

# 针对肿瘤缺氧微环境探寻新的治疗方法

孙学英, 姜宪, 姜洪池

孙学英, 姜宪, 姜洪池, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心 黑龙江省哈尔滨市 250012

孙学英, 教授, 主要从事肿瘤治疗方面的研究.

通讯作者: 孙学英, 教授, 250012, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心.

kevsun88@hotmail.com

电话: 0451-53643628

收稿日期: 2010-05-06 修回日期: 2010-06-10

接受日期: 2010-06-15 在线出版日期: 2010-06-18

## Novel therapeutic strategies targeting the hypoxic microenvironment of tumors

Xue-Ying Sun, Xian Jiang, Hong-Chi Jiang

Xue-Ying Sun, Xian Jiang, Hong-Chi Jiang, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Professor Xue-Ying Sun, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. kevsun88@hotmail.com

Received: 2010-05-06 Revised: 2010-06-10

Accepted: 2010-06-15 Published online: 2010-06-18

## Abstract

Hypoxic microenvironment is closely related to tumorigenesis, progression, metastasis and prognosis and has become a hot topic in cancer research. This article discusses investigations seeking novel therapies targeting the hypoxic microenvironment of tumors, including hypoxic conversion of non-toxic pro-drugs to cytotoxic drugs, and regulation of upstream and downstream genes of hypoxia-inducible factors (HIFs). Additionally, the article reviews our serial studies on tumor hypoxia, including blockade of HIF-1 $\alpha$  expression or overexpression of von Hippel-Lindau to enhance the efficacy of immunotherapy, anti-angiogenic therapy, chemotherapy and transarterial embolization to combat malignancies.

Key Words: Hypoxic environment; Hypoxia-inducible factor; Malignant tumor

Sun XY, Jiang X, Jiang HC. Novel therapeutic strategies targeting the hypoxic microenvironment of tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(17): 1741-1746

## 摘要

肿瘤缺氧微环境与肿瘤的发展、转移和患者预后, 以及治疗的效果密切相关, 已经成为癌症研究的热点. 本文介绍了针对肿瘤缺氧微环境所进行的新治疗方法的探索, 包括阻断肿瘤缺氧诱导通路、利用缺氧微环境将无活性的药物前体转化为细胞毒性药物、改变缺氧诱导因子上下游基因的表达等. 最后介绍了作者和研究小组针对肿瘤缺氧微环境的系列研究进展, 包括阻断缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 表达或过表达 von Hippel-Lindau 蛋白提高免疫治疗、抗新生血管生成治疗、化疗和肝动脉插管治疗恶性肿瘤疗效的研究.

关键词: 缺氧微环境; 缺氧诱导因子; 恶性肿瘤

孙学英, 姜宪, 姜洪池. 针对肿瘤缺氧微环境探寻新的治疗方法. *世界华人消化杂志* 2010; 18(17): 1741-1746

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1741.asp>

## 0 引言

绝大多数实体肿瘤内存在缺氧微环境. 肿瘤缺氧微环境影响肿瘤细胞的基因表型, 激活新生血管生成因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤新生血管的生成<sup>[1]</sup>, 上调肿瘤细胞能量代谢赖以进行的葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)和多种糖酵解酶<sup>[2,3]</sup>, 促进肿瘤细胞无氧酵解. 缺氧进一步加剧了肿瘤细胞基因的不稳定性并激活一些肿瘤生存因子, 造成肿瘤对化疗和放疗的耐受<sup>[4]</sup>, 促进了肿瘤的转移<sup>[5]</sup>. 因此, 肿瘤缺氧微环境与肿瘤的发生发展、预后和转移, 以及治疗的效果密切相关, 而对这一领域的研究已经成为寻找癌症新治疗方法的热点<sup>[6,7]</sup>. 本文对近年来在肿瘤缺氧微环境研究进展综述如下.

