

乏氧诱导因子在疾病中作用机制的研究进展

孟媛媛 杨福军 徐文清

300192 天津, 中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者: 徐文清, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.008

【摘要】 乏氧诱导因子(HIF)是维持体内代谢平衡的一个重要因子, 目前对其研究已成为热点。以往的研究证实, HIF 与众多疾病都有着密切的关系, 如炎症、肿瘤以及辐射损伤。笔者简述国内外有关 HIF 的研究成果, 为 HIF 作为治疗靶点的深入研究提供新思路。

【关键词】 乏氧诱导因子; 辐射防护; 辐射损伤; 肿瘤; 炎症

基金项目: 国家自然科学基金(81273005); 天津市应用基础与前沿技术研究重点项目(14JCZDJC36400); 中国医学科学院放射医学研究所发展基金(SF1528)

Review of retinal receptors and molecular imaging Meng Yuanyuan, Yang Fujun, Xu Wenqing

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Correspondence author: Xu Wenqing, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Retinal synthetic functions are adjusted by various neurotransmitters(e.g., γ -aminobutyric acid, dopamine, 5-hydroxytryptamine, and σ receptor) and can be visualized through nuclear receptor imaging. This technology has rapidly advanced in recent years with the development of nuclear medical equipment and agents. Retinal receptor imaging has become a pioneer medical technique that combines molecular biology, nuclear medicine, and ophthalmology. This article provides a brief introduction on the latest advances in retinal neurotransmitters and describes recent studies on retinal receptor molecular imaging.

【Key words】 Hypoxia inducible factor; Radioprotection; Radiation damage; Neoplasms; Inflammation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81273005); Key Project of Applied Basic and Frontier Technology in Tianjin (14JCZDJC36400); Research Fund of Institute of Radiation, Chinese Academy of Medical Sciences (SF1528)

1 乏氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) 通路

HIF 是维持体内代谢平衡的重要因子, 目前对其的研究已成为热点。HIF 在体内的分布极为广泛, 现已成为多种疾病研究和治疗的靶点。在肾性贫血疾病的治疗中, 已有 HIF 靶点药物进入临床研究^[1-2]。除此之外, 在多种炎症性疾病中, 例如炎症性肠炎(inflammatory bowel disease, IBD)、急性肾炎、急性肺炎、伤口愈合、器官移植等方面 HIF 都表现出重要作用^[3-5]。在肿瘤研究中, HIF 与肿瘤的迁移活动关系密切, 影响肿瘤的治疗和预后^[6]。

在辐射损伤防护中, HIF 作为新的治疗靶点, 也已吸引众多研究人员的注意。

HIF 在维持体内代谢平衡中发挥重要的作用。目前, HIF 主要是肾性贫血疾病的治疗靶点, 但 HIF 在其他疾病中的作用也逐渐受到重视。有研究发现, HIF 有 3 种亚型: HIF-1、HIF-2 和 HIF-3。短期乏氧情况下, HIF-1 蛋白亚型的表达量增加; 长期乏氧情况下, HIF-2 蛋白亚型表达量增加明显^[7]。3 种亚型都由两个亚基构成, HIF- α 亚基和 HIF- β 亚基。HIF- α 亚基是敏感型亚基, 在细胞内的表达受到氧浓度的控制; HIF- β 亚基为结构型亚基, 在细胞内的表达与氧浓度无关。在常氧条件下, HIF

蛋白会被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain enzyme, PHD)和乏氧诱导因子抑制剂羟基化,进而通过泛素化作用被降解,但在乏氧条件下,HIF蛋白保持稳定,HIF- α 亚基和HIF- β 亚基就会结合形成二聚体,进入细胞后激活下游基因表达,从而调控人体很多表型^[8]。HIF可激活的下游靶基因有上百种,包括促红细胞生成素、血管内皮生长因子^[9]、促凋亡基因*BNip3*^[10]等。

2 HIF与炎症

组织炎症主要是由代谢失调后组织乏氧引起的^[11]。而这些乏氧情况主要与HIF蛋白的表达能力有关^[12]。组织乏氧会降低组织对外来物质的屏蔽作用,造成水肿并增加炎症细胞因子的水平^[13],加剧炎症带来的损伤。因此,提高HIF蛋白的稳定性,改善组织乏氧状态对治疗炎症反应尤为重要。

