

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.022

## 肿瘤缺氧微环境与黏附分子相关性的研究进展

### Correlation between tumor hypoxic microenvironment and adhesion molecules: A research progress

毛竹君,张慈安,赵胜佳,魏品康(第二军医大学长征医院中医科,上海200003)

**[摘要]** 缺氧是一种重要的病理状态,其与肿瘤生长、发展的关系越来越多受到关注,许多研究发现缺氧与肿瘤侵袭、转移的关系密切。细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)是参与细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用的分子,可大致分为5类:钙黏素、整合素、选择素、免疫球蛋白超家族及透明质酸黏素。研究证实,影响肿瘤,缺氧状态的同时也能影响相关黏附分子的表达,特别是E-cadherin、整合素分子,以及一些其他黏附分子。深入研究缺氧和这些肿瘤黏附分子之间的关系,可以为肿瘤治疗提供新的思路。

**[关键词]** 缺氧;肿瘤;黏附分子

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)04-0452-04

缺氧是一种重要的病理状态,其与肿瘤微环境的关系是近年研究的热点。正常组织中的氧分压( $pO_2$ )为30~60 mmHg,而在人类肿瘤中许多区域氧分压低于5 mmHg。氧分压5 mmHg相当于约0.7%气态含氧量<sup>[1]</sup>,90%的实体瘤中存在缺氧区域<sup>[2]</sup>。肿瘤内缺氧会导致选择性产生恶性型态的细胞,除增加突变机率、增加与血管新生和肿瘤侵袭有关的基因表达外,还与具转移性的型态有关。这将人们关注的重点从肿瘤侵袭转移过程引向肿瘤本身缺氧微环境特性的研究。在恶性肿瘤的发生和发展,尤其是侵袭过程中,一些黏附分子发挥着重要作用,其与缺氧微环境在肿瘤侵袭转移中的作用得到越来越多的关注<sup>[3]</sup>。本文就缺氧与肿瘤相关黏附分子的关系综述如下。

### 1 缺氧诱导因子-1的结构及其与肿瘤的关系

#### 1.1 缺氧诱导因子-1的结构

缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)由Semenza和Wang于1992年首先在低氧诱导的肝细胞癌细胞株Hep3B细胞核提取物中发现,是调控缺氧反应基因的主要转录因子<sup>[4]</sup>,可引发100多种下游基因转录,参与肿瘤细胞的存活、糖酵解、侵袭和转移等过程<sup>[5]</sup>。HIF-1由HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 两异源二聚转录因子组成,两者均属于转录因子basic-helix-loop-helix per-ary hydrocarbon receptor nuclear translocator-Sim(PAS)家族。HIF-1 $\beta$ 在氧正常或缺氧状态下均稳定存在于细胞中,但是HIF-1 $\alpha$ 在氧正常时迅速被蛋白酶降解,半衰期不到5 min,在缺氧时其半衰期显著延长,从而与HIF-1 $\beta$ 结合形

成一个完整的HIF-1转录因子,参与缺氧时相应靶基因的转录调控<sup>[6]</sup>。氧对HIF-1活性的调节主要通过HIF-1 $\alpha$ 。HIF-1 $\alpha$ 在正常氧分压时极不稳定,易被泛素依赖的蛋白水解酶降解;在缺氧、生长因子等因素的刺激下,HIF-1 $\alpha$ 被活化,其与HIF-1 $\beta$ 结合组成有活性的HIF-1,HIF-1与靶基因启动子或增强子缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE)上的5'-A/GCGTG-3序列结合,进而调节靶基因的表达。

