

# 高原缺氧与肝脏损伤

荣黎, 曾维政, 吴晓玲

荣黎, 重庆医科大学附属第二医院消化内科 重庆市 400016  
曾维政, 吴晓玲, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科  
四川省成都市 610083

作者贡献分布: 本文由荣黎综述; 曾维政与吴晓玲审核。

通讯作者: 曾维政, 610083, 四川省成都市, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科. zengweizheng@163.com

电话: 028-86570347

收稿日期: 2009-05-29 修回日期: 2009-07-08

接受日期: 2009-07-13 在线出版日期: 2009-07-28

## High-altitude hypoxia and liver injury

Li Rong, Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu

Li Rong, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Wei-Zheng Zeng, Xiao-Ling Wu, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Zheng Zeng, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. zengweizheng@163.com

Received: 2009-05-29 Revised: 2009-07-08

Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-07-28

## Abstract

Because of bad environmental conditions at high altitude, such as low atmospheric pressure and partial pressure of oxygen and strong radiation, high-altitude sickness is a common and frequently occurring disease in high-altitude regions. To meet military, economic and cultural needs, more and more people are entering into high-altitude regions. Accordingly, the research on the pathogenesis, clinical symptoms, prevention and therapy of high-altitude sickness is attracting wider attention. In this article, we will review the relationship between high-altitude environmental conditions and liver injury, and discuss the mechanisms underlying high altitude-induced liver injury.

**Key Words:** High-altitude region; Hypoxia; Hepatocyte injury

Rong L, Zeng WZ, Wu XL. High-altitude hypoxia and liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(21): 2171-2178

## 摘要

高原自然条件恶劣, 低气压、低氧分压、辐射强等因素严重影响人们的身体健康, 使得高原病成为高原地区特有的常见病和多发病。随着军事、经济、文化的发展, 越来越多的人进入高原, 对高原病发病机制、临床症状、预防及治疗等研究成为热点。本文就高原环境、肝细胞缺氧及由此可能导致的肝脏在细胞、分子及基因水平的变化作一综述。

**关键词:** 高原; 缺氧; 肝细胞损伤

荣黎, 曾维政, 吴晓玲. 高原缺氧与肝脏损伤. *世界华人消化杂志* 2009; 17(21): 2171-2178

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2171.asp>

## 0 引言

随着军事、经济、文化的发展, 越来越多的人不断进入高原, 高原病随之成为威胁由平原进入高原或由高原进入更高海拔的人们身体健康的高原地区特有的疾病。最新研究表明, 我国内陆上海和广东地区总人口中, 脂肪肝的患病率分别为17%和15%。颜俊 *et al*<sup>[1]</sup> 的调查发现502名高原受检者中, 有86名为不同程度的脂肪肝患者, 患病率为17.1%。蒋瑾 *et al*<sup>[2]</sup> 的研究亦发现高原低氧环境为脂肪肝易发因素。戴青湘<sup>[3]</sup> 在744名高原干部体检时发现其脂肪肝患病率为39.25%。最近, 闫敏 *et al*<sup>[4]</sup> 对西藏高原的脂肪肝发病率调查显示, 接受体检的696名当地干部脂肪肝检出率为29.89%。以上调查提示, 缺氧已成为高原脂肪肝高患病率的一个重要因素。有资料表明, 高原红细胞增多症患者20%-40%有肝大, 高原性心脏病患者28%有肝大。这类患者肝大的原因主要是由于急性或慢性缺氧对肝细胞的损害, 致肝细胞充血、水肿及脂肪变性。高原地区脂肪肝的发生率高于平原, 且以Ⅲ级脂肪肝的发生率最高, 可能是由于低氧抑制三羧酸循环, 肝细胞对脂肪酸的氧化能力降低, 促进脂肪酸的合成, 引起脂肪在肝内堆积, 超过了肝脏的转运能力; 且低氧干扰了正常的磷脂代谢过

## ■背景资料

各种急慢性高原病严重影响着高原地区军民的身体健康状况。既往的高原病研究主要集中在高原肺损伤、高原脑损伤及高原性心脏病等方面, 而对于高原低氧环境导致肝损伤的研究还相对少见。因此对高原缺氧这种特殊环境所致各种疾病的发病机制研究非常必要。

## ■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

## ■研究前沿

随着军事、经济、文化的发展,越来越多的人进入高原,对高原病发病机制、临床症状、预防及治疗等研究成为热点。

程,降低了肝脏的转运能力。

## 1 高原环境的主要不利因素

高原地区空气稀薄,气压低,海拔每升高100米,相应大气压就下降5 mmHg,氧分压随之下降1.1 mmHg。以往高原流行病学调查显示海拔3000 m、3700 m、3900 m、4500 m 4个不同海拔的人群,其高原发病率分别为57%、64%、89%、100%,这充分说明海拔高度对高原发病率的影响<sup>[5]</sup>。同时,太阳辐射及气候变化等亦构成多种高原疾病的致病因素<sup>[6-8]</sup>。以往研究表明,高原居民体内存在着一定程度的氧自由基(oxygen free radical, OFR)代谢紊乱,主要表现为自由基清除剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性下降,而脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)增多,且此现象随海拔升高而明显,其原因可能与高原缺氧、空气稀薄、辐射增加,使OFR产生增多、抗氧化剂SOD等消耗有关。大量OFR长期作用于生物体的细胞膜及细胞器膜可造成组织细胞的损伤。

