

# 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 对 OSAHS 患者糖代谢的影响研究

刘腾雁,戴丽芬,彭娅萍,葛康辉

(昆明医科大学第二附属医院内分泌科,云南 昆明 650033)

**摘要:**阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)已被证实是2型糖尿病发生、发展和胰岛素抵抗的独立危险因素,但其具体的机理尚不明确。近年来已有研究表明,OSAHS在夜间反复间歇性缺氧状态下,可激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及其信号转导途径,而缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 可参与调节机体代谢过程,并介导胰岛素抵抗和糖尿病的发生。因此,OSAHS患者发生糖代谢异常可能与缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 的激活有关。除了对糖代谢的影响外,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 与糖尿病相关的慢性并发症的发展也有一定的关系。本文就缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 对 OSAHS 患者糖代谢及相关慢性并发症的影响研究进展作一综述。

**关键词:**阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;2型糖尿病;胰岛素抵抗;缺氧诱导因子-1 $\alpha$

中图分类号:R766

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.01.042

文章编号:1006-1959(2023)01-0189-04

## Effect of Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$ on Glucose Metabolism in Patients with OSAHS

LIU Teng-yan, DAI Li-fen, PENG Ya-ping, GE Kang-hui

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650033, Yunnan, China)

**Abstract:** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) has been identified as an independent risk factor for the onset and progression of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. However, the specific mechanism is still unclear. In recent years, studies have shown that the process of repeated intermittent hypoxia in OSAHS at night can activate hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and its signaling pathway. HIF-1 $\alpha$  is involved in regulating metabolic processes and mediating the development of IR and diabetes mellitus. Therefore, abnormal glucose metabolism in OSAHS patients may be related to the activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . In addition to its effects on glucose metabolism, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is also implicated in the development of diabetes-related chronic complications. This article reviews the research progress on the effects of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  on glucose metabolism and related chronic complications in patients with OSAHS.

**Key words:** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,以打鼾、夜间间歇性憋气、白天过度困倦为主要症状<sup>[1]</sup>。据报道<sup>[2]</sup>,13%~33%的男性和5%~19%的女性患有这种睡眠障碍性疾病,可对心血管、代谢和神经认知等方面产生不良影响,尤其是葡萄糖代谢异常,对患者的生存质量和寿命造成了极大的威胁。近年来已有研究表明,缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )及其信号通路在 OSAHS 患者夜间反复间歇性缺氧的过程中将会被激活,并且在 OSAHS 患者发生葡萄糖代谢功能障碍及糖尿病相关并发症中起到一定促进作用。本文就 HIF-1 $\alpha$  导致 OSAHS 患者糖代谢紊乱的可能途径及对糖尿病慢性并发症的影响作一综述。

### 1 OSAHS 与糖代谢紊乱的关系

OSAHS 与葡萄糖代谢功能障碍有明显的相关性,尤其是导致2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,

T2DM)、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、葡萄糖耐受不良和代谢综合征的葡萄糖代谢紊乱。且经研究证实<sup>[3]</sup>,二者之间的相关性不受年龄、性别、家族史和肥胖的影响,OSAHS被认为是T2DM及IR的独立危险因素。据不完全统计<sup>[4]</sup>,OSAHS中糖尿病的患病率可达40%,而糖尿病患者中OSAHS的患病率高达23%。合并OSAHS的T2DM患者其血糖水平难以控制<sup>[5]</sup>,且微血管并发症(如视网膜病变、肾病和神经病变)也更易发生<sup>[6]</sup>。可见,T2DM和OSAHS之间存在双向关系,且二者之间相互影响,产生不利结局。OSAHS引起糖代谢异常的机制主要与睡眠呼吸暂停引起的反复间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)和再复氧过程有关<sup>[7]</sup>。IH产生氧化应激和全身炎症反应,可减弱葡萄糖诱导的胰腺 $\beta$ 细胞的胰岛素分泌,并增加肝脏、脂肪组织和骨骼肌的IR<sup>[8]</sup>。胰腺 $\beta$ 细胞功能障碍和IR是T2DM发生的重要病理机制。此外,OSAHS发生T2DM还涉及几个协同机制,包括交感神经系统的激活、氧化应激的增加、下丘脑-垂体-肾上腺轴的失调和全身低度炎症<sup>[9]</sup>。在此基础上还发现,HIF-1 $\alpha$ 及其信号通路在IH环境下将会被激活,这些作用可能是OSAHS患者中糖代谢紊乱发生的原因。

