

## 低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ 与高血压关系的研究进展\*

魏建行综述,李利华<sup>#</sup>审校

(大理大学第一附属医院老年病科,云南大理 671000)

关键词: 缺氧诱导因子; HIF-1 $\alpha$ ; 缺氧; 信号通路; 高血压

中图分类号: R544.1 文献标识码: A

DOI: 10.13452/j.cnki.jqmc.2018.04.012

**Keywords:** hypoxia inducible factor; HIF-1 $\alpha$ ; hypoxia; pathway; hypertension

高血压不仅与高盐饮食、吸烟、肥胖、遗传以及种族等有关,还与居住的地理环境密切相关。高海拔地区独特的地理位置以及气候特点(低气压、低氧、低温、紫外照射强等),是导致高海拔地区人群的高血压发病率高于平原地区以及降压疗效不及平原地区的重要因素之一<sup>[1]</sup>。此外,因为自然选择而导致的高盐摄入可能也是导致高海拔地区高血压发病的重要因素。HIF-1 $\alpha$ 是和缺氧相关的重要因子之一,在低氧浓度环境中容易被激活,进而激活其靶基因。低氧环境下 HIF1- $\alpha$  基因的表达显著增加,可以调控细胞的生长、增殖、迁移和凋亡等过程<sup>[2]</sup>,导致与血液粘稠度<sup>[3,4]</sup>和血管内皮功能调节有关的基因异常表达<sup>[5]</sup>,上述过程可能与高血压的发生发展有关。本综述旨在总结 HIF-1 $\alpha$  及其信号通路与血压调节的关系。

### 1 低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ 的结构及调节

#### 1.1 低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ 的结构

缺氧可导致细胞代谢紊乱甚至细胞死亡。在缺氧应激中,机体形成了复杂的反应机制,其中缺氧诱导因子-1(Hypoxia inducible factor-1, HIF-1)及其信号通路起重要作用<sup>[6]</sup>。HIF 是 1992 年 Semenza 等<sup>[6]</sup>发现的一种特殊蛋白,是由调节亚基  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  或 HIF-3 $\alpha$  中的一个)和构造亚基  $\beta$  (HIF- $\beta$ , 也称为 ARNT) 组成的异二聚体<sup>[7]</sup>。

调节亚基  $\alpha$  为功能和活性亚基,在不同氧浓度的影响下,使特异性脯氨酰羟化酶发挥作用,调节 HIF-1 的活性;  $\beta$  亚基是结构亚基,稳定存在于胞浆或核质中,不受氧浓度的调节<sup>[8]</sup>。HIF-1 $\alpha$  遍布于哺乳动物的细胞中,是现在已知缺氧状态下仅有的发挥活性的转录因子,在多条信号通路中发挥作用,是介导缺氧信号的转导中枢。HIF-1 $\alpha$  是螺旋-环-螺旋蛋白家族中的重要成员,是 HIF-1 在细胞质中的活性亚基,是低氧应激反应的关键因子<sup>[9]</sup>。其 N 端为含有 bHLH 的基本结构,是与 DNA 结合的必需结构。下游脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸(Pro/Ser/Thr)的特殊结构参与异二聚体的形成及其与靶基因的结合<sup>[7]</sup>。HIF-1 $\alpha$  的 C 末端含有三个结构域,一个是反式激活结构域-C(转录调控),一个是反式激活结构域-N(转录激活),还有一个是氧依赖降解结构域(含 Pro/Ser/Thr),能够通过泛素化途径降解 HIF-1 $\alpha$ <sup>[10]</sup>。C 末端还具有核定位信号功能,协助 HIF-1 $\alpha$  蛋白和核孔蛋白结合到细胞核中。N 末端激活区使 HIF-1 $\alpha$  与 HIF-1 $\beta$  结合形成异二聚体 HIF-1,并结合到缺氧反应的顺式作用元件进行转录。 $\alpha$  亚基与脯氨酰羟化酶 PHD1(也称 EGLN2)、PHD2(也称 EGLN1)和 PHD3(也称 EGLN3)共同构成氧依赖性降解结构域<sup>[11]</sup>。其降解主要取决于脯氨酰羟化酶(PHD)对  $\alpha$  亚基中脯氨酸残基的羟基化,通过 pVHL 与泛素连接酶形成复合

