

·综述·

缺氧诱导因子与恶性肿瘤的研究进展

董 昆 综述 杨体泉 审校

恶性肿瘤的生长依赖于宿主的氧气和营养物质供应,但肿瘤的异常增殖和过度生长会使瘤体内出现缺氧现象,此时肿瘤细胞便可以通过自身调节克服氧气和营养物质的不足,继续生长或转移^[1]。缺氧诱导因子(Hypoxia Inducible Factor, HIF)是目前所发现的介导细胞低氧反应中最关键的转录因子之一,它可以通过提高细胞糖酵解,增加新生血管的数量以及正性调节细胞生存(或凋亡)的相关因子^[2],从而使肿瘤细胞有计划的对缺氧作出应答,导致肿瘤细胞无限制的生长甚至转移。本文将有关 HIF 和恶性肿瘤相关性的研究进展综述如下。

一、HIF 概述

HIF 是一个异二聚体转录因子,可以特异性与多种缺氧诱导基因启动子或增强子上的低氧反应元件(HRE)结合。HIF 由 HIF- α 亚基和 HIF- β (也称 ARNT)亚基(均属螺旋-环-螺旋,即 bHLH-PAS 家族的成员)组成,前者为氧调节性蛋白,是 HIF 缺氧调节的主要单位,后者为结构表达性蛋白。 α 亚基又包括 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 三种成员,其中 HIF-1 α 和 HIF-2 α 有着相似的结构和调控路径,在缺氧调节中起主导的作用。

1、HIF 表达调控:正常组织在常氧条件下,HIF-1 α 和 HIF-2 α 的含量很少,而将其进行缺氧处理后二者均有高表达,大多数恶性实体肿瘤无论在常氧还是缺氧条件下均有 HIF- α 蛋白的表达^[3]。HIF 的表达调节大体上包括氧依赖(为主)和非氧依赖两种途径。^①氧依赖途径:当细胞处于常氧状态时,在脯氨酰羟化酶(PHD)的作用下,HIF- α 分子中氧依赖性降解域(ODD)被羟化后与肿瘤抑制蛋白(如 VHL)结合,后者可被识别而成为发生泛素化(ubiquitination)的部位,泛素化后即被导向蛋白酶体所降解。PHD 的羟化作用是氧依赖性的,所以在常氧下,细胞虽然不断合成 HIF- α ,但由于其被迅速降解而很难检测到。

但是在低氧状态下,HIF- α 因不能被泛素化,而未被蛋白酶体降解,致使其表达量在细胞内呈指数级的大量增加^[4]。^②非氧依赖途径:除了缺氧以外,各种生长因子和细胞因子,如成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素因子-1、白细胞介素-1(IL-1)、和肝细胞生长因子等在非缺氧条件下,均可通过 PI3K-AKT-FRAP 信号转导途径^[5]和 ERK/MAPK 信号转导途径^[6]诱导 HIF- α 蛋白的表达,促进其靶基因的表达。

2、HIF 分子功能:作为转录调节因子,HIF 激活后可转录调节下游多种基因的表达。目前在严格实验条件标准下确定的 HIF 所调节的基因数达 40 余种,如糖酵解酶、糖载体(Glut-1)、内皮素-1(ET-1)、碳酸酐酶 9(CA 9)、促红细胞生成素、血管内皮生长因子及其受体-1 等,其功能涉及血管生成、红细胞生成、糖转运、糖分解、离子转运、细胞增殖和细胞存活。其中有 4 类靶基因的蛋白产物与肿瘤关系密切,包括与血管生成相关的因子、葡萄糖转运蛋白与糖酵解酶、与肿瘤侵袭和转移相关的因子及与肿瘤增殖和凋亡相关的蛋白^[7]。

