

氧敏感基因*EGLN1*与COPD的发病机制

余 静¹, 王云超², 张春艳¹, 王启秀¹, 王新华^{1*}

(¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 兰州 730000; ²甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730000)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发生发展是环境和遗传因素交互作用产生的结果, 成因复杂。COPD患者的症状与正常人长期暴露于高海拔低氧环境下的症状相似, 氧感知通路的发现也证实了氧敏感相关基因在低氧环境暴露下的作用。*EGLN1*编码的脯氨酸羟化酶作为氧感知通路的核心氧感受器, 能够直接感受氧分压; 同时, *EGLN1*基因被抑制时, 能够促进*EPO*、*VEGF*以及一些炎症基因的表达, 导致弹性蛋白酶失衡以及炎症反应, 进而加剧COPD的发生发展。本文系统阐述了*EGLN1*与COPD发病风险的研究进展, 旨在对*EGLN1*在COPD发展过程中的表达调控作用进行进一步探讨, 从而拟对高海拔地区COPD相关危险因素研究以及遗传标记物研究提供新的思路。

关键词: *EGLN1*; COPD; 氧敏感基因; 遗传变异

Oxygen sensitive gene *EGLN1* and pathogenesis of COPD

YU Jing¹, WANG Yunchao², ZHANG Chunyan¹, WANG Qixiu¹, WANG Xinhua^{1*}

(¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The occurrence and development of COPD is result from the interaction of environmental and genetic factors. Studies have shown that the symptoms of COPD patients are similar to those of normal people who are exposed to high altitude and low oxygen environment for a long time. And the discovery of oxygen sensing pathway has also confirmed that the role of oxygen sensitivities related genes in low oxygen environment exposure. *EGLN1*-encoded proline hydroxylase, acted as the core oxygen receptor in oxygen sensing pathway, could directly sense oxygen partial pressure. At the same time, when the *EGLN1* gene is inhibited, it can promote the expression of *EPO*, *VEGF* and some inflammatory genes, leading to the imbalance of elastase and inflammatory response, which further aggravate the occurrence and development of COPD. This paper systematically elaborated the research progress of *EGLN1* and the risk of COPD, aiming to further explore the regulatory role of *EGLN1* expression in the development of COPD, so as to provide new ideas for the study of COPD related risk factors and genetic markers in high altitude areas.

Key Words: *EGLN1*; COPD; oxygen sensitive gene; genetic variation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的肺部疾

病, 其特征在于气道和(或)肺泡异常导致的持续呼吸道症状和气流受限, 通常由于长期暴露于有害

收稿日期: 2022-04-14

基金项目: 国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2017YFC0907202)

第一作者: E-mail: 745264059@qq.com

*通信作者: E-mail: wangxinhua1964@163.com

颗粒或气体引起^[1,2]。呼吸困难、喘息胸闷等气流受限症状是COPD的典型表现。因此,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)将吸入支气管扩张剂后肺功能检查第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)<0.7作为证实存在持续气流受限进而诊断COPD,因为其具有客观性及重复性好等特点,目前是诊断COPD的金标准^[3,4],也是慢阻肺的严重程度评价、疾病进展监测、预后及治疗反应评估中最常用的指标^[4]。COPD因其较高的发病率、合并并发症较多、预后较差,对患者的身心健康和生活质量均造成影响。COPD是一个需要引起重视的危害人群健康和导致公共卫生问题的慢性疾病。

1 COPD患病情况和疾病负担

COPD在全球有较高的患病率,2017年的平均患病率达到12.38%^[5-7](图1)。从图1不难看出,平均海拔高度较高的亚洲和美洲COPD的患病率要高于其他平均海拔较低的洲,提示高原低氧环境与COPD可能存在一定的关联。就我国而言,国内自然人群患病率已经超过了10%^[8]。COPD主要好发于40岁以上的人群,我国40岁以上的COPD标化患病率为13.6%^[9],高于全球患病率12.38%,并且在性别、地区以及严重程度上都存在显著的差异^[9]。除此之外,多项研究均表明,有呼吸系统疾病家族史者的患病率高于无呼吸系统疾病家族史者,提示COPD的发生可能与遗传因素存在关联^[8-10]。

COPD在国内外患病率均较高,给患者和社会带来较为繁重的疾病负担。一项国外研究表明,1990年至2017年间,COPD的总体患病率相对增加了5.9%^[11]。据统计,2015年,全球有320万人死于COPD,与1990年相比增加了11.6%^[12]。世界卫生组织报道,COPD预期负担将在未来几十年增加,到2030年将成为全球第三大死因^[6]。2017年,我国因COPD所致伤残调整寿命年(disability adjusted life years, DALYs)居伤残调整寿命年损失原因顺位的第3位,约占全球总量的1/4,绝大多数是40岁以上人群的损失;我国DALY率较全球DALY率高35.35%^[13]。DALY通过综合评估人群死亡与幸存者的失能时间来评价疾病负担,较高的DALY说明COPD给人类健康带来了较为严重的危害。导致上述情况产生的原因可能与我国人口的老龄化、较高的吸烟率以及医嘱的遵从性不佳等原因有关。

