

王智洋,郑斯阳,朱亮. HIF-1 α 信号通路在离体器官冷保存中的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 112-117.
Wang ZY, Zheng SY, Zhu L. Protective effects of the HIF-1 α pathway on cold storage of isolated organs [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 112-117.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.017

HIF-1 α 信号通路在离体器官冷保存中的保护作用

王智洋[#], 郑斯阳[#], 朱 亮^{*}

(大连医科大学基础医学院, 辽宁 大连 116085)

【摘要】 器官移植是机体器官功能衰竭的主要治疗方法,而供体器官在离体运输过程中的功能保护是决定器官移植成功与否的关键,如何保护离体运输过程中的供体器官功能是当今器官移植研究领域的热点问题之一。在低氧环境下,组织细胞会激活一系列基因的转录活性,这些基因参与血管生成、铁代谢、葡萄糖代谢和细胞增殖/生存。在需氧生物体内,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α) 参与多种基因表达的调控,以维持组织、细胞在缺氧条件下的内环境稳态,从而适应缺氧状态。多项研究表明, HIF-1 α 信号通路在离体器官冷保存过程中,对其遭受的冷缺血损伤具有重要保护作用,是当前离体器官冷缺血损伤保护机制的研究热点,干预 HIF-1 α 相关信号通路有望成为离体器官冷保存过程中维护器官功能的新策略。

【关键词】 缺氧诱导因子 1 α ;冷保存;器官移植;能量代谢;氧化应激

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2023) 12-0112-06

Protective effects of the HIF-1 α pathway on cold storage of isolated organs

WANG Zhiyang[#], ZHENG Siyang[#], ZHU Liang^{*}

(School of Basic Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116085, China)

【Abstract】 Organ transplantation is the main treatment for organ failure. Functional protection of donor organs during *ex vivo* transportation is critical for the success of organ transplantation. How to protect the functions of donor organs during *in vitro* transportation is an important issue in the field of organ transplantation research. In a hypoxic environment, transcriptional activity of a series of genes in cells is activated. These genes are mainly involved in angiogenesis, iron metabolism, glucose metabolism, and cell proliferation/survival. In aerobic organisms, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is involved in the regulation of the expression of various genes to maintain homeostasis of tissues and cells under hypoxic conditions, thereby adapting to the hypoxia. Many studies have shown that the HIF-1 α pathway plays an important role in protecting isolated organs from cold ischemic injury during cold storage. HIF-1 α has been a hot topic in research on the protective mechanism of cold ischemic injury of isolated organs. Regulating the HIF-1 α -related signaling pathway is expected to be a new strategy to maintain organ functions during cold storage of isolated organs.

【Keywords】 hypoxia-inducible factor 1 α ; cold storage; organ transplantation; metabolism; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

哺乳动物的生理功能需要充足的氧气供应以执行有氧代谢和能量产生^[1]。在心脏病、器官移植冷保存过程中,人体组织由于急慢性缺血,细胞会进入到低氧水平。在这种恶劣的细胞环境中,缺氧

[基金项目] 辽宁省教育厅重点攻关科研项目 (LZ2020002); 2023 辽宁省应用基础研究计划 (2023JH2/1668150732551); 国家重点实验室开放基金 (BYSYSZKF2022003)。

[作者简介] 王智洋 (1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 器官移植与重建基础研究。E-mail: 243720589@ qq. com

郑斯阳 (1998—), 女, 硕士, 研究方向: 器官移植与重建基础研究。E-mail: 396666828@ qq. com [#]共同第一作者

[通信作者] 朱亮 (1974—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 器官移植与重建基础研究。E-mail: zhuliang@ dmu. edu. cn

诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α) 的转录激活是公认的细胞适应缺氧环境的重要途径。离体器官冷保存过程中造成的冷缺血损伤,主要是由于低温、缺氧、氧自由基大量产生等一系列因素造成的。这种冷缺血损伤是影响器官移植成功率以及受体存活率的直接因素之一。本文将对器官移植、HIF-1、HIF-1 α 的生物学特性以及其在离体器官冷保存过程中的研究现状加以综述。

