

• 综 述 •

缺氧诱导因子-1 α 在慢性肾脏病中的研究进展*李 鑫¹综述,刘兴梅²,张 华^{1,2 Δ} ,莫 非^{1,3}审校

1. 贵州医科大学医学检验学院,贵州贵阳 550025;2. 贵州省人民医院检验科,贵州贵阳 550002;

3. 贵州医科大学附属医院医务处,贵州贵阳 550004

摘 要:慢性肾脏病(CKD)起病隐匿,随着患病率的逐年上升,部分患者就诊时已进展为终末期肾脏病,是世界重要公共卫生问题。早期、及时的诊疗有助于延缓疾病进展,改善患者生活质量及提高预后。目前研究表明,直接或间接引起的缺氧是CKD发生发展的重要病理机制,缺氧诱导因子(HIF)-1 α 是机体对缺氧反应的主要核转录因子之一,在能量代谢、血管生成、细胞凋亡、组织炎症和纤维化过程中对肾脏疾病的发生发展起重要调控作用。故该文将对HIF-1 α 在CKD中的研究进展进行综述,为CKD的防治提供更多有效策略。

关键词:缺氧诱导因子-1 α ; 慢性肾脏病; 炎症; 纤维化; 铁死亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.020 **中图法分类号:**R692

文章编号:1673-4130(2024)20-2529-04

文献标志码:A

Research progress of hypoxia inducible factor-1 α in chronic kidney disease*LI Xin¹, LIU Xingmei², ZHANG Hua^{1,2 Δ} , MO Fei^{1,3}

1. School of Medical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China;

2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guizhou, Guiyang, Guizhou

550002, China; 3. Department of Medical Affairs, the Affiliated Hospital of Guizhou

Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) often begins subtly, with its prevalence steadily rising over time, some patients may already be in end-stage renal disease by the time they seek treatment, making it a significant global public health concern. Early and prompt diagnosis and treatment are crucial in slowing disease advancement, enhancing patients' quality of life, and ultimately improving prognosis. Current studies have shown that hypoxia, directly or indirectly induced, is an important pathological mechanism in the occurrence and development of CKD, and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) is one of the main nuclear transcription factors in the body's response to hypoxia. It plays an important role in the occurrence and development of kidney diseases in the process of energy metabolism, angiogenesis, apoptosis, tissue inflammation and fibrosis. Therefore, this article briefly reviews the research progress of HIF-1 α in CKD, and provides more effective strategies for the prevention and treatment of CKD.

Key words: hypoxia inducible factor-1 α ; chronic kidney disease; inflammation; fibrosis; ferroptosis

流行病学报告指出,1990—2017年全球的慢性肾脏病(CKD)患者患病率增加29.3%,病死率增加41.5%^[1],世界范围内每年大约有120万人死于CKD^[2],对家庭及社会造成巨大的医疗和经济负担,成为威胁全世界公共卫生健康的主要疾病之一。CKD的病因复杂多样,包括各类原发性肾脏疾病(如原发性肾小球肾炎、膜性肾病、免疫球蛋白A肾病等)和继发性肾脏疾病[如糖尿病肾病(DKD)、高血压肾病、狼疮性肾炎、尿道梗阻等]引发的肾脏损伤。研究证实缺氧诱导因子(HIF)-1 α 在CKD动物模型中表达上调^[3],作为转录因子其参与调控的分子机制十分复杂,对CKD的发生发展有着不可忽视的作用。本

文将从CKD的发病机制、HIF-1 α 的结构和功能及HIF-1 α 作用的分子机制进行综述,为CKD的临床诊断及治疗提供参考依据。

1 CKD的发病机制

目前CKD的发病机制并未完全阐明,从病理生理学、分子生物学的角度来看,CKD中肾损伤发生部位主要是肾小球、肾小管及肾间质,许多CKD动物模型的肾组织活检通常会有肾小球硬化和(或)肾小管间质损伤及纤维化,并伴随大量炎症细胞浸润和细胞外基质(ECM)沉积。肾小球损伤过程中,足细胞作为终末分化细胞,其受损丢失是导致肾小球病变、进行性蛋白尿的重要因素之一^[4];毛细血管的硬化闭塞也

