

芜根提取液抗疲劳作用的实验研究^{*}

骆芷寒 彭博 王禹蒙 代泽咏 江舟 成妹婷 肖静 王正荣

(四川大学华西基础医学与法医学院, 国家卫生健康委员会时间生物学重点实验室, 四川 成都 610041)

【摘要】 **目的** 探讨高原作物芜根提取液的抗疲劳作用。**方法** 选用雄性 ICR 小鼠作为实验动物, 采用随机分组的方法将小鼠分为芜根组、红景天组和空白对照组 3 组, 每组各 24 只。芜根组小鼠通过灌胃法使其连续摄入芜根提取液, 红景天组小鼠灌胃等量的红景天口服液, 空白对照组小鼠以同样的方法灌胃灭菌去离子水, 3 组均持续灌胃 14 天, 每天 1 次。分别在灌胃第 7 天和第 14 天测定小鼠的力竭游泳时间、全血血糖水平、血清乳酸水平和血清乳酸脱氢酶活性。取小鼠小肠组织提取 mRNA 并测序, 测序结果进行差异表达分析, 同时通过相关分析预测软件预测对与乳酸脱氢酶(LDH)的主要亚基 LDHA 相互作用的基因。**结果** 芜根组和红景天组小鼠的血糖水平在灌胃第 7 天和第 14 日均无明显变化($P>0.05$)。与空白对照组相比, 芜根组和红景天组小鼠的力竭游泳时间在灌胃第 7 天无明显差异($P>0.05$), 在灌胃第 14 日均显著延长($P<0.01$), 但芜根组与红景天组小鼠之间的力竭游泳时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与空白对照组比较, 芜根组小鼠的血清乳酸水平在灌胃第 7 天和第 14 日均显著降低($P<0.01$); 而红景天组小鼠的血清乳酸水平仅在灌胃第 14 天才出现显著降低($P<0.01$); 芜根组小鼠的血清乳酸水平在灌胃第 7 天明显低于红景天组($P<0.05$), 但在灌胃第 14 天两组比较无明显差异($P>0.05$)。与空白对照组相比, 芜根组和红景天组小鼠的血清乳酸脱氢酶活性在灌胃第 7 天升高($P<0.05$), 在灌胃第 14 天显著升高($P<0.01$)。芜根组与空白对照组相比, 差异表达基因中 HIF1A 和 ABCC9 的表达水平呈显著上调($P<0.05$), 而编码 LDH 关键亚基 LDHA 的基因在芜根组中表达下调, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。分析转录组测序结果后, 预测了五个与乳酸脱氢酶 A(LDHA)相互作用的基因。**结论** 芜根提取液具有提高血清乳酸脱氢酶活性、降低小鼠血清乳酸含量的作用, 但对小鼠血糖水平无影响; 芜根对乳酸脱氢酶的表达量和活性的影响可能是分别通过 HIF1A 和 ABCC9 实现的; 长期服用芜根提取液可通过提高血清乳酸脱氢酶活性而加快血清乳酸的清除, 从而达到与红景天相似的抗疲劳效果。

【关键词】 芜根提取液; 抗疲劳; 乳酸; 乳酸脱氢酶; 力竭游泳时间

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.05.007

Study on the anti-fatigue effect of Brassica rapa L extract

LUO Zhihan, PENG Bo, WANG Yumeng, DAI Zeyong, JIANG Zhou,

CHENG Shuting, XIAO Jing, WANG Zhengrong

(NHC Key Laboratory of Chronobiology, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To study the anti-fatigue effect and mechanism of Brassica rapa L extract of high-altitude crops. **Methods** Male ICR mice were used as experimental animals, and the mice were randomly divided into three groups. Brassica rapa L extract was given to the mice by continuous gavage for 14 days, rhodiola group mice and the control group mice were intragastrically administrated by rhodiola oral liquid and sterilized deionized water in the same manner. The fatigue swimming time of the mice was respectively measured on the 7th and 14th day of the gavage, then testing the blood glucose levels, serum lactate levels and serum lactate dehydrogenase levels. Extracting the mice small intestine tissue, and sent to bio company for sequencing. The sequencing results were analyzed for differential expression. At the same time, lactate dehydrogenase A, the major subunit of lactate dehydrogenase (LDH), were predicted by correlation analysis prediction software. **Results** In the entire experiment, the blood glucose level of the Brassica rapa L group and rhodiola group did not change significantly ($P>0.05$). Compared with the control group, the anti-fatigue

