

- [8] 管圣,包文,段永亮,等. 功能性端侧吻合与传统端侧吻合在建立动静脉内瘘术中的随机对照研究[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(10): 1065-1067. DOI: 10.3724/SP. J. 1008. 2010. 01065.  
Guan S, Bao W, Duan YL, et al. Functional and traditional end-to-side anastomosis for arteriovenous fistula plasty in hemodialysis patients: a randomized controlled study[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2010, 31(10): 1065-1067. DOI: 10.3724/SP. J. 1008. 2010. 01065.
- [9] 刘正亮. 功能性端侧吻合动静脉内瘘成形术在血液透析中的应用[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(2): 103-106. DOI:

10.16021/j.cnki.1007-8622.2017.02.010.

Liu ZL. Application of functional end-side anastomosis for arteriovenous fistula angioplasty used in hemodialysis[J]. Med J Natl Defending Forces Northwest China, 2017, 38(2): 103-106. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2017.02.010.

- [10] 李郭三. 两种不同动静脉内瘘术式的疗效观察[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.

Li GS. Two different curative effect observation of arteriovenous internal fistula operation[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2017.

(收稿日期: 2021-02-05)

## 低氧诱导因子通路在心肾综合征中的作用及低氧诱导因子稳定剂的应用前景

阿柔娜 何方方 孙新 罗长青

华中科技大学同济医学院附属协和医院肾内科, 武汉 430022

通信作者: 罗长青, Email: luocq1021@163.com

**【摘要】** 心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是一种多器官疾病,是指心脏或肾脏其中之一急性或慢性功能障碍引起另一器官的急性或慢性功能障碍,其病理生理涉及免疫炎症、氧化损伤、贫血、铁代谢紊乱、血脂异常、血流动力学障碍、内皮功能障碍、神经激素等多个方面。缺氧是心肾疾病发生发展常见的诱因,人体在缺氧条件下低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)表达上调, HIF通过多个途径调节各种靶基因的转录,对炎症、氧化应激、脂质代谢等CRS的发病机制产生影响,因而有可能成为治疗CRS的一个潜在靶点。HIF脯氨酰羟化酶抑制剂作为HIF稳定剂可抑制HIF降解,故可能具有潜在的心肾保护作用。在此,我们对HIF在CRS中的作用机制进行综述,以期更好地了解二者之间的联系,并探讨HIF稳定剂在CRS中的应用前景。

**【关键词】** 心肾综合征;低氧诱导因子;HIF稳定剂

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81974097)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.02.012

### Role of hypoxia inducible factor pathway in cardiorenal syndrome and application prospect of HIF stabilizer

A Rou-na, He Fang-fang, Sun Xin, Luo Chang-qing

Department of Nephrology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Luo Chang-qing, Email: luocq1021@163.com

**【Abstract】** Cardiorenal syndrome (CRS) involves multiple organs. It refers to acute or chronic cardiac or renal dysfunction. Its pathophysiology involves immune inflammation, oxidative damage, anemia, iron metabolism disorders, dyslipidemia, hemodynamic disorders, endothelial dysfunction and neurohormonal mechanisms. Hypoxia is a common induced for the occurrence and development of cardiac or renal diseases. Up-regulated under hypoxia, hypoxia inducible factor (HIF) regulates the transcription of various target genes through multiple pathways and affects the pathogenesis of cardiorenal syndrome, such



开放科学  
(资源服务)  
标识码(OSID)

as inflammation, oxidative stress and lipid metabolism. Therefore HIF may become a potential therapeutic target for CRS. As a HIF stabilizer, HIF prolyl hydroxylase inhibitor can suppress the degradation of HIF so as to offer potential cardio-protective and renal-protective effects. Here the mechanism of HIF was reviewed for better understanding their links and exploring the application prospects of HIF stabilizer in CRS.

**【Key words】** Cardio-renal syndrome; Hypoxia inducible factor; HIF stabilizer

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81974097)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.02.012

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是一种多器官疾病,包括心脏、肾脏和血管系统功能障碍,其病理生理极其复杂,涉及神经激素、炎症、氧化应激和代谢紊乱等多方面的作用<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗原则以保护心肾功能、预防并发症为主。常用的治疗方法包括减轻容量负荷、拮抗神经激素、舒张血管、调节肌力、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统等。针对CRS的发病机制,近年来在治疗上取得了一些进展,如新活素、托伐普坦、诺欣妥等药物的应用。尽管采取了这些措施,但CRS患者预后仍然较差,故亟须探索更全面有效的治疗方法<sup>[2]</sup>。

