

HIF-1 α 在感染性疾病中相关机制的研究进展

阿 慧^{1*}, 严桥路^{2#}, 何连福³

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理白族自治州人民医院呼吸与危重症医学科, 云南 大理

³大理大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 云南 大理

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

摘 要

本文综述了缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)在感染和宿主免疫反应中的多方面作用。包括HIF-1 α 在宿主免疫反应和感染防御中的作用、在抗感染中炎症因子的诱导、免疫代谢调节, 及其在炎症、氧化应激细胞凋亡、糖酵解代谢途径中作用等。通过综述更好地理解HIF-1 α 在感染性疾病中的重要作用。为进一步深入研究提供依据。

关键词

HIF-1 α , 感染, 宿主免疫, 代谢调节, 感染防御

Research Progress on the Mechanisms of HIF-1 α in Infectious Diseases

Hui A^{1*}, Qiaolu Yan^{2#}, Lianfu He³

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Dali Yunnan

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 25th, 2024

Abstract

This article reviews the multifaceted roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in infection and

*第一作者。

#通讯作者。

host immune responses. This includes the role of HIF-1 α in host immune response and infection defence, induction of inflammatory factors in anti-infection, regulation of immune metabolism, and its role in inflammation, oxidative stress apoptosis, and glycolytic metabolic pathways. The review provides a better understanding of the important role of HIF-1 α in infectious diseases. It provides a basis for further in-depth research.

Keywords

HIF-1 α , Infection, Host Immunity, Metabolic Regulation, Infection Defense

Copyright © 2024 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. 引言

在探讨与 HIF-1 α 相关的感染机制的研究背景中, 研究发现 HIF-1 α 在许多生理和病理情况下, 尤其是在感染性疾病的发展中, 扮演着关键角色。HIF-1 α 是一种转录因子, 对于细胞对低氧环境的适应至关重要, 参与调节与细胞代谢、血管生成和细胞生存相关的多种基因的表达。目前的研究状况显示, HIF-1 α 不仅与感染后的免疫反应有关, 其稳定性和活性同样在调节宿主抵御病原体的能力至关重要。例如, 它在调节巨噬细胞和树突状细胞功能方面发挥作用, 进一步影响感染过程。HIF-1 α 信号、免疫应答和代谢途径在感染中都起着重要作用[1]。当前研究尽管取得了一定进展, 仍存在问题和不足之处。对于 HIF-1 α 与病原体相互作用的深入分子机理理解不足, 尤其是在不同类型感染和不同宿主环境下的具体作用。此外, HIF-1 α 在感染性疾病中的具体调控机制及其对感染后果的长远影响需要更为深入细致的研究。

本文综述为全面理解 HIF-1 α 在感染性疾病中的角色; 揭示当前研究中存在的缺口, 并指明未来研究的方向提供依据。目的在于对相关机制进一步探索, 有望为感染性疾病的预防、诊断和治疗提供新的思路 and 策略。

2. HIF-1 α 在宿主免疫反应和感染防御中的作用

2.1. HIF-1 α 在宏观免疫细胞代谢中的调控

2.1.1. HIF-1 α 与脯氨酰羟化酶在调节细胞反应和代谢的作用

HIF-1 α 与脯氨酰羟化酶(PH)之间也存在密切关联。在 HIF-1 α 的激活过程中, PH 起到了关键作用。PH 可以影响 HIF-1 α 的羟基化过程, 从而影响 HIF-1 α 的稳定性及其转录活性。Jessop [2]等小鼠试验研究证明, SARS-CoV-2 感染通过维持 2-ODDG 脯氨酰羟化酶的活性, 限制了 HIF-1 α 的稳定和相关的线粒体代谢重编程。用二甲基环己基甘氨酸抑制 2-氧戊二酸依赖性二氧酶(2-ODDGs)能促进 SARS-CoV-2 感染后 HIF-1 α 的稳定, 能显著提高 SARS-CoV-2 感染小鼠的存活率。Wing [3]等研究表明缺氧和 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂 Roxadustat 可降低 ACE2 的表达, 通过 HIF-1 α 依赖性途径抑制 SARS-CoV-2 进入肺上皮细胞进行复制。这项研究强调了 HIF-1 α 信号在调节 SARS-CoV-2 感染的多个方面的重要性, 并提出了 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂在预防或治疗 COVID-19 中的潜在用途。因此, PH 和 HIF-1 α 在细胞对缺氧环境的适应中发挥了协同作用, PH 参与了 HIF-1 α 介导的缺氧反应调节。通过 PH 对 HIF-1 α 的调节, 细胞能够更好地应对低氧环境, 维持其正常的生理功能。综上所述, HIF-1 α 与 PH 在糖酵解代谢途径中相互影响, 共同参与缺氧适应和细胞能量代谢的调节。这种关联为我们提供了深入理解糖酵解代谢和缺氧适应机制

