

低氧诱导因子-1与消化道肿瘤的研究进展

周炜, 姜政

■背景资料

HIF-1首先在1992年作为低氧诱导的、连接在EPO基因低氧反应元件上的一个核因子被发现, 涉及细胞能量代谢、离子代谢、儿茶酚胺代谢及血管的发生等。HIF-1作为转录因子, 被激活后可以调控60多种下游基因。具体涉及到VEGF, EPO, iNOS和糖酵解酶等, 从而使肿瘤细胞适应低氧的微环境, 促进肿瘤血管的再生和细胞能量代谢的加强。

周炜, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化科 重庆市400016

通讯作者: 姜政, 400016, 重庆市, 重庆医科大学附属第一医院消化科. jianggooddoctor@mail.china.com
电话: 023-68891218

收稿日期: 2006-06-05 接受日期: 2006-08-10

摘要

当实体肿瘤处在低氧环境时, 低氧诱导因子(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)活性显著增高, 涉及改善低氧条件的基因如VEGF、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、iNOS、运铁蛋白、酪氨酸羟化酶、糖酵解酶等大量表达, 从而促进肿瘤血管再生和细胞能量代谢加强。这正是肿瘤细胞通过提高糖酵解速率和多血管体系形成对低氧环境的适应, 使得肿瘤得以生长和转移。由于HIF-1基因在肿瘤细胞中特异性表达和介导肿瘤细胞生长特性, 已成为肿瘤基因治疗的新靶点。所有HIF-1调控的基因, 其启动子或增强子中包含<100 bp的HRE, 其核心序列为5-TACGTGCT-3, 其中有一个或一个以上HIF-1结合位点。HIF-1不仅是肿瘤细胞对低氧反应的主要调控者, 而且与许多肿瘤位点的基因治疗密切相关, 针对常规的化学或药物治疗无效的顽固性恶性肿瘤, 可以利用沉寂HIF-1 mRNA, 达到治疗肿瘤的目的, 因此HIF-1在治疗肿瘤方面具有巨大的潜在优势和广阔的应用前景。

关键词: 低氧诱导因子; RNAi; 肿瘤; 基因治疗

周炜, 姜政. 低氧诱导因子-1与消化道肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(26):2620-2625

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2620.asp>

0 引言

近半个世纪以来, 肿瘤已成为严重威胁人类健康的常见疾病。据世界卫生组织和美国临床肿瘤学会估计, 全世界每年新发生的癌症患者为1000万, 死于癌症的在600-700万人之间, 占死亡人数的12%。几十年来采用外科手术、放射治疗和化疗进行抗癌的力度不断加强, 但其结果至今进展缓慢, 因此人们不断探索肿瘤治疗的新方法。随着分子生物学研究的飞速发展, 细胞生

长、分化、凋亡的机制逐渐被认识, 一种新的治疗方法——基因治疗正成为研究的热点。基因治疗为肿瘤患者带来了曙光, 可望成为继手术、放疗、化疗和免疫治疗后治疗恶性肿瘤的第五条有效途径。研究表明, 肿瘤细胞最根本的特征是具有无限繁殖的能力, 而肿瘤的生长、侵入和转移却依赖于肿瘤新生血管的形成, 当实体肿瘤处在低氧环境时, HIF-1活性显著增高, 涉及改善低氧条件的基因VEGF、EPO、葡萄糖转运蛋白1和3、血红素氧化酶1、iNOS、运铁蛋白、酪氨酸羟化酶和糖酵解酶等大量的表达, 从而促进肿瘤血管的再生和细胞能量代谢的加强, 导致肿瘤细胞的生物学特性的变化^[1-4], 这正是肿瘤细胞的一种自我保护机制的体现。据研究多数实体肿瘤存在低氧的微环境, 这就预示着肿瘤的治疗、预后不甚满意, 而且这是产生耐药的主要原因之一。由于HIF-1基因在肿瘤细胞中的特异性表达和介导肿瘤细胞生长的特性, 已成为肿瘤基因治疗的新靶点^[5]。近年来以HIF-1为主导的肿瘤靶向治疗在肿瘤的治疗和预防方面提供了一个全新的模式。

