

Research on the Correlation between Serum Vitamin D and HIF Levels and the Prognosis of Primary Membranous Nephropathy

Liu Yang Lan Huang*

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Vitamin D is well-known for its role in regulating calcium, phosphorus, and bone metabolism. Current reserachs have indicated that vitamin D is involved in the regulation of the inflammatory response. As the main regulator of cellular response to hypoxia, HIF plays an significant role in stress conditions, modulates inflammation, cell metabolism, and apoptosis. Primary membranous nephropathy is mainly caused by an abnormal immune response subsequent to inflammatory diseases. This review explores the correlation between serum levels of vitamin D and HIF with the development and prognosis of primary membranous nephropathy, while screening for other risk factors that affect the prognosis of primary membranous nephropathy, aiming to provide new therapeutic targets for delaying and treating idiopathic membranous nephropathy.

Keywords

vitamin D; HIF; primary membranous nephropathy

血清维生素 D、HIF 水平与原发膜性肾病预后的相关性研究

杨柳 黄兰*

承德医学院附属医院肾脏内科, 中国·河北承德 067000

摘要

维生素D主要在调节钙磷、骨骼代谢方面闻名, 近期研究发现其抑制调节炎症反应对人类越来越有吸引力。HIF作为细胞缺氧反应的核心因子, 在低氧环境中发挥着重要的调节功能, 参与炎症、细胞代谢及凋亡等一系列反应。原发性膜性肾病发病机制主要为异常免疫反应介导的炎症疾病而引起的肾脏损伤。本综述探讨血清维生素D、HIF水平与原发膜性肾病发展和预后的相关性, 同时筛查其他影响原发膜性肾病预后的危险因素, 力求为延缓和治疗特发性膜性肾病提供新的治疗靶点。

关键词

维生素D; HIF; 原发性膜性肾病

1 引言

IMN 发生发展与免疫炎症因素直接相关。近年来一些免疫炎症因子的发现, 加上以抑制免疫炎症为首的靶向治疗药的应用, 为临床 IMN 的治疗提供了新线索。早期筛查影响 IMN 预后的危险因素并及时干预具有重要的临床价值。

2 维生素 D

维生素 D 是人类生长发育所必需的营养元素之一, 随着人类对健康的追求使其被重视。正常人平均每日的摄入量为 400~800IU, 它来源有内源性和外源性两种途径, 内源性

指皮肤响应紫外线照射将 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D₃, 外源性指膳食摄入, 包括鸡蛋、鱼、蘑菇, 转化为维生素 D₂。VitD₂ 和 VitD₃ 被运输至肝脏, 经过羟基化产生有活化功能的 25-羟基维生素 D, 是体内主要的储存、循环形式, 大多数临床检测中使用它作为评估体内维生素 D 水平的有效指标。其次它再转运至肾, 经肾小管上皮细胞 1 α 羟化酶第二步羟基化的作用生成更有活性的 1,25-二羟基维生素 D^[1,2], 经历完美复杂的化学反应后与维生素 D 受体 (VDR) 结合发挥独特生物学效应。在过去几十年, 我们认知局限于维生素 D 经典作用。一项在澳大利亚南澳大学进行的世界首例基因研究结果表明^[3], 在缺乏维生素 D 的人群中增加其摄入可以减少慢性炎症反应, 从而帮助避免或延缓相关疾病进展。一项研究中老年特发性膜性肾病 (PMN) 患者维生素 D 与炎症指标的关系发现, 肾病组与健康组相比维生素 D 水平显著降低, 炎症指标水平显著升高; 肾病维生素

【作者简介】杨柳 (1995-), 女, 满族, 中国河北承德人, 本科, 住院医师, 从事内科学、肾脏内科研究。

【通讯作者】黄兰 (1980-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事内科学、肾脏内科研究。

D 缺乏组与肾病维生素 D 正常组炎症指标显著升高。所以维生素 D 非经典抗炎作用已成为临床研究主题^[4]。NF- κ B 已被确认是一种在肾病患者诱导肾脏炎症细胞浸润中的关键转录因子，一些炎症因子、HIF-1 α 、ROS 等均可激活 NF- κ B 途径参与肾脏疾病发生发展^[5-9]。目前有临床研究及动物实验均证明维生素 D 可通过抑制 NF- κ B 活化减少肾脏损伤^[10]。综上，维生素 D 强大抗炎潜力对肾脏有保护。

