

# 低氧诱导因子在疾病治疗中的新进展 ——2019年诺贝尔生理学或医学奖成果简析

李寒, 路香雪

首都医科大学附属北京朝阳医院血液净化科, 北京 100020

**摘要** 低氧诱导因子是一种异二聚体结构的DNA结合转录因子,它可以与特定的核辅因子结合,激活多种基因,在缺氧条件下优化氧的利用。美国癌症学家William G. Kaelin Jr、英国医学家Sir Peter J. Ratcliffe和美国医学家Gregg L. Semenza因发现了细胞如何感知和适应氧可用性,获得了2019年的诺贝尔生理学或医学奖,其中HIF发挥了重要的作用。介绍了HIF在肾性贫血、肿瘤、心血管疾病等治疗中的研究进展,探讨了其对人类健康的意义。

**关键词** 低氧诱导因子;2019年诺贝尔生理学或医学奖;肾性贫血;肿瘤;心血管疾病

2019年10月7日,诺贝尔奖评审委员会宣布将诺贝尔生理学或医学奖颁发给来自美、英的3位科学家——美国癌症学家威廉·凯林(William G. Kaelin Jr)、英国医学家彼得·拉特克利夫(Sir Peter J. Ratcliffe)和美国医学家格雷格·塞门扎(Gregg L. Semenza),以表彰他们发现了细胞如何感知和适应氧可用性。研究发现正常氧气条件下,细胞内的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)会被蛋白酶体降解,而在低氧环境下,HIF能促进缺氧相关基因的表达从而使细胞适应低氧环境。本文介绍HIF在疾病治疗中的研究进展,探讨其对人类健康的意义。

## 1 HIF简介

HIF是一种异二聚体结构的DNA结合转录因子,它与特定的核辅因子结合,激活多种基因,触发适应性反应,在缺氧条件下优化氧的利用,是细胞适应缺氧条件的主要驱动力<sup>[1]</sup>。HIF由受氧浓度调节的 $\alpha$ 亚基和组成性表达的 $\beta$ 亚基构成,其中 $\alpha$ 亚基具有3种功能形式,分别为HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ ,根据 $\alpha$ 亚基的不同将HIF分为HIF-1、HIF-2和HIF-3这3种类别<sup>[2]</sup>。3种HIF- $\alpha$ 亚基和HIF- $\beta$ 亚基N端均含有碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)结构域、PAS-A结构域和

收稿日期:2019-11-04;修回日期:2019-12-16

基金项目:国家自然科学基金项目(81670673);北京市自然科学基金项目(7182060)

作者简介:李寒,主任医师、教授,研究方向为肾脏病与血液净化,电子信箱:hanli@ccmu.edu.cn;路香雪(共同第一作者),博士研究生,研究方向为肾脏病与血液净化,电子信箱:xiangxuelu@ccmu.edu.cn

引用格式:李寒,路香雪.低氧诱导因子在疾病治疗中的新进展——2019年诺贝尔生理学或医学奖成果简析[J].科技导报,2019,37(24):51-56;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2019.24.007

PAS-B 结构域,其中,bHLH-PAS 结构域可介导 HIF 的异源二聚化以及 HIF 与靶基因增强子或启动子上的低氧应答元件(hypoxia response element, HRE)结合,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  亚基的 C 端含有氧依赖的降解结构域,这些结构域对于其功能的发挥具有重要作用。同时,蛋白质在体内发挥作用需要多种因素的调节,这些调节主要包括磷酸化、泛素化和乙酰化等<sup>[3]</sup>。其中,泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome system, UPS)在维持细胞稳态中发挥着重要的作用。在常氧条件下,HIF- $\alpha$  经氧依赖性的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases, PHD)羟化,E3 泛素连接酶连接,最终被蛋白酶体识别并降解,在缺氧条件下,PHD 活性受到抑制,HIF- $\alpha$  降解减少,在细胞核内与 HIF- $\beta$  形成异源二聚体,随后与靶基因中的低氧反应元件结合,从而调控下游一系列靶基因的转录<sup>[1]</sup>。HIF-1 $\alpha$  在组织中广泛表达;HIF-2 $\alpha$  主要表达在脑、心脏、肺脏、肾脏、肝脏、胰腺及肠中<sup>[4-6]</sup>,是肝脏和肾脏表达促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)所必须的<sup>[7]</sup>;HIF-3 $\alpha$  的组织表达情况尚不明确,有文献报道在心脏、肺脏和肾脏中有 HIF-3 $\alpha$  表达<sup>[8]</sup>。

