

- cytotoxic activity of T CD8⁺ and NK lymphocytes in the direct cell-to-cell interaction[J]. *Clin Immunol*, 2004, 52(1):258-267.
- [7] Schloesser HA, Theurich SA, Holtick U, et al. Overcoming tumor-mediated immunosuppression[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(9):973-988.
- [8] Li CH, Kuo WH, Chang WC, et al. Activation of regulatory T cells instigates functional down-regulation of cytotoxic T lymphocytes in human breast cancer[J]. *Immunol Res*, 2011, 51(1):71-79.
- [9] Thornton AM, Shevach EM. CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(2):287-296.
- [10] Liu JT, Yue J, Ren XB, et al. Measurement of CD4⁺CD25⁺T cells in breast cancer patients and its significance[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2005, 27(7):423-425.
- [11] Wang ZK, Yang B, Liu H, et al. Regulatory T cells increase in breast cancer and in stage IV breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(6):911-916.
- [12] Ohara M, Yamaguchi Y, Matsuura K, et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(3):441-447.
- [13] Faghil Z, Erfani N, Haghshenas MR, et al. Immune profiles of CD4⁺ lymphocyte subsets in breast cancer tumor draining lymph nodes[J]. *Immunol Lett*, 2014, 158(1/2):57-65.
- [14] Liu FF, Lang RG, Zhao J, et al. CD8⁺ cytotoxic T cell and FOXP3⁺ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(2):645-655.
- [15] Li Y, Zhou L, Sun B, et al. Interleukin-2 administration after modified radical mastectomy in breast cancer therapy increases peripheral regulatory T cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5):7816-7822.
- [16] Ge Y, Domschke C, Stoiber N, et al. Metronomic cyclophosphamide treatment in metastasized breast cancer patients; immunological effects and clinical outcome[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(3):353-362.
- [17] Generali D, Bates G, Berruti A, et al. Immunomodulation of Foxp3⁺ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3):1046-1051.
- [18] Tiriveedhi V, Fleming TP, Goedegebuure PS, et al. Mamaglobin-A cDNA vaccination of breast cancer patients induces antigen-specific cytotoxic CD4⁺ICOS⁺ T cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1):109-118.
- [19] Hossain DM, Panda AK, Chakrabarty SA, et al. MEK inhibition prevents tumour-shed transforming growth factor-beta-induced T-regulatory cell augmentation in tumour milieu[J]. *Immunology*, 2015, 144(4):561-573.
- [20] Huber S, Schramm C, Lehr HA, et al. Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the in vivo expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4⁺CD25⁺T cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173(11):6526-6531.
- [21] Xu SG, Zhu JZ, Wu ZY. Loss of dab2 expression in breast cancer cells impairs their ability to deplete TGF-beta and induce tregs development via TGF-beta[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91709.
- [22] Rech AJ, Mick R, Martin S, et al. CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(134):1303-1305.
- [23] 宋晓丹, 谭令, 崔晓江, 等. 乌司他丁联合多西他赛对乳腺癌免疫微环境的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 43(12):1794-1799.
- [24] Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34):5373-5380.

(收稿日期:2015-12-22 修回日期:2016-01-18)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.043

HIF-2 对铁代谢的调节及其研究进展*

孙朝君¹综述, 耿 惠^{2△}审校

(1. 青海大学研究生院 810000; 2. 青海大学附属医院血液科 810000)

[关键词] 缺氧诱导因子 2; 铁调节蛋白质类; 转铁蛋白; 受体, 转铁蛋白; 铁调节元件

[中图分类号] R341

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1414-04

据报道全世界有 1 亿 4 千万居民居于海拔 2 500 m 的地区, 有 1 千 7 百万人口居住于海拔 3 500 m 以上的地区^[1]。在高海拔地区缺氧可导致许多症状, 如贫血和机体将氧运输到组织的能力降低。血红蛋白是运输氧的关键工具, 它包含一个重

要的微量元素-铁。铁对于许多生物过程如氧的运输都是必不可少的, 它的供给受到严格的调控。然而缺氧条件下的铁代谢机制并未完全清楚。较早的研究表明, 在缺氧环境下缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor1, HIF-1)是调节许多铁调节蛋

* 基金项目:青海省应用基础研究计划项目(2014-ZJ-720)。 作者简介:孙朝君(1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事血液病学研究。