3 HIF 的结构、辅助功能

缺氧诱导因子 (HIF) 是 Semenza 等专家在研究促红细胞生成素 (EPO) 基因时，首次发现其独特新颖的结构，它由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基聚合的异二聚体转录因子。其中 HIF-1 α 分子对氧气有高度敏感性，常氧条件下，三种亚型脯氨酰羟化酶 (PHD1、PHD2、PHD3) 和抑制 HIF 因子 (FIH) 的天冬氨酸羟化酶对 HIF-1 α N 端氧依赖性降解结构域 (NODD) 和 C 端氧依赖性降解结构域 (CODD) 的脯氨酸残基进行羟基化，使 HIF-1 α 转录失活，然后 PHD 与 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制蛋白 (pVHL) 结合，导致泛素化，随后被蛋白酶体降解，此时 HIF-1 α 在较低水平，处于低表达；低氧条件下，细胞对缺氧反应的一个重要部分是活性氧 (ROS)，它增加了 HIF-1 α 的稳定性，具体而言，在细胞质中，ROS 使 PHD、FIH 活性被抑制，二者水平低，上述羟基化过程受到负反馈调节被抑制，导致 HIF-1 α 降解减少而稳定表达^[11]。然而，HIF-1 α 被最大程度激活需要激活其他途径，因为在 HIF-1 α 基因启动子中存在 p50 NF- κ B 和 p65/RelA NF- κ B 结合位点，特别是在慢性缺氧的最初数小时内 NF- κ B 可被迅速激活^[5]，这导致 p50 NF- κ B 和 p65/RelA NF- κ B 均被激活，因此 HIF-1 α mRNA 表达增加^[12]。在低氧浓度下 NF- κ B 通过多种机制被激活。与 HIF-1 α 一样，IKK β 亚基 (IKK β) 通过 PHD1 在 Pro¹⁹¹ 上羟基化^[13]，这导致 pVHL 对 IKK β 的 Lys⁶³ 残基泛素化^[14]，经过翻译修饰阻止转化生长因子 (TGF)- β 激活激酶 1 (TAK1) 在 IKK β 上附着，降低 IKK β 活性，进而降低 NF- κ B 活化。所以在慢性缺氧过程中，PHD1 活性低，导致 IKK β 通过 PHD1 在 Pro¹⁹¹ 上羟基化减少，因此 IKK β 活性增加，NF- κ B 被激活。PHD2 在调节 NF- κ B 活化途径中也起着重要作用^[15]，该酶间接调节 NF- κ B α 亚基 (IKK α) 抑制剂的磷酸化。除了上述机制外，在缺氧时 NF- κ B 活化可通过 PI3K \rightarrow Akt/ 蛋白激酶 B (PKB) 途径发生^[16]，并且在缺氧时 ERK MAPK、P38 MAPK 级联反应也能被激活，导致 NF- κ B 活化。这些激活机制均由 ROS 或膜受体 Ca 离子激活所致^[17]，都是通过磷酸化 NF- κ B 和 IKK β ，从而激活 HIF-1 α 转录因子。HIF-1 α 作为体内器官高度氧敏感监测器，在肾脏疾病早期 HIF-1 α 增强细胞缺氧适应能力，通过①激活诱导红细胞生成素 (EPO)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等基因促进血管生成与分化，②激

活血素加氧酶 (HO)、分解血红素，产物参与铁蛋白、血红蛋白及肌红蛋白的合成，增加氧气运输，改善循环、缺氧及舒张血管，③促进糖酵解，提供能量满足机体需求，避免细胞过快凋亡，共同相互作用保护肾脏细胞不受侵害。随着时间迁移病情缓慢进展，HIF-1 α 受低氧长期刺激，通过①上调转录 P53 基因，对细胞周期依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase) 抑制，阻滞正常细胞周期，加快凋亡，②促进血管平滑肌细胞 (VSMC) 向血管钙化转化，③招募炎症细胞聚集促进产生炎症因子，还参与白介素炎症因子合成，从而启动和放大炎症过程，④ Smad3 途径上调 TGF- β 的表达，共同相互作用破坏肾脏细胞^[18-21]。目前 HIF-1 α 优劣作用需要依据疾病缺氧时间慢性 (连续、不间断) 和循环 (间歇性、短暂性) 具体分析。