1 器官移植现状及面临问题

器官移植是器官终末期疾病最有效的治疗方法。在 20 世纪随着科学技术的飞速发展,器官移植领域的相关技术亦随之发展起来,器官移植技术的建立与发展成为了 21 世纪以来生物医疗领域最重要进展之一,并成为世界医学范围内讨论的热点。伦理学是器官移植领域面临的首要问题。目前为止,器官移植仍然受到供体器官缺乏的限制,尽管我们在器官的采购以及器官的保存方面采取了多样性措施,也提高了“边缘性器官”(例如来自患有代谢性疾病比如糖尿病、高血压、轻度器官障碍等的老年人群捐赠的器官)的接受率,以及同一机体其他器官患病人群的捐赠(例如甲型肝炎等患者捐赠的心脏),又或者已经接受了因为其他原因的非正常死亡捐赠者的器官,但仍然无法满足临床需求^[2]。在有限的供体范围内,我们还会经常遇到供体与受体因地域距离较远,无法保证在短时间内将供体的器官及时运送至受体,导致无法完成器官移植手术的情况。因此如何延长离体器官的有效保存时间,也是当前器官移植面临的一个现实问题。冷保存是目前被证明最行之有效的离体器官保存方法,而在冷保存过程中冷缺血损伤是导致离体器官功能损伤的主要原因,如何最大限度地降低冷缺血损伤、维护离体器官功能是决定器官移植成败的关键因素。

2 离体器官短期保存现状

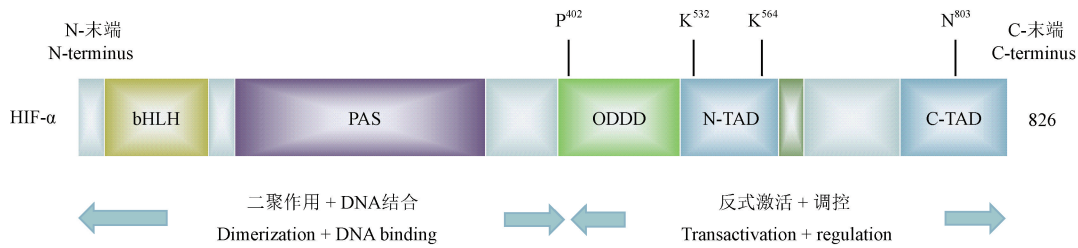
器官移植中供体的保存方法一般包括低温保存和灌注保存。器官在保存液中浸润状态下保存,称为低温保存。一般情况下,器官温度下降至 0~10℃ 时,器官代谢率会减至正常水平的 5%~10%,可有效抑制器官热缺血损伤。目前,器官冷保存也在从单一性模式:将 4℃ 的 UW (the University of Wisconsin Solution) 灌流液以一定高度借助重力或

使用微量注射泵快速灌入冠状动脉系统内,使该器官的温度迅速而均匀地下降到 4℃ 左右,然后浸入 0~4℃ 保存液中直到移植,逐渐转变为最大限度地模拟体内生理微环境的复合型模式^[3],该过程可以最大程度地减少器官热缺血期造成的损伤。通过降低缺血组织的温度抑制移植植物新陈代谢,可以有效提高离体器官存活能力^[4]。但是长期低温保存会使器官由于冷缺血、缺氧等因素导致细胞水肿、组织酵解和乳酸增多,产生的代谢产物不能排出,蓄积于微环境中造成一系列损伤等结果^[5]。如何降低冷缺血损伤成了器官移植冷保存中亟待解决的问题。不同冷保存液的组分不同、功效不一,研究者们一直在尝试在冷保存液中通过能量底物的补给、渗透压的改变、pH 的调整等手段,使供体器官延长保存周期,减少冷缺血造成的伤害。

3 HIF-1 及 HIF-1 α 生物学特点

HIF-1 是在鉴定促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 3' 端增强子的缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE) 过程中被发现的,该蛋白质结构中含有两个亚基:缺氧诱导型亚基 α 和结构表达型亚基 β (也被称为芳烃核转位子)。HIF-1 α 的转录和合成是连续的,并不受氧浓度的影响,但在常氧量状态下, HIF-1 α 因其氧依赖降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODDD) 的羟基化、乙酰化和泛素化而被 26S 蛋白酶迅速降解^[6] (图 1),低氧条件下 HIF-1 α 的羟基化被抑制,因此结构会变得稳定并移入细胞核内,与核内 HIF-1 β 形成异二聚体 HIF-1 复合物,同时激活转录活性。激活的 HIF1 复合物随后与靶基因调控区域的 HRE 结合,并结合转录共激活因子(如 CBP/p300)以诱导基因表达^[7]。