* 基金项目:贵州省科技厅自然科学基金项目(黔科合基础[2020]1Y305)。

 Δ 通信作者, E-mail: 780837482@qq.com。

是导致肾小球功能下降和高灌注、高滤过的因素,此时肾小球表现出明显的血供失调,组织微循环缺血缺氧。肾小管损伤主要是由于肾小管上皮细胞受转化因子或炎症因子诱导,进而转分化为肌成纤维细胞,在肾组织间隙产生大量的 ECM 沉积^[5],被持续诱导的肾小管上皮细胞为进行修复,出现氧供需失衡而发生氧化应激损伤,表现出细胞水肿或脂肪变性,甚至发生凋亡、铁死亡等细胞死亡现象。受活性氧、细胞因子和炎症因子等刺激,肾小管间质被炎症细胞浸润和纤维组织包绕,导致肾小管功能丧失,引发全身水、电解质、蛋白质和脂质等代谢紊乱。

在最常见的继发性肾病 DKD 中,受遗传、氧化应激、糖代谢异常、炎症和线粒体失调等因素影响,DKD 将逐渐进展成 CKD 甚至终末期肾病(ESRD)^[6]。高血压性肾损伤是由于长期微循环高血压使肾小球囊内压升高,肾小球发生萎缩、纤维化和肾血管硬化,继而加重肾小球缺血缺氧,导致肾功能进行性恶化^[7]。在双侧缺血-再灌注损伤大鼠模型的 CKD 动物模型实验进程中,早期即可观察到肾小管周围血流减少,暴露于缺血缺氧环境的小管细胞被诱导分化为成纤维细胞,此时小管间氧弥散障碍,残余肾单位需氧量增加,发生氧化应激及线粒体活性下降,从而形成缺氧的恶性循环^[8]。有研究者通过酶联免疫吸附试验检测 CKD 患者血清中 HIF-1 α ,发现 HIF-1 α 水平升高^[9];采用蛋白质免疫印迹实验发现单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型肾组织和人源肾小管上皮细胞(HK-2)及大鼠肾细胞成纤维细胞中 HIF-1 α 蛋白高表达^[10]。

总的来说,CKD 的发病机制与氧化应激损伤、血流动力学异常、微循环障碍、慢性炎症细胞浸润、肾单位进行性丢失和肾纤维化等密切相关,而缺氧或氧供需不平衡状态在以上病理过程中均存在^[11],肾损伤修复中也存在缺氧^[12]。上述研究提示缺氧状态下稳定表达的 HIF-1 α 可能参与到 CKD 的发病机制中,通过调节 CKD 的氧适应能力对其发病机制进行有效干预可以尽量避免 CKD 进展至 ESRD。

2 HIF-1 α 分子结构及功能

2.1 HIF-1 α 的分子结构 HIF-1 是在缺氧诱导的肝癌 HepG2 和 Hep3B 细胞核中发现的核转录因子,由氧依赖的 α 亚基和胞核内稳定表达的 β 亚基组成,形成异源二聚体调节细胞氧适应^[13]。HIF-1 α 编码基因定位于人染色体 14q21-24,编码 826 个氨基酸,组成约 120×10^3 大小的蛋白质,其结构上含碱性螺旋-环-螺旋关键结构域,也是 PAS(Per/Arnt/Sim)蛋白家族成员之一;其两端含 DNA 结合和转录激活结构域,即 N 末端转录激活域和 C 末端转录激活域(C-TAD)。另外还包括 3 个羟化反应作用位点,分别为靠近 C 端的氧依赖降解结构域中脯氨酸残基 P402、P564 和天冬氨酸残基 N803^[14]。正常氧条件下, α 亚基的脯氨酸残基 P402、P564 能被脯氨酸羟化酶(PHD)羟化,

