

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.046

缺氧诱导肺损伤的病理机制研究进展*

陈茜 柴程芝 寇俊萍 余伯阳[△]

(中国药科大学中药复方研究室 江苏 南京 211198)

摘要:大量研究表明,缺氧造成的肺部代谢功能障碍能够诱导肺组织损伤,最终导致慢性阻塞性肺炎、肺动脉高压等呼吸系统疾病。缺氧引起的氧化应激反应及炎症反应是诱导肺损伤的关键环节,而这些反应与缺氧后激活的活性氧自由基、一氧化氮合酶、细胞因子及 NF- κ B 通路等都有密切联系。国内外学者在这方面进行了大量研究并取得了重要进展,本文就近 5 年的国外文献报道进行综述。

关键词:缺氧;氧化应激;炎症反应;肺损伤

中图分类号:R767,R543.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4566-04

Advances on the Pathomechanism of Hypoxia-induced Injury of Lung *

CHEN Qian, CHAI Cheng-zhi, KOU Jun-ping, YU Bo-yang[△]

(Department of Complex Prescription of TCM, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 211198, China)

ABSTRACT: Abundant studies have shown that hypoxia can cause lung metabolic dysfunction which can induce lung tissue damage, eventually leads to respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension and so on. These symptoms have a close association with the body's own oxidative stress response and the inflammatory response, which include activation of reactive oxygen species, Nitric-Oxide synthase, cytokine and NF- κ B. Domestic and foreign scholars have conducted extensive research in this area and have made important progresses. In this paper, the recent studies on relationship of hypoxia and the lung injury were reviewed in the last five years.

Key words: Hypoxia; Oxidative stress; Inflammatory response; Lung injury

Chinese Library Classification: R767, R543.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4566-04

缺氧是指因氧气供应不足或用氧障碍导致组织代谢功能和形态结构发生异常变化的病理过程,对机体的新陈代谢等正常生命活动有严重不良影响。缺氧诱导的氧化应激及炎症反应及因此造成的血管损伤与慢性阻塞性肺炎、肺动脉高压等疾病密切相关^[1-4]。国内外学者开展了大量探索性研究并取得了重要进展。本文就近 5 年来国外报道的缺氧诱导肺损伤的病理机制进行综述,为相关研究提供参考。

1 缺氧诱导的氧化应激反应与肺损伤

氧化应激是指机体遭受各种有害刺激时,活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)等体内高活性分子产生过多,氧化程度超出氧化物的清除,氧化/抗氧化系统失衡,从而导致机体组织损伤的病理过程。大量的实验及临床研究表明,缺氧诱导的氧化应激反应与缺氧诱导的肺损伤密切相关。

1.1 氧自由基与缺氧性肺损伤

氧化应激的实质是产生大量的 ROS,是反应机体氧化应激程度的标志,它可以调节与缺氧相关的基因表达从而诱导肺血

管收缩^[5,6]和血管内皮损伤^[7],进一步加剧肺部的氧化应激和炎症反应,造成肺动脉高压等病理改变^[8,9]。由于 ROS 在体内的生物活性十分不稳定,很难检测,故常用 ROS 与其他物质的反应产物如丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)等替代。Gabrielli 等^[10]选取 14 位原发性肺动脉高压(PAH)患者和 14 位健康者进行研究,通过测定血浆中 MDA 含量、黄嘌呤氧化酶(XO)和与内皮结合的超氧化物歧化酶(eSOD)活性来评价氧化应激反应。结果发现,PAH 患者 MDA 水平和 XO 活性都有所升高,且 eSOD 有所下降,吸入类前列腺素类药物后各项指标发生改变,说明 PAH 患者具有氧化应激和内皮减退的特征,吸入类前列腺素药物后可减弱急性血管应答而达到改善作用。Gong 等^[11]在新生儿缺氧肺动脉细胞中发现,在肺动脉细胞中,缺氧通过抑制线粒体中的 SOD2H 活性可以使超氧化物聚集,进而提高过氧亚硝酸盐诱导产生的 8-异前列烷,8-异前列烷与激活的血栓烷类受体结合并引起内在受体和信号传递来使钙离子释放。所以研究者认为,8-异前列烷在新生儿缺氧过程中是一种重要的肺血管收缩相关物质。Kuo 等^[12]考察间歇性缺氧(IH)和持续缺氧(CH)对平均动脉压、平均血压、动脉化学反

