

成 SOD 活力下降、MDA 水平升高,肾组织清除氧自由基的能力下降,从而使机体产生极多氧自由基和各种蛋白水解酶、炎性物质,进一步发生脂质过氧化反应。相关研究表明,过多 ROS 产生使机体抗氧化能力下降,氧化/还原动态失衡,造成机体蛋白质、脂质、核酸等的氧化损伤,使机体处于一种严重的应激状态^[4-7]。ROS 是由氧激发的化学性质十分活泼的分子,近年来研究显示,NADPH 氧化酶的过度活化可能是细胞内 ROS 高表达的重要原因,它在炎症和肾损伤等疾病中发挥重要作用,P47phox 和 NOX4 等亚基则是激活 NADPH 氧化酶的关键亚基,可能会进一步介导 ROS 产生,使机体产生氧化应激^[3-6]。本实验通过测定 P47phox 和 NOX4 两个亚基蛋白表达情况,发现其表达量随着缺氧时间的延长逐渐升高,可能随着机体对氧化应激的适应,缺氧后期表达量有所下降。可以推测高原缺氧可能诱导了 NADPH 氧化酶的表达,造成肾脏病理损伤。因此通过抑制 NADPH 氧化酶的活性可有效的降低 ROS 的产生,从而减轻高原急性缺氧所引起的肾脏病变。

总之,本结果模拟在低压氧舱急性缺氧的病理过程中,NADPH 氧化酶可能起到重要作用,因此对 NADPH 氧化酶的抑制尤为重要。缺氧肾脏损伤的发生涉及很多复杂因素,本研究从一个侧面推测了高原缺氧所致肾损伤的发病机制,为进一步探讨高原环境下防治肾损伤提供了实验依据。

参考文献

- 1 Mao HT,Wang DH,Lan Z,*et al.* Gene expression profiles of prohibitin in testes of *Octopus tankahkeei* (ot-phb) revealing its possible role during spermiogenesis[J]. *Molecular Biology Reports*,2010,39(5):5519
- 2 Haase VH. The sweet side of HIF[J]. *Kidney International*,2010, 78 (1):10-16
- 3 冯欣,李焱,王雪鹰. JAK/STAT 通路在大鼠肾脏缺血再灌注损伤中的作用[J]. *解放军医学杂志*. 2011,36(3):218-220
- 4 Kurata H, Takaoka M, Kubo Y, *et al.* Protective effect of nitric oxide on ischemia/reperfusion-induced renal injury and endothelin-1 overproduction[J]. *Eur Pharmacol*,2005, 517(25):232-239
- 5 戴鸣翔,张荣庆,李聪叶,等. 番茄红素对大鼠乳鼠心肌细胞缺氧复氧的保护作用及其机制[J]. *现代生物医学进展*,2011,11(6):1106-1110
- 6 周俊英,周东方,王玮. 缺氧诱导因子 1 及下游 NADPH 氧化酶在酒精性肝病大鼠肝组织中的表达及意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2010,19(3):263-265
- 7 Oberbauer R, Schwarz C, Regele HM, *et al.* Regulation of renal tubular cell apoptosis and proliferation after ischemic injury to a solitary kidney[J]. *J Lab Clin Med*,2001,138(5):343-351
- 8 Zhang C, Li PL. Membrane raft redox signalosomes in endothelial cells[J]. *Free Radic Res*,2010, 44(3):831-842
- 9 Fahaid H, Hashem AL. The effect of high altitude on blood hormones in male we starrats in south western Saudi Arabia[J]. *Am J Environ Sci*,2010,6(3):268-274
- 10 努尔曼古丽,王引虎. 进驻不同海拔高原健康男青年肾功能的变化[J]. *西南国防医药*,2010,21(1):24-26

(收稿日期:2013-10-21)

(修回日期:2013-11-05)

