

HIFs 与肾脏疾病的关系及对肺动脉高压的影响

程小飞 罗朋立 通讯作者

青海大学附属医院肾病科, 青海西宁, 810000;

摘要: 慢性肾脏病 (CKD) 是全球公共卫生的重大挑战, 随着患病率不断上升, 给全球医疗保健系统带来了巨大财务负担。CKD 患者随着疾病进展出现各种并发症, 而心血管疾病是引起 CKD 患者发病和死亡的最常见原因。肺动脉高压 (PH) 在终末期肾病 (ESRD) 患者中的患病率为 27%-58%。缺氧诱导因子 (HIFs) 是生物体对缺氧反应调控机制中的关键调控因子, 广泛参与缺氧诱导的适应性反应, 它在机体组织及不同脏器中分布, 并参与多种疾病的发生发展。现就 HIFs 与肾脏疾病之间的关系以及 HIFs 对肺动脉高压的影响作一综述。

关键词: 慢性肾病; 缺氧诱导因子; 肺动脉高压; 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.029

引言

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原因引起的肾脏结构和功能异常至少持续 3 个月, 包括肾小球滤过率正常和异常的病理损伤、血液或尿液成分异常及影像学检查异常, 或不明原因肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降 ($<60\text{ml} \cdot \text{m}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$) 超过 3 个月^[1]。CKD 构成了重大的全球公共卫生挑战, 成为 21 世纪引起死亡及痛苦的最突出原因之一^[2]。据全球疾病负担研究显示, 2017 年全球 CKD 患病率为 9.1%。我国横断面流行病学调查研究显示, 18 岁以上人群 CKD 患病率为 10.8%, 我国 CKD 患者有 1.32 亿^[3]。并且随着病情的发展, 肾功能逐渐消失, 最终进展至终末期肾病 (ESRD) 进入肾脏替代治疗阶段。CKD 患者随着疾病进展可出现肾性贫血、矿物质骨代谢紊乱、心血管事件 (CVD) 等多种并发症。其中, PH 在 CKD 或肾衰竭患者中很常见。非透析 CKD 患者占 21%, ESRD 患者占 50%-60%, 且它和不良结局相关, 使 CVD 发生率及患者的死亡率大幅增加。HIFs 在肾脏多种细胞中表达, 参与多种急、慢性肾脏病的发展。但 HIFs 对 CKD 患者肺动脉高压作用尚不清楚, 故本文旨在介绍 HIFs 与肾脏疾病之间的关系以及 HIFs 对肺动脉高压的影响, 进而发现 HIFs 的更多作用及对 CKD 患者心血管并发症治疗方面提供新思路。

1 CKD 肺动脉压力特点及对心血管系统的影响

在 CKD 患者中通过超声心动图估计肺动脉收缩压 (PASP) 发现, 无论透析或非透析 CKD 人群 PASP 均出现不同程度升高, 且它和 CKD 所有阶段 (包括肾移植受者)

的死亡风险高相关^[4]。CKD 中 PH 患者随着病情进展, 右心室压力负荷增加, 出现右心室肥厚、扩张, 右心室充盈压升高, 最终出现右心衰竭 (RHF)。同时, 由于右心室压力负荷增加, 通过心室间相互作用对左心室收缩和舒张功能也造成了一定影响, 从而加速 CKD 疾病进展, 使死亡率增加。

1.1 非透析依赖性 CKD 患者 PH 的患病率及相关因素

CKD 患者 PH 的患病率主要基于超声心动图的测量, 目前最好的数据是来自慢性肾功能不全队列 (CRIC) 研究, 其中包括 2959 例平均肾小球滤过率 (eGFR) 为 $40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的非透析依赖性 CKD 患者。通过超声心动图测量确定 PH 值, 包括大于或等于 35mmHg 的肺动脉收缩压 (PASP) 和/或大于 $2.5\text{m}/\text{s}$ 的三尖瓣反流速度 (TRV)。21% 的患者发生 PH, 其中年龄较大、贫血、左心室射血分数 (LVEF) 较低和左心室肥厚 (LVH) 等和 PH 独立相关^[5]。此外, 在一项来自欧洲共计 468 名 CKD 2-4 期 (平均 eGFR, $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 参与者的汇总队列研究中, 结果与上相一致, 23% 的患者发生 PH, 并且发现患病率随着 eGFR 降低而增加^[6]。PASP 的升高和年龄较大、糖尿病、贫血、左心房容积较高和心血管疾病 (CVD) 病史相关。