* 基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2008BAI151B03);江苏省科技支撑计划临床医学科技专项(BL2012060);

中央高校科研专项基金(JKP2011011)

作者简介:陈茜(1987-),女,硕士研究生,主要从事中药复方作用机制研究,电话:18717758217, E-mail:chenqiancpu@163.com

△通讯作者:余伯阳,教授,博士生导师,主要从事中西医结合基础药理学研究,电话:025-83271321, E-mail:boyangyu59@163.com

(收稿日期:2013-06-28 接受日期:2013-07-25)

射敏感性及肺组织脂质过氧化物的影响。结果表明, IH 诱导的持续性高压与 ROS 的过多产生相关, 并且抗氧化药物的防治也具有一定作用。这项研究为与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)相关的间歇性缺氧性心血管退化的治疗提供了依据。Aihara^[13]等研究发现, KL-6(一种粘液样糖蛋白, 存在于人类肺中的 II 型肺泡和细支气管上皮细胞中) 可以作为 OSA 的一种肺部特殊的生物标志物并且可以反映肺部损伤的程度, 实验中 KL-6 的升高证明了缺氧诱导的氧化应激反应肺损伤密切相关。

1.2 一氧化氮合酶与缺氧性肺损伤

一氧化氮合酶(NOS)是血管紧张度的重要调控因子, 其中内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)调控一氧化氮(NO)的合成, 是参与缺氧诱导氧化应激反应的重要因素^[14,15]。因此, NOS 也是氧化应激反应的常用检测指标。Molina 等^[16]采用成熟雄性 Wistar 大鼠在模拟海拔 8100 米条件的缺氧箱中缺氧 20 分钟后再复氧 0 小时, 24 小时及 5 天后, 考察 NOS 的活性及其表达情况。发现缺氧对 NOS 的 mRNA 水平没有影响, 免疫反应发现缺氧后 eNOS 显著降低。研究者们认为, 缺氧 / 复氧可能通过 NOS 依赖型通路所产生, 通过调节 NOS 系统使 eNOS 显著下降而使机体受损, 这条通路来自于 NO 储存体分子, 最终补偿了由于缺氧而减少的 NOS 活性。Rafikova 等^[17]采用不同缺氧方式(连续缺氧 21 天)考察抑制内皮素 1(ET-1)通路是否减少氧化应激反应并且减轻疾病的发展。结果发现, 给予 ET 受体拮抗剂波生坦后, ET-1 受体 E-TA/ETB 水平下降, 证明抑制 ET-1 通路可以有效减弱与肺动脉高压相关的氧化和硝化应激反应及其发展, 研究者认为 eNOS 解偶联和 NADPH 氧化酶活性改变会导致硝化蛋白的升高及血管重构标志物升高。Kaminski 等^[18]将小鼠放在缺氧箱中 4 个小时后放在常氧环境下复氧 12 个小时, 然后肺局部缺血 1 小时后再灌注 5 小时, 研究全身缺氧预处理(WHPC)对肺缺血再灌注(I/R)小鼠的保护作用机制以及与 NOS 的关系。发现 WHPC 可以使野生型小鼠肺部白细胞浸润减少, 而且内皮通透性没有明显升高。当在 WHPC 过程中通过 L-NAME 将所有 NOS 都抑制后, 死亡率及 MPO 活性在 I/R 后显著升高。进一步通过 RT-PCR 方法发现只有 eNOS 可以上调 WHPC 的应答, eNOS 蛋白表达并没有变化, 而磷酸化的 eNOS 有所升高。同样的实验也在 eNOS 基因敲除小鼠上进行了重复, 证实 WHPC 没有保护作用。因此, 认为 WHPC 通过 eNOS 依赖型通路抑制了嗜中性粒细胞的形成, 并且在缺氧和 I/R 过程中 eNOS 保护了内皮的通透性。