1 HIF-1的分子结构特征与分布

1.1 分子结构特征 HIF-1首先在1992年作为低氧诱导的、连接在EPO基因低氧反应元件上的一个核因子被发现的, 涉及细胞能量代谢、离子代谢、儿茶酚胺代谢及血管的发生等。人的HIF-1 α 基因位于14号染色体(14q21-24), 其cDNA全长3720 bp, 开放阅读框2478 bp, 编码826 aa, 5'和3'非翻译区分别有28 bp和1211 bp, 而HIF-1 β 基因位于1号染色体(1q21), 其cDNA全长为2604 bp, 开放阅读框2367 bp, 编码789 aa, 5'和3'非翻译区分别有56 bp和188 bp, HIF-1 β cDNA序列和已知的芳香烃受体核转位蛋白(ARNT)相同, 与HIF-1在核内的稳定性的维持、二聚体形成后构象变化以及DNA结合有关。2个亚单位均为转录因子的碱性螺旋-环-螺旋(basic-helic-loop-helic, bHLH)/PAS(Per-ARNT-Sim)家族成员, 均包含bHLH结构域、PAS结构域以及

羧基末端的反式活化结构域, HLH和PAS结构域共同提供了亚单位之间蛋白二聚化的功能界面. bHLH中的碱性区域(b)介导DNA结合, 特异性识别靶基因中包含5'-RCGTG-3'核心序列的DNA结合位点, 激活靶基因转录. PAS结构域又包括A和B重复序列, 每个重复序列包含一个不变的HXXD结构. HIF-1 α 全长826 aa, 1-390 aa为最适DNA结合所必需, 其中1-166介导其与HIF-1 β 的异二聚化. 羧基端(391-826 aa)包含2个反式活化结构域, N端反式活化结构域(N-TAD)位于531-575 aa, C端反式活化结构域(C-TAD)位于786-826 aa, 二者被抑制结构域隔开. HIF-1主要以异源二聚体形式存在, 以反式活化结构域起作用. 在低氧条件下产生蛋白性调节因子, 与靶基因结合, 促进其下游靶基因VEGF, EPO, iNOS和糖酵解酶等表达, 从而影响血管发生和细胞能量代谢. 所有HIF-1调控的基因, 其启动子或增强子中包含<100 bp的目的基因缺氧应答反应元件(hypoxia response elements, HRE), 其核心序列为5'-TACGTGCT-3', 其中有1个或1个以上的HIF-1结合位点. 当实体肿瘤处在低氧环境时, HIF-1 α 大量表达且活性显著增高, 使其调控的一些涉及改善低氧条件的基因如EPO, VEGF大量表达, 这是肿瘤细胞的一种自我保护机制, 使肿瘤得以生长、转移.

HIF-1作为转录因子, 被激活后可以调节多种下游基因. 目前已发现的HIF-1的目的基因60余种, 其中有4类目的基因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, 具体涉及到VEGF, EPO, iNOS和糖酵解酶等, 从而使肿瘤细胞适应低氧的微环境, 促进肿瘤血管的再生和细胞能量代谢的加强, 导致肿瘤细胞的生物学特性的变化.

1.2 分布 HIF是一类由异源二聚体组成的转录因子, 根据亚单位结构与分布不同, HIF存在3种亚型, HIF-1, HIF-2和HIF-3, 其中HIF-1, HIF-2与肿瘤血管生成较为密切, 尤其HIF-1. 在正常情况下, HIF-1 α 与HIF-2 α 存在高度同源性, 主要分布于胚胎时期的内皮细胞及成人血管丰富的组织, 在生物学行为上两者有一定的相似性, HIF-2 α 与ARNT形成的异源二聚体被称为HIF-2, 研究已证实HIF-2的作用靶基因包括内皮细胞特异性受体Tie与VEGF. HIF-3 α 的aa序列与HIF-1 α 和HIF-2 α 极为相似, 主要分布在成人的心、肺和

肾脏等组织, 与ARNT形成的异源二聚体可能参与介导机体对低氧的反应, 但由于HIF-3 α 分子内未发现转录活性区, 故有学者推测可能是一种反向调节因子. 常氧诱导的HIF-1 α 集中在胞核, 与DNA结合, 转录报告基因和内源性靶基因, P53的表达水平不受影响. 过度表达的HIF-1 α 全集中在细胞核, 但显示只有部分与DNA结合和具有转录活性, MAP激酶抑制剂PD98059减弱HIF-1 α 蛋白的修饰和转录能力, 但不减弱蛋白的稳定以及与DNA结合的能力^[6].

