

脑红蛋白抗氧化应激机制和临床应用

马瑜超^{1*}, 张 蓓^{2#}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月26日

摘 要

脑红蛋白又称神经球蛋白(Neuroglobin, NGB), 是一种新型的携氧蛋白, 主要存在于大脑的神经元中, 在大脑缺血和氧化应激(Oxidative Stress, OS)造成的神经元死亡过程中起着重要作用, 可通过改善线粒体的功能来减轻OS反应, 此外, 还具有直接清除活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)自由基及活性氮(Reactive Nitrogen Species, RNS)自由基、激活细胞生存信号、阻止神经细胞凋亡等作用, 是一种内源性的抗OS损害的神经保护分子。本文在探索NGB抗OS的作用机制的基础上, 对多种损害神经细胞的疾病在自我恢复过程中NGB的作用相关研究进行综述, 以期为临床治疗此类疾病提供帮助。

关键词

脑红蛋白, 氧化应激, 临床应用

Antioxidant Stress Mechanisms and Clinical Application of Cerebroglobin

Yuchao Ma^{1*}, Bei Zhang^{2#}

¹Department of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

Abstract

Cerebroglobin, also known as neuroglobin (NGB), is a novel oxygen-carrying protein that is mainly found in neurons of the brain and plays an important role in neuronal death caused by ischemia

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 马瑜超, 张蓓. 脑红蛋白抗氧化应激机制和临床应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 717-723.
DOI: 10.12677/acm.2024.1461832

and oxidative stress. In addition, it is an endogenous neuroprotective molecule against OS damage, as it directly scavenges reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) radicals, activates cell survival signals and prevents neuronal apoptosis. Based on exploring the mechanism of NGB's anti-OS action, this article reviews the relevant studies on the role of NGB in the self-recovery process of a variety of diseases that damage nerve cells, in order to provide help for the clinical treatment of such diseases.

Keywords

Neuroglobin, Oxidative Stress, Clinical Applications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑红蛋白(Neuroglobin, NGB)是一种内源性神经保护分子,参与多种途径介导的保护作用。研究发现,在神经组织缺血缺氧时,NGB可通过对氧的摄取、运输,提高氧气的利用率,清除氧化应激(Oxidative Stress, OS)反应产生的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)自由基等抵抗缺血/缺氧对组织的损伤[1]。体外实验表明,增加 NGB 水平显著保护心脏和大脑免受缺氧/缺血和氧化应激相关的损伤,而降低 NGB 水平导致组织损伤的加剧[2]。然而,关于 NGB 抗 OS 的作用机制的研究资料较少,现已报道的机制尚不完善;在临床应用中,虽然已经很清楚 NGB 过度表达对神经组织具有保护作用,但它产生的确切机制仍尚不完全明确,在治疗中是否能发挥类似的保护功能仍有待研究[3] [4]。本文就近年来相关研究,就明确 NGB 的抗 OS 作用机制及其在神经细胞损伤的各种疾病中的研究进行综述,以期对临床相关疾病的诊治提供更多可能与思考。

2. NGB 与 OS 损害的关系

OS 损害在神经元损伤中起着重要作用,神经组织缺血/缺氧导致线粒体代谢障碍、坏死组织被炎症细胞吞噬降解激活补体加强免疫应答、细胞膜通透性增强所导致的钙离子内流会促进磷脂酶降解脂质,均可产生大量的 ROS [5]。ROS 堆积造成组织 OS 损害,从而引起一系列代谢紊乱,例如:脂质、蛋白质、DNA 在氧化作用下受损,以及组织细胞的水肿、变性、凋亡等[5]。而 NGB 在神经元中,扮演保护神经细胞的重要角色,为各种损伤神经细胞的疾病,在促进神经元自然修复方面提供广泛的内源性神经保护作用,NGB 下调会降低神经元应对神经细胞兴奋增加以及随之而来的代谢紊乱和 OS 损害的能力[6]。

