

• 综述 •



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

缺氧诱导因子 1 α 与肾间质纤维化关系的研究进展

周文京 冯悦荣 杨倩 李俊

昆明医科大学第一附属医院肾内科, 昆明 650000

通信作者: 李俊, Email: 2780457815@qq.com

【摘要】 肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是各种慢性进展性肾脏病发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要病理基础及最终共同途径。缺氧被认为是肾间质纤维化过程中一个重要的微环境因素,而缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是调节氧代谢的关键因子。HIF-1 α 可以通过诱导细胞周期阻滞、上皮-间充质转化及与经典促纤维化信号通路串扰,从而调节纤维化过程。本文主要对 HIF-1 α 与 RIF 间的关系及其作用机制进行综述,有助于进一步探讨靶向 HIF-1 α 治疗 RIF 的可行性。

【关键词】 肾间质纤维化; 缺氧诱导因子 1; 低氧; 慢性肾脏病

基金项目: 云南省高层次人才“名医”专项(RLMY20200022); 昆明医科大学研究生创新基金(2021S043)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.05.013

Research advances on the relationship between hypoxia-inducible factor-1 α and renal interstitial fibrosis

Zhou Wen-jing, Feng Yue-rong, Yang Qian, Li Jun

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

Corresponding author: Li Jun, Email: 2780457815@qq.com

【Abstract】 Renal interstitial fibrosis (RIF) is the primary pathological basis and the ultimate common pathway for the progression of various chronic progressive kidney diseases into end-stage renal disease (ESRD). Hypoxia is regarded as a major microenvironmental factor in the development of renal interstitial fibrosis. And hypoxia-inducible factor (HIF) is a key regulator of oxygen metabolism. HIF-1 α regulates fibrotic process through inducing cell cycle arrest, epithelial-mesenchymal transition and crosstalking with classical pro-fibrotic signaling pathways. This review summarized the relationship between HIF-1 α and RIF and focused upon its mechanism of action to explore the therapeutic feasibility of targeting HIF-1 α for RIF.

【Key words】 Renal interstitial fibrosis; Hypoxia-inducible factor 1; Hypoxia; Chronic kidney disease

Fund program: Special Project of Yunnan Provincial High-level Talent “Famous Doctor” (RLMY20200022); Innovation Fund for Graduate Students of Kunming Medical University (2021S043)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.05.013

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是一个全球性的公共卫生问题,它影响了世界上将近 7 亿人口,而中国 CKD 患者已达 1.32 亿^[1],且随着人口老龄化及糖尿病、高血压等疾病发病率升高,CKD 患病率还将不断攀升。一旦 CKD 进入终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),则必须采用肾脏替代治疗维持生命,这给患者、社会都带来

了巨大的经济负担。肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)即是 CKD 进展为 ESRD 的主要病理基础及最终共同途径,其特征是肌成纤维细胞激活和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,如胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白等在基底膜、系膜区、小管间质等处的沉积^[2]。然而, RIF 的发病机制尚未明确,且其病理改变不可逆转,目前尚

无有效的治疗手段,因此对 RIF 的发生发展机制进行深入研究,从而寻求 CKD 的治疗方法显得尤为迫切和重要。

缺氧被认为是 RIF 过程中一个重要的微环境因素^[3],而缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是调节机体氧代谢的关键因子,其活性与 CKD 的发生发展密切相关,并可以通过增加 ECM 积聚促进纤维化^[4]。本文旨在探讨 HIF-1 α 对 RIF 的影响及其机制,以期对 RIF 的防治提供依据。

一、缺氧与 RIF

氧的消耗与供应平衡对所有器官来说都是必不可少的,肾脏作为一个血供丰富、代谢活跃的器官,极度需氧来为各种代谢过程提供能量,所以肾脏缺氧易受损害。自 20 年前 Fine 等^[5]首先提出慢性缺氧假说以来,大量的研究认为缺氧是 CKD 的共同特征,缺氧驱动信号级联反应导致肾损伤及功能障碍。肾脏慢性缺氧由多种因素引起,包括肾小管周围毛细血管丧失、氧消耗增加、血管重塑、贫血相关的氧输送障碍、ECM 积聚所致的氧扩散障碍、线粒体异常等^[6]。缺氧环境可促进 HIF 的表达,从而调控下游靶基因转录活性,包括血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等,这些基因上调的结果是通过促进血管生成、细胞增殖和迁移、调节糖酵解等来介导细胞适应低氧环境^[7-9]。因此,在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中,HIF 活化为保护因素^[10],生成的组织虽然不能完全修复原有的结构,但是大部分的功能已经得到了恢复。但在某些慢性损伤、慢性缺氧及病理修复中,缺氧通路可能推动纤维化进程,产生大量的瘢痕组织,使原有结构受损,供血不足,最后不可逆地造成脏器功能紊乱,严重时甚至出现肾功能衰竭。

