

HIF-1 α 在慢性气道炎症性疾病中作用机制的研究进展

赵欣怡¹, 张秀义^{2*}, 许浩然², 景卫革², 刘梓龙¹

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²承德市中心医院呼吸与危重症医学科, 河北 承德

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月4日

摘要

慢性气道炎症性疾病以持续性炎症、气流受限、黏液潴留及气道结构改变为主要特征, 其中气道局部低氧微环境可与炎症反应、免疫代谢和组织重塑相互作用, 共同促进疾病进展。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)作为低氧应答的核心转录因子, 不仅调控细胞对缺氧的适应, 也通过炎症因子、糖酵解代谢、免疫细胞活化和血管生成等过程参与慢性气道炎症持续化。结合相关文献, 本综述对HIF-1 α 在支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)及其他慢性气道炎症性疾病中的研究进展进行梳理, 并讨论其作为候选生物标志物和潜在治疗靶点的价值。

关键词

HIF-1 α , 慢性气道炎症, 低氧微环境, 支气管哮喘, 慢性阻塞性肺疾病, 免疫代谢, 气道重塑

Research Progress on the Mechanism of HIF-1 α in Chronic Airway Inflammatory Diseases

Xinyi Zhao¹, Xiuyi Zhang^{2*}, Haoran Xu², Weige Jing², Zilong Liu¹

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Respiratory and Critical Care Medicine Department of Chengde Central Hospital, Chengde Hebei

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 4, 2026

*通讯作者。

文章引用: 赵欣怡, 张秀义, 许浩然, 景卫革, 刘梓龙. HIF-1 α 在慢性气道炎症性疾病中作用机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 246-254. DOI: 10.12677/acm.2026.1682791

Abstract

Chronic airway inflammatory diseases are mainly characterized by persistent inflammation, air-flow limitation, mucus retention and airway structural remodeling. The local hypoxic microenvironment in the airway interacts with inflammatory responses, immune metabolism and tissue remodeling to jointly drive disease progression. As the master transcription factor governing hypoxic response, hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) not only mediates cellular adaptation to hypoxia, but also participates in the perpetuation of chronic airway inflammation through multiple processes including inflammatory cytokine secretion, glycolytic metabolism, immune cell activation and angiogenesis. Based on existing literature, this review systematically summarizes research advances of HIF-1 α in bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other chronic airway inflammatory disorders, and discusses its potential value as a candidate biomarker and therapeutic target.

Keywords

HIF-1 α , Chronic Airway Inflammation, Hypoxic Microenvironment, Bronchial Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Immune Metabolism, Airway Remodeling

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

根据流行病学调查,慢性气道炎症性疾病的患病率逐年增加,已成为重要的公共卫生问题,支气管哮喘全球患病人口近3亿,每日约1000人死于哮喘[1];慢性阻塞性肺疾病已成为全球三大死因之一,每年约有300多万人死于COPD,占全球死亡人数的6% [2]。慢性气道炎症性疾病是以气道持续性炎症反应为核心病理特征,以支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病为主要代表的一类疾病。这些疾病的发病机制各不相同,但均与气道慢性炎症持续存在相关,并伴有不同程度的气道功能异常、气流受限及结构性改变[3][4]。气道慢性炎症性疾病的预防与治疗,已成为全球共同面临的健康问题。HIF-1 α 作为介导机体感知并应答缺氧环境的核心转录因子,在机体生理与病理过程中发挥关键作用。在慢性气道炎症性疾病中,气道阻塞、黏液滞留、炎症细胞浸润及微血管结构异常,共同诱导气道形成局部低氧微环境,而局部缺氧可通过调控HIF-1 α 通路进一步加剧炎症反应与气道重塑[5]。本文就HIF-1 α 的生物学特性、调控机制及其在慢性阻塞性肺疾病、哮喘等慢性气道炎症性疾病中的研究现状进行综述,论述其可能成为该类疾病的潜在生物标志物和靶向干预新靶点。

2. HIF-1 α 生物学基础

低氧诱导因子-1 (HIF-1)由氧敏感的 α 亚基和稳定表达的 β 亚基组成。HIF-1 α 分子含有碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)结构域、Per-ARNT-Sim (PAS)结构域、氧依赖性降解结构域和转录激活结构域。其中,bHLH和PAS结构域分别参与DNA结合及二聚化,氧依赖性降解结构域决定其在常氧条件下的稳定性,转录激活结构域则介导下游靶基因的转录调控[6]-[9]。常氧条件下,HIF-1 α 主要受脯氨酰羟化酶结构域蛋白(PHD)-冯·希佩尔-林道蛋白(VHL)通路严格调控。脯氨酰羟化酶(prolylhydroxylases, PHDs)可羟化HIF-

