

• 综述 •

HIF-1 α /BNIP3 信号通路介导滑膜细胞自噬在类风湿关节炎中的作用研究进展

熊浪¹, 兰维娅²(综述), 唐芳^{2*}, 马武开²(审校)

(1. 贵州中医药大学第二临床医学院, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院风湿免疫科, 贵州 贵阳 550003)

[摘要] 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病机制尚不清楚,对人类的健康仍然存在威胁与挑战。缺氧诱导因子 1 α (hypoxiainducible factor-1 α , HIF-1 α)存在于 RA 滑膜内,能靶向调控 Bcl-2/腺病毒 E1B-19k Da 相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B19-k Da interacting protein 3, BNIP3),进而促进下游自噬相关蛋白的表达,以抑制炎症细胞侵袭以及增殖,此过程能缓解滑膜炎症,可能是延缓 RA 发病的关键因素。本文主要以 HIF-1 α /BNIP3 信号通路调控自噬进而干预 RA 的相关文献进行调研,以期治疗 RA 的作用机制、新药开发及临床治疗提供新思路。

[关键词] 关节炎, 类风湿; HIF-1 α /BNIP3; 自噬

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.04.018

[文章编号] 1007-3205(2025)04-0488-05

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种发生在小关节以对称性疼痛、肿胀为临床表现的慢性自身免疫性疾病,且滑膜炎性细胞浸润关节异常增生是最常见的病理特征^[1]。RA 在全世界的发病率为 1%,我国发病率占 0.42%,患病人群超过 500 万,女性患病率是男性的 4 倍左右,直到当前的发病率一直处于上升状态,其上升的原因未有明确的解释,但环境、吸烟、饮食及职业等风险因素可能起到重要的作用^[2-3]。RA 最大的致命点是残疾和死亡,这是全世界及我国 RA 患者要面临极大的心理压力,甚至对其生活与工作均造成严重的影响^[4]。据国内外最新研究报道,缺氧诱导因子 1 α (hypoxiainducible factor-1 α , HIF-1 α)在 RA 患者关节滑膜细胞中呈高表达,并通过介导滑膜细胞自噬继而调节滑膜炎症、血管生成、细胞侵袭及增殖等过程^[5-6]。文献指出,缺氧引起 HIF-1 α 升高,直接靶向调控 Bcl-2/腺病毒 E1B-19 kDa 相互作用蛋白 3

(Bcl-2/adenovirus E1B19 kDa interacting protein 3, BNIP3)的表达^[7],引起自噬基因 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白 1(B-cell lymphoma-2-interacting myosin-like coiled-coil protein 1, Beclin1)解离,提高自噬水平,使机体更好适应缺氧环境。进而调控促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)(MMP-1、MMP-3、MMP-9)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),从而参与 RA 病情进展^[8]。鉴于此,本文将对 HIF-1 α /BNIP3 信号通路介导自噬相关蛋白在 RA 的研究现状进行综述,以拓宽对 RA 作用机制的认识,为后期临床治疗 RA 提供参考和策略。

1 HIF-1 α /BNIP3 信号的结构、功能及激活

1.1 HIF-1 α 结构、功能

缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的发现源于对促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在肝癌细胞中的研究,发现 EPO 作为糖蛋白激素,在动物与人体内的作用机制中存在氧敏感区域,其显示为低氧状态能诱导肝癌细胞株的表达,进而结合 EPO 增强子寡核苷酸序列的转录因子^[9]。随后结合编码 EPO 蛋白的基因序列下游 3'端找到一段 256 个碱基关键的非编码序列,即低氧应答元件(hypoxia response element, HRE),以 HRE 与 HIF-1 的异二

[收稿日期]2023-10-31

[基金项目]国家自然科学基金项目(82160917);贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般435);贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2020]2202);贵州中医药大学国家与省级科技创新人才团队培育项目(贵中医 TD 合字[2022]004号);贵州省高等学校重点实验室建设任务项目(黔教技[2023]017号);贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2022]262号)

[作者简介]熊浪(1995-),男,土家族,贵州铜仁人,贵州中医药大学医学硕士研究生,从事风湿免疫病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:64550932@qq.com

