# rAAV9 介导 HIF－1α 对糖尿病小鼠缺血后处理的影响

李佳馨　李　鑫　吴建江　陈思宇　王　江

**摘　要　目的**　观察缺血后处理对糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注致急性肺损伤的保护作用，探讨 rAAV9－HIF－1α 对缺血后处理作用的影响机制。**方法**　选择雄性 db/db 小鼠 40 只，按照随机数字表法分为假手术组（S 组）、心肌缺血/再灌注组（I/R 组）、缺血后处理组（IPostC 组）、rAAV9－HIF－1α＋缺血后处理组（HIPostC 组）。采用尾静脉注射法注射 rAAV9－HIF－1α；结扎冠状动脉左前降支建立心肌缺血/再灌注模型；于再灌注 15min 前灌注 5min、缺血 5min 连续 3 个循环建立缺血后处理模型。心内取血后处死小鼠，取肺组织，HE 染色观察病理学变化；CBA 流式法检测炎性细胞因子（IL－6、TNF－α 及 IL－10）；试剂盒检测氧化应激相关因子（MDA、SOD）；Western blot 法检测低氧诱导因子 HIF－1α。**结果**　与 S 组比较，I/R 组的肺组织损伤严重，氧自由基和炎性细胞因子含量明显升高；与 I/R 组比较，IPostC 组氧自由基含量降低，但促炎性细胞因子仍大量存在，而 HIPostC 组的炎性细胞因子和氧自由基含量均显著降低，HIF－1α 的含量显著升高。**结论**　糖尿病心肌缺血/再灌注损伤时炎性细胞因子释放、氧化应激激活以及 HIF 信号通路损伤直接导致急性肺损伤，rAAV9－HIF－1α 可调控缺血后处理通过上述机制在一定程度上减轻肺损伤，发挥围术期肺保护作用。

**关键词**　再灌注损伤　急性肺损伤　缺血后处理　低氧诱导因子－1α

**中图分类号**　R614　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.010

**Effects of rAAV9－HIF－1α on Ischemic Postconditioning in Diabetic Mice.** *Li Jiaxin, Li Xin, Wu Jianjiang, et al. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China*

**Abstract　Objective**　To observe the protective effect of ischemic postconditioning on acute lung injury by myocardial ischemia/reperfusion in diabetes mellitus. To investigate the effect of rAAV9－HIF－1 on ischemic postconditioning. **Methods**　Forty male db/db mice were selected and divided into Sham operation group (S group), ischemia/reperfusion group (I/R group), ischemic postconditioning group (IPostC group) and rAAV9－HIF－1α＋ischemic postconditioning group (HIPostC group) according to the random number table method. rAAV9－HIF－1 was injected by tail vein. Myocardial ischemia/reperfusion model was established by ligating the left anterior descending coronary artery. The model of ischemic postconditioning was established by 3 consecutive cycles of 5 minutes reperfusion and 5 minutes ischemia before 15minutes reperfusion. The lung tissues were taken. The pathological changes were observed by HE staining. The inflammatory factors (IL－6, IL－10 and TNF－α) was detected by CBA flow cytometry. Oxidative stress－related factors (MDA, SOD) were dctected by detection kit. Hypoxia inducible factor (HIF－1α) was detected by Western blot. **Results**　Compared with the S group, the lung tissues of the I/R group were more serious with a large number of pro－inflammatory factors and reactive oxygen species. Compared with the I/R group, the content of oxygen free radicals in the IPostC group was reduced, but the content of inflammatory factors was still in large quantities, while the lung injury in the HIPostC group was mild with significant decrease in inflammatory factors and reactive oxygen species, and significant increase in HIF－1α content. **Conclusion**　Acute lung injury is directly caused by the release of inflammatory factors, oxidative stress activation and HIF signaling pathway injury in diabetic myocardial ischemia/reperfusion injury. The injection of rAAV9－HIF－1α by the tail vein can regulate the ischemic postconditioning, which can reduce the lung injury and play the perioperative lung protection role.

