

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.018

· 综 述 ·

缺氧诱导因子在肿瘤中的作用研究进展

Research progress of the role of hypoxia inducible factors in tumor

张春雷 综述; 訾晓渊, 孙颖浩 审阅(第二军医大学长海医院 泌尿外科, 上海 200433)

[摘要] 维持适当的氧含量对机体的生存至关重要,但是在许多病理情况下,细胞和组织器官经常会处于一种缺氧的状态,此时细胞需要通过缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)途径来适应缺氧的环境。肿瘤细胞的过度生长会限制肿瘤内的氧气弥散,导致肿瘤内血液供应不足,产生缺氧的微环境,进而促进 HIF 的表达。HIF 具有广泛的下游基因,与多种信号通路有关,参与肿瘤血管的形成、维持肿瘤干细胞的稳定、促进肿瘤转移,并与肿瘤的预后相关,在肿瘤的发生发展中起到至关重要的作用,有望为肿瘤的精准确治疗提供新的靶点和思路。

[关键词] 缺氧诱导因子;肿瘤;肿瘤干细胞;肿瘤转移

[中图分类号] R730.2; R730.43

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0097-06

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)是一种广泛存在于哺乳动物细胞中并参与调节机体氧稳态平衡的重要因子。目前研究^[1]发现, HIF 与正常细胞的增殖、分化、代谢、干细胞的干性维持等有关,也与炎症、肿瘤发生发展、血管形成和肿瘤转移等密切相关。本文就 HIF 的结构与基因定位, HIF 与肿瘤发生发展、转移及其与肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)关系方面的研究进展作一综述,旨在探讨 HIF 在肿瘤进展过程中的重要作用,并为肿瘤治疗的新靶点提供理论依据。

1 HIF 的结构与基因定位

HIF 由氧敏感的 α 亚基(包括 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α)及氧不敏感的 β 亚基(又称芳烃受体核转运蛋白,包括 HIF-1 β 和 HIF-2 β)组成,其中 HIF- α 主要以 HIF-1 α 的形式存在, HIF-2 α 与 HIF-3 α 较多地选择性表达于血管内皮细胞、II型肺泡细胞、肾间质细胞、肝实质细胞和髓系细胞等^[2-3]。3 种 α 亚基基因分别定位于人的 14 号染色体 q21-24 区、2 号染色体 p21 区和 19 号染色体 q13 区,每个亚单位的氨基端均含有碱性的螺旋-环-螺旋(bHLH)构型和 Per/Amt/Sim(PAS)结构。活化的 HIF-1 α 两末端分别是感受缺氧信号的活性调控区域, C 末端有一个富含脯氨酸-丝氨酸-苏氨酸的氧依赖降解结构域 ODDD 和反式激活结构域 TAD, 表示为 TAD-C, 可与转录辅助调节因子结合, N 末端含有 TAD-N, 能与 DNA 结合, 中间 PAS 结构域有利于形成异源蛋白二聚体。这些结构都是缺氧条件下诱导蛋白稳定、核定位和转录激活的调节域。HIF-1 β 亚基定位于人的 1 号染色体 q21

区,在细胞内稳定表达,除起结构性作用以外,还可能与 HIF-1 α 在核内的稳定性及二聚化后的构象转变有关, HIF-1 α 亚基须与 HIF-1 β 亚基聚合形成异二聚体,才能发挥转录因子的作用^[4]。

2 HIF 与肿瘤的发生发展

2.1 HIF 以多种途径参与肿瘤的发生发展

HIF 通过影响肿瘤生物学功能的各个环节促进肿瘤的发生发展。肿瘤细胞的一些基因变异,比如肾细胞癌中的 *VHL* 变异,以及结肠癌中的 Wnt/ β -catenin 信号通路的变异,可以导致 HIF 的稳定性增加^[5], HIF-2 α 的突变导致自身的稳定,进而促进副神经节瘤和生长抑素瘤的生长^[6]。肿瘤抑制因子 VHL、SDH、FH、IDH1/2、P53、TSC2、PTEN 和 LKB1 等作为下游靶点,以及肿瘤形成信号通路如 MAPK、PI3K/AKT/mTOR 等均与 HIF-1 α 有关联,他们在调控肿瘤增殖、扩散、复发以及转移等过程中起到至关重要的作用^[7]。诸多实验^[1]表明, HIF 调控的基因与肿瘤发生的增殖(MYC 途径)、血管形成(VEGF、PDGFB 途径)、凋亡或自噬(NDRG2、BNIP3 途径)、代谢(PDK1、LDHA 途径)、DNA 损伤应答(GADD45A 途径)、miRNAs 相互作用(MIR210 途

