

[文章编号] 1007-385X(2004)03-0229-04

乏氧诱导因子-1 与肿瘤乏氧的研究进展

柳永蕾¹, 宋现让¹综述; 于金明²审阅(1. 山东省肿瘤医院基础研究中心, 济南 250117; 2. 山东省肿瘤医院放疗科, 济南 250117)

[摘要] 乏氧是实体肿瘤发展过程中的普遍现象, 它能诱导肿瘤细胞发生一系列基因表达的改变以适应环境。乏氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是其调控核心。一方面, HIF-1 通过与靶基因启动子序列中的 HRE 结合调控其表达, 增加肿瘤新血管和红细胞生成、改变能量代谢途径等, 以增加氧的利用率、减少氧的消耗, 同时通过调控细胞周期调节蛋白、凋亡相关基因的表达改变细胞周期、抑制细胞凋亡; 另一方面, HIF-1 的表达受多种基因产物的调控, 如 VHL, PTEN 等。HIF-1 有多种生物学功能, 如促进红细胞生成、肿瘤血管形成、促进肿瘤的转移和侵袭等。通过药物或基因治疗的方式抑制 HIF-1 的活性是治疗肿瘤的一种新途径。

[关键词] 肿瘤; 乏氧; 乏氧诱导因子-1; 乏氧反应元件

[中图分类号] R730.59 **[文献标识码]** A

乏氧是实体肿瘤发展过程中的普遍现象。引起肿瘤乏氧的原因很多, 如肿瘤无限制生长而引起耗氧量增加; 淋巴回流不良导致组织间隙高压、血供不足及 PH 值低; 富氧血液流入肿瘤组织中不完整的血管等, 但具体机制尚未完全阐明。乏氧通常在距离功能性血管 100~150 μm 处发生, 肿瘤组织氧分压为 0~20 mmHg(1 mmHg = 133.322 Pa), 大部分肿瘤组织的氧分压低于 2.5 mmHg, 而正常组织为 24~66 mmHg^[1]。为增加氧的利用和减少氧的消耗, 肿瘤细胞的很多基因转录活性发生改变, 其基因产物引起了乏氧肿瘤细胞的一系列生物学行为改变, 如刺激新血管生成红细胞生长和改变细胞的糖代谢途径等^[2]。这些乏氧诱导的基因其启动子多含有约 50 bp 的乏氧反应元件(hypoxia response element, HRE), 乏氧激活的转录因子通过与 HRE 结合而达到调控基因的目的。现已发现的转录因子包括: 乏氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、核转录因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB)、激活蛋白因子 1(activator protein-1, AP-1)等^[2], 其中研究最多功能比较明确的是 HIF-1, 现就其研究进展做一综述。

1 HIF-1 结构

HIF-1 是由 HIF-1 α (HIF-2 α 或 HIF-3 α)亚基和 HIF-1 β 亚基构成的异二聚体, 因都有二聚化所需的碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)和 PAS(PER-ARNT-SIM)结构域, 所以 2 种亚基均属于 bHLH/PAS 家族成员。HIF-1 α 是起关键作用的亚基, 其调控结构除 bHLH 和 PAS 外, 还有: ①氨基端和羧基端的核定位信号(nuclear localization signals, NLS, 分别为 NLS-N, NLS-C)。②脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸富蛋白稳定区(transcriptional inhibitory domain, PSTD)。③氨基和羧基端均有转录激活区(amino- and carboxy-terminal transactivation domains, 分别为 TAN-N, TAD-C)。④转录抑制区

(transcriptional inhibitory domain, ID), ID 区可降低转录调节活性, 氧浓度正常时更明显。乏氧条件下, HIF-1 α 水平升高, 其转录激活区活性增加。此外, CREB 结合蛋白(cAMP response element binding protein)和 P300 是 HIF-1 的辅激活蛋白, 两者与 TAD-C 相互作用, 激活 HIF-1 的转录^[3]。

