

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.011

间歇性低压低氧预处理对大鼠放射性肝脏损伤的作用 及肝脏组织 TNF- α 、HIF-1 α 表达的影响*

袁芳¹ 徐丽^{1Δ} 夏红娟¹ 叶华¹ 美丽姑·买买提¹ 刘江伟^{2Δ}

(1 新疆军区总医院放疗科 新疆 乌鲁木齐 830000; 2 新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨间歇性低压低氧预处理对大鼠放射性肝脏损伤的保护作用及肝脏组织 TNF- α 、HIF-1 α 表达的影响。**方法:**将 24 只健康 SPF 级 SD 大鼠随机分为对照组(C)、照射组(R)、间歇性低压低氧预处理联合照射组(IHHP+R),于照射后 6 小时处死小鼠切取 2 块肝脏组织,采用 HE 染色观察肝脏的病理形态学变化,免疫组化检测肝脏 TNF- α 、HIF-1 α 的表达。**结果:**R 组大鼠肝脏切片镜下可见中央静脉充血,肝窦淤血,肝细胞肿大,出现片状嗜酸性变性;IHHP+R 组大鼠肝脏切片镜下可见中央静脉充血、肝窦淤血、肝细胞肿大程度均较 R 组减轻,未见嗜酸性变性。与 C 组相比,与 C 组相比,TNF- α 在 R 组表达明显增高($P<0.05$),IHHP+R 组 TNF- α 表达显著低于 R 组($P<0.05$)。C 组和 R 组 HIF-1 α 的表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 HIF-1 α 在 IHHP+R 组高表达,且显著高于 R 组($P<0.05$)。IHHP+R 组 TNF- α 、HIF-1 α 表达呈负相关($r=-0.745, p=0.034$)。**结论:**间歇性低压低氧处理可显著改善大鼠放射性肝脏损伤,可能与其提高 HIF-1 α 的表达,进而抑制 TNF- α 的表达,减轻炎症反应有关。

关键词:大鼠;间歇性低压低氧预处理;低氧诱导因子-1 α ;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R-33; R575 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)02-243-05

Protective Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia Preconditioning and Irradiation on Radiation Induced Liver Injury in Rats and TNF- α and HIF-1 α Expression in the Liver*

YUAN Fang¹, XU Li^{1Δ}, XIA Hong-juan¹, YE Hua¹, MEILIGU·Mai-maiti¹, LIU Jiang-we^{2Δ}

(1 Department of Radiotherapy, The General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Key Laboratory of the Special Environmental Medicine of Xinjiang, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the protective effect of intermittent hypobaric hypoxia preconditioning on radiation-induced liver injury and the expressions of TNF- α and HIF-1 α in liver tissue of rats. **Methods:** 24 healthy SPF SD rats were randomly divided into control group (C), irradiation group (R), intermittent hypobaric hypoxia preconditioning combined with irradiation group (IHHP+R), the rats were killed at 6 hours after irradiation, and the pathological changes of liver were observed by HE staining. The expression of TNF- α and HIF-1 α in liver were detected by immunohistochemistry. **Results:** HE staining of liver sections of rats in group R showed central venous congestion, liver sinus congestion, liver cell swelling, lamellar eosinophilic degeneration, rats group in HHP+R showed central venous congestion, liver sinus congestion, liver cell swelling degree were reduced compared with group R, no eosinophil like degeneration. Compared with group C, the expression of TNF- α in group R was significantly higher ($P<0.05$), and the expression of TNF- α in group IHHP+R was significantly lower than that in group R ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of HIF-1 α between group C and group R ($P>0.05$), but the expression of HIF-1 α in group IHHP+R was significantly higher than that in group R ($P<0.05$). There was a negative correlation between the expression of TNF- α and HIF-1 α in IHHP+R group ($r=-0.745, p=0.034$). **Conclusion:** Intermittent hypobaric hypoxia can significantly improve radiation-induced liver injury in rats, which may be related to enhance the expression of HIF-1 α , inhibit the expression of TNF- α , and reduce the inflammatory response.