[基金项目] 上海市浦江人才计划资助项目(No. 16PJ1411100)。

Project supported by Shanghai Pujiang Program(No. 16PJ1411100)

[作者简介] 张春雷(1993-),男,硕士生,主要从事前列腺癌早期诊断研究, E-mail: zhangchunlei7010@163.com

[通信作者] 孙颖浩(SUN Yinghao, corresponding author),博士,教授、主任医师,博士生导师,主要从事泌尿生殖系肿瘤的基础与临床研究, E-mail: sunyhsmmu@126.com

径)、细胞外基质重塑(LOX、MMP1途径)、细胞迁移和侵袭(CXCR4、SDF1途径)等各个方面均存在密切的联系。相关研究^[8]还表明,HIF的过度表达是乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、脑部肿瘤以及卵巢癌等恶性肿瘤不良预后的标志物。

2.2 HIF 亚基与肿瘤进展

不同的HIF亚基在不同的肿瘤中对肿瘤的发展阶段、患者的病死率等有不同的影响。虽然多种恶性肿瘤中HIF-1 α 高表达,并且促进肿瘤的发生发展^[8],但在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、头颈部鳞状细胞癌和成神经细胞瘤中,HIF-2 α 呈高表达并与预后因素有关,HIF-1 α 则不明显,说明在不同的肿瘤中,HIF-1 α 及HIF-2 α 对于肿瘤的发生发展及预后起到了不同的作用^[9]。Gordan等^[10]通过过表达和敲低HIF-1 α 及HIF-2 α 的方法证明:在VHL缺失的肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中HIF-2 α 有利于该肿瘤生长,而非HIF-1 α 。不同亚基与肿瘤抑制蛋白P53间的关系也证明了这一点,HIF-1 α 可以结合P53,导致P53稳定,缺氧条件下诱导细胞的死亡^[11],与之对应,HIF-2 α 可以间接抑制P53的活性,进而促进肿瘤对放化疗耐受^[8]。另外,同一种亚基对肿瘤的作用也不是单一的。最近研究^[12]表明,广泛的敲除Hif-1 α ,会促进Mll-AF9a介导的白血病,表明在该细胞中Hif-1 α 扮演抑制角色。这些现象可归因于HIF具有广泛的下游靶点,HIF通过丙酮酸激酶2、VEGF以及多耐药基因途径发挥促肿瘤效应,通过结合MDM2使P53稳定、介导RPT801、NIP3和NIX方式诱导凋亡以及拮抗MYC对P21的抑制等方式发挥肿瘤抑制活性^[13]。那么在不同肿瘤中,HIF亚基发挥着不同的功能,这是否是肿瘤的选择性表达,亦或是不同的HIF α 表达影响肿瘤的进展,还有待于进一步研究和探讨。

2.3 HIF 与肿瘤的血管形成

缺氧及HIF信号通路主要通过调节血管内皮细胞的生成来促进肿瘤血管的形成。与正常的血管系统不同的是肿瘤的血管是渗漏、扭曲和杂乱的。抑制内皮细胞中HIF-1 α 表达会破坏肿瘤血管的形成,抑制肿瘤的生长^[14],而抑制内皮细胞HIF-2 α 的表达却会促进肿瘤血管的形成^[15],但是这种血管是杂乱无章的,使得肿瘤内处于一种更加缺氧的状态。这些现象表明HIF-1 α 及HIF-2 α 信号通路在肿瘤新生血管中的作用不同。此外,缺少HIF-1 α 的肿瘤内皮细胞会减弱肿瘤细胞的迁移能力,而缺少HIF-2 α 的肿瘤内皮细胞会增强肿瘤细胞的迁移及转移能

