

缺氧诱导因子-1 α 对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及其信号转导

牛铁生 齐国先 付鹏 孙美贤

【摘要】 目的 观察缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)对大鼠心肌缺血/再灌注损伤(IRI)的保护作用及蛋白激酶 C(PKC)信号转导作用。方法 采用结扎冠状动脉左前降支 30 min,再灌注 180 min 的方法建立 IRI 动物模型。将 32 只雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法分为假手术组、IRI 组、缺血预处理(IPC)组、IPC 加 PKC 抑制剂组(IPC+I 组,IPC 前静脉注射 PKC 抑制剂白屈菜季铵碱 5 mg/kg),每组 8 只。再灌注 180 min 后取出心脏,测定 HIF-1 α 、血红素氧合酶 1(HO-1)的 mRNA 和蛋白以及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)蛋白的表达;心内取血测定白细胞介素-8(IL-8)和髓过氧化物酶(MPO)水平。结果 与假手术组比较,IRI 组心肌 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 和蛋白及 caspase-3 蛋白表达均明显增多(HIF-1 α mRNA:0.849 \pm 0.032 比 0.356 \pm 0.022,HIF-1 α 蛋白:0.762 \pm 0.042 比 0.324 \pm 0.016,HO-1 mRNA:0.862 \pm 0.045 比 0.332 \pm 0.012,HO-1 蛋白:0.792 \pm 0.044 比 0.335 \pm 0.031,caspase-3 蛋白:0.371 \pm 0.015 比 0.061 \pm 0.012,均 $P<0.01$),血 IL-8、MPO 显著升高(IL-8:(812 \pm 26) ng/L 比 (72 \pm 13) ng/L,MPO:(78.7 \pm 2.9) kU/L 比 (13.3 \pm 1.5) kU/L,均 $P<0.01$)。与 IRI 组比较,IPC 组 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 和蛋白表达(HIF-1 α mRNA,1.412 \pm 0.039,HIF-1 α 蛋白:1.362 \pm 0.045,HO-1 mRNA:1.523 \pm 0.038,HO-1 蛋白:1.420 \pm 0.041)明显增多,caspase-3 蛋白表达(0.129 \pm 0.019)明显降低(均 $P<0.01$),血 IL-8[(432 \pm 59) ng/L]和 MPO 水平[(43.2 \pm 5.9) kU/L]明显降低(均 $P<0.01$)。IPC+I 组各指标与 IRI 组无明显差异。结论 HIF-1 α 对心肌 IRI 具有重要保护作用,HIF-1 α 的表达是依赖 PKC 激活的,PKC 是 HIF-1 α 表达的重要信号转导通路。

【关键词】 缺血预处理; 缺氧诱导因子-1 α ; 心肌梗死; 缺血/再灌注损伤,心; 蛋白激酶 C

Protective effects of hypoxia-inducible factor-1 α on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat and the role of protein kinase C in signal pathway NIU Tie-sheng*, QI Guo-xian, FU Peng, SUN Ying-xian.
*Department of Cardiology, the Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

【Abstract】 **Objective** To study the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury (IRI) and the role of protein kinase C (PKC) in signal pathway. **Methods** A rat model of myocardial IRI was reproduced by 30 minutes of left anterior descending coronary artery (LCA) occlusion followed by 180 minutes of reperfusion. Thirty-two healthy male Wistar rats were randomly divided into four groups. The first group was ischemic preconditioning (IPC) group; the second group was simple IRI group; the third group was IPC plus PKC inhibitor group (IPC+I group); the fourth group was the sham-operation group without ligation of LCA. Eight rats were used in each group. The heart was harvested 180 minutes post-reperfusion, the mRNA and protein expression of HIF-1 α and hemeoxygenase-1 (HO-1) were assessed. Meanwhile, the protein expression of caspase-3 was assayed. Blood samples were obtained from heart to determine the levels of interleukin-8 (IL-8) and myeloperoxidase (MPO). **Results** The mRNA and protein expression of HIF-1 α and HO-1 increased significantly in the IRI group compared with the sham-operation group, while the protein expression of caspase-3 increased significantly in the IRI group (HIF-1 α mRNA: 0.849 \pm 0.032 vs. 0.356 \pm 0.022, HIF-1 α protein: 0.762 \pm 0.042 vs. 0.324 \pm 0.016, HO-1 mRNA: 0.862 \pm 0.045 vs. 0.332 \pm 0.012, HO-1 protein: 0.792 \pm 0.044 vs. 0.335 \pm 0.031, caspase-3 protein: 0.371 \pm 0.015 vs. 0.061 \pm 0.012, respectively, all $P<0.01$). The levels of IL-8 and MPO increased significantly in the IRI group [IL-8: (812 \pm 26) ng/L vs. (72 \pm 13) ng/L, MPO: (78.7 \pm 2.9) kU/L vs. (13.3 \pm 1.5) kU/L, both $P<0.01$]. The protein and mRNA expression of HIF-1 α and HO-1 increased significantly in the IPC group compared with IRI group (HIF-1 α mRNA: 1.412 \pm 0.039, HIF-1 α protein: 1.362 \pm 0.045, HO-1 mRNA: 1.523 \pm 0.038, HO-1 protein: 1.420 \pm 0.041, respectively), meanwhile the protein expression of caspase-3 (0.129 \pm 0.019) decreased significantly in the IPC group (all $P<0.01$). The levels of IL-8 [(432 \pm 59) ng/L] and MPO [(43.2 \pm 5.9) kU/L] decreased significantly in the IPC group compared with IRI group (both $P<0.01$). All above parameters showed no significant change between IPC+I group and IRI group. **Conclusion** HIF-1 α plays a protective role in myocardial IRI, PKC is an important signal pathway of HIF-1 α gene expression in IRI.

