

HIF-1 调节机制在糖尿病视网膜血管及神经病变中的研究进展

吴宏禧, 游志鹏

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院眼科

作者简介: 吴宏禧, 男, 在读硕士研究生。

通讯作者: 游志鹏, 男, 博士, 主任医师, 教授, 研究生导师, 主要从事眼底视网膜病变研究. yzp77@21cn.com

收稿日期: 2009-04-22 修回日期: 2009-07-27

Study progress of HIF-1 regulation mechanisms in diabetic retinopathy and neuropathy

Hong-Xi Wu, Zhi-Peng You

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhi-Peng You. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yzp77@21cn.com

Received: 2009-04-22 Accepted: 2009-07-27

Abstract

• The essence of diabetic retinopathy is progressive microangiopathy whose characteristic pathological change is neovascularization. In high glucose and hypoxic conditions, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) plays an important role in angiogenesis and damage of the optic nerve fibers. Through the induction of VEGF and p53 up-regulation, it can promote intraocular neovessels occurrence and development, which causes retinal ganglion cell inhibition and apoptosis. Therefore, the progression of HIF-1 α in diabetic retinopathy disease were reviewed in this article.

• KEYWORDS: hypoxia inducible factor-1 α ; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; neovascularization; p53 gene

Wu HX, You ZP. Study progress of HIF-1 regulation mechanisms in diabetic retinopathy and neuropathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(10):1937-1940

摘要

糖尿病视网膜病变的实质是进展性的微血管病变, 新生血管形成是其特征性的病理改变。在高糖和低氧环境下, 低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在血管新生和视神经纤维受损中起重要作用, 它通过诱导 VEGF 和 p53 上调, 从而促进眼内新生血管的发生和发展, 同时也促使视网膜神经细胞抑制和凋亡。故本文对 HIF-1 α 在糖尿病视网膜疾病中的研究进展作一综述。

关键词: 低氧诱导因子-1 α ; 糖尿病视网膜病变; 血管内皮

生长因子; 新生血管; p53 基因

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.10.030

吴宏禧, 游志鹏. HIF-1 调节机制在糖尿病视网膜血管及神经病变中的研究进展. *国际眼科杂志* 2009;9(10):1937-1940

0 引言

氧是机体新陈代谢和维持生存的重要因素之一。低氧环境下, 机体及细胞产生一系列适应性反应以维持氧稳态, 其中低氧诱导因子-1 (HIF-1) 起主导作用。HIF-1 是 1992 年 Semenza 和 Wang^[1,2] 在由低氧诱导肝癌细胞株 Hep3B 细胞的核提取物中发现的一种 DNA 结合蛋白, 这种蛋白可以与人红细胞生成素 (EPO) 基因的增强子上的的一段寡核苷酸序列特异性的结合, 促进 EPO 的转录, 命名为低氧诱导因子-1 (HIF-1)。HIF-1 通过调节其靶基因等途径影响糖和能量的代谢、铁的代谢、血管张力的调节、红细胞代谢以及细胞凋亡、细胞周期等生理和病理生理过程^[3]。

1 缺氧诱导因子-1 的结构

HIF-1 是一个由 HIF-1 α 和一个 HIF-1 β 亚基组成的异源程序二聚体, 这两个亚基分子均属于基本的螺旋—环—螺旋 (bHLH) 超家族, HIF-1 α 亚基的分子质量为 120ku, 含有 826 个氨基酸, 是调节活性的功能亚单位, α 亚基的羧基末端含有两个参与转录活化结构域 (TAD-N 和 TAD-C), 两者之间为抑制结构域 (ID), 能降低 TAD 的活性, 常氧下该抑制明显。其结构中还存在有氧依赖的降解结构域 (ODD), 控制其常氧降解。此外在 N 端和 C 端还有入核信号 (NLS-N, NLS-C), 低氧时 HIF-1 α 必须在 NLS 介导下才能入核; 而 HIF-1 β 亚基由 91/93/94 ku 3 种亚单位 (ARNT1, ARNT2, ARNT3) 组成又称芳香烃受体核转运子, 由于其位于 bHLH 结构域 N 端的一个编码 15 个氨基酸的外显子的可选择性表达, 可含有 774 或 789 个氨基酸, 是结构性亚单位, 在细胞核中持续表达, 不受氧调节和影响。HIF-1 α 和 HIF-1 β 具有以下共同特征: (1) 基本的 bHLH 区域, 介导二聚体形成以构成完整的 DNA 连接区域; (2) 具有次要的二聚体形成区域—PAS 区域 (PAS 结构域又包括 A 和 B 两个重复序列, 每个重复序列包含一个不变的基序结构)。bHLH 和 PAS 区域共同构成了 1 个蛋白二聚体的功能界面; (3) 羧基端一侧具有 1 个或多个有效的转录激活区域, 直接或间接与转录起始复合物反应影响基因转录^[4]。