1.3 其它氧化应激相关因子及机制通路及缺氧性肺损伤

除氧自由基及一氧化氮合酶外, 有报道称缺氧条件下缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)及 ET-1 含量升高所造成的肺部损伤与缺氧诱导的氧化应激反应关系密切^[19,23]。

Pialoux 等^[24]为了研究 ROS 与 HIF-1 α 的关系, 选择 5 名健康男性受试者并让他们连续处于缺氧状态下 12 小时, 分别测定缺氧 1, 2, 4, 6, 8, 10 和 12 小时血浆中 DNA 氧化物, 前氧化蛋白产物, EPO 及 VEGF 和白细胞中 HIF-1 α mRNA。结果发现, 缺氧 2 小时后 HIF-1 α mRNA 升高而后回到正常水平, 而其他指标都有显著增长情况。研究证明, 缺氧通过过多产生 ROS

而诱导氧化应激反应, 并且 ROS 与 HIF-1 α 转录相关。这项研究对于探讨缺氧相关疾病的生理学与分子机制的应答具有重要意义。Lemus-Varela 等^[25]考察了持续性肺动脉高压和紫绀型先天性心脏病新生儿体内 HIF-1 α mRNA, VEGF mRNA 和 E-PO mRNA 的表达, 发现各项指标都有所升高, 建议可以将 3 种物质作为全身性缺氧的代表性指标。

Irwin 等^[26]将雄性 C57BL/6J 小鼠在缺氧箱中缺氧 30min, 1h, 18h, 24h, 48h 后测定肺血管通透性、HIF 及 VEGF 的活性, 发现缺氧后机体可以通过 ROS-HIF-1 α -VEGF 通路使肺血管通透性增加而导致肺部损伤。Rathore 等^[27]从相同小鼠体内分离肺动脉组织和平滑肌细胞, 将它们放在通气的生理盐水中进行缺氧(成分为 1% O₂, 5% CO₂ 和 94% N₂), 缺氧 5 分钟后测定氮氧化物(NOX)活性、NADPH 氧化酶活性、Ca²⁺ 浓度及单细胞收缩情况。发现急性缺氧可以激活 NOX, 继而通过线粒体的 ROS-PKC α 信号轴使 ROS 浓度升高, 它提供了一条使细胞内 Ca²⁺ 浓度([Ca²⁺]_i)及细胞内 ROS 浓度([ROS]_i)升高的正反馈机制通路, 最终使肺动脉平滑肌细胞收缩。Ting Liu 等^[28]采用 SD 大鼠分离的肺动脉平滑肌细胞在缺氧箱中造模, 发现菱形的肺动脉平滑肌细胞的功能调节与 HIF-1 α -JAK2-STAT3-S100A4 相关, 并且这条通路对于缺氧后平滑肌细胞的显性调节也很重要。这项研究为缺氧性血管损害(包括肺动脉高压和动脉粥样硬化)的治疗提供了思路与方法借鉴。

综上所述, 不同缺氧方式均能诱导不同品系、种属动物发生氧化应激反应, 在缺氧引起的肺部损伤机制中非常关键, 与缺氧诱导的肺动脉高压直接相关。临床研究也为实验研究提供了更可靠的证据, 为进一步揭示缺氧诱导肺损伤的病理机制提供了参考。

2 缺氧诱导的炎症反应与肺损伤

炎症是临床疾病常见的病理过程, 可以发生于机体各部位的组织和不同器官。通常致炎因子作用于机体后, 一方面使局部组织细胞变性、坏死; 另一方面, 诱导机体抗病机能增加, 以益于清除致炎因子, 使受损组织得以修复, 从而使机体的内环境以及内外环境之间达到新的均衡。除了氧化应激反应外, 有研究在分子、细胞及临床水平上证明, 缺氧与炎症反应关系密切^[29]。

