

• 论 著 •

缺氧诱导因子-1 α 的表达在大鼠急性一氧化碳中毒迟发型脑病中的作用余倩¹, 邓楠¹, 朱木林¹, 沈流燕¹, 周莉¹, 李经伦^{2 Δ}

(1. 四川省泸州市人民医院神经内科 646000; 2. 西南医科大学附属医院神经内科, 四川泸州 646099)

摘要:目的 探讨缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在急性一氧化碳中毒迟发型脑病(DEACMP)中的作用。方法 90 只雄性 SD 大鼠随机分为 3 组: DEACMP 组, 空气组(AC 组)及空白对照组(BC 组)。采用腹腔注射 CO 法复制 DEACMP 大鼠模型, 选取中毒后第 1、3、7、14、21、28 天为 6 个时相点, 应用 Morris 水迷宫实验检测大鼠学习记忆能力, TUNEL 法检测大鼠海马区锥体细胞凋亡情况, 免疫组织化学染色法检测海马区 HIF-1 α 蛋白的表达情况。结果 DEACMP 组大鼠与 AC 组及 BC 组比较, 平均逃避潜伏期明显延长, 第 4 象限运动时间缩短, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DEACMP 组大鼠海马区神经元凋亡指数于中毒后第 3 天开始升高, 第 7 天时达到高峰, 各时间点凋亡指数明显高于 AC 组及 BC 组。HIF-1 α 在 DEACMP 组大鼠海马区的表达于中毒后第 1 天时升高, 第 3 天达到高峰, 第 28 天仍有表达, 而且各时间点表达均高于 AC 组及 BC 组($P < 0.05$)。结论 HIF-1 α 可通过诱导海马区神经元凋亡而参与 DEACMP 的发病。

关键词:急性一氧化碳中毒迟发型脑病; 细胞凋亡; 缺氧诱导因子 1 α

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)17-2455-04

The expression of hypoxia-inducible factor-1 α in hippocampus of rats
with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

YU Qian¹, DENG Nan¹, ZHU Mulin¹, SHEN Liuyan¹, ZHOU Li¹, LI Jinglun^{2 Δ}

(1. Department of Neurology, Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646099, China)

Abstract: Objective To observe the effect of hypoxia-inducible factor-1 alpha(HIF-1 α) in the pathogenesis of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning(DEACMP). Methods 90 male SD rats(250-320 g) were randomly divided into three groups: blank control group(BC group), air control group(AC group) and DEACMP group. The time points of 1st, 3rd, 7th, 14th, 21th and 28th day after acute carbon monoxide poisoning were set for measuring the changes. The rats in DEACMP group were injected in abdominal cavity with pure CO several times to establish DEACMP model, rats in AC group were injected with equal air in the same way, BC group was without any treatment. Morris water maze test was used to measure the learning ability and memory. The apoptosis of pyramidal neurons in hippocampal gyrus area was measured by TUNEL test. The expression of HIF-1 α in hippocampal area was measured by immunohistochemistry. Results The average escaped latency of rats in DEACMP group were increased after poisoning compared with rats in other two groups($P < 0.05$). The time during platform quadrant was shortened in CO group rats after poisoning($P < 0.05$). The apoptosis of pyramidal neurons in hippocampal gyrus was found increased since the 3rd day after the CO poisoning, and it was reached the peak at the 7th day, The apoptotic index in CO group was increased significantly compare with BC group and AC group ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α in hippocampal gyrus was found increased since the 1st day after the CO poisoning, reached the peak at the 3rd day, and it still had a high expression at 28th day. The expression in CO group was increased significantly compare with BC group and AC group($P < 0.05$). Conclusion HIF-1 α may play an important role in DEACMP by inducing the apoptosis of neurons in hippocampal gyrus area.

Key words: delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; cell apoptosis; hypoxia-inducible factor-1 α

一氧化碳(CO)是碳氢化合物不完全燃烧时产生的一种无色无味剧毒性气体。它是世界各地气体中毒的首要原因^[1]。13%~50%的患者在经过 2~60 d 临床表现基本正常的“假愈期”后出现神经系统后遗症, 通常表现为记忆力下降、认知功能障碍、震颤麻痹、步态异常、癫痫、情感偏激、幻觉等神经精神症状, 临床上称之为急性一氧化碳中毒迟发型脑病(DEACMP)^[2], 其起病隐匿, 临床表现多样且无特异性诊断方法。目前, 国内外对其发病机制的研究主要集中在缺氧缺血机制、脑血管损伤与脑循环障碍机制、NO/CO 信号转导机制、细胞凋亡机制、炎症和免疫损伤机制等几个方面^[3-5], 显然单一的机制并不能很好地解释 DEACMP 的发病, 其发病是由多种因素共同作用的结果。在所提出的机制中, 缺氧缺血机制被认为是诱