2 HIF-1 的常氧降解与低氧调节体制

在常氧条件下, HIF-1 α 亚基在不断合成的同时, 又不断经泛素—蛋白酶小体途径水解, 一般很少检测到。而在缺氧时 HIF-1 α 的泛素化作用受到抑制, 不能被降解, 导致 HIF-1 α 在细胞内的蓄积, 并与 HIF-1 β 亚基二聚体化, 形成 HIF-1, 后者与其靶基因的低氧反应元件 (HRE) 中的核

心序列 5'-RCGTG-3' (R 表示嘌呤) 相结合, 促进其转录, 而引起相应的病理生理反应^[5]。常氧状态时, 在脯氨酰羟化酶-1, -2, -3 (prolylhydroxylase PHD-1, -2, -3) 的作用下, HIF-1 α 分子中 402 位和 564 位的脯氨酸残基被羟化, 被羟化的 HIF-1 α 可与 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制蛋白 (VHL) 结合, VHL 具有 E3 泛素化蛋白酶活性, VHL 与 HIF-1 α 一旦结合就会募集 ElonginB, C, Cullin2 和 RBX1 形成功能性的 E3 泛素-蛋白酶复合体, 泛素化的 HIF-1 α 立即被 26S 蛋白酶体结合而被降解。低氧状态时, 脯氨酰羟化酶无活性, HIF-1 α 也不与 VHL 发生相互作用, 结果导致 HIF-1 α 不被泛素化而被蛋白酶体降解, HIF-1 α 表达量在细胞内呈指数式地大量增加^[6,7]。HIF-1 α 的另一个活性调节是转录激活, HIF-1 α 的转录激活须同转录共激活蛋白相互作用才能发挥其转录活性。目前发现可结合发生作用的共激活蛋白有 p300/CBP, SRC-1 (steroid receptor coactivator-1), TIF2 和 Jab1 (Jun activation domain-binding protein-1)^[8,9]。常氧状态时, HIF-1 α 转录活化结构域 (TAD-C) 的天门冬氨酸残基被天冬酰胺羟化酶 (也称为 HIF-1 抑制因子, FIH-1) 羟基化, 从而抑制了 TAD-C 同 p300/CBP 的结合, 进而阻抑了 HIF-1 α 的转录活性, 天冬酰胺羟化酶 (FIH-1) 的活性环境条件是 O₂, Fe²⁺, 故低氧条件下, 羟基化被抑制, 使 HIF-1 α 的 TAD-C 能够同 p300/CBP 等共激活蛋白结合, 而呈现转录活性^[10,11]。由此可知 HIF-1 α 的蛋白稳定性和转录活性分别受脯氨酰-4-羟化酶 (PHD) 和天冬酰胺羟化酶 (FIH) 调节, 所以提出了低氧调节 HIF-1 α 功能的二步学说: (1) 低氧抑制了 PHD 的羟化作用, 阻碍 HIF-1 α 与 VHL 的结合, 从而防止其被蛋白酶体降解, 致使 HIF-1 α 聚集; (2) 低氧也抑制了 FIH 的羟化作用, 促进 TAD-C 与共激活蛋白 (p300/CBP) 的结合, 提高了 HIF-1 α 转录活性。因此, 在 HIF-1 α 蛋白稳定性和转录活性的调节中氧依赖性的羟化起重要作用, 此调节是依赖于细胞内氧浓度变化的翻译后修饰进行的^[6,10,12]。故近年研究表明, 氧调节机制中, HIF-1 的生物效应是通过 HIF-1 α 亚基调节实现的, 而 HIF-1 α 蛋白的表达量和转录活性主要受细胞内氧浓度的调节。有人认为在缺氧条件下 HIF-1 α 表达量增加的调节并不在 HIF-1 α mRNA 水平, 而是在 HIF-1 α 蛋白翻译后水平, 即通过增加 HIF-1 α 蛋白的稳定性, 抑制其降解来实现的^[13]。而徐国兴等^[14]研究表明 HIF-1 α 在蛋白质和 mRNA 水平都表达增强, 具有一致性, 这可能是 HIF-1 α 的调节机制复杂, HIF-1 α 的激活不仅仅由缺氧引起, 其确切的机制需要进一步的研究。

