

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.09.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 09-0064-07

综述

缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对血管钙化的作用*

项周霞, 戎旻

(上海交通大学附属第一人民医院 肾内科, 上海 200080)

摘要: 肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)常见的并发症,近年来,低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHIs)已被开发作为肾性贫血的新型口服治疗药物。血管钙化是CKD患者心血管事件发病率和病死率增加的主要危险因素,研究表明HIF-PHIs有促进血管钙化的可能,因此充分了解HIF-PHIs潜在的危害性并加以重视非常重要。该文就HIF-PHIs在血管钙化中的作用进行综述,为临床治疗提供思路。

关键词: 肾性贫血;血管钙化;低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂
中图分类号: R692.5 **文献标识码:** A

Effect of hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor on vascular calcification*

Xiang Zhou-xia, Rong Shu

(Department of Nephrology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Abstract: Renal anemia is a common complication of chronic kidney disease (CKD). In recent years, hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHIs) has been developed and become a new oral drug for the treatment of renal anemia. Vascular calcification is the main risk factor for the increase of incidence rate and mortality of CKD patients. The study shows that HIF-PHIs has the potential to promote vascular calcification. Therefore, it is important to fully understand the potential hazards of HIF-PHIs and overcome them. This paper discusses the role of hif-phIs in vascular calcification, in order to summarize its research progress and provide ideas for clinical treatment.

Keywords: renal anemia; vascular calcification; hypoxia inducible factor proline hydroxylase inhibitors

近年来慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率逐年升高,心血管疾病为导致CKD患者死亡的最常见原因,而血管钙化的高发生率与心血管事件的发生风险及病死率增加相关。肾性贫血是CKD患者常见的并发症,作者所在科室人员曾参加首个评估中国肾性贫血现况的多中心、横断面调查,发现肾性贫血普遍存在于中国CKD

患者中,且达标率低,治疗模式差^[1]。临床治疗肾性贫血的常用方法为注射重组人促红细胞生成素、补铁、输注红细胞,但这些方法的疗效和安全性均存在一定的不足,因此需要寻求更安全、更有效的替代疗法^[2]。目前低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHIs)已被开发作为肾性贫血的新型

收稿日期: 2023-02-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81970636)

[通信作者] 戎旻, E-mail: jingweisy@126.com; Tel: 13681811669

口服治疗药物,给CKD患者贫血治疗带来革命性的改变。然而HIF-PHIs作用于多种细胞,调控多个靶基因的表达,具有多方面作用,需要谨慎观察其长期的安全性。研究表明HIF-PHIs有促进血管钙化的可能,纠正贫血可以改善心功能,但如果治疗贫血的药物本身会影响心功能,增加心血管疾病的发生风险,这就值得临床上引起重视。本文就HIF-PHIs在血管钙化中的可能作用进行探讨。

1 HIF-PHIs在肾性贫血中的应用

2021年《中国肾性贫血诊疗的临床实践指南》首次把HIF-PHIs列入治疗药物^[3]。其中,笔者曾经作为研究者参加了在中国进行的首个探索罗沙司他(Roxadustat, FG-4592)治疗透析和非透析肾性贫血患者的Ⅱ期临床研究,证明FG-4592是治疗肾性贫血的有效替代方案^[4]。作为全球首个HIF-PHI,罗沙司他已率先完成Ⅲ期临床试验,在治疗非透析及透析肾性贫血患者中表现出显著疗效^[5-6]。目前罗沙司他在我国率先上市,Ⅳ期临床试验正在进行中^[7]。另外,多项Ⅱ、Ⅲ期研究表明,达普司他可以改善透析及非透析肾性贫血患者的贫血状况,目前已在日本获批并用于肾性贫血的治疗^[8]。还有多种HIF-PHIs,比如莫利司他(BAY 85-3934)^[9]、伐度司他^[10]、依那度他^[11],均相继在临床试验中表现出治疗的安全性、有效性和耐受性。值得注意的是,目前尚没有HIF-PHIs引起血管钙化相关不良后果的报道。

2 HIF-PHIs对血管钙化的可能影响

HIF-PHIs在机体内促进促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)及其受体表达的同时,促进与铁吸收、转运、再利用相关的蛋白表达,增加骨髓铁的可用性,并通过下调铁调素,促进铁转运素从细胞中输出铁,从而综合调控机体促进和维持红细胞生成的功能^[12]。然而看似治疗肾性贫血的理想药物仍有待考量。HIF-PHIs主要通过诱导HIF稳定化、诱导内源性EPO而发挥治疗作用,故从其治疗机制出发,探讨其对CKD中血管钙化的可能影响。