4 原发性膜性肾病

膜性肾病是肾病综合征常见病理类型，对人类健康构成严重威胁，近年来因发病率逐年上升引起人们关注。按照病因分类，分为原发性膜性肾病 (PMN) 和继发性膜性肾病。其发病机制是免疫介导性炎症疾病，在免疫基础上，首先多种炎症因子如白细胞介素 (IL-1、IL-6、IL-8) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等，长时间循环积累，浸润到肾实质，参与膜性肾病炎症损伤过程，加重肾脏负担，同时巨噬细胞、中性粒细胞、T、B 淋巴细胞等通过分泌释放炎症因子 (如 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 等) 直接或间接造成 PMN 患者的肾脏损害^[22]。曾伟斌^[23] 等研究发现，难治性肾病综合征患者血清中 IL-6、TNF- α 表达水平明显高于正常对照组，经治疗后炎症因子表达下降，同时病情得到一定缓解，由此表明炎症是 PMN 进化过程中必不可少的病理生理过程，目前 PMN 常规治疗以抑制免疫炎症反应为主，如何在常规治疗基础上，寻找增加临床疗效、改善预后的辅助治疗方案是研究者探索的目标。

5 HIF-1 α 和 PMN

缺氧是慢性肾脏病的特征学表现，在肾病综合征患者体内普遍存在缺氧^[24]。HIF-1 α 作为缺氧反应关键调节因子，随着对其深入研究，发现^[25] 在 IgA 肾病肾功能异常组 HIF-1 α 表达水平明显高于肾功能正常组，且水平随着肾小球滤过率降低而升高。高新雨^[24] 等人对不同病理类型的肾病综合征研究证明，肾病综合征患者血清 HIF-1 α 水平升高与肾功能恶化相关。依据现有研究，支持 HIF-1 α 的表达与肾脏疾病发生进展存在相关性。在一项大鼠肾脏 IR 模型^[26] 研究发现 HIF-1 α 通过激活 NF- κ B 转录因子并诱导促炎因子结合而加剧炎症反应。所以 HIF-1 α 在肾脏疾病中的炎症作用得到证实。炎症加重缺氧，缺氧诱发炎症，二者共同存在、相辅相成。在 PMN 疾病的慢性缺氧期间，由于 PMN 患者反复受缺氧信号影响，线粒体电子传递链复合物 III 产生的活性氧 (ROS) 增加^[27]，产生氧化应激反应，

接受缺氧指令体内的活性氧 (ROS) 通过 AKT/PKB、p38 MAPK、ERK MAPK 激酶等机制激活 NF- κ B 信号通路^[6-9], 促使 NF- κ B 和 I κ B 解离, 活化的 NF- κ B 进入细胞核与相应的基因序列结合, 引起 HIF-1 α 的磷酸化, 增加了 HIF-1 α mRNA 的稳定性和转录活性, 从而激活一系列下游炎症因子如 TNF- α 、IL-6、IL-8, 加重炎症^[28,29]。所以 ROS 对循环缺氧 HIF-1 α /NF- κ B 信号通路的影响非常重要。在缺氧状态下, 细胞也可以通过 PI3K/mTOR 和 Ras 等通路促进 HIF-1 α 表达增加^[30,31]。PMN 患者反复受到慢性炎症刺激, 使 PHD/FIH 被抑制, HIF-1 α 不能完全泛素化及羟基化导致 HIF-1 α mRNA 转录活性增加^[32], HIF-1 α 被快速激活, 使组织细胞循环缺氧加重, 经过激活的 HIF-1 α 再通过摄取脂质和促进炎症, 使内皮细胞 (EC) 过度增殖, 造成血管动脉粥样硬化^[33], 久而久之引发肾脏损伤。