在大部分炎症反应中,HIF蛋白的稳定都有助于炎症症状的改善。例如,在心肌缺血再灌注损伤中,冠状动脉血栓引起的冠状动脉堵塞会造成机体代谢失衡、血流迅速恢复,引起血液循环过快以及组织再氧化,导致组织损伤和炎症反应的发生。在此状态下,HIF通过与生物钟基因蛋白2结合,作用在糖酵解途径,增强乏氧条件下糖酵解能力,提高ATP的产生量,起到保护心肌免受再灌注损伤的作用^[14]。另有研究表明,在*HIF*基因敲除的小鼠中,通过提高血浆IL-10的表达治疗心肌梗死达到的治疗效果远远差于正常小鼠^[15],这也进一步说明了HIF蛋白在心肌损伤中的调控作用。

在IBD中,HIF-1蛋白和HIF-2蛋白表达的作用相反。IBD是一种慢性黏膜炎,也是一种非常常见的炎症性疾病,其主要发病原因是免疫应答功能失调^[16]。实验证明,IBD是由于黏膜免疫系统失调和自身免疫功能损伤造成的^[17]。炎症会引起中性粒细胞浸润,促使还原型辅酶II氧化酶消耗活性氧,使炎症部位处于乏氧状态,刺激HIF依赖的转录应答^[18]。

研究显示,希佩尔-林道蛋白基因敲除和*PHD1*基因缺失的小鼠结肠炎的发生率明显降低^[9],从而证明HIF蛋白对结肠炎治疗具有重要作用。在机制研究中,调节性T淋巴细胞中HIF的表达量增加,结肠炎的发生率明显降低^[19]。另有研究显示,在化学诱导和细菌诱导的结肠炎中,上皮细胞中的

HIF-2蛋白表达具有明显的促炎作用^[9]。另Shah等^[20]还发现,在葡聚糖硫酸钠诱发的结肠炎中,HIF-1蛋白亚型表现出在其他炎症部位相反的作用。虽然HIF-1和HIF-2亚型的相反作用给我们的研究带来了很大的阻碍,但是HIF作为结肠炎的治疗靶点的研究依然备受瞩目。

除了肠炎,急性肺炎和急性肾炎也是较为常见的炎症性疾病。肺水肿和急性肺炎是急性肺损伤的主要症状。研究中科研人员将细菌感染引起急性肺损伤的小鼠分别暴露在全氧(100%)和21%氧气的环境中,前者的死亡率明显高于后者,因而推断乏氧状态对肺损伤具有一定的治疗效果^[21]。另有研究显示,可以通过抑制琥珀酸脱氢酶来稳定HIF,通过提高肺泡上皮细胞内糖酵解的途径,增强三羧酸循环来达到改善肺损伤的目的^[22]。虽然这个机制还没有被进一步的证实,但是研究人员已经观察到在急性肺损伤发生的同时,肺泡上皮细胞内的三羧酸循环明显增加,在敲除*HIF*基因的细胞中,三羧酸循环会明显被抑制。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是发病率和病死率都很高的疾病,其表现为肾功能的急速下降以及肾小球过滤效率降低。AKI通常是由流经肾脏的血流受阻引起。现阶段对AKI治疗药物的研究并没有太好的结果,但有研究显示,提高HIF稳定性,促进HIF下游基因的表达对AKI具有一定的治疗作用^[23]。有研究表明,无论是输卵管堵塞还是贫血引起的急性肾损伤,内皮细胞HIF-2蛋白亚型的低表达都会引起明显的肾炎和肾纤维化,从而证实,稳定内皮细胞的HIF蛋白,提高其表达量,对AKI具有很好的治疗作用^[24]。

HIF蛋白除了在一些常见的炎症性疾病中起重要作用外,在伤口愈合和器官移植方面也起一定的调控作用。伤口处血管损伤、组织代谢改变以及组织需氧量的增加都会消耗很多的氧气,使伤口处处于乏氧状态,而HIF蛋白的表达具有促进黏膜因子屏障保护作用,促进上皮组织再形成,起到改善伤口乏氧状态的作用。研究显示,HIF-2蛋白亚型的稳定可以促进肌酸激酶的表达产生高能磷酸从而促进肠上皮细胞的恢复^[25]。