1 α 特定位点, 使其被 VHL 蛋白识别, 并经泛素-蛋白酶体途径降解; 天冬酰胺羟化酶(FIH)可抑制 HIF-1 α 与 CREB 结合蛋白(p300/CBP)等转录共激活因子结合, 从而限制其转录活性[7]-[9], 故在常氧条件下, HIF-1 α 表达水平处于较低水平。低氧状态下, PHDs 和 FIH 活性下降, HIF-1 α 降解受阻并逐渐稳定, 随后转位入核, 与低氧诱导因子-1 β (HIF-1 β)形成异源二聚体, 结合低氧反应元件并诱导靶基因过表达[9][10]。除低氧外, 炎症刺激也可促进 HIF-1 α 激活。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子可通过核因子- κ B (NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和活性氧(ROS)等通路调节 HIF-1 α 的表达、稳定性和转录活性, 使 HIF-1 α 成为连接缺氧反应与炎症调控的重要分子节点[10]-[12]。在慢性炎症微环境中, 缺氧、氧化应激、炎症因子释放和代谢需求增加相互作用, 共同推动 HIF-1 α 信号持续活化。HIF-1 α 激活后可调控多种生物学效应, 包括糖酵解增强、血管生成、细胞存活、免疫细胞活化、炎症因子释放和组织重塑等[9]-[12]。其中, HIF-1 α 介导的糖酵解代谢转换有助于细胞适应低氧环境, 同时影响巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞和 T 细胞等免疫细胞的功能状态, 从而参与炎症反应的放大和维持[12][13]。因此, HIF-1 α 不仅是细胞低氧适应反应的重要调控因子, 也可整合炎症、氧化应激和代谢信号, 为其在慢性气道炎症中的作用提供基础。

3. HIF-1 α 在主要慢性气道疾病中的研究进展

慢性气道炎症性疾病是一类异质性疾病, 虽然不同疾病的病因、炎症表型、受累部位及结构改变并不完全相同, 但均可出现气道阻塞、黏液滞留、炎症细胞浸润、上皮损伤和组织水肿等病理改变。这些改变会影响局部通气和氧供, 使炎症区域形成相对低氧微环境。低氧和炎症常同时存在于病理性免疫活动区域, 局部氧供下降和细胞代谢需求增加可影响免疫细胞活化、代谢状态及效应功能, 进而参与组织损伤和疾病进展[14][15]。在低氧-炎症微环境中, HIF-1 α 可作为连接低氧应答、炎症反应和免疫代谢改变的重要节点。低氧、炎症因子、氧化应激和代谢压力可共同促进 HIF-1 α 相关信号活化[10]-[12]; HIF-1 α 活化后, 细胞代谢更易向糖酵解方向转变, 并可影响免疫细胞功能状态[13][16]。气道黏液积聚可进一步加重局部通气障碍, 并与气流阻塞、炎症、感染和气道壁损伤有关[17]。同时, HIF-1 α 介导的低氧应答还可与 PI3K-mTOR、NF- κ B、ERK、内质网应激等通路相互作用, 参与炎症反应、细胞应激和代谢调节[10]。在不同慢性气道疾病中, HIF-1 α 均可通过上述共同机制参与疾病进展, 但其主要作用细胞、下游通路和病理后果各有侧重。以下将分别从支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病及其他慢性气道炎症性疾病三个方面进行阐述。

3.1. HIF-1 α 与支气管哮喘

支气管哮喘是一种异质性慢性气道炎症性疾病, 其特征包括可变性气流受限、气道高反应性、黏液分泌增加和不同程度的气道重塑。多数哮喘患者以 2 型炎症为主要特征, 涉及 2 型辅助性 T 细胞(Th2 细胞)、2 型固有淋巴细胞(ILC2)、嗜酸性粒细胞及白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-5 (IL-5)、白细胞介素-13 (IL-13)等细胞因子。部分重症或控制不佳患者可出现中性粒细胞性炎症、混合性炎症或更明显的气道结构改变[18]。气道炎症、水肿、黏液栓形成和支气管平滑肌收缩可造成局部通气障碍, 并使气道微环境呈相对低氧状态。临床研究显示, 哮喘患儿外周血单个核细胞(PBMC)中 HIF-1 α 表达水平高于健康儿童, 且在哮喘发作期进一步升高, 提示 HIF-1 α 表达变化可能与哮喘炎症状态和疾病活动有关[19]。

低氧与炎症刺激共同存在时, HIF-1 α 更容易被激活, 并参与哮喘炎症反应和组织改变。在过敏性哮喘中, HIF-1 α 与 2 型炎症和免疫代谢改变关系密切。ILC2 是 2 型炎症的重要效应细胞, 可产生 IL-5 和 IL-13, 促进嗜酸性粒细胞募集、黏液分泌和气道高反应性。近期研究显示, ILC2 活化时糖酵解增强, 并伴随 HIF-1 α 表达升高; 阻断 HIF-1 α /糖酵解轴可降低 ILC2 的代谢活性和效应功能, 从而减轻过敏性气道