的视角, 并为相关疾病的治疗提供了潜在的靶点。

2.1.2. miR-27a 在限制白细胞介素 10 中的作用

在宿主免疫反应及感染防御的机制中, 微量 RNA (miRNA) 扮演了重要的角色, 特别是, miR-27a 作为一种调控剂, 其功能在调节白细胞介素 10 (IL-10) 的表达中显得尤为关键。IL-10 是一种具有广泛生物活性的抗炎细胞因子, 它能够抑制多种免疫细胞, 包括单核细胞、树突细胞以及其他类型的宏观免疫细胞的活性, 在 HIF-1 α 的表达水平受到控制的情况下, miR-27a 的稳态水平能够通过精细调节 IL-10 的分泌, 来对免疫反应产生影响[4]。根据 Evans [5] 等人的研究, HIF-1 α 对含有富马酸的蓄积起到了抑制的作用, 它通过维持 miR-27a 的稳定性, 限制了宏观免疫细胞在感染过程中 IL-10 的产生, 这一机制在宿主对抗病原体感染时发挥着重要作用。在宏观免疫细胞的代谢过程中, 由于 HIF-1 α 对 miR-27a 的保护性作用, 免疫系统能够在感染初级阶段产生更为强烈的反应, 限制病原体的扩散。另外, miR-27a 对 IL-10 的调控功能, 并非仅限于单一病原体或感染类型。Ogryzko [6] 等人在研究斑马鱼模型时发现, HIF-1 α 能够促进 IL-1 β 的表达。虽然这项研究主要强调了 IL-1 β 在抵抗结核杆菌感染中的保护作用, 但它间接强化了 HIF-1 α 在免疫反应调控中的核心位置, 为 miR-27a 影响其他免疫细胞因子的可能性提供了基础。进一步, Rodrigues [7] 等人探究了肺泡上皮细胞在结核分枝杆菌感染后如何影响树突细胞的功能, 并且发现了 HIF-1 α 和一氧化氮合酶 2 (NOS2) 轴在这一过程中的重要性。尽管该研究未直接解释 miR-27a 的作用, 但它强调了宿主细胞如何通过改变免疫调节因子的表达来应对感染, 同时也强调了对 HIF-1 α 的潜在调节机制的重要性。Schild [8] [9] 等研究表明 HIF-1 α 的稳定也与中性粒细胞长期炎症引起的慢性炎症性疾病有关。在全身性感染期间, 伤口导致感染负荷增加, 但 HIF-1 α 稳定化的保护作用依然存在。HIF-1 α 稳定化改变了中性粒细胞在合并部位之间的迁移动力学, 而且在存在炎症的情况下, HIF-1 α 对动物的保护作用仍能保持, 这突显了它作为宿主源性靶点抗结核感染的潜力。虽未直接涉及 miR-27a, 但 HIF-1 α 稳定性与抗感染免疫反应的联系为理解 miR-27a 如何限制 IL-10 表达提供了生物学背景和免疫调控的复杂性。总结前面的论证过程, miR-27a 在宏观免疫细胞中抑制 IL-10 的作用反映了一个由 HIF-1 α 调节的复杂机制。通过保持 miR-27a 的稳定性, HIF-1 α 不仅限制了 IL-10 的过量产生, 还可能影响其他与炎症和免疫反应相关的细胞因子, 进而协同作用于宿主的感染防御机制。

