

缺氧诱导因子 1 α 在糖尿病肾病中的作用机制及相关研究进展*

裴文丽¹, 张东鹏^{1 Δ} , 史晓伟¹, 李建省¹, 芦少敏¹, 王黎¹, 周澳², 何玉晶²
1 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)是介导细胞缺氧应答的关键转录调控因子,参与多种疾病的发生发展,在心肌缺血、脑梗死、肝纤维化、糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)等病理过程中发挥重要作用。从HIF-1 α 信号通路入手,综述其在DKD发生发展及治疗中的研究进展,同时总结以其为靶点的DKD治疗药物(包括单体化合物及中药复方),以期为临床治疗DKD提供新策略。

[关键词] 糖尿病肾病; 缺氧诱导因子 1 α ; 中药单体; 研究进展

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)04-0081-07

The Role of HIF-1 α Played in Diabetic Nephropathy and the Relevant Research Progress

PEI Wenli¹, ZHANG Dongpeng^{1 Δ} , SHI Xiaowei¹, LI Jiansheng¹, LU Shaomin¹, WANG Li¹, ZHOU Ao², HE Yujing²

1 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

2 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract HIF-1 α as the key transcriptional regulatory factor of mediating cellular hypoxia response participates in the occurrence and development of various diseases, is playing an important role in the pathological process of ischemia myocardial, cerebral infarction, hepatic fibrosis and DKD. The paper reviewed the research progress of HIF-1 α in the incidence, development and treatment of DKD from the perspective of HIF-1 α , meanwhile, summarized HIF-1 α -targeted medicine for DKD (including monomeric compounds and traditional Chinese medicine compounds), in order to provide the new strategies for the treatment of DKD.

Keywords diabetic nephropathy; HIF-1 α ; herbal monomer; research progress

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病微血管并发症之一,其发生主要因糖尿病患者长期血糖控制不佳,导致肾脏微血管受损,进而出现尿蛋白升高及肾功能下降^[1]。DKD是导致终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因之一^[2]。流行病学研究显示,约30%~40%的糖尿病患者会进展为DKD,显著增加患者并发症发生风险及死亡风险^[3]。缺氧诱导因子 1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)与糖尿病关系密切,尤其在2型糖尿病及其并发症的发生发展中发挥重要作用。研究表明,正常人体内HIF-1 α 维持在相对稳定水平;而糖尿病患者的高血糖状态会破坏HIF-1 α 的稳定性,进而抑制其对靶基因的转录调控功能^[4]。在DKD病程中,肾小管上皮细胞衍生的细胞外囊泡可通过稳定HIF-1 α 促进巨噬细胞糖酵解,从而诱导肾纤维化及炎症反应^[5]。因此,提高HIF-1 α 的稳定性是治疗DKD的潜在有效研究方向。

1 HIF-1 α 概述

缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一类在缺氧环境中发挥关键作用的转

录因子,由不稳定的 α 亚基(HIF-1 α)与稳定的 β 亚基(hypoxia-inducible factor-1 β , HIF-1 β)组成,二者结合形成异二聚体后,可调控下游靶基因转录^[6]。在常氧环境下,HIF-1 α 会被蛋白酶体快速降解;而缺氧条件下,其降解过程受到抑制,能够稳定发挥转录调控功能^[7]。具体机制如下:在正常氧合状态下,HIF-1 α 上的特定脯氨酸残基可被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)结构域识别并催化羟基化修饰,该修饰为HIF-1 α 与E3泛素连接酶复合物的结合提供位点,并被希佩尔-林道肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor, pVHL)识别,最终引导HIF-1 α 通过泛素-蛋白酶体系统降解。在缺氧环境下,HIF-1 α 的信使核糖核酸(mRNA)转录活性显著增强,导致HIF-1 α 在细胞质中积累并转移至细胞核内,与HIF-1 β 结合形成HIF-1异源二聚体复合物。随后,该HIF-1复合体募集转录共激活因子,并与低氧反应基因启动子区域中的低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)发生特异性结合,从而诱导一系列HIF-1靶基因的转录激活^[8]。HIF-1复合物特异性地与靶基因启动子区