二、HIF 在恶性肿瘤生长中的作用及表达意义

1、促进肿瘤新生血管的形成:新生血管体系的形成是肿瘤解决缺氧问题的重要途径之一,可以为恶性肿瘤的侵袭和转移创造条件,并影响大部分恶性肿瘤的预后。大量研究表明,实体性肿瘤在血管形成受抑制的情况下仅能生长到直径 1~3 mm 大小,随即进入休眠状态,而当肿瘤直径超过 3 mm 时,其内部几乎均有新生血管的形成。肿瘤的血管形成依赖于多种相关因子的诱导和调节,血管内皮细胞生成因子(VEGF)是其中最重要的因子,而在多种肿瘤中都检测出 HIF-1 或 HIF-2 的表达与 VEGF 高度相关。HIF 能够在缺氧缺血组织中激活 VEGF 及其受体(Flt)的表达,它在血管生成中的作用比单独的 VEGF 作用更重要^[8]。HIF-1 的表达还与碱性成纤维生长因子(bFGF)、血小板衍化生长因子-BB(PDGF-BB)和表皮生长因子受体(EGF)等呈正相关^[9],这些因子在新血管生成中都起着重要作用。

2、调节能量代谢:同机体大部分生理活动一

作者单位:广西医科大学第一附属医院小儿外科(南宁,530012),作者现为广西医科大学 2006 级在读硕士研究生。
E-mail:dkbaby55555@yahoo.com.cn

样,肿瘤的生长与转移当然离不开能量的参与。一方面,由 HIF-1 诱导产生的促红细胞生成素(EPO)和一氧化氮(NO),可以促进红细胞的生成,扩张血管,加上大量新生血管的形成,这些都为氧和营养物质的供应提供了运输保障;另一方面,其可促进葡萄糖转运子(GLUT)、乳酸脱氢酶(LDH)和醛缩酶同工酶 A (ALD-A)等 13 种糖酵解酶类的产生,糖酵解的增加不仅可使肿瘤细胞在缺氧环境中获得足够的能量以适应周围不利的环境,而且可减少有氧代谢中活性氧对细胞 DNA 快速复制的破坏^[10]。

3、影响肿瘤细胞的凋亡:该问题目前仍存在争议,有些实验结果证明,HIF 可以促进肿瘤细胞凋亡,有些则认为其抑制肿瘤细胞凋亡。如 Fan 等检测肺癌组织发现 HIF-1 α 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 成负相关,而与促凋亡因子 Bax 之间呈显著正相关^[11]。Chafar 等发现在前列腺癌细胞处于短期缺氧时,HIF-1 α 表达显著升高,且对凋亡促进剂佛波酯的敏感度显著降低^[12]。这些相互对立资料表明,HIF-1 是促进凋亡还是抑制凋亡,可能取决于细胞类型和实验条件,其机制有待进一步研究。

4、降低肿瘤对放疗、化疗的敏感性:放疗和化疗是肿瘤综合治疗的重要组成部分,肿瘤细胞对放疗、化疗的敏感性将直接影响治疗效果和预后。多药耐药(multi-drug resistance,MDR)是目前肿瘤细胞免受化疗药物攻击的最重要的细胞防御机制,也是临床肿瘤化疗失败的一个主要原因。Xia Se 等发现在缺氧环境下,A549 耐药性增加,HIF-1、P 糖蛋白(P-gp)及多药耐药相关蛋白(MRP)在缺氧下比常氧下表达更高,且三者的表达呈明显的正相关性^[13]。Duke 大学^[14]的研究结果认为肿瘤细胞在辐射后,产生大量的 HIF-1 α ,它可以调控和减少血管内皮细胞的凋亡、促进血管生成,从而降低放疗对肿瘤细胞的影响。

5、HIF 的表达与恶性肿瘤的恶性度:以上的研究资料均表明,HIF- α 的表达增加可通过诱导靶基因引起血管及组织增生、代谢适应、调控凋亡和肿瘤耐药等,显然这些将有利于肿瘤组织的生长,使肿瘤的治疗难度增加,早期死亡危险性高,HIF- α 表达水平的增高往往预示着肿瘤的恶性程度增加。在多数恶性肿瘤如膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肾癌、肝癌及相应的肿瘤细胞株中都有 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的高表达,而在同时检测的多种正常组织中几乎不表达,且 HIF 的表达与 VEGF、微血管密度(MVD)、病理分型、临床分期、转移、预后呈正相关,甚至可以作为一种独立预后指标。比如在口咽