2.2. HIF-1 α 对抗性感染中炎症因子的诱导

在宿主对感染作出的免疫响应中, HIF-1 α 的稳态对炎症因子的表达起到了关键调节作用。特别是在对抗性感染过程中, HIF-1 α 对白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的表达产生显著影响。IL-1 β 是一种具有广泛生物活性的细胞因子, 它在局部和全身性炎症反应中扮演重要角色, 并能促进宿主防御机制对抗感染。Ogryzko [6] 等在研究鱼类模型中对于结核杆菌感染的防御机制时发现, HIF-1 α 的激活能够诱导 IL-1 β 的表达。这种诱导作用是宿主防御中的重要一环, 因为 IL-1 β 的增加与抗感染防御的加强相关联。这种关联强化了 HIF-1 α 在微观环境氧水平调节防御机制中的重要作用。HIF-1 α 通过其作用于基因表达, 有助于感染初期及时响应, 对关键的免疫介导物质如 IL-1 β 进行合理的调配。Gomes [10] 等研究 HIF-1 α 的稳定降低了氧化磷酸化, 增加了流产博氏菌感染过程中的糖酵解, 同样也增强了受感染巨噬细胞中一氧化氮的产生、炎性体的激活和 IL-1 β 的释放。干扰素基因刺激器 (STING) 会增加受感染巨噬细胞内的琥珀酸浓度, 琥珀酸预处理会诱导 HIF-1 α 稳定和 IL-1 β , 而不依赖于其同源受体 GPR91。证明了巨噬细胞免疫代谢调控的关键机制是由 STING 通过 HIF-1 α 通路协调的, 并强调了巨噬细胞的代谢重编程是细菌感染的一种潜在治疗策略。Suresh [11] 等研究表明气道上皮细胞 (AEC) 中的 HIF-1 α 调节驱动了肺挫伤 (LC) 和胃内容物误吸 (GA) 后的急性炎症反应。LC 后 II 型 AEC 依赖 HIF-1 α 体内和体外糖酵解和 TCA 中间产物显著增加,

琥珀酸通过在体外生成 IL-1 β 直接促进了人 AEC 的炎症反应。这些结果支持了琥珀酸驱动 HIF-1 α /IL-1 β 介导的 LC 后气道炎症的反应。

2.3. HIF-1 α 信号轴在细胞功能调节中的作用

在宿主的免疫反应中, HIF-1 α 被认为是一种关键的调节因子, 它在各种细胞类型的感染防御中扮演着重要角色。HIF-1 α 的稳定化和活性可以在缺氧环境下增强, 这样的环境条件在炎症和感染现场经常出现。Nitric Oxide Synthase 2 (NOS2) 是一种由多种细胞类型产生的酶, 能够合成一氧化氮(NO), 一个具有多种免疫调节功能的分子, 在抗微生物防御中尤为重要。黄家望 [12] 等通过生物信息学预测发现 HIF-1 α /iNOS/VEGF 信号通路在 A 型流感病毒诱导的铁死亡中具有重要的相关性; 并验证 IAV 感染能促进细胞 HIF-1 α 的激活和易位入核, 并激活 HIF-1 α 、VEGF、诱导型一氧化氮合酶(inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)的 mRNA 和蛋白表达。在某些情况下, HIF-1 α 可能促进凋亡的发生, 而另一些情况下则发挥抗凋亡作用。这种作用机制取决于具体的细胞类型和环境条件。在宿主细胞内, HIF-1 α 的活性受多种因素的调控, 包括细胞内的代谢产物水平。Zheng [13] 研究表明, MEL 可通过 MT1 受体调节肺泡巨噬细胞中 ROS/HIF-1 α /GLUT1/NLRP3 通路的活化, 从而进一步缓解脓毒症诱发的 ARDS。Loevenich [14] 研究表明在人类巨噬细胞中, 类偏肺病毒(HMPV)通过 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 和通过 IFN- β -IFNAR 轴的信号传导轴介导的 IL-1 β 转录抑制导致 IL-1 β 的合成减少。从而使人们更好地理解 I 型 IFN 在由 HMPV 以及其他与特殊感染相关的呼吸道病毒介导的呼吸道疾病中的作用。HIF-1 α 在调节巨噬细胞产生的炎症介质中扮演了重要的角色, 通过精细调控炎症和免疫平衡, 影响感染结果。Tian [15] 临床分析表明, HIF-1 α 的产生、炎症反应和高死亡率发生在老年患者身上。HIF-1 α 和促炎细胞因子在患者和感染细胞中被激发。在 SARS-CoV-2 感染期间, ORF3a 会诱导 HIF-1 α , 进而加重病毒感染和炎症反应。Zhang [16] 研究发现 HIV-1 感染会诱导巨噬细胞的 M1 极化和糖酵解增强。HIV-1 感染中, JNK/COX-2/HIF-1 α 轴被激活以加强糖酵解, 从而促进巨噬细胞的 M1 极化, 为解决临床艾滋病患者的慢性炎症提供了新思路。综上所述, HIF-1 α 信号轴通过调节细胞增殖与分化、能量代谢、迁移与侵袭以及凋亡等过程, 在细胞功能调节中发挥着核心作用。对 HIF-1 α 信号轴的深入研究将有助于揭示更多细胞调控机制, 并为相关疾病的治疗提供潜在的靶点和策略。