在HIF-1的两个亚单位中, HIF-1 α 对氧的依赖性较强, 起到主要的缺氧调节作用. 影响HIF-1 α 表达及活性的因素主要有以下几类: (1)氧浓度: 在常氧状态下, HIF-1 α 降解发生在转录后水平, 即氧依赖降解区域(oxygen degradation domain, ODD)多肽序列内保守性的脯氨酸残基被羟化, 而后VHL (von Hippel Lindau)抑制蛋白pVHL识别羟化的脯氨酸残基, 并对HIF-1 α 进行识别和降解^[7-8]; 在缺氧状态下, HIF-1 α 的活化是通过对转录激活区内保守性天冬酰胺羟化过程的抑制来实现, 丝裂原活化蛋白酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通过作用于P300-CBP复合物来激活HIF-1 α , 诱导低氧转录^[9]. Fath *et al*^[10]研究表明乙酰化作用于HIF-1 α /p300复合物而调控HIF-1的功能, 而不是直接使HIF-1 α 乙酰化; (2)抑癌基因: p53基因可抑制HIF-1 α 转录激活, 与HIF-1 α 结合并引导HIF-1 α 受MDM₂蛋白酶解系统所降解; PTEN基因通过PI3K-AKT途径调节HIF-1 α 蛋白表达; VHL基因蛋白产物pVHL与elonginB, elonginC, Cul2和bx1结合形成VCBCR复合体, VCBCR属于泛素-蛋白酶家族, 与HIF-1 α 结合, 使HIF-1 α 经泛素-蛋白酶介导的途径水解等, 从而调节HIF-1 α 的活性^[11]; (3)癌基因^[12]: 持续表达pp^{c-src}(src)的细胞在常氧状态下可以表达HIF-1 α 并激活多个HIF-1 α 靶基因; h-ras基因在常氧下诱导HIF-1 α 高表达; c-myc基因直接与HIF-1 α 特异结合的效应元件如乳酸脱氢酶A相互作用, 产生HIF-1 α 样激活作用, 影响HIF-1 α 的下游通路; (4)MSF-A: Amir *et al*^[12]发现哺乳动物septin基因家族成员(MSF-A)和HIF-1系统之间有一种相互作用. MSF-A是一种核内蛋白, 与HIF-1 α 蛋白相互作用以阻止HIF-1的遍在蛋白化和降解, 从而激活HIF-1的转录; (5)一氧化氮和金属化合物: 在常氧状态下, 一氧化氮通过抑制脯氨酸羟化酶减少HIF-1 α 的降解, 而在缺氧状态下通过PI3K和MAPK信号

■ 研究前沿

以肿瘤基因治疗为靶向治疗之所以成为近年来肿瘤治疗学研究的热点, 很重要的原因就在于从根本上克服和弥补了传统治疗方法的缺陷与不足, 而成为继手术、放疗、化疗后发展起来的肿瘤治疗的第五大疗法. 由于HIF-1基因在肿瘤细胞中的特异性表达和介导肿瘤细胞生长的特性, 不仅是肿瘤细胞对低氧反应的主要调控者, 而且与许多肿瘤位点的基因治疗密切相关, 针对常规的化学或药物治疗无效的顽固性恶性肿瘤, 可以利用沉默HIF-1 mRNA, 达到治疗肿瘤的目的, 已成为肿瘤基因治疗的新靶点.

■创新盘点

本文系统的介绍了HIF-1结构特征与分布,对其活性的影响因素和作用机制也进行了详细的阐述,并且着重突出了HIF-1在消化道肿瘤中的表达及其应用,明确提出了HIF-1不仅是肿瘤细胞对低氧反应的主要调控者,而且与许多肿瘤位点基因治疗密切相关,在提高消化系统恶性肿瘤的治疗效果、延长生存时间、降低放疗和化疗的副作用方面将发挥重要作用。

