

缺氧诱导因子 -1 在糖尿病及其并发症中的研究进展*

蔡晶¹ 乔蕾颖² 胡琳³ 傅松波⁴ 乔成栋^{5**}

¹兰州大学第一临床医学院, 兰州 730030; ²南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210000; ³兰州大学第一医院重症医学科一病区, 兰州 730030; ⁴兰州大学第一医院内分泌科, 兰州 730030; ⁵兰州大学第一医院老年病二科, 兰州 730030

[摘要] 糖尿病 (DM) 是一种以血糖升高为特征, 发病机制不明的复杂代谢性疾病。缺氧诱导因子 -1 (HIF-1) 是缺氧环境下被激活, 起调节作用的转录因子, 通过调节缺氧适应性反应、糖类和脂类代谢以及胰腺 β 细胞功能参与 DM 及其并发症的致病过程。本文对 HIF-1 的结构、功能及其在 DM 及其并发症中发病机制的研究作一综述, 为进一步探索 DM 及其并发症的预防和治疗提供新思路。

[关键词] 缺氧诱导因子 -1; 糖尿病; 糖尿病并发症

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.020

Hypoxia Inducible Factor -1 in Diabetes and Its Complications: a Comprehensive Review of Recent Research Advances

Cai Jing¹, Qiao Leiying², Hu Lin³, Fu Songbo⁴, Qiao Chengdong^{5**}

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030; ²The First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029; ³Department - one of Critical Care Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030; ⁴Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030; ⁵Department - two of Geriatrics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030

** Corresponding author: Qiao Chengdong, email: qcd2000@163.com

[Abstract] Diabetes mellitus (DM) stands as a multifaceted metabolic disorder marked by heightened blood glucose levels and an elusive pathogenesis. Hypoxia-inducible factor -1 (HIF-1) emerges as a pivotal transcription factor triggered within hypoxic environments. Its involvement in the pathogenesis of diabetes and its complications is instrumental, as it orchestrates the hypoxia adaptive response, governs glucose and lipid metabolism, and influences the function of islet β cells. This article meticulously examines the structural and functional aspects of HIF-1, shedding light on its role in the pathogenesis of diabetes and associated complications. By unraveling these intricate connections, it not only enhances our understanding of the disease but also propels innovative avenues for the exploration of novel preventive and therapeutic strategies for diabetes and its complications.

[Key words] Hypoxia inducible factor -1; Diabetes; Diabetes complications

缺氧诱导因子 (Hypoxia inducible factor, HIF) -1 参与调节组织细胞的缺氧适应性反应, 通过调节糖酵解、细胞增殖和迁移、血管生成、炎症、细胞凋亡以及红细胞生成等生理、病理过程使机体适应低氧环境^[1]。糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 因长期的高血糖以及紊乱的糖代谢环境造成机体组织耗氧量增加, 从而诱导 HIF-1 的表达。HIF-1 诱导的缺氧适应性反应可能通过调节糖类和脂类代谢、胰腺 β 细胞的功能参与 DM 及其并发症的发生。本文对 HIF-1 的基本特征、在 DM 及

其并发症中的作用机制作一综述。

1 HIF-1 的基本特征

HIF 是一类在低氧环境下被激活的转录因子, HIF 是由对氧敏感的 α 亚基以及持续性表达的 β 亚基组成的具有转录活性的异源二聚体。 α 亚基位于胞浆, 是 HIF 的活性亚基。 β 亚基稳定存在于胞浆或核质中, 起结构性作用。在哺乳动物中, HIF- α 主要有 3 种亚型, 分别为 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 。HIF-1 α 和 HIF-2 α 是研究最广泛的 α 亚基, 而 HIF-3 α 的功能知之甚少。HIF-1 α 广

* 甘肃省内分泌疾病临床医学研究中心项目 (20JR10FA667)

