

HIF-1 α 和 HIF-PHI 在慢性肾脏病血管钙化中的研究进展

王 澳^{1,2}, 李相友¹, 熊 瑛¹, 唐春莲³, 谢亚平¹

(1. 武汉科技大学附属武昌医院肾内科, 武汉 430063; 2. 武汉科技大学医学部医学院, 武汉 430065;
3. 武汉科技大学附属医院武昌医院病理科, 武汉 430063)

摘要 慢性肾脏病已成为全球公共卫生的重大挑战, 心血管疾病是其首要致死原因。血管钙化表现为钙和磷酸盐矿物质在动脉壁的病理性沉积, 可导致血管硬化、管腔狭窄, 不仅影响肾脏的血流供应, 还增加心血管疾病的风险。在慢性肾脏病的病理环境下, 肾脏持续处于低氧状态, 低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为关键的转录因子, 对细胞适应低氧环境至关重要。HIF-1 α 通过促进血管平滑肌细胞成骨样分化等多条途径, 影响慢性肾脏病血管钙化的进展。低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(HIF-PHI)是肾性贫血的新型口服治疗药物, 可以通过激活人体对缺氧的自然生理反应, 抑制HIF的降解以促进红细胞生成, 增加内源性促红细胞生成素的产生。HIF-PHI有促进血管钙化的可能, 其促钙化作用与HIF-1 α 的稳定性密切相关。因此, 充分了解HIF-PHI在血管钙化中潜在的危害性并加以重视意义重大。

关键词 慢性肾脏病; 血管钙化; 低氧诱导因子-1 α ; 低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂

中图分类号: R692.5; R543.1 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)08-1200-06

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.014

Progress of HIF-1 α and HIF-PHI in vascular calcification of chronic kidney disease

WANG Ao^{1,2}, LI Xiangyou¹, XIONG Ying¹, TANG Chunlian³, XIE Yaping¹. (1. Department of Nephrology, Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430063, China; 2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China; 3. Department of Pathology, Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430063, China)

Abstract Chronic kidney disease has become a major global public health challenge, and cardiovascular disease is the leading cause of death. Vascular calcification is characterized by pathological deposition of calcium and phosphate minerals in the arterial wall, which can lead to vascular sclerosis and lumen narrowing. This not only affects the blood supply to the kidneys, but also increases the risk of cardiovascular disease. In the pathological setting of chronic kidney disease, the kidneys are in a constant state of hypoxia. Hypoxia inducible factors 1 alpha (HIF-1 α), as a key transcription factor, is essential for cellular adaptation to the hypoxic environment. HIF-1 α affects the progression of vascular calcification in chronic kidney disease through multiple pathways, notably by encouraging osteoblast-like differentiation in vascular smooth muscle cells. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) is a novel oral treatment for renal anemia that can inhibit the degradation of HIF to promote erythropoiesis and increase endogenous erythropoietin production by activating the body's natural physiological response to hypoxia. Studies have shown that HIF-PHI has the potential to promote vascular calcification, and its pro-calcification effects are closely related to the stability of HIF-1 α . Therefore, it is important to fully understand the potential harmful effects of HIF-PHI in vascular calcification and pay attention to it.

Keywords chronic kidney disease; vascular calcification; hypoxia inducible factors 1 alpha; hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82070810); 湖北省重点实验室联合基金资助项目(No. JF2023-G14)

