

本文引用: 苑明川, 王莉, 王贺, 等. HIF-1 α 在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 815-820. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.011.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0815-06

· 文献综述 ·

HIF-1 α 在动脉粥样硬化中的作用研究进展

苑明川¹, 王莉², 王贺², 陈玉善², 关怀敏²

(1. 河南中医药大学, 河南省郑州市 450099; 2. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心, 河南省郑州市 450000)

[摘要] 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 是细胞对低氧反应的主要调节因子, 在动脉粥样硬化(As) 斑块的缺氧环境下被诱导高表达。HIF-1 α 是促进 As 进展的关键蛋白, 广泛参与 As 的发生和发展过程。文章综述了 HIF-1 α 的结构和功能, 以及其在内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞分化中的作用, 旨在为基于 HIF-1 α 的 As 防治提供新的思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 缺氧诱导因子 1 α ; 内皮细胞; 平滑肌细胞; 单核巨噬细胞; CD4⁺T 细胞

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Research progress on the role of HIF-1 α in atherosclerosis

YUAN Mingchuan¹, WANG Li², WANG He², CHEN Yushan², GUAN Huaimin²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450099, China; 2. Heart Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[ABSTRACT] The hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) is a major regulator of the cellular response to hypoxia, and its high expression is induced in the hypoxic environment of atherosclerosis (As) plaques. It is a key protein to promote the progression of As and widely involved in the occurrence and development of As. This article reviews the structure and function of HIF-1 α and its role in endothelial cells, vascular smooth muscle cells, mononuclear macrophages and the differentiation of CD4⁺T cells, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of As based on HIF-1 α .

[KEY WORDS] atherosclerosis; hypoxia inducible factor-1 α ; endothelial cells; smooth muscle cells; mononuclear macrophages; CD4⁺T cells

目前, 心血管病死亡仍是我国居民总死亡的首位原因, 且心血管病患病率及死亡率日益升高^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 是心血管疾病的主要病理学基础, 也是导致心肌梗死和脑梗死的主要因素, 其特点是具有高患病率、高致残率和高致死率, 严重影响我国居民的生命健康^[2-3]。As 的发病机制复杂, 主要与内皮细胞的功能障碍、平滑肌细胞的增殖迁移及表型转化和免疫细胞的浸润激活等有关。缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 广泛存在于哺乳动物和人类细胞中, 是一种参与氧稳态调节的异二聚体核心转录因子^[4]。HIF-1 由具有催化活性的 α 亚基和结构性表

达 β 亚基组成, 其中 HIF-1 α 是细胞对低氧反应的主要调节因子。在正常氧浓度条件下, HIF-1 α 被迅速降解; 而在缺氧时, 则可以稳定表达以增强细胞对低氧的适应性^[5]。近年来研究发现, HIF-1 α 在 As 的发生发展中具有重要作用, As 斑块的缺氧环境诱导 HIF-1 α 稳定表达, 接着 HIF-1 α 通过参与 As 的上述发病机制促进斑块的进展, 进而形成恶性循环^[6]。因此, 考虑到 HIF-1 α 在 As 形成中的作用, HIF-1 α 有望成为治疗 As 的关键靶点。因此, 本文主要综述了 HIF-1 α 的结构、生物学功能, 以及它与 As 的关系和作为治疗靶点的潜力。

[收稿日期] 2023-03-05

[修回日期] 2023-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473507 和 81803940); 河南省中医管理局重大专项(2019ZYZD04 和 2019JDZX2010)

[作者简介] 苑明川, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail: 1462225217@qq.com。通信作者关怀敏, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病基础与临床研究, E-mail: guanhuaimin2004@aliyun.com。

