

低氧诱导因子-1 α 在糖尿病及其合并低氧性疾病中的评估作用

张岭, 吴峰, 于岩, 吴园, 宋元元, 郑桂玲

中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院, 天津 300142

[摘要] **目的** 从低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 角度探讨其在糖尿病及其合并低氧性疾病中的评估指标作用。**方法** 采集 2022 年 12 月至 2023 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院收治或体检的 95 例研究对象信息并获取相应血清样本以检测 HIF-1 α 。根据病史分为健康对照组 13 例、糖尿病组 50 例(其中合并呼吸道感染 29 例)和呼吸道感染组 32 例进行分析。**结果** HIF-1 α 水平与空腹血糖呈正相关, 与糖化血红蛋白呈弱负相关, 与病程呈明显负相关; 有并发症的糖尿病患者比无并发症的糖尿病患者活化程度低; 病毒感染引起低氧血症后 HIF-1 α 激活明显, 高血糖抑制糖尿病患者 HIF-1 α 激活。**结论** 血清 HIF-1 α 水平可作为评估糖尿病及其合并低氧性疾病的有效指标, 并可能成为潜在的治疗靶点。

[关键词] 糖尿病; 缺氧诱导因子 1; 低氧; 病毒性疾病

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.06.025

The role of hypoxic inducible factors -1 α in the evaluation of diabetes mellitus and its associated hypoxic diseases

Zhang Ling, Wu Feng, Yu Yan, Wu Yuan, Song Yuanyuan, Zheng Guiling

NO. 983 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Tianjin 300142, China

Corresponding author: Zheng Guiling, Email: txfzm@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the role of hypoxic inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the evaluation of diabetes mellitus and its associated hypoxic diseases. **Methods** HIF-1 α was detected in 95 patients and corresponding serum samples from NO. 983 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force from December 2022 to February 2023. According to the medical history, the patients were divided into the healthy control group (13 cases), the diabetes group (50 cases with respiratory virus infection 29 cases) and the respiratory virus infection group (32 cases) for analysis. **Results** The level of serum HIF-1 α was positively correlated with fasting blood glucose, weakly negatively correlated with HbA1c, and negatively correlated with the course of disease. Diabetic patients with complications had less activation than diabetic patients without complications. HIF-1 α activation was evident after viral infection induced hypoxemia, and hyperglycemia inhibited HIF-1 α activation in diabetic patients. **Conclusions** Serum HIF-1 α level can be used as an effective indicator to evaluate diabetes mellitus and its associated hypoxic diseases, and may be a potential therapeutic target.

[Keywords] Diabetes mellitus; Hypoxia-inducible factor 1; Hypoxia; Virus diseases

低氧诱导因子(HIF)是氧稳态的主要调节因子,是机体对低氧适应性反应的关键^[1-3]。作为转录因子,HIF-1 调节包括铁代谢、血管生成、能量代谢、线粒体代谢、炎症、纤维素生成等众多靶基因^[4-5]。常氧状态下,HIF-1 α 通过脯氨酸残基的羟基化被蛋白酶体降解。当氧传递受损时,HIF-1 α 逃脱羟基化,并与异二聚体 HIF-1 β 形成 HIF-1,向细胞核易位,招募转录辅调控因子^[6],迁移到细胞核并诱导 HIF 靶基因的转录。HIF-1 α 也可能是常氧状态下

细胞信号传导的组成部分,是正常 β 细胞功能和储备所必需的,功能异常可能促进 2 型糖尿病及其并发症的发生发展。因此,本研究通过对不同人群血清进行 HIF-1 α 检测和分析,探讨 HIF-1 α 在糖尿病及其合并低氧性疾病中发生发展的评估指标作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 12 月至 2023 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院收治或体检的 95 例研究对象,其中 13 例体检健康者;50

作者简介:张岭,主治医师,Email:469529368@qq.com

通信作者:郑桂玲,副主任医师,Email:txfzm@163.com

例糖尿病患者,其中 29 例合并呼吸道病毒感染,并有 9 例发展为呼吸衰竭或低氧血症;32 例呼吸道感染患者,无糖尿病病史,15 例发展为呼吸衰竭或低氧血症。糖尿病病例的选择标准参照 2 型糖尿病的诊断标准。呼吸道感染及低氧血症或呼吸衰竭以病例诊断为依据。本研究方案经中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院伦理委员会批准(编号:2023-11),并通过体检或病例记录联系方式取得研究对象本人知情同意。