3. NGB 在抗 OS 损害中的作用机制

3.1. NGB 协助氧气扩散

在缺氧条件下,NGB 和氧气有较高的亲和力,可与氧气可逆性结合并协助氧气通过血脑屏障,向低氧组织提供氧气,从而发挥保护神经细胞的作用[3]。Lin Shang [7]等研究发现 NGB 参与大脑中的缺氧应激反应,在缺氧时,充当调节氧气供应的代偿蛋白。一项关于胚胎鼠的研究中发现[7]: 乏氧条件下的胚胎鼠中 NGB 较正常出生后自主呼吸的胚胎鼠含量较高,以及运动后乏氧条件下 NGB 阳性的神经元数量也较安静时增多。这可能是 NGB 参与保护神经元不受缺氧损害的证据。

3.2. NGB 直接清除 ROS 和 RON

在组织损害过程中, 细胞中促氧化剂和抗氧化剂平衡失调, 导致组织氧化, 中性粒细胞浸润、蛋白酶分泌增加, 活性氧自由基产生过多, 组织遭受 OS 损害, 同时机体也开始释放 NGB 进行抗氧化[8]。Amri [9]等研究发现, 组织缺氧时, 钙离子释放到细胞质可诱导 ROS 产生和细胞凋亡, NGB 在低氧诱导因子-1 (Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)以及促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)作用下上调, 并通过以下途径来阻止细胞凋亡, 首先, NGB 可直接清除 ROS 和抑制钙离子释放; 其次, NGB 可在缺氧和 OS 的条件下转化为 5-配位亚铁脱氧-NGB, 作为亚硝酸还原酶的功能使亚硝酸还原为 NO, 发挥抗硝化作用。在小鼠脑神经瘤细胞(Neuro-2a, N2A)中发现[4], NGB 沉默通过下调 14-3-3 γ , 使神经元对缺血缺氧耐受性下降, 使 H₂O₂ 对神经元的 OS 损害增强, 提示 14-3-3 γ 参与神经瘤细胞中 NGB 沉默对抗异常细胞的作用。Li [10]等表示 NGB 具有直接的抗氧化作用, 清除多种自由基, 能显著降低过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)诱导的 ROS 产生以及脂质过氧化程度, 进而抑制 H₂O₂ 引起的线粒体功能紊乱及相应的细胞凋亡。综上, NGB 通过多种途径直接清除各种氧自由基, 为缺血缺氧条件下, 组织免受 OS 损害提供可靠的内源性保护。

3.3. 调节线粒体功能

越来越多的证据表明, 线粒体受到损害, 电子链传递发生变化, 而 ROS 产生的主要途径就是细胞中被损伤的电子传递链, 缺氧时, 线粒体呼吸抑制的副作用即导致 ROS 的产生, 而 NGB 可以保护线粒体的功能[8]。Thomas Brittain [11]阐明了在神经细胞中, NGB 抗 OS 机制, 包括 NGB 过度释放后激活 ATP 通道和蛋白激酶 B (即 Akt)维持 ATP 水平; NGB 也可以调节人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)的线粒体中的钙水平, 减少凋亡通路的激活。Qiu 等[4]研究表明, 缺氧时, 线粒体产生 OS 损害, NGB 可通过维持 ATP 水平、将细胞色素 C 还原为亚铁细胞色素 C、清除 ROS 和 RON 以及抑制钙离子释放等方式, 保护线粒体的功能, 使线粒体损害降低, 抑制细胞凋亡。

综上, 线粒体作为人体内最重要的产能细胞器, 在组织出现缺血缺氧时, 维持其稳定对细胞的生存至关重要。而机体过表达 NGB, 可通过抑制 OS 反应, 进一步抑制线粒体凋亡从而保护细胞。