1 HIF-1 α 的结构与生物学功能

1.1 HIF-1 α 的结构

HIF-1 α 是一种转录因子,由位于染色体 14q21-24 上的 HIF-1 α 基因编码。该转录因子由 826 个氨基酸组成,受低氧信号刺激调节表达^[7]。HIF-1 α 包含一个氧依赖降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD),位于 HIF-1 α 的中心区,是介导氧调节稳定性的主要结构域,包含两个羟化位点 Pro402 和 Pro564^[8]。此外, HIF-1 α 还包含两个反式激活结构域(transactivation domains, TAD),分别为 TAD-N 和 TAD-C。其中 TAD-N 与 ODDD 重叠,具有持续稳定蛋白质的作用;TAD-C 能与 p300/CBP 等结合,从而提高 HIF-1 α 蛋白的稳定性和转录活性^[9]。在正常氧条件下,以 Fe²⁺ 和酮戊二酸为辅助因子,脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)使 ODDD 上的 Pro402 和 Pro564 羟基化,从而使 HIF-1 α 能够被 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)识别结合,然后被泛素化并通过 pVHL 介导的泛素-蛋白酶体途径被快速降解。然而,在低氧条件下,由于 PHD 活性降低抑制羟基化和 pVHL 的失活,使 HIF-1 α 避免被蛋白酶体降解并在细胞质中积累^[10]。积累的 HIF-1 α 移位到细胞核与 HIF-1 β 结合形成异源二聚体,并与转录辅助激活因子 p300/CBP 相互作用,形成转录起始复合物,识别靶基因启动子中的缺氧反应元件(hypoxia response elements, HRE),诱导转录^[11]。因此,低氧时 HIF-1 α 能稳定表达,而当低氧细胞复氧时,积累的 HIF-1 α 被迅速降解^[12]。此外, HIF-1 α 的稳定性也可以通过氧非依赖性途径来实现。在细胞质中, HIF-1 α 可以与热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)结合,进而增强 α 亚基的稳定性^[13]。

1.2 HIF-1 α 的生物学功能

HIF-1 α 作为转录因子参与诱导许多基因的转录,并涉及多种生物学过程,如糖酵解代谢、核苷酸代谢、铁代谢和胶原代谢等,这些过程涉及细胞的增殖、迁移、自噬、凋亡等。HIF-1 α 的表达主要受 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路的调节。研究发现, PI3K/Akt 通路的激活可以上调 HIF-1 α 蛋白的表达水平,其机制可能与调控 HIF-1 α 的磷酸化有关^[14]。MAPK 通路中 ERK 可以直接磷酸化 HIF-1 α 并调节

其转录活性,并且 ERK 可以通过磷酸化 p300/CBP 促进其与 HIF-1 α 反式激活结构域 TAD-C 结合^[15]。HIF-1 α 在细胞内起着广泛的作用,可以调节超过 300 个已知基因的转录,其中与细胞增殖有关的如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等;与代谢有关的如纤维连接蛋白 1(fibronectin 1, FN1)、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)、葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)等;与凋亡相关的如 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)、p21 等^[3]。此外,最新研究表明, HIF-1 α 参与铁死亡调控过程,抑制 HIF-1 α 表达可以抑制铁死亡的发生,但其作用机制目前仍不十分清楚^[16]。

2 HIF-1 α 在 As 中的作用

2.1 HIF-1 α 与血管内皮细胞

血管内皮细胞(endothelial cell, EC)的功能障碍被认为在 As 的发病机制中起着重要作用^[17]。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)通过诱导内皮细胞功能障碍和凋亡,导致血管完整性降低、脂质沉积、血管平滑肌细胞侵入和单核细胞迁移,最终形成 As 斑块^[18]。Cao 等^[19]研究发现, ox-LDL 可以诱导 HIF-1 α 高表达,从而引发内皮细胞凋亡。其机制可能与 ox-LDL 诱导升高的活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与稳定 HIF-1 α , 导致 HIF-1 α 水平升高有关。Han 等^[20]研究发现,在小鼠脑血管内皮细胞中,通过诱导 HIF-1 α 升高可以促进 NLRP3 炎症小体和炎症因子的表达,并可以进一步诱导内皮细胞凋亡,从而加重脑损伤。Akhtar 等^[21]通过诱导 ApoE^{-/-}小鼠内皮细胞的 HIF-1 α 基因缺失(EC-Hif1 α ^{-/-})实验发现,在高脂喂养 12 周后, EC-Hif1 α ^{-/-}组小鼠 As 病变的面积、斑块内巨噬细胞的聚集以及内皮细胞中内皮细胞趋化因子 1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)的表达均较对照组明显减少。并且体外实验证实, ox-LDL 诱导内皮细胞 HIF-1 α 表达, HIF-1 α 通过上调 microRNA-19a 增加核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的激活和 CXCL1 的表达,最终导致单核细胞黏附。琥珀酸是一种由活化的巨噬细胞释放的细胞外炎性信号。最近研究发现,在内皮细胞与