聚体碱性螺旋-环-螺旋转录相结合,诱导基因对缺氧条件做出反应^[10]。

HIF-1 是缺氧诱导因子蛋白家族的主要成员之一,是由 HIF-1 α 亚基(120 000)和 HIF-1 β 亚基(91 000~94 000)组成的异源二聚体转录因子,主要通过氧调节 HIF-1 α 亚基来诱导其活性^[9]。HIF-1 α 存在于哺乳动物细胞质中 14 号染色体的 q21~q24 区,由 391~826 个氨基酸构成,是介导缺氧信号的传导中枢^[11]。此外,HIF-1 α 在 C 末端、N 末端和脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸的结构域中被激活,缺氧条件下能够保持稳定性^[12]。HIF-1 α 属于螺旋-环-螺旋蛋白转录因子亚家族,是缺氧诱导性调节蛋白,对细胞周围具有感应氧浓度的效应,高氧条件下 HIF-1 α 半衰期 <5 min,能被特殊蛋白酶水解复合体降解^[13]。正常氧气条件下,HIF-1 α 的氧依赖降解结构域上被羟基化,修饰的 HIF-1 α 通过泛素-蛋白酶水解复合体降解与 E3 连接酶 VHL 的配体小分子相互作用^[14]。在缺氧条件下,HIF-1 α 在细胞内氧浓度 $<6\%$,能聚集而变得稳定^[15]。在激活剂环腺苷酸反应元件结合蛋白、乙酰转移酶的介入,使 HIF-1 α 转移进入细胞质内,与 HIF-1 β 形成二聚体,再与 HRE 结合,诱导下游基因的表达,并激活 HIF-1 靶基因的转录,进而调控血管舒缩与生成、红细胞生成、细胞增殖、能量代谢、炎症以及复杂的生理和病理过程^[16]。

1.2 BNIP3 结构、功能 BNIP3 是在酵母双杂交筛选实验中被发现的线粒体外膜蛋白,是非典型的 BH3 结构域的促凋亡蛋白,属于 Bcl-2 蛋白家族成员,定位于人类染色体 10q26.3^[17]。BNIP3 是一个含有 194 个氨基酸(a.a)的长蛋白,预计相对分子质量为 21 500,以 30 000 的单体和 60 000 的同源二聚体的形式在十二烷基硫酸钠表面上迁移。BNIP3 的结构由 4 个主要结构域组成:一是 N 端有一个脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)和天冬氨酸(D)结构域,可降解 BNIP3;二是 BH3 结构域与 PEST 结构域相邻;三是 CD 结构域;四是羧基端 TM(跨膜)结构域,使 BNIP3 靶向线粒体,参与其促凋亡活性^[17]。其中,通过 BH3 结构域,BNIP3 与抗凋亡蛋白结合形成异二聚体,抑制蛋白的抗凋亡功能,继而介导细胞凋亡^[18]。而 TM 结构区位于细胞膜内,其缺失后未能形成二聚体,进而缺氧诱导细胞凋亡^[19]。有研究明确,BNIP3 在 HIF 的激活下,能够调节自噬影响自身免疫性疾病、神经系统疾病和心肌缺血细胞死亡等多种疾病^[17]。

1.3 HIF-1 α /BNIP3 信号的激活 HIF-1 α 亚基的

表达受细胞 O₂ 浓度的精确调控,随着 O₂ 浓度的降低,HIF-1 α 的表达水平呈指数增长,在缺氧适应相关基因的转录诱导中发挥关键作用。曾浩等^[19]研究证实,HIF-1 α 通过与缺氧反应元件(hypoxia-responsive element,HRE)结合,调控下游基因的表达。BNIP3 转录起始位点有 2 个 HRE,BNIP3 启动中的 HRE(-412/-404)是 HIF-1 α 的关键结合位点,在缺氧环境下使下游的靶基因 BNIP3 表达受 HIF-1 α 调控^[19-20]。Daskalaki 等^[21]研究表明,缺氧诱导 HIF-1 α 表达上调,促进 BNIP3 基因表达升高,影响 Beclin1 与 B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma-2,Bcl-2)的结合,导致 Beclin1 大量释放,从而介导线粒体自噬蛋白定位于吞噬泡,促使自噬体的形成与成熟。因此,在临床方面加强自身免疫性疾病的自噬是治疗自身免疫性疾病的新方案^[22]。