swimming time of the mice in the Brassica rapa L group was prolonged with the prolongation of time, and it significantly prolonged at 14th days ($P < 0.01$). The serum lactic acid content significantly decreased on the 7th day ($P < 0.01$), in the meantime, serum lactate dehydrogenase activity also increased significantly on the 7th day ($P < 0.01$); However, compared with the Rhodiola group mice, there was no significant difference. The Rhodiola group mice also showed a significant increase in anti-fatigue swimming time ($P < 0.01$) and a significant decrease in serum lactic acid content at 14th days ($P < 0.01$), and significantly increased serum lactate dehydrogenase activity ($P < 0.05$). After analyzing transcriptome sequencing results, predicted five interacting genes of lactate dehydrogenase A (LDHA). It is estimated that the Brassica rapa L extract may be regulated by HIF1A and ABCC9 for the activity of lactic acid dehydrogenase by consulting the literature analysis. **Conclusion** Brassica rapa L extract has the effect of increasing serum lactate dehydrogenase activity and reducing serum lactic acid content of mice, but has no effect on blood glucose levels in mice. The effect of Brassica rapa L on the expression and activity of lactate dehydrogenase may be achieved by HIFA and ABCC9 separately; Long-term use of Brassica rapa L extract can accelerate clearance of serum lactic acid by increasing serum lactate dehydrogenase activity, consequently achieving similar anti-fatigue effects to Rhodiola.

【Key words】 Brassica rapa L; Anti-fatigue; Lactic acid; Lactate dehydrogenase; Exhausted swimming time

芜菁 (Brassica rapa L) 是一种高原作物, 又名芜菁、蔓菁, 藏语名为“纽玛”, 为十字花科芸薹属草本植物, 是广泛生长于青藏高原的食、药、饲三用植物, 在藏医学典籍《甘露本草明镜》《新编藏医学》《四部医典》等中均记载有芜菁具有味甘性温、清热解毒、缓解缺氧与疲劳、延缓衰老等功效, 在西藏等高原地区, 芜菁常被藏民用作食物以缓解高原反应。

疲劳包括身体疲劳和精神疲劳, 可导致肌肉力量和耐力下降、运动技能表现下降、身体和心理功能下降等^[1]。身体疲劳通常是由过度运动、营养缺乏、疾病或药物副作用使身体不能维持其特定的生理或预定的运动强度, 现今对疲劳的治疗药物和手段有限, 且具有明显的副作用^[2-3]。过度运动引起的身体疲劳往往是因为乳酸堆积而导致的, 这个过程是由无氧呼吸时伴随三磷酸腺苷的分解而释放的大量质子降低组织内 pH 值, 从而影响细胞内相关酶的活性并抑制肌质网对钙离子的释放和摄取, 最终使得疲劳产生^[4]。乳酸的经典消除途径有三种^[5]: ①在乳酸脱氢酶作用下, 乳酸在转化为丙酮酸后氧化分解成二氧化碳和水。②在肝脏和骨骼肌内重新合成葡萄糖和糖原。③在肝脏内合成脂肪酸等其他物质。因而乳酸和乳酸脱氢酶被广泛用于评估疲劳。在对抗疲劳的研究中, 强迫游泳实验往往被用来造成实验动物的疲劳状态, 以便于检测各种疲劳的指标。

本实验通过强迫游泳实验使实验小鼠进入疲劳状态, 模拟人产生高原反应后的疲劳症状, 观察小鼠在疲劳状态下的耐力情况^[5]; 测定小鼠全血血糖水平以及血清中乳酸和乳酸脱氢酶这两个指标的含量^[6]; 通过对小鼠小肠组织转录组的测序, 找到差异表达的基因, 并通过生物信息学分析预测差异表达基因中可能与乳酸脱氢酶 A (LDHA) 相互作用的基因。从而初

步阐明芜菁通过提高乳酸清除能力而抗疲劳的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 芜菁提取液是将从阿坝州收购的新鲜芜菁交由四川小叶本草生物科技有限公司加工提取而成; 红景天口服液购自阿坝州九寨生物科技有限公司; ICR 小鼠雄性 72 只, 12 周龄, 购自四川成都达硕动物有限公司; 乳酸含量检测试剂盒、乳酸脱氢酶活性检测试剂盒购自南京建成生物有限公司。血糖检测仪和血糖检测试纸购自罗氏 Roche 诊断有限公司。