巨噬细胞的共培养中,巨噬细胞释放的琥珀酸可以转移到内皮细胞中并诱导 HIF-1 α 激活,HIF-1 α 进而通过上调白细胞介素 1 β 前体 (pro-interleukin 1 β , pro-IL-1 β) 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 转录导致 IL-1 β 表达增多,进而加重斑块内炎症反应^[22]。As 斑块中的血管生成促进斑块生长,导致斑块出血,进而破坏斑块的稳定性^[23]。研究发现,斑块内的缺氧环境导致 HIF-1 α 稳定表达,而 HIF-1 α 的积累则导致其下游基因 VEGF、成纤维细胞生长因子、细胞因子和血管生成素的产生。这进一步导致血管炎症和血管生成,并最终导致斑块扩大和不稳定性,以及斑块内缺氧的进一步加重^[24]。另外,Lv 等^[25]的实验表明,HIF-1 α 可以通过促进血管内皮细胞的基质细胞衍生因子 1 α (stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α) 水平,动员内皮祖细胞到血管内膜损伤部位分化为成熟的内皮细胞,促进血管内皮细胞损伤的修复。总体而言,HIF-1 α 依赖的通路导致内皮细胞功能障碍,增加内皮细胞炎症,促进免疫细胞的黏附和募集,从而导致 As 的发生发展。

2.2 HIF-1 α 与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖和迁移是动脉粥样硬化的两个重要特征,它们在早期纤维斑块的形成中起着重要作用。Lv 等^[26]研究发现,缺氧刺激了主动脉平滑肌细胞中 HIF-1 α 的表达,从而促进平滑肌细胞的增殖,并且通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 特异性下调 HIF-1 α 表达可部分消除缺氧对平滑肌细胞的促增殖作用。Sun 等^[27]发现,在 ox-LDL 处理的 VSMC 中,HIF-1 α 高表达并显著促进 VSMC 的增殖和迁移,而抑制 HIF-1 α 表达可以降低其增殖和迁移的能力。其机制可能与 HIF-1 α 诱导 VSMC 分泌大量的 VEGF、血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 以促进其自身增殖和迁移有关^[28-29]。因此,HIF-1 α 被认为是调节血管平滑肌细胞增殖和迁移的重要因子。Liu 等^[30]建立了主动脉缩窄致 As 的 ApoE^{-/-} 小鼠模型,发现 VSMC-Hif1 α ^{-/-} 小鼠中 HIF-1 α 缺失显著减少了血管炎症并减轻了 As。这可能与 HIF-1 α 表达降低导致单核细胞抑制因子 (monocyte inhibitory factor, MIF) 和低氧诱导蛋白 2 表达减少有关,而它们分别具有导致单核细胞募集和细胞脂质积累的作用。此外,HIF-1 α 还可以诱导 VSMC 上低密度脂蛋白受体相关蛋白

(low density lipoprotein receptor related protein, LRP1) 表达增加,进而结合和内化低密度脂蛋白,而低密度脂蛋白的聚集和融合是 VSMC 源性泡沫细胞形成的主要诱因之一^[31]。

2.3 HIF-1 α 与免疫细胞

动脉血管内膜层内的促炎和抗炎淋巴细胞的渗入和积聚贯穿于 As 发生和发展的各个阶段,而 HIF-1 α 的表达在影响单核巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞的促炎表型中发挥着重要作用。

2.3.1 HIF-1 α 与单核巨噬细胞

单核巨噬细胞的迁移、分化、表型转化和泡沫细胞化在 As 的发生和发展中起着关键作用。研究发现,HIF-1 α 高表达是单核细胞向巨噬细胞分化的关键因素,这可能与单核细胞向血管内膜迁移过程中遇到的缺氧环境有关^[32]。巨噬细胞分为具有促进斑块炎症的 M1 型巨噬细胞和抑制斑块炎症的 M2 型巨噬细胞。Han 等^[33]研究发现,HIF-1 α 通过上调丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 影响细胞线粒体能量代谢,进而促进巨噬细胞向 M1 表型极化并导致各种炎症因子的分泌。此外,HIF-1 α 通过上调 GLUT1 表达增加葡萄糖摄取,而葡萄糖利用的增加诱导巨噬细胞向促炎表型转化^[34]。低氧和 ox-LDL 可诱导巨噬细胞中 HIF-1 α 表达,而 HIF-1 α 的过度表达则可显著抑制巨噬细胞的胆固醇外流,导致巨噬细胞内脂质积聚形成泡沫细胞^[35]。其机制为 HIF-1 α 与肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 相互作用激活 LXR α 下游的固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c) 和脂肪酸合成酶通路从而导致巨噬细胞内胆固醇增加。然而,LXR α 的直接下游靶点 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒亚家族 G1 (ATP-binding cassette sub-family G member 1, ABCG1) 则参与巨噬细胞胆固醇逆转运。总的来说,巨噬细胞中 HIF-1 α 诱导的对胆固醇的摄取作用优先于对胆固醇的流出作用^[36]。