低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)广泛分布在人体组织中,参与炎症、脂质代谢、氧化应激、缺血缺氧等过程,与氧调节和缺氧适应密切相关。而缺血缺氧贯穿CRS始终,HIF的氧调节机制与CRS的发病机制有诸多重叠之处,HIF可通过调节缺氧的一系列病理生理机制来保护心肾功能。因此,HIF在治疗CRS上可能具有潜在价值。目前HIF稳定剂的研究也取得了突破性进展,罗沙司他在中国、日本、美国、欧洲均已获批上市,恩那司他也在日本获批上市。在此,本文对HIF在CRS中的作用机制进行综述,并探讨HIF稳定剂是否具有辅助治疗CRS的可能。

## 一、CRS

1. CRS的定义 2019年美国心脏协会科学声明指出,心血管疾病和肾脏疾病在某些方面相互重叠,CRS是指心脏或肾脏其中之一或急性的或慢性功能障碍引起另一器官的急性或慢性功能障碍<sup>[3]</sup>。

2. CRS的分型 ADQI第十一届共识会议按照疾病急性、慢性以及器官受累顺序,将CRS分为5个亚型,1型:心脏功能的急性恶化,导致肾损伤和/或功能障碍;2型:心脏功能的慢性异常,导致肾脏损伤和/或功能障碍;3型:肾功能急剧恶化,导致心脏损伤和/或功能障碍;4型:慢性肾脏疾病,导致心脏损伤和/或功能障碍;5型:全身性疾病导致心脏和肾脏同时损伤和/或功能障碍<sup>[4]</sup>。

3. CRS的发病机制 CRS的发病机制比较复杂,目前公认的有免疫炎症、氧化损伤、血脂异常、贫血、铁代谢紊乱、血流动力学障碍、内皮功能障碍等<sup>[5]</sup>。

## 二、HIF在CRS中的多重作用机制

1. 免疫炎症反应 免疫炎症反应是CRS的发病机制之一。慢性肾衰竭、充血性心力衰竭、冠状动脉粥样硬化等疾病均存在慢性炎症状态。目前造成这种微炎症状态的原因

尚不清楚,但已知尿毒症毒素、炎症细胞因子的聚集、透析导管和造瘘部位的感染等都会促进慢性肾衰竭炎症损伤过程<sup>[6]</sup>;而冠状动脉粥样硬化患者血清中C反应蛋白水平升高可能与促炎因子和氧化应激终产物增加相关<sup>[7]</sup>。这种炎症状态会导致急性反应蛋白增加、血管内皮功能紊乱、斑块破裂演进及血栓形成,进而导致冠状动脉疾病进展、心力衰竭加重和肾功能恶化<sup>[8]</sup>。故抑制或消除慢性炎症是CRS治疗的重要环节。

HIF是一种转录因子,由氧调节的 $\alpha$ 亚基和组成性表达的 $\beta$ 亚基组成。这一活性异源二聚体可与靶基因启动子或增强子区域上的缺氧反应原件结合,导致其转录激活<sup>[9]</sup>。目前,已经确定了3种HIF亚型。HIF-1是氧调节的重要因子,广泛分布于各种组织细胞中,参与糖代谢和铁代谢<sup>[10]</sup>。HIF-2与HIF-1有48%的氨基酸序列同源,因此在结构和生物化学特性上有许多相似之处,主要分布于肝细胞、心肌细胞、肺泡细胞及肾脏间质和内皮细胞,参与红细胞生成<sup>[11]</sup>。HIF-3广泛存在于各种组织,其功能仍未完全明确,可调节HIF-1和HIF-2,发挥负性调控作用<sup>[12]</sup>。

研究表明HIF-1可调节新陈代谢,使免疫细胞适应低氧环境,其作用机制包括促进抗原提呈细胞分化和迁移<sup>[13]</sup>、抑制嗜中性粒细胞凋亡<sup>[14]</sup>、调节吞噬细胞的杀菌能力<sup>[15]</sup>,继而激活内源性保护机制,增强免疫应答,减轻慢性炎症。骨髓细胞中HIF-1的缺失明显延迟了肾脏损伤后的恢复,这与炎症细胞浸润、急性肾小管坏死和肾小管再生延迟密切相关<sup>[16]</sup>。在内皮细胞中,HIF-2而非HIF-1在调节慢性肾脏病的炎症反应中起主要作用。在缺血再灌注和输尿管梗阻诱导的肾纤维化模型中,肾脏内皮HIF-2的失活可导致炎症细胞浸润增强。抑制HIF-2降解可保护野生型小鼠免受缺血和炎症所致的肾损伤,但对缺乏内皮HIF-2的小鼠无效<sup>[17]</sup>。因而我们有理由推测HIF稳定可通过抑制炎症来治疗CRS尤其是慢性肾衰竭导致的4型CRS。

