

本文引用: 陈薇, 张梦洁, 冯荣, 等. 低氧诱导因子在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 72-78. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.01.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-01-0072-07

## 低氧诱导因子在心血管疾病中的研究进展

陈薇<sup>1</sup>, 张梦洁<sup>1</sup>, 冯荣<sup>2</sup>, 王爱平<sup>1</sup>

1. 南华大学衡阳医学院生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001; 2. 长沙市第一医院心血管内一科, 湖南省长沙市 410005

[摘要] 低氧诱导因子(HIF)为缺氧敏感性转录因子,是细胞对缺氧反应的主要调节因子,可诱导炎症、脂质代谢、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞(VSMC)增殖,调控心血管疾病(CVD)的发生发展。该文综述了近年来HIF在CVD中的作用及作用机制的研究进展,讨论HIF对血管构成细胞类型的作用及机制以及与CVD发生发展之间的关系,可为解析CVD的发病机制和发现新的治疗靶点提供参考,旨在为进一步了解HIF在CVD发病机制中的作用及机制提供理论参考,并为设计靶向HIF的新型有效治疗药物提供依据。

[关键词] 低氧诱导因子; 肺动脉高压; 动脉粥样硬化; 高血压; 心血管疾病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of hypoxia inducible factors in cardiovascular diseases

CHEN Wei<sup>1</sup>, ZHANG Mengjie<sup>1</sup>, FENG Rong<sup>2</sup>, WANG Aiping<sup>1</sup>

1. Department of Physiology, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Cardiovascular Department of No. 1, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China

[ABSTRACT] Hypoxia inducible factors (HIF) are hypoxia-sensitive transcription factors that are the primary regulators of the cellular response to hypoxia. Hypoxia inducible factors induce inflammation, lipid metabolism, endothelial dysfunction, proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMC), and regulate the development of cardiovascular diseases (CVD). This paper reviews the role of hypoxia inducible factors in CVD and the progress of the mechanism of action in recent years, and discusses the role and mechanism of hypoxia inducible factors on vascular constituent cell types and its relationship with the occurrence and development of CVD. It can provide a reference for analyzing the pathogenesis of CVD and discovering new therapeutic targets. The aim is to provide a theoretical reference for further understanding the role and mechanism of hypoxia inducible factors in the pathogenesis of CVD, and to provide a basis for the design of novel effective therapeutic agents targeting hypoxia inducible factors.

[KEY WORDS] hypoxia inducible factor; pulmonary hypertension; atherosclerosis; hypertension; cardiovascular disease

近几年,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率越来越高,每年造成全球1 790万人死亡,几乎占据了全世界与非传染性疾病有关死亡的一半。研究显示,CVD在我国的发病率和死亡率都呈现明显的上升趋势<sup>[1]</sup>。然而,CVD的发病机制十分复杂,大量的分子及信号通路参与了CVD的发生发展。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor,

HIF)广泛分布于血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、脂肪细胞、心肌成纤维细胞及炎性细胞(如巨噬细胞)。研究发现,缺氧环境中,HIF在细胞中被显著诱导和增强,促进了平滑肌细胞增殖、内皮细胞功能障碍、巨噬细胞脂质沉积等,从而导致血管重构和不可逆的心肌纤维化等CVD器质性改变,甚至可能导致死亡。随着研究的深入,HIF在CVD中的作

[收稿日期] 2023-03-30

[修回日期] 2023-05-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81600040);湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30601);湖南省教育厅重点项目(21A0274)

[作者简介] 陈薇,硕士研究生,研究方向为肺动脉高压发病机制及心血管疾病,E-mail:1004227082@qq.com。通信作者冯荣,副主任医师,研究方向为心律失常诊治,E-mail:1957849194@qq.com。通信作者王爱平,医学博士,硕士研究生导师,副教授,研究方向为肺动脉高压的基础和临床防治研究,E-mail:waiping2011@163.com。

用及作用机制逐渐被揭示。本文就近年来 HIF 在动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 及高血压等方面的作用及作用机制进行讨论,总结了其对 CVD 的影响,展望 HIF 作为 CVD 治疗靶标的可能性。

## 1 HIF 概述

HIF 是哺乳动物在缺氧状态下对机体反应调节的重要调节因子,同样也是体内最重要的缺氧敏感性转录因子,在组织细胞对缺氧稳态调节中起关键作用<sup>[2]</sup>。HIF 由三个  $\alpha$  亚基和一个  $\beta$  亚基组成。常氧条件下,在氧、铁和 2-羟戊二酸依赖的反应中,HIF-1 $\alpha$  被羟基化,从而通过 VHL 蛋白降解和蛋白酶体发生降解。在缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$  羟基化被抑制,阻止  $\alpha$  亚基的蛋白酶体降解。稳定的 HIF-1 $\alpha$  易位到细胞核中,与 HIF-1 $\beta$  亚基相互作用形成异二聚体复合体。这种异二聚体复合体与缺氧反应元件结合,从而导致细胞对缺氧的适应<sup>[3]</sup>。