** 通讯作者: 乔成栋, 电子邮箱 qcd2000@163.com

泛存在于哺乳动物的各组织及细胞中, 促进机体和细胞的低氧适应性反应。而 HIF-2 α 优先表达于肺的内皮细胞以及肠和其他组织的上皮细胞, 在生理和疾病中具有多种功能。HIF-1 α 是唯一的氧调节亚单位, 它决定 HIF-1 的活性, β 亚基在胞内不受氧浓度调节, 但 α 亚基需与 β 亚基形成异二聚体才有活性。

HIF-1 具有氧浓度敏感性, 在常氧条件下不稳定, 极易被降解。但在缺氧条件下变得稳定, 不容易被降解, 主要是因为 HIF-1 的 α 亚基受氧浓度调节。在常氧条件下, α 亚基的两个脯氨酸残基被脯氨酰羟化酶 (Prolyl hydroxylase domain proteins, PHD) 羟基化后, 被肿瘤抑制因子 (product of Von Hippel-Lindau tumour suppressor gene, pVHL) 识别后降解。HIF 抑制因子 (Factor inhibiting HIF, FIH) 在常氧条件下被羟基化, 从而抑制转录共调节因子 p300/CBP 的募集以及 HIF-1 蛋白的二聚体化, 从而抑制 HIF-1 的活化以及功能。在缺氧情况下, PHD 的活性受抑制, HIF-1 α 亚基由于不被泛素化降解得以稳定积累, 并易位到细胞核内与 HIF-1 β 亚基形成稳定的有活性的异二聚体。稳定的 HIF-1 在核内反式激活靶基因, 通过调节下游靶基因的转录、翻译参与缺氧适应性反应。在生物学上, HIF-1 受多条信号通路的调节, 进而调节下游编码糖分解的酶的基因、血管生成信号基因和凋亡/压力反应基因以调节细胞的生长。

2 HIF-1 与 DM 的关系

2.1 DM 中 HIF-1 的改变

在 DM 中, 即使在缺氧的刺激下, 高浓度的葡萄糖水平依然在很大程度上抑制 HIF-1 α 的稳定性。抑制 PHD 或 pVHL 可稳定 HIF-1 蛋白以部分逆转上述改变, 但无法完全阻止 HIF-1 蛋白的不稳定性。表明高糖不仅可以促进 PHD 对 HIF-1 α 的羟基化修饰, 通过 pVHL 途径介导其泛素化降解, 还可以通过其他途径抑制 HIF-1^[2]。本应在细胞核内稳定表达的 HIF-1 β 亚基在 DM 小鼠中的表达明显减少, 提示高血糖可通过减少 β 亚基的表达来抑制 HIF-1 的水平^[3]。甲基乙二醛 (Methylglyoxal, MGO) 是由糖酵解中间体非酶促催化生成的二羰基化合物。在 DM 中, 高糖环境下反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 产生增加, 使得 MGO 积累。MGO 与 HIF-1 α 的精氨酸残基共价结合形成 MG-H1 复合物, 一方面, MG-H1 无法与 β 亚基结合发挥作用, 另一方面, MG-H1 与分子伴侣热休克蛋白 (Heat shocked protein, HSP) 40 和 HSP70 结合, 从而募集热休克蛋白 70 羧基端相互作用蛋白 (Carboxy terminus of heat shocked protein 70 - interacting protein,

CHIP), 它是一种促进 HIF-1 α 泛素化的 E3 连接酶, 诱导 HIF-1 α 的泛素化及蛋白酶体降解。MGO 还可以与转录辅激活因子 p300/CBP 上的精氨酸残基共价结合, 阻碍 HIF-1 α 与 p300/CBP 结合, 从而降低 HIF-1 的转录活性^[4]。胰岛素可通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (Phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK) 的磷酸化途径促进 HIF-1 α 的表达。而 DM 患者受损的胰岛素信号会在高糖抑制的情况下, 进一步抑制 HIF-1 α 的表达, 从而抑制 HIF-1 的功能^[5]。除了葡萄糖及其代谢物和胰岛素信号通路的调节作用外, 高脂血症也是 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的特征。高水平的脂肪酸可以抑制糖氧化分解的产物琥珀酸的产生, 进而通过促进 HIF-1 α 的 PHD 依赖性降解来抑制 HIF-1 的激活^[6]。其他来自三羧酸循环的代谢产物也可以通过调节 PHD 抑制 HIF-1 的活性。未来通过研究糖和脂肪酸代谢相关代谢物对 PHD 的影响, 或许可以进一步揭示 DM 患者 HIF-1 低表达的原因。