[通信作者] 李相友, E-mail: Lixiangyou2005@163.com

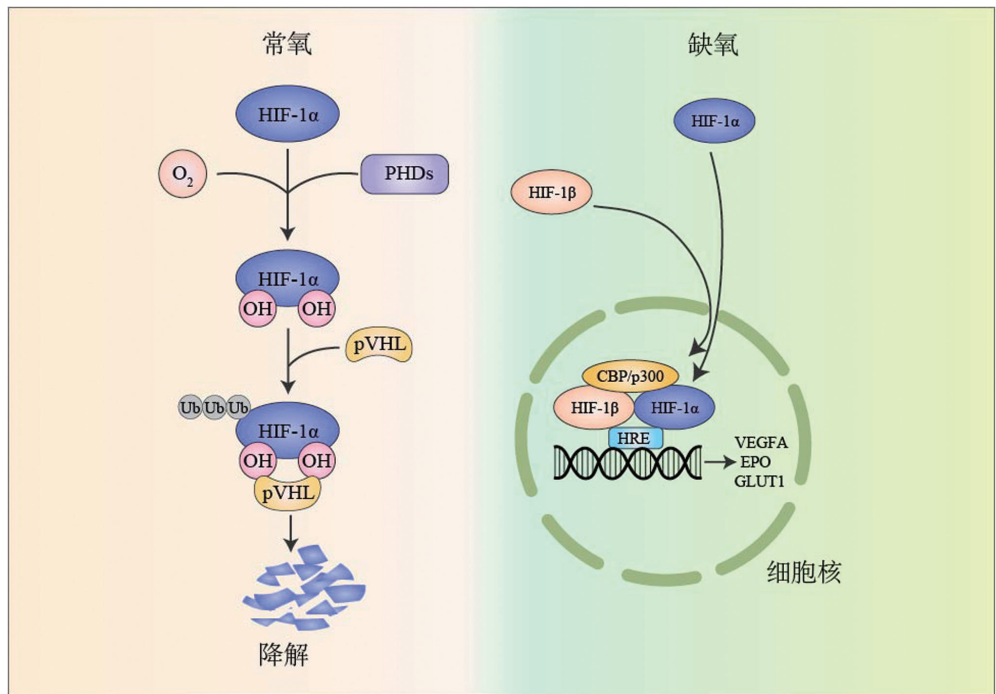
[收稿日期] 2024-07-10

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是多种因素导致的肾脏结构和功能的慢性病变,发病隐匿且常累及全身各个系统^[1]。血管钙化(vascular calcification, VC)是加剧CKD患者心血管疾病负担及提升其发病与致死风险的关键因素之一^[2]。低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factors 1 alpha, HIF-1 α)作为调控多种生理和病理过程的重要转录因子,不仅促进了动脉中膜的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)向成骨样细胞转变,还通过调控氧化应激、炎症反应、糖酵解途径、细胞凋亡和自噬等多种途径影响着CKD患者血管钙化的发生发展^[3]。低氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)是新一代肾性贫血治疗药物,研究发现HIF-PHI可增加VSMCs中高磷酸盐诱导的VC,使用HIF-PHI治疗CKD患者贫血是否促进血管钙化的发生和进展还有待探讨^[4]。为了防治血管钙化,改善CKD患者的预后,深入了解HIF-1 α 和HIF-PHI在CKD血管钙化中的研究进展意义重大。

1 HIF-1 α 的生物学功能

HIF是一种异二聚体转录因子,由组成型 β -亚基和氧敏感型 α -亚基构成,人体中主要存在HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α 这3种同源性亚基。HIF-1 α 和

HIF-2 α 具有相似的结构,并与缺氧时基因的表达增加有关;然而,它们根据氧的可用性和组织类型调节重叠,不同的靶基因集。例如,HIF-1 α 在所有哺乳动物组织和细胞中普遍表达,而HIF-2 α 和HIF-3 α 在特定细胞中表达,如肺Ⅱ型肺细胞、肾间质细胞和肝实质细胞^[5]。在缺氧环境中,细胞可通过刺激HIF-1 α 的表达来恢复组织的稳态^[6]。在常氧环境下,HIF-1 α 上的脯氨酸残基可被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)识别激活而发生羟基化,进一步触发与E3泛素连接酶复合物连接,并被肿瘤抑制细胞凋亡抑制酶蛋白(von hippel-lindau tumor suppressor, pVHL)所识别,导致HIF-1 α 通过泛素-蛋白酶体途径降解。相反,缺氧则增加了HIF-1 α mRNA的转录活性,使HIF-1 α 在细胞质中积聚并进入细胞核中与HIF-1 β 二聚化,形成HIF-1复合体。HIF-1复合体招募转录共激活因子后,与低氧反应基因启动子区域内的低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)相结合,诱导HIF-1靶基因转录^[7]。这些靶基因,如促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)等可发挥相应的功能,通过刺激红细胞生成、血管生成及厌氧糖酵解赋予适应性,并降低细胞对缺氧的敏感性^[8](图1)。