3. HIF-1 α 与病原体互作机制研究

HIF-1 α 与病原体互作机制研究是一个新兴领域, 旨在深入了解 HIF-1 α 在病原体感染过程中的作用及其与宿主免疫系统的相互作用。HIF-1 α 在病原体感染中具有双重作用。一方面, HIF-1 α 能促进病原体的生长和复制, 因为它可以调节与病原体生存和复制相关的基因表达。Zhu [17] 等研究表明, COVID-19 患者的 HIF-1 α 表达增强与巨噬细胞炎症有关。肺巨噬细胞的炎症和修复活动受 β -catenin-HIF-1 α 信号传导的调控, 这在严重呼吸系统疾病的治疗具有重要意义。Zalpoor [18] 等研究表明冠状病毒 2019 (COVID-19) 可能会导致癫痫, COVID-19 可能通过刺激 HIF-1 α 和激活 P2X7 受体在癫痫发生和发作中发挥作用。因此, 针对这些因素的药物治疗可能是治疗此类患者的一种很有前景的方法。Zhang [19] 等研究结果表明在金黄色葡萄球菌感染的 MC3T3-E1 细胞和骨髓炎患者体内, HIF-1 α 和转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 均上调。HIF-1 α 直接靶向 TGF- β 1 mRNA 的缺氧反应元件(HRE), 诱导其表达。缺氧/HIF-1 α /TGF- β 1 信号传导参与了骨髓炎的发病机制。这些发现凸显了该信号成分作为骨髓炎治疗靶点的潜力。另一方面, HIF-1 α 也可以激活宿主免疫系统, 以清除病原体并促进组织修复。Miao [20] 等实验表明, 脓毒症相关急性肺损伤(ALI)中 HIF-1 α 的过表达抵消了 sh-CDKN2B-AS1 对 LPS 诱导的热休克的抑制作用。CDKN2B-AS1 与 LIN28B 结合, 通过稳定 HIF-1 α 触发 NLRP3 介导的热渗透, 从而促进败血症诱导的 ALI。CDKN2B-AS1

可能是治疗这种疾病的新靶点。Guo [21]等研究发现 MALAT1 是一种竞争性的内源性 RNA, 它通过海绵状的 has-miR-155-5p 来调节 HIF-1 α 的表达。低 HIF-1 α 表达导致 NK 细胞中 IFNG 表达和 IFN- γ 分泌增加。MALAT1 可能通过调节 has-miR-155-5p/HIF-1 α 轴, 在经 TDF 治疗的 HBV 感染孕妇的 NK 细胞介导的免疫中发挥重要作用。综上所述, HIF-1 α 与病原体互作机制是一个复杂的过程, 涉及多个因素和相互作用。进一步的研究将有助于更好地理解这一过程, 并为开发新的治疗策略提供基础。