虽然COPD在不同国家带来的经济负担存在一定差异,但是众多资料显示,住院费用是COPD经济负担的主要支出^[14-16](图2),究其原因可能与COPD是一种常见的慢性病需长期治疗并且不能完全治愈有关。综上,COPD作为一种常见的、可防、可治疗的重大呼吸系统疾病不仅对患者的身心健康造成影响,也给社会、家庭造成沉重的经济负担。

2 COPD的危险因素及发病机制

COPD的危险因素众多,吸烟已经明确为COPD的致病因素。Lu等^[17]通过小鼠实验发现,香烟烟雾暴露使趋化因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细

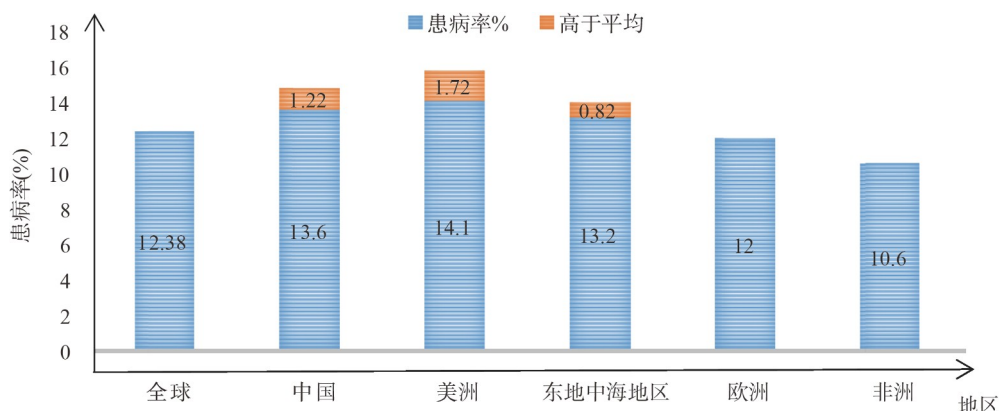


图1 不同地区COPD患病率

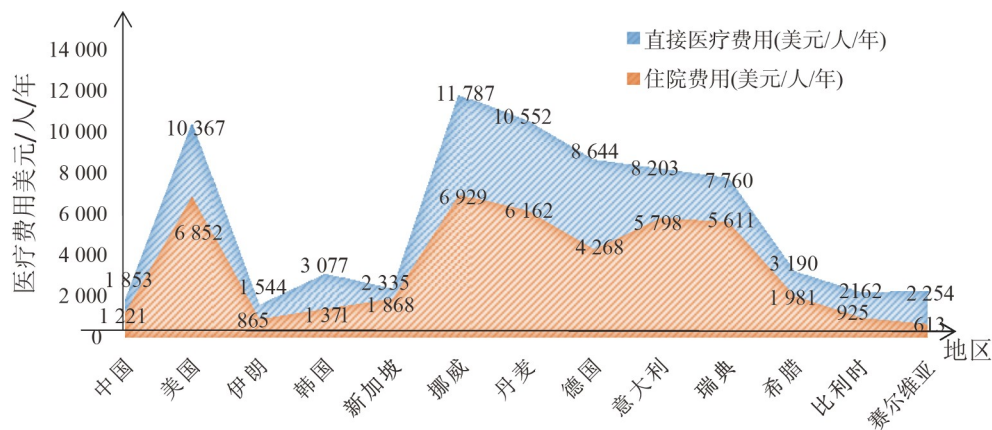


图2 各国COPD的医疗费用

胞介素-6等)表达增加,进一步激活内皮细胞,诱导炎症的发生,从而导致COPD的发生。除吸烟因素外,其他环境因素如低氧暴露、煤炭暴露、烟草暴露等也可能导致疾病的发生;个体宿主的易感性、感染、基因异常和肺发育异常等也会导致慢阻肺的发生^[18]。此外,慢性阻塞性肺疾病全球倡议还强调了宿主因素中的基因多态性与COPD的发病密切相关^[3]。