\*: 国家自然科学基金(81460084, 81660072, 81860084); 大理大学博士启动基金(KYBS201421); 云南省中青年学术和技术带头人培养(2015HB056); 云南省医学学科带头人培养(D-201672); 云南省高校重点实验室建设项目[云教科(2016)37号]; 大理大学2015年大学生创新创业训练计划项目(X-CXCY2015-11)

#: 通信作者, 硕导, 教授, Email: lilihuaynen@163.com  
魏建行(1991~), 男, 汉族, 河南籍, 硕士研究生

物并进行降解。在正常氧含量条件下, HIF-1 $\alpha$  介导的泛素-蛋白酶体通路迅速抑制 检测不到 HIF-1 $\alpha$  的表达; 在缺氧条件下 (<5%) 通过降低泛素化和羟基化水平 抑制HIF-1 $\alpha$ 的降解, 而羟基化、乙酰化、磷酸化等对 HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达有增强作用<sup>[12]</sup>。

## 1.2 低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ 的调节

低氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  的调节主要包括 PHDs 调节、pVHL 调节、泛素连接酶和蛋白酶体以及转录后修饰调节等方式, 其中 PHDs 可通过氧依赖性和非氧依赖性机制调节 HIF-1 $\alpha$  的稳定性和转录活性。低氧环境下, 一方面  $\alpha$  亚基持续转录翻译, 另一方面 HIF-1 $\alpha$  随时被降解。在正常氧浓度情况下,  $\alpha$  亚基羟基化后, HIF-1 $\alpha$  降解至极低水平。脯氨酰羟化酶 (PHDs) 是一类非血红素铁依赖性双加氧酶, 具有激发 HIF-1 $\alpha$  羟基化的作用<sup>[13]</sup>。PHDs 是调节 HIF-1 $\alpha$  的关键酶。PHDs 家族包括 PHD1、PHD2、PHD3、PHD4、PHD5 和 PHD6, 目前对于 PHD1、PHD2、PHD3 研究较多。PHD1 主要分布于细胞核内, 而 PHD2 和 PHD3 主要位于细胞浆, 其结构亚基 C-末端具有高度相似性。PHD2 N-末端具有的锌指结构, 为 HIF-1 $\alpha$  的稳态水平调节的关键传感器<sup>[11]</sup>。PHD1 和 PHD2 可以使 HIF-1 $\alpha$  的脯氨酸亚基 (pro-564 或 pro-402) 羟基化, 羟基化的 HIF-1 $\alpha$  可与抗肿瘤蛋白泛素连接酶复合物 (pVHL-E3) 结合。pVHL 是抑癌基因 VHL (von Hippel-Lindau) 的表达产物, 是一种靶向低氧诱导因子  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 的泛素连接酶<sup>[14]</sup>。pVHL 通过与 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的相互作用, 在调节动物氧稳态中发挥重要作用。pVHL 是一种以  $\alpha$  亚基为靶位, 进行蛋白酶体水解的多组分泛素连接酶的识别组分。pVHL 与延长因子 C/B 结合并相互作用, 形成多组分泛素连接酶复合物 (VCB), 并结合到羟基化的 HIF-1 $\alpha$  上, 导致其泛素化并通过泛素-蛋白酶体途径降解<sup>[14]</sup>。在 pVHL 中存在两个分别与延伸因子 C 和 HIF-1 $\alpha$  结合的亚结构域 ( $\alpha$  和  $\beta$ )。染色体中间消除分析显示 pVHL 与氧依赖性 HIF-1 $\alpha$  降解结构域 (ODD) 相互作用<sup>[15]</sup>。泛素蛋白通过泛素激活酶 (E1s)、泛素结合酶 (E2s) 和泛素连接酶 (E3s) 的协同机制附着于它们的靶点。泛素蛋白和底物蛋白之间形成异肽键, 随后泛素蛋白可进一步连接到附加的泛素蛋白上, 导致聚泛素化。例如通过 K48 连接的泛素蛋白链可以使底物蛋白进行蛋白酶靶向降解, 其降解调控包括脯氨酰羟化酶的抑制, VHL 介导的多泛素

化和 HIF-1 $\alpha$  蛋白酶体降解<sup>[16]</sup>。最近的研究表明, 在缺氧环境中, SUMO 化修饰能够增强 HIF-1 $\alpha$  的稳定性和转录活性<sup>[17]</sup>。