## 2 肝脏的血液供应和氧代谢

肝脏是机体最重要的代谢器官,是机体的能量加工厂及各种生理活性物质的重要合成场所。由于其血供的特殊性,形成了肝脏内氧分压梯度代谢现象,因此肝脏对缺氧极为敏感。肝脏具有双重血供-肝固有动脉和门静脉。前者的血液供应占肝脏血流量的1/4,主要为肝脏供氧;后者提供肝脏3/4的血供,主要为肝脏提供营养。肝动脉和门静脉经肝门入肝后反复分支,分别形成小叶间动脉和静脉,其动静脉血液在肝窦内混合并与肝细胞发生物质交换,随后汇入中央静脉。故肝脏的微循环就是门静脉与肝动脉终末支经肝窦然后到细小肝静脉这样一个循环。肝窦内皮细胞是肝窦的主要成分,具有机械屏障、物质转运、代谢及分泌等功能,肝脏许多病理过程的发生都有肝窦内皮细胞的参与。肝窦内皮细胞在肝脏缺氧时出现功能异常的时间早于肝脏实质细胞,而其结构和功能的恢复却晚于后者,这是因为他是缺氧损伤的靶点,受损后又可导致肝脏微循环障碍,继而加重肝细胞的损伤<sup>[9]</sup>。同时,肝窦内皮细胞可释放和表达多种生物活性分子从而损伤肝细胞。

Rappaport腺泡学说将腺泡小叶分为3个区带。靠近汇管区者为1区带,近中央静脉区者为3区带,2区带介于之间。1区带优先获得含氧和营养的

新鲜血液,细胞新陈代谢活跃,抵御疾病能力强,细胞再生最早出现;3区带的肝细胞营养条件差,对缺氧等有害因素的抵抗力及肝细胞再生能力较弱<sup>[10]</sup>。3区带的肝细胞浆中所含线粒体多于1区带的肝细胞,且线粒体的数量随氧浓度的降低而升高。血液从门静脉到中央静脉沿着肝窦的氧代谢过程中形成了明显的氧分压梯度,氧分压从门静脉周围区域65 mmHg降至中央静脉周围35 mmHg。氧分压梯度被认为是糖代谢酶编码基因的主要调节者。糖酵解酶如葡萄糖激酶、乳酸激酶、乳酸脱氢酶在氧分压较低的3区带表达,此处肝脏的代谢以无氧酵解为主;在氧分压较高的1区带,肝脏的糖代谢以糖原生及糖原合成为主。

肝脏在低氧状况下具有一定的调节适应能力。慢性缺氧时,激活的缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)结合于调控相关靶基因的缺氧反应元件,通过转录相关靶基因如促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等增加红细胞和血管数量以提高组织的氧供;急性缺氧时, HIF-1调控转录葡萄糖激酶、乳酸激酶、乳酸脱氢酶等以启动无氧酵解提供能量,从而增强低氧条件下的代谢适应能力,故HIF-1在肝脏缺氧的病理状况中起到重要调控作用<sup>[9]</sup>。

## 3 HIF-1

HIF-1是Semenza *et al*<sup>[11]</sup>在低氧的肝癌细胞株核提取物中发现的一种蛋白,普遍存在于人和哺乳动物体内。他是一种异源二聚体转录因子,由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成,其中HIF-1 $\alpha$ 是主要的功能亚基。HIF-1 $\alpha$ 含有一个独特的氧依赖降解区(oxygen-dependent degradation domain, ODD),在控制HIF-1 $\alpha$ 的稳定方面起着关键作用。常氧情况下HIF-1 $\alpha$ 极不稳定,易被泛素依赖的蛋白水解酶降解而几乎不发生表达;缺氧情况下,由于HIF-1 $\alpha$  mRNA的连续合成而得以稳定表达。HIF-1 $\beta$ 在几乎所有细胞内广泛表达,对氧的依赖性较弱。缺氧时, HIF-1 $\alpha$ 被运输到核内,与HIF-1 $\beta$ 形成二聚体,并结合于不同靶基因的调控序列即缺氧反应元件(hypoxia-responsive element, HRE),从而启动靶基因的转录与表达,如VEGF、EPO、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、糖酵解所必需的酶、一些涉及铁代谢和细胞生存的蛋白质等。HIF-1 $\alpha$ 激活、启动靶基因的表达以适应缺氧的几种主要途径:

(1)通过促红细胞增值以增加全身组织氧的运输,如提高转铁蛋白及其受体、血红素氧合酶1和促红细胞生成素等基因和产物水平。(2)通过血管扩张和新生血管生成以增加局部组织氧供,如一氧化氮合酶、血管内皮生长因子等基因及产物的增多。(3)增强细胞在低氧情况下的代谢适应能力,如葡萄糖载体蛋白和糖酵解酶合成增加等。

细胞感受缺氧刺激后是通过什么信号转导途径来调节细胞HIF-1 $\alpha$ 的表达和转录活性呢?研究发现缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶(proline hydroxylase, HPH)的羟基化作用对于HIF-1 $\alpha$ 的降解或稳定起着关键作用。在氧分子和铁离子存在的条件下, HIF-1 $\alpha$ 氧依赖降解区内的脯氨酸残基在HPH作用下发生羟基化,使肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)和HIF-1 $\alpha$ 稳定结合, HIF-1 $\alpha$ 迅速降解。缺氧状态下,脯氨酸残基羟基化反映受阻,细胞内HIF-1 $\alpha$ 水平增加<sup>[12]</sup>。蛋白磷酸化对HIF-1 $\alpha$ 水平的调节同样具有重要作用。实验发现丝/苏氨酸激酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂处理可使缺氧细胞内HIF-1 $\alpha$ 水平下降,而丝/苏氨酸磷酸酶抑制剂和酪氨酸磷酸酶抑制剂处理则使缺氧细胞HIF-1 $\alpha$ 水平升高。Jiang *et al*<sup>[13]</sup>发现抑癌基因PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)功能缺失型突变的肿瘤细胞内HIF-1 $\alpha$ 蛋白质水平上调,而磷酸酯肌醇3激酶(phosphoinosine 3 kinase, PI3K)特异性抑制剂LY294002能够呈剂量依赖性地抑制这种上调作用,将野生型PTEN(野生型PTEN对PI3K/Akt信号途径具有抑制作用)导入PTEN缺乏的PC-3细胞也能下调细胞内HIF-1 $\alpha$ 水平,说明PI3K信号通路对HIF-1 $\alpha$ 水平具有调节作用。Sodhi *et al*<sup>[14]</sup>研究发现PI3K经Akt信号途径激活糖原合成激酶(glycogen synthesis kinase, GSK)-3, GSK-3能直接使HIF-1 $\alpha$ 氧依赖性降解区内的氨基酸残基磷酸化,从而使HIF-1 $\alpha$ 稳定性增加。研究发现<sup>[15]</sup>缺氧条件下不产生活性氧的rho0细胞与产生活性氧的细胞在HIF-1 $\alpha$ 蛋白质稳定性、核转位过程和转录活性三个方面均无显著差异,但有实验结果表明<sup>[16]</sup>用鱼藤酮和DPI抑制线粒体复合物I电子传递链可以导致Rac1(Rac1与Ras同属小GTP酶Rho家族,能够激活丝/苏氨酸蛋白激酶)的活性受到抑制,使HIF-1 $\alpha$ 蛋白质的缺氧诱导性表达下降。故缺氧条件下活性氧对于HIF-1 $\alpha$ 的调节有待深入研究。Tacchini *et al*<sup>[18]</sup>的体外试

