

HIF-1 α 通过调控YAP活性参与干眼症炎症反应

袁子腾, 厉一菲, 王育凯, 胡丽婷*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月30日; 录用日期: 2026年4月24日; 发布日期: 2026年5月7日

摘要

目的: 探讨HIF-1 α 通过调控yes-相关蛋白(YAP)活性在体外高渗透压诱导的人永生化角膜上皮细胞(HCECs)干眼模型中干预炎症反应的作用及机制。方法: 高渗溶液刺激人永生化角膜上皮细胞建立细胞干眼模型, 使用CCK-8检测法筛选HIF-1 α 抑制剂YC-1及YAP抑制剂维替泊芬(verteporfin, VP)的药物安全使用浓度。应用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和蛋白印迹法(Western Blotting)检测各组HCECs中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、YAP、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的mRNA表达水平及蛋白的表达水平。结果: YC-1浓度 $\leq 20 \mu\text{M}$ 和VP浓度 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 时, HCECs存活率 $\geq 80\%$; 与正常组相比, 高渗应激组HCECs中HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 、TNF- α 的mRNA和蛋白的表达均明显升高; YC-1组HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 、TNF- α 的mRNA和蛋白的表达均较高渗应激组降低; VP和HIF-1 α mRNA和蛋白的表达较高渗组无明显差异, YAP、IL-1 β 、TNF- α 和蛋白的表达均明显降低。结论: HIF-1 α 可能通过调控YAP的活性参与高渗应激诱导的HCECs干眼模型的炎症反应。

关键词

HIF-1 α , YAP, 炎症, 干眼症

HIF-1 α Participates in the Inflammatory Response of Dry Eye Disease by Regulating YAP Activity

Ziteng Yuan, Yifei Li, Yukai Wang, Liting Hu*

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 30, 2026; accepted: April 24, 2026; published: May 7, 2026

Abstract

Objective: To investigate the role and underlying mechanism of HIF-1 α in modulating the inflammatory

*通讯作者。

文章引用: 袁子腾, 厉一菲, 王育凯, 胡丽婷. HIF-1 α 通过调控 YAP 活性参与干眼症炎症反应[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 163-172. DOI: 10.12677/acm.2026.1651801

response through regulation of yes-associated protein (YAP) activity in an *in vitro* dry eye model established in human immortalized corneal epithelial cells (HCECs) under hyperosmotic stress. **Methods:** An *in vitro* dry eye model was established by exposing human immortalized corneal epithelial cells to hyperosmotic medium. The Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay was used to determine the safe working concentrations of the HIF-1 α inhibitor YC-1 and the YAP inhibitor verteporfin (VP). Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blotting were performed to measure the mRNA and protein expression levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), YAP, interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in HCECs from each group. **Results:** HCECs viability remained $\geq 80\%$ when the concentration of YC-1 was $\leq 20 \mu\text{M}$ and that of VP was $\leq 0.5 \mu\text{M}$. Compared with the normal group, the hyperosmotic stress group showed significantly increased mRNA and protein expression levels of HIF-1 α , YAP, IL-1 β , and TNF- α . In the YC-1 group, the mRNA and protein expression levels of HIF-1 α , YAP, IL-1 β , and TNF- α were all reduced compared with those in the hyperosmotic stress group. In the VP group, no significant difference was observed in HIF-1 α mRNA or protein expression compared with the hyperosmotic stress group, whereas the mRNA and protein expression levels of YAP, IL-1 β , and TNF- α were significantly decreased. **Conclusion:** HIF-1 α may participate in the inflammatory response in a hyperosmotic stress-induced HCECs dry eye model through regulation of YAP activity.

Keywords

HIF-1 α , YAP, Inflammation, Dry Eye Disease

Copyright © 2026 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

干眼病是一种以泪膜稳态失衡、眼表高渗、慢性炎症及上皮损伤为主要特征的一种“一种由泪液和眼表多因素导致的眼部不适的疾病”[1][2]。泪液高渗透压是干眼的特征病理因素，其形成主要与泪液水液分泌减少和泪液蒸发增加有关，其中泪腺功能减退可导致泪液量不足，睑板腺功能障碍可破坏脂质层并加速蒸发，二者共同造成泪膜不稳定和泪液渗透压升高[3]-[5]。而泪液高渗透压是干眼病眼表炎症反应的重要始动因素，可通过激活 MAPK/NF- κ B 等应激炎症通路、诱导氧化应激和炎症小体活化、破坏上皮屏障并促进免疫细胞募集，最终形成持续性的眼表炎症微环境[6][7]。近年来研究表明，HIF-1 α 作为细胞应激反应的重要转录调控因子，在干眼病中参与了高渗、氧化应激及炎症信号的整合调控。一方面，HIF-1 α 可作为评估眼表细胞应激激活状态的重要分子指标，其表达变化及下游靶基因活化有助于验证高渗刺激是否诱导了缺氧性应答和炎症相关转录程序；另一方面，HIF-1 α 在不同组织中的作用具有情境依赖性，在泪腺中可参与适应性保护，而在高渗应激的角膜上皮细胞中，异常升高的 HIF-1 α 信号更常与炎症放大、氧化损伤及细胞死亡相关[8][9]。