力^[16],这种现象主要是由于HIF-1 α 及HIF-2 α 对血管内皮细胞中一氧化氮合成酶的产生具有相反的作用。HIF和基因变异共同调控VEGF的表达,进而促进肿瘤血管内皮细胞的生成。HIF-1 α 是VEGF的一个主要调控因子,HIF-1 α -p300/CBP复合物可以结合到VEGF的5区域的HIF反应元件上^[17]。Du等^[18]发现,HIF在脑胶质瘤中促进肿瘤的血管形成,抑制HIF-1 α 的表达可以减弱血管重塑并使肿瘤脉管系统正常化。除VEGF外,HIF还可直接调控ANGPT2、PDGFB、PGF、SCF和SDF1等血管生成因子,促进肿瘤血管形成^[19]。以上实验表明,缺氧环境中,HIF可以通过多种途径调节肿瘤血管形成,并且不同的HIF亚基对肿瘤血管的形成、促进肿瘤细胞转移可以起到不同的作用,可能为肿瘤的精准治疗提供新的靶点。

3 HIF 与肿瘤的转移

HIF的表达与多种肿瘤的转移有关。临床上,HIF-1 α 与HIF-2 α 在原发肿瘤和转移瘤中均高表达。人肿瘤原发灶样品的免疫组化分析结果^[20]表明,HIF-1 α 的高表达与妇科肿瘤、胰腺癌、食管癌、肺癌和前列腺癌的转移具有相关性,HIF-2 α 的高表达与小细胞肺癌及乳腺癌的远处转移相关。

HIF促进转移的途径有多种。VHL基因失活被认为是ccRCC的早期发病机制,通过分析VHL缺陷的ccRCC细胞,Vanharanta等^[21]发现了转移前基因的表达观遗传学修饰,这种修饰可以增强与转移有关的HIF靶基因的表达,这些发现为肿瘤进展期间转移前基因位点表观遗传学改变的研究开辟了新的领域。HIF可以有效的诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)的发生和肿瘤细胞的侵袭进而促进转移,HIF信号通路通过直接作用于EMT转录因子如ZEB1、Snail和Twist,以及通过Notch、Wnt、TGF- β 、ILK、RTKs和Hedgehog等信号通路途径间接促进EMT过程^[20]。相关研究^[22]发现,AXL受体酪氨酸激酶作为一种新的HIF靶基因,调节VHL缺失的缺氧肿瘤细胞的EMT。另外,免疫抑制和免疫逃逸也是促进肿瘤转移的原因,缺氧和HIF促进吞噬体中NK细胞来源的颗粒酶B的降解,并作用于1,4,5-三磷酸肌醇1型受体,通过调控自然杀伤细胞的自噬介导免疫抑制^[23]。HIF信号通路还可以通过增加肿瘤细胞和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的PD-L1的表达以及增强CD8⁺T细胞的CTLA-4的表达来促进对T细胞介导杀伤的抵抗^[24],以及通过上调

CD47 来逃避固有免疫的识别^[25]。此外,缺氧肿瘤细胞通过分泌 CCL28、TGF- β 、EGFR 募集调节性 T 细胞在肿瘤微环境中表达 CCR10 和 NP-1,促进免疫耐受和血管形成,支持转移肿瘤的生长^[24]。类似的,MDSCs 与吞噬细胞通过促进免疫抑制表型的形成和刺激血管形成直接对肿瘤细胞的迁移起作用^[26]。此外,原发肿瘤 HIF 信号通路可以促进转移前微环境形成因子的分泌,在乳腺癌细胞中,HIF 信号通路导致赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)及其类似物蛋白表达的增加,这些蛋白修饰肺内胶原蛋白基质并富集 BMDCs,使肺成为有利于肿瘤转移的部位,BMDCs 通过产生富集细胞到肺的趋化因子来促进肿瘤转移的发生^[27]。近期的研究^[28]显示,LOX 对于肿瘤骨转移前微环境的建立也是一个至关重要的因子,与亲代的人乳腺癌细胞系 MDA-231 细胞相比,其骨转移细胞的 LOX 表达高度上调。另外,LOX 也是 SNAIL1 的上游调控因子,在乳腺癌模型中抑制 LOX 表达可以减少肿瘤的侵袭、黏附和转移^[29]。另一个肿瘤细胞建立转移前微环境的机制是通过 HIF 与肿瘤淋巴管相互作用产生的,淋巴管上皮细胞是一种特化的淋巴管壁细胞,该细胞中 IL-6 介导的 VEGF 表达和 HIF-1 α 的激活有关,表明肿瘤来源的 HIF 等细胞因子促进淋巴转移的形成^[30]。