在随后的研究中,研究人员又发现了缺氧诱导因子-2 α (hypoxia inducible factors-1 α , HIF-2 α) 和缺氧诱导因子-3 α (hypoxia inducible factors-3 α , HIF-3 α),这两种蛋白亦能与 HIF-1 β 形成异二聚体,与靶基因的缺氧反应调控序列 (hypoxia-responsive element, HRE) 结合。三者虽都属于 HIF 家族成员,但三者之间又有较大区别,如 HIF-2 α 虽有 48% 的氨基酸序列与 HIF-1 α 相同^[8],但并不像 HIF-1 α 表达那么广泛, HIF-2 α 主要表达在肺、内皮和颈动脉体; HIF-3 α 的一种剪接体则可与 HIF-1 α 氨基末端相互作用,阻止 HIF-1 α 与靶基因 DNA 的结合,起到



注: HIF-1 α 的结构域都含有碱性区域-螺旋环-螺旋环 (bHLH)、Per-Arnt-SIM (PAS)、氧依赖降解结构域 (ODDD), 以及在 COOH 端的两个独立的反式激活结构域, 氨基末端反式激活结构域 (N-TAD) 和 COOH 端反式激活结构域 (C-TAD)。N-TAD 参与结构的稳定, C-TAD 参与调节缺氧条件下的转录激活, 而氧依赖降解结构域 (ODDD) 是泛素-蛋白酶体途径在常氧条件下降解所必需的元件。

图 1 HIF-1 α 的结构域

Note. Domains of HIF-1 α all contain the basic region-helical ring-helical ring (bHLH), Per-Arnt-SIM (PAS), oxygen-dependent degradation domain (ODDD), and two independent trans-activation domains at the COOH terminal. The amino terminal trans-active domain (N-TAD) and the COOH terminal trans-active domain (C-TAD). N-TAD is involved in structural stabilization, C-TAD is involved in regulating transcriptional activation under hypoxic conditions, and the oxygen-dependent degradation domain (ODDD) is an element necessary for the degradation of the ubiquitin-proteasome pathway under normoxic conditions.

Figure 1 Domain of HIF-1 α

了显性负调节 HIF-1 的作用。目前关于 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的研究较为广泛, 对于 HIF-3 α 和其他亚型的研究较少。

4 HIF-1 α 对离体器官的保护作用

HIF-1 α 作为一种只有在缺氧状态下才可稳定表达的转录因子, 在离体器官冷保存阶段, 不仅可以通过对其下游一系列细胞内信号通路的调控, 减少氧气的消耗, 提高三磷酸腺苷 (adenosine 5' - triphosphate, ATP) 的生成, 还可以抑制相关炎性通路, 减少细胞凋亡, 从多方面对离体器官冷保存阶段起到保护作用。

4.1 HIF-1 α 与离体器官冷缺血损伤

HIF-1 α 是细胞内非常重要的核转录因子, 它所调控的下游靶基因与细胞增殖、能量代谢等有着非常密切的联系^[6]。在离体器官冷保存过程中, HIF-1 α 的表达对器官冷缺血损伤的调控起到重要作用。HIF-1 α 转录活性的激活主要是由氧浓度调节, 有研究表明, 在器官冷缺血状态下, HIF-1 α 可诱导己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 和丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 的表达增加, 促进细胞对葡萄糖的摄取、乳酸生成以适应细胞无氧状态^[9]。另一方面, 相关研究表明, 在缺氧条件下, 细胞共济蛋白 (Frataxin) 会受到 HIF-1 α 的调节^[10], 在冷缺血状态下, HIF-1 α 可能会促进 Frataxin 的表达增加, 激活功能性缺氧反应元件, 减轻线粒体铁超载和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而保护细胞功能。目前研究发现,