4. HIF-1 α 在免疫代谢调节中的作用

高度可调控的细胞内代谢活动对应答环境变化至关重要, 尤其是在免疫细胞中。细胞应对感染、炎症及其他压力条件下常常牵扯到细胞代谢途径的快速转变, 以供应能量和合成应激响应必需的生物化合物。免疫细胞, 如巨噬细胞, 通过调节代谢途径来适应不同的微环境, 并调动免疫防御机制。在这些适应性调节中, HIF-1 α 发挥着关键作用, 尤其是在免疫细胞的代谢调控中。HIF-1 α 在正常氧含量下被持续地降解, 但在低氧条件时稳定并积累, 从而启动各种基因的表达。这些基因涉及红细胞生成、铁代谢、葡萄糖摄取和代谢以及细胞的生长和存活。但是, HIF-1 α 的作用并不限于低氧环境, 它在感染和非感染性炎症的背景下也非常活跃, 在调节细胞的代谢反应方面起着至关重要的作用。Lu [22]等报告了泛素结合酶 E2M (UBE2M)对巨噬细胞诱导的肥胖相关炎症至关重要。E3 泛素连接酶 VHLVHL 通过降解 HIF-1 α , 减少了 HIF-1 α 诱导的 IL-1 β 的产生, 这种效应与巨噬细胞因 IL-1 β 生成减少而导致的促炎活性降低有关。用 Trim21 反义寡核苷酸负载的红细胞胞外囊泡靶向巨噬细胞 TRIM21, 可有效抑制肥胖诱导的炎症和相关代谢紊乱。这一结果表明, 巨噬细胞 UBE2M 对肥胖诱导的炎症至关重要, TRIM21 是治疗肥胖及相关代谢性疾病的概念验证靶点。Feng [23]脂肪组织巨噬细胞(ATM)炎症与代谢并发症的炎症和病理有关。生理浓度的乳酸盐通过与 α -酮戊二酸竞争性地直接与含脯氨酰羟化酶结构域 2 (PHD2)的催化结构域结合, 并稳定缺氧诱导因子(HIF-1 α), 从而促进炎症巨噬细胞的活化。刘光伟[24]等人进行的研究还揭示, SIRT1-HIF-1 α 代谢轴在调控天然免疫细胞功能中发挥着核心作用。由于免疫细胞是控制免疫相关疾病的关键, SIRT1 和 HIF-1 α 相关代谢与免疫相关疾病(包括感染、肿瘤、过敏性气道炎症和自身免疫性疾病)密切相关。此外, SIRT1 还能影响其他多种细胞内信号通路, 如抗炎途径及细胞生存途径。Pang [25]研究表明 SIRT1 与 HIF-1 α 之间的互动可能是细菌感染时天然免疫细胞代谢调节的关键, 这包括免疫细胞的生长、分化及其抗感染功能的适配。在感染和其他类型的免疫挑战时, 细胞代谢途径的调节作用仍然是诸多科研工作者关注的焦点。而对于 HIF-1 α 在免疫代谢调节中的作用的全面理解有助于开发新的治疗方法, 用于治疗感染性和炎症性疾病。Terán 等[26]研究了 HIF-1 α 在结核分枝杆菌感染骨髓巨噬细胞(BMM)的结果中的作用, HIF-1 α 是代谢和炎症反应的主要调节因子。介导糖尿病发病机制的高糖和羰基应激会损害巨噬细胞对细胞内结核杆菌的控制。DFO 是一种能稳定 HIF-1 α 的化合物, 它能在葡萄糖或羰基压力下恢复对分枝杆菌的控制, 可以针对 HIF-1 α 抑制降低糖尿病患者患结核病的风险。总的来说, HIF-1 α 在调节免疫细胞代谢、应对感染和炎症过程中起着至关重要的调控作用, 但这一领域仍然需要更多机制性的研究, 以验证和深化当前理解, 并引导有效的临床策略开发。

5. HIF-1 α 与炎症与氧化应激细胞凋亡

HIF-1 α 与炎症、氧化应激和细胞凋亡之间存在着密切的关系。在炎症过程中, HIF-1 α 可以促进炎症因子的表达, 如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等, 从而加剧炎症反应。此外, HIF-1 α 还能诱导血管内皮细胞表达黏附分子, 促进白细胞黏附和渗出, 进一步加重炎症。在氧化应激方面, HIF-1 α 的表达水平会随着氧化应激的增加而上升。HIF-1 α 通过调控下游靶基因的表达, 参与抗氧化应激反应。这些靶基因涉及多种抗氧化酶, 如 SOD、Catalase 等, 有助于清除活性氧簇(ROS), 减轻氧化应激对细胞的损害。魏宗强[27]等

拖过体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs)检测细胞凋亡情况、细胞凋亡率、细胞活性氧(ROS)、乳酸脱氢酶(LDH)及炎症因子 IL-6、IL-17、IL-18 水平,PCR (qRT-PCR)实验测定细胞 miR-138-5p 及 HIF-1 α mRNA 表达,结果表明: LncRNA SNHG12 可通过下调 miR-138-5p 表达,上调 HIF-1 α 表达,抑制 H/R 诱导的 HUVECs 炎症与氧化应激,减轻细胞损伤及凋亡。细胞凋亡方面, HIF-1 α 作用比较复杂。在某些情况下, HIF-1 α 可能诱导促凋亡基因的表达,如 Bax 和 Bad 等,从而促进细胞凋亡。然而, HIF-1 α 也可以抑制某些凋亡信号通路的活性,如 Caspase 依赖的凋亡通路,从而发挥抗凋亡作用。Yfantis 等[28]进行体外结合试验和免疫沉淀实验,结果认为,当缺氧条件下 ERK 活性较低时, HIF-1 α 与 mortalin 的结合会抑制线粒体招募 Bax,保护细胞免于凋亡。这种双重作用可能与细胞类型、氧浓度以及 HIF-1 α 的表达水平等多种因素有关。综上所述, HIF-1 α 在炎症、氧化应激和细胞凋亡中发挥着重要的调控作用。深入了解这些机制有助于为相关疾病的治疗提供新的思路和潜在的治疗靶点。