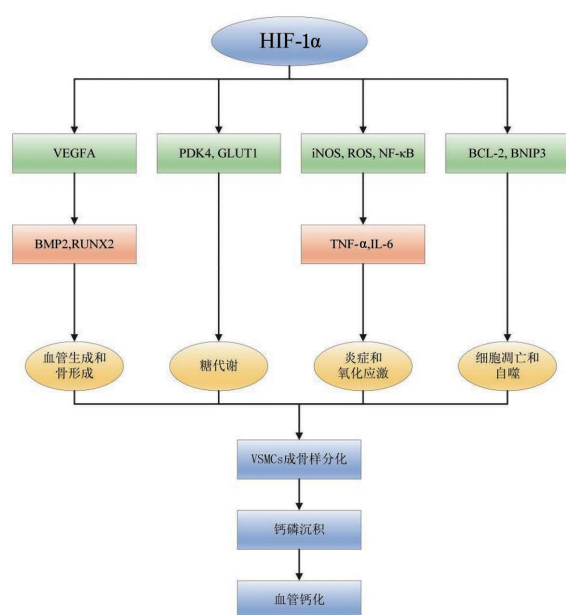
缺氧时HIF-1 α 在细胞质中积聚并进入细胞核中与HIF-1 β 二聚化,形成HIF-1复合体,招募转录共激活因子(如CBP/p300),与低氧反应基因启动子区域内的HRE相结合,诱导HIF-1靶基因转录。

图1 缺氧与HIF-1 α 信号通路

相关研究表明,于低氧环境(5% O₂)下培养的VSMCs模型中,观察到HIF-1 α 可呈时间依赖性显著促进VSMCs的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的钙化进程,并通过构建低氧暴露(设定为10% O₂)的小鼠体内模型,进一步证实了缺氧通过增强HIF-1 α 的活性诱导VSMCs的钙化^[9],从而促进VC。此外,高磷环境是导致VSMCs钙化的重要因素,高磷血症能够刺激HIF-1 α 的表达,进一步激活其下游通路,促进血管平滑肌细胞的骨样表型转变及钙磷代谢异常,因此,降低血磷水平可能通过抑制HIF-1 α 的活性来减少VC。Guo等^[10]研究发现,HIF-1 α 通过Ⅲ型钠依赖性磷酸盐转运蛋白1(Pit-1)调控高磷诱导的血管钙化,揭示了HIF-1 α 和Pit-1可作为高磷酸盐诱导VC的治疗靶点。

2 HIF-1 α 参与CKD血管钙化的机制

CKD患者的VC主要发生在血管的中膜,表现为钙和磷酸盐矿物质在动脉壁的病理性沉积。随着对CKD血管钙化机制复杂性的深入认识,HIF-1 α 作为关键调控因子的作用逐渐被重视。CKD患者因贫血、微血管病变和线粒体功能障碍等,可导致机体处于缺氧状态,而肾脏持续的低氧状态可引起HIF-1 α 的稳定上调,启动HIF-1 α 信号通路参与血管钙化的进程^[11](图2)。



HIF-1 α 作为调控多种生理和病理过程的重要转录因子,不仅促进VSMCs向成骨样细胞转变,还通过调控氧化应激、炎症反应、糖酵解途径、细胞凋亡和自噬等多种途径影响着CKD血管钙化的发生、发展。

图2 HIF-1 α 参与血管钙化的机制

2.1 促进VSMCs成骨样分化 VC的形成是一个可以预防和调控的主动过程,其关键是血管中膜VSMCs向成骨样细胞表型的转变,这一过程与骨发育过程类似^[12]。内侧壁VC的形成主要由VSMCs驱动,主要包括VSMCs的重编程、转分化为成骨细胞样细胞、VSMCs的凋亡以及VSMCs衍生的钙化基质囊泡(matrix vesicles, MVs)的释放。转分化的VSMCs如成骨细胞会释放装载着磷酸钙晶体的外泌体囊泡,这些囊泡会进入ECM并导致ECM的矿化。相关研究表明,多种诱导物如氧化脂质、磷酸盐、尿毒症毒素和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,都有可能促使VSMCs向成骨样表型进行转化,进一步加速VC的发展^[13]。正常生理条件下,VSMCs主要负责维持血管的弹性与收缩功能。然而,在慢性低氧和高磷环境下,HIF-1 α 的稳定性和活性可显著增强,从而促进VSMCs成骨样分化,这一过程包括细胞内钙调素依赖性信号通路的激活和骨矿化相关基因的上调,如骨形态蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)和Runt相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx2)等,使VSMCs表现出骨细胞特征,进而促进羟基磷灰石的沉积,形成血管钙化结节^[14]。