Key words: SD rats; Intermittent hypobaric hypoxia preconditioning; TNF- α ; HIF-1 α

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R575 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)02-243-05

前言

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是由 α 和 β 亚基组成的异二聚体蛋白,细胞内氧浓度降低时 HIF-1 α

* 基金项目:兰州军区科研基金项目(C LZ15JB09)

作者简介:袁芳(1969-),女,硕士,主任医师,研究方向:肿瘤放射治疗及综合治疗,电话:0991-4992819, E-mail: zyyfmxj@163.com

Δ 通讯作者:徐丽, E-mail: 15899178126@163.com; 刘江伟, E-mail: ljw273273@163.com

(收稿日期:2017-09-27 接受日期:2017-10-23)

的水平和转录活性会升高,HIF-1 α 作为缺氧反应最关键的调节因子,常氧时降解途径主要通过泛素蛋白酶体,因而在体内表达较低,低氧时 HIF-1 α 被活化,激活其下游的靶基因,发生一系列对低氧的应激反应,因此被称作低氧调节总开关^[1]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)作为参与机体炎症反应及病理生理过程重要的炎症介质与肝细胞的炎症、坏死及病情进展密切相关^[2]。TNF- α 是 HIF-1 α 下游靶基因,在多种细胞因子的迅速释放造成的缺血再灌注损伤中所起的损伤作用也最强^[3]。本研究主要探讨了间歇性低压低氧预处理对大鼠肝脏 TNF- α 、HIF-1 α 表达的影响及其对放射性肝损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物来源及分组

SPF 级健康 SD 大鼠,全雄,180-220g,购自新疆医科大学实验动物中心,中心的生产许可证编号为 SCXK(新)2011-0004,使用许可证编号为 SCXK(新)2011-0003。按照随机数字表法随机分为:对照组(Control, C)、照射组(Radiation, R)、间歇性低压低氧预处理联合照射组(Intermittent hypobaric hypoxia preconditioning combined with irradiation, IHHP+R),每组 8 只,分笼饲养,标记编号,常规饲养一周后开始实验。

1.2 预处理方法及照射条件

低压低氧环境均在西北特殊环境人工实验舱内(新疆军区总医院)进行。模拟海拔高度 4000 m 的高原环境,预处理组大鼠进舱时间为 6 小时每天,进舱日期与照射日期一致,出舱后照射。照射条件:医科达直线加速器,照射总剂量 60Gy,单次剂量 2 Gy/f,周一至周五照射,周末休息,源皮距 100 cm,剂量率 600 cGy/min,照射部位:SD 大鼠右半肝照射,照射野 3 cm $\times$ 2 cm $\times$ 1.5 cm,照射时间为 6 周。

1.3 HE 染色

照射完成后 6 小时,3%戊巴比妥钠腹腔注射(0.1 mL / 100 g)麻醉,打开腹腔取 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm 大小照射野内的肝组织,10%的中性福尔马林溶液浸泡固定,经过石蜡包埋后 5 μ m 切片,HE 染色后观察大鼠肝脏病理形态学变化。

1.4 免疫组化

组织蜡块 5 μ m 连续切片,脱蜡及再水化:二甲苯、100%乙醇各 5 min,95%乙醇、90%乙醇、85%乙醇、80%乙醇各 2 min;PBS 洗两遍,过氧化氢溶液孵育 10 min,PBS 洗两遍;加蛋白修复液室温放置 10 min,PBS 洗一遍;加一抗,37 $^{\circ}$ C 1 h;PBS 洗 4 遍,加二抗,室温 10 min,PBS 洗 4 遍;加过氧化物酶室温 10 min,PBS 洗 4 遍;加显色剂,显色后 PBS 洗 4 遍;苏木精染液 40 s,盐酸溶液脱色,蒸馏水冲洗,80%乙醇、90%乙醇、95%乙醇 2 min,100%乙醇、二甲苯 4 min;树胶封片,镜检。

1.5 免疫组化结果判定标准

结果判定标准采用半定量分级法^[4],分别对镜下的阳性细胞百分比和染色强度进行评分。1 阳性着色细胞数:每张切片观察 5 个高倍镜视野,计数阳性细胞百分比,<5%为 0 分,5%-25%为 1 分,26%-50%为 2 分,51%-75%为 3 分,>75%为 4 分;2 阳性染色强度:无色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。两者所得分数乘积作为阳性等级:0 分为阴

性(-),1-4 分为弱阳性(+),5-8 分为阳性(++),9-12 分为强阳性(+++)。

1.6 统计学分析

各组数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,率的比较用 χ^2 检验,相关性分析用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肝脏 HE 染色结果的比较