炎症[20]。这一结果提示, HIF-1 α 不仅参与低氧适应, 也可能通过调节 ILC2 代谢状态影响 2 型炎症反应。气道上皮细胞是哮喘炎症启动和维持的重要部位。过敏原、病毒感染、污染物和机械刺激可诱导上皮释放胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、白细胞介素-25 (IL-25)和白细胞介素-33 (IL-33)等上皮源性细胞因子, 进而激活 Th2 细胞和 ILC2, 推动 2 型炎症、黏液高分泌和气道高反应性[21]。这些上皮相关改变可加重局部炎症和通气障碍, 并为 HIF-1 α 活化提供病理基础。

除典型 2 型炎症外, HIF-1 α 还可能参与重症哮喘和非 2 型哮喘中的炎症放大。部分重症哮喘患者存在中性粒细胞性炎症或糖皮质激素反应不佳。有研究提示, Yes 相关蛋白/缺氧诱导因子-1 α /微小 RNA-182/早期生长反应蛋白 2 调控轴(YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 轴)可通过调控 Th17 细胞分化从而影响哮喘的严重程度, 说明 HIF-1 α 可能与非 2 型炎症反应有关[22]。低氧和氧化应激可促进 HIF-1 α 活化, 并影响 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)炎症小体、白细胞介素-1 β (IL-1 β)释放和细胞凋亡。相关研究提示, 间歇性低氧可通过 HIF-1 α /NLRP3/IL-1 β 通路加重哮喘炎症, 并促进中性粒细胞性炎症反应[23]。这一机制可能与部分哮喘患者反复急性加重、炎症持续存在及治疗反应下降有关。此外, 环境暴露可能进一步放大 HIF-1 α 相关炎症反应。动物实验显示, 在过敏性哮喘模型中, 甲醛暴露可增强 HIF-1 α 介导的肺巨噬细胞促炎反应, 并加重哮喘样炎症和黏液积聚[24]。上述结论目前来自动物实验与机制研究层面, 其临床价值仍需进一步研究验证。

HIF-1 α 可能参与哮喘气道重塑。气道重塑主要包括上皮损伤与修复异常、基底膜增厚、气道平滑肌增生或肥厚、血管生成、黏液腺增生和细胞外基质沉积等改变。研究显示, 气道上皮不仅参与炎症启动, 也可通过上皮源性细胞因子释放和修复异常推动气道结构改变[25]。在 HIF-1 α 相关机制方面, 有研究发现低氧诱导的 HIF-1 α 活化可通过调控小鼠双微体 2/p53 (MDM2/P53)轴, 促进气道平滑肌细胞增殖和迁移, 并参与哮喘炎症和气道重塑过程[26]。总体来看, HIF-1 α 在支气管哮喘中的作用主要体现在低氧应答、免疫代谢调节、炎症放大和气道重塑等方面。HIF-1 α 可通过调节 ILC2 糖酵解代谢、NLRP3/IL-1 β 相关炎症反应和气道平滑肌细胞功能, 参与哮喘炎症持续和结构改变。HIF-1 α 可被视为连接哮喘低氧微环境、2 型炎症、非 2 型炎症和气道重塑的重要调控因子。

3.2. HIF-1 α 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 主要表现为持续性气流受限、慢性气道炎症、小气道病变和肺实质破坏。吸烟、空气污染、生物燃料暴露、反复感染和氧化应激是 COPD 发生发展的危险因素[27]。随着疾病进展, 小气道狭窄、黏液分泌增加、肺泡结构破坏和通气/血流比例失调可导致局部氧供不足, 从而形成低氧相关病理环境。COPD 气道炎症通常以中性粒细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润为主, 炎症反应与氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡和组织损伤相互影响, 共同推动疾病进展。吸烟和污染物暴露可诱导气道上皮损伤、氧化应激和炎症通路活化。低氧、炎症因子和细胞应激可影响 HIF-1 α 的表达、稳定性和转录活性, 使其成为连接低氧应答和炎症应激的重要分子[10] [11]。在 COPD 中, HIF-1 α 活化是低氧、氧化应激与炎症刺激共同作用介导的病理反应。

