

- ging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985–999
- 16 Haara O, Fujimori S, Schmidt – Ullrich R, *et al.* Ectodysplasin and Wnt pathways are required for salivary gland branching morphogenesis [J]. Development, 2011, 138(13): 2681–2691
- 17 Matsumoto S, Kurimoto T, Taketo MM, *et al.* The WNT/MYB pathway suppresses KIT expression to control the timing of salivary proacinar differentiation and duct formation[J]. Development, 2016, 143(13): 2311–2324
- 18 Shin H, Lee S, Hong HJ, *et al.* Stem cell properties of human clonal salivary gland stem cells are enhanced by three – dimensional priming culture in nanofibrous microwells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 74
- 19 Fernández – Torres J, Pérez – Hernández N, Hernández – Molina G, *et al.* Risk of Wnt/ β – catenin signalling pathway gene polymorphisms in primary Sjögren’s syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(2): 418–425
- 20 朱云娜, 郑绘霞, 肖虹, 等. EpCAM 和 β – catenin 在唾液腺黏液表皮样癌中的表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2020, 36(5): 433–436
- 21 Wang R, Geng N, Zhou Y, *et al.* Aberrant Wnt – 1/ β – catenin signaling and WIF – 1 deficiency are important events which promote tumor cell invasion and metastasis in salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. Biomed Mater Eng, 2015, 26(s1): S2145–S2153
- 22 Meinrath J, Haak A, Igci N, *et al.* Expression profiling on subclasses of primary parotid gland carcinomas [J]. Oncotarget, 2020, 11(45): 4123–4137
- 23 Mizukoshi K, Koyama N, Hayashi T, *et al.* Shh/Ptch and EGF/ErbB cooperatively regulate branching morphogenesis of fetal mouse submandibular glands[J]. Dev Biol, 2016, 412(2): 278–287
- 24 Hai B, Zhao Q, Deveau MA, *et al.* Delivery of sonic hedgehog gene repressed irradiation – induced cellular senescence in salivary glands by promoting DNA repair and reducing oxidative stress[J]. Theranostics, 2018, 8(4): 1159–1167
- 25 Coppes RP. Macrophages come to the rescue [J]. Cancer Res, 2020, 80(24): 5462–5463
- 26 Henkin RI, Knöppel AB, Abdelmeguid M, *et al.* Sonic hedgehog is present in parotid saliva and is decreased in patients with taste dysfunction[J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(9): 829–833
- 27 Vidal MTA, Lourenço SV, Soares FA, *et al.* The sonic hedgehog signaling pathway contributes to the development of salivary gland neoplasms regardless of perineural infiltration[J]. Tumour Biol, 2016, 37(7): 9587–9601
- (收稿日期: 2021–09–23)
- (修回日期: 2021–09–24)

间歇低氧相关信号通路研究进展

刘茹悦 刘维英 祁梦雷 闫燕羽

摘要 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是一组除引起呼吸系统损伤外,同时可导致患者神经系统认知障碍、心血管系统、肾脏系统等多脏器损伤的睡眠呼吸疾病,严重影响了患者的身心健康。其中,睡眠中呼吸暂停引起的间歇低氧是全身靶器官损害的核心病理基础,随着间歇缺氧致机体损伤机制研究的逐渐深入,对间歇缺氧相关信号通路的研究报道也逐渐增多,本文就间歇低氧相关信号通路做一综述。

关键词 间歇性缺氧 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 信号通路

中图分类号 R56 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.008

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是由于上呼吸道包括鼻、咽部位气道塌陷引起的以睡眠中打鼾、呼吸暂停等睡眠行为异常,白日疲乏、嗜睡为主要临床特点的呼吸系统疾病。OSAHS 患者睡眠中间歇低氧 (intermittent hypoxia, IH) 是全身多系统损伤的主

