

缺氧诱导因子1 α 在颅脑疾病中的研究进展

杨明飞 包强吉

810007 西宁,青海省人民医院神经外科(杨明飞); 810016 西宁,青海大学研究生院(包强吉)

通信作者:杨明飞, Email: iloveyoucmu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.010

【摘要】 缺血性脑卒中、颅脑外伤、癫痫、颅脑肿瘤、亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默病等疾病是临床多发且严重的颅脑疾病,其发病机制存在相似性。颅脑疾病给患者带来生理和心理方面的打击,严重时危及患者的生命。缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)在炎症和缺氧之间的交互作用中起重要作用。此外, HIF-1 α 是机体适应低氧的主要调节因子,在低氧环境中高表达。本文就HIF-1 α 的组成、调节、生物学效应以及HIF-1 α 在颅脑疾病中的作用进行综述。

【关键词】 颅脑疾病; 缺氧诱导因子; 生物标志物; 治疗; 综述

基金项目: 青海省卫生健康系统重点课题(2021-wjzd-01)

Research progress on the application of hypoxia-inducible factor-1 α serum concentration in brain diseases Yang Mingfei, Bao Qiangji

Department of Neurosurgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China (Yang MF); Graduate School, Qinghai University, Xining 810016, China (Bao QJ)

Corresponding author: Yang Mingfei, Email: iloveyoucmu@163.com

【Abstract】 Ischemic stroke, craniocerebral trauma, epilepsy, brain tumor, Huntington disease, Alzheimer disease and other diseases are common and serious brain diseases in clinical practice. The pathogenesis of the above diseases involves part of the same process. Diseases can cause physiological and psychological impacts on patients, and in severe cases, can endanger their lives. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) plays an important role in the interaction between inflammation and hypoxia. In addition, HIF-1 α is a major regulator of the body's adaptation to hypoxia and is highly expressed in hypoxic environment. This review summarized the composition, regulation, and biological effects of HIF-1 α , as well as the role of HIF-1 α in brain diseases.

【Key words】 Brain diseases; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Bio-markers; Treatment; Review

Fund program: The Key Topic of Health and Health Commission of Qinghai Province (2021-wjzd-01)

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)靶向基因表达增强与缺血性心血管疾病、脑卒中、慢性肺病和癌症等多种疾病相关^[1-2]。缺氧是大多数实体瘤的共同特征,其通过诱导肿瘤血管生成、癌细胞存活、癌细胞转移和耐药促使肿瘤进展和侵袭,而HIF激活增强与各种癌症患者生存率降低密切相关^[3-4]。HIF通路是一种参与调节正常血流、血管舒张、神经元和神经胶质活性的通路,是脑卒中后病理改变的关键因素。HIF通路的激活是脑血流突然中断的早期后果之一,进而导致神经毒性。凋亡或坏死神经元损伤可激活反应性星形胶质细胞,吸引小胶质细胞或淋巴细胞迁移到炎症部位。这些炎性细胞早期产生大量的炎性蛋白,包括病理诱导形

式的诱导型一氧化氮合酶,发生亚硝化应激,进一步加重脑组织损伤,在缺血后期引起恶性循环。活性星形胶质细胞中激活的s-亚硝基化、HIF-1 α 和HIF-1 α 依赖基因在这一过程中发挥了重要作用。因此,抑制HIF通路可能有助于治疗各种HIF相关疾病^[5]。本文综述了HIF-1 α 依赖通路在颅脑疾病早期和晚期进展中的作用,为颅脑疾病病情评估指标提供参考。

一、HIF概述

1. HIF的组成:细胞对缺氧的反应主要由一系列转录因子控制,这些转录因子被称为HIF。HIF是PER-ARNT-SIM家族的基本螺旋-环-螺旋DNA结合蛋白,这些转录因子作为异二聚体,由氧调节

的 α 亚基和稳定表达的 β 亚基组成^[6], α 亚基包含 1α 、 2α 、 3α , β 亚基只包含 1β 。HIF-1和HIF-2作为转录调控因子,具有独特和重叠的靶基因,HIF-1控制急性缺氧适应,而分布于人内皮细胞中的HIF-2和HIF-3在慢性缺氧时开始表达,当HIF-1水平下降时,HIF-2和HIF-3水平上升^[7]。

