

# HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B在大鼠不同程度非酒精性脂肪肝中的表达

陈海蛟, 刘鹏飞, 张伟, 郁心圃, 高 昉, 沈卫东

**背景资料**  
非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪沉积为特征的临床病理综合征。细胞缺氧是酒精性肝病的重要特征之一, 但在非酒精性脂肪肝病中的研究比较少, 机制也不明确。

陈海蛟, 刘鹏飞, 张伟, 郁心圃, 高昉, 沈卫东, 南通大学附属江阴医院消化内科 江苏省江阴市 214400  
陈海蛟, 南通大学附属江阴医院中心实验室 江苏省江阴市 214400  
江苏省分子影像重点实验室开放基金资助项目, No. PYZX2011012  
无锡市科技局立项课题基金资助项目, No. CSZ00N1249  
作者贡献分布: 此课题由沈卫东设计; 实验操作由沈卫东、陈海蛟、郁心圃及高昉完成; 数据分析由刘鹏飞与张伟完成; 论文写作由陈海蛟与沈卫东完成。  
通讯作者: 沈卫东, 副主任医师, 214400, 江苏省江阴市寿山路163号, 南通大学附属江阴医院消化内科。  
shenwd1976@126.com  
电话: 0510-86879455  
收稿日期: 2014-07-29 修回日期: 2014-09-21  
接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-12-18

## Expression of HIF-1 $\alpha$ and NF- $\kappa$ B in non-alcoholic fat liver disease in rats

Hai-Jiao Chen, Peng-Fei Liu, Wei Zhang, Xin-Pu Yu, Yi Gao, Wei-Dong Shen

Hai-Jiao Chen, Peng-Fei Liu, Wei Zhang, Xin-Pu Yu, Yi Gao, Wei-Dong Shen, Department of Gastroenterology, the Affiliated Jiangyin Hospital of Nantong University, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China  
Hai-Jiao Chen, Central Laboratory, the Affiliated Jiangyin Hospital of Nantong University, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China

Supported by: the Open Fund of Key Laboratory of Molecular Imaging in Jiangsu Province, No. PYZX2011012; the Wuxi Municipal Bureau of Science and Technology Fund, No. CSZ00N1249

Correspondence to: Wei-Dong Shen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Jiangyin Hospital of Nantong University, 163 Shoushan Road, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China. shenwd1976@126.com

Received: 2014-07-29 Revised: 2014-09-21

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-12-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of hypoxia-inducible factor -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and nuclear transcription factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in the development of non-alcoholic fat liver disease (NAFLD) using a rat model.

**METHODS:** Fifty SD rats were randomly di-

vided into five groups (a normal group, a 4 wk model group, an 8 wk group, a 12 wk and a 16 wk group). NAFLD was induced in rats by administration of a high fat diet. Serum biochemical parameters were tested, and liver histological changes were observed. HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B mRNA expression was detected by real-time PCR.

**RESULTS:** Compared with the normal group, significant elevations of serum alanine aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), and cholesterol (CHOL) and reduction of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were observed in rats given a high fat diet for 12 wk or 16 wk ( $P < 0.05$ ). In the model groups, liver steatosis, inflammation grade and degree of fibrosis were significantly aggravated. HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B expression increased gradually with the severity of NAFLD ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling may be related to the development of NAFLD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Non-alcoholic fat liver disease; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Nuclear transcription factor  $\kappa$ B; Expression

Chen HJ, Liu PF, Zhang W, Yu XP, Gao Y, Shen WD. Expression of HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B in non-alcoholic fat liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(35): 5480-5485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5480.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i35.5480>

## 摘要

**目的:** 探讨缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)在非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fat liver diseases, NAFLD)进展中的作用及其机制。

**同行评议者**  
迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院  
消化内科

**方法:** 选50只♂SD大鼠随机分为正常组、模型组(高脂饮食4、8、12及16 wk组), 每组10只。通过高脂饲料建立大鼠脂肪肝模型, 取外周血及肝脏组织, 进行血脂、肝功能、空腹血糖及病理组织学检查。Real-time-PCR法检测肝组织中HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B的mRNA水平, 多组计量资料比较采用成组设计的方差分析、Kruskal-Wallis *H*检验, 两两比较采用*LSD*法,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