通路来实现对HIF-1 α 的降解,而铁、钴、锰和镍金属化合物以及离子螯合物可以促进HIF-1 α 的激活^[13-15],镉则降解HIF-1 α ; (6)其他: Sheta *et al*^[16] 研究表明,与细胞外周低氧有关的旁分泌细胞间相互作用能诱导HIF-1 α 蛋白核定位。最近研究发现,乳腺癌易感基因-1 (BRCA1)在低氧条件下阻断蛋白酶体介导的对HIF-1 α 的降解,至于BRCA1在调控HIF-1 α 作用机制尚需进一步研究^[17],另据研究硫氧还蛋白可稳定HIF-1 α ,并且增强其活性^[18]。

2 HIF-1在恶性肿瘤发生与发展中的作用

研究表明,肿瘤细胞最根本的特征是具有无限繁殖的能力,而肿瘤的生长、侵入和转移却依赖于肿瘤新生血管的形成,没有血管的形成,大多数实体肿瘤长不到2-3 mm以上,既无侵袭性,也不会转移;在已知的促血管生成因子中, VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和EPO是最强的血管生成刺激物,而且抑制或减少VEGF生物学作用可减少其他促血管物质如bFGF和TGF- β 血管生成能力;研究还提示,这些物质的部分作用是经VEGF的介导。在实体肿瘤患者中, VEGF、EPO、葡萄糖转运蛋白1和3、血红素氧化酶1、iNOS、运铁蛋白、酪氨酸羟化酶、糖酵解酶等水平比健康志愿者高,高血管密度和VEGF等基因的高表达与预后不良呈正相关关系,因此上述基因的表达在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。据研究HIF-1正是介导上述基因转录的启动因子,当实体肿瘤处在低氧环境时, HIF-1活性显著增高,涉及改善低氧条件的基因如EPO, VEGF等的表达会有所增加,这正是肿瘤细胞的一种自我保护机制,使得肿瘤得以生长和转移^[19-20]。据研究多数实体肿瘤存在低氧的微环境,这就预示着肿瘤的治疗、预后不甚满意,而且这是肿瘤产生耐药的主要原因之一。

HIF-1是调控涉及代谢、血管发生、增殖和凋亡基因的转录因子,同时也是血管生成级联中的一个关键性的调控因子。肿瘤新生血管的形成在肿瘤的生长和蔓延中起着重要的作用,新生血管是不成熟的,不同于正常毛细血管,他们扭曲而不规则,同时不依赖于调控毛细血管血流的正常机制,而且肿瘤的微循环是异质的。进展期的肿瘤常常缺氧,在这种情况下,肿瘤细胞表达HIF-1,除了介导上述基因VEGF、EPO、

iNOS和酪氨酸羟化酶、糖酵解酶等转录外,还能诱导释放转化生长因子和表皮生长因子受体(EGFR)。转化因子能招募、激活刺激内皮细胞促使形成新的毛细血管。激活的内皮细胞分泌基质金属蛋白酶,降解基膜、细胞外基质、黏着受体,使内皮细胞在基质中能朝着肿瘤细胞迁移。EGFR能促使肿瘤细胞的增殖以及血管的发生,同时抑制肿瘤细胞的凋亡;他的表达在肿瘤发生中以阶梯式的方式增加,在50%以上的NSCLC肿瘤中过度表达,低氧诱导EGFR及其配位体过度表达,反过来EGFR可能增加HIF-1 α 的表达而提高细胞对低氧的反应,起着缺氧肿瘤细胞存活因子的作用。Dang *et al*^[21]研究发现, HIF-1 α 的丧失明显减少了在活体外和活体内非低氧介导的肿瘤细胞增殖。近期研究发现人肾上腺髓质激素基因也存在与HIF-1 α 结合序列的HRE,并证实HIF-1 α 可介导肾上腺髓质激素的高表达,促进新生血管的形成、细胞有丝分裂和抗细胞凋亡^[22]。另外HIF-1 α 能够诱导COX-2的表达,而COX-2及其合成的前列腺素等均可通过除VEGF以外的bFGF、血小板源生长因子、表皮生长因子、胰岛素样生长因子及TGF- β 等多种途径调节血管的生成,从而肿瘤细胞得以生长及转移^[23]。