缺血再灌注损伤是器官移植难以成功的首要原因。边缘性移植最容易引起缺血再灌注损伤。研究表明,*PHD*基因敲除小鼠体内的HIF蛋白表达量

明显增加,肝缺血再灌注损伤明显降低^[26]。另有研究发现,HIF-1 α 对胰岛 β 细胞移植后的功能发挥和储存都具有很重要的作用,因此HIF通路对2型糖尿病的治疗具有重要意义^[27]。

3 HIF与肿瘤

肿瘤多处于缺氧状态,HIF蛋白的高表达不仅会促进肿瘤细胞血管的生成、肿瘤的转移,也会影响肿瘤患者的预后。HIF蛋白对肿瘤的发生、进展、入侵、炎性细胞的聚集和转移等诸多方面有着重要影响。在多数情况中^[28-29],HIF-1亚型和HIF-2亚型在不同肿瘤中表达作用不同,例如,HIF-1蛋白亚型的表达抑制肾肿瘤生长,HIF-2蛋白亚型的表达抑制肺部肿瘤生长。

3.1 HIF-1和HIF-2在肿瘤细胞中的作用

多数研究人员都认同HIF-1和HIF-2蛋白表达对肿瘤的生长和转移起促进作用,它们通过调节共有基因和各自的特异性基因达到目的。如上所述,HIF-1和HIF-2在不同肿瘤中的作用有所不同,例如,在小鼠乳腺肿瘤病毒诱发的肿瘤中,HIF-1 α 基因缺失导致其原发性肿瘤的初始生长,但会降低肺部肿瘤转移率^[28-29]。在巨噬细胞中,HIF-1蛋白表达量的减少会带动一氧化氮合酶表达量的降低,减少一氧化氮产生,抑制小鼠肿瘤生成^[30]。HIF-2在巨噬细胞中主要通过结合精氨酸酶,减少一氧化氮底物的生成,达到减少一氧化氮生成的目的^[31]。在克拉斯诺小鼠模型中,HIF-1 α 基因缺失对肿瘤的影响微乎其微,而HIF-2 α 基因的缺失却明显加快了肿瘤的生长和发展,这很有可能是因为HIF-2 α 刺激肿瘤抑制因子分泌球蛋白3A1表达的结果。除此之外,HIF-2的高表达会刺激血管内皮生长因子的作用,促进肿瘤的生长。研究表明,HIF-2蛋白在同种细胞中,高表达和低表达都会促进肿瘤生长,这个问题加剧了HIF蛋白在肿瘤治疗中的困难^[32-33]。

3.2 HIF与原癌基因MYC、p53和雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的关系

MYC是bHLH-亮氨酸链转录因子,超过40%的人类肿瘤中发现MYC高表达的现象^[34]。MYC通过与原癌基因关联因子X形成二聚体来调节细胞周期的G1期和S期。除此之外,MYC会影响糖酵解途径,增强蛋白质的合成来促进细胞增殖和生

长。简而言之,MYC在人体内起重要作用。

在缺氧的条件下,HIF-1不但会阻碍转录因子特异性蛋白与MYC的结合,抑制MYC调控的下游基因的表达^[35],还会阻碍MYC和原癌基因关联因子X二聚体的形成,阻碍与MYC表达相关的合成代谢、蛋白合成以及细胞分裂。在HIF-2蛋白高表达的细胞中,MYC的活性明显增加^[36]。在缺氧细胞中,HIF-2会通过影响MYC-活化基因和MYC-抑制基因的转录来影响细胞周期,MYC表达异常明显促进了HIF-2诱导的肾细胞肿瘤的形成。研究表明,MYC的高表达不仅抑制HIF-1带来的阻碍作用,还使得MYC和HIF-1结合作用增强,促进糖酵解途径,诱导缺氧环境下细胞的持续增殖。与此相反,MYC表达量的降低会提高肿瘤对HIF-1的抑制作用的敏感性,促进肿瘤生长,如肾细胞肿瘤^[37]。