## 2 HIF 在疾病治疗中的新进展

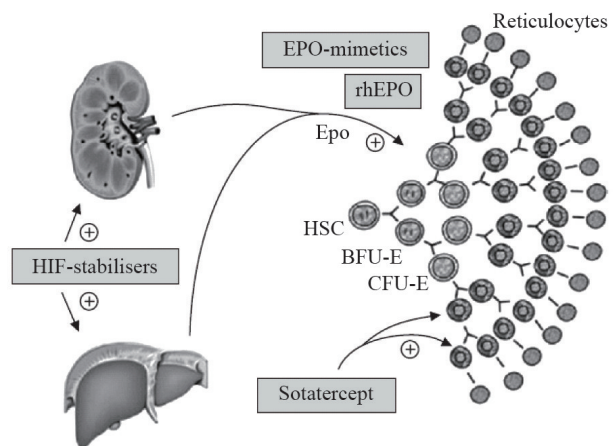
### 2.1 HIF 在肾性贫血治疗中的新进展

肾性贫血指由各类肾脏疾病造成 EPO 的相对或者绝对不足导致的贫血,以及尿毒症患者血浆中的一些毒性物质通过干扰红细胞的生成和代谢而导致的贫血。依据世界卫生组织(WHO)推荐,在海平面水平地区,年龄 $\geq 15$ 岁,男性血红蛋白 $< 130$  g/L,成年非妊娠女性血红蛋白 $< 120$  g/L,成年妊娠女性 $< 110$  g/L,可诊断为贫血。肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者最常见的并发症之一,严重影响患者的生活质量及生存率。肾性贫血的主要原因是 EPO 缺乏及功能性铁缺乏,目前红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, AGEs)、铁剂以及输血治疗为肾性贫血的主要治疗措施。

EPO 通过 HIF 激活,在肾脏和肝脏中以低氧诱

导的方式产生,促进肝细胞中 EPO 的产生是治疗肾性贫血的一种可行的治疗策略(图 1)<sup>[9-10]</sup>。在 CKD 患者中,炎症以及铁调素清除能力减弱可引起患者铁调素水平增加,从而引起铁代谢异常<sup>[11]</sup>。HIF 在肾性贫血中具有重要的作用,研究发现 HIF 可促进肠道铁的吸收、促进骨髓中转铁蛋白将铁转运至转铁蛋白受体、促进铁从转铁蛋白释放到正在发育的红细胞中、上调 EPO 受体并促进 EPO 的产生、上调转铁蛋白受体,促进红细胞对铁的吸收、促进全功能成熟红细胞的形成(图 2)<sup>[12]</sup>。

