

• 综述 •

低氧诱导因子与肝脏缺血缺氧性损伤

刘长海(综述) 张诚 刘毅(审校)

【关键词】 低氧诱导因子; 缺氧; 肝脏; 凋亡

严重烧伤、肝脏外科手术中阻断肝门后,肝血流可以急剧下降。肝脏作为机体最大的代谢性器官,由于其有代谢高的特点,最易受到缺血、缺氧影响。创伤后的能量及肝脏微循环(HMC)障碍、神经体液因子的作用及内皮素(ET)和一氧化氮(NO)合成、释放平衡失调,使肝血流进一步下降,缺血、缺氧程度进一步加重。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为一种氧敏感转录调节因子,在创伤后缺血、缺氧条件下肝损伤中的作用已引起各国学者关注。现就低氧诱导因子-1(HIF-1)参与的肝脏缺血、缺氧性损伤进展进行综述。

1 HIF-1

HIF-1 是 Semenza 和 Wang^[1] 在 1992 年研究低氧诱导的促红细胞生成素(EPO)基因表达时发现的;HIF-1 能与 EPO 基因的 3'-增强子序列结合,促进其转录;以后又观察到该因子对多种低氧反应基因的转录都有调控作用,并可能参与低氧反应的信号转导,命名为 HIF-1^[2]。HIF-1 以同源二聚体的形式存在,由 1 个 α 亚基(HIF-1 α)和 3 个 β 亚基(HIF-1 β)组成。HIF-1 α 是构建型表达,受低氧诱导,既是 HIF-1 调节亚基又是活性亚基,氧对 HIF-1 活性调节主要通过影响 α 亚基而实现。HIF-1 β 可能与 HIF-1 稳定性及二聚化引起的活性构象有关,HIF-1 α 和 HIF-1 β 形成二聚体,才能起转录因子作用,且是 HIF-1 异构体低氧诱导转录作用必不可少的成分^[3]。目前发现,HIF 在所有哺乳动物的细胞内均有表达,在人类的器官及组织中均可被检测到。低氧参与了多种疾病的病理生理过程,包括脑缺血、心肌缺血、癌

症、先天性心脏病等,HIF-1 作为低氧应答的主要调控因子在低氧诱导的哺乳动物细胞中广泛表达,它与靶基因特定序列结合从而调控它们的转录和表达,使机体产生一系列低氧适应反应,如促进红细胞生成、血管生成、调节血管舒缩^[4]及促进糖酵解^[5],以维持机体氧的自我平衡与稳态。然而,它在维持机体氧的自我平衡与稳态的同时也参与缺氧损伤,且可能主要是通过 p53 促凋亡途径参与损伤的^[6]。

2 HIF-1 在肝脏缺血、缺氧性损伤中的作用

2.1 HIF-1 与肝坏死:肝脏移植体早期处于高代谢状态,对氧需求量大,肝动脉血栓形成后常导致肝坏死,其原因可能与肝脏缺氧有关。Tallgren 等^[7]报道,肝移植术后肝静脉氧分压为 41 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa,麻醉吸 50%的氧),门静脉氧分压为 71 mm Hg,而发生肝动脉血栓的患者肝静脉及门静脉氧分压则分别为 35 mm Hg 和 73 mm Hg,显示肝动脉血栓后肝脏有低氧存在。Iturriaga 等^[8]研究显示,酒精性肝病出现肝坏死患者的肝静脉氧分压较无肝坏死者明显降低[(31.7 \pm 0.68) mm Hg 比 (35.7 \pm 0.99) mm Hg, $P < 0.01$];肝组织病理学结果显示,肝坏死主要位于中央静脉周围。近期的研究还表明,HIF-1 的 mRNA 及蛋白在酒精性肝病大鼠肝脏中的表达均明显增高,显示 HIF-1 在酒精性肝病发生发展中发挥着重要作用^[9]。

2.2 HIF-1 与肝细胞凋亡:由于肝脏的高代谢特点,最易受缺血影响。在许多创伤(如严重烧伤、肝脏外科手术阻断肝门)发生后,肝脏都面临着缺血、缺氧损伤。研究显示,创伤后细胞凋亡成为肝缺血性损伤的主要途径之一。缺氧时肝内 HIF-1 α 的表达与细胞凋亡显著升高,呈明显的相关性,且都主要分布在肝小叶中央静脉周围^[10]。