2.3.2 HIF-1 α 与 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞包括辅助性 T 细胞 1 (T helper cells 1, Th1)、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cells, Tfh)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 等亚群,其中 Th1 通过分泌干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α) 等炎症因子促

进 As 的进展, Treg 通过分泌 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抑制炎症因子发挥抗 As 的作用, 其他 Th 细胞亚群在 As 中的作用尚不明确^[37]。

Pandit 等^[38]通过敲除 T 细胞内肝细胞激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 基因诱导 HIF-1 α 高表达, 结果发现与 LKB1 和 HIF-1 α 双基因敲除小鼠相比, HIF-1 α 高表达小鼠 Th1 分化比例更高。而通过抑制糖酵解可以消除 HIF-1 α 高表达的影响, 这提示 HIF-1 α 诱导 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化是由糖酵解介导的。研究发现, Th1 具有很强的糖酵解作用, Th1 细胞表面高水平表达 GLUT1, 并高度糖酵解, 使用糖酵解抑制剂处理 CD4⁺T 细胞能抑制 Th1 细胞的分化^[39], 而 HIF-1 α 则可以促进 GLUT1 等相关糖酵解基因表达。然而另一项研究却发现, HIF-1 α 可以激活信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 表达, 而 STAT3 信号在低氧条件下具有抑制 Th1 功能降低 IFN- γ 分泌的作用^[40]。故 HIF-1 α 在 Th1 分化中的作用仍存在部分争议, 仍需更多的研究来阐明其作用。

HIF-1 α 表达与 Treg 细胞分化呈负相关。叉头盒蛋白 p3 (forkhead box p3, Foxp3) 是 Treg 细胞的特征性标志^[41]。Dang 等^[42]研究发现 HIF-1 α 通过与 Foxp3 结合使其泛素化, 进而促使其被蛋白酶体降解来抑制 Treg 的发育。并且其他实验发现, IL-1 β 通过上调 HIF-1 α 表达抑制 Treg, 而雷帕霉素可以通过抑制 HIF-1 α 表达诱导 Treg 分化^[43-44]。

3 小结与展望

综上所述, HIF-1 α 被认为是缺氧信号的主要调节因子, 其在细胞增殖、迁移、分化和凋亡等多个细胞过程中广泛表达并参与调节。由于 ox-LDL 和斑块内缺氧, HIF-1 α 高表达并参与 As 的各个发展环节, 是影响 As 的关键信号通路。因此, 抑制 HIF-1 α 表达被认为是治疗 As 的新策略, 其可以减轻血管内皮细胞功能障碍, 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移, 以及抑制促炎免疫细胞表达。目前虽然发现多种天然和合成化合物抑制 HIF-1 α 表达, 但多数未能在 As 模型中验证其治疗效果^[45]。其中仅有临床常用抗血小板药物氯吡格雷被发现可以通过抑制 HIF-1 α 发挥抑制内皮细胞凋亡和促进增殖的作用,