3 HIF-1 调控的靶基因

在缺氧状态时, 细胞系内许多基因 (低氧反应基因 hypoxia responsive gene, HRG) 的转录和表达对低氧产生适应性反应, 而被 HIF-1 调控 HRG 称为 HIF-1 的靶基因。目前已确定的 HIF-1 靶基因超过 70 种^[15], 包括: (1) 血管形成因子基因: 如编码 VEGF, flt, flk, bFGF 的基因, 其转录和表达可促进新生血管形成, 增加缺氧局部的血流量, 增加氧气供应; (2) 调节红细胞生成: EPO 可使红细胞生成增加, 增加氧气的运输; (3) 编码葡萄糖载体蛋白质-1、葡萄糖载体蛋白-3 和糖酵解酶 (醛缩酶 A 和 C、烯醇化酶-1、乳酸脱氢酶 A、磷酸果糖激酶 L、磷酸甘油酸激酶-1、磷酸甘油醛脱氢酶、丙酮酸激酶 M、己糖激酶 1、己糖激酶 2、磷酸丙糖异构酶、果糖磷酸激酶 2/果糖三磷酸酶 3) 的基因; (4) 内皮素-1 (ET-1); (5) 酪氨酸羟化酶编码基因; (6)

血红素加氧酶 (HO-1) 和诱导型 NO 合酶 (iNOS) 编码基因; (7) 铁转运蛋白及其受体编码基因, 腺苷酸激酶 (ADK) 编码基因; (8) 转录生长因子结合蛋白 1, 3 编码基因; (9) 与胶原合成有关: V 型胶原 α 1、脯氨酰羟化酶 α 1; (10) 参与细胞凋亡: NIP3, NIX, p21, p53, 谷氨酰胺转移酶 2; (11) 调节细胞生长、代谢等: 腺苷酸激酶 3、碳酸酐酶 9, DEC1、内分泌腺血管内皮生长因子、ETS1、胰岛素样生长因子 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 1, 2 和 3、低密度脂蛋白受体相关蛋白 1、转化生长因子 α 、转化生长因子 β 3; (12) 其他: 肠三叶因子是肠黏膜屏障的保护因子; p35srj 是 p300/CBP 结合蛋白, 抑制 HIF 转录激活此外, 近年来的研究表明 HIF-1 与炎症及细胞增殖^[16]、分化^[17]密切相关。因此, 按照功能归纳起来可将靶基因分为促进氧的运输、血管生成、代谢适应与细胞增殖/生存与凋亡等 4 个方面^[12,18], 经研究发现, HIF-1 的靶基因具有以下共同特点: (1) 能被 HIF-1 诱导物如低氧、CoCl₂ 或去铁胺诱导转录, 能被抑制 HIF-1 活性的蛋白合成抑制剂 (如放线菌酮) 阻断; (2) 启动子或增强子中有 HRE 的 DNA 序列, 介导细胞对低氧的反应。HRE 中具有一个或多个 HIF-1 结合点 (共有序列为 5'-RCGTG-3') 和位于 5' 端或位于 3' 端的功能序列构成。 (3) 当把含有 HIF-1 结合位点的序列与靶基因相连并转入细胞时, 低氧可诱导靶基因的转录。

