

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.011

文章编号: 1005-8982 (2018) 06-0059-06

PHDs-HIFs-pVHL 通路在类风湿 关节炎中的研究进展*

宋小莉, 苏娟

(青海大学附属医院 风湿免疫科, 青岛 西宁 810001)

摘要: 缺氧诱导因子 (HIFs) 是对细胞低氧敏感的特异性转录因子, 其活性受脯氨酸羟化酶 (PHD) 及希佩尔林道病肿瘤抑制蛋白 (pVHL) 调控。在低氧条件下, PHDs 的活性受到抑制, pVHL 发生失活, 导致 HIFs 的降解受到抑制, HIFs 表达增加, 参与低氧相关病理生理过程。该文总结 PHDs-HIFs-pVHL 在类风湿关节炎中的研究进展, 以期对类风湿关节炎的发病机制以及治疗研究提供新的思路。

关键词: 缺氧; 缺氧诱导因子; 脯氨酸羟化酶; 肿瘤抑制蛋白; 类风湿关节炎

中图分类号: R593

文献标识码: A

Systemic Rreview on PHDs-HIFs-pVHL pathway in rheumatoid arthritis*

Xiao-li Song, Juan Su

(Department of Rheumatology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Hypoxia-inducible factor (HIF) is a specific transcriptional factor sensitive to hypoxia condition, which is regulated by prolyl hydroxylase domain (PHDs) and von-Hippel-Lindau tumor suppressor protein (pVHL). In hypoxia condition, the activity of PHDs and pVHL is inhibited which is reported to downregulate the degradation of HIFs and increase the expression of HIFs. Increased HIFs paly an important role in the physiological and pathological processes of hypoxia-induced disease. In this review, we summarize the recent advances in the PHDs-HIFs-pVHL pathway in rheumatoid arthritis, hopefully providing a new insight into the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: hypoxia; hypoxia-inducible factor; pVHL; PHDs; rheumatoid arthritis

1 类风湿关节炎与缺氧

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵犯四肢关节为主要临床表现的慢性多系统疾病。该病可造成关节强直、畸形及多脏器的损害, 严重影响人们生活。RA 病因目前尚不明确, 可能与多种因素有关, 包括遗传因素、感染因素等等。多种复杂的致病因子共同参与 RA 关节破坏与全身的免疫紊乱过程。

局部微环境缺氧是炎症的特征之一, 缺氧可以诱导炎症, 反之炎症可以加重缺氧。缺氧使细胞触发适应性反应, 导致缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 过度表达, HIF 具有广泛的靶基因谱, 可广泛的调控炎症的发展, 炎症细胞的代谢等。RA 主要病理特点是滑膜炎, 滑膜炎中特征性的病变是血管翳的生成。近年来, 缺氧参与 RA 的发生及发展也

收稿日期: 2017-07-27

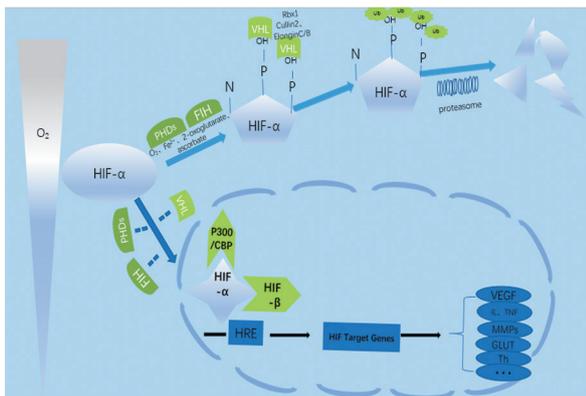
* 基金项目: 青海省 2015 年科技创新能力促进计划项目 (No: 2015-HZ-810)