**Key words**　Reperfusion injury; Acute lung injury; Ischemic postconditioning; Hypoxia inducible factor－1α

急性肺损伤（acute lung injury, ALI）即由多种炎性介质与效应细胞共同参与，呈级联放大的炎症继发性损伤和弥漫性肺实质损伤。而心肌缺血/再灌注（ischemia reperfusion, I/R）损伤时氧化应激释放大量氧自由基及炎性细胞因子作用于肺部，是造成 ALI 的重要原因[1,2]。研究表明，缺血后处理（ischemic post－conditioning, IPostC）不仅对接受后处理的缺血/再灌注损伤的心肌有保护作用，而且对远隔器官肺也有相同效应，而其缓解心肌 I/R 所致 ALI，发挥围术期肺保护的机制可能与抑制氧自由基积聚、减少

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81960053）
作者单位：830054　乌鲁木齐，新疆医科大学第一附属医院麻醉科
通讯作者：王江，电子信箱：710985359@qq.com

炎性细胞因子释放以及激活 HIF 信号通路相关[3,4]。然而,笔者的前期研究结果发现,糖尿病状态下 HIF 信号通路受损更加严重[5]。此时 IPostC 围术期肺保护作用是否存在及其发挥效应的机制亟待进一步阐明。此外,重组 9 型腺相关病毒 rAAV9(recombinant adeno - associated virus - 9, rAAV9)载体介导 HIF - 1α 基因,可以外源性上调 HIF - 1α 基因,修复糖尿病状态下损伤的 HIF 信号通路。因此,本研究通过建立糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤模型及心肌缺血后处理模型,观察炎性细胞因子、氧自由基以及 HIF 信号通路在心肌 I/R 致 ALI 病程进展中的作用;探索外源性提高 HIF - 1α 表达后 IPostC 对糖尿病心肌 I/R致 ALI 的肺保护作用的机制。

## 材料与方法

1. 实验动物与分组:成年雄性糖尿病 db/db 小鼠 40 只,体质量 55 ~ 65g(北京维通利华实验动物技术有限公司提供),饲养于新疆医科大学 SPF 级动物实验中心,并通过新疆医科大学第一附属医院动物实验医学伦理学委员会批准。按随机数字表法分为假手术组(S 组)、缺血/再灌注组(I/R 组)、缺血后处理组(IPostC 组)、rAAV9 - HIF - 1α + 缺血后处理组(HIPostC 组),每组 10 只。

2. 动物模型制备:心肌缺血/再灌注损伤模型建立(I/R 组):小鼠腹腔注射氯胺酮(8mg/100g)、甲苯噻嗪(2mg/100g)和阿托品(0.12mg/100g)(即 KXA 混合液)麻醉,行气管插管,呼吸机辅助呼吸(频率 90 ~ 110 次/分,潮气量 0.3 ~ 0.4ml),小鼠仰卧固定于恒温垫(36℃)操作台上,消毒手术区域,双目显微镜下于左侧第 3、4 肋间开胸,结扎冠状动脉左前降支缺血 1h,位置为左心耳下缘约 1mm 处,后松开结扎线再灌注 15min。结扎成功显示心前区变白,心电图示 ST 段抬高(T 波高耸,QRS 波增宽、变高);再灌注成功标志为 ST 段回落,心尖复红。假手术组(S 组):相同部位开胸、穿线但不结扎。缺血后处理模型建立(IPostC 组、HIPostC 组):缺血 1h 后,灌注 5min、缺血 5min 连续重复 3 个循环,后再灌注 15min;HIPostC 组于缺血后处理前进行尾静脉注射 rAAV9 - HIF - 1α。

3. 尾静脉注射 rAAV9 - HIF - 1α:构建重组病毒载体 rAAV9 - HIF - 1α(美国 Virovek 公司),从尾静脉注射进入 db/db 小鼠体内,根据 Chen 等[6]研究,采用剂量为 $2.0 \times 10^{11}$ 微克/只小鼠,并于 4 ~ 5 周后处死小鼠,以保证病毒注射最佳剂量和最优表达时间。

4. 肺组织病理学检查:各组 db/db 小鼠建模完成后,取左肺于 4% 多聚甲醛中固定 24h,石蜡包埋,HE 染色采用苏木素染液(福州迈新生物技术开发有限公司)、伊红染液(北京中杉金桥生物技术有限公司),切片,×400 镜检。肺损伤程度采用 Smith 评分体系综合评定[7]。