2.1 细胞因子和环氧化酶 2 与缺氧性肺损伤

巨噬细胞可以合成释放多种炎症因子, 如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)等, 引起系统性炎症反应, 导致炎症细胞浸润^[30,33], 继而通过对动脉内膜的改建引起肺动脉高压等, 而造成肺损伤^[34,35]。有报道称^[36], 缺氧可以加速巨噬细胞的成熟, 所以, 在缺氧诱导的肺损伤的机制研究中, 炎症反应非常重要。Ná cher 等^[37]将 SD 雄性大鼠放在缺氧箱中复制 OSA 模型, 发现呼吸暂停和缺氧 / 常压缺氧可以使大鼠模型肺中 TNF- α 和 IL-1 β 升高, 证明氧的去饱和对呼吸的影响是系统性炎症的重要诱导因素。

环氧化酶(简称 COX)是一种酶(又名醛素), 负责合成重要的生物激素 - 前列腺素家族的导介物质。当身体组织受到某种刺激, 如外伤、感染等会活化环氧化酶, 使花生四烯酸大量转变为 PGE₂、PGF_{2 α} 及血栓素等前列腺素。环氧化酶 -2

(COX-2),一个诱导酶,功能活化巨噬细胞或其他细胞,充斥于炎症组织。Fredenburgh 等^[38]发现, COX-2 在小鼠缺氧诱导的肺动脉高压模型中会缺失,并且在缺氧后肺组织中出现肺血管重构和 ETAR 上调。Su 等^[39]研究也发现,肺组织缺氧再复氧过程可以使血液中炎症调控因子和组织中 COX 的 mRNA 表达明显升高,COX 与缺氧性肺血管收缩(HPV)有关,而 COX-2 的抑制剂塞来考昔(Celecoxib)可以诱导血栓素 B2(TXB2)的释放进而减弱 HPV 的应答。可见 COX-2 缺失在缺氧诱导的肺动脉高压中是一个非常关键的因素。

2.2 NF- κ B 及其它相关通路及缺氧性肺损伤

在肺组织中,缺氧可以选择性地激活 NF- κ B^[40],从而使 COX-2 及其他重要的前炎症因子基因转录激活^[41-44]而对机体健康产生影响。因此,很对学者对缺氧后 NF- κ B 通路变化进行了研究。Sarada 等^[45]将 SD 雄性大鼠放在模拟 7620 米的环境中,分别缺氧 3 小时,6 小时,12 小时及 24 小时。结果发现,缺氧 6 小时以上的大鼠,与空白组相比出现明显的血管外漏现象,并且肺组织中 ROS,脂质过氧化反应及 SOD 水平明显升高,而谷胱甘肽过氧化物酶活性下降。另外,肺组织匀浆中 NF- κ B 水平及 NF- κ B 的 DNA 结合活性明显升高。同时,研究者们观察到前炎症因子,如 IL-1,IL-6 及 TNF- α 都明显升高。研究结果提示,NF- κ B 在肺水肿的形成中起到了重要作用。McCourtie 等^[46]研究发现,缺氧再复氧(缺氧 2 个小时再复氧到 4 个小时)会使 NF- κ B 核迁移升高,也使 TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)及嗜中性粒细胞趋化物(CINC)升高。用 INO-1001(多聚核糖合成酶的抑制剂)预处理的肺泡巨噬细胞可以降低早期 NF- κ B 核迁移和 TNF- α 和 MIP-1 α 的分泌来抑制炎症反应的发展。这些研究为高原病的临床有效防治提供了参考。Flamant 等^[47]在细胞缺氧(1% O₂)实验中发现,缺氧并没有引起内皮细胞 NF- κ B 的活化,同时发现在不同细胞实验中,单核细胞的粘附因子 1(ICAM-1)及 VEGF 发生不同的变化,推测缺氧并不能使内皮细胞产生更多的前炎症因子,很可能是几种细胞因子表达的下降所引起。