6 维生素 D 和 PMN

在健康人群中, 维生素 D 和与其特异性转运蛋白结合的代谢物不会被肾小球滤过膜过滤, 但在 PMN 患者中, 由于肾小球滤过膜屏障受损, 大量蛋白质结合的维生素 D 和代谢物随着尿液丢失^[34]。叶琨^[35]等研究的 194 例 PMN 患者中, 无维生素 D 正常者, 缺乏组占 82.99%, 冯陆怀等^[36]研究的 109 例 PMN 患者有 82 例缺乏, 结合既往报道及临床研究发现 PMN 人群中普遍存在维生素 D 缺乏现象, 维生素 D 缺乏检出率很高。肾脏作为产生活性维生素 D 的重要场所之一, 其作用随着肾单位质量下降而下降。一项关于狼疮肾炎小鼠实验模型研究显示, 维生素 D 调节 NF- κ B 轴进而抑制 NF- κ B 核易位, 使下游炎症因子表达显著下调, 对狼疮肾炎的缓解起到积极作用^[37]。Zhang 等^[38]发现在链脲佐菌素诱导及高糖培养的糖尿病大鼠肾脏组织模型中, 维生素 D 通过阻止 p65/p50 与 NF- κ B 位点的结合来稳定 I κ B- α 蛋白, 抑制 NF- κ B 活性, 降低 MCP-1 mRNA 的表达, 减少单核/巨噬细胞浸润, 减轻炎症反应, 起到保护糖尿病肾病的作用。维生素 D 对肾脏发挥保护作用, 主要从抗炎特性方面阐述。①通过维生素 D 受体 (VDR) 与 I κ B 激酶 α (IKK) 物理相互作用来阻止 NF- κ B 活化, 其机理是降低 I κ B- α 磷酸化促使 I κ B- α 激酶复合物 (NF- κ B 抑制剂, 也称 IKK) 水平增加, 增加的 IKK 与细胞质中的一种参加 NF- κ B 组成的转录因子 p65 结合导致 p65/p50 异二聚体 NF- κ B 的核易位减少, 使 NF- κ B 活性下降, 抑制 NF- κ B 通路传导^[39]。由此得出结论炎症状态下 I κ B 发生磷酸化后随之被降解, 导致 p65 从细胞质转移到细胞核发生核异位, 然而维生素 D 的作用是通过 NF- κ B p65 亚基核易位直接隔离 NF- κ B 信号传导来减轻炎症级联反应。②通过直接抑制肾素-血管紧张素系统, 减少炎症因子分泌, 抑制肾脏炎症反应。研究表明^[40]RASS 系统处于过度激活状态时, 血管紧

张素 II 会促进炎症因子释放 (TNF- α 、ROS、IL-6), 使其在肾脏蓄积, 加重损害。③通过促进 M1 型巨噬细胞 (促进炎症细胞) 向 M2 型 (抗炎和免疫细胞) 转换^[41], 尽可能减少炎症因子释放; 通过抑制巨噬细胞中丝裂原活化蛋白激酶 38 (p38 MAPK) 和蛋白激酶 B (Akt) 的磷酸化, 下调炎症细胞因子的表达^[42]; 还可以通过阻碍单核细胞分化为树突状细胞, 减少 IL-2 的分泌并增加 IL-10 的生成。维生素 D 在肾脏微环境中的抗炎作用, 这为疾病的研究提供新思路, 可以将其作为早期疾病监测、干预的指标。

