

# 缺氧诱导因子在炎症性疾病中的研究进展

周宇<sup>1</sup>, 刘永磊<sup>2</sup>, 樊玉娟<sup>1</sup>, 杨林<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>大理大学临床医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月7日; 发布日期: 2021年11月19日

## 摘要

缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor, HIF)是一种转录因子, 在细胞对低氧的反应中扮演重要角色, 协调代谢开关, 维持细胞生存。HIF的发现源于对促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)的研究, 目前认为HIF在多种炎症性疾病中发挥着重要的生物学效应。本文对HIF在炎症性疾病, 如肿瘤、自身免疫性疾病、组织损伤及各种感染性疾病中的最新进展以及新型冠状病毒肺炎进行综述, 以期对各种炎症性疾病的临床治疗提供参考。

## 关键词

缺氧诱导因子, 炎症性疾病, 感染性疾病, 新型冠状病毒肺炎

# Research Progress of Hypoxia Inducible Factor in Inflammatory Diseases

Yu Zhou<sup>1</sup>, Yonglei Liu<sup>2</sup>, Yujuan Fan<sup>1</sup>, Lin Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Oct. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 7<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 19<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Hypoxia inducible factor (HIF) is a transcription factor that plays an important role in cell response to hypoxia, coordinating metabolic switches and maintaining cell survival. The discovery of HIF stems from the study of erythropoietin (EPO). At present, it is believed that HIF plays an important biological role in a variety of inflammatory diseases. This article reviews the latest research of HIF in inflammatory diseases, such as tumor, autoimmune disease, tissue injury and various infectious diseases, as well as the new type of coronal pneumonia, in order to provide ref-

\*通讯作者。

erence for the clinical treatment of various inflammatory diseases.

## Keywords

Hypoxia Inducible Factor, Inflammatory Diseases, Infectious Disease, COVID-19

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 缺氧诱导因子

缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor, HIF)是一种具有转录活性的核蛋白, 具有相当广泛的靶基因谱, 包括与缺氧适应、炎症发展及肿瘤生长等相关的近 100 种靶基因[1]。其分子基础是一种形成异二聚体复合物的环-螺旋-环蛋白, 由氧调节的  $\alpha$  亚单位和组成型表达的  $\beta$  亚单位组成, 其中有三个  $\alpha$  亚基(HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ )和三个  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ , HIF-2 $\beta$ , HIF-3 $\beta$ , 简称为 ARNT1, ARNT2, ARNT3) [2]。正常情况下, HIF-1 $\alpha$  能够通过氧依赖的泛素-蛋白酶体途径被有效降解; 当缺氧时, HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定性显著增加并转移到细胞核, 与 HIF-1 $\beta$  异二聚体化, 激活血管内皮生长因子、促红细胞生成素和糖酵解酶的基因转录, 以此增强细胞对缺氧的适应[3]。

HIF 最初是在研究促红细胞生成素(EPO)的过程中发现, 现在被认为在多种全身和局部适应性反应中起着重要作用[4]。生物体内氧稳态在决定各种细胞命运中具有重要作用。缺氧是指生物体内氧气水平低或氧不足, 通常与生物体的生理和病理状态有关。HIF 是细胞对缺氧反应的主要调节因子, 并参与协调转录程序, 以确保最佳的功能、代谢和血管对 O<sub>2</sub> 的短时适应[5]。

## 2. HIF 与炎症性疾病

肿瘤、自身免疫性疾病、组织损伤、感染性疾病因有炎症反应参与统称为炎症性疾病(Inflammatory Diseases, ID) [6], 研究表明缺氧和炎症性疾病间有直接联系, 一方面缺氧会引起炎症; 而另一方面, 炎症同样也可以引起 HIF 信号的激活[1]。另有研究表明缺氧是血管生成诱导的信号, HIF-1 $\alpha$  可以激活许多低氧诱导基因, 使促红细胞生成素和血管内皮生长因子(VEGF)表达增加。HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子都是血管生成的重要调节因子, 在多种肿瘤中均有表达[7]。

### 2.1. HIF 与肿瘤疾病

HIF 在肿瘤的发生发展机制中发挥着至关重要的作用。通过免疫组织化学方法可以检测到 HIF-1 $\alpha$  在多种癌症中均呈现高表达趋势, 包括脑、膀胱、乳腺、结肠、卵巢、胰腺、肾脏和前列腺等。此外, HIF-1 $\alpha$  过表达与某些癌症的高侵袭性和不良预后显著相关, 如乳腺癌、卵巢癌、少突胶质细胞瘤、食道癌和口咽癌[6]。