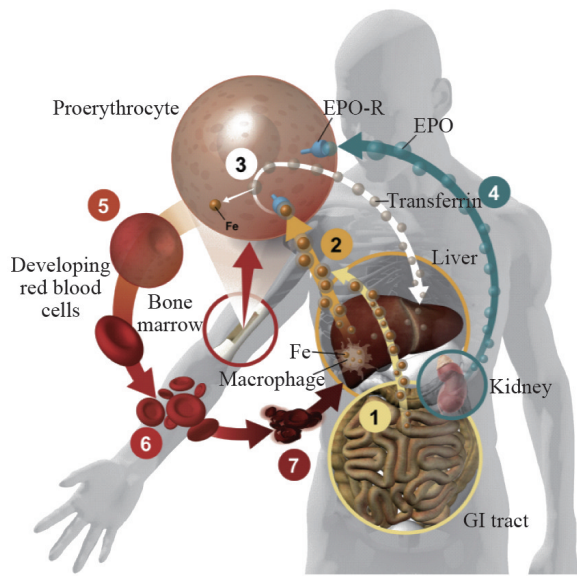
通过药理学方法,激活 HIF,促进 EPO 合成及铁吸收利用,为肾性贫血提供了新的治疗方法,是具有临床应用前景的新一类治疗药物,目前主要为低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors, HIF-PHIs)。其中口服药物罗沙司他胶囊是全球首个开发的小分子 HIF-PHIs 类治疗肾性贫血的药物。罗沙司他通过模拟 PHD 的底物之一酮戊二酸来抑制 PHD,影响 PHD 在维持 HIF 生成和降解速率平衡方面的作用,从而达到纠正贫血的目的。



注:爆式红系集落形成单位(burstforming unit-erythroid, BFU-E);红系集落形成单位(colony-forming unit-erythroid, CFU-E);造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC);重组人促红细胞生成素(recombinant human EPO, rhEPO)

图 1 肾性贫血治疗靶点

Fig. 1 Therapeutic target of renal anemia



注:促红细胞生成素受体(erythropoietin receptor, EPO-R);消化道(gastrointestinal, GI)

图2 HIF在肾性贫血治疗中的作用

Fig. 2 The role of HIF in the treatment of renal anemia

HIF-PHIs 治疗肾性贫血具有独特的优势:可使EPO水平保持在生理范围内,避免了过度增加EPO水平;同时可降低铁调素水平,促进铁吸收及利用,减少铁剂的用量。一项关于HIF-PHIs在治疗CKD患者肾性贫血中作用的meta分析研究纳入9项随机对照研究<sup>[13]</sup>,结果显示在非透析CKD患者中,HIF-PHIs可以使血红蛋白水平及总铁结合力增加,铁调素水平降低,在透析患者中,HIF-PHIs可使总铁结合力增加,且无明显不良反应,提示HIF-PHIs对于肾性贫血的治疗是安全有效的。同时有研究显示,HIF-PHIs可能有利于改善红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)低反应性。ESAs低反应性最常见原因为铁缺乏,其他原因包括合并炎症性疾病、慢性失血、甲状旁腺功能亢进、铝中毒、血红蛋白病、恶性肿瘤、营养不良、溶血、透析不充分、脾功能亢进等情况。2012年KDIGO(kidney disease improving global outcomes)临床实践指南不建议不断提高ESA低反应患者的ESA剂量超过起始剂量的2倍<sup>[14]</sup>。美国一项罗沙司他临床研究共纳入15例ESAs低反应性

的维持性血液透析患者<sup>[15]</sup>,给患者口服12 mg QD罗沙司他,其中7例完成了16周的罗沙司他治疗。16周后,2例患者(29%)血红蛋白较基线水平升高1 g/dl以上,提示HIF对于改善ESAs低反应性具有重要作用。

## 2.2 HIF在肿瘤治疗中的新进展

越来越多的证据表明,缺氧在癌症的休眠和代谢中起着重要作用<sup>[16]</sup>。HIF-1亚型是肿瘤生长的关键调节因子,在多种肿瘤中具有重要作用,其具有促进肿瘤侵袭、转移以及降低对放疗、化疗敏感性等效应,已作为肿瘤生长的关键调节因子进行研究<sup>[17]</sup>,同时有研究发现,在肾透明细胞癌中,HIF-2亚型也起着重要的作用<sup>[18]</sup>。肿瘤细胞迅速异常增殖,缺乏充足的血液供应,因而易形成低氧微环境,促进HIF激活。针对低氧性肿瘤细胞及HIF的策略主要包括低氧激活前药、抑制HIF二聚体形成、抑制HIF的mRNA或蛋白表达、抑制其DNA结合能力和转录活性等<sup>[19]</sup>。