从而被希佩尔林道抑癌基因蛋白识别并泛素化,通过蛋白酶体快速降解^[15];而天冬氨酸残基 N803 能被 HIF-1 抑制因子(FIH-1)羟化,阻碍 HIF-1 α 与辅因子 p300/CBP 连接蛋白结合,抑制 HIF-1 α 的转录活性^[16]。低氧或缺氧时,PHD 及 FIH-1 易失活, α 亚基逃避羟化,避免降解,并转运到细胞核内与 β 亚基配对形成 HIF-1 复合物,与下游靶基因启动子区域的缺氧反应元件结合而调控下游靶基因表达^[17-18]。缺氧诱导因子家族还包括 HIF-2 α 和 HIF-3 α ,HIF-2 α 与 HIF-1 α 有 48% 的同源性氨基酸序列,蛋白质结构域和功能域相似,而关于 HIF-3 α 的研究所知甚少^[3]。

2.2 HIF-1 α 的功能 低氧环境在机体生长发育及病变过程中普遍存在,HIF-1 α 作为氧敏感的转录调控因子,可调控 100 余种靶基因的转录和翻译^[19],如促红素(EPO)、内皮素、血管内皮生长因子(VEGF)和葡萄糖转运体等,影响红细胞代谢、能量代谢、血管生成、细胞凋亡、炎症和纤维化等过程^[20]。HIF-1 α 在多种类型细胞中普遍表达,HIF-2 α 主要在肾脏间质细胞和管周内皮细胞中表达,主要参与对 EPO 的调控,HIF-3 α 可能负调控 HIF-1 α 和 HIF-2 α 对缺氧的反应^[21]。在人类胚胎生长发育初期的正常生理过程中,HIF-1 α 通过调控 VEGF 进而促进血管生成、增殖和分裂,为机体的生长发育提供氧气和营养物质^[22]。而缺氧环境则稳定 HIF-1 α 表达,维持其转录活性,在疾病进程中参与保护或损害作用。有研究发现在 HK-2 细胞中稳定 HIF-1 α 表达能调节线粒体动力学来逆转缺氧造成的细胞损伤而发挥保护作用^[23],但在糖尿病小鼠模型诱发 CKD 的进程中,发现持续的慢性缺氧和 HIF-1 α 表达增加可诱导肾小管上皮细胞向间充质转化,促进肾小管间质纤维化,HIF-1 α 可以通过介导炎症、纤维化和铁死亡等促进 CKD 进展,通过靶向调控 HIF-1 α 可能进一步延缓 CKD 进程^[24]。

3 HIF-1 α 在 CKD 中的作用机制

3.1 HIF-1 α 通过介导炎症发生促进 CKD 进展 研究发现,CKD 患者肾功能减退过程中,除感染、透析和心血管事件等发生外,还会出现持续存在的低度全身慢性炎症反应,称为“微炎症状态”,其在诱导肾脏肾小球细胞凋亡和肾脏基底膜细胞损伤过程中发挥重要作用,被认为是 CKD 的标志性特征^[25]。白细胞介素(IL)-18、高敏 C 反应蛋白、IL-6 等水平升高可激活瀑布炎症反应因子,加剧炎症信号通路所致的肾脏组织损伤^[26]。HIF-1 α 作为 CKD 的重要调控因子,可通过多条复杂的信号通路来影响 CKD 炎症微环境状态。SÁNCHEZ-NAVARRO 等^[27]使用肾切除术和肾缺血大鼠模型,发现在 CKD 进展过程中,HIF-1 α 通过调节 VEGFA 基因的超甲基化增加肾组织中炎症因子 IL-16、IL-10 和单核细胞趋化因子蛋白表达。ZHAO 等^[28]发现,下调 HIF-1 α 表达可有效减轻肾血管内皮细胞在高血糖诱导过程中炎症和氧化应激造成的损伤;另外,肾脏血管内皮细胞中稳定表达的

HIF-1 α 能使肾损伤分子表达增加和炎症细胞浸润^[29]。在肾缺血/再灌注损伤大鼠模型中,四甲基吡嗪可以通过下调核苷酸寡聚化结构域样受体 3 蛋白降低 HIF-1 α 诱导的炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-6 水平,缓解肾脏炎症反应^[30]。血管紧张素 II (Ang II) 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的关键活性效应物,被证明与炎症损伤密切相关,研究发现 HIF-1 α 也参与 Ang II 引起的炎症反应过程,并表明下调 HIF-1 α 能够部分保护或逆转足细胞中 Ang II 引起的单核细胞趋化蛋白-1 和 TNF- α 表达所致的炎症损伤^[31]。