二、HIF

HIF 是一种由 HIF- α 和 HIF- β 构成的异二聚体螺旋-环螺旋式转录调节因子,由于 HIF- α 有三种亚型(HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α),HIF 又可分为 3 种亚型(HIF-1、HIF-2、HIF-3)^[11]。HIF- α 的表达水平受到氧依赖性蛋白酶体的降解调控,在常氧环境下,HIF- α 被特异的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟化,从而使 HIF- α 与希佩尔-林道(von hippel-lindau, VHL)蛋白泛素连接酶复合物结合,导致其泛素化,进而被蛋白酶体迅速降解。在低氧环境下,PHD 的活性被抑制,使 HIF- α 的羟化被抑制,从而稳定了 HIF- α 的活性。这样,稳定的 HIF- α 和 HIF- β 发生结合,然后二聚体移位到细胞核,反式激活目标基因^[11]。除了缺氧稳定 HIF- α 外,一氧化氮^[12]、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[13]、血管紧张素 II^[14] 等,已被证明可诱导 HIF- α 稳定。因此,HIF-1 α 即使在没有缺氧的情况下也可能出现稳定状态,则有可能对肾脏疾病发挥作用。

HIF-1 α 与 HIF-2 α 具有 48% 的序列同源性,且具有类似结构,但其表达模式存在差异,可调控不同的靶基因。HIF-1 α 主要表达于肾小管细胞,包括近端小管、远端小管和集合管^[11]。在肾脏疾病中,其功能包括调节炎症、纤维化、

细胞凋亡和糖酵解等^[4]。然而 HIF-2 α 的表达受限,仅在特定的细胞类型如间质细胞、内皮细胞中表达^[11],其在调节 EPO 产生及改善贫血中起主导作用^[8]。重度缺氧对 HIF-1 α 的诱导作用更强,且其活性在缺氧前 24 h 内达到峰值,而 HIF-2 α 由较温和的缺氧诱导,且其活性持续时间更长^[11]。HIF 的多亚型决定了其功能的复杂性,本文主要探讨 HIF-1 α 与 RIF 的关系及作用机制。