目前大多数HIF抑制剂的靶目标为HIF-1及HIF-2亚型<sup>[20]</sup>。其中格尔德霉素可通过抑制热休克蛋白90的活性使HIF- $\alpha$ 亚基无法正确折叠和定位,从而降解<sup>[21]</sup>。环肽抑制剂可选择性作用于HIF-1 $\alpha$ 亚基的PAS-B结构域,从而抑制HIF-1二聚体形成<sup>[22]</sup>。喜树碱的半合成类似物拓扑替康是拓扑异构酶I抑制剂,可在翻译水平上抑制HIF-1 $\alpha$ 亚基的产生<sup>[22]</sup>。

## 2.3 HIF在心血管疾病治疗中的新进展

多项研究发现,在低氧状态下,HIF-1可以通过调节血管生成及血管重构、影响细胞分化和生存、调控糖代谢和氧化还原平衡等作用参与心血管系统对缺血缺氧的适应性反应。HIF-1可以通过促进血管重塑、促进侧支循环形成及改变心肌代谢等提高心肌细胞对缺血、缺氧的耐受。Lee等<sup>[23]</sup>研究发现,在接受冠状动脉搭桥手术患者中,病理证实存在急性心肌缺血的患者心室活检标本中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF表达水平明显高于无急性心肌缺血的患者。Kido等<sup>[24]</sup>采用冠状动脉结扎构建心肌梗死模型,研究发现小鼠心脏过度表达HIF-1 $\alpha$ 可使心肌梗死面积明显减少、心功能明显改善。Huang

等<sup>[25]</sup>通过特异性敲除小鼠心肌细胞 HIF-1 $\alpha$ , 发现 HIF-1 $\alpha$  基因敲除的小鼠心脏毛细血管密度、心脏收缩及舒张功能明显降低。通过上述研究可见, HIF-1 $\alpha$  在心血管系统对缺血缺氧的适应性反应起着重要作用。

此外, HIF 在动脉粥样硬化的发生发展中也发挥着重要的作用。研究显示 HIF 在动脉粥样斑块内的表达是有害的, 特别是在平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞和泡沫细胞中表达会加重动脉粥样硬化相关损伤<sup>[26]</sup>。Christoph 等<sup>[27]</sup>采用 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠构建动脉粥样硬化模型, 发现抑制 HIF-1 信号通路, 可显著抑制动脉粥样硬化斑块增长。但 HIF 在动脉粥样硬化中的作用尚缺乏相关的临床研究, 需要更进一步的研究以应用于临床。

#### 2.4 HIF 在自身免疫性疾病治疗中的新进展

自身免疫性疾病是由于免疫应答异常, 机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病, 主要包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病与银屑病等。多项研究表明, 炎症和缺氧存在密切联系, 持续的炎症和免疫反应可增加氧耗, 从而导致局部组织缺氧, HIF 已被证明在自身免疫性疾病中具有重要作用<sup>[28-29]</sup>。狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因之一, 研究显示, 狼疮性肾炎患者肾小球中 HIF-1 $\alpha$  表达增加且与疾病活动指数呈正相关, 提示抑制 HIF-1 $\alpha$  可能为狼疮性肾炎的有效治疗方法<sup>[30]</sup>。类风湿性关节炎的主要特征为滑膜成纤维细胞增生、炎症因子浸润以及组织缺氧<sup>[31]</sup>, 研究显示, 类风湿性关节炎患者滑液中 HIF-1 $\alpha$  表达明显升高<sup>[32]</sup>, 同时 HIF-1 $\alpha$  可促进炎症因子表达<sup>[33]</sup>。