2 HIF-1 表达的调控

HIF-1 β 蛋白在正常与乏氧条件下均持续表达。HIF-1 发挥作用主要是由 HIF-1 α 亚基的表达和活性决定的。HIF-1 α 蛋白表达和转录活性受胞内氧浓度的精确调控, 发生在 mRNA、蛋白、核定位及转录激活等不同层次^[3]。

2.1 mRNA 水平的调控

HIF-1 α 的表达受氧浓度的调节, 氧信号转变为氧化还原信号, 激活激酶级联反应和/或直接调节 HIF-1^[4]。许多癌基因能通过 PI3K/AKT/FRAP 信号转导途径增加 HIF-1 α 蛋白表达, 而对 HIF-1 β 无影响, 如 v-src、H-ras 癌基因增加 HIF-1 α mRNA 和蛋白的表达, 及 HIF-1 靶基因的活性^[5]。此途径具有细胞类型的特异性, 并不是肿瘤乏氧中普遍存在的效应途径, 如 PC12 和 HeLa 细胞中 PI3K/AKT 通路被激活, 而 HepG2 细胞中不被激活^[6]。

2.2 蛋白水平的调控

正常氧浓度条件下, HIF-1 α 蛋白广泛存在, 但经泛素酶很快降解, 半衰期约为 5 min。肿瘤抑制因子(von hippel-lindau, VHL)对 HIF-1 α 亚基降解起了关键作用。在 VHL 蛋白协助作用下, pVHL 的 β 区直接与 HIF-1 α 的氧依赖的降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODD)结合, 在蛋白因子 elonginB, elonginC, cul2 和 Rbx1 共同参与下, 通过泛素途径降解 HIF-1 α ^[1]。正常条件下由于羟化酶的作用 HIF-1 α ODD 402 位和 564 位的脯氨酸是羟基化的, 但乏氧时, 羟化酶被抑制, 激活 HIF-1^[7]。存在 VHL 突变的肾癌、血管瘤

VHL 的实验表明, VHL 突变, 对 HIF-1 的负调节作用消失, 因此 HIF-1 α 持续表达并保持活性。

正常氧条件下, 自然存在的 HIF-1 抑制因子(factor inhibiting HIF-1, FIH-1)可使 HIF-1 α TAD-C 结构域 803 位的 Asn 羟化而阻止 p300 与 HIF-1 α 的相互作用, FIH-1 也与 VHL 相互作用而抑制 HIF-1 的转录激活。乏氧时上述途径受抑制, HIF-1 不被降解^[7-8]。

PTEN(phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten)基因是一个与肿瘤关系密切的抑癌基因。PTEN 在恶性胶质瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤等中突变或缺失, 促进了肿瘤血管形成, 加速肿瘤进展^[9]。突变或缺失的 PTEN 通过 PI3K/AKT/FARP 信号传导诱导 HIF-1 α 蛋白水平的升高, HIF-1 α mRNA 水平并不受上述途径的影响^[2]。除此以外, 二酰基甘油激酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、MAPK 激酶级联反应、COX-2(环氧化酶 2)、GTPase Rac1 和 PI3K/AKT 途径都参与调节 HIF-1 α ^[5]。

此外, HIF-1 α 蛋白的稳定性和活性增强也可不依赖于细胞乏氧。如胰岛素生长因子 2(insulin growth factor 2, IGF2)和 α 转化生长因子(transforming growth factor α , TGF- α)可通过非氧依赖途径引起 HIF-1 α 的增加^[7]。

2.3 核定位及转录激活

乏氧诱导 HIF-1 α 转录, HIF-1 α 通过专一核定位信号, 转入核内快速积聚, HIF-1 α 稳定性增加, 与核心 DNA 序列 5'-RCGTG-3'结合, HIF-1 α 活化, 与 HIF-1 β 通过 HLH 结构形成二聚体, 通过 PAS 结构与靶基因的 HREs 结合, 激活靶基因转录, 从而引起各种反应^[9]。Osada 等^[10]用 NADPH 依赖性酶抑制剂和反义核酸技术研究发现在 Hep3B 细胞和 HeLa S3 细胞中黄素蛋白。NADPH-P450 还原酶(NADPH-P450 reductase, NPR), 定位于细胞浆膜, 能在乏氧条件下调节 HIF-1 活化和转位。