6. HIF-1 α 参与糖酵解代谢途径中作用

HIF-1 α 是调节糖酵解基因表达的重要转录因子。在缺氧条件下, HIF-1 α 激活糖酵解相关酶的转录,促进糖酵解过程,以适应缺氧环境。Evansn 等[5]研究表明,在宏观免疫细胞中, HIF-1 α 有助于维持糖酵解过程而抑制有氧呼吸,这适应了细胞在感染和炎症状态下增强能量产生的需求。在细菌感染过程中, HIF-1 α 的激活促使巨噬细胞增强糖酵解并限制钠酸蓄积,这是通过抑制备受糖解途径影响的琥珀酸脱氢酶的活性实现的。Sen 等[29]研究表明树突状细胞(DC)通过快速的代谢重编程产生信号特异性免疫反应。丙酮酸和谷氨酰胺氧化的减少以及 TCA 循环的中断维持了细胞的耐受性状态。通过结核分枝杆菌(Mtb)感染模型表明, AKT-mTOR-HIF-1 α 轴导的糖酵解和 CPT1a 驱动的 β 氧化得到了增强,在耐受性 DCs 中起关键作用。此 HIF-1 α 还参与糖酵解过程中的其他调节机制, Pan 等[30]通过对败血症患者、急性阑尾炎患者和健康志愿者体内分离出的 PMN 进行了代谢组学分析。LDHA 下调是抑制 PMN 糖酵解的关键因素。PI3K/Akt-HIF-1 α 通路参与了 LDHA 的表达水平,并影响了 PMNs 的趋化和吞噬功能。Liu [31]等通过小鼠实验研究发现激活转录因子 4 (ATF4)在脓毒症患者外周血单核细胞(PBMCs)中的表达增加并与葡萄糖代谢相关,提出了 ATF4 的新功能,它是一种重要的糖酵解激活剂,有助于促炎反应和改善脓毒症巨噬细胞的免疫耐受性。因此, ATF4 可能是脓毒症免疫疗法的潜在新靶点。综上所述, HIF-1 α 在糖酵解代谢途径中起着重要的调控作用。

在目前的研究中, HIF-1 α 的作用已被证明对于感染的防御及免疫反应的调控至关重要。HIF-1 α 是细胞在缺氧条件下表达的转录因子,它能够调节多种基因的表达,这些基因涉及到细胞代谢、血管生成、侵袭转移以及细胞存活。在宿主免疫反应方面,对 HIF-1 α 的研究揭示了其在调控宏观免疫细胞代谢和抗性感染中炎症因子诱导方面的重要作用。总之,当前的研究集中于 HIF-1 α 在调节免疫细胞功能方面的多种机制,包括细胞代谢和炎症反应。HIF-1 α 的稳态调节被证明在共病模型的感染防御中具有保护作用。更多的研究正在进行以深入理解 HIF-1 α 在免疫调节和感染反应中的细节,这些研究为设计新的治疗策略提供了基础。尽管如此,有待进一步的研究来全面揭示 HIF-1 α 在人类健康和疾病中的精确定位及其潜在的治疗应用。

随着对 HIF-1 α 在感染中作用的深入理解,该领域的研究呈现出几个显著的趋势和前景。首先,未来的研究可能集中于 HIF-1 α 的靶向调控,以寻找新的抗感染治疗策略。例如,通过药物干预 HIF-1 α 的稳定性和活性,可以调节宿主的免疫反应从而提高抗感染能力。其次, HIF-1 α 介导的宿主与病原体间的相互作用是一个广阔领域,尤其是在了解不同病原体如何影响 HIF-1 α 活性方面。

综上所述,未来的研究应综合多学科技术,深入探索 HIF-1 α 在不同病理状态下的多样性作用及其调节机制,为开发新的治疗方法和预防策略提供科学依据。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金(2023J0893)、大理大学第一附属医院临床医学、学科队伍建设项目(DFYXK2023003)、大理大学第一附属医院杰出中青年人才项目(DFYJC-202119)。