正常大鼠肝脏 HE 染色镜下可见肝细胞大小正常,排列整齐,中央静脉、肝窦无充血(图 1a、图 1b);单纯照射组大鼠镜下可见肝组织中大部分肝窦扩张淤血,中央静脉扩张充血,肝细胞排列紊乱呈片状嗜酸样变性、脂肪样变性,脉管区可见纤维化改变(图 1c、图 1d);与单纯照射组比较,预处理联合照射组肝细胞肿大,中央静脉、肝窦淤血明显,但脂肪变性程度明显减轻,未见嗜酸样变性、纤维化改变(图 1e、图 1f)。目前还没有关于放射性肝损伤方面病理学及诊断分期的统一标准,本研究中病理分期结果参考文献^[5]作为判定依据,照射组与预处理联合照射组比较,除了肝窦及中央静脉扩张差异没有统计学意义之外,肝细胞排列紊乱、肝细胞嗜酸性变性和脂肪变性、中心静脉和肝窦淤血以及门脉区纤维化,两组均有差异(表 1)。

2.2 各组大鼠肝脏组织 TNF- α 、HIF-1 α 表达的比较

TNF- α 主要在细胞质中表达,HIF-1 α 主要在细胞核表达,TNF- α 、HIF-1 α 在 C 组正常大鼠肝脏组织切片中无表达(图

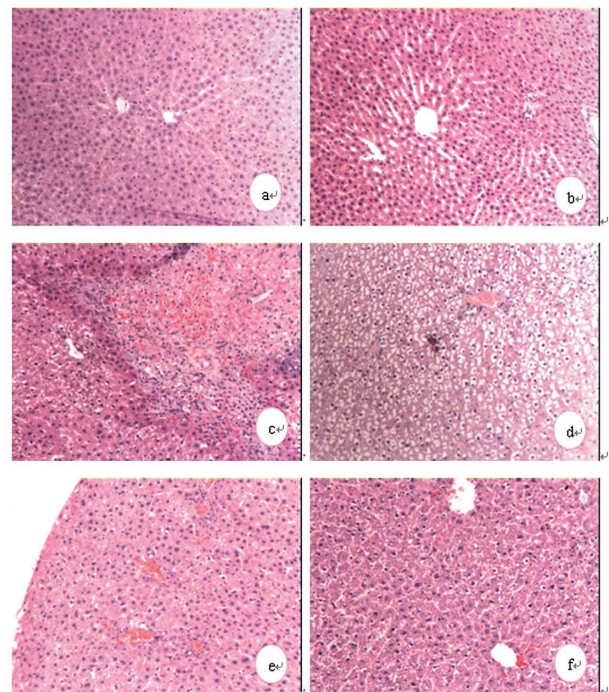


图 1 各组大鼠肝脏组织 HE 染色图片($\times 100$)

a & b 对照组大鼠肝脏 HE 染色图片,c & d 单纯照射组大鼠 HE 染色图片,e & f 预处理联合照射组大鼠 HE 染色图片

Fig.1 HE staining pictures of liver in rats of each group($\times 100$)

a & b HE staining pictures of liver of rats in control group, c & d HE staining pictures of rats in irradiation group, e & f intermittent hypobaric hypoxia preconditioning combined with irradiation group

表 1 各组大鼠 HE 染色的结果统计

Table 1 Pathological observation of HE staining in rats of each group

Index	C	R	IHHP+R
Liver cells arranged in disorder	—	2 ⁺	+
Eosinophilic degeneration of liver cells	—	2 ⁺	—
Liver cell steatosis	—	3 ⁺	+
Central venous dilatation	—	+#	+
Central venous congestion	±	2 ⁺	3 ⁺
Hepatic sinusoid dilatation	—	+#	+
Hepatic sinusoid congestion	±	2 ⁺	3 ⁺
Fibrosis of portal area	—	2 ⁺	—
score	0	0.938± 0.320	0.625± 0.582

Note: - negative; ± little (slightly); + mild (increase); 2⁺Moderate (increase); 3⁺Severe (increase);

0.5 point for each "+" and "-" "±" worth zero; P# R group compared with IHHP+R group, P>0.05.