## 1 肿瘤内缺氧微环境产生的机制

细胞的生长和增殖有赖于充分的氧气和能量供应. 在供氧量正常的组织中, 细胞的能量来源约90%依赖于线粒体的有氧氧化, 仅有10%来源于葡萄糖酵解, 因为后者的能量产生效率较低(仅

## ■背景资料

绝大多数实体肿瘤内存在缺氧微环境. 肿瘤缺氧微环境影响肿瘤细胞的基因表型, 激活新生血管生成因子包括血管内皮生长因子(VEGF)促进肿瘤新生血管的生成, 上调肿瘤细胞能量代谢赖以进行的葡萄糖转运蛋白(GLUT)和多种糖酵解酶, 促进肿瘤细胞无氧酵解. 缺氧进一步加剧了肿瘤细胞基因的不稳定性并激活一些肿瘤生存因子, 造成肿瘤对化疗和放疗的耐受, 促进了肿瘤的转移.

## ■同行评议者

陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

## ■研发前沿

肿瘤缺氧微环境与肿瘤的发生、发展、预后和转移,以及治疗的效果密切相关,而对这一领域的研究已经成为寻找癌症新治疗方法的热点。

为有氧氧化的5%)。然而,肿瘤组织内,肿瘤细胞失控性生长和增殖消耗大量的营养和氧气,其内部不能及时、有效的建立新生血管网,或新生血管网的结构和功能异常,存在暂时性封闭或“盲端”;并且通透性较高,液体外渗至组织间隙导致血流黏滞阻力增加。这些因素使肿瘤内部血流减少,氧的供应远少于氧的需求,肿瘤细胞处于急性(灌注缺乏)或慢性(弥散障碍)缺氧状态。此外,恶性肿瘤的自身进程以及抗肿瘤治疗所造成的贫血亦加剧了肿瘤的缺氧,肿瘤内部缺氧微环境由此产生<sup>[8]</sup>。

## 2 缺氧的检测

目前尚缺乏直接检测肿瘤或组织内部氧分压的方法,缺氧的检测仅局限于少数的物理或化学方法。检测体内缺氧的“金标准”为氧电极极谱法<sup>[9]</sup>,该技术为将阴极探针置入肿瘤内部,通过检测氧的离子化过程中产生的电流来测量肿瘤内某个区域的氧分压,通过计算机实时监控,可达到每10秒测量1次,对判断肿瘤预后有一定意义<sup>[10,11]</sup>。目前该方法已经应用于临床,局限性在于他仅能检测肿瘤组织中表浅或一部分区域的氧分压,由于肿瘤内部难免存在不均一性,所以他难以准确评估肿瘤整体的缺氧程度;同时该方法需要消耗检测部位的氧,因此无法进行重复测量。由于氧可促进荧光的淬灭,Urano等<sup>[12]</sup>使用荧光探针检测肿瘤内氧含量,该方法具有灵敏(可在局部氧分压较低时应用)、高效(多通道同时测量)、可在特定位点重复测量(便于观察对比治疗效果)等优点。

检测肿瘤内缺氧的免疫组织化学方法为,在外科手术切除肿瘤前将检测外源性缺氧标记物的抗体输入患者体内,通过肿瘤内的抗原-抗体结合反应,在显微镜下观察其缺氧部位和程度。他能反映肿瘤组织内相对氧分压,但通常只有少数切片能够获得理想的阳性染色,并且存在样本误差,使其应用受到限制<sup>[13]</sup>。目前,可供检测肿瘤氧合水平的内源性标志物包括:低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1),葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter-1, GLUT-1),碳脱水酶9等,然而,他们仅适用于一些特定组织来源的肿瘤(如口腔鳞状细胞癌、宫颈癌、乳腺癌等),并不适合大多数肿瘤<sup>[14,15]</sup>。

检测肿瘤缺氧的影像学方法包括:磁共振(magnetic resonance, MR),正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET),单光子发