2.2 调节糖代谢 研究表明,晚期糖基化终末产物可显著提升VSMCs中丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)和HIF-1 α 的表达,并上调HIF-1 α 下游靶基因GLUT1和VEGFA,诱导血管钙化。此外,HIF-1 α 通过激活糖酵解途径,可以增加细胞内的乳酸积累,导致细胞内钙离子浓度的上升,从而促进VC的进展^[15]。一项研究表明,蛋白精氨酸甲基转移酶3(protein arginine methyltransferase 3, PRMT3)在CKD小鼠内侧动脉的VSMCs和 β -甘油磷酸酯(β -Glycerophosphate, β -GP)诱导的VSMCs中表达上调。在体内,PRMT3抑制剂SGC707可减轻CKD小鼠血管钙化并抑制糖酵解。在体外,PRMT3的缺失通过抑制糖酵解,减轻了 β -GP诱导的VSMCs成骨转化。此外,PRMT3与HIF-1 α 相互作用,PRMT3的下调通过抑制HIF-1 α 的甲基化水平降低了HIF-1 α 的蛋白表达,而HIF-1 α 的获得逆转了PRMT3缺失诱导的VSMCs成骨分化和糖酵解的抑制。结果表明,PRMT3通过增强HIF-1 α 精氨酸甲基化的糖酵解,促进CKD诱导的血管钙化^[16]。

2.3 诱导炎症和氧化应激 炎症和炎症因子同CKD血管钙化密切相关。研究发现,HIF-1 α 通过作用于血管平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞,使VEGF、ROS和血小板衍生生长因子(platelet de-

rived growth factor, PDGF)的表达上调,导致核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的激活,进而使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子的表达增加,诱导炎症反应,最终促进VSMCs成骨样转分化^[17]。氧化应激(oxidative stress, OS)是指细胞和组织中过量产生ROS,而抗氧化系统无法有效将其中和^[18]。OS发生于CKD早期,随肾脏损害的进展而加重,脂质过氧化被认为是引起OS增强的关键反应之一^[19]。此外,线粒体来源的ROS对缺氧驱动的反应具有关键作用,其产生的升高可以稳定HIF-1 α ^[20]。一项研究通过体外器官培养发现,缺氧以HIF-1 α 依赖和ROS依赖的方式触发小鼠主动脉中的钙积累,缺氧时不受限制的ROS的产生可能是VSMCs骨软骨生成分化程序的信号开关,最终导致血管钙化^[21]。

2.4 诱导细胞凋亡和细胞自噬 自噬是一种在细胞内普遍存在的分解代谢过程,已被证实与VSMCs的表型转换和凋亡存在密切联系。相关研究表明,自噬在血管钙化中的潜在机制涉及到电解质失衡、氧化应激、脂质代谢等途径,其中多种激素分子起着关键作用。例如,Klotho是肾脏的保护因子,Klotho缺乏通过诱导保护性自噬增加来对抗血管钙化,而补充Klotho可进一步促进自噬作用从而改善钙化,这对未来临床治疗血管钙化具有重要指导意义^[22]。研究表明,通过直接激活线粒体受损区域的基因,可以上调HIF-1 α 的表达水平,这种上调会进一步触发并增强线粒体下游的靶器官基因Bcl-2腺病毒/E1B19-kD相互作用蛋白3(adenovirus E1B19 kDa interacting protein 3, BNIP3)的表达,启动线粒体细胞自噬程序。该程序能够有效地识别并清除正常线粒体中受损的区域,从而防止ROS对线粒体膜电位的持续损害,确保线粒体功能的稳定性,进而促进机体整体功能的改善^[23]。此外,相关研究显示,HIF-1 α /PDK4介导的自噬蛋白通路能够防止由晚期核糖基化酶终产物诱导的VSMCs钙化,提示了HIF-1 α 通过介导细胞自噬在血管钙化中可发挥保护作用^[24]。