3.4. 降低细胞色素 C

众所周知, 正常情况下, NGB 与氧气结合, 在乏氧条件下, NGB 与血红素基团的六配位结构进行结合, 这种结构允许缺氧时 NGB 与铁细胞色素之间的电子快速转移, 可通过快速结合铁细胞色素 C, 维持其非凋亡水平, 发挥潜在的神经保护作用[4]。Amri [9]等研究发现 NGB 可以直接阻止细胞色素 C 的释放, 还可以与细胞色素 C-1 和细胞色素 C 结合, 减少氧气的释放和 ROS 的生成, 同时, 亚铁 NGB 能与细胞质中的铁细胞色素 C 反应生成亚铁细胞色素 C, 破坏细胞色素 C 向胞质释放激活固有的凋亡途径, 以阻止细胞凋亡, 进而抗 OS 损害。

3.5. 抗谷氨酸兴奋性毒性

研究表明, 机体内的谷氨酸升高时会诱导 Ca²⁺超载导致神经兴奋性毒性、OS 损害及相关炎症反应, 参与神经系统疾病的病理过程[12]。Cai 等[13]研究发现: 过表达的 NGB 在海马神经元细胞系(HT22 细胞系)通过抑制或调控单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)发挥抗谷氨酸损伤的作用, AMPK 作为细胞能量感受器和调控器, 在 ATP 缺乏时激活, 促进 ATP 生成, 同时抑制代谢, 减少消耗, 促使细胞内恢复能量平衡, 这可能与 NGB 减轻 OS、细胞凋亡的途径有关。

3.6. 保护星形胶质细胞

星形胶质细胞(Astrocytes, AS)是中枢神经系统最丰富的神经胶质细胞, 对于维持中枢神经系统的正常结构及功能具有重要作用, 在神经细胞受损时, 转变为反应性 AS 增生、活跃并迁移到病变区域与中性粒细胞等炎症细胞浸润导致的高 ROS 水平, 在活跃的 AS 中发现了 NGB 表达增加[2]。Amri 等[9]在研究中也表明, NGB 抑制 H_2O_2 诱导的 OS 和细胞凋亡, 促进 AKT 磷酸化, 同时 NGB 抑制 caspase-3 活性, 对 AS 起保护作用。这一研究证实, NGB 可通过降低反应性星型胶质细胞浸润进一步减少 ROS 水平, 保护神经细胞。

4. NGB 抗 OS 损伤的临床应用

4.1. 神经退行性疾病(Neurodegenerative Diseases)

在神经退行性疾病, 例如帕金森病、阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)的病理中发现除了神经元损伤外, AS 也受到了影响[14]。针对神经细胞的损害过程, Varma 等[15]研究表明, 神经退行性疾病是由于细胞毒性因子, 例如: 高水平的 ROS、NO、白细胞介素和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)的产生和积累影响神经元线粒体的能量代谢, 最终导致神经元的退行性改变, 进一步研究发现在 AD 中, NGB 通过控制 OS 对线粒体具有保护作用, 其中血小板衍生生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF-BB)在神经元和 AS 中通过上调脑 NGB 来保护线粒体, 以及不同程度降低鱼藤酮所致的损伤作用[14]。Fiocchetti [16]等进一步的研究, 揭示 NGB 细胞内定位是一种线粒体穿梭蛋白, 影响线粒体的运输, 在视网膜和大脑等不同器官中运输和储存氧气, 在低氧时具有信号传导、作为还原型辅酶 I (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NADH)氧化酶、清除活性氧、调节钙水平和视神经损伤后神经再生等功能, 协调 ATP、ROS 产生和影像细胞凋亡进而保护线粒体功能, 同时也依赖线粒体的保护。目前临床药物主要是针对改善患者的运动症状, 因此, NGB 在线粒体动力学的调节作用可能在 NGB 和神经退行性疾病领域开辟新的治疗途径。

4.2. 脑血管疾病和脑外伤(Cerebrovascular Disease and Traumatic Brain Injury)