人类中主要存在三种 HIF 亚型为 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  和 HIF-3 $\alpha$ 。HIF-1 $\alpha$  广泛存在于许多组织和细胞中,在胚胎发育中起着重要作用;HIF-2 $\alpha$  仅在脊椎动物中发现,并且主要在血管生成和红细胞生成中起作用;HIF-3 $\alpha$  能够抑制 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的活性,但对其功能研究较少<sup>[4]</sup>。在常氧条件下,HIF-1 $\alpha$

被脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 羟基化,并被蛋白酶体快速降解;当机体缺氧时,PHD 的活性被抑制,导致 HIF- $\alpha$  蛋白活化、表达上调,激活血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 和糖酵解酶,从而参与了细胞增殖、代谢、炎症反应等,促进或抑制 CVD 的发生发展<sup>[5]</sup>。HIF-1 可以激活内皮细胞的血管生成蛋白如 VEGF,诱导血管平滑肌细胞收缩蛋白如肌球蛋白轻链磷酸化,调节外膜细胞分化中表型标志物的表达,导致 CVD 的发生发展。目前,HIF 在血管构成细胞 (如内皮细胞、平滑肌细胞及脂肪细胞等) 与 CVD 的作用及其机制 (如高血压、As 等) 中的作用已被广泛关注,HIF 抑制剂可逆转 CVD 的进程。

## 2 HIF 与 CVD 的关系

### 2.1 HIF 与 As

As 是导致老年人死亡的最常见原因之一,主要病变特点为部分动脉内有脂质沉积,并伴随平滑肌细胞增殖,逐渐形成 As 斑块。细胞外基质和脂质沉积导致斑块内缺氧区域的形成,巨噬细胞、内皮细胞、脂肪细胞通过表达 HIF 以适应缺氧。斑块内不同细胞类型 HIF 的激活在 As 的进程中发挥着不同的作用 (图 1)。

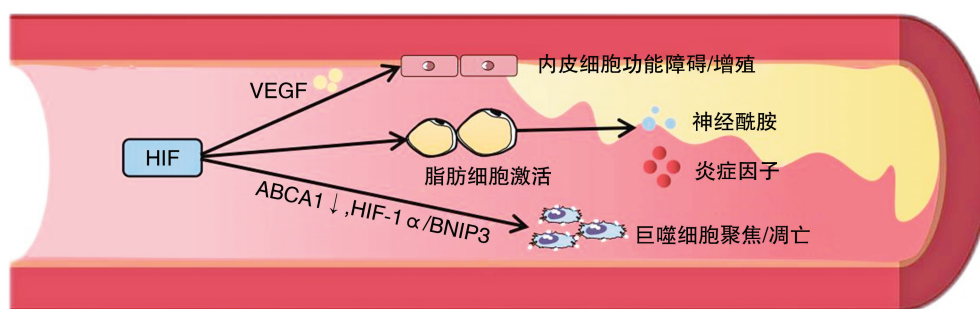


图 1. HIF 在 As 中的作用机制

Figure 1. The mechanism of HIF involved in the pathogenesis of As

**2.1.1 HIF 与巨噬细胞** 巨噬细胞作为动脉壁中脂质代谢的调节因子,可通过多种途径促进 As 的发生,而 HIF-1 $\alpha$  密切参与巨噬细胞的脂质积累<sup>[6]</sup>。研究发现 HIF-1 $\alpha$  可直接抑制 ABCA1 的表达,抑制荷脂巨噬细胞的胆固醇排出,从而促进 As 的发展<sup>[7]</sup>。同样,有研究发现巨噬细胞内 HIF-1 $\alpha$  的激活会诱导炎症反应,最终加速 As 病变的形成和发展<sup>[8]</sup>。而巨噬细胞 HIF-1 $\alpha$  的缺失显著抑制 M2 型

向 M1 型巨噬细胞分化,并减少炎症细胞因子和黏附分子的释放,从而抑制 As 的发生发展<sup>[9]</sup>。此外,研究者建立了髓系特异性 PHD 敲除小鼠诱导 As,发现 PHD2 敲除小鼠和 PHD3 敲除小鼠通过 HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 轴促进体内外巨噬细胞凋亡,从而促进 As 的发生<sup>[10]</sup>。综上所述,HIF 可通过诱导巨噬细胞脂质沉积、炎症反应和凋亡增加来促进 As 的发生发展。