部鳞状细胞癌中,HIF-1 α 含量最高的病人放疗失败率要高 3 倍;在神经胶质瘤中,HIF-1 α 含量高的病例,无论肿瘤分级怎样,均预后不良;在卵巢癌中,若合并有突变型 p53 与 HIF-1 α 的过量表达,其病死率要高 7 倍;在乳腺癌中,HIF-1 α 被证实为一种独立的反映预后的因素。

6、HIF 在小儿恶性实体瘤中的表达及意义:国外有关小儿恶性实体瘤与缺氧诱导因子关系的相关研究较少,国内目前尚未见报道。H Nilsson 等发现,在神经母细胞瘤(Neurolblastoma,NB)中,新生血管发育较差的瘤体会维持侵袭性表达的增强,HIF-2 α 稳定性和活性也会增加^[15]。5%的氧浓度时 HIF-2 稳定性与 VEGF 相似,而 HIF-1 活性减低,HIF-2 α 比 HIF-1 α 表达更高^[16]。研究发现,在肾母细胞瘤(Wilms' 瘤)的发生发展中,Wt1 启动子可以被 HIF-1 激活,HIF-1 对 Wt1 基因的正性调节起着重要作用^[17];J Karth 等通过免疫组化法(IHC)在 Wilms' 瘤活检样本的胞核和胞浆中检测出 HIF-1 α 及其靶基因 VEGF 都有高表达^[18]。

三、HIF 与肿瘤治疗

鉴于 HIF 在肿瘤生长、演进中的重要作用,近些年来,以它为靶点的肿瘤治疗手段已经成为新的研究热点。如酪氨酸激酶抑制剂 YM-231146 在 100 mg/kg 剂量时,可完全抑制耐紫杉醇的肿瘤生长^[19]。有关基因治疗的研究发现,转染包含反义 HIF-1 α 的质粒可下调 HIF-1 α 和 VEGF 的水平及肿瘤微血管密度。反义 HIF-1 α 单独作用于肿瘤细胞可完全并持久的消除直径 0.1 cm 的肿瘤,并诱导 NK 细胞依赖的杀肿瘤效应,但不能激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫;如果反义 HIF-1 与 B7-1 共同作用于肿瘤细胞,可激活 NK 细胞和 CD8 细胞介导的杀肿瘤效应,可消除直径 0.4 cm 的肿瘤,而且治愈的小鼠可抵抗相同肿瘤细胞的再次侵袭,说明系统的抗肿瘤免疫已经建立^[20]。在药物治疗上,现已发现 PX-478、BAY43-9006、CCL-779、17-AAG 等多种抑制 HIF-1 活性的药物均可通过不同途径抑制 HIF-1 的活性,从而抑制肿瘤细胞的生长和肿瘤血管的生长,有些药物已进入临床试验阶段^[21]。

四、展望

缺氧在恶性肿瘤病理机制中有着重要的意义,HIF 是缺氧调节中的重要因子,在肿瘤发生发展中起关键作用,其表达与病理分型、临床分期、转移及预后密切相关。抑制 HIF-1 的活动有助于增强某些新的影响信号转导系统的化学治疗药物的抗血

管生成和抗肿瘤作用。但 HIF-1 和 HIF-2 在某些类型(前列腺、肝癌等)肿瘤中的作用和意义仍有争议。有关 HIF 与肿瘤发生、血管发生、肿瘤进展和治疗的研究,仍将是一个医学的热点。

