

低氧诱导因子在类风湿关节炎发病机制中的作用

于若寒, 赵金霞, 刘湘源[△]

(北京大学第三医院风湿免疫科, 北京 100191)

[关键词] 低氧诱导因子; 关节炎, 类风湿; 缺氧

[中图分类号] R593.22 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2016)06-1095-05

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2016.06.031

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种系统性自身免疫性疾病, 病理特征为异常的滑膜增生伴血管翳形成、软骨和骨的侵蚀破坏, 最终导致关节畸形。目前 RA 确切发病机制未明, 环境和遗传因素相互作用共同促进了 RA 的发病。低氧微环境是 RA 重要的病理特点, 炎症滑膜组织的高代谢需求和滑膜的快速增生共同导致了 RA 关节内低氧状态。研究表明, 低氧通过低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 调控的一系列转录因子的活化促进 RA 的疾病进展^[1]。HIF 可通过促进 RA 滑膜细胞 (RA fibroblast-like synoviocytes, RA-FLS) 增殖和侵袭、调节炎症性细胞因子分泌、诱导血管生成及软骨破坏参与 RA 的发病和病情进展^[2-4]。鉴于低氧在 RA 发病机制中的重要作用, 本文对 HIF 与 RA 发病机制的研究进展进行综述。

1 HIF 信号通路

1.1 HIF 的结构

HIF 介导多细胞生物对低氧应激的主要转录反应在 1991 年首次被发现^[5]。HIF 是一种异源二聚体复合物, 由受氧调节的 α 亚单位 (HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α) 和稳定的 β 亚单位 (HIF-1 β) 构成, 每个亚单位均含一个 helix-loop-helix 区域使其识别并结合到低氧诱导基因调节序列中的 HIF DNA 结合位点^[6-7]。HIF- α 的 3 种亚型中, HIF-1 α 和 HIF-2 α 在结构和功能上有较大的相似性, 而 HIF-3 α 的研究较少, 有研究认为 HIF-3 α 可能作为抑制元件对 HIF-1 α 和 HIF-2 α 进行负调控^[8]。HIF- α 对氧浓度的调节非常敏感, 在氧浓度低于 6.0% 时, 细胞 HIF-1 α 水平以指数的方式快速增长, 在氧浓度为 0.5% (相当于 PO₂ 10 ~ 15 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) 时达到

最高值^[2]。大量积累的 HIF- α 与 HIF-1 β 结合, 从胞浆进入胞核内, 并结合基因组上的低氧应答元件 (hypoxia response elements, HREs), 从而开启相关靶基因的转录。

1.2 HIF 的调节机制

脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain proteins, PHDs) 在对 HIF- α 的调节中发挥关键作用。常氧下, PHDs 将 HIF- α 蛋白上的两个关键位置的脯氨酸进行羟基化修饰^[9], 被修饰后的 HIF- α 可被肿瘤抑制因子 vHL (von Hippel-Lindau) 所识别和结合, 然后进行 vHL 降解复合物所介导的 K48 泛素化修饰, 最后经 26S 蛋白酶体途径将 HIF- α 降解^[10-11]。PHDs 的活性受其底物 O₂ 的直接调控, 低氧下, PHDs 酶活力下降, 无法完成对 HIF- α 的羟基化修饰, 这时 vHL 也就无法识别、结合及降解 HIF- α , 大量积累的 HIF- α 与 HIF-1 β 结合, 由胞浆进入胞核^[12], 与 HREs 结合, 上调血管生成、糖酵解、细胞迁移、生长和凋亡基因等的表达。此外, PHDs 的活性还受其辅因子 Fe²⁺ 和 α -酮戊二酸的影响^[8]。

另外, 天门冬氨酸羟化酶 (factor inhibiting HIF, FIH) 对 HIF- α 的调节也有一定作用, 它通过特异性地对 HIF-1 α 的 Asn803 进行羟基化修饰, 从而削弱 HIF-1 α 与其转录辅因子 p300/CBP 的结合能力, 降低 HIF-1 α 对其靶基因的转录活性^[13]。与 PHDs 一样, FIH 的酶活性也受 O₂ 的直接调控, 只有在常氧下才对 HIF-1 α 有修饰作用。除此之外, 生长因子和炎症因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 均能影响 HIF- α 的蛋白水平及转录活性^[14-15]。