**2.1.2 HIF 与内皮细胞** 研究发现,通过高脂饮

食诱导的 ApoE 敲除小鼠可在病变的内皮细胞核中高表达 HIF-1 $\alpha$ <sup>[11]</sup>, 而通过他莫昔芬诱导 ApoE 敲除小鼠内皮细胞中的 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达下调, 可明显减轻颈动脉病变面积; 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 及其衍生物溶血磷脂酸可上调内皮细胞中 HIF-1 $\alpha$  的表达, 从而诱导 CXCL1 表达和单核细胞募集, 促进 As 进展; 此外, HIF-1 $\alpha$  诱导内皮细胞 miR-107 的表达上调, 从而促进新生血管生成<sup>[12]</sup>。Christoph 等<sup>[13]</sup> 研究发现, 抑制 HIF-1 $\alpha$  在损伤诱导的新生内膜形成模型中起到抗 As 的作用。当动脉暴露于低剪切力时, HIF-1 $\alpha$  可发生羟化和泛素化, 内皮细胞 PHD 和 VHL 的表达显著上调, 激活 HIF-1 $\alpha$ , 促进糖酵解酶活化, 从而加速内皮细胞增殖和内皮细胞炎症。在小鼠内皮细胞中, HIF-1 $\alpha$  的激活可上调 VEGF 及其受体的表达, 促进内皮细胞增殖<sup>[14]</sup>。综上所述, HIF-1 $\alpha$  通路的激活可诱导内皮细胞功能障碍, 进而促进免疫细胞和黏附分子 (炎症介质) 的黏附和募集或释放, 从而诱导 As 的发生。

**2.1.3 HIF 与脂肪细胞** 研究发现, 脂肪细胞 HIF-1 $\alpha$  的激活上调神经酰胺的表达, 通过抑制胆固醇流出和提高局部和循环炎症水平来加重 As<sup>[15]</sup>。而脂肪细胞 HIF-2 $\alpha$  的激活可通过促进神经酰胺分解代谢, 增加肝脏胆固醇流出, 减缓 As 进展<sup>[16]</sup>。HIF 脯氨酸羟化酶抑制剂 FG-4592 可通过激活脂肪细胞 HIF-2 $\alpha$  来改善 As 病变, 同时降低脂肪、血浆神经酰胺和胆固醇水平。此外, HIF-1 $\alpha$  特异性抑制剂 PX-478, 通过抑制脂肪细胞 HIF-1 $\alpha$  的转录和翻译, 从而治疗小鼠 As<sup>[17]</sup>。有趣的是, 抵当汤通过抑制 HIF-1 $\alpha$  的降解促进 HIF-1 蛋白的产生, 诱导 HIF-1 $\alpha$  结合 HIF-1 $\beta$  激活 HIF-1 通路, 减弱线粒体损伤, 抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 抑制脂质过氧化物的发生, 上调谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达, 下调 Bax 的表达, 抑制细胞凋亡和铁死亡, 发挥抗 As 的效应<sup>[18]</sup>。

综上所述, HIF 家族在 As 的进展中起着关键作用。然而, HIF 在 As 中的关键作用是加剧还是抑制 As 的进程, 取决于它所表达的细胞类型。将 HIF 作为 As 的治疗靶点的关键是将 HIF 抑制剂靶向到特定细胞发挥作用的特异性, 从而治疗 As。通过对 HIF 在不同细胞中的作用及作用机制进行总结和讨论, 以期 HIF 治疗 As 提供新思路。

## 2.2 HIF 与 PH

PH 是一种复杂的进行性疾病, 其特征是肺血管阻力升高, 主要原因是持续的血管收缩, 向心性

血管壁增厚和闭塞的内膜病变<sup>[19]</sup>。慢性低氧触发肺血管重构, 这会导致 PH 和右心室肥厚, 最终导致右心衰竭<sup>[20]</sup>。在慢性肺部疾病中, 如慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化和支气管肺发育不良, PH 的发展与显著的发病率和死亡率有关<sup>[21]</sup>。尽管如此, PH 的临床治疗方法很少, 预防策略不明确。了解低氧诱导的肺血管重构的机制可能有助于确定新的治疗策略。研究发现, 从 PH 患者分离的左心室内皮细胞中 HIF-2 $\alpha$  的水平显著上调<sup>[22]</sup>, 而肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cell, PASM) 中 HIF-1 $\alpha$  的表达上调。此外, HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  可共同调控细胞的增殖、迁移、血管的生成和分化。上述证据提示, HIF 在 PH 中表达上调, 参与 PH 的发生发展。而 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的独特分布能够进一步研究它们在 PH 发病过程中肺动脉血管病理变化中的细胞类型特异性作用 (表 1), 并为更精确的治疗特异性提出了可行性。

