

缺氧诱导脑红蛋白表达及运动生物学应用展望

邢维新¹, 田振军²

(1. 丽江师范高等专科学校 体育系, 云南 丽江 674100; 2. 陕西师范大学 体育学院, 陕西 西安 710062)

摘 要: 脑红蛋白(Ngb)是新近发现的神经系统特异的携氧球蛋白, 主要在脊椎动物脑组织中高表达, 与脑内氧供应密切相关。研究表明, 缺氧能够诱导 Ngb 的表达, 而高表达的 Ngb 能够保护神经元免受缺氧损伤, 从而在神经系统缺氧、缺血损伤中具有重要的神经保护功能。从 Ngb 的生物学特征研究出发, 对 Ngb 在医学中的研究现状做一综述, 并对 Ngb 在体育科学中的应用前景进行展望。

关 键 词: 运动生物化学; 脑红蛋白; 运动; 缺氧; 综述

中图分类号: G804.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2012)01-0139-06

Neuroglobin expression induced by hypoxia and expectation for its application in sports biology

XING Wei-xin¹, TIAN Zhen-jun²

(1. Department of Physical Education, Lijiang Teacher's Colleges, Lijiang 674100, China;

2. School of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Neuroglobin (Ngb) is a newly discovered particular oxygen carrying globin in the nervous system, mainly expressed in the brain tissues of vertebrates at a high level, closely related to oxygen supply in brains. It is indicated in researches that hypoxia can induce the expression of Ngb, while Ngb expressed at a high level can protect neurons from being damaged by hypoxia, thus it is provided with an important nerve protecting function in nervous system damages caused by hypoxia or ischemia. By studying the biological characteristics of Ngb, the authors gave an overview of the current situation of Ngb study in medical science, and expected the application of Ngb in sports science.

Key words: sports biochemistry; neuroglobin; sports; hypoxia; overview

氧是人体及其它众多生物体新陈代谢和赖以生存的必要条件, 机体内氧的运输、代谢和利用等过程主要是通过一系列携氧球蛋白来实现的。携氧球蛋白是一类小分子蛋白, 主要功能是协助氧分子转运到线粒体中参与细胞氧化磷酸化和 ATP 生成。长期以来, 人们认为携氧球蛋白家族主要包括红细胞中的血红蛋白(Hemoglobin, Hb)和肌肉中的肌红蛋白(Myoglobin, Mb), 直到 2000 年德国科学家 Burmester 等^[1]在 Nature 上首次报道一种新的携氧球蛋白——脑红蛋白(Neuroglobin, Ngb), 才认识到脊椎动物中存在着第三种携氧球蛋白。研究发现, Ngb 能够可逆地结合氧, 且与氧有很高的

亲和力, 有利于氧转运通过血脑屏障和提高脑组织氧的利用率等^[1]。近年来, 国内外学者从 Ngb 的结构与功能、Ngb 对脑组织的正常供氧机制和脑缺血缺氧性损伤等病理状态下对脑组织的保护作用等方面进行了大量研究, 而有关运动对 Ngb 的影响文献鲜见报道。本文对近年来国内外有关 Ngb 的文献进行追踪和梳理, 从 Ngb 的生物学特征研究和 Ngb 在医学中的研究进展进行综述, 并对 Ngb 在体育科学中的应用前景进行展望。

1 Ngb 的生物学特征研究

1.1 Ngb 的分布

收稿日期: 2011-06-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31040045); 陕西师范大学“211 工程”重点建设学科——运动生物学重点学科建设项目资助。