3 HIF-1在消化道肿瘤治疗中的应用

3.1 HIF-1在消化道肿瘤中的表达 Zhong *et al*应用免疫组化技术,在19种人类常见恶性肿瘤组织中检测出13种出现HIF-1 α 的过度表达,而且表达的程度与组织缺氧的程度明显相关,而在正常组织和良性肿瘤中均无表达。Wang *et al*^[24] 研究结果显示,低氧增强胃癌细胞中COX-2和低氧诱导血管生成素-2的表达。Stoeltzing *et al*^[25]证实当HIF-1 α 的活性被抑制时,胃癌组织附近新生血管生成受到抑制,限制了肿瘤组织的营养,从而抑制胃癌生长。Urano *et al*^[26]研究结果显示,胃癌患者HIF-1 α 的表达除了受癌基因和抑癌基因如p53, VHL, PTEN的调控外,低氧的诱导作用也是HIF-1 α 过度表达的一个关键因素,同时发现HIF-1的表达与肿瘤的恶性潜能、预后和化疗效果等密切相关。据研究在食管癌中, HIF-1 α 与肿瘤分期、肿瘤浸润程度和淋巴结转移均有相关性,高度或中度表达HIF-1 α 的患者要比低表达或无表达者预后差。

Lu *et al*在研究HIF-1 α 与VEGF、临床病

理学特征之间的关系, 评价HIF-1 α 表达在直肠癌患者中的作用时发现, HIF-1 α 表达增强与VEGF阳性率、Dukes分期和淋巴结转移显著相关。 Kaplan-迈耶生存率曲线显示, 具有HIF-1 α 高表达的患者总生存率明显缩短。 研究发现, 胃肠间质瘤中HIF-1 α 的表达与肿瘤大小、肝转移与否以及肿瘤微血管密度密切相关, 同时发现HIF-1 α 高表达的病例比低表达的病例复发率、远处转移率明显增高。 上述结果显示, HIF-1 α 可作为一个评价肿瘤的侵袭性和作为抗血管再生治疗反应的一个预测指标^[27-30]。

3.2 HIF-1在消化道肿瘤治疗中的应用 HIF-1与肿瘤的发生、发展和预后密切相关, 临床研究表明对HIF-1抑制可作为一个主要的抗肿瘤药研发的分子目标^[31], 并发现抑制HIF-1的大多数化合物是自然产物(植物、微生物、动物产生的低分子量有机化合物)或以自然产物前导物为基础结构的合成化合物^[32]。 由于热休克蛋白90 (HSP90)在稳定HIF-1 α 亚基中起了关键性的作用, 抑制HSP90与HIF-1 α 的结合, 从而降低HIF-1 α 的稳定性, 因此HSP90的抑制因子正在应用于抗肿瘤治疗的临床试验 I 阶段。 低剂量(5-30 nmol/L)的3种不同HSP90抑制因子(17-AAG, 17DMAG, 格尔德霉素)处理HeLa细胞, 依赖HIF-1的报告基因活性增加, 然而, 较高剂量(1-3 mmol/L)导致低氧诱导的HIF-1活性降低, 因此用HSP90抑制因子治疗肿瘤患者时, 其剂量将是一个关键因素^[33]。 硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)可以抑制HIF-1 α 及其靶基因VEGF, 因此目前已开发出TRX1强抑制剂pleurotin和PX-12, 在实验小鼠中已显示出抗癌效果, 开始进入临床试验^[34]。 虽然信号传导通路对于HIF-1 α 或其下游靶基因表达的作用机制还不完全明了, 但可以作为治疗靶点来抑制HIF-1 α , HIF-1 α 的激活主要通过两条信号传导通路PI3K-AKT和MAPK通路, 针对上述两条信号通路开发出rapamycin和rapamycin类似物CCI779, 目前证实上述药物对HIF-1 α 具有很强的抑制作用, 同时降低HIF-1 α 的稳定性和转录活性^[35]。 YC-1[3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazole]是一种具有抗血小板集聚、血管收缩的心血管药物, 在体外抑制HIF-1 α 活性。 在建立胃癌异种移植的裸鼠动物模型中, 每天腹腔里注射YC-1, 结果显示YC-1处理的裸鼠肿瘤体积缩小, HIF-1 α 的表达水平较低, 血管形成较