YAP 是 HIPPO 通路中的一个下游效应因子。YAP 通常作为转录共激活因子发挥作用，与其他转录因子协同工作，以调节诸如细胞增殖、分化、迁移和凋亡等过程[10][11]。近期的研究进一步表明，YAP 还参与调节炎症因子的表达。YAP 是炎症反应的条件依赖性调节因子。促炎刺激物，如 TNF- α 和 IL-1 β ，通过 Rho 家族 GTP 酶依赖性的细胞骨架重塑促进 YAP/TAZ 转录活性，从而促进 YAP 的核定位和下游基因表达[12][13]，从而加剧炎症因子的进一步释放。

从经典缺氧应答机制来看，HIF-1 α 是细胞感知并应答缺氧刺激的关键转录调控因子，在缺氧或 CoCl₂ 等缺氧模拟条件下可稳定积累并转位入核，启动相关应激转录程序[14]。现有研究表明，HIF-1 α 激活常

伴随 YAP 去磷酸化、核转位及转录活性增强,提示 HIF-1 α 可能作为上游分子促进 YAP 活性增强,并参与细胞对应激状态的调控[15][16]。因此,为了探究 HIF-1 α 与 YAP 是否参与干眼的炎症反应过程且二者之间是否存在调控关系,我们建立了高渗诱导的 HCECs 干眼模型,研究 HIF-1 α 与 YAP 在干眼炎症反应中的作用机制。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料

verteporfin (VP; 上海美华医药科技有限公司, 中国)、YC-1 (上海美华医药科技有限公司, 中国)溶解于二甲基亚砷(DMSO)中以获得储备液,并进一步在培养基中稀释至所需工作浓度。所有实验组中 DMSO 的最终浓度保持不变。

2.2. 细胞培养与高渗应激模型

人角膜上皮细胞(HCECs)由厦门大学实验室(福建, 中国)提供,并在含 5% CO₂ 的 37°C 湿度培养箱中用完全培养基培养。为建立体外干眼病模型,将贴壁的 HCECs 从等渗培养基(312 mOsm)转移至高渗培养基(500 mOsm),通过添加氯化钠实现,如先前所述。根据实验设计,细胞在高渗培养基中处理 24 小时,有或无 VP/YC-1。

2.3. 细胞活力测定(CCK-8)

使用细胞计数试剂盒 8 (CCK-8; 北京索莱宝科技有限公司, 中国)评估细胞活力。将 HCECs 接种于 96 孔板中,并培养至约 80% 融合度。处理后,向每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 溶液,然后在 37°C 下孵育 2 小时。使用酶标仪(美国马萨诸塞州珀金埃尔默公司)在 450 纳米处测量吸光度。细胞活力以对照组的百分比表示。

2.4. 定量实时聚合酶链反应(qRT-PCR)

使用 RNAsiso 试剂(南京维泽姆生物科技有限公司)从 HCECs 中提取总 RNA。通过分光光度法测定 RNA 的浓度和纯度。使用 HiScript[®] III 反转录超级混合物(维泽姆生物科技有限公司)进行逆转录。

按照标准程序使用 SYBR Green 主要混合物进行定量实时 PCR。通过 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法计算相对基因表达水平,并以 β -肌动蛋白作为参照进行标准化。根据循环数计算基因的相对表达量。PCR 引物及其序列见表 1。

Table 1. The primer sequences required for PCR

表 1. PCR 所需引物序列

引物名称(人)	方向	序列(5'→3')
β -actin	F	GCTCCTCCTGAGCGCAAG
	R	CATCTGCTGGAAGGTGGACA
HIF-1 α	F	TCCAAGAAGCCCTAACGTGT
	R	TGATCGTCTGGCTGCTGTAA
YAP	F	ACCCACAGCTCAGCATCTTC
	R	GCTGTGACGTTTCATCTGGGA
TNF- α	F	GCTGCACTTTGGAGTGATCG
	R	GGGTTTGCTACAACATGGGC

续表

IL-1 β	F	CCACAGACCTTCCAGGAGAATG
	R	GTGCAGTTCAGTGATCGTACAGG

2.5. 蛋白质印迹分析(Western Blotting)

使用 RIPA 裂解缓冲液(北京索尔比奥生物技术有限公司)并添加蛋白酶抑制剂从 HCECs 中提取总蛋白。使用 BCA 测定法测定蛋白质浓度。等量的蛋白质通过 SDS-PAGE 分离,并转移到 PVDF 膜上。

在封闭后,膜在 4℃ 下与针对 HIF-1 α 、YAP、炎症细胞因子和相关信号蛋白的主抗体一起孵育过夜,然后与适当的 HRP 连接的二抗一起孵育。使用增强化学发光(ECL)试剂盒(维泽姆生物科技有限公司)可视化蛋白质条带,并使用 ImageJ 软件进行定量。