2.2.1 HIF-1 α 与肝缺氧时肝细胞凋亡的相关机制

2.2.1.1 HIF-1 α 与 p53: p53 是介导 HIF-1 发挥促凋亡作用的重要因子。Carmeliet 等^[11]证实,缺氧条件下野生型胚胎干细胞(HIF-1 α +/+)的 p53 蛋白水平升高,在 HIF-1 α 基因缺失型胚胎干细胞(HIF-1 α -/-)中 p53 蛋白水平则无明显改变,从而认为缺氧时 p53 蛋白水平的升高呈 HIF-1 依赖性。免疫共沉淀等方法证明,HIF-1 能够直接与 p53 蛋白结合,增加 p53 的稳定性,促进 p53 发挥促细胞凋亡的作用。实验证实,低氧诱导产生两种形式的 HIF-1 α ,即磷酸化 HIF-1 α 和去磷酸化 HIF-1 α 。前者倾向于与 HIF-1 β 结合,促进 HIF-1 复合体的转录活性^[12];而去磷酸化 HIF-1 α 同 p53 的诱导有密切关系,是同 p53 结合的主要形式,在 p53 的稳定及 p53 依赖性凋亡途径中发挥重要作用^[13]。据此有人提出低氧时 HIF-1 α 作用模式的假想:即氧浓度降低时,HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合,促进 HIF-1 α 磷酸化,高活性的 HIF-1 复合物作用于各种敏感基因(包括 p53),并调节其表达。低氧时间延长及低氧强度加大时产生去磷酸化 HIF-1 α ,结合和稳定 p53 蛋白,加速凋亡的进行。Li 等^[14]同样发现,脑缺血性低氧时,HIF-1 α 表达增加,同时伴有 p53、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase-9、caspase-3)的明显升高,出现大量的细胞丢失,细胞凋亡增加,显示 HIF-1 α 可能通过 p53 途径介导细胞低氧损伤。由于肝细胞内血流是从中轴单向流向四端的中央静脉,在近中央静脉的 III 带血中营养和氧含量少,最易受缺氧的威胁。有研究证明,肝缺氧时 HIF-1 α 、p53 蛋白表达及细胞凋亡都积聚于此^[10],从而印证了 HIF-1 α 参与肝缺氧凋亡机制的正确性。

而 Chen 等^[15]则发现 HIF-1 α 是通过抑制 MDM2(一种细胞周期调控基因)介导的 p53 泛素化和阻断 MDM2 介导的 p53 向核外转运而稳定 p53 的,MDM2 在 HIF-1 α 与 p53 之间起桥梁作用,并且发现 HIF-1 α 不能增加突变的 p53 稳定性。稳定的 p53 可直接上调促

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.025

基金项目:全军医学科学技术研究“十一五”计划课题(06G030)

作者单位:730050 甘肃,兰州军区兰州总医院烧伤整形科

通信作者:张诚,Email:zc5976@yahoo.com

凋亡分子 Fas 和 Bax 发挥促凋亡作用。最近研究发现,低氧能够使 HIF-1 α 蛋白水平增加,但对 p53 无影响,认为增加的 HIF-1 α 不足以使其与 p53 相互作用,低氧本身不能使 p53 聚集,它可能通过引起酸中毒改变了微环境使 p53 的水平升高^[16]。

2.2.1.2 HIF- α 上调促凋亡分子的表达:有研究证明,缺氧能够在转录水平上诱导 Nip3(Bcl-2 家族促凋亡分子)表达上调^[17]。HIF-1 α 与位于人 Nip3 翻译起始密码子上游 609 bp 处的 Nip3 基因启动子低氧反应元件(HRE)序列 5'-CACGTG-3' 结合,从而促进 Nip3 表达^[18]。Kim 等^[19]证明,缺氧时另一促凋亡分子 Noxa 的表达依赖于 HIF-1 α , HIF-1 α 结合在 Noxa 起始位点 ATG(腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤)上游 1 275 bp 处的 HRE 基序上,并通过活性氧(ROS)依赖途径而发挥促凋亡作用。最新发现的 HGTD-P(凋亡前体蛋白)也是一种受 HIF-1 α 调控表达的促凋亡分子^[20]。HGTD-P 通过与电压依赖的阴离子通道(VDAC)相互作用,从而增加线粒体 PT 孔的大小,从而使 caspase-9 和细胞色素 C 释放,引起凋亡级联反应的发生。Noxa 和 HGTD-P 可在缺氧早期表达,而 Nip3 在持续缺氧后期才表达,对慢性缺氧起反应^[19-20]。另外,缺氧能够激活 caspase-9 的启动子,在 mRNA 水平上诱导 caspase-9 表达增加。