2 HIF-1 α 信号通路 with RA

HIF-1 α 是调控细胞对低氧反应的转录因子,在低氧环境下,HIF-1 α 表达水平显著升高,可促使细胞内的基因转录与表达^[23]。VEGF 是 HIF-1 α 下游的靶基因,低氧引起 HIF-1 α 聚积,促进 VEGF 的转录,同时还可以稳定 VEGF mRNA,使血管得以新生以缓解机体低氧状态。此外,下调 HIF-1 α 的表达会以时间依赖性方式抑制 VEGF 的活性并阻止血管新生^[24]。有趣的是,HIF-1 α 的高表达促使 VEGF 的升高,进而促进血管新生和骨的新陈代谢,并加重 RA 病情的进展^[23]。HIF-1 α 在缺氧微环境中还促进炎症细胞因子 TNF- α 的表达,而上调 HIF-1 α 的活性,可以抑制 TNF- α 对机体的反应^[25]。另外,低氧还诱导 HIF-1 α 参与 MMP 在软骨中分解胶原的表达,抑制缺氧 RA 成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synovial cells,FLSs)迁移和侵袭,缓解滑膜炎与软骨损伤^[26]。

RA 对关节腔的影响是滑膜液渗出的炎症细胞侵袭关节组织发生缺氧低张力反应^[27],HIF-1 α 与滑膜细胞对缺氧应激的反应均为敏感。相反,HIF-1 α 在常氧微环境下通过泛素-蛋白酶复合物降解,进而被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain,PHD)持续灭活,表明 PHD 是滑膜细胞感知氧气途径的重要组成部分。在从常氧到低氧的快速变化情况下,HIF-1 α 先是在常氧微环境下受 PHD 的激活发生羟基化,与希佩尔林道病肿瘤抑制蛋白(von hippel-lindau protein,pVHL)蛋白复合物结合,促进 HIF-1 α 泛素化降解。最后,在低氧条件中,PHD 失活,此时 HIF-1 α 不经历 PHD 介导的羟

基化而变的稳定^[28]。稳定之后的 HIF-1 α 通过 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)增强促炎细胞因子 TNF- α 在大鼠小胶质细胞源性中的表达。HIF-1 α 能够激活靶基因 VEGF 的表达,以促进血管新生,引起滑膜炎^[29]。HIF-1 α 是关节滑膜炎炎症指标和下游靶基因的关键调节剂。Wang 等^[30]验证了炎症指标 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 均是 FLSs 所生成,并成为 RA 发病机制中重要的促炎细胞因子。HIF-1 α 通过各炎症指标发挥协同表达,促进炎症细胞浸润、滑膜组织增生、血管翳形成,进而引起骨破坏^[31]。当成骨细胞进行骨形成和破骨细胞进行骨吸收时,两者之间的平衡被破坏,导致成骨细胞与破骨细胞的过度活化与增殖,进而使 RA 呈显著性的骨丢失^[32]。其中,骨丢失促使血管翳增生,而血管翳含有大量的破骨细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17和 VEGF,会进一步加重骨破坏^[33]。伍沙沙等^[34]证实,滑膜生成血管翳,导致新生血管形成以促成IL-6、TNF- α 、VEGF 和 MMP-3 等因子破坏骨形成,进而引起 RA 疾病的加重。另外,低氧可以通过 HIF-1 α 介导成骨细胞中的 VEGF 表达,促进体内骨破坏。蒋雨晴等^[35]研究表明,低氧微环境可以引起 HIF-1 α 表达上调,进而促使 VEGF、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、p53 等下游靶基因的转录,诱导 FLSs 的增殖存活、滑膜血管新生、滑膜炎性细胞因子分泌等,从而参与 RA 骨破坏的病情进展。

3 HIF-1 α /BNIP3 信号与细胞自噬在 RA 中作用

3.1 HIF-1 α 、细胞自噬在 RA 滑膜炎中的重要作用 RA 是以滑膜炎性细胞浸润关节异常增生为病理特征,当炎症滑膜细胞高代谢需求和快速增生共同导致 RA 关节腔处于低氧状态^[35],促使 HIF 在 RA-FLSs 增生中呈高表达。研究表明,缺氧条件下,通过激活 PI3K/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/HIF-1 途径观察到缺氧相关的上皮-间质转化,促使 FLSs 在 RA 的发病机制中迁移和侵袭增加^[36]。特别是,FLSs 分泌的炎症细胞因子、MMP 及滑膜血管生成在 RA 处于缺氧微环境时影响极大^[35]。Hu 等^[8]发现,HIF-1 α 大量聚积在缺氧状态下的 RA 胞核内呈稳定表达,HIF-1 α 激活下游关键靶基因的活性,促进大量炎症细胞因子 IL-1、IL-1 α 、IL-6、IL-17、TNF- α 、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 及 MMP 的高表达,进而加重 RA 滑膜炎的病理反应。此外,RA 病情进展与 VEGF 表达升高呈正相关,由缺氧激活滑膜细胞内 HIF-1 α ,转录活化下