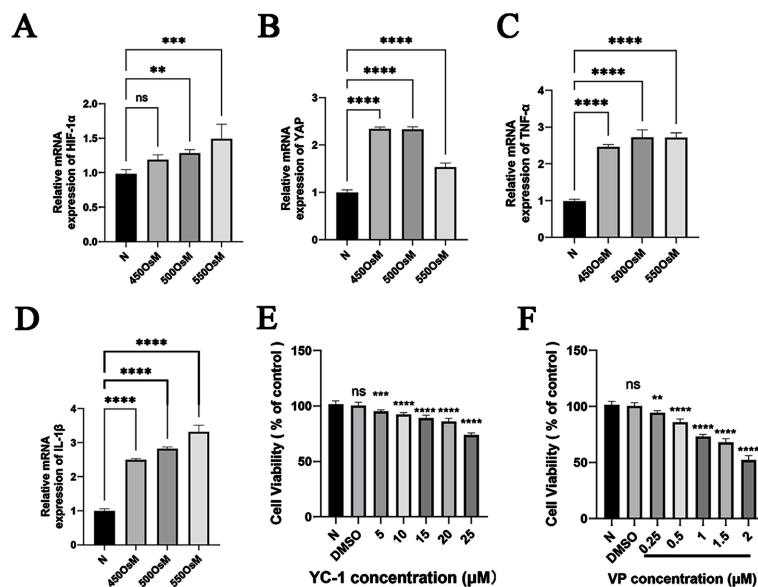
2.6. 统计分析

所有数据均以均值 \pm 标准差的形式呈现。统计分析使用的是 GraphPad Prism 10 软件。采用单因素方差分析(ANOVA)来评估多个组之间的差异。P 值小于 0.05 被认为具有统计学意义。每个实验至少进行了三个独立的生物学重复。

3. 结果

3.1. HIF-1 α 参与高渗诱导的 HCECs 干眼模型中的炎症反应

3.1.1. 不同浓度的高渗溶液刺激 HCECs 炎症因子升高及药物安全性评估



注:图 A~D 为 PCR 检测不同浓度(450 *mOsm*、500 *mOsm*、550 *mOsm*)高渗溶液处理的 HCECs 中 HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 表达水平。图 E、F 为 CCK8 检测不同浓度 YC-1、VP 处理 HCECs 24 h 后细胞活力。各组上标均表示与 N 组对比。数据以平均值 \pm 标准差($n=6$)表示。ns, 无显著性; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

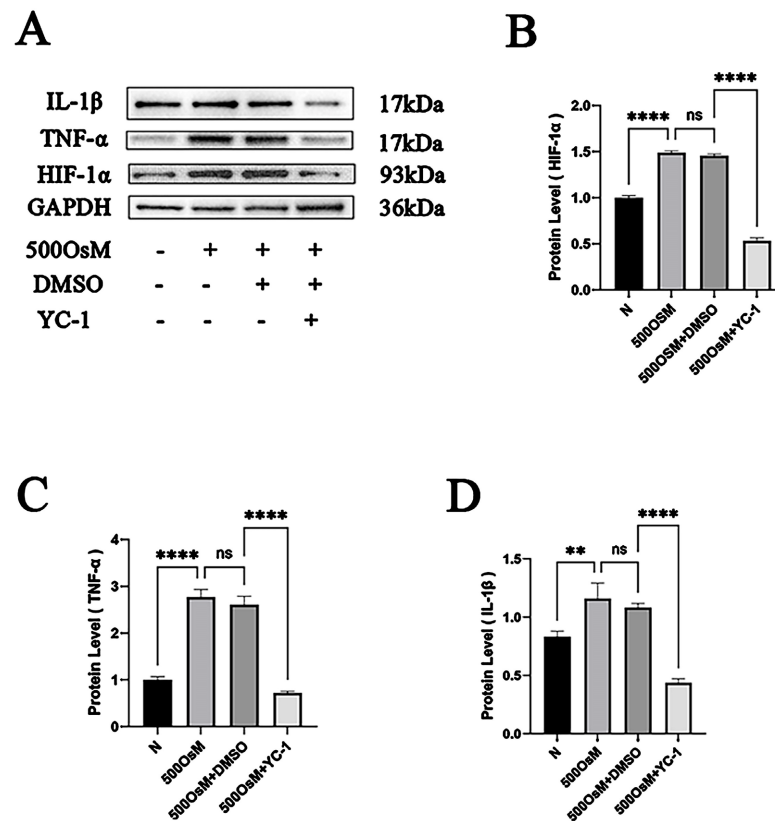
Figure 1. mRNA expression of HIF-1 α , YAP, and inflammatory factors in HCECs exposed to hyperosmotic solutions of different concentrations, along with an evaluation of the safety of YC-1 and VP

图 1. 不同浓度高渗溶液诱导的 HCECs 中 HIF-1 α 、YAP 及炎症因子的 mRNA 表达水平以及 YC-1、VP 药物使用安全性的评估

使用不同浓度高渗溶液(450 *mOsM*、500 *mOsM*、550 *mOsM*)刺激体外培养的 HCECs 后, PCR 检测发现各组 IL-1 β 、TNF- α 炎症因子 mRNA 水平均较对照组表达升高, 差异有统计学意义($P < 0.0001$ 见图 1(C), 图 1(D))。在渗透压浓度 ≥ 500 *mOsM* 时, HIF-1 α mRNA 表达水平升高(渗透压浓度为 500 *mOsM* 时, $P < 0.01$, 渗透压浓度为 550 *mOsM* 时, $P < 0.001$ 见图 1(A))。YAP 在渗透压浓度 ≥ 450 *mOsM* 时, mRNA 表达水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.0001$ 见图 1(B))。综合上述实验结果, 选择 500 *mOsM* 为后续高渗溶液实验浓度。