2.2.1.3 HIF-1 α 可上调周期素依赖性蛋白激酶抑制因子(p21WAF1/CIP1):p21WAF1/CIP1 调控细胞停滞于 G1 期,抑制细胞增殖^[21]。研究表明,HIF-1 α 能上调 p21WAF1/CIP1,从而诱导细胞周期停滞,促进凋亡^[22]。但 HIF-1 α 如何激活 p21WAF1/CIP1 的机制尚不明确。因为 p21WAF1/CIP1 的启动子缺乏与 HIF-1 α 结合的 HRE。Koshiji 等^[23]研究显示,在缺乏低氧的信号时,HIF-1 α 通过拮抗 Myc(一组癌基因)的活性,引起 p21WAF1/CIP1 的去抑制作用,从而诱导细胞周期停滞和细胞凋亡的发生。

2.2.1.4 HIF-1 α 可下调抑制凋亡分子的表达:缺氧条件下,野生型胚胎干细胞(HIF-1 α + / +)中的 Bcl-2 表达下降,而 HIF-1 α 基因缺失型胚胎干细胞(HIF-1 α - / -)中的 Bcl-2 较缺氧培养前无明显变化,表明缺氧时 Bcl-2 下降是依赖 HIF-1 α 的^[24]。

2.2.2 HIF-1 α 的抗凋亡作用:HIF-1 α 在细胞缺氧时也有抗凋亡作用。应用 RNA 干扰技术在人血管内皮细胞上封闭 HIF-1 α 基因,能够高效特异地抑制 HIF-1 α 的表达。在缺氧/复氧条件下,用 RNA 干扰的人血管内皮细胞凋亡比未用 RNA 干扰的明显增加,说明 HIF-1 α 发挥了抗细胞凋亡的作用^[11]。Piret 等^[25]也发现,在肝细胞瘤细胞系 HepG2 中,低氧诱导的 HIF-1 α 能够减少叔丁基过氧化氢引发的细胞凋亡。此外,在严重缺氧条件下,即使给予强凋亡诱导剂 staurosporine,细胞凋亡率仍远远低于常氧条件。说明 HIF-1 α 具有抗凋亡作用。HIF-1 α 抗凋亡的机制还不是很清楚,可能涉及以下几个方面:①与其调控的一些凋亡保护基因有关,如通过血管内皮生长因子(VEGF)发挥抗凋亡作用^[26];②通过增加无氧代谢和葡萄糖摄取而抗凋亡^[27];③通过 DNA 修复酶发挥抗凋亡的作用^[28];④下调促凋亡基因的表达^[29]。

另外,陈伟等^[30]研究表明,HIF-1 α 在不同低氧处理的大鼠肝脏中表达变化趋势与 EPO 表达变化的趋势相近似,表明 HIF-1 α 参与了低氧习服过程,以减轻肝脏低氧性损伤。

综上所述,HIF-1 α 具有促细胞凋亡和抗细胞凋亡的双重作用。促凋亡作用更多地出现在持续或严重低氧状况下;抗凋亡作用发生在低氧使 HIF-1 α 与 ARNT 结合形成二聚体,HIF-1 激活,转录活性增加的情况下。Suzuki 等^[31]发现,HIF-1 α 有两种不同的结构形式,导致两种不同的作用。HIF-1 α 的磷酸化与 RANT 形成二聚体,激活 HIF-1 而抗凋亡;HIF-1 α 的去磷酸化使 p53 稳定,通过 Bax 的过表达介导凋亡。凋亡的诱导依赖于缺氧的程度,轻度缺氧通过不同抗凋亡蛋白的表达保护细胞,其中一些是通过 HIF-1 α 的转录活性而表达的;严重缺氧部分通过 HIF-1 α 稳定 p53 而导致细胞死亡。