### 2 HIF-1 $\alpha$ 在 OSAHS 患者中的作用

HIF-1 $\alpha$ 首次于1992年被Semenza GL等<sup>[10]</sup>在缺

作者简介:刘腾雁(1995.12-),女,云南保山人,硕士研究生,主要从事骨质疏松与肥胖的研究

通讯作者:戴丽芬(1972.10-),女,云南昆明人,博士,主任医师,主要从事骨质疏松、肥胖及糖尿病的研究

氧的肝癌细胞株 Hep3B 的提取物中发现, HIF-1 $\alpha$  是 HIF-1 的活性亚基, 是应答缺氧应激的关键因子。HIF-1 $\alpha$  的半衰期不足 5 min, 其通过羟基化、乙酰化、磷酸化等的调节和信号转导途径来提高蛋白质的稳定性并增强其活性。在正常氧饱和度下, HIF-1 $\alpha$  由泛素蛋白酶体途径迅速降解, 但在缺氧条件下, 泛素化和羟基化水平下降, HIF-1 $\alpha$  的降解被抑制, 并与缺氧反应原件结合, 参与多条信号转导通路, 引起细胞对缺氧的反应, 包括调节血管的生成、葡萄糖代谢、细胞的凋亡和自噬及调控免疫细胞存活和促炎因子表达的功能<sup>[1]</sup>。在 OSAHS 患者中, 夜间反复低氧、复氧, 可能会导致机体细胞和组织的新陈代谢紊乱, 甚至造成细胞死亡。在 IH 条件下, 人体会产生一系列复杂的缺氧应答机制, 而 HIF-1 $\alpha$  及其信号通路将会被激活。多项研究证实<sup>[12,13]</sup>, OSAHS 患者的血清 HIF-1 $\alpha$  显著高于无 OSAHS 者, 而 OSAHS 患者在经持续气道正压通气治疗 2 个月后, 其 HIF-1 $\alpha$  蛋白水平较基线时明显降低。总之, OSAHS 的发病过程与 HIF-1 $\alpha$  的激活密切相关。

### 3 HIF-1 $\alpha$ 在 OSAHS 患者发生葡萄糖代谢障碍中的作用

在 IH 环境中, HIF-1 $\alpha$  激活不仅影响 OSAHS 患者的葡萄糖代谢, 还可导致其胰腺  $\beta$  细胞功能障碍及脂肪组织的 IR, 恶化胰岛素敏感性并介导糖尿病的发展<sup>[14]</sup>。

3.1 HIF-1 $\alpha$  对 OSAHS 患者葡萄糖代谢的影响 HIF-1 $\alpha$  对 OSAHS 患者葡萄糖代谢的影响主要与葡萄糖摄取、糖酵解以及三羧酸循环的调节有关<sup>[15]</sup>。一方面, HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下通过促进葡萄糖转运蛋白 (GLUT)-1 和 GLUT-4 的转录来增加细胞对葡萄糖的摄取, 在细胞中以葡萄糖为原材料的糖酵解过程被增强。另一方面, HIF-1 $\alpha$  的激活使糖酵解酶如磷酸甘油酸激酶 1、己糖激酶 1、己糖激酶 2、乳酸脱氢酶 A 等的表达增加, 同样增强了糖酵解过程<sup>[16]</sup>。糖酵解的终产物丙酮酸, 在丙酮酸脱氢酶 (PDH) 复合物介导下脱羧成乙酰辅酶 A 并进入到三羧酸循环 (糖类的最终代谢通路)。PDH 活性可被丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1) 抑制, 而 HIF-1 $\alpha$  通过激活 PDK1 使丙酮酸脱羧受限<sup>[17]</sup>。由于乳酸脱氢酶 A 活性增加和丙酮酸脱羧抑制作用, 丙酮酸主要转化为乳酸而不是乙酰辅酶 A, 三羧酸循环通量被下调。而人类骨骼肌中三羧酸循环通量受损可使糖尿病中 IR 的发生风险显著增加<sup>[18]</sup>。此外, 血浆乳酸水平慢性升高也与 T2DM 风险密切相关<sup>[19]</sup>。乳酸是肝糖异

生的前体, 其水平升高对葡萄糖稳态的影响机制包括增加内源性葡萄糖的产生并升高基础血糖水平、干扰骨骼肌中的胰岛素作用<sup>[20]</sup>、抑制脂肪的分解并导致 IR<sup>[21]</sup>。