作者简介: 邢维新(1983-), 男, 讲师, 硕士, 研究方向: 运动人体科学。通讯作者: 田振军教授。

Ngb 在多种生物中广泛存在,尤其在脑组织表达较高。近年来,Reuss、Mammen 和秦豪杰等学者^[2-6]先后通过 Northern Blot、Dot Blot 及 RT-PCR 等方法研究证实,Ngb 和 Ngb mRNA 在哺乳动物和人中枢神经系统、周围神经系统的神经细胞内,某些内分泌组织和新陈代谢旺盛的生殖系统内分泌器官均有表达。Burmester 等^[1]运用 Northern 杂交技术发现,Ngb 在额叶、下丘脑和丘脑等处表达最强。Hundahl 等^[7]研究发现,Ngb 在脑组织梨形皮质、内侧视前区、视交叉上核、下丘脑室旁核、杏仁体中央核、穹隆周核和外侧下丘脑等部位表达强烈。国内学者张成岗等^[8]通过原位杂交技术证实,Ngb mRNA 主要分布在正常大鼠大脑皮质神经元中,其密度明显高于海马、小脑和丘脑。Schmidt 等^[9]发现在小鼠视网膜神经所有神经元中均有 Ngb 表达,其浓度为脑内浓度的 100 倍。另有研究表明,Ngb 在人类和犬科动物眼内的虹膜、睫状肌、巩膜窦、晶状体、小梁网均有分布^[10]。张成岗等^[11]用 RT-PCR 分析发现,Ngb 基因在正常大鼠脑、肝、肾、心肌和骨骼肌等多处高度表达。徐琼等^[12]研究认为,Ngb 亚细胞主要定位于胞质、线粒体周围、内质网和高尔基复合体的管腔外侧。综上所述,Ngb 的广泛分布说明其可能有重要作用。

1.2 Ngb 的结构与功能

Ngb 基因在高级脊椎动物是一种高度保守的基因。序列同源性分析发现,大鼠与小鼠 Ngb 基因编码区的序列同源性为 96%,与人 Ngb (hNgb)基因的序列同源性为 88%。hNgb 基因长约 8 041 bp,位于 14q24 染色体上,全长 cDNA 序列共 1 909 bp。Ngb 具有 4 个外显子和 3 个内含子结构,其中 3 个内含子分别位于 B12-2、E11-0 和 G7-0。此外,Ngb DNA 是经典的“three-over-three”螺旋三明治折叠结构^[13]。Ngb 是含有铁卟啉环的蛋白质,hNgb 为携氧球蛋白家族中第一个具有 6 个配体的单体蛋白,由 151 个氨基酸组成,分子质量约为 17×10^3 u。在生理条件下,Ngb 以还原(亚铁)状态即脱氧形式存在,其结构为 6 配体;然而在缺氧状态时 Ngb 主要以 5 配体形式存在。Ngb 末端有多个配体结合位点,配体可在各结合位点间移动,可能是 Ngb 作为氧载体的结构基础。

目前 Ngb 的生理功能尚不完全清楚。研究发现,Ngb 能够可逆地结合氧,且与氧有很高的亲和力,能协助氧透过血脑屏障,增加代谢活跃的神经组织的氧供^[1]。Fordel 等^[14]研究表明,Ngb 对神经元具有保护作用,可以增加神经元的供氧、供能,并快速清除神经元内多余的反应性过氧化物(Reactiveoxidative species, ROS),减轻脂质过氧化作用。Herold 等^[15]研究认为,

Ngb 可能是一种毒性物质的清道夫,清除缺氧性脑病体内的 NO、H₂O₂、NO²等氧化产物。Li 等^[16]研究认为,Ngb 可减轻神经元损伤过程中线粒体的异常和细胞凋亡,显著提高神经元的存活率。还有研究表明,缺氧状态下,Ngb 具有干预细胞内的物质转运、分泌,减少细胞间信号转导,降低神经元的耗能,诱导 eNOS 表达上调,抑制神经元的过度凋亡,延长神经元的耐缺氧时限并提高其存活率等功能^[17-18]。另有文献认为 Ngb 还可能具有氧感受器^[17]和氧化酶的功能^[9]。

1.3 Ngb 的生物学调控

Ngb 是含有铁卟啉环的一类携氧球蛋白,可以可逆结合氧,受血红素和缺氧的调控。研究表明,血红素可调控 Ngb 的表达,50 mmol 血红素 8~24 h 可以使 Ngb 表达明显增加,且具有明显的浓度和时间依赖性。Zhu 等^[20]通过阻断 SGC-PKG 信号转导途径发现,Hemin 对 Ngb 基因表达的诱导明显被抑制,提示 Hemin 对 Ngb 的诱导作用可能是通过 SGC-PKG(soluble guanylate cyclase protein Kinase G)通路介导的。Sun 等^[21]认为缺氧诱导 Ngb 表达的机制可能与低氧诱导因子-1(HIF-1)有关。还有研究表明,HIF-1 的诱导因子,如钴和去铁胺等,均能使 Ngb 基因表达增强^[21],提示 Ngb 可能是 HIF-1 的靶基因。Zhu 等^[20]研究发现,低氧可使 Ngb 表达增强,MAPK (Mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase)的抑制剂 PD98059 能够抑制 Ngb 的表达,证实 MAPK 途径参与 Ngb 的调控。