游靶基因 VEGF 的表达,促进炎症细胞因子分泌、诱导滑膜血管生成,参与 RA 滑膜血管翳的形成,进而引起滑膜炎^[29,33]。RA 滑膜炎与自噬密切相关,自噬具有自我降解的过程,生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)维持细胞功能,而缺氧可刺激自噬的激活,参与 RA 的病程^[23]。自噬结构含有自噬体,需要与 PI3K 复合物 Beclin1、p150 和抗胸腺球蛋白(antithymocyte globulin, Atg) 14 结合,参与细胞自噬,以维持机体细胞内的稳定。Fan 等^[37]研究证实,低氧影响自噬是通过 HIF-1 α 启动自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3)、Atg5 在 RA 滑膜组织中的高度表达,可能促进 RA-FLSs 增殖,进而诱导 RA 发生滑膜炎。此外,Kaihara 等^[38]通过对胶原诱导型关节炎模型大鼠进行缺氧诱导,发现 HIF-1 α 表达水平受缺氧持续时间和程度的调节,在低氧条件下,HIF-1 α 诱导促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 介导滑膜组织出现炎症反应与 VEGF 表达促血管生成,加重 RA 的关节肿痛。因此,对 HIF-1 α 进行负反馈可能为 RA 提供一种新的安全有效的治疗方法。

3.2 HIF-1 α /BNIP3 信号通路介导的细胞自噬延缓 RA 骨破坏 HIF-1 α 是一种主要的代谢传感器,促进 FLSs 调节细胞代谢,触发炎症细胞因子的释放和增殖。在缺氧微环境下,HIF-1 α 在 RA 滑膜细胞内表达更加稳固。同时,有研究表明 HIF-1 α 在胶原诱导型关节炎小鼠中表达增强^[39]。HIF-1 α 和自噬互相调节,HIF-1 α 受缺氧微环境的影响,诱导滑膜细胞内自噬表达水平,进而参与 RA 滑膜炎机制^[37]。此外,缺氧诱导自噬过程中,HIF-1 α 已被证明可以诱导 BNIP3 的表达,被称为促凋亡蛋白,它能够调节自噬相关基因的表达,包括 Beclin1 和 Atg5。BNIP3 的表达引起 Bcl-2/Beclin1 或 Bcl-XL/Beclin1 复合物的解离,导致自噬蛋白 Beclin1 的释放,进而触发自噬^[21]。Zhao 等^[40]通过用一种新的 HIF-1 特异性靶向药物 YC-1 对缺氧诱导 RAW264.7 细胞自噬和破骨细胞形成的影响,结果显示,缺氧介导 BNIP3 和 Beclin1 过度表达以及 LC3 的切割也被 YC-1 明显逆转,转染 HIF-1 α siRNA 或 BNIP-3 miRNA 质粒,分别阻断 HIF-1 α 和 BNIP3 对 Beclin1、Atg12、Atg5 复合物的表达,进而破骨细胞生成增强。

相关研究证明,HIF-1 α 激活滑膜细胞分泌大量的 TNF- α 、IL-1、IL-6、VEGF 及 MMP,进而参与 RA 滑膜炎的病程发展^[35]。滑膜细胞产生的相关

因子受自噬的抑制,进而可能保护骨关节。Li等^[41]通过对RA动物模型滑膜组织进行PCR、免疫细胞化学和蛋白质印迹法检测,发现RA滑膜细胞分泌炎症因子、趋化因子和MMP等标志物与自噬抑制剂密切相关,自噬抑制剂可减轻炎症反应,抑制RA-FLSs增殖。另外,自噬受BNIP3的调节,以提高自噬本身吞噬异常细胞的表达,增强机体免疫力^[21]。而缺氧诱导自噬是通过HIF-1 α 介导BNIP3和BNIP3L的非典型BH3结构域,破坏Bcl-2-Beclin1复合物来刺激自噬。当自噬被激活时,BNIP3是HIF-1 α 的重要靶标,诱导自噬氨基酸饥饿后,定位于细胞质的LC3-I蛋白被裂解、脂化,并以LC3-II的形式插入自噬小体膜中。因此,LC3-II蛋白数量的增加和LC3-II/LC3-I比值的增加是自噬的标志^[42]。Chen等^[43]研究表明,缺氧促进BNIP3的表达水平,以显著升高Atg5、Beclin-1和LC3-II/LC3-I蛋白水平,降低p62蛋白数量,从而调控VEGF、IL-8、IL-18、MMP-2、MMP-9和TNF- α 在滑膜组织中的表达。对此,缺氧可能是HIF-1 α 激活BNIP3介导自噬调节VEGF表达和炎症反应的潜在靶点进而控制RA骨破坏^[41]。