1.2 实验动物 小鼠饲养于光暗循环箱 (D:L 12h: 12h, 26℃) 内, 4 只/笼, 自由饮水进食。随机将小鼠分为空白对照组、芜菁组、红景天组, 每组各 24 只。2 天后开始对小鼠进行持续 14 天的灌胃, 每天 1 次。芜菁组和红景天组小鼠每次每只分别灌胃 150 μL 芜菁提取液和 150 μL 红景天口服液, 空白对照组小鼠每次每只灌胃 150 μL 灭菌去离子水。

1.3 方法

1.3.1 负重游泳实验和力竭游泳时间测定 称量并记录小鼠体重, 计算每组小鼠体重平均值。负重游泳实验的水箱 (去除所有标志物) 直径 30 cm, 水深 25 cm, 水温 25 ± 3℃, 进行负重游泳实验时给每只小鼠尾部夹上负重铅块 (各组小鼠体重平均值的 15% 为其负重值)。当小鼠头部埋入水下 3 次判断为力竭, 此时记录力竭游泳时间。2 天的适应性游泳后, 在灌胃的第 7 天和第 14 天对小鼠进行正式的负重游泳实验, 并记录每只小鼠的力竭游泳时间。

1.3.2 生化指标测定 在灌胃第 7 天的负重游泳实验结束后, 分别从 3 个组中各随机选取 12 只小鼠, 首先以眼眶取血法取 50 μL 全血滴于血糖检测试纸上用

于血糖水平的检测;随后以摘眼球法取小鼠剩余全血装于 EP 管中,室温静置 2 小时后,3000 rpm 离心 20 min;吸取上层血清用试剂盒上的方法检测乳酸水平和乳酸脱氢酶活性。在灌胃第 14 天的负重游泳实验结束后,用上述方法检测其余小鼠的血糖水平、血清乳酸水平和血清乳酸脱氢酶活性。

1.3.3 小鼠小肠转录组测序和差异表达分析 分别在灌胃第 7 天和第 14 天取血后,以颈椎脱臼法处死空白对照组和芫根组小鼠,打开小鼠腹腔,截取小肠后用 PBS 清洗 3 遍,将取出的小肠放入-80℃ 冰箱,交由杭州联川生物技术股份有限公司提取 mRNA 并测序。测序结果进行差异表达分析。

1.4 统计学分析 实验数据采用 GraphPad Prism 6

软件进行单因素方差分析,数据用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组小鼠力竭游泳时间和小鼠血糖值比较 与空白对照组相比,芫根组和红景天组小鼠的力竭游泳时间在灌胃第 7 天无明显差异($P > 0.05$);在灌胃第 14 天均显著延长($P < 0.01$),但芫根组与红景天组小鼠之间的力竭游泳时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示芫根提取液和红景天口服液均增强了小鼠的抗疲劳游泳能力,说明芫根提取液和红景天口服液具有抗疲劳作用。与空白对照组相比,芫根组和红景天组小鼠的血糖水平在灌胃第 7 天和第 14 天均无明显变化($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组小鼠力竭游泳时间及小鼠血糖值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the anti-fatigue swimming time and the blood glucose value

组别	n	小鼠力竭游泳时间(s)		小鼠血糖值(mmol/L)	
		7 天	14 天	7 天	14 天
空白对照组	24	19.429±2.361	16.823±6.060	7.38±1.259	7.43±1.140
红景天组	24	20.571±7.046	17.481±5.009	7.81±0.979	7.81±0.979
芫根组	24	29.364±9.330 ^①	25.927±6.870 ^①	8.40±1.138	8.11±1.545

注:与空白对照相比,① $P < 0.01$

2.2 3 组小鼠血清乳酸水平和血清乳酸脱氢酶含量比较 与空白对照组比较,芫根组小鼠的血清乳酸水平在灌胃第 7 天和第 14 天均显著降低($P < 0.01$);而红景天组小鼠的血清乳酸水平仅在灌胃第 14 天才出现显著降低($P < 0.01$)。芫根组小鼠的血清乳酸水平在灌胃第 7 天明显低于红景天组($P < 0.05$),但在灌胃第 14 天无明显差异($P > 0.05$)。这表明芫根组和红景天组的小鼠体内的乳酸均含量有明显降低,疲劳