3.2 HIF-1 $\alpha$  导致 OSAHS 患者胰腺  $\beta$  细胞功能障碍一定低水平的 HIF-1 $\alpha$  是正常胰腺  $\beta$  细胞所必需的, 而 HIF-1 $\alpha$  产生过多则会导致胰腺  $\beta$  细胞的葡萄糖稳态和病理生理结构受到破坏。OSAHS 患者 HIF-1 激活可持续产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 并增加氧化应激, 继而导致胰腺  $\beta$  细胞功能障碍及胰岛素过度分泌<sup>[22,23]</sup>。然而, 过量的胰岛素分泌会带来不良的生理影响。首先, 基础胰岛素过度分泌可能会耗竭胰腺  $\beta$  细胞的分泌能力, 导致葡萄糖耐量受损。其次, 由于基础胰岛素释放增加, 空腹血浆胰岛素水平升高, 可导致 IR 的发生, 这是 T2DM 的一个典型特点。

3.3 HIF-1 $\alpha$  促进 OSAHS 患者胰岛素抵抗 HIF-1 $\alpha$  过度激活可损伤 OSAHS 患者胰岛素敏感性。Sacramento JF 等<sup>[24]</sup>研究证实, 小鼠在经过 35 d 的 IH 诱导后, 骨骼肌和脂肪组织中胰岛素受体的表达和磷酸化明显降低, 这导致了骨骼肌和脂肪组织中胰岛素结合减少、IR 和空腹高胰岛素血症。此外, HIF-1 $\alpha$  对胰岛素敏感性的破坏可能是通过下调胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的表达实现的。在 HIF-1 $\alpha$  基因敲除的小鼠附睾脂肪组织中发现了 GLP-1 水平的增加及葡萄糖耐量的改善<sup>[25]</sup>。HIF-1 $\alpha$  的稳定激活参与促进脂肪组织炎症, 进一步有助于 IR 和 T2DM 的发展<sup>[26]</sup>。脂肪组织 HIF-1 $\alpha$  活化使巨噬细胞向 M1、促炎亚型极化, 并以冠状结构的形式排列在坏死脂肪细胞周围。M1 巨噬细胞产生大量促炎细胞因子, 例如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、CC 趋化因子受体 2 和抵抗素, 并大量表达一氧化氮合酶<sup>[27]</sup>, 由此产生的脂肪组织炎症使游离脂肪酸释放增加, 从而导致胰岛素信号通路受损及 IR 和代谢功能障碍<sup>[28,29]</sup>。此外, 一氧化氮合酶表达的增加可刺激一氧化氮的产生<sup>[30]</sup>, 一氧化氮可通过抑制胰岛素信号分子 (如 Akt) 的磷酸化/活化来减弱胰岛素信号传导<sup>[31]</sup>。因此, 脂肪细胞缺氧和 HIF-1 $\alpha$  的激活可作为炎症和 IR 的早期触发因素。

### 4 HIF-1 $\alpha$ 对 T2DM 慢性并发症的影响

糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 当糖尿病患者血糖没有得到良好控制时, DFU 更易发生<sup>[32]</sup>。Catrina SB 等<sup>[33]</sup>研究发现, 慢性 DFU 与慢性静脉溃疡相比, 前者在

活检样本中检测到更低水平的 HIF-1 $\alpha$  表达。然而,低水平的 HIF-1 $\alpha$  并不利于溃疡的愈合。HIF-1 $\alpha$  是调节血管内皮生长因子(VEGF)表达的转录因子。高血糖状态可抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达,使血管形成受限,并导致创口不易愈合<sup>[34]</sup>。然而,上述反应可被去铁胺(deferoxamine, DFO)逆转。DFO 本质上是一种铁离子螯合剂-抗氧化剂,在临床中主要用来治疗铁过载疾病,如含铁血黄素沉着症等。但研究发现<sup>[35]</sup>,DFO 也可以通过触发 ERK 信号通路上调 HIF-1 $\alpha$  的表达。HIF-1 $\alpha$  的上调加速了创口的恢复过程,这表明 HIF-1 $\alpha$  可能成为治疗 DFU 的一个新靶点。

T2DM 的另一个常见慢性并发症是糖尿病视网膜病变。异常的视网膜血管生长和糖尿病性黄斑水肿是导致糖尿病患者视力丧失的两个关键问题<sup>[36]</sup>。慢性缺氧时,HIF-1 $\alpha$  水平升高与异常生长的视网膜血管显著相关。抑制 HIF-1 $\alpha$  会降低 VEGF 的表达,并可以防止不需要的血管生成。因此,对 HIF-1 $\alpha$  的研究,可能为治疗糖尿病视网膜病变提供新思路。