要生理病理机制,导致氧化失衡,氧自由基增加,炎症级联反应激活促炎性细胞介质的生成,如白介素 – 2 (interleukin – 2, IL – 2)、IL – 4、IL – 6、IL – 10 等炎性细胞因子,以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor – α , TNF – α)、缺氧诱导转录因子 (hypoxic inducible factor – 1, HIF – 1)、脂质过氧化物,血管相关内皮黏附分子等^[1]。IH 致机体损伤的机制中, IH 引起的相关信号通路激活在损伤过程中发挥着重要作用。目前普遍认为炎症反应氧化应激是 IH 致机体损伤的主要原因,对 IH 相关氧化应激通路的研究也较多,随着近年来相关研究的深入,发现也可通过细胞凋亡、细胞自噬等信号通路多种途径引起系统损伤。现就 IH

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (1506RJZA253, 21JR1RA074)

作者单位: 730000 兰州大学第一临床医学院 (刘茹悦、祁梦雷、闫燕羽); 730000 兰州大学第一医院呼吸与危重症科 (刘维英)

通讯作者: 刘维英, 主任医师, 硕士生导师, 电子邮箱: lwy70828@126.com

与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 通路、核因子 κ B (nuclear factor kappa - B, NF - κ B) 通路、磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 - kinase, PI₃K) / 蛋白激酶 B (Akt) 通路、核因子 2 (nuclear factor erythroid - 2 - related factor2, Nrf2) / 抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 等通路相关性综述如下。

一、MAPKs 信号通路

由 MAPK 激酶激酶 (MAP kinasekinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 和 MAPK 组成的 MAPK 信号通路,分为 4 个亚族:ERK、p38、JNK 和 ERK5,相关通路也分别命名为 ERK MAPK、p38 MAPK、JNK MAPK 及 ERK5 MAPK 通路。这些通路可被多种细胞因子、激素、神经递质、细胞氧化应激等激活,激活后参与多种细胞生理病理过程,包括调控细胞生长分化,适应机体外环境刺激,调节细胞炎症反应氧化应激等。

IH 致心血管系统损伤主要表现为血管内皮损伤、高血压、心肌重构、心室肥厚、心肌病等。大鼠 IH 处理 30 天后,所有大鼠均发生右心室肥厚,检测发现 HIF - 1 α 表达、p38 α MAPK 活性增加,同时凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 (lectin - like oxidized low - density lipoprotein receptor - 1, LOX - 1)、NADPH 氧化酶表达上调,通过生成更多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS),增强脂质过氧化致组织结构破坏^[2]。IH 大鼠也可通过介导内皮素 - 1 (endothelin - 1, ET - 1) 上调颈动脉体 p38 MAPK 磷酸化水平,使其表达水平升高,IH 暴露下颈动脉体可塑性增强,增加继发性高血压的发生^[3]。ET - 1 可致颈动脉体化学感受器敏感度增强,进一步促进高血压的发生,但这种增强过程被 p38 MAPK 拮抗剂所抑制,提示 IH 处理后大鼠可通过激活 p38 MAPK 通路,介导机体高血压、心肌重构等发生、发展过程,参与心血管系统的损伤。

IH 可致多系统损伤,神经系统损伤主要表现为记忆力下降,认知功能障碍。Zhao 等^[4] 研究报道,IH 氧化应激后抗氧化物质表达下降及活性降低,进一步触发 MAPKs 通路,使下游神经细胞 Bcl - 2 和 Bcl - 2 相关蛋白异常表达,导致海马神经细胞损伤缺失,说明 MAPKs 通路激活通过氧化应激失衡参与了多个系统的损伤过程。除了炎症损伤外,Guan 等^[5] 研究发现,吸入氢气可以减轻 IH 大鼠的肾脏病理损伤,除了降低氧化应激反应外,还参与了细胞凋亡和自噬过

程,氢气吸入后主要通过抑制 p38、JNK 磷酸化过程,防止该通路激活,使凋亡相关因子 CHOP、GRP78、caspase - 12 表达下调,自噬相关蛋白 Beclin - 1 表达升高,p62 表达降低,起到保护作用,这一研究结果也证实了 IH 激活 MAPK 通路后通过细胞凋亡和细胞自噬作用引起多系统损伤。

