

理状态下各种类型的心律失常,因此,针对 miRNA 在心律失常中的作用研究必将为心律失常的基因调控和治疗提供更多途径。

参考文献

- [1] Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 11-18.
 - [2] Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 347-355.
 - [3] Liu H, Chen GX, Liang MY, et al. Atrial fibrillation alters the microRNA expression profiles of the left atria of patients with mitral stenosis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 10.
 - [4] Cooley N, Cowley MJ, Lin RC, et al. Influence of atrial fibrillation on microRNA expression profiles in left and right atria from patients with valvular heart disease[J]. *Physiol Genomics*, 2012, 44(3): 211-219.
 - [5] Kim GH. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias[J]. *Transl Res*, 2013, 161(5): 381-392.
 - [6] Xiao J, Liang D, Zhang Y, et al. MicroRNA expression signature in atrial fibrillation with mitral stenosis[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(11): 655-664.
 - [7] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D152-157.
 - [8] Yang B, Lin H, Xiao J, et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 486-491.
 - [9] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2[J]. *Cell*, 2007, 129(2): 303-317.
 - [10] Terentyev D, Belevych AE, Terentyeva R, et al. miR-1 overexpression enhances Ca²⁺ release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting PP2A regulatory subunit B56 α and causing CaMKII-dependent hyperphosphorylation of RyR2[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 514-521.
 - [11] Matkovich SJ, Wang W, Tu Y, et al. MicroRNA-133a pro-
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.042

tecs against myocardial fibrosis and modulates electrical repolarization without affecting hypertrophy in pressure-overloaded adult hearts[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 166-175.

- [12] Shan H, Zhang Y, Lu Y, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodeling in canines[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3): 465-472.
- [13] Xu GJ, Gan TY, Tang BP, et al. Changes in microRNAs expression are involved in age-related atrial structural remodeling and atrial fibrillation[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(8): 1458-1463.
- [14] Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Bocchi EA. The emerging role of miR-208a in the heart[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(1): 8-12.
- [15] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2378-2387.
- [16] Adam O, Löhfelme B, Thum T, et al. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(5): 278.
- [17] Cardin S, Guasch E, Luo X, et al. Role for MicroRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(5): 1027-1035.
- [18] Danielson LS, Park DS, Rotllan N, et al. Cardiovascular dysregulation of miR-17-92 causes a lethal hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenesis[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1460-1467.
- [19] Blanco RR, Austin H, Vest RN 3rd, et al. Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(9): 717-723.
- [20] Konstantinos S, Stefanie D. Vascular microRNAs: from disease mechanisms to therapeutic targets[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 3-4.

(收稿日期:2014-10-14 修回日期:2014-12-23)

肝纤维化的细胞和分子机制

过 忆^{1,2}综述,薛博瑜¹△审校

(1. 南京中医药大学第一临床医学院内科教研室,南京 210023; 2. 江苏省无锡市中医医院消化科 214071)

【关键词】 肝硬化;自噬;细胞和分子;表观调控;凋亡;衰老

【中图分类号】 R575.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)09-1272-04

肝纤维化(hapotic fibrosis)是与慢性肝脏损伤相关的肝脏瘢痕修复反应,是多种慢性肝病进展至肝硬化的中间过程,其机制是持续性的肝实质细胞的损伤和(或)炎症,其特征是富含

I型和Ⅲ型胶原蛋白的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解失衡^[1]。持续性的肝实质细胞损伤和(或)炎症最终导致部分患者肝硬化(hapotic cirrhosis)。在欧洲,酒

精性肝硬化最多见,约占全部肝硬化的 50%~90%,在中国约 80%的肝硬化与乙肝病毒感染有关^[2]。肝脏成肌纤维细胞(hepatic myofibroblasts)参与了肝纤维化的病理过程,其主要来源于肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)和门静脉成纤维细胞(portal fibroblasts)。肝纤维化形成过程受复杂的信号分子网络调控。近年来,研究发现自噬与表观调控也参与了肝纤维化过程。通过清除肝成肌纤维细胞,终止纤维形成过程中的信号通路,可以控制慢性肝脏损伤,从而实现肝纤维化的逆转。

