs 培养中复制最快的细胞, 有可能是研究细胞分化与细胞、基因治疗中最合适的候选者。

流式细胞技术测定发现^[4,6,9-10], 贴壁细胞均一表达 CD34, CD11B, CD43, CD45 阴性, 证实这些细胞是非造血干细胞, MSCs 还表达 SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90, CD106, CD120a, CD124 等其他多种表面蛋白。但到目前为止, 还没有筛选到 MSC 特异的分子标记, 故尚不能用直接方法鉴定 MSCs。原代间质干细胞从形态学方面大致可分为 3 型, 即 I 型: 细胞较少, 细胞呈梭形; II 型: 细胞胞体呈扁平、铺展较开, 胞质淡薄, 立体感不强; III 型: 细胞小, 圆形, 细胞数量少, 细胞增殖速度快, 多向分化能力强。因此, 可以通过细胞的表面

标志结合细胞形态对 MSCs 进行初步鉴定。

2 间质干细胞的生物学特性

2.1 强大的增殖力和多向分化潜能

骨髓等组织中 MSCs 含量极少, 大约每 10^4 — 10^5 个单核细胞中含有 1 个 MSC, 但其扩增能力很强^[4,11]。Colter 等^[8]研究发现, MSCs 中约有 20% 的细胞处于细胞周期的 G0 期, 但足以维持增殖分化所需的细胞供给, 极低密度培养仍能保持着强大的增殖力, 20ml 的骨髓标本经 3 代 6 周的培养可扩增 2×10^9 倍, 达 10^{13} 个细胞, 相当于成年人体细胞总数。MSCs 在体内或体外经扩增进行自我更新, 同时保持干细胞特性, 不同的诱导分化条件决定其分化方向, 可分化为骨组织、软骨、脂肪、肌肉、造血支持基质细胞和成纤维细胞及神经细胞。

2.2 可塑性

间质干细胞不同于其他干细胞之处在于具有分化的可塑性或横向分化。当分化受到抑制或激活时, 将会影响转录因子的表达, 而且在适宜的体内或体外环境下 MSCs 不仅可以分化为中胚层的间质组织, 还保持有内、外胚层组织的分化潜能, 可分化为神经细胞、肝脏、肺脏、上皮、血管等^[12-14]。因此认为, MSCs 可能是保留(潜伏)于成年组织器官中的胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)或 MSCs 具有 ESCs 的特性。

2.3 迁移性

1998 年 Azizi 等^[14]将人类的骨髓间质干细胞移植入鼠纹状体, 发现大约 20% 的移植细胞发生迁移。移植细胞的迁移路径与神经干细胞和星形细胞的迁移路径相同, 即从脑室下带沿着白质束迁移到皮层、纹状体、前脑和小脑等部位, 同时未发现炎症和免疫反应, 证实了骨髓基质干细胞有望作为中枢神经系统疾病细胞和基因治疗有用的工具。Kopen 等^[15]将 MSCs 注射到新生鼠侧脑室中, 发现细胞迁移进入前脑和小脑存活, 并分化为神经细胞, 在啮齿类胚胎和新生早期脑组织中, 纤维生长因子-2 含量明显增加, 能促进发育中的皮质和脑室下区的自体神经干细胞的自我更新, FGF-2 也能促进 MSCs 在脑组织增生, 这可能是 MSCs 在胎脑中得以存活甚至更新的机制之一。

此外, MSCs 能够分泌种类众多的细胞因子和生长因子, 以及黏附分子和细胞外基质^[16-17], 提示 MSCs 在骨髓微环境的构成及维持骨髓微环境的功能中有着重要作用。故把其称为支持细胞。MSCs 免疫原性弱, 移植时可不使用免疫抑制剂, 也未发生不良反应, 植入部位没有观察到肿瘤的发生^[16-18]。因此, MSCs 安全性好, 是细胞移植的理想选择。