2a、图 2c), 照射后二者高表达(图 2b、图 2d)。与 C 组相比, TNF- α 在 R 组表达明显增高(P<0.05), IHHP+R 组 TNF- α 表达显著低于 R 组(P<0.05)。C 组和 R 组 HIF-1 α 的表达比较差异无统计学意义(P>0.05), 但 HIF-1 α 在 IHHP+R 组高表达, 且显

著高于 R 组(P<0.05)。IHHP+R 组 TNF- α 、HIF-1 α 表达呈负相关 ($r=-0.745$, $p=0.034$), 提示间歇性低压低氧可能通过提高 HIF-1 α 的表达抑制 TNF- α 的表达(表 2)。

表 2 各组大鼠肝脏组织 TNF- α 、HIF-1 α 的表达比较Table 2 Comparison of the expressions of TNF- α , HIF-1 α among different groups

Groups	Number	-	+	++	+++	Positive expression rates(%)	P
TNF- α	C	8	7	1	-	-	12.5
	R	8	1	-	3	4	87.5 ^a
	IHHP+R	8	5	-	1	2	37.5 ^b
HIF-1 α	C	8	7	1	-	-	12.5
	R	8	7	1	-	-	12.5
	IHHP+R	8	2	-	2	4	75.0 ^b

Note: compared with group C, ^aP<0.05; compared with group R, ^bP<0.05.

3 讨论

静脉闭塞性疾病(Venous occlusive disease, VOD)是放射性肝损伤的病理表现,其特征是肝小叶中央充血,肝窦中心区坏死。病理变化是一个动态过程,最初涉及细胞功能障碍阶段,其次是放射性肝炎阶段,随后出现肝纤维化和肝硬化期^[6]。Yannam 等^[7]的研究中,肝脏经过照射后组织学检查显示肝中央静脉损伤、小静脉扩张最严重,高剂量照射后较大的中央静脉明显扩张。30-36Gy 照射后,中央静脉内侧轻度的纤维化,偶尔有内皮细胞肿大,40Gy 照射后,中央静脉内膜充血水肿,伴有窦性充血和纤维化。本研究中,大鼠照射后肝脏病理学变化主要表现为肝窦扩张淤血,中央静脉扩张充血,肝细胞排列紊乱呈片状嗜酸样变性、脂肪样变性,脉管区可见纤维化改变,经过低压低氧预处理后照射,大鼠肝脏病理形态改变减轻,中央静脉、肝窦扩张淤血没有明显改善,但肝细胞损伤较单纯照射组减

轻,根据其病理评分,预处理后评分降低,说明低压低氧可显著减轻放射性肝损伤。

目前研究显示 HIF-1 是介导细胞低氧反应最关键的核转录因子,HIF-1 表达的高低受组织缺氧程度的影响,组织缺氧时通过靶基因表达的上调来减轻缺氧造成的损伤^[8]。HIF-1 是专一受氧调节的功能亚基,决定 HIF-1 α 的活性^[9]。缺氧时,HIF-1 α mRNA 表达水平上调,HIF-1 α 活性及蛋白稳定性增加,复氧后 HIF-1 α 蛋白可迅速降解,细胞缺氧反应性的调节主要是 HIF-1 α 和调控区所含的其结合序列多种基因作用来完成^[10]。HIF-1 α 在器官缺血再灌注损伤过程中发挥着重要的保护作用。Guo 等^[11]的研究发现 HIF-1 α 在肝脏缺血-再灌注损伤过程中可以通过激活下游靶基因如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、血红素氧合酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)以及诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)等,调节