1.2 终末期肾病 (ESRD) 透析患者 PH 的患病率及相关因素

Khemchandani 等人^[7]对需要行透析治疗的 ESRD 人群中筛选了 220 名维持性血液透析 (MHD) 患者进行了横断面调查研究, 其对 PH 定义为通过超声心动图估计 P

ASP>35mmHg, 结果显示 68.18% 的患者发生 PH。而 Schoenberg 等人^[8]通过对 41 项研究的荟萃分析发现, 行 HD 和腹膜透析 (PD) 的患者发生 PH 分别为 40% 及 19%。其中, 与透析患者 PH 患病率较高的相关因素, 包括透析龄的增加、维生素 D 受体激活剂的使用不足及左心房直径增加。

2 HIFs 的结构和生理功能

HIFs 是一种参与细胞对缺氧反应的转录因子家族, 是生物体对缺氧反应调控机制中的关键调控因子。1992 年, Semenza 等^[9]首次发现了这种转录因子, 该因子可调控多种缺氧反应基因的转录, 参与缺氧反应的信号转导过程。它是一种 DNA 结合蛋白, 包括两个亚基, 即缺氧调节的 α 亚基 (HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α) 和氧不敏感的 β 亚基。其中, 在组成 HIF-1 的两个亚基中, β 亚基稳定存在于细胞中, 而 α 亚基受氧浓度的调节, 因此 HIF-1 的调节主要在于 α 亚基。HIF-1 α 作为核心转录因子, 主要调节机体环境的氧稳态, 广泛参与缺氧诱导的适应性反应^[10]。HIF-1 α 和 HIF-2 α 的生化特性非常相似, 识别相同的 DNA 结合区, 但各自具有独特的生物学效应。为了介导生理或病理效应, HIFs 必须与靶基因中的缺氧反应元件 (HRE) 结合以调节其表达。作为转录激活因子, HIF 作用于靶基因的增强子序列, 调节缺氧诱导的多种基因的表达。这些基因主要包括葡萄糖代谢、细胞生长、氧转运和传递等^[11]。有大量研究表明, HIFs 与生物体的血管生成、红细胞生成、细胞代谢和自噬以及肿瘤的发生发展密切相关^[10]。在常氧条件下, HIF-1 α 奇数区多肽序列内的保守脯氨酸残基在有氧条件下被脯氨酸羟化酶 (PHDs) 羟化^[12]。羟化脯氨酸残基被肿瘤抑制蛋白 (pVHL) 识别, pVHL 是泛素连接酶复合物的组分, 它导致蛋白酶体识别和降解 HIF-1 α 。在缺氧条件下, 这种羟化过程被抑制, HIF-1 α 表达增加^[13]。目前发现有三种 PHD, 即 PHD1、PHD2、PHD3, 以上三种 PHD 对 HIF-1 和 HIF-2 均具有调节作用。但只有 PHD2 是 HIF-1 α 特异性诱导的, 而 PHD1 和 PHD3 更倾向于调节 HIF-2 α 。

3 HIFs 在肾脏中的表达及对肾脏疾病的影响

生理情况下, HIF-1 α 主要在肾小管上皮细胞表达, 包括近端小管、远端小管和集合管, HIF-2 α 在肾间质及肾小球内皮细胞中表达^[14]。它在不同肾脏疾病中的影