[通信作者] 苏娟, E-mail: sujuanqh@163.com

逐渐受到广大学者的关注。上世纪 70 年代 LAUD-OLESEN 等就报道 RA 关节中呈现缺氧的特征, RA 患者关节腔内氧分压是 3.60 kPa, 而 OA 组为 5.73 kPa, 正常对照组的氧分压为 8.40 kPa。RA 患者关节腔微环境缺氧, 氧感受通路相关因子异常活化, 在 RA 病理过程中发挥重要作用^[1]。

1.1 脯氨酸羟化酶 - 缺氧诱导因子 - 系佩尔林道肿瘤抑制蛋白通路

当氧分压正常时, HIF- α 与氧通过脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain, PHD) 发生羟化反应, 然后同系佩尔林道肿瘤抑制蛋白 (von-Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL) 结合形成复合物, 经 pVHL 介导的 E3 泛素 - 蛋白酶体途径发生降解。同时, HIF-1 的抑制因子 (factor inhibiting HIF-1, FIH-1) 通过催化 HIF 转录活化结构域 (TAnC), 抑制转录辅助激活因子 P300/CBP 与 TAnC 结合, 使 HIF- α 的转录活性受到抑制。反之, 缺氧条件下 PHD 的羟化作用受抑, 阻碍 HIF- α 与 pVHL 结合, 导致 HIF- α 降解减少, 下游靶基因如促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、八聚体结合蛋白 -4 (octamer-binding protein-4, OCT4) 及金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMPs) 等表达增加^[2]。同时, 低氧抑制 FIH-1 羟化作用, 促进 TAnC 与 P300/CBP 结合, 提高 HIF- α 转录活性^[3]。机制见附图。



附图 PHDs-HIFs-pVHL 通路机制

1.2 HIFs

1.2.1 HIF 生物学特点 HIF 最早是从人肝癌细胞的细胞核中提取出来, 包含 2 个亚基的异二聚体, 1 个是可被氧压调节的 HIF-1 α 及持续表达的亚基 HIF-1 β 。2 个亚基都属于基本的螺旋 - 环 - 螺旋 (basic

helix-loop-helix, bHLH) 转录因子超家族成员, 具有 Per-AHR/ARNT-Sim (PAS) 结构域。其中, HIF- α 有 3 个亚基, HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α , 关注较多的是 HIF-1 α 和 HIF-2 α , HIF-3 α 研究报道较少。HIF-1 α 和 HIF-2 α 具有相似的结构及功能, HIF-1 α 在各组织中广泛表达, 而 HIF-2 α 限制于特殊的组织类型, 如肺内皮细胞、肾肿瘤细胞、成骨/破骨细胞及肝、卵巢上皮细胞等。在常氧条件下, PHD 在氧依赖的降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODDD) 与脯氨酸残基结合, 导致 HIF-1 α 降解。在缺氧条件下, HIF-1 α 的降解受抑制, 在胞质中聚集并转移到细胞核中与 HIF-1 β 结合形成二聚体, 激活下游靶基因^[4]。

1.2.2 HIFs 与 RA RA 典型的病理特征是成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synovial cells, FLS) 的异常增殖和血管翳的产生。FLS 的异常增殖导致新生细胞对氧的需求增加, 诱导更多的新生血管生成, 但新生血管的结构和功能异常, 并不能完全改善滑膜组织缺氧, 反而加剧滑膜炎产生。研究表明^[5], HIF-1 α 在 RA 的滑膜组织中与血管的新生呈正相关, FLS 中的高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box protein 1, HMGB1) 可与其 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) 结合上调 HIF-1 α 促进 VEGF 的产生, 诱导血管生成。FU 等^[6]指出, HIF-1 α 通过促使上皮间质转化因子扩增导致骨髓间质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 增加, 下调 E2A-p21 通路, 增加基质细胞衍生因子受体 -4 (exc chemokine receptor 4, CXCR4) 和 VEGFR1, 促进基质细胞衍生因子 1 α (stromal cell derived factor-1 α , SDF-1 α) 和 VEGF 的表达, 导致骨的新生血管生成。HIF-1 α 还可调控其他的血管生成介质, 如一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、趋化因子 -8、CC 亚族趋化因子配体 20 (chemokine cc-motif ligand 20, CCL20) 等共同作用于血管, 导致其通透性增加, 调控内皮细胞因子, 如酪氨酸激酶受体 Tie-2、纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), 使得内皮细胞增殖、迁移增多, 加速血管重建, 导致血管新生, 参与血管翳的发生^[7]。