以及天然化合物姜黄素可以通过下调 HIF-1 抑制缺氧诱导的血管生成^[46-47]。故未来仍需更多的基础与临床试验筛选出符合临床 As 治疗的 HIF-1 抑制剂。此外, 当前对 HIF-1 α 在 As 中的作用及其机制还尚未完全明确, 尤其在调节免疫细胞表达中的作用依然存在诸多争议, 仍需进一步研究其多方面的作用机制, 为治疗 As 提供新的方向和策略。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary [J]. Chin Circ J, 2022, 37(6): 553-578.
- [2] 董亚兰, 胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 304-312.
DONG Y L, HU D S. Characteristics and application of inflammatory response in atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 304-312.
- [3] 曹钰, 牟年莲, 朱力, 等. 红细胞膜仿生纳米药物载体在动脉粥样硬化治疗中的应用研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 1-8.
CAO Y, MU N L, ZHU L, et al. Research progress on the application of biomimetic nanocarriers functionalized with erythrocyte membrane for atherosclerosis therapy [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(1): 1-8.
- [4] MATSUURA Y, MIYAWAKI K. Structures of importin- α bound to the wild-type and an internal deletion mutant of the bipartite nuclear localization signal of HIF-1 α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 652: 1-5.
- [5] CHU Q F, GU X Y, ZHENG Q X, et al. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: a narrative review [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2): 109.
- [6] CHEN R T, HUANG Z C, WANG J Y, et al. Silent information regulator 1 negatively regulates atherosclerotic angiogenesis via mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway [J]. Am J Med Sci, 2018, 356(2): 168-176.
- [7] FERNÁNDEZ-TORRES J, MARTÍNEZ-NAVA G A, GUTIÉRREZ-RUIZ M C, et al. Role of HIF-1 α signaling pathway in osteoarthritis: a systematic review [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57(2): 162-173.
- [8] KE Q D, COSTA M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(5): 1469-1480.
- [9] WEIDEMANN A, JOHNSON R S. Biology of HIF-1 α

- [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4): 621-627.
- [10] ZENG CY, WANG XF, HUA FZ. HIF-1 α in osteoarthritis: from pathogenesis to therapeutic implications [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:927126.
- [11] PENG X F, GAO H, XU R, et al. The interplay between HIF-1 α and noncoding RNAs in cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 27.
- [12] BORSI E, PERRONE G, TERRAGNA C, et al. HIF-1 α inhibition blocks the cross talk between multiple myeloma plasma cells and tumor microenvironment [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 328(2): 444-455.
- [13] LISY K, PEET D J. Turn me on; regulating HIF transcriptional activity [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4): 642-649.
- [14] ZHANG Z, YAO L, YANG J H, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547-3554.
- [15] AGANI F, JIANG B H. Oxygen-independent regulation of HIF-1; novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(3): 245-251.
- [16] WU Y, WANG J, ZHAO T, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure leads to ferroptosis via the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway in mouse testes [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 426: 127807.
- [17] MUSSBACHER M, SCHOSSLEITNER K, KRAL-POINTNER J B, et al. More than just a monolayer; the multifaceted role of endothelial cells in the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(6): 483-492.
- [18] BAO M H, ZHANG Y W, LOU X Y, et al. Protective effects of let-7a and let-7b on oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell injuries [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106540.
- [19] CAO J, LI G, WANG M, et al. Protective effect of oleanolic acid on oxidized-low density lipoprotein induced endothelial cell apoptosis [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(5): 315-324.
- [20] HAN C Y, ZHAI L P, SHEN H P, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) promote endothelial cell pyroptosis under cerebral ischemia and hypoxia via HIF-1 α -RAGE-NLRP3 [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2355-2366.
- [21] AKHTAR S, HARTMANN P, KARSHOVSKA E, et al. Endothelial hypoxia-inducible factor-1 α promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating microRNA-19a [J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1220-1226.
- [22] XU J, ZHENG Y, ZHAO Y, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:817572.
- [23] PARMA L, BAGANHA F, QUAX P, et al. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 107-115.
- [24] BAO M H, LI G Y, HUANG X S, et al. Long noncoding RNA LINC00657 acting as a miR-590-3p sponge to facilitate low concentration oxidized low-density lipoprotein-induced angiogenesis [J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 93(4): 368-375.
- [25] LV K, KONG L, YANG M, et al. An ApoA-I mimic peptide of 4F promotes SDF-1 α expression in endothelial cells through PI3K/Akt/ERK/HIF-1 α signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:760908.
- [26] LV G R, LI Y R, WANG Z H, et al. Hypoxia stimulates the proliferation of neonatal rat vascular smooth muscle cells through activation of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 496-503.
- [27] SUN Y, ZHAO J T, CHI B J, et al. Long noncoding RNA SNHG12 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration via regulating miR-199a-5p/HIF-1 α [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1714-1726.
- [28] OSADA-OKA M, IKEDA T, IMAOKA S, et al. VEGF-enhanced proliferation under hypoxia by an autocrine mechanism in human vascular smooth muscle cells [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(1): 26-33.
- [29] OSADA-OKA M, IKEDA T, AKIBA S, et al. Hypoxia stimulates the autocrine regulation of migration of vascular smooth muscle cells via HIF-1 α -dependent expression of thrombospondin-1 [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(5): 1918-1926.
- [30] LIU D G, LEI L, DESIR M, et al. Smooth muscle hypoxia-inducible factor 1 α links intravascular pressure and atherosclerosis; brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 442-445.
- [31] CASTELLANO J, ALEDO R, SENDRA J, et al. Hypoxia stimulates low-density lipoprotein receptor-related protein-1 expression through hypoxia-inducible factor-1 α in human vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1411-1420.
- [32] POITZ D M, AUGSTEIN A, GRADEHAND C, et al. Regulation of the Hif-system by micro-RNA 17 and 20a; role during monocyte-to-macrophage differentiation [J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(4): 442-451.
- [33] HAN X, MA W, ZHU Y, et al. Advanced glycation end products enhance macrophage polarization to the M1 phenotype via the HIF-1 α /PK4 pathway [J]. *Mol Cell En-*