2. HIF的调节作用:感受缺氧应激的细胞通过激活HIF的 α 亚基,诱导一组参与血管生成、红细胞生成、糖酵解和其他过程的基因表达。HIF是缺氧响应转录的主要调控因子,是缺氧反应性转录调控中的中心信条。缺氧信号阻断了蛋白酶体介导的HIF- α 蛋白降解,逐渐增多的HIF- α 蛋白结合靶基因启动子和(或)增强子中的特定DNA序列,与 β 亚基(ARNT)结合,诱导靶基因的转录^[8]。

3. HIF的生物效应:缺血缺氧常见于围生期窒息,会导致严重的心脏损伤、脑损伤、神经功能障碍甚至死亡。磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)信号通路广泛参与细胞功能的调节,通过生存相关蛋白的激活和凋亡相关蛋白的失活参与对缺氧缺血的抗性反应。PI3K/PKB信号通路还能调节HIF- 1α 的表达,HIF- 1α 可进一步调节下游糖代谢和血管生成相关蛋白的表达,如血管内皮生长因子、促红细胞生成素等,促进缺血适应。HIF-1对缺血转归的影响可能取决于缺氧缺血持续时间、动物年龄和物种^[9]。

二、HIF- 1α 血清浓度与颅脑疾病的关系

1. HIF- 1α 血清浓度与缺血性脑卒中的关系:Wiener等^[10]的研究表明,在缺氧60 min的啮齿类动物模型中,HIF- 1α 和HIF- 1β 均有增加。HIF- 1α 及其下游基因mRNA水平于缺氧7.5 h时在梗死周围区域上调;在大鼠局灶性脑缺血发生后24 h达到峰值,72 h下降。在另一种缺血再灌注大鼠模型中,HIF- 1α 蛋白在再灌注后4 h被诱导,8 h达峰值,24 h后下降^[11]。HIF- 1α 在缺血性脑卒中中的作用是双向的。HIF- 1α 介导多种基因的表达,这些基因参与神经发生、血管生成、细胞增殖、红细胞生成和细胞代谢,其还参与细胞死亡、适应性反应和细胞再生,增强对缺血应激的适应能力,从而发挥神经保护作用。然而,Ashina等^[12]报道了HIF- 1α 在脑缺血损伤中的危害,包括缺血性卒中后严重的炎症反应、凋亡增强和血-脑脊液屏障完整性丧失,表明HIF- 1α 可能是神经炎症的中介因子或是决定血-脑脊液屏障通透性的因素。但HIF- 1α 在细胞自噬中的作用可能存在争议。综上所述,HIF- 1α 在脑缺

血后升高,且其表达水平与缺血时间有关,这可能部分解释了在脑卒中病理过程中HIF- 1α 发挥的看似矛盾的作用。

脑卒中诱导的HIF- 1α 表达水平与缺血持续时间有关。在缺血性脑卒中期间,血-脑脊液屏障可因周围大量自由基、钙超载、离子失衡和自噬而发生功能和结构方面的损伤,导致脑水肿或出血性转化。HIF- 1α 在神经血管单元中广泛表达,并具有神经保护、血-脑脊液屏障通透性调节、血管生成和炎症调节等功能^[13]。目前,研究发现HIF- 1α 在低氧条件下介导了多个基因的转录表达^[14]。这些HIF- 1α 靶基因参与了多个过程,包括细胞代谢、增殖、生存、死亡、细胞骨架结构形成、细胞黏附和运动^[15]。在缺血性脑卒中的背景下,由于HIF- 1α 在不同类型的细胞中具有不同的生理功能,其表型变得更加复杂。以上结果说明HIF- 1α 既能作为评估脑缺血发生时严重程度的指标,还能作为评价神经功能保护药物疗效的指标。在急性缺血性脑卒中的治疗中,重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓和机械血栓切除术是有效的。然而,这些治疗方法仍然受到严格的时间框架的限制。HIF- 1α 作为氧水平的细胞感受器,目前被认为是缺血性脑卒中潜在的治疗靶点,有望成为脑卒中判断预后的指标。