离体器官冷缺血条件下通过 HIF-1 α 信号通路对抗损伤的过程不仅局限于心脏, 还有肝、肾、小肠等多个组织器官。作为一种在缺氧环境下起到重要作用的转录因子, HIF-1 α 已被证实在缺血性心脏病等重大疾病及离体器官冷保存过程中的冷缺血、器官缺血再灌注等移植损伤中发挥重要作用, 它可在器官缺血缺氧条件下, 在一定限度内促进糖原储备、提高 ATP 的合成, 使细胞迅速适应缺氧环境并促进细胞修复^[11]。

4.2 HIF-1 α 与细胞凋亡

Liu 等^[12] 研究表明缺氧状态下细胞中的 HIF-1 α 表达增加, 通过与微小 RNA21 (MicroRNA21, miR-21) 启动子结合, 在转录水平增强 miR-21 的表达。miR-21 一方面对磷酸酶基因 (mutated in multiple advanced cancers 1, PTEN) 产生抑制效应, 另一方面又反馈刺激 HIF-1 α 表达, 最终产生激活 AKT 信号通路的作用, 抑制细胞凋亡。同时, HIF-1 α 亦为 AKT 信号通路的下游因子, AKT 的激活又会进一步刺激 HIF-1 α 表达, 通过反馈调节环路, 使细胞迅速适应缺氧环境, 产生细胞保护效应。但亦有研究显示, 心肌梗塞导致的缺氧状态下, HIF-1 α 表达增加可抑制 miR-10b-5p 的表达, 导致 miR-10b-5p 对 PTEN 的抑制作用减弱, 产生 AKT 信号通路的抑制效应, 加速了细胞凋亡^[13]。前者结论来源于离体细胞培养, 后者结论来源于在体动物实验, 说明 HIF-1 α 在不同环境下对细胞凋亡的作用有所差异, 那么在离体器官冷保存过程中 HIF-1 α 在细胞凋亡中的作用还需深入研究。