## 2 与 HIF-1 $\alpha$ 相关的信号通路及其靶基因调控

### 2.1 与 HIF-1 $\alpha$ 相关的信号通路

在缺氧环境中, PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  信号通路在 PI3K 激活并在与 Akt 下游结合中发挥重要作用, 可使 Akt 磷酸化的同时增加 HIF-1 $\alpha$  活性。HIF-1 $\alpha$  活性增强, 下游靶基因转录进一步启动, 促进细胞增殖以及降低细胞凋亡数量<sup>[18]</sup>。低氧可抑制脯氨酸羟化酶活性, 从而使得 HIF-1 $\alpha$  水平增高。SEN1/HIF-1 $\alpha$  信号通路是其重要的调节途径, 能促进缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  的 SUMO 修饰, 提高其稳定性和转录活性<sup>[19]</sup>, 并激活下游靶基因的表达。低氧能够刺激 ERK 磷酸化, ERK 是细胞外信号调节激酶, 属丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 蛋白家族, 起促进细胞增殖及抗凋亡作用。激活 MAPK/HIF-1 $\alpha$  信号通路, 能够促进 ERK 磷酸化, 从而提高 HIF-1 $\alpha$  的表达量<sup>[20]</sup>。最新研究认为, HIF-1 $\alpha$  相关的信号通路可能与 pVHL 和热休克蛋白 90 (Hsp90)、环氧化酶-2 (COX-2) 等有关。pVHL 的表达导致 HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达降低, 抑制血管生成。Hsp90 相关的信号通路在肝癌、胰腺癌和乳腺癌等肿瘤发病中起重要作用<sup>[21]</sup>。在低氧条件下, Hsp90 与 HIF-1 $\alpha$  的 bHLH-PAS 结构域结合, 激活 HIF-1 $\alpha$  的表达, 调控下游靶基因进而促进肿瘤细胞生长。在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  可大量表达, 与 COX-2 启动子上的缺氧反应元件结合, 促进 COX-2 的表达, 而该通路在肿瘤细胞增殖、血管生成和抗凋亡等方面发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。

### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 信号通路的靶基因调控

在低氧时, 细胞内 HIF-1 $\alpha$  的稳定表达, 有助于调节其下游靶基因的转录和表达。HIF-1 $\alpha$  的靶基因有 40 多种, 其中 EPO、VEGF、AM 和肾上腺素能受体等基因与血压调节最为密切。在低氧环境中, HIF-1 $\alpha$  激活 VEGF、AM 基因的表达; HIF-1 $\alpha$  还能激活 EPO 基因的表达, 增加红细胞生成量, 提高红细胞携氧能力。高海拔地区人群 HIF-1 $\alpha$  的水平相对较高, 可能会导致某些靶基因异常表达, 增加血粘度, 降低血管壁的弹性, 促使动脉硬化的发生, 导致高血压发病风险增加。

## 3 HIF-1 $\alpha$ 与高血压的关系

### 3.1 低氧与血压调节的可能机制

目前低氧引起高血压的机制并未完全阐明,目前主要集中在交感神经激活及氧化应激方面。

长期低氧可使交感神经激活,儿茶酚胺分泌增加,压力感受器及化学感受器的敏感性增强,而上述过程均受脑干孤束核的控制。研究表明,低氧刺激信号通过外周化学感受器传达脑干孤束核,整合后传递至延髓室旁核以及延髓腹外侧,以增加交感神经节前神经的电活动<sup>[23]</sup>。交感神经电活动的增强进一步刺激肾脏,致外周血管紧张素 II 释放增加。长期慢性低氧还可以刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,导致外周皮质醇含量增加,继而提高交感神经的兴奋性(具体机制尚不清楚)<sup>[23]</sup>。因此,长期慢性缺氧时,交感神经在中枢及外周神经系统的调控下活性明显增加,同时伴随着血管结构的改变,使血压持续增高<sup>[24]</sup>。

