

缺氧诱导因子 HIF-1 在高原地区 OHAHS 合并肺心病患者中的作用机制

马桂春¹ 刘存^{2*}

1 青海大学附属医院心血管内科(临床医学院)

2 青海省心脑血管病专科医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14483

[摘要] 本文综述了缺氧诱导因子HIF-1在高原地区肺心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者中三重缺氧条件下的作用机制。高原环境、肺心病和OSAHS共同构成了独特的三重缺氧状态,HIF-1在这一复杂病理生理过程中发挥核心调控作用。文章详细阐述了HIF-1的结构功能、三重缺氧的特征及其对HIF-1的调控,探讨了HIF-1在三重缺氧条件下的分子机制及其在肺心病合并OSAHS中的病理生理作用,为高原地区肺心病合并OSAHS的防治提供了新的思路。

[关键词] 缺氧诱导因子; HIF-1; 高原; 肺心病; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 三重缺氧
中图分类号: R364.4 **文献标识码:** A

Mechanism of hypoxia-inducible factor HIF-1 in patients with OHAHS combined with pulmonary heart disease in highland areas

Guichun Ma¹ Cun Liu^{2*}

1 Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University(School of Clinical Medicine)

2 Qinghai Specialist Hospital for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases

[Abstract] This paper reviews the mechanisms of hypoxia-inducible factor HIF-1 in triple hypoxic conditions in patients with pulmonary heart disease combined with obstructive sleep apnoea hypoventilation syndrome (OSAHS) in the plateau region. The plateau environment, pulmonary heart disease and OSAHS together constitute a unique triple hypoxic state, and HIF-1 plays a central regulatory role in this complex pathophysiological process. The article elaborates the structure and function of HIF-1, the characteristics of triple hypoxia and its regulation of HIF-1, and discusses the molecular mechanism of HIF-1 under triple hypoxia and its pathophysiological role in pulmonary heart disease combined with OSAHS, which provides a new idea for the prevention and treatment of pulmonary heart disease combined with OSAHS in plateau areas.

[Key words] Hypoxia-inducible factor; HIF-1; Plateau; Pulmonary heart disease; Obstructive sleep apnoea hypoventilation syndrome; Triple hypoxia

引言

在高原地区普遍存在低氧环境,长期持续暴露在低氧环境中会增加高海拔地区居民心肺疾病发病的风险^[1]。高原地区的低氧环境与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)^[2]相互作用后会增加心肺疾病并发症的风险。OSAHS以睡眠期间反复的上气道塌陷导致间歇性低氧、高碳酸血症和睡眠片段化为特征,长期未干预可诱发肺动脉高压及右心功能失代偿,最终进展为肺源性心脏病(简称肺心病)。高原地区的肺源性心脏病合并OSAHS患者,除低

氧环境外,还因自身疾病面临肺部通气换气障碍及睡眠时上气道阻塞导致的缺氧,形成三重缺氧状态。缺氧诱导因子-1(HIF-1)是人体应对高原低氧环境的关键分子,HIF-1作为细胞适应缺氧的关键转录因子,在OHAHS合并肺心病复杂病情进展中起着核心作用。研究表明,HIF-1在不同人群中的表达和功能存在显著差异,尤其是在对缺氧敏感的亚群中,深入探讨这些差异,有助于揭示三重缺氧条件下缺氧诱导因子HIF-1的作用机制,并为个性化防治提供理论依据。

1 高原地区肺心病合并OSAHS患者的三重缺氧特征

高原地区肺心病合并OSAHS患者面临的三重缺氧包括高原环境缺氧、肺心病导致的缺氧和OSAHS引起的间歇性缺氧。高原环境缺氧是由于大气压降低导致的氧分压下降;肺心病导致的缺氧主要源于肺部疾病引起的通气和换气功能障碍;OSAHS引起的间歇性缺氧则是由于睡眠期间反复发生的呼吸暂停和低通气。三重缺氧对机体产生协同效应,导致更严重的缺氧应激。这种独特的缺氧模式不仅加重了组织缺氧程度,还引起缺氧-复氧循环,导致氧化应激和炎症反应加剧。三重缺氧条件下,HIF-1的调控机制更加复杂,涉及多个层面的交互作用。

1.1 高原环境缺氧

高原地区气压低,氧分压降低,人体处于慢性缺氧状态。长期暴露于此,机体会启动一系列代偿机制,如增加红细胞生成、改变血管张力等维持氧供。为了适应高海拔恶劣的生存环境,高原生存的许多生物发生了从基因到生理性状上的整体适应性进化,例如藏族人群在青藏高原长期生活的过程中,肺功能相较于低海拔地区生活人群进化得更为强大,肺动脉压偏小,血液流速更快,以保证体内氧气的供应^[3]。研究表明,海拔升高时,大气氧分压下降,长期这种慢性缺氧可诱发红细胞增多症,长期居住高原高海拔地区的居民平均血红蛋白浓度要显著高于平原人群^[4]。