1 福建医科大学附属第一医院骨科, 福建省福州市茶中路 20 号, 350005

2 福建医科大学第一临床医学院
作者简介: 董锋, 男, 硕士, 住院医师
收稿日期: 2005-12-26

3 间质干细胞的体内外向神经细胞定向分化

MSCs 是多能细胞群, 可以表达胚系、内胚层、中胚层和外胚层基因。它不仅能增生和分化为多样的中胚层组织, 而且也能分化为神经元和典型的外胚层细胞^[19]。应用 MSCs 治疗神经损伤, 希望 MSCs 能够定向分化成为神经元, 而不是其他组织。MSCs 在体外分化研究中, 已经发现能诱导 MSCs 分化为神经细胞的物质, 包括一些抗氧化剂、神经营养因子和生长因子以及损伤或正常的神经组织匀浆上清液等。Woodbury 等^[20]用二巯基乙醇、二甲基亚砷和丁羟基苯甲醚等一些抗氧化的物质诱导 MSCs 分化为神经元, 可以观察到细胞形态发生变化, 出现类似轴突的长突起及树突样的短突起, 用免疫组织化学和 western blot 方法检测诱导后细胞 80% 表面有神经元特异烯醇化酶、神经丝-M 的表达。徐如祥等^[5]用碱性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、维 A 酸、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (gliocyte derived neurotrophic factor, GDNF) 的“程序性”作用, 使成年犬骨髓来源的 MSC 不仅向神经前体细胞分化, 而且向成熟神经细胞分化。Mahmood 等^[21]用 BDNF 或神经生长因子(nerve growth factor, NGF)进行对 MSCs 体外培养, 发现 BDNF 或 NGF 组比对照组在脑创伤鼠脑内存活 MSCs 数量明显增多, 神经功能恢复也明显高于对照组, 移植存活的细胞表达微管相关蛋白 2(microtubule associated protein, MAP2)和神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP), 可见 BDNF 或 NGF 等能促使 MSCs 向神经细胞分化。MSCs 的定向分化是一个复杂的过程, Woodbury^[20]指出向神经分化的过程是复杂的基因调变过程而不是单纯的神经特异基因的“开关”。

4 脊髓损伤的病理改变

脊髓的直接损伤临床并不多见, 常见的是脊柱骨折、脱位后造成的间接损伤。脊髓损伤后, 灰质出现坏死, 然后是白质发生坏死。一般来说, 哺乳动物脊髓损伤后数分钟之内损伤部位即可见斑片状出血。数天之内, 损伤脊髓就可出现广泛坏死, 同时伴有大量巨噬细胞浸润。第二周末, 损伤脊髓内可出现巨大囊肿, 严重破坏了脊髓的完整性, 在这个病理过程中, 胶质细胞大量增生, 形成了阻碍神经纤维再生的瘢痕组织; 在此过程中, 神经元和神经纤维的变性坏死是最大的病理事件。有效保护神经细胞是恢复神经功能的决定性因素, 也是治疗急性期脊髓损伤主要的理论基础。脊髓损伤后, 损伤区会继发炎症反应, 出现局部血管痉挛、凝血及血栓形成, 加重了脊髓缺血, 这不会仅会损害残存的神经细胞, 还会造成脊髓创伤区边缘正常的脊髓组织损伤。预防继发损伤是早期治疗的重要内容^[21]。

5 间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的实验研究

脊髓损伤后形成的巨大囊肿、胶质细胞增生形成瘢痕组织阻碍神经元的再生下行、神经纤维的变性坏死以及中枢神经系统内抑制神经元再生的微环境等因素, 极大地阻碍了脊髓损伤的恢复。骨髓间质干细胞的发现、分离与成功诱导分

化为神经细胞, 为脊髓损伤的移植治疗提供了“种子细胞”, 其移植可能成为一种保护和促进损伤的脊髓功能恢复的崭新治疗手段。Chopp 等^[23]采用 10g 重物 2.5cm 高度撞击造成大鼠脊髓 T9 节段损伤, 1 周后在损伤中心部位注入 $2.5 \times 10^6 / 4 \mu\text{l}$ MSCs, Basso-Beattie-Bresnakan(BBB)评分评价损伤后的神经功能状况。结果发现, 所有大鼠的神经功能缺损症状随着时间的推移均有不同程度地减轻, 但植入组的情况明显好于对照组。对照组在第 3 周神经功能恢复停滞, 而植入组持续改善, 5 周后植入组已能站立行走, 动作十分协调。Hofstetter 等^[24]对动物损伤的脊髓模型进行 MSCs 脊髓内移植, 1 周后动物步态明显改善, 移植 5 周后发现移植区和瘢痕组织区之间可见到新生神经纤维束穿过。林建华等^[25]将骨髓间充质干细胞经静脉移植对外伤性截瘫大鼠进行治疗, 发现骨髓间充质干细胞可向损伤区脊髓聚集并存活, 表达神经细胞的表型神经元特异烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、微管相关蛋白 2(microtubule associated protein, MAP2), 并促进神经结构的修复及神经功能的恢复。另一些动物模型实验用 MSCs 治疗胸节段的 SCI, 所有结果都显示在一定程度上恢复了后肢的运动功能^[26-27]。以上事实说明, 植入 MSCs 对脊髓损伤引起的运动功能障碍有显著的疗效。