发 DEACMP 的始动因素, 而细胞凋亡及脱髓鞘改变则是导致其病理改变的关键因素。

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞适应低氧环境过程中调节基因表达和恢复内环境平衡的一种重要的转录调控因子, 它可激活并调控促红细胞生成素(EPO)、血管内皮生长因子(VEGF)、类胰岛素生长因子(IGF-1)、肿瘤抑制基因 P53 和 BNIP3 等靶基因的表达, 以改善能量代谢障碍, 恢复脑血流动力学, 促进或抑制细胞凋亡和诱导自噬激活等^[6-9]。HIF-1 α 已成为缺血缺氧性疾病研究中的热点, 但迄今为止, 国内外对其在 DEACMP 发病机制中的研究报道较少。故本研究拟通过建立 DEACMP 大鼠模型, 检测其海马组织中 HIF-1 α 蛋白的表达以及神经元凋亡情况, 初步探讨 HIF-1 α 在 DEACMP 发

病机制中的作用,以期 DEACMP 发病机制的阐明及治疗提供新的思路及理论依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与分组 健康雄性 SD 大鼠,体质量 250~320 g。行 Morris 水迷宫实验,筛选先天性认知功能障碍大鼠后随机分为 3 组:DEACMP 组、空气组(AC 组)及空白对照组(BC 组),每组 30 只,共 90 只大鼠。

1.2 试剂与仪器 CO 纯品气体(99.99%)购自西南化工研究院;一抗为兔抗鼠 HIF-1 α 多克隆抗体购自巴做得生物科技有限公司;二抗为快捷型酶标羊抗鼠/兔 IgG 聚合物购自福建迈新生物技术开发有限公司;TUNEL 检测试剂盒购自德国 Roche 公司;Morris 水迷宫分析跟踪系统购自成都泰盟公司。

1.3 方 法

1.3.1 模型制作 DEACMP 组采用改良式腹腔注射 CO 法复制 DEACMP 模型^[10],具体操作如下:首次注射 CO 纯品气体(99.99%)120 mL/kg 后,连续 3 次按首次剂量的 2/3 追加注射,间隔时间为 4 h。AC 组用相同方法注射等量空气,BC 组不做任何处理。选取中毒后第 1、3、7、14、21、28 天为 6 个时间点观察大鼠水迷宫实验情况、海马区病理改变、细胞凋亡及 HIF-1 α 的表达情况。

1.3.2 相关检测 采用 Morris 水迷宫实验记录大鼠平均逃避潜伏期及第 4 象限(平台所在象限)的游泳时间,检测大鼠的学习记忆能力^[11]。细胞凋亡采用 TUNEL 检测,然后计算各组大鼠不同时间点海马区凋亡指数。采用免疫组织化学 SABC 法检测各组大鼠海马区 HIF-1 α 蛋白的表达。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS17.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 SNK-*q* 检验,相关性分析采用 Pearson 直线相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Morris 水迷宫实验结果 中毒后 DEACMP 组出现平均逃避潜伏期延长,第 4 象限(平台所在象限)运动时间缩短。见表 1、2。

表 1 不同时间点 3 组大鼠平均逃避潜伏期比较($s, \bar{x} \pm s$)

时间	BC 组	AC 组	DEACMP 组	F	P
中毒前	10.64 \pm 3.19	10.99 \pm 3.69	10.93 \pm 4.66	0.008	0.992
中毒后					
第 7 天	9.46 \pm 1.47	10.74 \pm 3.72	12.37 \pm 4.48	0.599	0.568
第 14 天	9.94 \pm 1.60	9.93 \pm 3.60	21.30 \pm 4.63 $^{\Delta}$	13.936	0.001
第 21 天	9.71 \pm 2.27	11.73 \pm 3.94	20.52 \pm 5.02 $^{\Delta}$	8.378	0.007
第 28 天	8.81 \pm 2.06	10.35 \pm 3.32	20.81 \pm 4.98 $^{\Delta}$	12.495	0.002