#### 2.5 HIF 在缺血性脑卒中治疗中的新进展

缺血性脑卒中是临床中常见的神经系统疾病, 其病情进展较快, 且致死致残率高<sup>[34]</sup>。缺血性脑卒中发病机制复杂, 已发现有多种因子参与疾病的发生发展过程。HIF 作为主要的缺氧反应因子, 在缺血性脑卒中中发挥着重要的作用, 可通过调节抗生存基因及促生存基因等介导对缺血的适应性反应<sup>[34]</sup>。因此, HIF 对脑卒中后神经元存活的影响仍存在争议。HIF 可通过促进新生血管形成、调节血

管紧张度、增加葡萄糖转运及促进糖酵解等发挥神经保护作用, 也可通过使促凋亡基因上调、促进炎症反应等在缺血性脑卒中中发挥有害作用, 其作用与缺血缺氧的严重程度、持续时间以及不同细胞类型相关<sup>[35]</sup>。虽然目前对于 HIF 在缺血性脑卒中中的作用有了一定的认识, 但仍无有效的治疗措施, 需要更加深入的研究以明确其在缺血性脑卒中中发挥作用的可能机制及治疗靶点。

### 3 结论

HIF 在多种疾病中都具有重要作用, 在肾性贫血治疗中, HIF-PHIs 可通过抑制 HIF 降解, 促进 EPO 产生, 从而改善肾性贫血; 在肿瘤治疗中, 通过抑制 HIF 可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移; 在心血管疾病治疗中, HIF 可以通过调节血管生成及血管重构等增强心血管系统对缺血缺氧的适应性反应; 在自身免疫性疾病中, 抑制 HIF 可能为有效的治疗方法; 在缺血性脑卒中中, HIF 可通过不同机制发挥有利或有害作用。

虽然目前对 HIF 已经有了一定的研究成果, 但对于 HIF 在疾病治疗中应用的研究还需要在理论上进一步深入了解并阐明相关机制, 同时应注意与人类疾病相结合, 发现潜在的治疗靶点, 开发调控低氧诱导因子相关信号通路的药物, 将研究成果更加广泛地应用到疾病治疗中。

#### 参考文献(References)

- [1] Palmer B F, Clegg D J. Oxygen sensing and metabolic homeostasis[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, 397(1-2): 51-58.
- [2] Wilkins S E, Abboud M I, Hancock R L, et al. Targeting protein-protein interactions in the HIF system[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2016, 11(8): 773-786.
- [3] Mevissen T E T, Komander D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2017, 86: 159-192.
- [4] Wiesener M S, Jurgensen J S, Rosenberger C, et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 $\alpha$  in distinct cell populations of different organs[J]. *The FASEB Journal*, 2003, 17(2): 271-273.