长期慢性缺氧增加活性氧 ROS 的产生并清除一氧化氮,导致血管舒张功能受损,血管舒张受损可导致血压升高。研究表明,超氧化物歧化酶模拟物(Tempol)可预防低氧诱导的血浆内皮素 ET-1 水平和血压的升高<sup>[25]</sup>。缺氧已被证实可在心肌细胞和内皮细胞中诱导内皮素 ET-1 转录<sup>[24]</sup>。长期服用内皮素受体阻断剂,可预防并治疗由慢性低氧导致的血压增高。此外,活性氧 ROS 还可通过增加血管紧张素原的合成,促进肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活。血管紧张素 II 因活性氧的增加导致 ET-1 的表达上调。总之,交感神经过度激活以及氧化应激机制在长期低氧导致血压升高过程中起重要作用。

### 3.2 HIF-1 $\alpha$ 参与血压调节的可能机制

与 HIF 信号通路相关的多个基因和血管的收缩、舒张密切相关。研究者观察到楚瓦什红细胞增多症(Chuvash polycythemia)患者与对照者相比其血压水平较低<sup>[26]</sup>,提示与 HIF 相关的基因可能和血压调节有关。一氧化氮是重要的血管舒张因子。最近的研究发现,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  可以通过调节 NO 的平衡进而影响血压水平<sup>[27]</sup>。在巨噬细胞,Th1 细胞因子诱导的 HIF-1 $\alpha$  可增加一氧化氮合成酶 2(NOS2)的合成,进而增加 NO 合成<sup>[28]</sup>;而 Th2 细胞因子可间接通过精氨酸酶 1 降低左旋精氨酸水平,从而减少 NO 合成<sup>[27]</sup>。反过来,NO 也可影响 HIF-1 $\alpha$ 。在正常氧合下,NO 能增加 HIF-1 $\alpha$  的稳定性<sup>[29]</sup>;在缺氧时,在不同细胞中则可增加<sup>[30]</sup>或抑制 HIF-1 $\alpha$  的活性<sup>[31]</sup>。此外,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$

之间的平衡是颈动脉体和肾髓质对氧感受以及心肺功能稳定的前提条件<sup>[32]</sup>。慢性间歇性缺氧可以打破上述平衡,进而通过促进氧化应激而损伤化学感受反射,致高血压的发生<sup>[33]</sup>。

肾脏水盐代谢在血压调节、高血压发病,尤其是盐敏感性高血压的发病中起重要作用。在高盐摄入下,HIF-1 $\alpha$  能够激活血红素氧合酶 1(HO-1)、环氧化酶 2(COX-2)和一氧化氮合成酶(NOS)等抗高血压基因的表达,促进尿钠排泄。然而,在盐敏感性高血压动物模型中,HIF-1 $\alpha$  对上述基因的调控作用则消失。Zhu 等<sup>[34]</sup>通过 PHD2 shRNA 抑制 PHD2 的表达,发现 HIF-1 $\alpha$  表达增加,HO-1 和 COX-2 的表达也增加,压力利钠作用增强,在急性盐水负荷和慢性高盐诱导下尿钠排泄均增加,从而使盐敏感性高血压得以缓解。Li 等<sup>[35]</sup>利用诱骗寡核苷酸技术(decoy oligodeoxynucleotides,ODNs)抑制 HIF-1 $\alpha$  在单侧肾切除大鼠肾髓质中的结合活性,从而下调 NOS、HO-1 等 HIF-1 $\alpha$  靶基因的转录,诱导压力性钠通道复位,降低因肾脏灌注压增加导致的髓质血流增加,进一步导致钠潴留,诱导盐敏感性高血压的发生;而 HIF-1 $\alpha$  不被抑制的大鼠则血压无变化。值得注意的是,在没有高盐刺激时,即使抑制 HIF-1 $\alpha$  下游的基因有转录也不会导致高血压<sup>[36]</sup>。因此,HIF-1 介导的信号通路可能通过调节肾脏髓质功能和水盐电解质平衡参与血压调节<sup>[35]</sup>,通过干预 PHD2 和/或 HIF-1 $\alpha$  的表达治疗盐敏感性高血压。然而,长期过度激活 HIF-1 $\alpha$  也并非好事,可导致肾脏慢性缺血/缺氧损伤,通过 shRNA 降低 HIF-1 $\alpha$  的表达可缓解肾脏的损伤<sup>[37]</sup>。此外,内皮 HIF-1 $\alpha$  的表达增加也可加重肾小球的损伤进而促进高血压肾损害的发生<sup>[38]</sup>。另外,目前一些小样本的临床研究发现,PHD 抑制剂 BAY 85-3934 有降压作用,药效与依那普利相当,且不伴有肾素原水平的增加<sup>[39]</sup>。其他一些临床试验正在进行之中,这些试验结果将对了解 PHD 抑制剂在血压调节中的作用提供帮助<sup>[36]</sup>。