3 HIF-1 的生物学作用

3.1 促进红细胞生成

肿瘤乏氧条件下, HIF-1 表达增加, 可诱导促红细胞生成素(erythropoiesis, EPO)、EPO 受体表达增加。EPO 是细胞因子超家族的成员之一, 在许多组织及细胞包括红细胞、肿瘤细胞等存在, 是促红细胞生成的刺激因子。它本身无酪氨酸激酶活性, 通过 JAK2 联系激活 STAT5, Ras, PI3K 多条信号转导途径起作用。HIF-1 诱导 EPO 表达增加可促进红细胞生成, 增加血液氧的运输, 减轻肿瘤组织缺氧, 增强肿瘤细胞的适应性^[11]。

3.2 促进肿瘤血管形成

低氧或基因的改变可使癌基因活化和/或抑癌基因失活, 从而促进肿瘤血管的生成。HIF-1 α 表达增加可使肿瘤血管形成相关基因表达升高, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF-

α)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase2, NOS2), IL-8 等。VEGF 在肿瘤血管的行程中起关键作用, 它包括 VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD、VEGFE、胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)^[2]。现在研究主要集中于 VEGF-A。VEGF-A 的受体 VEGFR-1, VEGFR-2 选择性地表达于内皮细胞, 肿瘤细胞也有少量表达。VEGF-A 与受体相互作用, 其受体二聚化, 自身磷酸化, 通过细胞内 MAPK, PI3K, Ras, PLC 级联反应多途径传递信号^[12]。其作用包括①诱导血管内皮细胞增殖, 促进新生血管内皮细胞生长, ②增加血管通透性, ③增加血管外纤维性凝胶而支持肿瘤血管内皮细胞生长, 结果使肿瘤血管生成增加, 肿瘤得到血液供应而持续生长^[12]。

最近发现, 乏氧肿瘤的侵袭转移与 2 种受体有关即 CXCR4 和 c-Met。HIF-1 可使肿瘤细胞趋化因子受体 CXCR4 增加, 与细胞因子如生长因子结合后, 不仅可以促进肿瘤细胞的转移而且能使其定位于远处特定靶器官, 如人乳腺癌细胞就含有大量 CXCR4, 这些细胞倾向转移至产生大量细胞因子 SDF-1 α (CXCR4 的结合分子或者配体)的部位, 如肺和骨髓^[13]。乏氧诱导的转移也可通过其它信号途径, 如 c-Met 受体在乏氧时增加, 它不仅能增强细胞活动性也能通过与肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)结合而增强细胞的侵袭性^[13]。

3.4 能量代谢

乏氧条件下, 细胞不能通过电子呼吸链生成足够的 ATP, 代谢转向糖酵解。乏氧组织中, 与糖及能量代谢有关的靶基因表达在 HIF-1 的诱导下均升高。这些靶基因包括: 腺苷酸激酶 3, α_{1B} 肾上腺素能受体, 醛缩酶 A、C, 烯醇化酶 1, 葡萄糖转运体 1、3, 3-磷酸甘油醛脱氢酶, 己糖激酶 1、2 等。上述基因表达的变化可使肿瘤组织摄取和利用葡萄糖的能力增强^[1]。Griffiths 等^[4]用核磁共振及其辅助技术监测 HEPA-1 鼠肝癌的代谢改变, 发现 HIF-1 β 野生型和 HIF-1 β 缺失型 2 组肿瘤大小一致, 血管、血供无显著差别, 但野生型肿瘤比缺失型肿瘤的 ATP 含量高 5 倍, 说明 HIF-1 能促进细胞合成代谢。

3.5 细胞周期调控

研究结果显示: 乏氧细胞可生存但不增殖, 处于休眠状态, 这与 HIF-1 调节细胞周期有关。HIF-1 α 能延缓细胞进入 S 期, 阻止细胞周期中 G1/S 期的转换, 这是通过诱导 p21 和 p27 升高来实现的。p21 和 p27 是细胞周期素依赖激酶抑制因子, 可抑制细胞周期素-细胞周期素依赖性激酶复合物的激酶活性, 使一些细胞增殖所需的蛋白磷酸化受阻, 抑制细胞周期中 G1 期向 S 期的转换, 使细胞停滞在 G1 期^[14]。

