生命的化学, 2023, 43(12): 1922-1926 www.life.ac.cn doi: 10.13488/j.smhx.20230112

综述

缺氧诱导因子在慢性肾脏病进展至终末期肾病中的作用机制

王欣茹[1]，郭兆安[2*]

([1]山东中医药大学，济南 250014；[2]山东中医药大学附属医院，济南 250014)

摘要：慢性肾脏病(chronic kidney disease，CKD)已经成为影响全球健康的难题，延缓其进展至终末期肾病(end-stage renal disease，ESRD)阶段是治疗CKD的重要目标。缺氧和缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor，HIF)与CKD的发生和发展有着密切的联系，HIF表达的增加可以延缓CKD的进程，减少CKD并发症的发生。本文主要从CKD贫血、肾间质纤维化、炎症、血管钙化以及急性肾损伤方面论述了HIF在其中发挥的作用，旨在为延缓CKD进展至ESRD阶段提供新的靶点和思路，改善CKD患者的预后。

关键词：慢性肾脏病；终末期肾病；缺氧诱导因子；急性肾损伤

The mechanism of hypoxia-inducible factor in the progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease

WANG Xinru[1], GUO Zhaoan[2*]

([1]Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

[2]Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) has become a global health challenge, and delaying its progression to end-stage renal disease (ESRD) is an important goal for our treatment of CKD. Hypoxia and hypoxia inducible factor (HIF) are closely related to the occurrence and development of CKD. The increase in HIF expression can delay the process of CKD and reduce the occurrence of CKD complications. This review mainly discusses the role of HIF in CKD anemia, renal interstitial fibrosis, inflammation, vascular calcification, and acute kidney injury, aiming to provide new targets and ideas for delaying the progression of CKD to the ESRD stage and improving the prognosis of CKD patients.

Key Words: chronic kidney disease; end-stage renal disease; hypoxia inducible factor; acute renal injury

慢性肾脏病(chronic kidney disease，CKD)作为一种越来越高发的疾病，涉及到全球近十分之一的人口，已经被公认是影响国家公共卫生安全的重要事项[1]。终末期肾病(end-stage renal disease，ESRD)是CKD的最终阶段，患者肾小球滤过率小于百分之十五，此时病人的生活质量显著降低，生存期亦大大缩短。因此，延缓CKD进展至ESRD阶段是治疗CKD的重要目标[2]。虽然CKD的发病机制十分复杂，但是对于肾脏这个持续处于活跃状态的器官来说，充足的氧气必不可少，组织的缺氧是加重CKD进展的主要原因[3]。因此，缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor，HIF)作为缺氧条件下诱导低氧基因和修复细胞氧内环境的稳定调节因子，与CKD的发生和转归有着密切关系。本文

收稿日期：2023-02-17

基金项目：2022年度山东省自然科学基金创新发展联合基金项目(ZR202208310056)

第一作者：E-mail: dpwangxinru@163.com

***通信作者：**E-mail: gza63@163.com

具体阐述了HIF在CKD进展至ESRD过程中所发挥的作用及HIF临床应用的前景和挑战，旨在为延缓CKD进程提供新的治疗思路。

1 HIF的特征与作用

缺氧作为一种刺激因素，会给器官造成不同程度的影响，轻度的缺氧会引起器官的代偿性反应，而重度的缺氧则会造成器官和组织的损伤，甚至导致机体的死亡。在缺氧环境中，机体会刺激相应的信号通路进行调节，HIF就是该通路的稳定调节因子，细胞会通过刺激HIF表达来恢复组织的稳态。除了缺氧，生长、代谢、炎症等也可以对HIF进行调控[4,5]。