脑血管疾病中脑出血和脑缺血, 目前是世界范围内死亡和长期残疾的主要原因, 造成了极大的经济负担[17]。Fabio 等[18]通过调查发现 NGB 在脑血管疾病中表达上调, 可通过感知低氧, 结合、运输、储存氧气, 清除 ROS 和 RON, 激活细胞生存信号, 进一步阻止细胞凋亡, 保护神经细胞。以下, 在脑出血和脑梗死相关研究中也证实了 NGB 上调可降低脑组织损伤。贺建勋等人[19]研究表明脑出血后, NGB 上调, 在 3 小时内达高峰, 与出血量的多少成正比, 在脑组织中可逆性的结合、运输氧, 提高脑组织对氧的利用率, 大大降低了脑组织的损伤程度。Cheng 等[20]在急性缺血性脑卒(Stroke, AIS)的体内外实验研究中发现, 缺血后 NGB 上调, 72 小时达高峰, 通过保护神经元和组织不受低氧和缺血的损害, 进而影响预后。除了急性期的保护作用, 在病情进展过程中 NGB 也具有促进细胞生存的作用[21]。Pietro 等[21]在一项关于转基因小鼠实验中发现 NGB 过表达时, 在脑缺血后第 2 周可减少 30% 梗死面积。同时, 在不同严重程度颅脑损伤研究中发现[20]: 轻度损伤, 虽然有 OS 增加和抗氧化剂的失衡, 但 NGB 升高不明显; 严重脑损伤会导致 5~9 倍 NGB 基因和蛋白表达增加, 以及 OS 和抗氧化剂的严重耗竭。以上提示 NGB 的表达主要取决于损伤程度和时间, 如果在脑缺血发生后尽早人为干预增加 NGB 的表达, 可以尽可能挽救更多的可逆性损伤的神经细胞, 促进神经功能的恢复。综上, 脑血管疾病和脑外伤患者血清中 NGB 含量升高和病情的严重程度以及预后有关, 因此血清 NGB 可能成为判断患者病情的可靠指标, 以及判断预后的诊断依据, 并在指导治疗上提供重要作用。

4.3. 脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)

SCI, 尤其是在继发性 SCI 中 OS 损伤扮演着重要的角色, ROS 的堆积会导致膜脂质过氧化反应、核酸和蛋白质损伤、氧化呼吸链酶系统抑制、神经纤维退变及脱髓鞘等, 最终造成脊髓功能紊乱和损伤进一步加重[2]。

Liu [22]等人研究表明, OS 损伤参与继发性 SCI 的发生和进展, AS 对 SCI 后神经细胞的恢复非常重要, 反应性 AS 在 SCI 后形成, 可减轻 OS 损伤, 并通过分泌营养因子和适应缺血来保护神经元, 同时 AS 瘢痕有利于脊髓损伤后轴突的再生, 而对于 AS 最重要的是, SCI 可促进 AS 表达 NGB, 并且 NGB 参与抗 OS 损伤, 促进 SCI 的自然恢复过程, 进一步阻止神经细胞凋亡[23]。此研究为星形胶质细胞与 NGB 抗 OS 损伤治疗 SCI 奠定了理论基础, 同时也为治疗 SCI 提供一个新的靶点。杨帆[24]在一项氯化血红素诱导离体的 SCI 实验中, 发现 SCI 后 NGB 升高并有保护神经元作用, 这可能为提供了一种更方便、经济的治疗 SCI 的方式。

4.4. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, OSAHS)

OSAHS 因其反复造成脑组织缺氧, 是脑梗死独立的危险因素。Nair 等人[25]在一项动物实验中发现 NGB 的表达在 OSAHS 合并急性脑梗死患者中可减少梗死面积, 并且 NGB 的神经保护作用可以减轻间歇性缺氧引起的睡眠时 OS 反应和神经认知及行为损伤。这一发现可能为严重的 OSAHS 继发的脑梗死患者认知行为损害的机制提供新的认识。

4.5. 新生儿脑病(Neonatal Encephalopathy)