三、HIF-1 α 与 RIF

杨树云等^[15]前期研究了 CKD 患者血清中 HIF-1 α 的表达情况,发现 CKD 患者血清 HIF-1 α 水平升高,并与肾功能损害程度相关。此外,在狼疮肾炎^[16]、糖尿病肾脏疾病^[17] 等肾活检标本中均发现 HIF-1 α 水平升高,提示 HIF-1 α 信号通路与肾脏疾病的发生发展有密切关系。在 AKI 中 HIF-1 α 具有保护作用,Ito 等^[10] 采用缺血再灌注模型,发现在体内及体外 PHD 抑制剂通过稳定 HIF-1 α ,从而上调糖原合成来保护肾脏。然而目前就 HIF-1 α 对 CKD 及 RIF 的影响尚无定论。在糖尿病肾脏疾病模型中,使用缺氧模拟物氯化钴激活 HIF-1 α 及 HIF-2 α 可减少蛋白尿及肾小管损伤,这些改善作用可能与氧化应激减少有关^[18]。但这些通过药物激活 HIF-1 α 的方式同时也激活了 HIF-2 α ,尚不能明确 HIF-1 α 的作用。进而 Bohuslavova 等^[19] 在链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠中采用基因敲除方法,结果显示与野生型小鼠相比,HIF-1 α 缺陷型小鼠足细胞损伤标志物及足细胞丢失显著增加,提示 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中整体缺乏 HIF-1 α 加速肾损伤。但是该研究还发现糖尿病 HIF-1 α 缺陷型和野生型小鼠体内的胶原蛋白和纤维化标志物表达均增加,表明糖尿病肾脏疾病的纤维化不受 HIF-1 α 整体减少的影响,至少在糖尿病的早期阶段是如此。Tateishi 等^[20] 采用单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UO)模型,对髓系 HIF-1 α 基因特异性敲除,发现特异性敲除髓系 HIF-1 α 后肾间质胶原沉积明显增加,提示髓系 HIF-1 α 可延缓小鼠梗阻性肾纤维化的进展。相反,也有大量研究证明 HIF-1 α 有促纤维化作用。Pritchett 等^[21] 表明,条件敲除小鼠集合管和远端小管的 VHL 蛋白使 HIFs 积聚会导致严重的肾脏纤维化,值得注意的是,这些小鼠的病理改变可以通过 HIF-1 α 基因敲除来挽救。在大鼠足细胞损伤模型中,HIF-1 α 被报道促进 ECM 沉积及肾小球硬化^[22]。通过抑制 PHD2 来稳定 HIF- α 的表达会促进肾纤维化也被 Wang 等^[23] 所报道,他们在内皮细胞中敲除 PHD2 基因,发现 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达上调,血肌酐水平升高,肾功能显著下降,同时内皮细胞 Notch3 和 TGF- β 的表达增加,进而诱发肾小球小动脉重塑及 RIF。另一项研究使用小鼠 UO 模型发现 HIF-1 α 全基因阻断后第 3 天,纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)、CTGF、赖氨酰氧化酶样 2(lysyl oxidase like 2, LOXL2)等促纤维化分子的表达均显著减少,且有减弱 I 型胶原沉积的趋势,但此后 7 d、14 d 没有影响,说明 HIF-1 α 依赖的促纤维化机制参与了肾纤维化的早期发展,但其作

用随肾脏纤维化的进程逐渐减弱^[24]。这些研究表明 HIF-1 α 信号通路的复杂性, HIF-1 α 在疾病进展中可能发挥不同作用, 这可能与 HIF-1 α 激活的时间、激活方式、细胞类型、局部和整体 HIF-1 α 的稳定性相关。本文重点总结了以下几种可能的 HIF-1 α 诱导纤维化的作用机制。

四、HIF-1 α 参与 RIF 的可能机制

1. HIF-1 α 与细胞周期阻滞 近 5 年来, 肾纤维化的重要发展之一就是细胞衰老及周期阻滞和肾纤维化关系的认识提高, 这一进展得益于细胞特异性基因消融技术的广泛使用和细胞衰老在各领域的广泛研究。细胞周期有两个重要的检查点, 分别是 G2/M 期(有丝分裂诱导的过渡点)和 G1/S 期(DNA 合成起始点), 近端肾小管细胞是对损伤最敏感的细胞, 当近端肾小管细胞受到严重或持续的损伤, 会使之停滞在细胞周期的 G2/M 期^[25]。Liu 等^[26] 在体内和体外实验中证实, HIF-1 α 通过上调 p53 促进 UO 小鼠的 G2/M 期阻滞, 这些 G2/M 期阻滞的细胞可以产生促纤维化的细胞因子, 包括 TGF- β 、CTGF、 α 平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原、IV 型胶原和纤维连接蛋白, 从而促进肾纤维化。P53 是细胞周期停滞的关键调节因子, 其可调控细胞周期蛋白、细胞周期依赖性激酶等。另一项研究采用马兜铃酸肾病模型, 也证实 HIF-1 α 通过 P21 介导近端肾小管细胞 G2/M 期阻滞, 从而导致了纤维化, 这意味着 HIF-1 α 可能成为预防急性坏死性肾病肾纤维化的潜在治疗靶点^[27]。此外, Zhu 等^[28] 研究显示 HIF-1 α 与 Numb 相互作用, 加速近端肾小管细胞的 G2/M 期阻滞和衰老, 从而加重肾小管间质纤维化。Numb 是一个基因高度保守, 组织分布广泛, 参与细胞多种重要生物过程的蛋白, 主要表达于近端肾小管, Numb 过度表达会诱发 G2/M 期阻滞^[28]。综上, HIF-1 α 在 G2/M 期阻滞及细胞衰老中起一定作用, 然而其上下游机制仍有待于深入探讨, 有望成为 RIF 治疗的新方向。