2. HIF- 1α 血清浓度与颅脑外伤的关系:相关证据表明,HIF-1能在各种创伤后促进血管生成^[16],因此HIF-1与颅脑外伤的预后可能有着密切的关系。发生创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后,蛋白质转化生长因子- β 在中枢神经系统内恢复正常水平,蛋白质转化生长因子- $\beta 1$ 保护神经元免受缺氧引起的细胞死亡。在Huang等^[17]、Cheng等^[18]的研究发现了TBI后缺氧条件下蛋白质转化生长因子- $\beta 1$ 和HIF- 1α 的表达及关系。在TBI诱导后的7 d内进行了12 h的检查,第3天后,蛋白质转化生长因子- $\beta 1$ 和HIF- 1α 的表达增加,作为缺氧标志的吡嗪啉在大脑受损最严重的区域含量最高^[18]。HIF-1诱导血管内皮生长因子的表达,使损伤部位附近的新血管发育,允许血液和氧气的运输,这一机制有助于恢复常氧状态^[17]。脑外伤会导致其他与大脑氧相关的损伤,包括脑卒中。脑卒中刺激氧化应激,增强活性氧的产生。HIF-1通过激活和释放神经红蛋白、血红蛋白和肌红蛋白检测氧含量,保护大脑免受缺氧和活性氧的伤害。Thelin等^[19]还发现,TBI导致血清中HIF-1的表达增加,TBI的严重程度与HIF-1的表达情况呈正相关,这一观察结果可用于检测TBI的进展情况,且具有较高的灵

敏度。有研究表明HIF-1 α 在大鼠TBI后通过调控BINP3、p53等影响了神经细胞凋亡而影响预后^[20]。HIF-1 α siRNA已被证明通过抑制HIF-1 α 及其下游血管内皮生长因子以及Caspase-3和p53等其他凋亡相关蛋白从而减少神经细胞损伤^[21]，显著影响TBI后的病变体积、血管生成和神经发生^[22]，证实了以上这些物质表达水平在脑水肿的形成/消退中起着重要作用^[23]。HIF-1显示出改善创伤和危重情况方面的潜力，但在充分利用其潜力之前还需要更多的研究加以论证。

3. HIF-1 α 血清浓度与癫痫的关系：在癫痫发作时，大脑被迫处于相对缺氧的环境，导致有氧代谢下降。研究表明，三羧酸循环中主要酶活性随着癫痫发作而降低、线粒体氧化应激，导致电子传递链功能障碍和三磷酸腺苷(ATP)生成减少，成为大脑能量供应的障碍^[24]。此外，早期的研究表明，在癫痫发作期间，中枢神经系统的能量消耗增加，而有氧代谢障碍减少了中枢神经系统的能量供应^[25]。HIF-1 α 在细胞对低氧条件的反应中起关键作用。HIF-1 α 调节多种生理过程，包括代谢、血管生成和细胞增殖，其在细胞对低氧条件的反应中起关键作用^[26-27]。有研究观察到癫痫患者发作时海马区HIF-1 α 水平升高，表明在癫痫发作时HIF-1 α 对海马结构的改变起重要的作用^[28]。另一项研究表明，HIF-1 α 促使癫痫期间海马神经元的凋亡和坏死因子 α 的表达以及其他细胞的凋亡^[29]。Jiang等^[30]发现，癫痫患者脑组织中HIF-1 α 的mRNA和蛋白质水平高于对照组。在慢性和急性癫痫模型中，已证实癫痫发作时8-羟基-2脱氧鸟苷水平升高^[31]。在HIF-1 α 激活时，SUR1-TRPM4通道上调。该通道也被证明在急性癫痫状态中被上调，并可能通过增加钠传导率而诱发癫痫^[32]。HIF-1 α 上调诱导的糖酵解在癫痫发生中起着关键作用。因此，这些过程的代谢中断可阻碍相关的癫痫发生；并且SUR1-TRPM4通道随着HIF-1 α 的激活而上调，该离子通道在急性癫痫持续状态时也被上调，并可能通过增加钠电导率来诱发癫痫。综上，血清中HIF-1 α 水平升高有助于了解患者癫痫病情的变化，从而提前进行安全干预。

4. HIF-1 α 血清浓度与颅脑肿瘤的关系：胶质母细胞瘤(glioblastoma, GB)是一种最具侵袭性的原发性脑肿瘤^[33]。目前，GB患者的标准治疗包括手术后放疗，患者的中位生存期约为15个月。尽管分子特征和GB微环境已经得到了深入的分析，但尚未发现可提高总体生存率的系统性治疗方法。