2. 氧化应激 氧化应激在肾衰竭及心血管并发症的发病机制中占有重要地位。大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和氧化应激产生的高级氧化蛋白产物引起脂质过氧化和DNA损伤,并作用于DNA修复酶和转录因子,与足细胞损伤、蛋白尿、局灶性节段性肾小球硬化和肾小管间质纤维化的发展密切相关。这些产物也兼具致炎作用,引起白细胞的趋化和激活,同时直接损伤血管内皮,从而影响肾入球小动脉收缩和肾自身调节。氧化应激和炎症、血管内

皮受损都是慢性肾脏病的标志,交叉作用推动慢性肾衰竭进展<sup>[18]</sup>。心肌组织中的氧化应激和抗氧化失调是病理性心肌肥厚形成的基础。越来越多的证据表明氧化应激在心脏重构和心力衰竭的病理生理过程中起着重要作用<sup>[19]</sup>。心力衰竭与慢性肾衰竭之间的相互影响双向加重疾病进展,从而导致了2型及4型CRS。

HIF-1广泛分布在各组织细胞中,通过核易位和基因表达调控对氧化应激的适应性反应,减少ROS的产生<sup>[20]</sup>。例如,为了探讨HIF的功能,研究者们发现一种线粒体靶向HIF-1 $\alpha$  (mitochondrial-targeted form of HIF-1 $\alpha$ , mito-HIF-1 $\alpha$ ), mito-HIF-1 $\alpha$ 的表达抑制了氧化应激产物H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡,减少了ROS的产生、线粒体膜电位的崩溃以及线粒体DNA编码mRNA的表达,证明线粒体HIF-1 $\alpha$ 作为转录因子对氧化应激发挥保护作用<sup>[21]</sup>。其次,HIF-1也可通过代谢途径适应低氧,HIF-1激活糖酵解基因,增加葡萄糖向丙酮酸和乳酸的转化,使葡萄糖代谢产物从线粒体分流到糖酵解,通过三羧酸循环来维持低氧状态下三磷酸腺苷的产生并通过诱导丙酮酸脱氢酶激酶-1的活性来减少ROS的产生<sup>[22]</sup>。HIF也可以通过调节内皮细胞来保护心肾。相关研究表明,HIF-1 $\alpha$ 通过内皮细胞分泌的血管内皮生长因子、血小板源性生长因子B、人表皮生长因子和胰岛素样生长因子1等来保护心脏免受氧化应激损伤<sup>[23]</sup>。

HIF-2在肾脏内皮和间质细胞中表达,氧化应激相关的肾脏缺血-再灌注损伤中,内皮细胞HIF-2 $\alpha$ 上调使肾脏抗氧化能力增强、对氧化应激产物敏感性降低、促进肾小管周围毛细血管生长,改善氧化应激对缺血肾脏的损害<sup>[24]</sup>。

3. 血脂异常 血脂异常是慢性肾脏病常见的并发症,不仅是罹患心血管疾病的独立危险因素,也会导致肾脏疾病进展<sup>[25]</sup>。其机制可能与血脂升高促进肾血管动脉粥样硬化、脂蛋白沉积在肾小球系膜区促进基质增生和肾小球硬化有关。越来越多的证据表明动脉粥样硬化和肾小球硬化有相似的病理生理机制<sup>[26]</sup>。脂质代谢紊乱和异位脂质堆积可造成心脏、肾脏结构功能共同改变,最终导致CRS。因此纠正脂质代谢异常将双重获益。

现有研究表明,许多与脂质代谢相关的HIF靶基因可能参与CRS脂质代谢调节。Marsch等<sup>[27]</sup>研究发现HIF可从代谢层面降低血脂。脯氨酸羟化酶是HIF降解途径中的关键酶,脯氨酸羟化酶基因敲除后体内HIF通路被激活。在脯氨酸羟化酶缺陷的模拟人血脂异常的小鼠模型中,通过同位素标记胆固醇并进行全身胆固醇流量追踪,结果显示血浆中的胆固醇经肠道排出量增加,导致血浆胆固醇水平下降<sup>[27]</sup>。更有力的证据是,使用小分子脯氨酸羟化酶抑制剂FG-4497进行预处理可通过稳定HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ ,改善小鼠的葡萄糖和脂质代谢,起到预防肥胖、代谢功能障碍以及动脉粥样硬化的作用<sup>[28]</sup>。

