·综 述·

缺氧诱导因子 -1α 在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展

赵奕钧[1,2,3]，娄铁铮[3]，董跃辉[3]，崔 灿[3]，王 恒[3]*，王振宜[1,2]*

（1. 上海中医药大学附属岳阳中西结合医院肛肠科，上海 200437；2. 上海中医药大学岳阳临床医学院，上海 201203；
3. 上海市杨浦区中医医院肛肠科，上海 200090）

摘要：溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种结直肠慢性非特异性炎症性疾病，发病机制尚未完全明确。缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）-1α 直接或间接参与 UC 发生机制，引起肠道菌群失调，导致肠腔内致病菌和条件致病菌增多，同时肠黏膜屏障结构被破坏，使血管通透性增加，肠腔内细菌及细菌产物向黏膜固有层移位，引起免疫细胞的激活及炎症细胞浸润，进而血清中促血管生成因子水平升高，与血管生成抑制因子的作用失衡，导致病理性血管生成，从而诱发 UC 的进展。该文主要汇总 HIF-1α 在 UC 进程中的作用机制，为该因子对溃疡性结肠炎的治疗及药物研发提供创新思路。

关键词：缺氧诱导因子 -1α；溃疡性结肠炎；低氧性炎症

中图分类号：R725.1；R726.8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）12-1637-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.12.020

Research progress on hypoxia-inducible factor-1α in pathogenesis of ulcerative colitis

ZHAO Yijun[1,2,3], LOU Tiezheng[3], DONG Yuehui[3], CUI Can[3], WANG Heng[3]*, WANG Zhenyi[1,2]*

(1. Department of Proctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Yueyang Clinical College of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Department of Proctology, Shanghai Yangpu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China)

Abstract: Ulcerative colitis（UC）is a chronic nonspecific inflammatory disease of the colorectal, and its pathogenesis has not been fully defined. Hypoxia-inducible factor（HIIF）-1α is directly or indirectly involved in the pathogenesis of UC, causing intestinal flora imbalance, resulting in the increase of enterogenic and conditioned pathogens, and the destruction of intestinal mucosal barrier structure, resulting in increased vascular permeability. Intestinal bacteria and bacterial products migrate to mucosal laminae propria, causing activation of immune cells and infiltration of inflammatory cells, thus increasing the level of serum pro-angiogenesis factors and imbalance of the effect of angiogenesis inhibitors, leading to pathological angiogenesis, thus inducing the progression of UC. This paper mainly summarized the mechanism of HIF-1α in the UC process, and provides innovative ideas for the treatment of ulcerative colitis by this factor and drug development.

Key words: hypoxia-inducible factor-1α; ulcerative colitis; hypoxic inflammation

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种以黏液性血便、腹部疼痛及腹泻为主要临床表现的慢性非特异性炎症性疾病[1]，西方发达国家发病率最高可达总人口的 0.5%[2]，我国 UC 发病率亦呈逐年上升趋势[3]。目前 UC 的发病机制多认为与免疫、遗传和环境等因素有关[4-5]。其常规治疗主要以水杨酸制剂、皮质类固醇激素及免疫抑制剂等为主[6-8]；接受常规疗法无效者可行手术治疗，但术后生存质量受到严重影响[9]。

缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）-1 中 HIF-1α 亚基在炎症性疾病及肿瘤等的发生发展中

收稿日期：2021-12-24；**修回日期：**2022-10-20

作者简介：赵奕钧，硕士研究生，研究方向：中医药治疗肛肠疾病。

通信作者：王恒，副主任医师，研究方向：中医药治疗慢性盆底疾病。
王振宜，主任医师，硕士生导师，研究方向：中西医结合治疗良性肛门大肠病。

基金项目：国家自然基金（81603633，819715188）；上海市卫生健康委员会中医药科研项目（2020JQ006）；上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院青年孵育项目（2019YYQ26）；杨浦区重点学科项目（22YPZB09）；杨浦区中医医院院级科研基金课题（2021001）

起重要作用[10]。大量研究证实，在UC患者和UC多种动物模型的肠组织与血清中，HIF-1α的表达水平均明显升高；经有效治疗后，其表达水平显著下降[11-14]。目前，HIF-1α已成为UC备受关注的潜在治疗靶点之一，本文就HIF-1α在UC中的研究进展作一综述。