除了 NF- κ B 通路之外,研究者发现其它通路也在缺氧性肺损伤的发生中具有重要影响。Zhang 等^[48]将大鼠每天放在慢性间歇性缺氧条件下持续缺氧 8 小时,连续缺氧 4 周,运用免疫组化和 western blot 方法分析巨噬细胞游走抑制因子(MIF)在肺动脉中的表达情况。发现 MIF 可以激活 PKC,p38 及 ERK1/2 信号通路,调节慢性缺氧引起的肺动脉血管收缩加强,这可能是与缺氧性肺血管收缩相关的重要通路。Yang 等^[49]在发现人肺动脉内皮细胞(HPAECs)缺氧模型中,出现细胞凋亡和 eNOS 磷酸化作用及 NO 产物都明显下降。预防性给予 Ghrelin(葛瑞林,一种具有保护心血管系统功能的特异性激素,尤其是提高血管内皮细胞的功能)可以有效预防这种缺氧诱导的变化,研究者认为它可能通过 PI3K/Akt 通路抑制缺氧诱导的 HPAECs 功能障碍,所以 Ghrelin 可能是内皮功能障碍引起的 PAH 的一种有效药物。Koeppen 等^[50]总结得出,在治疗缺氧诱导炎症反应的药理实验研究中,直接激活脯氨酰羟化酶类-缺氧诱导因子(PHD-HIF)通路可以用于炎症反应的治疗。HIF 靶基因可以直接作为以组织性缺氧为特征的炎症反应治疗靶

点。到目前为止,在动物模型上的治疗研究还没有进行临床实验,所以我们应该探寻更多将实验研究转向临床研究的出路,在缺氧诱导的炎症反应的治疗中取得更多突破。

综上所述,缺氧可以通过激活不同炎症因子及相关通路造成机体的炎症应答而最终引起肺部损伤。我们可以根据这些已经报道的成果去探寻更加明确的机制,最终找到有效预防及治疗缺氧性肺损伤的方法。

3 结语

总之,缺氧可以诱导机体发生氧化应激反应及炎症反应,并且这两个反应都是缺氧性肺损伤发生的过程中较早且很关键的环节(图 1)。氧化应激的关键物质 ROS 及 NOS 可以诱发更多的氧化还原反应而造成机体的损伤,而炎症因子的升高则可以加速缺氧性病症的发生。主要的氧化应激指标除了 ROS 之外,在机体氧化还原状态中,检测其替代物 MDA、SOD 很关键。NO 合成的调节物质 iNOS 及 eNOS 的含量则对肺动脉的收缩与舒张状况具有指示作用。在炎症反应中,COX-2 和前炎症因子 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 等是导致缺氧性肺动脉高压,缺氧性肺水肿的最重要细胞炎症因子。在分子水平上的研究发现,与缺氧性肺损伤相关的调控通路有 NF- κ B,PKC,p38 及 ERK1/2 等。同时研究者们也围绕这些氧化损伤的发生机制,探寻了一些有效的防治措施,为临床缺氧性肺损伤相关疾病的防治提供了参考。

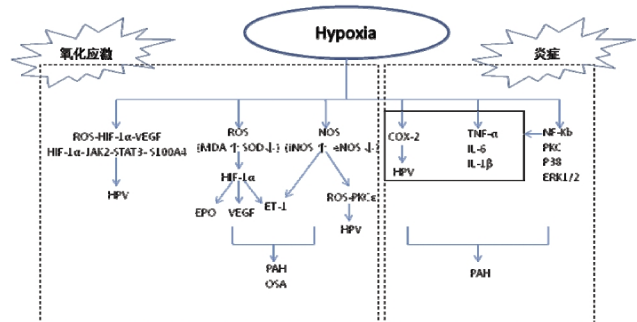


图 1 缺氧诱导肺损伤可能的病理机制图

Fig. 1 The pathomechanism of hypoxia-induced injury of lung

参考文献(References)

- [1] Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea, oxidative stress, inflammation, and much more[J]. Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2008, 177: 369-375
- [2] Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea [J]. Trends Cardiovasc. Med, 2008, 18: 253-260
- [3] Culebras A, Daniels S, Floras JS, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease[J]. J. Am. Coll. Cardiol, 2008, 52: 686-717
- [4] Biswas I, Garg I, Singh B, et al. A key role of toll-like receptor 3 in tissue factor activation through extracellular signal regulated kinase 1/2 pathway in a murine hypoxia model [J]. Blood Cells Mol Dis, 2012, 49(2): 92-101
- [5] Shen CY, Lee JF, Su CL, et al. Hypoxia and reoxygenation of the lung tissues induced mRNA expressions of superoxide dismutase and catalase and interventions from different antioxidants [J]. Transplant