HIF是为一种转录因子，由HIF-α亚基和HIF-β亚基组成。HIF-β亚基通常过量存在，在细胞内稳定表达；HIF-α亚基则是产生功能性二聚体的限制因素。HIF-α有三种亚型，分别是HIF-1α、HIF-2α以及HIF-3α[6]。介导低氧基因转录的亚型主要是HIF-1α和HIF-2α，它们在其中发挥着不同的作用。HIF-1α主要控制缺氧的初始过程，与调节细胞炎症、纤维化以及细胞凋亡有关，它被激活后可以通过改变血管重塑和生成、改变能量代谢等方面来提高缺氧环境中细胞的存活率[3,7]。而HIF-2α则在长期缺氧中发挥重要作用，它与肾脏中促红细胞生成素(erythropoietin，EPO)的产生密不可分，是肾脏贫血反应中最重要的亚型[8]。在氧气充足的状态下，脯胺酸羟化酶蛋白(prolyl hydroxylase，PHD)会对HIF-1α进行羟化，然后泛素连接酶蛋白会对羟化后的HIF-1α进行识别并降解；反之，在氧分压低的情况下，由于氧气的缺乏，PHD的活性会下降，其不能正常发挥羟化作用进而会导致HIF-1α堆积，堆积的HIF-1α和HIF-β组成二聚体并与DNA序列结合，一起激活HIF的靶基因。这些靶基因包括*EPO*、控制铁代谢的基因以及血管内皮生长因子等，它们可以相应作用，引起细胞对低氧的适应性反应[9]。本文主要介绍了HIF-1α与HIF-2α在CKD进展至ESRD中的调节作用。

2 HIF对CKD发展为ESRD的调控机制

CKD的并发症很多，减少CKD并发症的发生是延缓其进展至ESRD阶段的重要方案。下文将主要从贫血、纤维化、炎症以及血管钙化方面论述HIF在其中发挥的作用。

2.1 CKD贫血

贫血是CKD最常见的并发症之一，与CKD相互影响。CKD的进展会增加贫血的患病率，贫血的存在也会影响CKD患者的生存质量，增加CKD患者住院和死亡的风险[10]。CKD相关贫血主要是由于体内EPO的合成减少，导致铁的缺乏以及失血和炎症[11,12]。过去的几年，红细胞生成刺激剂包括重组促红细胞生成素类似物，已用于通过补偿EPO来治疗CKD相关贫血。然而，有研究证明，高剂量的红细胞生成刺激剂会使心血管疾病的患病风险增加，进而提升CKD进展至ESRD的风险[13]。

机体分泌到血液中的EPO主要是缺氧时在肾脏中产生的。与红细胞生成刺激剂激活EPO受体不同的是，PHD抑制剂作为一种新型的治疗贫血的药物，通过在氧气充足的状态下降低PHD的活性来增加HIF，直接刺激肾脏内源性EPO的表达以促进红细胞的生成，避免了EPO的过载，降低了CKD患者心血管疾病的发生率[10,14]。另外，PHD抑制剂作为一种口服给药的治疗药物，其短期疗效和安全性都优于红细胞生成刺激剂[15]。而且这种促进红细胞生成的方式受炎症的影响较小，它可以在炎症状态下纠正血红蛋白的水平[16]。还有研究表明，在PHD抑制剂治疗期间，铁的利用率升高，全身铁水平也可以得到调节，这降低了CKD缺血患者补铁带来的风险[17]。

2.2 肾间质纤维化

肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis，RIF)是绝大多数CKD患者肾功能进行性衰竭的共同病理通路，若其持续进展，则会加快CKD进展至ESRD的进程。RIF的特征主要与肾小管上皮细胞转分化、沉积的细胞外基质以及增生的肌成纤维细胞有关[18]。有研究发现，HIF-1α是RIF的重要调节因子，然而HIF-1α在RIF过程中发挥的作用存在争议[19]。一方面，HIF-1α可以通过调节肾小管上皮细胞转分化来促进RIF进程。Lu等[20]研究表明，降低HIF-1α可以抑制缺氧诱导的肾小管上皮细胞转分化，从而减轻单侧输尿管梗阻大鼠的纤维化进程。这其中的机制是HIF-1α通过激活Notch-1信号通路来介导肾小管上皮细胞转分化的发生。Notch-