GB虽然被视为一种单一疾病，但其具有异质分子结构，赋予不同的生物学行为。分子因素如O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶甲基化状态或异柠檬酸脱氢酶突变为与烷基化剂和较高的组织学分级相关的预后生物标志物。实际上，IDH突变与不同的预后相关，这些肿瘤被重新命名为WHO 4级IDH突变型星形细胞瘤。目前，GB的明确诊断需要通过病理检查确认血管增生或坏死，这两种特征都是肿瘤缺氧存在的征象。Mayerd等^[34]、Zimna和Kurpisz^[35]强调HIF-1是缺氧激活的主要因子，是GB患者肿瘤进展的重要驱动因素。HIF-1 α 是一种受氧存在或缺乏调节的转录因子。HIF-1的表达与高级别胶质瘤和侵袭性肿瘤行为有关。HIF-1通过激活血管生成、免疫抑制和代谢重编程促进肿瘤进展，促进细胞侵袭和存活。此外，HIF-1水平的增加可能会诱导糖酵解酶的表达，从而产生更高水平的乳酸，这种无氧糖酵解的生化转变是恶性胶质瘤细胞的主要标志。产生的乳酸导致细胞外环境酸化。低氧激活HIF-1 α 的表达，从而导致从氧化磷酸化转变为无氧糖酵解、血管生成、细胞迁移潜能增加以及防止低氧诱导的细胞凋亡的基因改变^[36-38]。致癌信号通路的激活，如PI3K/PKB、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶、信号转导和转录激活因子3信号通路也在转录水平促进HIF-1 α 的表达，有氧糖酵解还可以通过抑制线粒体呼吸防止细胞凋亡，这一机制涉及细胞色素C的释放和Caspase级联反应的激活^[39]。因此，HIF-1 α 在控制GB细胞的有氧糖酵解以满足其高能量消耗的同时，在防止其缺氧诱导的损伤中也起着主要的调节作用^[40]。GB细胞对糖酵解作为能量来源的代谢偏好也是一个潜在的治疗靶点。

越来越多的证据支持HIF-1 α 在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)进展/代谢中具有促进作用。靶向HIF-1 α 是治疗GBM的有效策略，尤其是HIF-1 α 是负责转录激活多种基因的关键转录因子，其中许多基因增强了GBM细胞的生存和代谢。许多药物目前正处于临床试验阶段，但其对胶质瘤仅显示出低至中度活性^[41-42]。阻断HIF-1功能有望干扰肿瘤细胞的多种属性，最终导致肿瘤消退。

目前识别可能有效且具有特异性抑制HIF-1 α 的小分子的研究较多，但未确定有明确作用机制的HIF-1通路新抑制剂，也尚未确定哪些药物可能具有最佳的抗肿瘤疗效和安全性。

5. HIF-1 α 血清浓度与其他颅脑疾病的关系: 在近10年中, HIF-1 α 浓度的改变不仅被用于评估癌症病情进展, 还被用于评估其他各种颅脑疾病的严重程度, 包括动静脉畸形^[43]、新生儿脑缺氧损伤^[44]、亨廷顿舞蹈症、AD^[45]、神经痛^[46]、细菌性脑膜炎^[47]。此外, 基于HIF信号通路进行氧调节控制, HIF-1 α 抑制剂被用于治疗癌症、低氧性肺动脉高压、昼夜节律紊乱、钙化性主动脉瓣膜病、脑血管意外和异位骨化等各种疾病。与单独治疗相比, 实体肿瘤有效的免疫治疗抵消了肿瘤微环境缺氧引起的免疫抑制。考虑到缺氧对动静脉畸形、新生儿脑缺氧损伤、亨廷顿舞蹈症、AD、神经痛以及细菌性脑膜炎的影响, 对治疗的发展具有重要意义。需要进一步的研究来验证HIF-1 α 信号通路在调节缺氧方面的作用, 以便更好地治疗上述疾病。

三、总结和展望

缺氧在颅脑疾病的进展中起重要作用, 以上几种疾病进展过程中出现的慢性缺氧状态具有一定的相似性。HIF-1 α 作为缺氧反应的关键因素, 在多种颅脑疾病中的表达水平上调。越来越多的证据表明HIF-1 α 有成为各种疾病生物标志物的潜力, HIF-1 α 有望成为颅脑疾病诊断及治疗的重要靶点。目前, 多种研究不同程度地评估了HIF-1 α 作为治疗靶点及HIF-1 α 抑制剂的有效性, 但临床中尚无延缓或逆转颅脑疾病进展的HIF-1 α 抑制剂。在未来的研究中需要更多的动物实验及临床试验对HIF-1 α 靶点调控进行深层次的研究, 从而改善临床患者的生活质量。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题和构思、文献收集与整理、文章撰写及修订为包强吉、杨明飞, 杨明飞审校