2. HIF-1 α 与上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) EMT 是 RIF 的一个重要机制, EMT 是指上皮细胞脱分化, 失去细胞极性和上皮表面标记物, 转变为能分泌 ECM 沉积在受损肾脏中的成纤维细胞。EMT 过程中, I 型胶原、IV 型胶原以及 α -SMA 的表达均增强, 然而, 上皮性标记物 E-钙黏素减少^[29], 从而使 ECM 沉积, 最终促进肾纤维化。在肿瘤方面, HIF-1 α 参与调节肿瘤 EMT, 并在癌细胞的迁移与侵袭中发挥重要作用, 如乳腺癌等^[30]。在肾脏方面, Higgins 等^[31] 采用 HIF-1 α 基因敲除模型, 从细胞水平分析 HIF-1 α 对小鼠肾小管上皮细胞去分化的调控作用, 发现 HIF-1 α 的激活通过促进上皮细胞向间充质表型的转化来促进纤维化, 这一作用可能由 LOXL2 的表达上调介导。LOXL2 是赖氨酸氧化酶家族的一个成员, 其促进细胞外基质中胶原蛋白及弹性蛋白共价交联, 并已被证明可以诱导 EMT^[31]。另一方面, HIF-1 α 还可以直接与 Twist 的缺氧反应元件结合并调节 Twist 转录激活和表达, 从而促进 EMT 过程^[32]。Twist 是胚胎发育过程中细胞迁移和组织

重组的关键调节因子, 也是在肿瘤进展和转移过程中诱导 EMT 的重要转录因子^[32]。另一项研究表明, 在低氧条件下, HIF-1 α 和 Twist1 协同促进 Bmi1 的转录激活, 上调的 Bmi1 通过调控磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白质激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路稳定下游 EMT 调控因子 Snail, 从而导致肾脏纤维化, Bmi1 是多梳家族转录抑制因子的成员^[33]。HIF-1 α 也参与了足细胞的 EMT, Nakuluri 等^[34] 研究发现 HIF-1 α 通过靶向锌指 E 盒结合蛋白 2 诱导足细胞 EMT 及足细胞消失融合。腹膜纤维化会造成腹膜透析技术的失败和腹膜透析患者的高病死率, 有研究显示在高糖诱导的人腹膜间皮细胞中, HIF-1 α 表达上调, 且纤维连接蛋白、 α -SMA 蛋白水平显著升高, 而转染 HIF-1 α siRNA 后, 可逆转这种趋势。信号转导与转录激活子 3/HIF-1 α 信号通路的激活介导了高糖诱导的间皮细胞 EMT 和腹膜纤维化^[35]。综上, HIF-1 α 通过调节 EMT 相关的转录因子, 如 LOXL2、Twist 和 Bmi1, 从而介导肾脏纤维化。阻止这种有害的表型转化, 可能会改善肾纤维化, 然而目前研究主要局限于体外实验, 应进一步完善体内实验等探讨 HIF-1 α 调节肾脏 EMT 的具体机制。

3. HIF-1 α 与 TGF- β /Smad 信号通路之间的串扰 除了在细胞周期阻滞及 EMT 中发挥作用, HIF-1 α 还与多种促纤维化信号通路相互串扰, 包括 TGF- β 、Notch 和 PI3K/Akt 通路, 从而进一步调节肾脏纤维化^[23,33,36]。其中 TGF- β 是目前公认的最强的致肾纤维化生长因子, 在多种 CKD 中大量表达和分泌^[37]。TGF- β 主要通过一条经典的信号通路——TGF- β /Smad 信号通路参与 RIF 过程, 活化的 TGF- β 与受体结合, 通过磷酸化 Smad2、Smad3 调控促纤维化基因的转录^[37]。Kushida 等^[36] 报道了 HIF-1 α 和 Smad3 在肾小管上皮细胞中共存, 并用 TGF- β 处理肾小管上皮细胞, 然后采用芯片测序等方法, 发现缺氧诱导的 HIF-1 α 与 Smad3 结合, 并协同上调 25 个基因的表达, 其中包括与纤维化相关的 I 型胶原 α 1、PAI-1 等, 提示 HIF-1 α 激活 TGF- β /Smad 通路。并行的研究利用大鼠足细胞损伤模型, 发现 HIF-1 α 表达增加且与 I 型胶原 α 2 启动子结合, 并且 HIF-1 α 可在该位点与 Smad3 形成转录复合体, 促进 I 型胶原转录及肾小球硬化, 同样证明 TGF- β /Smad3 可与 HIF-1 α 相互作用促进 ECM 沉积及肾小球硬化^[22]。HIF-1 α 对 TGF- β 的直接调控效应也已在内皮特异性 PHD2 基因敲除小鼠模型中得到证实: 当 PHD2 被耗尽时, HIF-1 α 的积聚将显著上调内皮细胞 TGF- β 的表达, 促进肾脏纤维化^[23]。另一方面, 早先研究表明在常氧和缺氧情况下, TGF- β 都可刺激增加 HIF-1 α 的表达^[13]。综上所述, HIF-1 α 可与 TGF- β /Smad 信号通路相互协同, 促进 I 型胶原表达从而促进肾纤维化, 这种作用可能在常氧、缺氧情况下都存在。HIF-1 α 与其他通路相互串扰, 可能会放大纤维化病理反应, 形成周而复始的恶性循环, 阻止这种循环可能是治疗 CKD 的有效途径。