**结果:** 在高脂饮食第12周、16周, 模型组的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、三酰甘油(triglyceride, TG)和胆固醇(cholesterol, CHOL)水平与正常组相比均显著升高( $P<0.05$ ), 而高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的表达则显著下降( $P<0.05$ )。HIF-1 $\alpha$ 和NF- $\kappa$ B表达随着高脂饮食时间的延长, 表达逐渐升高( $P<0.05$ ), 与脂肪肝的严重程度呈正比, 且HIF-1 $\alpha$ 的表达与NF- $\kappa$ B具有相关性( $r = 0.67$ ,  $P<0.05$ )。

**结论:** HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B信号在大鼠NAFLD的进展中起着一定的促进作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 核转录因子- $\kappa$ B; 表达

**核心提示:** 本研究发现, 随着脂肪肝的进展, 缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)表达逐渐增强, HIF-1 $\alpha$ 可能通过激活NF- $\kappa$ B可能参与到非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生和发展。提示HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为NAFLD发生与发展的重要分子生物学机制。抑制非经典HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为治疗NAFLD的新方向。

陈海蛟, 刘鹏飞, 张伟, 郁心圆, 高映, 沈卫东. HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B在大鼠不同程度非酒精性脂肪肝中的表达. 世界华人消化杂志 2014; 22(35): 5480-5485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5480.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i35.5480>

## 0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。随着我国人民生活水平的不断提高和饮

食结构的改变, NAFLD的发病率不断上升, 严重危害人们的健康<sup>[1,2]</sup>。缺血缺氧在肝细胞的慢性损伤中的作用日益引起重视, 细胞缺氧也是酒精性肝病的重要特征之一, 但在NAFLD中的研究依然较少, 机制也尚不明确<sup>[3-7]</sup>。缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是一种受低氧诱导的对氧浓度高度敏感的转录因子, 是组织缺氧的内在标志, 通过诱导糖酵解、红细胞生成和血管生成HIF-1 $\alpha$ 有助于恢复体内的氧平衡<sup>[8-10]</sup>。核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)也是应对缺氧反应的一个关键性转录因子<sup>[11,12]</sup>。本研究拟检测HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B在NAFLD进展过程中的表达, 从而进一步探讨非酒精性脂肪肝的进展机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 野生型大鼠(购自上海斯莱克实验动物有限公司), 高脂饲料配比如下: 基础饲料87.8%、猪油10.0%、胆固醇2.0%、胆盐0.2%, 麻醉剂、酸性甲醛固定液、HE染色液以及TRIzol等RNA提取试剂(购自徐州博立达生物技术有限公司), 逆转录试剂盒和Real-time SYBR Green试剂(购自大连Takara公司), 引物(表1)由上海生工生物工程股份有限公司合成, 采血针和采血管均购自BD公司。自动生化分析仪, 7900HT荧光定量PCR仪(ABI公司), 正置荧光显微镜(Leica公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 造模及分组:** 野生型大鼠(购自上海斯莱克实验动物有限公司)饲养1 wk后, 进行高脂饮食。根据我们前期研究, 大约在高脂饮食后4、8、12 wk可分别形成轻度、中度、重度脂肪肝及脂肪性肝炎模型(分别为10只)。正常对照组给予基础饲料, 高脂饮食组饲料配比如下: 基础饲料87.8%、猪油10.0%、胆固醇2.0%、胆盐0.2%, 自然采食。分别于不同时相以0.1 g/kg体重质量氯胺酮麻醉大鼠, 腹主动脉采血, 切取肝脏右叶0.5 cm $\times$ 0.4 cm $\times$ 0.5 cm大小组织块浸泡在100 g/L酸性甲醛固定液中, 剩余肝脏储存于液氮中备用。甲醛固定后进行石蜡切片, HE染色, 检测大鼠肝标本, 判断脂肪肝严重程度, 以及明确脂肪性肝炎及肝纤维化情况。