射体层显像(single photon emission computerized tomography, SPECT),此外,近红外线光谱法(near-infrared spectroscopy, NIRS)及电子顺磁共振光谱法(electron paramagnetic resonance, EPR)正处于实验研究阶段。传统磁共振成像技术可以监测组织的灌流,但不能提示组织中氧的水平 and 分子-基因学改变。核磁共振波谱法能探测组织内乳酸盐的堆积、ATP的减少及pH值的变化,但其敏感性和空间分辨率较差<sup>[16]</sup>。与磁共振相比, PET检测组织氧含量具有更高的敏感性和准确性。采用<sup>15</sup>O<sub>2</sub>吸入PET检查,可以评估组织氧合水平、局部氧释放分数以及代谢率等,已经成为非侵入性检测组织氧水平的“金标准”。由于<sup>15</sup>O<sub>2</sub>半衰期较短(小于2 min)及费用昂贵,限制了该手段在临床中的应用<sup>[17]</sup>。临床中常应用一些物质的卤化示踪剂来进行PET扫描,这些复合物在低氧环境中被还原,进而与细胞内外的分子共价结合,用以检测肿瘤内的缺氧状态。最常用的为<sup>18</sup>F标记的甲氧甲基硝基咪唑乙醇(<sup>18</sup>F-FMISO)<sup>[18]</sup>。其他如<sup>18</sup>F-FETNIM<sup>[19]</sup>、<sup>18</sup>F-EF5<sup>[20]</sup>、<sup>18</sup>F-FAZA<sup>[21]</sup>、<sup>18</sup>F-FETA<sup>[22]</sup>等也有应用的报道,但前者多局限于头颈部肿瘤的研究,后者尚处于实验研究阶段。

## 3 缺氧诱导因子和肿瘤

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是肿瘤缺氧反应中关键性因子,也是调节肿瘤新生血管生成、能量代谢、细胞增殖、浸润和转移等相关基因的上游转录调节蛋白<sup>[23,24]</sup>。肿瘤细胞通过激活HIF信号通路并利用缺氧诱导反应,导致肿瘤恶性程度的增加和肿瘤生物学行为的改变。到目前为止,已经证明的受HIF调节和控制的基因超过100余种,包括血管生成因子(VEGF, ANG-1, ANG-2, VEGFR, IGF-2),能量代谢相关因子(ALDA, GLUT-1, GLUT-3, LDHA, PFK1, ENO1),细胞增殖相关因子(cyclin D1)等<sup>[7]</sup>。这些基因都是影响肿瘤生存和生长的关键要素<sup>[2,23]</sup>,决定着肿瘤发生、生长、转移和对放化疗耐受<sup>[25]</sup>。因此,下调HIF的基因表达、或促进他的降解、抑制他的调节功能等,可以阻断肿瘤生长所必需的缺氧诱导反应,达到抑制肿瘤生长的效果<sup>[7]</sup>。

## 4 缺氧诱导因子的成员和分子作用机制

HIF是由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位组成的异构二聚体,在低氧条件下HIF与靶基因的缺氧反应元件(HRE)结合