对不同 HIF 调节酶 (PHD-1、PHD-2、PHD-3 和 FIH-1) 的研究发现, 常氧下 PHD-2 含量最丰富, 低

氧可使其水平增加约 2 倍;而 PHD-3 含量最少,但对低氧最敏感,低氧下其表达可增加 19 倍;相反,PHD-1 和 FIH-1 几乎不受低氧影响。常氧下敲除 PHD-2 后,HIF-1 α 和 HIF-2 α 蛋白表达水平与低氧时水平相当;而敲除 PHD-3 可使 HIF-2 α 与 HREs 的结合增加,对 HIF-1 α 蛋白表达影响甚小,甚至降低 HIF-1 α 表达水平。以上研究提示,PHD-2 是调控 RA-FLS 中 HIF 稳定性及其下游靶基因的最重要的酶^[16]。

2 低氧对 RA 发病机制的影响

越来越多的证据表明低氧调节 RA 许多重要的病理生理过程,包括滑膜炎、血管生成和软骨破坏等。

2.1 低氧与滑膜炎

滑膜炎是 RA 最主要的病理特征。低氧下,HIF 在细胞核内大量累积。研究表明,HIF 是 RA 滑膜炎的重要调节因素,HIF- α 可上调细胞因子 [TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-15、IL-17、IL-33、干扰素- γ (interferon, IFN- γ)]、趋化因子 [CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8)、CXCL12、CCL20 (CC-chemokine ligand 20)]、血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、促血管生成因子 [血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1)]、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) (MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-12、MMP-13) 和 Toll 样受体的表达^[1],从而促进 RA 的滑膜炎、血管生成、软骨破坏和骨侵蚀^[17]。低氧下 RA-FLS 的迁移、侵袭能力也显著增加^[18]。HIF-1 α 基因敲除 RA 小鼠模型临床表现和病理特征显著改善,特别是滑膜炎、血管翳形成和软骨破坏^[19],同样,阻断 HIF-1 α 信号通路显著降低 RA-FLS 的迁移和侵袭能力及 MMPs 分泌^[18, 20-21]。Ryu 等^[22]分别在 DBA/1J 小鼠膝关节内注射 Ad-HIF-1 α 或 Ad-Epas1 (HIF-2 α) 腺病毒致局部过表达 HIF-1 α 或 HIF-2 α ,3 周后局部过表达 HIF-2 α 的关节组织显示典型的 RA 样改变,如滑膜过度增生、滑膜炎、软骨破坏、血管生成和血管翳形成。Epas1 (HIF-2 α) 基因敲除显著减少小鼠胶原诱导性关节炎的发生率和严重性,致病性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17A、IL-17F、TNF- α 和 IFN- γ 的表达显著下调。但在上述研究中 HIF-1 α 的过表达并没有引起小鼠关节结构的任何改变,这可能提示 HIF-1 α 、HIF-2 α 在 RA 发病机制中的作用不同。

尽管与 HIF-1 α 结构有很大的相似性,HIF-2 α 在 RA 中的作用与 HIF-1 α 有所不同。首先,HIF-1 α 和 HIF-2 α 在 RA 滑膜组织中的表达位置不同,HIF-2 α 在滑膜衬里层高表达,而 HIF-1 α 则在 RA 滑膜组织的衬里层下层和更深层表达^[22]。其次,HIF-2 α 在 RA 发病机制中的作用似乎是通过炎症因子介导的,Ryu 等^[22]的研究发现 IL-1 β 和 TNF- α 可上调小鼠 FLSHIF-2 α 的表达,低氧仅可使 FLS 表达 HIF-2 α 轻度增加,提示炎症因子可能是 HIF-2 α 表达上调的主要原因。过表达 HIF-2 α 可增加小鼠 FLS 的增殖能力,上调核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 受体激活蛋白配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 的表达和破骨细胞的产生及基质降解酶、趋化因子、炎症介质水平。敲除 HIF-2 α 后,IL-1 β 诱导的细胞增殖能力、MMPs、趋化因子和炎症介质被抑制,还有研究发现 HIF-2 α 通过上调 IL-6 的表达而导致 RA 的发病。以上结果提示 HIF-2 α 在 RA 的发病中起重要作用,且是通过 IL-6 介导的。