【Key words】 Ischemic preconditioning; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Myocardial infarction; Myocardial ischemia/reperfusion injury; Protein kinase C

心肌缺血预适应是对缺血/再灌注损伤(IRI)最有效的保护方法,但其确切机制尚不完全明了,细胞内信号转导途径也未完全阐明。使用氧自由基清除剂、钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂等对抗钙离子超载和氧自由基的措施对 IRI 的疗效令人失望^[1]。鉴于缺血时缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达是引发各种缺氧应激蛋白表达的转录因子,在缺血的适应性反应中起核心作用,因而可以设想缺血预处理(IPC)可能是通过 HIF-1 α 表达及其促进下游相关基因的转录和表达来发挥保护效应的^[2]。蛋白激酶 C(PKC)是 G 蛋白耦联受体系统中的效应物,在非活性状态下是水溶性的,游离存在于胞质溶胶中,激活后成为膜结合的酶,能激活细胞质中的靶酶参与生化反应的调控,同时也能作用于细胞核中的转录因子,其信号转导作用对 HIF-1 α 表达有何影响尚不清楚。基于此,本研究中使用 PKC 抑制剂白屈菜季铵碱(chelerythrine)观察 IPC 后心肌 IRI 时 HIF-1 α 的信号转导作用。

1 材料与方法

1.1 实验试剂: TRIzol 购自美国 GIBCO 公司,逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司,白细胞介素-8(IL-8)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒、HIF-1 α 单克隆抗体(单抗)、血红素氧合酶 1(HO-1)单抗、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)多克隆抗体、辣根过氧化物酶耦联兔抗羊 IgG 购自中杉金桥生物工程有限公司,免疫组化染色试剂盒由武汉博士德公司提供。

1.2 动物分组及心肌 IRI 模型建立: 12~14 周龄、体重 250~350 g 的雄性 Wistar 大鼠 32 只,由中国医科大学附属盛京医院动物部提供。将大鼠按随机数字表法分为假手术组、IRI 组、IPC 组、IPC 加 PKC 抑制剂组(IPC+I 组),每组 8 只。按文献方法建立 IRI 模型^[2]: 开胸暴露心脏,结扎冠状动脉左前降支 30 min 后松开结扎,再灌注 180 min。IPC 组结扎左前降支 5 min 后松开套管,反复 3 次,然后建立 IRI 模型;IPC+I 组预处理前 10 min 静脉注射 PKC 抑制剂白屈菜季铵碱 5 mg/kg,然后建立 IRI 模型;假手术组不结扎左前降支。实验过程中动物处置方

法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 表达测定: 采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)。TRIzol 液提取总 RNA。用紫外分光光度计[波长 260 nm 和 280 nm 处的吸光度(A)值比值]检测 RNA 纯度;逆转录反应 10 min;合成的 cDNA 在 -20 °C 保存,用于聚合酶链反应(PCR)。HIF-1 α 、HO-1 及 β -肌动蛋白(β -actin)的上、下游引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。PCR 扩增条件:94 °C 预变性 30 s;94 °C 10 s,60 °C 1 min 和 68 °C 1 min,30 次循环;68 °C 延伸 7 min,4 °C 保存。采用自动电泳凝胶成像分析仪及图像分析软件对电泳条带进行灰度分析,以 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 与 β -actin mRNA 的 A 值比值作为各自的相对表达值。