五、以 HIF-1 α 为靶点的抗纤维化治疗

YC-1, 即 3-(5'-羟甲基-2'-咪唑基)-1-甲苯, 一种 HIF-1 α

抑制剂,研究发现其能抑制 UUO 模型小鼠肾纤维化,此外可以减轻 1 型糖尿病小鼠模型的肾小球肥大、ECM 沉积、氧化应激等^[38]。钠葡萄糖共转运体 2(sodium glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂是一种新型的降糖药物,最近的研究表明 SGLT2 抑制剂可能通过靶向抑制 HIF-1 α 在糖尿病肾脏疾病中起肾脏保护作用,其机制主要是通过抑制线粒体耗氧量、减轻氧化应激来抑制 HIF-1 α 的积聚^[39]。中药靶向 HIF-1 α 减轻肾纤维化的研究也较丰富,三七总皂苷可通过抑制 HIF-1 α 减轻 UUO 大鼠 RIF^[40]。六味地黄汤可降低 HIF-1 α 、Twist 的表达,上调上皮细胞表型 E-钙黏素表达,通过抑制 EMT 从而延缓肾纤维化^[41]。水蛭素,一种天然的凝血酶抑制剂,在传统中药中被用于改善血液循环,经常被用于治疗糖尿病肾脏疾病,研究发现水蛭素通过抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路,以减少糖尿病肾脏疾病肾小管上皮细胞中细胞外基质标志物的表达^[42]。因此, HIF-1 α 在 RIF 的发病机制中起着至关重要的作用,而 HIF-1 α 作为其治疗的靶标将为临床防治 RIF 提供新的途径。