响不同, 具体如下。HIF-1 的激活在急性肾损伤 (AKI) 中具有保护作用。Li 等人^[15]通过研究 HIF-1 相关 tiRNA-Lys-CTT-003 (tiR-Lys) 在 AKI 小鼠模型中的作用发现, 缺血再灌注和使用罗沙司他后均通过诱导 HIF-1 α 进而促进肾小管上皮细胞中 tiR-Lys 的产生, 它是一种 tRNA 衍生的小非编码 RNA, 这种 tiRNA 可以通过抑制铁死亡来减轻顺铂诱导的 AKI。此外, HIF 也参与了糖尿病肾病 (DKD) 的发生。Liu 等人^[14]研究发现, 当发生糖尿病肾病 (DKD) 时机体内 HIF-1 α 表达增加。FIH-1 是 miR-122-5p 的直接靶点, 它通过 FIH-1/HIF-1 α 通路使 miR-122-5p 在 DKD 肾小管细胞中上调, 从而缓解 DKD 肾小管细胞死亡和肾损伤。此外, 有研究表明持续 HIF 激活的后果目前结论不一, 可能与原发病原因、激活的程度、方式和时间不同有关。例如有研究发现 HIF 可以诱导促纤维化因子, 从而促进次全肾切除术模型中的肾小管间质发生纤维化^[16]。也有研究表明, 通过使用 PHD 抑制剂使 HIF 水平升高可减轻 5/6 肾切除术中的肾小管间质损伤。这一现象可能与 PHD 抑制剂的全身给药不仅激活肾小管上皮中的 HIF, 还激活其他肾内和肾外细胞中的 HIF 有关^[17]。

4 HIF 对肺动脉高压的影响

PH 是一组由多种病因引起的疾病, 包括基因突变以及环境和毒素暴露, 最终导致肺血管重塑、肺血管阻力和压力升高以及右心室超负荷, 最终导致右心衰竭和死亡^[18]。其中, 肺血管重塑的主要病理生理学涉及内膜内皮细胞 (ECs) 增殖和凋亡抵抗、平滑肌细胞 (SMCs) 肥大和增殖、外膜成纤维细胞增殖和活化细胞外基质 (ECM) 过度沉积和间质或血管周围炎性浸润。ECs 仅受 HIF-1 α 的调控, 而在 SMCs 和成纤维细胞中, HIF-1 α 与 HIF-2 α 共同参与了血管重塑的病理过程^[19], 具体如下。

4.1 HIF-1 在 PH 中的表达特点及调控

HIF-1 α 是缺氧细胞和维持细胞稳态的重要转录调节因子, Zhang 等人^[20]研究了 HIF-1 α 在牦牛肺中的分布, 发现缺氧时 HIF-1 α 在 SMCs 中显著上调。有研究发现, PH 患者血清中 HIF-1 α 水平与肺动脉收缩压 (PASP) 呈正相关^[21]。SMCs 的增殖和迁移与肺血管重塑密切相关, 且根据上述研究发现 HIF-1 α 通过参与不同途径调节了 SMCs 的增殖, 从而影响了 PH 的发生发展。内皮功能障碍是血管重塑的重要标志, 近年来发现^[22]内皮细胞释放

的内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1) 是一种新的与血管重塑相关的调控因子。ESM-1 是血管内皮生长因子 (VEGF) 的下游因子, 而 HIF-1 α /VEGF 可激活 ESM-1, 促进单核细胞与内皮细胞的粘附, 诱导内皮细胞功能障碍和血管重塑, 从而参与 PH 的发生。Xu 等人通过基因方面研究发现, HIF-1 α 可以通过结合肌成纤维细胞在 α -SMA 基因上表达缺氧反应元件 (HRE), 诱导气道成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 参与 COPD 诱导的缺氧性肺血管重塑^[23]。综上, HIF-1 α 通过不同途径调控 SMCs、ECs 及成纤维细胞促进血管重塑, 进而参与 PH 的发生发展。