6 MSCs 移植治疗脊髓损伤的可能机制

间充质干细胞移植对脊髓损伤的治疗作用在不同的实验研究中已得到了证实, 但其作用机制仍在研究中。MSCs 经静脉路或损伤局部移植后可向病变部位的组织迁移^[28-29], 迁移的 MSCs 能对环境、细胞因子和一些信号做出反应, 与周围组织发生联系, 表达神经细胞特有的标志蛋白, NSE、神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)等^[21]。因此, 有些学者认为, MSCs 在诱导剂、细胞因子和环境等因素作用下, 能直接分化为神经细胞, 重建神经环路。但是许多学者认为单纯几个表面标志的表达并不能确认 MSCs 成为神经细胞, 并具有建立突触联系, 进行整合、传递信息及合成递质等功能。Harvey^[30]认为 MSCs 的营养支持在治疗中起了重要作用。迁移至病变部位的 MSCs 同损伤宿主神经组织间的相互作用可导致一些损伤修复因子特别是神经营养因子如 BDNF、NGF、血管内皮生长因子等的表达增加。这些细胞因子对神经功能的恢复发挥积极的作用, 它们能产生神经保护作用 and 促进局部微血管再生; 促进组织回到“进化”状态, 支持新生血管形成、神经再生和重构, 从而起到治疗神经损伤的作用。

神经营养因子(nerve nutrition factors, NTFs)是神经元在胚胎期及发育期成活和发育所必需的一些蛋白质。现已知神经营养因子是一个很大的家族, 它包括 BDNF, 神经营养因子 3 和睫状神经生长因子等。这些神经营养因子对中枢神经系统损伤的治疗作用越来越受到重视。在脊髓损伤的动物模型中应用神经营养因子表明能够防止脊髓神经元萎缩, 增强皮质脊髓束发芽生长和促进红核脊髓神经通路的再生。实验证实, 脊髓损伤后 NGFR 表达增多, 将外源性的 NGF 和 CNTF 向损伤脊髓局部灌注后表现出明显的促轴突再生作用^[31]。由于不同家族营养因子其受体分布和信号传导通路不同, 不同的神经系

统神经元轴突再生依赖特殊的因子。NTFs 是不能通过血脑屏障的, 但 MSCs 经静脉路或损伤局部移植后可向病变部位迁移, 并能够通过血脑屏障, 同损伤宿主神经组织相互作用并分泌高水平的 NTFs。NTFs 可通过与相应的神经细胞上特异性受体结合, 激发各种信号通路而发挥其特殊的生物作用, 促进中枢神经分化、生长和存活。

NGF 和 BDNF 是 NTFs 家族的重要成员。在动物实验中已观察到 BDNF、NGF 可减轻损伤脊髓的炎症和保护损伤的神经细胞, 减少细胞的凋亡并促进轴突大量再生^[32-33]。NGF 是第一个被发现, 也是目前为止研究得最清楚的一个神经营养因子。NGF 可促进发育中的交感和感觉神经细胞的分化和成熟, 维持神经元正常功能, 促进该神经元突起的生长, 并诱导突起向神经纤维生长, 有趋化性。Fernandez 等^[34]在大鼠横断性脊髓损伤局部注入 NGF, 发现实验组比对照组的皮质脊髓束轴突的密度显著增高。而 BDNF 是 1982 年由德国神经生物学家 Barde 及其同事首次从猪脑中纯化并发现它具有防止神经元死亡功能的一种蛋白质。BDNF 除了诱导神经突起定向生长, 决定感觉和交感神经纤维生长方向等 NTFs 所具有的效应外, Jakeman 等^[35]研究还发现它具有运动神经营养活性, 能保护脊髓运动神经元在 SCI 后免于死亡。

4 展望

由于 MSCs 所具有的生物学特性和作为移植细胞所具有的优点, 并且可以利用自身的 MSCs 体外培养扩增进行移植, 不存在组织配型及免疫排斥问题, 这使 MSCs 在脊髓损伤的治疗研究中具有广阔的前景。但仍然有很多工作要做。首先移植的 MSC 在损伤脊髓中促进其修复的分子机制尚未清楚, 而且功能恢复的程度也不能令人满意。其次, 分化诱导条件、移植细胞与宿主大脑神经元的整合, 以及长期存活等方面问题有待进一步研究。另外, 目前的研究大多还停留在动物实验阶段, 要想应用于临床尚有大量的问题需要解决。因此, 虽然我们理由对前景充满信心, 但目前还不是过分乐观的时候。随着科技的发展和研究的深入, MSC 可能成为脊髓损伤治疗的一条全新的途径。