**2.2.1 HIF 与 PASM** PH 细胞内钙信号的加剧导致了 PASM 的异常, 包括异常增殖、细胞凋亡抵抗和动脉收缩<sup>[23]</sup>; 而 HIF-1 $\alpha$  在 PASM 中的快速积聚会导致瞬时感受器电位通道上调, 并促进钙内流以增加胞质内的钙浓度。在低氧诱导的 PH 中, HIF-1 $\alpha$  的异常激活可上调 VEGF、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 等靶蛋白的表达, 促进 PASM 增殖、肺血管重构<sup>[24-25]</sup>。在低氧诱导的 PH 大鼠模型中, 抑制 HIF-1 $\alpha$  的激活可以有效抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路, 进而抑制低氧诱导的 PASM 增殖, 并破坏 PASM 合成标志物的表达, 减缓 PH 进程<sup>[24]</sup>。此外, 阻断 HIF-1 $\alpha$  与丙酮酸脱氢酶同工酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 1, PDK1) 的相互作用可以逆转 Warburg 效应, 抑制 PASM 的增殖和凋亡抵抗, 改善肺血管重构<sup>[26]</sup>。HIF-1 $\alpha$  可促进低氧诱导的线粒体能量代谢, 调节 PASM 的增殖和凋亡<sup>[27]</sup>; HIF-1 $\alpha$  缺失可减轻低氧诱导的右心室收缩压升高, 减轻肺血管重构<sup>[28-30]</sup>。在野百合碱诱导的大鼠 PAH 模型中, HIF-1 $\alpha$  失活可下调 PDK1、TGF- $\beta$  和结缔组织生长因子的表达, 抑制成纤维细胞增殖, 减少胶原蛋白产生, 从而有助于缓解右心室纤维化<sup>[30]</sup>。

在 PH 患者中, HIF-1 $\alpha$  的激活可上调 PDK 的表达, 降低电压门控钾通道 (Kv), 促进有氧代谢向有氧糖酵解转变, 导致 PASM 增殖和凋亡的失衡。Ras 相关区域家族 1A (Ras association domain family 1A, RASSF1A)-HIF-1 $\alpha$  环可以增强 PDK1、HK2 和乳酸脱氢酶的反转录激活, 驱动 Warburg 效应和



PASMC 增殖,促进 PH<sup>[31]</sup>。除此之外,血管特异性 HIF-1 $\alpha$  的缺失可降低慢性 PH 小鼠的右心室压,抑制肺血管重塑。上述证据提示,HIF-1 $\alpha$  在 PASMC 中表达上调,活化的 HIF 通路可促进 PASMC 增殖,从而促进 PH。

**2.2.2 HIF 与肺动脉内皮细胞** 在 SU5416 联合低氧诱导的大鼠模型中,HIF-2 $\alpha$  表达上调,使 p53 的表达上调,从而诱导肺动脉内皮细胞(pulmonary arterial endothelial cell,PAEC)凋亡而参与持续的肺血管收缩,促进肺血管重构的发生<sup>[32]</sup>。HIF-2 $\alpha$  抑制剂 PT2385 显著减弱 p53 信号通路上调和细胞凋亡。此外,HIF-2 $\alpha$  的过表达加剧 PAH 的病理进程<sup>[22]</sup>。在 PH 小鼠模型中,HIF-2 $\alpha$  过表达可破坏线粒体功能,促进 PH 的发展<sup>[33]</sup>。

在 MCT-PAH 大鼠中,HIF-2 $\alpha$  的表达上调,促进精氨酸酶 1(arginase 1,Arg1)蛋白释放,减少肺组织一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)来源和一氧化氮(nitric oxide,NO)的合成,从而促进肺血管重构<sup>[34]</sup>。而白藜芦醇抑制 HIF-2 $\alpha$ /Arg1 信号<sup>[35]</sup>,可减轻 MCT-PAH 诱导的右心室代偿性肥厚和 CXCL12/CXCR4 相关的炎症反应,改善 MCT-PAH 诱导的肺内皮功能障碍和肺血管重构。

在特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension,IPAH)或低氧诱导的 PH 小鼠模型

的 PAEC 中,糖酵解调节因子 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶(glycolytic regulator 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase,PFKFB3)的表达上调<sup>[36]</sup>。通过上调 HIF-2 $\alpha$  的表达诱导糖酵解,促进生长因子和促炎因子的释放,加重 PAH 进程。HIF-2 $\alpha$  抑制剂 PT2567<sup>[2]</sup>可抑制低氧诱导的炎症因子分泌(如 CXCR4、ICAM1、SDF1)和转化生长因子 A(transforming growth factor A,TGFA)的表达。PT2385 抑制内皮细胞 HIF-2 $\alpha$ <sup>[32]</sup>,减弱 HIF-2 $\alpha$  诱导的内皮细胞凋亡,对内皮起保护作用。此外,在 HPH 大鼠模型中,木犀草素处理后 HIF-1 $\beta$  的表达下调<sup>[37]</sup>。HIF-1 $\beta$  的下调阻碍 HIF-2 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  异二聚体的形成,进而下调 HIF-2 $\alpha$  的表达,从而降低 PAH 压力,减轻右心室肥厚和肺血管重构,保护肺血管内皮功能。敲除 HIF-2 $\alpha$  或使用特定的 HIF-2 $\alpha$  拮抗剂 C76 治疗,可以改善实验性 PH<sup>[38]</sup>。