状态有明显改善,且随着时间的增长改善幅度越明显。与空白对照组相比,芫根组和红景天组小鼠的血清乳酸脱氢酶活性在灌胃第 7 天明显升高($P < 0.05$),在灌胃第 14 天显著升高($P < 0.01$)。芫根组与红景天组小鼠的血清乳酸脱氢酶活性比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明芫根组和红景天组的小鼠体内的乳酸脱氢酶活性有明显增强,疲劳状态有明显改善,且随着时间的增长改善幅度越明显,见表 2。

表 2 3 组小鼠血清乳酸水平和血清乳酸脱氢酶活性比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum lactic acid content and serum lactic acid dehydrogenase activity

组别	n	小鼠血清乳酸含量(mmol/L)		小鼠血清乳酸脱氢酶活性(U/L)	
		7 天	14 天	7 天	14 天
空白对照组	24	11.297±1.037	11.086±1.344	1122.751±100.056	1098.732±75.823
红景天组	24	12.066±1.587	9.326±1.255 ^{②③}	1202.219±213.683 ^①	1425.820±243.074 ^③
芫根组	24	9.338±3.962 ^③	6.253±1.232 ^③	1090.058±26.102 ^①	1275.067±29.739 ^③

注:与空白对照相比,① $P < 0.01$;与红景天组相比,② $P < 0.05$;与空白对照相比,③ $P < 0.01$

2.3 芫根组小鼠小肠差异表达基因 芫根组与空白对照组相比,一共得到 1635 个差异表达基因,包括 1236 个表达上调基因和 399 个表达下调基因,其中 HIF1A 和 ABCC9 的表达水平呈现显著上调($P < 0.05$),而编码 LDH 关键亚基 LDHA 的基因在芫根组中表达下调,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 预测与乳酸脱氢酶(LDH)的相互作用基因 LDH 由四个亚基(四聚体)组成,最常见的亚基为 LDHA,通过 GENEMANIA 的在线预测,一共找到了

与 LDHA 的相互作用的基因 19 个,将预测到的 19 个基因对照小鼠小肠差异表达基因,得到同时符合两个表格条件的 5 个基因,见表 3。

3 讨论

食用芫根是抗缺氧、抗疲劳的作用效果虽得到藏民普遍认可,但未能得到量化,其抗疲劳的机制也不明确^[6-7]。本实验分别对灌胃 7 天和灌胃 14 天的小鼠进行了负重游泳实验和血生化指标检测。结果发现,服用芫根提取液能够较快的(7 天)对小鼠血清乳酸脱

表 3 符合 LDHA 相互作用基因在线预测结果和转录组测序结果条件基因

Table 3 Genes fit the conditions for LDHA interaction gene online prediction and transcriptome sequencing results

基因名称	基因描述	结合方式
ABCC9	ATP binding cassette subfamily C member 9 [Source:HGNC Symbol; Acc:HGNC:60]	物理结合
PIK3CG	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma [Source:HGNC Symbol; Acc:HGNC:8978]	预测
CREB1	cAMP responsive element binding protein 1 [Source:HGNC Symbol; Acc: HGNC:2345]	信号通路
HIF1A	hypoxia inducible factor 1 alpha subunit [Source:HGNC Symbol; Acc: HGNC:4910]	信号通路,共表达
MYC	v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog [Source:HGNC Symbol; Acc:HGNC:7553]	信号通路

注:共表达:基因表达数据。如果在基因表达研究中不同条件下两个基因的表达水平相似,则将两个基因联系起来。物理相互作用:蛋白质-蛋白质相互作用数据。如果在蛋白质-蛋白质相互作用研究中发现两个基因产物相互作用,则将它们链接起来预测;预测的基因之间的功能关系,通常是蛋白质相互作用。预测数据的主要来源是通过正交法绘制来自另一生物的已知功能关系图。信号通路:途径数据。如果两个基因产物参与同一途径中的同一反应,则它们将链接在一起

氢酶的活性产生影响,使其血清乳酸水平因为血清乳酸脱氢酶活性的增强而降低;服用芫根提取液还可以使小鼠在负重游泳中增加力竭游泳时间,但这种变化需要芫根提取液服用量的积累,也就是需要较长时间(14天)才会出现。服用红景口服液的小鼠出现了与芫根组小鼠同样趋势的变化,因此我们初步判断,芫根提取液能够达到红景天口服液的抗疲劳水平。同时我们发现,在整个实验过程中,小鼠的血糖水平始终没有受到服用芫根提取液的影响。因此推测芫根的抗疲劳效果很有可能是通过增强血清乳酸脱氢酶的活性而加快其在无氧呼吸中积累的乳酸的分解,从而有效减少运动过程中乳酸的堆积,减少因 pH 值降低而导致的细胞内相关酶活性变化和肌质网对钙离子的释放和摄取的抑制,最终达到抗疲劳的效果^[8-10]。