域中的低氧应答元件(hypoxia response element, HRE)相结合,触发这些靶基因的转录与翻译过程,这些靶基因包括但不限于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)^[9]。其通过促进血管生成、厌氧糖酵解及红细胞生成等生理过程,增强细胞对缺氧环境的适应能力,降低细胞对缺氧应激的敏感性。

2 HIF-1 α 与DKD的作用机制

HIF-1 α 与DKD的作用机制复杂且涉及多层面,以下对其具体作用机制展开详细阐述。

2.1 异常血管生成及钙化 在高糖缺氧环境下, HIF-1 α 表达上调,诱导下游靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加。VEGF可促进血管生成并提高血管通透性,导致肾小球滤过率升高,进而形成蛋白尿^[10-11]。研究证实, HIF-1 α 与VEGF水平随DKD进展逐渐升高,二者有望成为DKD的早期预测指标^[12]。

血管钙化(vascular calcification, VC)是钙、磷酸盐矿物质在动脉壁的病理性沉积过程,属于复杂且高度活跃的调控程序,是加剧肾病患者心血管风险的重要高危因素,与肾功能进展呈正相关^[13]。HIF-1 α 作为关键转录因子,可促进动脉中膜血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)向成骨样细胞转化,在VC中发挥重要调控作用^[14]。研究发现,缺氧条件下VSMCs钙化依赖HIF-1 α 激活^[15],血管微环境缺氧可触发信号级联反应,诱导VSMC向软骨生成表型分化^[16]。

因此,DKD早期肾脏微循环障碍引发缺氧,激活HIF-1 α ,促进VEGF表达及VSMCs钙化,导致肾脏血管结构与功能异常,进一步加重肾损伤。

2.2 糖代谢紊乱 糖代谢紊乱由于人体内胰岛素分泌不足或对胰岛素的敏感性下降,导致糖类物质的合成、分解和利用出现异常,进而引发血糖水平异常升高。DKD是由高血糖长期损害肾脏微血管,导致肾小球内高压、高灌注和高滤过,进而引发肾小球硬化和肾间质纤维化,最终导致肾功能逐渐丧失^[17-18]。同时,糖代谢紊乱可促进氧化应激和炎症反应,进一步损伤肾组织,加速DKD进展^[19]。

研究表明,在高糖状态下,体内炎症细胞代谢需求增加,氧利用率急剧下降^[20]。在肾小球系膜细胞中,即使氧含量相对正常,高糖环境也可通过碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)激活HIF-1介导的信号转导^[18]。这种激活可能导致

一系列下游靶基因的表达变化,从而影响系膜细胞的生理功能和病理过程。同时,近端肾小管细胞(proximal tubular cells, PTC)处于相对缺氧状态,正常情况下,低氧会抑制HIF-1 α 的降解,并通过基因缺氧反应元件(hypoxia response elements, HREs)的HIF-1依赖性激活,导致细胞适应性反应,促进细胞代谢重编程以适应缺氧环境,然而高糖环境抑制了PTC中的HIF-1/HRE反应, HIF-1 α 调节受损导致VEGF减少及细胞迁移受到抑制,进而抑制肾小管的保护和修复作用^[21-22]。因此,针对HIF-1的干预策略可能成为DKD治疗的新靶点。此外,在高糖和缺氧环境下, HIF-1 α 和含Jumonji结构域的蛋白1A(jumonji/ARID domain-containing protein 1A, JARID1A)表达上调,当HIF-1信号传导被抑制剂阻断时,暴露于缺氧和高糖条件下的JMJD1A上调被消除,下调JMJD1A可减轻炎症反应和氧化应激损伤^[20]。因此, HIF-1 α /JMJD1A通路可能作为介导糖尿病血管损伤相关氧化应激与炎症反应的新型调控因子,参与DKD进展调控。

2.3 脂代谢紊乱 脂代谢紊乱涉及总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯等指标异常,是DKD的关键致病机制^[23]。脂滴作为参与能量稳态的复杂细胞器,在脂类代谢存储、膜转运、蛋白降解及信号传导中发挥重要作用。脂滴的积累最初被认为是一种防御机制,不饱和脂肪酸形成的脂滴能够隔离多不饱和酰基链,避免它们参与氧化链式反应产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而保护肾小管上皮细胞免受氧化应激的伤害^[24]。然而,细胞内脂质沉积可能在糖尿病并发症的进展中起着重要的致病作用。足细胞损伤与DKD密切相关,与无DKD糖尿病患者的正常血糖血清孵育组相比,暴露于DKD患者血清的人类足细胞会出现脂滴蓄积^[25]。进一步研究证实,异位脂质沉积可损伤系膜细胞、足细胞等肾细胞^[26],抑制脂质合成并促进脂肪分解可减轻DKD大鼠肾异位脂质沉积,延缓疾病进展^[27]。