信号通路可通过网络化链接互相影响。研究报道 IH 可通过 ERK1/2 MAPK、p38 MAPK 和 PI₃K/Akt 信号网络引起颊舌肌成肌细胞凋亡,导致颊舌肌功能缺陷,影响气道扩张和开放,抗氧化剂能通过调节这些通路相关因子减轻 IH 成肌细胞损伤及凋亡^[6,7]。说明除了 IH 动物模型,体外 IH 细胞研究也通过 p38 MAPK 通路加重细胞凋亡,降低细胞活力及增殖能力,损伤细胞功能,抗氧化剂的应用,降低内质网应激诱导和细胞凋亡,同时下调炎症介质的表达,恢复细胞活力,明显改善细胞功能障碍,但目前 IH 通过多信号通路网络损伤的机制研究并不多见。

二、NF - κ B 通路

NF - κ B 存在于多种动物细胞中,参与机体对外界刺激、调节细胞反应,可被 IL - 1、IL - 2、IL - 6、IL - 8、趋化因子、一氧化碳合酶 (nitric oxide synthase, NOS)、黏附分子、集落刺激因子、TNF - α 等多种物质激活。此外,血红素加氧酶 - 1 (heme oxygenase, HO - 1)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等抗炎分子在机体发挥抗炎性反应、免疫应答等过程中对抑制 NF - κ B 通路活化起到重要作用。

有研究通过建立小鼠 IH 模型,检测主动脉中 TLR4、NF - κ B、p65 及血清 TNF - α 、IL - 6 的表达,发现 IH 暴露可以促进 TLR4 的表达,激活 NF - κ B,增强炎症反应,加重小鼠动脉粥样硬化斑块的不稳定性;干预 TLR4 基因表达后的小鼠动脉粥样硬化病变减少,斑块面积较小,斑块不稳定性降低,体内炎症介质下调,血脂异常降低^[8]。TLR4 是 NF - κ B 的上游基因,该研究证实了 IH 通过触发 TLR4/NF - κ B 信号通路来促进动脉粥样硬化的进展。通过构建不同氧浓度的缺氧大鼠模型,检测各组大鼠肺组织中 TLR4 表达水平,发现随着缺氧程度加深,TLR4 呈梯度表达,并且随缺氧程度增加肺泡的损伤破坏程度加重^[9]。TLR4 的表达与缺氧程度呈正相关,通过 TLR4/NF - κ B 通路诱导炎症细胞因子及趋化因子表达,触发一系列的肺部损伤,再次证实了 IH 下 NF - κ B 通路通过炎症氧化应激参与了机体的多系统损伤。此外,越来越多的证据显示,OSAHS 已成为代谢

性疾病的独立危险因素。IH 激活的 TLR4/NF- κ B 信号通路在核苷酸结合结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3, NLRP3) 信号通路协同作用下, 下游 IL-1、IL-6 和 TNF- α 表达上调, 这些因子作用于脂肪细胞受体, 使胰岛素信号转导受阻, 导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和 2 型糖尿病; 并且应用 TLR4 抑制剂或使 NLRP3 丢失或下调, 可以减轻下游的促炎性反应, 对代谢疾病有一定的预防和保护作用^[10]。说明 IH 刺激下 TLR4/NF- κ B 信号通路的促炎作用可能是 OSAHS 导致代谢性疾病的机制之一。