注:与 BC 组比较,* $P < 0.05$;与 AC 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.2 细胞凋亡检测结果 经 TUNEL 染色后,阳性细胞(凋亡细胞)在显微镜下表现为细胞核有黄棕色颗粒或斑片。AC 组与 BC 组均只偶见凋亡细胞,两组比较凋亡指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。DEACMP 组中毒 3 d 开始出现凋亡细胞明显增多,7 d 时细胞凋亡达到高峰,28 d 仍可见凋亡细胞,而且各时间点与 BC 组和 AC 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

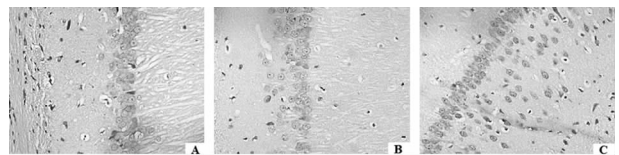
2.3 HIF-1 α 的表达情况 免疫组织化学切片中显示细胞核有明显的黄棕色颗粒或斑片为 HIF-1 α 蛋白阳性细胞。BC 组及 AC 组大鼠海马区 HIF-1 α 的表达较少,两组比较差异无统

计学意义($P > 0.05$);DEACMP 组在中毒 1 d 时即出现 HIF-1 α 表达的增加,3 d 时达到高峰,28 d 时仍有较高表达,且各时间点与 BC 组及 AC 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2、表 4。

表 2 不同时间点 3 组大鼠第 4 象限运动时间比较($s, \bar{x} \pm s$)

时间	BC 组	AC 组	DEACMP 组	F	P
中毒前	36.71 \pm 8.82	37.23 \pm 8.50	38.80 \pm 8.21	0.065	0.937
中毒后					
第 7 天	39.32 \pm 6.81	30.33 \pm 5.41	30.69 \pm 5.70	2.645	0.120
第 14 天	38.88 \pm 2.71	40.90 \pm 5.31	28.91 \pm 7.61 $^{\Delta}$	5.534	0.024
第 21 天	35.32 \pm 5.90	38.12 \pm 8.63	26.01 \pm 7.32 $^{\Delta}$	3.406	0.074
第 28 天	38.42 \pm 7.71	43.02 \pm 8.01	19.72 \pm 4.33 $^{\Delta}$	16.449	0.001

注:与 BC 组比较,* $P < 0.05$;与 AC 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。



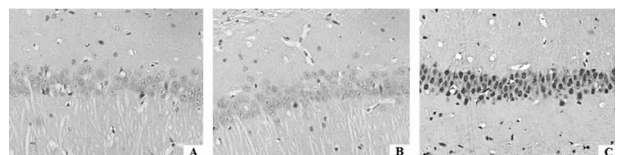
注:A 为 BC 组;B 为 AC 组;C 为 DEACMP 组。

图 1 DEACMP 组大鼠中毒 7 d 时各组的 海马回凋亡锥体细胞(400 \times)

表 3 不同时间点 3 组大鼠海马区锥体细胞凋亡指数比较($\%, \bar{x} \pm s$)

时间	BC 组	假手术组	DEACMP 组	F	P
第 1 天	1.76 \pm 0.75	1.84 \pm 0.71	3.98 \pm 0.88 $^{\Delta}$	11.579	0.002
第 3 天	1.26 \pm 0.31	1.81 \pm 0.69	7.28 \pm 1.38 $^{\Delta}$	51.254	<0.001
第 7 天	1.02 \pm 0.25	1.66 \pm 0.64	16.52 \pm 3.37 $^{\Delta}$	74.569	<0.001
第 14 天	1.93 \pm 0.51	1.60 \pm 0.65	13.28 \pm 4.53 $^{\Delta}$	24.411	<0.001
第 21 天	1.57 \pm 0.31	2.42 \pm 0.55	9.22 \pm 2.07 $^{\Delta}$	42.383	<0.001
第 28 天	2.03 \pm 0.51	1.68 \pm 0.51	6.00 \pm 1.46 $^{\Delta}$	26.947	<0.001

注:与 BC 组比较,* $P < 0.05$;与 AC 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。



注:A 为 BC 组;B 为 AC 组;C 为 DEACMP 组。

图 2 DEACMP 组大鼠中毒 3 d 时各组的 HIF-1 α 表达情况($\times 400$)