5. 炎性细胞因子检测:采用流式微球捕获芯片技术(CBA 法)检测促炎性细胞因子白细胞介素 - 6(IL - 6)、肿瘤坏死因子(TNF - α)及抗炎性细胞因子白细胞介素 - 10(IL - 10)。

6. 氧自由基检测:采用丙二醛 MDA 试剂盒及超氧化物歧化酶 SOD 试剂盒(南京建成生物工程研究所)分别检测脂质代谢产物丙二醛(MDA)、氧自由基清除剂超氧化物歧化酶(SOD)。

7. Western blot 法检测:各组 db/db 鼠再灌注结束后,取右肺,快速液氮冷冻,后移入 - 80℃冰箱冻存备用,称重取约 100mg 样本加 400μl RIPA 裂解液(武汉博士德生物工程有限公司),于冰上研磨充分混匀,4℃ 12000r/min 离心 15min 取上清液提取蛋白。Easy Ⅱ Protein Quantitative Kit (BCA)(北京全式金生物技术有限公司)测定蛋白浓度,后加入 5 × SDS - PAGE 缓冲液,100℃ 水浴加热 5min 使蛋白变性,12000r/min 离心 5min 取上清待加样。制胶、加样、电泳后转移至 0.45μm PVDF 膜上,室温封闭 1h,加入一抗 HIF - 1α 抗体(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),4℃ 孵育过夜,加入二抗山羊抗兔 IgG H&L (HRP)(英国 Abcam 公司),室温孵育 1h,漂洗显色后用 ChemiScope mini 化学发光仪检测、拍照。以 HIF - 1α 条带灰度值与内参(β - actin)条带灰度值的比值反映 HIF - 1α 的表达。

8. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布采用单因素方差分析方法统计:方差齐性,采用 *LSD* 方法进行多重比较;方差不齐,采用 *Tamhane's T2* 方法进行多重比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 肺组织形态学变化:光镜下观察,与 S 组比较,I/R 组肺损伤程度显著增高,表现为肺泡壁增厚、水肿、充血及出血,部分肺组织间质细胞增生、增大且增多,胞质深染,较多急慢性炎性细胞浸润,部分肺泡萎缩、变小,肺组织大量出血、实变,部分细支气管上皮细胞轻度增生;IPostC 组缺血后处理后肺泡壁水肿、

断裂及出血情况仅有轻微缓解，但 HIPostC 组肺组织损伤程度显著降低，肺泡壁结构基本完整，出血情况显著减少。提示糖尿病心肌缺血/再灌注致急性肺损伤模型建立成功，糖尿病状态下，缺血后处理对心肌缺血/再灌注致急性肺损伤的肺保护作用不明显，但结合 rAAV9 - HIF - 1α 后对于已受损肺组织确有一定的保护作用（图 1）。