- Proc, 2008, 40(7): 2182-2184
- [6] Ali Z, Mishra A, Kumar R, et al. Interactions among vascular-tone modulators contribute to high altitude pulmonary edema and augmented vasoreactivity in highlanders[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44049
- [7] Philippini NR, Bird CE, Marcus NJ, et al. Time course of intermittent hypoxia-induced impairments in resistance artery structure and function[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2010, 170(2): 157-163
- [8] Gerard MT. Protases in COPD[J]. Chest, 2007, 132(2): 1724-1725
- [9] Chen ZH, Kim HP, Sciurba FC, et al. Egr1 regulates autophagy in cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS ONE, 2008, 3(10): e3316
- [10] Gabrielli LA, Castro PF, Godoy I, et al. Systemic oxidative stress and endothelial dysfunction is associated with an attenuated acute vascular response to inhaled prostanoid in pulmonary artery hypertension patients[J]. J Card Fail, 2011, 17(12): 1012-1017
- [11] Gong Y, Yi M, Fediuk J, et al. Hypoxic neonatal pulmonary arterial myocytes are sensitized to ROS-generated 8-isoprostane [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(7): 882-894
- [12] Kuo T. B, Yuan ZF, Lin YS, et al. Reactive oxygen species are the cause of the enhanced cardiorespiratory response induced by intermittent hypoxia in conscious rats [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2011, 175(1): 70-79
- [13] Aihara K, Oga T, Harada Y, et al. Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea [J]. Respir Med, 2011, 105(6): 939-945
- [14] Robinson MA, Baumgardner JE, Otto CM, et al. Oxygen-dependent regulation of nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(11): 1952-1965
- [15] Koubsky K, Dursova J, Mikova D, et al. Chronic hypoxia inhibits tetrahydrobiopterin-induced NO production in rat lungs [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2012, 185(3): 547-552
- [16] Molina F, Rus A, Pedrosa JA, et al. Acute hypoxia-induced depletion of striatal nitric oxide synthase pathway[J]. J Chem Neuroanat, 2013, 47: 42-49
- [17] Rafikova O, Rafikov R, Kumar S, et al. Bosentan inhibits oxidative and nitrosative stress and rescues occlusive pulmonary hypertension [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 56: 28-43
- [18] Kaminski A, Kasch C, Zhang L, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates protective effects of hypoxic preconditioning in lungs[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 155(3): 280-285
- [19] Semenza GL. Life with oxygen[J]. Science, 2007, 318: 62-64
- [20] Westenbrink BD, Lipsic E, Van der Meer P, et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization [J]. Eur Heart J, 2007, 28(16): 2018-2027
- [21] Liu RM, Vayalil PK, Ballinger C, et al. Transforming growth factor beta suppresses glutamate-cysteine ligase gene expression and induces oxidative stress in a lung fibrosis model [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(3): 554-563
- [22] Beleslin-Cokic BB, Cokic VP, Wang L, et al. Erythropoietin and hypoxia increase erythropoietin receptor and nitric oxide levels in lung microvascular endothelial cells[J]. Cytokine, 2011, 54(2): 129-135
- [23] He XY, Shi XY, Yuan HB, et al. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. Injury, 2012, 43(3): 279-283
- [24] Pialoux V, Mounier R, Brown AD, et al. Relationship between oxidative stress and HIF-1 alpha mRNA during sustained hypoxia in humans[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(2): 321-326
- [25] Lemus-Varela ML, Flores-Soto ME, Cervantes-Munguia R, et al. Expression of HIF-1 alpha, VEGF and EPO in peripheral blood from patients with two cardiac abnormalities associated with hypoxia[J]. Clin Biochem, 2010, 43(3): 234-239
- [26] Irwin DC, McCord JM, Nozik-Grayck E, et al. A potential role for reactive oxygen species and the HIF-1alpha-VEGF pathway in hypoxia-induced pulmonary vascular leak [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(1): 55-61
- [27] Rathore R, Zheng YM, Niu CF, et al. Hypoxia activates NADPH oxidase to increase [ROS]i and [Ca²⁺]i through the mitochondrial ROS-PKCepsilon signaling axis in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(9): 1223-1231
- [28] Liu T, Li YC, Lin KX, et al. Regulation of S100A4 expression via the JAK2-STAT3 pathway in rhomboid-phenotype pulmonary arterial smooth muscle cells exposure to hypoxia[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(8): 1337-1345
- [29] Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation [J]. N Engl J Med, 2011, 364: 656-665
- [30] Chao J, Wood JG., Gonzalez NC, et al. Alveolar macrophages initiate the systemic microvascular inflammatory response to alveolar hypoxia[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2011, 178(3): 439-448
- [31] Shukla D, Saxena S, Purushothaman J, et al. Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 656(1-3): 101-109
- [32] Lin HJ, Wang CT, Niu KC, et al. Hypobaric hypoxia preconditioning attenuates acute lung injury during high altitude exposure in rats via up-regulating heat shock protein-70[J]. Clin Sci, 2011, 121: 223e31
- [33] Wang, CT, Lin HJ, Cheng BC, et al. Attenuating systemic inflammatory markers in simulated high-altitude exposure by heat shock protein 70-mediated hypobaric hypoxia preconditioning in rats [J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2013
- [34] Rassler B, Marx G, Reissing C, et al. Time course of hypoxia-induced lung injury in rats[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 159(1): 45-54
- [35] Del Rio R, Moya EA, Iturriaga R, et al. Differential expression of pro-inflammatory cytokines, endothelin-1 and nitric oxide synthases in the rat carotid body exposed to intermittent hypoxia [J]. Brain Res, 2011, 1395: 74-85
- [36] Staples KJ, Sotoodehnejadnatahi F, Pearson H, et al. Monocyte-derived macrophages matured under prolonged hypoxia transcriptionally up-regulate HIF-1alpha mRNA [J]. Immunobiology, 2011, 216(7): 832-839
- [37] Nacher M, Farre R, Montserrat JM, et al. Biological consequences of oxygen desaturation and respiratory effort in an acute animal model of obstructive sleep apnea (OSA)[J]. Sleep Med, 2009, 10(8): 892-897