滑膜炎的一个重要病理改变是新生血管形成。新生血管为扩增的炎症细胞群提供营养和氧,并促进白细胞的进入,因此导致了滑膜炎的持续。低氧明显促进了血管生成^[23],低氧通过 HIF-1 α 或 HIF-2 α 调控许多血管生成介质的表达,如一氧化氮合成酶、VEGF、CXCL8、CCL20 和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1),从而导致血管扩张,增加血管通透性^[24]。HIF 还可活化血管生成素、Tie-2 (tyrosine kinase with EGF homology domain)、纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF),从而导致内皮细胞增殖、迁移和血管重建^[25]。

低氧和炎症因子具有协同作用。低氧通过调节 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达促进滑膜细胞分泌炎症因子,反过来,炎症因子,如 IL-1、TNF- α 、高迁移族蛋白-1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 和 IL-33,能诱导 RA-FLS 表达 HIF-1 α 和 HIF-2 α ,因此,形成一个调节回路,促进 RA 滑膜炎的持续^[15, 22, 26]。IL-17A 与低氧可协同促进 RA-FLS 的迁移和侵袭能力,抑制 HIF-1 α 和 NF- κ B 后这种作用显著减弱,另外,抑制 NF- κ B 使 HIF-1 α 的表达显著减弱,提示 IL-17A 在低氧下通过 NF- κ B 信号通路活化 HIF-1 α ^[27]。HMGB1 通过促进 RA-FLS 表达 HIF-1 α 而促进血管形成,从而加重滑膜炎^[28]。

HIF 信号通路与其他信号通路之间存在交互作用。信号转导子和转录活化子 3 (signal transducer

and activator transcription factor 3, STAT3)-siRNA 和 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 的抑制剂 (WP1066) 可抑制低氧诱导的 HIF-1 α 表达, 同样 HIF-1 α siRNA 也可抑制低氧诱导的 STAT3 的表达, 阻断 STAT3 后炎症细胞因子表达显著减少, 提示 HIF-1 α 通路和 STAT3 通路在 RA 炎症中存在交互作用^[29]。低氧促进 RA-FLS Notch 信号通路组分的表达, Notch-1 siRNA 可抑制低氧诱导的 HIF-1 α 和 VEGF 表达, 提示 Notch-1 和 HIF-1 α 之间存在交互作用^[30]。丝裂原细胞外激酶 1/2 (mitogen extracellular kinase 1/2, MEK1/2) 抑制剂 PD98059 和磷脂酰肌醇三激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 抑制剂 LY294002 能显著抑制细胞因子诱导的 HIF-1 α 表达, 说明 PI3K 和细胞外信号调节激酶通路在炎症因子诱导的 HIF-1 α 表达中有一定作用^[14]。低氧可上调 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 配体诱导的 RA-FLS 炎症性细胞因子、MMPs、VEGF 等的释放, 过表达 HIF-1 α 可加强聚肌胞苷酸 (polyinosinic-polycytidylic acid, polyIC) 诱导的 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的增加, 敲除 HIF-1 α 后这种效应可被抑制, 提示 HIF-1 α 与 TLR 刺激的免疫反应协同促进 RA 的滑膜炎^[31]。另外, 过表达 NF- κ B 可促进 HIF-1 α 的表达, 而 NF- κ B 亚单位的敲除使 HIF-1 α 的表达下降^[32]。NF- κ B 抑制剂 Bay 能完全抑制细胞因子诱导的 HIF-1 α 活化^[33]。

2.2 低氧与软骨破坏

关节软骨的破坏和骨的侵蚀是 RA 病理的重要表现。随着 RA 炎症的进展, 过度增生的血管翳侵入、破坏关节软骨。低氧下的滑膜细胞可通过分泌大量 MMPs 破坏关节软骨。HIF-1 α 和 HIF-2 α 均能显著促进滑膜细胞产生多种 MMPs 和聚蛋白多糖酶-1 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-4, ADAMTS4)^[2, 34], HIF-2 α 可能通过诱导 IL-6 的产生促进软骨细胞分泌 MMP-3 和 MMP-13, 通过诱导 TNF- α 的产生促进滑膜细胞表达 MMPs 和炎症性介质^[35]。