1 肝成肌纤维细胞的异源性

肝脏慢性疾病中 ECM 的过度累积是由于肝成肌纤维细胞迁移到受损伤的部位,而肝成肌纤维细胞来源并非单一。很多研究证实 HSC 是肝纤维化细胞的主要来源,而门静脉来源的成纤维细胞在胆汁淤积肝脏疾病造成的纤维化中起重要作用,来源于循环和骨髓的成纤维细胞所占比例较小。肝纤维化细胞是否来源于上皮是有争议的。

1.1 HSC HSC 是肝纤维化过程中 ECM 的主要来源,也是最早被确认的与肝纤维化形成相关的细胞亚群。HSC 富含维生素 A,定位于肝上皮细胞和肝细胞间的窦周间隙。在生理状态下,HSC 不活跃,处于相对静息状态。在急性和慢性肝损伤时,受到一系列自分泌和旁分泌纤维形成信号的刺激,静息的肝形状细胞向肝成肌纤维细胞方向分化,其特征是 α -平滑肌肌动蛋白表达增加伴随细胞内类维生素 A 和脂质小滴减少,同时促进脂质形成的因子表达降低,纤维形成和趋化、细胞迁移相关受体表达增加^[3]。

1.2 门静脉来源的成纤维细胞 门静脉成纤维细胞在胆汁淤积肝脏疾病造成的纤维化中起突出的作用。在肝损伤状态下,门脉来源的成纤维细胞激活,向成肌纤维细胞分化^[4]。HSC 和门静脉来源的成纤维细胞激活后,表达一些共同的成肌纤维细胞标志,同时各表达一些特异的标志。激活的 HSC 特异性表达 desmin、reelin、蛋白酶 P100、细胞球蛋白(cytoglobin)、 $\alpha 2$ macroglobin 和 synaptophysin;而门静脉来源的成肌纤维细胞特异性表达 IL6、Fibulin-2、Thy-1、elastin 和 cofillin。在生物学功能上,两类细胞表现出相似的纤维形成的性质,例外的是门脉来源的成肌纤维细胞增殖能力和耐受凋亡的能力更强^[5]。

1.3 骨髓来源的成肌纤维细胞 在接收骨髓移植的女性患者体内(骨髓来源于男性)检测到 Y 染色体阳性的成肌纤维细胞,这证明成肌纤维细胞能来源于骨髓干细胞。但是这种来源的成肌纤维细胞数量非常有限^[6]。

1.4 上皮细胞经转化形成成肌纤维细胞 体外培养的干细胞和胆管上皮细胞,暴露于转化生长因子- β (TGF- β)后,可被诱导表达星状细胞特有的标志 FSP-1。然而,体内实验尚未证实此种发现。因此,体内成肌纤维细胞能否来源于上皮细胞尚存争议^[7]。

2 肝成肌纤维细胞获得和保持纤维形成性质的机制

肝实质细胞的损伤和炎性反应,产生一系列转录因子,通过激活 Hedgehog 和 Wnt 通路,使静息状态下的 HSC 发生活化^[8]。同时,ECM 通过整合素介导的通路促进该过程。整合素在肝纤维化中的作用主要是作为“桥梁”介导细胞与 ECM 之间的相互作用,经 Ras 途径激活 MAPK 调节 HSC 的增殖、收缩、黏附及迁移^[9]。其他参与肝纤维化的信号通路包括 TGF- β -Smad 信号通路、Rho-ROCK 信号通路、PDGF 信号通路、核转录因子 KappaB(NF- κ B)信号通路、JAK-STAT 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等^[8]。各种细胞信号转导途径并非互