在脑缺氧状态下, 血清 NGB 水平代偿性增加, 促进氧气向线粒体传递、清除 OS 产生的大量自由基, 改善神经组织缺氧, 对神经元具有保护作用[2]。Hu 等人[26]研究证明新生儿胆红素脑病(Bilirubin Encephalopathy, BE), 是由于间接胆红素(Unconjugated Bilirubin, UCB)过度 OS 引起的神经元损伤, BE 中 NGB 表达上调, 能够增加抗 UCB 的神经毒性, 减少神经细胞凋亡, 起保护神经作用, 并且血清 NGB 对 BE 有诊断效能。宋奕等人[27]也证实在新生儿缺血缺氧性脑病中, 血清中 NGB 的表达与病情严重程度呈正比, NGB 水平越高病情越重, NGB 可以提示我们其疾病的严重程度及预后。因此, 在新生儿脑病中 NGB 的表达上调不仅提示疾病的严重程度还可以判断预后。

4.6. 肿瘤(Tumor)

OS 是高增殖癌组织的共同特征, 在肿瘤细胞中, NGB 仅在 OS 条件下释放, 发挥抗氧化应激和促进细胞生存等作用[8]。Fiocchetti 等[28]发现在乳腺癌中, ROS 和 ROS 生成的化合物诱导乳腺癌细胞释放高水平的 NGB 生成, 细胞内高水平 NGB 对抗 OS 损伤及促进细胞生存发挥关键作用, 细胞外 NGB 在 OS 条件下可减少活性氧生成并提高细胞对化疗治疗的耐药性。同时 Fiocchetti 等人[29]还发现雌二醇(E2)在 OS 条件下诱导 NGB 上调, 通过阻止 E2 依赖的癌细胞(乳腺癌、肝癌、结肠癌细胞株)凋亡而增加细胞存活率, 有力证明了 NGB 可能是肿瘤细胞建立的防御机制的一部分, 可以帮助细胞抵抗肿瘤环境的应激条件。Wu 等人[30]也发现 NGB 在肝癌细胞中通过偶联 OS 通路及致癌 Raf/MAPK/Erk 信号途径通路, 来控制肿瘤细胞的增殖。综上, NGB 可能是作为药物治疗肿瘤的一个新的靶点。

4.7. 癫痫(Epilepsy)

在癫痫的发生中, OS 和 ROS 起着关键作用, 自由基产生的氧化损伤参与了癫痫的发生和发展。

Gøtzsche [6]在最新一项动物试验中, 对照 NGB 下调和正常 NGB 小鼠癫痫的易感性和严重程度, 发现 NGB 下调的小鼠癫痫易感性及严重程度增加, 但具体机制不明, 考虑 NGB 可能构成了一种针对神经元高兴奋性和 OS 的内在防御机制。基于此研究, 对于癫痫患者, 如果可以发现上调或启动 NGB 表达的方式, 可能为控制和治疗癫痫发作提供新方向。

5. 小结

综上所述, NGB 与 OS 的关系非常紧密, 在 OS 损害中, NGB 可通过协助氧气扩散、直接清除 ROS 和 RON、调节线粒体功能、降低细胞色素 C、抗谷氨酸兴奋性毒性、保护星形胶质细胞等作用来保护神经细胞, 抑制细胞的凋亡, 然而具体的作用机制还需进一步的探索。NGB 在神经退行性疾病、脑血管疾病和脑外伤、脊髓损伤、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、新生儿脑病、肿瘤、癫痫等疾病中均发现其上调, 抗 OS 产生的神经细胞损伤, 因此, 未来对上述疾病的诊治研究, 还需不断深入探索 NGB 与 OS 之间的作用机制, 发现一方面能上调 NGB 的表达, 另一方面能减轻 OS 损害的治疗方式, 这对于神经损害疾病的自然恢复将具有重要意义。