从炎症细胞层面来看, COPD 的炎症反应以中性粒细胞和巨噬细胞的介导作用最为突出。中性粒细胞可释放蛋白酶和促炎介质, 参与黏液高分泌、组织损伤和气流受限; 巨噬细胞可释放炎症因子、趋化因子和基质降解相关分子, 参与慢性炎症维持。HIF-1 α 在低氧环境中可影响免疫细胞代谢和效应功能, 并可能改变炎症细胞对低氧和氧化应激的适应状态[12] [16]。有研究发现 COPD 患者支气管肺泡灌洗液和外周血单个核细胞中 HIF-1 α 与表皮生长因子受体(EGFR)表达升高, 并伴随多种炎症因子水平增加。该研究提示, HIF-1 α 可能通过表皮生长因子受体/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路(EGFR/PI3K/AKT 通路)参与 COPD 炎症反应, 但其机制仍需更多临床研究验证[28]。但目前直接证明 HIF-1 α 调控 COPD 中

性粒细胞或巨噬细胞炎症的临床证据较为有限。

HIF-1 α 与 COPD 气道重塑、基质降解和肺血管改变有关。气道重塑是 COPD 小气道病变的重要病理基础,主要表现为气道壁增厚、杯状细胞增生、黏液腺肥大、平滑肌增殖和细胞外基质异常沉积。近期研究显示,COPD 患者 HIF-1 α 表达升高,并与气道重塑指标及基质金属蛋白酶 9 (MMP9)表达相关[29]。另有研究发现,COPD 患者 HIF-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)表达升高,并与肺功能下降、疾病严重程度和生活质量受损相关[30]。低氧性肺动脉高压相关研究也提示,持续低氧可稳定 HIF-1 α ,并促进肺血管收缩、平滑肌细胞增殖和血管重塑[31]。这些研究说明,HIF-1 α 可能与 COPD 气道结构改变和低氧相关肺血管改变有关,MMP9 相关基质改变和 VEGF/VEGFR2 相关反应可能分别参与气道壁重塑和肺血管改变,但现有证据仍以相关性研究和机制推断为主,因果关系还需进一步验证。

COPD 急性加重时,感染、污染物暴露和气道炎症增强可导致分泌物增多、氧合下降和全身炎症反应加重,进一步加重低氧和氧化应激,并为 HIF-1 α 活化提供条件。HIF-1 α 可能通过影响气道上皮病原菌黏附相关分子表达,参与 COPD 细菌感染、易感性和急性加重相关过程[32],但目前关于 HIF-1 α 直接参与 COPD 急性加重后气道损伤和肺功能下降的证据仍相对有限。在 COPD 中,HIF-1 α 更适合被视为低氧、气道重塑、MMP9 相关基质改变和肺血管病变的潜在调控因子,而不宜直接认定为 COPD 慢性炎症维持或急性加重进展的确定性驱动因素,后续研究仍需结合临床样本和实验模型,进一步明确 HIF-1 α 在 COPD 稳定期、急性加重期及不同炎症表型中的作用。

3.3. HIF-1 α 与其他慢性气道炎症性疾病

除支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病外,HIF-1 α 还可能参与其他慢性气道炎症性疾病的发生发展,其中慢性鼻窦炎伴鼻息肉和支气管扩张症较有代表性。二者受累部位不同,但均可出现分泌物潴留、局部通气受限、炎症细胞浸润和组织结构改变。这些改变可造成局部低氧,并为 HIF-1 α 活化提供条件。

慢性鼻窦炎伴鼻息肉是上气道慢性炎症性疾病的重要类型。患者常表现为鼻塞、流涕、嗅觉减退和鼻息肉形成。该病常伴有上皮屏障损伤、2 型炎症、黏液分泌异常和组织水肿等改变[33]。鼻窦通气受限、黏膜水肿和分泌物潴留可造成局部低氧。研究显示,慢性鼻窦炎伴鼻息肉组织中 HIF-1 α 表达升高。低氧可通过 HIF-1 α 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 2 (PTPN2)表达,并下调紧密连接蛋白,从而破坏鼻上皮屏障完整性[34]。

HIF-1 α 还与慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的 2 型炎症和上皮分化异常有关。有研究发现,在嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中,低氧可上调 HIF-1 α ,并促进上皮源性细胞因子 IL-25、IL-33 和 TSLP 产生。这些因子可推动 2 型免疫反应,并促进嗜酸性炎症发展[35]。除 2 型炎症外,HIF-1 α 也可能与中性粒细胞性炎症有关。有研究发现,慢性鼻窦炎伴鼻息肉组织中 HIF-1 α 表达升高,并与白细胞介素-17A (IL-17A)水平和中性粒细胞浸润呈正相关;IL-17A 和白细胞介素-6 (IL-6)也可上调鼻上皮细胞 HIF-1 α 表达,提示 HIF-1 α 可能参与中性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的炎症反应,并与糖皮质激素反应不佳有关[36]。同时,HIF-1 α 可激活 NLRP3 炎症小体,并影响慢性鼻窦炎中的上皮分化过程。该通路活化后,可出现杯状细胞增生、鳞状上皮化生、纤毛细胞减少和黏液清除功能下降等改变[37]。此外,低氧还可通过 Yes 相关蛋白 (YAP)相关机制促进鼻上皮细胞的黏蛋白 5AC (MUC5AC)表达,从而加重黏液分泌异常[38]。因此,在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中,HIF-1 α 主要通过影响上皮屏障、炎症表型、NLRP3 炎症小体和黏液分泌参与疾病进展。