2 Ngb 在医学领域中的研究进展

2.1 缺氧对 Ngb 表达的影响

目前,缺氧对 Ngb 表达的影响文献报道较多,但结果尚存争议。Sun 等^[21]观察了 Ngb 与皮质细胞缺氧之间的关系,发现随缺氧时间的增加,Ngb 表达呈逐渐增高的趋势,认为低氧可以诱导培养大脑皮质神经元细胞 Ngb mRNA 和蛋白的表达。Li 等^[22]研究发现,大鼠在持续性的低氧环境下 Ngb mRNA 和 Ngb 表达增加,而在间断性低氧环境下 Ngb mRNA 和 Ngb 表达仅轻微增加。韩淑芬等^[23]研究认为,低压低氧暴露后 Ngb mRNA 和蛋白的表达明显升高,提示 Ngb 有可能在急性慢性低压低氧的适应过程中起保护作用。赵守财等^[24]研究表明,局灶性脑缺血大鼠左侧大脑缺血 5 min Ngb 表达明显上升,0.5 h 达高峰,随后下降,6 h 接近正常。相反,Burmester T 等^[25]研究认为,缺血缺氧不能使啮齿动物脑组织中 Ngb 表达上调。还有研究表明,短暂脑缺血大鼠脑内 Ngb 和缺氧条件下培养神经细胞系(PC12、HN33) Ngb 表达变化,发现短暂脑缺血未能

明显引起 Ngb mRNA 增加^[26]。Hundahl^[27]认为, 较短时间(2 h)和长时间(48 h 或 2 周)暴露于低氧(7%~12%)环境下均不能使小鼠脑组织和视网膜 Ngb 表达升高。综上所述, Ngb 的表达可能受低氧程度、缺氧持续时间和组织分布的特异性等因素的影响。

2.2 Ngb 的神经保护作用及其机制

目前研究认为, Ngb 对脑缺血缺氧有保护作用。Kriegl 等^[28]研究表明, Ngb 遍布于神经元中, 缺氧缺血时 Ngb 的表达增加, 可以明显提高神经元的活性。Sun 等^[21]发现剥夺小鼠皮质神经元氧气时, Ngb 表达逐渐增高。通过反义寡核苷酸技术转染培养细胞后, 发现 Ngb 表达较正常明显下降时, 神经细胞更易受缺氧影响, Ngb 表达下降在缺氧环境下加速了神经细胞的死亡。张兴毅等^[29]研究认为, 大鼠全脑缺血/再灌注后, 皮质与海马均有 Ngb 表达, 存活细胞随再灌注时间的延长明显增加, 而海马细胞存活数随再灌注时间的延长明显减少。Khan 等^[18]研究显示, 过分表达 Ngb 的转基因小鼠, 可以降低脑梗死面积。赵守财等^[24]发现脑缺血后 Ngb 在缺血半暗区早期升高, 然后逐步下降, 于 6 h 降至正常, 能减少梗死面积, 具有脑保护作用。陈雪梅等^[30]研究表明, 大鼠脑外伤后脑损伤区 Ngb mRNA 表达在伤后 15 min 开始下降, 24 h 降至最低水平, 打击周边损伤区 Ngb mRNA 表达于伤后 15 min 即可见表达增高, 12 h 增高达峰值, 表明 Ngb 在脑损伤的急性阶段对神经细胞有保护作用。Sun 等^[31]通过水迷宫实验对缺血缺氧大鼠记忆功能进行评价时发现, Ngb 表达的增加可明显改善大鼠的记忆功能。由此可见, Ngb 作为一种内源性神经保护因子在脑组织缺血缺氧性损伤中对神经元起保护作用。