**1.2.2 血清中指标测定:** 3000 r/min离心血液10 min, 取上层血清, 通过采用自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,

**研究前沿**  
缺血缺氧在肝细胞的慢性损伤中的作用日益引起重视, 细胞缺氧也是酒精性肝病的重要特征之一。而缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)都是应对细胞组织缺氧反应的关键因子。但是这两个因子与NAFLD的关系尚不明确, 本文就此进行初步的探讨。

### 相关报道

缺氧会诱导肝细胞HIF-1 $\alpha$ 上调,并进一步调节下游基因参与病理进展,这在慢性肝病、肿瘤等其他相关疾病研究中已得到大量证实。但HIF-1 $\alpha$ 在NAFLD进展过程中究竟扮演着什么角色,尚不明确。已有许多文献证实NF- $\kappa$ B能够促进NAFLD的发生与发展,且抑制NF- $\kappa$ B能够降低炎症因子的表达,从而改善NAFLD的进展。

表 1 荧光定量PCR引物序列表

基因名称	引物序列	扩增长度(bp)
<i>GAPDH</i>	F: 5'- CCTTCATTGACCTCAACTACATG -3' R: 5'- CTTCTCCATGGTGGTGAAGAC -3'	215
<i>NF-<math>\kappa</math>B</i>	F: 5'- GACCTGGAGCAAGCCATTAG -3' R: 5'- CGCACTGTCACCTGGAAGC -3'	125
<i>HIF-1<math>\alpha</math></i>	F: 5'- CCTACTATGTCGCTTTCTTGA -3' R: 5'- TTCTGCTGCCTTGATGGG -3'	196

F: 上游引物, R: 下游引物。HIF-1 $\alpha$ : 缺氧诱导因子1 $\alpha$ ; NF- $\kappa$ B: 核因子 $\kappa$ B。

表 2 各组大鼠脂肪变分级、炎症分级及纤维化分期

分组	时间	脂肪变	炎症	纤维化
对照组		0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
模型组	4 wk	1.24 $\pm$ 0.34	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
	8 wk	2.28 $\pm$ 0.34	1.36 $\pm$ 0.44	0.00 $\pm$ 0.00
	12 wk	3.00 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	2.50 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	1.76 $\pm$ 0.84
	16 wk	3.00 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	3.00 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	2.45 $\pm$ 0.59 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

ALT)、三酰甘油(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

**1.2.3 Real-time-PCR检测不同脂肪肝组织中HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B mRNA表达:** TRIzol法提取组织总RNA,并逆转录为cDNA,并配制反应体系,将反应液加入384-Well Clear Optical Reaction Plate内,每列16个孔均加入同一基因、不同样品的反应体系。每个反应均设重复孔;将加完样的384-Well Clear Optical Reaction Plate置入7900HT荧光定量PCR仪中(引物序列如表1),按如下的反应条件进行PCR扩增和荧光定量(扩增条件: 95  $^{\circ}$ C 1 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 60 s, 40个循环; 60  $^{\circ}$ C 15 s, 最后95  $^{\circ}$ C 15 s)。荧光定量数据分析采用参照基因的 $\Delta$ Ct法计算每个样本目的基因的表达值,其中 $\Delta$ Ct值表示基因反应产物的荧光值达到设定的域值时的反应循环数。

**统计学处理** 应用SPSS16.0进行统计分析。计量资料用mean  $\pm$  SD表示,计数资料用整数表示。组计量资料比较采用成组设计的方差分析、Kruskal-Wallis  $H$ 检验,两两比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠脂肪肝模型的建立及病理情况** HE染色光镜下显示正常组大鼠肝组织结构完整,肝细胞形态规则;经高脂饮食4、8、12 wk可分别形成轻度、中度、重度脂肪肝形成,16 wk可见明显脂肪性肝炎形成(表2)。肝组织脂肪变程度(F)按低倍镜下视野内脂肪变肝细胞占全部肝细胞的范围分级(F0-3): F0,无脂肪变;F1(轻度),33%以下肝细胞脂肪变;F2(中度),33%-66%肝细胞脂肪变;F3(重度),66%以上肝细胞脂肪变(图1)。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的炎症分级和纤维化分期标准参照改良的Brunt标准。NASH炎症程度(G0-3)分级: G0,无炎症;G1,腺泡3带呈现少数气球样肝细胞,腺泡内散在个别点灶状坏死;G2,腺泡3带明显气球样肝细胞,腺泡内点灶状坏死增多,门管区轻、中度炎症;G3,腺泡3带广泛气球样肝细胞,腺泡内点,灶状坏死明显,门管区轻、中度炎症伴(或不伴)门管区周围炎症<sup>[13]</sup>。