IH 通过激活 NF- κ B 通路加重机体各系统损伤, 得到了大量研究结果的证实。但是, 有一些研究表现出不同的结果。万雅琦等^[11]用 IH 预处理 7 天的大鼠模型行大脑中动脉栓塞处理, 相较于对照组大鼠残存神经元增多, 梗死面积减小, TLR4 及 NF- κ B 表达下调, 提示 IH 预处理后可能通过抑制 NF- κ B 通路活化减轻神经系统损伤, 起到了一定的保护作用。这种结果可能与该研究使用 IH 的同时采用类似于高海拔地区缺氧的低气压 (53.5 kPa), IH 低氧处理过程中氧浓度较高 (最低 12%), IH 暴露时间较短均可能与这种正向的保护结果相关。Yang 等^[12]在诱导大鼠再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 实验模型中, 同样也给予 IH 低气压 (约 70 kPa) 每天 5h 预处理 28 天后, 再给予诱导 AA, 炎症应激反应较对照组减轻, NF- κ B 及 HIF-1 的表达较对照组降低, 血管细胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) 及晚期抗原 4 (very late antigen, VLA-4) 表达较对照组升高, 促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC) 分泌因子升高, 提高骨髓能力, 降低 AA 的发生率。众所周知, 缺氧可以刺激红细胞的生成, 促进造血干细胞和 BMMSC 的增殖, 提前的短期 IH 低气压干预, 刺激机体分泌应激因子, 机体处于代偿状态, 对缺氧存在一定的耐受性, 后续再给予缺氧刺激时机体的相关信号通路及炎症因子表达较低, 从而在一定程度上起到对机体的保护作用, 但这种保护作用是适度的, 若长期暴露于 IH 环境, 缺氧程度加深, 最终导致机体的损伤。

三、PI₃K/Akt 信号通路

PI₃K/Akt 通路在调控细胞增殖、分化、凋亡、葡萄糖转运等细胞功能方面发挥重要作用, 一般情况下, PI₃K 可被多种因子激活, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素等,

激活后产生第二信使三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3, 4, 5 trisphosphate, PIP₃), PIP₃ 参与 Akt 磷酸化激活过程, 激活后的 Akt 可再通过磷酸化反应作用于下游的靶蛋白, 如 Bad、HIF-1 α 、NOS、caspase-9 等, 进一步介导与之相关的生物学效应。

有研究表明, IH 干预下的小鼠 miR-218 表达上调后, 参与正向调控 PI₃K/Akt 通路, 使下游 HIF-1 α 和 VEGF 表达增加, 增加小鼠主动脉内皮细胞炎症损伤的同时加重内皮细胞凋亡, 同样的, 应用 miR-218 抑制剂使其表达下调后, HIF-1 α 、VEGF 及凋亡相关因子表达下降, 减轻 IH 下内皮细胞损伤^[13]。证明了 PI₃K/Akt 通路参与了 IH 诱导的血管内皮炎症反应及内皮细胞凋亡过程。另有研究给予抗氧化剂干预, 发现其可减轻对体外缺氧/复氧心肌细胞的损伤, 抑制线粒体介导的心肌细胞凋亡, 提高细胞活力, 减轻细胞损伤, 并且这种保护作用可以被 PI₃K/Akt 通路抑制剂所逆转^[14]。这些结果都再次证实了 IH 暴露通过活化 PI₃K/Akt 通路参与氧化应激和细胞凋亡途径实现对机体的损伤作用。Guan 等^[15]研究发现 IH 后心肌细胞的凋亡指数、氧化标志物及自噬标志物 Beclin-1 的表达与 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路的调控相关, 通过 PI₃K/Akt/mTOR 过度激活增加心脏氧化应激、促进心肌细胞凋亡及损害心肌细胞自噬, 导致心肌肥厚和功能障碍。miR-17-5p 可通过负向调控 IH 暴露后 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路活化, 抑制该通路蛋白及下游炎症因子和抗凋亡因子表达, 减轻 PI₃K/Akt/mTOR 通路激活细胞凋亡所致的损伤。这些研究结果都正面或侧面证实了 IH 下 PI₃K/Akt/mTOR 通路参与多种途径介导的系统损伤。

但是, 值得强调的是, 在公认的 IH 可通过各种途径导致多系统损伤的前提下, 与上文 NF- κ B 通路类似, 有研究者通过检测心肌细胞凋亡指数及 Akt、NOS 蛋白, 发现大鼠每天在接受低氧浓度 6%~8% 环境下暴露约 2h, 14 天的短期干预后, 再构造急性心肌缺血/再灌注损伤模型, IH 干预组大鼠较对照组凋亡指数降低, 磷酸化 Akt 蛋白、磷酸化 NOS 蛋白表达升高^[16]。提示短期的 IH 干预下, 急性心肌缺血/再灌注损伤机体可通过 PI₃K/Akt/NOS 通路抑制心肌细胞凋亡和炎症应激反应来减轻机体的损伤, 可能与短期缺氧适应性调节, 下游抗炎性细胞因子表达升高有关。