3 总结及展望

HIF-1 α 作为一种氧敏感转录因子,以往的研究主要集中在基础领域,临床方面的研究还处于起步阶段,并侧重在肿瘤细胞发生发展、转移侵袭和血管新生机制方面。随着研究的不断深入,它在机体缺氧损伤中的作用日益受到关注,尤其是在组织细胞凋亡方面。肝脏是严

重烧伤最易受缺氧损伤的器官,很多学者的研究证实,烧伤早期肝脏血流量迅速下降,即使给予有效的液体复苏之后,灌注量仍不能恢复正常水平,组织的缺血、缺氧状态持续存在^[32]。如上所述,组织严重或持续的缺氧会使 HIF-1 α 发挥其促细胞凋亡作用。虽有研究证明细胞凋亡是烧伤后内脏组织损伤的主要机制之一^[33],但其机制仍不明确。HIF-1 α 究竟在肝缺氧损伤中起到什么样的作用?是从哪几个方面起到损伤作用的?引起肝细胞凋亡的具体机制是怎样的?都待于进一步研究。弄清这些机制和过程可以针对其病理过程进行干预,可为肝缺血损伤治疗提供一个新思路。

参考文献

- [1] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*, 1992, 12; 5447-5454.
- [2] Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem*, 1993, 268; 21513-21518.
- [3] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med*, 2001, 7; 345-350.
- [4] 张璇,刘良明,明佳,等. 缺氧诱导因子-1 α 对缺氧所致血管平滑肌细胞收缩反应的调控作用. *中国危重病急救医学*, 2007, 19; 647-651.
- [5] 杜林林,王朝晖. 低氧诱导因子-1 α 在大鼠心肌梗死中的表达及其意义. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13; 367-369.
- [6] Helton R, Cui J, Scheel JR, et al. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1 alpha reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage. *J Neurosci*, 2005, 25; 4099-4107.
- [7] Tallgren M, Makisalo H, Höckerstedt K, et al. Hepatic and splanchnic oxygenation during liver transplantation. *Crit Care Med*, 1999, 27; 2383-2388.
- [8] Iturriaga H, Ugarte G, Israel Y. Hepatic vein oxygenation, liver blood flow, and the rate of ethanol metabolism in recently abstinent alcoholic patients. *Eur J Clin Invest*, 1980, 10; 211-218.
- [9] Yeligar SM, Machida K, Tsukamoto H, et al. Ethanol augments RANTES/CCL5 expression in rat liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial

cells via activation of NF-kappa B, HIF-1 alpha, and AP-1. *J Immunol*, 2009,183;5964-5976.

[10] Cursio R, Miele C, Filippa N, et al. Liver HIF-1 alpha induction precedes apoptosis following normothermic ischemia-reperfusion in rats. *Transplant Proc*, 2008,40;2042-2045.

[11] Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, et al. Role of HIF-1 alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, 1998,394;485-490.

[12] Richard DE, Berra E, Gothié E, et al. p42/p44 mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxia-inducible factor1 alpha (HIF-1 alpha) and enhance the transcriptional activity of HIF-1. *J Biol Chem*, 1999,274;32631-32637.

[13] Suzuki H, Tomida A, Tsuruo T. Dephosphorylated hypoxia-inducible factor1 alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia. *Oncogene*, 2001,20;5779-5788.

[14] Li Y, Zhou C, Calvert JW, et al. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model. *Exp Neurol*, 2005,191;198-210.

[15] Chen D, Li M, Luo J, et al. Direct interactions between HIF-1 and Mdm2 modulate p53 function. *J Biol Chem*, 2003,278;13595-13598.

[16] Pan Y, Oprysko PR, Asham AM, et al. p53 cannot be induced by hypoxia alone but responds to the hypoxic microenvironment. *Oncogene*, 2004,23;4975-4983.

[17] Asc G, Xu X, Chu C, et al. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer*, 2004,100;2376-2386.

[18] Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000,97;9082-9087.

[19] Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, et al. BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *J Exp Med*, 2004,199;113-124.

[20] Lee MJ, Kim JY, Suk K, et al. Identification of the hypoxia-inducible factor 1 alpha-responsive HGTD-Pd gene as a mediator in the mitochondrial apoptotic pathway. *Mol Cell Biol*, 2004,24;3918-3927.