DANG 等^[8]发现, HIF-1 α 可以调节 Treg 细胞和 Th17 细胞分化之间的平衡, HIF-1 α 通过转运激活 Treg 细胞, 活化 Th17 特异转录因子维甲酸受体相关孤儿受体 (retinoid-related orphan receptor γ t, ROR γ t) 和促

ROR γ t 络合物的形成,促进 P300 结构域中 IL-17 的形成,调节 Th17 信号基因,增加 Th17 细胞的表达。HIF-1 α 还可通过与 Foxp3 结合,减弱 Treg 细胞的蛋白酶活性。在缺乏 HIF-1 α 的小鼠进行诱导实验性自身免疫性脑炎后出现 Th17 细胞减少和 Treg 细胞增加。Treg 和 Th17 细胞在 RA 中的重要调控作用,已得到广泛认同^[9]。HIF-1 α 在 RA 中是否也通过调控 T 细胞参与发病,值得进一步研究。

在 RA 中, HIF-1 α 通过上调 CXCR4、MMPs 等促进 FLS 的迁徙和侵袭,加剧 RA 关节滑膜的破坏^[10]。LI 等^[11]发现,在低氧条件下 IL-17A 通过 NF- κ B 信号通路使 HIF-1 α 表达增加,当抑制 HIF-1 α 和 NF- κ B 时,RA 中 FLS 的迁徙和侵袭减弱。HIF-1 α 还可增强 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13、白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 及 IL-1 β 的表达,加剧骨侵蚀^[12]。

RYU 等^[13]通过小鼠实验发现,在小鼠膝关节内通过注射腺病毒导致关节中 HIF-1 α 和 HIF-2 α 增加,一段时间后, HIF-2 α 组较 HIF-1 α 组出现更典型的滑膜增生、滑膜炎、软骨破坏及新生血管增加等 RA 病理表现。基因敲除 HIF-2 α , 可导致细胞因子表达下降,如 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17A、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等,表明 HIF-2 α 或也参与 RA 的发展。

此外, HIF-1 α 诱导 6-磷酸-1-激酶以及葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter-1, GLUT1)、GLUT3 表达增多,还可活化丙酮酸脱氢酶激酶 1,进而阻断线粒体氧化促使糖酵解产生增多,使得 RA 关节腔内缺氧加剧,正反馈激活 HIF-1 α ^[14]。

HIF-1 α 直接激活炎症因子,明确的有 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-33、IL-17、IFN- γ 参与 RA 炎症的发生、发展^[15]。由此可见, HIFs 可能通过调控新生血管增生、骨侵蚀、免疫细胞活化、糖酵解及炎性细胞因子的产生等方面参与 RA 的发生及发展,进一步研究 HIFs 在 RA 中的作用具有重要意义。

2 pVHL

2.1 VHL 生物学特性

希佩尔林道病肿瘤抑制基因 (von Hippel-lindau, VHL) 是位于 3p25 ~ 26 号染色体的抑癌基因。VHL 有 2 个亚型, 1 个含有大量的酪氨酸激酶 II 磷酸化位点, 导致细胞内的磷酸化。另 1 个主要位于甲硫氨

酸内部起始翻译产物, 两者统称 pVHL。其主要含有 2 个区域, 即 α 和 β 区域, α 区域主要影响整个蛋白构象, 而 β 区域无影响。在常氧条件下, HIF- α 可通过 pVHL 介导的 HIF 泛素化而降解, PHD 在 HIF- α 氧依赖结构域上的 pro402 和 pro564 位处发生羟化反应, 再与 pVHL 的 β 区域结合后发生降解。当缺氧条件下时, PHDs 活性受到抑制, HIF- α 聚积, 转运到细胞与 HIF- β 亚基形成聚合体, 激活下游靶基因。当 pVHL 蛋白缺失时, 可在常氧条件下进入核内与 β 亚基结合, 增加 HIF- α 的转录活性^[16]。