糖尿病肾病也是糖尿病常见的慢性并发症之一。肾小管缺氧及肾小管间质纤维化参与了糖尿病肾病的主要发病过程,且在患有 2 型糖尿病肾病的动物模型及患者的肾组织中,均检测到了近端肾小管细胞中 HIF-1 $\alpha$  的高表达<sup>[37]</sup>。HIF-1 $\alpha$  在缺氧诱导的肾小管间质纤维化中起重要作用,这种作用可被 HIF-1 抑制剂逆转。因此,HIF-1 代表了糖尿病肾病治疗干预的潜在靶点。临床研究表明<sup>[38]</sup>,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂可以通过对 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达进行靶向抑制,从而减轻肾小管的损害和肾小管间质纤维化,以此发挥保护糖尿病肾脏的作用。

大血管病变在糖尿病患者中也较为常见。大血管病变引起动脉粥样硬化主要侵犯冠状动脉等,高血糖可能通过激活巨噬细胞 HIF-1 $\alpha$  介导的白介素(interleukin, IL)-17/IL-10 信号通路加重冠状动脉粥样硬化,而 BAY87-2243(一种 HIF-1 $\alpha$  抑制剂)可逆转高血糖诱导的 IL-17 增加和 IL-10 表达减少<sup>[39]</sup>。因此,HIF-1 $\alpha$  可能是糖尿病大血管病变的新型药物治疗靶点。

## 5 总结

OSAHS 是一种十分常见的睡眠呼吸疾病,严重威胁患者的生存质量和生命安全,屹然成为目前全球正在面临的严重公共卫生问题。OSAHS 患者常伴随糖代谢异常,OSAHS 并发 T2DM 时,其血糖控制较差,糖尿病血管并发症发生的更早且更严重,而未

控制的糖尿病则会使 OSAHS 病情恶化,形成恶性循环。因此,明确 T2DM 在 OSAHS 中的发病机制,是目前值得重视的问题。在以往的研究中,OSAHS 夜间反复间歇性缺氧的过程可激活 HIF-1 $\alpha$  及其信号通路,HIF-1 $\alpha$  参与调节代谢过程并介导 IR 和糖尿病的发展。但目前大部分的研究都是建立在细胞和动物缺氧模型上,而且 HIF-1 $\alpha$  对 OSAHS 患者葡萄糖代谢、胰岛素敏感性及糖尿病相关并发症中的影响仍然存在争议,故尚需进一步的研究以证实 HIF-1 $\alpha$  对 OSAHS 患者糖代谢的影响。

## 参考文献:

- [1]Jordan AS,McSharry DG,Malhotra A.Adult obstructive sleep apnoea[J].Lancet,2014,383(9918):736-747.
- [2]Senaratna CV,Perret JL,Lodge CJ,et al.Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population:A systematic review[J].Sleep Medicine Reviews,2017,34:70-81.
- [3]Tasali E,Mokhlesi B,Van Cauter E.Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics [J].Chest,2008,133(2):496-506.
- [4]Heffner JE,Rozenfeld Y,Kai M,et al.Prevalence of diagnosed sleep apnea among patients with type 2 diabetes in primary care [J].Chest,2012,141(6):1414-1421.
- [5]Kent BD,Grote L,Ryan S,et al.Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing:the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study[J].Chest,2014,146(4):982-990.
- [6]Nannapaneni S,Ramar K,Surani S.Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus:A comprehensive literature review[J].World Journal of Diabetes,2013,4(6):238-244.
- [7]Ryan S.Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction[J].The Journal of Physiology,2017,595(8):2423-2430.
- [8]Uchiyama T,Ota H,Ohbayashi C,et al.Effects of Intermittent Hypoxia on Cytokine Expression Involved in Insulin Resistance [J].International Journal of Molecular Sciences,2021,22(23):12898.
- [9]Zhang J,Tian L,Guo L.Changes of aldosterone levels in patients with type 2 diabetes complicated by moderate to severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure [J].J Int Med Res,2019,47(10):4723-4733.
- [10]Semenza GL,Wang GL.A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J].Mol Cell Biol,1992,12(12):5447-5454.
- [11]Yu LM,Zhang WH,Han XX,et al.Hypoxia-Induced ROS Contribute to Myoblast Pyroptosis during Obstructive Sleep Apnea via the NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  Signaling Pathway[J].Oxid Med Cell Longev,2019,2019:4596368.
- [12]Lu D,Li N,Yao X,et al.Potential inflammatory markers in

- obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2017, 17(1): 47-53.
- [13] Gabryelska A, Stawski R, Sochal M, et al. Influence of one-night CPAP therapy on the changes of HIF-1 $\alpha$  protein in OSA patients: A pilot study [J]. Journal of Sleep Research, 2020, 29(4): e12995.
- [14] Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, et al. Relationship Between Intermittent Hypoxia and Type 2 Diabetes in Sleep Apnea Syndrome [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(19): 4756.
- [15] Gabryelska A, Karuga FF, Szmyd B, et al. HIF-1 $\alpha$  as a Mediator of Insulin Resistance, T2DM, and Its Complications: Potential Links With Obstructive Sleep Apnea [J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 1035.
- [16] Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, et al. HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(2): 238.
- [17] Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia [J]. Cell Metabolism, 2006, 3(3): 177-185.
- [18] Gaster M, Nehlin JO, Minet AD. Impaired TCA cycle flux in mitochondria in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects: marker or maker of the diabetic phenotype? [J]. Archives of Physiology and Biochemistry, 2012, 118(3): 156-189.
- [19] Guasch-ferré M, Santos JL, Martínez-González MA, et al. Glycolysis/gluconeogenesis- and tricarboxylic acid cycle-related metabolites, Mediterranean diet, and type 2 diabetes [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2020, 111(4): 835-844.
- [20] Choi CS, Kim YB, Lee FN, et al. Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling [J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2002, 283(2): E233-E240.
- [21] Ahmed K, Tunaru S, Tang C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81 [J]. Cell Metabolism, 2010, 11(4): 311-319.
- [22] Wang N, Shi X F, Khan SA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction by intermittent hypoxia [J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2020, 319(5): C922-C932.
- [23] Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, et al. Impairment of pancreatic  $\beta$ -cell function by chronic intermittent hypoxia [J]. Experimental Physiology, 2013, 98(9): 1376-1385.
- [24] Sacramento JF, Ribeiro MJ, Rodrigues T, et al. Insulin resistance is associated with tissue-specific regulation of HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  during mild chronic intermittent hypoxia [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2016, 228: 30-38.
- [25] Kihira Y, Miyake M, Hirata M, et al. Deletion of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in adipocytes enhances glucagon-like peptide-1 secretion and reduces adipose tissue inflammation [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93856.
- [26] Lee YS, Kim JW, Osborne O, et al. Increased adipocyte O<sub>2</sub> consumption triggers HIF-1 $\alpha$ , causing inflammation and insulin resistance in obesity [J]. Cell, 2014, 157(6): 1339-1352.
- [27] Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage [J]. Trends in Molecular Medicine, 2013, 19(8): 487-500.
- [28] Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and insulin resistance [J]. Molecular medicine (Cambridge, Mass), 2008, 14(11-12): 741-751.
- [29] Odegaard JI, Chawli AA. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis [J]. Science (New York, NY), 2013, 339(6116): 172-177.
- [30] Takeda N, O'dea EL, Doedens A, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF-1 $\alpha$  isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis [J]. Genes & Development, 2010, 24(5): 491-501.
- [31] Yasukawa T, Tokunaga E, Ota H, et al. S-nitrosylation-dependent inactivation of Akt/protein kinase B in insulin resistance [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(9): 7511-7518.
- [32] Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer [J]. World Journal of Diabetes, 2015, 6(1): 37-53.
- [33] Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers [J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2016, 32 Suppl 1: 179-185.
- [34] Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, et al. HIF-1 $\alpha$  dysfunction in diabetes [J]. Cell Cycle (Georgetown, Tex), 2010, 9(1): 75-79.
- [35] Guo C, Hao LJ, Yang ZH, et al. Deferoxamine-mediated up-regulation of HIF-1 $\alpha$  prevents dopaminergic neuronal death via the activation of MAPK family proteins in MPTP-treated mice [J]. Experimental Neurology, 2016, 280: 13-23.
- [36] Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1816.
- [37] Rosenberger C, Khamaisi M, Abassi Z, et al. Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney [J]. Kidney International, 2008, 73(1): 34-42.
- [38] Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 14754.
- [39] Li Q, Liu Y, Xia X, et al. Activation of macrophage TBK1-HIF-1 $\alpha$ -mediated IL-17/IL-10 signaling by hyperglycemia aggravates the complexity of coronary atherosclerosis: An in vivo and in vitro study [J]. FASEB J, 2021, 35(5): e21609.

收稿日期: 22-02-20; 修回日期: 22-03-10

编辑/杜帆