△ 通讯作者, E-mail: gh0227@sina.com。

白如铜蓝蛋白、转铁蛋白(Tf)和储存形式的铁蛋白转录的关键因子,而随后的研究表示 HIF-2 才是在铁代谢中发挥着重要作用的因子^[2]。

1 HIF 简介

HIF 是 20 世纪 90 年代初,在研究低氧诱导的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)基因表达时,从细胞核提取物中发现的参与氧稳态失衡调节的一个核心调节因子。HIF 是一种基本的螺旋-环-螺旋异源二聚体,在氧平衡及适应缺氧中扮演着重要的角色。HIF 由 α 和 β 两个亚基组成,其中 α 亚基包括 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α , α 亚型受缺氧信号的调控, β 亚基则在细胞内稳定表达。常氧情况下 HIF- α 持续合成,但半衰期不到 5 min,即被迅速降解。HIF- α 的氧依赖降解结构域(ODDD)中的脯氨酸残基被氧及亚铁离子依赖性的脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase,PHD)羟化,从而增加 HIF- α 与肿瘤抑制蛋白(VHL)的亲合力。HIF- α 与 pVHL-泛素-蛋白酶复合体结合,经泛素-蛋白酶途径将 HIF- α 快速降解^[3]。在缺氧及缺铁状态下,PHD 羟化 HIF- α 的反应受阻,使其不易被降解,造成 HIF- α 在细胞内积聚,并由细胞质进入细胞核,与恒定表达的 HIF- β 结合形成二聚体,HIF 与被招募入核的辅激活蛋白 p300/CBP 结合,形成 DNA 结合复合体,结合于缺氧反应元件(HRE)位点,促进低氧反应基因的转录,引起细胞对低氧的一系列适应性反应^[4]。其中 HIF-1 是 Semenza 等于 1991 年在诱导肝癌细胞株 Hep3B 细胞核提取物中发现的一种转录因子,它在人体组织中广泛表达,最初的研究表明 HIF-1 是低氧环境下调节 EPO 的主要调节因子,而随后的研究发现 HIF-2 才是调节 EPO 的主要因子^[5]。HIF-2 最早是在 1997 年由 Tian 等^[6]克隆出来的,由功能性 HIF-2 α 亚基和结构性 HIF-1 β 亚基共同组成的异源二聚体。其代谢途径与 HIF-1 相似。HIF-2 表达谱相对较窄,缺氧条件下,HIF-2 在多种组织器官如内皮、肺、心、肝、肾、脑、肠、胰腺的特定细胞中稳定表达,主要负责调节肿瘤生长、细胞周期与维持干细胞多功能性等方面的基因。尽管 HIF-1 和 HIF-2 共享许多转录靶点,但某些基因和过程似乎没有共同调节,例如无糖酵解似乎主要有 HIF-1 α 调节,而 EPO 的合成和铁代谢为 HIF-2 α 的调节过程。HIF-3 α 亦广泛表达于各组织,但其功能目前仍未清楚阐明。

2 铁在常氧环境下的代谢机制

血清铁的水平主要依赖于肠道由食物中摄取、血液运输、衰老红细胞被吞噬释放出的铁循环再利用及其他组织如肝脏储存铁的释放。用于正常红细胞生成的大多数铁来源于衰老红细胞被吞噬释放出的铁循环再利用。衰老红细胞被巨噬细胞吞噬,释放出血红素铁,经膜铁转运蛋白(FPN)转运入血。膳食中的铁主要吸收部位在十二指肠及空肠上段,三价铁被十二指肠上皮细胞肠腔面的细胞色素 B(DcytB)还原为二价铁,随后由二价金属离子转运蛋白 1(DMT-1)转运至细胞内。转运至细胞内的二价铁可以以铁蛋白的形式储存,或与基底面的 FPN 结合并转运入血。FPN 通过循环中的铜蓝蛋白和基底膜上的亚铁氧化酶将二价铁氧化为三价铁,才能与 Tf 结合,通过血液循环与肝细胞表面的 Tf 受体(TfR)结合并利用。小肠对铁的吸收由多种信号通路共同调控,缺氧时通过 HIF-2 调节,肠上皮细胞的铁量由铁调节蛋白/铁反应元件(IRP/IRE)调节,机体铁量由铁调素调节。