4.2 HIF-2 在 PH 中的表达特点及调控

Chan 等人^[24]通过小鼠实验研究发现, 在 SMCs 中 HIF-2 α 的功能获得性突变, 通过激活内皮素-1 (ET-1) 的转录, 增加原纤维蛋白-1、纤连蛋白和弹性蛋白 (ELN) 的表达, 从而调节 SMCs 的收缩性及硬度, 进而参与了小鼠 PH 的发展。Dai 等人^[25]研究发现, HIF-2 α 在肺组织中显著升高, 特别是在特发性 PH 患者的内皮细胞中, 通过激活细胞生长途径, 增加肺动脉内皮细胞增殖及胶原合成, 从而刺激肺脉管系统的纤维化重塑。Macias 等人^[26]研究表明, HIF-2 α -Arg2 轴参与了 PH 的进展过程, 而在 PH 患者的血管内皮细胞中, Arg2 的酶活性升高, 且与 HIF-2 α 表达相关。但 Arg2 表达和活性的增加会导致血管一氧化氮 (NO) 稳态失调, 从而影响 PH 疾病严重程度发展。此外, 有研究发现^[27], VHL 基因在密码子 200 处的突变可导致细胞 HIF-2 α 积累, 进一步诱导肺成纤维细胞活化和 ECM 过量产生, 进而促进肺纤维化。

5 HIF-PHI 作用机制及对 CKD 患者 PH 的潜在治疗优势

低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 是全新机制治疗肾性贫血的小分子口服药物。目前有多种 HIF-PHI 应用于临床, 其总体作用机制相似, 均是模拟低氧环境下的氧感应通路, 通过抑制缺氧诱导因子-脯氨酰羟化酶 (HIF-PHD) 活性, 减少 HIF- α 的降解, 稳定 HIF- α 的表达, 促使 HIF- α 和 HIF- β 在细胞核内形成稳定二聚体后, 进而促进 EPO 基因的表达, 增加血红蛋白 (Hb) 浓度, 从而改善贫血^[28]。HIF-PHI 除了增加肾脏和肝脏中 EPO 的产生, 促进铁的吸收和使用, 这也是其改善贫血的主要因素之一。最新研究发现, HIF-PHI

可改善心脏结构及功能。如 Tan 等人^[29]通过一项为期 12 个月的多中心、前瞻性、随机试验发现可使 CKD 患者左心室质量指数 (LVMI) 较治疗前下降, 从而预防左心室肥厚 (LVH) 的发生。此外, Yazaki 等人^[30]发现 CKD 发生心力衰竭 (HF) 且合并肾性贫血的患者在使用 HIF-PHI 后, 其机体 NT-proBNP 水平降低、NYHA 功能等级可得到改善。而 PH 作为 CKD 心血管病变的主要诱因, HIF-PHI 在治疗肾性贫血同时是否对 PH 产生影响目前国内外研究甚少。

6 总结与展望

CKD 患者中 PH 的患病率达到了 27%-58%, 其发生原因诸多。HIFs 作为参与细胞对缺氧反应的转录因子家族, 通过不同途径调控了 SMCs、ECs 及成纤维细胞的病理生理过程, 最终促进肺血管重塑, 进而影响 PH 的发生发展。但目前对 HIFs 在 CKD 患者 PH 中的研究非常有限, 因此探讨 HIFs 在 CKD 患者 PH 中的发生机制及 HIF-PHI 对 CKD 患者 PH 的治疗方面, 是今后进一步探索的方向。

参考文献

- [1] Stevens P E, Ahmed S B, Carrero J J, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney International*, 2024, 105(4): S117-S314.
- [2] Kovesdy C P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022[J]. *Kidney International Supplements*, 2022, 12(1): 7-11.
- [3] 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 (London, England)*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [4] Travers A, Farber H W, Sarnak M J. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease[J]. *Cardiology Clinics*, 2021, 39(3): 427-434.
- [5] Ishigami J, Kansal M, Mehta R, et al. Cardiac structure and function and subsequent kidney disease progression in adults with CKD: The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) stu