2.2 VHL 与 RA

目前尚未见到有关 VHL 与 RA 相关的研究报道。但 VHL 在骨代谢、血管新生、炎症以及代谢调节方面均具有调控作用。研究发现, 缺氧状态下, HIF- α 可激活 VEGF 和磷酸甘油激酶促进低氧区软骨细胞的存活, 而条件性剔除 VHL 可以导致 HIF-1 α 的表达增加, 使得软骨细胞存活增加, 但条件性敲除软骨细胞的 VHL 基因, 导致 HIF-1 α 增加, 有丝分裂活性降低, 生长板软骨细胞出现不典型的细胞增大, 软骨细胞存活率反而下降^[17]。WENG 等^[18]研究发现, 在小鼠软骨细胞生长板的发育中, VHL 的剔除可以导致基质沉积的增加, 细胞增殖减少, 加剧细胞凋亡, 还可以抑制软骨细胞中自噬基因, 如 LC-3、Bcl-2 的表达, 导致自噬细胞细胞器中的大分子不能移除, 软骨细胞内稳态失衡, 引起软骨的退化。

VHL 的缺乏可以增加 HIF-2 α 的表达及下游靶基因 MMP-13 及 IL-6 的水平, 加速小鼠骨关节炎的发生、发展。MANGIAVINI 等^[19]指出, VHL 参与软骨内细胞的形成, 原因可能是在生长板的发育中, HIF-1 α 及 VHL 参与间叶细胞分化为成骨细胞过程。在缺失 VHL 基因的小鼠软骨细胞中, 间叶细胞表现为数量的减少、增殖受损、体积变大而死亡、生长板中二次分化中心的缺乏, 影响软骨细胞的发育及成熟。另外, VHL 缺乏还可以激活 NF- κ B 通路导致破骨细胞分化及骨吸收增加, 加剧骨破坏^[20]。

VHL 在血管新生方面 also 具有重要意义。SCHÖNENBERGER 等^[21]发现, 血管内膜中 VHL 的减少可引起血管内皮细胞的扩增, 并导致小鼠肾脏髓质血管化的形成, 其主要机制是由于 HIF-1 α 降解减少, 过度激活下游 VEGF、内皮细胞生长因子等靶基因。

删除胸腺中的 VHL 可增加 T 细胞的凋亡, 导致成熟 T 细胞的减少, 而 VHL 缺乏可以增加 HIF-1 α 的

表达促进 Th17 介导的炎症应答^[22]。在骨髓细胞中, HIF-1 α 调节 ATP 的产生、颗粒酶的合成及 iNOS/NO 的产生, 而 HIF-2 α 主要是调节细胞因子的产生, 上调趋化因子受体参与巨噬细胞的迁徙。VHL 缺乏时, HIF-1 α 和 HIF-2 α 均可过度表达, 从而产生更多的颗粒酶及 iNOS/NO, 增加巨噬细胞的活性, 加强炎症应答^[23]。

HIF-1 α 调节葡萄糖的代谢已见报道, 研究发现, VHL 也参与葡萄糖的代谢。SAPNA 等^[24]通过研究小鼠中剔除 VHL 的胰腺 β 细胞发现, 剔除 VHL 对 β 细胞的形态无明显影响, 但胰岛素分泌受损。原因可能是在缺氧条件下, 糖酵解导致丙酮酸盐到乳酸盐过程中 ATP 合成减少, 剔除 VHL 的胰腺 β 细胞可上调 HIF-1 α 依赖的丙酮酸脱氢酶 1 的浓度, 抑制丙酮酸盐进入三羧酸循环, 导致 ATP 产生减少, 所以 VHL 的突变干预糖代谢的正常过程。ZEHEITNER 等^[25]发现, 选择性的抑制 VHL 基因可激活 NO-VEGF 轴, VEGF 通过增加内皮细胞 iNOS 的表达激活一氧化氮 (nitric oxide, NO), 造成小鼠胰岛素抵抗, 究其原因, 可能是 pVHL 可与胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor I, IGF-I) 竞争性的与活化的蛋白激酶 1 结合, pVHL 抑制后, 此竞争作用减弱, 导致葡萄糖代谢受抑。