4 小结与展望

综上所述,基于对HIF-1 α /BNIP3信号通路与下游基因的研究,在RA中的作用机制更加明确。HIF-1 α /BNIP3信号通路介导滑膜细胞自噬在RA作用机制是通过缺氧诱导HIF-1 α 促进RA-FLSs对缺氧环境的耐受,同时调控BNIP3在细胞自噬的作用,促进BNIP3蛋白的高表达,影响Beclin1与Bcl-2的结合,导致Beclin1大量释放,从而介导线粒体自噬蛋白定位于吞噬泡,使自噬体的形成与成熟,提高自噬能力。另外,缺氧促进BNIP3的表达,调节Atg5、p62、LC3蛋白水平,从而促使FLSs产生大量IL-1 β 、IL-6、L-8、IL-18、TNF- α 、MMP、VEGF的表达,共同参与RA骨破坏的病理进程。因此,深入研究HIF-1 α /BNIP3信号通路在RA发病机制中的重要性,可为治疗RA提供新的策略以及为后期靶向HIF-1 α /BNIP3信号通路介导自噬相关蛋白治疗RA骨破坏的药物研究提供应用前景。

[参考文献]

[1] Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6):529-542.

[2] Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2857.

[3] Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.

[4] Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1):47.

[5] Xu J, Feng Z, Chen S, et al. Taxol alleviates collagen-induced arthritis in mice by inhibiting the formation of microvessels[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(1):19-27.

[6] 于若寒, 赵金霞, 刘湘源. 低氧诱导因子在类风湿关节炎发病机制中的作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(6):1095-1099.

[7] Abdul Rahim SA, Dirkse A, Oudin A, et al. Regulation of hypoxia-induced autophagy in glioblastoma involves ATG9A[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6):813-825.

[8] Hu F, Mu R, Zhu J, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α provoke toll-like receptor signalling-induced inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5):928-936.

[9] Cramer T, Vaupel P. Is tissue hypoxia the principal mechanism for immune evasion and malignant progression in hepatocellular carcinoma? [J]. *Hepatology*, 2021, 75(3):735-736.

[10] Tao J, Miao R, Liu G, et al. Spatiotemporal correlation between HIF-1 α and bone regeneration[J]. *FASEB J*, 2022, 36(10):e22520.

[11] 顾霞, 赵敏, 王平义, 等. 低氧诱导因子1 α 与低氧相关疾病信号通路的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(8):1284-1289.

[12] Graham AM, McCracken KG. Convergent evolution on the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway genes EGLN1 and EPAS1 in high-altitude ducks[J]. *Heredity (Edinb)*, 2019, 122(6):819-832.

[13] 李福欣, 杜小正, 张星华, 等. HIF-1 α 调控糖酵解在RA炎症发病机制中的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(2):226-231.

[14] Lawson KV, Sivick Gauthier K, Piovesan D, et al. Discovery and characterization of novel, potent, and selective hypoxia-inducible factor(HIF)-2 α inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138:S16.

[15] Mendoza SV, Murugesu DK, Christiansen BA, et al. Degradation-resistant hypoxia inducible factor-2 α in murine osteocytes promotes a high bone mass phenotype[J]. *JBMIR Plus*, 2023, 7(4):e10724.

[16] Dong P, Li Q, Han H. HIF 1 α in cerebral ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(2):41.

[17] 黄景珠, 成秋宸, 李福建, 等. BNIP3介导线粒体自噬研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(1):60-66.

[18] Bogner C, Kale J, Pogmore J, et al. Allosteric regulation of BH3 proteins in Bcl-xL complexes enables switch-like activation of bax[J]. *Mol Cell*, 2020, 77(4):901-912.

[19] 曾浩, 黄颖, 陈锐, 等. 促凋亡线粒体蛋白BNIP3的表达调控与功能[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2010, 2(2):117-120.