1.2 肺心病与缺氧

肺心病多由慢性肺部疾病引发,导致通气与换气功能障碍,加重缺氧程度。肺血管因缺氧收缩、重构,导致肺血管阻力增加,肺动脉压力升高,右心负荷增大^[5]。临床数据显示,高原地区肺心病患者平均肺动脉压(mPAP)较平原患者高,右心室肥厚发生率也同样较高。

1.3 OSAHS与缺氧

OSAHS患者睡眠时上气道反复塌陷,出现呼吸暂停和低通气,导致间歇性缺氧。这种缺氧呈周期性,可引起氧化应激、炎症反应等病理变化^[6]。间歇性缺氧以及睡眠呼吸暂停引起的全身炎症和氧化应激上调可导致心脏结构重塑。多导睡眠监测(PSG)数据显示,高原OSAHS患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)中位数较平原患者高6-8次/小时,最低血氧饱和度(SpO₂)下降。间歇性缺氧通过激活核因子 κ B(NF- κ B)通路,促使单核细胞分泌IL-6和TNF- α ,导致系统性炎症反应^[7]。动物实验表明,间歇性缺氧模型大鼠心肌组织中线粒体活性氧簇ROS生成量增加,超氧化物歧化酶(SOD)活性下降。氧化应激增强可产生大量的活性氧簇(ROS),过量的ROS对心肌细胞产生多种毒性作用,造成心肌细胞代谢障碍和结构破坏以及心肌细胞凋亡^[8-9]。

2 缺氧诱导因子HIF-1

2.1 HIF-1结构与功能

HIF-1的主要功能是调节细胞对缺氧环境的适应性反应。HIF-1及其识别序列是哺乳动物细胞响应缺氧环境的关键组分,通过亲和纯化与蛋白质测序,证实其由两个亚基组成:由HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚基组成。^[10]HIF-1 α 是氧敏感亚基,其稳定性受氧浓度调控,包含bHLH(碱性螺旋-环-螺旋)和PAS(Per-

ARNT-Sim)结构域,负责与DNA结合;其氧依赖性降解结构域(ODDD)含有Pro402和Pro564位点,是脯氨酰羟化酶(PHD)的关键作用靶点^[11]。HIF-1 β 是组成型表达亚基,在细胞中稳定存在,作为稳定伴侣蛋白,参与核转位和转录激活复合体组装。缺氧时,HIF-1 α 作为活性亚基,进入细胞核与HIF-1 β 结合到靶基因启动子的缺氧反应元件,调控如促红细胞生成素、血管内皮生长因子等众多基因表达,参与细胞增殖、凋亡、血管生成等过程。

2.2 HIF-1调控机制

在常氧水平下,HIF-1 α 被脯氨酰羟化酶羟基化,促进其与VHL(von Hippel-Lindau,VHL)蛋白结合。VHL作为一种E3泛素连接酶,特异性识别并结合HIF-1 α 的脯氨酸残基,导致HIF-1 α 发生泛素化修饰,最终通过蛋白酶体途径降解。但是在三重缺氧条件下,HIF-1 α 的羟基化减少,导致其在细胞内积累并转移至细胞核,与HIF1 β 结合形成有活性的HIF-1复合体。该复合体能够结合到靶基因上的缺氧反应元件HRE(hypoxia response element,HRE),启动下游靶基因的转录,参与细胞增殖、凋亡、血管生成等过程^[12]。

3 三重缺氧下HIF-1的作用机制

HIF-1在三重缺氧条件下对肺血管系统产生显著影响。通过上调VEGF、ET-1等因子的表达,HIF-1促进肺血管收缩和重塑,加重肺动脉高压。同时,HIF-1介导的炎症反应加剧了肺部损伤,促进肺心病的进展。

3.1 促进肺血管收缩

HIF-1可上调内皮素-1(ET-1)的表达。ET-1是一种强效的血管收缩因子,通过与血管平滑肌细胞上的内皮素受体结合,激活相关信号通路,引起肺血管强烈收缩,从而升高肺动脉压力。同时,HIF-1还能调节电压门控钾离子通道(Kv)的表达,使Kv通道功能下调,导致细胞膜去极化,激活电压依赖性钙离子通道,使细胞外钙离子内流增加,引起肺血管平滑肌细胞收缩增强^[13]。

3.2 介导肺血管重构

3.2.1 促进血管平滑肌细胞增殖与迁移

HIF-1通过激活血小板衍生生长因子(PDGF)及其受体(PDGFR)信号通路,刺激肺血管平滑肌细胞(PASMCs)的增殖和迁移。PDGF与PDGFR结合后,激活下游的Ras-Raf-MEK-ERK等信号转导通路,促进细胞周期进展,使PASMCs从静止期进入增殖期^[14]。