RA 与炎症的发生、血管新生、骨质破坏、代谢改变密不可分, 而 VHL 在骨的发生、形成, 骨改建及骨重建、血管新生、炎症及代谢方面也有类似作用, 故有理由相信 VHL 在 RA 可能也起着重要调控作用, 有必要进行进一步研究。

3 PHDs

3.1 生物学特性

组织细胞中 HIF- α 蛋白稳定性与活性受到严密调节, HIF- α 的羟基化是 pVHL 与其结合的必要条件。HIF- α 脯氨酰残基羟基化是其降解的关键, 而催化此过程的 PHD 便是全过程的限速酶。PHD 是一类依赖氧、 α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 和 Fe²⁺ 催化的非血红素铁依赖性双氧酶。目前主要发现有 4 种, 即 PHD1、PHD2、PHD3 和 PHD4。研究较多的主要是前 3 种, PHD1 又名 HPH3 (HIF-prolyl-hydroxylase 3) 和 EGLN2 (egg-laying deficient nine-like protein 2), PHD2 又名 HPH2 和 EGLN1, PHD3 又名 HPH1 和 EGLN3^[26], 3 种亚基的结构既相似又不同, 他们都在 C 端的序列高度同源, 但 PHD2 在 N 端独有

的锌指结构 PHD1 和 PHD3 没有。PHD1、PHD2 可以羟基化 HIF-1 α pro402, 而 PHD3 却不可以。PHD1 mRNA 可以表达于多种组织, 其中以胎盘及睾丸组织中最多。而目前 PHD2 mRNA 研究最多, 在许多组织中扮演重要作用, PHD3 较 PHD1 及 PHD2 表达较少, 主要在心脏及胎盘中表达^[27]。PHD 家族成员参与炎症、造血、心肌保护、代谢、骨修复和骨再生已有报道^[28-30], 目前其在 RA 中的研究也引起一定关注。

3.2 PHDs 与 RA

TAKEDA 等^[31]指出, 在巨噬细胞中, PHD 的抑制剂 DMOG 增加脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 TNF- α 的活性, 增加 LPS 诱导的 NF- κ B 转录活性, PHD 的增加可以减弱 LPS 诱导的细胞因子的产生, 如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、iNOS 及 IL-10, 减轻炎症反应。PHD 抑制剂减少 ROS, 而 HIF 诱导 ROS 的产生加剧炎症反应, 那么 PHD 抑制或可减少炎症的发生。

ZHU 等^[32]发现, 剔除 PHD1 的小鼠会导致破骨细胞增加, 成骨细胞减少, 导致骨的再吸收增加。另外, 在肺癌中, PHD1 的过度表达可以抑制 NF- κ B 的活性, 抑制肺癌细胞的扩增, NF- κ B 既往研究证实其在炎症、免疫、细胞增殖、分化中有重要意义, 那么 PHD1 是否也通过 NF- κ B 通路影响 RA 的发生、发展国内外尚未报道, 值得进一步研究^[33]。PHD2 是调控 HIF-1 α 最主要的亚型, 近年来, PHD2 在 RA 发病中的作用也日益受到重视。MUZ 等^[34]研究发现, RA 患者的 FLS 中选择性沉默 PHD2, 可上调促血管生长作用的因子, 如 EGF、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4)、肝配蛋白 A3 (ephrin, EFNA3)、VEGF、瘦素蛋白 (leptin protein, LP) 导致 RA 患者新生血管的形成。LARSEN 等^[35]发现, 在 RA 患者 FLS 中其活性由高到低分别是: EFNA3、ANGPTL4、VEGF 及 Leptin, 以上因子促进不成熟血管的发生, 导致血管翳的生成, 促进 RA 的发展。此外, ANGPTL4 还可刺激破骨细胞的吞噬, 导致骨质流失, 加剧 RA 的骨质破坏^[36]。沉默 PHD2 还可以导致促凋亡蛋白 BNIP3 (BCL2/adenovirus E1B19 kD-interacting protein3, BNIP3) 增加^[35], 而 BNIP3 可促进线粒体的吞噬和减少氧化代谢, 降低氧耗, 导致 RA 中 FLS 细胞的增殖和存活^[37]。SCHOLZ 等^[38]研究发现, PHD2 可通过激活 NF- κ B 上调炎症 IL-1 β 参与 RA 在内的多个炎性疾病的发生。