支气管扩张症是另一类慢性气道炎症性疾病。其主要特点是支气管不可逆扩张、慢性咳嗽、咳痰、反复感染和气道结构破坏。支气管扩张症的核心病理过程包括慢性感染、黏液清除障碍、气道炎症和进

行性结构损伤[39][40]。其中,中性粒细胞性炎症在疾病进展中具有重要作用[40]。由于反复感染、脓性分泌物滞留和炎症细胞聚集均可影响局部氧代谢,HIF-1 α 可能与支气管扩张症的低氧炎症环境有关。但目前相关直接证据尚且有限,暂不能将其认定为该病的明确致病驱动因子。

综上所述,HIF-1 α 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用较为明确,主要涉及上皮屏障破坏、2型炎症、NLRP3炎症小体活化和黏液分泌异常。相比之下,目前针对HIF-1 α 在支气管扩张症中的研究仍较为有限,其作用仅可作为潜在发病机制提出。未来仍需更多研究明确HIF-1 α 在不同慢性气道炎症性疾病中的具体作用。

4. HIF-1 α 在慢性气道炎症性疾病中的临床意义及研究局限性

4.1. HIF-1 α 作为候选生物标志物及联合评估指标的价值

HIF-1 α 在慢性气道炎症性疾病中的临床价值,首先体现在它可作为候选生物标志物。已有COPD相关研究显示,HIF-1 α 表达升高与气道重塑和MMP9表达有关[29]。另有研究发现,HIF-1 α 升高与肺功能下降、肺气肿影像学改变及促红细胞生成素(EPO)水平变化存在相关性[41]。在COPD合并肺血管受累的患者中,HIF-1 α 与内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)等指标联合检测也具有一定评估价值[42]。上述研究结果提示,HIF-1 α 具有一定临床参考价值,可反映机体低氧反应状态,同时提示炎症持续存在、气道结构改变以及肺血管受累等综合病理改变。HIF-1 α 的表达水平受缺氧程度、炎症状态、样本类型及临床干预等多重因素调控,单一指标检测难以全面反映疾病真实状态。外周血与血清样本检测操作便捷,但结果易受全身性缺氧、感染、炎症及合并症干扰;诱导痰、支气管肺泡灌洗液、气道组织、鼻息肉组织等标本更贴近病灶,检测特异性更高,相应的标本获取流程则更为复杂。由于慢性气道炎症性疾病具有明显异质性,HIF-1 α 更适合作为联合评估体系中的辅助指标,可结合肺功能、影像学、炎症细胞分类、细胞因子等指标进行综合分析,以提高其对疾病严重程度、结构改变和肺血管受累情况的评估价值。

4.2. HIF-1 α 作为治疗靶点的潜在价值与风险

HIF-1 α 具有靶向治疗价值,但不可直接对其进行单纯抑制。HIF-1 α 下游通路可能参与免疫代谢、炎症放大、基质改变和肺血管反应等过程,存在一定的干预价值。HIF-1 α 在生理层面调控低氧应答、维持组织微环境稳定,当机体处于持续缺氧合并慢性炎症状态时,则会参与病理进程的发展[10][16]。相关研究证实以HIF-1 α 为代表的HIF通路具有治疗潜力,但其功能复杂,干预时需考虑组织类型、疾病阶段和靶向方式[43]。针对慢性气道炎症性疾病的HIF-1 α 靶向药物研究目前仍处于临床前探索阶段,尚缺乏可直接用于支气管哮喘或COPD的成熟临床药物。动物实验显示,HIF-1 α 拮抗剂可减轻过敏性气道炎症模型中的气道高反应性及相关炎症指标,提示抑制HIF-1 α 异常活化可能对特定哮喘表型具有干预潜力[44]。在COPD相关研究中,地高辛可抑制HIF-1 α 表达,并在香烟烟雾诱导的COPD小鼠模型中减轻气道炎症、黏液高分泌及上皮-间质转化[45]。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉相关研究中,黄芩素可通过抑制HIF-1 α 及抗凋亡分子存活素的表达,诱导嗜酸性粒细胞凋亡,并在小鼠模型中减轻鼻息肉形成[46]。这些研究提示,HIF-1 α 相关干预在慢性气道炎症性疾病中具有一定转化潜力,但仍需结合疾病表型、气道局部给药方式和长期安全性评价,进一步明确其临床应用价值。