缺氧现象在实体性肿瘤中普遍存在, HIF 在多种恶性肿瘤发展中起关键作用, 并与侵袭性高度相关, 小儿恶性实体瘤具有生长速度快且恶性程度高的特点, HIF- α 可能也存在高表达, 了解 HIF 的表达情况和作用机制, 对小儿恶性实体瘤的诊断治疗及预后也会有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2004, 14:198-206.
- 2 Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor-1 [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59: 15-26.
- 3 Talks KL, Turley H, Gatter KC, *et al.* The Expression and Distribution of the Hypoxia-Inducible Factors HIF-1 and HIF-2 in Normal Human Tissues, Cancers, and Tumor-Associated Macrophages [J]. *American Journal of Pathology*, 2000, 157:411-421.
- 4 Guo H F, Gong K, Zou SM, *et al.* Somatic mutations of VHL gene and HIF-1 α expression in primary renal clear cell carcinomas[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2004, 42:196-200.
- 5 Stiehl D P, Jelkmann W, Wenger RH, *et al.* Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1 α by insulin and interleukin-1 β involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. *FEBS Lett*, 2002, 512: 157-162.
- 6 Richard DE, Berra E, Gothie E, *et al.* P42/P44 mitogen-activated protein kinases phosphorylated hypoxia induced la (HIF-1 α) and enhance the transcriptional activity of HIF-1[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274:32631-32637.
- 7 Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10):721-732.
- 8 Kappel A, Ronicke V, Damert A, *et al.* Identification of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 (Flk-1) promoter/enhancer sequences sufficient for angioblast and endothelial cell-specific transcription in transgenic mice[J]. *Blood*, 1999, 93:4284-4292.
- 9 Bos R, van Diest PJ, de Jong JS, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 α is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer[J]. *Histopathology*, 2005, 46:31-36.
- 10 Chen J, Zhao SJ, Nakada K, *et al.* Dominant-negative hypoxia-inducible factor-1 α reduce tumor igenicity of pancreatic cancer cells Through the suppression of glucose metabolism[J]. *J Am J Pathol*, 2003, 162:1283-1291.
- 11 Fan LF, Diao LM, Chen DJ, *et al.* Expression of HIF-1 α and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer[J]. *AiZheng*, 2002, 21(3): 254.
- 12 Ghafar MA, Anastasiadis AG, Chen MW, *et al.* Acute hypoxia increases the aggressive characteristics and survival properties of Prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2003, 54(1):58.
- 13 Xia S, Yu S, Yuan X. Effects of hypoxia on expression of P-gp and multidrug resistance protein in human lung adenocarcinoma A549 cellline [J]. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2005, 25(3):279-281.
- 14 Moeller BJ, Dreher MR, Rabbani ZN, *et al.* Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity [J]. *DeWhirst Cancer Cell*, 200, 8(2): 99-110.
- 15 H Nilsson, A Jogi, S Beckman, *et al.* HIF-2 α expression in human fetal paraganglia and neuroblastoma: relation to sympathetic differentiation, glucose deficiency, and hypoxia [J]. *Exp Cell Res*, 2005; 303(2): 447-56.
- 16 L Holmquist-Mengelbier, E Fredlund, T Lofstedt, *et al.* Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 α promotes an aggressive phenotype [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 10(5):413-23.
- 17 Kay-Dietrich Wagner, Nicole Wagner, Sven Wellmann, *et al.* Oxygen-regulated expression of the Wilms' tumor suppressor Wt1 involves hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)[J]. *The FASEB Journal Express Article*, 2003, 17:1364-1366.
- 18 J Karth, FA Ferrer, E Perlman, *et al.* Coexpression of hypoxia-inducible factor 1- α and vascular endothelial growth factor in Wilms' tumor [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2005, 5(3):171-193.
- 19 Amino N, Ideyama Y, Yamano M, *et al.* YM-231146, a novel orally bioavailable inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2, is effective against paclitaxel resistant tumors[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(11):2096-2101.
- 20 Sun X, Kanwar JR, Leung E, *et al.* Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 α enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy [J]. *Gene Ther*, 2001, 8: 638-645.
- 21 Wiedmann MW, Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2005, 5(3):171-193.