四、Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

Keap1/Nrf2/ARE 通路是机体抗炎症氧化应激损

伤的关键性保护通路,其中 Nrf2 是细胞调节抗氧化应激反应的关键因子,在 Keap1 的调控下,Nrf2 与 ARE 结合后,激活下游基因包括 HO-1、谷胱甘肽硫基转移酶(glutathione S-transferase, GST)、醌氧化还原酶 1(quinine oxidoreductase, NQO1) 等的转录程序,影响下游过氧化氢酶(catalase, CAT)、SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化物质的表达。

金属硫蛋白(metallothionein, MT)是 Nrf2 通路上的靶基因,接受 Nrf2 的调控,实验干预 MT 基因,发现 MT 基因敲除的小鼠,长期 IH 后肺损伤更为显著;Nrf2 诱导剂应用后增强 Nrf2 表达的同时增加下游 MT 含量,IH 所致肺部一系列损伤也较对照组减轻^[17]。除了针对 Nrf2 通路上具体 MT 基因靶点的调控,IH 大鼠直接给予抗氧化剂也可以减轻肺组织损伤,这一过程与 Nrf2/HO1 通路相关^[18]。除肺损伤外,心脏过表达 Nrf2 蛋白和敲除 Nrf2 基因的小鼠分别对 IH 引起的心肌病存在高抵抗性和高易感性。推测 Nrf2 可作为上游介质,上调抗氧化靶基因 MT,通过对下游抗氧化物质 NQO-1、SOD 等正向调控,来拮抗 IH 引起的心脏损伤。另有研究表明,小鼠暴露于 IH 环境中,通过计算胰岛 β 细胞功能指数及测定血清中炎症因子的表达,发现炎症氧化应激是 IH 小鼠胰岛功能损伤的机制之一,但 Keap1/Nrf2 信号通路及其下游所调控的抗氧化蛋白在抑制胰腺组织损伤过程中发挥重要作用^[19]。这些研究成果都进一步说明了 Nrf2 通路以保护机制参与 IH 相关多系统靶器官损害病理过程。

除了大鼠 IH 模型研究,在体外细胞缺氧/复氧实验发现,miR-141 可通过介导 Keap1/Nrf2 信号通路减轻细胞氧化应激,改善细胞活力,抑制细胞凋亡,达到减轻细胞损伤的效果,相对应的使用 miR-141 抑制剂可加重这种细胞损伤^[20]。所以,无论体内 IH 模型,或体外细胞 IH 培养,经典的抗氧化信号通路 Keap1/Nrf2/ARE 都通过减轻应激损伤、抑制细胞凋亡来拮抗 IH 诱导的损伤。

五、其他通路

除了上述经典的信号通路外,还有一些其他信号通路也参与了 IH 机体的调控,如 Song 等^[21]将 SOD2 基因敲除的小鼠暴露于 IH 环境下,相较于正常 IH 小鼠,SOD2 基因敲除小鼠肺内巨噬细胞浸润及氧化应激程度更重,肺重构程度更显著,这与 SOD2 下调后激活 NLRP3 炎性小体介导的通路增加氧化应激、诱导线粒体功能障碍参与肺部炎症损伤和血管重构过

程有关。Bcl-2/Beclin-1 通路激活后自噬相关蛋白表达升高,通过促进细胞自噬、细胞凋亡途径参与 IH 下冠状动脉内皮细胞的损伤过程^[22]。在短期 IH 联合低气压的预处理下,活化 Wnt/ β -catenin 通路可减少癫痫大鼠神经元丢失及受损,改善大鼠认知功能的作用^[23]。但信号通路之间的激活都是复杂交互的,这些通路的研究报道并不多见。