在糖尿病病程中,长期的高血糖状态会干扰脂质代谢,进而影响游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的水平。具体来说,高血糖会干扰肝脏合成载脂蛋白B和极低密度脂蛋白受体的功能,从而增加内源性甘油三酯的合成和分泌。同时,由于葡萄糖利用障碍,机体会通过分解脂肪来供应能量,从而产生更多的FFAs。当FFAs的生成量超过脂肪组织的氧化降解能力时,它们会通过

酯化作用转化为甘油三酯。这些甘油三酯可能会沉积在肾组织中,对肾脏造成直接的毒性作用,从而加重肾损伤^[28-29]。

PHD是一种依赖氧、 α -酮戊二酸和 Fe^{2+} 催化的非血红素铁依赖性加双氧酶,氧是PHD进行羟基化反应所必需的底物之一。在常氧条件下,HIF-1 α 会被PHD识别并进行羟基化修饰,经羟基化后的HIF-1 α 会被VHL肿瘤抑制蛋白识别,进而被泛素化并降解。因此,在常氧条件下,HIF-1 α 的表达水平通常较低。在缺氧条件下,由于氧供应不足,PHD的羟基化活性会受到抑制,HIF-1 α 得以稳定表达并积累^[30-31]。研究表明,人原代肾小管上皮细胞中,PHD抑制剂可增加脂质积累,且该效应在近端肾小管细胞中更显著^[32]。在糖尿病小鼠中,下调HIF-1 α 表达可减少肾小管细胞内脂质沉积^[33]。研究发现,经过YC-1(HIF-1 α 抑制剂)干预的糖尿病大鼠与未经过干预的糖尿病大鼠对比,未经干预的糖尿病大鼠中肾小管胆固醇沉积增加、HIF-1 α 表达明显升高,且HIF-1 α 活化则会加重HK-2细胞(一种源于人体正常肾的近曲小管细胞)胆固醇沉积,使肾脏细胞胆固醇稳态失调,从而加速DKD的进展^[34]。

2.4 线粒体自噬 线粒体自噬是指细胞通过自噬过程选择性地降解受损或多余的线粒体的现象。线粒体自噬是一种特殊的自噬形式,它通过消除受损的细胞器、不需要的蛋白质和减少有害刺激引起的细胞应激来维持线粒体的稳态。线粒体自噬对于维持细胞的能量代谢和稳态至关重要,其异常可能导致多种疾病的发生。肾脏正常的生理功能高度依赖于线粒体的吞噬作用,异常或有缺陷的自噬机制在肾脏疾病中起到关键作用。研究表明,在高糖环境下,线粒体片段在肾脏中积累,这表明线粒体清除机制可能随着线粒体转化机制的变化而减弱^[35]。

PINK1/parkin是目前公认的线粒体自噬主要通路,PINK1作为受损线粒体的分子传感器,可以触发线粒体自噬的起始信号,并将Parkin募集至线粒体。Parkin作为线粒体自噬信号的“增强子”,通过对线粒体膜蛋白进一步泛素化来介导自噬信号的扩大。这两种蛋白共同工作,以维持线粒体的稳态和细胞的正常功能。相关研究表明,高葡萄糖环境诱导肾小管上皮细胞中PINK1/Parkin表达及线粒体自噬降低,HIF-1 α 在HK-2细胞中的表达上调,HIF-1 α 抑制剂则加剧了缺氧诱导的线粒体功能障碍,而HIF-1 α 通过促进肾小管细胞中的PINK1/parkin信号通路,减轻高糖诱

导的肾小管细胞损伤^[36-37]。在糖尿病状态下,肾脏组织面临缺氧和高糖的双重压力,这会导致糖酵解和三羧酸循环代谢物的积累,进而加重线粒体负担。口服HIF-1 α 抑制剂后,可通过稳定HIF-1 α 的表达,促进肾脏组织对缺氧和高糖的适应性反应,从而减少糖酵解和三羧酸循环代谢物的积累,进而减轻线粒体负担,保护线粒体的结构和功能^[38]。