4 HIF-1 在糖尿病视网膜血管病变中的作用

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的严重眼部并发症之一, 目前就其发病机制尚未完全阐明, 经典的理论认为视网膜毛细血管由内皮细胞、基底膜和周细胞共同构成, 其中内皮细胞之间的紧密连接构成了血-视网膜屏障 (BRB) 中最为重要的内屏障; 周细胞对内皮细胞起支持作用, 且具有收缩功能, 可调节视网膜毛细血管的血流量和血管通透性, 因而周细胞和内皮细胞结构和功能的完整性对维持视网膜毛细血管的稳定性具有十分重要的作用。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 时高浓度的血浆葡萄糖使细胞内游离葡萄糖集积, 山梨醇合成增多, 研究发现葡萄糖及其它糖类对大分子物质还具有非酶糖化而形成共价物即糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的功能, 上述产物的聚集, 共同导致毛细血管壁和视网膜细胞长期处于高渗状态, 造成毛细血管周细胞选择性的丧失^[19]; 刺激基底膜增厚; 内皮细胞增生, 进一步产生血-视网膜屏障的破坏。同时, 红细胞内糖化血红蛋白 (GHb) 含量上升也会增加其对氧的亲合力, 使其氧解离速率降低, 红细胞聚集加速, 视网膜血流速下降, 血栓形成及使组织缺氧, 打破血管生成因子、抑制因子间的动态平衡, 诱发一系列血管生长因子增生, 致使微血管瘤、新生血管形成。生理状态下, VEGF 在眼部呈低表达状态, 这对维持眼部血管的完整是必要的。在 DR 中, 细胞和体液中 VEGF 的含量均高于正常水平, VEGF 增高, 引起毛细血管通透性增强, 造成 BRB 破坏, 引起视网膜血管的出血、渗出, 诱导血管生成素 (Angiogenin) 生成增加, 共同促进视网膜新生血管的形成, 造成视力损害。而阻断 VEGF 受体信号传导通路就可完全阻止视网膜新生血管形成^[20], 提示 VEGF 在新生血管形成中起关键作用。VEGF 是 HIF-1 介导的转录活化的靶基因之一, 在缺氧组织中 VEGF 基因诱导血管新生的表达是通过 HIF-1 α 诱导转录活化编码的, 故 HIF-1 α 对血管的新生发育起重要作用^[21]。李立等^[22]在糖尿病大鼠视网膜内观察到 HIF-1 α 的高表达早于 VEGF, 提示在视网膜病变时 HIF-1 α

的表达可能是 VEGF 表达的始动因素, Treins 等^[23]在对增生性糖尿病性视网膜病变的视网膜研究时发现, AGEs 通过激活转录因子—HIF-1 DNA 的连接活性, 作用于视网膜色素上皮(RPE)细胞使 HIF-1 α 蛋白表达增多, 进而增加 VEGF mRNA 的转录, 诱导 VEGF 在视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)的表达。而另有研究也发现随着 HIF-1 蛋白在 RPE 细胞内聚集的增加, VEGF mRNA 的表达也明显增加^[24, 25]。此外, 利用 RNA 干扰技术使缺氧条件下人视网膜色素上皮细胞 HIF-1 α mRNA 的表达分别下降 57.6% 和 72.6% 时, VEGF 表达也相应下降 19.2% 和 23.4%^[26]。Sun 等^[27]利用反义 HIF-1 α 和 PVHL 肿瘤抑制蛋白对 VonHippel-Lindau 血管瘤进行治疗, 结果瘤体可明显缩小, 因此, HIF-1 也被称为 VEGF 的管家转录因子。以上研究均证实 HIF-1 是低氧下导致视网膜新生血管生成的关键因子之一。HIF-1 信号转导途径极为复杂, 包括磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)和丝-苏氨酸蛋白激酶 AKT(又称蛋白激酶 B)和 FRAP(FKBP12- rapamycin association protein)信号途径。这些途径的激活可通过增加 HIF-1 α 蛋白水平来增加 HIF 转录活性, 此外还有受体介导的 HIF-1 α 调节途径如 MEK/MAPK, 它能在体内外磷酸化 HIF-1 α 并增加其转录激活活性^[28]。Treins 等^[29]用胰岛素和 AGEs 共同作用于 RPE 细胞可增加 VEGF 的表达, 认为 AGEs 和胰岛素通过不同的途径激活 HIF-1, AGEs 诱导 HIF-1 的激活是依赖 MAPK 途径, 而胰岛素是依赖 PI3K 途径诱导 HIF-1 的激活。