参 考 文 献

- [1] Giaccia A, Siim BG, Johnson RS. HIF-1 as a target for drug development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(10): 803-811. DOI: 10.1038/nrd1199.
- [2] Fallah J, Rini BI. HIF inhibitors: status of current clinical development[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1): 6. DOI: 10.1007/s11912-019-0752-z.
- [3] Chiu HY, Lee HT, Lee KH, et al. Mechanisms of ischaemic neural progenitor proliferation: a regulatory role of the HIF-1 α -CBX7 pathway[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(4): 391-405. DOI: 10.1111/na.12585.
- [4] Zhao J, Du F, Shen G, et al. The role of hypoxia-inducible factor-2 in digestive system cancers[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1600. DOI: 10.1038/cddis.2014.565.
- [5] Bailey CM, Liu Y, Peng G, et al. Liposomal formulation of HIF-1 α inhibitor echinomycin eliminates established metastases of triple-negative breast cancer[J]. *Nanomedicine*, 2020, 29: 102278. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102278.
- [6] Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, 49(1): 1-15. DOI: 10.3109/10409238.2013.838205.
- [7] Serocki M, Bartoszevska S, Janaszak-Jasiecka A, et al. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2): 183-202. DOI: 10.1007/s10456-018-9600-2.
- [8] Suzuki N, Gradin K, Poellinger L, et al. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 356(2): 182-186. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.013.
- [9] Zhang Z, Yao L, Yang J, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547-3554. DOI: 10.3892/mmr.2018.9375.
- [10] Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 225(2): 485-488. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1199.
- [11] Song S, Park JT, Na JY, et al. Early expressions of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor increase the neuronal plasticity of activated endogenous neural stem cells after focal cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(9): 912-918. DOI: 10.4103/1673-5374.133136.
- [12] Ashina K, Tsubosaka Y, Kobayashi K, et al. VEGF-induced blood flow increase causes vascular hyper-permeability in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(2): 590-595. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.014.
- [13] Hu L, Chen W, Tian F, et al. Neuroprotective role of fucoxanthin against cerebral ischemic/reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1484-1489. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.088.
- [14] Chen S, Chen X, Li W, et al. Conversion of epithelial-to-mesenchymal transition to mesenchymal-to-epithelial transition is mediated by oxygen concentration in pancreatic cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 107. DOI: 10.3892/ol.2022.13227.
- [15] Declercq W, Vanden Berghe T, Vandennebeel P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival[J]. *Cell*, 2009, 138(2): 229-232. DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.006.
- [16] Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 549412. DOI: 10.1155/2015/549412.
- [17] Huang LE, Gu J, Schau M, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(14): 7987-7992. DOI: 10.1073/pnas.95.14.7987.
- [18] Cheng YL, Park JS, Manzanero S, et al. Evidence that collaboration between HIF-1 α and Notch-q promotes neuronal cell death in ischemic stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 286-295. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.10.009.
- [19] Thelin EP, Just D, Frostell A, et al. Protein profiling in serum after traumatic brain injury in rats reveals potential injury markers[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 340: 71-80. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.058.
- [20] Li A, Sun X, Ni Y, et al. HIF-1 α involves in neuronal apoptosis