PHD3 对调节氨基酸的生物合成、细胞分化、新陈代谢、血细胞生成和血管生成基因的活性转录因

子4 (activating transcriptional factor, ATF4) 有重要作用,但具体机制未明确阐释^[39]。沉默PHD3可以上调某炎症因子如IL-8和IL-1 β 和成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR3)加剧炎症在RA中的作用^[34]。WALMSLEY等^[40]通过急性肺损伤的模型研究,发现在缺氧条件下PHD3导致小鼠外周血中性粒细胞增加,其原因主要是持续低氧的环境导致中性粒细胞中HIF靶基因磷酸甘油醛脱氢酶活化,NF- κ B通路激活,中性粒细胞增加,缺氧还可使脂多糖诱导肽聚糖促炎症因子受体增加,导致中性粒细胞凋亡的延迟,增加的中性粒细胞可启动并加剧炎症反应。WALMSLEY等发现,在Phd Δ 条件下,人类外周血中Siva1表达下调而BCL-XL表达增加,使得中性粒细胞增加,但PHD3可上调在RA外周血中性粒细胞数值,但具体机制未阐述。RA患者滑液中含有大量免疫复合物,中性粒细胞表现出极强的趋化、吞噬以及数量异常,PHD3是否可能通过调控中性粒细胞的数量及质量异常参与RA发病,值得进一步研究。SINGH等^[41]指出,PHD3可以通过上调转运因子Foxp3增加T细胞的活性,T细胞的活性主要是被CD4 $^+$ /CD25 $^+$ /Foxp3 $^+$ 调节来维持免疫系统自稳态。可能是因为PHD3过度表达影响HIF-1 α 的活性,增加CD25 $^+$ 调节性T细胞,干预Th17的分化,抑制Th17的发展。还指出转化生长因子 β (transform growth factor- β , TGF- β)参与CD25 $^+$ 调节性T细胞和Th17细胞的分化过程,既往研究报道HIF-1 α 可以激活TGF- β ^[42],故当PHD3活性增加,HIF-1 α 表达减少,TGF- β 生成降低,或可影响CD25 $^+$ 调节性T细胞和Th17细胞,但仍需进一步研究证实。因此推测,PHD3也可能通过对免疫细胞的调控参与RA免疫异常。

目前对于PHD4的研究较少,PHD4主要位于细胞内质网,活性位点主要位于细胞管腔,可能通过调节TNF- α 来抑制血管的形成,但具体机制不详。

综上所述,PHDs-HIFs-pVHL作为重要的氧感受器通路,激活多种信号因子,发挥多重作用,但是PHDs-HIFs-pVHL在类风湿关节炎中具体如何起到调控作用,仍需进一步研究。通过对PHDs-HIFs-pVHL通路的研究不断深入,明确低氧通路的靶点及对器官的损害机制。对防治RA发生、发展具有极其重要临床意义,或为RA患者通过提供新的治疗靶点。

参 考 文 献:

[1] KONISTI S, KIRIAKIDIS S, PALEOLOG E M. Hypoxia-a

key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(8): 153-162.