1.3.2 HIF-1 α 、HO-1、caspase-3 的蛋白表达测定: 采用蛋白质免疫印迹法。用裂解缓冲液提取总蛋白质,Bradford 方法测定蛋白质浓度。等量蛋白质分别用十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行分离,然后转至醋酸纤维滤膜上,室温下封闭、洗膜,加入一抗(1:500 稀释),4 °C 过夜,室温下洗膜后加入二抗(HIF-1 α 、HO-1 为 1:1 000 稀释,caspase-3 为 1:300 稀释),最后用化学发光底物进行发光显迹;均以三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)为内参照,在自动电泳凝胶扫描仪上分析结果。

1.3.3 血 IL-8 及髓过氧化物酶(MPO)水平测定: 采集大鼠心内血,用 ELISA 测定 IL-8、MPO 水平,操作均按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 10.0 软件,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 表达(表 1;图 1): 心肌 IRI 后各组 HIF-1 α 和 HO-1 的 mRNA 表达均较假手术组明显增加,且 IPC 组较 IRI 组和 IPC+I 组增加更明显(均 $P<0.01$);IRI 组与 IPC+I 组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 HIF-1 α 、HO-1、caspase-3 的蛋白表达(表 1;图 2): 心肌 IRI 后各组 HIF-1 α 、HO-1 和 caspase-3 的蛋白表达均较假手术组明显增加;IPC 组 HIF-1 α 、HO-1 的蛋白表达较 IRI 组和 IPC+I 组增加更明显,caspase-3 蛋白表达较 IRI 组和 IPC+I 组明显减少(均 $P<0.01$);IRI 组与 IPC+I 组间比较差异

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.02.016

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20062106)

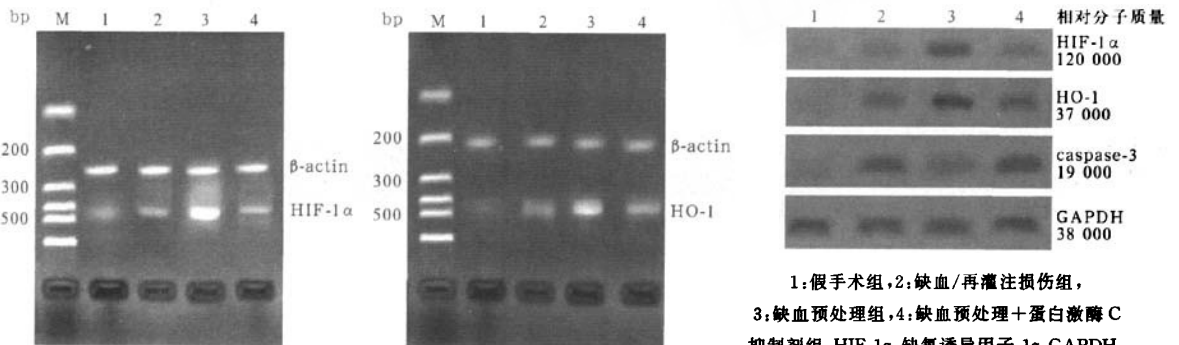
作者单位:110004 辽宁沈阳,中国医科大学附属盛京医院心内科(牛铁生、付鹏、孙英贤);110001 辽宁沈阳,中国医科大学第一临床学院心内科(齐国先)