3 以HIF-1 α 为靶点防治DKD

HIF-1 α 在DKD中的作用具有复杂性和双重性。在DKD早期,肾脏处于相对轻度的缺氧状态。此时,HIF-1 α 作为对缺氧的适应性反应被激活,其主要作用是减少细胞代谢通量,减少线粒体压力,抑制氧气消耗,从而帮助肾脏细胞在缺氧环境下存活。这种适应性反应有助于维持肾脏的正常功能,延缓DKD的进展^[39]。然而,随着DKD的进展,肾脏缺氧程度逐渐加重。此时,HIF-1 α 的代偿程度明显不足,无法有效调节肾脏对缺氧的反应。HIF-1 α 可能诱导有害的生物学过程,加重缺氧损伤和肾脏病变。因此,需要综合考虑HIF-1 α 的作用机制,以达到更好的治疗目的。

3.1 基于异常血管生成及钙化防治DKD 水蛭素是由水蛭头部唾液腺内提取出来的生物活性物质。研究表明,水蛭素可显著改善大鼠DKD模型的肾功能,并显著下调HIF-1 α 及VEGF蛋白表达,减少高葡萄糖诱导的肾小管上皮细胞细胞外基质沉积^[40]。当归红芪超滤膜提取物是通过超滤膜技术从当归和红芪的水提液中精制而来,去除了大分子杂质,同时保留了药物的有效成分。研究发现,当归红芪超滤膜提取物可显著改善DKD大鼠肾组织中VEGF、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)水平,延缓其肾脏纤维化进程^[41]。此外,研究表明,VEGF表达水平的上升与内皮一氧化氮合酶表达量的下降,共同加速了DKD患者体内异常血管的形成过程。具体而言,VEGF的高表达激活了磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路,这一通路的激活又促使内皮一氧化氮合酶发生磷酸化反应,促生血管,从而加速DKD进程。一项队列研究显示,血清HIF-1 α 、VEGF升高与2型糖尿病患者肾损伤密切相关,与维生素D水平正常的DKD患者相比,维生素D缺乏患者的微血管内皮功能下降^[42]。这说明维生素D可能部分通过抑制异常血管生成和血管内皮功能障碍

对DKD具有保护作用。此外,研究发现,达普司他(一种脯氨酰羟化酶抑制剂)可加速腺嘌呤和高磷酸盐诱导的慢性肾脏病小鼠的主动脉钙化,其机制可能与过度激活HIF-1信号通路有关^[43]。

3.2 基于糖代谢紊乱防治DKD HIF-1 α 在调节缺氧诱导的细胞凋亡中起关键作用^[44-45]。小檗碱是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱。研究发现,用小檗碱处理的肾小管上皮细胞激活了保护性HIF-1 α ,以适应应激条件(高糖、缺氧)并保护肾小管上皮细胞免受细胞凋亡。Akt作为调控PI3K/AKT通路的关键因子,能够促使HIF-1 α 的转录活性增强,促使HIF-1 α 转移至细胞核内,进而引发一系列信号传递,以确保细胞的存活机制得以启动。在高糖环境下,PI3K/AKT信号通路促进了HIF-1 α 蛋白的表达,而小檗碱介导的HIF-1 α 激活和抗细胞凋亡能力被PI3K抑制剂抑制^[46]。这说明小檗碱的保护作用可能是通过激活PI3K/AKT信号通路中的HIF-1 α 来发挥作用的,这使得小檗碱成为治疗DKD的潜在药物。胰岛 β 细胞分泌胰岛素受损是2型糖尿病的标志,缺氧使胰岛 β 细胞易发生功能障碍,而HIF-1 α 活性的抑制则改善了糖尿病动物模型中的胰岛素分泌和高血糖,这表明缺氧可能是治疗糖尿病的新靶点^[47-48]。HIF-1 α 蛋白存在于糖尿病小鼠模型的胰岛 β 细胞中。研究发现,用HIF-1 α 抑制剂PX-478处理会改善 β 细胞功能,包括胰岛素增多、功能及成熟相关基因表达上调、去分化标志减少及胰岛素颗粒成熟^[49]。这说明PX-478有可能是一种抗糖尿病治疗剂。SGLT2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2inhibitors, SGLT2i)则通过调节肾小管上皮细胞氧代谢,降低肾脏损伤恶劣环境下HIF-1 α 的表达水平,从而抑制了HIF-1 α 诱导的肾脏纤维化,为DKD的治疗提供了新的思路^[50]。补体系统的过度激活是免疫的重要组成部分,在DKD中起着重要作用,补体受体1型相关蛋白y(complement C3b/C4b receptor 1 like protein, Crry)在补体系统中具有重要的调节作用。研究发现,达格列净不仅可改善高血糖,且介导的Crry上调与高血糖下HIF-1 α 积累的抑制有关,达格列净减少了HIF-1 α 的积累,上调了Crry并改善了补体过度激活,这为SGLT2抑制剂在DKD中的保护作用提供了新的机制^[51-52]。