3 HIF-2 对铁调素的调节

铁调素是由肝脏合成及分泌的抗菌多肽,由 HAMP 基因编码。最早由 Krause 于 2000 年从人血中分离出来,铁调素高

表达于肝细胞,其表达受到铁储存、贫血、缺氧及炎症等多种因素调节。HIF 影响铁调素的分子调控,进而影响铁代谢。铁调素被描述为“铁稳态主要调节器”,它通过十二指肠上皮细胞影响着铁的吸收,并且影响巨噬细胞和其他铁输出细胞铁的释放。而进一步与膳食铁摄取没有直接关系的一系列因子也影响着铁调素的水平,如炎症、红细胞生成增多和缺氧。在 2001 年,人们发现当膳食中铁负荷过载时,铁调素就会过度表达,进而提出铁调素也许是一种调节铁稳态的重要调节器^[7]。随后的研究证明了以上的假设。铁调素主要是通过 FPN 结合来调节铁稳态,FPN 是十二指肠黏膜、巨噬细胞和胎盘合体滋养层惟一能将细胞内铁转运至细胞外的转运体。铁调素与 FPN 在细胞表面结合,使 FPN 内化并降解^[8]。Nicolas 等^[9]发现缺氧时铁调素表达降低,然而具体的生理及缺氧调控铁调素的机制仍不十分清楚,且互相矛盾。在细胞培养和动物实验研究中,以及红细胞增多症患者的临床数据均支持铁调素的合成涉及 VHL/HIF/PHD 轴这一概念^[10]。然而铁调素氧依赖的分子机制,尤其是 HIF 对其调节中所扮演的角色并不清楚。通过转录测定法对铁缺乏小鼠进行遗传研究提出肝细胞中活化的 HIF-1 可以通过低氧反应元件(HRE)依赖机制直接抑制铁调素^[11]。而这一论点存在争议,且最近更多的体内试验表明 HIF 并未起到直接抑制 HAMP 转录的作用。另一缺氧诱导铁调素抑制的模型是通过铁依赖信号途径控制 HAMP 的转录。信号通过遗传性血色沉着病的患者体内突变产生的 HFE 基因、TfR1、TfR2 或铁调素调节蛋白(HJV)从而增加铁调素的表达。体内研究表明 HIF 诱导弗林蛋白(一种蛋白原转化酶)将 HJV 转化为可溶性 HJV,竞争骨形态发生蛋白 6(BMP6)从而拮抗 HJV 对 HAMP 转录的信号转导^[12]。同样的,跨膜丝氨酸蛋白酶 6(TMPS6),即蛋白裂解酶-2,是一种铁调素抑制剂,已被证实是由 HIF 调节的,并推测在缺氧环境下 TMPS6 可钝化 BMP6/HJV 调节信号^[13]。也有一些机械学说提出低氧抑制铁调素,最简单的模型是 HIF-2 增加肾脏 EPO 的生成和“红细胞生成驱动”,从而间接抑制铁调素。据推测,红细胞生成增强一种骨髓发出的系统信号,导致铁调素在肝脏受抑制,这样就可以增加 FPN 在细胞膜表面表达,从而增加红细胞生成所需的可利用铁。这一信号的候选因子是生长分化因子 15(GDF15),受铁和氧调控(依赖 HIF),属于转化生长因子超家族的成员^[14]。Liu 等^[15]用基因方法抑制 HIF 激活 EPO 的合成,发现 HIF 对 HAMP 的抑制调节需要 EPO 诱导。EPO 诱导与红细胞生成增加及血清中高水平的 GDF15 有关。当红细胞生成受到药物抑制,即使血清中 EPO 处于高海拔地区 HAMP 水平仍不再受到抑制,提示 EPO 并非自己直接调节 HAMP。研究证明 HIF 通过诱导 EPO 合成刺激红细胞生成来抑制 HAMP。而已有研究证明缺氧环境下 HIF-2 是调节 EPO 的主要因子。Mastrogiannaki 等^[16]使用敲除铁调素基因的小鼠,将其肠细胞的 HIF-2 α 删除,发现可以明显减缓组织铁过载的程度,提示 HIF-2 在铁调节方面起着重要作用。

4 HIF-2 对 DcytB 及 DMT-1 的调节

铁从肠腔向循环系统定向转运需要一系列的精确调控,这一体系包括 DcytB、DMT-1、FPN 和辅助蛋白,在哺乳动物新陈代谢中维持铁稳态。这一肠道转运过程包含转录中 HIF-2 调节及转录后 IRP/IRE 调节。已有两项独立研究表明 DcytB 受 HIF-2 的转录调控。DcytB 是哺乳类动物体内的一种血浆铁还原酶,催化膳食中的三价铁还原为二价铁,随后由 DMT1 转运至细胞内。Shah 等^[2]发现当低铁喂养小鼠两周导致小肠