2.5 HIF-1 α 与其他血管钙化相关信号通路的串扰

HIF-1 α 与多种血管钙化相关信号通路之间存在着紧密的串扰,如Wnt/ β -catenin、Notch、RhoA/ROCK等。矿物质代谢改变,如磷离子排泄量减少,血磷增加可直接促进VSMCs成骨样分化^[25]。此外,钙-磷酸盐失衡会破坏巨噬细胞对VSMCs来源的凋亡小体(apoptosis body, ABs)的吞噬清除,并导致促钙化的MV的释放^[26]。磷酸盐作为血管钙化的一

个重要因素,能够通过刺激HIF-1 α 的表达,进一步激活Wnt/ β -catenin通路,HIF-1 α 的稳定性增强与Wnt/ β -catenin的活性增加共同导致羟基磷灰石的沉积,促进VSMCs成骨样分化和钙磷代谢异常,加剧血管钙化的进程^[14]。研究表明,通过抑制HIF-1 α 信号通路,如使用氢氧化镧降低血磷水平,可能为治疗血管钙化提供有效手段^[27]。

3 HIF-PHI的作用机制

PHD是一类2-戊二酸双加氧酶,能利用2-戊二酸与氧分子,通过脱水、加氧、氧化脱羧等一系列反应对底物进行羟化。人体中的PHD有3种同源形式,包括PHD1、PHD2和PHD3。不同的HIF-PHI对于抑制3种PHD具有特异性选择,目前用于临床的HIF-PHI多同时抑制3种。HIF-PHI可通过与2-氧戊二酸竞争来抑制PHD的活性,阻止HIF- α 的羟基化,避免其通过泛素-蛋白酶体途径降解,进而发挥稳定HIF- α 的作用,而后者与HIF- β 发生二聚化,上调包括EPO在内的多种靶基因,增加内源性EPO产生,改善贫血^[28]。HIF-PHI在机体内除了促进EPO及其受体表达,还通过提高与铁吸收、转运和再利用相关蛋白的表达,增加骨髓铁的可用性,同时,HIF-PHI还通过降低铁调素的活性,进一步促使铁转运素释放细胞内的铁,这些机制共同协作,使得HIF-PHI在机体内发挥着促进和维持红细胞生成的综合调控作用^[29]。目前多种HIF-PHI,如罗沙司他、达普司他、伐达司他等,均已在临床试验中表现出了治疗的安全性、有效性和耐受性^[30]。毫无疑问,HIF-PHI将为肾性贫血的治疗提供极大帮助,但由于HIF涉及多种通路调节,因此在发挥其多种保护机制的同时,也可能伴随着各种潜在风险,如肾脏纤维化、肿瘤生长、炎症和心血管风险等^[31]。

4 HIF-PHI对CKD血管钙化的影响

相较于传统的治疗方法,如红细胞生成刺激剂,HIF-PHI展现出独特的优势,能够从转录层面上调其靶基因EPO在生理浓度下的表达,从理论角度来看,该方式有助于减少因高剂量EPO所引发的心血管不良事件的概率。然而,鉴于PHD结构域的多样性和HIF功能的复杂性,长期使用HIF-PHI可能会增加患者血管钙化的风险。因此,在使用这类药物时,需对其潜在风险保持警惕。

Tóth等^[32]通过应用腺嘌呤诱导的CKD小鼠模型,发现达普司他除了在纠正贫血方面的有益作用外,还加速了血浆磷酸盐水平高的CKD小鼠的主动

脉钙化,并且其促钙化作用依赖于 HIF-1 α 的稳定,同时证实了达普司他在加速高磷诱导的 VSMCs 中的作用,表明该药物在稳定 HIF-1 α 的同时,可能通过激活 HIF-1 信号通路促进血管钙化的进程,提示了 HIF-1 α 过度激活可能带来的潜在风险。因此推测,对于患有高磷血症的慢性肾脏病患者,服用达普司他可能会增加血管钙化风险,有必要通过延长随访期进行进一步调查。此外,研究发现,内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是钙化 VSMCs 中上调的差异基因, HIF-1 α 和 ET-1 在 CKD 大鼠血管钙化细胞和 VSMCs 中表达明显增加。罗沙司他作为一种选择性 PHD3 抑制剂,会优先激活 HIF-2 α , 而 HIF-2 α 和 HIF-1 α 之间具有相互拮抗的作用,经罗沙司他治疗后,血清 HIF-1 α 和 ET-1 明显降低, HIF-2 α 表达显著上调,若激活 HIF-1 α 或抑制 HIF-2 α 则会逆转罗沙司他对 VC 的改善作用。该研究首次证明了罗沙司他通过调节 HIF-2 α /HIF-1 α 的平衡来改善 CKD 的 VC,但实验不能排除罗沙司他通过促进铁的吸收和利用,改善铁变态反应和氧化应激从而抑制 VC 的可能性,关于此药物是否也会影响 VC 中的炎症、氧化应激和铁变态反应的标志物及信号通路值得进一步研究^[33]。