[21] Harada K, Ogden GR. An overview of the cell cycle arrest protein, p21 (WAF1). *Oral Oncol*, 2000,36;3-7.

[22] Goda N, Ryan HE, Khadivi B, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is essential for cell cycle arrest during hypoxia. *Mol Cell Biol*, 2003,23;359-369.

[23] Koshiji M, Kageyama Y, Pete EA, et al. HIF-1 alpha induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc. *EMBO J*, 2004,23;1949-1956.

[24] Yu EZ, Li YY, Liu XH, et al. Antiapoptotic action of hypoxia-inducible factor-1 alpha in human endothelial cells. *Lab Invest*, 2004,84;553-561.

[25] Piret GP, Cosse JP, Ninane N, et al. Hypoxia protects HepG2 cells against etoposide-induced apoptosis via a HIF-1 independent pathway. *Exp Cell Res*, 2006,312;2908-2920.

[26] Wellmann S, Guschmann M, Griethe W, et al. Activation of the HIF pathway in childhood ALL, prognostic implications of VEGF. *Leukemia*, 2004,18;926-933.

[27] Zaman K, Ryu H, Hall D, et al. Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21(waf1/cip1), and erythropoietin. *J Neurosci*, 1999,19;9821-9830.

[28] Unruh A, Ressel A, Mohamed HG, et al. The hypoxia-inducible factor-1 alpha is a negative factor for tumor therapy. *Oncogene*, 2003,22;3213-3220.

[29] Erler JT, Cawthorne CJ, Williams KJ, et al. Hypoxia-mediated down-regulation of Bid and Bax in tumors occurs via hypoxia-inducible factor 1-dependent and-independent mechanisms and contributes to drug resistance. *Mol Cell Biol*, 2004,24;2875-2889.

[30] 陈伟, 陈家佩, 葛世丽, 等. 低氧对大鼠肝肾组织内红细胞生成素和低氧诱导因子-1 基因表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2004,16;9-12.

[31] Suzuki H, Tomida A, Tsuruo T. Dephosphorylated hypoxia-inducible factor 1 alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia. *Oncogene*, 2001,20;5779-5788.

[32] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J*, 2002,21;3919-3926.

[33] Zhang C, Sheng ZY, Hu S, et al. The influence of apoptosis of mucosal epithelial cells on intestinal barrier integrity after scald in rats. *Burns*, 2002,28;731-737.

(收稿日期:2009-05-11)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

蛋白酶抑制剂西维来司他能有效改善脓毒症患者的预后

西维来司他是一种弹性蛋白酶抑制剂,可以有效治疗因全身炎症反应综合征(SIRS)引起的急性肺损伤,但它对脓毒症的作用尚无定论。日本的学者最近对此进行了研究。实验人员将成年雄性SD大鼠进行盲肠穿孔结扎术(CLP)制备脓毒症模型后随机分为两组,分别输注西维来司他和生理盐水,测量大鼠血中炎症介质含量,用免疫组化法测定高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、白细胞介素-8(IL-8)和CD68。12h后处死动物,取肺组织进行苏木素-伊红(HE)染色观察病理变化。结果发现,西维来司他明显改善了CLP后脓毒症大鼠的生存率($P=0.030$),使血浆IL-1 β 和IL-10水平显著降低,肺组织病理变化轻微,细胞中IL-8和CD68含量较低,但两组血浆HMGB1水平差异无统计学意义。研究人员认为,西维来司他可能通过减轻全身炎症反应和急性肺损伤从而明显提高脓毒症大鼠的生存率,有望成为一种改善脓症患者预后的有效药物。

杨明星,编译自《Shock》,2009-11-26(电子版);胡森,审校

作者: 刘长海, 张诚, 刘毅
作者单位: 兰州军区兰州总医院烧伤整形科, 甘肃, 730050
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE
年, 卷(期): 2010, 22(1)

参考文献(33条)