**2.2 大鼠不同程度脂肪肝的肝功能及血脂水平** 各组空腹血糖水平与正常对照组差异无统计学意义,在高脂饮食第12、16周,ALT、TG、CHOL水平较正常组显著升高( $P < 0.05$ ),而

表 3 不同组各时间点大鼠肝功能及血脂水平

分组	时间	ALT(U/L)	GLU(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	CHOL(mmol/L)
对照组		73.5 $\pm$ 11.25	8.50 $\pm$ 1.24	0.75 $\pm$ 0.59	2.15 $\pm$ 0.29	0.39 $\pm$ 0.18
模型组	4 wk	93.5 $\pm$ 10.65	8.90 $\pm$ 1.35	0.94 $\pm$ 0.51	2.40 $\pm$ 1.02	0.44 $\pm$ 0.19
	8 wk	92.0 $\pm$ 19.06	8.59 $\pm$ 2.01	0.67 $\pm$ 0.38	2.00 $\pm$ 0.68	0.48 $\pm$ 0.27
	12 wk	103.17 $\pm$ 18.76 <sup>a</sup>	9.20 $\pm$ 3.35	1.11 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	0.61 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	2.61 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>
	16 wk	142.13 $\pm$ 20.18 <sup>a</sup>	9.52 $\pm$ 1.54	1.66 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	0.56 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	2.89 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GLU: 空腹血糖; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; CHOL: 胆固醇.

#### 创新盘点

细胞缺氧是酒精性肝病的重要特征之一, 已有许多文献证实NF- $\kappa$ B能够促进NAFLD的发生与发展, 但是另一个重要的与缺氧有关的关键因子HIF-1 $\alpha$ 在NAFLD进展过程中究竟扮演着什么角色, 尚不明确, 并且两个因子在NAFLD进展中存在怎样的相互作用也不清楚.

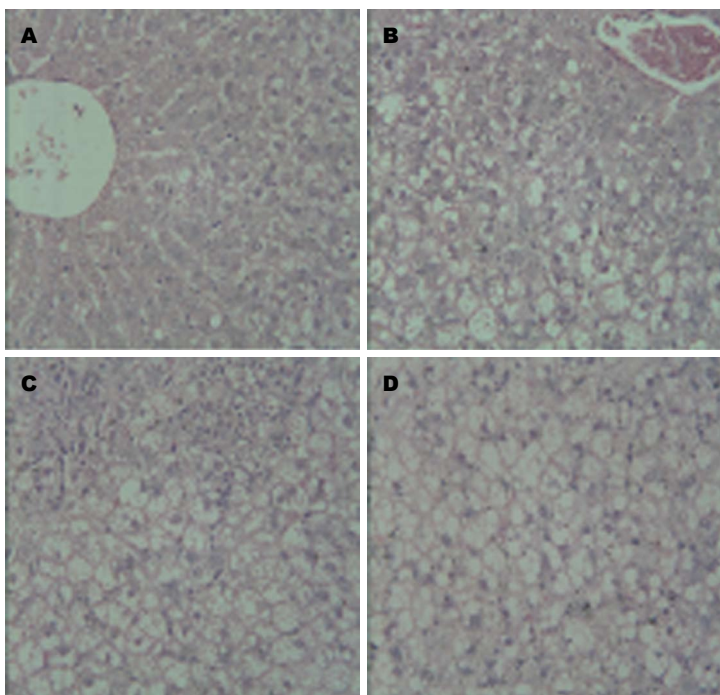


图 1 不同程度脂肪肝病理结果( $\times 100$ ). A: 轻度脂肪肝; B: 中度脂肪肝; C: 重度脂肪肝; D: 脂肪性肝炎.