### 3.3 高海拔地区血压调节的特点及与 HIF-1 $\alpha$ 的关系

高海拔地区居民的血压与环境因素和遗传因素有关。该地区居民具有长期居住高海拔地区、相对隔离、高盐摄入等特点,是研究人类低氧环境下血压变化机制的较好对象。高海拔地区血压的调节机制非常复杂,与停留时间长短和缺氧的严重程度等多

种因素相关。在进入高海拔地区的较短时间内,缺氧可通过刺激一氧化氮合成促进红细胞中三磷酸腺苷释放,同时通过 HIF-1 介导其他机制共同促使血管扩张,对抗由化学感受器激活而诱导的交感神经系统激活,以暂时维持血压稳定。随着在高海拔地区停留时间的延长,交感神经系统激活在血压调节中起主要作用。持续缺氧是交感神经系统激活的主要原因。有研究发现,在高海拔地区居民心率偏快,血浆去甲肾上腺素水平明显升高,而肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性却降低<sup>[40,41]</sup>。交感神经系统激活可增加心肌收缩力,加快心率,增加外周血管阻力。此外,长期缺氧还可导致继发性红细胞增多,血粘度增加,致外周血管阻力增加,使血压尤其是舒张压升高<sup>[41]</sup>。也有研究提示高海拔暴露导致 ET-1 分泌增加、大动脉弹性减弱和脉搏波传导速度增加等可能也与血压升高有关。当在高海拔地区居住较长一段时间后,肺通气和肺换气基本适应低气压、低氧环境,红细胞比容逐渐升高,血氧浓度也逐渐升高,上述提及的升高血压机制将部分被抑制致血压水平逐渐下降。然而,大多数人的血压仍持续偏高。

### 3.4 缺氧对降压药物可能存在的影响

高海拔地区居民舒张期高血压患者较多,合并红细胞增多比例较高,他们中的多数人盐摄入较多<sup>[42]</sup>。因此,高海拔地区和高原地区的高血压防治策略应不同于平原地区,特别是合并红细胞明显增多的高血压患者,应采取个体化的降压治疗。高海拔地区钠盐摄入较多可能是人类遗传进化的结果,因为缺氧引起的继发性红细胞增多可使血液粘稠,易致血栓,保持适量的钠盐摄入可通过水钠潴留在一定程度上降低血粘度,降低血栓形成的风险。然而,缺氧和高盐摄入可能存在显著交互作用,通过 HIF-1 $\alpha$  介导的机制参与高血压的发病。因此,避免摄盐过多对于预防和治疗高海拔人群的高血压可能至关重要。

目前仅有极少数研究评估了不同种类降压药物在高海拔地区的降压疗效。部分研究显示  $\beta$  受体阻断剂以及钙通道阻滞剂对高海拔地区高血压患者或急进高海拔地区的高血压患者具有较好的疗效<sup>[42]</sup>,而血管紧张素受体拮抗剂和血管紧张素酶抑制剂的降压疗效较弱,可能与随着海拔升高,缺氧加重,RAAS 活性被抑制有关<sup>[43,44]</sup>。对于那些摄盐较多的盐敏感性高血压患者,利尿剂通过利钠有助于血压控制,但也应该考虑到利尿导致血液粘度增高

致血栓风险增加。

## 4 结论及展望

缺氧导致的 HIF-1 $\alpha$  信号通路激活可能通过影响交感神经系统和 RAAS 系统活性、合成 NO 和利钠等机制参与血压的调节。缺氧和高盐摄入可能存在交互作用,致盐敏感性高血压。不同种类降压药物在高海拔地区疗效差异较大,不同于平原地区。进一步开展高海拔地区甚至高原地区不同种类降压药物之间的疗效比较以及对血栓相关事件的影响研究,将可能提高这些地区的高血压防治水平。在上述基础上挖掘针对 HIF-1 $\alpha$  或下游的 PHD 的新型药物,通过稳定 HIF-1 $\alpha$  或抑制 PHD 的表达,进而调节血压,可能为高海拔地区的高血压防治提供新的靶点。