HIF-1 $\alpha$ 自身活性调节是乏氧应答基因表达调控的中心环节。调控主要发生在两条信号途径:PI-3K/Akt依赖的HIF-1 $\alpha$ 蛋白稳定性调控;MEK/MAPK介导的HIF-1 $\alpha$ 反式激活功能调控。这两个信号转导途径独立又协调地调控着HIF-1 $\alpha$ 的转录活性<sup>[7-8]</sup>。最近的研究<sup>[9]</sup>发现,HIF-1 $\alpha$ 存在其他调控途径,常氧下NO抑制HIF-1 $\alpha$ 的降解,是通过抑制脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases, PHDS)活性来实现的。缺氧下,NO对HIF-1 $\alpha$ 的诱导与抑制HIF-1 $\alpha$ 羟化、泛素化和降解无关,而是通过PI-3K或MAPK信号通路来实现的<sup>[10]</sup>。另外,内皮生长因子、胰岛素、胰岛素样生长因子-2(recombinant human insulin like growth factor-2, IGF-2)、血管紧张素、血小板衍生生长因子等,可在非乏氧条件下影响HIF-1 $\alpha$ 的活性<sup>[11]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金重大项目(No. 90709044)。Project supported by the National Nature Science Foundation of China (No. 90709044)

**[作者简介]** 毛竹君(1982-),女,上海市人,博士,主要从事消化道肿瘤防治方面的研究。E-mail: 12603126@qq.com

**[通信作者]** 魏品康(WEI Pin-kang, corresponding author), E-mail: czzyk@smmu.edu.cn

## 1.2 缺氧诱导因子-1 与肿瘤的关系

50年前人们在肺肿瘤中发现存在缺氧,后来研究发现头颈癌、皮肤癌、软组织肉瘤、前列腺癌中也存在缺氧<sup>[12]</sup>。使用免疫组化分析法发现,大多数肿瘤中存在 HIF-1 $\alpha$ ,如胃癌、膀胱癌<sup>[13]</sup>、神经胶质瘤、乳腺癌、子宫颈癌、卵巢癌、非小细胞肺癌等<sup>[14]</sup>。在这些研究中,肿瘤内部缺氧程度与患者的病死率以及肿瘤细胞恶性表型、肿瘤转移率、血管发生、放化疗抵抗等密切相关。最近的一项研究<sup>[15]</sup>在肿瘤微环境中,肿瘤内部缺氧区的划分往往伴随氧输送障碍,离血管越远,缺氧越严重,但是在缺氧区域中离血管越近的位置 HIF-1 $\alpha$  活性较高,越临近缺氧中心坏死区 HIF-1 $\alpha$  的表达越少,在缺氧中心坏死区边缘几乎不表达 HIF-1 $\alpha$ 。由此可见,与其说 HIF-1 $\alpha$  的表达与缺氧相关,不如说它更提示在缺氧环境下肿瘤细胞的逃亡与迁移<sup>[16]</sup>。

## 2 细胞黏附分子

细胞黏附分子( cell adhesion molecule, CAM )是参与细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用的分子,可大致分为五类:钙黏素、整合素、选择素、免疫球蛋白超家族及透明质酸黏素。黏附分子的黏附作用根据细胞类型可分同质黏附和异质黏附。同质黏附是指同种细胞间黏附,后者是指两种以上细胞间的黏附。肿瘤的转移、侵袭能力越强则同质黏附力越弱,细胞-基质黏附力越强<sup>[17]</sup>。

细胞黏附分子介导细胞与细胞间的黏连,在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中发挥双重作用:一方面,肿瘤细胞必须先通过细胞黏附分子下调,从原发灶脱落;另一方面,肿瘤细胞又需要通过细胞外基质受体或内皮细胞配体的上调,与细胞外基质或血管内皮细胞黏附而移动,才能形成转移灶。这一过程与肿瘤细胞表面的黏附分子密切相关,无论是质或量的改变都会影响肿瘤细胞的侵袭及转移能力。

细胞黏附分子包括钙黏素、选择素、整合素等,属于跨膜糖蛋白的钙黏素家族对细胞连接起着十分重要的作用。钙黏素的失调与肿瘤细胞的迁移有重要的联系。钙黏素可在蛋白激酶的作用下磷酸化,磷酸化的钙黏素可改变细胞的完整性和流动性。整合素是另一类黏附分子,表达于内皮细胞,在肿瘤的血管生成过程中起重要作用。许多细胞因子促进肿瘤的血管生成是通过整合素的介导作用实现的,细胞因子先引起整合素表达的变化,进一步引起内皮细胞的增殖和迁移。当到达继发组织的毛细血管床