表 4 不同时间点 3 组大鼠海马区 HIF-1 α 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	BC 组	AC 组	DEACMP 组	F	P
第 1 天	2.03 \pm 0.10	2.10 \pm 0.10	4.04 \pm 1.27 $^{\Delta}$	9.132	0.006
第 3 天	2.11 \pm 0.17	2.12 \pm 0.19	7.39 \pm 2.87 $^{\Delta}$	12.890	0.002
第 7 天	2.12 \pm 0.17	2.18 \pm 0.21	6.69 \pm 1.69 $^{\Delta}$	27.177	<0.001
第 14 天	2.01 \pm 0.15	2.07 \pm 0.13	5.67 \pm 1.18 $^{\Delta}$	35.656	<0.001
第 21 天	2.09 \pm 0.15	1.98 \pm 0.15	4.40 \pm 2.37 $^{\Delta}$	3.839	0.058
第 28 天	2.00 \pm 0.17	1.94 \pm 0.14	4.10 \pm 1.14 $^{\Delta}$	13.161	0.002

注:与 BC 组比较,* $P < 0.05$;与 AC 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.4 HIF-1 α 与凋亡指数的相关性 经 Pearson 直线相关性分析, HIF-1 α 与凋亡指数呈正相关 ($r = 0.692, P < 0.001$), DEACMP 大鼠中 HIF-1 α 的高表达可能诱导海马区神经元发生凋亡。见图 3。

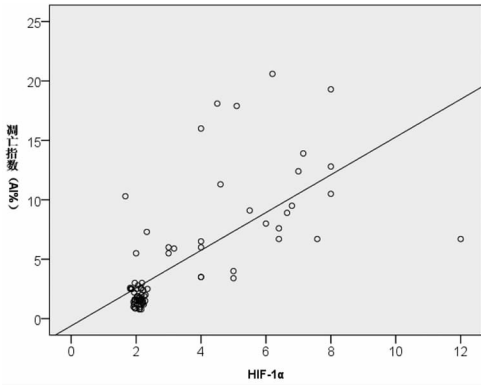


图 3 HIF-1 α 与凋亡指数的相关性分析散点图

3 讨论

HIF-1 α 是一种广泛存在于哺乳动物及人体内的核转录调节因子, 对于机体缺氧耐受具有至关重要的作用。在正常氧浓度下, 大鼠的脑、心、肾、肌肉等组织细胞中 HIF-1 α 表达很少, 而在低氧状态下 (O_2 的体积分数小于 1%), 各组织细胞的 HIF-1 α 表达均明显增加^[12-13]。有研究表明, HIF-1 α 在缺血缺氧性脑损伤中既有神经保护作用又有促进细胞凋亡的损害作用^[14], 其双重作用主要取决于缺氧的严重程度^[15-16]。轻中度缺氧时, 一方面, HIF-1 α 通过上调 VEGF、EPO 的表达, 促进血管再生及红细胞生成, 提高携氧能力, 改善微循环, 从而发挥脑保护作用; 另一方面, 可激活 PI-3K/AKT 信号途径, 抑制 Caspase-9、Caspase-3 激活表达, 从而抑制凋亡^[17]; 另外, HIF-1 α 可抑制缺氧诱导的 Bax 和 DP5 mRNA 等凋亡前体基因在脑组织中的上调, 扭转损伤刺激引起的 Bcl-2 抗凋亡基因转录的下调趋势, 从而抑制凋亡^[18]。但在严重和持续缺氧时, HIF-1 α 的过度表达也可能通过以下方面引起脑损伤: HIF-1 α 过表达可诱导 VEGF 及 EPO 过表达, 从而引起血管通透性的增加, 加重脑水肿^[19], 红细胞增多, 导致脑循环障碍; HIF-1 α 可诱导 IL-6、IL-8、iNOS、COX-2 等炎性介质的产生, 加重炎症反应^[20]; HIF-1 α 可直接活化 Caspase-9、Caspase-3 的表达, 激活 Caspase 级联反应, 启动凋亡信号, 促进细胞凋亡^[21]。此外, 还可促进 Bax、BNIP3 表达从而诱导神经元凋亡^[22]。