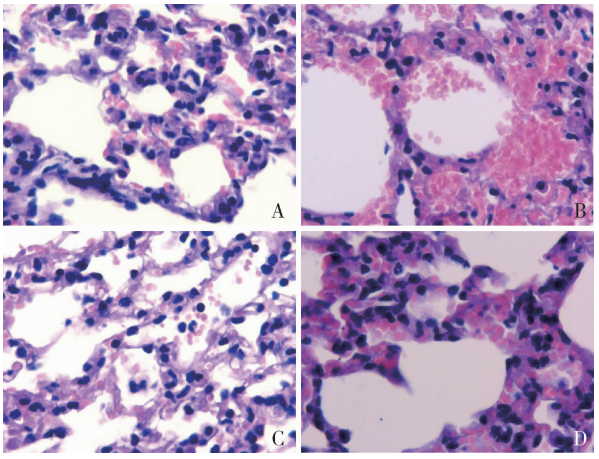



**图 1　db/db 小鼠肺组织病理切片**（HE，×400）

A. 假手术组（S 组）；B. 缺血/再灌注组（I/R 组）；C. 缺血后处理组（IPostC 组）；D. rAAV9 - HIF - 1α + 缺血后处理组（HIPostC 组）

2. 肺组织 HIF - 1α 的表达：Western blot 法结果显示，与 S 组（0.449 ± 0.030）比较，I/R 组（0.549 ± 0.025）和 IPostC 组（0.656 ± 0.026）的肺组织 HIF - 1α 含量升高（$P < 0.05$），与 I/R 组比较，IPostC 组的肺组织 HIF - 1α 含量升高（$P < 0.05$）；与 IPostC 组比较，HIPostC 组（0.702 ± 0.064）的 HIF - 1α 含量明显增高（$P < 0.05$）；提示在糖尿病心肌缺血/再灌注后急性肺损伤时 HIF - 1α 表达受影响，单纯应用缺血后处理对于 HIF - 1α 提高有帮助，而 rAAV9 - HIF - 1α + 缺血后处理可以明显提高 HIF - 1α 的含量（图 2）。

3. 炎性细胞因子含量：与 S 组比较，I/R 组和 IPostC 组的促炎性细胞因子 IL - 6 和 TNF - α 含量明显升高（$P < 0.05$）；与 I/R 组比较，IPostC 组的促炎性细胞因子含量降低，但与 S 组比较含量仍然很高（$P < 0.05$）；而与 IPostC 组比较，尾静脉注射 rAAV9 - HIF - 1α 后 HIPostC 组的促炎性细胞因子 IL - 6 和 TNF - α 含量显著降低（$P < 0.05$）；与 S 组和 I/R 组比较，HIPostC 组的抗炎性细胞因子 IL - 10 的含量显著增高（$P < 0.05$）；提示单纯应用缺血后处理不能有效降低体内炎性细胞因子含量，而 rAAV9 - HIF - 1α + 缺血后处理可以明显降低体内炎性细胞因子含量，通过抑制炎性反应的发生，减轻肺损伤（表 1）。

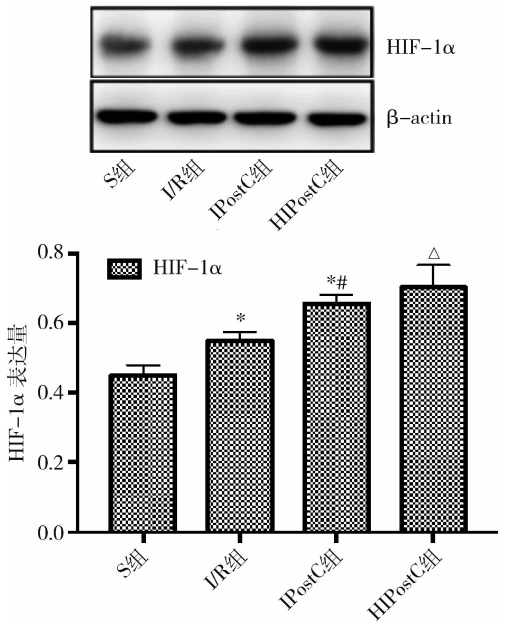



**图 2　肺组织 HIF - 1α Western blot 法条带图及柱状图**

与 S 组比较，$^{*}P < 0.05$；与 I/R 组比较，$^{\#}P < 0.05$；与 IPostC 组比较，$^{\Delta}P < 0.05$

**表 1　db/db 小鼠各组炎性细胞因子含量**（$\bar{x} \pm s$，$n = 10$，pg/ml）

| 组别 | IL - 6 | TNF - α | IL - 10 |
|---|---|---|---|
| S 组 | 526.511 ± 48.542 | 19.690 ± 0.547 | 25.392 ± 5.777 |
| I/R 组 | 7641.469 ± 106.145$^{*}$ | 84.295 ± 4.820$^{*}$ | 60.485 ± 6.182$^{*}$ |
| IPostC 组 | 3456.249 ± 686.037$^{*\#}$ | 67.618 ± 23.345$^{*\#}$ | 78.719 ± 30.897$^{*}$ |
| HIPostC 组 | 366.176 ± 17.645$^{*\Delta}$ | 48.626 ± 4.868$^{\Delta}$ | 79.511 ± 14.624$^{*\#}$ |

与 S 组比较，$^{*}P < 0.05$；与 I/R 组比较，$^{\#}P < 0.05$；与 IPostC 组比较，$^{\Delta}P < 0.05$