2.2 HIF-1 在 DM 中的作用机制

HIF-1 的表达失调参与 DM 的发病过程, 但具体的作用机制仍不明确。HIF-1 表达降低可以导致胰腺 β 细胞功能恶化并加速 DM 进程^[5]。特异性敲低 DM 小鼠模型胰腺 β 细胞中的 HIF-1 后, 小鼠胰腺 β 细胞对葡萄糖诱导的胰岛素分泌的刺激指数明显受到抑制, 在高脂饮食后出现严重的葡萄糖耐受不良。表明 HIF-1 蛋白不表达的情况下, 胰腺 β 细胞的功能降低, 从而导致了 DM 的发展^[7]。HIF-1 的低表达或不表达还可抑制下游靶基因的转录和翻译, 通过血管生成、细胞凋亡等过程促进 DM 的发生。首先, HIF-1 蛋白水平的降低会导致血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体低表达, 从而导致血管生成减少, 组织供血减少^[8]。其次, 在缺氧时, HIF-1 增加丙酮酸脱氢酶激酶 1 (Pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 的表达, 该酶通过磷酸化抑制线粒体丙酮酸脱氢酶 (Pyruvate dehydrogenase, PDH), 阻止丙酮酸转化为乙酰辅酶 A, 使得三羧酸循环缺乏这个必要的底物, 进而抑制了线粒体的氧气消耗, 并将丙酮酸重新导向糖酵解。使得组织能量供给从有氧转为无氧, 能量产生减少^[1]。HIF-1 的水平下调抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族的 Bcl-xL 蛋白、骨髓细胞白血病-1 蛋白以及凋亡抑制蛋白 IAP 家族的 Survivin 分子的表达, 从而导致胰腺 β 细胞及其相关组织细胞的凋亡, 促进 DM 的发生发展^[2]。HIF-1 的失调还有可能增加 ROS, 导致 ROS 引起的组织细胞损伤、氧化

应激、炎症反应以及线粒体功能障碍等,从而介导DM的发生发展^[9]。

3 HIF-1与DM并发症的关系

3.1 HIF-1与DM伤口愈合

DM患者的伤口愈合不良是临床上一个棘手的难题。HIF-1表达的增加有利于促进伤口愈合。由于血管损伤引起的灌注不足和伤口区域细胞的强烈代谢活动,伤口处出现明显的缺氧区域,刺激HIF-1表达增加,在生理性伤口愈合的炎症阶段,一方面通过增加单核细胞浸润以及巨噬细胞转化,促进伤口区域快速清除细胞碎片,另一方面,促使巨噬细胞由线粒体呼吸向糖酵解转变,以减少ROS引起的氧化应激。同时,刺激巨噬细胞释放趋化因子以及细胞迁移和增殖相关因子,辅助组织修复^[10]。在增殖阶段,HIF-1通过激活VEGF、血管生成素2(Angiopoietin 2, ANGPT2)和基质细胞衍生因子-1(Stromal cell-derived factor-1, SDF-1)促进新生血管形成。SDF-1还可以招募循环内皮祖细胞定位或“归巢”到表现出低氧张力的受损组织,以促进受损血管修复。紧接着缺氧可能为成纤维细胞提供酸性微环境,从而增强它们向肌成纤维细胞的分化,促进肉芽组织发育^[11]。总之,HIF-1的稳定在伤口愈合的炎症阶段和增殖阶段均可促进伤口的愈合。