铁缺乏时,可导致 DcytB 和 DMT-1 表达增加,从而增加铁的摄入,与此同时 HIF-2 α 活性增加而 HIF-1 α 基本不变。当 HIF 信号途径被破坏时,铁缺乏导致的 DcytB 和 DMT-1 表达增加的效应消失,造成机体铁缺乏和贫血。Mastrogiannaki 等^[17] 研究发现十二指肠上皮细胞处于缺氧状态可避免 HIF-2 α 的降解,从而促进肠道内铁的吸收,当特异性敲除 HIF-2 α 基因时,可造成血清铁水平降低和肝脏铁减少,DcytB 和 DMT-1 表达降低,但 HIF-1 α 特异性敲除则没有这种效应。两项研究均表明 HIF-2 α 是参与调控小肠铁吸收相关基因的表达和铁摄取的重要因子。Luo 等^[18] 应用 Western blot 及定量 PCR 方法研究 DcytB 与 HIF-2 的关系,发现 HIF-2 沉默时 DcytB 和 DMT1 的表达降低。研究结果亦进一步证明了 HIF-2 可上调 DcytB 和 DMT1 的表达。分析表明 DcytB 和 DMT1 都存在 HRE 序列,体外实验证明这些序列都可与 HIF-2 α 结合而使基因表达增加。前期研究已表明 HIF 对机体铁代谢的调节受到 VHL 的影响,VHL 通过对 HIF-2 α 泛素化修饰而实现对 HIF-2 α 含量的调节^[19]。缺氧时氧及亚铁离子依赖性的脯氨酸羟化酶对 HIF-2 α 的羟基化修饰作用减弱,VHL 无法进行泛素化修饰,HIF-2 α 活性增加,与 HIF- β 形成异源二聚体,同时在转录调节蛋白辅助下诱导 DcytB 和 DMT1 基因表达,进而促进铁吸收。

5 HIF-2 对 Tf、TfR 的调节

Tf 是一种由 698 个氨基酸组成的糖蛋白,他由肝细胞分泌至血浆,可以结合两个三价铁。Tf 是脊椎动物血清中主要的铁结合蛋白,未与铁结合的 Tf 通常被称为脱铁运铁蛋白。Tf 与血浆中细胞膜上的 TfR 具有高亲和力。低氧环境下 Tf mRNA 的表达受 HIF 依赖方式的调节,Tf 的转录起始点上游的第 3 300~3 600 位点发现增强子中存在 2 个 HRE,二者均可与 HIF 结合,但是 3'端的 HRE 要比 5'端的亲和力低。在缺氧条件下 HIF 与 Tf 的 HRE 结合致使 Tf 的 mRNA 和蛋白的表达均增加^[20]。TfR1 和 TfR2 分别是由 760 个氨基酸和 801 个氨基酸组成的蛋白。TfR2 可以与 Tf 结合,但是其亲和力较 TfR1 要低得多。TfRs 包含一个位于细胞质中短的 N 端、一个独立的跨膜区及一个位于细胞外的长的 C 端。一旦与载铁的铁结合,TfR 便通过受体介导的内吞作用被内化,细胞核内较低的 pH 值将三价铁还原为二价铁,并释放 Tf。释放的二价铁通过 DMT-1 离开细胞核转化为可利用形式的铁蛋白、膜 FPN、合成亚铁血红素或与非血红素铁结合蛋白结合。TfR1 在缺氧环境下通过 HIF 依赖方式调节。在人类 TfR1 基因转录起始位点上游的增强子 80~93 碱基对之间存在 HRE。单一的 HRE 突变可以使缺氧对 TfR1 的调节消失。另外,在人类 TfR1 mRNA 中发现存在 5 个 IRE 位点。当氧水平低时,IRP-1 与 TfR1 中 IRE 的结合减少,然而 IRP2 与 TfR1 中 IRE 的结合增加^[21]。所有的 TfR1 中 IRE-IRP2 相互作用的结果都是在低氧环境下稳定 TfR1 mRNA 及增加 TfR1 蛋白的表达。研究认为缺氧环境下稳定 TfR1 的生理意义是通过红细胞增加铁的摄取^[22],对于最佳的血红蛋白及红细胞生成至关重要。