在罗沙司他的临床试验中发现,使用罗沙司他治疗组低密度脂蛋白胆固醇的降幅可媲美小剂量他汀类药物,虽然它同时导致高密度脂蛋白胆固醇的降低,但总体而言低密度脂

蛋白/高密度脂蛋白胆固醇的比率下降<sup>[29]</sup>。

4. 贫血 2001年,Silverberg提出了心肾贫血综合征的概念,概括了充血性心力衰竭、慢性肾衰竭和贫血之间密切联系,三者病因、发病机制和病理生理等诸多方面相互作用形成恶性循环。充血性心力衰竭合并炎症、氧化应激损伤、血流动力学障碍及营养状态紊乱等,这些因素均易诱发慢性肾衰竭;慢性肾衰竭患者由于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)减少,血红蛋白水平下降,进一步加剧心脏负担;贫血反过来又使充血性心力衰竭患者心输出减少、静脉压增高、肾脏灌注进一步减少,导致慢性肾衰竭恶化。三者交织成复杂的网络,最终导致心肾贫血综合征<sup>[30]</sup>。故控制贫血可在一定程度上改善慢性肾衰竭和充血性心力衰竭,即改善2型或4型CRS。HIF信号通路可在多个水平上调节红细胞生成,包括刺激EPO的产生、促进铁的摄取和利用,以及改变骨髓微环境以促进红细胞祖细胞的成熟和增殖。HIF-2是促进红细胞生成的重要转录因子,它在低氧条件下可结合到EPO基因增强子序列,进而显著增加EPO,相比之下,HIF-1在EPO产生中的作用尚不清楚。HIF-2主要在肾间质细胞和内皮细胞中表达,尽管EPO主要由间质细胞产生,但上皮细胞中的HIF-2也发挥调节作用,HIF-2可介导肾上皮细胞和肾小管间质细胞之间的串扰<sup>[31]</sup>。目前关于这一方面已有相对成熟的研究:即药物罗沙司他的问世。不同于EPO的作用机制,罗沙司他作为HIF-脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)可通过抑制脯氨酸羟化酶(HIF降解途径中的关键酶)增加HIF-2,启动HIF通路,激活机体对低氧状态产生应答,促进内源性EPO生成,改善铁的吸收和利用。在中国透析和非透析慢性肾脏病患者中,口服罗沙司他治疗贫血的疗效不劣于红细胞生成刺激剂<sup>[32-33]</sup>。通过治疗贫血打破心、肾、贫血三者间的恶性循环也是治疗2型或4型CRS的方法之一。

5. 血流动力学障碍 急或慢性心力衰竭时,心排血量降低,导致肾血流量下降、肾灌注不足,激发肾素-血管紧张素-醛固酮系统,肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活又导致肾小球滤过率下降,肾功能进一步恶化。肾衰竭继发水钠潴留引起容量超负荷,加重心脏负担。因此血流动力学改变是CRS不可忽视的病因之一。尤其是合并了急性心肌梗死和急性肾损伤的1型和3型CRS患者,病情危急,死亡风险高,恢复血液灌注,解除组织缺氧和营养物质供应不足状态,从而挽救缺血性损伤是其治疗的关键<sup>[34]</sup>。

HIF-1增加对于心脏和肾脏缺血性损害具有直接的保护作用。研究表明,HIF-PHI可通过上调HIF-1保护心脏损伤,缩小梗死面积。HIF-1可被脯氨酸羟化酶和HIF-1抑制因子迅速降解。通过双重敲除脯氨酸羟化酶和HIF-1抑制因子诱发HIF-1上调,能够协同增加干细胞动员能力和促进心肌血管生成,从而改善心肌缺血<sup>[35]</sup>。更重要的是心肌梗死后应用脯氨酸羟化酶抑制剂可以减少心肌梗死面积<sup>[36]</sup>。这是HIF-1的增加影响心脏血管生成以及心脏对压力超负荷的适应,最终导致心脏毛细血管面积增加和梗死区域凋亡细