#### 2.1.1. HIF 与胃癌

HIF 高表达与胃癌关系密切。在胃癌中, HIF-1 $\alpha$  是新发现的过表达转录因子, 过表达的 HIF-1 $\alpha$  与胃癌耐药性有关。研究表明, HIF-1 $\alpha$  可以调节凋亡相关基因, 从而改变癌细胞的凋亡[8]。HIF 协同血管内皮生长因子发挥着重要的作用。研究表明, 胃癌组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达增加与血管内皮生长因子的表达显著相关, 血管内皮生长因子和 HIF-1 $\alpha$  通过前列腺素 E2 (PGE2)依赖性途径被环氧合酶-2 (COX-2)过表达

上调[9]。但是另有研究表明 HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子的表达增加与临床病理结果和预后无关[6]。

### 2.1.2. HIF 与肝癌

在肝癌中，HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子同样发挥着重要的作用。在原发性肝癌患者中，这两种因子的表达在基因和蛋白水平上都较高。HIF-1 $\alpha$  通过调节血管内皮生长因子的转录调节对原发性肝癌新生血管的生成，这在肝癌复发和转移中起重要作用。另外，HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子的表达提示原发性肝癌患者预后不良，HIF-1 $\alpha$  也因此作为原发性肝癌患者判断预后的独立因素[10]。

### 2.1.3. HIF 与结肠癌

结肠癌也是常见的肿瘤之一，血管内皮生长因子的表达在结肠癌增生粘膜中上调，这种上调与癌症的生长和转移密切相关。血管内皮生长因子的上调与 HIF-1 的诱导有关[11]。研究发现，表皮生长因子或白细胞介素 15 诱导的组蛋白 H4 低乙酰化能够抑制肠上皮细胞 p53 和 VHL 基因表达，同时抑制蛋白质泛素化能够减弱 HIF-1 $\alpha$  对血管内皮生长因子产生的上调作用[12]。HIF-1 $\alpha$  缺乏抑制整体肿瘤生长，而 HIF-2 $\alpha$  缺乏则刺激肿瘤生长。在人类结肠癌组织中，HIF-1 $\alpha$  的表达和 HIF-2 $\alpha$  的低程度表达与血管内皮生长因子的上调和肿瘤血管生成有关[13]。

## 2.2. HIF 与自身免疫性疾病

类风湿性关节炎是一种常见的自身免疫性疾病，其病理标志是侵袭性血管翳的形成，血管翳是一种增厚的滑膜组织层，可侵蚀软骨和骨骼[14]。有研究发现软骨细胞中 HIF-2 $\alpha$  诱导产生的趋化因子能够通过刺激成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)的迁移和侵袭来调节血管翳的扩张，从而导致类风湿性关节炎发病过程中的软骨侵蚀[15]。另外，关节组织中 HIF-2 $\alpha$  的局部缺失抑制了软骨组织附近血管翳的形成和 K/BxN 血清转移引起的软骨破坏，表明软骨细胞来源的趋化因子在类风湿关节炎发病过程血管翳扩张和软骨破坏中具有重要意义[15]。

HIF 在系统性红斑狼疮(SLE)也扮演着一定角色。SLE 是一种慢性、潜在致命性的炎症性自身免疫性疾病。临床表现为全身性紊乱，累及肾脏、皮肤、中枢神经系统等多器官损害[16]。研究表明，Th17 细胞和 IL-17 介导的自身免疫和炎症反应与系统性红斑狼疮(SLE)器官损伤的发展有关，在通过在 SLE 小鼠模型中沉默 HIF-1 来研究 HIF-1 的下调是否会影响狼疮的进展和相关炎症途径发现，HIF1-shRNA 治疗后小鼠血清 IL-17 水平降低、抗核小体抗体水平降低，尿蛋白浓度降低，病理损伤改善，肾 IgG 和 C3 沉积明显减少，这为通过降低 HIF-1 蛋白水平来治疗狼疮患者的新治疗途径提供了思路[17]。