六、小结

随着人口老龄化,CKD 的患病率日趋增加,而 RIF 是 CKD 进展中的共同通路,RIF 的治疗仍面临极大的困难和挑战。缺氧及 HIF-1 α 在 RIF 发生、发展过程中起着不可或缺的作用。国内外相关研究发现,HIF-1 α 可能通过调节细胞周期阻滞及细胞衰老、促进上皮-间充质转化、与经典的促纤维化信号通路相互串扰等机制在 RIF 过程中发挥作用。然而这种作用是促纤维化还是抑纤维化尚存在一定争议,这可能与 HIF-1 α 激活方式、激活的时间、细胞类型、局部和整体 HIF-1 α 的稳定性、实验模型、实验方法等有关。因此,在未来研究中仍有很多挑战性问题需要解决,首先应研究如何特异性激活或抑制 HIF-1 α ,探索不同细胞类型中 HIF-1 α 的作用,并对 HIF-1 α 激活的时间、程度和持续时间进行系统性的调整及优化,从而探索靶向 HIF-1 α 治疗 RIF 的可行性;其次,应探索可测量的生物标记物来预测肾脏对缺氧的反应结果;最后,PHD 抑制剂在肾性贫血中取得了较好疗效,但其对 CKD 的进展是否有长期影响,哪些患者应避免使用这些药物,这些问题值得我们进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [2] Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 309-326. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
- [3] Li L, Kang HM, Zhang Q, et al. FoxO3 activation in hypoxic tubules prevents chronic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2374-2389. DOI: 10.1172/JCI122256.
- [4] Shu SQ, Wang Y, Zheng ML, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 207. DOI: 10.3390/cells8030207.
- [5] Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis[J]. *Kidney Int Suppl*, 1998, 65: S74-S78.
- [6] Faivre A, Scholz CC, de Seigneux S. Hypoxia in chronic kidney disease: towards a paradigm shift?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(10): 1782-1790. DOI: 10.1093/ndt/gfaa091.
- [7] Dou YQ, Kong P, Li CL, et al. Smooth muscle SIRT1 reprograms endothelial cells to suppress angiogenesis after ischemia[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1197-1212. DOI: 10.7150/thno.39320.
- [8] Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 389. DOI: 10.3390/ijms19020389.
- [9] Valle-Tenney R, Rebolledo DL, Lipson KE, et al. Role of hypoxia in skeletal muscle fibrosis: Synergism between hypoxia and TGF- β signaling upregulates CCN₂/CTGF expression specifically in muscle fibers[J]. *Matrix Biol*, 2020, 87: 48-65. DOI: 10.1016/j.matbio.2019.09.003.
- [10] Ito M, Tanaka T, Ishii T, et al. Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(4): 687-701. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.020.
- [11] Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 641-659. DOI: 10.1038/s41581-019-0182-z.
- [12] Yang YQ, Huang K, Wang MQ, et al. Ubiquitination flow repressors: enhancing wound healing of infectious diabetic ulcers through stabilization of polyubiquitinated hypoxia-inducible factor-1 α by theranostic nitric oxide nanogenerators[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2103593. DOI: 10.1002/adma.202103593.
- [13] Basu RK, Hubchak S, Hayashida T, et al. Interdependence of HIF-1 α and TGF- β /Smad3 signaling in normoxic and hypoxic renal epithelial cell collagen expression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(4): F898-F905. DOI: 10.1152/ajprenal.00335.2010.
- [14] Huang H, Fan YQ, Gao Z, et al. HIF-1 α contributes to Ang II-induced inflammatory cytokine production in podocytes[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 59. DOI: 10.1186/s40360-019-0340-8.
- [15] 杨树云, 吉敏, 赵文喜, 等. 慢性肾脏病患者血清HIF-1 α 的表达及临床意义[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(1): 64-67. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210136.
- [15] Yang SY, Ji M, Zhao WX, et al. Expression and significance of serum HIF-1 α in patients with chronic kidney disease[J]. *J Kunming Med Univ*, 2021, 42(1): 64-67. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210136.
- [16] Deng W, Ren YL, Feng XB, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha promotes mesangial cell proliferation in lupus nephritis[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(6): 507-515. DOI: 10.1159/000369564.
- [17] Wang J, Ye S. Up-regulation of hypoxia inducible Factor-1 α in patients with diabetic nephropathy[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(6): 750-753. DOI: 10.4103/njcp.njcp_495_18.
- [18] Nordquist L, Friederich-Persson M, Fasching A, et al. Activation of hypoxia-inducible factors prevents diabetic nephropathy[J]. *J Am*