3.6 凋亡

许多实验证实, HIF-1 是凋亡抑制因子。HIF-1 上调 Bcl-2, 从而抑制凋亡^[15]。但也有实验结果显示, HIF-1 表达与 Bcl-2 呈负相关^[16]。Piret 等^[17]报道, 当细胞处于严重乏氧或长时间处于乏氧条件下, 其保护性反应丧失而引起凋亡。细胞死亡因子 Nip3 是凋亡前的一种蛋白, 为 bcl-2 家族的成员, 因启动子含有 HRE, 可以被缺氧或 HIF-1 α 活化, 从

而诱导凋亡。但后来, Sowter 等^[18]提出 Nip3 引起肿瘤坏死而非凋亡。Tendler 等^[1]报道 HIF-1 与 IFN 作用引起 iNOS 的增加, NO 产生增多, 诱导肿瘤细胞凋亡。p53 可诱导凋亡, HIF-1 α 通过稳定 P53 蛋白促进肿瘤细胞凋亡。低氧选择性地使 p53 突变的瘤细胞凋亡受阻, 恶性程度更高。在人乳腺癌 MCF-7 和 IMR-90 细胞中, 低氧也诱导 p53 依赖性基因 p21WAF/CIP-1 的表达。在 0.2% 氧浓度下, 癌基因转化细胞出现 p53 依赖性细胞凋亡, 此时 p53 突变可延长乏氧细胞的生存时间, 使之适应不利环境。HIF-1 α 的磷酸化状态也是促进凋亡与否的一个关键因素, 去磷酸化而促进凋亡, 磷酸化与之相反^[2]。

4 HIF-1 与肿瘤治疗

乏氧肿瘤细胞由于一系列的基因表达改变而引起细胞凋亡抑制、细胞周期停滞、恶性程度增高、对放化疗抗拒等。由于 HIF-1 在其中所起的关键作用, 决定了以 HIF-1 为靶点的治疗策略具有可行性。其机制包括两类: 一类是通过抑制 HIF-1 的表达或活性达到肿瘤治疗的目的, 如化学药物、HIF-1 反义核酸药物; 另一类是利用 HIF-1 的转录因子活性, 设计启动子含有 HRE 序列的表达质粒, 使目的基因在乏氧细胞选择性表达, 发挥治疗作用。

4.1 化学药物

调控 HIF-1 表达的因子都可以作为治疗的靶点。例如酪氨酸激酶抑制剂 Herceptin, Iressa, Herbinmycin; PKC 抑制剂 calphostin C; PI3K 抑制剂 wortmannin、LY294002; MAPK 抑制剂 PD98059; FRAP/mTOR 抑制剂 rapamycin 都能阻断 HIF-1 α 的功能而降低 HIF-1 α 的表达^[1,9]。苯醌及其衍生物 17-AAG(17-allyl-aminogeldanamycin) 均为热休克蛋白(heat shock protein, Hsp90) 特异抑制剂, 可在正常与乏氧条件下抑制 HIF-1 α 转录活性并降解 HIF-1 α 蛋白, 具有剂量与时间依赖性, 这已得到证实^[19]。同样是 Hsp90 抑制剂, radicicol 能特别抑制 HRE 与 HIF-1 之间的作用, 但对 HIF-1 α 蛋白的核定位及核内的 HIF-1 α 无影响^[20]。YC-1, 3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazole, 原来是血小板凝集和血管收缩的药物, 现发现该药物能在体内外抑制 HIF-1 活性, YC-1 能降低 HIF-1 α 水平, 荷瘤裸鼠肿瘤体积缩小, 肿瘤血管生成减少。YC-1 有望成为针对 HIF-1 α 的抗肿瘤药物。但是它的作用机制还不清楚^[21]。组氨酸脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC) 抑制剂 FK228 能抑制乏氧条件下 HIF-1 的表达和活性, 通过抑制其活性而减少肿瘤血管的生成, 抑制肿瘤的发展^[5]。此外有人用多肽阻断 HIF-1 α 与 P300/CREB 作用, 减少乏氧诱导的基因表达, 可使肿瘤增殖降低, 血管生成减少^[22]。