六、展 望

综上所述,短期的 IH 干预可能在一定程度上通过缺氧耐受和代偿增加对机体起到一定的保护作用,但长期暴露于 IH 环境终会导致机体的多系统损伤,随着 IH 损伤研究越来越深入,研究者发现 IH 环境下 MAPKs 通路、NF- κ B 通路、PI₃K/Akt 通路、Nrf2/ARE 这些经典的信号通路通过调节机体氧化应激反应、细胞凋亡、细胞自噬等多条途径在 IH 致多系统损伤过程中发挥作用。除此之外,很多其他信号通路,如 NLRP3 炎性小体介导的氧化应激通路、Bcl-2/Beclin-1 介导的自噬相关通路、活化的 Wnt/ β -catenin 通路等也在 IH 损伤中发挥重要作用。虽然体外动物实验显示干预单纯单一信号通路相关靶点可减轻 IH 的损伤过程,但针对这些信号通路的靶向治疗还处于动物实验阶段。因此,通过研究调控信号通路相关靶点可能会成为未来 IH 疾病防治的关键策略之一。同时,多条信号通路间的网络化交互影响,如 ERK MAPK、p38 MAPK 和 PI₃K/Akt 的协同信号网络;TLR4/NF- κ B 通路和 NLRP3 通路等通过交互链接对机体多系统的协同损伤作用,为 IH 下通过调控机体多条信号通路来延缓多系统损伤提供新思路,相信随着医学研究的进步与发展,相关信号通路靶点调控在 IH 疾病的治疗或延缓过程中一定会拥有广泛的应用前景。

参考文献

- Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, *et al.* Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients [J]. J Clin Med, 2021, 10(2): 277
- Pena E, Siques P, Brito J, *et al.* Nox2 upregulation and p38 α MAPK activation in right ventricular hypertrophy of rats exposed to long-term chronic intermittent hypobaric hypoxia [J]. Int JMol Sci, 2020, 21(22): 8576
- 黄璐, 范娅楠, 王阳, 等. 内皮素-1 介导循环间歇性低氧影响大鼠颈动脉体可塑性的机制[J]. 解剖学报, 2019, 50(3): 275-279
- Zhao YN, Wang HY, Li JM, *et al.* Hippocampal mitogen-activated protein kinase activation is associated with intermittent hypoxia in a rat model of obstructive sleep apnea syndrome [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 137-145

- 5 Guan P, Sun ZM, Luo LF, *et al.* Hydrogen protects against chronic intermittent hypoxia induced renal dysfunction by promoting autophagy and alleviating apoptosis [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 46–54
- 6 Li Y, Liu Y, Lu Y, *et al.* Inhibitory effects of 17 β -estradiol or a resveratrol dimer on hypoxia-inducible factor-1 α in genioglossus myoblasts: involvement of ER α and its downstream p38 MAPK pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1347–1356
- 7 Ding W, Chen X, Li W, *et al.* Genistein protects genioglossus myoblast against hypoxia-induced injury through PI $_3$ K-Akt and ERK MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5085
- 8 Zeng X, Guo R, Dong M, *et al.* Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 106
- 9 邱丹, 余勤. 间歇性低氧大鼠肺内 TLR4 的表达及影响[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(7): 160–164
- 10 Fitzpatrick SF, King AD, O'Donnell C, *et al.* Mechanisms of intermittent hypoxia-mediated macrophage activation-potential therapeutic targets for obstructive sleep apnoea [J]. *J Sleep Res*, 2020, doi: 10.1111/jsr.13202
- 11 万雅稚, 吴世政, 侯倩, 等. 间断低压缺氧预处理对 MCAO 大鼠脑保护作用及对 TLR4 表达影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1060–1063
- 12 Yang J, Zhang L, Wang H, *et al.* Protective effects of chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment against aplastic anemia through improving the adhesiveness and stress of mesenchymal stem cells in rats [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 5706193
- 13 Liu KX, Chen Q, Chen GP, *et al.* Inhibition of microRNA-218 reduces HIF-1 α by targeting on Robo1 in mice aortic endothelial cells under intermittent hypoxia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 104359–104366
- 14 Wang S, Zhu Y, Qiu R. Shikonin protects H9C2 cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through activation of PI $_3$ K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 712–717
- 15 Guan P, Sun ZM, Wang N, *et al.* Resveratrol prevents chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy by targeting the PI $_3$ K/AKT/mTOR pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116748
- 16 王媛媛, 曹建, 万建华. PI $_3$ K-Akt-eNOS 信号通路在间歇性低氧减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(27): 35–37
- 17 Lin X, Jagadapillai R, Cai J, *et al.* Metallothionein induction attenuates the progression of lung injury in mice exposed to long-term intermittent hypoxia [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 15–26
- 18 Wang Y, Hai B, Ai L, *et al.* Tempol relieves lung injury in a rat model of chronic intermittent hypoxia via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(12): 1238–1244
- 19 肖丽君, 周燕. Nrf2-ARE 信号通路在间歇性低氧胰腺组织中的作用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(5): 11–18
- 20 Zhou B, Liu HY, Zhu BL, *et al.* MicroRNA-141 protects PC12 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury via regulating Keap1-Nrf2 signaling pathway [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2019, 51(4): 291–300
- 21 Song JQ, Jiang LY, Fu CP, *et al.* Heterozygous SOD2 deletion deteriorated chronic intermittent hypoxia-induced lung inflammation and vascular remodeling through mtROS-NLRP3 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1197–1207
- 22 Lv X, Wang K, Tang W, *et al.* miR-34a-5p was involved in chronic intermittent hypoxia-induced autophagy of human coronary artery endothelial cells via Bel-2/beclin 1 signal transduction pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 18871–18882
- 23 Sun C, Fu J, Qu Z, *et al.* Chronic intermittent hypobaric hypoxia restores hippocampus function and rescues cognitive impairments in chronic epileptic rats via Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 617143