2.1 缺氧诱导因子的表达及功能

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)由一个 α 亚基和一个 β 亚基构成,前者包括1 α 、2 α 或3 α ,且表达受到氧状态的调控^[13]。HIF-1 α 表达于肾脏的大多数细胞类型,HIF-2 α 则相对较少,主导对EPO的诱导和调节^[14]。HIF- α 在氧气(O₂)环境下被特定的脯氨酰羟化酶(PHD)羟基化,进一步发生泛素化而降解^[15]。当HIF- α 羟基化不发生时,HIF- α 与HIF- β 二聚化并在细胞核中积累,发挥转录因子的作用,促进EPO等一系列低氧诱导基因的表达,从而产生多种生物学效应^[16]。

2.2 HIF与血管钙化相关

HIF-1 α 与血管钙化密切相关,LI等^[17]通过分析405例2型糖尿病患者的计算机断层扫描数据,显示血清HIF-1 α 浓度随着冠状动脉钙化的进展而显著增加,并与冠状动脉钙化积分(CACS)评分呈正相关,且血清HIF-1 α 水平与血管钙化的存在及程度独立相关,血清HIF-1 α 水平可能成为冠脉钙化存在的独立预测因子。糖尿病和CKD同样作为危害人类健康的慢性疾病,血管钙化也常见于这2种疾病中,HIF-1 α 对糖尿病中冠脉钙化的重要意义提示其与CKD的血管钙化中可能存在关联。

CKD患者中常常处于低氧水平,在低氧(5% O₂)条件下培养的人主动脉血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)模型中,HIF-1 α 呈时间依赖性地诱导VSMCs细胞外基质的钙化。同时低氧暴露(10% O₂)的小鼠模型中,进一步在体内证实缺氧通过HIF-1 α 诱导钙化^[18]。HIF-1 α 在VSMCs的钙化中起着关键作用,而VSMCs的成骨转化和钙化是CKD患者发生血管钙化的关键病理生理机制。MOKAS等^[19]在CKD伴血管钙化的大鼠模型中发现,HIF诱导剂共同处理的VSMCs比磷酸盐单独处理的钙含量高 3.71 ± 1.00 倍,并且即使在正常的氧合状态下,HIF与升高的无机磷酸盐协同作用,升高的无机磷酸盐能迅速激活HIF-1 α ,从而刺激VSMCs的成骨转化和钙化。CKD患者往往存在钙磷代谢紊乱,上述研究提示高磷血症通过稳定HIF-1 α 激活HIF信号通路,从而增强VSMCs的成骨转化,可能是CKD中血管钙化的关键致病过程。

上述研究表明,HIF可促进VSMCs的成骨转化

和钙化,进而参与CKD中的血管钙化过程,并且HIF-1 α 激活可能成为血管钙化的独立预测因子。同时,HIF-PHIs在正常氧分压下即可诱导HIF- α 稳定表达,若长期使用HIF-PHIs,可能存在促进患者血管钙化的风险。

2.3 HIF及下游信号通路与血管钙化相关

HIF-1 α 其下游靶基因达100种以上,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、Notch配体Dll4、丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)等^[20]。

一项研究^[21]证明,红景天苷通过HIF-1 α -VEGF信号通路诱导血管生成和成骨耦合,促进骨折愈合,而成骨过程与血管钙化的病理过程极为相似,提示HIF-1 α -VEGF信号通路可能在血管钙化中发挥作用。另一项研究^[22]通过对比维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者和健康体检者两组血清的HIF-1 α 、VEGF水平及CACs,确实发现HIF-1 α -VEGF信号可能参与MHD患者冠状动脉钙化的发生发展,结果显示血清HIF-1 α 、VEGF水平在MHD患者均呈现高表达,且血清HIF-1 α 和VEGF含量变化与CACs密切相关。除此之外,有学者^[23]通过对发生退行性变的主动脉瓣进行分析,发现HIF-1 α 和VEGF在狭窄瓣叶中显著上调,并主要在钙化部位表达。这一现象可以解释为,狭窄的瓣膜中的缺氧环境引起HIF-1 α 的稳定表达,并通过VEGF的上调诱导代谢适应,从而在钙化附近的结缔组织中形成新的血管,克服缺氧状态的同时促进钙化过程的维持。在CKD患者中,异位钙化也常常发生在主动脉瓣中,并且CKD患者通常处于低氧状态,该研究提示HIF-1 α -VEGF通路或许在CKD的心脏瓣膜钙化中发挥作用。更进一步地,近期有学者利用CKD伴血管钙化的大鼠模型,发现钙化的主动脉在各时间点中HIF-1 α 、VEGFA(VEGF中的一员)、Notch1蛋白及mRNA表达均明显高于对照组,随着钙化加重其表达也逐渐增加,且均与主动脉钙含量呈正相关,更进一步提示HIF-1 α -VEGFA-Notch1信号通路的激活可能参与了CKD患者的血管钙化^[24]。