4.2 基因治疗

4.2.1 反义核酸技术

采用反义核酸技术可抑制肿瘤细胞 HIF-1 α 基因的表达。Sun 等^[23]于肿瘤内注射反义 HIF-1 α 质粒可下调 VEGF, 降低肿瘤微血管密度。单独应用反义 HIF-1 α 即可导致完全

和持久地缩小肿瘤, 而抗血管生成剂通常只能暂时抑制肿瘤的生长。

4.2.2 RNA 干扰技术

RNA 干扰(RNA interference, RNAi) 是由双链 RNA 引起的 mRNA 特异性降解而引起的基因沉默, 可以应用人工合成双链小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA) 或构建载体介导 RNAi。Krishnamachary 等^[24]发现 HIF-1 能调节人结肠癌细胞 HCT116 编码组织蛋白酶 D、基质金属蛋白酶、uPAR、角蛋白 14、18、19、转化生长因子等的表达, 这些基因产物与 HCT116 的基质侵袭转移过程有关, 利用 HIF-1 α 特异的 siRNA 能抑制上述基因表达, 降低了由于乏氧和/或 HIF-1 α 过表达导致的肿瘤细胞侵袭转移能力。此外, 应用载体介导的 RNAi 可以显著抑制 HIF-1 α , 改变了肿瘤乏氧的生物行为, 抑制肿瘤的发生发展^[25]。

4.2.3 HIF-1/HRE 基因表达系统

VEGF、EPO 等基因的 5' 或 3' 侧翼区含有能与 HIF-1 结合增强基因表达的 HRE, 其核心序列是(A/G)CGT(G/C)C。采用含有 HRE 的 EPO/VEGF 启动子或多个串连的 HRE 结构的启动子构建基因表达系统, 使目的基因在乏氧或 HIF-1 过表达的肿瘤细胞中选择性表达达到基因治疗的目的。体外实验证实 HIF-1/HRE 基因表达系统在乏氧条件下报告基因的表达是常氧条件下的 10~80 倍, 串连的 HRE 个数与基因表达水平关系密切, HRE 数目越多乏氧条件下的表达越强, 乏氧/常氧比越高, 即基因表达的靶向性越好, 通常 HRE 的数目在 5 个以上即可。HIF-1/HRE 基因表达系统中 HRE 序列的方向并不影响其调控基因的表达, 举例如下。

Post 等^[22]先用来自人 VEGF 或 EPO 的 HREs 构建了一系列含有乏氧反应启动子的哺乳动物表达质粒, 能同时调节两侧基因的表达, 他们比较了不同 HRE 拷贝数质粒转染人神经胶质瘤细胞 LN229, U251MG 和 U138MG 在常氧(21%) 和乏氧(1%, 3%, 5%, 10% 氧浓度) 条件下的报告基因的表达, 发现乏氧条件下双报告基因的表达与 HRE 拷贝数有关, 但与 HRE 的方向性无关。这种表达系统有利于通过报告基因检测反映目的基因的表达水平。后来, 他们采用这种双向调节系统构建了一种乏氧/HIF 依赖的腺病毒(hypoxia/HIF-dependent replicative adenovirus, HYPR-Ad) 载体, HYPR-Ad 的复制依赖于 HIF-1 调控的 E1A 基因表达, HYPR-Ad 转染 HIF 高表达的乏氧细胞, HIF 启动 E1A 基因表达病毒复制引起乏氧细胞溶解, 常氧细胞由于 E1A 基因不表达而不受影响。利用该载体可以治疗所有乏氧和/或有 HIF 活性的肿瘤, 而不管他们的组织起源或遗传学改变; 可联合放化疗, 提高治疗效果^[26]。