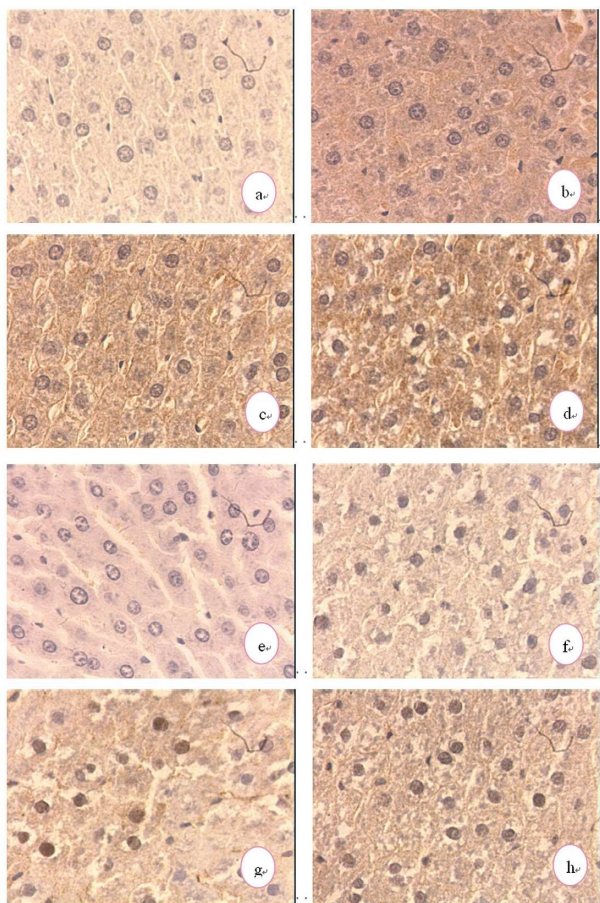


图2 免疫组化结果(× 400)

注:a TNF- α 阴性结果;b TNF- α 表达(+);c TNF- α 表达(++);d TNF- α 表达(+++);e HIF-1 α 阴性结果;f HIF-1 α 表达(+);g HIF-1 α 表达(++);h HIF-1 α 表达(+++);

Fig.2 Immunohistochemistry results(× 400)

Note: a TNF- α negative results; b TNF- α expression(+); c TNF- α expression(++); d TNF- α expression(+++); e HIF-1 α negative results; f HIF-1 α expression (+); g HIF-1 α expression (++) ; h HIF-1 α expression (+++);

红细胞和血管生成、能量代谢和细胞凋亡等多种生物学活性,减轻由于肝脏缺血造成的再灌注损伤,对缺血后肝脏微循环重建工作意义重大。庄卓男等^[12]的研究也表明 HIF-1 α 的表达对缺血再灌注的肝功能损伤起一定的保护作用。在低氧预适应大鼠自体肝移植中,HIF-1 α 通过适度调节早期生长反应因子-1 (Early Growth Response Fac,EGR-1) 生成来抵御组织产生的缺血灌注损伤和炎症损伤,加快移植后肝功能的恢复。EGR-1 是细胞增殖和分化重要的上游介质,与肿瘤细胞及血管内皮细胞增生机制相关,同时还可以促进 HIF-1 α 下游的靶基因表达,包括细胞间黏附分子-1 (Intercellular adhesion molecule-1,I-CAM-1)、血管细胞间黏附分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)、白介素-1 β (Interleukin-1 β ,IL-1 β) 和 TNF- α ,扩大炎症反应^[13]。Delpech 等^[14]的研究结果显示缺血损伤可以激活慢性 HIF-1 α 通路,利于血管新生及肾再生,从而减轻肾缺血再灌注损伤。肾缺血再灌注损伤程度与 HIF-1 α 表达有关,HIF-1 α 表达降低会增加缺血灌注过程产生的氧自由基,加重细胞损伤^[15]。肝脏缺血再灌注损伤过程中,kupffer 细

胞分泌的 TNF- α 与 IL-1 β 等因子介导的炎症反应发挥着关键的作用^[16]。

与 C 组相比,TNF- α 在 R 组表达明显增高($P<0.05$),I-HHP+R 组 TNF- α 表达显著低于 R 组 ($P<0.05$)。C 组和 R 组 HIF-1 α 的表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),但 HIF-1 α 在 I HHP+R 组高表达,且显著高于 R 组($P<0.05$)。IHHP+R 组 TNF- α 、HIF-1 α 表达呈负相关($r=-0.745$, $p=0.034$),提示间歇性低压低氧可能通过提高 HIF-1 α 的表达抑制 TNF- α 的表达(表 2)。