参考文献

- Mareschi K, Biasin E, Piacibello W, et al. Isolation of human mesenchymal stem cell: bone marrow versus umbilical cord blood [J]. Haematol, 2001, 86(10):1099.
- Erice A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood [J]. Haematol, 2000, 109(1):235.
- Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissue [J]. Science, 1997, 276(5309):71.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. Science, 1999, 284(5411):143.
- 徐如祥, 戴宜武, 姜小丹, 等. 成年骨髓间质干细胞体外诱导分化神经细胞的研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2002, 1(1):63.
- Lou SJ, Gu P, Chen F. The effect of bone marrow stromal cells on neuronal differentiation of mesencephalic neural stem cells in Sprague-Dawley rats [J]. Brain Research, 2003, (1): 114.
- Jiang YH, Balkrishna N, Jahagirdar R, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [J]. Nature, 2002, 418 (6893):41.
- Colter DC, Class R, DiGirolamo CM, et al. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(7): 3213.
- Prockop DJ, Sekiya I, Colter DC. Isolation and characterization of rapidly self-renewing stem cells from cultures of human marrow stromal cells [J]. Cytotherapy, 2001, 3(5):393.
- 余勤, 罗依, 鄂艳, 等. 丹参素定向诱导骨髓间质干细胞分化为神经元样细胞的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1):49.
- 雷俊霞, 李浩威, 黄春浓, 等. 长期传代的大鼠骨髓间质干细胞的生物学特性分析 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10):1325.
- Dennis JE, Charbord P. Origin and differentiation of human and murine stroma [J]. Stem Cells, 2002, 20(3):205.
- David JA, Fred HG, Irving LW. Can stem cells cross the lineage boundaries [J]? Nature Medicine, 2001, 7(4):393.
- Azizi SA, Strokes D, Augelli BJ, et al. Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brain of albinorats similarities to astrocyte grafts [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7):3908.
- Kopen GC, Darwin JP, Donald GP. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(19):10711.
- 张延洁, 蔡芳, 杨一峰. 中老年人骨髓间质干细胞的生物学特性研究 [J]. 中国生物工程杂志, 2005, 25(4):33.
- Lu D, Mahmood A, Wang L, et al. Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome [J]. Neuroreport, 2001, 12(3):559.
- 雷俊霞, 李浩威, 黄春浓, 等. 长期传代的大鼠骨髓间质干细胞的生物学特性分析 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(10):1325.
- Woodbury D, Reynolds K, Black IB. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal, and mesodermal genes prior to neurogenesis [J]. Neurosci Res, 2002, 69(4):908.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons [J]. Neurosci Res, 2000, 61(4):364.
- Mahmood A, Lu D, Wang L, et al. Intracerebral transplantation of marrow stromal cells cultured with neurotrophic factors promotes functional recovery in adult rats subjected to traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2002, 19(12):1609.
- Becker D, Sadowsky CL, McDonald JW. Restoring function after spinal cord injury [J]. Neurolog, 2003, 9(1):1215.
- Chopp M, Zhang XH, Li Y, et al. Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation [J]. Neuroreport, 2000, 11(13):3001.
- Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells from guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(4):2199.
- 林建华, 雷盛民, 康德智, 等. 静脉注射骨髓间质干细胞对脊髓