缺氧缺血机制被认为是诱发 DEACMP 的始动因素, 而 HIF-1 α 作为机体在缺氧状态下的一个重要调控因子, 其在 DEACMP 中的表达及调控作用值得关注。本研究采用免疫组织化学法, 定位并半定量分析了 HIF-1 α 在急性 CO 中毒后脑组织中的动态变化, 发现 BC 组及 AC 组各时间点 HIF-1 α 蛋白表达均较弱, 与相关文献报道的 HIF-1 α 在正常组织中较少表达的观点一致^[23]。DEACMP 组 HIF-1 α 表达在中毒后第 1 天开始明显升高, 在第 3 天达高峰, 然后逐渐降低, 至第 28 天时 HIF-1 α 表达量接近第 1 天水平, 而且各时间点的表达均高于 BC 组和 AC 组, 呈先迅速增高达高峰后又逐渐降低的动态变化趋势, 与文献报道的脑缺血模型中 HIF-1 α 表达变化情况基本类似^[24]。结合其表达高峰出现时间与 TUNEL 染色结果可推测: 中毒早期, HIF-1 α 可能通过促进血管再生、红细胞生成以及抑制促凋亡基因的表达而发挥脑保护作用。HIF-1 α 表达增加, 在中毒第 3 天时达到高峰, 一方面通过诱导 VEGF、

EPO 过表达及炎性介质的产生, 导致血管增生, 血管通透性增加和血液黏度升高, 引起的脑循环障碍加重了脑组织缺血缺氧和细胞水肿, 另一方面可促进 P53、Bax、BNIP3 等凋亡基因的表达, 激活凋亡信号转导途径, 促进细胞凋亡。经 Pearson 直线相关性分析, HIF-1 α 的表达与细胞凋亡指数呈正相关性, HIF-1 α 的高表达时间早于凋亡指数高峰时间, 出现这种情况的原因可能是由于细胞凋亡是个极其复杂的过程, 它涉及促凋亡分子、抑凋亡分子以及细胞因子间的相互作用, 需要能量, 要合成 RNA、蛋白质等。所以, 从凋亡的启动到出现典型的凋亡形态需数小时或数天不等。综上所述, 说明与缺血缺氧性脑血管病类似, CO 中毒后 HIF-1 α 可能通过早期的抗凋亡作用和后期的促凋亡作用参与 DEACMP 发病。HIF-1 α 究竟通过哪些信号途径参与了 DEACMP 发病还需通过进一步的实验来阐明。

目前, 由于对 DEACMP 发病机制了解有限, 临床上仍无治疗 DEACMP 的有效方法, 只能采取高压氧、清除氧自由基、改善脑循环等对症治疗。明确 HIF-1 α 在 DEACMP 中的作用及其信号转导通路, 将为以后临床靶向治疗的研究奠定基础。

参考文献

- [1] Henry TD, Lesser JR, Satran D. Myocardial fibrosis from severe carbon monoxide poisoning detected by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2008, 118(7):792-796.
- [2] Goldstein M. Carbon monoxide poisoning [J]. *J Emerg Nurs*, 2008, 34(6):538-542.
- [3] Hara S, Mukai T, Kurosaki K, et al. Role of nitric oxide system in hydroxyl radical Generation in rat striatum due to Carbon monoxide poisoning, as determined by microdialysis[J]. *Toxicology*, 2007, 239(1/2):136-143.
- [4] 王德军. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制研究进展[J]. *预防医学论坛*, 2007, 13(4):345-347.
- [5] Guan L, Wen T, Zhang Y, et al. Induction of heme oxygenase-1 with hemin attenuates hippocampal injury in rats after acute Carbon monoxide poisoning [J]. *Toxicology*, 2009, 262(2):146-152.
- [6] 邢英琦, 金立民, 杨弋, 等. 缺氧诱导因子(HIF-1)与卒中的关系研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(3):554-557.
- [7] Lee DW, Andersen JK. Role of HIF-1 in iron regulation; potential therapeutic strategy for neurodegenerative disorders[J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(8):883-893.
- [8] Semenza GL, Shimoda LA, Prabhakar NR. Regulation of gene expression by HIF-1 [J]. *Novartis Found Symp*, 2006, 272(1):2-8.
- [9] Baranova O, Miranda LF, Pichiule P, et al. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23):6320-6332.
- [10] 廖秋菊, 王晶, 秦俭, 等. 腹腔注射法制备一氧化碳中毒迟发性脑病大鼠模型[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(6):1033-1036.
- [11] 王俊亚, 张冬梅. Morris 水迷宫实验的测试方法介绍及注意事项[J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(21):3289-3290.
- [12] Chan SY, Loscalzo J. MicroRNA-210 A (下转第 2460 页)