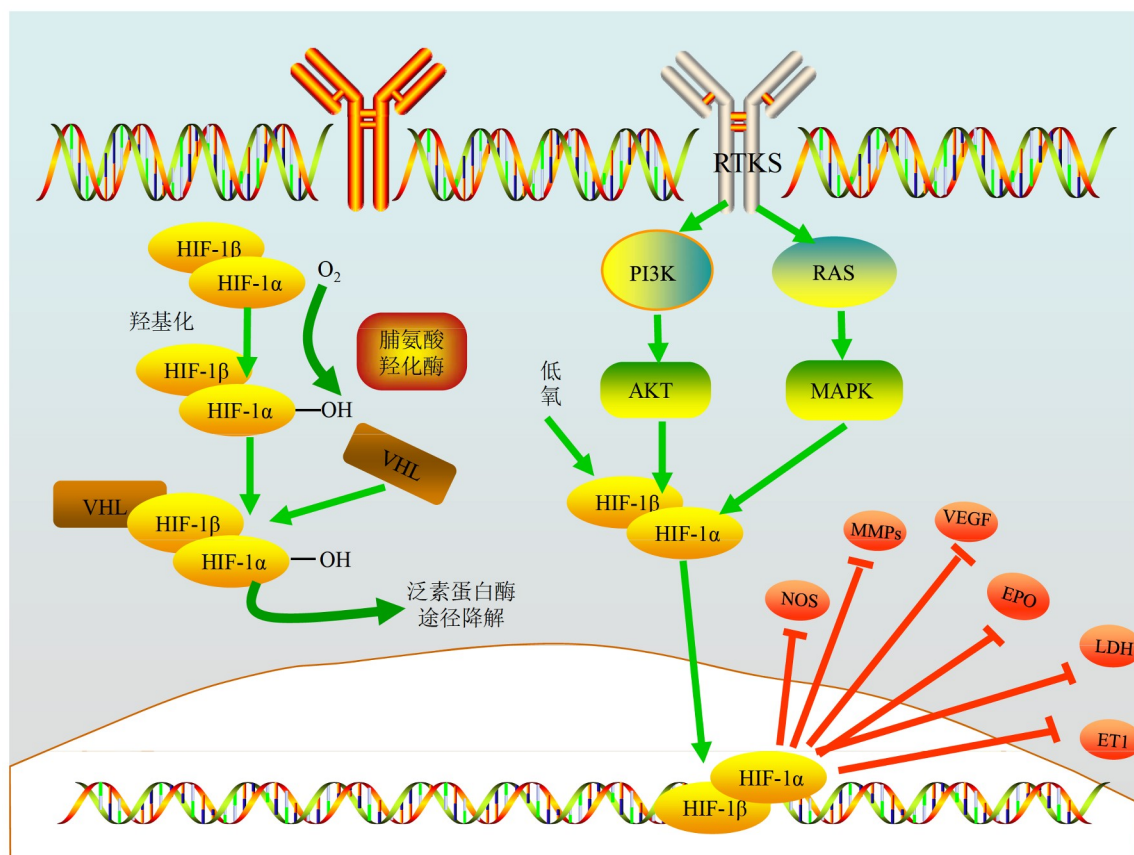
目前,上述因素在COPD发生发展中的机制尚未完全明确。比较认可的发病机制包括:“弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡假说”“炎症机制”“氧化-抗氧化失衡假说”“糖皮质激素抵抗”“免疫机制”“迷走神经兴奋机制”“肺炎衣原体慢性感染”等^[19]。其中,“弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡假说”是指COPD患者肺组织中分解组织蛋白的弹性蛋白酶(基质金属蛋白酶家族)和对抗此作用的抗弹性蛋白酶,二者之间出现失衡。COPD患者的炎症细胞致使弹性蛋白酶释放增加,使弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡,引起肺实质的破坏,产生肺气肿。已有研究表明,遗传性 $\alpha 1$ -AT 的缺乏可使弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡,产生肺气肿^[20]。而在低氧环境下,氧敏感通路的激活会诱导各种基因的过度表达,使弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡,因此也可诱导肺气肿的发生。同时,缺氧在慢性炎症的过程中也发挥作用,缺氧环境下各种炎症介质(如白三烯、肿瘤坏死因子等)表达增加,这些介质能破坏肺的结构和(或)促进中性粒细胞炎症反应,从而破坏肺间质。因此,长期处在低氧环境可能是慢阻肺发生的危险

因素之一。

3 COPD与低氧诱导的关联

COPD的发病特点是慢性炎症反应引起的实质组织破坏和不可逆的气流限制,并且随着肺功能的恶化和疾病的进展,肺泡缺氧和低氧血症日益严重。而Raguso等^[21]的研究则表明,长期处在高海拔低氧环境下的正常人群的症状与COPD患者的症状相似,提示低氧在COPD的发生发展过程中具有重要作用。此外,组织缺氧似乎在COPD的进展和并发症(包括心血管疾病、肺癌和肺动脉高压)中起着至关重要的作用。