有研究表明,HIF 维持铁稳态的直接靶器官包括 Tf 和 TfR,后者与 Tf 具有高亲和力^[23]。Tf 用于运输三价铁形式的血清铁至靶器官,血红蛋白合成消耗的铁大部分来自血浆中的 Tf,而这一过程需要红系细胞膜表面 TfR 的高表达。研究表明在红细胞分化时 TfR 水平急剧增加发生在转录水平,该研究通过调查小鼠白血病细胞中 TfR 启动子活性剂及 DNA-蛋

白质结合来研究 TfR 的转录调节,发现 TfR mRNA 的启动子区含有 HRE,在低氧环境下可以与缺氧诱导因子结合,进而促进 TfR 的表达^[24]。缺氧会诱导 HIF 的表达量增加,进而通过调节这些铁代谢蛋白参与调控铁稳态^[25]。缺氧条件下,TfR 的表达调控呈现 HIF 依赖模式,说明 HIF 可以通过调控 TfR,进而调节铁稳态。Rankin 等^[26] 发现,在小鼠肝细胞中敲除 HIF-2 基因可使肝组织 Tf 表达水平显著减低,提示 HIF-2 可能诱导 Tf 基因表达。虽然已有大量研究表明调节铁代谢的主要是 HIF-2,但是 TfR 在低氧环境下具体是由 HIF-1 调节还是由 HIF-2 调节目前尚不清楚。

6 HIF-2 与 IRP-1 的相互调节

IRP-1 的作用是作为细胞内铁的传感器,通过与相关蛋白 mRNA 的 IRE 结合,调控经典的铁敏感基因表达,如 TfR、铁蛋白及 DMT-1^[27]。Ghosh 等^[28] 将野生小鼠及敲除 IRP-1 基因小鼠的肺内皮细胞分别在低氧环境下培养,发现无论是正常铁膳食还是低铁膳食,敲除 IRP-1 基因的小鼠 HIF-2 α 蛋白表达均明显升高,然而 mRNA 水平却未升高。HIF 调控的一些靶点如内皮素-1、BMP 等的表达也有增加。相反,HIF-1 α 在敲除 IRP-1 基因的小鼠肺内皮细胞中的表达并未改变。表明 HIF 主要的 PHD 降解通路并没有改变。因此,HIF-2 表达的改变并不是转录改变或降解通路改变导致的,有可能是 IRP-1 缺失导致翻译抑制剂失活致 HIF-2 表达增加。HIF-2 表达增加,从而使受 HIF-2 调控的靶基因包括 EPO 表达增加,因此红细胞生成增加,导致红细胞增多及组织内铁重分布用于红细胞的生成。HIF-2 作为 EPO 的主要调节器,也受到缺氧、贫血及铁状况的调节,通过 PHD2/VHL 调节 HIF-2 的降解通路。有研究表明 HIF-2 α mRNA 的 5'端也含有非编码区 IRE,是一种茎-环结构,在细胞内铁水平降低时与 IRP-1 结合^[29] 负向调节 HIF-2,这反过来限制 EPO 的生成,从而调节低氧诱导红细胞生成对铁的可利用性。当低氧环境下红细胞生成消耗铁过多时,细胞内铁降低,IRP 与 HIF-2 的 mRNA 5'端非编码区的 IRE 结合,抑制 HIF-2 的表达,进而减少 EPO 的合成,使红细胞生成减少,从而减少铁的消耗。随后 Luo 等^[30] 通过培养哺乳类 HepG2 细胞并进行生物化学处理,研究 IRP-1 的调控在低氧环境下的潜在分子机制,发现在短暂缺氧环境下 HepG2 细胞内的 IRP-1 mRNA 及蛋白质水平均降低,且通过 Genomatix MatInspector 软件分析得出 IRP-1 的 5'调控区含有 HRE,可与 HIF-1 结合进而通过 HIF/HRE 系统负调节 IRP-1。表明低氧环境下 HIF 可以与 IRP-1 5'调控区的 HRE 结合调节 IRP 的表达,进而调控铁的代谢。但是这一研究发现仅在短暂缺氧时 IRP 受 HIF 的调控表达减低,而在长期缺氧时 IRP mRNA 水平是上调的。因此提出低氧环境下对 IRP 的调控可能存在两种机制。低氧环境下 HIF 对 IRP 的调节机制至今仍未阐明。

目前低氧环境下铁代谢的调节机制尚未完全解释清楚,有研究表明 HIF-1 为主要调节因子,也有研究证实 HIF-2 是调节铁稳态的主要因子。且 HIF 对铁代谢的调节通路也未清楚阐明。关于 HIF-2 对铁代谢的调节机制还有许多问题尚待研究。