- dy[J]. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation, 2023, 82(2): 225-236.
- [6] Bolignano D, Lennartz S, Leonardis D, et al. High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2015, 88(1): 130-136.
- [7] Khemchandani M, Nasir K, Qureshi R, et al. Frequency of pulmonary hypertension and its associated risk factors in end-stage renal disease (ESRD) patients on maintenance hemodialysis[J]. Cureus, 16(2): e55206.
- [8] Schoenberg N C, Argula R G, Klings E S, et al. Prevalence and mortality of pulmonary hypertension in ESRD: a systematic review and meta-analysis[J]. Lung, 2020, 198(3): 535-545.
- [9] Semenza G L, Wang G L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. Molecular and Cellular Biology, 1992, 12(12): 5447-5454.
- [10] Liu Z, Wu Z, Fan Y, et al. An overview of biological research on hypoxia-inducible factors (HIFs)[J]. Endokrynologia Polska, 2020, 71(5): 432-440.
- [11] Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: Complexities and emerging themes[J]. American Journal of Physiology. Cell Physiology, 2016, 310(4): C260-269.
- [12] Jiang B H, Zheng J Z, Leung S W, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension[J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(31): 19253-19260.
- [13] Lee J W, Bae S H, Jeong J W, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: Its protein stability and biological functions[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2004, 36(1): 1-12.
- [14] Liu H, Li Y, Xiong J. The role of hypoxia-inducible factor-1 alpha in renal disease[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2022, 27(21): 7318.
- [15] Li D, Xie X, Zhan Z, et al. HIF-1 induced tiRNA-lys-CTT-003 is protective against cisplatin induced ferroptosis of renal tubular cells in mouse AKI model[J]. Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease, 2024, 1870(7): 167277.
- [16] Haase V H. Pathophysiological consequences of HIF activation: HIF as a modulator of fibrosis[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1177: 57-65.
- [17] Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor and oxygen biology in the kidney[J]. Kidney360, 2020, 1(9): 1021-1031.
- [18] Zheng W, Wang Z, Jiang X, et al. Targeted drugs for treatment of pulmonary arterial hypertension: Past, present, and future perspectives[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(24): 15153-15186.
- [19] Waypa G B, Schumacker P T. Roles of HIF1 and HIF2 in pulmonary hypertension: It all depends on the context[J]. European Respiratory Journal, 2019, 54(6): 1901929.
- [20] Zhang H, He H, Cui Y, et al. Regulatory effects of HIF-1 α and HO-1 in hypoxia-induced proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells in yak[J]. Cellular Signalling, 2021, 87: 110140.
- [21] Wan J J, Yi J, Wang F Y, et al. Expression and regulation of HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension: Focus on pathological mechanism and pharmacological treatment[J]. International Journal of Medical Sciences, 2024, 21(1): 45-60.
- [22] Sun H, Zhang H, Li K, et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(2): 1512-152

- 1.
- [23] Xu H, Ling M, Xue J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5419-5433.
- [24] Chan X Y, Volkova E, Eoh J, et al. HIF2A gain-of-function mutation modulates the stiffness of smooth muscle cells and compromises vascular mechanics[J]. *iScience*, 2021, 24(4): 102246.
- [25] Dai Z, Zhu M M, Peng Y, et al. Therapeutic targeting of vascular remodeling and right heart failure in pulmonary arterial hypertension with a HIF-2 α inhibitor[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 198(11): 1423-1434.
- [26] Macias D, Moore S, Crosby A, et al. Targeting HIF2 α -ARNT hetero-dimerisation as a novel therapeutic strategy for pulmonary arterial hypertension[J]. *European Respiratory Journal*, 2021, 57(3): 1902061.
- [27] Wang N, Hua J, Fu Y, et al. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1125723.
- [28] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [29] Tan W, Wang X, Sun Y, et al. Roxadustat reduces left ventricular mass index compared to rHuEPO in haemodialysis patients in a randomized controlled trial[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2024, 295(5): 620-633.
- [30] Yazaki M, Nabeta T, Takigami Y, et al. Efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on clinical parameters in patients with heart failure[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2024, 60(1): 84.

作者简介：程小飞（1997—），性别：女，民族：汉族，籍贯：河南洛阳，学历：硕士在读，单位：青海大学附属医院，职称：住院医师，研究方向：肾脏病学。