通过对灌胃芫根提取液的小鼠的组织进行转录组分析,筛选出了一批差异表达的基因。还通过分析预测网站对 LDHA(LDH 的主要亚基)基因的相互作用基因进行了预测。之后将差异表达基因结果与预测的 LDHA 相互作用基因取交集,得到了同时满足两个条件的 5 个基因。在这些基因中,PIK3CG、CREB1 和 MYC 目前尚未在文献中发现与乳酸代谢相关的报道,它们是否与小鼠血清乳酸或乳酸脱氢酶的变化相关,我们将在后续的研究中进行相关实验的验证;而 HIF1A 和 ABCC9 已有文献报道了其于糖酵解的关系^[11-12],而 HIF1A 更是有文献直接报道了其于 LDH 的关系^[13-15]。有报道指出,LDH 的下调可引起 HIF1A 的上调^[16-18],而 HIF1A 的过表达也能引起 LDH 的表达水平的下调^[19-20],当抑制 LDHA 基因的表达时,HIF1A 的水平升高,同样的,乳酸含量的增加也可导致 HIF1A 活性的增加^[19]。HIF1 不仅在细胞的缺氧应激中发挥作用,在糖代谢中仍然发挥着重要的作用。从氧化磷酸化到有氧糖酵解、再到厌氧糖酵解的细胞代谢重编程^[21-22],HIF1 调节并参与编码了糖酵解各个步骤的蛋白质基因表达,包括葡萄糖摄取、糖酵解反应、乳酸的产生及 LDH 的表达

水平^[12,23]。

在本次实验研究中,转录组测序结果显示芫根组的 HIF1A 基因表达水平上调,LDHA 基因的表达虽下调但差异无明显统计学意义,这与之前报道^[11,17,19]的 HIF1A 与 LDHA 基因表达的负相关关系倒是吻合,可能是由于测序所用样本较少,导致差异不显著。在我们的预测中,HIF1A 可以与 LDHA 发生直接的相互作用。因此,HIF1A 基因与 LDHA 基因之间极有可能存在一条负反馈环路,两个基因的表达此消彼长,以此维持乳酸代谢的动态平衡。此外,鉴于 HIF1 在细胞缺氧适应中有着重要的作用,推测芫根还可能通过对 HIF1A 的调控而在抗缺氧中起到作用。

另一个预测靶基因 ABCC9 则没有那么直接的证据证明其与乳酸脱氢酶的关系。ABCC9 是 ATP 结合盒亚家族 C 的第 9 个成员,该基因编码与膜相关的受体,受体蛋白是 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白超家族的成员^[24-25]。现有文献报道,ABCC9 编码的受体可与钾通道结合成为心脏中主要的钾敏感 ATP 通道(KATP),主要作用是促进新生儿心脏的氧化代谢方式的转变,即从胎儿时期的糖酵解代谢转变为出生后的线粒体的氧化代谢。研究发现 KATP 通道可与新陈代谢酶(GAPDH、LDH、肌酸激酶和醛缩酶)共定位^[24]。因此,ABCC9 蛋白与 LDH 蛋白具备了相互作用的基本条件,也就是 ABCC9 可能是 LDH 的靶蛋白,LDH 也可能是 ABCC9 的靶蛋白。因检测到芫根组小鼠的血清 LDH 活性增加,结合转录组的结果,ABCC9 的表达水平也是上调的,因此推测,ABCC9 蛋白可能将 LDH 作为它的靶蛋白,ABCC9 蛋白可以通过结合于 LDH 而对 LDH 的活性造成影响,当 ABCC9 的表达上调时,LDH 的活性增加。但该推测仍需进一步实验验证。

4 结论

本研究结果表明,芫根提取液具有与红景天口服液相似的抗疲劳效果。芫根提取液的抗疲劳作用可能是通过既增加疲劳状态下小鼠的血清乳酸脱氢酶

含量、又降低血清乳酸而实现的。HIF1A 和 ABCC9 可能分别在 LDH 的基因表达和蛋白活性上起作用,共同参与调控 LDH 的表达量和活性,但具体作用通路,尚需进一步实验验证。