低氧下动脉粥样硬化大鼠 KLF2 和 eNOS 基因表达差异的研究

卢东东 周白丽

摘要 目的 探讨低氧条件下动脉粥样硬化大鼠主动脉组织中锌指样转录因子 2(KLF2)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达的差异。**方法** 雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组和造模组,造模组给予药物及高脂饲料以建立动脉粥样硬化模型;造模结束后将两组大鼠放入低压氧舱建立急性低氧模型;处死大鼠后取主动脉组织行反转录聚合酶链式反应(RT-PCR),进行半定量比较 KLF2、eNOS 及 GAPDH 的相对表达水平。**结果** 给予造模组大鼠急性缺氧 4h、8h 干预后,与缺氧同时时间组比较,KLF2、eNOS 表达水平明显升高($P < 0.05$);而造模组大鼠给予缺氧 12h 干预后,KLF2、eNOS 表达水平明显低于慢性缺氧及缺氧 4h 组($P < 0.05$)。**结论** 急性缺氧预刺激可以导致 KLF2、eNOS 基因 mRNA 表达量改变,急性缺氧条件可加重动脉粥样硬化病变的严重程度。

关键词 动脉粥样硬化 KLF2 eNOS

作者单位:810016 西宁,青海大学研究生院(卢东东);810007 西宁,青海省人民医院心内科(周白丽)

通讯作者:周白丽,电子信箱:zhoubaili1022@126.com

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Difference Expression of KLF2 and eNOS in the Atherosclerosis Rat under the Acute Hypoxia Condition. Lu Dongdong, Zhou Baili. Graduate School of Qinghai University, Qinghai 810016, China

Abstract Objective To discuss the difference expression of Kruppel-like factor2 (KLF2) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the atherosclerosis rat's aorta tissue under the acute hypoxia condition. **Methods** Male Wistar-rats were randomly divided into control group and model group. Rats in model group were given the high fat diet and some drugs to establish the atherosclerosis model. After the atherosclerosis model had build, we put the rats into low pressure oxygen cabin to establish acute hypoxia model. Finally, we executed these rats and took the aorta tissue, and then we used the RT-PCR reaction to determine the expression of KLF2, eNOS and GAPDH. **Results** After the model group being given the intervention of acute hypoxia 4 hours or 8 hours, compare with the control group with the same time of anoxia, the expression level of KLF2 and eNOS were significantly increased ($P < 0.05$). After the model group being given the intervention of acute hypoxia 12 hours, compared with the chronic hypoxia model group and acute hypoxia 4 hours model group, the expression level of KLF2 was significantly decrease ($P < 0.05$). **Conclusion** Our data indicate that, acute hypoxia condition can cause the change of mRNA expression level of KLF2 and eNOS gene. Acute hypoxia condition may increase the severity of atherosclerotic lesions.

Key words Atherosclerosis; KLF2; eNOS

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种常见的动脉血管硬化性疾病,其病变主要累及体循环系统的大中型肌弹力型动脉。随着社会发展及人们生活方式的改变,动脉粥样硬化的发生率呈现逐年上升的趋势。而近年来的研究发现 KLF2 参与血管内皮功能的调节对维持血管内环境的平衡有着重要的作用,且 KLF2 可通过上调血管保护性因子及下调血管炎性因子的表达参与血管内皮细胞功能的调节^[1-3]。众所周知,eNOS 在血管生成和血管内皮细胞迁移扮演着重要的角色,它可催化血管内皮生成一氧化氮(NO),对维持血管内皮细胞的功能有着重要的作用^[4]。近年来对低氧下细胞功能和细胞信号的研究成为低氧生理研究的热点,青藏高原平均海拔在4000米以上,高原缺氧条件下动脉粥样硬化的病理生理与平原地区有一定的差异。目前有关急性缺氧下动脉粥样硬化的研究较少,本课题使用低压氧舱模拟急性缺氧环境,通过研究不同急性缺氧时间下两组大鼠主动脉中 KLF2 和 eNOS 的表达的差异,探讨 KLF2 在低氧条件下对细胞内皮功能的影响。

材料与方法

1. 实验动物、试剂及主要仪器:(1)实验动物:雄性健康 Wistar 大鼠 47 只,由兰州大学实验动物中心提供(实验动物合格证号:0002511)。(2)主要试剂:牛血清白蛋白、尼古丁(北京久峰润达生物技术有限公司)、维生素 D₃(大连美仑生物技术有限公司)、卵清白蛋白(美国 Sigma 公司)、RNA 快速提取试剂盒(北京久峰润达生物技术有限公司)、cDNA 第一链合成试剂盒(北京天恩泽基因科技有限公司)、Taq DNA 聚合酶(北京天恩泽基因科技有限公司)、KLF-2、eNOS、GAPDH 引