Email:syniuts@yahoo.com.cn

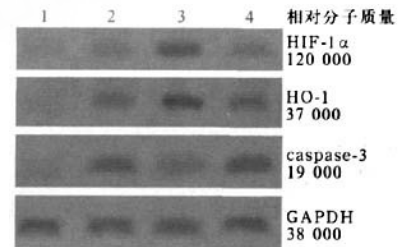
表 1 各组大鼠 IRI 后心肌组织 HIF-1 α 、HO-1 的 mRNA 和蛋白表达, caspase-3 蛋白表达及血中 IL-8、MPO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	心肌 HIF-1 α mRNA 表达	心肌 HO-1 mRNA 表达	心肌 HIF-1 α 蛋白表达	心肌 HO-1 蛋白表达	心肌 caspase-3 蛋白表达	血 IL-8 (ng/L)	血 MPO (kU/L)
假手术组	8	0.356 \pm 0.022	0.332 \pm 0.012	0.324 \pm 0.016	0.335 \pm 0.031	0.061 \pm 0.012	72 \pm 13	13.3 \pm 1.5
IRI 组	8	0.849 \pm 0.032 ^a	0.862 \pm 0.045 ^a	0.762 \pm 0.042 ^a	0.792 \pm 0.044 ^a	0.371 \pm 0.015 ^a	812 \pm 26 ^a	78.7 \pm 2.9 ^a
IPC 组	8	1.412 \pm 0.039 ^{ab}	1.523 \pm 0.038 ^{ab}	1.362 \pm 0.045 ^{ab}	1.420 \pm 0.041 ^{ab}	0.129 \pm 0.019 ^{ab}	432 \pm 59 ^{ab}	43.2 \pm 5.9 ^{ab}
IPC+I 组	8	0.898 \pm 0.041 ^{ac}	0.812 \pm 0.052 ^{ac}	0.821 \pm 0.049 ^{ac}	0.826 \pm 0.051 ^{ac}	0.365 \pm 0.031 ^{ac}	786 \pm 43 ^{ac}	71.2 \pm 3.8 ^{ac}

注:IRI:缺血/再灌注损伤,HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α ,HO-1:血红素氧合酶 1,caspase-3:天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3,IL-8:白细胞介素-8,MPO:髓过氧化物酶,IPC 组:缺血预处理组,IPC+I 组:缺血预处理+蛋白激酶 C 抑制剂组;与假手术组比较,^a P <0.01;与 IRI 组比较,^b P <0.01;与 IPC 组比较,^c P <0.01



M:Marker,1:假手术组,2:缺血/再灌注损伤组,3:缺血预处理组,4:缺血预处理+蛋白激酶 C 抑制剂组, β -actin;
 β -肌动蛋白,HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α ,HO-1:血红素氧合酶 1
图 1 逆转录-聚合酶链反应检测各组大鼠心肌缺血/再灌注损伤后心肌组织 HIF-1 α 和 HO-1 的 mRNA 表达



1:假手术组,2:缺血/再灌注损伤组,3:缺血预处理组,4:缺血预处理+蛋白激酶 C 抑制剂组,HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α ,GAPDH:三磷酸甘油醛脱氢酶,HO-1:血红素氧合酶 1,caspase-3:天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3
图 2 蛋白质免疫印迹法检测各组大鼠心肌缺血/再灌注损伤后心肌组织 HIF-1 α 、HO-1 和 caspase-3 的蛋白表达

无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 血 IL-8、MPO 水平比较(表 1):IRI 后各组血 IL-8、MPO 水平均较假手术组明显升高(均 $P < 0.01$);IPC 组血 IL-8、MPO 水平显著低于 IRI 组和 IPC+I 组(均 $P < 0.01$);而 IRI 组与 IPC+I 组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

心肌 IRI 机制十分复杂,涉及再灌注导致细胞内钙超载、氧自由基(OFR)大量产生、微血管损伤和白细胞的作用等。目前临床上防止心肌 IRI 的方法和疗效有限,而缺血预适应是可以明确减轻心肌 IRI 的方法^[3]。HIF-1 α 是心肌缺血后一系列分子反应的启动因子之一,也可作为心肌急性缺血的标志物。最近研究表明 HIF-1 α 参与了 IPC 的心肌保护作用^[4]。但 IPC 作为最有效的内源性保护机制,其涉及到众多内源性保护蛋白的参与,究竟哪种是关键物质至今尚不明确。鉴于缺血时 HIF-1 α 是引发各种缺氧应激蛋白表达的转录因子,在缺血的适应性反应中起核心作用,被认为是内源性保护机制的始动因子和共同途径,因而可以设想 IPC 可能是通

过 HIF-1 α 表达及其促进下游相关基因的转录和表达来发挥保护效应的。

本研究显示,IPC 组 HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白表达较假手术组、IRI 组、IPC+I 组明显增加,其靶基因 HO-1 的 mRNA 及蛋白表达也明显增加,表明 HIF-1 α 对心肌 IRI 具有保护作用,并可能是内源性保护机制的始动因子。在心肌缺氧条件下,细胞核产生 HIF-1 α 与靶基因缺血反应元件(HRE)的 HIF-1 α 结合点结合,使其转录,从而促进 HIF-1 下游区靶基因的转录,如 HO-1、促红细胞生成素(EPO)、血管内皮生长因子(VEGF)、葡萄糖转运蛋白-1、葡萄糖转运蛋白-3^[5]。HO-1 是 HIF-1 α 的靶基因,是降解血红素、铁和一氧化碳(CO)的限速酶,能在缺氧、辐射、炎症及热休克等应激条件下启动细胞保护机制,对多种组织的 IRI 起显著性保护作用^[6]。