## 2.3. HIF 与组织损伤

在心脏脉管系统的组织损伤比如心肌梗塞、动脉硬化中，低氧发挥了一定作用[18]。心肌梗死(Myocardial infarction, MI)是世界范围内对健康的重大威胁，但由于成年人心肌细胞增殖能力不足导致目前心脏功能恢复的方法有限[19]。活性氧介导的 HIF-1 $\alpha$  稳定能够促进心肌细胞凋亡，而一氧化氮介导的 HIF-1 $\alpha$  稳定则根据缺氧的严重程度和持续时间破坏细胞凋亡。因此，心脏 HIF-1 $\alpha$  活性的调节结果受缺血应激的严重程度和持续时间的调节[20]。

在阿尔茨海默病患者中，代谢低下的脑区可触发淀粉样前体蛋白的过度表达，并降低  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )的清除率。A $\beta$  和缺氧可引起炎症、氧化应激，最终导致神经元细胞死亡。在参与代偿机制的转录因子中，HIF-1 $\alpha$  通过诱导血管内皮生长因子、促红细胞生成素和诱导型一氧化氮合酶等多种蛋白质的表达，在细胞适应中起着重要作用[21]。最近的体外和体内研究表明，阿尔兹海默症患者 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  在脑发育中缺氧缺血(HI)损伤的急性期和晚期都起保护作用[21]。

## 2.4. HIF 与感染性疾病

从癌症到感染, 缺氧是许多疾病的病理生理特征。近年来, 脓毒症是导致重症监护病房高死亡率的主要原因。有研究发现 HIF-1 $\alpha$  可能介导脓毒症中单核细胞的功能重编程。缺乏 HIF-1 $\alpha$  的巨噬细胞对缺氧的代谢适应能力及杀菌能力降低, 导致运动性和迁移性下降; 并且 HIF-1 $\alpha$  基因去除后, 细胞内对该菌的杀伤和裂解作用减弱[22]。髓系细胞缺乏 HIF-1 $\alpha$  会导致革兰氏阳性细菌内毒素引起的细胞运动性下降以及巨噬细胞促炎基因的表达下调。以上结果可以改善脓毒症的临床症状并降低死亡率[23]。另外, HIF-1 $\alpha$  激活导致 VEGF 的分泌增加, 导致血管通透性增加、组织水肿和血管渗漏, 导致炎症和感染的发生[22]。

### 2.4.1. HIF 与细菌感染

对于细菌感染, HIF-1 $\alpha$  的高表达可上调气道上皮表面的血小板活化因子受体(PAFR), 该受体在吸烟者尤其是 COPD 患者中升高。PAFR 依赖的细菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌)利用该受体诱导呼吸道和胃肠道感染[24]。另一方面, 人体的皮肤作为抵御微生物入侵的第一道屏障即使在基本条件下也缺氧, HIF-1 $\alpha$  因此在皮肤上皮中强烈表达还有研究发现角质形成细胞 HIF-1 $\alpha$  被认为能够对由 A 群链球菌引起的皮肤坏死提供保护[25]。

### 2.4.2. HIF 与真菌感染

真菌感染中, HIF 也发挥着一定作用。例如烟曲霉作为一种机会性致病真菌病原体, 在免疫功能低下个体中能够引起侵袭性肺曲霉病(IPA), 烟曲霉感染也是肺移植受者发病的主要原因, 死亡率高达 82%。研究发现, HIF-1 $\alpha$  能诱导粘膜表面产生防御素发挥保护功能, 通过改善 HIF-1 $\alpha$  活性可以恢复由衰老引起的正常血管生成细胞停滞[22]。此外, HIF-1 $\alpha$  活性的增加可能在预防老年移植受者的慢性排斥反应上有积极作用[26]。

### 2.4.3. HIF 与寄生虫感染

在寄生虫感染中, 同样也有 HIF 的调节。刚地弓形虫是一种专性胞内原核生物病原体。一些研究表明, 由 HIF-1 $\alpha$  控制并介导细胞对缺氧反应的基因在弓形虫感染的细胞中上调, 但在另一种胞内病原体(克氏锥虫)感染的细胞中没有上调。弓形虫感染使 HIF-1 $\alpha$  亚基数量迅速增加, 并激活其报告基因的表达。在氧含量为 3% 的条件下, HIF-1 $\alpha$  因子的敲除显著降低了弓形虫的生长和存活。HIF-1 $\alpha$  对于寄生虫的侵袭并不需要, 但是氧含量为 3% 的条件下, HIF-1 $\alpha$  对于寄生虫细胞的分裂和细胞器的保护是必要的[22]。