后,肿瘤细胞便开始沿着内皮层移行。内皮细胞表达的选择素介导了内皮细胞与表达有某种唾液酸寡糖的肿瘤细胞之间的最早的细胞接触。整合素在转移过程中介导肿瘤细胞-内皮细胞间的黏附,已在人工合成的含 RGD 的多肽的研究中被证明,此多肽能够抑制肿瘤细胞-内皮细胞黏附。肿瘤细胞之间的黏附性一般称为同型(同质)黏附,一般认为,同型黏附力与肿瘤细胞侵袭和转移呈负相关,肿瘤细胞之间同质黏附力的下降,有利于肿瘤细胞脱离母体。

## 3 缺氧和黏附分子的关系

### 3.1 缺氧与 E-cadherin 的关系

E-cadherin 是与同质黏附相关的重要黏附分子,E-cadherin 可以维持组织结构稳定,调节细胞运动,并影响细胞增殖、分化。同时 E-cadherin 对肿瘤形成、浸润、转移等都有抑制作用,该基因异常可使正常细胞以及肿瘤细胞的同质型黏附力,或者异质型黏附力减弱(以前者为主),从而导致肿瘤的形成、侵袭、转移<sup>[12]</sup>。例如家族性遗传性胃癌患者,通常伴有 E-钙黏蛋白基因高度甲基化,且转移性灶甲基化水平高于原发灶。甲基化程度还与肿瘤浸润深度、淋巴结侵犯程度和幽门螺旋杆菌感染等情况有关<sup>[18]</sup>。缺氧可以通过多种途径影响 E-cadherin 基因的正常表达。人们通过对卵巢癌的观察发现,HIF-1 可以诱导 *SNAIL*、*Pak1* 等基因的过表达,从而导致 E-cadherin 表达降低<sup>[19]</sup>。同样的,Harten 等<sup>[20]</sup>也发现,在肾细胞癌中 VHL 的表达缺失后,对肿瘤细胞上皮-间叶变( epithelial mesenchymal transition, EMT )的上游调控,导致 E-cadherin 表达明显降低,反映出缺氧对肿瘤细胞侵袭的影响。因此,HIF-1 表达是阻碍 E-cadherin 基因表达的必要条件。临床观察也证实了这一观点,Howard 等<sup>[21]</sup>在对不同人种乳腺癌高风险人群的研究中发现,E-cadherin 的表达与 HIF-1 $\alpha$  和 Her-2 的表达强烈相关,而与 P53、ER/PR 或是 VEGF 无关。Koike 等<sup>[22]</sup>对人结肠癌细胞株在缺氧条件下的研究表明,HIF-1 $\alpha$  可以上调 E-selectin 的配体 SleX 在肿瘤细胞表面的表达,导致肿瘤细胞与内皮细胞间的黏附性显著提高。因此,缺氧导致 HIF-1 的活化,是肿瘤细胞通过影响 E-cadherin 表达,实现转移的重要条件之一。