细胞凋亡可能是心肌 IRI 发病机制中的重要环节之一^[7]。Fliss 和 Gattinger^[8]采用原位末端刻划标记和琼脂糖凝胶电泳证实,缺血和 IRI 大鼠心肌有典型的凋亡形态学改变和 DNA 梯状电泳改变,即缺血和 IRI 均可导致心肌细胞凋亡,而 IRI 却加速

了不可逆转的心肌细胞凋亡。caspase-3 活化片段的出现被认为是凋亡发生的标志,本研究显示,IPC 后 caspase-3 蛋白水平明显降低,表明其具有抗细胞凋亡作用。

白细胞数量的增多是慢性炎症的标志,而炎症则可能引起局部缺血。急性心肌缺血后数小时内即可出现白细胞浸润并阻塞部分毛细血管使心肌的缺血加重。进入缺血区的白细胞被激活后能释放各种溶酶及超氧阴离子等自由基,加之氢离子和其他活性物质的蓄积,不仅可造成血管内皮细胞肿胀,管腔狭窄,而且也可刺激微血管收缩,使更多的毛细血管嵌塞,导致再灌注后部分缺血区域出现“无复流”现象;此外,中性粒细胞释放的炎症介质导致心肌细胞、内皮细胞等肿胀,缺血心肌的牵缩性收缩,使微血管管腔阻塞,加重微循环功能障碍,是“无复流”现象的另一因素。实质上,再灌注损伤所致的“无复流”现象是缺血的延续和叠加;缺血时炎症细胞因子还损伤肌细胞线粒体的功能和结构,导致胞质中游离 Ca²⁺ 浓度增加,进而上调血管内皮细胞和浆细胞表达黏附分子,增加中性粒细胞的渗出。MPO 是粒细胞进入循环之前在骨髓内合成并储存于嗜天青颗粒的一种血红素蛋白酶,是中性粒细胞、单核细胞和某些巨噬细胞中含量最多的蛋白质,含量相对稳定,可代表白细胞的活性和数量^[9]。本研究显示,再灌注 180 min 后,IPC 组 MPO 水平较假手术组明显减少,白细胞浸润减少,表明经 IPC 后再灌注损伤中由白细胞带来的损伤减少,而这与 IPC 后 HIF-1 α 表达增加明显相关。IL-8 能调节多核中性粒细胞黏附、激活和迁移,是心肌 IRI 的重要炎症因子,IL-8 的水平与心肌 IRI 呈正相关^[10]。本研究结果显示,IPC 组血 IL-8 水平明显低于 IRI 组,表明 IPC 可以明显降低 IL-8 的水平,对心肌 IRI 具有保护作用。这可能与 HIF-1 α 靶基因 HO-1 的产物 CO 有关,CO 通过丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可以抑制 IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎症因子并上调抗炎因子的表达,但具体机制尚不十分清楚,有待进一步研究。

PKC(包括各种亚型)广泛存在于细胞中,能被

许多效应物、生长因子、激素和神经递质激活。心肌存在多种不同的 PKC 亚型,受体激活的 PKC 亚型至少是介导预适应保护作用的细胞内递质之一。而使用 PKC 抑制剂白屈菜季铵碱可以抑制 G 蛋白,减少心肌缺血预适应^[11]。研究表明,PKC 抑制剂白屈菜季铵碱抑制了心肌缺血预适应对 HIF-1 α 的表达作用,HIF-1 α mRNA 表达明显减少,其蛋白表达也有相同的变化,表明心肌 IRI 时 HIF-1 α 的表达是依赖于 PKC 激活的,PKC 是 HIF-1 α 表达的重要信号转导通路。但 HIF-1 α 表达的信号转导通路非常复杂,涉及众多因子,其具体机制仍不十分清楚,有待进一步的研究。