1作为一种重要的细胞通讯途径，在诱导肾纤维化过程中发挥着关键作用，它可以直接传递信号诱导肾小管上皮细胞转分化的发生，也可以通过其他旁分泌信号途径传递这些信号。肾小管上皮细胞转分化产生后会加重纤维化的程度，进而加快CKD到ESRD的进程[21,22]。另一方面，有研究结果与上述结论相反。研究表明，HIF也可以通过某些途径延缓RIF的进展[23]。HIF-1α可以诱发下游蛋白的表达来激活线粒体自噬，紧接着线粒体自噬可以通过排出衰老的线粒体来减少活性氧的释放，而活性氧的减少可以减轻生物大分子的损伤，抑制细胞凋亡，保护肾组织，从而减轻RIF的程度[24]。另外，在某些实验性CKD模型中，通过药理学手段进行的系统性的HIF活化已被证明可以改善肾损伤；在单侧输尿管梗阻诱导的纤维化模型中，全局和特异性HIF的激活或失活的影响实验表明，整体的HIF激活改善了肾纤维化的程度[25]。

以上研究表明，HIF在肾脏疾病中的作用可能取决于环境，HIF可能具有细胞类型特异性的功能，可以促进或抑制肾纤维化和炎症。

2.3 炎症

炎症被认为是慢性肾脏病患者预后不良的一个相关因素，是CKD的标志性特征[26]。不论何种原因的炎症，都可以影响肾内微循环调节和灌注分布，从而加快CKD向ESRD的进展[27]。

研究发现，当炎症反应发生后，炎症细胞的大量聚集会导致炎症部位发生缺氧，此时缺氧的管状上皮细胞可以促进炎症细胞向肾脏聚集，从而促进炎症反应的发生，但是HIF可以通过直接调节血管内皮生长因子来促进血管生成，从而恢复氧气的供应，保护管状上皮细胞免受缺氧诱导的损伤，从而抑制炎症反应的发生[28]。还有研究表明，小鼠在使用罗沙司他(一种PHD抑制剂)治疗后，肾脏中的促炎因子明显降低，证明罗沙司他可以改善肾脏的炎症水平[29]。以上证据都证明，HIF在肾脏炎症中发挥着抑制作用。

2.4 血管钙化

心血管疾病是CKD患者进展至ESRD阶段并导致高死亡率的主要原因，而导致CKD患者发生心血管疾病的重要诱因之一就是血管钙化[30]。因此，减少血管钙化的形成可以降低CKD患者发生心血管疾病的几率，延缓CKD的进程，降低CKD患者的死亡率。

越来越多的研究表明，缺氧和HIF在血管钙化中起着重要作用。雌激素通过HIF-1α抑制大鼠血管钙化的实验显示，使用HIF-1α抑制剂干预后，去卵巢钙化组的血管钙化减轻，而且作为诱导血管钙化的骨形态发生蛋白-2的表达也显著降低[31]。另外，一项实验也证明了PHD抑制剂是升高高磷酸盐环境中血管平滑肌细胞成骨分化的有效诱导剂，PHD抑制剂通过稳定HIF-1α，增加了血管平滑肌细胞中磷酸盐的摄取和钙的沉积，诱导了丙酮酸脱氢酶激酶4的表达，从而促进血管钙化；而锌可以通过增强血管平滑肌细胞对PHD抑制剂和高磷酸的反应从而对血管钙化起保护作用[32]。HIF的发现和应用为研究血管钙化提供了一个新的思路。

3 HIF与急性肾损伤

CKD和急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)曾经被认为是两个具有不同病因的独立疾病。近年来，这种观点发生了变化。如今，CKD被认为是引起新的急性肾脏损伤的危险诱因，而AKI也被认为会导致新发CKD或加速CKD至ESRD的进程[33]。虽然一些AKI患者的肾功能经过治疗可以得到恢复，但是AKI患者潜伏进展为CKD的风险也在逐年上升，继续进展到ESRD的危险因素也在不断增加[34,35]。

肾脏缺血再灌注损伤是AKI发生的重要因素。很多研究证明，HIF参与了肾脏缺血再灌注损伤的过程。PHD抑制剂通过刺激HIF靶基因，上调血管内皮生长因子的表达，从而使其发挥保护血管内皮的作用，减轻肾脏缺血再灌注损伤[36]。Wnt/β-连环蛋白也参与了AKI后的修复。Xu等[37]的研究证明了HIF可以通过增加肾脏Wnt/β-连环蛋白及其下游基因的传导，促进了血管内皮生长因子的表达，改善血管的生成，从而有助于AKI后的肾脏恢复。另外，有研究表明，败血症、顺铂、造影剂等因素引发的AKI中也有HIF的参与，HIF的激活在其中发挥肾保护作用[38]。