近年来, 诸多专家学者对 Ngb 的神经保护作用机制进行了初步研究。Yu 等^[32]认为, Ngb 对脑缺血缺氧具有保护作用, 其机制可能是通过结合氧感受器配体、调节细胞信号通路和维护线粒体功能来实现的。Herold 等^[15]认为, Ngb 可能起着清道夫作用, 可清除氧化应激反应中产生的大量 NO、O²⁻等自由基而保护细胞免受损伤。Greenberg 等^[33]研究证实, Ngb 储存氧的释放可以缓冲氧分压的变化, 同时可以延缓神经细胞的死亡, 并维持神经功能的正常发挥。Wakasugi 等^[34]研究显示, 正铁型 Ngb 是一种氧化应激感受因子, 可抑制鸟嘌呤核苷裂解而促使 Gβγ 释放, 进一步激活 PI3K 和丝裂原激活蛋白激酶 MAPK 信号途径保护细胞。徐文琳等^[35]认为 Ngb 可能通过与 Na⁺-K⁺/ATP 酶 β 2 亚基作用, 增加神经元的膜稳定性, 实现其保护作用。Liu 等^[36]认为 Ngb 部分通过改善线粒体的功能来减少缺血神经元中的氧化应激反应。Khan 等^[37]认为过度表达的

Ngb 能够清除缺氧诱导的线粒体的聚集反应。由上述分析可见, Ngb 神经保护作用机制研究还缺少直接的证据, 所涉及到的信号转导通路途径尚不清晰, 有待于今后深入研究。

2.3 Ngb 与相关疾病的基础研究

缺血缺氧性脑病的发病机制和临床治疗研究一直都是脑科学和临床医学等领域研究的重大课题之一。业已证实, Ngb 在脑组织缺氧缺血时具有保护作用。因此, Ngb 的发现, 为缺血缺氧性脑损伤的研究与防治提供了新的思路。最近研究证实, Ngb 在神经系统退行性变中具有保护作用, 与某些老年神经系统疾病的发生和发展有着某种联系^[38], 这些发现为帕金森综合征、阿尔茨海默等神经系统疾病的治疗带来了新的希望。

癫痫病是危害人类健康的一种重大疾病, 它是指大脑神经元突发性异常放电导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。目前, 癫痫病的发病机制尚不清晰。癫痫发作时神经冲动爆发, 对氧的需求暂时增加, 造成局部神经元相对缺氧, 从而导致神经元的损伤。Ngb 作为新近发现的携氧球蛋白在脑组织中广泛表达, 缺氧可使 Ngb 的表达升高。因此, Ngb 可能与癫痫的发生发展有关。邓亚仙等^[39]以戊四氮为致剂诱导大鼠癫痫模型, 采用免疫组织化学方法检测发现, 癫痫发作时 Ngb 的表达增加, Ngb 有可能发挥其神经保护作用, 减少癫痫发作所致的神经元损伤。Sun 等^[38]研究发现, 随着年龄的增长, 大鼠大脑新皮质、海马、尾状壳核、小脑中 Ngb 的表达逐渐减少, 而随着 Ngb 的减少, 神经变性疾病的易感性增加。由此可见, Ngb 与某些老年神经系统疾病的发生和发展有关。Powers 等^[40]研究表明, Ngb 转染的 PC12 嗜铬细胞瘤细胞对阿尔茨海默病相关的 β-淀粉样蛋白敏感性降低, 在体外可减弱 β-淀粉样蛋白的神经毒性。另有研究认为, 脑红蛋白在视网膜、生殖系统中的高浓度表达, 为视神经缺氧性病变如高原眼底病、男性不育的治疗方面指出了新的方向, 具有重要的临床意义^[41]。Fordel 等^[42]研究明, Ngb 可以保护细胞免受非缺氧性损伤, 提示它可能有更广泛的内源性作用。综上所述, 深入开展 Ngb 的相关研究将会为诸多神经系统疾病的发病机制、临床治疗及组织氧利用等方面提供新的思路。

3 Ngb 在体育科学中的应用及展望

3.1 运动对 Ngb 表达的影响

占叶俊^[43]应用实时荧光定量 PCR 法证实, 低氧训练可诱导骨骼肌 Ngb mRNA 的表达, 在骨骼肌 O₂ 代谢过程中可能发挥了重要的作用。而有关运动对脑组织