而调节上述基因的表达<sup>[26]</sup>. 在有氧条件下, HIF $\alpha$ 亚单位内特异的氨基酸残基转录后羟基化, 与VHL蛋白的E3泛素连接酶复合体相互反应, 被蛋白酶降解, 而失去活性<sup>[27]</sup>. HIF-1 $\alpha$ 是最早被认识的HIF异构体<sup>[28]</sup>, 在寻找HIF家族新成员或与HIF-1 $\beta$ (ARNT)相互反应的亚单位时发现了HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ . HIF-3 $\alpha$ 与其他二者关系较疏, 在按一定的顺序组合时他编码一种能拮抗HRE依赖性基因表达的多肽. 然而, HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 密切相关, 均能活化HRE依赖性基因的转录<sup>[29]</sup>. HIF-2 $\alpha$ (也称为EPAS1)与HIF-1 $\alpha$ 有48%的同源氨基酸序列, 分子结构相似, 包含bHLH、PAS和ODD结构. HIF-2 $\alpha$ 与HIF-1 $\alpha$ 在缺氧环境下的稳定以及转录激活方式很相似, 都能与ARNT形成异构二聚体并调节基因的表达<sup>[7]</sup>. 但是其不同之处正在不断被人们发现<sup>[26]</sup>. 比如HIF-1 $\alpha$ 在缺氧环境中的稳定是短暂的, 在持续缺氧情况下HIF-1 $\alpha$ 的含量会逐渐减少直至消失. 相反, HIF-2 $\alpha$ 的含量则在缺氧的一段时期内持续增加, 缺氧诱导基因如VEGF在缺氧早期主要由HIF-1 $\alpha$ 激活, 而在之后的时间内主要由HIF-2 $\alpha$ 激活<sup>[30]</sup>. HIF-1 $\alpha$ 与HIF-2 $\alpha$ 在很多人类肿瘤组织中表达, 但二者的表达有一定差异<sup>[31]</sup>. 在肿瘤组织以及非肿瘤组织中氧分压较高的条件下, HIF-2 $\alpha$ 均比HIF-1 $\alpha$ 更能稳定表达<sup>[26]</sup>. 另外, 与HIF-1 $\alpha$ 不同, HIF-2 $\alpha$ 仅能在特定细胞内表达, 包括肝细胞<sup>[32]</sup>. 这些不同的特点决定HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 在肿瘤缺氧诱导反应中具有不同的功能. 在肝细胞肝癌中, 尽管二者都呈阳性表达, HIF-2 $\alpha$ 与患者的预后关系更加密切<sup>[31,33]</sup>.

## 5 缺氧对肿瘤生长的影响

当组织内氧浓度 $<1\%$ ( $PO_2 < 7$  mmHg)时, 能抑制细胞增殖、促进其分化并诱导细胞发生坏死和凋亡. 另一方面, 缺氧作为应激因素, 使肿瘤内部分细胞发生适应性改变, 他们通过改变相关基因(HIF-1 $\alpha$ 、AP-1、NF- $\kappa$ B)的表达获得更有侵袭性的表型, 细胞的侵袭、增殖和抵御凋亡的能力增加, 从而促使其更易发生局部、远处转移及对治疗的抵抗<sup>[8]</sup>. 缺氧同样会促进肿瘤新生血管生成. 其机制为缺氧能够上调多种促血管生成因子如VEGF、血小板源性生长因子-B(platelet-derived growth factor-B, PDGF-B)、TGF- $\beta$ 、胰岛素样生长因子-2及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等, 同时下调血管生成抑制因子如angiostatin、endostatin、

16 kDa催乳素及白血病抑制因子等. 研究表明, 缺氧能活化VEGF基因转录并增加VEGF mRNA的稳定性<sup>[34]</sup>. 此外, 缺氧还能通过上调MMP-9<sup>[5]</sup>、下调细胞间黏附分子<sup>[35]</sup>的表达来促进肿瘤的转移. 当组织内氧浓度 $<0.1\%$ ( $PO_2 < 0.7$  mmHg)时, 肿瘤细胞基因组变得不稳定, 选择压力增加, 促进细胞的恶性筛选. 缺氧导致肿瘤细胞遗传不稳定性的机制为促使双微体融合并重组于脆性位点上<sup>[36]</sup>; 增加细胞内核酸内切酶的活性. 为适应这种极度缺氧的环境, 肿瘤细胞的侵袭性增加, 进展迅速, 又加剧了肿瘤的缺氧, 如此形成恶性循环.