参考文献

- [1] Qian, Y., Chen, J., Qian, S., *et al.* (2017) HIF-1 α Regulates Dendritic Cell Function in Tumor Immunity. *Oncotarget*, **8**, 74694-74707.
- [2] Jessop, F., Schwarz, B., Bohrsen, E., *et al.* (2023) Targeting 2-Oxoglutarate-Dependent Dioxygenases Promotes Metabolic Reprogramming That Protects against Lethal SARS-CoV-2 Infection in the K18-HACE2 Transgenic Mouse Model. *ImmunoHorizons*, **7**, 528-542. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2300048>
- [3] Wing, P.A.C., Keeley, T.P., Zhuang, X., *et al.* (2021) Hypoxic and Pharmacological Activation of HIF Inhibits SARS-CoV-2 Infection of Lung Epithelial Cells. *Cell Reports*, **35**, Article ID: 109020. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020>
- [4] Hussain, T., Zhao, D., Shah, S.Z.A., *et al.* (2018) MicroRNA 27a-3p Regulates Antimicrobial Responses of Murine Macrophages Infected by Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis by Targeting Interleukin-10 and TGF- β -Activated Protein Kinase 1 Binding Protein 2. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1915. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01915>
- [5] Evans, H.M., Schultz, D.F., Boiman, A.J., *et al.* (2021) Restraint of Fumarate Accrual by HIF-1 α Preserves MiR-27a-Mediated Limitation of Interleukin 10 during Infection of Macrophages by Histoplasma Capsulatum. *MBio*, **12**, E0271021. <https://doi.org/10.1128/mBio.02710-21>
- [6] Ogryzko, N.V., Lewis, A., Wilson, H.L., *et al.* (2019) Hif-1 α -Induced Expression of Il-1 β Protects against Mycobacterial Infection in Zebrafish. *The Journal of Immunology*, **202**, 494-502. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801139>
- [7] Rodrigues, T.S., Alvarez, A.R.P., Gembre, A.F., *et al.* (2020) Mycobacterium Tuberculosis-Infected Alveolar Epithelial Cells Modulate Dendritic Cell Function through the HIF-1 α -NOS2 Axis. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 1225-1238. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0520-113R>
- [8] Schild, Y., Mohamed, A., Wootton, E.J., Lewis, A. and Elks, P.M. (2020) Hif-1 α Stabilisation Is Protective against Infection in Zebrafish Comorbid Models. *The FEBS Journal*, **287**, 3925-3943. <https://doi.org/10.1111/febs.15433>
- [9] Schild, Y., Bosserhoff, J., Droege, F., Littwitz-Salomon, E., Fandrey, J. and Wrobeln, A. (2023) Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor Improves Leukocyte Energy Metabolism in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Life (Basel)*, **13**, Article No. 1708. <https://doi.org/10.3390/life13081708>
- [10] Gomes, M.T.R., Guimarães, E.S., Marinho, F.V., *et al.* (2021) STING Regulates Metabolic Reprogramming in Macrophages via HIF-1 α during Brucella Infection. *PLOS Pathogens*, **17**, E1009597. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009597>
- [11] Suresh, M.V., Aktay, S., Yalamanchili, G., *et al.* (2023) Role of Succinate in Airway Epithelial Cell Regulation Following Traumatic Lung Injury. *JCI Insight*, **8**, E166860. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.166860>
- [12] 黄家望, 马心悦, 冯芷莹, 等. A 型流感病毒通过激活 HIF-1 α /INOS/VEGF 信号通路诱导肺上皮细胞铁死亡的机制[J]. *微生物学通报*, 2024, 51(1): 306-322.
- [13] Zheng, L., Zhou, W., Wu, Y., *et al.* (2023) Melatonin Alleviates Acute Respiratory Distress Syndrome by Inhibiting Alveolar Macrophage NLRP3 Inflammasomes through the ROS/HIF-1 α /GLUT1 Pathway. *Laboratory Investigation*, **103**, Article ID: 100266. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2023.100266>
- [14] Loevenich, S., Montaldo, N.P., Wickenhagen, A., *et al.* (2023) Human Metapneumovirus Driven IFN- β Production Antagonizes Macrophage Transcriptional Induction of IL1- β in Response to Bacterial Pathogens. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1173605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1173605>
- [15] Tian, M., Liu, W., Li, X., *et al.* (2021) HIF-1 α Promotes SARS-CoV-2 Infection and Aggravates Inflammatory Responses to COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00726-w>
- [16] Zhang, J., Yuan, Z., Li, X., *et al.* (2023) Activation of the JNK/COX-2/HIF-1 α Axis Promotes M1 Macrophage via Glycolytic Shift in HIV-1 Infection. *Life Science Alliance*, **6**, E202302148. <https://doi.org/10.26508/lsa.202302148>
- [17] Zhu, B., Wu, Y., Huang, S., *et al.* (2021) Uncoupling of Macrophage Inflammation from Self-Renewal Modulates Host Recovery from Respiratory Viral Infection. *Immunity*, **54**, 1200-1218.E9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.001>