- after traumatic brain injury in adult rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 1052-1062. DOI: 10.1007/s12031-013-0084-7.
- [21] Chen C, Hu Q, Yan J, et al. Early inhibition of HIF-1 α with small interfering RNA reduces ischemic-reperfused brain injury in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(3): 509-517. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.12.010.
- [22] Thau-Zuchman O, Shohami E, Alexandrovich AG, et al. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 30(5): 1008-1016. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.271.
- [23] Suzuki R, Okuda M, Asai J, et al. Astrocytes co-express aquaporin-1, -4, and vascular endothelial growth factor in brain edema tissue associated with brain contusion[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 398-401. DOI: 10.1007/3-211-30714-1_82.
- [24] Folbergrová J, Ješina P, Drahotka Z, et al. Mitochondrial complex I inhibition in cerebral cortex of immature rats following homocysteic acid-induced seizures[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 597-609. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.12.010.
- [25] Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism[J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1235-1243. DOI: 10.1002/glia.23247.
- [26] Allen SP, Seehra RS, Heath PR, et al. Transcriptomic analysis of human astrocytes in vitro reveals hypoxia-induced mitochondrial dysfunction, modulation of metabolism, and dysregulation of the immune response[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8028. DOI: 10.3390/ijms21218028.
- [27] Ménégaut L, Thomas C, Jalil A, et al. Interplay between liver X receptor and hypoxia inducible factor 1 α potentiates interleukin-1 β production in human macrophages[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(7): 107665. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107665.
- [28] Feast A, Martinian L, Liu J, et al. Investigation of hypoxia-inducible factor-1 α in hippocampal sclerosis: a postmortem study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1349-1359. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03591.x.
- [29] Long Q, Fan C, Kai W, et al. Hypoxia inducible factor-1 α expression is associated with hippocampal apoptosis during epileptogenesis[J]. *Brain Res*, 2014, 1590: 20-30. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.09.028.
- [30] Jiang G, Zhou R, He X, et al. Expression levels of microRNA-199 and hypoxia-inducible factor-1 alpha in brain tissue of patients with intractable epilepsy[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(4): 326-334. DOI: 10.3109/00207454.2014.994209.
- [31] Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(12): 1951-1962. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.08.021.
- [32] Gerzanich V, Kwon MS, Woo SK, et al. SUR1-TRPM4 channel activation and phasic secretion of MMP-9 induced by tPA in brain endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195526. DOI: 10.1371/journal.pone.0195526.
- [33] Domènech M, Hernández A, Plaja A, et al. Hypoxia: the cornerstone of glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12608. DOI: 10.3390/ijms222212608.
- [34] Mayer A, Schneider F, Vaupel P, et al. Differential expression of HIF-1 in glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1260-1270. DOI: 10.3892/ijo.2012.1555.
- [35] Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 549412. DOI: 10.1155/2015/549412.
- [36] Mashiko R, Takano S, Ishikawa E, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α expression is a prognostic biomarker in patients with astrocytic tumors associated with necrosis on MR image[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(1): 43-50. DOI: 10.1007/s11060-010-0292-8.
- [37] Birner P, Piribauer M, Fischer I, et al. Vascular patterns in glioblastoma influence clinical outcome and associate with variable expression of angiogenic proteins: evidence for distinct angiogenic subtypes[J]. *Brain Pathol*, 2003, 13(2): 133-143. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2003.tb00013.x.
- [38] Flynn JR, Wang L, Gillespie DL, et al. Hypoxia-regulated protein expression, patient characteristics, and preoperative imaging as predictors of survival in adults with glioblastoma multiforme[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 1032-1042. DOI: 10.1002/cncr.23678.
- [39] Lin H, Patel S, Affleck VS, et al. Fatty acid oxidation is required for the respiration and proliferation of malignant glioma cells[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(1): 43-54. DOI: 10.1093/neuonc/now128.
- [40] Han D, Wei W, Chen X, et al. NF- κ B/RelA-PKM2 mediates inhibition of glycolysis by fenofibrate in glioblastoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 26119-26128. DOI: 10.18632/oncotarget.4444.
- [41] Zhou GS, Song LJ, Yang B. Isoliquiritigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of U87 human glioma cells in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 531-536. DOI: 10.3892/mmr.2012.1218.
- [42] Zhou YX, Huang YL. Antiangiogenic effect of celastrol on the growth of human glioma: an in vitro and in vivo study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(14): 1666-1673.
- [43] Marín-Ramos NI, Thein TZ, Ghaghada KB, et al. miR-18a inhibits BMP4 and HIF-1 α normalizing brain arteriovenous malformations[J]. *Circ Res*, 2020, 127(9): e210-e231. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316317.
- [44] Hamdy N, Eide S, Sun HS, et al. Animal models for neonatal brain injury induced by hypoxic ischemic conditions in rodents[J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113457. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113457.
- [45] Niatsetsckaya Z, Basso M, Speer RE, et al. HIF prolyl hydroxylase inhibitors prevent neuronal death induced by mitochondrial toxins: therapeutic implications for Huntington's disease and Alzheimer's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(4): 435-443. DOI: 10.1089/ars.2009.2800.
- [46] Hsieh YL, Chou LW, Chang PL, et al. Low-level laser therapy alleviates neuropathic pain and promotes function recovery in rats with chronic constriction injury: possible involvements in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) [J]. *J Comp Neurol*, 2012, 520(13): 2903-2916. DOI: 10.1002/cne.23072.
- [47] Dong Y, Wang J, Du KX, et al. MicroRNA-135a participates in the development of astrocytes derived from bacterial meningitis by downregulating HIF-1 α [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(5): C711-C721. DOI: 10.1152/ajpcell.00440.2018.

(收稿日期: 2022-11-20)

(本文编辑: 郑圣洁)