综上所述,在 PASMC 中,低氧主要诱导 HIF-1 $\alpha$  积聚,起到促增殖效应;在 PAEC 中,PH 诱导 HIF-2 $\alpha$  表达上调,加速内皮细胞凋亡,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的联合作用导致肺小动脉重构。而 PAEC 的凋亡和 PASMC 的增殖共同促进了向心性肺血管壁的增厚、肺血管阻力的增加和肺动脉压及右心室后负荷的增加,从而诱导肺血管重构的发生和发展<sup>[12]</sup>。

表 1. HIF 在 PH 中的作用机制

Table 1. The mechanism of HIF involved in the pathogenesis of PH

项目	上下游分子	细胞类型	作用机制	参考文献
HIF-1 $\alpha$	TRPC	PASMC	HIF-1 $\alpha$ 促进钙内流以增加胞质内的钙浓度,PASMC 异常增殖、细胞凋亡抵抗和动脉收缩	[23]
HIF-1 $\alpha$	VEGF、EPO	PASMC	HIF-1 $\alpha$ 促进 VEGF 和 EPO 表达、PASMC 增殖、肺血管重构	[24-25]
HIF-1 $\alpha$	RASSF1A	PASMC	RASSF 1A 稳定 HIF-1 $\alpha$ 的表达,增强 PDK1、HK2 和 LDHA 的反转录激活,驱动 PASMC 增殖	[31]
HIF-2 $\alpha$	p53	PAEC	上调 p53 的表达,从而诱导 PAEC 的凋亡,持续的肺血管收缩,促进肺血管重构的发生	[32]
HIF-2 $\alpha$	Arg1	PAEC	HIF-2 $\alpha$ 表达上调,促进 Arg1 蛋白释放,减少肺组织的 NOS 来源和 NO 的合成,内皮细胞功能障碍,从而促进肺血管重构	[34]
HIF-2 $\alpha$	PFKFB3	PAEC	PFKFB3 表达上调,从而上调 HIF-2 $\alpha$ 的表达诱导糖酵解,促进生长因子和促炎因子的释放,加重 PAH	[36]
HIF-1 $\beta$	HIF-2 $\alpha$	PAEC	HIF-1 $\beta$ 表达下调,阻碍 HIF-2 $\alpha$ 和 HIF-1 $\beta$ 异二聚体的形成,进而下调 HIF-2 $\alpha$ 的表达,从而改善 PAH,减轻右心室肥厚和肺血管重构,保护肺血管内皮功能	[37]

### 2.3 HIF 与高血压

高血压是最常见的 CVD 之一,近几十年来我国高血压患病率一直呈现上升趋势<sup>[39]</sup>。轻度高血压

一般没有明显的症状,而长期的高血压是其他 CVD、慢性肾脏疾病、中风的主要风险因素。到目前为止,高血压的发病机制仍不明确。在 SMC-HIF1 $\alpha$

敲除小鼠中,血管平滑肌细胞中 HIF-1 $\alpha$  的条件性缺失可升高小鼠的收缩压、舒张压和平均动脉压。替米沙坦对血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 受体的抑制作用可消除平滑肌细胞 HIF-1 $\alpha$  敲除小鼠的高血压表型,敲除或抑制 HIF-1 $\alpha$  可有效改善高血压性肾损伤<sup>[40]</sup>。由此可见,HIF 参与了高血压的调节。由于高血压的发病机制尚不确定,本文讨论了 HIF 在不同高血压模型(表 2)中所发挥的作用及作用机制。

有研究表明,HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达在长期血压控制过程中发挥重要作用。在自发性高血压大鼠模型中,上调 Klotho 表达、抑制 HIF-1 $\alpha$  通路和髓质纤维化,有助于增强压力利钠,从而降低血压<sup>[41]</sup>。在慢性间歇性低氧高血压(chronic intermittent hypoxic hypertension, CIH)模型中,HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、HIF-3 $\alpha$  mRNA 在肾髓质中表达上调,HIF 的靶蛋白 VEGFA 的表达上调,可见慢性低氧暴露后激活肾脏 HIF 通路,从而诱导高血压<sup>[42]</sup>。而在慢性低氧诱导的阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)相关性高血压中,HIF-1 $\alpha$  的表达上调引起 ROS 水平升高,从而导致血浆儿茶酚胺升高,引起高血压<sup>[43]</sup>。CIH 诱导的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)活性的降低增加了 HIF-1 $\alpha$  和组蛋白 H3 蛋白  $\alpha$  亚基的赖氨酸乙酰化,从而导致 HIF-1 $\alpha$  转录活性增加,HIF-1 $\alpha$  依赖的 NOX-4 转录增加,引起血

浆儿茶酚胺和血压升高,从而导致高血压。此外,在 CIH-高血压模型中,下调 HIF-1 $\alpha$  表达可抑制低氧条件下血管平滑肌细胞增殖,降低收缩压,缓解氧化应激和炎症反应,从而改善高血压。