1. Iturriaga H; Ugarte G; Israel Y Hepatic vein oxygenation, liver blood flow, and the rate of ethanol metabolism in recently abstinent alcoholic patients 1980
2. Tallgren M; Makisalo H; H6ckerstedt K Hepatic and splanchnic oxygenation during liver transplantation 1999
3. Helton R; Cui J; Scheel JR Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1 alpha reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage 2005
4. 杜林林; 王朝晖 低氧诱导因子-1 α 在大鼠心肌梗死中的表达及其意义[期刊论文]-中国中西医结合急救杂志 2006(6)
5. 张瑗; 刘良明; 明佳 缺氧诱导因子-1 α 对缺氧所致血管平滑肌细胞收缩反应的调控作用[期刊论文]-中国危重病急救医学 2007(11)
6. Zhang C; Sheng ZY; Hu S The influence of apoptosis of mucosal epithelial cells on intestinal barrier integrity after scald in rats[外文期刊] 2002(8)
7. Yeligar SM; Machida K; Tsukamoto H Ethanol augments RANTES/CCL5 expression in rat liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells via activation of NF-kappa B, HIF-1 alpha, and AP-1 2009
8. Yu EZ; Li YY; Liu XH Antiapoptotic action of hypoxia-inducible factor-1 alpha in human endothelial cells[外文期刊] 2004
9. Koshiji M; Kageyama Y; Pete EA HIF-1 alpha induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc[外文期刊] 2004(9)
10. Gvoda N; Ryan HE; Khadivi B Hypoxia-inducible factor 1 alpha is essential for cell cycle arrest during hypoxia[外文期刊] 2003(1)
11. Harada K; Ogden GR An overview of the cell cycle arrest protein, p21 (WAF1) 2000
12. Suzuki H; Tomida A; Tsuruo T Dephosphorylated hypoxia-inducible factor 1 alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia 2001
13. 陈伟; 陈家佩; 葛世丽 低氧对大鼠肝肾组织内红细胞生成素和低氧诱导因子-1基因表达的影响[期刊论文]-中国危重病急救医学 2004(1)
14. Erler JT; Cawthorne CJ; Williams KJ Hypoxia-mediated down-regulation of Bid and Bax in tumors occurs via hypoxia-inducible factor 1-dependent and-independent mechanisms and contributes to drug resistance 2004
15. Unruh A; Ressel A; Mohamed HG The hypoxia-inducible factor-1 alpha is a negative factor for tumor therapy 2003
16. Zaman K; Ryu H; Hall D Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and

ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21(waf1/cip1), and erythropoietin 1999

17. Wellmann S;Guschmann M;Griethe W Activation of the HIF pathway in childhood ALL, prognostic implications of VEGF 2004

18. Piret GP;Cosse JP;Ninane N Hypoxia protects HepG2 cells against etoposide-induced apoptosis via a HIF-1 independent pathway 2006

19. Richard DE;Berra E;Gothié E p42/p44 mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxiainducible factor1 alpha(HIF-1 alpha)and enhance the transcriptional activity of HIF-1 1999

20. Carmeliet P;Dor Y;Herbert JM Role of HIF-1 alpha in hypoxiamediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis[外文期刊] 1998

21. Kim JY;Ahn HJ;Ryu JH BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxie cell death induced by hypoxiainducible factor 1 alpha 2004

22. Bruick RK Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia 2000

23. Semenza GL Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology 2001

24. Watt FM Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and diferentiation 2002

25. Asc G;Xu X;Chu C Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma 2004

26. Pan Y;Oprysko PR;Asham AM p53 cannot be induced by hypoxia alone but responds to the hypoxic microenvironment 2004

27. Chen D;Li M;Luo J Direct interactions between HIF-1 and Mdm2 modulate p53 function 2003

28. Li Y;Zhou C;Calvert JW Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemiahypotension rat model 2005

29. Cursio R;Miele C;Filippa N Liver HIF-1 alpha induction precedes apoptosis following normothermic ischemia-reperfusion in rats 2008

30. Wang GL;Semenza GL Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia 1993

31. Semenza GL;Wang GL A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation 1992

32. Suzuki H;Tomida A;Tsuruo T Dephosphorylated hypoxia-inducible factor1 alpha as a mediator of p53-dependent apoptosis during hypoxia 2001

33. Lee MJ;Kim JY;Suk K Identification of the hypoxia-inducible factor 1 alpha-responsive HGTD-P dgene as af mediator in the dmitochondrial apoptotic pathway 2004

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201001025.aspx