另一方面,HIF-1 α 及下游信号通路对血管钙化的作用可能受其他因素的影响。在糖尿病患者

中,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)可剂量依赖性地提高HIF-1 α 和PDK4表达水平,并且AGEs部分通过HIF-1 α /PDK4途径加速血管钙化的发展^[25]。然而,在另一AGEs的细胞钙化模型发现,AGEs诱导的血管钙化中,HIF-1 α /PDK4的上调会增强自噬,诱导自噬降低成骨标志物RUNX2的表达并抑制VSMCs钙化^[26]。虽然自噬在血管钙化中的作用尚存争议,但大部分研究认为自噬在血管钙化中起保护作用。HIF-1 α /PDK4途径对血管钙化的影响可能受自噬的影响,而在CKD的血管钙化中是否受自噬影响尚未报道,具体机制尚不清楚。

上述研究表明存在HIF介导的相关信号通路可能参与CKD的血管钙化,但CKD中发生血管钙化的机制尚未完全清楚,HIF及其下游信号通路的研究不多,因此仍有待进一步深入研究。同时在CKD患者的内环境中,可能存在多种影响因素,虽然AGEs对细胞凋亡和血管钙化影响的分子机制与CKD中血管钙化机制可能存在差异,但更深入的研究也许可以为HIF-PHIs不会加重血管钙化甚至有辅助效益的可能性提供证据。通过研究HIF-1 α 及其下游信号通路与CKD中血管钙化的关系,并进一步结合体外及临床试验探讨其具体作用机制,可能为规避HIF升高多效性带来的意外副作用提供干预靶点。

2.4 HIF与其他血管钙化相关信号通路的串扰

已知在CKD的血管钙化中,RUNX2是主要的成骨诱导因子之一。HIF信号传导被证明可以引起RUNX2过度表达^[27],在低氧(5% O₂)的人VSMCs模型中细胞内HIF及其靶基因VEGFA显著表达,同时也证明其诱导成骨软骨标志物RUNX2的表达,且研究进一步发现HIF-1介导触发RUNX2引起的细胞外基质钙化和小鼠主动脉钙化^[18]。HIF触发RUNX2作用于血管钙化的机制有待进一步研究,但仍有提示HIF或通过RUNX2影响CKD中的血管钙化。

在CKD的血管钙化中,除了RUNX2,BMP-2也是主要的成骨诱导因子之一。有研究表明,在CKD的血管钙化中,虽然男性是独立危险因素,但绝经后妇女发生血管钙化的风险明显提高,提

示雌激素在女性的血管钙化中发挥保护作用^[28]。同时,在去卵巢大鼠的血管钙化模型中发现,雌激素是通过降低HIF-1 α 的表达影响下游BMP-2-p-Smad1/5/8的蛋白水平,从而降低大鼠的血管钙化^[29]。另一项研究^[30]证明,在促钙化条件中,比如CKD患者高磷的状态,额外的PDK4活性可以通过直接磷酸化Smad1/5/8促进血管钙化。PDK4作为HIF-1 α 的下游靶基因,HIF-1 α /PDK4途径与BMP-2-p-Smad1/5/8的具体关联机制以及在CKD的血管钙化中发挥的作用,需要进一步探索。同时前一项研究证明了HIF在雌激素对血管钙化的影响过程中发挥作用,提示在雌激素水平异常的患者如绝经后妇女的肾性贫血治疗中,需要注意HIF-PHIs的影响。

钙磷代谢是CKD发生血管钙化的主要机制之一,在多项CKD患者的研究中证实血磷代谢的失调加速血管钙化。本课题组长期从事CKD中血管钙化的临床和基础研究,发现高磷可通过 β -Catenin途径促进VSMCs向成骨细胞分化,参与CKD中的血管钙化,高迁移率族蛋白B1、细胞骨架相关蛋白4、MSCs外泌体等物质均在其中发挥重要作用^[31]。而HIF-1 α 在这一点上,被证明可通过甲状旁腺激素或FGF-23-Klotho途径直接或间接影响血清钙和磷酸盐的水平^[32]。