在 Ang II 诱导的大鼠高血压模型中,HIF-1 $\alpha$  的表达上调,ROS 的增加诱导线粒体代谢功能障碍,进而导致高血压大鼠心肌肥厚性重塑、纤维化<sup>[44]</sup>。而 HIF-1 $\alpha$  的持续激活也促进了高血压患者心肌肥厚。此外,在 Ang II 诱导的高血压大鼠模型中,沉默 HIF-1 $\alpha$  显著减弱 Ang II 诱导的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达和 pI $\kappa$ B/I $\kappa$ B 比例的增加,抑制促炎细胞因子的上调,如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),进而抑制巨噬细胞活化,从而逆转 Ang II 诱导的大鼠高血压<sup>[45]</sup>。

综上所述,越来越多的证据表明 HIF 在高血压的发生发展中起着重要作用。HIF 通路激活可导致血浆儿茶酚胺升高和高血压,未来的研究致力于在不同高血压模型中探索不同的致病因素与 HIF 通路的关系。此外,在不同病理条件下,HIF 的作用是否有细胞特异性,也需进一步验证。但毋庸置疑的是,抑制 HIF 可以改善高血压。因此,作用于 HIF 的抑制剂及其他药物可能延缓高血压的进程,靶向 HIF 或许是预防及治疗高血压的可行策略。

表 2. HIF 在不同高血压模型中的作用机制

Table 2. The mechanism of HIF in different hypertensive models

项目	上下游分子	动物模型	作用机制	参考文献
HIF-1 $\alpha$	Klotho	SHR	上调 Klotho 表达,通过抑制 HIF-1 $\alpha$ 通路抑制早期高血压的髓质纤维化,降低血压	[41]
HIF-1 $\alpha$ HIF-2 $\alpha$ HIF-3 $\alpha$	VEGFA	CIH-HTN	HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、HIF-3 $\alpha$ mRNA 在肾髓质中的表达上调,VEGFA 的表达上调,慢性低氧暴露后在肾脏中激活 HIF 通路,诱导高血压	[42]
HIF-1 $\alpha$	HDAC	CIH-HTN	HDAC 活性降低,增加 HIF-1 $\alpha$ 和组蛋白 H3 蛋白 $\alpha$ 亚基的赖氨酸乙酰化,导致 HIF-1 $\alpha$ 转录活性增加,HIF-1 $\alpha$ 依赖的 NOX-4 转录增加,引起血浆儿茶酚胺和血压升高,诱导高血压	[43]
HIF-1 $\alpha$	TLR4	Ang II -HTN	沉默 HIF-1 $\alpha$ 显著减弱 TLR4 的表达和 pI $\kappa$ B/I $\kappa$ B 比例的增加,抑制促炎细胞因子上调,进而抑制巨噬细胞活化,从而逆转高血压	[45]

## 2.4 HIF 与其他 CVD

HIF 不仅在 PAH、As、高血压等疾病中扮演着重要角色,在其他 CVD 中也发挥着重要的作用。在异丙肾上腺素诱导的房颤大鼠中,HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  在心房心肌中表达上调,依次上调转化生长因子  $\beta$  和基质金属蛋白酶 9 的表达,促进心房纤维化<sup>[46]</sup>;

过表达 Cx43 通过抑制 CaMKII $\gamma$ /HIF-1 轴从而抑制钙/钙调素依赖蛋白 CaMKII $\gamma$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[47]</sup>,最终降低心肌凋亡和房颤的发生。在病理性心肌肥厚中,HIF-2 $\alpha$  的激活引起左心室肥厚,HIF-2 $\alpha$  抑制剂 C76 可抑制左心室肥厚和心肌纤维化,HIF-1 $\alpha$  表达上调也减弱左心室肥厚<sup>[48]</sup>;人参皂苷抑制 HIF-1 $\alpha$

泛素化<sup>[49]</sup>,上调 HIF-1 $\alpha$  表达,从而上调 GLUT1 和 DNA 损伤反应调节基因 1 的表达,减轻低氧/复氧诱导的心肌损伤。综上所述,HIF 的激活在 CVD 中发挥着重要作用,在不同的 CVD 中发挥着正向或负向的调控作用。