然而,在DM患者中,高糖抑制HIF-1的表达会导致伤口愈合延迟。HIF-1抑制与DM的致病相关性最初就是在DM皮肤表面伤口中观察到的^[12]。受抑制的HIF-1信号传导会导致DM伤口愈合受损,在DM小鼠模型中,通过使用HIF-1稳定剂可以观察到伤口明显愈合,且效果优于无DM小鼠^[13]。但HIF-1在伤口愈合的炎症反应期中也可能起到一把双刃剑的作用。在急性炎症期,血管损伤导致急性组织缺氧,HIF-1是控制伤口愈合、上皮细胞快速恢复的核心。随着组织氧张力的进一步降低形成长期慢性缺氧,HIF-1在伤口重塑阶段也可能与慢性未消退的炎症相关的纤维狭窄有关^[14]。总体而言,在DM患者中,由于HIF-1表达水平下降,导致伤口愈合功能受损。

3.2 HIF-1与DM肾病

DM肾脏中HIF-1的激活无法代偿肾脏的缺氧程度,会引起氧化应激、细胞凋亡等,导致DM肾脏病变的发展^[15]。高糖环境会引起肾脏的耗氧量增加和氧分压降低,肾小管缺氧是DM肾病发病的始发因素。高糖对于HIF-1在DM肾脏中的调控取决于细胞类型及缺氧程度。在系膜细胞中,氧含量相对正常,高糖通过碳水化合物反应元件结合蛋白激活系膜细胞中HIF-1介导的信号转导^[16]。然而,在肾脏近端小管,细胞处于相对缺氧状态,

HIF-1在缺氧条件下被高糖环境抑制^[17]。虽然DM肾脏HIF-1的绝对水平可能保持不变甚至升高,但随着缺氧程度的加深,HIF-1的代偿程度明显不足。也就是说,当HIF-1的水平无法调节肾脏对缺氧的反应时,会加重DM肾脏病变。

通过促进HIF-1的表达和稳定,促进HIF-1在DM患者肾脏中发挥抗氧化防御的作用,能有效预防或改善DM肾病的进展^[18]。HIF-1的稳定能减少持续高血糖的情况下ROS的过度产生,抑制细胞凋亡和保护肾脏免受损伤,延缓DM肾病的进程^[9]。然而,DM肾脏中受到抑制的HIF-1会进一步加重DM引起的肾脏损伤。因此,通过增加HIF-1的表达有利于保护DM肾脏,例如,DM药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(Sodium-glucose cotransporters 2, SGLT2)可以通过上调缺氧诱导的HIF-1的表达保护DM肾脏^[19]。

3.3 HIF-1与DM视网膜病变

DM视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)的发生可能是由于激活的HIF-1诱导了以VEGF为主的一系列因子的表达。在DR的非增殖期,由于视网膜缺血缺氧诱导的HIF-1表达增加,可以调控以VEGF为主的下游靶基因,从而诱导细胞炎症反应,增加血管通透性并促进血管生成,导致视网膜水肿、微动脉瘤以及视网膜出血等病变。在DR的增殖期,由于视网膜严重的缺血缺氧导致病理性血管生成,对视力的损害更大,甚至会导致视网膜脱离,引起严重的视力丧失以及失明,因此,抑制VEGF的表达是目前治疗DR的有效手段之一。而通过抑制HIF-1的表达,进而调控VEGF及其他因子的转录,可能会成为未来更具希望的有效治疗DR的靶点。对视网膜具有神经保护作用的新型神经肽,垂体腺苷酸环化酶激活肽,可以通过调节HIF-1的表达和分布改善DR^[20]。通过雷帕霉素抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路减少HIF-1蛋白的表达以下调VEGF的水平,可以保护DM大鼠的视网膜细胞免受损伤^[21]。除此之外,HIF-1的多态性与疾病的发展密不可分,HIF-1 Pro582Ser的多态性对DR具有保护作用^[22]。