除此之外,越来越多的研究证实炎症在CKD的血管钙化中起重要作用。而HIF-2 α 与CKD的炎症反应存在联系,研究证明HIF-2 α 的激活可保护野生型动物免受炎症细胞浸润引起的损伤^[33]。目前大部分HIF对血管钙化的研究集中于HIF-1 α ,然而HIF-2 α 可能通过炎症反应在CKD的血管钙化中发挥不同作用,对HIF-2 α 进一步的研究有助于理解HIF-PHIs对CKD中血管钙化的可能影响。

2.5 促红细胞生成素与血管钙化

以往研究已发现短期EPO注射可增加小鼠的血清FGF-23水平^[34],提示EPO与血管钙化的关联需要进一步确定。在CKD大鼠模型中,初步证明EPO促进了VSMCs的钙化^[35]。然而,CHANG等^[36]在CKD伴血管钙化模型中发现,EPO处理可使VSMCs中钙含量降低55.2%,成骨标志物骨桥蛋白水平降低35.3%,提示低剂量EPO可在体内和体外抑制血管

钙化。这与前者研究结论不一致,于是通过对比,推测可能是因为前者体内外实验中EPO使用剂量均显著高于后者。近期LI等^[37]将EPO处理的VSMCs腹腔注射至大鼠体内,结果进一步表明EPO在体内呈剂量依赖性地促进血管钙化,解释了前两者结果的不一致。

上述研究表明低剂量EPO可抑制血管钙化,而高剂量促进血管钙化,HIF-PHIs促进生理浓度的EPO生成及受体表达,其对血管钙化的不良影响可能小于大剂量注射外源性EPO。不过此类研究是在体外注射EPO得到的结果,而HIF-PHIs是通过诱导内源性EPO发挥作用,在CKD动物模型中提供内源性EPO的长期效果尚不清楚,因此仍需要进一步探索。

2.6 HIF-PHIs对血管钙化作用的研究

此前MOKAS等^[38]在5/6肾切除联合高磷高钙饮食诱导的CKD伴血管钙化大鼠模型中发现,FG-4592共同处理的VSMCs比高磷单独处理钙含量高,并刺激VSMCs的钙化,提示FG-4592可进一步促进血管钙化。近期的一项研究^[39]表明,用不同剂量的FG-4592(5 μ mol/L和20 μ mol/L)处理VSMCs,同样发现HIF-PHI对HIF的化学稳定可增强VSMCs对磷的吸收和高磷诱导的钙化。然而,在一项BAY85-3934治疗CKD贫血小鼠的研究中,结果显示血清磷酸盐没有变化^[40],提示HIF-PHI可能并不会加重CKD患者的钙磷失衡,但仍不能确保其不影响血管钙化。

已知FGF-23在CKD的血管钙化中发挥重要作用。有研究对120例高海拔地区MHD患者和92例健康体检者进行对比,结果显示,高海拔地区MHD患者HIF-1 α 水平与血清FGF-23呈正相关,而FGF-23与MHD的血管钙化相关,该学者提出HIF-1 α 高表达可能促进FGF-23分泌从而加重了血管钙化的假设^[41]。而在HIF-PHI的研究中,FGF-23的表达与该结果存在矛盾。比如在CKD小鼠模型中予以BAY85-3934持续治疗3周,与对照组相比,BAY85-3934治疗的小鼠血清全段iFGF-23显著降低^[40]。在相似的模型中5天内予以FG-4592注射3次,结果显示CKD小鼠FGF-23的下降幅度(75%)与使用BAY85-3934治疗的下降幅度(>60%)

相似^[39]。虽然在MHD患者中HIF-1 α 水平与血清FGF-23呈正相关,但研究结果可能受到样本量的局限,同时此研究提出HIF-1 α 通过促进FGF-23分泌影响血管钙化的假设,有待更进一步研究证实。在HIF-PHI对CKD小鼠作用的研究中,HIF的稳定却降低了FGF-23水平,提示较长期BAY85-3934及短期FG-4592治疗可能并不会通过FGF-23加重CKD患者的血管钙化,但实验仍然有局限性,需进一步探究。