为了确定 HIF-1 α 抑制剂 YC-1 及 YAP 抑制剂 VP 的安全使用浓度, 分别设置不同浓度梯度的药物溶液处理 HCECs 24 h, 通过 CCK8 实验观察细胞活性。结果显示: YC-1 浓度 ≤ 20 μM 时, 细胞存活率 $> 80\%$ ($P < 0.0001$ 见图 1(E)); VP 浓度 ≤ 0.5 μM 时, HCECs 细胞存活率 $> 80\%$ ($P < 0.0001$ 见图 1(F))。综合上述实验结果, 选择 20 μM YC-1 和 0.5 μM VP 进行后续实验。

3.1.2. 抑制 HIF-1 α 的表达可以减轻干眼模型中炎症反应



注: 将人角膜内皮细胞(HCECs)置于高渗培养基(500 *mOsM*)中培养 24 小时, 同时有无 YC-1 (20 μM)存在。(A) 代表性蛋白质印迹图像显示了 HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达情况, 以 GAPDH 作为上样对照。(B、C、D)对 HIF-1 α (B)、TNF- α (C)和 IL-1 β (D)蛋白水平进行光密度定量分析, 结果以 GAPDH 为参照进行标准化。高渗应激显著增加了 HIF-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 而通过 YC-1 抑制 HIF-1 α 则显著减轻了这些变化, 与高渗应激组相比。数据以平均值 \pm 标准差($n = 6$)表示。ns, 无显著性; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

Figure 2. Suppression of HIF-1 α expression alleviates inflammation in HCECs subjected to a hyperosmoticity-induced dry eye model

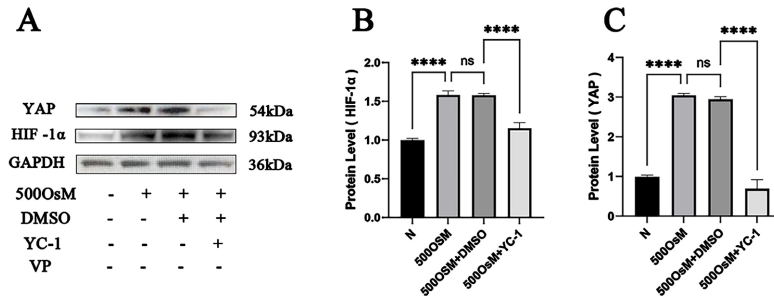
图 2. 抑制 HIF-1 α 表达可以减轻高渗诱导的 HCECs 干眼模型中的炎症反应

为进一步探讨 HIF-1 α 是否干预高渗应激诱导的干眼模型的炎症反应。使用 500 *mOsM* 高渗培养基及

含 1% DMSO 的高渗培养基处理体外培养的 HCECs 24 h, 结果发现, 高渗组及高渗 + DMSO 组中 HIF-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 蛋白表达水平均较对照组明显升高, 差异有统计学意义(IL- β $P < 0.01$; HIF-1 α 、TNF- α $P < 0.0001$ 见图 2(A)~(D)), 高渗组与高渗 + DMSO 组两组间未见统计学差异(ns 见图 2(A)~(D))。使用含 20 μ M YC-1 的高渗培养基处理 HCECs, 发现与高渗组对比, YC-1 组 HIF-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 蛋白表达水平均明显降低($P < 0.0001$ 见图 2(A)~(D))。抑制 HIF-1 α 的过度表达对高渗应激诱导的干眼模型的炎症反应起保护作用。