- Soc Nephrol, 2015, 26(2): 328-338. DOI: 10.1681/ASN.2013090990.
- [19] Bohuslavova R, Cerychova R, Nepomucka K, et al. Renal injury is accelerated by global hypoxia-inducible factor 1 alpha deficiency in a mouse model of STZ-induced diabetes[J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 48. DOI: 10.1186/s12902-017-0200-8.
- [20] Tateishi Y, Osada-Oka M, Tanaka M, et al. Myeloid HIF-1 attenuates the progression of renal fibrosis in murine obstructive nephropathy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(2): 181-189. DOI: 10.1016/j.jphs.2014.12.011.
- [21] Pritchett TL, Bader HL, Henderson J, et al. Conditional inactivation of the mouse von Hippel-Lindau tumor suppressor gene results in wide-spread hyperplastic, inflammatory and fibrotic lesions in the kidney[J]. *Oncogene*, 2015, 34(20): 2631-2639. DOI: 10.1038/onc.2014.197.
- [22] Baumann B, Hayashida T, Liang XY, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes glomerulosclerosis and regulates COL1A2 expression through interactions with Smad3[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(4): 797-808. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.026.
- [23] Wang S, Zeng H, Chen ST, et al. Ablation of endothelial prolyl hydroxylase domain protein-2 promotes renal vascular remodelling and fibrosis in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1967-1978. DOI: 10.1111/jcmm.13117.
- [24] Kabei K, Tateishi Y, Nozaki M, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in the development of renal fibrosis in mouse obstructed kidney: special references to HIF-1 dependent gene expression of profibrogenic molecules[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(1): 31-38. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.12.004.
- [25] Canaud G, Brooks CR, Kishi S, et al. Cyclin G1 and TASC regulate kidney epithelial cell G₂-M arrest and fibrotic maladaptive repair[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(476): eaav4754. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav4754.
- [26] Liu LM, Zhang P, Bai M, et al. p53 upregulated by HIF-1 α promotes hypoxia-induced G₂/M arrest and renal fibrosis in vitro and in vivo[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(5): 371-382. DOI: 10.1093/jmcb/mjy042.
- [27] Zhao H, Jiang N, Han YC, et al. Aristolochic acid induces renal fibrosis by arresting proximal tubular cells in G₂/M phase mediated by HIF-1 α [J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 12599-12614. DOI: 10.1096/fj.202000949R.
- [28] Zhu FX, Li H, Long TT, et al. Tubular Numb promotes renal interstitial fibrosis via modulating HIF-1 α protein stability[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2021, 1867(5): 166081. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166081.
- [29] Liu MN, Liu LM, Bai M, et al. Hypoxia-induced activation of Twist/miR-214/E-cadherin axis promotes renal tubular epithelial cell mesenchymal transition and renal fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2324-2330. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.130.
- [30] Hegde M, Daimary UD, Kumar A, et al. STAT3/HIF1A and EMT specific transcription factors regulated genes: novel predictors of breast cancer metastasis[J]. *Gene*, 2022, 818: 146245. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146245.
- [31] Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3810-3820. DOI: 10.1172/JCI30487.
- [32] Ning XX, Zhang K, Wu QF, et al. Emerging role of Twist1 in fibrotic diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1383-1391. DOI: 10.1111/jcmm.13465.
- [33] Du R, Xia L, Ning XX, et al. Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(17): 2650-2659. DOI: 10.1091/mbc.E14-01-0044.
- [34] Nakuluri K, Mukhi D, Nishad R, et al. Hypoxia induces ZEB2 in podocytes: implications in the pathogenesis of proteinuria[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6503-6518. DOI: 10.1002/jcp.27387.
- [35] Yang XX, Bao MC, Fang Y, et al. STAT3/HIF-1 α signaling activation mediates peritoneal fibrosis induced by high glucose[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 283. DOI: 10.1186/s12967-021-02946-8.
- [36] Kushida N, Nomura S, Mimura I, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α activates the transforming growth factor- β /SMAD3 pathway in kidney tubular epithelial cells[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44(4): 276-285. DOI: 10.1159/000449323.
- [37] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [38] Nayak BK, Shanmugasundaram K, Friedrichs WE, et al. HIF-1 mediates renal fibrosis in OVE26 type 1 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1387-1397. DOI: 10.2337/db15-0519.
- [39] Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14754. DOI: 10.1038/s41598-019-51343-1.
- [40] 李莹屏, 薛嵘, 黄军悦, 等. 三七总皂苷通过抑制低氧诱导因子减轻单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的作用[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2018, 44(3): 56-60. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.03.010.
- Li YP, Xue R, Huang JY, et al. Research in PNS relief of renal interstitial fibrosis in UUO rats by inhibiting HIF-1 α [J]. *J Lanzhou Univ Med Sci*, 2018, 44(3): 56-60. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2018.03.010.
- [41] 董翔, 胡爽, 王茜, 等. 六味地黄汤对5/6肾切除大鼠肾脏缺氧诱导因子-1 α 及Twist和E-cadherin表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(11): 927-934. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.11.007.
- Dong X, Hu S, Wang X, et al. Effects of Liuwei Dihuang Decoction on the expression of HIF-1 α , Twist and E-cadherin in renal tissue of 5/6 nephrectomized rats[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 43(11): 927-934. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2020.11.007.
- [42] Pang XX, Zhang YG, Shi XJ, et al. Hirudin reduces the expression of markers of the extracellular matrix in renal tubular epithelial cells in a rat model of diabetic kidney disease through the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921894. DOI: 10.12659/MSM.921894.