胞减少的结果<sup>[37]</sup>,其机制可能与腺苷 A2B 受体信号通路有关<sup>[38]</sup>。故对于心肌缺血性疾病尤其是急性心肌梗死来说,HIF 是令人期待的研究方向。对于肾脏来说,HIF-1 主要在肾小管细胞中表达,包括近端小管、远端小管、连接小管和集合管,其功能范围包括调节炎症、纤维化、细胞凋亡和缺氧肾脏疾病中的糖酵解。HIF-1 可有效保护肾脏免受缺血损害。在顺铂诱导的肾脏损伤中,激活体内的 HIF-1 促进肾功能的恢复,减轻组织学损伤的程度,并减少包括肾小管细胞在内的肾脏细胞凋亡和炎症反应<sup>[39-40]</sup>。另一方面,HIF-1 不仅减轻细胞凋亡,还具有促进细胞增殖、修复受损肾脏的作用,通过刺激骨髓干细胞动员可促进肾组织中 HIF-1 表达的增加,增加的 HIF-1 及其靶基因产物血管内皮生长因子和 EPO 促进了急性肾小管坏死修复<sup>[41]</sup>。

HIF-2 也介导细胞对低氧的适应,冠状动脉和肾动脉内皮和中膜中 HIF-2 的激活降低了实验性缺血后组织损伤的程度。缺血性肾损伤的小鼠模型中,内皮 HIF-2 的失活加重肾脏炎症和纤维化。通过 HIF-PHI 对 HIF 进行激活后,减少了肾损伤标志物的表达和炎症细胞浸润。HIF-2 可能成为急性缺血性损伤后肾脏保护和预防纤维化的潜在治疗靶点。不仅如此,转录因子 HIF-2 是缺氧转录反应的重要调节因子,可与胚胎干细胞转录因子 Oct4 相互作用并调节其信号传导。HIF-2 和 Oct4 对心肌梗死中胚胎样间充质干细胞的存活和心肌修复具有协同作用,对梗死心肌的修复具有重要的病理生理学意义<sup>[17,42]</sup>。

### 三、HIF 稳定剂在 CRS 中的应用前景

1. 治疗 1 型、3 型 CRS 治疗 1 型、3 型 CRS 以治疗急性心力衰竭和急性肾损伤为主。急性心力衰竭以急性心肌梗死最常见,在缺血损伤早期,HIF-PHI 可通过上调 HIF-1 保护心脏损伤,缩小心肌梗死面积<sup>[43]</sup>。在急性心肌梗死的缺血再灌注以及在心肌梗死后的慢性重塑过程中,氧化应激会阻碍线粒体功能,导致再灌注期间产生 ROS,ROS 诱导细胞凋亡,导致代偿性心室肥大和纤维化<sup>[44]</sup>,这是导致心脏损伤的特定驱动因素,针对这一问题,大量证据显示无论是 HIF-1/HIF-2 均对缺氧导致的氧化应激具有保护作用,其机制主要与调节核易位和基因表达、代谢途径和内皮细胞功能相关。对于肾脏来说,急性肾损伤常伴肾脏炎症损伤,HIF-1 的上调可促进抗原提呈细胞的分化和迁移<sup>[13]</sup>、抑制嗜中性粒细胞凋亡<sup>[14]</sup>、调节吞噬细胞的杀菌能力继而增强对炎症的免疫应答<sup>[15]</sup>。在急性肾损伤动物模型中,给予 HIF 稳定剂罗沙司他进行预处理,可上调 HIF 靶基因,减少肾细胞凋亡、减轻炎症反应和巨噬细胞浸润并促进细胞增殖、修复受损肾脏,从而显著减轻顺铂引起的肾脏损伤<sup>[45]</sup>。这是罗沙司他除治疗肾性贫血外做出的首次新尝试,已有大量体内外实验证实了罗沙司他的这一扩展疗效,在顺铂、造影剂、横纹肌溶解、局部缺血再灌注损伤等各型病因所致的急性肾损伤中,均发现了 HIF 的激活<sup>[46]</sup>,虽然目前尚未将罗沙司他应用于相关的临床治疗,但这为罗沙司他在急性肾损伤中的应用提供了相对充足的证据。