- [20] Liu X, Zhang W, Wu Z, et al. Copper levels affect targeting of hypoxia-inducible factor 1 α to the promoters of hypoxia-regulated genes [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (38): 14669-14677.
- [21] Daskalaki I, Gkikas I, Tavernarakis N. Hypoxia and selective autophagy in cancer development and therapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 104.
- [22] 姜刚刚, 田杰祥, 漆文霞, 等. 细胞自噬与凋亡在类风湿关节炎发病机制中的作用及其潜在应用研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(10): 217-220.
- [23] 孙明慧, 吴虹, 卜妍红, 等. 介导缺氧诱导因子-1 α 表达的相关信号通路在类风湿性关节炎中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(9): 1197-1202.
- [24] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176 (6): 1248-1264.
- [25] 袁芳, 徐丽, 夏红娟, 等. 间歇性低压低氧预处理对大鼠放射性肝脏损伤的作用及肝脏组织 TNF- α 、HIF-1 α 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(2): 243-247.
- [26] Li GF, Qin YH, Du PQ. Andrographolide inhibits the migration, invasion and matrix metalloproteinase expression of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via inhibition of HIF-1 α signaling [J]. *Life Sci*, 2015, 136: 67-72.
- [27] Chen MW, Lu QJ, Chen YJ, et al. NIR-PTT/ROS-scavenging/oxygen-enriched synergetic therapy for rheumatoid arthritis by a pH-responsive hybrid CeO₂-ZIF-8 coated with polydopamine [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8 (8): 3361-3376.
- [28] 李颖, 毕健玲, 王丁, 等. PHD2 基因在鲸类低氧信号通路中的功能 [J]. *水生生物学报*, 2023, 47(5): 767-774.
- [29] 邓庆, 贺飞, 胡清桥, 等. 桑枝调控 HIF-1 α /VEGF/MMPs 信号通路改善佐剂性关节炎大鼠骨破坏的研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(7): 1096-1104.
- [30] Wang X, Si X, Sun J, et al. miR-522 modulated the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases partly via targeting suppressor of cytokine signaling 3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(4): 405-415.
- [31] 叶梅芳, 刘媛媛, 丘琴, 等. 民族药抗类风湿性关节炎作用机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 55-60.
- [32] 任明诗, 丁羽, 李子涵, 等. 成骨细胞与破骨细胞相互调节作用的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(6): 822-827.
- [33] 李宏一, 罗业浩, 黄安. 类风湿关节炎血管翳的形成及治疗的研究进展 [J]. *广西医学*, 2022, 44(15): 1786-1790.
- [34] 伍沙沙, 王延, 徐婷, 等. 成纤维样滑膜细胞在类风湿关节炎发病机制中的作用 [J]. *风湿病与关节炎*, 2022, 11(2): 43-47.
- [35] 蒋雨晴, 赵小艳, 张鑫, 等. HIF-1 在 RA 发病机制中的作用 [J]. *按摩与康复医学*, 2022, 13(17): 45-49.
- [36] Li GQ, Zhang Y, Liu D, et al. PI3kinase/Akt/HIF-1 α pathway is associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1/2): 221-231.
- [37] Fan T, Zhang C, Zong M, et al. Hypoxia induced autophagy is inhibited by PADI4 knockdown, which promotes apoptosis of fibroblast like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5116-5124.
- [38] Kaihara K, Nakagawa S, Arai Y, et al. Sustained hypoxia suppresses joint destruction in a rat model of rheumatoid arthritis via negative feedback of hypoxia inducible factor-1 α [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3898.
- [39] Tang YY, Wang DC, Wang YQ, et al. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1073971.
- [40] Zhao Y, Chen G, Zhang W, et al. Autophagy regulates hypoxia-induced osteoclastogenesis through the HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 639-648.
- [41] Li S, Chen JW, Xie X, et al. Autophagy inhibitor regulates apoptosis and proliferation of synovial fibroblasts through the inhibition of PI3K/AKT pathway in collagen-induced arthritis rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2065-2076.
- [42] 张玲, 王一翔, 易玲娜, 等. 自噬在氯化镉诱导小鼠初级精母细胞凋亡中的作用 [J]. *卫生研究*, 2023, 52(3): 489-496.
- [43] Chen Y, Yan Q, Xu Y, et al. BNIP3-mediated autophagy induced inflammatory response and inhibited VEGF expression in cultured retinal pigment epithelium cells under hypoxia [J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(6): 395-404.

(本文编辑: 赵丽洁)