5 HIF-1 在糖尿病视网膜神经病变中的作用

近年来随着研究的深入和技术的更新, 有学者发现, 糖尿病视网膜除了微血管损害以外, DR 还是一种神经组织的慢性退行性变。Linsenmeier^[30]的电生理研究表明光感受器对视网膜缺血特别敏感, 视神经纤维在持续的高血糖状态下发生退行性改变, 髓鞘结构受损, 神经胶质细胞纤维增生等病理改变。皮全民^[31]动态观察了糖尿病大鼠视网膜视细胞超微结构的变化, 表明糖尿病视网膜病变的视网膜损害以光感受器最为严重。李才锐等^[32]实验表明在糖尿病视网膜病变的早期阶段, 缺氧多发生在视网膜耗氧量最大的内核层细胞以及节细胞, 而且还有 HIF-1 α 的表达, 说明在临床上发现眼内明显缺血改变前, 视网膜神经细胞层上已有缺血缺氧改变, 且与 HIF-1 α 具有相关性。近年国外渐有报道, 发现 HIF-1 和 p53 在缺氧诱导性的迟发性的神经元死亡中起着关键作用, 两者共同控制着缺氧诱导性迟发性神经元死亡^[33], 在缺氧状态下, HIF-1 不但能提高 p53 的稳定, 诱导细胞凋亡^[34], 而且直接调控 p53 途径的重要介质—编码 Bcl-2 家庭的原细胞凋亡成员之一的 Nip3 基因的转录活性来发挥其促进作用^[35]。Carmeliet 等^[36]研究说明 HIF-1 和 p53 凋亡因子存在密切关系, 在脑缺血缺氧性损伤中存在细胞凋亡现象, 而在缺氧预处理下可明显减少新生鼠脑细胞凋亡的数目, 但其作用机制目前还不清楚。HIF-1 还参与了热休克蛋白的表达调节。HIF-1 在缺血性视网膜病变中对视网膜神经细胞可能起着相似的作用, 利用其它的实验模型也发现, HIF-1 α 在低氧诱导的神经细胞、肿瘤细胞凋亡中也发挥重要作用^[37]。由此我们可知, 在糖尿病视网膜病变进程中 HIF-1 表达增加, 进而诱导 VEGF 和 p53 上调, 从而促进眼内新生血管的发生和发展, 同时也诱导视网膜神经细胞抑制和凋亡。

6 结语

在 DR 中, 视网膜神经细胞病变早于微血管病变, 使

DM 早期就出现神经细胞凋亡现象和神经胶质细胞的功能异常^[38], 胡建章等^[39]通过对 DR 视网膜超微结构的观察发现神经纤维和内外网层细胞的病理改变早于微血管内皮细胞及基底膜。且两者相互影响, 神经变性可导致血管通透性改变; 另一方面, 视网膜血管通透性改变, 可使神经成分改变, 导致神经退行性病变。并且 DR 还存在高血糖记忆, 高血糖记忆是指在后续正常血糖内环境过程中, 高血糖引发的微血管持续、进行性改变, 这可能是与有文献报道^[40], 高血糖可引发线粒体过氧化, 即使在后期正常血糖阶段并发症也持续进展的原因。这些发现足以使人们对 DR 有了更深入的认识, 提示早期把血糖控制在正常水平内, 对于 DR 的防治有着及其重要的作用。寻找 HIF-1 及其诱导因子表达的新调控机制, 并在糖尿病视网膜病变中抑制 HIF-1 诱导的一系列生物效应为今后的研究和治疗提供了方向。

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(12):5447-5454
- 2 Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor-1. *Mol Cell Biol* 1996;16(9):4604-4613
- 3 王海涛, 方以群. 缺氧诱导因子的研究进展. 中华航海医学与高气压医学杂志 2006;13(5):312-315
- 4 尹丽, 李东野. 低氧诱导因子-1 的低氧调节及其信号转导通路. 心血管病学进展(增刊)2006;27(Z1):39-89
- 5 Michel G, Minet E, Ernest I, et al. Molecular modeling of the hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). *Theoretical Chemistry Accounts* 1999;101:51-56
- 6 Fedele AO, Whitelaw ML, Peet DJ. Regulation of gene expression by the hypoxia-inducible factors. *Mol Interv* 2002;2(4):229-243
- 7 Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev* 2001;15(20):2675-2686
- 8 Carrero P, Okamoto K, Coumilleau P, et al. Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Mol Cell Biol* 2000;20(1):402-415
- 9 Bae MK, Ahn MY, Jeong JW, et al. Jab1 interacts directly with HIF-1 alpha and regulates its stability. *J Biol Chem* 2002;277(1):9-12
- 10 Semenza GL. HIF-1, O(2) and the 3 PHDs: How animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* 2001;107(1):1-3
- 11 Semanza GL. Physiology meets biophysics: visualizing the interaction of hypoxia-induced factor-1 α with p300 and CBP. *Proc Natl Acad Sci* 2002;11570-11572
- 12 Semanza GL. HIF-1 and mechanism of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001;13:167-171
- 13 Gross J, Rheinlander C, Fuchs J, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 in the cochlea of newborn rats. *Hear Res* 2003;183(1-2):73-83
- 14 徐国兴, 许建斌, 胡建章. 糖尿病大鼠视网膜中缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达的研究. 国际眼科杂志 2008;8(3):487-490
- 15 韩梅, 陈松. 低氧诱导因子-1 与缺血性视网膜病变. 眼科研究 2009;27(1):79-80
- 16 Zgouras D, Wächtershäuser A, Frings D, et al. Butyrate impairs intestinal tumor cell-induced angiogenesis by inhibiting HIF-1 alpha nuclear translocation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300(4):832-838
- 17 Seagroves TN, Hadsell D, McManaman J, et al. HIF1 alpha is a