(收稿日期: 2021-04-21)

(修回日期: 2021-05-30)

(上接第 7 页)

参考文献

- 1 郭凤梅, 杨毅, 邱海波. 重症医学近 10 年进展[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(2): 130–132
- 2 林洪远. 重症医学发展现状及展望[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(9): 1066–1069
- 3 中华危重病急救医学杂志编辑委员会. 健康中国 2030 重症医学直面挑战责无旁贷[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(7): 793–800
- 4 邱海波. 搭建重症医学交流平台忠实记录学科发展历程[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2015, 1(1): 1–2
- 5 杜斌. 中国病理生理学会危重病医学专业委员会: 中国重症医学发展的引领者与亲历者[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2015, 1(1): 10–12
- 6 中华人民共和国卫生部. 三级综合医院医疗质量管理与控制指标(2011 年版) [J]. *中国卫生质量管理*, 2015, 22(1): 53
- 7 席修明. 重症医学医师的家: 中国医师协会重症医学医师分会[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2015, 1(1): 17–19
- 8 王瑶, 于凯江. 抓住机遇, 迎接挑战: 中华医学会重症医学分会的责任与使命[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2015, 1(1): 13–16
- 9 马晓春. 从新型冠状病毒肺炎的救治看完善重症医学学科发展的必要性[J]. *中华重症医学电子杂志: 网络版*, 2020, 6(1): 25–26
- 10 管向东. 融合与创新: 重症医学发展的灵魂[J]. *中华重症医学电子杂志: 网络版*, 2019, 5(2): 89–92
- 11 王春亭, 陈曼, 于凯江, 等. 重症医学: 华东地区现状调查(2015 年第三次 ICU 普查) [J]. *中华重症医学电子杂志*, 2016, 2(1): 43–49
- 12 Fusaro MV, Becker C, Scurlock C. Evaluating tele-ICU implementation based on observed and predicted ICU mortality: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(4): 501–507
- 13 Vincent JL, Slutsky AS, Gattinoni L. Intensive care medicine in 2050: the future of ICU treatments [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(9): 1401–1402
- 14 DeVita MA, Smith GB, Adam SK, *et al.* "Identifying the hospitalised patient in crisis"—a consensus conference on the afferent limb of rapid response systems [J]. *Resuscitation*, 2010, 81(4): 375–382

(收稿日期: 2021-02-24)

(修回日期: 2021-02-24)