4 HIF 与 CSC

CSC 在肿瘤的发生、发展、复发及转移过程中具有重要作用。早期 HIF 与干细胞的研究主要集中在 HIF 与造血干细胞之间的联系,基于 HIF 与造血干细胞功能相关的理论,许多实验证明 HIF 通路可以维持 CSC 的干性。多数研究集中在血液疾病的 CSC,比如在急性淋巴细胞白血病中,利用同系移植瘤小鼠模型,Wang 等^[31]阐明了 HIF-1 α 抑制剂棘霉素可以选择性杀死 c-Kit⁺ Sca-1⁺ CSC,低剂量棘霉素可以治疗接受致死剂量白血病细胞的同基因小鼠,且在该 CSC 中,HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白表达均增高,因为 VHL 基因基本不表达,即使在常氧情况下,HIF-1 α 也可以高表达。敲除 HIF-1 α 基因后,抑制了该干细胞的自我更新及成瘤能力,说明 HIF-1 α 的表达对于 CSC 的维持是至关重要的。该实验也证明了 HIF-1 α 与 Notch 信号有联系,而 Notch 信号通路对 CSC 的自我更新及肿瘤的发展具有重要作用^[32]。此外,在人急性髓细胞白血病的异种模型中以及慢性粒细胞白血病的研究中也证实了 HIF-1 α 可以维持白血病干细胞的稳定性。

上述观点在其它肿瘤方面也得到了证实。Liu

等^[33]首先阐明了 CD133⁺ 的脑胶质瘤干细胞表达 HIF-2 α ,在缺氧条件下培养,干细胞干性也随之增强,敲除 HIF-2 α 的表达可以抑制 CSC 的自我更新和肿瘤发生的潜能。在乳腺癌方面,Conley 等^[34]发现抗血管生成物质通过 HIF-1 α 途径可以增加乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell,BCSC)的比例,并且与 Wnt 通路有关。Schwab 等^[35]通过动物实验阐明了乳腺上皮细胞 HIF-1 α 基因的敲除可以抑制肿瘤的生长及转移,这一点与 CSC 含量的变化相对应。Xiang 等^[36]通过对比 1 600 例人乳腺癌样本,证明在 BCSC 中,HIF-1 α 可控制 Hippo 信号通路中的转录共激活因子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ),还可以控制 SLAH1 基因的转录,从而影响 TAZ 的核定位。缺氧条件也可以调控 BCSC、间充质干细胞以及肿瘤相关巨噬细胞之间的关系,从而构建肿瘤发生发展的微环境。通过体外实验^[37]发现,缺氧诱导 BCSC 中 HIF 的表达,HIF 可以调控 ALKBH5 的表达,促进 Nanog 的 mRNA m6-甲基腺苷(m6A)脱甲基化,使得 Nanog 的 mRNA 获得稳定状态,进而促进 BCSC 的富集,使肿瘤得以发生发展。在 NSCLC 研究中,Sun 等^[38]利用红外线方式处理细胞及临床分析发现 HIF-2 α 对 NSCLC 的进展具有促进作用,对这些患者的治疗抵抗及预后也有一定的影响。在前列腺癌 CSC 研究中,Marhold 等^[39]证明 HIF-1 α 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路减弱 CSC 的增殖和代谢,促进其生存,对 CSC 的稳定及维持起到重要作用,并且发现 HIF-1 α 表达上调可以使前列腺癌干细胞对选择性 mTOR 抑制剂起到抵抗作用。以上研究结果表明,HIF 可以通过直接或间接的作用维持 CSC 的稳定及其干性,促进肿瘤的进程或导致治疗抵抗。