物(德国 QIAGEN 公司 QuaintTect® Primer Assay,货号分别为:QT01294272、QT00414085、QT00199633。注:具体引物序列因涉及知识产权保护,QIAGEN 公司未提供具体引物序列);(3)实验仪器:低温超速离心机(德国 Eppendorf-5424R)、全自动生化分析仪(德国罗氏 Modular DPP)、PCR 仪(德国 Eppendorf Master-cycler PCR 仪)、凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)、OLYMPUS 光学显微镜等。

2. 动脉粥样硬化造模及分组:实验大鼠随机分为两组(造模组 23 只、对照组 24 只。因西宁地处青藏高原东北部,平均海拔 2260 米,故未放入低压氧舱大鼠均为慢性缺氧大鼠)。造模组给予:牛血清白蛋白 32mg/kg 尾静脉注射,3 次/周,共 9 次;卵清白蛋白 2.5mg/kg 腹腔注射,1 次/3 日,共 5 次;维生素 D₃ 25 万 U/kg 灌胃,连续 3 天。参考王园园等^[5]关于大鼠动脉粥样硬化模型建立和评价的方法;尼古丁 1mg/kg 腹腔注射,共 2 周。参考 Lou 等^[6]血管内皮损伤模型造模方法;同时给予高脂饲料(上海斯莱克实验动物公司提供:猪油 16.2%、蔗糖 10.8%、酪蛋白 9.6%、胆固醇 1.3%、胆盐 0.3%、甲基硫氧嘧啶 0.1%)喂养,不限饮水。对照组给予同等量生理盐水处理、给予普通饲料喂养,不限饮水。

3. 血脂检测:分别于造模开始前、造模 6 周、造模 12 周经大鼠尾静脉取血约 0.5ml,离心后取上清,于 -80℃ 保存,采血结束后同时送至青海省人民医院检验科使用全自动生化仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平。

4. 急性缺氧模型:于造模结束后分别在造模组和对照组中随机选取 15 只大鼠,同时放入青海大学医学院高原医学中心低压氧舱,设定时间分别为 4、8、12h,分别为急性缺氧 4、8、12h 造模组和急性缺氧 4、8、12h 对照组,未放入低压氧舱大鼠为急性缺氧 0h 组(既慢性缺氧组,分别为慢性缺氧造模组和慢性缺氧对照组),设定舱内海拔为 5000 米,模拟高海拔低压

低氧环境,到达设定时间后取出大鼠及时处死,留取标本。

5. 主动脉形态观察:处死动物后取主动脉,剥离外膜脂肪组织,取胸主动脉约 1cm,切成 0.3cm 小段,放入 10% 中性甲醛溶液中固定过夜,常规脱水、石蜡包埋,连续切片,每个标本取 3 张切片,经 HE 染色后在光学显微镜下观察主动脉形态。

6. 半定量 RT-PCR 检测 KLF2、eNOS、GAPDH 基因的表达:处死动物后,取主动脉,于 -80℃ 保存。使用 RNA 快速提取试剂盒提取大鼠主动脉组织中总 RNA,溶于 DEPC 水中,测定 OD260/280 比值为 1.85~1.96。取 1.0μg 总 RNA,用 cDNA 第 1 链合成试剂盒反转录为 cDNA 后,取 1μl 反转录产物行 PCR 反应,反应条件:94℃ 预变性 4min、94℃ 变性 30s、60℃ 退火 45s、72℃ 延伸 1min、72℃ 最终延伸 10min,共 35 次循环。PCR 结束后取 10μl 反应产物在 1.7% 琼脂糖凝胶中电泳,电泳结束后在凝胶成像系统下拍照,用 Image J 软件分析各条带

灰度值。

7. 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大鼠不同时期血脂水平比较:造模 6 周时造模组大鼠血清 TC、TG、HDL、LDL 含量明显高于同时期对照组($P < 0.05$);造模 6 周时造模组大鼠血清 TC、TG、HDL、LDL 含量明显高于造模前造模组大鼠($P < 0.05$);造模 12 周时造模组大鼠血清 TC、TG、LDL 含量明显高于同时期对照组($P < 0.05$);造模 12 周时造模组大鼠血清 TC、TG、LDL 含量明显高于造模前及造模 6 周大鼠($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组大鼠不同时期血脂水平的比较 (mmol/L)