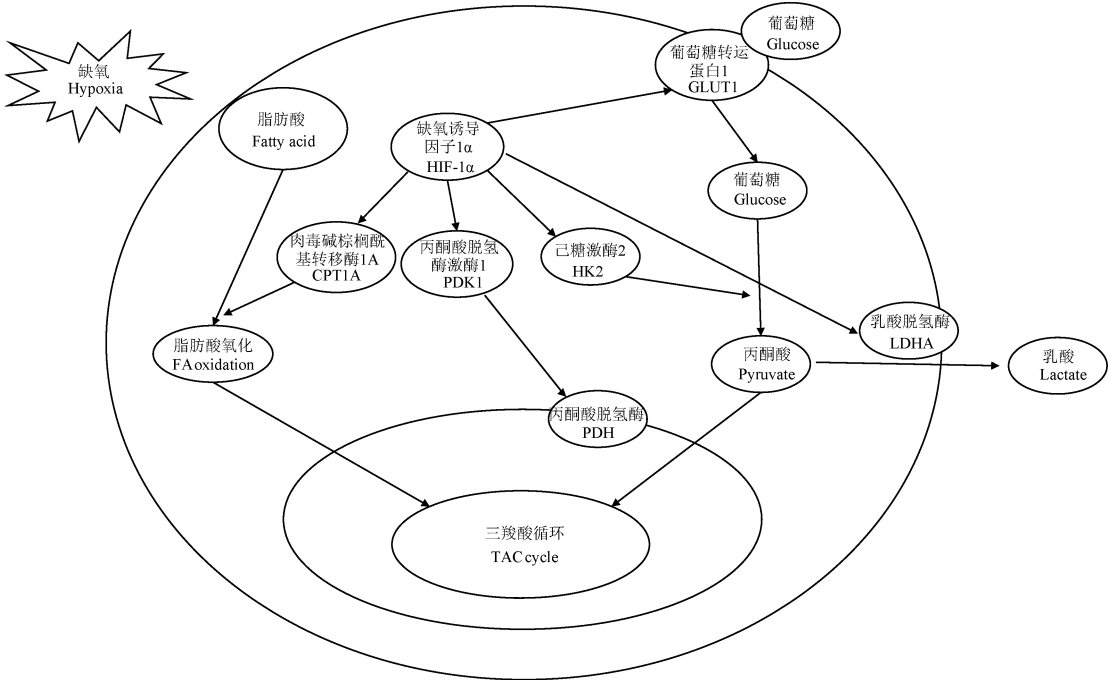
4.3 HIF-1α 与离体器官能量代谢

离体器官冷保存过程中由于外环境温度过低,同时由于器官处于缺血、缺氧状态,有氧代谢无法进行,此时细胞的 ATP 水平、能量代谢水平、线粒体的功能等都受到极大的抑制。而 HIF-1α 可以通过增加糖酵解通量,将葡萄糖有氧氧化转化为无氧糖酵解,为细胞提供 ATP,进而在器官冷保存期间起到保护性作用^[14]。HIF-1α 在离体器官冷保存阶段对器官的保护作用主要通过调节一系列 HIF-1α 下游能量代谢关键酶来进行,包括抑制脂肪酸氧化关键限速酶及促进糖酵解关键酶的表达等,从抑制脂肪酸氧化减少 ATP 的消耗和促进糖酵解生成 ATP 两方面,提高细胞内 ATP 的水平实现器官保护作用(图 2)。虽然 HIF-1α 在缺血、缺氧状态下,可通过促进糖酵解通路提高 ATP 的生成,从而保护细胞^[15],但是随着时间延长,细胞内乳酸堆积过多,则会造成细胞乳酸酸中毒,产生危害作用,导致细胞

死亡^[16]。所以对 HIF-1α 糖酵解通路的时间节点及副产物毒理作用的探究还需深入研究,以期为临床离体器官冷保存提供更为确切的实验数据支持。

4.4 HIF-1α 与细胞的氧化应激

氧化应激被认为是器官损伤的重要机制之一。缺氧状态下,HIF-1α 被激活。如图 3 所示,HIF-1α 可以通过促进 miR-21、PDK1、HK2、Frataxin、乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA)、葡萄糖转运体(glucose transporter type 1, GLUT1)等下游靶基因,以及抑制 microRNA-10b-5p (miR-10b-5p) 等因子的表达,对离体器官冷缺血损伤起到了保护作用。目前的研究表明,HIF-1α 在对抗氧化应激中发挥着重要作用,增加 HIF-1α 的表达可使线粒体氧化应激减少并抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放,有效减少了细胞凋亡^[17];有相关研究表明,HIF-1α 可促进 Frataxin 的表达增加,激活功能性缺氧反应元件,减



注:HIF-1α 在离体器官冷保存过程中可以抑制肉毒碱棕榈酰基转移酶(CPT1A)来抑制心肌细胞中的 β 氧化,同时可以激活葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 进而提高心肌细胞对葡萄糖的利用,通过刺激己糖激酶 2 (HK2) 和丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1) 来促进丙酮酸的生成并抑制丙酮酸进入三羧酸循环,并且可以促进乳酸脱氢酶 A (LDHA) 的表达来促进糖酵解终产物丙酮酸的进一步产物乳酸的生成。

图 2 HIF-1α 调控脂肪酸代谢及糖酵解代谢通路

Note. HIF-1α can inhibit carnitine palmitoyl transferase (CPT1A) to inhibit β oxidation in cardiomyocytes during cold preservation of isolated organs, and can activate glucose transporter 1 (GLUT1) to improve the utilization of glucose by cardiomyocytes. Stimulating hexokinase 2 (HK2) and pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1) promotes the production of pyruvate and inhibits the entry of pyruvate into the tricarboxylic acid cycle, and can promote the expression of lactate dehydrogenase A (LDHA) to promote the production of lactic acid, a further product of the glycolytic end product pyruvate.