作者: [董昆, 杨体泉](#)
作者单位: [广西医科大学第一附属医院小儿外科, 南宁, 530012](#)
刊名: [临床小儿外科杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY](#)
年, 卷(期): 2008, 7(1)
被引用次数: 0次

参考文献(21条)

1. Bos R; van Diest PJ; de Jong JS [Hypoxia-inducible factor-1 \$\alpha\$ is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer](#) 2005
2. Hirota K; Semenza GL [Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor-1](#) 2006
3. Wiedmann MW; Caca K [Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer](#) 2005(03)
4. Sun X; Kanwar JR; Leung E [Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 \$\alpha\$ enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy](#) 2001(8)
5. Amino N; Ideyama Y; Yamano M [YM-231146, a novel orally bioavailable inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2, is effective against paclitaxel resistant tumors](#) 2005(11)
6. J Karth; FA Fetter; E Perlman [Coexpression of hypoxia-inducible factor 1- \$\alpha\$ and vascular endothelial growth factor in Wilms' tumor](#) 2005(03)
7. Kappel A; Ronicke V; Damert A [Identification of vascular endothelial growth factor \(VEGF\) receptor-2\(Flk-1\) promoter/enhancer sequences sufficient for angioblast and endothelial cell-specific transcription in transgenic mice](#) 1999
8. Semenza GL [Targeting HIF-1 for cancer therapy](#) 2003(10)
9. Richard DE; Berra E; Gothie E [P42/P44 mitogenactivated protein kinases phosphorylate hypoxia induced 1 \$\alpha\$ \(HIF-1 \$\alpha\$ \) and enhance the transcriptional activity of HIF-1](#) 1999
10. Stiehl D P; Jelkmann W; Wenger RH [Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1 \$\alpha\$ by insulin and interleukin-1 \$\beta\$ involves the Phosphatidylinositol 3-kinase pathway](#) 2002
11. Guo H F; Gong K; Zou SM [Somatic mutations of VHL gene and HIF-1 \$\alpha\$ expression in primary renal clear cell carcinomas](#) [期刊论文] - [Zhonghua Waike Zazhi](#) 2004(4)
12. Talks KL; Turley H; Gatter KC [The Expression and Distribution of the Hypoxia-Inducible Factors HIF-1 and HIF-2 in Normal Human Tissues, Cancers, and Tumor-Associated Macrophages](#) 2000
13. L Holmquist-Mengelbier; E Fredlund; T Lofstedt [Recruitment of HIF-1 \$\alpha\$ and HIF-2 \$\alpha\$ to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 \$\alpha\$ promotes an aggressive phenotype](#) 2006(05)
14. H Nilsson; A Jogi; S Beckman [HIF-2 \$\alpha\$ expression in human fetal paraganglia and neuroblastoma: relation to sympathetic differentiation, glucose deficiency, and hypoxia](#) 2005(02)
15. Moeller BJ; Dreher MR; Rabbani ZN [Pleiotropic effects of HIF-1 blockade on tumor radiosensitivity](#) 2007(02)
16. Xia S; Yu S; Yuan X [Effects of hypoxia on expression of Pgp and multidrug resistance protein in human lung adenocarcinoma A549 cell line](#) 2005(03)

17. [Ghafar MA;Anastasiadis AG;Chen MW Acute hypoxia increases the aggressive characteristics and survival properties of Prostate cancer cells](#) 2003(01)
18. [Fan LF;Diao LM;Chen DJ Expression of HIF-1 alpha and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer](#)[期刊论文]-[aizheng](#) 2002(03)
19. [Chen J;Zhao SJ;Nakada K Dominant-negative hypoxia-inducible factor-1alpha reduce tumorigenicity of pancreatic cancer cells Through the suppression of glucose metabolism](#) 2003
20. [Vaupel P Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology](#) 2004(3)
21. [Kay-Dietrich Wagner;Nicole Wagner;Sven Wellmann Oxygen-regulated expression of the Wilms' tumor suppressor Wt1 involves hypoxia-inducible factor-1\(HIF-1\)](#) 2003

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200801017.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 5e51dd9e-f268-4eed-a8e7-9ed3012693b4

下载时间: 2011年4月28日