7 PMN 和 NF- κ B

综上所述, NF- κ B 是炎症反应链“开关”, 发现 NF- κ B 信号传导与维生素 D、HIF-1 α 在 PMN 炎症反应方面相互控制。生理条件下, NF- κ B 通过结合抑制剂 (Inhibitor of NF- κ B, I κ B), 处于无活性或表达很少存在胞浆中, 当疾病的物理因素、化学因素 (病毒、细菌及炎症因子)、应激反应 (缺氧) 刺激会破坏 NF- κ B 与 I κ B 结合, 使 I κ B 发生磷酸化及 I κ B 被蛋白酶体泛素化后被降解, 导致 NF- κ B 进入细胞核与靶基因、启动子区域的应答反应元件或早期炎症反应基团特异性结合, 产生大量炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、MHC 蛋白和细胞黏附分子 ICAM 等, TNF- α 作为促炎因子, 其过度表达会聚集大量中性粒细胞, 上调 IL-8 的表达, IL-8 反过来又趋化中性粒细胞聚集, 此次循环, 加剧炎症反应^[43]。PMN 患者有缺氧、炎性微环境。正如文献报道, 在炎性缺氧双重因素影响下, NF- κ B 可能是 PMN 疾病发生发展中最重要信号传导通路之一。当激活信号 (如缺氧、炎症因子等) 暴露时, 促使核转录因子 -Kappa B (nuclear factor-Kappa B, NF- κ B) 进入核内, 与炎症基因启动子结合, 然后经过转录修饰后上调下游炎症性细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6 等) 表达。目前关于三者炎症联系的研究凤毛麟角。Amal F Gharib 等^[44]人研究显示, 维生素 D 对糖尿病肾病的保护, 是通过抑制炎症标志物 HIF-1 α 表达发挥作用的。HIF-1 α 是肾脏缺氧炎症反应介导的一个关键因素, 维生素 D 是抑制肾脏炎症反应保护肾功能的核心要素, 二者在调节 PMN 炎症反应主要是通过 NF- κ B 信号通路通力合作完成, 首先 HIF-1 α 通过调节缺氧反应元件激活 I κ B 激酶, 使 I κ B 蛋白质磷酸化, 释放出 NF- κ B, 使其进入细胞核, 经过一系列物理、化学反应, 激活下游基因 (如 TNF- α 、IL-6 等), 招募大量炎症因子聚集。维生素 D 通过上调 I κ B- α 激酶复合物 (IKK) 阻止 NF- κ B 进行核异位, 使 NF- κ B 途径失活并上调 VHL 水平, 抑制 HIF-1 α , 造成诸多炎症因子 (TNF- α 、IL-6) 表达减少, 达到减轻肾脏炎症反应的目的, 来实现对肾脏的保护, 其可能如图 1 所示。

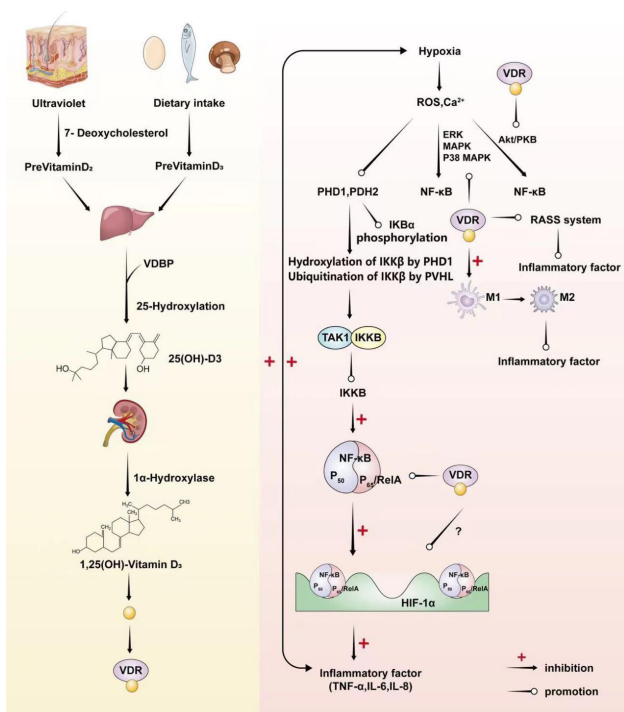


图 1 机制图

8 结语

综上所述，PMN 已成为威胁全民健康的重要危险因素，针对它的治疗尽可能做到早期积极、及时干预。维生素 D、HIF-1 α 共同通过 NF- κ B 等途径发挥作用，HIF-1 α 是激活 NF- κ B 路径释放炎症因子加重肾脏损害，维生素 D 是抑制 NF- κ B 路径下调炎症因子保护肾功能。血清维生素 D 和 HIF-1 α 水平为评估 PMN 疾病预后及制定最优化治疗方案提供强有力的科学依据，未来可能会使更多 PMN 患者受益。

参考文献

[1] Catherine, Cormier, Marie, et al. Vitamin D and cardiovascular health[J]. Cahiers de nutrition et de dietetique, 2014,49(6):267-272.

[2] Verdoia M, G De Luca. Potential role of hypovitaminosis D and vitamin D supplementation during COVID-19 pandemic[J]. Qjmm, 2021,114(1):3-10.

[3] 李木子. 缺乏维生素D可能是慢性炎症病因[N]. 中国科学报, 2022-08-17(002).