此外, Nagy 等^[34] 研究提示了锌在预防血管钙化中的潜在作用,发现锌以剂量依赖性的方式抑制高磷诱导的 VSMCs 矿化,并减弱 HIF-PHI 在高磷诱导矿化中的促进作用。锌可以抑制 VSMCs 的骨软骨形成表型转换,主要表现为降低磷摄取,降低 BMP-2 的表达以及平滑肌细胞特异性标记物的丢失。因此,尽管 HIF-PHI 可能加剧高磷诱导的 VSMCs 钙化,但锌的补充可以逆转这一现象,若临床研究明确 HIF-PHI 具有促钙化作用,可以考虑采用补充锌治疗的策略,以减缓可能带来的不良影响。

5 总结与展望

HIF-1 α 与血管钙化的关联研究显示了其在 CKD 血管钙化进程中的核心地位,尽管对其具体调控机制的理解已有进展,但不同病理阶段 HIF-1 α 的作用差异、以及如何设计专一性和安全性兼备的 HIF-1 α 干预策略、如何通过调节 HIF-1 α 信号来阻断血管钙化的多条关键途径,仍需未来深入研究。此外,目前 HIF-PHI 种类较多,临床应用较为广泛,对使用该类药物的患者应进行更长时间的随访。同时,未来应开发具有更高选择性、更低副作用的新型 HIF-PHI,以及确定最佳给药策略,从而最大程度地避免药物对 CKD 患者血管钙化的影响并实现个体化治疗。

参考文献:

- [1] CHARLES C, FERRIS A H. Chronic kidney disease[J]. Primary care: clinics in office practice, 2020, 47(4): 585-595.
- [2] ZUNUNI VAHED S, MOSTAFAVI S, HOSSEINIYAN KHATIBI S M, et al. Vascular calcification: an important understanding in nephrology[J]. Vascular health and risk management, 2020: 167-180.
- [3] COPUR S, UCKU D, COZZOLINO M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in vascular calcification in chronic kidney disease patients[J]. Journal of nephrology, 2022, 35(9): 2205-2213.
- [4] HE J, JIA Z, ZHANG A, et al. Long-term treatment of chronic kidney disease patients with anemia using hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: potential concerns[J]. Pediatric nephrology, 2024, 39(1): 37-48.
- [5] CHAO Y, ZHONG Z F, WANG S P, et al. HIF-1: structure, biology and natural modulators[J]. Chinese journal of natural medicines, 2021, 19(7): 521-527.
- [6] SHU S, WANG Y, ZHENG M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. Cells, 2019, 8(3): 207.
- [7] HASEGAWA S, TANAKA T, NANGAKU M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease[J]. Current opinion in nephrology and hypertension, 2018, 27(5): 331-338.
- [8] KAPLAN J M, SHARMA N, DIKDAN S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease[J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(2): 389.
- [9] NEGRI A L. Role of prolyl hydroxylase/HIF-1 signaling in vascular calcification[J]. Clinical kidney journal, 2023, 16(2): 205-209.
- [10] GUO C, QUAN Z, KE J, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Regulates High Phosphate-Induced Vascular Calcification via Type III Sodium-Dependent Phosphate Cotransporter 1[J]. Cardiology research and practice, 2024, 2024(1): 6346115.
- [11] LIU H, LI Y, XIONG J. The role of hypoxia-inducible factor-1 alpha in renal disease[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7318.
- [12] DÜSING P, ZIETZER A, GOODY P R, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Journal of molecular medicine, 2021, 99(3): 335-348.
- [13] LAI J, AKINDAVYI G, FU Q, et al. Research progress on the relationship between coronary artery calcification and chronic renal failure[J]. Chinese medical journal, 2018,