### 2.4.4. HIF 与病毒感染

HIF 也介导各种病毒的感染途径和致病过程。对乙型肝炎病毒(HBV)而言, 乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBX)能够增强 HIF-1 $\alpha$  的蛋白稳定性, 诱导的恶性转化需要过量的 ATP 水平, 导致肿瘤组织和血管处于极度缺氧状态[27]。为了适应环境, 细胞通过 MAP1、组蛋白脱乙酰酶和 MAPK 信号通路改变 HIF-1 $\alpha$  来改变缺氧反应状态[28]。同时有研究发现 HIF-2 $\alpha$  在此也发挥一定功能, 乙型肝炎病毒相关性慢性肝炎组织中 HIF-2 $\alpha$  的表达高于正常肝组织, 乙型肝炎病毒和 HBX 也能增强 HIF-2 $\alpha$  的蛋白稳定性。HBX 介导的 HIF-2 $\alpha$  表达上调主要是由于 HBX 与 VHL 蛋白结合, 抑制了 HIF-2 $\alpha$  的降解[29]。对乳头瘤病毒(HPV)引起的头颈部鳞状细胞癌而言, HIF 信号影响着癌变的发生和发展, HPV 癌蛋白已进化为劫持病毒复制的细胞途径。有研究表明 HPV 阳性的人喉鳞状细胞癌细胞表现出低氧诱导因子途径的激活和对 HIF-1 $\alpha$  上调的适应, 为肿瘤提供了潜在治疗靶点。在 HIV-1 病毒感染中, 其复制周期中的 T 细胞能够促进 HIF-1 $\alpha$  线粒体活性氧依赖的稳定化, 进而增强病毒复制。研究表明, 从 HIV-1 病毒感染者的血浆样本中获得的内皮细胞能诱导 HIF-1 $\alpha$  活动和炎症。HIF-1 $\alpha$  在 HIV-1 病的发病机制中起着至关重要的作用, 通过促进病毒复制和释放肠道病毒来协调淋巴细胞和巨噬细胞介导的炎症反应[30]。



## 2.5. HIF 与新型冠状病毒肺炎

2019 年新型冠状病毒被 WHO 称为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)。研究表明, 缺氧是重度新冠肺炎(COVID-19)患者的主要病理生理特征和死亡的主要原因, 伴随疾病的所有阶段, 在所有系统, 器官和细胞水平上均起作用。已观察到严重的 COVID-19 病例发展为 ARDS, 以呼吸窘迫为特征, 顺应性降低, 最终可能导致终末器官功能障碍和衰竭[31]。但是, 一部分 COVID-19 的 ARDS 患者发生了低氧血症并具有较好的肺顺应性[32]。这种肺炎是显著的肺分流和高于预期的顺应性, 可能继发于低氧性肺血管收缩和高凝状态, 导致新冠肺炎患者肺循环中的微血管血栓形成[33]。感染触发线粒体 ROS 的产生, 导致 HIF-1 $\alpha$  的稳定, 从而促进糖酵解。HIF-1 $\alpha$  引起的单核细胞代谢改变直接抑制 T 细胞应答, 降低上皮细胞存活率。靶向 HIF-1 $\alpha$  可能在开发治疗新冠肺炎的新药方面具有巨大的治疗潜力[34]。

## 3. 总结

HIF 的发现为生物学和医学领域带来了新的挑战, 2019 年诺贝尔奖的获得再一次使这个转录因子成为热点。目前的研究表明 HIF-1 $\alpha$  调节一些重要的细胞过程, 包括细胞增殖、代谢和血管生成。此外, 该因子在免疫应答过程中被激活, 并通过免疫细胞诱导促炎细胞因子的产生而在炎症部位发挥重要作用[35]。HIF-2 $\alpha$  的机制目前研究较少, 仍有待被探索。综上所述, 缺氧诱导因子在肿瘤性疾病、自身免疫性疾病、组织损伤以及各种感染性疾病中发挥着重要的作用, 也是连接炎症与肿瘤的关键因素。虽然目前已有很多相关研究, 但缺氧诱导因子的探索仍有很大空间, 为炎症性疾病乃至肿瘤疾病的发生发展机制提供更多的理论依据。