Ngb 表达的影响尚未见相关文献。业已证实, 缺氧可诱导脑组织 Ngb 表达, 从而对脑组织缺血缺氧起保护作用。运动作为一种继发性刺激必将导致脑组织缺氧, 从而使脑组织中 Ngb 表达升高, 这可能是预防运动性脑缺血缺氧损伤的一个重要应答机制。研究表明, Ngb 基因在正常大鼠肝、心肌和骨骼肌等多处高度表达^[11]。已经证实, 运动可以诱导骨骼肌组织中 Ngb 的表达^[43], 因此推测, 运动也可诱导肝组织和心肌组织中 Ngb 的表达。运动过程中, 肝组织产生大量的 NO 和 O₂⁻ 自由基, Ngb 可能清除这些自由基从而减轻对肝组织的损伤, 运动尤其是剧烈运动可引起心肌组织缺血缺氧性损伤, Ngb 的表达则可能在心肌缺血缺氧时起保护作用。与 Hb、Mb 一样, 随着研究的深入, 运动对 Ngb 表达的影响也将被揭示, 这对指导运动实践具有重要意义。综上所述, 开展运动与 Ngb 的相关研究, 尤其是运动状态下脑组织中 Ngb 的表达变化及其机制将成为今后体育科学研究中的一个热点。

3.2 Ngb 在体育科学中的应用展望

运动训练的监控研究一直是体育科学领域研究的热点, 近年来, Hb 与 Mb 在运动训练监控中起到重要作用。因此, Ngb 作为携氧球蛋白家族的一个新成员也很可能与 Hb 与 Mb 一样成为反映运动员的机能状态和判断运动员运动负荷量大小的重要参考指标。

在体育科学研究领域, 中枢运动性疲劳的发生与转归、运动与脑组织细胞凋亡的机制研究以及运动诱导脑组织损伤的机理研究等问题均是近年来众多专家学者迫切想知道答案的重大课题。业已证实, 缺血缺氧性脑损伤有细胞凋亡现象发生。刘新建等^[44]研究表明, Bcl-2 与 Bax 基因参与了缺氧缺血性脑损伤后神经细胞凋亡的发生, Ngb 可能通过抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达, 从而减少神经细胞的凋亡, 发挥其神经保护作用, Li、Brunori 和林欣等^[16-17, 45]均证实了这一点。运动造成脑组织细胞凋亡已成为体育科学领域不争的事实, 而有关其机制研究一直是体育科学研究领域亟待解决的热点问题之一。运动过程中, 脑组织缺氧必将诱导 Ngb 的表达, 推测, Ngb 的表达可抑制脑组织的细胞凋亡, 从而减轻细胞过度凋亡对脑组织的损伤。目前, 有关运动性疲劳的研究已经有 100 多年的历史, 众多学者对其分类、机制等问题进行了大量研究, 提出了许多新的学说和理论, 但目前中枢运动性疲劳的机制研究尚不明朗。Ngb 作为一种新发现的携氧球蛋白, 在脑组织的高表达和广泛分布, 对脑组织具有保护作用, 因此, 推测 Ngb 可能与中枢运动性疲劳和运动诱导的脑组织损伤有关。综上所述, 从分子生物学的角度深入研究运动对 Ngb 的影响及其机制将有可能

为运动与脑组织细胞凋亡研究、中枢运动性疲劳的生物学机制以及运动诱导脑组织损伤的机理研究等提供重要的理论依据和新的研究视角。

近年来, 随着生物化学和分子生物学的迅猛发展, 各种新兴技术的出现和日趋完善, 使运动医学的研究日趋深入和成熟。目前, 基因芯片技术以其大规模、高通量、高集成、并行性和快速等特点为体育科学研究带来新的革命。应用基因芯片技术可检测运动员训练时 Ngb 及其代谢产物的表达情况, 用来评定运动员的机能状态, 从而为运动员科学训练提供理论和实践指导。从动物实验研究的角度, 应用基因芯片技术有可能筛选出 Ngb 异常的靶基因和未知基因, 检测 Ngb 的基因遗传度, 为运动员科学选材体系的构建和各种缺血缺氧性脑损伤的产生机制和预防提供理论参考。从蛋白质层面研究来看, 运用蛋白质组技术可以通过比较正常细胞或组织中蛋白表达水平的差异, 找到中枢运动性疲劳和各种缺血缺氧性脑损伤中 Ngb 表达情况及与 Ngb 代谢相关的异常蛋白, 进而确定靶分子, 为临床诊断、疗效分析、药物设计与筛选、新药开发、新陈代谢研究和运动员体能监控与优秀运动员选材等提供理论依据。

参考文献:

- [1] Burmester T, Weich B, Reinhardt S, et al. A vertebrate globin expressed in the brain[J]. *Nature*, 2000, 407(6803): 520-523.
- [2] Geuens E, Brouns I, Flamez D, et al. A globin in the nucleus[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 30417-30420.
- [3] Reuss S, Saaler-Reinhardt S, Weich B, et al. Expression analysis of neuroglobin mRNA in rodent tissues[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(3): 645-656.
- [4] Mammen P P, Shelton J M, Goetsch S C, et al. Neuroglobin, a novel member of the globin family, is expressed in focal regions of the brain[J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(12): 1591-1598.
- [5] 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.
- [6] 秦豪杰, 张录顺, 武娜, 等. 脑红蛋白在人体组织细胞的定位分布及意义[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2008, 39(4): 609-611.
- [7] Hundahl C A, Allen G C, Nyengaard J R, et al. Neuroglobin in the rat brain: localization[J]. *Neuroendocrinology*, 2008, 88(3): 173-182.
- [8] 邓美玉, 张成岗, 王航雁, 等. 脑红蛋白 mRNA

- 在大鼠脑内的定位[J]. 解剖学报, 2003, 34: 85-89.
- [9] Schmidt M, Giessel A, Laufs T, et al. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1932-1935.
- [10] Ostojic J, Grozdanic S, Syed N A, et al. Neuroglobin and cytoglobin distribution in the anterior eye segment: a comparative immunohistochemical study[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 863-872.
- [11] 张成岗, 李林, 邓美玉, 等. 大鼠脑红蛋白基因编码区的克隆、多态性分析及该基因组织表达谱分析[J]. *遗传学报*, 2001, 28(11): 997-1001.
- [12] 徐琼, 黄晓峰, 魏小燕, 等. 成年大鼠视网膜中脑红蛋白表达的亚细胞分布[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(1): 35-37.
- [13] Pesce A, Dewilde S, Nardini M, et al. Human brain neuroglobin structure reveals a distinct mode of controlling oxygen affinity[J]. *Structure*, 2003, 11(9): 1087-1095.
- [14] Fordel E, Thijs L, Moens L, et al. Neuroglobin and cytoglobin expression in mice. evidence for a correlation with reactive oxygen species scavenging[J]. *FEBS J*, 2007, 274(5): 1312-1317.
- [15] Herold S, Fago A, Weber R E, et al. Reactivity studies of the Fe(III) and Fe(II) NO forms of human neuroglobin reveal a potential role against oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(22): 22841-22847.
- [16] Li R C, Pouranfar F, Lee S K, et al. Neuroglobin protects Pc12 cells against beta-amyloid-induced cell injury[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(12): 1815-1822.
- [17] Brunori M, Giuffrè A, Nienhaus K, et al. Neuroglobin, nitric oxide and oxygen: functional pathways and conformational changes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14): 8483-8488.
- [18] Khan A A, Wang Y, Sun Y, et al. Neuroglobin overexpressing transgenic mice are resistant to cerebral and myocardial ischemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(47): 17944-17948.
- [19] Dewilde S, Kiger L, Burmester T, et al. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(42): 38949-38955.
- [20] Zhu Y, Sun Y, Jin K, et al. Hemin induces neuroglobin expression in neural cells[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2494-2498.
- [21] Sun Y, Jin K, Mao X O, 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.
- [22] Li R C, Lee S K, Pouranfar F, et al. Hypoxia differentially regulates the expression of neuroglobin and cytoglobin in rat brain[J]. *Brain Res*, 2006, 1096(1): 173-179.
- [23] 韩淑芬, 格日力. 脑红蛋白与高原低氧性脑保护[J]. *生理科学进展*, 2008, 39(2): 145-147.
- [24] 赵守财, 储照虎, 马领松, 等. 脑红蛋白在大鼠局灶性脑组织中的保护作用[J]. *医学论坛杂志*, 2009, 30(22): 7-9.
- [25] Burmester T, Gerlach F, Hankeln T. Regulation and role of neuroglobin and cytoglobin under hypoxia[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 618: 169-180.
- [26] Richard S K, Haberkamp M, Christoph S, et al. Neuroglobin mRNA expression after transient global brain ischemia and prolonged hypoxia in cell culture[J]. *Brain Research*, 2006, 1103(1): 173-180.
- [27] Hundahl C, Stoltenberg M, Fago A, et al. Effects of short-term hypoxia on neuroglobin levels and localization in mouse brain tissues[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2005, 31(6): 610-617.
- [28] Kriegl J M, Bhattacharyya A J, Nienhaus K, et al. Ligand binding and protein dynamics in neuroglobin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(12): 7992-7997.
- [29] 张兴毅, 陈长林, 李慧仙. 大鼠全脑缺血再灌注后脑红蛋白的表达[J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2010, 18(2): 103-105.
- [30] 陈雪梅, 官鹏, 杜显刚, 等. 大鼠脑外伤后大脑皮质脑红蛋白的表达[J]. *中国法医学杂志*, 2010, 25(5): 319-322, 326.
- [31] Sun Y, Jin K, Peel A, et al. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(6): 3497-3500.
- [32] Yu Z, Fan X, Lo E H, et al. Neuroprotective roles and mechanisms of neuroglobin[J]. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 122-127.
- [33] Greenberg D A, Jin K N, Khan A A. Neuroglobin: an endogenous neuroprotectant[J]. *Neurosciences*, 2008, 8: 20-24.
- [34] Wakasugi K, Nakano T, Morishima I. Oxidized human neuroglobin acts as a heterotrimeric G α protein guanine nucleotide dissociation inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 12441-12446.