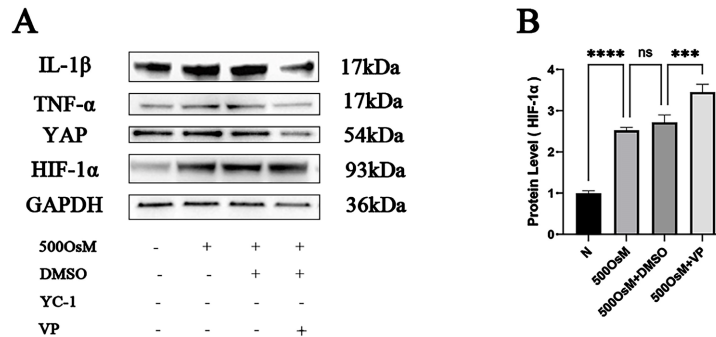
3.2. HIF-1 α 通过调控 YAP 活性参与干眼的炎症反应

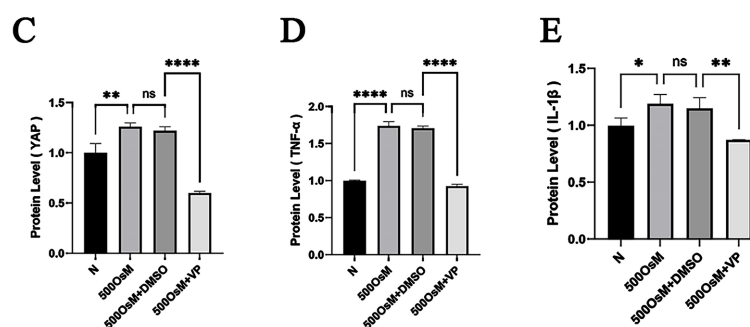
使用 500 *mOsm* 高渗培养基及含 1% DMSO 的高渗培养基处理体外培养的 HCECs 24 h, 与对照组相比, 高渗应激显著刺激了 HIF-1 α 、YAP 的表达($P < 0.0001$ 见图 3(A)~(C)), 高渗组与高渗 + DMSO 组两组间无统计学差异(ns 见图 3(A)~(C))。YC-1 组观察到 HIF-1 α 过度表达受到明显抑制($P < 0.0001$ 见图 3(A)、图 3(B)), 同时 YAP 的表达较高渗组明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.0001$ 见图 3(A)、图 3(C))。为进一步探究 HIF-1 α 是否通过调控 YAP 活性参与干眼的炎症反应, 500 *mOsm* 高渗培养基及含 1% DMSO 的高渗培养基处理体外培养的 HCECs 24 h, 与对照组相比, 炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 表达升高(IL-1 β $P < 0.1$, TNF- α $P < 0.0001$ 见图 4(A)、图 4(D)、图 4(E)), 高渗组与高渗 + DMSO 组两组间无统计学差异(ns 见图 4(A)、图 4(D)、图 4(E))。使用 0.5 μ M VP 处理高渗诱导的 HCECs 24 h, 与高渗组对比, YAP 表达受到明显抑制($P < 0.0001$ 见图 4(A)、图 4(C)), 同时炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达明显降低(TNF- α $P < 0.0001$; IL-1 β $P < 0.01$ 见图 4(A)、图 4(C)~(E)), HIF-1 α 的上调未受到抑制(见图 4(A)、图 4(B))。



注: 将人角膜内皮细胞(HCECs)置于高渗培养基(500 *mOsm*)中培养 24 小时, 同时有无 YC-1 (20 μ M)存在。(A) 代表性蛋白质印迹图像显示了 HIF-1 α 、YAP 的蛋白表达情况, 以 GAPDH 作为上样对照。(B、C) 对 HIF-1 α (B)和 YAP (C)蛋白水平进行光密度定量分析, 结果以 GAPDH 为参照进行标准化。高渗应激显著增加了 HIF-1 α 、YAP 的表达, 而与高渗应激组相比, YC-1 显著减轻了 HIF-1 α 、YAP 的上调。数据以平均值 \pm 标准差($n = 6$)表示。ns, 无显著性; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

Figure 3. YC-1 suppresses the expression of HIF-1 α and YAP
图 3. YC-1 抑制 HIF-1 α 及 YAP 的表达





注：将人角膜内皮细胞(HCECs)置于高渗培养基(500 *mOsM*)中培养 24 小时，同时有无 VP (0.5 μ M)存在。(A) 代表性蛋白质印迹图像显示了 HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 和 TNF- α 的蛋白表达情况，以 GAPDH 作为上样对照。(B、C、D、E) 对 HIF-1 α (B)、YAP(C)、TNF- α (D)和 IL-1 β (E)蛋白水平进行光密度定量分析，结果以 GAPDH 为参照进行标准化。高渗应激显著增加了 HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 和 TNF- α 的表达，而与高渗应激组相比，VP 抑制 YAP 则显著减轻了 IL-1 β 和 TNF- α 的上调，HIF-1 α 的上调未受到抑制作用。数据以平均值 \pm 标准差(n = 6)表示。ns, 无显著性；*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, ****P < 0.0001。

Figure 4. HIF-1 α contributes to the inflammatory response in dry eye through regulation of YAP

图 4. HIF-1 α 通过调控 YAP 参与干眼的炎症反应

4. 讨论

泪液渗透压升高不仅是干眼症的诊断特征，而且也是导致眼表炎症的一个重要病理生理因素[17]-[19]。持续的高渗透压状态可对角膜和结膜上皮细胞造成持续性应激，导致细胞脱水、氧化失衡及上皮屏障功能受损，使眼表更易发生炎症激活，从而形成恶性循环[17][20]。因此，发现参与炎症反应的新调节因子可能为干眼症的治疗提供新的治疗靶点。

高渗环境可诱导活性氧积聚、线粒体功能紊乱及炎症级联反应，并伴随 HIF-1 α 及其相关通路激活。HIF-1 α 过度激活可通过促进糖酵解代谢重编程、增强 NF- κ B 介导的炎症转录、激活 NLRP3 炎症小体并驱动免疫细胞向促炎表型分化，从而放大 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质的表达与释放，最终加重组织炎症反应[2][8][21]-[24]。在炎症刺激下，HIF-1 α 的表达会迅速上升，并与 NF- κ B 进行协同作用，从而促进促炎基因(如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等)的转录表达[25]。HIF-1 α 可以通过增强 NF- κ B 系统的磷酸化激活(尤其是在低氧或氧化应激条件下)。此外，HIF-1 α 的稳定表达可促进 NF- κ B 的核转位，增强炎症因子的产生。HIF-1 α 可通过与 NF- κ B 相互作用，增强其对特定炎症相关基因的转录激活。这种相互作用有助于放大炎症反应，并维持慢性炎症状态[13][26]。既往研究表明，HIF-1 α 过表达或异常激活在炎症性肠病、动脉粥样硬化、类风湿关节炎及急性肺损伤等多种疾病中均可促进炎症因子释放、免疫细胞活化及组织损伤，提示 HIF-1 α 是连接缺氧应答与炎症放大的重要分子[27]-[30]。我们的研究结果同样印证了 HIF-1 α 过度激活加重干眼的炎症损伤。本实验用不同浓度的高渗溶液刺激 HCECs 从而建立体外干眼模型，结果表明在不同高渗透压刺激下，HIF-1 α 表达明显升高，且伴随炎症因子的升高，且抑制 HIF-1 α 的表达，可以观察到 HIF-1 α 及 IL-1 β 、TNF- α 的表达降低，因此 HIF-1 α 参与了干眼炎症反应的调控。所以，在以高渗角膜上皮细胞为核心的干眼模型中，适度抑制 HIF-1 α 过度激活，有助于减轻炎症因子释放、缓解氧化应激，并降低凋亡或焦亡等病理损伤，从而发挥眼表保护作用[31][32]。