细胞感知及适应外界氧浓度改变是生命体重要的活动过程。在高海拔低氧的环境下,机体通过改变一系列基因表达从而适应外界的环境,而低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是调控细胞对低氧适应性调节的最重要的转录因子。2019年诺贝尔生理学或医学奖的氧感知通路表明(图3),在常氧情况下,HIF在氧气和脯氨酸羟化酶(proline hydroxylase, PHD)的作用下发生羟基化,羟基化修饰后的HIF-1 α 与抑癌蛋白结合后迅速被降解,导致HIF-1 α 无法被诱导表达^[22]。在低氧环境下,呼吸代谢加强,致使电子传递链复合体Ⅲ中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基增加,使PHD失去活性,而失活的PHD状态主要通过磷酸化途径影响HIF-1 α 蛋白的稳定性。研究表明,细胞信号通路生长因子与受体酪氨酸激酶(receptor protein tyrosine kinase, RTKs)信号通路的激活,能够诱导下游事件,促使丝氨酸/苏氨



RTKs: 受体酪氨酸激酶; PI3K: 丝氨酸/苏氨酸激酶; AKT: 蛋白激酶B; RAS: GTP结合蛋白; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶(一种具有双重特异性的蛋白激酶)

图3 氧感知通路机制示意图

酸激酶和GTP结合蛋白活化,诱导下游蛋白丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化,进一步活化下游分子并磷酸化另一种蛋白激酶MAPK,使MAPK活化,从而对HIF进行磷酸化修饰使HIF稳定存在^[23]。因此,细胞质中稳定存在的HIF-1 α 聚集并转入细胞核内,与下游靶基因的低氧反应元件(hypoxic response element, HRE)的特定位置结合,进而诱导基质金属蛋白酶蛋白水解酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、内皮素1(endothelin 1, ETI)等基因的表达,从而参与机体的血管增生、红细胞增多、能量代谢等过程。

许多疾病的潜在发病机制是过度的血管生成异常。有研究表明,肺部的疾病与VEGF的过度表

达有关,VEGF通过增加分泌和激活蛋白水解酶(如MMPs等),进一步降解细胞外基质,促进肺组织内皮细胞的增殖和迁移^[24]。MMPs的过度表达使弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡破坏肺实质,形成肺气肿^[25]。Kaelin Jr等^[26]发现,HIF加快了细胞代谢的适应性变化,会导致存在于生物机体中的氧敏感因子EGL-9家族缺氧诱导因子1(EGL-9 family hypoxia inducible factor 1, EGLN1)编码的PHD2的条件性体细胞失活,从而引起红细胞增多症。Taylor^[25]的相关研究表明,缺氧在慢性炎症过程中发挥作用。缺氧条件下,EGLN1编码的PHD2蛋白失活,使HIF-1 α 过度表达,让髓系炎症细胞中的巨噬细胞和单核细胞的氧化代谢途径转换为糖酵解代谢途径,从而能够在炎症病变的缺氧环境中存活。同时,HIF-1也可直接参与炎症发生发展过程中基因表达的调节^[27],HIF-1通路可以被促炎介质激活,炎症介质也可以上调HIF-1 α 蛋白表达和

HIF-1与DNA的结合活性。低氧环境中*EGLN1*的不表达使HIF在细胞核内聚集,使之正常存活,从而导致炎症基因的表达。由此可见,长期处在低氧环境可能是COPD发生的危险因素。

4 氧敏感相关基因*EGLN1*参与COPD缺氧诱导调控的机制

HIF在对氧气可用性变化的转录反应中起核心作用。而保证其在转录反应中能维持稳定性的主要原因则来自PHD的稳定表达。PHD家族在调节HIF稳定性方面起关键作用,它作为核心氧感受器能够直接感受氧分压^[28-32]。PHD家族中的PHD1位于19号染色体,由*EGLN2*编码;PHD2位于14号染色体,由*EGLN1*编码;PHD3位于1号染色体,由*EGLN3*编码。鉴于对PHD4的相关研究较少,本文不进行赘述^[33]。PHD家族在不同的组织中表达均不同^[34](图4)。

在四个PHD家族成员中,*EGLN1*是一种存在于生物机体中的氧敏感因子^[35],位于人类1号染色体长臂,通过编码PHD2来对HIF-1 α 进行调控^[29],在常氧细胞中贡献了大部分脯氨酰羟化酶活性,主要通过氧浓度对HIF-1 α 起负调控作用^[30]。