不相干、各自独立,而是相互影响、纵横交错(crosstalk)。有的信号分子是多条信号途径所共用的信号分子,有的信号途径可以抑制或者激活其他信号途径的信息传导过程,从而构成一个复杂的细胞信号转导通路网络,共同介导肝纤维化的漫长病理过程。近年来,人们对肝成肌纤维细胞活化和表型保持的调节机制有了更深的理解,主要包括自噬、表观调控等在肝纤维化过程中发挥重要作用。

2.1 自噬参与对肝纤维化过程的调节 在 HSC 活化过程中,脂质小滴的丢失是其重要的形态学特征。自噬参与了脂质小滴的“消化”过程,从而为 HSC 活化提供能量。最近,2 个研究小组独立报道了用药理或者遗传学的方法抑制自噬可以减慢星状细胞活化过程,下调星状细胞的成肌纤维细胞特性^[10-11]。这些研究提示抑制 HSC 自噬是理想的抗纤维化靶点。然而,有研究提示自噬的作用是双向的,在其他类型的细胞,例如肝细胞,自噬可以通过保护肝细胞免于凋亡和增加 Kupffer 细胞的抗炎作用从而降低纤维形成信号^[12]。因此,关于自噬对肝纤维化过程的调节需要进一步的研究。

2.2 肝纤维化过程的表观调控 多种表观机制参与了肝纤维化的调控,包括 microRNAs、DNA 甲基化,以及组蛋白乙酰化。

2.2.1 microRNAs microRNAs(miRNA)是一种小的、类似于 siRNA 的分子,由高等真核生物基因组编码,miRNA 通过和靶基因 mRNA 碱基配对引导沉默复合体(RISC)降解 mRNA 或阻碍其翻译。成熟的 miRNA 结合到与其互补的 mRNA 的位点通过碱基配对调控基因表达。HSC 中表达大量的 miRNA,并与纤维化形成过程紧密相关。其中,miR-29、miR-19b、miR-221/222、miR-21 在肝纤维化过程中的作用得到阐明。miR-29 是多种 ECM 蛋白包括胶原蛋白的生理性抑制分子^[13]。在肝纤维化动物模型及肝纤维化患者体内,miR-19 b 表达量显著降低。在体外培养的 HSC 中,miR-29 被 TGF- β 和脂肪酶(LPS)下调。miR-19b 作为 TGF- β 通路的抑制分子,在肝纤维化的动物模型和患者体内表达下降,而在星状细胞中过表达 miR-19b 可以阻断 HSC 活化^[14]。miR-221/222 在肝纤维化的动物模型和患者体内表达增加,并且在 HSC 激活过程中证明其表达也是增加的^[15]。miR-21 在不同的组织纤维形成过程中普遍表达上调,采用 miR-21 拮抗剂(antagomir)可显著抑制 HSCs 中的纤维形成活动。进一步的分析表明,miR-21 上调促进了 HSC 活化潜在的重要 TGF- β 信号通路^[16]。

2.2.2 DNA 甲基化和组蛋白修饰 基因的 DNA 甲基化有利于 HSC 静息状态的保持。在 HSC 活化过程中,HSC 表达 DNA 甲基结合蛋白 MeCP2,从而促进抗纤维化基因如 I κ B α 或 PPAR γ 的沉默,并且能够增加组蛋白甲基转移酶的表达,从而导致胶原蛋白转录增加^[17]。有意思的是,遗传性的表观改变可以调节后代的纤维化易感性。最近的研究显示来自于肝纤维化历史父代的大鼠相比于来自携带相同基因的无肝纤维化历史的大鼠更易于发生肝纤维化^[18]。