4. 氧自由基含量：与 S 组比较，I/R 组的 MDA 含量升高，SOD 活性降低（$P < 0.05$）；与 I/R 组比较，IPostC 组和 HIPostC 组的 MDA 含量降低，SOD 活性升高（$P < 0.05$）；与 S 组和 IPostC 组比较，HIPostC 组的 MDA 含量明显降低（$P < 0.05$）；脂质代谢产物 MDA 可反映氧自由基生成量，而氧自由基清除剂 SOD 可反映机体清除氧自由基的能力，MDA 含量明显升高而 SOD 活性降低，则提示缺血/再灌注损伤致急性肺损伤时体内氧自由基含量显著升高，缺血后处理可以减少 ROS 的生成，而尾静脉注射 rAAV9 - HIF - 1α 后缺血后处理可以使 ROS 的生成更进一步减少，从而发挥肺保护作用（表 2）。

**表 2　db/db 小鼠各组氧化应激因子含量**($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | MDA(nmol/ml) | SOD(U/ml) |
|---|---|---|
| S 组 | 2.634 ± 0.250 | 45.950 ± 0.449 |
| I/R 组 | 5.544 ± 0.121 * | 33.563 ± 1.088 * |
| IPostC 组 | 2.665 ± 0.427 # | 38.612 ± 0.945 *# |
| HIPostC 组 | 1.768 ± 0.402 *Δ | 38.009 ± 1.650 |

与 S 组比较，* $P < 0.05$；与 I/R 组比较，# $P < 0.05$；与 IPostC 组比较，Δ $P < 0.05$

## 讨　论

急性肺损伤以炎性反应失衡和血管通透性增加为主要病理特征，临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症等[8]。研究发现，心肌缺血/再灌注损伤时心肌氧供不足，通过氧化应激和炎性反应释放大量氧自由基和炎性细胞因子游走于全身，并作用于邻近器官肺[9]。而此时炎性细胞因子与肺部效应细胞共同参与，进一步发生级联放大的炎症继发性损伤，引起多种炎性细胞因子与氧自由基的积聚，造成炎性介质的泛滥，肺内促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子失衡，导致肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤，进而造成弥漫性肺间质及肺泡水肿[10~12]。

本研究病理结果显示，I/R 组肺组织损伤程度明显增加，出现肺泡及间质水肿、肺毛细血管扩张及中性粒细胞浸润，表现为肺泡壁严重受损出血和断裂情况严重，较多的急、慢性炎性细胞浸润，胞质深染，部分肺泡萎缩提示心肌缺血/再灌注后肺组织损伤严重，心肌缺血/再灌注损伤后急性肺损伤模型成功建立。此外，I/R 组中促炎性细胞因子增多而抗炎性细胞因子减少，氧自由基含量增多，进一步证实了糖尿病心肌缺血/再灌注致急性肺损伤机制与炎性反应和氧化应激相关。

低氧诱导因子 HIF 是在缺血缺氧状态下被激活的一种转录因子，可以通过调节下游多种靶基因，参与血管生成、葡萄糖代谢及氧运输等多种途径的转录调控，从而发挥肺保护作用[13]。McClendon 等[14]研究发现 HIF 可作用于肺部，修复损伤的肺泡上皮细胞，使肺组织耐受缺氧状态，抑制氧自由基的积聚，减轻肺部炎性反应从而发挥肺保护作用。此外 HIF－1α 激活能够降低肺氧耗量，维持氧供需平衡，修复已受损的肺泡毛细血管，发挥肺保护作用。然而，在笔者前期研究中也发现，糖尿病状态下 HIF 信号通路处于失活状态，心肌缺血/再灌注损伤更加严重，因此本研究使用尾静脉注射 rAAV9－HIF－1α 的方法，外源性提高 HIF－1α，恢复 HIF－1α 活性，探讨糖尿病状态下缺血后处理是否具有肺保护作用[5,15]。

本研究结果显示，糖尿病小鼠中 IPostC 组只能轻微缓解肺损伤程度，肺泡壁周围仍有出血和大量炎性细胞浸润；而与 IPostC 组比较，HIPostC 组肺泡壁水肿、断裂及出血情况均显著减轻，细胞壁结构基本恢复完整；提示糖尿病状态下 rAAV9－HIF－1α＋缺血后处理这一措施，对于心肌缺血/再灌注后受损的肺组织具有一定程度的保护作用。