5 肿瘤细胞中调节 HIF 的主要环节

5.1 PHD-VHL-HIF 通路

缺氧通过提高 HIF- α 亚基蛋白的稳定性来激活 HIF 信号通路(图 1)。在常氧状态下,脯氨酸羟化酶 1-3(PHD1-3)利用氧气羟化 HIF-1 α 和 HIF-2 α 亚基中关键的脯氨酸残基,使 E3 泛素连接酶复合体的底物 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制蛋白(VHL)与 HIF α 亚基结合,VHL 可识别 HIF-1 α 的羟基化残基 Pro402 或 Pro564 及 HIF-2 α 的残基 Pro405 和 Pro531,靶向诱导其通过蛋白酶体方式降解^[40]。缺氧状态下,脯氨酸羟化酶的活性受到抑制,HIF- α 亚基处于稳定状态并移位至细胞核中,与芳香烃受体核转运蛋白形成二聚体,进一步结合到对应靶基因的缺氧反应元件上,通过募集转录激活因子激活相应基因的表达^[41]。

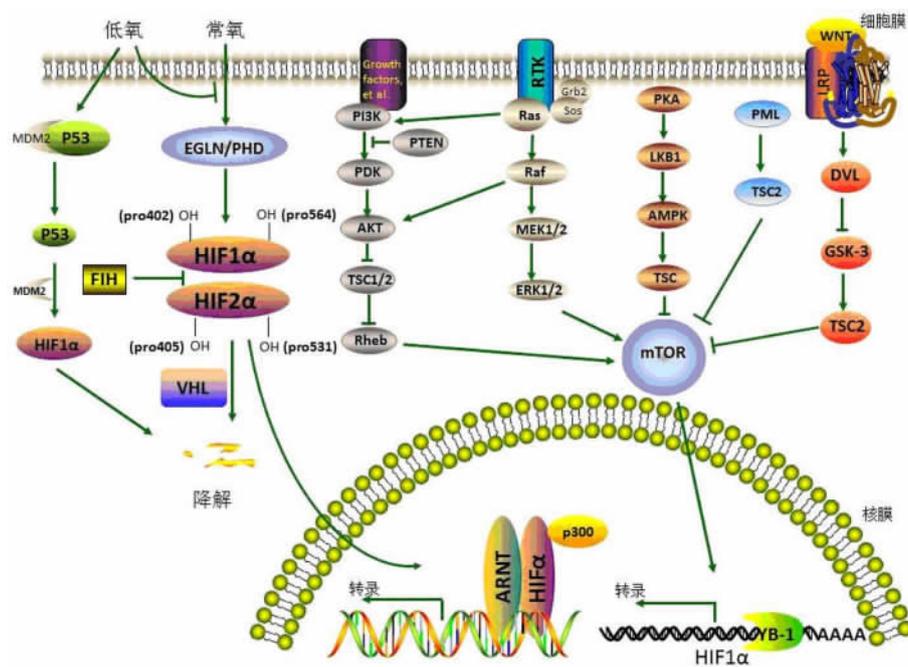


图1 HIF 相关信号通路模式图

5.2 mTOR 通路

HIF-α mRNA 的转录和翻译可以被 mTOR 调控 (图 1)。许多肿瘤抑制基因如肝激酶 B1 (*LKB1*)、早幼粒细胞性白血病基因 (*PML*)、磷酸酶-张力蛋白同源基因 (*PTEN*) 和结节性硬化复合物基因 (*TSC*) 的失活性突变, 都可导致 TORC1 活性的增强, 并促进 *HIF-1α* mRNA 与核酸结合蛋白 YB-1 的结合并增强其转录能力, 导致肿瘤细胞中 *HIF-1α* 蛋白表达增加; 与之类似, 上游调控物如 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2 (*ERBB2*)、Ras、磷酸肌醇 3-激酶 (*PI3K*) 等可以通过 mTOR 调节异常来诱导 *HIF-α* 的表达^[42-43]。*PI3K* 和 *AKT* 的信号通路还可以通过生长因子信号通路途径来提高 *HIF-α* 的活性。总之, 缺氧条件可以提高肿瘤细胞中 *HIF* 的稳定性及表达, 而常氧条件下由于某些基因的突变或其他上游基因的表达改变等也会激活该通路。

