

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.021

调控 VEGF 的转录因子及其与肿瘤的关系

刘显挺^a综述;江 潞^b,曾 昕^b,陈谦明^b审阅(四川大学 a. 口腔疾病研究国家重点实验室;b. 口腔医学院 口腔内科教研室,四川 成都 610041)

[摘要] 肿瘤血管生成在肿瘤发生发展中起重要作用。肿瘤血管生成是一个多因素调控的复杂过程,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤血管生成中起核心作用。VEGF 的表达受细胞遗传特性和肿瘤微环境中众多因素的影响,涉及转录、翻译和翻译后等多个环节,但通过转录因子对 VEGF 的转录进行调控是其最主要途径。本文阐述了与 VEGF 转录关系最密切的 5 个转录因子(Sp1、HIF-1、AP-1、Stat3 和 NF- κ B),并对其与肿瘤的关系进行了分析。实际上这些转录因子的下游靶标除了 VEGF 外,还包括其他的血管生成促进因子(如 PDGF、FGF)。因此,以这些转录因子为靶标的生物治疗可能是有效的肿瘤抗血管治疗策略。

[关键词] 血管内皮生长因子;转录因子;肿瘤;血管生成

[中图分类号] R730.59

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0468-05

Transcription factors regulating expression of vascular endothelial growth factor and their relationship with tumor

LIU Xian-ting^a, JIANG Lu^b, ZENG Xin^b, CHEN Qian-ming^b(a. State Key Laboratory of Oral Disease; b. Internal Department of Stomatology, College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

[Abstract] Tumor angiogenesis plays an important role in tumor development and progression, and it is a complex process regulated by many factors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a key role in the regulation of tumor angiogenesis, and it is regulated by cell genetic characteristics and many factors in tumor microenvironment at transcriptional, translation and post-translation levels, of which the regulation via transcription factor is the most important one. In this paper, we review the five most important transcription factors(Sp1, HIF-1, AP-1, Stat3 and NF- κ B) and their relationship with expression of VEGF and tumors. In fact, downstream targets of these transcription factors, in addition to VEGF, also include many other angiogenesis promoting factors such as platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factors (FGF). Therefore, biotherapy strategy targeting these transcription factors may provide effective approaches for tumor anti-angiogenesis therapy.

[Key words] vascular endothelial growth factor (VEGF); transcription factor; neoplasms; angiogenesis

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 468-472]

原发性肿瘤和继发性肿瘤的生长扩散都依赖于血管生成。如果缺乏毛细血管,移植瘤体的直径将被限制在 0.4 mm 左右,肿瘤细胞容易发生坏死或凋亡^[1]。肿瘤血管生成是一个多因素调控的复杂过程,它取决于血管生成促进因子与血管生成抑制因子的平衡。常见的血管生成促进因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等和血管生成素 angiopoietin、IL-8 等非生长因子类活性物质。肿瘤血管生成是近几十年来研究的热点,而 VEGF 被认为在此过程中起

核心作用。1993 年以 VEGF 为靶标的单克隆抗体药物贝伐单抗(bevacizumab)在体内被证实显著抑制肿瘤细胞的生长,现已作为转移性结肠癌的一线药物^[2-3]。随后一系列针对 VEGF 及其受体信号通路的抗体或小分子抑制剂药物陆续被开发并广泛用于肿瘤治疗。

VEGF 家族包括原型 VEGF-A 及由选择性剪接

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30901676)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30901676)

[作者简介] 刘显挺(1985-),男,江西省九江市人,硕士生,主要从事肿瘤分子学方面的研究。E-mail:qiantingniu@gmail.com

[通信作者] 陈谦明(CHEN Qian-ming, corresponding author), E-mail:qmchen@scu.edu.cn

而形成的多个亚型,其中 VEGF-A 主要通过位于内皮细胞表面的 3 个酪氨酸激酶受体 VEGFR1(FLT-1)、VEGFR2(KDR 或 Flk-1)和 VEGFR3(Flt-4)介导其生物学效应。此外,VEGF 还有两个辅助受体 neuropilin-1/2。目前,VEGF 及其受体信号通路已阐明,但其表达调控相关的转录因子仍有待研究。

1 VEGF 表达调控的概况

VEGF 的表达受多种因素影响。许多肿瘤细胞组成型表达 VEGF 蛋白,通过旁分泌机制促进肿瘤血管生成,如果该肿瘤细胞也表达 VEGF 受体,那么将会以自分泌的方式诱导肿瘤细胞的增殖。VEGF 的这种组成型表达主要是由于肿瘤细胞遗传特性的改变,包括原癌基因的激活和肿瘤抑制基因的突变,如癌基因 *Ras* 突变或扩增会导致 VEGF 的上调^[4],而抑癌基因 *VHL* 的失活会促进脑视网膜血管瘤患者 VEGF 上调和血管生成^[2]。另一方面,VEGF 的表达也受肿瘤微环境中众多因素的控制,如氧浓度的下降、生长因子、细胞因子等。在恶性胶质瘤细胞中发现,IL-6 能通过转录因子 Stat3、Sp1 与 VEGF 启动子结合,调控 VEGF 的转录活性^[5]。