此外，尾静脉注射 rAAV9－HIF－1α 后 HIPostC 组中的 HIF－α 含量显著增高，促炎性细胞因子 IL－6、TNF－α 减少，抗炎性细胞因子 IL－10 相对增多，达到炎性细胞因子相对平衡的状态，从而发挥肺保护作用。与此同时，HIPostC 组过氧化脂质降解产物 MDA 的含量减少，氧自由基清除剂 SOD 的活性提高，提示氧自由基的含量明显减少。由此笔者考虑缺血后处理发挥肺保护作用与激活 HIF 信号通路，减轻肺部炎性反应，修复受损的肺泡毛细血管，改善血管通透性有关；糖尿病状态下 HIF 信号通路弱化，但若外源性提高体内 HIF－1α 的含量恢复其活性，缺血后处理可在一定程度上恢复肺保护作用。

综上所述，尾静脉注射 rAAV9－HIF－1α 后缺血后处理可减轻心肌缺血/再灌注所致的急性肺损伤，其发挥作用可能与调控促炎性细胞因子与抗炎性细胞因子的平衡，抑制氧化应激，激活 HIF 信号通路相关。

## 参考文献


1　Zhan L, Zhang Y, Su W, *et al*. The roles of autophagy in acute lung injury induced by myocardial ischemia reperfusion in diabetic rats [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018:5047526

2　Alkan M, Çelik A, Bilge M, *et al*. The effect of levosimendan on lung damage after myocardial ischemia reperfusion in rats in which experimental diabetes was induced[J]. J Surg Res, 2015, 193(2): 920－925

3　Zhou B, Lei S, Xue R, *et al*. DJ－1 overexpression restores ischaemic post－conditioning－mediated cardioprotection in diabetic rats: role of autophagy[J]. Clin Sci(Lond), 2017, 131(11): 1161－1178

4　Wang T, Zhou YT, Chen XN, *et al*. Putative role of ischemic postconditioning in a rat model of limb ischemia and reperfusion: involvement of hypoxia－inducible factor－1α expression[J]. Braz J Med Biol Res, 2014, 47(9): 738－745

5　Wu JJ, Yang L, Xie P, *et al*. Cobalt chloride upregulates impaired HIF－1α expression to restore sevoflurane post－conditioning－dependent myocardial protection in diabetic rats[J]. Front Physiol, 2017, 8:395

6　Chen BD, He CH, Chen XC, *et al*. Targeting transgene to the heart and liver with AAV9 by different promoters[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(10): 1108－1117


（下转第 66 页）

综上所述，本研究首次验证 hsa_circ_0024707 在乳腺癌组织和乳腺癌细胞株中的表达下调，过表达 hsa_circ_0024707 可抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭，其作用机制可能是 hsa_circ_0024707 通过下调miR－448 的表达，促进 SPRY2 基因的表达，并抑制 Wnt/β－catenin 信号通路的转导。hsa_circ_0024707 可能成为乳腺癌治疗的分子靶标。

## 参考文献


1 Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, *et al*. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer[J]. Breast Cancer, 2018, 25(1): 1－7

2 庄晓苹，林琼琼，季剑乐，等. 乳腺癌中 SyK、HGF 表达的相关性及预后的关系[J]. 医学研究杂志，2019，48(5)：126－129

3 王述莲，呼建民，李绵洋，等. NLR、CRP、IL－2、BRCA1、miR－145、miR－21、miR－10b 在乳腺癌诊断及预后中的应用[J]. 医学研究杂志，2019，48(7)：99－102，116

4 Zeng K, He B, Yang BB, *et al*. The pro－metastasis effect of circANKS1B in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 160

5 He R, Liu P, Xie X, *et al*. circGFRA1 and GFRA1 act as ceRNAs in triple negative breast cancer by regulating miR－34a[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 145

6 Wang H, Xiao Y, Wu L, *et al*. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA－000911/miR－449a pathway in breast carcinogenesis[J]. Int J Oncol, 2018, 52(3): 743－754

7 田忠昌，褚志杰，杨天保，等. 环状 RNA 用于肝细胞癌诊断的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志，2019，48(10)：157－161