除了与MYC的相互作用,HIF蛋白与p53也有密切联系。p53是人体抑癌基因,在很多刺激中,如异常增殖信号、渗透、DNA损伤和缺氧,p53都可以通过蛋白翻译后修饰来保持稳定。在p53通路中,HIF-1蛋白亚型和HIF-2蛋白亚型起到不同的作用。在实体瘤中,p53聚集在肿瘤的缺氧区域内,影响细胞凋亡^[38]。p53的活性和稳定性与HIF-1的物理结合有很大的关系,其中小鼠双微体2(murine double minute-2,MDM2)在这两个转录因子中间起到桥梁作用。在体外实验中,没有与p53结合的HIF蛋白就会与MDM2结合,抑制MDM2诱导的泛素化,阻碍p53出核。电离辐射导致的缺氧状态会增加HIF-1蛋白的稳定性,刺激p53的活性,诱导细胞凋亡,但是这条通路的具体机制还不是很清楚^[39]。

与HIF-1的作用不同,HIF-2对p53的抑制作用并不是通过与MDM2直接结合引起的。有报道,HIF-2具有刺激抗氧化蛋白表达的作用,通过抗氧化蛋白的表达抑制电离辐射引起的活性氧类聚集^[40],对电离辐射起到保护作用^[41]。另研究也发现了一些与MDM2蛋白相关的HIF-2对p53的抑制作用,只是这项研究未得到充分证实^[42]。

哺乳动物mTOR通路一直是机制研究的重要靶点,因为细胞分裂所需的蛋白质合成和代谢大多是通过丝氨酸/苏氨酸激酶mTOR调节的生长因子来完成的。其中,HIF对mTOR的调节作用尤为重要。mTOR具有促进核糖体合成、mRNA转录和营

养传输,抑制自噬的作用^[43]。在乏氧条件下, mTOR 被抑制,其中一种机制就是 HIF-1 诱导的 DNA 损伤转录因子 4 的高表达,促进了结节性硬化复合蛋白 2 的释放^[44],结节性硬化复合蛋白 2 通过抑制雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mammalian target of rapamycin complex-1, mTORC1)的活性,减少生长因子、氨基酸、糖酵解以及氧含量水平,抑制细胞生长。在氧含量低的细胞中, HIF-2 蛋白的表达使 mTORC1 活性增强,提高细胞的增值能力。视网膜母细胞瘤诱导的卷曲螺旋蛋白 1 或 FIP200(分子质量为 200 的黏着斑激酶家族相互作用蛋白)^[45]被确认为 HIF-2 的靶基因, RBCC1 促进结节性硬化复合蛋白 1 的泛素化,刺激生长因子信号来增强 mTORC1 的表达。

4 HIF 与辐射防护

4.1 HIF 对造血系统损伤的保护

造血系统损伤是研究电离辐射损伤的第一步。电离辐射会造成体内白细胞急剧升高、细胞周期紊乱。已有研究表明, HIF 可以通过上调促红素生长因子来改善机体造血功能^[46]。有研究发现, HIF 不仅可以调节促红素生长因子,还可以直接调控造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)来达到改善造血系统损伤的目的。HSC 是血细胞的鼻祖,除了有超强的自我更新能力,更主要的功能是它可以分化成各种细胞,包括血细胞,如红细胞、白细胞、血小板等。在胚胎和迅速再生的骨髓中, HSC 多处于增殖周期之中,这些骨髓多数为乏氧的状态,而在正常骨髓中, HSC 多处于静止期(G0 期),当机体需要时,其中一部分分化成熟,另一部分进行增殖,以维持 HSC 的数量相对稳定^[47]。Forristal 等^[48]研究报告,注射二甲基草酰甘氨酸(DMOG, 广泛 PHD 抑制剂)的小鼠骨髓中的 HSC 的增殖能力明显降低,处于静止期的 HSC 数量明显增加, HSC 分化成血细胞的能力也明显提高,血液的自我修复能力显著改善。因此,我们可以说, HIF 蛋白的稳定性可以直接影响造血系统的修复功能,而不仅仅是调节促红细胞生长因子。