Figure 2 HIF-1α regulates fatty acid metabolism and glycolytic metabolic pathways

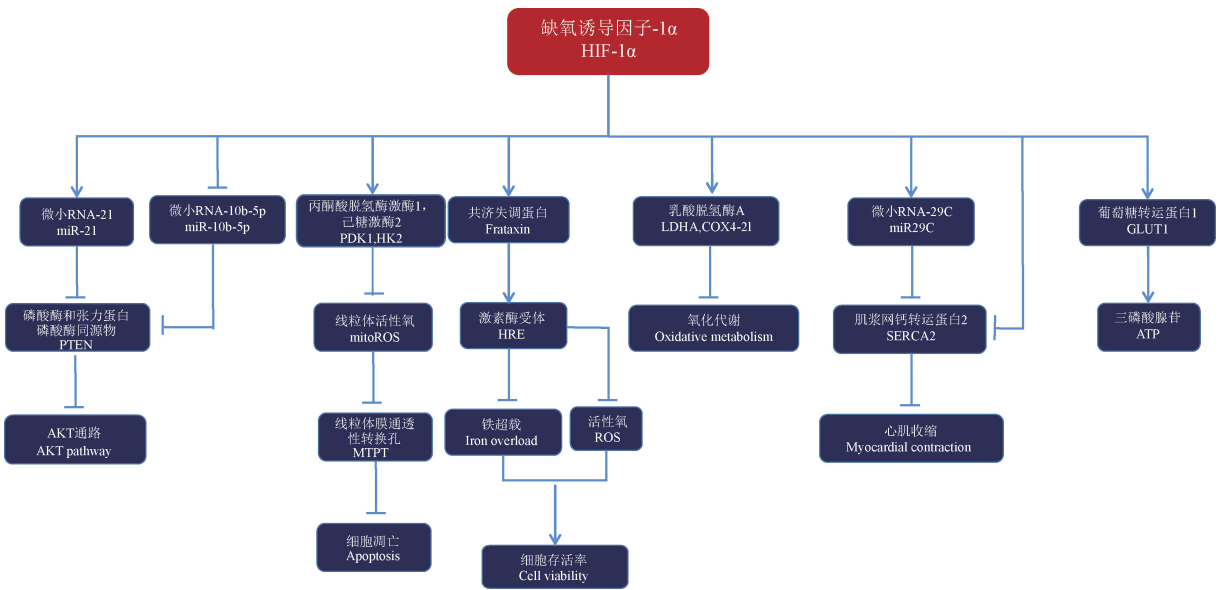


图 3 HIF-1α 对器官冷缺血损伤拮抗通路机制总结
Figure 3 Antagonistic pathway mechanism of HIF-1α on organ cold ischemia injury

轻线粒体铁超载和 ROS 产生,保持线粒体膜的完整性和细胞活力^[18]。在急性缺血状态下,HIF-1α 通过下游基因的蛋白产物,如:LDHA,丙酮酸脱氢酶激酶 3 (pyruvate dehydrogenase kinase 3,PDK3),环氧化酶 4-2 (cyclooxygenase 4-2,COX4-2) 等抑制线粒体氧化代谢^[19-20],也可诱导 miR-29c 上调,从而抑制钙泵-2 (SERCA2)。一氧化氮在常氧状态下可以诱导 HIF-1α 的表达,相反的在缺氧状态下,其可以抑制缺氧诱导的 HIF-1α 的表达,这体现了一氧化氮 (nitric-15n oxide,NO) 影响 HIF-1α 的双面性^[21]。缺氧诱导 HIF-1α 反式激活结构域与共激活剂会产生相互作用,相关研究明确表明此过程涉及活性氧的产生,但信号转导途径仍然不得而知,但 HIF-1α 通过调节相关下游靶点,对离体器官在冷保存过程中产生的冷缺血损伤起到积极作用,这种效应已经被广泛证实。

5 总结与展望

HIF-1α 在器官保存领域将会受到越来越多的关注^[22]。已有多项研究证实,与静态冷保存等传统保存方法相比,通过对 HIF-1 相关通路的干预,可以有效地减少热缺血时段的伤害,延长冷缺血保存的时间,这些研究无疑不是在说明 HIF-1α 在器官冷保存领域有着很好的研究价值及探索前景^[23]。