8 Liu Y, Dong Y, Zhao L, *et al*. Circular RNAMTO1 suppresses breast cancer cell viability and reverses monastrol resistance through regulating the TRAF4/Eg5 axis[J]. Int J Oncol, 2018, 53(4): 1752－1762

9 Yan L, Zheng M, Wang H. Circular RNA hsa_circ_0072309 inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells via targeting miR－492[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 1033－1041

10 Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, *et al*. Circular RNA circ－ABCB10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR－1271[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7): 1566－1576

11 Liang G, Liu Z, Tan L, *et al*. HIF1alpha－associated circDENND4C promotes proliferation of breast cancer cells in hypoxic environment[J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4337－4343

12 Tang YY, Zhao P, Zou TN, *et al*. Circular RNA hsa_circ_0001982 promotes breast cancer cell carcinogenesis through decreasing miR－143[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(11): 901－908

13 Liu Y, Lu C, Zhou Y, *et al*. Circular RNA hsa_circ_0008039 promotes breast cancer cell proliferation and migration by regulating miR－432－5p/E2F3 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(3): 358－363

14 Gao D, Qi X, Zhang X, *et al*. hsa_circRNA_0006528 as a competing endogenous RNA promotes human breast cancer progression by sponging miR－7－5p and activating the MAPK/ERK signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(4): 554－564

15 Shen L, Liu L, Ge L, *et al*. miR－448 downregulates MPPED2 to promote cancer proliferation and inhibit apoptosis in oral squamous cell carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2747－2752

16 Hong X, Xu Y, Qiu X, *et al*. MiR－448 promotes glycolytic metabolism of gastric cancer by downregulating KDM2B[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 22092－22102

17 Ma N, Li S, Zhang Q, *et al*. Long non－coding RNA GAS5 inhibits ovarian cancer cell proliferation via the control of microRNA－21 and SPRY2 expression[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1): 73－82

18 Li Y, Chen H, She P, *et al*. microRNA－23a promotes cell growth and metastasis in gastric cancer via targeting SPRY2－mediated ERK signaling[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8433－8441

19 Li J, Yang R, Dong Y, *et al*. Knockdown of FOXO3a induces epithelial－mesenchymal transition and promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma by activation of the beta－catenin/TCF4 pathway through SPRY2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 38


（收稿日期：2020－02－23）
（修回日期：2020－03－23）

（上接第 41 页）


7 Smith KM, Mrozek JD, Simonton SC, *et al*. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high－frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 1997, 25(25): 1888－1897

8 Wu GR, Dai XP, Li XR, *et al*. Antioxidant and anti－inflammatory effects of rhamnazin on lipopolysaccharide－induced acute lung injury and inflammation in rats[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(4): 201－212

9 Sezen SC, Kucuk A, Ozer A, *et al*. Assessment of the effects of levosimendan and thymoquinone on lung injury after myocardial ischemia reperfusion in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1347－1352

10 Zhang W, Guo Y, Yu S, *et al*. Effects of edaravone on the expression of β－defensin－2 mRNA in lung tissue of rats with myocardial ischemia reperfusion[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(5): 1683－1687

11 Lai CC, Huang PH, Yang AH, *et al*. Baicalein attenuates lung injury induced by myocardial ischemia and reperfusion[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(4): 791－811

12 Guo W, Zhao B, Liu L, *et al*. Myocardial ischemic post－conditioning protects the lung against myocardial ischemia/reperfusion－induced damage by activating GSK－3β[J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(5): 376－387

13 Vohwinkel CU, Hoegl S, Eltzschig HK. Hypoxia signaling during acute lung injury[J]. J Appl Physiol (1985), 2015, 119(10): 1157－1163

14 McClendon J, Jansing NL, Redente EF, *et al*. Hypoxia－inducible factor 1α signaling promotes repair of the alveolar epithelium after acute lung injury[J]. Am J Pathol, 2017, 187(8): 1772－1786

15 Xie P, Yang L, Talaiti A, *et al*. Deferoxamine－activated hypoxia－inducible factor－1 restores cardioprotective effects of sevoflurane postconditioning in diabetic rats[J]. Acta Physiol, 2017, 221(2): 98－114


（收稿日期：2020－03－11）
（修回日期：2020－03－30）