3 纤维化过程逆转或衰退的机制

3.1 HSC 凋亡 暴露于 CC14 的大鼠造模形成肝纤维化,跟踪观察 8 周发现在恢复期与基质金属蛋白酶抑制因子 1(TIMP-1)表达降低及活化的 HSC 凋亡增加有关^[19]。另有研究发现,在活化的 HSC 中,NF- κ B 是上调抗凋亡基因重要的转录因子,抑制 NF- κ B 信号可以增加活化的 HSC 凋亡,促进肝纤维化的恢复^[20]。此外,有研究表明增强 HSC 的内质网应激(endoplasmic reticulum stress),可以促使 HSC 凋亡。

3.2 HSC 衰老 当活化的 HSC 衰老时,它们可以停止增殖,ECM 降解酶表达增加,同时,ECM 胶原蛋白的表达下调。更重要的是,衰老的 HSC 细胞可以被自然杀伤(NK)细胞杀死和清除^[21]。此外,有研究表明 IL-22 能够诱导 HSC 衰老,从而起到保护肝损伤的作用^[22]。

3.3 活化的 HSC 逆转为静息状态 最近的体外研究证实,肝纤维化后活化的 HSC 在体外可被诱导形成静息状态的细胞。然而,这些细胞并不具备静息细胞的所有特征,因此,是一种活化细胞和静息细胞的中间状态,这种细胞在接收到肝损伤刺激信号后更容易重新活化。这些研究进一步证实了肝纤维化早期过程是可以被逆转的^[23]。另外,有研究表明人类 RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBP)能促进 HSC 活化,而沉默该蛋白后可以减轻肝纤维化损伤^[24]。此外,Evans 等研究发现星形细胞存在高水平的维生素 D 受体(VDR)为肝纤维化一种可能的关闭开关,他们发现一种名为卡泊三醇(calcipotriol)的合成维生素 D,可导致小鼠肝细胞中支配纤维病变反应的开关失活。由于卡泊三醇早已获得食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于银屑病治疗,新研究为人类纤维化疾病提供了一种潜在的新疗法^[25]。

肝纤维化发病机制的研究取得了很大进展。目前,明确 HSC 的活化和门脉来源的成纤维细胞的活化是肝纤维化的主要始动环节,慢性肝病进展至肝纤维化是一个有多种细胞、多种细胞信号分子参与的复杂的全身性病理过程。随着研究的不断深入,多种细胞信号通路、自噬,以及表观调控在肝纤维化中的作用被逐渐阐明。针对肝纤维化细胞及分子机制的研究,为肝纤维化防治研究提供了非常多潜在的治疗靶点。希望这些发现能早日转化为临床应用。

参考文献

- [1] Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(8): 425-436.
- [2] Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(3): 311-335.
- [3] Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1887-1901.
- [4] Bosselut N, Housset C, Marcelo P, et al. Distinct proteomic features of two fibrogenic liver cell populations: hepatic stellate cells and portal myofibroblasts[J]. *Proteomics*, 2010, 10(5): 1017-1028.
- [5] Tuchweber B, Desmouliere A, Bochaton-Piallat ML, et al. Proliferation and phenotypic modulation of portal fibroblasts in the early stages of cholestatic fibrosis in the rat[J]. *Lab Invest*, 1996, 74(1): 265-278.
- [6] Forbes SJ, Russo FP, Rey V, et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 955-963.
- [7] Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23337-23347.
- [8] Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, et al. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets[J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 605-628.
- [9] Omenetti A, Choi S, Michelotti G, et al. Hedgehog signaling in the liver[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 366-373.
- [10] Hernandez-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938-946.
- [11] Thoen LF, Guimaraes EL, Dolle L, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1353-1360.
- [12] Amir M, Zhao E, Fontana L, et al. Inhibition of hepatocyte autophagy increases tumor necrosis factor-dependent liver injury by promoting caspase-8 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(7): 878-887.
- [13] Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 209-218.
- [14] Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 300-310.
- [15] Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, et al. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis[J]. *Gut*, 2012, 61(11): 1600-1609.
- [16] Zhang Z, Zha Y, Hu W, et al. The autoregulatory feedback loop of microRNA-21/programmed cell death protein 4/activation protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a driving force for hepatic fibrosis development[J]. *J Biol Chem*, 2013, 27(52): 37082-37093.
- [17] Tsukamoto H, Zhu NL, Asahina K, et al. Epigenetic cell fate regulation of hepatic stellate cells[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(7): 675-682.
- [18] Zeybel M, Hardy T, Wong YK, et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response[J]. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1369-1377.
- [19] Iredale J, Benyon R, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(3): 538-549.
- [20] Oakley F, Teoh V, Ching-A-Sue G, et al. Angiotensin II activates I kappaB kinase phosphorylation of RelA at Ser 536 to promote myofibroblast survival and liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2334-2344.
- [21] Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis[J]. *Cell*, 2008, 134(4): 657-667.
- [22] Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1150-1159.
- [23] Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, et al. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 1073-1083.
- [24] Woodhoo A, Iruarizaga-Lejarreta M, Beraza N, et al. Hu-