本研究结果显示,与 C 组相比,TNF- α 在 R 组表达明显增高,而 IHHP+R 组 TNF- α 表达显著低于 R 组,且 IHHP+R 组 HIF-1 α 与 R 组比较明显升高,TNF- α 、HIF-1 α 表达呈负相关,提示间歇性低压低氧可能通过提高 HIF-1 α 的表达抑制 TNF- α 的表达,从而对肝脏发挥保护作用。李珂等^[17]的研究表明 HIF-1 α 在缺血再灌注损伤防治中有积极的保护作用,应用去铁胺氧诱导 HIF-1 α 高表达可通过调节作用于靶基因,减少炎症细胞因子,降低 TNF- α 和 IL-1 的水平,从而减轻 TNF- α 仅和 IL-1 介导的缺血再灌注损伤。刘羿等^[18]关于盐酸戊乙奎醚预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的研究表明盐酸戊乙奎醚可增加 HIF-1 α 与内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase,eNOS) 的表达,使组织的氧自由基水平降低,线粒体能量供应得到改善,调控 NF- κ B 信号通路及 NF- κ B 定位,使其不能进入细胞核,NF- κ B 和 DNA 结合被抑制,P65 介导的相关基因表达明显减少,NF- κ B 活性受限,TNF- α 与 IL-1 β 表达降低,减轻肝脏缺血-再灌注引起的炎症损伤。NF- κ B 的转录激活是 TNF- α 激活 HIF 通路的前提,HIF-1 α 蛋白积聚,抑制 NF- κ B 阻止 TNF- α 诱导细胞中 HIF-1 α 蛋白水平增加^[19]。孙克彦等^[20]的研究提示 β -catenin 基因可调控肝脏缺血后 TNF- α 与 IL-1 β 等炎症细胞因子以及 HIF-1 α 的表达,如果缺失 β -catenin 基因,肝脏再灌注 6 小时以后,HIF-1 α mRNA 表达降低,TNF- α 与 IL-1 β mRNA 表达增高。也有研究显示 TNF- α 可诱导 HIF-1 α mRNA 的表达^[21]。Tang 等^[22]的结果表明 HIF-1 α 作用于 TNF- α 下游抑制血管扩张刺激磷蛋白(Vasodilator stimulated phosphoprotein,VASP),调节肺部急性炎症过程,这些分子在肺泡毛细血管屏障损伤中起重要作用。

综上所述,间歇性低压低氧处理可显著改善大鼠放射性肝脏损伤,可能与其提高 HIF-1 α 的表达,进而抑制 TNF- α 的表达,减轻炎症反应有关。

参考文献(References)

- [1] Taabazuing CY, Hangasky JA, Knapp MJ. Oxygen sensing strategies in mammals and bacteria[J]. J Inorg Biochem, 2014, 133: 63-72
- [2] Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304 (10): F1231-F1242
- [3] 吕孝东,刘根寿,吴浩荣,等. 急性胰腺炎大鼠氧自由基的变化与肺损伤的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15: 763
Lv Xiao-dong, Liu Gen-shou, Wu Hao-rong, et al. Relationship between changes of oxygen free radicals and lung injury in rats with acute pancreatitis [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2000, 15: 763
- [4] Cahall CF, Lilly JL, Hirschowitz EA, et al. A quantitative perspective