- critical regulator of secretory differentiation and activation, but not vascular expansion, in the mouse mammary gland. *Development* 2003; 130(8):1713-1724
- 18 Semanza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med* 2001;7(8):345-350
- 19 Stitt W. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 2003;75(1):95-108
- 20 Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol* 2000;156(2):697-707
- 21 Kim HH, Lee SE, Chung WJ. Stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α is involved in the hypoxic stimuli-induced expression of vascular endothelial growth factor in osteoblastic cells. *Cytokine* 2002; 17(1):14-27
- 22 李立, 汤永强. 糖尿病大鼠视网膜缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子的表达. 第四军医大学学报 2007;28(7):641-644
- 23 Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2001;276(47):43836-43841
- 24 Fernandes AF, Guo W, Zhang X, et al. Proteasome-dependent regulation of signal transduction in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;83(6):1472-1481
- 25 吕明良, 曾水清, 肖青, 等. 高糖联合低氧对体外培养的人视网膜色素上皮细胞 HIF-1 α 及 VEGF 表达的影响. 华中科技大学学报. 医学版 2006;35(4):528-531
- 26 吕明良, 曾水清, 肖青, 等. shRNA 抑制人 RPE 细胞 HIF-1 α 基因表达对 VEGF 及 PEDF 表达的影响. 眼科研究 2007;25(9):688-691
- 27 Sun X, Kanwar JR, Leung E, et al. Regression of solid tumors by engineered overexpression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and antisense hypoxia-inducible factor-1 α . *Gene Ther* 2003;10: 2081-2089
- 28 Richard DE, Berra E, Gothie E, et al. p42/p44 Mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and enhance the transcriptional activity of HIF-1. *J Biol Chem* 1999;274(46):32631-32637
- 29 Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, et al. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a Phosphatidylinositol 3-kinase/Target of Rapamycin-dependent signaling pathway. *J Biol Chem* 2002;277(31): 27975-27981
- 30 Linsenmeier RA. Electro physiological consequences of retinal hypoxia. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 1990;28(2):143-150
- 31 皮全民. 糖尿病大鼠视网膜视细胞超微结构的研究. 菏泽医学专科学校学报 2004;16(4):1-3
- 32 李才锐, 胥延, 郭小健, 等. HIF-在早期糖尿病小鼠视网膜上的表达及作用. 实用医学杂志 2005;21(23):2607-2609
- 33 Halterman MW, Miller CC, Federoff HJ. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates hypoxia-induced delayed neuronal death that involves p53. *J Neurosci* 1999;19(16):6818-6824
- 34 Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;57(10): 1009-1014
- 35 Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(16): 9082-9087
- 36 Carmeliet EDor, Herbert JM. Role of HIF1- α in hypoxia mediated apoptosis. *Nature* 1998;394(6692):485-490
- 37 Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20(3A):1527-1533
- 38 Lu BY, Wu ZF. Progress of research on pathogenesis of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2008;8(11): 2308-2311
- 39 胡建章, 徐国兴, 许建斌. 糖尿病大鼠视网膜中缺氧诱导因子-1 α 的表达与超微结构研究. 眼科研究 2007;25(2):86-89
- 40 张雪莲, 杨金奎. 糖尿病视网膜病变的若干生物化学和分子生物学机制. 微循环学 2004;14(2):56-58