man antigen R contributes to hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5):1870-1882.

ceptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J]. *Cell*, 2013, 153(3):601-613.

[25] Ding N, Yu RT, Subramaniam N, et al. A vitamin D re-

(收稿日期:2014-10-16 修回日期:2014-12-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.043

HIF-1 α 对 TBI 后继发性脑损伤影响的研究进展

新春杰¹综述, 张建宁²审校

(1. 天津市北辰医院神经外科 300400; 2. 天津医科大学总医院神经外科 300052)

[关键词] 脑损伤; 血脑屏障; 缺血性脑损伤; 低氧诱导因子

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)09-1275-02

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)为神经外科的常见、多发病,是外伤患者致残和死亡的主要原因^[1]。包括创伤部位的原发性脑损伤和创伤后的继发性脑损伤。TBI发生后数天至数月内,继发脑损伤仍在持续进行,并且细胞水平继发性的脑损伤可导致不可逆的神经功能性损害。精细病理学研究证实,伤后脑毛细血管痉挛狭窄、管腔塌陷、血栓形成、血管断裂,24 h 达损伤高峰,使血脑屏障破坏,出现明显的脑供血不足,导致继发性脑损害^[2]。脑组织缺血、缺氧是继发性脑损伤与缺血性脑损伤的共同病理生理基础。

低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)是低氧条件下存在于人及哺乳动物的一种转录因子,可由组织中分子氧水平的变化诱导,能激活多数缺氧反应性基因表达,是人和哺乳动物于低氧条件下维持内环境平衡的关键物质。近几年,许多的研究表明,HIF-1 α 在脑的缺氧、缺血损伤中起到脑保护作用。然而,低氧诱导因子在 TBI 中的作用,却鲜有阐述。鉴于 TBI 后继发性脑损伤与缺血性脑损伤有着相似的病理生理基础,国内外学者借鉴 HIF-1 在缺氧、缺血性脑损伤中的脑保护作用,致力于寻找一种新途径来治疗 TBI 和促进脑功能恢复。本文就此相关研究进展进行综述。

1 HIF-1 的结构及功能

1.1 HIF-1 α 的分子结构 HIF-1 是由 Semenza 在研究低氧诱导红细胞生成素(erythropoietin, EPO)基因的表达时发现的。HIF-1 是基因转录核调节因子,也是低氧适应与病理反应中的特异中介因子。多数低氧反应基因,例如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase, HO-1)、内皮素-1(endothelin, ET-1)的基因表达调控区都有 HIF-1 结合位点^[3]。HIF-1 编码基因定位于染色体 14q21-24,编码 826 个氨基酸,其氨基酸序列中含有碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)与 PER-ARNT-SIM(PAS)结构域,两者与 DNA 连接,为形成异源二聚体必需的结构^[4]。HIF-1 是一个异二聚体复合物,由 HIF-1 α 与 HIF-1 β 2 个亚基构成,2 个亚基都是 bHLH-PAS 蛋白,属于包含 bHLH 与 PER-ARNT-SIM 同源结构域的转录因子家族。HIF-1 β (ANRT)是结构亚基,在细胞核内持续表达,不受氧体积分数影响;HIF-1 α 是功能亚基,在细胞质与细胞核内表达,它的 mRNA 呈组成性表达,但蛋白表达不呈组成性表达,是受氧体积分数影响的,因此 HIF-1 的活性主要由 HIF-1 α 活性所决定^[5]。在正常氧体积分数下,细胞内的 HIF-1 α 水平极低。