项目	对照组			造模组		
	0 周	6 周	12 周	0 周	6 周	12 周
TC	1.35 ± 0.17	1.34 ± 0.06	1.33 ± 0.10	1.41 ± 0.16	3.64 ± 0.27 *▲	5.57 ± 0.52 *▲
TG	1.01 ± 0.40	1.01 ± 0.38	1.07 ± 0.31	0.94 ± 0.23	1.37 ± 0.13 *▲	1.72 ± 0.21 *▲
HDL	0.52 ± 0.03	0.50 ± 0.07	0.49 ± 0.06	0.53 ± 0.04	0.92 ± 0.15 *▲	0.30 ± 0.05 *▲
LDL	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.04	0.24 ± 0.02	0.87 ± 0.17 *▲	1.20 ± 0.02 *▲

与同时期对照组大鼠对比,* $P < 0.05$;与同组不同时期大鼠血脂水平比较,▲ $P < 0.05$

2. 大鼠主动脉形态观察(图 1):光镜下,对照组大鼠主动脉内膜光滑完整,内皮细胞无增生,中膜平滑肌细胞、弹力纤维排列整齐连续、无中断;慢性持续缺氧造模组大鼠动脉内膜呈现不均一增厚,内膜细胞排列紊乱,中膜平滑肌细胞排列紊乱,中层弹力纤维钙化明显,排列紊乱,有不同程度的断裂和破坏,部分严重钙化,凸向血管腔,有少量泡沫细胞聚集;急性缺氧 12h 造模组大鼠主动脉内皮细胞增生,内膜增厚明显,细胞排列紊乱,血管腔面不光整,血管中膜纤维组织增生,并有大量细胞碎片及钙化组织沉积,凸向血管腔。

3. 半定量 RT-PCR 检测大鼠 KLF2、eNOS、GAPDH 基因的表达:(1)造模组大鼠给予急性缺氧 4、8h 处理后,造模组大鼠 KLF2 表达水平明显高于相同急性缺氧时间对照组($P < 0.05$);造模组大鼠急性缺氧 12h 组 KLF2 表达水平明显低于慢性缺氧造模组和急性缺氧 4h 造模组($P < 0.05$);慢性缺氧造模组大鼠 KLF2 表达水平高于慢性缺氧对照组大鼠($P < 0.05$);急性缺氧 12h 造模组组与急性缺氧 12h 对照组比较无统计学差异($P > 0.05$)。(2)造模组大鼠给予急性缺氧 4、8h 处理后,造模组大鼠 eNOS 表达水平明显高于相同缺氧时间对照组($P < 0.05$);急性缺

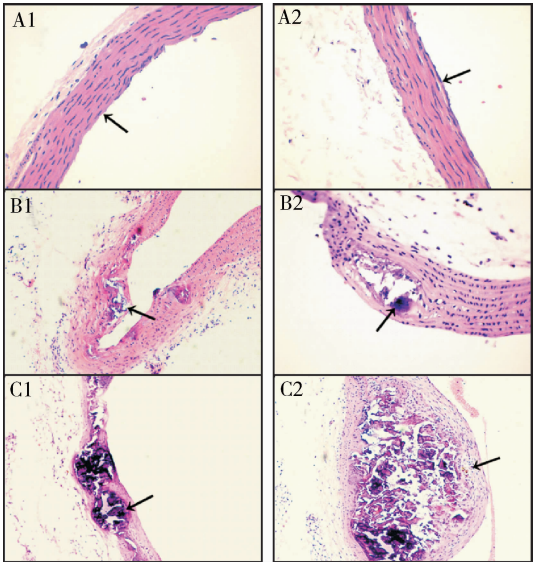


图 1 不同缺氧时间动脉粥样硬化大鼠主动脉病理改变 (HE 染色,10×40)