低氧还可通过活化破骨细胞介导骨的破坏。低氧可使破骨细胞数量、骨吸收及骨质溶解相关酶活性明显增加, HIF-1 α siRNA 能完全阻断低氧诱导的这些效应^[36]。Zhao 等^[37]的研究发现低氧可增加破骨细胞的分化, 同时伴有一些特异的自噬功能, 抑制自噬可显著降低低氧状态下破骨细胞的分化, 提示自噬对低氧诱导的破骨细胞分化有重要的作用。他们的研究还发现, 低氧状态下自噬的活化是由 HIF-1 α 依赖的 BCL2 结合蛋白 3 (BCL-2 interacting pro-

tein 3, BNIP3) 的上调引起的。将 HIF-1 α 或 BNIP3 敲除能够显著降低低氧诱导的自噬的活化和破骨细胞的生成增加。低氧下 HIF 介导的通路还可为破骨细胞提供能量^[38]。Hiraga 等^[39]的研究发现, 低氧和 HIF-1 α 通过抑制成骨细胞的分化和促进破骨细胞的形成导致乳腺癌的溶骨性骨转移。以上研究提示低氧可促进骨破坏的发生, 并且 HIF 在其中起重要作用。

2.3 低氧对免疫细胞的影响

T 细胞是在 RA 发病机制中起重要作用的细胞, 低氧在 T 细胞的形成分化和效应功能中起重要作用。Foxp3 是调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 特异的标志物, 低氧可使人 Jurkat T 细胞表达 Foxp3 增加, 这种效应可被 HIF-1 α siRNA 抑制, 而 HIF-1 α 过表达增加 Foxp3 的表达^[40-41]。同样, 人外周血 CD4⁺ T 细胞转染过表达 HIF-1 α 的慢病毒后 Foxp3 表达增加, HIF-1 α siRNA 能逆转 Foxp3 的高表达^[42]。相反, 也有研究发现 HIF-1 α 通过与 Foxp3 结合, 使 Treg 被蛋白酶体降解而减少其形成^[43-44]。造成研究结论不一致的原因可能是 HIF-1 α 对 Treg 的调节不是直接作用的, 低氧对 Treg 的调节依赖于 HIF-1 α 和转化生长因子 β 的共同作用及局部微环境的细胞因子^[41]。HIF-1 α 可调节 Th17/Treg 细胞的平衡, HIF-1 α 的缺失可影响 Th17 细胞的分化^[43-44]。HIF-1 α 过表达还可促进 RA-FLS 介导的 Th1 和 Th17 细胞的增加, 从而促进 IFN- γ 和 IL-17 的产生^[31]。相反, HIF-2 α 对 Th17 细胞的分化没有影响, 但 HIF-2 α 可通过上调 IL-6 的表达从而影响 Th17 细胞的分化^[22]。总之, 这些数据提示 HIF 对 T 细胞的分化有重要影响, 且对 Th17 细胞的分化是必要的。

3 潜在的治疗作用

越来越多的证据表明低氧和 HIF 参与了 RA 许多重要的病理生理过程, 包括滑膜炎、血管生成和软骨破坏, 提示 HIF 可能是 RA 潜在的治疗靶点。以低氧为靶点的治疗方法多来自低氧对肿瘤的研究, 包括应用前体物质、特定的 HIF 抑制剂或基因治疗, 低氧前体物质可在缺氧组织中选择性活化, 从而把活性物质运送至缺氧细胞^[45]。这些治疗方法应用低氧为靶向机制以运送治疗性物质到特定的疾病部位, 但由于低氧不仅是一些疾病的特征, 还是正常生理情况下的动态过程, 因此, 这种治疗方法可能会带来额外的副作用。过去 5 年中, 在肿瘤和 HIF 相关疾病中报道了很多具有抑制活性的 HIF 抑制

剂^[46]。尽管在肿瘤和其他 HIF 相关疾病中,关于 HIF 抑制剂的初步临床研究取得了令人欣慰的结果,但由于 HIF 通路在 RA 中的复杂性以及服用 HIF 抑制剂后的药代动力学问题,使得 RA 中这些抑制剂的研究尚不成熟,还有待于进行临床试验以评估其有效性^[47]。有人提出局部应用这些物质(如关节内注射)以减少全身应用带来的药代动力学问题及副作用,但由于 RA 通常是多关节性的,因此这种方法很难应用于临床。

4 展望

低氧对 RA 的发病具有重要作用,但具体调控机制甚为复杂,目前尚不完全清楚。研究认为,低氧通过 HIF 信号通路介导一些靶基因的活化促进 RA 的病理过程,除此之外,低氧还调节免疫细胞的分化,与 RA 疾病的炎症状态相互促进,与其他信号通路也存在交互作用,从而促进 RA 病理的持续。因此,低氧不是通过某单一方面影响 RA 发病,而是可能在基因转录或蛋白水平对 RA 发病有着整体的影响作用。未来仍需要对低氧在 RA 发病机制中的作用进行更深入的研究,对低氧调控机制的更深入理解将有助于以低氧为新的靶点对 RA 进行治疗。

参考文献

[1] Hua S, Dias TH. Hypoxia-inducible factor (HIF) as a target for novel therapies in rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2016(7): 184.