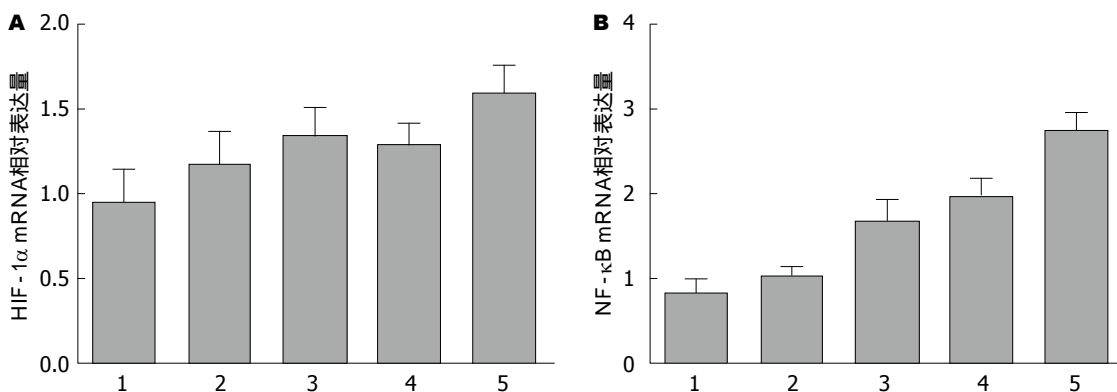


图 2 不同程度脂肪肝肝中的mRNA表达. A: HIF-1 $\alpha$ 在不同程度脂肪肝肝中的mRNA表达; B: NF- $\kappa$ B在不同程度脂肪肝肝中的mRNA表达. 1: 对照组; 2: 4 wk组; 3: 8 wk组; 4: 12 wk组; 5: 16 wk组. HIF-1 $\alpha$ : 缺氧诱导因子1 $\alpha$ ; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B.

HDL-C则显著下降( $P < 0.05$ )(表3).

**2.3 HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B在不同程度脂肪肝中的mRNA表达** 在高脂饮食后, 随着脂肪肝的进

展, HIF-1 $\alpha$  mRNA表达逐渐增强(图2A). 同时NF- $\kappa$ B的表达随着高脂饮食的时间延长, 脂肪肝的严重程度的加剧, mRNA表达逐渐升高



### 应用要点

初步实验研究发现HIF-1 $\alpha$ 通过激活NF- $\kappa$ B可能参与到NAFLD的发生和发展,这提示HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为NAFLD发生与发展的重要分子生物学机制。抑制非经典HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为治疗NAFLD的新方向。

( $P<0.05$ )(图2B)。

**2.4 HIF-1 $\alpha$  mRNA与PPAR $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B表达的相关性分析** 各组HIF-1 $\alpha$  mRNA与NF- $\kappa$ B表达进行Pearson两变量的相关性分析,结果显示: HIF-1 $\alpha$  mRNA表达与NF- $\kappa$ B mRNA具有相关性( $r=0.67$ ,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

缺血缺氧在肝细胞的急慢性损伤中的作用日益引起重视,细胞缺氧也是酒精性肝病的重要特征之一,但在NAFLD中的研究依然较少,机制也尚不明确<sup>[5,6]</sup>。事实上,在NAFLD进展过程中,肝脏对缺血更加敏感。脂质负荷过重的肝细胞是肿胀的,尤其在脂肪性肝炎中更为明显。肿胀性改变会进一步导致肝窦变形及微循环障碍,血流变慢。脂肪肝患者的门静脉及肝静脉宽度、血流速度较正常人下降,在动物模型中,这样的改变使肝窦的容积下降了近50%<sup>[5,7]</sup>,从而导致肝细胞处于缺氧状态,更加容易在氧化应激状态下发生脂质过氧化,进一步加剧肝细胞的损伤。

缺氧会诱导肝细胞HIF-1 $\alpha$ 上调,并进一步调节下游基因参与病理进展,这在慢性肺病、肿瘤等其他相关疾病研究中已得到大量证实<sup>[14]</sup>。但HIF-1 $\alpha$ 在NAFLD进展过程中究竟扮演着什么角色,尚不明确。