## 参考文献

- [1] Yue L, Fan Z, Sun L, et al. Prevalence of essential hypertension and its complications among Chinese population at high altitude [J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 140-144.
- [2] 李咏梅. HIF-1 $\alpha$  对低氧环境中脑胶质瘤细胞的作用及相关机制研究[D]. 昆明医科大学, 2015.
- [3] Beall CM, Strohl KP, Blangero J, et al. Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives [J]. *Am J Phys Anthropol*, 1997, 104(4): 427-447.
- [4] Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara [J]. *Am J Phys Anthropol*, 1998, 106(3): 385-400.
- [5] Han YL, He DL, Luo Y, et al. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha increases angiogenesis of LNCaP cells in vivo [J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2008, 14(5): 439-444.
- [6] Semenza GL. Regulation of mammalian O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1999, 15(15): 551-578.
- [7] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(12): 5510-5514.
- [8] Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression [J]. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74(1): 115-128.
- [9] Wang GL, Semenza GL. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(3): 1230-1237.
- [10] Jiang BH, Zheng JZ, Leung SW, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible factor 1 alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(31): 19253-19260.
- [11] Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, et al. C. elegans

EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation [J]. *Cell* ,2001 ,107 ( 1) : 43-54.

[12] Borsi E , Perrone G , Terragna C , et al. HIF-1 alpha inhibition blocks the cross talk between multiple myeloma plasma cells and tumor microenvironment [J]. *Exp Cell Res* ,2014 ,328 ( 2) : 444-455.

[13] Chu HX , Jones NM. Changes in Hypoxia-inducible factor-1 ( HIF-1) and regulatory prolyl hydroxylase ( PHD) enzymes following hypoxic-ischemic injury in the neonatal rat [J]. *Neurochem Res* ,2016 ,41( 3) : 515-522.

[14] Assimakopoulou M , Androutsopoulou C , Zolota V , et al. Immunoeexpression patterns for Hypoxia-inducible Factor-1 alpha and von Hippel-Lindau protein in relation to Hsp90 of human brain tumors [J]. *Histol Histopathol* ,2016 ,31( 5) : 535-546.

[15] Roberto , Patrick H , Barriga , et al. The hypoxia factor Hif-1 alpha controls neural crest chemotaxis and epithelial to mesenchymal transition [J]. *J Cell Biol* ,2013 ,201( 5) : 759-776.

[16] Günter Julia , Ruiz-Serrano Amalia , Pickel Christina , et al. The functional interplay between the HIF pathway and the ubiquitin system-more than a one-way road [J]. *Exp Cell Res* , 2017 ,356( 2) : 152-159.

[17] He W , Huang L , Shen X , et al. Relationship between RSUME and HIF-1 alpha/VEGF-A with invasion of pituitary adenoma [J]. *Gene* ,2017 ,603: 54-60.

[18] Zhang X , Liang D , Fan J , et al. Zinc attenuates tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy via inhibition of HIF through PI-3K signaling [J]. *Biol Trace Elem Res* ,2016 ,173 ( 2) : 372-383.

[19] Wang X , Liang X , Liang H , et al. SENP1/HIF-1 alpha feedback loop modulates hypoxia-induced cell proliferation , invasion , and EMT in human osteosarcoma cells [J]. *J Cell Biochem* ,2018 ,119( 2) : 1819-1826.

[20] Kim GD. Kaempferol inhibits angiogenesis by suppressing HIF-1 alpha and VEGFR2 activation via ERK/p38 MAPK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in endothelial cells [J]. *Prev Nutr Food Sci* ,2017 ,22( 4) : 320-326.

[21] Dimas DT , Perlepe CD , Sergentanis TN , et al. The prognostic significance of Hsp70/Hsp90 expression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anticancer Res* ,2018 ,38( 3) : 1551-1562.

[22] Liu Y , Steinestel K , Rouhi A , et al. STK33 participates to HSP90-supported angiogenic program in hypoxic tumors by regulating HIF-1 alpha/VEGF signaling pathway [J]. *Oncotarget* ,2017 ,8( 44) : 77474-77488.