参考文献

- [1] Sherpa LY, Stigum H, Chongsuvivatwong V, et al. Obesity in tibetans aged 30-70 living at different altitudes under the North and South faces of Mt. Everest[J]. Int J Envi-

- ron Res Public Health, 2010, 7(4):1670-1680.
- [2] Shah YM, Matsubara T, Ito S, et al. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for Iron absorption following Iron deficiency[J]. Cell Metab, 2009, 9(2): 152-164.
- [3] Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic Switch[J]. Science, 2002, 295(5556): 858-861.
- [4] Nicholas SA, Sumbayev VV. The role of redox-dependent mechanisms in the downregulation of ligand-induced Toll-like receptors 7, 8 and 4-mediated HIF-1 alpha prolyl hydroxylation[J]. Immunol Cell Biol, 2010, 88(2): 180-186.
- [5] Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia[J]. Blood, 2010, 116(16): 3039-3048.
- [6] Tian H, Mcknight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells [J]. Genes Dev, 1997, 11(1): 72-82.
- [7] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during Iron overload[J]. J Biol Chem, 2001, 276(11): 7811-7819.
- [8] Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, et al. Deregulation of proteins involved in Iron metabolism in hepcidin-deficient mice[J]. Blood, 2005, 105(12): 4861-4864.
- [9] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the Iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation[J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 1037-1044.
- [10] Gordeuk VR, Miasnikova GY, Sergueeva AI, et al. Chuvash polycythemia VHLR200W mutation is associated with down-regulation of hepcidin expression[J]. Blood, 2011, 118(19): 5278-5282.
- [11] Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of Iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs)[J]. J Clin Invest, 2007, 117(7): 1926-1932.
- [12] Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin; a new Link between hypoxia and Iron homeostasis[J]. Blood, 2008, 111(2): 924-931.
- [13] Lakhil S, Schodel J, Townsend AR, et al. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors; new Link between hypoxia signaling and Iron homeostasis[J]. J Biol Chem, 2011, 286(6): 4090-4097.
- [14] Lakhil S, Talbot NP, Crosby A, et al. Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular Iron[J]. Blood, 2009, 113(7): 1555-1563.
- [15] Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4635-4644.
- [16] Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S. Deletion of HIF-2in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice[J]. Blood, 2012, 119(2): 587-590.
- [17] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2a, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1159-1166.
- [18] Luo X, Hill M, Johnson A, et al. Latunde-Dada. Modulation of Dcytb (Cybrd 1) expression and function by iron, dehydroascorbate and Hif-2alpha in cultured cells [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 18(40): 106-112.
- [19] Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of Iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs)[J]. J Clin Invest, 2007, 117(7): 1926-1932.
- [20] Chepelev NL, Willmore WG. Regulation of Iron pathways in response to hypoxia[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(6): 645-666.
- [21] Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease[J]. Nature Chem Biol, 2006, 2(8): 406-414.
- [22] Anderson GJ, Vulpe CD. Mammalian Iron transport[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(20): 3241-3261.
- [23] Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, et al. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1 [J]. J Biol Chem, 1997, 272(32): 20055-20062.
- [24] Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene[J]. J Biol Chem, 1999, 274(34): 24147-24152.
- [25] Pasha MA, Newman JH. High-altitude disorders; pulmonary hypertension; pulmonary vascular disease; the global perspective[J]. Chest, 2010, 137(6 Suppl): S13-19.
- [26] Rankin EB, Biju MP, Liu Q, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo [J]. J Clin Invest, 2007, 117(4): 1068-1077.
- [27] Zimmer M, Ebert BL, Neil C, et al. Small-molecule inhibitors of HIF-2a translation Link its 5' UTR iron-responsive element to Oxygen sensing[J]. Mol Cell, 2008, 32(6): 838-848.
- [28] Ghosh MC, Zhang DL, Jeong SY, et al. Deletion of Iron regulatory protein 1 causes polycythemia and pulmonary hypertension in mice through translational derepression of HIF2alpha[J]. Cell Metab, 2013, 17(2): 271-281.
- [29] Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic Iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network[J]. Annu Rev Nutr, 2008, 28: 197-213.
- [30] Luo QQ, Wang D, Yu MY, et al. Effect of hypoxia on the expression of iron regulatory proteins 1 and the mechanisms involved[J]. IUBMB Life, 2011, 63(2): 120-128.