4 HIF临床应用的利弊

与HIF有关的PHD抑制剂罗沙司他作为一种治疗CKD合并肾性贫血的口服药物，与现有的针剂

相比，具有便携的优势[39]。罗沙司他除了可以显著提升血红蛋白水平之外，还可以提高铁的生物利用度。另外，有研究表明，罗沙司他具有降低胆固醇和降低血压的作用[40]。然而，在运用时需要注意HIF的副作用。有证据表明，HIF-1与肿瘤中恶性基因的活性相关，HIF-1的激活似乎与乳腺癌、前列腺癌、肺癌、骨癌和结直肠癌的转移扩散相关[41]。而且由于EPO本身被认为与视网膜病变有关，所以在使用PHD抑制剂稳定HIF的同时需要谨慎，以确保视网膜病变不会恶化，特别是已经患有视网膜病变的患者[13]。另外，由于HIF-1α激活会促进血管钙化，我们要注意患者有无血栓栓塞的风险。Cowburn等[42]的研究表明，肺内皮细胞精氨酸酶-1(HIF-2α的下游靶点)的缺失减轻了与缺氧性肺动脉高压相关的症状，说明HIF信号的持续激活可能加剧了肺动脉高压。相关一期临床试验报告也表明，保守型CKD患者和接受罗沙司他治疗的血液透析患者的高钾血症和代谢性酸中毒并发症显著增加[14]。

5 结语

随着对HIF研究的深入，越来越多的证据表明，HIF在CKD进展至ESRD的过程中起着重要作用。这种作用体现在贫血、肾间质纤维化、炎症、血管钙化等CKD并发症中，还体现在与急性肾损伤的关系中。临床上虽然对CKD尚无有效治愈方法，但是PHD抑制剂可通过稳定HIF起到治疗CKD并发症并延缓CKD进程的作用，为人们研究CKD的治疗方法提供了新的思路。然而，在使用PHD抑制剂时需要注意适用人群，如癌症和视网膜病变患者需慎用，此外还需要监测患者体内的锌离子水平，必要时需补充锌来减轻血管钙化。

参考文献

[1] Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(S3): iii35-iii40

[2] Imamah NF, Lin HR. Palliative care in patients with end-stage renal disease: a meta synthesis. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(20): 10651

[3] Liu J, Wei Q, Guo C, et al. Hypoxia, HIF, and associated signaling networks in chronic kidney disease. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 950

[4] Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. Cells, 2019, 8(3): 207

[5] 牟宏芳, 赵以览, 张晓静, 等. 缺氧及缺氧诱导因子对不同器官相关疾病调控的研究进展. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(5): 72-78

[6] 吴文颖, 王岷, 王茜. 中医药干预缺氧诱导因子-1α信号通路在慢性阻塞性肺疾病中研究进展. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(1): 183-188

[7] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1α in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). Mol Med Rep, 2021, 23(5): 352

[8] Kaplan J, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 389

[9] 贾岚, 魏芳, 王立华, 等. 缺氧诱导因子在急性肾损伤中的作用.肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(1): 64-68

[10] Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, Iron therapy and new drugs: are there new perspectives in the treatment of anaemia? J Clin Med, 2021, 10(4): 839

[11] 王雯雯, 金华. 缺氧诱导因子在慢性肾脏病中的作用研究进展. 延边大学医学学报, 2021, 44(4): 305-308

[12] 申芳丽, 宋沧桑, 李兴德, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血的临床应用研究进展. 中国新药杂志, 2022, 31(18): 1815-1822

[13] Gan T, Hu J, Liu W, et al. Causal association between anemia and cardiovascular disease: a 2-sample bidirectional mendelian randomization study. J Am Heart Assoc, 2023, 12(12): e029689

[14] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1011-1022

[15] 叶航, 陈康裕. 罗沙司他胶囊治疗CKD合并肾性贫血住院患者的效果及对其铁代谢指标和贫血指标的影响. 黑龙江医药, 2023, 36(4): 860-863

[16] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. N Engl J Med, 2019, 381(11): 1001-1010