5.3 肿瘤微环境因子

HIF 信号通路除了可以依靠 *PHD-VHL-HIF* 通路及 *mTOR* 通路的调节外, 还可以受到其它基因及微环境因子的调控。*HIF* 稳定性的提高可以通过抑制脯氨酸羟化酶 1-3 (*EGLN 1-3*) 的活性。有研究^[44]表明, 铁离子和酮戊二酸作为底物会影响到 *EGLN 1-3* 的酶活性以及 *HIF* 的稳定性, 在肿瘤细胞中, 编码琥珀酸脱氢酶及延胡索酸水合酶的基因发生变异, 引起细胞质中琥珀酸和延胡索酸的堆积, 二者能够与酮戊二酸竞争作用于 *EGLN 1-3*, 抑制其活

性, 增加 *HIF* 的稳定性。铁离子还可以特异地作用于 *HIF-2α* 的 5' 端非编码区调控其 mRNA 的转录。肿瘤抑制基因 *P53* 通过 *MDM2* 介导的泛素化和蛋白酶体方式降解 *HIF-1α* 亚基, 因而 *P53* 基因突变可以增加 *HIF* 的活性^[45]。相关实验证明, 长寿蛋白也与 *HIF* 的稳定性及表达有关。Yoon 等^[46]发现, *Sirt1* 可与 *HIF-2α* 形成复合体, 使其赖氨酸残基去乙酰化, 增加其稳定性; *Sirt6* 相关研究^[47]表明, *Sirt6* 缺陷会促进 *HIF-1α* 的表达, 与其使抑制转录的组蛋白去乙酰化有关。Goto 等^[48]最近发现了在常氧状态下可以导致 *HIF-1α* 转录活性增加的因子——泛素羧基端水解酶 *L1*, 它作为一种去泛素化酶可以阻断 *VHL* 介导的 *HIF* 降解, 从而提高其转录活性。*HIF-1* 抑制因子 *FIH-1* 也是一种羟化酶, 与 *VHL* 功能类似, 它可以结合 *HIF-1α* 羧基端残基并阻断 *p300* 与 *HIF-1α* 之间的相互作用从而抑制其对下游靶基因的调控, 此外, *FIH-1*、*HIF-1α* 与 *VHL* 两两之间以不同的结合区域形成三聚体, 在非缺氧条件下抑制 *HIF-1α* 介导的反式激活^[49]。

6 展望

近年来, 随着对 *HIF* 研究的不断深入, 发现 *HIF* 与细胞的分化、增殖、代谢、干细胞干性维持有关, 也与肿瘤的发生发展、血管形成和转移等密切相关。相关研究已证明 *HIF* 可以促进恶性肿瘤的产生、肿瘤血管的形成、肿瘤的生长、肿瘤的代谢与转移。缺