3.2.2 诱导血管内皮细胞功能障碍

在缺氧环境下,HIF-1激活促进血管内皮生长因子(VEGF)表达^[15]。虽然VEGF在一定程度上可促进血管生成,但在三重缺氧条件下,其过度表达可导致血管生成异常,新生血管结构和功能缺陷,进一步加重肺血管重构。其次,有研究表明缺氧诱导的HIF-1 α /VEGF表达增加了脂质过氧化,导致肺表面活性物质氧化及肺泡结构破坏,使得肺泡更容易塌陷^[16]。

3.2.3 炎症反应增强

在三重缺氧条件下,HIF-1 α 大量激活,加强了其对下游基因的调控作用。例如,HIF-1 α 可以与NF- κ B等炎症相关转录因子形成复合物,共同调控肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介

素-6(IL-6)等促炎因子和趋化因子的表达,吸引炎症细胞浸润,炎症细胞释放的细胞因子和活性氧物质进一步损伤肺血管内皮细胞,促进肺血管重构,在肺部和心脏引发更强烈炎症反应,损伤组织细胞,加速肺心病和OSAHS病情进展^[17]。

3.2.4氧化应激损伤加剧

HIF-1激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,使活性氧(ROS)大量生成。三重缺氧下,ROS清除系统失衡,过多ROS导致氧化应激损伤,破坏细胞结构和功能,影响肺和心脏正常生理功能^[18]。

4 结语

高原地区因其低氧环境对人类健康产生深远影响,肺心病和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是高原地区的常见疾病。当这两种疾病同时存在时,患者将面临高原环境、肺心病和OSAHS共同构成的三重缺氧状态,这种独特的病理生理条件对机体产生复杂的负面影响。缺氧诱导因子HIF-1作为细胞应对缺氧环境的核心调节因子,在三重缺氧条件下发挥关键作用。深入研究HIF-1作用机制,或为三重缺氧患者群体提供新治疗靶点。未来研究应着重探讨HIF-1调控网络在三重缺氧条件下的动态变化,以及针对HIF-1的靶向治疗在高原地区肺心病合并OSAHS中的应用前景。

[参考文献]

- [1]GER L.Medical Problems of Chronic Hypoxia in Highlanders Living on the Tibetan Plateau [J]. High altitude medicine & biology,2025.
- [2]GOTTlieb D J.Sleep Apnea and Cardiovascular Disease [J].Current Diabetes Reports,2021,21(12):64.
- [3]吴天一.高原低氧环境对人类的挑战[J].医学研究杂志,2006(10):1-3.
- [4]SULLIVAN L B,GUI D Y,VANDER HEIDEN M G. Altered metabolite levels in cancer: implications for tumour biology and cancer therapy.Nat Rev Cancer,2016,16(11):680-693.
- [5]王新田.肺心病的病因及发病机制[J].中国社区医师:医学专业,2010(10):3-4.
- [6]志豪周,凡丽孙与乘华江.缺氧诱导因子1在高原病中的作用机制的研究进展<https://www.agric-sci.com/index.php/as/article/view/3002>Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2024.55(6):第1424页。

[7]王贵平与马淑梅,高原红细胞增多症心脏受累机制及超声心动图研究进展<https://www.agric-sci.com/index.php/as/article/view/3002>Advances in Clinical Medicine,2022.12:第5268页。

[8]刘亚华,张杰,代正,等.山茛菪碱对心搏骤停猪氧化应激致心肌线粒体损伤的保护作用[J].中华危重病急救医学,2013,25(5):290-293.

[9]张明月,李春盛.细胞凋亡与心肺复苏后心功能障碍的研究进展[J].中国危重病急救医学,2010,22(10):638-640.

[10]王建荣.缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺血管重塑与肺血管HIF-1 α 、ET-1、iNOS表达的相关性研究[J].中国当代儿科杂志,2013,15(2):7.

[11]闫东科与吕平,低氧诱导因子及其抑制剂研究进展[J].生物技术进展,2019.9(4):332.

[12]IVAN M, KONDO K, YANG H, et al. HIF1 α targeted for VHL mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing[J]Science,2001,292(5516):464-468.

[13]王海平.乙肝病毒x蛋白激活缺氧诱导因子-1通路促进血管内皮生长因子表达的研究[J].中华肿瘤杂志,2003.25(5):433-436.

[14]李平.瑞舒伐他汀抑制血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞的增殖和迁移[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2013,34(6):5.

[15]王海平.乙肝病毒x蛋白激活缺氧诱导因子-1通路促进血管内皮生长因子表达的研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(5):433-436.

[16]MATHEW T,SARADA S.Intonation of Nrf2 and Hif1- α pathway by curcumin prophylaxis: a potential strategy to augment survival signaling under hypoxia[J].Respir Physiol Neurobiol,2018,258:12-24.

[17]D'IGNAZIO L, BANDARRA D, ROCHA S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses[J]Febs J,2016,283(3):413-424.

[18]刘楠楠.高血糖诱发卒中后出血转化的发生机制及治疗药物研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2020.34(11):862-872.

作者简介:

马桂春(1995--),女,回族,青海省西宁市人,硕士研究生、研究方向:心血管病。