低氧环境中,由于电子传递链复合体Ⅲ中的ROS自由基的增加,导致*EGLN1*编码的PHD2失活,使氧感知通路中*VEGF*、*MMPs*等基因表达增加^[31]。基质金属蛋白酶作为弹性蛋白酶,它的过度表达与对抗此作用的抗弹性蛋白酶之间存在失衡,使肺实质被破坏,肺弹性下降,进而形成慢阻肺。*VEGF*能增加分泌和激活蛋白水解酶(*MMPs*等)从而形成肺气肿。不仅如此,*EGLN1*还与COPD的炎症机制有直接关联。最近的研究表明,*EGLN1*编码的PHD2蛋白是炎症性疾病的潜在靶点,它可以降低NF- κ B活性,从而在结肠癌异种移植小鼠中发挥抗癌和抗炎作用^[32,36]。*Sadiku*等^[37]发

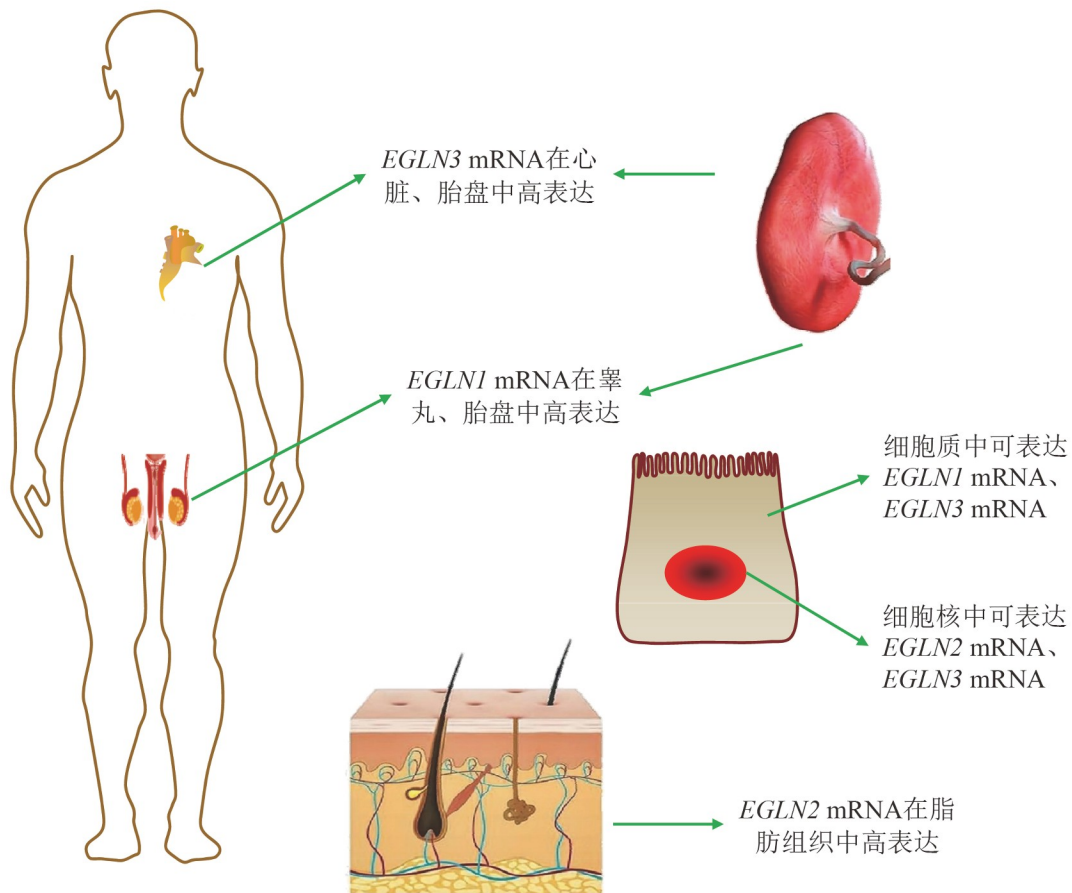


图4 PHD家族在各组织中的表达情况

现, PHD2的失活可促进中性粒细胞过度反应。而内皮细胞中PHD2的损失还可引起小鼠肺损伤和相关炎症性疾病^[38]。更有研究表明, PHD2与牙周炎的炎症反应有关^[39]。综上, *EGLN1*编码的PHD2在抗炎中起关键作用, 因此笔者推测缺氧诱导*EGLN1*的失活可能会参与慢阻肺炎症过程, 进而诱导COPD的发生^[32,36]。

5 *EGLN1*与高原适应的关联

世居高原的藏族人对低氧环境的适应能力显著高于世居高原的汉族人, 这个生理性的差异称为“高原适应”。部分研究也证实了藏族人群的高原适应与遗传背景息息相关, 这种对高海拔、低氧环境的适应是由许多基因参与的^[40-42]。有研究已经证实, 氧敏感通路的关键调控基因, 在藏族低氧适应中发挥重要作用^[43-45]。*EGLN1*基因还与高原低氧环境下的一些疾病相关, *EGLN1*的部分单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism, SNPs)在藏汉族之间出现了差异。