验研究显示肝细胞生长因子能激活HIF- $\alpha$ ,而抗氧化剂N乙酰半胱氨酸能抑制其激活。Alvres *et al*的研究发现PI3K-FRAP/mTOR途径和MAPK途径能在无氧条件下增强HIF-1 $\alpha$ 的转录及翻译,其中MAPK信号转导是HIF-1转录活动调节的一个重要机制。缺氧(80 mL/L O<sub>2</sub>)培养的肝细胞经胰岛素处理,可通过PI3K途径使HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达增加大约6倍, HIF-2 $\alpha$ 表达增加5倍, HIF-3 $\alpha$ 增加3倍<sup>[19]</sup>。Blagosklonny *et al*<sup>[17]</sup>的研究提示P53的失活及癌基因如Src的激活能上调HIF-1的表达。冯珍 *et al*<sup>[20]</sup>的研究提示HIF-1 $\alpha$ 可能通过调节基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase, MMP-2)和VEGF的表达促进了肝纤维化的发展。吴晓兰 *et al*<sup>[21]</sup>的试验研究显示,缺氧诱导的细胞抑制和凋亡中, *p53*、*p21*下调和*bcl-2*上调依赖于HIF-1 $\alpha$ 调节。已往对HIF-1 $\alpha$ 的研究主要集中于其在肿瘤的发生、发展、浸润、转移中的作用,而在高原低压缺氧情况下肝脏的损伤和修复过程中的表达及其机制的研究还甚少。

Peet *et al*研究发现1种天冬酰胺羟化酶,可在常氧下抑制HIF-1 $\alpha$ 的活性<sup>[22]</sup>。已证实天冬酰胺羟化酶就是原来认为的HIF抑制因子(factor inhibiting HIFs, FIH)。FIH与HPH的活性均是氧依赖性的,受氧浓度的调节。随着氧浓度的下降而失活,使HIF得以稳定表达。近年发现小泛素蛋白样修饰蛋白(small ubiquitin-related modifier, SUMO)化修饰能在常氧和相对低氧条件下调节HIF-1 $\alpha$ 蛋白的稳定性,从而改变其转录活性。SUMO由Meluh和Koshland *et al*<sup>[23]</sup>发现,并由Mahajan *et al*<sup>[24]</sup>首先提出。Shao *et al*<sup>[25]</sup>研究发现,用低氧刺激成年小鼠后,其体内SUMO-1的mRNA和蛋白表达水平均急剧增加, SUMO-1与HIF-1 $\alpha$ 共同定位于核内,表明SUMO-1能使HIF-1 $\alpha$ 发生SUMO化,其原因可能是低氧使得E3酶活性增加<sup>[26]</sup>。近来的一系列研究均表明: SUMO化可使HIF-1 $\alpha$ 的稳定性和转录活性发生改变<sup>[25-30]</sup>。

#### 4 缺氧和肝细胞损伤

高原缺氧初期,机体可以在代偿范围内产生适应性变化,表现为糖酵解增强,细胞线粒体数目增多,膜表面积增大,呼吸链中细胞色素氧化酶和琥珀酸脱氢酶等增加。但持续的缺氧最终导致组织细胞缺氧损伤,这种缺氧损伤主要表现在细胞膜、线粒体、溶酶体变化上。缺氧造成细胞膜对离子的高通透性,钠离子内流,又由于ATP生成减少,使钠泵发生功能障碍,钠离子进

#### ■相关报道

颜俊 *et al*的调查发现502名高原受检者中,有86名为不同程度的脂肪肝患者,患病率为17.1%。蒋瑾 *et al*的研究亦发现高原低氧环境为脂肪肝易发因素。戴青湘<sup>[3]</sup>在744名高原干部体检时发现其脂肪肝患病率为39.25%。最近,闫敏 *et al*对西藏高原的脂肪肝发病率调查显示,接受体检的696名当地干部脂肪肝检出率为29.89%。



### ■应用要点

普通实验动物以及适当的低压缺氧装置是研究高原缺氧所致肝脏损伤模型的有用工具。相当一部分高原居民患有不同程度的肝脏病变,分子、基因水平的深入探讨成为高原肝病研究的重要手段。

一步内流,导致细胞水肿;缺氧造成钾离子外流,导致组织细胞合成障碍;缺氧引发钙离子内流,抑制线粒体的呼吸功能,激活磷脂酶,使膜磷脂分解,引起溶酶体损伤,并激活蛋白水解酶,使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,致氧自由基生成增多,加重细胞损伤;钙超载还可激活kupffer细胞,后者释放大量的毒性物质介导肝脏损伤;肝窦内皮细胞钙超载可致肝内微循环阻力增大,发生微循环障碍。当线粒体氧分压低于0.1 kPa时,脱氢酶活性下降,使线粒体呼吸功能下降,电子传递障碍,产生大量活性自由基。缺氧导致的酸中毒及细胞内高钙可引起磷脂酶活性增高,使溶酶体膜磷脂分解,溶酶体破裂后释放多种水解酶,导致组织溶解破坏<sup>[10]</sup>。