2. 治疗 2 型、4 型 CRS 治疗 2 型、4 型 CRS 以治疗慢性心力衰竭和慢性肾衰竭为主。在慢性肾衰竭中,ROS 介导细胞增殖导致肾小球肥大和瘢痕形成,白细胞的趋化和激活直接损伤血管内皮,均可导致肾功能受损<sup>[47]</sup>。HIF 稳定剂可激活 HIF,通过调节核易位和基因表达、代谢途径和内皮细胞功能降低 ROS。除此之外,血脂异常及贫血是慢性肾衰竭常见的并发症,在罗沙司他全球三期实验中,证实了其具有降低低密度脂蛋白/高密度脂蛋白胆固醇的比率的作用。罗沙司他作为一种 HIF-PHI 不仅对肾性贫血的疗效显著,而且相较于 EPO,其心血管相关事件安全性更好。因此,通过 HIF 稳定剂调节血脂代谢紊乱及贫血辅助 2 型、4 型 CRS 治疗具有潜在的研究价值。对于慢性心力衰竭来说,心肌细胞常因前后负荷过重和冠状动脉狭窄导致缺氧,进而导致心力衰竭。最新研究数据发现肿瘤抑制因子 p53 通过抑制 HIF-1 抑制血管生成,导致心肌缺氧和心功能障碍<sup>[48]</sup>。通过敲除脯氨酸羟化酶和 HIF-1 抑制因子可以协同增加干细胞动员和心肌血管生成,从而改善心脏功能<sup>[35]</sup>。随着研究的深入,目前已有研究者尝试运用组织工程技术,将 FG-4592(罗沙司他)纤维蛋白凝胶支架植入皮下组织,构建体外血管生成模型,可以用作器官/组织移植的替代方法<sup>[49]</sup>。故通过 HIF 稳定剂增加 HIF 诱导血管生成可能是治疗心力衰竭的新策略。

3. 治疗 5 型 CRS 5 型 CRS 是指全身性疾病基础上出现的心肾功能同时异常,在此我们主要探讨 HIF 稳定剂在自身免疫病所致 CRS 中的应用。在自身免疫病中 HIF-1 可有效降低免疫复合物沉积,保护人体免受自身免疫性的损害,是免疫自稳的特定调节因子<sup>[50]</sup>。例如在系统性红斑狼疮和类风湿关节炎中,HIF-1 可减少血清中抗 dsDNA 抗体和类风湿因子的积累、肾脏中 IgG 和 IgM 的沉积和蛋白尿<sup>[51]</sup>。B 淋巴细胞 HIF-1 $\alpha$  缺陷型小鼠产生白细胞介素-10 数量减少,从而加剧了胶原诱导性关节炎(类风湿性关节炎的动物模型)<sup>[52]</sup>。

尽管如上所述,HIF 通过各种机制参与 CRS,其稳定亦存在诸多负性作用,例如,HIF 增加可使心肌梗死的急性期和愈合期获益,但 HIF 上调对引发心肌梗死的动脉粥样硬化的影响并不明确。有研究指出 von Hippel-Lindau(HIF-1 稳定的负调节因子)基因缺失促进动脉粥样硬化发展,HIF 水平升高存在有害影响<sup>[53]</sup>。

血管内皮生长因子生成也主要受 HIF-1 调控,肾小管血管内皮生长因子表达增加可能会促进纤维化和囊肿形成,加重肾损伤<sup>[54]</sup>。

此外,HIF-2 作为肺动脉高压的关键调节因子,长时间 HIF 激活诱发肺动脉内皮细胞增殖失调导致血管闭塞,参与肺血管重构的过程。HIF-2 $\alpha$  抑制剂已经在肺动脉高压患者肺组织显示出抑制肺血管及右心室重构的作用<sup>[55]</sup>。

综上所述,缺氧诱导因子通过调节包括基因转录、能量代谢、细胞凋亡在内多种途径,介导对炎症、氧化应激、脂质代谢、贫血、血流动力学障碍等 CRS 的发病机制的影响。毫无疑问,HIF 是连接心肾疾病的桥梁,在各种 CRS 所致的缺血缺氧损伤中,HIF 具有其独特的优势,是 CRS 一个值得期

待的治疗方向。HIF 稳定剂上调 HIF-1 和 HIF-2, 虽然存在一定负性作用, 结合现有研究, 仍可认为其具有潜在的心肾保护功能, 罗沙司他及恩那司他的问世也为其临床应用提供了可能性。