4.2 HIF 对肠损伤的保护

电离辐射引起的肠损伤在辐射剂量 8~10 Gy 下才会发生,正因如此,肠损伤的结果更加严重,对肠损伤的治疗更加迫切。研究表明,电离辐射严重

影响肠干细胞的功能和肠上皮细胞的完整性,造成体液缺失、腹泻、电解质失衡,功能失常等一系列病理表征^[49]。

从辐射防护研究起始,肠损伤修复机制的研究就一直备受关注。大多数研究人员认为,肠上皮组织细胞中细胞因子的缺失是肠损伤最终导致死亡的重要因素^[50-51]。通过体内实验证实,肠上皮细胞中的 HIF 蛋白的表达确实影响受照小鼠的存活率。抑制 PHD 作用,提高 HIF 的稳定性,提高转录活性,能显著改善受照小鼠的辐射损伤症状,减少小鼠的腹泻,使大便明显成形,提高小鼠的生存率^[52]。相关深入的研究还证实, HIF 蛋白表达对促红细胞生成素的影响远远小于对血管内皮生长因子的影响,这也证实了 HIF 在肠辐射损伤防护中的重要作用^[52]。

5 小结与展望

综上所述, HIF 蛋白在机体内的分布极为广泛,对炎症、肿瘤以及辐射损伤都有一定调控作用,因而研究组织特异性药物是 HIF 靶点在疾病治疗中的难点。除此之外, HIF 蛋白调控众多下游基因,在治疗中会产生明显的不良反应,研究找到特异性强、不良反应小的药物也是现在研究中的一大难题。

在过去的 20 年中,虽然有关 HIF 蛋白作用的研究众多,但是很多具体机制依然没有得到明确的证明,这也是我们接下来研究的重点。我们通过体内和体外实验研究 HIF 蛋白与细胞免疫、凋亡、自噬等通路的具体联系,为炎症、肿瘤以及辐射损伤的治疗提供更重要的依据。此外,我们也应该研究 HIF 在其他疾病中的作用,为 HIF 蛋白靶点的研究提供新思路。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 孟媛媛负责文献检索、文章的撰写与修订;杨福军负责论文的指导;徐文清负责命题的提出、论文的修订。

参 考 文 献

- [1] Schindler K, Bondeva T, Schindler C, et al. Preconditioned suppression of prolyl-hydroxylases attenuates renal injury but increases mortality in septic murine models[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(7): 1100-1113. DOI: 10.1093/ndt/gfv442.
- [2] Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the