箭头指病灶部位,A1、A2.慢性缺氧对照组;B1、B2.慢性缺氧造模组;C1、C2.急性缺氧 12h 造模组

氧缺氧 12h 对照组 eNOS 表达水平明显高于慢性缺氧对照组和急性缺氧 4h 对照组($P < 0.05$);慢性缺氧造模组大鼠 eNOS 表达水平明显高于慢性缺氧对照组($P < 0.05$),详见表 2,图 2、图 3。

表 2 两组大鼠不同急性缺氧时间 KLF2、eNOS、GAPDH 的表达

项目	对照组				造模组			
	0h	4h	8h	12h	0h	4h	8h	12h
KLF2	0.25 ± 0.05	0.29 ± 0.09	0.26 ± 0.04	0.30 ± 0.08	0.40 ± 0.06 [▲]	0.40 ± 0.09 [▲]	0.35 ± 0.04 [▲]	0.30 ± 0.04 [*]
eNOS	0.17 ± 0.07	0.19 ± 0.14	0.24 ± 0.10	0.34 ± 0.10 [*]	0.41 ± 0.07 [▲]	0.43 ± 0.16 [▲]	0.46 ± 0.28 [▲]	0.43 ± 0.18

与同组缺氧 0h 比较, * $P < 0.05$; 与对照组同缺氧时间比较, [▲] $P < 0.05$

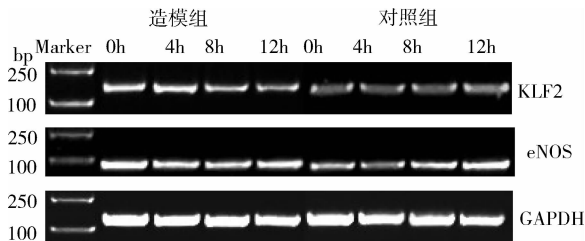


图 2 两组大鼠不同缺氧时间 KLF2、eNOS、GAPDH 表达的比较

讨 论

KLFs 是锌指样转录因子家族的总称, 是已经被证明了在多种细胞类型和器官系统中能广泛调节多种生理学和病理学过程的转录因子之一^[7]。值得注意的是, 在过去 10 年的研究中认为 KLFs 在多种细胞如内皮细胞 (ECs)、巨噬细胞以及平滑肌细胞 (SMCs) 中可作为 AS 的保护因子^[8]。KLF2 是 KLFs 家族成员之一, 它在内皮细胞以及与内皮细胞相关的

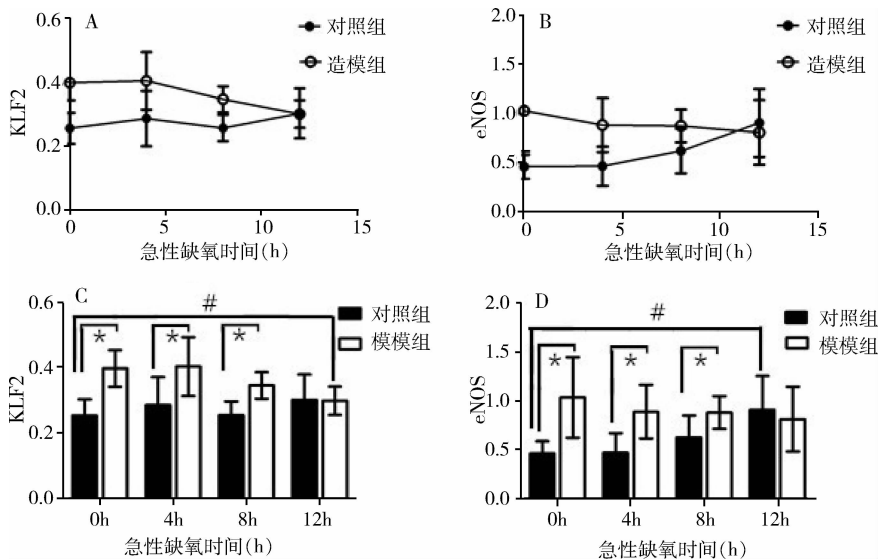


图 3 两组大鼠不同缺氧时间 KLF2、eNOS 的表达水平比较

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与慢性缺氧组比较, # $P < 0.05$

细胞中高表达并充当“分子开关”的作用, 因其在内皮细胞中起着抗炎、抗血栓形成、舒张血管、抗血小板的功能而发挥维持血管内皮功能平衡的作用^[9]。eNOS 是一氧化氮合酶 (NOS) 3 种亚型之一, 它可催化血管内皮生成一氧化氮 (NO) 协调血管内皮功能^[4]。有文献报道随着急性缺氧时间的延长, eNOS 在对照组大鼠中的表达逐渐增高, 提示 eNOS 在血管内的活化机制可能还有低氧的刺激有关^[10]。