本研究发现,随着脂肪肝的进展, HIF-1 $\alpha$ 表达逐渐增强,提示HIF-1 $\alpha$ 可能参与了非酒精性脂肪肝的进展,但具体机制不清。NF- $\kappa$ B具有促进炎症反应的作用。已有许多文献证实NF- $\kappa$ B能够促进NAFLD的发生与发展;且抑制NF- $\kappa$ B能够降低炎症因子的表达,从而改善NAFLD的进展<sup>[15]</sup>。因此,本研究进一步探讨了NF- $\kappa$ B信号通路在NAFLD中的表达及与HIF-1 $\alpha$ 表达的关系。本研究结果表明, NF- $\kappa$ B表达随着高脂饮食的时间延长,表达逐渐升高( $P<0.05$ )。进一步进行相关分析,提示HIF-1 $\alpha$ 表达与NF- $\kappa$ B的表达存在相关性。但HIF-1 $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B的相互作用关系机制仍需更多的实验研究验证。

总之, HIF-1 $\alpha$ 通过激活NF- $\kappa$ B可能参与到NAFLD的发生和发展。提示HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为NAFLD发生与发展的重要分子生物学机制。抑制非经典HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B通路可能成为治疗NAFLD的新方向。

### 4 参考文献

- 1 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 2 Yan BC, Hart JA. Recent developments in liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1078-1086 [PMID: 19642734 DOI: 10.1043/1543-2165-133.7.1078]
- 3 Moon JO, Welch TP, Gonzalez FJ, Copple BL. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G582-G592 [PMID: 19136383 DOI: 10.1152/ajpgi.90368.2008]
- 4 Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 684-692 [PMID: 18484615 DOI: 10.1002/ar.20715]
- 5 Hasegawa T, Ito Y, Wijeweera J, Liu J, Malle E, Farhood A, McCuskey RS, Jaeschke H. Reduced inflammatory response and increased microcirculatory disturbances during hepatic ischemia-reperfusion injury in steatotic livers of ob/ob mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1385-G1395 [PMID: 17307725 DOI: 10.1152/ajpgi.00246.2006]
- 6 Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 102S-109S [PMID: 16344593 DOI: 10.1097/01.alc.0000189275.97419.58]
- 7 沈卫东, 刘鹏飞, 邹大中, 陈宏林. 脂肪肝超声定量诊断与肝脏血流动力学、临床指标的关系. 山东医药 2008; 48: 41-42
- 8 杨月霞, 黄文新. HIF-1在缺血缺氧性疾病中的研究进展. 山东医药 2010; 50: 111-114
- 9 王健, 郝继辉. HIF-1 $\alpha$ 在肿瘤乏氧微环境中的作用及其靶向治疗的研究进展. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1072-1075
- 10 Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, Neeman M, Bono F, Abramovitch R, Maxwell P, Koch CJ, Ratcliffe P, Moons L, Jain RK, Collen D, Keshert E. Role of HIF-1 $\alpha$  in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998; 394: 485-490 [PMID: 9697772 DOI: 10.1038/28867]
- 11 Taylor CT, Cummins EP. The role of NF-kappaB in hypoxia-induced gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1177: 178-184 [PMID: 19845620 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05024.x]
- 12 Culver C, Sundqvist A, Mudie S, Melvin A, Xirodimas D, Rocha S. Mechanism of hypoxia-induced NF-kappaB. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4901-4921 [PMID: 20696840 DOI: 10.1128/MCB.00409-10]
- 13 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474 [PMID: 10484010 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x]
- 14 Teoh NC, Ito Y, Field J, Bethea NW, Amr D, McCuskey MK, McCuskey RS, Farrell GC, Allison AC. Diannexin, a novel annexin V homodimer, provides prolonged protection against hepatic

ischemia-reperfusion injury in mice. *Gastroenterology* 2007; 133: 632-646 [PMID: 17681182 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.027]

15 Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L,

Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183-190 [PMID: 15685173 DOI: 10.1038/nm1166]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



**同行评价**  
缺血缺氧在NAFLD中的作用是比较值得研究的内容。作者的研究与此相关, 文章内容具有一定的创新性, 但是本文只是对此进行了初步的探讨, 希望作者能继续进行深入研究, 可以更多的揭示其中的关系, 为治疗NAFLD提供新的思路和方法。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T, V<sub>max</sub>不能写成Vmax,  $\mu$ 不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。