- [2] MENG-CHANG L, HUANG H J, CHANG T H, et al. Genome-wide analysis of HIF-2 α chromatin binding sites under normoxia in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) suggests its diverse functions[J]. *Scientific Reports*, 2016, 4(6): 29311-29323.
- [3] BUCKLEY D L, MOLLE I V, GAREISS P C, et al. Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1 α interaction[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(10): 4465-4468.
- [4] QUIÑONEZFLORES C M, GONZÁLEZCHÁVEZ S A, PACHECOTENA C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2016, 23(1): 62-71.
- [5] BROUWER E, GOUW A S, POSTHUMUS M D, et al. Hypoxia inducible factor-1-alpha (HIF-1alpha) is related to both angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009, 27(6): 945-951.
- [6] FAN L, LI J, YU Z, et al. The hypoxia-inducible factor pathway, prolyl hydroxylase domain protein inhibitors, and their roles in bone repair and regeneration[J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014(7): 85-117.
- [7] 于若寒, 赵金霞, 刘湘源. 低氧诱导因子在类风湿关节炎发病机制中的作用[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(6): 1095-1099.
- [8] DANG E, BARBI J, YANG H, et al. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784.
- [9] LIU J, HONG X, LIN D, et al. Artesunate influences Th17/Treg lymphocyte balance by modulating Treg apoptosis and Th17 proliferation in a murine model of rheumatoid arthritis[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 13(5): 2267-2273.
- [10] QIAN L, ZHANG Y, HU D, et al. PI3 kinase/Akt/HIF-1 alpha pathway is associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2013, 372(2): 221-231.
- [11] LI G, ZHANG Y, QIAN Y, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway[J]. *Molecular Immunology*, 2013, 53(3): 227-236.
- [12] YEONAH L, HYUN M, CHOI, SANGHOON L, et al. Hypoxia differentially affects IL-1 β -stimulated MMP-1 and MMP-13 expression of fibroblast-like synoviocytes in an HIF-1 α -dependent manner[J]. *Rheumatology*, 2012, 51(3): 443-450.
- [13] RYU J, CHAE C, KWAK J, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis[J]. *PLOS Biology*, 2014, 12(6): e1001881.
- [14] MARINHERNANDEZ A, GALLARDOPEREZ J C, RALPH S J, et al. HIF-1 α modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms[J]. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, 9(9): 1084-1101.
- [15] 张凯, 欧阳桂林, 肖涟波. 缺氧诱导因子-1在类风湿关节炎中的作用机制[J]. *风湿病与关节炎*, 2015(5): 51-55.