### 3.2 缺氧与整合素的关系

整合素是与异质黏附相关的重要黏附分子。整

合素是由  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚单位通过非共价键连接而成的异二聚体。迄今已发现 18 种  $\alpha$  亚单位和 9 种  $\beta$  亚单位, 它们按不同的组合构成 20 余种整合素。许多研究<sup>[23]</sup>表明, 整合素在肿瘤的发生、发展、转移中起重要作用。整合素  $\alpha 5 \beta 1$  在胃癌、肝癌、肺癌、肠癌等肿瘤中都有表达, 其蛋白表达水平或极性分布随着肿瘤的发生、发展而变化, 这可能与肿瘤的细胞起源、恶性程度以及  $\alpha 5 \beta 1$  作用的多样性相关<sup>[24]</sup>。对 300 例胃癌组织免疫染色发现,  $\alpha v \beta 6$  与胃癌的病理分期、恶性度相关, 并可提示生存率和预后<sup>[25]</sup>。用免疫组化与 RT-PCR 的方法检测发现, 胃癌组织中  $\alpha v$ 、 $\beta 6$  和  $\beta 8$  均显著升高, 其中  $\alpha v$ 、 $\beta 6$  同时高表达与淋巴转移密切相关<sup>[26]</sup>。最近的一项研究<sup>[27]</sup>发现, 缺血缺氧与口腔癌细胞的侵袭力呈正相关, 其机制可能通过上调整合素  $\alpha 5$  以及纤维蛋白 mRNA 的表达。Cowden 等<sup>[28]</sup>指出, 在缺氧状态下培养的黑素瘤细胞, 表面整合素的表达明显升高, 并由此导致肿瘤细胞对黏连蛋白的移动性和黏附性增高。不仅如此, 某些整合素也可以逆向调节 HIF-1 的活性。Chung 等<sup>[29]</sup>在乳腺癌的研究中发现, PKC- $\alpha$  途径介导的整合素  $\alpha 6 \beta 1$  的表达可以活化 HIF-1, 并刺激 VEGF 的转录。缺氧引起乳腺癌细胞  $\alpha 6 \beta 1$ 、视网膜色素上皮细胞增殖以及  $\alpha 5 \beta 1$  高表达。进一步研究<sup>[30]</sup>发现, 整合素  $\beta 1$  与肿瘤细胞血管发生关系密切, 但具体机制仍有待于进一步的研究<sup>[31]</sup>。

### 3.3 缺氧和其他黏附分子的关系

现有证据证明, 在肿瘤转移各步骤中缺氧可导致许多肿瘤转移相关黏附分子的表达异常<sup>[32]</sup>, 例如 CD44<sup>[33]</sup>、E-selectin<sup>[34]</sup>、ICAM-1<sup>[35]</sup>、连接素<sup>[36]</sup> CD46、CD55 等等。经缺氧处理后人脐静脉内皮细胞 CD46、CD55 蛋白表达升高, 提示缺氧诱导因子参与血管生成过程中血管内皮表面黏附因子的改变, 间接促进肿瘤细胞的迁移<sup>[37]</sup>。此外, Koike 等<sup>[38]</sup>研究发现, 在人结肠癌细胞中, 缺氧可以导致 E-selectin 蛋白表达升高, 进而促进了肿瘤细胞与血管的黏附, 有利于肿瘤转移。

## 4 结 语

肿瘤的转移是其患者生命及影响治疗效果的主要原因。随着研究的不断深入, 人们发现, 肿瘤细胞特有的缺氧微环境在肿瘤转移过程中起着至关重要的作用。肿瘤细胞在缺氧微环境下通过 HIF-1 调节相应肿瘤细胞黏附因子的异常表达, 是实现肿瘤转移的重要机制之一。阻断 HIF-1 通路的策略可以用于大多数实体肿瘤的治疗, 因此以 HIF-1 为靶点的