[23] Dampney Roger A , Michelini Lisete C , Li De-Pei , et

al. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ,2018. doi: 10.1152/ajpheart.00216.2018. [Epub ahead of print]

[24] Bosc L V G , Resta T , Walker B , et al. Mechanisms of intermittent hypoxia induced hypertension [J]. *J Cell Mol Med* , 2010 ,14( 1-2) : 3-17.

[25] Allahdadi K J , Walker B R , Kanagy N L. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension [J]. *Hypertension* ,2005 ,45( 4) : 705-709.

[26] Yoon D , Okhotin DV , Kim B , et al. Increased size of solid organs in patients with Chuvash polycythemia and in mice with altered expression of HIF-1 alpha and HIF-2 alpha [J]. *J Mol Med( Berl)* , 2010 ,88( 5) : 523-530.

[27] Cowburn AS , Takeda N , Boutin AT , et al. HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2013 ,110( 43) : 17570-17575.

[28] Takeda N , O'Lea EL , Doedens A , et al. Differential activation and antagonistic function of HIF-alpha isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis [J]. *Genes Dev* ,2010 ,24( 5) : 491-501.

[29] Metzner E , Zhou J , Jelkmann W , et al. Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 alpha by inhibition of prolyl hydroxylases [J]. *Mol Biol Cell* ,2003 ,14( 8) : 3470-3481.

[30] Chowdhury R , Godoy LC , Thiantanawat A , et al. Nitric oxide produced endogenously is responsible for hypoxia-induced HIF-1 alpha stabilization in colon carcinoma cells [J]. *Chem Res Toxicol* ,2012 ,25( 10) : 2194-2202.

[31] Sogawa K , Numayama-Tsuruta K , Ema M , et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activity by nitric oxide donors in hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,1998 ,95( 13) : 7368-7373.

[32] Yuan G , Peng YJ , Reddy VD , et al. Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1 alpha and 2 alpha regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2013 ,110( 19) : 1788-1796.

[33] Nanduri J , Peng YJ , Yuan G , et al. Hypoxia-inducible factors and hypertension: lessons from sleep apnea syndrome [J]. *J Mol Med( Berl)* , 2015 ,93( 5) : 473-480.

[34] Zhu Q , Hu J , Han WQ , et al. Silencing of HIF prolyl-hydroxylase 2 gene in the renal medulla attenuates salt-sensitive hypertension in Dahl S rats [J]. *Am J Hypertens* ,2014 ,27( 1) : 107-113.

[35] Li N , Chen L , Yi F , et al. Salt-sensitive hypertension induced by decoy of transcription factor hypoxia-inducible factor-1 in the renal medulla [J]. *Circ Res* ,2008 ,102( 9) : 1101-1108.

[36] Yousaf F, Spinowitz B. Hypoxia-inducible factor stabilizers: a new avenue for reducing BP while helping hemoglobin? [J]. *Curr Hypertens Rep* 2016, 18(3): 23.

[37] Wang Z, Zhu Q, Li P-L, et al. Silencing of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene attenuates chronic ischemic renal injury in two-kidney one-clip rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(10): 1236-1242.

[38] Luo R, Zhang W, Zhao C, et al. Elevated endothelial hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  contributes to glomerular injury and promotes hypertensive chronic kidney disease [J]. *Hypertension* 2015, 66(1): 75-84.

[39] Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, et al. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects [J]. *PLoS One* 2014, 9(11): 111838.

[40] Vaziri ND, Wang ZQ. Sustained systemic arterial hypertension induced by extended hypobaric hypoxia [J]. *Kidney*

*Int*, 1996, 49(5): 1457-1463.

[41] Xie RB, Liao PJ, Yin RX, et al. Prevalence of hypertension and associated risk factors in Chinese Jing compared with Mulao populations [J]. *J Int Med Res* 2015, 43(6): 819-833.

[42] Calderon-Gerstein WS, Lopez-Pena A, Macha-Ramirez R, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population [J]. *Vasc Health Risk Manag* 2017, 13: 421-426.

[43] Bilo G, Villafuerte FC, Faini A, et al. Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the High Altitude Cardiovascular Research-Andes study [J]. *Hypertension* 2015, 65(6): 1266-1272.

[44] Lang M, Faini A, Caravita S, et al. Blood pressure response to six-minute walk test in hypertensive subjects exposed to high altitude: effects of antihypertensive combination treatment [J]. *Int J Cardiol* 2016, 219: 27-32.

收稿日期 2018-9-5