【参考文献】

- [1] 郝艳娟,蔡瑜,高江悦,等. 黄瓜籽通过改善小鼠氧化应激延缓疲劳作用[J]. 中国老年学杂志, 2019(02):382-384.
- [2] 姜一朴,邸志权,王延涛,等. 小分子阿胶抗疲劳、抗氧化及止血作用研究[J/OL]. 中国药理学通报, 2019(02):203-208.
- [3] MM SURHIO, Y WANG, S FANG, *et al.* Anti-fatigue activity of a Lachnum polysaccharide and its carboxymethylated derivative in mice [J]. *Bioorg Med Chem Let*, 2017, 27 (20): 4777-4780.
- [4] W WEI, ZP LI, T ZHU, *et al.* Anti-Fatigue Effects of the Unique Polysaccharide Marker of *Dendrobium officinale* on BALB/c Mice[J]. *Molecules*, 2017, 22(1):155.
- [5] 王丽敏,舒适,杨娟. 楮实多糖对小鼠抗疲劳作用的研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(22):25-28.
- [6] 吴越,曲敏,佟长青,等. 羊栖菜多糖对小鼠抗疲劳作用的研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(08):350-352.
- [7] J YE, C SHEN, Y HUANG, *et al.* Anti-fatigue activity of sea cucumber peptides prepared from *Stichopus japonicus* in an endurance swimming rat model[J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97 (13): 4548-4556.
- [8] 胡贤达,赵华龙,王彪,等. 藏药羌根提取物对小鼠抗缺氧能力的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1):37-39.
- [9] 谭晓宇,杨勇,王科斯,等. 灵芝红景天复方制剂对小鼠的抗疲劳作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24):6077-6079.
- [10] ZHOU S S, J G JIANG. Anti-fatigue Effects of Active Ingredients from Traditional Chinese Medicine: A Review[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(10): 1833-1848.
- [11] WANG, G L, G L SEMENZA. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(9): 4304-4308.
- [12] VAN THIENEN R, MASSCHELEIN E, D'HULST G, *et al.* Twin Resemblance in Muscle HIF-1 α Responses to Hypoxia and Exercise[J]. *Frontiers in Physiology*, 2016, 7(18):676.
- [13] D BHATTARAI, X XU, K LEE. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) inhibitors from the last decade (2007 - 2016): A "structure-activity relationship" perspective[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4):1404-1442.
- [14] BALAMURUGAN, K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138 (5): 1058-1066.
- [15] JW LEE, SH BAE, JW JEONG, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions [J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1):1-12.
- [16] 梁楚婷,郭炜骅,谭理,等. 低氧诱导因子-1:细胞适应氧供应改变的关键蛋白[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(11): 1041-1049.
- [17] S KOYASU, M KOBAYASHI, Y GOTO, *et al.* Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 560-571.
- [18] IVANOVA IG, PARK CV, KENNETH NS. Translating the Hypoxic Response-the Role of HIF Protein Translation in the Cellular Response to Low Oxygen[J]. *Cells*, 2019, 8(2):114.
- [19] WARBRICK I, RABKIN SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5):701-712.
- [20] MORRIS NL, YELIGAR SM. Role of HIF-1 α in Alcohol-Mediated Multiple Organ Dysfunction[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(4): 170.
- [21] Z CHEN, C WANG, N YU, *et al.* INF2 regulates oxidative stress-induced apoptosis in epidermal HaCaT cells by modulating the HIF1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 9 (111): 151-161.
- [22] H ZHAO, Y ZHANG, Z LIU, *et al.* Acute toxicity and anti-fatigue activity of polysaccharide-rich extract from corn silk[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 6(90): 686-693.
- [23] MORRIS NL, YELIGAR SM. Role of HIF-1 α in Alcohol-Mediated Multiple Organ Dysfunction [J]. *Biomolecules*, 2018, 8 (4):170.
- [24] BRYAN J, MUÑOZ A, ZHANG X, *et al.* ABCC8 and ABCC9: ABC transporters that regulate K⁺ channels[J]. *Pflugers Arch*, 2007, 453(5):703-718.
- [25] FAHRENBACH, J P. Abcc9 is required for the transition to oxidative metabolism in the newborn heart[J]. *Faseb j*, 2014, 28 (7):2804-2815.

(收稿日期:2019-08-17;修回日期:2020-02-24;编辑:王小菊)