- 131(5): 608-614.
- [14] ORTEGA M A, DE LEON-OLIVA D, GIMENO-LONGAS M J, et al. Vascular calcification: Molecular networking, pathological implications and translational opportunities[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 275.
- [15] LI F L, LIU J P, BAO R X, et al. Acetylation accumulates PFKFB3 in cytoplasm to promote glycolysis and protects cells from cisplatin-induced apoptosis[J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 508.
- [16] ZHOU G, ZHANG C, PENG H, et al. PRMT3 methylates HIF-1 α to enhance the vascular calcification induced by chronic kidney disease[J]. *Molecular medicine*, 2024, 30(1): 8.
- [17] JAIN T, NIKOLOPOULOU E A, KU Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2018, 183: 22-33.
- [18] CAI X, TINTUT Y, DEMER L L. A potential new link between inflammation and vascular calcification[J]. *Journal of the American heart association*, 2023, 12(1): e028358.
- [19] YEPES-CALDERÓN M, SOTOMAYOR C G, GANS R O B, et al. Post-transplantation plasma malondialdehyde is associated with cardiovascular mortality in renal transplant recipients: a prospective cohort study[J]. *Nephrology dialysis transplantation*, 2020, 35(3): 512-519.
- [20] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, GAŚSOWSKA-DOBROWOLSKA M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation: a review of the molecular mechanisms[J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(19): 10701.
- [21] BALOGH E, TÓTH A, MÉHES G, et al. Hypoxia triggers osteochondrogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in an HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) - dependent and reactive oxygen species - dependent manner[J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2019, 39(6): 1088-1099.
- [22] LI L, LIU W, MAO Q, et al. Klotho ameliorates vascular calcification via promoting autophagy[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 2022(1): 7192507.
- [23] 尧 鹏,江玉波,任思冲,等.HIF-1介导的自噬在慢性肾脏病血管钙化中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(20): 3177-3181.
- [24] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1 α /PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end-products induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2019, 517(3): 470-476.
- [25] WANG P W, PANG Q, ZHOU T, et al. Irisin alleviates vascular calcification by inhibiting VSMC osteoblastic transformation and mitochondria dysfunction via AMPK/Drp1 signaling pathway in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 36-45.
- [26] LI M, WANG Z W, FANG L J, et al. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification[J]. *Cell death & disease*, 2022, 13(5): 467.
- [27] WANG S, ZHAO L, LIU H, et al. Lanthanum hydroxide inhibits vascular calcification by regulating the HIF-1 pathway[J]. *Cell biology international*, 2022, 46(8): 1275-1287.
- [28] 付玉琪,涂 岩,刘必成.低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂治疗肾性贫血的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(9): 726-730.
- [29] 项周霞,戎 旻.缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶抑制剂对血管钙化的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9): 64-70.
- [30] CHOU Y H, PAN S Y, LIN S L. Pleiotropic effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase domain inhibitors: are they clinically relevant?[J]. *Kidney research and clinical practice*, 2023, 42(1): 27-38.
- [31] LI Z L, LV L L, WANG B, et al. The profibrotic effects of MK-8617 on tubulointerstitial fibrosis mediated by the KLF5 regulating pathway[J]. *The faseb journal*, 2019, 33(11): 12630.
- [32] TÓTH A, CSIKI D M, NAGY J R B, et al. Daprodustat accelerates high phosphate-induced calcification through the activation of HIF-1 signaling[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13: 798053.
- [33] WANG Y, XIAO M, CAI F, et al. Roxadustat ameliorates vascular calcification in CKD rats by regulating HIF-2 α /HIF-1 α [J]. *Environmental toxicology*, 2024, 39(4): 2363-2373.
- [34] NAGY A, PETHŐ D, GÁLL T, et al. Zinc inhibits HIF-prolyl hydroxylase inhibitor-aggravated VSMC calcification induced by high phosphate[J]. *Frontiers in physiology*, 2020, 10: 1584.
- 本文引用格式:
王 澳,李相友,熊 瑛,等.HIF-1 α 和HIF-PHI在慢性肾脏病血管钙化中的研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(8): 1200-1205. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.014
WANG A, LI X Y, XIONG Y, et al. Progress of HIF-1 α and HIF-PHI in vascular calcification of chronic kidney disease[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(8): 1200-1205. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.014