3.3 基于脂代谢紊乱防治DKD 黄芪甲苷IV是从黄芪中提取出的主要药理活性化合物。实验表明,经过黄芪甲苷IV干预的DKD大鼠组,与对照组相比,分别上调和下调4种有益脂质代谢物和79

种有害脂质代谢物,明显提升了DKD大鼠中不饱和脂肪酸的生物合成。其机制可能与黄芪甲苷IV降低HIF-1 α 和血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)的蛋白表达有关,具体而言,黄芪甲苷IV降低两者的蛋白表达,同时上调谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和铁蛋白重链1(ferritin heavy Chain 1, FTH1)表达。GPX4是一种重要的抗氧化酶,能够清除细胞内的自由基,保护细胞免受氧化应激损伤。FTH1是铁蛋白的一种亚型,负责铁的储存和利用,对维持铁稳态至关重要。黄芪甲苷IV上调GPX4和FTH1的表达,有助于增强肾小管上皮细胞的抗氧化能力和铁稳态,从而减轻铁死亡;下调酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)表达,ACSL4参与脂质代谢,其过度表达可能与肾小管上皮细胞的脂质沉积和铁死亡有关。TfR1则负责铁的摄取和转运。黄芪甲苷IV下调ACSL4和TfR1的表达,有助于减少肾小管上皮细胞的脂质沉积^[53]。因此,黄芪甲苷IV通过下调HIF-1 α /HMOX1信号通路,并调节其他相关蛋白的表达,有效减轻DKD小鼠肾小管上皮细胞的铁死亡和异位脂质沉积,这显示出黄芪甲苷IV在DKD治疗中的潜力。研究发现,DKD大鼠HIF-1 α 及HMOX1蛋白表达明显升高,经过参芪降糖颗粒干预后明显降低,肾脏肥大指数降低^[54]。这说明参芪降糖颗粒对于DKD大鼠肾脏具有保护作用。研究显示,参芪降糖颗粒可改善DKD大鼠的生化指标及血糖、血脂,且剂量越高,降糖效果越明显^[55]。这说明参芪降糖颗粒具有改善DKD大鼠脂质代谢紊乱的作用。利拉鲁肽是一种新型降糖药,其可通过上调DKD大鼠肾脏中的AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)磷酸化,抑制固醇调节元件结合蛋白1、脂肪酸合成酶,增加脂肪甘油三酯脂肪酶、激素敏感性脂肪酶表达水平来减轻DKD大鼠肾小管异位脂质沉积^[28]。

3.4 基于线粒体自噬防治DKD 金蝉益肾通络方是一种中医治疗方剂,主要用于治疗DKD。研究发现,金蝉益肾通络方的作用机制与其对线粒体功能的调节密切相关,其通过上调HIF-1 α 的表达,进一步激活下游的PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,从而改善线粒体功能,保护肾小管在高糖情况下免受线粒体功能障碍和细胞凋亡的影响。WJ-39是一种新型醛糖还原酶抑制剂。研究发现,WJ-39在改善DKD大鼠经高糖处理的HK-2细

胞肾小管形态和抑制肾纤维化方面显示出疗效,其作用机制与PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1,PTEN)诱导的PINK1/Parkin通路的激活、促进线粒体自噬和减弱细胞凋亡有关^[56]。进一步研究发现,HIF-1 α 介导的HK-2细胞通过促进Parkin/PINK1介导的线粒体自噬,保护肾小管细胞免受细胞凋亡,减轻DKD进展^[39]。这说明HIF-1 α -Parkin/PINK1介导的线粒体自噬阻止了暴露在高糖环境下的HK-2细胞的凋亡。因此,醛糖还原酶抑制剂在DKD治疗方面具有巨大的前景。