YAP 在眼部发育及相关疾病的发生发展中发挥着重要调控作用。通过 Hippo 信号通路，YAP 可影响眼部组织中细胞的增殖与凋亡，并调节细胞极性及细胞周期进程，从而决定细胞命运。然而，越来越多的证据表明，YAP 还参与先天免疫和适应性免疫的调控，并促进多种炎症性疾病的进展[33]，包括炎症性肠病、动脉粥样硬化、骨关节炎和肺炎等。在炎症性肠病小鼠模型中，YAP 可通过促进 IL-6 生成并诱

导巨噬细胞向 M1 表型分化而加重肠道炎症[34]。尽管也有研究发现, YAP 诱导的肠上皮细胞(IEC)增殖有助于促进炎症消退[35], 但在动脉粥样硬化模型中, YAP 激活可促进血管炎症和动脉粥样硬化斑块形成, 从而加速疾病进展[36]-[38]。NF- κ B 是干眼等慢性炎症性疾病中的关键调控因子, 长期的高渗刺激或氧化应激可以激活 NF- κ B 信号通路, 并促进多种促炎细胞因子的产生。YAP 通过与 NF- κ B 等转录因子发生串扰, 增强其转录活性, 从而参与炎症反应的放大。在这些条件下, YAP 的活化进一步增强了 NF- κ B 的核转位及其下游基因的表达。研究显示, YAP 通过与 NF- κ B 信号通路相互作用, 能够维持炎症反应的持续性[39]。我们的研究观察到, 与正常处理组相比, 高渗组 YAP 表达明显升高, 同时观察到炎症因子的上调, 而 VP 组与高渗组相比, YAP 表达受到抑制, 且 IL-1 β 、TNF- α 的表达也同时降低, 证实了 YAP 参与高渗诱导的 HCECs 的炎症反应。

既往的研究表明, HIF-1 α 激活的同时, YAP 也出现去磷酸化、核转位及转录活性增强, 提示缺氧可联动激活 HIF-1 α 与 Hippo/YAP 两条信号通路。HIF-1 α 是一个关键的转录因子, 参与细胞对低氧等应激条件的反应。近年来研究发现, HIF-1 α 可以通过调控 YAP 的活性来调节炎症反应。有研究表明, HIF-1 α 并不直接与 YAP 基因的启动子区域结合, 而是通过 PI3K/Akt 等信号通路间接促进 YAP 的核转位和转录活性。这一过程对于细胞的应激反应及免疫反应起着重要作用。HIF-1 α 通过增强 YAP 的活性, 能够放大 NF- κ B 等促炎通路的激活, 从而加剧炎症反应[13]。而研究表明, HIF-1 α 在上游促进 YAP 激活可能是二者相互作用的主要模式之一。一方面, 功能干预实验显示, 敲低 HIF-1 α 可明显削弱缺氧诱导的 YAP 激活; 另一方面, 在常氧条件下采用 CoCl₂ 稳定 HIF-1 α , 可促进 YAP 表达升高、核转位增强, 并上调其下游靶基因 CTGF 的表达[15][16], 但该调控关系具有一定的细胞类型依赖性[40]。为了进一步验证干眼中 HIF-1 α 与 YAP 之间是否存在上下游关系, 我们应用 YC-1 和 VP 分别抑制 HIF-1 α 与 YAP, 观察炎症因子、HIF-1 α 与 YAP 的蛋白表达水平。结果表明, YC-1 组中 HIF-1 α 、YAP、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达量均明显降低; VP 组 YAP、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达量明显降低, HIF-1 α 的上调未受影响。因此, HIF-1 α 通过调节 YAP 的活性参与调控干眼过程中的炎症反应。上述结果与我们的研究共同支持“缺氧-HIF-1 α -YAP”这一方向性调控关系。