氧自由基包括超氧化物自由基、过氧化氢、羟自由基等,主要源于体内细胞质黄嘌呤氧化酶、Kupffer细胞、中性粒细胞,对几乎所有生物活性物质均具损伤作用。自由基引起肝细胞损伤的机制:(1)改变蛋白质结构;(2)直接损伤肝细胞生命必需基团;(3)启动脂质过氧化反应;(4)消除自由基清除剂<sup>[10]</sup>。细胞膜主要由膜脂组成,而膜脂的主要成分是多聚不饱和脂肪酸,因此容易受自由基攻击而发生一系列氧化连锁反应,即脂质过氧化反应。脂质过氧化是指发生在多不饱和脂肪酸中的一系列自由基反应,其主要损伤部位在生物膜及亚细胞器,而肝脏是机体抗脂质过氧化损伤的中心。脂质过氧化反应的中间产物自由基和终产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)均可致膜受损;同时脂质过氧化反应激活花生四烯酸途径,形成白三烯、前列腺素等高度活性物质,并产生氧自由基,如此反复形成恶性循环,加重组织细胞损伤。刘丽萍 *et al*<sup>[33]</sup>研究显示,慢性高原病患者体内MDA明显升高,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活力显著降低,说明缺氧产生的氧自由基可攻击肝细胞膜产生脂质过氧化,造成肝组织结构和功能的损伤。张志琳 *et al*<sup>[34]</sup>认为,缺氧可使血管内皮细胞产生的氧自由基发生脂质过氧化损伤细胞,而且其脂质过氧化产物MDA可使蛋白质发生交联聚合反应引起细胞损伤。脂质过氧化反应损伤肝细胞的机制主要包括<sup>[10]</sup>:(1)扩大自由基的连锁反应;(2)脂质过氧化物本身的毒性作用;(3)直接损伤肝细胞质膜;(4)脂质过氧化反应产生大量过氧化氢、脂质过氧化氢;(5)脂质过氧化过程中磷脂酶A2和磷脂酶C被激活,使游离花生四烯酸产生增多,后者对肝细

胞具有一定损伤作用。MDA是脂质过氧化反应的最终代谢产物,能反映自由基产生及其引发的脂质过氧化反应,其含量与脂质过氧化反应强度及组织损伤程度呈正相关。SOD主要来源于肝脏,能清除过多的氧自由基,有较强的抗氧化能力。SOD减少可以代表肝脏抗氧化损伤能力的降低。动物实验表明急性低压缺氧后肝功指标显著升高,大鼠肝脏的超微结构改变明显,表现为线粒体肿胀、脊断裂、核固缩等。有研究发现高海拔地区人群的肝功能指标如ALT、AST、 $\gamma$ -GT、ALP水平较平原组地区人群显著升高。张红梅 *et al*<sup>[35]</sup>在检测慢性高原病患者肝功能变化时亦发现实验组ALT、AST等升高,总蛋白和白蛋白均降低。崔建华 *et al*<sup>[36]</sup>研究发现,入住高原3 mo的受试人群血清肝功指标增高,表明当人群不能耐受高原慢性缺氧时,可引起肝细胞损害。长期缺氧引起肺血管收缩,肺动脉高压,右心房压力增加,肝静脉回流受阻可导致肝静脉淤血;同时缺氧本身可引起肝脏充血、肿胀,功能受损。马志军 *et al*<sup>[37]</sup>在研究高原低氧家兔的肝细胞超微结构时发现,平原家兔随移居时间的延长,线粒体数量明显减少,并出现线粒体和内质网的肿胀和扩张;高原喂养8 wk的家兔肝细胞超微结构表现为肝细胞水肿,胞质增多,线粒体分布稀疏,肿胀明显呈球形,粗面内质网肿胀,多聚核蛋白体从内质网表面脱落,滑面内质网扩张更为明显。张彦博 *et al*报道,高原地区土生狗和绵羊的肝细胞在光镜下中度浑浊,部分肝细胞内可见到脂肪变性和点状坏死,星状细胞胞质内见到较多脂滴,部分脂滴呈空泡样变性,且这种变化随海拔高度升高而越发明显。蒋瑾 *et al*研究表明,高海拔环境使肝脏处于相对乏氧状态,产生大量活性氧类物质;特别是饮酒者,乙醇和乙醛在肝脏的氧化分解代谢不全,又可产生大量的氧自由基,进一步加重肝细胞的损伤,加速肝细胞脂肪变性的形成。周嘉鹤 *et al*<sup>[39]</sup>发现实验大鼠随着缺氧时间延长,肝组织的SOD含量明显降低,而MDA含量显著增加,说明缺氧导致氧自由基对肝细胞质膜的破坏性增加,肝细胞抗氧化能力下降,提示长期慢性缺氧容易导致肝功能的损害。王立义<sup>[40]</sup>在平原大鼠急进高原后肝肾的电镜观察中发现,平原大鼠急进高原后2 d即出现肝细胞内部分线粒体局部外膜和嵴消失,糖原减少,内质网局部有脱颗粒现象,推测可能是在急性低氧环境下机体肝功能障碍的病理基础。

## 5 缺氧与肝细胞凋亡

肝细胞凋亡主要表现为: 细胞皱缩变小, 胞膜保持完整, 胞质浓缩, 内质网扩张呈囊泡状并与细胞膜融合, 核染色质固缩并边缘化, 核DNA被核酸酶降解为规则的DNA片段, 电泳表现为特殊的“梯带现象”。凋亡后期细胞膜内陷, 将细胞分割为含有各种细胞成分的膜结构即凋亡小体, 并为吞噬细胞所吞噬<sup>[41]</sup>。