[17] 蔡承敏, 何玉茂, 杨祺等. 罗沙司他、多糖铁复合物治疗肾性贫血(CKD 3~4期)的临床研究. 中国医学创新, 2022, 19(24): 10-14

[18] Yuan H, Zheng C, Zhu L, et al. Contribution of TFEB-mediated autophagy to tubulointerstitial fibrosis in mice with adenine-induced chronic kidney disease. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110949

[19] Liu M, Liu L, Bai M, et al. Hypoxia-induced activation of Twist/miR-214/E-cadherin axis promotes renal tubular epithelial cell mesenchymal transition and renal fibrosis.

Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(3): 2324-2330
[20] Lu L, Li J, Le Y, et al. Inhibitor of growth 4 (ING4) inhibits hypoxia-induced EMT by decreasing HIF-1α and snail in HK2 cells. Acta Histochem, 2019, 121(6): 695-703
[21] Zhao H, Han Y, Jiang N, et al. Effects of HIF-1α on renal fibrosis in cisplatin-induced chronic kidney disease. Clin Sci, 2021, 135(10): 1273-1288
[22] Edeling M, Ragi G, Huang S, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(7): 426-439
[23] 张丽泳. 生物活性肽通过调控PINK1/PARKIN介导的线粒体自噬逆转SD大鼠肝纤维化的机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020
[24] 夏夏, 夏中元. 稳定缺氧诱导因子-1α表达对1型糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(10): 978-981
[25] Kobayashi H, Gilbert V, Liu Q, et al. Myeloid cell-derived hypoxia-inducible factor attenuates inflammation in unilateral ureteral Obstruction-Induced kidney injury. J Immunol, 2012, 188(10): 5106-5115
[26] 沈裕欣, 王扬扬, 邓文艳等. 慢性肾脏病合并心功能不全患者微炎症因子、钙磷代谢水平变化及临床意义. 中国医药导报, 2022, 19(1): 102-105
[27] Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. J Immunol Res, 2018, 2018: 2180373
[28] Miao AF, Liang JX, Yao L, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation. Ren Fail, 2021, 43(1): 803-810
[29] 吴章丽. 罗沙司他对慢性肾脏病炎症水平的影响和作用机制[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2022
[30] 冉茂霞. HIF-1α信号通路在慢性肾脏病血管钙化中的表达及作用研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2019
[31] Wu X, Zhao Q, Chen Z, et al. Estrogen inhibits vascular calcification in rats via hypoxia-induced factor-1α signaling. Vascular, 2020, 28(4): 465-474
[32] Nagy A, Pethő D, Gáll T, et al. Zinc inhibits HIF-prolyl hydroxylase inhibitor-aggravated VSMC calcification induced by high phosphate. Front Physiol, 2020, 10: 1584
[33] Ferenbach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic. Néphrol Thér, 2016, 12: S41-S48
[34] Kurzhagen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, et al. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. J Nephrol, 2020, 33(6): 1171-1187
[35] 周桃桃, 郭兆安. 外泌体在急性肾损伤发展为慢性肾脏病中的作用机制. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 268-272
[36] Nieuwenhuijs Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, et al. Ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation: relevant mechanisms in injury and repair. J Clin Med, 2020, 9(1): 253
[37] Xu ZH, Wang C, He YX, et al. Hypoxia-inducible factor protects against acute kidney injury via the Wnt/β-catenin signaling pathway. Am J Physiol Renal Physiol, 2022, 322(6): F611-F624
[38] Huang X, Guo X, Yan G, et al. Dapagliflozin attenuates contrast-induced acute kidney injury by regulating the HIF-1α/HE4/NF-κB pathway. J Cardiovasc Pharmacol, 2022, 79(6): 904-913
[39] 郑丽, 刘明, 孙雪林. 罗沙司他致不良反应的文献分析. 中国药房, 2022, 33(20): 2519-2523
[40] 王萍, 李亮, 苏杭. 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的疗效. 检验医学与临床, 2022, 19(19): 2715-2719
[41] Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights. A review. Curr Mol Med, 2018, 18(6): 343-351
[42] Cowburn AS, Crosby A, Macias D, et al. HIF2α-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(31): 8801-8806