### 3 展 望

综上所述,在 As、PAH、高血压等疾病中 HIF 的表达显著上调,可见 HIF 信号通路在 CVD 的发生发展中起着关键作用,这使 HIF 有望成为 CVD 的潜在治疗靶点。目前,有不少以 HIF 作为突破点进行针对性治疗的研究,主要以靶向负调控 HIF 来治疗 CVD,通过间接阻断 HIF 信号通路或直接靶向 HIF 蛋白来抑制 HIF 通路,从而改善疾病。例如,HIF-2 $\alpha$  抑制剂 C76 可减轻野百合碱诱导的 PAH,进而降低小鼠的右心室压力;沉默 HIF-1 $\alpha$  可逆转 Ang II 诱导的大鼠高血压样变化。然而,目前靶向 HIF 治疗 CVD 也面临着严峻的挑战,因为 HIF 在多种细胞中都有表达,因此任何以抑制或激活 HIF 为目的的治疗方法都应该对 HIF 信号通路具有高度特异性,通过抑制 HIF 激活的药物靶向抑制 HIF 蛋白及其通路而不阻断其他信号通路。总之,以 HIF 为核心,进一步研究 HIF 信号通路在 CVD 中的作用和作用机制,将有助于揭示 CVD 发病的分子机制,为 CVD 的诊断和治疗提供新靶点和新策略。

#### [参考文献]

- [1] LIU S W, LI Y C, ZENG X Y, et al. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990-2016; findings from the 2016 global burden of disease study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342-352.
- [2] HU C J, POTH J M, ZHANG H, et al. Suppression of HIF2 signaling attenuates the initiation of hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(6): 1900378.
- [3] HAM P B 3RD, RAJU R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 92-116.
- [4] SEMENZA G L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 379-403.
- [5] WANG K K, DING R R, HA Y P, et al. Hypoxia-stressed cardiomyocytes promote early cardiac differentiation of cardiac stem cells through HIF-1 $\alpha$ /Jagged1/Notch1 signaling[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(5): 795-804.
- [6] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [7] BOGOMOLOVA A M, SHAVVA V S, NIKITIN A A, et al. Hypoxia as a factor involved in the regulation of the ApoA-1, ABCA1, and complement C3 gene expression in human macrophages [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(5): 529-539.
- [8] LIANG S, SUN Q L, DU Z, et al. PM2.5 induce the defective efferocytosis and promote atherosclerosis via HIF-1 $\alpha$  activation in macrophage[J]. *Nanotoxicology*, 2022, 16(3): 290-309.
- [9] AARUP A, PEDERSEN T X, JUNKER N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in macrophages promotes development of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [10] VAN KUIJK K, DEMANDT J A F, PERALES-PATÓN J, et al. Deficiency of myeloid PHD proteins aggravates atherogenesis via macrophage apoptosis and paracrine fibrotic signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1232-1246.
- [11] AKHTAR S, HARTMANN P, KARSHOVSKA E, et al. Endothelial hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating microRNA-19a[J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1220-1226.
- [12] WANG Z H, ZENG Z W, STARKUVIENE V, et al. MicroRNAs influence the migratory ability of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(4): 640.
- [13] CHRISTOPH M, PFLUECKE C, MENSCH M, et al. Myeloid PHD2 deficiency accelerates neointima formation via HIF-1 $\alpha$  [J]. *Mol Immunol*, 2022, 149: 48-58.
- [14] YAN F C, DING H, SUN Z J, et al. Glycoside combinations of Buyang Huanwu decoction ameliorate atherosclerosis via STAT3, HIF-1, and VEGF[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(6): 1187-1203.
- [15] WANG P C, ZENG G Y, YAN Y, et al. Disruption of adipocyte HIF-1 $\alpha$  improves atherosclerosis through the inhibition of ceramide generation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1899-1912.
- [16] PARK K, LI Q, LYNES M D, et al. Endothelial cells induced progenitors into brown fat to reduce atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): 168-183.
- [17] ZHANG X Z, ZHANG Y M, WANG P C, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 937-951.
- [18] WU X Z, PAN J X, YU J J, et al. DiDang decoction improves mitochondrial function and lipid metabolism via the HIF-1 signaling pathway to treat atherosclerosis and hyperlipidemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116289.
- [19] WANG Z Y, YANG K, ZHENG Q Y, et al. Divergent changes of p53 in pulmonary arterial endothelial and smooth muscle cells involved in the development of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L216-L228.
- [20] 周琴怡, 龚邵新, 彭琴, 等. 肺动脉平滑肌细胞: 肺动脉高压的关键治疗靶点[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(6): 543-547. ZHOU Q Y, GONG S X, PENG Q, et al. Pulmonary arterial smooth muscle cells; a key therapeutic target for pulmonary arterial hypertension[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(6): 543-547.
- [21] BALL M K, WAYPA G B, MUNGAI P T, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(3): 314-324.
- [22] TANG H Y, BABICHEVA A, MCDERMOTT K M, et al. Endothelial HIF-2 $\alpha$  contributes to severe pulmonary hypertension due to

- endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(2): L256-L275.
- [23] MASSON B, LE RIBEUZ H, SABOURIN J, et al. Orail inhibitors as potential treatments for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 2022, 131(9): e102-e119.
- [24] LUO Y T, TENG X, ZHANG L L, et al. CD146-HIF-1 $\alpha$  hypoxic reprogramming drives vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3551.
- [25] LEI W, HE Y, SHUI X R, et al. Expression and analyses of the HIF-1 pathway in the lungs of humans with pulmonary arterial hypertension[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4383-4390.
- [26] LI B B, ZHU Y L, SUN Q, et al. Reversal of the Warburg effect with DCA in PDGF-treated human PASMC is potentiated by pyruvate dehydrogenase kinase-1 inhibition mediated through blocking Akt/GSK-3 $\beta$  signalling [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1391-1400.
- [27] KUROSAWA R, SATOH K, KIKUCHI N, et al. Identification of celastrol as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2019, 125(3): 309-327.
- [28] SMITH K A, WAYPA G B, DUDLEY V J, et al. Role of hypoxia-inducible factors in regulating right ventricular function and remodeling during chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(5): 652-664.
- [29] CHEN X, YAO J M, FANG X, et al. Hypoxia promotes pulmonary vascular remodeling via HIF-1 $\alpha$  to regulate mitochondrial dynamics [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(12): 855-871.
- [30] TIAN L, WU D C, DASGUPTA A, et al. Epigenetic metabolic reprogramming of right ventricular fibroblasts in pulmonary arterial hypertension: a pyruvate dehydrogenase kinase-dependent shift in mitochondrial metabolism promotes right ventricular fibrosis [J]. *Circ Res*, 2020, 126(12): 1723-1745.
- [31] DABRAL S, MUECKE C, VALASARAJAN C, et al. A RASSF1A-HIF1 $\alpha$  loop drives Warburg effect in cancer and pulmonary hypertension[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2130.
- [32] ZHENG Q Y, LU W J, YAN H, et al. Established pulmonary hypertension in rats was reversed by a combination of a HIF-2 $\alpha$  antagonist and a p53 agonist [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(5): 1065-1081.
- [33] SANGAM S, SUN X T, SCHWANTES-AN T H, et al. SOX17 deficiency mediates pulmonary hypertension: at the crossroads of sex, metabolism, and genetics[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(8): 1055-1069.
- [34] COWBURN A S, CROSBY A, MACIAS D, et al. HIF2 $\alpha$ -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(31): 8801-8806.
- [35] CHEN X, HE Y, YU Z J, et al. Polydatin glycosides improve monocrotaline-induced pulmonary hypertension injury by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862017.
- [36] CAO Y P, ZHANG X Y, WANG L N, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(27): 13394-13403.
- [37] JI L, SU S S, XIN M Y, et al. Luteolin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension via regulating HIF-2 $\alpha$ -Arg-NO axis and PI3K-AKT-eNOS-NO signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154329.
- [38] GHOSH M C, ZHANG D L, OLLIVIERRE W H, et al. Therapeutic inhibition of HIF-2 $\alpha$  reverses polycythemia and pulmonary hypertension in murine models of human diseases [J]. *Blood*, 2021, 137(18): 2509-2519.
- [39] 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.
- [40] HUANG H, FAN Y Q, GAO Z, et al. HIF-1 $\alpha$  contributes to AngII-induced inflammatory cytokine production in podocytes [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 59.
- [41] TAKENAKA T, INOUE T, MIYAZAKI T, et al. Klotho ameliorates medullary fibrosis and pressure natriuresis in hypertensive rat kidneys [J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): 1151-1159.
- [42] COELHO N R, TOMKIEWICZ C, CORREIA M J, et al. First evidence of aryl hydrocarbon receptor as a druggable target in hypertension induced by chronic intermittent hypoxia [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104869.
- [43] GUO C Y, ZHANG M H, SU W, et al. MiR-199a-5p relieves obstructive sleep apnea syndrome-related hypertension by targeting HIF-1 $\alpha$  [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7236647.
- [44] NANDI S S, KATSURADA K, MAHATA S K, et al. Neurogenic hypertension mediated mitochondrial abnormality leads to cardiomyopathy: contribution of UPRmt and norepinephrine-miR-18a-5p-HIF-1 $\alpha$  axis [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 718982.
- [45] YANG X F, WANG H, HUANG Y, et al. Myeloid angiotensin II type 1 receptor mediates macrophage polarization and promotes vascular injury in DOCA/salt hypertensive mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879693.
- [46] SU F J, ZHANG W Z, CHEN Y Q, et al. Significance of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression with atrial fibrosis in rats induced with isoproterenol [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6): 1677-1682.
- [47] YANG X C, SHA X Y, CAO Y, et al. Cx43 overexpression reduce the incidence of obstructive sleep apnea associated atrial fibrillation via the CaMK II  $\gamma$ /HIF-1 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 659: 62-71.
- [48] DAI Z Y, CHENG J D, LIU B, et al. Loss of endothelial hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase 2 induces cardiac hypertrophy and fibrosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e022077.
- [49] SUN H Y, LING S K, ZHAO D S, et al. Ginsenoside Re treatment attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting HIF-1 $\alpha$  ubiquitination [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 532041.

(此文编辑 文玉珊)