Chem, 2003, 278(38): 36505-36512.

[35] 徐文琳, 王春丽, 张永亮, 等. 脑红蛋白与 Na⁺-K⁺-ATP 酶 beta2 亚基的相互作用及作用位点的鉴定[J]. 生物化学与生物物理报, 2003, 35(9): 823-827.

[36] Liu J, Yu Z, Guo S, et al. Effects of neuroglobin overexpression on mitochondrial function and oxidative stress following hypoxia/reoxygenation in cultured neurons[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(1): 164-170.

[37] Khan A A, Ou Mao X, Banwait S, et al. Regulation of hypoxic neuronal death signaling by neuroglobin[J]. FASEB J, 2008, 22(6): 1737-1747.

[38] Sun Y, Jin K, Mao X O, et al. Effect of aging on neuroglobin expression in rodent brain[J]. Neurobiol Aging, 2005, 26(2): 275-278.

[39] 邓亚仙, 高宝勤, 任建平, 等. 戊四氮致痫大鼠脑内脑红蛋白表达的初步研究[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(5): 396-397.

[40] Powers J M. p53-mediated apoptosis, neuroglobin overexpression, and globin deposits in a patient with

hereditary ferritinopathy[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(7): 716-721.

[41] 秦豪杰, 武娜, 张录顺, 等. 脑红蛋白在成年男性生殖系统的表达意义[J]. 解剖学杂志, 2008, 31(3): 348-350.

[42] Fordel E, Thijs L, Martinet W, et al. Neuroglobin and cytoglobin overexpression protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells against oxidative stress-induced cell death[J]. Neurosci Lett, 2006, 410(2): 146-150.

[43] 占叶俊. 低氧训练诱导骨骼肌细胞球蛋白、脑红蛋白和缺氧诱导因子-1 α 表达[J]. 河南大学学报:自然科学版, 2007, 37(5): 514-517.

[44] 刘新建, 刘丽娜, 温慧敏, 等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马区脑红蛋白、凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的表达及其相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(10): 1040-1042.

[45] 林欣, 李敏, 胡亚卓, 等. 颅脑创伤后大鼠脑组织脑红蛋白表达变化及其与神经元凋亡的关系研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2010, 26(1): 39-44.

《体育网刊》2012年第1期题录

探索与争鸣

- 李元伟是怎样走来的? 卢元镇
中国距离“体育强国”真的还远..... 肖威
有功利当然无足球..... 黑色幽默一号

学校体育

- 对提高大学生体育课参与体育教学的探讨..... 郑苑妃
体育游戏在体育教学中的作用..... 邓惠生
中学体育校本课程学习评价的研究..... 任洪章

体育休闲

- 对休闲体育教育的一点思考..... 祝建波
浅论体育生活化的必要性..... 胡晓庆

训练与竞赛

- 篮板球拼抢技术分析及其训练策略..... 李强

民族传统体育

- 从历届民运会视角探析少数民族传统体育发展趋势..... 汤龙, 向鹏
关于康巴文化中非体育身体文化的理性思考..... 何小军

《体育网刊》链接: <http://www.chinatyxk.com/gb/tywk.asp>

(本期编辑: 丛硕明)