1.2 检测方法 本试验分 3 次收集血清,使用江莱生物酶联免疫吸附测定试剂盒检测血清 HIF-1 α 浓度。为排除不同批次的影响,每次试验均纳入健康人群血清进行对照。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。计数资料以例数与百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行独立样本 t 检验,多组正态分布的计量资料单因素比较使用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIF-1 α 在糖尿病及其并发症中的评估指标作用 根据 HIF-1 α 检测结果,糖尿病患者 HIF-1 α [(6.00 $\pm$ 0.62) $\mu\text{g/L}$] 高于健康组人群[(1.02 $\pm$ 0.07) $\mu\text{g/L}$], $t = 7.909$, $P < 0.001$,且与空腹血糖

($r = 0.605$, $P = 0.003$)呈正相关,同时 HIF-1 α 与糖化血红蛋白(HbA1c)呈弱负相关($r = 0.400$, $P = 0.072$),与病史呈明显负相关($r = 0.707$, $P = 0.003$)。比较有无糖尿病并发症患者的 HIF-1 α ,无糖尿病并发症患者的 HIF-1 α [(8.35 $\pm$ 0.99) $\mu\text{g/L}$] 激活高于有糖尿病并发症的患者 [(4.82 $\pm$ 0.60) $\mu\text{g/L}$], $t = 3.060$, $P = 0.0113$ 。以上结果表明 HIF-1 α 与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关。

2.2 HIF-1 α 在糖尿病合并低氧性疾病中的评估指标作用 纳入的 50 例糖尿病患者中,有 29 例合并呼吸道感染,同时 9 例发展为低氧血症或呼吸衰竭(表 1)。同时选取了 32 例无糖尿病病史的呼吸道感染病毒感染患者进行对比,发现其中 15 例发展为低氧血症或呼吸衰竭;32 例无糖尿病史的病例中,有 13 例(41%)出现糖耐量异常(表 2)。

呼吸道感染病毒感染引起支气管炎或肺炎,伴或不伴低氧血症。数据统计可以看到,在无糖尿病史的患者感染病毒后 HIF-1 α 被激活($P = 0.0003$),在低氧血症时激活更强($P < 0.001$)。但在有糖尿病病史的患者中合并呼吸道感染时 HIF-1 α 的激活不明显($P = 0.983$),只有合并低氧血症时差异有统计学意义($P = 0.025$)。说明高血糖造成 HIF-1 α 对低氧的适应不良。

表 1 糖尿病组病例基本信息

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	糖尿病病史 ($\bar{x} \pm s$,年)	HIF-1 α ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	糖尿病并发症[例(%)]	
		男	女				有	无
DM 组	21	17(80.9)	4(19.1)	60.3 $\pm$ 15.8	11.6 $\pm$ 8.4	5.70 $\pm$ 3.69	7(33.3)	14(66.7)
DM + NCP 组	20	11(55.0)	9(45.0)	70.5 $\pm$ 14.0	14.5 $\pm$ 8.5	1.11 $\pm$ 1.00	15(75.0)	5(25.0)
DM + NCP + Hypoxemia 组	9	5(55.5)	4(44.5)	77.8 $\pm$ 9.5	15.1 $\pm$ 7.6	1.93 $\pm$ 1.28	9(100.0)	0(0)
χ^2 或 F 值		3.608		5.503	0.838	4.403	14.276	
P 值		0.165		0.007	0.439	0.017	<0.001	

注:DM 为糖尿病;NCP 为呼吸道感染;Hypoxemia 为低氧血症;HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α 。

表 2 呼吸道感染组病例基本信息

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	HIF-1 α ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	糖耐量异常(例)	
		男	女			有	无
NCP 组	17	13(76.5)	4(23.5)	75.7 $\pm$ 14.0	1.08 $\pm$ 0.59	4	13
NCP + Hypoxemia 组	15	11(73.3)	4(26.7)	79.7 $\pm$ 13.0	2.13 $\pm$ 0.85	9	6
χ^2 或 t 值		0.420		0.407	4.011	4.394	
P 值		0.838		0.840	<0.001	0.036	

注:NCP 为呼吸道感染;Hypoxemia 为低氧血症;HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α 。

3 讨论

糖尿病患者 HIF-1 α 明显激活,说明慢性高血糖可导致氧稳态的破坏。HIF-1 α 值与空腹血糖呈正相关,说明血糖越高,缺氧越严重,HIF-1 α 的激活越强。但 HbA1c 代表最近 3 个月血糖的整体水平,表明整体的高血糖确实影响 HIF-1 α 的激活。同时,弱相关性可能是由于 HIF 的半衰期与血糖稳态代谢不同步。这意味着高血糖会持续破坏 HIF-1 α 的稳定,使得 HIF-1 α 随病程呈螺旋状或波浪状下降,但高于正常水平。有文献^[7]报道,在大鼠实验性糖尿病研究中,观察到 HIF-1 的短暂激活,诱导后 4~6 周达到峰值,但在 8 周后下降,而不是持续激活,这与本研究结论一致。