- on surface marker selection for the isolation of functional tumor cells [J]. Breast Cancer(Auckl), 2015, 9(1): 1-11
- [5] 曲雅静, 郑静晨, 黎功, 等. 放射性肝损伤的动物实验研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2009, 29(5): 486-489
Qu Ya-jing, Zheng Jing-chen, Li Gong, et al. Experimental study of biochemistry, CT images and pathologic changes in radiation induced liver injury[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2009, 29(5): 486-489
- [6] Kim L, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(7): e359
- [7] Yannam GR, Han B, Setoyama K, et al. A non-human primate model of human radiation-induced venoocclusive liver disease and hepatocyte injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(2): 404-411
- [8] 杨晓刚, 朱庆华, 常谨, 等. 缺氧诱导因子-1 α 在鼠肺缺血再灌注损伤中的表达与意义[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(6): 466-469
Yang Xiao-gang, Zhu Qing-hua, Chang Jin, et al. The Expression and Significance of Hypoxia Inducible Factor-1 α on Lung Ischemia/Reperfusion Injury in Rats [J]. Chinese Circulation Journal, 2012, 27(6): 466-469
- [9] 陶磊, 张国荣. 低压低氧预处理保护机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(11): 1020-1023
Tao Lei, Zhang Guo-rong. Research advances on the hypobaric hypoxia preconditioning [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2013, 34(11): 1020-1023
- [10] Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing proteinhydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression[J]. FASEB J, 2002, 16: 1151-1162
- [11] Guo Y, Feng L, Zhou Y, et al. Systematic review with meta-analysis: HIF-1 α attenuates liver ischemia-reperfusion injury [J]. Transplant Rev(Orlando), 2015, 29(3): 127-134
- [12] 庄卓男, 周瑞玲, 张培建, 等. 低氧预适应对自体肝移植大鼠肝细胞EGR-1表达的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(6): 499-502
Zhuang Zhuo-nan, Zhou Rui-ling, Zhang Pei-jian, et al. Effects of hypoxic preconditioning on EGR-1 expression of hepatocytes in a rat model undergoing liver autotransplantation [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2011, 26(6): 499-502
- [13] Nguyen HQ, Hoffman-Liebermann B, Liebermann DA. The zinc finger transcription factor Egr-1 is essential for and restricts differentiation along the macrophage lineage [J]. Cell, 1993, 72(2): 197-209
- [14] Delpech PO, Thuillier R, Le Pape S, et al. Effects of warm ischaemia combined with cold preservation on the hypoxia-inducible factor 1 α pathway in an experimental renal autotransplantation model [J]. Br J Surg, 2014, 101(13): 1739-1750
- [15] 王丽, 梅长林. 缺氧诱导因子 1 α 和氧自由基在肾缺血再灌注损伤中的表达[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22: 371-373
Wang Li, Mei Chang-lin. Expressive changes of hypoxia-inducible factor 1 α and oxygen free radicals in renal ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2006, 22: 371-373
- [16] Wang T, Zhou YT, Chen XN, et al. Putative role of ischemic postconditioning in a rat model of limb ischemia and reperfusion: involvement of hypoxia-inducible factor-1 α expression [J]. Braz J Med Biol Res, 2014, 47(9): 738-745
- [17] 李珂, 陈晚平, 薛焕洲, 等. 去铁胺对自体肝移植大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(9): 744-747
Li Ke, Chen Wan-ping, Xue Huan-zhou, et al. Deferoxamine pretreatment for hepatic ischemia reperfusion injury in liver auto-transplantation in rats [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2009, 24(9): 744-747
- [18] 刘羿, 张守华, 杜晓红, 等. 盐酸戊乙奎醚预处理对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(7): 684-687
Liu Yi, Zhang Shou-hua, Du Xiao-hong, et al. Effects of penhexylidine hydrochloride preconditioning on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2016, 32(7): 684-687
- [19] Remels AH, Gosker HR, Verhees KJ, et al. TNF- α -induced NF- κ B activation stimulates skeletal muscle glycolytic metabolism through activation of HIF-1 α [J]. Endocrinology, 2015, 156(5): 1770-1781
- [20] 孙克彦, 滕飞, 郭闻渊, 等. β -catenin基因在小鼠肝脏缺血再灌注损伤中的保护作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(10): 787-798
Sun Ke-yan, Teng Fei, Guo Wen-yuan, et al. Protective role of β -catenin gene in hepatic ischemia-reperfusion injury among mice and its mechanism [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2013, 29(10): 787-798
- [21] Tsapournioti S, Mylonis I, Hatziefthimiou A, et al. TNF- α induces expression of HIF-1 α mRNA and protein but inhibits hypoxic stimulation of HIF-1 transcriptional activity in airway smooth muscle cells[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(8): 1745-1753
- [22] Tang MJ, Tian YH, Li DL, et al. TNF- α Mediated Increase of HIF-1 α Inhibits VASP Expression, Which Reduces Alveolar-Capillary Barrier Function during Acute Lung Injury (ALI)[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102967

(上接第 400 页)

- [39] Çifter M, Saraç M. Maxillary mechanics with mini-implant anchorage evaluated with the finite element method [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 140: e233-e241
- [40] Mathur AK, Gupta V, Sarmah A, et al. Apical force distribution due to orthodontic forces: a finite element study[J]. J Contemp Dent Pract, 2011, 12(2): 104-108
- [41] 曾照斌. 几种因素对压低上颌第一磨牙生物力学性质影响的有限元分析[D]. 第四军医大学, 2008
Zeng Zhao-bin. The finite element analysis of the effect of several factors on biomechanics characters in intrusion of maxillary first molar treatment[D]. Fourth Military Medical University, 2008
- [42] 张月兰, 董莹丽, 闫利辉, 等. 微螺钉种植体支抗压低下颌伸长磨牙的疗效观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, (5): 652-654
Zhang Yue-lan, Dong Ying-li, Yan Li-hui, et al. Effectiveness of implant anchorage for maxillary over-erupted molars intrusion [J]. Journal of Zheng zhou University (Medical Science), 2013, (5): 652-654