总之,持续的微炎症状态与 CKD 进展密切相关,缓解肾脏微炎症状态是防止 CKD 进展的关键;通过对 HIF-1 α 的调控可以干预 CKD 微炎症环境,提高治疗疗效并减少并发症发生。

3.2 HIF-1 α 通过介导纤维化发生促进 CKD 进展 转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路在细胞组织纤维化发生,特别是在 DKD 肾纤维化中起着至关重要的作用,它通过激活下游相关分子发挥促纤维化效应,使 ECM 过度沉积和肌成纤维细胞活化等。一方面,在肾小管上皮细胞中,HIF-1 α 可以激活 TGF- β /Samd3 信号通路而上调参与纤维化的基因如 I 型胶原 α 1 和丝氨酸蛋白酶抑制剂进化支 E 成员 1 等促进肾脏纤维化^[32],另一方面,肾组织稳定表达的 HIF-1 α 可与 Samd3 形成转录复合体靶向调节 I 型胶原 α 2 基因,促进肾脏固有细胞胶原表达而引起肾小球球硬化和肾间质纤维化^[33]。并且,使用 HIF-1 α 抑制剂抑制肾小管上皮细胞中 HIF-1 α 表达能减轻组织学上的肾纤维化范围,证实 HIF-1 α 具有促纤维化作用^[34]。此外,发现特异性敲除肾脏血管内皮细胞中 PHD2 基因小鼠能稳定 HIF 表达,从而活化 Notch-3 信号通路和增加 TGF- β 表达,进而促进肾脏血管重构和肾间质纤维化^[34]。使用 UUO 大鼠模型和 HK-2 细胞进行体内外研究显示,HIF 介导的磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路在肾小管上皮细胞上皮-间质转化 (EMT) 中起重要作用,可能是通过 HIF-1 α 和另一转录因子 Twist 共同激活 Bmi1, Bmi1 再通过调节 PI3K/Akt 信号通路促进 EMT 形成从而诱导纤维化发生^[35]。研究发现 UUO 小鼠模型存在肾小管间质缺氧和 HIF-1 α 高表达,HIF-1 α 能激活 p38/丝裂原活化蛋白激酶信号通路而上调结缔组织生长因子蛋白和 I 型胶原的表达,从而促进胶原蛋白的产生和肾组织 ECM 沉积^[35]。LI 等^[36] 使用中重度缺血/再灌注损伤 (I/R) 小鼠模型发现 HIF-1 α C-TAD 转录激活 Krüppel 样因子 5 信号通路,促进急性肾损伤 (AKI) 中纤维化标志物表达,过表达 FIH-1 抑制 HIF-1 α 的 C-TAD,阻止 AKI 向 CKD 进展。研究表明核因子红细胞系 2 相关因子 2 (NRF2) 激活对 AKI 具有保护作用,严重的缺血性 AKI 模型中,HIF-1 α 激活抑制 NRF2 活性和核定位表达,促进 AKI 纤

维化发生向 CKD 进展^[37-38]。在顺铂诱导的 CKD 小鼠模型中,发现 HIF-1 能通过转录和转录后激活 Notch-1 信号通路促进肾纤维化发生,同时顺铂还能增强 HIF-1 α 和 Notch-1 胞内结构域的相互作用,该研究使用基因敲除小鼠敲除 HIF-1 α 能降低 Notch-1 表达,逆转肾纤维化^[39]。在模拟 DKD 进展过程中,使用高糖刺激大鼠肾小球系膜细胞,发现 miRNA-217 可通过沉默信息调节因子 1 蛋白调控 HIF-1 α 表达,进而调节下游 TGF- β 、纤连蛋白等基因表达而加重系膜细胞炎症和纤维化^[40]。

肾纤维化几乎是所有进行性肾病和 CKD 最常见的病理结局^[41],通过减轻肾纤维化能避免肾功能进一步恶化。HIF-1 α 在诱导肾纤维化的过程中机制复杂,抑制 HIF-1 α 的表达可能是阻止肾纤维化进展的关键一环。