- [18] Aron M, Yadav R, Goel R, et al. Multi-tract percutaneous nephrolithotomy for large complete staghorn calculi [J]. Urol Int, 2005, 75(4): 327-332
- [19] Lewis S and Patel U. Major complications after percutaneous nephrostomy-lessons from a department audit [J]. Clin Radiol, 2004, 59(2): 171-179
- [20] Rawashdeh YF, Horlyck A, Mortensen J, et al. Resistive index: an experimental study of acute complete unilateral ureteral obstruction [J]. Invest Radiol, 2003, 38(3): 153-158
- [21] Lim DJ, Shattuck MC and Cook WA. Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma following flexible ureterorenoscopy[J]. J Urol, 1993, 149(1): 109-111
- [22] Selmy GI, Hassouna MM, Khalaf IM, et al. Effects of verapamil, prostaglandin F2 alpha, phenylephrine, and noradrenaline on upper urinary tract dynamics[J]. Urology, 1994, 43(1): 31-35
- [23] Morita T, Suzuki T, Kondo S, et al. Effects of noradrenaline and acetylcholine on ureteral peristalsis[J]. Tohoku J Exp Med, 1983, 141(4): 489-490
- [24] Zwergel UE, Zwergel TB, Neisius DA, et al. Effects of prostaglandin synthetase inhibitors on the upper urinary tract [J]. Experimental studies on isolated preparations and urodynamic measurements in men[J]. Urol Res, 1990, 18(6): 429-433
- [25] Jung H, Norby B, Frimodt-Moller PC, et al. Endoluminal isoproterenol irrigation decreases renal pelvic pressure during flexible ureterorenoscopy: a clinical randomized, controlled study [J]. Eur Urol, 2008, 54(6): 1404-1413
- [26] Michel MS, Honeck P and Alken P. Conventional high pressure versus newly developed continuous-flow ureterorenoscope: urodynamic pressure evaluation of the renal pelvis and flow capacity [J]. J Endourol, 2008, 22(5): 1083-1085
- [27] Blew BD, Dagnone AJ, Pace KT, et al. Comparison of Peditrol irrigation device and common methods of irrigation [J]. J Endourol, 2005, 19(5): 562-565
- [28] Monga M, Bodie J and Ercole B. Is there a role for small-diameter ureteral access sheaths Impact on irrigant flow and intrapelvic pressures[J]. Urology, 2004, 64(3): 439-441
- [29] Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD, et al. Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation[J]. J Endourol, 2004, 18(1): 33-36
- [30] Rehman J, Monga M, Landman J, et al. Characterization of intrapelvic pressure during ureteropyeloscopy with ureteral access sheaths[J]. Urology, 2003, 61(4): 713-718
- [31] Blew BD, Dagnone AJ, Pace KT, et al. Comparison of Peditrol irrigation device and common methods of irrigation [J]. J Endourol, 2005, 19(5): 562-565
- [32] Cybulski P, Honey RJ and Pace K. Fluid absorption during ureterorenoscopy[J]. J Endourol, 2004, 18(8): 739-742