4 小结

HIF-1 α 信号通路在DKD发展进程中发挥着重要的作用,该通路失调会导致机体对缺氧的适应性反应敏感性减弱,进而引发异常血管新生与钙化、糖脂代谢紊乱及线粒体功能障碍,加速DKD进展。

值得注意的是,HIF-1 α 的作用具有双向性:DKD早期,肾脏处于轻度缺氧状态,此时HIF-1 α 作为对缺氧环境的适应性响应被激活,这种适应性机制对于保持肾脏病早期的正常运作具有积极作用;但随着DKD进展,肾脏缺氧程度持续加重,HIF-1 α 的代偿能力显著不足,无法有效地调节肾脏对缺氧的应答,这可能会加剧缺氧损伤,并促进疾病进展。因此,将HIF-1作为潜在治疗靶点,深入探究其信号通路的分子调控机制,对于精准调控HIF-1的适度表达、开发针对性临床药物,具有重要的临床意义和转化医学价值。

参考文献

- [1] SCILLETTA S, DI MARCO M, MIANO N, et al. Update on diabetic kidney disease (DKD): focus on non-albuminuric DKD and cardiovascular risk [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 752-759.
- [2] JUNG C Y, YOO T H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 181-197.
- [3] BONNER R, ALBAJRAMI O, HUDSPETH J, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Prim Care Clin Off Pract*, 2020, 47(4): 645-659.
- [4] LI G, KO C N, LI D, et al. A small molecule HIF-1 α stabilizer that accelerates diabetic wound healing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3363-3369.
- [5] JIA Y, CHEN J, ZHENG Z, et al. Tubular epithelial cell-derived extracellular vesicles induce macrophage glycolysis by stabilizing HIF-1 α in diabetic kidney disease [J]. 2022, 28(1): 95-101.
- [6] KARAGIOTA A, KOURTI M, SIMOS G, et al. HIF-1 α -derived cell-penetrating peptides inhibit ERK-dependent activation of HIF-1 and trigger apoptosis of cancer cells under hypoxia [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(4): 809-825.
- [7] DEL VECCHIO L, LOCATELLI F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of Anemia associated with chronic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(7): 613-621.
- [8] HASEGAWA S, TANAKA T, NANGAKU M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating Anemia of chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27(5): 331-338.
- [9] KAPLAN J M, SHARMA N, DIKDAN S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of Anemia in chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 389-393.
- [10] VERON D, AGGARWAL P K, LI Q, et al. Podocyte VEGF-A knockdown induces diffuse glomerulosclerosis in diabetic and in ENOS Knockout mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 788886.
- [11] FALKEVALL A, MEHLEM A, PALOMBO I, et al. Reducing VEGF-B signaling ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 713-726.
- [12] 宋秋艳, 余玲, 董瑞鸿. HIF-1 α 、VEGF在预测早期糖尿病肾脏病中的价值 [J]. *天津医药*, 2016, 44(6): 752-755.
- [13] ZUNUNI VAHED S, MOSTAFAVI S, HOSSEINIYAN KHATIBI S M, et al. Vascular calcification: an important understanding in nephrology [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 16: 167-180.
- [14] COPUR S, UCKU D, COZZOLINO M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in vascular calcification in chronic kidney disease patients [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(9): 2205-2213.
- [15] CSIKI D M, ABABNEH H, TÓTH A, et al. Hypoxia-inducible factor activation promotes osteogenic transition of valve interstitial cells and accelerates aortic valve calcification in a mice model of chronic kidney disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1168339.
- [16] BALOGH E, TÓTH A, MÉHES G, et al. Hypoxia triggers osteochondrogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in an HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1)-dependent and reactive oxygen species-dependent manner [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1088-1099.
- [17] KITSUNAI H, MAKINO Y, SAKAGAMI H, et al. High glucose induces platelet-derived growth factor-C via carbohydrate response element-binding protein in glomerular mesangial cells [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(6): 12730.
- [18] 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.
- [19] PELLE M C, PROVENZANO M, BUSUTTI M, et al. Up-date on diabetic nephropathy [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(8): 1202.
- [20] ZHAO M, WANG S, ZUO A, et al. HIF-1 α /JMJD1A signal-