## 参考文献

- [1] Corrado, C. and Fontana, S. (2020) Hypoxia and HIF Signaling: One Axis with Divergent Effects. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5611. <https://doi.org/10.3390/ijms21165611>
- [2] Mcgettrick, A. and O'neil, L. (2020) The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metabolism*, **32**, 524-536. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.002>
- [3] Kobayashi, Y., Oguro, A. and Imaoka, S. (2021) Feedback of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) Transcriptional Activity via Redox Factor-1 (Ref-1) Induction by Reactive Oxygen Species (ROS). *Free Radical Research*, **55**, 154-164. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1870685>
- [4] Wiesener, M., Jürgensen, J., Rosenberger, C., et al. (2003) Widespread Hypoxia-Inducible Expression of HIF-2 $\alpha$  in Distinct Cell Populations of Different Organs. *FASEB Journal*, **17**, 271-273. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445fje>
- [5] Semenza, G. (2011) Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 537-547. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1011165>
- [6] Urano, N., Fujiwara, Y., Doki, Y., et al. (2006) Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha in Gastric Adenocarcinoma. *Gastric Cancer*, **9**, 44-49. <https://doi.org/10.1007/s10120-005-0356-1>
- [7] Fu, Y. and Xin, Z. (2019) Inhibited Corneal Neovascularization in Rabbits Following Corneal Alkali Burn by Double-Target Interference for VEGF and HIF-1 $\alpha$ . *Bioscience Reports*, **39**, BSR20180552. <https://doi.org/10.1042/BSR20180552>
- [8] Zhao, Q., Tan, B., Li, Y., et al. (2016) Enhancement of Drug Sensitivity by Knockdown of HIF-1 $\alpha$  in Gastric Carcinoma Cells. *Oncology Research*, **23**, 129-136. <https://doi.org/10.3727/096504015X14500513118029>
- [9] Ezzeddini, R., Taghikhani, M., Somi, M., et al. (2019) Clinical Importance of FASN in Relation to HIF-1 $\alpha$  and SREBP-1c in Gastric Adenocarcinoma. *Life Sciences*, **224**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.056>
- [10] Guo, L., Zhu, P. and Jin, X. (2016) Association between the Expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF and Prognostic Implications in Primary Liver Cancer. *Genetics and Molecular Research: GMR*, **15**, gmr8107. <https://doi.org/10.4238/gmr.15028107>
- [11] Sun, Y., Li, M., Liu, G., et al. (2020) The Function of Piezo1 in Colon Cancer Metastasis and Its Potential Regulatory Mechanism. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 1139-1152. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03179-w>
- [12] Kuniyasu, H., Chihara, Y. and Kondo, H. (2002) A Role of Histone H4 Hypoacetylation in Vascular Endothelial