- treatment of renal anaemia and beyond[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(3): 157–168. DOI: 10.1038/nrneph.2015.193.
- [3] Tambuwala MM, Cummins EP, Lenihan CR, et al. Loss of prolyl hydroxylase-1 protects against colitis through reduced epithelial cell apoptosis and increased barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 2093–2101. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.068.
- [4] Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice [J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(1): 98–103. DOI: 10.1111/wrr.12253.
- [5] Tang M, Tian Y, Li D, et al. TNF-alpha mediated increase of HIF-1 alpha inhibits VASP expression, which reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury (ALI) [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e1029672[2017-07-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051011>. DOI: 10.1371/journal.pone.0102967.
- [6] Li XP, Yang XY, Biskup E, et al. Co-expression of CXCL8 and HIF-1 α is associated with metastasis and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 2880–2889. DOI: 10.18632/oncotarget.4412.
- [7] Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch[J]. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(9): 364–372. DOI: 10.1016/j.tibs.2012.06.004.
- [8] Chan MC, Holt-Martyn JP, Schofield CJ, et al. Pharmacological targeting of the HIF hydroxylases—a new field in medicine development[J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 47–48: 54–75. DOI: 10.1016/j.mam.2016.01.001.
- [9] 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. DOI:10.1016/j.gene.2016.12.012.
- [10] Feng CC, Lin CC, Lai YP, et al. Hypoxia suppresses myocardial survival pathway through HIF-1 alpha-IGFBP-3-dependent signaling and enhances cardiomyocyte autophagic and apoptotic effects mainly via FoxO3a-induced BNIP3 expression [J]. *Growth Factors*, 2016, 34(3/4): 73–86. DOI: 10.1080/08977194. 2016. 1191480.
- [11] Colgan SP, Eltzschig HK. Adenosine and hypoxia-inducible factor signaling in intestinal injury and recovery [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74:153–175. DOI:10.1146/annurev-physiol-020911-153230.
- [12] Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(41): E2784–2793 [2017-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478644/>. DOI:10.1073/pnas.1202366109.
- [13] Colgan SP, Taylor CT. Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(5): 281–287. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.39.
- [14] Eckle T, Hartmann K, Bonney S, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 774–782. DOI: 10.1038/nm.2728.
- [15] Cai ZQ, Luo LB, Zhan HW, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(43):17462–17467. DOI: 10.1073/pnas.1317158110.
- [16] Kontaki E, Boumpas DT, Tzardi M, et al. Aberrant function of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in experimental colitis and in inflammatory bowel disease (IBD) immune responses[J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(3): 170–181. DOI: 10.1080/08916934. 2017. 1283405.
- [17] Marks DJ, Rahman FZ, Sewell GW, et al. Crohn's disease: an immune deficiency state [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 38 (1): 20–31. DOI: 10.1007/s12016-009-8133-2.
- [18] Campbell EL, Bruyninckx WJ, Kelly CJ, et al. Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 66–77. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.020.
- [19] Xue X, Ramakrishnan S, Anderson E, et al. Endothelial PAS domain protein 1 activates the inflammatory response in the intestinal epithelium to promote colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 831–841. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.010.
- [20] Shah YM, Ito S, Morimura K, et al. Hypoxia-inducible factor augments experimental colitis through an MIF-dependent inflammatory signaling cascade[J/OL]. *Gastroenterology*, 2008, 134 (7): 2036–2048, 2048 e1–3[2017-07-06]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(08\)00440-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(08)00440-X). DOI: 10.1053/j.gastro.2008. 03.009.
- [21] Thiel M, Chouker A, Ohta A, et al. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury[J/OL]. *PLoS Biol*, 2005, 3(6): e174[2017-07-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1088279/>. DOI: 10.1371/journal.pbio.0030174.
- [22] Eckle T, Brodsky K, Bonney M, et al. HIF1A reduces acute lung injury by optimizing carbohydrate metabolism in the alveolar epithelium[J/OL]. *PLoS Biol*, 2013, 11(9): e1001665[2017-07-06]. <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001665>. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001665.
- [23] Wang WW, Li ZZ, Wang W, et al. Enhanced renoprotective effect of HIF-1alpha modified human adipose-derived stem cells on cisplatin-induced acute kidney injury in vivo [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10851. DOI: 10.1038/srep10851.
- [24] Kapitsinou PP, Sano H, Michael M, et al. Endothelial HIF-2 mediates protection and recovery from ischemic kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2396–2409. DOI: 10.1172/JCI69073.
- [25] Glover LE, Bowers BE, Saeedi BJ, et al. Control of creatine metabolism by HIF is an endogenous mechanism of barrier regulation in colitis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(49):19820–19825. DOI: 10.1073/pnas.1302840110.
- [26] Schneider M, Van Geyte K, Fraisl P, et al. Loss or silencing of the PHD1 prolyl hydroxylase protects livers of mice against ischemia/reperfusion injury[J/OL]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 1143–1154 e1–2 [2017-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- 19818783/DOI:10.1053/j.gastro.2009.09.057.
- [27] Cheng K, Ho K, Stokes R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates beta cell function in mouse and human islets[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 2171–2183. DOI: 10.1172/JCI35846.