4.3. 当前研究局限与未来方向

现有HIF-1 α 相关研究多来自动物实验、细胞实验或小样本临床研究,其临床转化作用存在着一定的局限性,不同研究在样本类型、检测方法和疾病分组标准方面并不一致,导致结果之间的可比性较差。HIF-1 α 具有动态变化的特点,仅在单一时间点检测难以反映其在疾病进展、急性加重以及治疗应答过程

中的变化规律, 且其在上皮细胞、免疫细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞中的功能并不相同。未来研究可加强前瞻性临床随访, 并结合单细胞测序、空间转录组、代谢组学和多指标联合分析, 明确 HIF-1 α 在不同疾病表型和病程阶段中的作用。现有人类肺细胞图谱和 COPD 单细胞研究为解析气道和肺组织的细胞异质性提供了重要工具[47] [48], 借助相关技术可进一步分析 HIF-1 α 在各类细胞中的表达差异, 结合空间定位和临床分期, 明确其在不同疾病表型和病程阶段中的作用。

5. 总结与展望

HIF-1 α 是连接低氧微环境、慢性炎症、免疫代谢与组织重塑的关键调控节点。不同慢性气道炎症性疾病中, HIF-1 α 的作用重点并不相同。在支气管哮喘中, 其主要与 2 型炎症、ILC2 代谢、炎症放大和气道重塑有关; 在 COPD 中, 其更多与氧化应激、MMP9 相关基质改变和 VEGF 相关肺血管改变有关; 在慢性鼻窦炎伴息肉和支气管扩张症中, 其证据仍需进一步积累。总体来看, HIF-1 α 具备作为候选生物标志物和潜在治疗靶点的价值, 但推动其临床转化仍需要更多高质量研究的支撑。后续研究应重视细胞特异性、疾病表型特异性和动态变化规律, 为慢性气道炎症性疾病的精准评估和干预提供依据。

参考文献

- [1] Global Asthma Network (2022) The Global Asthma Report 2022. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **26**, S1-S102. <https://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.22.1010>
- [2] A, R.P., Mohapatra, M.M., Saka, V.K., Kar, R., Chakkalakkoombil, S.V. and Vemuri, M.B. (2023) Haematological and Inflammatory Biomarkers among Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD Patients. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, **23**, 239-244. <https://doi.org/10.18295/squmj.12.2022.062>
- [3] Global Initiative for Asthma (2025) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>
- [4] Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M. and Putcha, N. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **399**, 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00470-6)
- [5] Mikami, Y., Grubb, B.R., Rogers, T.D., Dang, H., Asakura, T., Kota, P., et al. (2023) Chronic Airway Epithelial Hypoxia Exacerbates Injury in Muco-Obstructive Lung Disease through Mucus Hyperconcentration. *Science Translational Medicine*, **15**, eabo7728. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo7728>
- [6] Yang, C., Zhong, Z.F., Wang, S., Vong, C., Yu, B. and Wang, Y. (2021) HIF-1: Structure, Biology and Natural Modulators. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **19**, 521-527. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(21\)60051-1](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(21)60051-1)
- [7] Jucht, A.E. and Scholz, C.C. (2024) PHD1-3 Oxygen Sensors *in Vivo*—Lessons Learned from Gene Deletions. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **476**, 1307-1337. <https://doi.org/10.1007/s00424-024-02944-x>
- [8] Volkova, Y.L., Pickel, C., Jucht, A.E., Wenger, R.H. and Scholz, C.C. (2022) The Asparagine Hydroxylase FIH: A Unique Oxygen Sensor. *Antioxidants & Redox Signaling*, **37**, 913-935. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0003>
- [9] Lee, J.W., Ko, J., Ju, C. and Eltzschig, H.K. (2019) Hypoxia Signaling in Human Diseases and Therapeutic Targets. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>
- [10] Luo, Z., Tian, M., Yang, G., Tan, Q., Chen, Y., Li, G., et al. (2022) Hypoxia Signaling in Human Health and Diseases: Implications and Prospects for Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01080-1>
- [11] Malkov, M.I., Lee, C.T. and Taylor, C.T. (2021) Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells*, **10**, Article No. 2340. <https://doi.org/10.3390/cells10092340>
- [12] McGettrick, A.F. and O'Neill, L.A.J. (2020) The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metabolism*, **32**, 524-536. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.002>
- [13] Kierans, S.J. and Taylor, C.T. (2020) Regulation of Glycolysis by the Hypoxia-Inducible Factor (HIF): Implications for Cellular Physiology. *The Journal of Physiology*, **599**, 23-37. <https://doi.org/10.1113/jp280572>
- [14] Taylor, C.T. and Colgan, S.P. (2017) Regulation of Immunity and Inflammation by Hypoxia in Immunological Niches. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 774-785. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.103>
- [15] Mirchandani, A.S., Sanchez-Garcia, M.A. and Walmsley, S.R. (2025) How Oxygenation Shapes Immune Responses: Emerging Roles for Physioxia and Pathological Hypoxia. *Nature Reviews Immunology*, **25**, 161-177.