1 HIF-1α与肠黏膜屏障功能

肠黏膜屏障功能损伤是UC的重要病理改变之一。正常的肠黏膜屏障具有维持肠道菌群稳定、防止肠内细菌及毒素移位、对肠腔内微生物进行适当的免疫耐受及防御的作用[15]。当肠道黏膜组织结构损伤和肠道黏膜支持能力下降时，肠黏膜屏障发生损害，使血管通透性增加，肠腔内细菌及细菌产物向黏膜固有层移位，引起一系列慢性免疫和炎症反应，导致UC的发生发展。

HIF-1α是UC上皮屏障功能完整性的关键调控因子，与UC的严重程度呈正相关[16]。研究显示，HIF-1α与干扰素（interferon，IFN）-γ、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α可协同引起肠上皮屏障功能损害[17]。IFN-γ、TNF-α及白介素（interleukin，IL）-1β等细胞因子已被证实能够损害肠上皮屏障功能[18-20]。应用HIF-1α抑制剂寡霉素和RNA干扰技术沉默HIF-1α基因干预，能减轻相应的肠上皮屏障功能损害。杨松巍[21]研究发现，IFN-γ主要通过核因子-κB/HIF-1α通路影响肠上皮屏障功能。

2 HIF-1α与低氧性炎症

低氧性炎症是UC的重要特征。UC患者肠道组织中诱导的HIF-1α和内皮PAS结构域蛋白1共同介导缺氧反应。HIF-1α对氧浓度极其敏感，在低氧条件下，HIF-1α能够在维持稳定的同时增强其自身活性[22]。研究表明，UC患者的炎性细胞因子通过下调CCAAT增强子结合蛋白α，减少其与脯氨酸羟化酶（prolyl hydroxylase，PHD）1启动子的结合，导致PHD1微RNA（microRNA，miR）转录水平下降，促进HIF-1α应答增强[23]。此外，Ras GTP/磷脂酰肌醇-3-激酶/苏氨酸蛋白激酶/HIF-1α通路的激活已被证实参与UC的炎症发展进程[24-28]。在硫酸葡聚糖钠盐（dextran sulfate sodium salt，DSS）诱导的UC动物模型结肠组织中，上述基因蛋白表达均明显上调[29]。

UC在低氧性炎症微环境中，巨噬细胞的吞噬作用可介导愈合过程[30]。缺氧与p38-丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）炎症通路密切相关，且可通过介导巨噬细胞增强嗜中性粒细胞的吞噬作用，并诱导CD36和血小板反应蛋白（thrombospondin，TSP）-1的表达依赖性上调。在UC患者的受损肠黏膜中，黏膜固有层细胞中HIF-1α和CD36的蛋白表达与CD36和p38-MAPK的蛋白表达之间呈显著正相关。在U937细胞中添加p38-MAPK抑制剂可显著降低缺氧引起的CD36和TSP-1表达，并下调HIF-1α的稳定性；靶向微小HIF-1α载体对U937细胞的瞬时转染可以下调缺氧环境下CD36和TSP-1 miR表达，并减少细胞吞噬作用[31]。

3 HIF-1α与调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）/辅助性T细胞（helper T cell，Th）17平衡

Th17具有促进肠道炎症浸润的作用，可诱导自身免疫疾病的发生，而Treg则抑制肠黏膜炎症反应，两者的平衡介导肠内免疫环境稳态。Treg/Th17失衡会导致IL-17等促炎因子的分泌增多，Treg表达下降，自身免疫功能减弱，引起肠黏膜损伤，导致UC的发生[32]。

HIF-1α和Notch已被证实在Th17中共同调控抗凋亡B淋巴细胞瘤-2基因在家族基因的表达和功能[33]；HIF-1直接诱导Rorc转录，促进Th17分化，与孤核受体γt协同调节Th17下游基因，并通过激活Foxp3蛋白降解过程抑制Treg分化[34]。在DSS诱导的UC小鼠中，Treg/Th17平衡状态的改变能够介导哺乳动物雷帕霉素靶点/HIF-1α信号转导途径，从而调控转录激活器3蛋白表达及血浆、肠黏膜内细胞因子水平[35-36]。另有研究证实，miR是Th17分化与功能的关键调控因子，其中miR-210是典型低氧miR，其缺失能促进Th17分化[37]。