3.4 HIF-1与DM心血管疾病

DM患者发生心脏疾病的风险更高,预后更差,HIF-1信号通路的适当激活可保护心肌。然而,HIF-1信号通路在控制不佳的DM中是受到抑制的。当机体处于高糖状态下,PI3K/Akt通路、MEK/MAPK信号通路等介导的HIF-1激活受阻,MGO依赖的HIF-1降解增加,HIF-1表达减少,心肌保护作用减弱^[23]。由于DM状态下,心肌细胞长期处于低氧环境,对于突如其来的缺血缺氧无

法作出反应, 因此 HIF-1 下游多种关于血管再生的靶基因表达不足, 导致心肌缺血再灌注时的血管扩张不良和血管再生障碍, 心肌供血不足。DM 状态下的心肌细胞长期处于高糖状态, 产生过多的 MGO 促进 HIF-1 的降解, 抑制了 HIF-1 对能量供应从氧化磷酸化向无氧酵解的转化, 心肌缺血缺氧时的能量获得不足, 导致大量心肌细胞死亡^[24]。HIF-1 的减少无法阻止 ROS 的爆发性增长, ROS 损伤心肌, 同时促进钙离子以及细胞凋亡蛋白的表达, 加快心肌细胞的凋亡^[25]。因此, 靶向激活 DM 患者的 HIF-1 蛋白, 可能改善 DM 患者心血管疾病的发展。

3.5 HIF-1 与 DM 性周围神经病变

DM 性周围神经病变主要与高糖损害供应神经的小血管有关。HIF-1 在高糖诱导的神经损伤中发挥保护作用^[26]。HIF-1 是外周感觉神经元 ROS 的上游调节剂, 通过限制 ROS 水平、诱导 VEGF 表达来抑制高糖引起的 ROS 积累, 从而保护周围感觉神经元免受 DM 周围神经病变的影响, 促进周围神经的存活^[9]。此外, HIF-1 α 促进磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 (Phosphatase and tensin homolog induced putative kinase 1, PINK1) 和帕金蛋白 (Parkin) 表达, PINK1 会选择性定位至受损线粒体, 募集 Parkin 蛋白, Parkin 积累促进自噬体形成, 诱导线粒体自噬, 从而起到清除受损线粒体的作用, 进而改善 DM 小鼠的神经性痛觉过敏^[27]。使用富氢盐水稳定 HIF-1, 可以激活细胞自噬, 减少 DM 小鼠模型中的神经性疼痛和痛觉过敏^[28]。

4 结论与展望

HIF-1 在 DM 的发病机制中扮演着重要的角色, DM 中的 HIF 信号失调, 导致机体缺氧适应性反应敏感性降低, 进而引发糖、脂代谢紊乱以及胰腺 β 细胞功能障碍, 从而促进 DM 及其并发症的发展。HIF-1 的作用具有双向性, 在 DM 微血管病变, 如伤口愈合过程中, 其过度表达会导致纤维化狭窄, 而在心血管等大血管病变中, 稳定表达的 HIF-1 却可促进血管新生, 有效改善心肌的缺血损伤。因此, 在 DM 及其并发症的临床预防和治疗中, 以 HIF-1 为潜在靶点, 明确 HIF-1 信号通路的分子调控机制, 对开发相应的临床药物, 改善物质代谢, 进而延缓 DM 及其进展具有重要的临床和转化医学价值。但是, 在此过程中, 如何调节 HIF-1 的适当表达还有待进一步研究。

参考文献

[1] Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18

(9): 573–587.

[2] Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (10): 5063–5073.

[3] Dror V, Kalynyak TB, Bychkivska Y, et al. Glucose and endoplasmic reticulum calcium channels regulate HIF-1 β via presenilin in pancreatic β -cells [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (15): 9909–9916.

[4] Bento CF, Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (8): 1946–1956.

[5] Lalwani A, Warren J, Liuwantara D, et al. β cell hypoxia-inducible factor-1 α is required for the prevention of type 1 diabetes [J]. *Cell Rep*, 2019, 27 (8): 2370–2384.

[6] Dodd MS, Sousa Fialho M, Montes Aparicio CN, et al. Fatty acids prevent hypoxia-inducible factor-1 α signaling through decreased succinate in diabetes [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3 (4): 485–498.