上述研究表明,在CKD患者中不适当地使用HIF-PHIs存在加重血管钙化并引发不良的临床后果的可能性,虽然目前的临床试验尚未发现明显不良事件,但仍需要更长时间的随访充分了解其血管钙化的风险,以确保其长期使用的安全性。同时,在临床试验中存在多种HIF-PHIs,其对PHD 3种亚型的亲和性略微不同^[42],这些药物对血管钙化的影响是否类似以及使用剂量和疗程是否影响尚不清楚,因此对其他PHIs的促钙化作用也应进行研究。

3 相关展望

研究证实,锌是一种有效的生物矿物,通过肿瘤坏死因子诱导蛋白3抑制NF- κ B途径,从而抑制VSMCs的成骨转化,改善VSMCs在高磷等条件下的钙化^[43]。同时,在一项对比有锌或无锌情况的实验中,补充锌可显著减弱VSMCs对磷的吸收,更重要的是显著减弱FG-4592在高磷条件下诱导的矿化^[40],进一步提示HIF-PHIs可能的促钙化作用可以通过补充锌得到缓解。因此,虽然尚不确定PHIs对CKD中血管钙化的具体作用,但在PHIs给药期间,监测患者血浆锌水平是有利的。同时若明确其促钙化作用,也可以考虑补充锌治疗,为缓解不良影响提供思路。

HIF-PHIs目前在一些国家被批准用于治疗肾性贫血,作为一种全新的治疗方法,充分了解其潜在的危害并加以克服是很重要的。HIF-PHIs通过诱导HIF稳定化、诱导内源性生理剂量的EPO而发挥作用,然而,一方面,HIF及其下游信号通路可能参与CKD中的血管钙化,且与其他相关信号通路及基础机制存在联系;另一方面,EPO对血管钙化的作用与剂量相关,是否与补充形式(内源

性产生或外源性注射)相关尚未可知。因此HIF-PHIs存在促钙化的可能,此可能性不可忽视且亟须进一步研究。目前HIF-PHIs种类较多,针对其血管钙化作用的研究较少,对使用PHIs的患者应对其进行更长时间的随访,充分分析血管钙化风险。必要时,监测锌水平和补充锌治疗可能为缓解不良影响提供思路,因此也应积极探索可减少HIF-PHIs不良影响甚至助其发挥辅助效益的两全策略,实现更全面有效的临床治疗。

参 考 文 献 :

- [1] LI Y, SHI H, WANG W M, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3872.
- [2] ATKINSON M A, WARADY B A. Anemia in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(2): 227-238.
- [3] 孙雪峰. «中国肾性贫血诊疗的临床实践指南»解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(9): 785-788.
- [4] CHEN N, QIAN J Q, CHEN J H, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1373-1386.
- [5] HU Z H, TAO H, SHI A M, et al. The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20(4): 411-418.
- [6] OGAWA C, TSUCHIYA K, TOMOSUGI N, et al. A hypoxia-inducible factor stabilizer improves hematopoiesis and iron metabolism early after administration to treat anemia in hemodialysis patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7153.
- [7] PROVENZANO R, SZCZECHE L, LEONG R, et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8): 1190-1200.
- [8] DHILLON S. Daprodustat: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(14): 1491-1497.
- [9] YAMAMOTO H, NOBORI K, MATSUDA Y, et al. Efficacy and safety of molidustat for anemia in ESA-naive nondialysis patients: a randomized, phase 3 trial[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(10/11): 871-883.
- [10] NANGAKU M, KONDO K, UETA K, et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1731-1741.