AS 的发病机制包括血管内皮和平滑肌细胞功能异常、白细胞浸润及其促炎作用的激活等方面, 有研究发现在 AS 小鼠中 KLF2 表达是减少的^[11]。其中的两个基因 eNOS 和血栓调节蛋白已经被证实与

KLF2 监管和启动子区域相关^[1-3]。低层流条件可诱导 KLF2 的表达, 从而导致下调炎症基因如血管细胞黏附因子 (VCAM) 和 E-选择素的表达, 并上调血管保护性基因如内皮细胞一氧化氮合酶 (eNOS) 表达^[1-3, 12, 13]。KLF2 通过募集 cAMP 途径效应因子 CBP/300 转录共激活因子调节血管内皮细胞的增殖与活化^[2]。本研究中 KLF2 高表达的大鼠 eNOS 的表达也是升高的, 与 Lin 等的研究的结果相一致。同时 KLF2 可通过感应动脉粥样硬化血管血流动力学剪切应力的变化调节血管内皮细胞炎症效应的活化效应, 抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[14]。

高原缺氧对人体多个系统包括心血管系统、呼吸

系统等功能发生改变。在缺氧环境下,动脉粥样硬化斑块的稳定性较常氧条件有所下降。张司兰等^[15]的研究指出在低压低氧条件下,多个导致斑块稳定性下降的基因表达量升高,导致低压低氧条件下动脉粥样硬化斑块的稳定性下降。同时吕云辉等^[16]的研究提示在低压低氧状态下,AS 斑块的稳定性下降,而心血管系统受到低氧、高二氧化碳等刺激时,自主神经的活性增加,通过调节血管内皮分泌多种血管活性物质来调节血管张力,导致血管内皮功能和血管张力发生变化,从而可引起动脉硬化和血压的变化。由此可知在低氧条件对 AS 斑块的稳定性等各方面有一定的影响,本实验中观察到急性缺氧 12h 造模组动脉粥样硬化病变较慢性缺氧造模组严重,提示急性缺氧条件可加重 AS 病变的严重程度。

KLF2 和 eNOS 对维持血管内皮细胞功能的稳定有着重要的作用,是血管内皮细胞的保护因子。Hae - Young 等^[17]研究发现 FOXO1 是一个负向调节 KLF2 表达转录因子,并指出 Fox 转录因子 - 1 (FOXO1)通过抑制对血管内皮细胞保护因子的表达而引起血管内皮功能的损害。提示 KLF2、eNOS 可能通过 FOXO1 介导的转录调控参与了血管内皮细胞功能的调节。有研究提示,与常氧条件相比,在低氧条件下骨髓间质细胞内 FOXO1 的表达是升高的^[18]。但是在急性缺氧条件下动脉粥样硬化大鼠主动脉组织中 KLF2 表达量的改变是否与 FOXO1 途径相关还需进一步实验验证。

笔者的研究结果表明,急性缺氧条件能刺激对照组大鼠 eNOS 的表达,从而发挥血管内皮功能调节的作用,且随着急性缺氧时间的延长,对照组大鼠主动脉中 eNOS 的表达逐渐增高。同时我们的研究发现慢性持续缺氧造模组 KLF2 表达水平明显高于慢性持续缺氧对照组,而在急性缺氧条件下,造模组 KLF2 表达水平逐渐下降尤其在急性缺氧 12h 组,KLF2 表达水平明显低于慢性持续缺氧条件,说明急性的缺氧刺激能抑制动脉粥样硬化大鼠中 KLF2 基因的激活从而导致 KLF2 表达水平的降低,提示 KLF2 在急性缺氧条件下也参与了动脉粥样硬化血管组织中内皮细胞功能的调节,慢性持续缺氧条件能刺激动脉粥样硬化大鼠中 KLF2 的表达,但其具体的机制还需要进一步深入研究探讨。这些可能为在低氧下研究动脉粥样硬化的特殊病理生理提供新的研究思路和提示。