根据凋亡调控基因在细胞凋亡过程中所起的作用, 将凋亡调控基因分为3类。一是促进细胞凋亡的基因, 包括野生型P53、C-fos、白介素-1转化酶(ICE)、Fas/Apo-1、Bax、C-myc、TNF- $\alpha$ 等; 二是抑制细胞凋亡的基因, 包括**bcl-2**、Ced-9、突变型**p53**、**bcl-x**等; 三是在细胞凋亡过程中表达的基因, 包括cyclin-D、**p53**、TGF- $\beta$ 、**c-myc**、热休克蛋白-70(heat shock protein, HSP-70)等。

既往研究认为肝细胞凋亡主要为死亡受体通路和线粒体依赖性的细胞凋亡通路所介导。死亡受体途径的发生是由FasL、TNF- $\alpha$ 、TRAIL各自与相应细胞膜上受体特异性结合后聚集胞质内的caspase-8或caspase-10, 进而激活下游的caspase-3, 引发细胞凋亡。Lapinski *et al*<sup>[42]</sup>的研究发现病毒性肝炎等肝病中, Fas受体诱导了肝细胞凋亡。Ribeiro *et al*<sup>[43]</sup>也发现在非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及酒精性脂肪型肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)中可见到Fas受体介导的肝细胞凋亡。史洪涛 *et al*<sup>[47]</sup>在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠实验中, 发现随着肝细胞凋亡的增加, caspase-3也相应增高, 提示caspase-3介导的肝细胞凋亡可能是脂肪肝发病过程中肝细胞损伤的重要机制。Thiery *et al*<sup>[44]</sup>的研究发现野生型**p53**有明显的促肝细胞凋亡的作用, 主要通过转录、激活并抑制抗凋亡基因来实现。Liu *et al*<sup>[45]</sup>发现**p53**在脂肪肝发病中起重要作用, 并且与**p21**共同起协调作用。线粒体途径涉及线粒体跨膜电位消失, 膜通透性改变, 细胞色素C释放, 活化caspase-9, 在d-ATP存在时, 引起下游caspase-3、6、7的活化, 介导细胞凋亡。Sato *et al*<sup>[46]</sup>发现脂肪肝中TNF- $\alpha$ 的上调可引起线粒体膜通透性改变并引起凋亡发生。近年研究发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)通路参与介导了肝细胞的凋亡。所谓内质网应激是指<sup>[48-52]</sup>各种原因引起内质网中出现错误折叠和未折叠蛋白在腔内

聚集以及钙离子平衡紊乱, 导致caspase-12活化诱导GRP78/Bip, GRP94, GADD34, GADD45A, CHOP等分子伴侣产生增加, 继而激活非细胞色素C依赖的caspase-9, 引发级联反应, 诱导凋亡。葡萄糖调节蛋白78(glucose regulatory protein-78, GRP78)是位于内质网的一种分子伴侣蛋白, 协助新生蛋白质正确结构的折叠, 内质网发生应激时其表达显著增加, Lee<sup>[53]</sup>认为可作为内质网应激的标志蛋白。Ji *et al*<sup>[54]</sup>发现, 内质网应激时位于内质网膜上的转录因子固醇调节元件结合蛋白-1(Sterol regulatory element binding protein, SREBP-1)表达增加, 且转录活性受到激活, 进而与靶基因的固醇调节元件结合, 从而调节脂质合成。Werstuck *et al*<sup>[55]</sup>也发现, 内质网应激可促使肝细胞甘油三酯、胆固醇等脂质合成增加。林胜利 *et al*<sup>[56]</sup>的研究也发现, 内质网应激在四氯化碳诱导的大鼠脂肪肝变性中起了重要作用。

大量动物实验发现缺氧可导致细胞凋亡增加。齐丽彤 *et al*<sup>[57]</sup>证实缺氧可以诱导鼠心肌细胞凋亡, 且凋亡细胞数量随缺氧时间的延长而增加。司少艳 *et al*<sup>[58]</sup>的实验表明, 慢性缺氧通过降低**bcl-2**的表达来促进大鼠胸腺细胞凋亡的发生。Shimizu *et al*<sup>[60]</sup>的实验也表明缺氧可以诱导凋亡的发生, 其他凋亡相关基因如**p53**, **fas**, **c-jun**等同样参与了缺氧所诱导的细胞凋亡。但梁桃 *et al*<sup>[59]</sup>在大鼠肝脏缺氧性损伤中凋亡机制的研究时却发现: 缺氧组中凋亡细胞明显低于对照组, 提示缺氧情况下, 调节凋亡的细胞因子可能发生变化, 实验组中Bcl-2过度表达而Bax表达减少从而抑制凋亡, 进而使肝脏增殖和凋亡平衡发生失调。吉瑞瑞 *et al*<sup>[61]</sup>的体外细胞缺氧模型中发现缺氧模型组血管内皮细胞发生凋亡, 形态学表现为: 染色质高度浓缩, 沿核膜排列形成大小不同的块状, 流式细胞仪检测发现缺氧组模型细胞DNA在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>前出现明显的凋亡亚二倍体峰, DNA琼脂糖凝胶电泳检测缺氧组模型细胞有明显的DNA梯形条带, 有不规律的DNA断裂, 表明缺氧可以诱导细胞凋亡的发生。

肝细胞凋亡在酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)的发生发展中具有重要作用, 氧化应激被认为是主要发生机制之一<sup>[62-64]</sup>。活性氧和脂质过氧化产物可诱导细胞色素p450E1生成, 同时可引起线粒体功能丧失, 导致前凋亡因子如细胞色素C从线粒体释放。研究发现肝细胞Bcl-2蛋白表达与丙二醛的水平之间呈负相关, 提示Bcl-2可阻断肝组织脂质过氧化