- 损伤修复作用的实验研究[J].中华骨科杂志,2005,25(9):556.
- [26] Wu S,Suzuki Y,Noda T,et al.Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord [J].Neurosci Res, 2003,72 (3):343.
- [27] ZuritaM,Vaquero J.Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation[J]. Neuroreport, 2004,15 (7) : 1105.
- [28] Svetlana MS,Parvin S,Richard FK,et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability [J].Cerebral Blood Flow & Metabolism,2005,25(5):593.
- [29] Simard AR,Rivest S.Role of inflammation in the neurobiology of stem cells[J].Neuroreport,2004,15(15):2305.
- [30] Harvey RL,Chopp M.The therapeutic effects of cellular therapy for functional recovery after brain injury [J].Phys Med Rehabil Clin N Am,2003,14(1 Suppl):143.
- [31] Albrecht PJ,Dahl JP,Stoltzfus OK,et al.Ciliary neurotrophic factor activates spinal cord astrocytes,stimulating their production and release of fibroblast growth factor-2,to increase motor neuron survival [J].Experimental Neurology,2002,173 (1): 46.
- [32] Lu P,Jones LL,Tuszynski MH.BDNF-expressing marrow stromal cells support extensive axonal growth at sites of spinal cord injury[J].Experimental Neurology,2005,191(2):344.
- [33] Arthur B,Mary JR,Lynne CW. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord [J].Experimental Neurology,2004,188(1):115.
- [34] Fernandez E,Pallni R.Spinal cord transection in adult rats effects of local infusion of nerve growth factor on the corticospinal tract axons [J].Neurosurgery,1993,33(5):889.
- [35] Jakeman LB,Wei P,Guan Z,et al. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury [J]. Experimental Neurology, 1998,154(5):170.

· 综述 ·

葡萄糖转运子与心力衰竭*

诸葛海鸿¹ 杭涛¹

葡萄糖转运子(glucose transporter, GLUT)是位于组织细胞膜上的一种载体蛋白,其主要功能是将血液中的葡萄糖转运进入胞浆分解产能供组织利用。在心力衰竭的研究中人们逐渐认识到心肌能量代谢的改变在其发生、发展中的重要性,因此,GLUT在这一过程中的作用日益受到重视。

1 正常心肌中 GLUT 的表达及功能

通过分子克隆技术,目前已发现了一个与 GLUT 紧密相关的基因家族,这个基因家族至少编码 9 种 GLUT 蛋白 (GLUT1-GLUT14),分子质量约为 40—60KD。家族中的每一个成员都有可以明确预测的二级结构,含有 12 个跨膜(transmembrane, TM)区域,其 N-末端和 C-末端位于胞浆中,有一个大的胞外区位于 TM1-TM2,胞浆内区域则位于 TM6-TM7。在对 GLUT 家族各成员基因同源性分析中发现,主要的差异均位于上述四个亲水性区域,并且可能在各成员组织分布特异性中起了重要的作用。在心肌中表达的主要是 GLUT1 和 GLUT4,二者的比率大约为 0.1—0.6, GLUT1 主要负责基础水平的葡萄糖摄取,而由收缩和/或胰岛素介导的 GLUT4 的转位,即从细胞中的囊泡转移到质膜处,是葡萄糖进入心肌细胞的另一个重要机制。GLUT 家族其他成员,如 GLUT3,5,8,10,11 及 12 在心肌中均有不同程度的表达,但具体的亚细胞水平的分布及功能仍未完全明了^[1-2]。

在胚胎期,心肌 GLUT1 的表达与 GLUT4 相比,前者占主导地位,但出生后不久, GLUT1 的表达水平下降,而 GLUT4

的表达水平升高^[3]。有研究发现某些转录因子对 GLUT1 和 GLUT4 表达水平具有调节作用,例如,核转录因子 SP1 和 SP3 分别是 GLUT1 的正性和负性调节蛋白,而肌源性蛋白 MyoD 则可以促使 GLUT4 的表达^[3-5]。由于在肌形成过程中 SP3/SP1 的比率下降,而 MyoD 的表达则上调^[6],因此,上述的这些转录因子的变化可能是引起心肌发育过程中 GLUT1 和 GLUT4 表达改变的重要原因之一。

2 影响 GLUT 表达及功能的神经体液因素

2.1 高血糖或高胰岛素血症

怀孕的小鼠经腹腔注射右旋糖后发现高血糖症诱导的 GLUT1 表达水平的改变似乎干扰了胚胎期心脏对葡萄糖利用的平衡,并可能影响了心脏的形态学发生^[6],但确切的机制目前尚未完全明了。

Anderson 等^[7]观察了选择性的高血糖症或高胰岛素血症对妊娠晚期羊心肌 GLUT1 和 GLUT4 的表达及葡萄糖利用率的急性效应,结果发现高血糖主要影响 GLUT1 的表达,且为一过性,而高胰岛素血症则主要影响 GLUT4 的表达,而且这种影响可能与胰岛素抵抗有一定关系,但具体机制尚需进一

* 审校:江时森(南京军区南京总医院心脏内科)

1 南京军区南京总医院心脏内科,江苏南京,210002

作者简介:诸葛海鸿,女,副主任护师

收稿日期:2006-02-06