- [5] Heidbreder M, Frohlich F, Jöhren O, et al. Hypoxia rapidly activates HIF-3 $\alpha$  mRNA expression[J]. *The FASEB Journal*, 2003, 17(11): 1541–1543.
- [6] Fong G H, Takeda K. Role and regulation of prolyl hydroxylase domain proteins[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2008, 15(4): 635–641.
- [7] Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(12): 4635–4644.
- [8] Drevytska T, Gavenauskas B, Drozdovska S, et al. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise[J]. *Pathophysiology*, 2012, 19(3): 205–214.
- [9] Tojo Y, Sekine H, Hirano I, et al. Hypoxia signaling cascade for erythropoietin production in hepatocytes[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 35(15): 2658–2672.
- [10] Biggar P, Kim G H. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond[J]. *Kidney Research and Clinical Practice Abbreviation*, 2017, 36(3): 209–223.
- [11] Ashby D R, Gale D P, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease[J]. *Kidney International*, 2009, 75(9): 976–981.
- [12] Gupta N, Wish J B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: A potential new treatment for anemia in patients with CKD[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2017, 69(6): 815–826.
- [13] Zhong H, Zhou T, Li H, et al. The role of hypoxia-inducible factor stabilizers in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2018, 12: 3003–3011.
- [14] Drueke T B, Parfrey P S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: Reading between the (guide)line(s)[J]. *Kidney International*, 2012, 82(9): 952–960.
- [15] Cizman B, Sykes A P, Paul G, et al. An exploratory study of daprodustat in erythropoietin-hyporesponsive subjects[J]. *Kidney International Report*, 2018, 3(4): 841–850.
- [16] Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in cancer progression: Novel insights. A review[J]. *Current Molecular Medicine*, 2018, 18(6): 343–351.
- [17] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2016, 138(5): 1058–1066.
- [18] Cho H, Kaelin W G. Targeting HIF2 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 2016, 81: 113–121.
- [19] Wigerup C, Pahlman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 164: 152–169.
- [20] Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: Complexities and emerging themes[J]. *American Journal of Physiology*, 2016, 310(4): C260–269.
- [21] Yu T, Tang B, Sun X. Development of inhibitors targeting hypoxia-inducible factor 1 and 2 for cancer therapy [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2017, 58(3): 489–496.
- [22] Miranda E, Nordgren I K, Male A L, et al. A cyclic peptide inhibitor of HIF-1 heterodimerization that inhibits hypoxia signaling in cancer cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(28): 10418–10425.
- [23] Lee S H, Wolf P L, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction[J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342(9): 626–633.
- [24] Kido M, Du L, Sullivan C C, et al. Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46(11): 2116–2124.
- [25] Huang Y, Hickey R P, Yeh J L, et al. Cardiac myocyte-specific HIF-1 $\alpha$  deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart[J]. *The FASEB Journal*, 2004, 18(10): 1138–1140.
- [26] Jain T, Nikolopoulou E A, Xu Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 183: 22–33.
- [27] Christoph M, Ibrahim K, Hesse K, et al. Local inhibition of hypoxia-inducible factor reduces neointima formation after arterial injury in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 641–647.
- [28] Palazon A, Goldrath A W, Nizet V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 518–528.
- [29] Taylor C T, Colgan S P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches[J]. *Nat*

- ture Reviews Immunology, 2017, 17(12): 774-785.
- [30] Ma C, Wei J, Zhan F, et al. Urinary hypoxia-inducible factor-1alpha levels are associated with histologic chronicity changes and renal function in patients with lupus nephritis[J]. Yonsei Medical Journal, 2012, 53(3): 587-592.
- [31] Hu F, Shi L, Mu R, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha and interleukin 33 form a regulatory circuit to perpetuate the inflammation in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72650.
- [32] Marik C, Felts P A, Bauer J, et al. Lesion genesis in a subset of patients with multiple sclerosis: a role for innate immunity[J]. Brain, 2007, 130(Pt 11): 2800-2815.
- [33] Hu F, Liu H, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis[J]. European Journal of Immunology, 2016, 46(3): 742-751.
- [34] Barteczek P, Li L, Ernst A S, et al. Neuronal HIF-1alpha and HIF-2alpha deficiency improves neuronal survival and sensorimotor function in the early acute phase after ischemic stroke[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2017, 37(1): 291-306.
- [35] Li C, Zhang B, Zhu Y, et al. Post-stroke constraint-induced movement therapy increases functional recovery, angiogenesis, and neurogenesis with enhanced expression of HIF-1alpha and VEGF[J]. Current Neurovascular Research, 2017, 14(4): 368-377.

## New progress of hypoxia inducible factor in the treatment of diseases

LI Han, LU Xiangxue

Department of Blood Purification, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

**Abstract** The hypoxia inducible factor (HIF) is a heterodimer DNA-binding transcription factor that can bind with specific nuclear cofactors and activate a variety of genes to optimize the oxygen utilization under hypoxia conditions. The American oncologist William G. Kaelin Jr., the British medical scientist Sir Peter J. Ratcliffe and the American medical scientist Gregg L. Semenza won the 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine for discovering how cells sense and adapt to the oxygen availability where the HIF plays an important role. This paper reviews the research progress of the HIF in the treatment of renal anemia, tumor, cardiovascular disease, as well as its significance to human health.

**Keywords** hypoxia-inducible factor; Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019; renal anemia; tumor; cardiovascular disease ●



(责任编辑 徐丽娇)