- [16] OKUMURA F, JOOKUMURA A, NAKATSUKASA K, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α stabilizes the von Hippel-Lindau (VHL) disease suppressor, Myb-related protein 2[J]. *PloS One*, 2017, 12(4): e0175593.
- [17] 邵进, 邓廉夫. VHL/HIF 信号转导通路在骨发育及相关疾病中的调控机制[J]. *国际骨科学杂志*, 2009, 30(4): 254-256.
- [18] WENG T, XIE Y, YI L, et al. Loss of Vhl in cartilage accelerated the progression of age-associated and surgically induced murine osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2014, 22(8): 1197-1205.
- [19] MANGIAVINI L, MERCERON C, ARALDI E, et al. Loss of VHL in mesenchymal progenitors of the limb bud alters multiple steps of endochondral bone development[J]. *Developmental Biology*, 2014, 393(1): 124-136.
- [20] HATZIMICHAEL E, DRANITSARIS G, DASOULA A, et al. Von Hippel-Lindau methylation status in patients with multiple myeloma: a potential predictive factor for the development of bone disease[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(3): 239-242.
- [21] SCHÖNENBERGER D, RAJSKI M, HARLANDER S, et al. Vhldeletion in renal epithelia causes HIF-1 α -dependent, HIF-2 α -independent angiogenesis and constitutive diuresis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 60971-60985.
- [22] LEE J H, ELLY C, PARK Y, et al. E3 ubiquitin ligase VHL regulates hypoxia-inducible factor-1 α to maintain regulatory T cell stability and suppressive capacity[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1062-1074.
- [23] SIMON C, WILLIAMS E P, HICKEY M M, et al. Hypoxia-inducible factor-2 alpha regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation[J]. *European Journal of Cancer Supplements*, 2010, 8(5): 2699-2714.
- [24] SAPNA P, CANO D A, MATTHIAS H. A Role for von Hippel-Lindau protein in pancreatic β -cell function[J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 433-441.
- [25] ZEHETNER J, DANZER C, COLLINS S, et al. PVHL is a regulator of glucose metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells[J]. *Genes & Development*, 2008, 22(22): 3135-3146.
- [26] DENNY W A. Giving anemia a boost with inhibitors of prolyl hydroxylase[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(7): 2943-2944.
- [27] BOTUSAN I R, SUNKARI V G, SAVU O, et al. Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(49): 19426-19431.
- [28] HYVARINEN J, HASSINEN E, SORMUNEN R, et al. Hearts of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 hypomorphic mice show protection against acute ischemia-reperfusion injury[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(18): 13646-13657.
- [29] NAKAYAMA K, FREW I J, HAGENSEN M, et al. Siah2 regulates stability of prolyl-hydroxylases, controls HIF1 α abundance, and modulates physiological responses to hypoxia[J]. *Cell*, 2004, 117(7): 941-952.
- [30] NGUYEN T L, DURÁN R V. Prolyl hydroxylase domain enzymes and their role in cell signaling and cancer metabolism[J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 80: 71-80.
- [31] TAKEDA K, ICHIKI T, NARABAYASHI E, et al. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF- α expression[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2009, 29(12): 2132-2137.
- [32] ZHU K, SONG P, LAI Y, et al. Prolyl hydroxylase domain proteins regulate bone mass through their expression in osteoblasts[J]. *Gene Reports*, 2016, 594(1): 125-130.
- [33] XIAO X, HAIBO X, FANGBAO D, et al. Over-expression of prolyl hydroxylase-1 blocks NF- κ B-mediated cyclin D1 expression and proliferation in lung carcinoma cells[J]. *Cancer Genetics*, 2014, 207(5): 188-194.
- [34] MUZ B, LARSEN H, MADDEN L, et al. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2012, 64(9): 2856-2867.
- [35] LARSEN H, MUZ B, KHONG T L, et al. Differential effects of Th1 versus Th2 cytokines in combination with hypoxia on HIFs and angiogenesis in RA[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 14(4): 1-18.
- [36] QUIÑONEZFLORES C M, GONZÁLEZCHÁVEZ S A, PACHECOTENA C. Hypoxia and its implications in rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2016, 23(1): 62-70.
- [37] ZHANG H, BOSCH-MARCE M, SHIMODA L A, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1- dependent adaptive metabolic response to hypoxia[J]. *Biol Chem*, 2008, 283(16): 10892-10903.
- [38] SCHOLZ C C, CAVADAS M A, TAMBOWALA M M, et al. Regulation of IL-1 β -induced NF- κ B by hydroxylases links key hypoxic and inflammatory signaling pathways[J]. *National Academy of Sciences*, 2013, 110(46): 18490-18495.
- [39] MARXSEN J H, STENGEL P, DOEGE K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction of HIF- α -prolyl-4-hydroxylases[J]. *Biochemical Journal*, 2004, 381(3): 761-767.
- [40] WALMSLEY S R, CHILVERS E R, THOMPSON A A, et al. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) is essential for hypoxic regulation of neutrophilic inflammation in humans and mice[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(3): 1053-1063.
- [41] SINGH Y, SHI X, ZHANG S, et al. Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) expression augments the development of regulatory T cells[J]. *Molecular Immunology*, 2016, 76: 7-12.
- [42] LI J, WANG L, CHEN X, et al. CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF- β -mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1320011.

(唐勇 编辑)