参考文献

1 Lin Z,Kumar A,SenBanerjee S,*et al.* Kruppel - like factor 2 (KLF2) reg-

- ulates endothelial thrombotic function[J]. *Circ Res*,2005,96:e48 - e57
- 2 SenBanerjee S,Lin Z,Atkins GB,*et al.* KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation [J]. *Exp Med*, 2004,99:1305 - 1315
- 3 Lin Z,Hamik A,Jain R,*et al.* Kruppel - like factor 2 inhibits protease activated receptor - 1 expression and thrombin - mediated endothelial activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2006,26:1185 - 1189
- 4 Tejero J,Stuehr D. Tetrahydrobiopterin in nitric oxide synthase [J]. *IUBMB Life*,2013,65:358 - 365
- 5 王园园,龙民慧,邹民吉,等. 大鼠动脉粥样硬化动物模型的建立和评价 [J]. *中国实验动物学报*,2008,12(6):421 - 423
- 6 Luo HL,Zang WJ,Lu J,*et al.* The protective effect of captopril on nicotine—induced endothelial dysfunction in rat [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*,2006,99(3):237 - 245
- 7 McConnell BB,Yang VW. Mammalian Kruppel - like factors in health and diseases [J]. *Physiol Rev*,2010,90:1337 - 1381
- 8 Alaiti MA,Orasanu G,Tugal D,*et al.* Kruppel - like factors and vascular inflammation: implications for atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*,2012,14:438 - 449
- 9 Atkins GB,Jain MK. Role of Kruppel - like transcription factors in endothelial biology [J]. *Circ Res*,2007,100:1686 - 1695
- 10 Leucker TM,Bienengraeber M,Muravyeva M,*et al.* Endothelial - cardiomyocyte crosstalk enhances pharmacological cardioprotection [J]. *Mol Cell Cardiol*,2011,51(5):803
- 11 Lingrel JB,Pilcher - Roberts R,Basford JE,*et al.* Myeloid - Specific Kruppel - like factor 2 inactivation increases macrophage and neutrophil adhesion and promotes atherosclerosis [J]. *Circulation Research*, 2012,110:1294 - 1302
- 12 Dekker RJ,van Soest S,Fontijn RD,*et al.* Prolonged fluid shear stress induces a distinct set of endothelial cell genes,most specifically lung Kruppel - like factor (KLF2) [J]. *Blood*,2002,100:1689 - 1698
- 13 Parmar KM,Larman HB,Dai G,*et al.* Integration of flow - dependent endothelial phenotypes by Kruppel - like factor 2 [J]. *Clin Invest*, 2006,116:49 - 58
- 14 Huddleson JP,Srinivasan S,Ahmad N,*et al.* Fluid shear stress induces endothelial KLF2 gene expression through a defined promoter region [J]. *J Biol Chem*,2004,385:723 - 729
- 15 张司兰,谭朝阳,陈世伟,等. 低压缺氧对兔动脉粥样硬化斑块中 HIF - 1 α 、VEGF 及 MMP9 表达的影响 [J]. *重庆医学*,2011,40(6):542 - 544
- 16 吕云辉,何忠明. 急性低氧及高二氧化碳对阻塞性低通气综合征患者外周动脉硬度及血压的影响 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009,32(1):42 - 45
- 17 Hae - Young L,Seock - Won Y,Hyun - Jai C,*et al.* FOXO1 impairs whereas statin protects endothelial function in diabetes through reciprocal regulation of Kruppel - like factor 2 [J]. *Cardiovascular Research*,2013,97:143 - 152
- 18 Hsieh - Hsing L,Chia - Chi C,Ming - Jium S,*et al.* Hypoxia enhances chondrogenesis and prevents terminal differentiation through PI₃K/Akt/FoxO dependent anti - apoptotic effect [J]. *Sci Rep*,2013, 3:2683

(收稿日期:2013 - 10 - 26)

(修回日期:2013 - 11 - 05)