以上研究提示, *EGLN1*基因可能受到适应性选择, 变异位点与低氧适应性以及民族有关。高原低氧这种特殊的环境可能导致氧敏感基因的变异, 进一步在氧感知通路中发挥调控作用, 从而引发一些高原疾病的产生。不仅如此, 上述研究还表明, 该基因在藏汉之间存在差异, 并且与高原藏族人群的低氧适应有关。由此可见, *EGLN1*的遗传变异是低氧环境适应的关键因素。

6 氧敏感相关基因*EGLN1*与高海拔地区COPD的机制关联

国内外大量研究证实, *EGLN1*的遗传变异是低氧环境适应的关键因素。尤其是在高海拔地区, 长期缺氧导致*EGLN1*在COPD发生发展中发挥重要的调控作用。Fang等^[46]在一项以中国队列人群为主要研究对象的研究中, 通过对*EGLN1*的一个单核苷酸多态性位点和*EGLN3*的六个单核苷酸多态性位点与COPD的关联进行研究, 发现*EGLN1*的位点rs2009873与COPD之间没有统计学关联($P=0.808$), *EGLN3*的rs11156819和rs900358位点与COPD有统计学关联。这项研究选取了217例病例和447例对照, 发现*EGLN3*的六个位点中

rs11156819的次要等位基因T显著增加了COPD的风险。此外, *EGLN3*的rs11156819和rs900358位点单倍型TC也与COPD风险增加相关。但是该基因与COPD发病的相关机制并不完全清楚, 笔者推断可能与COPD发病机制中的炎症机制以及弹性蛋白酶-抗弹性蛋白酶失衡假说有关。目前已知研究只探索了SNPs位点中的rs2009873位点与COPD之间的关联, 其余针对*EGLN1*基因的SNPs位点与COPD相关的研究较少, 导致针对*EGLN1*的研究结果较为片面。

但国内外众多研究都对*EGLN1*基因与高原缺氧环境下的其他COPD并发症、相关症展开了广泛研究。有研究表明, *EGLN1*与高原低氧适应存在相关性^[47]。Sharma等^[48]在一项病例对照研究中发现, *EGLN1*基因与高原肺水肿存在相关性, 该研究通过比较高地原住民、无高原肺水肿对照和高原肺水肿患者这三个群体中的*EGLN1*的基因型进行验证, 发现位点rs1538664、rs479200和rs480902在高海拔肺水肿中表达显著。其机制可能与*EGLN1*调控氧感知通路从而促进*VEGF*、*EPO*等基因的表达, 导致肺血容量增加、肺循环障碍从而引起肺水肿有关。而COPD的基本病理生理改变的病理特征是气道及肺血管重建, 因此笔者推断*EGLN1*可能通过参与肺血管重建的病理过程从而参与COPD的发病过程。除此之外, Brutsaert等^[45]还发现, *EGLN1*还与最大摄氧量[$VO_{2(max)}$]和血红蛋白(Hb)等相关指标有关; 他们的研究发现, 携带*EGLN1*基因易感位点的人群可能会导致低血红蛋白。部分文献也报道了持续性气流受限的COPD患者出现低氧血症时也可以引起最大摄氧量和血氧饱和度水平的降低^[49]。

研究发现, PHDs、HIF-1 α mRNA及其蛋白质在COPD患者的肺组织和血清中高度表达^[50], 其中HIF-1 α mRNA及蛋白质在大鼠COPD模型及COPD患者血清、肺小动脉中表达增加, 而HIF-2 α 在COPD患者肺小动脉壁表达增强。并且蒋永亮等^[51]的研究发现, PHD2 mRNA及蛋白质、PHD3 mRNA及蛋白质在COPD患者的肺组织中表达明显增高, 并且PHD2蛋白质增高较为明显。而在肺组织检测到PHD1 mRNA表达无明显改变, PHD1蛋白质表达降低。上述研究均表明, PHD2和HIF α 与

COPD存在关联, PHD2是由EGLN1编码的蛋白质, 并且EGLN1在常氧时可介导HIF- α 的降解。因此, 通过上述研究证明和结论, 可以进一步推断EGLN1基因与COPD相关疾病和部分特异性指标是存在关联的, 其机制可能与EGLN1能提高机体对氧气的感知并且激活HIF-1有关。