3.3 HIF-1 α 通过介导铁死亡促进 CKD 进展 近年来在研究热点铁死亡方向发现 HIF-1 α 也与其有关。铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化物蓄积氧化性细胞死亡方式,发生在多种细胞代谢途径中,涉及氧化还原稳态、糖脂代谢、氨基酸代谢和线粒体活性等,与肝肺纤维化、自身免疫性疾病和神经退行性病变等疾病病程紧密相关,目前研究表明靶向铁死亡可应用于肿瘤和组织器官缺血再灌注损伤治疗^[42]。研究发现,在 5/6 肾切除术建立的 CKD 大鼠模型中使用铁死亡诱导剂可以通过影响铁死亡而不是细胞凋亡来影响肾损伤和纤维化,证明铁死亡参与 CKD 进展^[43]。FENG 等^[44] 发现在糖尿病小鼠中使用铁死亡抑制剂可以减少 HIF-1 α 表达,延缓糖尿病小鼠的肾小管损伤和纤维化;体内外研究发现使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可抑制 HIF-1 α /血红素氧合酶 (HO1) 轴,从而减轻高糖高脂诱导的肾小管上皮细胞铁死亡,而过表达 HIF-1 α /HO1 轴可加重细胞铁死亡^[45]。另外,DKD 中发生铁死亡的细胞能募集炎症细胞到损伤部位释放炎症因子,炎症加重再次促使细胞死亡,而持续的炎症又可导致肾小管间质纤维化^[46]。

可见,铁死亡、肾组织炎症与肾纤维化之间息息相关,HIF-1 α 是否是其中相互作用的纽带还不得而知,需要进一步研究探讨。且由于 CKD 进展过程中促炎、促纤维化的信号通路复杂,如 Wnt/ β -catenin 和 Hedgehog 等通路都在 CKD 肾纤维化中发挥重要作用,是否它们与 HIF-1 α 、铁死亡之间存在信号串扰相互促进或抑制尚待阐明。

3.4 HIF-1 α 的其他作用 HIF-1 α 在细胞凋亡中扮演的角色作用不一。在支气管上皮细胞中,通过抑制 HIF-1 α 可以消除纳米镍诱导的细胞自噬,增强细胞凋亡^[47]。心肌细胞在缺氧状态下,HIF-1 α 表达增加发挥氧适应而表现出抗细胞凋亡^[48]。AKI 作为 CKD 的独立危险因素,其严重程度与 CKD 发生、发展及预后密切相关,缺氧及 HIF 在 AKI 向 CKD 的转变机制中起重要作用^[49]。有研究表明 HIF-1 α 在 AKI 模型

前期中发挥保护作用,使用 HIF-1 α 稳定剂能抑制细胞凋亡和炎症反应,有效减轻肾损伤和肾纤维化^[50],但在 AKI 向 CKD 转变过程中,持续的氧化应激和微炎症状态使 HIF-1 α 稳定表达,出现难以逆转的肾损伤, HIF-1 α 从 AKI 向 CKD 进展过程中的保护作用转变为损害作用的时间截点需要进行探索^[51]。

还有研究发现,使用氯化钴模拟缺氧环境刺激肾小管上皮细胞,稳定 HIF-1 α 表达能增加肾小管上皮细胞中线粒体自噬,清除过度产生的活性氧维持线粒体稳态,而发挥肾脏保护作用^[23];HIF-1 α 还通过上调 EPO 刺激红细胞生成、抑制细胞凋亡和增加组织修复能力,对过渡金属诱发的肾损伤进行肾脏保护^[52]。LI 等^[53]采用肾次全切除的 CKD 模型和在 HK-2 细胞中使用 HIF-1 α 激动剂发现,表达上调的 HIF-1 α 能激活 AMPK 活性,以增加自噬、抑制细胞凋亡提高细胞氧适应能力。

综上所述,HIF-1 α 在 CKD 进程中通过抗细胞凋亡而表现出部分肾脏保护,但炎症、纤维化等病理过程造成的肾损伤可能掩盖微弱的保护作用使组织损害的结局不可逆转。HIF-1 α 调控的信号通路复杂,除信号串扰之外,HIF-1 α 转录前 mRNA 水平和转录后蛋白质翻译过程与下游靶基因之间的相互作用也值得深究。