综上所述, 高渗应激可促进 HCECs 中 HIF-1 α 、YAP 过度激活并促进炎症因子表达。HIF-1 α 通过调控 YAP 的活性参与干眼中的炎症反应。抑制 HIF-1 α 过度表达可下调 YAP 及炎症因子水平, 从而减轻干眼模型中的炎症损伤。因此抑制 HIF-1 α 的过度表达可以通过下调 YAP 活性起到对干眼炎症反应的保护作用, 且有望成为潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] (2007) The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*, **5**, 75-92.
- [2] Liu, X., Xu, Q., Jiang, N., Zheng, W., Yuan, Z. and Hu, L. (2025) Oroxylin A Alleviates Pyroptosis and Apoptosis in Human Corneal Epithelial Cells under Hyperosmotic Stress by Activating the SIRT3-SOD2/HIF-1 α Pathway. *Experimental Eye Research*, **255**, Article ID: 110345. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110345>
- [3] Willcox, M.D.P., Argüeso, P., Georgiev, G.A., Holopainen, J.M., Laurie, G.W., Millar, T.J., et al. (2017) TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface*, **15**, 366-403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
- [4] Chhadva, P., Goldhardt, R. and Galor, A. (2017) Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology*, **124**, S20-S26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.031>
- [5] Sheppard, J.D. and Nichols, K.K. (2023) Dry Eye Disease Associated with Meibomian Gland Dysfunction: Focus on Tear Film Characteristics and the Therapeutic Landscape. *Ophthalmology and Therapy*, **12**, 1397-1418. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00669-1>
- [6] Rao, S.K., Gokhale, N., Matalia, H. and Mehta, P. (2022) Inflammation and Dry Eye Disease—Where Are We? *International Journal of Ophthalmology*, **15**, 820-827. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.05.20>
- [7] Zhang, J., Dai, Y., Yang, Y. and Xu, J. (2021) Calcitriol Alleviates Hyperosmotic Stress-Induced Corneal Epithelial Cell

- Damage via Inhibiting the NLRP3-ASC-Caspase-1-GSDMD Pyroptosis Pathway in Dry Eye Disease. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 2955-2962. <https://doi.org/10.2147/jir.s310116>
- [8] Prasad, D., Siddiqui, M.G., Dar, M.A.A., Sonar, R., Singh, S., Donthineni, P.R., *et al.* (2025) Assessing the Independent and Combined Effects of Hyperosmolarity and Inflammatory Stress on Human Corneal Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **66**, 47. <https://doi.org/10.1167/iovs.66.13.47>
- [9] Seo, Y., Ji, Y.W., Lee, S.M., Shim, J., Noh, H., Yeo, A., *et al.* (2014) Activation of Hif-1 α (Hypoxia Inducible Factor-1 α) Prevents Dry Eye-Induced Acinar Cell Death in the Lacrimal Gland. *Cell Death & Disease*, **5**, e1309. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.260>
- [10] Moya, I.M. and Halder, G. (2019) Hippo-YAP/TAZ Signalling in Organ Regeneration and Regenerative Medicine. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 211-226. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0086-y>
- [11] Piccolo, S., Dupont, S. and Cordenonsi, M. (2014) The Biology of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond. *Physiological Reviews*, **94**, 1287-1312. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2014>
- [12] Zhang, Q., Han, X., Chen, J., Xie, X., Xu, J., Zhao, Y., *et al.* (2018) Yes-Associated Protein (YAP) and Transcriptional Coactivator with PDZ-Binding Motif (TAZ) Mediate Cell Density-Dependent Proinflammatory Responses. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 18071-18085. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.004251>
- [13] Chen, L., Jin, X., Ma, J., Xiang, B. and Li, X. (2023) YAP at the Progression of Inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1204033. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1204033>
- [14] Marxsen, J.H., Stengel, P., Doege, K., Heikkinen, P., Jokilehto, T., Wagner, T., *et al.* (2004) Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) Promotes Its Degradation by Induction of HIF- α -prolyl-4-hydroxylases. *Biochemical Journal*, **381**, 761-767. <https://doi.org/10.1042/bj20040620>
- [15] Li, H., Li, X., Jing, X., Li, M., Ren, Y., Chen, J., *et al.* (2018) Hypoxia Promotes Maintenance of the Chondrogenic Phenotype in Rat Growth Plate Chondrocytes through the HIF-1 α /YAP Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 3181-3192. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3921>
- [16] Chang, H., Ou Yang, R., Su, J., Nguyen, T.M.H., Sung, J., Tang, M., *et al.* (2023) YAP Nuclear Translocation Induced by HIF-1 α Prevents DNA Damage under Hypoxic Conditions. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01687-5>
- [17] Bron, A.J., de Paiva, C.S., Chauhan, S.K., Bonini, S., Gabison, E.E., Jain, S., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- [18] Nagai, N. and Otake, H. (2022) Novel Drug Delivery Systems for the Management of Dry Eye. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **191**, Article ID: 114582. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114582>
- [19] Craig, J.P., Nichols, K.K., Akpek, E.K., Caffery, B., Dua, H.S., Joo, C., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*, **15**, 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
- [20] Baudouin, C., Messmer, E.M., Aragona, P., Geerling, G., Akova, Y.A., Benítez-del-Castillo, J., *et al.* (2016) Revisiting the Vicious Circle of Dry Eye Disease: A Focus on the Pathophysiology of Meibomian Gland Dysfunction. *British Journal of Ophthalmology*, **100**, 300-306. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307415>
- [21] Tang, Y.Y., Wang, D.C., Wang, Y.Q., Huang, A. and Xu, W. (2023) Emerging Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1073971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1073971>
- [22] Wang, T., Liu, H., Lian, G., Zhang, S., Wang, X. and Jiang, C. (2017) HIF1 α -Induced Glycolysis Metabolism Is Essential to the Activation of Inflammatory Macrophages. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 9029327. <https://doi.org/10.1155/2017/9029327>
- [23] Corcoran, S.E. and O'Neill, L.A.J. (2016) HIF1 α and Metabolic Reprogramming in Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 3699-3707. <https://doi.org/10.1172/jci84431>
- [24] Wang, D., Wang, M., Sun, S., Zhang, C., Song, Y., Li, J., *et al.* (2024) Hypoxia-Induced NLRP3 Inflammasome Activation via the HIF-1 α /NF- κ B Signaling Pathway in Human Dental Pulp Fibroblasts. *BMC Oral Health*, **24**, Article No. 1156. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04936-w>
- [25] Stevenson, W., Chauhan, S.K. and Dana, R. (2012) Dry Eye Disease: An Immune-Mediated Ocular Surface Disorder. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, **130**, 90-100. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.364>
- [26] Hessen, M. and Akpek, E.K. (2014) Dry Eye: An Inflammatory Ocular Disease. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, **9**, 240-250.
- [27] Kim, Y.-E., *et al.* (2018) HIF-1 α Activation in Myeloid Cells Accelerates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis Progression in Mice. *Disease Models & Mechanisms*, **11**, dmm033241. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6078398/?utm_source=chatgpt.com
- [28] Hu, F., Shi, L., Mu, R., Zhu, J., Li, Y., Ma, X., *et al.* (2013) Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Interleukin 33 Form a