氧和复杂的 HIF 信号通路在促进肿瘤进展转移中起到重要作用。缺氧虽然是激发 HIF 信号通路的重要因素,但是研究表明恶性肿瘤细胞在进展期间通过多种方式增强 HIF 信号通路,如促进 HIF- α 的 mRNA 的转录,维持蛋白的稳定性,上调上游基因或促进下游基因的表达等。总之,HIF 与肿瘤相关性的研究越来越多,最新的研究开始将重点放在利用不同的途径解释缺氧和 HIF 依赖的信号通路与肿瘤转移之间的关系上,促使大量新的生物标志物和治疗靶点得以发现,有望为恶性肿瘤的预测和精准治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] BALAMURUGAN K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5): 1058-1066. DOI:10.1002/ijc.29519.
- [2] MAJMUNDAR A J, WONG W J, SIMON M C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294-309. DOI:10.1016/j.molcel.2010.09.022.
- [3] PAWLUS M R, HU C J. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(9): 1895-1903. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.018.
- [4] LISY K, PEET D. Turn me on: regulating HIF transcriptional activity[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4):642-649. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402315.
- [5] KAELIN W G Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(11): 865-873. DOI: 10.1038/nrc2502.
- [6] ZHUANG Z, YANG C Z, LORENZOF, et al. Somatic HIF2 α gain-of-function mutations in paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(10): 922-930. DOI: 10.1056/NEJMoa1205119.
- [7] JIANG J, TANG Y L, LIANG X H. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(8):714-723. DOI: 10.4161/cbt.11.8.15274.
- [8] KEITH B, JOHNSON R S, SIMON M C. HIF1 alpha and HIF2 alpha: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(1): 9-22. DOI: 10.1038/nrc3183.
- [9] BERTOUT J A, PATEL S A, SIMON M C. The impact of O₂ availability on human cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008,8(12): 967-975. DOI: 10.1038/nrc2540.
- [10] GORDAN J D, BERTOUT J A, HU C, et al. HIF-2 alpha promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(4):335-347. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.02.006.
- [11] ROBERTSON E D, SEMENCHENKO K, WASYLYK B. Crosstalk between Mdm2, p53 and HIF1- α : distinct responses to oxygen stress and implications for tumour hypoxia[J]. *Subcell Biochem*, 2014,85:199-214. DOI:10.1007/978-94-017-9211-0_11.
- [12] VELASCO-HERNANDEZ T, HYRENIUS-WITTSTEN A, REHN M, et al. HIF-1alpha can act as a tumor suppressor gene in murine acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2014, 124(24):3597-3607. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567065.
- [13] PENG G, LIU Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6):374-383. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.003.
- [14] TANG N, WANG L, ESKO J, et al. Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2004,6(5):485-495. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.026.
- [15] SKULI N, MAJMUNDAR A J, KROCK B L, et al. Endothelial HIF-2 α regulates murine pathological angiogenesis and revascularization processes[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1427-1443. DOI: 10.1172/JCI57322.
- [16] BRANCO-PRICE C, ZHANG N, SCHNELLE M, et al. Endothelial cell HIF-1 α and HIF-2 α differentially regulate metastatic success [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(1):52-65. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.017.
- [17] MASOUD G N, LI W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015,5(5): 378-389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007.
- [18] DU R, LU K V, PETRITSCH C, et al. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(3):206-220. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.034.
- [19] SEMENZA G L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology[J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9:47-71[2016-10-20]. <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-pathol-012513-104720>. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
- [20] RANKIN E B, GIACCIA A J. Hypoxic control of metastasis[J]. *Science*,2016, 352(6282): 175-180. DOI: 10.1126/science.aaf4405.
- [21] VANHARANTA S, SHU W, BRENET F, et al. Epigenetic expansion of VHL-HIF signal output drives multiorgan metastasis in renal cancer[J]. *Nat Med*, 2013, 19(1):50-56. DOI: 10.1038/nm.3029.
- [22] RANKIN E B, FUH K C, CASTELLINI L, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(37): 13373-13378. DOI: 10.1073/pnas.1404848111.
- [23] MESSAI Y, NOMAN M Z, HASMIM M, et al. ITPR1 protects renal cancer cells against natural killer cells by inducing autophagy [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(23):6820-6832. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0303.
- [24] PALAZON A, GOLDRATH A W, NIZET V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity[J]. *Immunity*, 2014, 41(4):518-528. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008.
- [25] ZHANG H, LU H, XIANG L, et al. HIF-1 regulates CD47 expression in breast cancer cells to promote evasion of phagocytosis and maintenance of cancer stem cells[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(45): E6215-E6223[2016-10-09]. <https://>