4 HIF-1α与病理性血管生成

UC在慢性炎性反应过程中常伴有病理性血管生成，其与免疫以及炎症环境相互促进，形成恶性循环[38]。在UC炎症过程中，黏膜组织中的炎性细胞

集聚，释放多种炎症因子，其中部分免疫细胞诱导产生多种促进炎症和血管生成的介质，生成新生血管，通过血管内皮细胞调节炎症性细胞的招募，维持炎症反应，进而引起组织损伤[39]。

低氧是重要的血管生成刺激要素，低氧条件下，血管平滑肌细胞不断增殖并大量产生 HIF-1α，激活血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）启动子，高度调节 VEGF 的表达[40]。VEGF 是最直接的血管内皮细胞促分裂素，其与受体结合后可发挥一系列促进血管生成的生物学功能[41]。

5 结语与展望

HIF-1α 直接或间接参与 UC 发病机制，导致肠道菌群失调，肠腔内致病菌和条件致病菌增多，同时肠黏膜屏障结构破坏，使血管通透性增加，肠腔内细菌及细菌产物向黏膜固有层移位，引起免疫细胞的激活及炎症细胞浸润，进而血清中促血管生成因子水平升高，与血管生成抑制因子的作用失衡，导致病理性血管生成，从而诱发 UC 的进展。

目前，以 HIF-1α 为靶点的相关治疗思路在不断被提出，包括肿瘤以及炎症性疾病等领域具有显著效果，并且部分已进入临床试验阶段。对 HIF-1α 的机制研究也已从单一信号通路向系统性信号通路网络转变，为多种疾病的预防与诊治开辟新方向。进一步深入研究 HIF-1α 与 UC 的潜在机制，将为 UC 的临床诊断与新药开发提供新思路。

参考文献：

[1] Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia: a mini review[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(2 Suppl): 140-149.

[2] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, *et al*. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review[J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 46-54.

[3] Ye Y, Pang Z, Chen W, *et al*. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22529-22542.

[4] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. Gut, 2001, 48(4): 526-535.

[5] Veltkamp C, Anstaett M, Wahl K, *et al*. Apoptosis of regulatory T lymphocytes is increased in chronic inflammatory bowel disease and reversed by anti-TNFα treatment[J]. Gut, 2011, 60(10): 1345-1353.

[6] Petryszyn P, Ekk-Cierniakowski P, Zurakowski G. Infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib in moderate to severe ulcerative colitis: comparative cost-effectiveness study in Poland[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820941179.

[7] Cernomaz AT, Bordeianu G, Terinte C, *et al*. Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in an ulcerative colitis patient - a putative adverse reaction to mesalazine: a case report and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(18): 4162-4168.

[8] Risto A, Hallbook O, Andersson P, *et al*. Long-term follow-up, patient satisfaction and quality of life for patients with Kock's continent ileostomy[J]. Dis Colon Rectum, 2021, 64(4): 420-428.

[9] You L, Wu W, Wang X, *et al*. The role of hypoxia-inducible factor 1 in tumor immune evasion[J]. Med Res Rev, 2021, 41(3): 1622-1643.

[10] Kim DS, Ko JH, Jeon YD, *et al*. Ixeris dentata NAKAI reduces clinical score and HIF-1 expression in experimental colitis in mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 671281.

[11] Kim DS, Kim SJ, Kim MC, *et al*. The therapeutic effect of chelidonic acid on ulcerative colitis[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(5): 666-671.

[12] Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, *et al*. Pharmacological characterization of 1-[5-chloro-6-(trifluoromethoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid(JNJ-42041935), a potent and selective hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor[J]. Mol Pharmacol, 2011, 79(6): 910-920.

[13] Qian T, Hong J, Wang L, *et al*. Regulation of CD11b by HIF-1α and the STAT3 signaling pathway contributes to the immunosuppressive function of B cells in inflammatory bowel disease[J]. Mol Immunol, 2019, 111: 162-171.

[14] 张小强, 刘竺华. 溃疡性结肠炎发病机制与肠黏膜屏障的关系[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(10): 106-107.

[15] 杜小东, 罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(2): 193-196.