- [28] Maroni P, Matteucci E, Drago L, et al. Hypoxia induced E-cadherin involving regulators of Hippo pathway due to HIF-1 α stabilization/nuclear translocation in bone metastasis from breast carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 330(2): 287–299. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.10.004.
- [29] Aquino-Gálvez A, González-Ávila G, Delgado-Tello J. Effects of 2-methoxyestradiol on apoptosis and HIF-1 α and HIF-2 α expression in lung cancer cells under normoxia and hypoxia [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 577–583. DOI: 10.3892/or.2015.4399.
- [30] Doedens AL, Stockmann C, Rubinstein MP, et al. Macrophage expression of hypoxia-inducible factor-1 α suppresses T-cell function and promotes tumor progression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19): 7465–7475. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1439.
- [31] Takeda N, O’Dea EL, Doedens A, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF- α isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis[J]. *Genes*, 2010, 24(5): 491–501. DOI: 10.1101/gad.1881410.
- [32] Krop I, Parker MT, Bloushtain-Qimron N, et al. HIN-1, an inhibitor of cell growth, invasion, and AKT activation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21): 9659–9669. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1663.
- [33] Kim WY, Perera S, Zhou B, et al. HIF2 α cooperates with RAS to promote lung tumorigenesis in mice[J]. *J Clinical Investigation*, 2009, 119(8): 2160–2170. DOI: 10.1172/jci38443.
- [34] Koshiji M, Kageyama Y, Pete EA, et al. HIF-1 α induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc[J]. *EMBO J*, 2004, 23(9): 1949–1956. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600196.
- [35] Gnanaprakasam JNR, Sherman JW, Wang R. MYC and HIF in shaping immune response and immune metabolism [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 63–70. DOI: 10.1016/j.cytogr.2017.03.004.
- [36] Wang L, Xue M, Chung DC. c-Myc is regulated by HIF-2 α in chronic hypoxia and influences sensitivity to 5-FU in colon cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78910–78917. DOI: 10.18632/oncotarget.12911.
- [37] Minami T, Matsumura N, Sugimoto K, et al. Hypoxia-inducing factor (HIF)-1 α -derived peptide capable of inducing cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from HLA-A24+ patients with renal cell carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44:197–202. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.01.014.
- [38] Olcina MM, Leszczynska KB, Senra JM, et al. H3K9me3 facilitates hypoxia-induced p53-dependent apoptosis through repression of APAK [J]. *Oncogene*, 2016, 35(6): 793–799. DOI: 10.1038/onc.2015.134.
- [39] Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53 [J]. *Cell*, 2009, 137(3): 413–431. DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.037
- [40] 张宇睿, 徐文清. 电离辐射对线粒体损伤的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2016, 40(2): 154–158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.014.
- Zhang YR, Xu WQ. Damages of ionizing radiation on mitochondria [J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2016, 40(2): 154–158.
- [41] Bertout JA, Majmundar AJ, Gordan JD, et al. HIF2 inhibition promotes p53 pathway activity, tumor cell death, and radiation responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 106(34): 14391–14396. DOI: 10.1073/pnas.0907357106.
- [42] Roberts AM, Watson IR, Evans AJ, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor 2 α restores p53 activity via Hdm2 and reverses chemoresistance of renal carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(23): 9056–9064. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1770.
- [43] Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
- [44] Damjanovic SS, Ilic BB, Beleslin Cokic BB, et al. Tuberous sclerosis complex protein 1 expression is affected by VHL Gene alterations and HIF-1 α production in sporadic clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(3): 323–331. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.11.003.
- [45] Pietrocola F, Izzo V, Niso-Santano M, et al. Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(5): 310–322. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.05.008.
- [46] Su J, Li Z, Cui S, et al. The local HIF-2 α /EPO pathway in the bone marrow is associated with excessive erythrocytosis and the increase in bone marrow microvessel density in chronic mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2015, 16(4): 318–330. DOI: 10.1089/ham.2015.0015.
- [47] Winkler IG, Barbier V, Wadley R, et al. Positioning of bone marrow hematopoietic and stromal cells relative to blood flow in vivo: serially reconstituting hematopoietic stem cells reside in distinct nonperfused niches[J]. *Blood*, 2010, 116(3): 375–385. DOI: 10.1182/blood-2009-07-233437.
- [48] Forristal CE, Winkler IG, Nowlan B, et al. Pharmacologic stabilization of HIF-1 α increases hematopoietic stem cell quiescence in vivo and accelerates blood recovery after severe irradiation[J]. *Blood*, 2013, 121(5): 759–769. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408419.
- [49] Morgan JL, Ritchie LE, Crucian BE, et al. Increased dietary iron and radiation in rats promote oxidative stress, induce localized and systemic immune system responses, and alter colon mucosal environment[J]. *FASEB J*, 2014, 28(3): 1486–1498. DOI: 10.1096/fj.13-239418.
- [50] Sangiorgi E, Capecchi MR. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(7): 915–920. DOI: 10.1038/ng.165.
- [51] Barker N, van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5[J]. *Nature*, 2007, 449(7165): 1003–1007. DOI: 10.1038/nature06196.
- [52] Taniguchi CM, Miao YR, Diep AN, et al. PHD inhibition mitigates and protects against radiation-induced gastrointestinal toxicity via HIF2[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(236): 236ra64. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008523.