参考文献

- [1] 张鹏飞,王荣,张运,等. 心肌缺血预适应与再灌注损伤. 心血管病学进展,2004,25:12-15.
- [2] Ockaili R, Natarajan R, Salloum F, et al. HIF-1 activation attenuates postischemic myocardial injury; role for heme oxygenase-1 in modulating microvascular chemokine generation. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289: H542-548.
- [3] Engelman DT, Watanabe M, Engelman RM, et al. Hypoxic preconditioning preserves antioxidant reserve in the working rat heart. Cardiovasc Res, 1995, 29: 133-140.
- [4] Xi L, Taher M, Yin C, et al. Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1 alpha and AP-1 and iNOS signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287: H2369-2375.
- [5] Vincent KA, Feron O, Kelly RA. Harnessing the response to tissue hypoxia; HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis. Trends Cardiovasc Med, 2002, 12: 362-367.
- [6] 柯庆宏,郑树森,梁延波,等. 高渗盐水对缺血/再灌注损伤肝脏血红素加氧酶-1 表达的影响. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 5-8.
- [7] 焦向英,罗宁,赵荣瑞. 预缺血对大鼠心肌缺血再灌注调亡的影响. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10: 41-44.
- [8] Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. Circ Res, 1996, 79: 949-956.
- [9] 刘瑞林,张嘉,吴薇,等. 大黄素对肠缺血/再灌注损害保护作用的实验研究. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15: 45-47.
- [10] Boyle EM Jr, Kovacich JC, Hèbert CA, et al. Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116: 114-121.
- [11] Tang XL, Kodani E, Takano H, et al. Protein tyrosine kinase signaling is necessary for NO donor-induced late preconditioning against myocardial stunning. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284: H1441-1448.

(收稿日期:2009-09-13) (本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2010 年《中国危重病急救医学》杂志

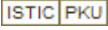
中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

中华医学会主办,全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58

缺氧诱导因子-1 α 对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及其信号转导

作者: [牛铁生](#), [齐国先](#), [付鹏](#), [孙英贤](#), [NIU Tie-sheng](#), [QI Guo-xian](#), [FU Peng](#), [SUN Ying-xian](#)

作者单位: [牛铁生, 付鹏, 孙英贤, NIU Tie-sheng, FU Peng, SUN Ying-xian\(中国医科大学附属盛京医院 心内科, 辽宁沈阳, 110004\)](#), [齐国先, QI Guo-xian\(中国医科大学第一临床学院心内科, 辽宁沈阳, 110001\)](#)

刊名: [中国危重病急救医学](#) 

英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2010, 22(2)

被引用次数: 1次

参考文献(11条)

1. [刘瑞林;张嘉;吴薇 大黄素对肠缺血/再灌注损伤保护作用的实验研究\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2008\(1\)](#)
2. [Fliss H;Gattinger D Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium 1996](#)
3. [焦向英;罗宁;赵荣瑞 预缺血对大鼠心肌缺血再灌注调亡的影响\[期刊论文\]-中国动脉硬化杂志 2002\(10\)](#)
4. [Tang XL;Kodani E;Takano H Protein tyrosine kinase signaling is necessary for NO donor-induced late preconditioning against myocardial stunning 2003](#)
5. [Boyle EM Jr;Kovacich JC;Hèbert CA Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury 1998](#)
6. [柯庆宏;郑树森;梁延波 高渗盐水对缺血/再灌注损伤肝脏血红素加氧酶-1表达的影响\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2006\(1\)](#)
7. [Vincent KA;Feron O;Kelly RA Harnessing the response to tissue hypoxia:HIF-1 alpha and therapeutic angiogenesis 2002](#)
8. [Xi L;Taher M;Yin C Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1 alpha and AP-1 and iNOS signaling 2004](#)
9. [Engelman DT;Watanabe M;Engelman RM Hypoxic preconditioning preserves antioxidant reserve in the working rat heart 1995](#)
10. [Ockaili R;Natarajan R;Salloum F HIF-1 activation attenuates postischemic myocardial injury:role for heme oxygenase-1 in modulating microvascular chemokine generation\[外文期刊\] 2005](#)
11. [张鹏飞;王荣;张运 心肌缺血预适应与再灌注损伤\[期刊论文\]-心血管病学进展 2004\(1\)](#)

引证文献(1条)

1. [谭斐, 刘静, 赵琛, 景良, 郭阳 神经母细胞瘤细胞急性缺氧后不协调类33磷酸蛋白1和缺氧诱导因子-1 \$\alpha\$ 蛋白的表达变化\[期刊论文\]-中国危重病急救医学 2010\(10\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201002013.aspx