少, 提示YC-1阻滞血管发生、抑制肿瘤生长与HIF-1表达水平下调有关, YC-1有可能成为第一个靶向HIF-1 α 的抗血管生成的药^[36]。 2-ME2(2-methoxyoestradiol)来源于雌二醇, 具有抗血管生成活性, 在转录后水平抑制HIF-1 α , 阻止肿瘤细胞HIF-1 α 靶基因的表达。 另外一些化疗药物如紫杉醇和长春新碱等改变微管的稳定性并且抑制HIF-1 α , 提示这些药物的抗癌作用可能部分是由于对HIF-1 α 的抑制^[37]。

3.3 HIF-1在肿瘤治疗中应用前景 HIF-1 α 的表达与许多肿瘤位点的治疗反应有关, 因此HIF-1 α 的基因靶向治疗将成为胃癌治疗和防治的重要手段之一^[38]。 RNA干扰(RNA interfering, RNAi)技术是近年来发展起来的一种基因沉默新技术, 已成为分子生物学研究中最活跃的热点之一, 主要利用双链RNA (dsRNA)在细胞内Dicer内切酶的识别、结合、酶切下, 产生有活性的长度为21-23 nt干扰性RNA (short in terfering RNA, siRNA), 与互补的目的基因mRNA结合并使之降解, 从而抑制目的基因的表达。 近年来已有许多科学家成功构建了应用DNA片段进行体内转录的载体, 同时应用合成的19-21 nt反向重复序列, 中间碱基与目的基因不互补, 退火后和转录载体相连, 建立含与目的基因mRNA互补的载体, 转染宿主后, 在U6或HI等转录启动子的作用下, 转录成mRNA而自身形成茎环结构, 与宿主内的Dicer结合, 发挥抑制目的mRNA翻译的作用。 研究表明, RNAi有很强的抑制目的基因的作用, 因此通过设计、构建HIF-1编码基因的siRNA, 转染肿瘤细胞系, 抑制HIF-1基因mRNA转录和蛋白表达作用, 从而介导肿瘤细胞凋亡, 为肿瘤基因治疗提供新的技术方案^[39]。 总之, HIF-1涉及到肿瘤的发展、侵袭和转移, 不仅是细胞对低氧反应的主要调控者, 而且与许多肿瘤位点的基因治疗密切相关, 针对常规的化学或药物治疗无效的顽固性恶性肿瘤, 可以利用沉默HIF-1 mRNA, 达到治疗肿瘤的目的, 因此HIF-1在抗肿瘤方面具有巨大的潜在优势和广阔的应用前景。

4 参考文献

- 1 Dang DT, Chen F, Gardner LB, Cummins JM, Rago C, Bunz F, Kantsevov SV, Dang LH. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes nonhypoxia-mediated proliferation in colon cancer cells and xenografts. *Cancer Res* 2006; 66: 1684-1936
- 2 Amir S, Wang R, Matzkin H, Simons JW, Mabeesh

■应用要点

由于HIF-1作为转录因子, 被激活后可以调节多种下游基因, 目前已发现HIF-1的目的基因60余种, 其中有4类目的基因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, 具体涉及到VEGF, EPO, iNOS和糖酵解酶等, 从而使肿瘤细胞适应低氧的微环境, 促进肿瘤血管的再生和细胞能量代谢的加强。 因此以HIF-1 α 基因靶向治疗将成为消化道肿瘤治疗和防治的重要手段之一。

■名词解释

缺氧应答反应元件(hypoxia response elements, HRE): 是指所有HIF-1调控的基因, 其启动子或增强子中包含<100 bp的目的基因, 其核心序列为5-TACGTGCT-3, 其中有1个或1个以上的HIF-1结合位点。