- <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01087-5>
- [16] Taylor, C.T. and Scholz, C.C. (2022) The Effect of HIF on Metabolism and Immunity. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 573-587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
 - [17] Hill, D.B., Button, B., Rubinstein, M. and Boucher, R.C. (2022) Physiology and Pathophysiology of Human Airway Mucus. *Physiological Reviews*, **102**, 1757-1836. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2021>
 - [18] Porsbjerg, C., Melén, E., Lehtimäki, L. and Shaw, D. (2023) Asthma. *The Lancet*, **401**, 858-873. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02125-0)
 - [19] Gonzalez-Urbe, V., Martinez-Tenopala, R., Osorio-Martínez, A., Prieto-Gomez, J., Lammoglia Kirsch, A., Alcocer-Arreguin, C.R., *et al.* (2023) Expression of HIF-1 α in Pediatric Asthmatic Patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, **18**, Article No. 927. <https://doi.org/10.4081/mrm.2023.927>
 - [20] Zhang, X., Liu, J., Li, X., Zheng, G., Wang, T., Sun, H., *et al.* (2025) Blocking the HIF-1 α /Glycolysis Axis Inhibits Allergic Airway Inflammation by Reducing ILC2 Metabolism and Function. *Allergy*, **80**, 1309-1334. <https://doi.org/10.1111/all.16361>
 - [21] Whetstone, C.E., Ranjbar, M., Omer, H., Cusack, R.P. and Gauvreau, G.M. (2022) The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma. *Cells*, **11**, Article No. 1105. <https://doi.org/10.3390/cells11071105>
 - [22] Zhou, J., Zhang, N., Zhang, W., Lu, C. and Xu, F. (2021) The YAP/HIF-1 α /miR-182/EGR2 Axis Is Implicated in Asthma Severity through the Control of Th17 Cell Differentiation. *Cell & Bioscience*, **11**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00560-1>
 - [23] Zhou, L., Zhang, H., Liu, L., Zhang, F., Wang, L., Zheng, P., *et al.* (2025) Intermittent Hypoxia Aggravates Asthma Inflammation via NLRP3/IL-1 β -Dependent Pyroptosis Mediated by HIF-1 α Signalling Pathway. *Chinese Medical Journal*, **138**, 1714-1729. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003608>
 - [24] Ma, H., Shu, Q., Wang, P., Qin, R., Li, S. and Xu, H. (2023) Formaldehyde Exacerbates Asthma in Mice through the Potentiation of HIF-1 α -Mediated Pro-Inflammatory Responses in Pulmonary Macrophages. *Chemico-Biological Interactions*, **379**, Article ID: 110514. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110514>
 - [25] Varricchi, G., Brightling, C.E., Grainge, C., Lambrecht, B.N. and Chanez, P. (2024) Airway Remodelling in Asthma and the Epithelium: On the Edge of a New Era. *European Respiratory Journal*, **63**, Article ID: 2301619. <https://doi.org/10.1183/13993003.01619-2023>
 - [26] Wan, M., Yu, Q., Xu, F., You, L.X., Liang, X., Kang Ren, K., *et al.* (2024) Novel Hypoxia-Induced HIF-1 α Activation in Asthma Pathogenesis. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02869-0>
 - [27] Xu, J., Zeng, Q., Li, S., Su, Q. and Fan, H. (2024) Inflammation Mechanism and Research Progress of COPD. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1404615. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404615>
 - [28] Zhang, H.X., Yang, J.J., Zhang, S.A., *et al.* (2018) HIF-1 α Promotes Inflammatory Response of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Activating EGFR/PI3K/AKT Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 6077-6084.
 - [29] Tan, L., Yang, X., Zhang, J. and Zhou, K. (2024) Correlation between HIF1- α Expression and Airway Remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 921-931. <https://doi.org/10.2147/copd.s447256>
 - [30] Fu, X. and Zhang, F. (2018) Role of the HIF-1 Signaling Pathway in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4553-4561. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6785>
 - [31] Wan, J.J., Yi, J., Wang, F., Zhang, C. and Dai, A. (2024) Expression and Regulation of HIF-1 α in Hypoxic Pulmonary Hypertension: Focus on Pathological Mechanism and Pharmacological Treatment. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 45-60. <https://doi.org/10.7150/ijms.88216>
 - [32] Shukla, S.D., Walters, E.H., Simpson, J.L., Keely, S., Wark, P.A.B., O'Toole, R.F., *et al.* (2020) Hypoxia-Inducible Factor and Bacterial Infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*, **25**, 53-63. <https://doi.org/10.1111/resp.13722>
 - [33] Huang, Z., Liu, J., Sun, L., Ong, H.H., Ye, J., Xu, Y., *et al.* (2024) Updated Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Rhinosinusitis: Targeting Pathophysiology and Treatment Response of Tight Junctions. *Allergy*, **79**, 1146-1165. <https://doi.org/10.1111/all.16064>
 - [34] Zhang, M., Xiong, Y., Tu, J., Tang, B., Zhang, Z., Yu, J., *et al.* (2023) Hypoxia Disrupts the Nasal Epithelial Barrier by Inhibiting PTPN2 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *International Immunopharmacology*, **118**, Article ID: 110054. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110054>
 - [35] Zhang, M., Tang, B., Huang, L., Xiong, Y., Tu, J., Jia, Y., *et al.* (2023) Hypoxia Induces the Production of Epithelial-Derived Cytokines in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *International Immunopharmacology*, **121**, Article ID: 110559. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110559>