有趣的是,在器官移植缺血再灌注及氧化应激损伤方面,HIF-1α 的作用似乎与冷保存阶段恰恰相反。这提示我们 HIF-1α 的作用并不仅仅是单一的

保护或损害,更多的可能与器官的生理状态、保存条件、热缺血时间、温度、pH 等外界因素的诱导或刺激有着密不可分的联系。目前关于 HIF-1α 与离体器官冷冻保存功能相关研究较少,根据现阶段的文献检索,HIF-1α 在心脏及肝移植冷保存过程中均起到了功能保护性作用,但相关机制并未被阐明。因此,无法确定 HIF-1α 在不同类型器官冷冻保存中的功能机制是否有差异。随着相关研究的进展,HIF-1α 在立体器官冷保存和缺血再灌注损伤中的作用逐渐被研究者深入了解,如何有效利用不同阶段 HIF-1α 的生物学效应以提高临床器官移植成功率,揭示 HIF-1α 生物学作用的分子机制并深入探讨 HIF-1α 在不同离体器官中的作用机制,以及如何在临床离体器官冷冻保存中应用这些机制,以提高器官的保存质量和保存时间是首要任务。这还需要研究者通过大量的实验研究提供更多数据支持。

参考文献:

[1] Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies [J]. Crit Care, 2014, 18(6): 579.
[2] Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, et al. International practices of organ donation [J]. Br J Anaesth, 2012, 108: i48-i55.
[3] Zhao L, Hu C, Han F, et al. Combination of mesenchymal stromal cells and machine perfusion is a novel strategy for organ preservation in solid organ transplantation [J]. Cell Tissue Res, 2021, 384(1): 13-23.
[4] Brenman-Suttner DB, Long SQ, Kamesan V, et al. Progeny of

- old parents have increased social space in *Drosophila melanogaster* [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3673.
- [5] Ma LN, Huang XB, Muyayalo KP, et al. Lactic acid: a novel signaling molecule in early pregnancy? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 279.
- [6] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(4): 207–214.
- [7] Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 967–1003.
- [8] Luo D, Wang Z, Wu J, et al. The role of hypoxia inducible factor-1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 409272.
- [9] Li B, Zhu Y, Sun Q, et al. Reversal of the Warburg effect with DCA in PDGF-treated human PASM is potentiated by pyruvate dehydrogenase kinase-1 inhibition mediated through blocking Akt/GSK-3 β signalling [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1391–1400.
- [10] Guccini I, Serio D, Condò I, et al. Frataxin participates to the hypoxia-induced response in tumors [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(2): e123.
- [11] Sun G, Zhou Y, Li H, et al. Over-expression of microRNA-494 up-regulates hypoxia-inducible factor-1 α expression via PI3K/Akt pathway and protects against hypoxia-induced apoptosis [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20(1): 100.
- [12] Liu Y, Nie H, Zhang K, et al. A feedback regulatory loop between HIF-1 α and miR-21 in response to hypoxia in cardiomyocytes [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17): 3137–3146.
- [13] Wu L, Chen Y, Chen Y, et al. Effect of HIF-1 α /miR-10b-5p/PTEN on hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(18): e011948.
- [14] Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling [J]. *Circ Res*, 2018, 122(6): 877–902.
- [15] Li L, Yang L, Fan Z, et al. Hypoxia-induced GBE1 expression promotes tumor progression through metabolic reprogramming in lung adenocarcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 54.
- [16] Taylor MR, Hurley JB, van Epps HA, et al. A zebrafish model for pyruvate dehydrogenase deficiency: rescue of neurological dysfunction and embryonic lethality using a ketogenic diet [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4584–4589.
- [17] Ong SG, Lee WH, Theodorou L, et al. HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1): 24–36.
- [18] Nanayakkara G, Alasmari A, Mouli S, et al. Cardioprotective HIF-1 α -frataxin signaling against ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(5): H867–H879.
- [19] Jha P, Das H. KLF2 in regulation of NF- κ B-mediated immune cell function and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2383.
- [20] Wang G, Li Y, Yang Z, et al. ROS mediated EGFR/MEK/ERK/HIF-1 α loop regulates glucose metabolism in pancreatic cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(4): 873–878.
- [21] Díez I, Calatayud S, Hernández C, et al. Nitric oxide, derived from inducible nitric oxide synthase, decreases hypoxia inducible factor-1 α in macrophages during aspirin-induced mesenteric inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(8): 1636–1645.
- [22] Winder GS, Clifton EG. The 21st Century Cures Act and psychosocial electronic documentation in solid organ transplantation: Potential harms and practical strategies [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(12): 2781–2785.
- [23] Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(5): 268–283.

[收稿日期] 2023-08-01