- 2014,17(3):92-93.
- [2] Varney NR, Syrop C, Kubu CS, et al. Neuropsychologic dysfunction in women following leuprolide acetate induction of hypoestrogenism[J]. J Assist Reprod Genet, 1993, 10(1):53-57.
- [3] 洪丽, 赵燕民, 邓建中, 等. 急性一氧化碳中毒患者血浆溶血磷脂酸含量变化[J]. 郑州大学学报(医学版), 2007, 42(5):917-919.
- [4] 唐江伟, 姬春玲. 急性重度一氧化碳中毒合并肺栓塞 2 例报告[J]. 吉林医学, 2013, 34(34):7335-7336.
- [5] 刘骊. 加用低分子肝素钙降低急性一氧化碳中毒迟发性脑病发生率的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(10):949-950.
- [6] 马德堂, 孙士芳, 张惠菁, 等. 乌司他丁联合低分子肝素治疗急性重度一氧化碳中毒疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(19):39-41.
- [7] 李欣. 依达拉奉联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒后迟发脑病的临床研究[J]. 中国医药指南, 2014, 7(7):94-94.
- [8] 田文单, 刘巍. 血栓弹力图在心血管疾病中的应用价值[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(1):39-40.
- [9] Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors; determination of frequency and characteristics[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4):575-579.
- [10] 左艳, 娄世锋, 张颖, 等. 血栓弹力图在重度血小板减少者中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16):1931-1934.
- [11] 赵琳琳, 刘风华. 血栓弹力图对危重症患者临床合理用血的指导作用[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(4):273-275.
- [12] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. Transfus Apher Sci, 2009, 40(2):119-123.
- [13] 谭延国, 张岩, 王芳, 等. TEG 血栓弹力图同常规凝血试验的关系及 TEG 血小板图试验的临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1):81-85.
- [14] 朱巍, 赵丹丹, 沈焕, 等. 一氧化碳中毒合并下肢深静脉血栓形成 30 例临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(30):44.
- [15] Fuchs RJ, Levin J, Tadel M, et al. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2007, 13(5):752-756.
- [16] Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis[J]. Anesth Analg, 2010, 110(2):354-364.
- [17] Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography[J]. Med Oncol, 2009, 26(3):358-364.
- [18] 蔡毅, 崔华, 范利, 等. 血栓弹力图研究进展概况[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(11):1217-1218.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-03-25)

(上接第 2457 页)

- unique and pleiotropic hypoxamir[J]. Cell Cycle, 2010, 9(6):1072-1083.
- [13] Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α [J]. Cell Death Differ, 2008, 15(4):621-627.
- [14] Kumral A, Genc S, Ozer E, et al. Erythropoietin down regulates bax and DP5 pro-apoptotic gene expression in neonatal hypoxia ischemia brain injury[J]. Biol Neonate, 2006, 89(3):205-210.
- [15] 原相丽. 人重组促红细胞生成素对大鼠脑缺血再灌注神经元凋亡、BCL-2 和 BAX 表达的影响[D]. 新乡:新乡医学院, 2005.
- [16] 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 α [J]. Exp Med, 2004, 199(1):113-124.
- [17] Lee MJ, Kim JY, Suk KH, et al. Identification of the hypoxia-inducible factor 1 α -responsive HGTD-P gene as a mediator in the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(9):3918-3927.
- [18] Hammond EM, Giaccia AJ. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(3):718-725.
- [19] Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic p3 protein is induced by hypoxia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(16):9082-9087.
- [20] Van Hoecke M, Prigent-Tessier AS, Garnier PE, et al. Evidence of HIF-1 functional binding activity to Caspase-3 promoter after photo thrombotic cerebral ischemia[J]. Mol Cell Neurosci, 2007, 34(1):40-47.
- [21] Chen CH, Hu Q, Yan JH, et al. Multiple effects of 2ME2 and D609 on the cortical expression of HIF-1 α and apoptotic genes in a middle cerebral artery occlusion-induced focal ischemia rat model[J]. J Neurochem, 2007, 102(6):1831-1841.
- [22] Baranova O, Miranda LF, Pichiule P, et al. Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 α increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci, 2007, 27(23):6320-6332.
- [23] 吴海琴, 王虎清, 郭荷娜, 等. 不同月龄大鼠海马组织中 HIF-1 α 表达规律的探讨[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(1):37-39.
- [24] Stowe AM, Plautz EJ, Nguyen P, et al. Neuronal HIF-1 α protein and VEGFR-2 immunoreactivity in functionally related motor areas following a focal M1 infarct[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(3):612-620.

(收稿日期:2016-01-16 修回日期:2016-03-25)