- [36] Yu, Z., Wang, Y., Hu, X., Xu, H., Han, M., Zhang, J., *et al.* (2020) Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α Is Associated with Neutrophilic Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Auris Nasus Larynx*, **47**, 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.09.011>
- [37] Zhong, B., Sun, S., Tan, K.S., Ong, H.H., Du, J., Liu, F., *et al.* (2023) Hypoxia-Inducible Factor 1 α Activates the NLRP3 Inflammasome to Regulate Epithelial Differentiation in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **152**, 1444-1459.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.020>
- [38] Zhong, B., Liu, J., Ong, H.H., Du, J., Liu, F., Liu, Y., *et al.* (2025) Hypoxia-Reduced YAP Phosphorylation Enhances Expression of Mucin5AC in Nasal Epithelial Cells of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Allergy*, **80**, 1271-1285. <https://doi.org/10.1111/all.16394>
- [39] Chalmers, J.D., Haworth, C.S., Flume, P., Long, M.B., Burgel, P., Dimakou, K., *et al.* (2025) European Respiratory Society Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, **66**, Article ID: 2501126. <https://doi.org/10.1183/13993003.01126-2025>
- [40] Chalmers, J.D., Metersky, M., Aliberti, S., Morgan, L., Fucile, S., Lauterio, M., *et al.* (2025) Neutrophilic Inflammation in Bronchiectasis. *European Respiratory Review*, **34**, Article ID: 240179. <https://doi.org/10.1183/16000617.0179-2024>
- [41] Atalay, N.A., Yormaz, B., Şahin, A., Sonmez, G., Colkesen, S.S., Vatansev, H., *et al.* (2025) Elevated HIF-1 α as a Diagnostic Biomarker in COPD: Correlations with EPO, Emphysema Index, and Pulmonary Function. *Respiratory Medicine*, **245**, Article ID: 108184. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108184>
- [42] Zhang, X., Zhou, Y. and Zhang, H. (2025) Clinical Significance of HIF-1 α , ET-1, and NO as Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Hypertension. *Biomolecules and Biomedicine*, **25**, 1389-1395. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.11078>
- [43] Yuan, X., Ruan, W., Bobrow, B., Carmeliet, P. and Eltzschig, H.K. (2024) Targeting Hypoxia-Inducible Factors: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 175-200. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00848-6>
- [44] Dewitz, C., McEachern, E., Shin, S., Akong, K., Nagle, D.G., Broide, D.H., *et al.* (2017) Hypoxia-Inducible Factor-1 α Inhibition Modulates Airway Hyperresponsiveness and Nitric Oxide Levels in a BALB/c Mouse Model of Asthma. *Clinical Immunology*, **176**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.01.002>
- [45] Zhang, K., Zhou, F., Zhu, C., Yuan, L., Li, D., Wang, J., *et al.* (2025) Role of Digoxin in Preventing Cigarette Smoke-Induced COPD via HIF-1 α Inhibition in a Mouse Model. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 1665-1678. <https://doi.org/10.2147/copd.s493856>
- [46] Khalmuratova, R., Lee, M., Mo, J., Jung, Y., Park, J. and Shin, H. (2018) Wogonin Attenuates Nasal Polyp Formation by Inducing Eosinophil Apoptosis through HIF-1 α and Survivin Suppression. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6201. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24356-5>
- [47] Sikkema, L., Ramírez-Suástegui, C., Strobl, D.C., Gillett, T.E., Zappia, L., Madisoorn, E., *et al.* (2023) An Integrated Cell Atlas of the Lung in Health and Disease. *Nature Medicine*, **29**, 1563-1577. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02327-2>
- [48] Sin, D.D. (2024) What Single Cell RNA Sequencing Has Taught Us about Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **87**, 252-260. <https://doi.org/10.4046/trd.2024.0001>