但是,当细胞处于低氧状态时,HIF-1 α 稳定性逐渐增高、积累,然后进入胞核,与 HIF-1 β 结合形成 HIF-1, HIF-1 和它的靶基因内启动子或增强子中的缺氧反应原件(HRE)内的核心序列 5'-RCGTG-3'结合,从而激活下游基因的表达,发生一系列针对缺氧的适应性反应。

1.2 HIF-1 α 在神经系统的主要功能 HIF-1 α 是神经系统发育必要的生理条件。HIF-1 缺失的胚胎干细胞无法增殖,完全缺失 HIF-1 α 的鼠胚胎发育停止或迟缓,于 E10.5 或 E11 死亡,表现为神经管的缺陷与头侧细胞大量死亡^[6]。神经元特异 HIF-1 α 缺失的小鼠出现脑发育缺陷,并合并有神经元数量减少和空间记忆受影响^[7]。Milosevic 等^[8]通过敲除小鼠脑 NSCs 的 HIF-1 α 基因研究,发现该基因敲除鼠神经元存活及分化均受损。它对脑组织损伤的保护作用主要表现在:(1) HIF-1 α 促进其下游靶基因的表达,刺激血管新生、塑形和改建,促进缺血区脑血管形成和血管扩张,改善脑血流量^[9];(2) HIF-1 α 可以提高磷酸果糖激酶-1、葡萄糖转运酶-1、醛缩酶、乳酸脱氢酶水平,促进葡萄糖转移、利用及酵解,为神经元提供能量;(3) EPO 是 HIF-1 α 的靶基因之一,它可抑制 NMDA 受体介导的神经毒性,同时抑制脑缺血、缺氧时的兴奋性氨基酸释放;EPO 还可激活 Jak2 活化核转录因子 KappaB(NF- κ B),诱导其神经保护基因表达^[10];(4) HIF-1 α 下调促凋亡因子表达从而阻断缺血性脑损伤后的细胞凋亡^[11]。

2 TBI 后 HIF-1 α 的表达变化

低氧诱导因子在 TBI 中的作用,现代研究对此了解不多。税林等^[12]探讨大鼠脑干损伤后脑组织 HIF-1 α 的表达特点时发现,HIF-1 α 在损伤后 3 h 阳性表达增加,24 h 达到高峰(与正常对照组及假损伤组比较差异有统计学意义),7 d 降至正常(与正常对照组及假损伤组比较差异无统计学意义)。刘垚焱等^[13]研究发现脑外伤后与损伤临近区域的 HIF-1 α 表达变化规律为:12 h 时增多,72 h 时达到高峰,1 周表达下降,至 2 周时恢复正常。说明脑外伤后非损伤区域也有缺血、缺氧的改变,可能与脑外伤后的脑萎缩有相关性。李建华等^[14]发现 HIF-1 α 蛋白在脑损伤后 3 h 表达显著增高,且一直呈高表达态势,直到损伤后期才逐渐下降。Huang 等^[15]发现 TBI 后转化生长因子 β (TGF- β)和 HIF-1 α 的表达明显增高,且分别于 3 d 和 12 h 检测到 TGF- β 和 HIF-1 α 的 mRNA 表达增加。

3 HIF-1 α 对 TBI 后继发性颅脑损伤的双重影响

3.1 HIF-1 α 对 TBI 后继发性颅脑损伤可能的保护作用 于