抗肿瘤转移治疗, 是当今肿瘤研究领域的一个热点, 但该理论仍处在进一步探索中, 而针对 HIF-1 基因的靶向药物尚未有报道, 而体外实验所用阻断剂由于毒性强无法应用于临床治疗。中医药在调控肿瘤细胞黏附分子表达中的作用已被广泛证实, 并且具有多靶点干预、增效减毒的优势。因此, 以中西医结合的方式研究肿瘤缺氧微环境下抗肿瘤转移的作用, 既可将中医学对肿瘤的已有认识与现代医学的肿瘤缺氧微环境理论结合起来, 使之成为中西医结合抗肿瘤研究的新切入点, 又有助于进一步探索更有效的中西医结合抗肿瘤手段, 具有良好的研究前景。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment [ J ]. Nat Rev Cancer, 2004, 4( 6 ): 437-447.
- [ 2 ] Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth [ J ]. Nat Rev Cancer, 2002, 1( 2 ): 38-47.
- [ 3 ] Murphy BJ. Regulation of malignant progression by the hypoxia-sensitive transcription factors HIF-1alpha and MTF-1 [ J ]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2004, 139( 3 ): 495-507.
- [ 4 ] Welsh SJ, Koh MY, Powis G. The Hypoxic inducible stress response as a target for cancer drug discovery [ J ]. Semin Oncol, 2006, 33( 4 ): 468-497.
- [ 5 ] Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90( 9 ): 4304-4308.
- [ 6 ] Michel G, Minet E, Ernest I, et al. A model for the complex between the hypoxia-inducible factor-1 ( HIF-1 ) and its consensus DNA sequence [ J ]. J Biomol Struct Dyn, 2000, 18( 2 ): 169-179.
- [ 7 ] 杜可明, 陈国强, 陈竺, 等. 低氧诱导因子 HIF-1a 的表达调控 [ J ]. 癌症, 2004, 23( 9 ): 1098-1102.
- [ 8 ] Paul C, Teng S, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death [ J ]. Biol Reprod, 2009, 80( 5 ): 913-919.
- [ 9 ] Zaouali MA, Ben Mosbah I, Boncompagni E, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha accumulation in steatotic liver preservation: Role of nitric oxide [ J ]. World J Gastroenterol, 2010, 16( 28 ): 3499-3509.
- [ 10 ] Zeng M, Kikuchi H, Pino MS, et al. Hypoxia activates the K-ras proto-oncogene to stimulate angiogenesis and inhibit apoptosis in colon cancer cells [ J ]. PLoS One, 2010, 5( 6 ): e10966.
- [ 11 ] Mariani F, Sena P, Marzona L, et al. Cyclooxygenase-2 and Hypoxia-Inducible Factor-1a protein expression is related to inflammation, and up-regulated since the early steps of colorectal carcinogenesis [ J ]. Cancer Letters, 2009, 279( 2 ): 221-229.