- ing regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1):40.
- [21] 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.
- [22] 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*, 2021, 8:652558.
- [23] HAN Y Z, DU B X, ZHU X Y, et al. Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15:1336402.
- [24] MITROFANOVA A, MERSCHER S, FORNONI A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(10):629-645.
- [25] MERSCHER-GOMEZ S, GUZMAN J, PEDIGO C E, et al. Cyclo-dextrin protects podocytes in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11):3817-3827.
- [26] HERMAN-EDELSTEIN M, SCHERZER P, TOBAR A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(3):561-572.
- [27] SU K, YI B, YAO B Q, et al. Liraglutide attenuates renal tubular ectopic lipid deposition in rats with diabetic nephropathy by inhibiting lipid synthesis and promoting lipolysis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156:104778.
- [28] GAI Z, WANG T, VISENTIN M, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):722.
- [29] YANG W, LUO Y, YANG S, et al. Ectopic lipid accumulation: potential role in tubular injury and inflammation in diabetic kidney disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(22):2407-2422.
- [30] CHAN M C, HOLT-MARTYN J P, SCHOFIELD C J, et al. Pharmacological targeting of the HIF hydroxylases: a new field in medicine development [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 47-48:54-75.
- [31] HAASE V H. Oxygen sensors as therapeutic targets in kidney disease[J]. *Néphrologie Thérapeutique*, 2017, 13:29-34.
- [32] SCHLEY G, GRAMPP S, GOPPELT-STRUEBE M. Inhibition of oxygen-sensing prolyl hydroxylases increases lipid accumulation in human primary tubular epithelial cells without inducing ER stress[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381(1):125-140.
- [33] CAI T, KE Q, FANG Y, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition suppresses HIF-1 α -mediated metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis in kidney tubule cells of diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):390.
- [34] 王影, 周明俊, 朱倩文, 等. HIF-1 α 活化介导的胆固醇稳态失调促进糖尿病肾病进展[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(10):1782-1788.
- [35] YU J, LIU Y, LI H, et al. Pathophysiology of diabetic kidney disease and autophagy: a review [J]. *Medicine*, 2023, 102(30):e33965.
- [36] ZHANG W, GUO C, LI Y, et al. Mitophagy mediated by HIF-1 α /FUNDC1 signaling in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2332492.
- [37] YU L, WANG Y, GUO Y H, et al. HIF-1 α alleviates high-glucose-induced renal tubular cell injury by promoting parkin/PINK1-mediated mitophagy [J]. *Front Med*, 2021, 8:803874.
- [38] HASEGAWA S, TANAKA T, SAITO T, et al. The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5):934-950.
- [39] 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.
- [40] PANG X, ZHANG Y, SHI X, et al. Hirudin reduces the expression of markers of the extracellular matrix in renal tubular epithelial cells in a rat model of diabetic kidney disease through the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e921894.
- [41] 张小琳, 李荣科, 高婷, 等. 当归红芪超滤膜提取物调控肾脏缺氧介导的HIF-1 α 信号通路改善DKD大鼠肾脏纤维化的机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(6):1602-1610.
- [42] SHAO Y, LV C, YUAN Q, et al. Levels of serum 25(OH)VD3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and their correlation in type 2 diabetes patients with different urine albumin creatinine ratio[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:1925424.
- [43] TÓTH A, CSIKI D M, NAGY B Jr, et al. Daprodustat accelerates high phosphate-induced calcification through the activation of HIF-1 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:798053.
- [44] OH S W, AHN J M, LEE Y M, et al. Activation of hypoxia-inducible factor by cobalt is associated with the attenuation of tissue injury and apoptosis in cyclosporine-induced nephropathy [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 226(3):197-206.
- [45] HAO M X, WANG X, JIAO K L. microRNA-17-5p mediates hypoxia-induced autophagy and inhibits apoptosis by targeting signal transducer and activator of transcription 3 in vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3):935-941.
- [46] ZHANG X, GUAN T, YANG B, et al. Protective effect of berberine on high glucose and hypoxia-induced