- [18] Zalpoor, H., Akbari, A., Nabi-Afjadi, M., *et al.* (2022) Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1 α) Stimulated and P2X7 Receptor Activated by COVID-19, as a Potential Therapeutic Target and Risk Factor for Epilepsy. *Human Cell*, **35**, 1338-1345. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00747-9>
- [19] Zhang, W., Lin, Y., Zong, Y., *et al.* (2022) *Staphylococcus aureus* Infection Initiates Hypoxia-Mediated Transforming Growth Factor- β 1 Upregulation to Trigger Osteomyelitis. *MSystems*, **7**, E0038022. <https://doi.org/10.1128/msystems.00380-22>
- [20] Miao, R.F. and Tu, J. (2023) LncRNA CDKN2B-AS1 Interacts with LIN28B to Exacerbate Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Inducing HIF-1 α /NLRP3-Mediated Pyroptosis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **39**, 883-895. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12697>
- [21] Guo, F., Yuan, Y., Chen, Z., *et al.* (2022) Downregulation of the Long Non-Coding RNA MALAT1 in Tenofovir-Treated Pregnant Women with Hepatitis B Virus Infection Promotes Immune Recovery of Natural Killer Cells via the Has-MiR-155-5p/HIF-1 α Axis. *International Immunopharmacology*, **107**, Article ID: 108701. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108701>
- [22] Lu, X., Kong, X., Wu, H., *et al.* (2023) UBE2M-Mediated Neddylation of TRIM21 Regulates Obesity-Induced Inflammation and Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*, **35**, 1390-1405.E8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.05.011>
- [23] Feng, T., Zhao, X., Gu, P., *et al.* (2022) Adipocyte-Derived Lactate Is a Signalling Metabolite That Potentiates Adipose Macrophage Inflammation via Targeting PHD2. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5208. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32871-3>
- [24] 刘光伟, 杨慧, 陈茜. 天然免疫细胞 SIRT1-HIF1 α 代谢轴的免疫调控效应及机制[C]//中国免疫学会第十届全国免疫学学术大会论文集. 2015: 144-145.
- [25] Pang, J., Kuang, T.D., Yu, X.Y., Novák, P., Long, Y., Liu, M., Deng, W.Q., Zhu, X. and Yin, K. (2023) N6-Methyladenosine in Myeloid Cells: A Novel Regulatory Factor for Inflammation-Related Diseases. *Journal of Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s13105-023-01002-x>
- [26] Terán, G., Li, H., Catrina, S.B., *et al.* (2022) High Glucose and Carbonyl Stress Impair HIF-1-Regulated Responses and the Control of Mycobacterium Tuberculosis in Macrophages. *MBio*, **13**, E0108622. <https://doi.org/10.1128/mbio.01086-22>
- [27] 魏宗强, 王琳茹, 胡文贤, 等. LncRNA SNHG12 调控 MiR-138-5p/HIF-1 α 轴改善缺氧/复氧人血管内皮细胞损伤的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2494-2500.
- [28] Yfantis, A., Mylonis, I., Simos, G., *et al.* (2023) Direct Interaction between Mortalin and HIF-1 α at the Mitochondria Inhibits Apoptosis by Blocking Recruitment of Bax. *The FEBS Journal*, **290**, 3764-3780. <https://doi.org/10.1111/febs.16762>
- [29] Sen, K., Pati, R., Jha, A., *et al.* (2023) NCoR1 Controls Immune Tolerance in Conventional Dendritic Cells by Fine-Tuning Glycolysis and Fatty Acid Oxidation. *Redox Biology*, **59**, Article ID: 102575. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102575>
- [30] Pan, T., Sun, S., Chen, Y., *et al.* (2022) Immune Effects of PI3K/Akt/HIF-1 α -Regulated Glycolysis in Polymorphonuclear Neutrophils during Sepsis. *Critical Care*, **26**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03893-6>
- [31] Liu, T., Wen, Z., Shao, L., *et al.* (2023) ATF4 Knockdown in Macrophage Impairs Glycolysis and Mediates Immune Tolerance by Targeting HK2 and HIF-1 α Ubiquitination in Sepsis. *Clinical Immunology*, **254**, Article ID: 109698. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109698>