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653179/. DOI: 10.1073/pnas.1520032112.
- [26] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. *Nature*, 2014, 513(7519):559-563. DOI: 10.1038/nature13490.
- [27] GAO D, NOLAN D J, MELLICK A S, et al. Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis [J]. *Science*, 2008, 319(5860):195-198. DOI: 10.1126/science.1150224.
- [28] COX T R, RUMNEY R M, SCHOOF E M, et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase[J]. *Nature*, 2015, 522(7554):106-110. DOI: 10.1038/nature14492.
- [29] COX T R, GARTLAND A, ERLER J T. Lysyl oxidase, a targetable secreted molecule involved in cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2):188-192. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2306.
- [30] LEE E, FERTIG E J, JIN K, et al. Breast cancer cells condition lymphatic endothelial cells within pre-metastatic niches to promote metastasis[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(5):4715. DOI: 10.1038/ncomms5715.
- [31] WANG Y, LIU Y, MALEK S N, et al. Targeting HIF1alpha eliminates cancer stem cells in hematological malignancies[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(4):399-411. DOI: 10.1016/j.stem.2011.02.006.
- [32] MATSUI W H. Cancer stem cell signaling pathways[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: S 8-S19[2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611937>. DOI: 10.1097/MD.0000000000004765.
- [33] LIU T Z, WANG X, BAI Y F, et al. The HIF-2alpha dependent induction of PAP and adenosine synthesis regulates glioblastoma stem cell function through the A2B adenosine receptor[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 49: 8-16. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.01.007.
- [34] CONLEY S J, GHEORDUNESCU E, KAKARALA P, et al. Anti-angiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8):2784-2789. DOI: 10.1073/pnas.1018866109.
- [35] SCHWAB L P, PEACOCK D L, MAJUMDAR D, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha promotes primary tumor growth and tumor-initiating cell activity in breast cancer [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1):R6 [2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496121/>. DOI:10.1186/bcr3.087.
- [36] XIANG L, GILKES D M, HU H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates TAZ expression and nuclear localization to induce the breast cancer stem cell phenotype[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(24): 12509-12527. DOI: 10.18632/oncotarget.2997.
- [37] ZHANG C, SAMANTA D, LU H, et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(14): e2047-e2056[2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833258/>. DOI: 10.1073/pnas.1602883113.
- [38] SUN J C, HE F, YI W, et al. High expression of HIF-2alpha and its anti-radiotherapy effect in lung cancer stem cells[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):18110-18120. DOI: 10.4238/2015.December.22.37.
- [39] MARHOLD M, TOMASICH E, EL-GAZZAR A, et al. HIF1 alpha regulates mTOR signaling and viability of prostate cancer stem cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(3):556-564. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0153-T.
- [40] KAELIN W G Jr, RATCLIFFE P J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4):393-402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009.
- [41] SCHÖDEL J, OIKONOMOPOULOS S, RAGOISSIS J, et al. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq [J/OL]. *Blood*, 2011, 117(23): e207-e217[2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374576/>. DOI: 10.1182/blood-2010-10-314427.
- [42] SEMENZA G L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism[J]. *Curr Opin Genet*, 2010, 20(1):51-56. DOI: 10.1016/j.gde.2009.10.009.
- [43] EL-NAGGAR A M, VEINOTTE C J, CHENG H, et al. Translational activation of HIF1alpha by YB-1 promotes sarcoma metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5):682-697. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.003.
- [44] KAELIN W G Jr. Cancer and altered metabolism: potential importance of hypoxia-inducible factor and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases[J/OL]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 335-345[2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197849/>. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010975.
- [45] RAVI R, MOOKERJEE B, BHUJWALLA Z M, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor-1a[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(1):34-44. DOI: 10.1101/gad.14.1.34.
- [46] YOON H, SHIN S H, SHIN D H, et al. Differential roles of Sirt1 in HIF-1 α and HIF-2 α mediated hypoxic responses[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(1):36-43. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.001.
- [47] SHUN C T, LIN S K, HONG C Y, et al. Sirtuin 6 modulates hypoxia-induced autophagy in nasal polyp fibroblasts via inhibition of glycolysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(3): 179-185. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4282.
- [48] GOTO Y, ZENG L, YEOM C J, et al. UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1alpha[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6:6153[2016-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317501/>. DOI: 10.1038/ncomms7153.
- [49] MAHON P C, HIROTA K, SEMENZA G L. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(20): 2675-2686. DOI: 10.1101/gad.924501.

[收稿日期] 2016 - 08 - 18

[修回日期] 2016 - 10 - 19

[本文编辑] 党瑞山