- doctrinol, 2020, 514: 110878.
- [34] AARUP A, PEDERSEN T X, JUNKER N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression in macrophages promotes development of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [35] PARATHATH S, YANG Y, MICK S, et al. Hypoxia in murine atherosclerotic plaques and its adverse effects on macrophages [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(3): 80-84.
- [36] NA T Y, LEE M O. 27 Positive cross-talk between hypoxia inducible factor-1 α and liver X receptor α induces formation of triglyceride-loaded foam cells [J]. *Atheroscler Suppl*, 2011, 12(1): 6.
- [37] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [38] PANDIT M, TIMILSHINA M, CHANG J H. LKB1-PTEN axis controls Th1 and Th17 cell differentiation via regulating mTORC1 [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(8): 1139-1150.
- [39] MICHALEK R D, GERRIETS V A, JACOBS S R, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2011, 186(6): 3299-3303.
- [40] SHEHADE H, ACOLTY V, MOSER M, et al. Cutting edge: hypoxia-inducible factor 1 negatively regulates Th1 function [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1372-1376.
- [41] SUN L, ZHANG W, ZHAO Y, et al. Dendritic cells and T cells, partners in atherogenesis and the translating road ahead [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1456.
- [42] DANG E V, BARBI J, YANG H Y, et al. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784.
- [43] FELDHOFF L M, RUEDA C M, MORENO-FERNANDEZ M E, et al. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3⁺ T cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 465.
- [44] ZHANG J B, JIN H, XU Y, et al. Rapamycin modulate Treg/Th17 balance via regulating metabolic pathways: a study in mice [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(6): 2136-2140.
- [45] GHOSH R, SAMANTA P, SARKAR R, et al. Targeting HIF-1 α by natural and synthetic compounds: a promising approach for anti-cancer therapeutics development [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5192.
- [46] WANG J, CHEN L Q, LI H F, et al. Clopidogrel reduces apoptosis and promotes proliferation of human vascular endothelial cells induced by palmitic acid via suppression of the long non-coding RNA HIF1A-AS1 *in vitro* [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 404(1/2): 203-210.
- [47] BAE M K, KIM S H, JEONG J W, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1 [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1557-1562.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 805 页)

- [58] ADACHI R, ISHII T, MATSUMOTO S, et al. Discovery of human intestinal MGAT inhibitors using high-throughput mass spectrometry [J]. *SLAS Discov*, 2017, 22(4): 360-365.
- [59] OKUMA C, OHTA T, TADAKI H, et al. JTP-103237, a novel monoacylglycerol acyltransferase inhibitor, modulates fat absorption and prevents diet-induced obesity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 758: 72-81.
- [60] ZHU L, YE C, HU B F, et al. Regulation of gut microbiota and intestinal metabolites by Poria cocos oligosaccharides improves glycolipid metabolism disturbance in high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107: 109019.
- [61] JOLIVET G, BRAUD S, DASILVA B, et al. Induction of body weight loss through RNAi-knockdown of APOBEC1 gene expression in transgenic rabbits [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106655.
- [62] MERA Y, KAWAI T K H, OGAWA N, et al. JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, ameliorates lipid metabolism and attenuates atherosclerosis in hyperlipidemic animal models [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(3): 169-176.
- [63] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140-205.
- [64] RUSSO M, JANG I K. Cholesterol crystals in atherosclerotic plaques: a future target to reduce the risk of plaque rupture? [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 365: 30-31.
- [65] STEFANUTTI C. Lomitapide-a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(8): 38.
- (此文编辑 许雪梅)