## 6 缺氧增加肿瘤的放化疗耐受

现已证实, 缺氧是实体肿瘤对放疗、化疗产生耐受性的重要原因之一. 缺氧能诱导肿瘤多耐药基因(multidrug resistance-1, MDR-1)的表达, 增加肿瘤细胞对化疗药物的抵抗性<sup>[37]</sup>. 缺氧能改变肿瘤细胞的周期, 使多数肿瘤细胞停滞于G<sub>1</sub>期, 对化疗药物不敏感; 缺氧还可减少肿瘤细胞内拓扑异构酶II的表达, 造成拓扑异构酶代谢的化疗药物的耐药<sup>[38]</sup>. 如前所述, 肿瘤内不能及时、有效的建立新生血管网, 或新生血管网的结构和功能异常, 导致肿瘤细胞与化疗药物接触的机会减少. 同时, 缺氧导致肿瘤细胞产生凋亡抑制, 而诱导细胞凋亡是化疗药物发挥重要作用的重要机制之一, 因此缺氧能增加肿瘤细胞的化疗耐药. Williams等比较了HIF-1 $\beta$ 缺陷型与正常野生型肿瘤的放疗反应性, 发现前者对放疗的敏感性明显增加, 因此他们总结缺氧增加肿瘤放疗耐受的机制为: 自由基造成肿瘤细胞DNA损伤的“固定化”; 缺氧/HIF-1诱导多种基因表达而造成细胞对放疗的耐受<sup>[39]</sup>.

## 7 针对缺氧微环境的肿瘤治疗策略

多数实体肿瘤内部存在缺氧微环境和HIF及其相关下游基因的表达, 并且与预后密切相关<sup>[40]</sup>. 一些学者针对肿瘤的上述生物学特征, 对肿瘤的治疗进行了有益探索, 包括阻断肿瘤的缺氧诱导通路、利用缺氧微环境将无活性的药物前体转化为细胞毒性药物、改变HIF的上、下游基因的表达等.

Yang等将酪氨酸激酶抑制剂PTK787与缺氧联合治疗大鼠原位肝癌, 发现与单独缺氧相比, 联合治疗通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移、诱导肿瘤细胞坏死和凋亡以及抑制内皮细胞运动和

### ■ 相关报道

Urano等使用荧光探针检测肿瘤内氧含量, 该方法具有灵敏(可在局部氧分压较低时应用)、高效(多通道同时测量)、可在特定位点重复测量(便于观察对比治疗效果)等优点.

### ■同行评价

本文选题先进, 针对肿瘤缺氧微环境的病理生理特点, 探索肿瘤新的治疗方式, 具有新颖性和科学性, 前沿性。

血管生成, 显著缩小了肿瘤体积、延长了大鼠的生存期<sup>[41]</sup>。Zhao等采用RNA干扰技术减少视网膜色素上皮细胞内HIF-1 $\alpha$ 的表达, 发现能有效抑制共培养的脉络膜微血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成<sup>[42]</sup>。葱醌AQ4N是需缺氧环境活化的药物前体, 一期临床试验显示出良好的耐受性<sup>[43]</sup>。他对多种移植瘤内的低氧细胞均有抑制作用, 他在体内经双电子还原途径转化为AQ4, 后者为DNA嵌入剂/拓扑异构酶II抑制剂, 作用于分裂期细胞, 但由于其半衰期较长, 对低氧环境中的细胞亦可能有作用<sup>[44]</sup>。其他需缺氧环境活化的药物前体包括SN23862、indoloquinones和cobalt(III)复合物等<sup>[23]</sup>。Mx1是c-myc的拮抗剂, 为HIF的下游基因, 通过shRNA沉默Mx1基因能抑制裸鼠786-0肿瘤的生长, 并且主要是通过抑制细胞增殖来实现的<sup>[45]</sup>。

### 8 作者在本领域的研究成果

作者和研究小组自2000年始, 针对肿瘤的缺氧微环境进行了系列研究。采用反义基因技术阻断HIF-1 $\alpha$ 的表达能增强B7-1免疫基因治疗对EL-4淋巴瘤的疗效。其机制为下调VEGF的表达, 减少肿瘤的MVD, 同时诱导NK细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 增强小鼠的T细胞免疫功能<sup>[46]</sup>。von Hippel-Lindau蛋白(pVHL)与HIF的 $\alpha$ 亚单位结合, 调节其泛素化, 促进HIF-1 $\alpha$ 的降解, 肿瘤内VHL功能的缺失能导致HIF-1 $\alpha$ 过表达, 并造成血管生成增多<sup>[47]</sup>。我们构建编码VHL表达载体, 并与反义HIF-1 $\alpha$ 的表达载体联合, 显著减少了肿瘤内血管密度, 促进肿瘤细胞的凋亡, 下调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的表达, 达到了根除肿瘤的效果<sup>[48,49]</sup>。最近发现阻断肿瘤HIF-1的表达可以提高抗肿瘤新生血管生成治疗的疗效<sup>[50]</sup>。