[4] Lu Z, Dai S, Qin L, et al. The correlation between vitamin D and inflammatory indicators in middle-aged and elderly patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Cellular and molecular biology, 2022,68(10):167-170.

[5] Linda R, Lorenzo P, Alessandra V, et al. Distinct Phenotypes of Human Prostate Cancer Cells Associate with Different Adaptation to Hypoxia and Pro-Inflammatory Gene Expression[J]. Plos One, 2014,9(5):e96250.

[6] Tang X, Guo D, Lin C, et al. hCLOCK Causes Rho-Kinase-Mediated Endothelial Dysfunction and NF- κ B-Mediated

Inflammatory Responses[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015(6):671839.

[7] Morgan M J, Z G Liu. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling[J]. Cell Res, 2011,21(1):103-115.

[8] Conde E, Giménez-Moyano, Sara, et al. HIF-1 α induction during reperfusion avoids maladaptive repair after renal ischemia/reperfusion involving miR127-3p[J]. Scientific Reports, 2017, 7:41099.

[9] Secades P, Inés Saenz de Santa-María MSc, Merlo A, et al. In vitro study of normoxic epidermal growth factor receptor-induced hypoxia-inducible factor-1-alpha, vascular endothelial growth factor, and BNIP3 expression in head and neck squamous cell carcinoma cell lines: Implications for anti-epidermal growth f[J]. Head & Neck, 2015.

[10] Fan X J, Li Z, Han R. Research progress on the protective mechanism of vitamin D and its receptors on diabetic nephropathy by regulating NF-kappa B signaling pathway[J]. Journal of Practical Diabetes, 2018(6):72+4.

[11] Chandel N S, Mcclintock D S, Feliciano C E, et al. Reactive Oxygen Species Generated at Mitochondrial Complex III Stabilize Hypoxia-inducible Factor-1 α during Hypoxia A MECHANISM of O₂ SENSING[J]. Journal of Biological Chemistry, 2000, 275.

[12] Koury M J, Haase V H. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy[J]. Nature Reviews Nephrology, 2015, 11(7).

[13] Zhang Z, Huang Y, Zhang J, et al. Activation of NF- κ B signaling pathway during HCG-induced VEGF expression in luteal cells[J]. Cell Biology International, 2018.

[14] Fitzpatrick S F, Fábíán Zsolt, Schaible B, et al. Prolyl hydroxylase-1 regulates hepatocyte apoptosis in an NF- κ B-dependent manner[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2016:579-586.

[15] Wang Y, Zhao W, Gao Q, et al. pVHL mediates K63-linked ubiquitination of IKK β , leading to IKK β inactivation[J]. Cancer Letters, 2016,383(1):1-8.

[16] Wang L, Niu Z, Wang X, et al. PHD2 exerts anti-cancer and anti-inflammatory effects in colon cancer xenografts mice via attenuating NF- κ B activity[J]. Life Sciences, 2019, 242:117167.

[17] L Xu. Hypoxia-Induced Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Phosphatidylinositol 3'-Kinase Signaling Pathways Contributes to Expression of Interleukin 8 in Human Ovarian Carcinoma Cells[J]. Clinical Cancer Research, 2004.

[18] Kakani E. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients[J]. Semin Dial, 2019,32(6):553-561.

[19] Balogh E, Andrea Tóth, Gábor Méhes, et al. Hypoxia Triggers Osteochondrogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle

- Cells in an HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1)-Dependent and Reactive Oxygen Species-Dependent Manner[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2019,39(6):1088-1099.
- [20] Canaud G, Brooks C R, Kishi S, et al. Cyclin G1 and TASC2 regulate kidney epithelial cell G2-M arrest and fibrotic maladaptive repair[J]. *Science Translational Medicine*, 2019,11(476).
- [21] Li Z L. HIF-1 α inducing exosomal microRNA-23a expression mediates the cross-talk between tubular epithelial cells and macrophages in tubulointerstitial inflammation[J]. *Kidney Int*, 2019,95(2):388-404.
- [22] 王晔,高宏宇,张莉.沙利度胺对膜性肾病大鼠炎症的抑制作用及其机制分析[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2020,21(8):673-676+753.
- [23] 曾伟斌,邓皓辉,邝玉子.联合免疫抑制剂对儿童难治性肾病综合征的临床疗效及血清细胞因子的影响[J].*当代医学*,2009,15(13):3-4.
- [24] 高新雨.HIF-1 α 在不同病理类型的肾病综合征患者血清中水平及相关性分析[D].延吉:延边大学,2020.
- [25] 李博,周晶,张国庆,等.血清缺氧诱导因子-1 α 水平与IgA肾病进展危险因素关系的研究[J].*宁夏医学杂志*,2019,41(4):289-291.
- [26] Conde E, Gimenez-Moyano S, Laura Martín-Gomez, et al. Supplementary information title: hif-1 α induction during reperfusion avoids maladaptive repair after renal ischemia/reperfusion involving mir127-3p[J]. 2019.
- [27] Kurelac I, Vidone M, Girolimetti G, et al. Mitochondrial Mutations in Cancer Progression: Causative, Bystanders, or Modifiers of Tumorigenesis?[J].*Springer Vienna*, 2015(7):199-231.
- [28] Choudhry H, A L Harris. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology[J]. *Cell Metab*, 2018,27(2):281-298.
- [29] Lei R, Li J, Liu F, et al. HIF-1 α promotes the keloid development through the activation of TGF- β /Smad and TLR4/MyD88/NF- κ B pathways[J]. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 2019,18(23):3239-3250.
- [30] Deng C Y, Lv M, Luo B H, et al. The Role of the PI3K/AKT/mTOR Signalling Pathway in Male Reproduction[J].*Current Molecular Medicine*, 2020.
- [31] Campbell B B, Galati M A, Stone S C, et al. Mutations in the RAS/ MAPK Pathway Drive Replication Repair-Deficient Hypermutated Tumors and Confer Sensitivity to MEK Inhibition[J]. *Cancer Discov*, 2021,11(6): 1454-1467.
- [32] Kling L, Schreiber A, Kai-Uwe Eckardt, et al. Hypoxia-inducible factors not only regulate but also are myeloid-cell treatment targets[J].*Journal of Leukocyte Biology*, 2020.
- [33] Lian G, Li X, Zhang L, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019,49.
- [34] Yang R, Chen J, Zhang J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D protects against age-related osteoporosis by a novel VDR-Ezh2-p16 signal axis[J].*Aging cell*, 2020,19(2):e13095.
- [35] 叶琨,吕霞,伍秋霞.特发性膜性肾病患者血清25(OH)D水平的相 关因素分析[J].*中国临床新医学*,2019,12(7):720-724.
- [36] Jing Huang, Qi An, Bomiao Ju, et al. Role of vitamin D/VDR nuclear translocation in down-regulation of NF- κ B/NLRP3/ caspase-1 axis in lupus nephritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021(100):108131.
- [37] 冯陆怀,邹凡,黄钰,等.特发性膜性肾病患者25-羟维生素D₃水平 及其与血脂的关系[J].*广西医学*,2019,41(6):694-697.
- [38] Zhang Z, Yuan W, Sun L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells[J].*Kidney International*, 2007,72(2):193-201.
- [39] Chen Y, Zhang J, Ge X, et al. Vitamin D Receptor Inhibits Nuclear Factor κ B Activation by Interacting with I κ B Kinase β Protein[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013,288(27):19450-19458.
- [40] 何建秋,张蕊,卢亚男,等.2型糖尿病肾病患者维生素D与肾 素、血管紧张素 II 水平的相关性分析[J].*疑难病杂志*,2017, 16(12):1233-1235.
- [41] Han H, Chung S I, Park H J, et al. Obesity-induced Vitamin D Deficiency Contributes to Lung Fibrosis and Airway Hyperresponsiveness[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2020,64(3).
- [42] Li W, Liu Z, Tang R, et al. Vitamin D inhibits palmitate-induced macrophage pro-inflammatory cytokine production by targeting the MAPK pathway[J]. *Immunology letters*, 2018(202):23-30.
- [43] 万海军,邱水玮,陈霖,等.粉防己碱通过NF- κ B通路抑制肿瘤相 关成纤维细胞分泌IL-8阻断肺腺癌细胞的侵袭转移[J].*肿瘤学 杂志*,2020,26(5):402-406.
- [44] Gharib A F. Vitamin D and Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1 α) Serum Levels as Markers for Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients[J]. *Clin Lab*, 2022,68(4).