参考文献

- [1] Gorabi, A.M., Aslani, S., Barreto, G.E., Báez-Jurado, E., Kiaie, N., Jamialahmadi, T., *et al.* (2021) The Potential of Mitochondrial Modulation by Neuroglobin in Treatment of Neurological Disorders. *Free Radical Biology and Medicine*, **162**, 471-477. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.002>
- [2] Ascenzi, P., di Masi, A., Leboffe, L., Fiocchetti, M., Nuzzo, M.T., Brunori, M., *et al.* (2016) Neuroglobin: From Structure to Function in Health and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **52**, 1-48. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.10.004>
- [3] Exertier, C., Montemiglio, L.C., Freda, I., Gugole, E., Parisi, G., Savino, C., *et al.* (2022) Neuroglobin, Clues to Function and Mechanism. *Molecular Aspects of Medicine*, **84**, Article ID: 101055. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101055>
- [4] Qiu, X.Y. and Chen, X.Q. (2014) Neuroglobin—Recent Developments. *Biomolecular Concepts*, **5**, 195-208. <https://doi.org/10.1515/bmc-2014-0011>
- [5] 明超, 曾云, 熊敏, 等. 脑红蛋白在脊髓损伤后星型胶质细胞内的表达及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(4): 36-40.
- [6] Gøtzsche, C.R., Woldbye, D.P.D., Hundahl, C.A. and Hay-Schmidt, A. (2022) Neuroglobin Deficiency Increases Seizure Susceptibility but Does Not Affect Basal Behavior in Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **100**, 1921-1932. <https://doi.org/10.1002/jnr.25105>
- [7] Shang, L., Mao, D., Li, Z., Gao, X. and Deng, J. (2022) Neuroglobin Is Involved in the Hypoxic Stress Response in the Brain. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 8263373. <https://doi.org/10.1155/2022/8263373>
- [8] Baez, E., Echeverria, V., Cabezas, R., Ávila-Rodríguez, M., Garcia-Segura, L.M. and Barreto, G.E. (2016) Protection by Neuroglobin Expression in Brain Pathologies. *Frontiers in Neurology*, **7**, Article No. 146. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00146>
- [9] Amri, F., Ghouili, I., Amri, M., Carrier, A. and Masmoudi-Kouki, O. (2016) Neuroglobin Protects Astroglial Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and Apoptotic Cell Death. *Journal of Neurochemistry*, **140**, 151-169. <https://doi.org/10.1111/jnc.13876>
- [10] Li, W., Wu, Y., Ren, C., Lu, Y., Gao, Y., Zheng, X., *et al.* (2010) The Activity of Recombinant Human Neuroglobin as an Antioxidant and Free Radical Scavenger. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **79**, 115-125. <https://doi.org/10.1002/prot.22863>
- [11] Brittain, T. (2012) The Anti-Apoptotic Role of Neuroglobin. *Cells*, **1**, 1133-1155. <https://doi.org/10.3390/cells1041133>
- [12] Shah, S.A., Amin, F.U., Khan, M., Abid, M.N., Rehman, S.U., Kim, T.H., *et al.* (2016) Anthocyanins Abrogate Glutamate-Induced AMPK Activation, Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegeneration in Postnatal Rat Brain. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0752-y>
- [13] Cai, B., Li, W., Mao, X., Winters, A., Ryou, M., Liu, R., *et al.* (2015) Neuroglobin Overexpression Inhibits AMPK Signaling and Promotes Cell Anabolism. *Molecular Neurobiology*, **53**, 1254-1265. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9077-y>