无糖尿病并发症患者的 HIF-1 α 高于有糖尿病并发症患者,这说明无并发症组 HIF-1 α 对组织缺氧的反应更高,可能由于 HIF-1 α 在组织中维持氧稳态而失调,导致了糖尿病并发症的发生发展^[8]。HIF-1 α 信号的异常调节与糖尿病微血管和大血管并发症的发生较为密切^[9]。血管生长因子(VEGF)是 HIF 调控的靶基因,促进血管新生,是微血管病变的重要原因。胰岛素抵抗抑制 HIF-1 α 激活为解释糖尿病患者中 VEGF 和侧支血管发育降低提供了一种可能机制^[10-11],也就是 HIF-1 α 激活钝化导致下游靶基因 VEGF 激活不足,新生血管发育不全,耗氧增加,恶化微血管病变。在糖尿病肾病的治疗中,SGLT2 抑制剂可以抑制 HIF-1 α 的产生并抑制纤维化以保护肾功能^[12],而罗沙司他激活 HIF 可以治疗晚期肾性贫血^[13]。同时,罗沙司他已被证明有利于治疗糖尿病创面^[14-15]或保留心功能^[16],特别是降低糖尿病心肌梗死患者心力衰竭的风险。综上所述我们可以理解为 HIF 与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关,很有可能成为潜在的治疗靶点,需要突破的是 HIF-1 α 激活或抑制的时间窗口,正确的剂量,以及组织特异性。

本研究也可以看出无糖尿病病史患者呼吸道感染后出现血糖增高情况,这种现象不仅与应激和使用糖皮质激素有关,还跟病毒直接侵入胰岛 β 细胞导致细胞损伤和功能障碍有关。目前已知乙型肝炎病毒^[17]和柯萨奇病毒^[18]与 1 型糖尿病发病有关,而也有报道^[19]新型冠状病毒可与胰岛 β 细胞血管紧张素转换酶 2 受体结合,因而病毒对胰岛细胞的直接损伤是有可能的。同时糖尿病合并呼吸道感染患者 HIF-1 α 激活不足,可以理解为高血糖

造成 HIF-1 α 对低氧的适应不良。

在胰岛移植的经验中,缺氧是移植失败的关键因素,氧合降低是 β 细胞损失的重要原因。HIF-1 α 在孤立的缺氧胰岛凋亡区表达,提示 HIF-1 α 蛋白水平是缺氧区中凋亡细胞死亡的一个指标^[20]。因此,结合本文对 HIF-1 α 水平的探索,认为 HIF-1 α 可作为评估糖尿病及其合并低氧性疾病的指标,并可能成为潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] WANG G L, SEMENZA G L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1 [J]. J Biol Chem, 1995, 270 (3): 1230-1237.
- [2] IYER N V, KOTCH L E, AGANI F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α -ph₁ [J]. Genes Dev, 1998, 12 (2): 149-162.
- [3] WANG G L, JIANG B H, RUE E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92 (12): 5510-5514.
- [4] SEMENZA G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 [J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64 (5/6): 993-998.
- [5] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine [J]. Cell, 2012, 148 (3): 399-408.
- [6] EPSTEIN A C, GLEADLE J M, MCNEILL L A, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation [J]. Cell, 2001, 107 (1): 43-54.
- [7] CHAVEZ J C, ALMHANNA K, BERTI-MATTERA L N. Transient expression of hypoxia-inducible factor-1 α and target genes in peripheral nerves from diabetic rats [J]. Neurosci Lett, 2005, 374 (3): 179-182.
- [8] RUSDIANA R, MORADI A, WIDJAJA S S, et al. The effect of hypoxia inducible factor -1 α and vascular endothelial growth factor level in type 2 diabetes microvascular complications and development [J]. Med Arch, 2022, 76 (2): 135-139.
- [9] WANG M, SUI J, WANG S, et al. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 72 (4): 431-439.
- [10] CHOU E, SUZUMA I, WAY K J, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States; a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue [J]. Circulation, 2002, 105 (3): 373-379.
- [11] MARFELLA R, ESPOSITO K, NAPPO F, et al. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2004, 53 (9): 2383-2391.
- [12] BESSHO R, TAKIYAMA Y, TAKIYAMA T, et al. Hypoxia-induc-