- NJ. MSF-A interacts with hypoxia-inducible factor-1alpha and augments hypoxia-inducible factor transcriptional activation to affect tumorigenicity and angiogenesis. *Cancer Res* 2006; 66: 856-866
- 3 Fischer I, Gagner JP, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology. *Brain Pathol* 2005; 15: 297-310
- 4 Jewell UR, Gassmann M. Mammalian gene expression in hypoxic conditions. *Zoology (Jena)* 2001; 104: 192-197
- 5 Griffiths EA, Pritchard SA, Welch IM, Price PM, West CM. Is the hypoxia-inducible factor pathway important in gastric cancer? *Eur J Cancer* 2005; 41: 2792-2805
- 6 Hofer T, Desbaillets I, Hopfl G, Gassmann M, Wenger RH. Dissecting hypoxia-dependent and hypoxia-independent steps in the HIF-1alpha activation cascade: implications for HIF-1alpha gene therapy. *FASEB J* 2001; 15: 2715-2717
- 7 Vleugel MM, Greijer AE, van der Wall E, van Diest PJ. Mutation analysis of the HIF-1alpha oxygen-dependent degradation domain in invasive breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 163: 168-172
- 8 Kim WJ, Cho H, Lee SW, Kim YJ, Kim KW. Antisense-thioredoxin inhibits angiogenesis via pVHL-mediated hypoxia-inducible factor-1alpha degradation. *Int J Oncol* 2005; 26: 1049-1052
- 9 Kasper LH, Boussouar F, Boyd K, Xu W, Biesen M, Rehig J, Baudino TA, Cleveland JL, Brindle PK. Two transactivation mechanisms cooperate for the bulk of HIF-1-responsive gene expression. *EMBO J* 2005; 24: 3846-3858
- 10 Fath DM, Kong X, Liang D, Lin Z, Chou A, Jiang Y, Fang J, Caro J, Sang N. Histone deacetylase inhibitors repress the transactivation potential of hypoxia-inducible factors independently of direct acetylation of HIF-alpha. *J Biol Chem* 2006; 281: 13612-13619
- 11 Chung J, Roberts AM, Chow J, Coady-Osberg N, Ohh M. Homotypic association between tumour-associated VHL proteins leads to the restoration of HIF pathway. *Oncogene* 2006; 25: 3079-3083
- 12 Gray MJ, Zhang J, Ellis LM, Semenza GL, Evans DB, Watowich SS, Gallick GE. HIF-1alpha, STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. *Oncogene* 2005; 24: 3110-3120
- 13 Karaczyn A, Ivanov S, Reynolds M, Zhitkovich A, Kasprzak KS, Salnikow K. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1025-1035
- 14 Natarajan R, Jones DG, Fisher BJ, Wallace TJ, Ghosh S, Fowler AA 3rd. Hypoxia inducible factor-1: regulation by nitric oxide in posthypoxic microvascular endothelium. *Biochem Cell Biol* 2005; 83: 597-607
- 15 Martin F, Linden T, Katschinski DM, Oehme F, Flamme I, Mukhopadhyay CK, Eckhardt K, Troger J, Barth S, Camenisch G, Wenger RH. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation. *Blood* 2005; 105: 4613-4619
- 16 Sheta EA, Trout H, Gildea JJ, Harding MA, Theodorescu D. Cell density mediated pericellular hypoxia leads to induction of HIF-1alpha via nitric oxide and Ras/MAP kinase mediated signaling pathways. *Oncogene* 2001; 20: 7624-7634
- 17 Kang HJ, Kim HJ, Rih JK, Mattson TL, Kim KW, Cho CH, Isaacs JS, Bae I. BRCA1 plays a role in the hypoxic response by regulating HIF-1alpha stability and by modulating vascular endothelial growth factor expression. *J Biol Chem* 2006; 281: 13047-13056
- 18 Csiki I, Yanagisawa K, Haruki N, Nadaf S, Morrow JD, Johnson DH, Carbone DP. Thioredoxin-1 modulates transcription of cyclooxygenase-2 via hypoxia-inducible factor-1alpha in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 143-150
- 19 Park JE, Lee DH, Lee JA, Park SG, Kim NS, Park BC, Cho S. Annexin A3 is a potential angiogenic mediator. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337: 1283-1287
- 20 Chau NM, Rogers P, Aherne W, Carroll V, Collins I, McDonald E, Workman P, Ashcroft M. Identification of novel small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor-1 that differentially block hypoxia-inducible factor-1 activity and hypoxia-inducible factor-1alpha induction in response to hypoxic stress and growth factors. *Cancer Res* 2005; 65: 4918-4928
- 21 Dang DT, Chen F, Gardner LB, Cummins JM, Rago C, Bunz F, Kantsevov SV, Dang LH. Hypoxia-inducible factor-1alpha promotes nonhypoxia-mediated proliferation in colon cancer cells and xenografts. *Cancer Res* 2006; 66: 1684-1936
- 22 Frede S, Freitag P, Otto T, Heilmaier C, Fandrey J. The proinflammatory cytokine interleukin 1beta and hypoxia cooperatively induce the expression of adrenomedullin in ovarian carcinoma cells through hypoxia inducible factor 1 activation. *Cancer Res* 2005; 65: 4690-4697
- 23 Huang SP, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Hsieh CY, Kuo ML, Lin JT. Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci* 2005; 12: 229-241
- 24 Wang J, Wu K, Bai F, Zhai H, Xie H, Du Y, Liang J, Han S, Chen Y, Lin T, Fan D. Celecoxib could reverse the hypoxia-induced Angiopoietin-2 upregulation in gastric cancer. *Cancer Lett* 2005
- 25 Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, Fan F, Liu W, Belcheva A, Bucana CD, Semenza GL, Ellis LM. Role of hypoxia-inducible factor 1alpha in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 946-956
- 26 Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, Tsujie M, Yamamoto H, Miyata H, Takiguchi S, Yasuda T, Yano M, Monden M. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2006; 9: 44-49
- 27 Lu XG, Xing CG, Feng YZ, Chen J, Deng C. Clinical significance of immunohistochemical expression of hypoxia-inducible factor-1alpha as a prognostic marker in rectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 5: 350-353
- 28 Takahashi R, Tanaka S, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Sumii M, Haruma K, Chayama K. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncol Rep* 2003; 10: 797-802
- 29 Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY. Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor

- angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 207-213
- 30 Dales JP, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Haddad O, Lavaut MN, Allasia C, Bonnier P, Charpin C. Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1 α predicts early relapse in breast cancer: retrospective study in a series of 745 patients. *Int J Cancer* 2005; 116: 734-739
- 31 Zhang Q, Tang X, Lu QY, Zhang ZF, Brown J, Le AD. Resveratrol inhibits hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α and VEGF expression in human tongue squamous cell carcinoma and hepatoma cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1465-1474
- 32 Nagle DG, Zhou YD. Natural product-based inhibitors of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Curr Drug Targets* 2006; 7: 355-369
- 33 Ibrahim NO, Hahn T, Franke C, Stiehl DP, Wirthner R, Wenger RH, Katschinski DM. Induction of the hypoxia-inducible factor system by low levels of heat shock protein 90 inhibitors. *Cancer Res* 2005; 65: 11094-11100
- 34 Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: novel redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 6-13
- 35 Liu M, Howes A, Lesperance J, Stallcup WB, Hauser CA, Kadoya K, Oshima RG, Abraham RT. Antitumor activity of rapamycin in a transgenic mouse model of ErbB2-dependent human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 5325-5336
- 36 Yeo EJ, Chun YS, Cho YS, Kim J, Lee JC, Kim MS, Park JW. YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 516-525
- 37 Ricker JL, Chen Z, Yang XP, Pribluda VS, Swartz GM, Van Waes C. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor 1 α , tumor growth, and angiogenesis and augments paclitaxel efficacy in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8665-8673
- 38 Brown LM, Cowen RL, Debray C, Eustace A, Erler JT, Sheppard FC, Parker CA, Stratford IJ, Williams KJ. Reversing hypoxic cell chemoresistance in vitro using genetic and small molecule approaches targeting hypoxia inducible factor-1. *Mol Pharmacol* 2006; 69: 411-418
- 39 Wu Q, Yang SH, Ye SN, Wang RY. Therapeutic effects of RNA interference targeting HIF-1 α gene on human osteosarcoma. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2005; 85: 409-413

■同行评价

随着分子生物学技术的进展,以各个功能基因及其表达物为靶点的研究成为肿瘤学研究领域内的一个热点,低氧诱导因子-1与肿瘤的关系受到学者的关注。本文所关注内容较新颖,具有临床意义。

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与,包括:(1)酝酿和设计实验;(2)采集数据;(3)分析/解释数据。第二方面是文章撰写,包括:(1)起草文章;(2)对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持,包括:(1)统计分析;(2)获取研究经费;(3)行政、技术或材料支持;(4)指导;(5)支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条,才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。(世界胃肠病学杂志社2006-09-18)