7 小结

大量研究发现, EGLNs家族中氧敏感基因EGLN2和EGLN3的一些易感位点增加了COPD的风险, 但较少有研究探讨EGLN1与COPD风险之间的直接关系。但是有研究证明, EGLN1编码的PHD2蛋白在COPD患者肺组织以及相关大鼠模型中高表达。并且, EGLN1基因已经被证实与高海拔肺水肿、缺氧血栓、高原红细胞增多症等疾病有关。不仅如此, EGLN1还与血红蛋白、血氧饱和度、最大摄氧量等指标有关。作为氧感知通路的核心氧感受器, EGLN1能够感知低氧环境、参与炎症的过程。而慢性阻塞性肺病的发生发展离不开低氧和慢性炎症反应。因此, 长期处于高海拔地区的特殊环境下, 可能导致氧敏感基因EGLN1的变异, 并且在氧感知通路中发挥调控作用, 从而参与COPD的发病过程。然而, 很少有研究探讨EGLN1与COPD风险之间的关系。目前的研究对高海拔低氧这种特殊环境下氧敏感基因EGLN1与COPD之间的相关研究较少, 仅有的少部分研究也只有基因层面和动物实验研究的论证, 有关二者之间的关联在人群之间的研究较少, 因此无法详尽证明EGLN1基因遗传变异与COPD患病风险关联的具体机制。故笔者期待在此研究基础上, 后续可展开高海拔低氧环境下氧敏感基因EGLN1与COPD相关基础理论和前瞻性队列的研究, 从而完善COPD的发病机制, 为社会和患者减轻负担。

参考文献

- [1] Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, et al. Lung microbiota associations with clinical features of COPD in the SPIROMICS cohort. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 14
- [2] López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: future challenges. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2020, 56(2): 65-67
- [3] 陈亚红. 2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读. *中国全科医学*, 2022, 25(11): 1294-1304, 1308
- [4] 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(6): 134
- [5] Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 13: 57-67
- [6] 丁明静. NRF2、HMOX1基因多态性与内蒙古地区蒙古族人群慢性阻塞性肺疾病关联性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019
- [7] Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 421-430
- [8] 李薇, 黄可, 唐星瑶, 等. “幸福呼吸”项目地区慢性阻塞性肺疾病高危人群筛查现状分析. *中华健康管理学杂志*, 2022, 16(2): 77-82
- [9] 石彦明, 吴玲, 肖敏烨, 等. 贵阳市40岁人群慢性阻塞性肺疾病的流行病学调查及危险因素分析. *济宁医学院学报*, 2021, 44(5): 335-338
- [10] 李圣, 金巍, 李跃飞, 等. 辽宁地区65岁及以上慢性阻塞性肺疾病流行病学调查分析. *公共卫生与预防医学*, 2021, 32(4): 84-87
- [11] Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 585-596
- [12] Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691-706
- [13] 陶凤然, 樊娜, 蒋云雯, 等. 1997-2017年中国人群慢性阻塞性肺病疾病负担趋势分析. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(1): 3-9
- [14] 李静, 海冰. 慢性阻塞性肺疾病相关经济负担研究进展. *中国老年保健医学*, 2021, 19(6): 104-107
- [15] Mirza S, Clay RD, Koslow MA, et al. COPD guidelines: a review of the 2018 gold report. *Mayo Clinic Proc*, 2018, 93(10): 1488-1502
- [16] Anees Ur Rehman, Ahmad Hassali MA, Muhammad SA, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature.

- Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res, 2020, 20(6): 661-672
- [17] Lu Q, Gottlieb E, Rounds S. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(5): L743-L756
- [18] 陈亚红. 2021年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(1): 16-37
- [19] 马惠苗. 香烟烟雾诱导慢性阻塞性肺病的发生和向肺癌转化的作用及白头翁皂苷B4的干预机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021
- [20] Costa CH, Rufino R, Lapa E Silva JR. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. *Rev Assoc Med Bras*, 2009, 55(3): 347-354
- [21] Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, et al. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7(4): 411-417
- [22] 姜继宗. 氧感知机制的揭示有助于多种疾病的治疗——解读2019年诺贝尔生理学或医学奖. 自然杂志, 2019, 41(6): 401-406
- [23] 周文婷. HIF-1活性调控机制的研究进展. 生理科学进展, 2020, 51(6): 443-448
- [24] 赵思维, 曹晓红. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌相关的分子机制研究进展. 临床肺科杂志, 2021, 26(12): 1899-1902
- [25] Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- κ B in hypoxic inflammation. *J Physiol*, 2008, 586(17): 4055-4059
- [26] Kaelin Jr. WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the hif hydroxylase pathway. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 393-402
- [27] 樊湘珍, 赵自明, 杨良俊, 等. 健脾化痰解毒方下调氧感知通路抑制胃癌前病变小鼠胃黏膜上皮细胞超期生存研究. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2541-2545
- [28] 格日力. 2019年诺贝尔生理学或医学奖对高原医学研究的启示——从氧感知通路的新发现谈未来高原医学研究的机遇. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(1): 2-5
- [29] 杨敏, 朱明明, 宋康, 等. 高原红细胞增多症模型大鼠外周血EGLN1基因甲基化分析. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(3): 151-155
- [30] 李颖, 毕健玲, 王丁, 等. PHD2基因在鲸类低氧信号通路中的功能初探. 水生生物学报, 1-16[2022-06-07]. <https://kns-cnki-net.webvpn.gszy.edu.cn/kcms/detail/42.1230.Q.20220315.1354.004.html>
- [31] 邱锦帆, 于化鹏, 方思, 等. 脯氨酰羟化酶与低氧诱导因子在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达及临床意义. 国际呼吸杂志, 2016, 36(19): 1481-1485
- [32] Wang L, Niu Z, Wang X, et al. PHD2 exerts anti-cancer and anti-inflammatory effects in colon cancer xenografts mice via attenuating NF- κ B activity. *Life Sci*, 2020, 242: 117167
- [33] 张亚强. 藏绵羊EGLN1和PPARA基因变异特征与高原低氧适应性探究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2018
- [34] 姚宇同, 刘岩, 戴露, 等. 基于生物信息学方法分析EGLN1在肾透明细胞癌中的表达及意义. 激光生物学报, 2021, 30(02): 185-192
- [35] Li A, Zhang Y, Wang Z, et al. The roles and signaling pathways of prolyl-4-hydroxylase 2 in the tumor micro-environment. *Chem Biol Interact*, 2019, 303: 40-49
- [36] Korbecki J, Simiska D, Gssowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation: a review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10701
- [37] Sadiku P, Willson JA, Dickinson RS, et al. Prolyl hydroxylase 2 inactivation enhances glycogen storage and promotes excessive neutrophilic responses. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3407-3420
- [38] Fan Q, Mao H, Xie L, et al. Prolyl hydroxylase domain-2 protein regulates lipopolysaccharide-induced vascular inflammation. *Am J Pathol*, 2019, 189(1): 200-213
- [39] Shang L, Wang T, Tong D, et al. Prolyl hydroxylases positively regulated LPS-induced inflammation in human gingival fibroblasts via TLR4/MyD88-mediated AKT/NF- κ B and MAPK pathways. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12516
- [40] Wilding JPH, Gause-Nilsson I, Persson A. Tesaglitazar, as add-on therapy to sulphonylurea, dose-dependently improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(3): 194-203
- [41] Heinrich EC, Wu L, Lawrence ES, et al. Genetic variants at the *EGLN1* locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans. *Ann Hum Genet*, 2019, 83(3): 171-176
- [42] 李小薇, 肖军, 范秀, 等. 携带EGLN1不同SNPs基因型对汉族人群适应青藏高原低氧环境的作用研究. 中国输血杂志, 2019, 32(8): 756-761
- [43] Guo Z, Fan C, Li T, et al. Neural network correlates of high-altitude adaptive genetic variants in Tibetans: A pilot, exploratory study. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(9): 2406-2430
- [44] Francis I, Arcot M, Mohiyuddin S.M. A, et al. Hypoxia responsiveness linked variant in EGLN1 gene is enriched in oral cancer patients. *Arch Oral Biol*, 2020, 116: 104767
- [45] Brutsaert TD, Kiyamu M, Elias Revollendo G, et al. Association of *EGLN1* gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(48): 24006-24011
- [46] Fang S, Qiu J, Yu H, et al. Association of EGLN1 and EGLN3 single-nucleotide polymorphisms with chronic

- obstructive pulmonary disease risk in a Chinese population. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(7): 10866-10873
- [47] Tashi T, Scott Reading N, Wuren T, et al. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E:C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2 α) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med*, 2017, 95(6): 665-670
- [48] Sharma K, Mishra A, Singh HN, et al. High-altitude pulmonary edema is aggravated by risk loci and associated transcription factors in HIF-prolyl hydroxylases. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(18): 1734-1749
- [49] Kumar KSP, Arcot M, Munisamaiah M, et al. Novel association of SNP rs479200 in EGLN1 gene with predisposition to preeclampsia. *Gene*, 2019, 705: 1-4
- [50] 李芳, 关文霞, 任飞, 等. Sirt-1和Hif-1 α 在慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞中的表达及其意义. *吉林大学学报: 医学版*, 2015, 41(2): 356-361
- [51] 蒋永亮, 潘坤, 戴爱国. Siah、PHDs和HIFs- α 在慢性阻塞性肺疾病患者中的表达变化. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(3): 174-179