5 小结

HIF-1 是乏氧组织一系列基因改变的关键调控因子, 针对 HIF-1 表达调控机制及以 HIF-1 为靶点治疗肿瘤等疾病已成为近期研究热点。相信随着 HIF-1 研究的深入, 会更加详尽地认识乏氧机制, 进而指导疾病治疗。

[参考文献]

- [1] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10): 721-732.
- [2] Kunz M, Ibrahim SM. Molecular responses to hypoxia in tumor cells[J]. *Mol Cancer*, 2003, 2(1): 23.
- [3] Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: Pathophysiology and therapeutics[J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4 Suppl): S62-67.
- [4] Griffiths JR, McSheehy PM, Robinson SP, *et al.* Metabolic changes detected by *in vivo* magnetic resonance studies of HEPA-1 wild-type tumors and tumors deficient in hypoxia-inducible factor-1beta(HIF-1beta): Evidence of an anabolic role for the HIF-1 pathway[J]. *Cancer Res*. 2002, 62(3): 688-695.
- [5] Jiang BH, Jiang G, Zheng JZ, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell Growth Differ*. 2001, 12(7): 363-369.
- [6] Alvarez-Tejado M, Alfranca A, Aragonés J, *et al.* Lack of evidence for the involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in the activation of hypoxia-inducible factors by low oxygen tension[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(16): 13508-13517.
- [7] Marx J. Cell biology: How cells endure low oxygen[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1454-1456.
- [8] Lee JW, Bae SH, Jeong JW, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: Its protein stability and biological functions[J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1): 1-12.
- [9] Hur E, Chang KY, Lee E, *et al.* Mitogen-activated protein kinase inhibitor PD98059 blocks the trans-activation but not the stabilization or DNA binding ability of hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(5): 1216-1224.
- [10] Osada M, Imaoka S, Sugimoto T, *et al.* NADPH-cytochrome P-450 reductase in the plasma membrane modulates the activation of hypoxia-inducible factor 1[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(26): 23367-23373.
- [11] Leyland-Jones B. Evidence for erythropoietin as a molecular targeting agent[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(3 Suppl 11): 145-154.
- [12] Duffy JP, Eibl G, Reber HA, *et al.* Influence of hypoxia and neoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2003, 2(1): 12.
- [13] Bernards R. Cancer: cues for migration[J]. *Nature*, 2003, 425(6955): 247-248.
- [14] Goda N, Ryan HE, Khadivi B, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1alpha is essential for cell cycle arrest during hypoxia[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 359-369.
- [15] Acs G, Zhang PJ, McGrath CM, *et al.* Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(6): 1789-1806.
- [16] Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer[J]. *Anti-cancer Res*, 2000, 20(3A): 1527-1533.
- [17] Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(16): 9082-9087.
- [18] Sower HM, Ratcliffe PJ, Watson P, *et al.* HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6669-6673.
- [19] Mabeesh NJ, Post DE, Willard MT, *et al.* Geldanamycin induces degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha protein via the proteasome pathway in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2478-2482.
- [20] Hur E, Kim HH, Choi SM, *et al.* Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1alpha/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(5): 975-982.
- [21] Yeo EJ, Chun YS, Cho YS, *et al.* YC-1: A potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(7): 516-525.
- [22] Leek RD, Talks KL, Pezzella F, *et al.* Relation of hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 alpha) expression in tumor-infiltrative macrophages to tumor angiogenesis and the oxidative thymidine phosphorylase pathway in Human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1326-1329.
- [23] Sun X, Kanwar JR, Leung E, *et al.* Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(8): 638-645.
- [24] Krishnamachary B, Berg-Dixon S, Kelly B, *et al.* Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(5): 1138-1143.
- [25] Hanze J, Eul BG, Savai R, *et al.* RNA interference for HIF-1alpha inhibits its downstream signalling and affects cellular proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(3): 571-577.
- [26] Post DE, van Meir EG. A novel hypoxia-inducible factor (HIF) activated oncolytic adenovirus for cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2003, 22(14): 2065-2072.

[收稿日期] 2004 - 03 - 04

[修回日期] 2004 - 05 - 19