[7] Wang N, Shi XF, Khan SA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates pancreatic β -cell dysfunction by intermittent hypoxia [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319 (5): C922–C932.

[8] Ai X, Yu P, Luo L, et al. Berberis dictyophylla F. inhibits angiogenesis and apoptosis of diabetic retinopathy via suppressing HIF-1 α /VEGF/DLL-4/Notch-1 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115453.

[9] Zheng X, Narayanan S, Xu C, et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes [J]. *Elife*, 2022, 11. doi: 10.7554/eLife.70714.

[10] Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation [J]. *J Immunol*, 2005, 175 (10): 6257–6263.

[11] Strowitzki MJ, Kimmer G, Wehrmann J, et al. Inhibition of HIF-prolyl hydroxylases improves healing of intestinal anastomoses [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (8). doi: 10.1172/jci.insight.139191.

[12] Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, et al. Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (49): 19426–19431.

[13] Li G, Ko CN, Li D, et al. A small molecule HIF-1 α stabilizer that accelerates diabetic wound healing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 3363.

[14] Wang D, Liu X, Li M, et al. HIF-1 α regulates the cell viability in radioiodine-resistant papillary thyroid carcinoma cells induced by hypoxia through PKM2/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2023. doi: 10.1002/mc.23648.

- [15] 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.
- [16] Isoe T, Makino Y, Mizumoto K, et al. High glucose activates HIF – 1 – mediated signal transduction in glomerular mesangial cells through a carbohydrate response element binding protein [J]. *Kidney Int*, 2010, 78 (1): 48 – 59.
- [17] García – Pastor C, Benito – Martínez S, Moreno – Manzano V, et al. Mechanism and consequences of the impaired Hif – 1 α response to hypoxia in human proximal tubular HK – 2 cells exposed to high glucose [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 15868.
- [18] Feng X, Gao X, Wang S, et al. PPAR – α agonist fenofibrate prevented diabetic nephropathy by inhibiting M1 macrophages via improving endothelial cell function in db/db mice [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 652558.
- [19] Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia – inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77 (2): 280 – 286.
- [20] D'Amico AG, Mauer G, Rasù DM, et al. NAP counteracts hyperglycemia/hypoxia induced retinal pigment epithelial barrier breakdown through modulation of HIFs and VEGF expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (2): 1120 – 1128.
- [21] Wei J, Jiang H, Gao H, et al. Blocking mammalian target of rapamycin (mTOR) attenuates HIF – 1 α pathways engaged – vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (6): 1570 – 1577.
- [22] Ekberg NR, Eliasson S, Li YW, et al. Protective effect of the HIF – 1A Pro582Ser polymorphism on severe diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2936962.
- [23] Belaiba RS, Bonello S, Zähringer C, et al. Hypoxia up – regulates hypoxia – inducible factor – 1alpha transcription by involving phosphatidylinositol 3 – kinase and nuclear factor kappa B in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18 (12): 4691 – 4697.
- [24] Ambrose LJ, Abd – Jamil AH, Gomes RS, et al. Investigating mitochondrial metabolism in contracting HL – 1 cardiomyocytes following hypoxia and pharmacological HIF activation identifies HIF – dependent and independent mechanisms of regulation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19 (6): 574 – 585.
- [25] Zhu Y, Massen S, Terenzio M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3 – interacting region of Bnip3 determines pro – survival mitophagy versus apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (2): 1099 – 1113.
- [26] Rojas DR, Tegeder I, Kuner R, et al. Hypoxia – inducible factor 1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96 (12): 1395 – 1405.
- [27] He J, Qin Z, Chen X, et al. HIF – 1 α ameliorates diabetic neuropathic pain via Parkin – mediated mitophagy in a mouse model [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 5274375.
- [28] Wang H, Huo X, Chen H, et al. Hydrogen – rich saline activated autophagy via HIF – 1 α pathways in neuropathic pain model [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4670834.

(2023 – 04 – 25 收稿)