近年来, 针对肝癌对化疗极其不敏感的特点, 针对肿瘤HIF探索提高肝癌化疗的新途径。作为目前最有效的化疗药物之一, 多柔比星仅对4%-10.5%肝癌患者有效<sup>[51]</sup>。研究发现反义HIF基因治疗提高了多柔比星治疗肝癌的效果, 抑制了新生血管生成和细胞增殖, 促进了肿瘤细胞的凋亡<sup>[52]</sup>。肝动脉插管化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TAE)是治疗肝癌的主要非手术方法之一。但是国内外多项大宗病例分析发现TAE治疗肝癌的效果短暂, 主要原因在于栓塞后肿瘤很快形成新的侧支循环<sup>[53,54]</sup>。TAE治疗后残存肿瘤及周围肝脏组织中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的表达明显上调。因此我们联合TAE和

针对HIF的基因治疗弥补了TAE的缺点, 肿瘤体积明显小于TAE单独治疗的肿瘤。研究中发现, 阻断HIF的表达可以下调VEGF、GLUT、LDHA和PCNA的表达<sup>[55]</sup>。

### 9 结论

实体肿瘤普遍存在缺氧微环境, 缺氧对肿瘤的生长、进展发挥十分重要且复杂的作用, 目前尚缺乏简单、有效评估肿瘤缺氧程度的手段, 肿瘤缺氧信号通路是一个受多因素调控的复杂网络, 如何阻断该信号通路, 并通过该通路寻找新的治疗策略、提高癌症治疗效果, 是将来努力的方向。

### 10 参考文献

- 1 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257
- 2 Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 38-47
- 3 Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 71-77
- 4 Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721-732
- 5 Gort EH, Groot AJ, van der Wall E, van Diest PJ, Vooijs MA. Hypoxic regulation of metastasis via hypoxia-inducible factors. *Curr Mol Med* 2008; 8: 60-67
- 6 Löfstedt T, Fredlund E, Holmquist-Mengelbier L, Pietras A, Ovenberger M, Poellinger L, Pahlman S. Hypoxia inducible factor-2 $\alpha$  in cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 919-926
- 7 Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ* 2008; 15: 678-685
- 8 Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 3: 21-26
- 9 Davda S, Bezabeh T. Advances in methods for assessing tumor hypoxia in vivo: implications for treatment planning. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 469-480
- 10 Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41: 31-39
- 11 Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Bean JM, Prosnitz LR, Dewhirst MW. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996; 56: 941-943
- 12 Urano M, Chen Y, Humm J, Koutcher JA, Zanzonico P, Ling C. Measurements of tumor tissue oxygen tension using a time-resolved luminescence-based optical oxylite probe: comparison with a paired survival assay. *Radiat Res* 2002; 158: 167-173
- 13 Serganova I, Humm J, Ling C, Blasberg R. Tumor hypoxia imaging. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5260-5264
- 14 Lancaster JA, Harris AL, Davidson SE, Logue JP, Hunter RD, Wycoff CC, Pastorek J, Ratcliffe PJ, Stratford IJ, West CM. Carbonic anhydrase (CA

- IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res* 2001; 61: 6394-6399
- 15 Colpaert CG, Vermeulen PB, Fox SB, Harris AL, Dirix LY, Van Marck EA. The presence of a fibrotic focus in invasive breast carcinoma correlates with the expression of carbonic anhydrase IX and is a marker of hypoxia and poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81: 137-147
- 16 Gillies RJ, Raghunand N, Karczmar GS, Bhujwala ZM. MRI of the tumor microenvironment. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 430-450
- 17 Gupta AK, Hutchinson PJ, Fryer T, Al-Rawi PG, Parry DA, Minhas PS, Kett-White R, Kirkpatrick PJ, Mathews JC, Downey S, Aigbirhio F, Clark J, Pickard JD, Menon DK. Measurement of brain tissue oxygenation performed using positron emission tomography scanning to validate a novel monitoring method. *J Neurosurg* 2002; 96: 263-268
- 18 Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, Krohn KA. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 417-428
- 19 Lehtiö K, Eskola O, Viljanen T, Oikonen V, Grönroos T, Sillanmäki L, Grénman R, Minn H. Imaging perfusion and hypoxia with PET to predict radiotherapy response in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 971-982
- 20 Evans SM, Kachur AV, Shiue CY, Hustinx R, Jenkins WT, Shive GG, Karp JS, Alavi A, Lord EM, Dolbier WR Jr, Koch CJ. Noninvasive detection of tumor hypoxia using the 2-nitroimidazole [18F]EF1. *J Nucl Med* 2000; 41: 327-336
- 21 Souvatzoglou M, Grosu AL, Röper B, Krause BJ, Beck R, Reischl G, Picchio M, Machulla HJ, Wester HJ, Piert M. Tumour hypoxia imaging with [18F]FAZA PET in head and neck cancer patients: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1566-1575
- 22 Barthel H, Wilson H, Collingridge DR, Brown G, Osman S, Luthra SK, Brady F, Workman P, Price PM, Aboagye EO. In vivo evaluation of [18F]fluoroetanidazole as a new marker for imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer* 2004; 90: 2232-2242
- 23 Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 437-447
- 24 Büchler P, Reber HA, Büchler MW, Friess H, Lavey RS, Hines OJ. Antiangiogenic activity of genistein in pancreatic carcinoma cells is mediated by the inhibition of hypoxia-inducible factor-1 and the down-regulation of VEGF gene expression. *Cancer* 2004; 100: 201-210
- 25 Ratcliffe PJ, Pugh CW, Maxwell PH. Targeting tumors through the HIF system. *Nat Med* 2000; 6: 1315-1316
- 26 Ratcliffe PJ. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? *J Clin Invest* 2007; 117: 862-865
- 27 Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 343-354
- 28 Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5510-5514
- 29 Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>-regulated gene expression. *FASEB J* 2002; 16: 1151-1162
- 30 Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, Noguera R, Navarro S, Nilsson H, Pietras A, Vallon-Christersson J, Borg A, Gradin K, Poellinger L, Pålman S. Recruitment of HIF-1alpha and HIF-2alpha to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2alpha promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell* 2006; 10: 413-423
- 31 Talks KL, Turley H, Gatter KC, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Harris AL. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol* 2000; 157: 411-421
- 32 Wiesener MS, Jürgensen JS, Rosenberger C, Scholze CK, Hörstrup JH, Warnecke C, Mandriota S, Bechmann I, Frei UA, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Bachmann S, Maxwell PH, Eckardt KU. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2alpha in distinct cell populations of different organs. *FASEB J* 2003; 17: 271-273
- 33 Bangoura G, Liu ZS, Qian Q, Jiang CQ, Yang GF, Jing S. Prognostic significance of HIF-2alpha/EPAS1 expression in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3176-3182
- 34 von Marschall Z, Cramer T, Höcker M, Finkenzeller G, Wiedenmann B, Rosewicz S. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2001; 48: 87-96
- 35 Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-791
- 36 Coquelle A, Toledo F, Stern S, Bieth A, Debatisse M. A new role for hypoxia in tumor progression: induction of fragile site triggering genomic rearrangements and formation of complex DMs and HSRs. *Mol Cell* 1998; 2: 259-265
- 37 Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, Louis NA, Montalto MC, Colgan SP. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Res* 2002; 62: 3387-3394
- 38 Ogiso Y, Tomida A, Lei S, Omura S, Tsuruo T. Proteasome inhibition circumvents solid tumor resistance to topoisomerase II-directed drugs. *Cancer Res* 2000; 60: 2429-2434
- 39 Williams KJ, Telfer BA, Xenaki D, Sheridan MR, Desbaillets I, Peters HJ, Honess D, Harris AL, Dachs GU, van der Kogel A, Stratford IJ. Enhanced response to radiotherapy in tumours deficient in the function of hypoxia-inducible factor-1. *Radiother Oncol* 2005; 75: 89-98
- 40 Kimura S, Kitadai Y, Tanaka S, Kuwai T, Hihara J, Yoshida K, Toge T, Chayama K. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1904-1912
- 41 Yang ZF, Poon RT, Liu Y, Lau CK, Ho DW, Tam KH, Lam CT, Fan ST. High doses of tyrosine kinase inhibitor PTK787 enhance the efficacy of ischemic hypoxia for the treatment of hepatocellular carcinoma: dual effects on cancer cell and

- angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2261-2270
- 42 Zhao W, Wang YS, Hui YN, Zhu J, Zhang P, Li X, Dou GR. Inhibition of proliferation, migration and tube formation of choroidal microvascular endothelial cells by targeting HIF-1alpha with short hairpin RNA-expressing plasmid DNA in human RPE cells in a coculture system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1413-1422
  - 43 Papadopoulos KP, Goel S, Beeram M, Wong A, Desai K, Haigentz M, Milián ML, Mani S, Tolcher A, Lalani AS, Sarantopoulos J. A phase 1 open-label, accelerated dose-escalation study of the hypoxia-activated prodrug AQ4N in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7110-7115
  - 44 Patterson LH, McKeown SR. AQ4N: a new approach to hypoxia-activated cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2000; 83: 1589-1593
  - 45 Tsao CC, Teh BT, Jonasch E, Shreiber-Agus N, Efstathiou E, Hoang A, Czerniak B, Logothetis C, Corn PG. Inhibition of Mxi1 suppresses HIF-2alpha-dependent renal cancer tumorigenesis. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1619-1627
  - 46 Sun X, Kanwar JR, Leung E, Lehnert K, Wang D, Krissansen GW. Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy. *Gene Ther* 2001; 8: 638-6454
  - 47 Ohh M, Park CW, Ivan M, Hoffman MA, Kim TY, Huang LE, Pavletich N, Chau V, Kaelin WG. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 423-427
  - 48 Sun X, Kanwar JR, Leung E, Vale M, Krissansen GW. Regression of solid tumors by engineered overexpression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and antisense hypoxia-inducible factor-1alpha. *Gene Ther* 2003; 10: 2081-2089
  - 49 Sun X, Liu M, Wei Y, Liu F, Zhi X, Xu R, Krissansen GW. Overexpression of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and antisense HIF-1alpha eradicates gliomas. *Cancer Gene Ther* 2006; 13: 428-435
  - 50 Sun X, Vale M, Jiang X, Gupta R, Krissansen GW. Antisense HIF-1alpha prevents acquired tumor resistance to angiostatin gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2010 Mar 26. [Epub ahead of print]
  - 51 Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006; 11: 790-800
  - 52 Liu F, Wang P, Jiang X, Tan G, Qiao H, Jiang H, Krissansen GW, Sun X. Antisense hypoxia-inducible factor 1alpha gene therapy enhances the therapeutic efficacy of doxorubicin to combat hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 2055-2061
  - 53 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442
  - 54 Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739
  - 55 Sun X, Jiang H, Jiang X, Tan H, Meng Q, Sun B, Xu R, Krissansen GW. Antisense hypoxia-inducible factor-1alpha augments transcatheter arterial embolization in the treatment of hepatocellular carcinomas in rats. *Hum Gene Ther* 2009; 20: 314-324

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》按时完成2009年度出版任务

本刊讯 2009-12-28,《世界华人消化杂志》按时完成2009年1-36期的出版任务,出版各类文章774篇,全部经过同行专家评议。其中评论性文章158篇(20.41%),原创性文章237篇(30.62%),研究快报91篇(11.76%),临床经验253篇(32.69%),病例报告13篇(1.68%),会议纪要2篇(0.26%)。

2010年,《世界华人消化杂志》将坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。