- Growth Factor Expression in Colon Mucosa Adjacent to Implanted Cancer in Athymic Mice Cecum. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, **70**, 348-352. <https://doi.org/10.1159/000071275>
- [13] Ma, X., Zhang, H., Xue, X., *et al.* (2017) Hypoxia-Inducible Factor 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) Promotes Colon Cancer Growth by Potentiating Yes-Associated Protein 1 (YAP1) Activity. *The Journal of Biological Chemistry*, **292**, 17046-17056. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.805655>
- [14] McInnes, I. and Schett, G. (2011) The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2205-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- [15] Huh, Y., Lee, G., Lee, K., *et al.* (2015) HIF-2 $\alpha$ -Induced Chemokines Stimulate Motility of Fibroblast-Like Synoviocytes and Chondrocytes into the Cartilage-Pannus Interface in Experimental Rheumatoid Arthritis Mouse Models. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, 302. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0816-x>
- [16] Tsokos, G., Lo, M., Costa Reis, P., *et al.* (2016) New Insights into the Immunopathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 716-730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
- [17] Zhao, W., Wu, C., Li, L., *et al.* (2018) RNAi Silencing of HIF-1 $\alpha$  Ameliorates Lupus Development in MRL/lpr Mice. *Inflammation*, **41**, 1717-1730. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0815-6>
- [18] Datta Chaudhuri, R., Banik, A., Mandal, B., *et al.* (2021) Cardiac-Specific Overexpression of HIF-1 $\alpha$  during Acute Myocardial Infarction Ameliorates Cardiomyocyte Apoptosis via Differential Regulation of Hypoxia-Inducible Pro-Apoptotic and Anti-Oxidative Genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **537**, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.084>
- [19] Wang, J., Zhang, Y., Du, W., *et al.* (2019) A Post-Surgical Adjunctive Hypoxic Therapy for Myocardial Infarction: Initiate Endogenous Cardiomyocyte Proliferation in Adults. *Medical Hypotheses*, **125**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.02.033>
- [20] Datta Chaudhuri, R., Banerjee, D., Banik, A., *et al.* (2020) Severity and Duration of Hypoxic Stress Differentially Regulates HIF-1 $\alpha$ -Mediated Cardiomyocyte Apoptotic Signaling Milieu during Myocardial Infarction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **690**, Article ID: 108430. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108430>
- [21] Ashok, B., Ajith, T. and Sivanesan, S. (2017) Hypoxia-Inducible Factors as Neuroprotective Agent in Alzheimer's Disease. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **44**, 327-334. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12717>
- [22] Santos, S. and Andrade, D. (2017) HIF-1 $\alpha$  and Infectious Diseases: A New Frontier for the Development of New Therapies. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, **59**, e92. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759092>
- [23] Mahabeleshwar, G., Qureshi, M., Takami, Y., *et al.* (2012) A Myeloid Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ -Krüppel-Like Factor 2 Pathway Regulates Gram-Positive Endotoxin-Mediated Sepsis. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 1448-1457. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.312702>
- [24] Shukla, S., Walters, E., Simpson, J., *et al.* (2020) Hypoxia-Inducible Factor and Bacterial Infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology (Carlton, Vic)*, **25**, 53-63. <https://doi.org/10.1111/resp.13722>
- [25] Peyssonnaud, C., Boutin, A., Zinkernagel, A., *et al.* (2008) Critical Role of HIF-1 $\alpha$  in Keratinocyte Defense against Bacterial Infection. *The Journal of Investigative Dermatology*, **128**, 1964-1968. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.27>
- [26] Jiang, X., Hsu, J., Tian, W., *et al.* (2013) Tie2-Dependent VHL Knockdown Promotes Airway Microvascular Regeneration and Attenuates Invasive Growth of *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, **91**, 1081-1093. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1063-8>
- [27] Wing, P., Liu, P., Harris, J., *et al.* (2021) Hypoxia Inducible Factors Regulate Hepatitis B Virus Replication by Activating the Basal Core Promoter. *Journal of Hepatology*, **75**, 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.034>
- [28] Kim, C. (2014) Hidden Secret in Hepatitis B Viral X Protein Mutation and Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  in Hepatocarcinoma Cancer. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **3**, 115-117. <https://doi.org/10.1002/jcb.25314>
- [29] Hu, J., Liu, L., Yang, S., *et al.* (2016) Hepatitis B Virus Induces Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$  Expression through Hepatitis B Virus X Protein. *Oncology Reports*, **35**, 1443-1448. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4480>
- [30] Duette, G., Pereyra Gerber, P., Rubione, J., *et al.* (2018) Induction of HIF-1 $\alpha$  by HIV-1 Infection in CD4 T Cells Promotes Viral Replication and Drives Extracellular Vesicle-Mediated Inflammation. *mBio*, **9**, e00757-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00757-18>
- [31] Serebrovska, Z., Chong, E., Serebrovska, T., *et al.* (2020) Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: From Pathogenic Factors to Potential Therapeutic Targets. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1539-1546. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8>
- [32] Navas-Blanco, J. and Dudaryk, R. (2020) Management of Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19 Infection.

- BMC Anesthesiology*, **20**, 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01095-7>
- [33] Radovanovic, D., Rizzi, M., Pini, S., *et al.* (2020) Helmet CPAP to Treat Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: A Management Strategy Proposal. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 1191. <https://doi.org/10.3390/jcm9041191>
- [34] Codo, A., Davanzo, G., Monteiro, L., de Souza, G., Muraro, S., Virgilio-da-Silva, J., *et al.* (2020) Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metabolism*, **32**, 437-446. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3606770>
- [35] Jahani, M., Dokaneheifard, S. and Mansouri, K. (2020) Hypoxia: A Key Feature of COVID-19 Launching Activation of HIF-1 and Cytokine Storm. *Journal of Inflammation (London, England)*, **17**, 33. <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00263-3>