[2] Ahn JK, Koh EM, Cha HS, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1alpha in hypoxia-induced expressions of IL-8, MMP-1 and MMP-3 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6): 834 - 839.

[3] Hitchon C, Wong K, Ma G, et al. Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(10): 2587 - 2597.

[4] Biniecka M, Canavan M, McGarry T, et al. Dysregulated bioenergetics: a key regulator of joint inflammation [J/OL]. *Ann Rheum Dis*, 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208476.

[5] Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, et al. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(13): 5680 - 5684.

[6] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(12): 5510 - 5514.

[7] 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.

[8] Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 393 - 402.

[9] Epstein AC, Gleadle JM, Meneill LA, 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.

[10] Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al. Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(33): 25733 - 25741.

[11] Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis [J]. *Nature*, 1999, 399(6733): 271 - 275.

[12] Hirsila M, Koivunen P, Gunzler V, et al. Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 30772 - 30780.

[13] Elkins JM, Hewitson KS, McNeill LA, et al. Structure of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor (HIF) reveals mechanism of oxidative modification of HIF-1 alpha [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1802 - 1806.

[14] Westra J, Brouwer E, Bos R, et al. Regulation of cytokine-induced HIF-1alpha expression in rheumatoid synovial fibroblasts [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007(1108): 340 - 348.

[15] Thornton RD, Lane P, Borghaei RC, et al. Interleukin 1 induces hypoxia-inducible factor 1 in human gingival and synovial fibroblasts [J]. *Biochem J*, 2000, 350(Pt 1): 307 - 312.

[16] Muz B, Larsen H, Madden L, et al. Prolyl hydroxylase domain enzyme 2 is the major player in regulating hypoxic responses in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9): 2856 - 2867.

[17] Li GQ, Zhang Y, Liu D, et al. PI3 kinase/Akt/HIF-1alpha pathway is associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1-2): 221 - 231.

[18] Li GF, Qin YH, Du PQ. Andrographolide inhibits the migration, invasion and matrix metalloproteinase expression of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes *via* inhibition of HIF-1alpha signaling [J]. *Life Sci*, 2015(136): 67 - 72.

[19] Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation [J]. *Cell*, 2003, 112(5): 645 - 657.

[20] Li GQ, Liu D, Zhang Y, et al. Anti-invasive effects of celastrol in hypoxia-induced fibroblast-like synoviocyte through suppressing of HIF-1alpha/CXCR4 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4): 1028 - 1036.

[21] He Y, Fan J, Lin H, et al. The anti-malaria agent artesunate inhibits expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1alpha in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(1): 53 - 60.

[22] Ryu JH, Chae CS, Kwak JS, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis [J]. *PLoS Biology*, 2014, 12(6): e1001881.

[23] Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia: a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(3): 153 - 162.

[24] Bosco MC, Delfino S, Ferlito F, et al. Hypoxic synovial environment and expression of macrophage inflammatory protein 3gamma/CCL20 in juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1833 - 1838.

[25] Yamakawa M, Liu LX, Date T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors [J]. *Circ Res*, 2003, 93(7): 664 - 673.

[26] Hu F, Shi L, Mu R, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha and interleukin 33 form a regulatory circuit to perpetuate the inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72650.

[27] Li G, Zhang Y, Qian Y, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF-kappaB/HIF-1alpha pathway [J]. *Mol Immunol*, 2013, 53(3): 227 - 236.

[28] Park SY, Lee SW, Kim HY, et al. HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis *via* HIF-1alpha activation [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4): 1216 - 1227.