- [ 12 ] Lee SL, Rouhi P, Dahl Jensen L, et al. Hypoxia-induced pathological angiogenesis mediates tumor cell dissemination, invasion, and metastasis in a zebrafish tumor model [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106( 46 ): 19485-19490.
- [ 13 ] Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1 [ J ]. *Seminars in Cancer Biology*, 2009, 19( 1 ): 12-16.
- [ 14 ] Wilczynski J, Duechler M, Czyz M, et al. Targeting NF- $\kappa$ B and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: Part I [ J ]. *Arch Immunol Ther Exp ( Warsz )*, 2011. [ Epub ahead of print ].
- [ 15 ] Hogg RT, Garcia JA, Gerard RD. Adenoviral targeting of gene expression to tumors [ J ]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17( 6 ): 375-386.
- [ 16 ] Kizaka-Kondoh S, Tanaka S, Harada H, et al. The HIF-1-active microenvironment: An environmental target for cancer therapy [ J ]. Available online, 2009, 61( 7/8 ): 623-632.
- [ 17 ] 马文敏, 姜泊. ADP-核糖基化因子 1 ( ARF1 ) 对大肠癌细胞株体外黏附性影响的研究 [ J ]. *医学研究生学报*, 2005, 18( 6 ): 554-558.
- [ 18 ] 陈雅, 吕婷, 胡晶晶. 黏附分子在肿瘤发生及发展中的作用 [ J ]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30( 5 ): 586-590.
- [ 19 ] Elloul S, Vaksman O, Stavnes HT, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition determinants as characteristics of ovarian carcinoma effusions [ J ]. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27( 3 ): 161-172.
- [ 20 ] Harten SK, Shukla D, Barod R, et al. Regulation of renal epithelial tight junctions by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene involves occludin and claudin 1 and is independent of E-cadherin [ J ]. *Barod R Mol Biol Cell*, 2009, 20( 3 ): 1089-1101.
- [ 21 ] Howard EM, Lau SK, Lyles RH, et al. Expression of e-cadherin in high-risk breast cancer [ J ]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131( 12 ): 14-18.
- [ 22 ] Koike T, Kimura N, Miyazaki K, et al. Hypoxia induces adhesion molecules on cancer cells: A missing link between warburg effect and induction of selectin-ligand carbohydrates [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101( 12 ): 8132-8137.
- [ 23 ] HAN SW, RIVERA HN, Roman J, et al. Peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  ligands inhibit  $\alpha$ 5 integrin gene transcription in non-small cell lung carcinoma cells [ J ]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32( 4 ): 350-359.
- [ 24 ] 赵婕, 顾红燕, 郭青龙. 整合素  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 与恶性肿瘤侵袭转移关系的研究进展 [ J ]. *细胞生物学杂志*, 2006, 30( 5 ): 586-590.
- [ 25 ] ZHANG ZY, XU KS, WANG JS. Integrin  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 acts as a prognostic indicator in gastric carcinoma [ J ]. *Clin Oncol ( R Coll Radiol )*, 2008, 20( 1 ): 61-66.
- [ 26 ] Kawashima A, Tsugawa S, Boku A, et al. Expression of  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 integrin family in gastric carcinomas: Increased  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 is associated with lymph node metastasis [ J ]. *Pathol Res Pract*, 2003, 199( 2 ): 57-64.
- [ 27 ] Ryu MH, Park HM, Chung J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  mediates oral squamous cell carcinoma invasion via upregulation of  $\alpha$ 5 integrin and fibronectin [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393( 1 ): 11-15.
- [ 28 ] Cowden Dahl KD, Robertson SE, Weaver VM, et al. Hypoxia-inducible factor regulates  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 integrin cell surface expression [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16( 8 ): 1901-1912.
- [ 29 ] Chung JUN, Sangoh YOON, Datta K, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor transcription and protection from apoptosis are dependent on  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 integrin in breast carcinoma cells [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 11 ): 4711-4716.
- [ 30 ] Chung JUN, Sangoh YOON, Li R, et al. Integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 mediates attachment, migration, and proliferation in human retinal pigment epithelium: Relevance for proliferative retinal disease [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2005, 50( 12 ): 5988-5996.
- [ 31 ] Okazaki T, Ni A, Ayeni OA, et al.  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin blockade inhibits lymphangiogenesis in airway inflammation [ J ]. *Am J Pathol*, 2009, 174( 6 ): 2378-2387.
- [ 32 ] 李大卫, 吴晴, 彭志海, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和 P 糖蛋白、多药耐药相关蛋白 1、肺耐药相关蛋白在胃癌中的表达及意义 [ J ]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24( 5 ): 537-539.
- [ 33 ] Choi CH, Roh CR, Kim TJ, et al. Expression of CD44 adhesion molecules on human placenta [ J ]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 128( 1/2 ): 243-247.
- [ 34 ] Bhaskar V, Law DA, Ibsen E, et al. E-selectin up-regulation allows for targeted drug delivery in prostate cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 19 ): 6387-6394.
- [ 35 ] Sapna S, Shivakumar K. Hypoxia and antioxidants enhance soluble ICAM-1 release from cardiac fibroblasts [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 303( 1/2 ): 259-262.
- [ 36 ] Kaidi A, Williams AC, Paraskeva C. Interaction between  $\beta$ -catenin and HIF-1 promotes cellular adaptation to hypoxia [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9( 2 ): 210-217.
- [ 37 ] Louis NA, Hamilton KE, Kong T, et al. HIF-dependent induction of apical CD55 coordinates epithelial clearance of neutrophils [ J ]. *FASEB*, 2005, 19( 8 ): 950-959.
- [ 38 ] Koike T, Kimura N, Miyazaki K, et al. Hypoxia induces adhesion molecules on cancer cells: A missing link between Warburg effect and induction of selectin-ligand carbohydrates [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101( 21 ): 8132-8137.

[ 收稿日期 ] 2011 - 02 - 25

[ 修回日期 ] 2011 - 04 - 12

[ 本文编辑 ] 王莹