[16] Danese S, Levesque BG, Feagan BG. *et al*. Randomised clinical trial: a phase 1b study of GB004, an oral HIF-1α

stabiliser, for treatment of ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 55(4): 401-411.
[17] 刘行. HIF-1α在IFN-γ及TNF-α协同引起肠上皮屏障功能损害中的作用[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
[18] Finnerty CC, Herndon DN, Chinkes DL, *et al*. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis[J]. Shock, 2007, 27(1): 4-9.
[19] Ye D, Ma TY. Cellular and molecular mechanisms that mediate basal and tumour necrosis factor-α-induced regulation of myosin light chain kinase gene activity[J]. J Cell Mol Med, 2008, 12(4): 1331-1346.
[20] Wang F, Graham WV, Wang Y, *et al*. Interferon-γ and tumor necrosis factor-α synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression[J]. Am J Pathol, 2005, 166(2): 409-419.
[21] 杨松巍. NF-κB/HIF-1α通路在IFN-γ诱导的肠上皮屏障损害中的机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
[22] Xiao B, Wang S, Yang G, *et al*. HIF-1α contributes to hypoxia adaptation of the naked mole rat[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 109941-109951.
[23] Brown E, Rowan C, Strowitzki MJ, *et al*. Mucosal inflammation downregulates PHD1 expression promoting a barrier-protective HIF-1α response in ulcerative colitis patients[J]. FASEB J, 2020, 34(3): 3732-3742.
[24] Li MY, Luo HJ, Wu X, *et al*. Anti-inflammatory effects of Huangqin decoction on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1α and NF-κB pathways[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1552.
[25] Johnson DS, Chen YH. Ras family of small GTPases in immunity and inflammation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(4): 458-463.
[26] Land SC, Tee AR. Hypoxia-inducible factor 1α is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif[J]. J Biol Chem, 2007, 282(28): 20534-20543.
[27] Meister J, Schmidt MHH. MiR-126 and miR-126*: new players in cancer[J]. Scientific World J, 2010, 10: 2090-2100.
[28] Guo C, Sah JF, Beard L, *et al*. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2008, 47(11): 939-946.
[29] Kim H, Banerjee N, Sirven MA, *et al*. Pomegranate polyphenolics reduce inflammation and ulceration in intestinal colitis-involvement of the miR-145/p70S6K1/Hif1α axis *in vivo* and *in vitro*[J]. J Nutr Biochem, 2017, 43: 107-115.
[30] Sun Jun, Zhao Ping, Ding Xufeng, *et al*. *Cayratia japonica* prevents ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization through blocking the TLR4/MAPK/NF-κB pathway[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 1108569.
[31] Ortiz-Masià D, Díez I, Calatayud S, *et al*. Induction of CD36 and thrombospondin-1 in macrophages by hypoxia-inducible factor 1 and its relevance in the inflammatory process[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48535.
[32] 张娇娇, 余星星, 王小刚, 等. Th17/Treg免疫轴调控溃疡性结肠炎肠道菌群的机制研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(7): 555-560.
[33] Kryczek I, Zhao E, Liu Y. *et al*. Human Th17 cells are long-lived effector memory cells[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(104): 104ra100.
[34] 张何骄子. 针灸对溃疡性结肠炎小鼠结肠组织STAT3和HIF-1α蛋白表达的影响研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
[35] Dang EV, Barbi J, Yang HY, *et al*. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. Cell, 2011, 146(5): 772-784.
[36] Yao J, Wei C, Wang JY, *et al*. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(21): 6572-6581.
[37] Wang H, Flach H, Onizawa M, *et al*. Negative regulation of HIF 1α expression and Th17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210[J]. Nat Immunol, 2014, 15(4): 393-401.
[38] 盛露露, 马天乐, 江石湖. 炎症性肠病与血管生成[J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(1): 9-11.
[39] 陈城, 于成功. 血管内皮细胞与炎症性肠病发生发展的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(7): 585-590.
[40] Wan J, Lata C, Santilli A, *et al*. Supplemental oxygen reverses hypoxia-induced smooth muscle cell proliferation by modulating HIF-α and VEGF levels in a rabbit arteriovenous fistula model[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(3): 725-736.
[41] 高成超. 溃疡性结肠炎中血小板计数与血清VEGF表达及意义[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2021.

（编辑：沈佳婕）