



醫療新知

慢性腎病缺氧

- 慢性腎病（CKD）被定義為腎臟結構和/或功能的改變持續超過 3 個月。CKD 影響了 10% 的一般成年人群，並造成大量醫療保健費用。自上世紀末以來，關於缺氧在 CKD 進展中的作用一直存在爭議。迄今為止，有證據表明晚期腎病存在缺氧，但我們缺乏時間進程證據、階段相關性以及與纖維化病變的空間共定位，以確保其致病作用。CKD 進展中缺氧的經典觀點是，它是由週邊毛細血管改變、腎性貧血和耗氧量增加引起的，而與原發損傷無關。在這種觀點中，假設缺氧會進一步誘導促纖維化和促炎症反應，以及氧化應激，導致 CKD 作為惡性循環的一部分。然而，最近的研究傾向於質疑這種模式，缺氧的存在及其在 CKD 進展中的作用仍未得到明確證明。缺氧誘導因子（HIF）是缺氧反應的主要轉錄調節因子。在不同的小鼠模型中，遺傳 HIF 調製對 CKD 進展產生了不同的影響。相比之下，HIF 途徑的藥理學調節[即通過 HIF 羥化酶抑製劑（HIs）] 似乎通常在實驗上對纖維化進展具有保護作用。我們在這裡回顧了關於缺氧、HIF 通路和 HIF HIs 在 CKD 進展中的作用的現有文獻，並分別總結

了支持或拒絕缺氧假說的證據。在不同的老鼠模型中，遺傳 HIF 調製對 CKD 進展產生了不同的影響。相比之下，HIF 途徑的藥理學調節[即通過 HIF 羥化酶抑制劑 (HIs)] 似乎通常在實驗上對纖維化進展具有保護作用。

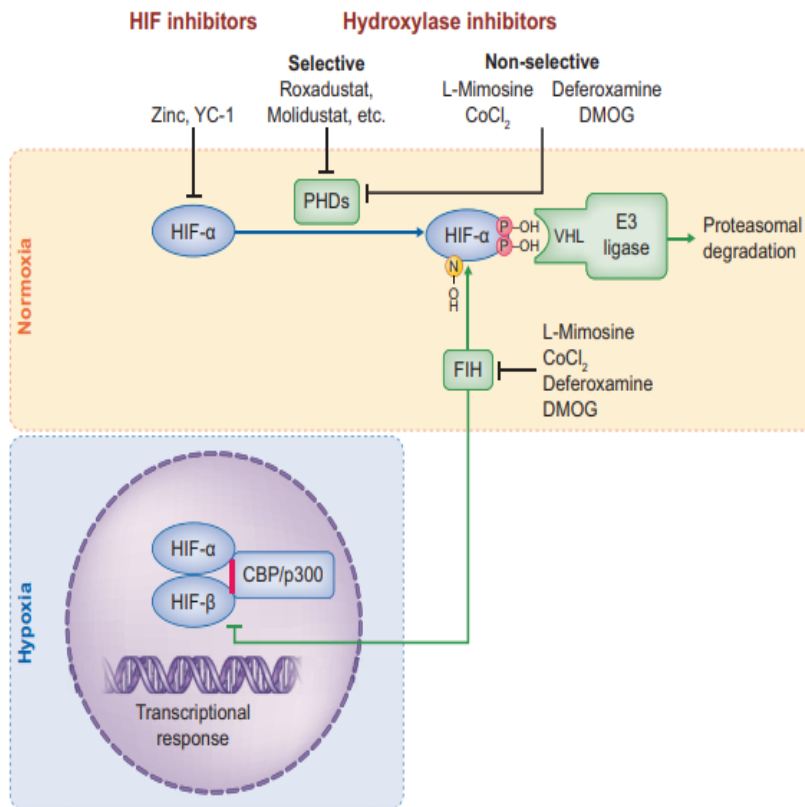


FIGURE 1: Regulation of HIF transcriptional activity. Under normoxia, HIF- α is hydroxylated by PHD enzymes, resulting in the recognition of HIF- α by an ubiquitin-E3 ligase complex and subsequent proteasomal degradation. Asparagine hydroxylation by FIH prevents the recruitment of the transcriptional coactivators/histone acetyltransferases p300/CBP, decreasing HIF transactivation activity. Under hypoxia, HIF- α is stabilized and translocates into the nucleus, forming an heterodimer with HIF- β . Once activated by CBP/p300, this structure will bind to hypoxia-response elements and enhance the expression of target genes. The HIF pathway can be modulated through the inhibition of the HIF hydroxylases by different compounds, such as L-mimosine, CoCl₂, DMOG or deferoxamine. More selective HIF HIs are contained within the new class of -dustat inhibitors, which were recently developed for the treatment of anaemia. All HIF HIs will increase HIF- α . Zinc and the compound YC-1 were reported to be HIF- α inhibitors.

Downloaded from <https://academic.oup.com/ndt/article/36/10/1782/5869946> by Nation

- 圖 1 HIF transcription 活性的調節，在正常氧與缺氧下的不同作用。HIF- α 很快被 PHD 分解而沒作用，因此無法產生 EPO 去製造紅血球。相反的，在缺氧下 HIF- α 很穩定。有很多藥物經由抑制 HIF hydroxylase 來調控 HIF pathway，而達成治療貧血的目的。

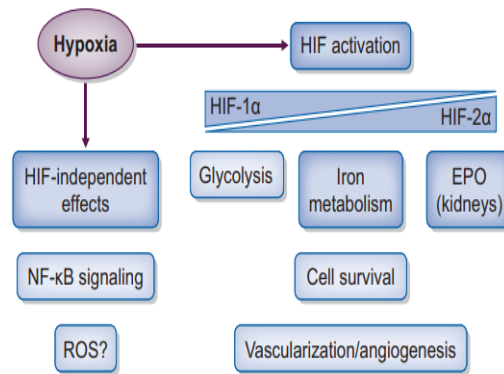


FIGURE 2: The effects of hypoxia. Hypoxia activates the HIF, which will trigger a transcriptional adaptive response regulating metabolism, increasing EPO and iron metabolism, vascularization and angiogenesis. Hypoxia can also lead to HIF-independent responses, for example through regulation of the NF-κB pathway. Besides the HIF-mediated response, there is also a hypoxia-dependent regulation of gene expression independent of HIF.

- 圖 2，缺氧活化 HIF，激活 transcription，增加 EPO 及鐵的代謝，同時血管增生。

資料來源：竹東安慎診所洗腎室 盧天成醫師 提供