## ■同行评价

本文有较好的科学性和可读性, 较好地反映了我国和国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。



物和活性氧类物质的积聚,减轻肝组织的损伤。肝细胞凋亡在NAFLD中也显著增高,而氧化应激和脂质过氧化同样参与了肝细胞凋亡<sup>[65-66]</sup>。缺氧引起肝细胞线粒体受损,肝细胞氧化磷酸化产能减少,肝细胞生物膜损伤;钙超载触发细胞凋亡;线粒体功能受损还使得肝脏氧自由基增多,导致DNA、蛋白质、脂膜的氧化损伤,从而导致细胞凋亡。黎一鸣 *et al*<sup>[68]</sup>在肝动脉缺血对肝细胞凋亡的影响研究中发现,氧自由基在肝动脉缺血诱发的肝组织细胞凋亡发生中发挥了最为重要的作用。氧自由基促进组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,后者可诱发细胞凋亡的发生。ROS包括超氧阴离子,羟甲基、过氧化氢,脂质过氧化产物等。羟自由基不仅使细胞膜发生脂质过氧化,还损坏线粒体内膜,进而启动下游事件的发生影响细胞生存,并通过与之相关的核糖多聚酶的激活而导致DNA氧化损伤乃至死亡<sup>[67]</sup>。试验表明,ROS升高或者耗竭内源性抗氧化剂可导致程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),其机制与ROS的增加导致凋亡抑制基因*bcl-2*表达水平上调有关。近年有研究表明缺氧条件下HIF-1 $\alpha$ 有促凋亡作用。Sowter *et al*<sup>[69]</sup>研究发现在HIF-1 $\alpha$ 缺陷的KA13细胞,缺氧后只有少量BNIP3蛋白表达,细胞凋亡率降低,但在有HIF-1 $\alpha$ 表达的细胞中,BNIP3蛋白表达增加,进而推测BNIP3蛋白的产生是HIF-1 $\alpha$ 依赖性的。Kim *et al*<sup>[70]</sup>发现在缺氧时HIF-1 $\alpha$ 可直接结合Noxa启动子区域的缺氧反应元件,从而使其表达增加,进而产生活性氧族、释放线粒体细胞色素C、活化caspase,诱导细胞凋亡。HIF-1 $\alpha$ 可以通过与促凋亡蛋白P53作用,提高后者的稳定性来促进细胞凋亡,也可通过上调其他促凋亡蛋白如BNIP3、Noxa等的表达水平而引起细胞凋亡<sup>[71]</sup>。有实验表明缺氧可诱导野生型胚胎干细胞P53的表达,但在HIF-1 $\alpha$ 基因缺陷的胚胎干细胞中,P53蛋白水平则没有明显变化,从而推测缺氧时P53蛋白水平的升高是HIF-1 $\alpha$ 依赖性的,并证实HIF-1 $\alpha$ 是通过直接结合P53,增加后者稳定性,从而促进细胞发生凋亡。盛庆丰 *et al*<sup>[72]</sup>在肝癌细胞缺氧与凋亡和增殖的实验中发现,随着缺氧程度的加重,HIF-1 $\alpha$ 在转录和翻译水平的表达逐渐增加,同时癌细胞凋亡的数目也明显增加,表现为两者的正相关性。与上述诸实验结果相反的是,张金平 *et al*<sup>[73]</sup>的实验表明,红景天苷可抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡,该作用可能是通过激活PI(3)K/Akt信

号通路而上调HIF-1 $\alpha$ 的表达。李军昌 *et al*<sup>[74]</sup>的实验表明:缺血再灌注损伤所致心肌细胞凋亡可通过PI3K/Akt途径的活化而下降。由此可见,证实缺氧是否通过激活HIF-1 $\alpha$ 途径来阻止或诱导肝细胞凋亡在缺氧致肝细胞损伤的研究中具有重要意义。

## 6 结论

既往对高原缺氧环境下肝损伤的试验大多从组织、细胞水平加以探讨,对于深入从细胞因子和基因水平探究缺氧造成肝损伤机制的试验研究还较少。随着医学事业发展,我们有必要更进一步深入了解和掌握高原环境所致肝脏急慢性损伤的发病机制,并研发出相应有效的药物,从而有助于高原疾病的预防和治疗。

## 7 参考文献

- 1 颜俊,曾蓉.高原脂肪肝患病情况调查.西南国防医药 2003; 13: 307-308
- 2 蒋瑾,付凯,仁青多吉,席增华.高海拔地区脂肪肝CT表现的分析.西藏医药杂志 2004; 25: 49-51
- 3 戴青湘.高原地区干部体检肥胖者其血脂、脂肪肝的初步分析.高原医学杂志 2003; 13: 23-25
- 4 闫敏,陈勇,关志峰.西藏高原脂肪肝患病情况及防治策略浅析.中国预防医学杂志 2007; 8: 116-119
- 5 达娃拉姆.高原多发病的生成机理与预防治疗.中国现代药物应用 2008; 2: 72-73
- 6 冯建明,沈括.慢性高原病的诊治进展.中国实用内科杂志 2007; 27: 75-77
- 7 侯少范,王五一,李海蓉,杨林生.高原环境因素与自由基反应.地理科学进展 2006; 25: 82-88
- 8 高钰琪,黄斌,黄庆愿,高文祥.高原军事医学基础研究进展.西南国防医药 2003; 13: 561-564
- 9 李斌,张培建,王红鲜,陶立德.肝脏的氧代谢与缺氧诱导因子-1表达的关系.国际外科学杂志 2006; 33: 18-22
- 10 梁扩寰,李绍白.肝脏病学.第2版.北京:人民卫生出版社,2006: 499-504
- 11 Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001; 7: 345-350
- 12 胡瑞成,谭双香.缺氧诱导因子1 $\alpha$ 蛋白质水平及活性调节.国外医学·分子生物学分册 2003; 25: 99-102
- 13 Jiang BH, Jiang G, Zheng JZ, Lu Z, Hunter T, Vogt PK. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1. *Cell Growth Differ* 2001; 12: 363-369
- 14 Sodhi A, Montaner S, Miyazaki H, Gutkind JS. MAPK and Akt act cooperatively but independently on hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in rasV12 upregulation of VEGF. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 292-300
- 15 Vaux EC, Metzen E, Yeates KM, Ratcliffe PJ. Regulation of hypoxia-inducible factor is preserved in the absence of a functioning mitochondrial respiratory chain. *Blood* 2001; 98: 296-302
- 16 Hirota K, Semenza GL. Rac1 activity is required for the activation of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2001; 276: 21166-21172
- 17 Blagosklonny MV, An WG, Romanova LY, Trepel J, Fojo T, Neckers L. p53 inhibits hypoxia-inducible