[29] Gao W, McCormick J, Connolly M, et al. Hypoxia and STAT3

- signalling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (6): 1275 – 1283.
- [30] Gao W, Sweeney C, Connolly M, et al. Notch-1 mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2104 – 2113.
- [31] Hu F, Mu R, Zhu J, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha provoke toll-like receptor signalling-induced inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (5): 928 – 936.
- [32] van Uden P, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha by NF-kappaB [J]. *Biochem J*, 2008, 412 (3): 477 – 484.
- [33] Hot A, Zrioual S, Lenief V, et al. IL-17 and tumour necrosis factor alpha combination induces a HIF-1alpha-dependent invasive phenotype in synoviocytes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (8): 1393 – 1401.
- [34] Yang S, Kim J, Ryu JH, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction [J]. *Nat Med*, 2010, 16(6): 687 – 693.
- [35] Huh YH, Lee G, Song WH, et al. Crosstalk between FLS and chondrocytes is regulated by HIF-2alpha-mediated cytokines in arthritis [J]. *Exp Mol Med*, 2015(47): e197.
- [36] Knowles HJ, Athanasou NA. Acute hypoxia and osteoclast activity: a balance between enhanced resorption and increased apoptosis [J]. *J Pathol*, 2009, 218(2): 256 – 264.
- [37] Zhao Y, Chen G, Zhang W, et al. Autophagy regulates hypoxia-induced osteoclastogenesis through the HIF-1alpha/BNIP3 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 639 – 648.
- [38] Morten KJ, Badder L, Knowles HJ. Differential regulation of HIF-mediated pathways increases mitochondrial metabolism and ATP production in hypoxic osteoclasts [J]. *J Pathol*, 2013, 229(5): 755 – 764.
- [39] Hiraga T, Kizaka-Kondoh S, Hirota K, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 expression enhance osteolytic bone metastases of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4157 – 4163.
- [40] Ben-Shoshan J, Maysel-Auslender S, Mor A, et al. Hypoxia controls CD4 + CD25 + regulatory T-cell homeostasis *via* hypoxia-inducible factor-1alpha [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38 (9): 2412 – 2418.
- [41] Clambey ET, Mcnamee EN, Westrich JA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of Foxp3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (41): E2784 – E2793.
- [42] Wu J, Cui H, Zhu Z, et al. Effect of HIF1alpha on Foxp3 expression in CD4 + CD25 – T lymphocytes [J]. *Microbiol Immunol*, 2014, 58(7): 409 – 415.
- [43] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772 – 784.
- [44] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (7): 1367 – 1376.
- [45] Phillips RM. Targeting the hypoxic fraction of tumours using hypoxia-activated prodrugs [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(3): 441 – 457.
- [46] Ban HS, Uto Y, Won M, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) inhibitors: a patent survey (2011 – 2015) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(3): 309 – 322.
- [47] Wigerup C, Pahlman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2016(164): 152 – 169.

(2016-08-11 收稿)
(本文编辑:赵 波)

Role of hypoxia-inducible factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

YU Ruo-han, ZHAO Jin-xia, LIU Xiang-yuan[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

SUMMARY Rheumatoid arthritis (RA) is a destructive chronic autoimmune disease characterized by synovium inflammation, cartilage destruction, bone erosion and the presence of autoantibodies. Hypoxia is a prominent micro-environmental feature in a range of disorders including RA. A combination of increased oxygen consumption by inflamed resident cells and infiltrating immune cells along with a disrupted blood supply due to vascular dysfunction contribute to tissue hypoxia in RA. Hypoxia in turn regulates a number of key signaling pathways that help adaptation. The primary signaling pathway activated by hypoxia is the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. It has been shown that HIFs are highly expressed in the synovium of RA. HIFs mediate the pathogenesis of RA through inducing inflammation, angiogenesis, cell migration, and cartilage destruction, and inhibiting the apoptosis of synovial cells and inflammatory cells. HIF expressed in RA can be regulated in both oxygen-dependent and independent fashions, like inflammatory cytokines, leading to the aggravation of this disease. Considering the vital role of HIF in the pathogenesis of RA, we reviewed the new advances about hypoxia and RA. In this review, we firstly discussed the hypoxia-inducible factor and its regulation, and then, the pathologic role of hypoxia in RA, mainly elucidating the role of hypoxia in synovitis and cartilage destruction and immune cells. Finally, we provided evidence about the potential therapeutic target for treating RA.

KEY WORDS Hypoxia-inducible factor; Arthritis, rheumatoid; Anoxia