- [14] Cabezas, R., Baez-Jurado, E., Hidalgo-Lanussa, O., Echeverria, V., Ashrad, G.M., Sahebkar, A., *et al.* (2018) Growth Factors and Neuroglobin in Astrocyte Protection against Neurodegeneration and Oxidative Stress. *Molecular Neurobiology*, **56**, 2339-2351. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1203-9>
- [15] Varma, D. and Sen, D. (2015) Role of the Unfolded Protein Response in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **75**, 1-26. <https://doi.org/10.55782/ane-2015-2012>
- [16] Fiocchetti, M., Cracco, P., Montalesi, E., Solar Fernandez, V., Stuart, J.A. and Marino, M. (2021) Neuroglobin and Mitochondria: The Impact on Neurodegenerative Diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **701**, Article ID: 108823. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108823>
- [17] 陈艳, 胡发云, 吴波. 《中国脑血管疾病分类 2015》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017(12): 865-868.
- [18] García-García, F., Acosta-Hernández, M.E., Beltrán-Parrázal, L. and Rodríguez-Alba, J.C. (2023) The Role of Neuroglobin in the Sleep-Wake Cycle. *Sleep Science*, **16**, e362-e367. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772806>
- [19] 贺建勋, 魏洪涛, 米登海, 等. 脑出血患者血清中脑红蛋白表达变化在临床上的意义[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2017, 30(2): 97-99.
- [20] Cheng, M., *et al.* (2022) The Dynamic Changes and Clinical Significance of Serum Neuroglobin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, **49**, 2224-2229.
- [21] Di Pietro, V., Lazzarino, G., Amorini, A.M., Tavazzi, B., D'Urso, S., Longo, S., *et al.* (2014) Neuroglobin Expression and Oxidant/Antioxidant Balance after Graded Traumatic Brain Injury in the Rat. *Free Radical Biology and Medicine*, **69**, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.032>
- [22] Liu, Z. and Song, B. (2022) Expression Pattern of Ngb in Astrocytes after Spinal Cord Injury and the Clinical Significance. *Cellular and Molecular Biology*, **67**, 160-166. <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.6.22>
- [23] Anderson, M.A., Burda, J.E., Ren, Y., Ao, Y., O'Shea, T.M., Kawaguchi, R., *et al.* (2016) Astrocyte Scar Formation Aids Central Nervous System Axon Regeneration. *Nature*, **532**, 195-200. <https://doi.org/10.1038/nature17623>
- [24] Yang, F., Shan, Y., Tang, Z., Wu, X., Bi, C., Zhang, Y., *et al.* (2019) The Neuroprotective Effect of Hemin and the Related Mechanism in Sevoflurane Exposed Neonatal Rats. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 537. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00537>
- [25] Nair, D., Ramesh, V. and Gozal, D. (2018) Cognitive Deficits Are Attenuated in Neuroglobin Overexpressing Mice Exposed to a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 426. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00426>
- [26] Hu, J., Fan, P., Zhang, L., Chen, C., Xu, J., Huang, J., *et al.* (2021) Neuroglobin Expression and Function in the Temporal Cortex of Bilirubin Encephalopathy Rats. *The Anatomical Record*, **305**, 254-264. <https://doi.org/10.1002/ar.24734>
- [27] 宋奕, 肖蕾萍, 张嘉玲. 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 67-71.
- [28] Fiocchetti, M., Cipolletti, M., Leone, S., Naldini, A., Carraro, F., Giordano, D., *et al.* (2016) Neuroglobin in Breast Cancer Cells: Effect of Hypoxia and Oxidative Stress on Protein Level, Localization, and Anti-Apoptotic Function. *PLOS ONE*, **11**, e0154959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154959>
- [29] Fiocchetti, M., Camilli, G., Acconcia, F., Leone, S., Ascenzi, P. and Marino, M. (2015) ER β -Dependent Neuroglobin Up-Regulation Impairs 17 β -Estradiol-Induced Apoptosis in DLD-1 Colon Cancer Cells upon Oxidative Stress Injury. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **149**, 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.005>
- [30] Wu, F., He, J., Deng, Q., Chen, J., Peng, M., Xiao, J., *et al.* (2023) Neuroglobin Inhibits Pancreatic Cancer Proliferation and Metastasis by Targeting the GNAI1/EGFR/AKT/ERK Signaling Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **664**, 108-116. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.04.080>