**利益冲突** 所有作者均声明没有利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Savira F, Magaye R, Liew D, et al. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177 (13) : 2906-2922. DOI: 10.1111/bph.15065.
- [2] 姜晨煜, 何也, 傅强. 心肾综合征的治疗现状及展望[J]. 广东医学, 2018, 39 (14) : 2091-2095. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.001.  
Jiang CY, He Y, Fu Q. Management of cardiorenal syndrome: current status and future perspectives[J]. Guangdong Med J, 2018, 39 (14) : 2091-2095. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.001.
- [3] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2019, 139 (16) : e840-e878. DOI: 10.1161/cir.0000000000000664.
- [4] Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. Eur Heart J, 2010, 31 (6) : 703-711. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp507.
- [5] Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9 (2) : 99-111. DOI: 10.1038/nrneph.2012.279.
- [6] Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3 (5) : 1526-1533. DOI: 10.2215/cjn.00950208.
- [7] Soeki T, Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis [J]. Int Heart J, 2016, 57 (2) : 134-139. DOI: 10.1536/ihj.15-346.
- [8] Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 430. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00430.
- [9] Bárdos JI, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: a complex network[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1755 (2) : 107-120. DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.05.001.
- [10] Masoud GN, Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5 (5) : 378-389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
- [11] Fitzpatrick SF. Immunometabolism and sepsis: a role for HIF? [J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 85. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00085.
- [12] Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors: similar but not identical[J]. Mol Cells, 2010, 29 (5) : 435-442. DOI: 10.1007/s10059-010-0067-2.
- [13] Köhler T, Reizis B, Johnson RS, et al. Influence of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  on dendritic cell differentiation and migration [J]. Eur J Immunol, 2012, 42 (5) : 1226-1236. DOI: 10.1002/eji.201142053.
- [14] Walmsley SR, Print C, Farahi N, et al. Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1 $\alpha$ -dependent NF- $\kappa$ B activity[J]. J Exp Med, 2005, 201 (1) : 105-115. DOI: 10.1084/jem.20040624.
- [15] Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation[J]. Cell, 2003, 112 (5) : 645-657. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00154-5.
- [16] Tanaka T. Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20 (6) : 835-844. DOI: 10.1007/s10157-016-1241-4.
- [17] Kapitsinou PP, Sano H, Michael M, et al. Endothelial HIF-2 mediates protection and recovery from ischemic kidney injury [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (6) : 2396-2409. DOI: 10.1172/jci69073.
- [18] Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling ariadne's thread[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (15) : 3711. DOI: 10.3390/ijms20153711.
- [19] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301 (6) : H2181-H2190. DOI: 10.1152/ajpheart.00554.2011.
- [20] Tormos KV, Chandel NS. Inter-connection between mitochondria and HIFs[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14 (4) : 795-804. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01031.x.
- [21] Li HS, Zhou YN, Li L, et al. HIF-1 $\alpha$  protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria[J]. Redox Biol, 2019, 25: 101109. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101109.
- [22] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia[J]. Cell Metab, 2006, 3 (3) : 177-185. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
- [23] Acun A, Zorlutuna P. Engineered myocardium model to study the roles of HIF-1 $\alpha$  and HIF1A-AS1 in paracrine-only signaling under pathological level oxidative stress[J]. Acta Biomater, 2017, 58: 323-336. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.06.023.
- [24] Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al. Protective role of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  against ischemic damage and oxidative stress in the kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18 (4) : 1218-1226. DOI: 10.1681/asn.2006060639.
- [25] Afsar B, Turkmen K, Covic A, et al. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease[J]. Int J Nephrol, 2014, 2014: 767424. DOI: 10.1155/2014/767424.
- [26] Ravera M, Paoletti E. Hypertension, dyslipidemia and cardiovascular risk in chronic renal disease[J]. Italian Heart J Suppl, 2004, 5 (6) : 436-444.
- [27] Marsch E, Demandt JA, Theelen TL, et al. Deficiency of the oxygen sensor prolyl hydroxylase 1 attenuates hypercholesterolaemia, atherosclerosis, and hyperglycaemia[J]. Eur Heart J, 2016, 37 (39) : 2993-2997. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw156.
- [28] Rahtu-Korpela L, Määttä J, Dimova EY, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 inhibition protects against development of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36 (4) : 608-617. DOI: 10.1161/atvbaha.115.307136.
- [29] Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, et al. Roxadustat for the treatment of Anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled

- study (ALPS)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1629-1639. DOI: 10.1093/ndt/gfab057.
- [30] von Haehling S, Anker SD. Cardio-renal *Anemia* syndrome[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 171:266-273. DOI: 10.1159/000327342.
- [31] Farsijani NM, Liu Q, Kobayashi H, et al. Renal epithelium regulates erythropoiesis via HIF-dependent suppression of erythropoietin[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1425-1437. DOI: 10.1172/jci74997.
- [32] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for *Anemia* in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010. DOI: 10.1056/nejmoa1813599.
- [33] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for *Anemia* in patients undergoing long-term dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022. DOI: 10.1056/nejmoa1901713.
- [34] Palazzuoli A, Ruocco G. Heart-kidney interactions in cardiorenal syndrome type 1[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(5): 408-417. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.013.
- [35] Huang M, Nguyen P, Jia F, et al. Double knockdown of prolyl hydroxylase and factor-inhibiting hypoxia-inducible factor with non-viral minicircle gene therapy enhances stem cell mobilization and angiogenesis after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2011, 124(11 suppl): S46-S54. DOI: 10.1161/circulationaha.110.014019.
- [36] Vogler M, Zieseniss A, Hesse AR, et al. Pre- and post-conditional inhibition of prolyl-4-hydroxylase domain enzymes protects the heart from an ischemic insult[J]. *Pflügers Arch-Eur J Physiol*, 2015, 467(10): 2141-2149. DOI: 10.1007/s00424-014-1667-z.
- [37] Holscher M, Silter M, Krull S, et al. Cardiomyocyte-specific prolyl-4-hydroxylase domain 2 knock out protects from acute myocardial ischemic injury[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11185-11194. DOI: 10.1074/jbc.m110.186809.
- [38] Eckle T, Köhler D, Lehmann R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection; a new paradigm for ischemic preconditioning[J]. *Circulation*, 2008, 118(2): 166-175. DOI: 10.1161/circulationaha.107.758516.
- [39] Tanaka T, Kojima I, Ohse T, et al. Hypoxia-inducible factor modulates tubular cell survival in cisplatin nephrotoxicity[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2005, 289(5): F1123-F1133. DOI: 10.1152/ajprenal.00081.2005.
- [40] Wang WW, Li ZZ, Wang W, et al. Enhanced renoprotective effect of HIF-1 $\alpha$  modified human adipose-derived stem cells on cisplatin-induced acute kidney injury in vivo[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 1-9. DOI: 10.1038/srep10851.
- [41] Bi LY, Zhao DA, Yang DS, et al. Effects of autologous SCF- and G-CSF-mobilized bone marrow stem cells on hypoxia-inducible factor-1 in rats with ischemia-reperfusion renal injury[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 4102-4112. DOI: 10.4238/2015.april.27.25.
- [42] Zhang SH, Zhao L, Wang JH, et al. HIF-2 $\alpha$  and Oct4 have synergistic effects on survival and myocardial repair of very small embryonic-like mesenchymal stem cells in infarcted hearts[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 8(1): e2548. DOI: 10.1038/cddis.2016.480.
- [43] Kido M, Du LL, Sullivan CC, et al. Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(11): 2116-2124. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.045.
- [44] Bugger H, Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7): 165768. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165768.
- [45] Yang Y, Yu X, Zhang Y, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(7): 825-838. DOI: 10.1042/cs20171625.
- [46] 贾岚, 魏芳, 王立华, 等. 缺氧诱导因子在急性肾损伤中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(1): 64-68. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.01.014.
- Jia L, Wei F, Wang LH, et al. Hypoxia inducible factor and acute kidney injury[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2021, 30(1): 64-68. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.01.014.
- [47] Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(6): F1551-F1558. DOI: 10.1152/ajprenal.00281.2004.
- [48] Guan A, Gong H, Ye Y, et al. Regulation of p53 by jagged1 contributes to angiotensin II-induced impairment of myocardial angiogenesis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76529. DOI: 10.1371/journal.pone.0076529.
- [49] Zhou M, Hou J, Li Y, et al. The pro-angiogenic role of hypoxia-inducible factor stabilizer FG-4592 and its application in an in vivo tissue engineering chamber model[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6035. DOI: 10.1038/s41598-019-41924-5.
- [50] Chen YL, Gaber T. Hypoxia/HIF modulates immune responses[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 260. DOI: 10.3390/biomedicines9030260.
- [51] Kojima H, Gu H, Nomura S, et al. Abnormal B lymphocyte development and autoimmunity in hypoxia-inducible factor 1-deficient chimeric mice[J]. *PNAS*, 2002, 99(4): 2170-2174. DOI: 10.1073/pnas.052706699.
- [52] Meng XY, Grötsch B, Luo YB, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1-17. DOI: 10.1038/s41467-017-02683-x.
- [53] Aarup A, Pedersen TX, 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. DOI: 10.1161/atvbaha.116.307830.
- [54] Liu E, Morimoto M, Kitajima S, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7): 2094-2104. DOI: 10.1681/asn.2006010075.
- [55] Dai Z, Zhu MM, Peng Y, et al. Therapeutic targeting of vascular remodeling and right heart failure in pulmonary arterial hypertension with a HIF-2 $\alpha$  inhibitor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(11): 1423-1434. DOI: 10.1164/rccm.201710-2079OC.

(收稿日期: 2021-06-02)