4 小结与展望

CKD 患者的肾脏长期处于慢性缺氧状态^[54],HIF-1 α 的激活与 CKD 发生发展密切相关,目前 CKD 的发病率逐渐升高并向年轻化趋势发展,早期缺乏特异性表现使患者错过最佳就诊时机,以至达 CKD 时迅速进展至 ESRD,以血液透析、腹膜透析等肾脏替代治疗方式大大加重了患者家庭及社会经济负担。并且,由于不同 CKD 患者发病机制具有复杂性及临床表型的异质性,对 CKD 的诊断及治疗亟待发现新策略。HIF-1 α 作为氧适应的重要细胞核转录因子,在急性损伤、慢性疾病进展、肿瘤发生中不可忽视,有不少研究者在 HIF-1 α 相关药物方面深入研究,现已发现 PHD 抑制剂罗沙司他,通过稳定 HIF-1 α 表达促 EPO 生成在临床上应用于 CKD 中并发的肾性贫血^[55],但其他激动剂和抑制剂在预防 CKD 进展及其相关并发症方面仍缺少有关动物模型和临床试验的有力支持。本文综述了 HIF-1 α 结构、功能及其目前在 CKD 进展过程中主要信号通路及调控机制,参与 CKD 炎症发生、纤维化形成和铁死亡等病理过程,提示 HIF-1 α 是 CKD 发生发展的重要调控分子,可能会成为 CKD 早期筛查、诊断和治疗的重要靶点。

参考文献

[1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709–733.

[2] KALANTAR-ZADEH K, JAFAR T H, NITSCH D, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 786–802.

[3] PACKER M. Mutual antagonism of hypoxia-inducible factor isoforms in cardiac, vascular, and renal disorders[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(9): 961–968.

[4] HAYASHI K. Targeting DNA methylation in podocytes to overcome chronic kidney disease[J]. Keio J Med, 2023, 72(3): 67–76.

[5] LI Z L, LIU B C. Hypoxia and renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 467–485.

[6] CHEN Y, KANWAR Y S, CHEN X, et al. Aging and diabetic kidney disease: emerging pathogenetic mechanisms and clinical implications[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(6): 697–725.

[7] HERRMANN S M, TEXTOR S C. Renovascular hypertension[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(4): 765–778.

[8] YAMAZAKI T, MIMURA I, TANAKA T, et al. Treatment of diabetic kidney disease: current and future[J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(1): 11–26.

[9] CHEN H, HOU S G, CHEN X Y, et al. Effects of HIF-1 α , hepcidin and PTH on RankL in patients with chronic kidney disease in different stages[J]. Transpl Immunol, 2022, 73: 101633.

[10] REN Y, WANG J, GUO W, et al. Renoprotection of microcystin-RR in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis: targeting the PKM2-HIF-1 α pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 830312.

[11] NAKAGAWA T, SANCHEZ-LOZADA L G, ANDRES-HERNANDO A, et al. Endogenous fructose metabolism could explain the warburg effect and the protection of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 694457.

[12] SHEN Y, JIANG L, WEN P, et al. Tubule-derived lactate is required for fibroblast activation in acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(3): F689–F701.

[13] 杨蕾. 17 β -HSD1、HIF-1 α 和 NF- κ B 在子宫内膜息肉中的表达及其意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.

[14] YOU J, LIU M, LI M, et al. The role of HIF-1 α in bone regeneration: a new direction and challenge in bone tissue engineering[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8029.

[15] YANG H, TAN M, GAO Z, et al. Role of hydrogen sulfide and hypoxia in hepatic angiogenesis of portal hypertension[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(3): 675–681.

[16] LI Y C, WANG Y, ZOU W. Exploration on the mechanism of ubiquitin proteasome system in cerebral stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 814463.

[17] CHEN Y, LIU M, NIU Y, et al. Romance of the three kingdoms in hypoxia: HIFs, epigenetic regulators, and chromatin reprogramming[J]. Cancer Lett, 2020, 495: 211–223.

[18] HAYASHI Y, YOKOTA A, HARADA H, et al. Hypoxia/pseudohypoxia-mediated activation of hypoxia-induc-