- Regulatory Circuit to Perpetuate the Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*, **8**, e72650.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072650>
- [29] Suresh, M. V., *et al.* (2019) Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α Promotes Inflammation and Injury Following Aspiration-Induced Lung Injury in Mice. *Shock*, **52**, 612-621.
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6591116/?utm_source=chatgpt.com
- [30] Meng, X., Zhu, Y., Yang, W., Zhang, J., Jin, W., Tian, R., *et al.* (2024) HIF-1 α Promotes Virus Replication and Cytokine Storm in H1N1 Virus-Induced Severe Pneumonia through Cellular Metabolic Reprogramming. *Virologica Sinica*, **39**, 81-96. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2023.11.010>
- [31] Wang, J., Liu, Y., Zong, B., Zhao, S., Li, Y., Zhang, Z., *et al.* (2024) Qingxuan Runmu Yin Alleviates Dry Eye Disease via Inhibition of the HMOX1/HIF-1 Pathway Affecting Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1391946.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1391946>
- [32] Chu, D., Hu, T., Cui, H., Yang, L., Li, Z., Tan, C., *et al.* (2025) Amorphous Layered Double Hydroxide-Based Nano-Enzyme Eye Drops against Dry Eye Disease by Inhibiting Mitochondrial Damage and Pyroptosis. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 688. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03727-x>
- [33] Lee, M., Goraya, N., Kim, S. and Cho, S. (2018) Hippo-YAP Signaling in Ocular Development and Disease. *Developmental Dynamics*, **247**, 794-806. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24628>
- [34] Zhou, X., Li, W., Wang, S., Zhang, P., Wang, Q., Xiao, J., *et al.* (2019) YAP Aggravates Inflammatory Bowel Disease by Regulating M1/M2 Macrophage Polarization and Gut Microbial Homeostasis. *Cell Reports*, **27**, 1176-1189.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.028>
- [35] Deng, Y., Lu, J., Li, W., Wu, A., Zhang, X., Tong, W., *et al.* (2018) Reciprocal Inhibition of YAP/TAZ and NF- κ B Regulates Osteoarthritic Cartilage Degradation. *Nature Communications*, **9**, Article No. 4564.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07022-2>
- [36] Liu, M., Yan, M., Lv, H., Wang, B., Lv, X., Zhang, H., *et al.* (2020) Macrophage K63-Linked Ubiquitination of YAP Promotes Its Nuclear Localization and Exacerbates Atherosclerosis. *Cell Reports*, **32**, Article ID: 107990.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107990>
- [37] Wang, K., Yeh, Y., Nguyen, P., Limqueco, E., Lopez, J., Thorossian, S., *et al.* (2016) Flow-Dependent YAP/TAZ Activities Regulate Endothelial Phenotypes and Atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, 11525-11530. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613121113>
- [38] Jia, M., Li, Q., Guo, J., Shi, W., Zhu, L., Huang, Y., *et al.* (2022) Deletion of BACH1 Attenuates Atherosclerosis by Reducing Endothelial Inflammation. *Circulation Research*, **130**, 1038-1055.
<https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319540>
- [39] Deng, H., Li, M., Zheng, R., Qiu, H., Yuan, T., Wang, W., *et al.* (2021) YAP Promotes Cell Proliferation and Epithelium-Derived Cytokine Expression via NF- κ B Pathway in Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*, **14**, 839-850.
<https://doi.org/10.2147/jaa.s315707>
- [40] Dai, X.-Y., *et al.* (2016) Nuclear Translocation and Activation of YAP by Hypoxia Contributes to the Chemoresistance of SN38 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncotarget*, **7**, 6933-6947.
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4872759/?utm_source=chatgpt.com