- [11] AKIZAWA T, NANGAKU M, YAMAGUCHI T, et al. A phase 3 study of enarodustat (JTZ-951) in Japanese hemodialysis patients for treatment of anemia in chronic kidney disease: SYMPHONY HD study[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(6): 494-502.
- [12] LOCATELLI F, DEL VECCHIO L, de NICOLA L, et al. Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(8): 1369-1377.
- [13] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [14] JIANG N, ZHAO H, HAN Y C, et al. HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(11): e12909.
- [15] LI X H, ZHANG M D, LING C, et al. Molecular characterization and response of prolyl hydroxylase domain (PHD) genes to hypoxia stress in hypophthalmichthys molitrix[J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12(2): 131.
- [16] SHU S Q, WANG Y, ZHENG M L, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 207.
- [17] LI G, LU W H, AI R, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 52.
- [18] BALOGH E, TÓTH A, MÉHESES 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.
- [19] MOKAS S, LARIVIÈRE R, LAMALICE L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 598-609.
- [20] LI W Y, ZHAO Y L, FU P. Hypoxia induced factor in chronic kidney disease: friend or foe?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 259.
- [21] GUO Q Y, YANG J, CHEN Y M, et al. Salidroside improves angiogenesis-osteogenesis coupling by regulating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in the bone environment[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173394.
- [22] 冯敬芳, 王雯瑾, 饶龙华. 维持性血液透析患者血清 HIF-1 α VEGF 水平与冠状动脉钙化的相关性[J]. *河北医学*, 2019, 25(5): 759-763.
- [23] PERROTTA I, MORACA F M, SCIANGULA A, et al. HIF-1 α and VEGF: immunohistochemical profile and possible function in human aortic valve stenosis[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2015, 39(3): 198-206.
- [24] 冉茂霞, 康婷, 朱婷婷, 等. 缺氧诱导因子 1 α 信号通路在慢性肾脏病血管钙化大鼠主动脉中的表达及作用[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(9): 749-757.
- [25] ZHU Y, MA W Q, HAN X Q, et al. Advanced glycation end products accelerate calcification in VSMCs through HIF-1 α /PDK4 activation and suppress glucose metabolism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13730.
- [26] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1 α /PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end-products induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(3): 470-476.
- [27] RUFFENACH G, CHABOT S, TANGUAY V F, et al. Role for runt-related transcription factor 2 in proliferative and calcified vascular lesions in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(10): 1273-1285.
- [28] HOFFMANN U, MASSARO J M, FOX C S, et al. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham heart study)[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(9): 1136-1141.
- [29] WU X H, ZHAO Q Y, CHEN Z R, et al. Estrogen inhibits vascular calcification in rats via hypoxia-induced factor-1 α signaling[J]. *Vascular*, 2020, 28(4): 465-474.
- [30] LEE S J, JEONG J Y, OH C J, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 promotes vascular calcification via SMAD1/5/8 phosphorylation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16577.
- [31] SHI Y P, JIN X C, YANG M, et al. CKAP4 contributes to the progression of vascular calcification (VC) in chronic kidney disease (CKD) by modulating YAP phosphorylation and MMP2 expression[J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110270.
- [32] BERCHNER-PFANNSCHMIDT U, PETRAT F, DOEGE K, et al. Chelation of cellular calcium modulates hypoxia-inducible gene expression through activation of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 44976-44986.
- [33] KAPITSINOVA P P, SANO H, MICHAEL M, et al. Endothelial HIF-2 mediates protection and recovery from ischemic kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2396-2409.
- [34] DARYADEL A, BETTONI C, HAIDER T, et al. Erythropoietin stimulates fibroblast growth factor 23(FGF23) in mice and men[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(10): 1569-1582.
- [35] HE J, ZHONG X Y, ZHAO L, et al. JAK2/STAT3/BMP-2 axis and NF- κ B pathway are involved in erythropoietin-induced calcification in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(4): 501-512.
- [36] CHANG J R, SUN N, LIU Y, et al. Erythropoietin attenuates vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats with chronic kidney disease[J]. *Peptides*, 2020, 123: 170181.
- [37] LI X J, JIANG X S, HE F, et al. Effect of erythropoietin on calcification of vascular smooth muscle cells and its molecular regulatory mechanism[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(3): 525-537.

- [38] NAGY A, PETHŐ D, GÁLL T, et al. Zinc inhibits HIF-prolyl hydroxylase inhibitor-aggravated VSMC calcification induced by high phosphate[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1584.
- [39] NOONAN M L, NI P, AGORO R, et al. The HIF-PHI BAY 85-3934 (molidustat) improves anemia and is associated with reduced levels of circulating FGF23 in a CKD mouse model[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(6): 1117-1130.
- [40] NOONAN M L, CLINKENBEARD E L, NI P, et al. Erythropoietin and a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHDi) lowers FGF23 in a model of chronic kidney disease (CKD)[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(11): e14434.
- [41] 王宁宁, 杨丽香, 赵文静, 等. 高海拔地区维持性血液透析患者血管钙化的影响因素分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 260-263.
- [42] 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.
- [43] VOELKL J, TUFFAHA R, LUONG T T D, et al. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(6): 1636-1648.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 项周霞, 戎旻. 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂对血管钙化的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9): 64-70.

Cite this article as: XIANG Z X, RONG S. Effect of hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor on vascular calcification[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(9): 64-70.