(上接第 4569 页)

- [38] Fredenburgh LE, Ma H, Perrella MA. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension Effects on Pulmonary Vascular Remodeling and Contractility [J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19: 31-37
- [39] Su CL, Yuan DW, Chiang LL, et al. Inducible cyclooxygenase expression mediating hypoxia/reoxygenation-induced pulmonary vasoconstriction is attenuated by a cyclooxygenase inhibitor in rats[J]. Transplant Proc, 2012, 44(4): 929-932
- [40] S K S. S, Veeramohan, P. Himadri, et al. Nifedipine inhibits hypoxia induced transvascular leakage through down regulation of NF- κ B[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2012, 183(1): 26-34
- [41] Fitzpatrick SF, Tambuwala MM, Bruning U, et al. An intact canonical NF- κ B pathway is required for inflammatory gene expression in response to hypoxia[J]. J Immunol, 2011, 186: 1091-1096
- [42] Rius J, Guma M, Schachtrup C, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α [J]. Nature, 2008, 453: 807-811
- [43] Wang B, Yan B, Song D, et al. Chronic intermittent hypoxia down-regulates endothelial nitric oxide synthase expression by an NF- κ B-dependent mechanism[J]. Sleep Med, 2013, 14(2): 165-171
- [44] Winning S, Splettstoesser F, Fandrey J, et al. Acute hypoxia induces HIF-independent monocyte adhesion to endothelial cells through increased intercellular adhesion molecule-1 expression: the role of hypoxic inhibition of prolyl hydroxylase activity for the induction of NF- κ B[J]. J Immunol, 2010, 185(3): 1786-1793
- [45] Sarada S, Himadri P, Mishra C, et al. Role of oxidative stress and NF κ B in hypoxia-induced pulmonary edema [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233(9): 1088-1098
- [46] McCourtie AS, Farivar AS, Wooley SM, et al. Poly (ADP) ribose synthetase inhibition in alveolar macrophages undergoing hypoxia and reoxygenation[J]. Exp Mol Pathol, 2008, 84(2): 141-144
- [47] Flamant L, Toffoli S, Raes M, et al. Hypoxia regulates inflammatory gene expression in endothelial cells[J]. Exp Cell Res, 2009, 315(5): 733-747
- [48] Zhang B, Luo Y, Liu ML, et al. Macrophage migration inhibitory factor contributes to hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats[J]. Microvasc Res, 2012, 83(2): 205-212
- [49] Yang D, Liu Z, Zhang H, et al. Ghrelin protects human pulmonary artery endothelial cells against hypoxia-induced injury via PI3-kinase/Akt[J]. Peptides, 2013, 42: 112-117
- [50] Koeppen M, Eckle Y, Eltzschig HK. The hypoxia-inflammation link and potential drug targets [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011, 24(4): 363-369