- factor-stimulated transcription. *J Biol Chem* 1998; 273: 11995-11998
- 18 Tacchini L, Dansi P, Matteucci E, Desiderio MA. Hepatocyte growth factor signalling stimulates hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) activity in HepG2 hepatoma cells. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1363-1371
  - 19 Kietzmann T, Samoylenko A, Roth U, Jungermann K. Hypoxia-inducible factor-1 and hypoxia response elements mediate the induction of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by insulin in primary rat hepatocytes. *Blood* 2003; 101: 907-914
  - 20 冯珍, 陈平圣, 张爱凤, 刘东风, 张晓明, 王莉. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及其下游分子在大鼠肝纤维化组织中的表达. *现代医学* 2005; 33: 211-215
  - 21 吴晓兰. 缺氧诱导因子-1研究进展. *国外医学·分子生物学分册* 2000; 22: 202-206
  - 22 Peet D, Linke S. Regulation of HIF: asparaginyl hydroxylation. *Novartis Found Symp* 2006; 272: 37-49; discussion 49-53, 131-140
  - 23 Meluh PB, Koshland D. Evidence that the MIF2 gene of *Saccharomyces cerevisiae* encodes a centromere protein with homology to the mammalian centromere protein CENP-C. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 793-807
  - 24 Mahajan R, Delphin C, Guan T, Gerace L, Melchior F. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2. *Cell* 1997; 88: 97-107
  - 25 Shao R, Zhang FP, Tian F, Anders Friberg P, Wang X, Sjöland H, Billig H. Increase of SUMO-1 expression in response to hypoxia: direct interaction with HIF-1 $\alpha$  in adult mouse brain and heart in vivo. *FEBS Lett* 2004; 569: 293-300
  - 26 Cheng J, Kang X, Zhang S, Yeh ET. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1 $\alpha$  during hypoxia. *Cell* 2007; 131: 584-595
  - 27 Berta MA, Mazure N, Hattab M, Pouyssegur J, Brahimi-Horn MC. SUMOylation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  reduces its transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 360: 646-652
  - 28 Bae SH, Jeong JW, Park JA, Kim SH, Bae MK, Choi SJ, Kim KW. Sumoylation increases HIF-1 $\alpha$  stability and its transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324: 394-400
  - 29 Rizos H, Woodruff S, Kefford RF. p14ARF interacts with the SUMO-conjugating enzyme Ubc9 and promotes the sumoylation of its binding partners. *Cell Cycle* 2005; 4: 597-603
  - 30 田华, 戴爱国. HIF-1 $\alpha$ 的可逆性SUMO化修饰. *中国生物化学与分子生物学报* 2009; 25: 1-6
  - 31 张翠萍, 谢印芝, 尹昭云. 高原低氧对消化系统生理功能影响及病理损伤. *解放军预防医学杂志* 2003; 21: 229-231
  - 32 Pore N, Jiang Z, Shu HK, Bernhard E, Kao GD, Maity A. Akt1 activation can augment hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression by increasing protein translation through a mammalian target of rapamycin-independent pathway. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 471-479
  - 33 刘丽萍, 阿祥仁. 高原红细胞增多症患者体内氧自由基代谢的研究. *临床荟萃* 2003; 18: 316-317
  - 34 张志琳, 包仕尧, 吴鸿飞, 夏银燕. 血管内皮细胞缺氧性损伤及药物干预作用的实验观察. *江苏医药* 1998; 24: 805-807
  - 35 张红梅, 王海, 黄海宝. 慢性高原肝病功能及血清酶的改变. *中外健康文摘* 2008; 5: 43-44
  - 36 崔建华, 王引虎, 郭玉新, 张西洲, 高亮, 李彬, 王伟, 哈振德. 高原移居者出现高原症状时的血生化改变. *中国临床康复* 2006; 10: 14-15
  - 37 马志军, 王可, 贾伟, 赵霞, 王榕. 高原低氧兔肝细胞超微结构的体视学研究. *青海医学院报* 1995; 16: 8-10
  - 38 范任华, 陈平圣, 赵迪, 张万东. 化学缺氧对肝星状细胞基质金属蛋白酶-2表达及活性的影响. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 654-657
  - 39 周嘉鹤, 陈彦凡, 陈少贤. 参一胶囊对慢性缺氧所致肝胆脂质过氧化的影响. *浙江中西医结合杂志* 2004; 4: 21-22
  - 40 王立义. 平原大鼠急进高原后肝肾的电镜观察. *高原医学杂志* 1997; 7: 31-32
  - 41 宋勇. 活性氧与细胞凋亡的研究进展. *国外医学·呼吸系统分册* 1997; 17: 30-32
  - 42 Łapinski TW, Wiercińska-Drapała A, Panasiuk A, Kovalchuk O. Concentrations of ssDNA in liver tissue and its correlation with sFas and sFasL in serum of patients infected with HBV, HCV, HCV and HIV. *Adv Med Sci* 2007; 52: 109-113
  - 43 Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF- $\kappa$ B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717
  - 44 Thierry J, Abouzahr S, Dorothee G, Jalil A, Richon C, Vergnon I, Mami-Chouaib F, Chouaib S. p53 potentiation of tumor cell susceptibility to CTL involves Fas and mitochondrial pathways. *J Immunol* 2005; 174: 871-878
  - 45 Liu XF, Xia YF, Li MZ, Wang HM, He YX, Zheng ML, Yang HL, Huang WL. The effect of p21 antisense oligodeoxynucleotides on the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells with normal p53 function. *Cell Biol Int* 2006; 30: 283-287
  - 46 Sato N. Central role of mitochondria in metabolic regulation of liver pathophysiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S1-S6
  - 47 史洪涛, 陈东风, 李陶, 熊仁平. Caspase-3在大鼠非酒精性脂肪肝形成中的作用. *中华消化杂志* 2005; 25: 173-174
  - 48 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛. 内质网应激与肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2507-2515
  - 49 冯献启, 邹萍. 内质网应激反应性凋亡途径研究进展. *国外医学·肿瘤学分册* 2004; 31: 726-731
  - 50 Kondo S, Saito A, Hino S, Murakami T, Ogata M, Kanemoto S, Nara S, Yamashita A, Yoshinaga K, Hara H, Imaizumi K. BFB2H7, a novel transmembrane bZIP transcription factor, is a new type of endoplasmic reticulum stress transducer. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1716-1729
  - 51 Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem* 2002; 277: 34287-34294
  - 52 Masud A, Mohapatra A, Lakhani SA, Ferrandino A, Hakem R, Flavell RA. Endoplasmic reticulum stress-induced death of mouse embryonic fibroblasts requires the intrinsic pathway of apoptosis. *J Biol Chem* 2007; 282: 14132-14139
  - 53 Lee AS. The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods* 2005; 35: 373-381
  - 54 Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases

- hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1488-1499
- 55 Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, Zhou J, Maeda N, Krisans SK, Malinow MR, Austin RC. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263-1273
- 56 林胜利, 卓德祥, 王晓红, 吴逸园, 王珂, 吴耀南, 张卫光, 李载权, 唐朝枢. 氧化损伤与内质网应激在四氯化碳致大鼠肝脂肪变性中的作用机制. *中国生物化学与分子生物学报* 2006; 22: 422-430
- 57 齐丽彤, 张钧华, 高萌, 周爱儒. 缺氧对乳鼠心肌细胞凋亡的诱导作用. *中国介入心脏病学杂志* 1998; 6: 138-140
- 58 司少艳, 李新元. 慢性缺氧对胸腺细胞凋亡的影响及Bcl-2基因的调控作用. *中国试验临床免疫学杂志* 1999; 11: 459-461
- 59 梁桃, 马占军, 刘铁夫, 刘冰榕. 对大鼠肝脏缺氧性损伤中凋亡机制的研究. *中华实用医学* 2001; 3: 1-3
- 60 Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, Itoh Y, Hasegawa J, Yamabe K, Otsuki Y, Matsuda H, Tsujimoto Y. Induction of apoptosis as well as necrosis by hypoxia and predominant prevention of apoptosis by Bcl-2 and Bcl-XL. *Cancer Res* 1996; 56: 2161-2166
- 61 吉瑞瑞, 李付英, 张雪静, 段重高, 周亚伟. 淫羊藿苷对缺氧诱导血管内皮细胞损伤的保护作用. *中国中西医结合杂志* 2005; 25: 525-530
- 62 Slomiany A, Piotrowski E, Grabska M, Piotrowski J, Slomiany BL. Chronic ethanol-initiated apoptosis in hepatocytes is induced by changes in membrane biogenesis and intracellular transport. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 334-343
- 63 Schuster N, Kriegstein K. Mechanisms of TGF-beta-mediated apoptosis. *Cell Tissue Res* 2002; 307: 1-14
- 64 Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci* 2005; 10: 3093-3099
- 65 Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437-443
- 66 刘翼, 李昌平, 祝琳. 氧应激、脂质过氧化及肝细胞凋亡与非乙醇性脂肪肝病. *医学综述* 2008; 14: 1468-1470
- 67 Farber JL. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 10: 17-24
- 68 黎一鸣, 徐心, 吉鸿, 雷团结. 肝动脉缺血对肝细胞凋亡的影响及其机制初探. *西安交通大学学报(医学版)* 2002; 65: 393-395
- 69 Sowter HM, Ratcliffe PJ, Watson P, Greenberg AH, Harris AL. HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 6669-6673
- 70 Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, Suk K, Park JH. BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1alpha. *J Exp Med* 2004; 199: 113-124
- 71 张莉, 李丽华, 屈艺, 母得志. 缺氧诱导因子1与细胞凋亡. *中国实用儿科杂志* 2007; 22: 716-718
- 72 盛庆丰, 咸华, 印其友. 二氯化钴诱导大鼠肝癌细胞缺氧与凋亡和增殖的研究. *南通大学学报(医学版)* 2008; 28: 324-326
- 73 张金平, 陈建宗, 刘安恒, 张娟, 贾新, 蒋蔚峰. 红景天苷通过HIF-1途径对缺氧诱导心肌细胞凋亡的抑制作用. *第四军医大学学报* 2008; 29: 1057-1060
- 74 李军昌, 王宗仁, 李秋霞, 张海峰, 王文, 王跃民, 李晶华. PI3K/Akt信号通路介导芪丹通脉片抑制缺血再灌注大鼠心肌细胞凋亡. *中国现代医学杂志* 2007; 17: 1183-1186
- 75 Belaiba RS, Bonello S, Zähringer C, Schmidt S, Hess J, Kietzmann T, Görlach A. Hypoxia up-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha transcription by involving phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB in pulmonary artery smooth muscle cells. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 4691-4697
- 76 陈圣平, 翟为溶, 张月娥, 张锦生, 顾映红. 缺氧对肝星状细胞基质金属蛋白酶-1表达及活性调节的影响. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 276-279

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》被收录情况

本刊讯 《世界华人消化杂志》被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2008年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (常务副总编辑: 张海宁 2009-07-28)