VEGF 的表达调控发生在转录、翻译、翻译后等多个水平,而大多数遗传和表观因子对 VEGF 表达的影响主要是通过调控 VEGF 的转录而实现的。VEGF 启动子的序列分析表明:VEGF 基因 5' B 区域可能存在多个位点,可结合 Sp1、HIF-1、Stat3、AP-1 等转录因子^[4],这也从某种程度上解释了 VEGF 转录调控的复杂性。

2 转录因子 Sp1 和肿瘤

Sp1 是第一个被鉴定并克隆出来的真核转录因子,通过结合启动子上富含 G/C 的框,调控着真核基因的表达,在多种人类肿瘤中 Sp1 过表达^[4,6-7]。

Sp1 在 VEGF 的表达调控中非常重要:小鼠大脑内皮细胞中 EGFR 通过相互独立的 MAPK/ERK1/2 和 PI3K/Akt 通路激活 Sp1、Stat3 和 HIF-1 α ,从而上调 VEGF,促进血管生成^[8];Sp1 的过表达也促进胃癌的血管生成^[9];而环氧合酶 2 抑制剂 celecoxib 则通过减少 Sp1 的量和磷酸化从而抑制 VEGF 的表达,阻止人类胰腺癌的血管生成和转移^[10]。在 VEGF 启动子中,相对转录起始位点(+1)而言,-38 到 -109 bp 区域包含 4 个可能的 Sp1 结合位点^[4],一个或所有的结合位点缺失或突变都将导致 VEGF 启动子活性的降低或丧失。Sp1 是高度磷酸化的蛋白,其活性受磷酸化调控。在 EAT 细

胞中丁酸盐(butyrate)促进 Sp1 的去磷酸化可抑制 VEGF 的表达和血管生成^[11]。

Sp1 还参与其他血管生成促进因子的表达调控,并涉及肿瘤发生的多个方面,如细胞生长、抗凋亡等:转录因子 Sp1 和 Ets-1 协作促进平滑肌细胞中 PDGF-A 的转录^[12],EGFR、FGF10 的启动子中含 Sp1 结合位点^[13],幼鼠的心肌细胞中 Sp1 的过表达可使 FGF2 的启动子活性增加 8.7 倍^[14],Sp1 上调结肠癌细胞中 FGF3 的表达,促进血管生成^[15]。此外,在人类肿瘤中普遍过表达的蛋白激酶 C 也受 Sp1 调控^[16]。Sp1 的过表达能诱导正常细胞凋亡,而 Sp1 过表达的癌细胞却似乎能够避免 Sp1 过表达诱导的细胞凋亡^[17],这使得以 Sp1 为靶标的治疗变得更具吸引力。

3 转录因子 HIF-1 和肿瘤

缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)由亚基 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成,正常情况下 HIF-1 α 半衰期不超过 5 min,它被泛肽蛋白酶体降解而很难检测^[18]。HIF-1 α 的 2 个脯氨酸的羟基化将有助于 HIF-1 α 同 E2 泛肽连接酶复合体的成员 VHL 的结合和 HIF-1 α 的泛肽化^[18]。同 VHL 类似,p53 也能介导 HIF-1 α 的降解,肿瘤抑制基因 *ING* 则抑制 HIF-1 α 的活性^[19]。PI3K 和 Akt 活性的增加、PTEN 活性的减少则能促进 HIF-1 α 的表达,但其机制仍不清楚^[4]。缺氧诱导的基因转录可促进典型的肿瘤行为,包括血管生成、侵袭、转移、去分化等,而 HIF 被认为是缺氧诱导的基因表达调控的核心。

VEGF 基因启动子的 -975 到 -968 bp 区域存在一个缺氧响应元件(hypoxia response element, HRE),用以结合 HIF-1^[4]。HIF-1 对于 VEGF 的转录激活在多种肿瘤中均有报道^[20-21],其靶标基因涉及血管生成、细胞增殖、凋亡等多个方面,包括 VEGF、PDGF、Ang2、Flt1、Tie2、TGF α 、COX-2 等^[22-23]。Calvani 等^[24]报道 HIF-1 α 驱动内皮细胞中 bFGF 的自分泌环,血管生成促进因子 SCF 也是 HIF-1 α 的直接靶标^[25]。

4 转录因子 AP-1 和肿瘤

转录因子 AP-1 属于亮氨酸拉链家族,是由 Jun/jun 或 jun/fos 组成的二聚体。其中 Jun 包括 c-jun、junB、junD, fos 则包括 s-fos、fosB、fra-1 和 fra-2,各亚基具有细胞和组织差异性。在 VEGF 基因的启动子中有 4 个 AP-1 候选结合位点,这表明它可能参与 VEGF 基因表达的调控。人脐静脉内皮细胞中被

ERK 和 JNK 激活的 c-jun 能诱导 VEGF 的表达^[26]。JunB 也存在不依赖 HIF-1 调控 VEGF 表达的途径, 此过程涉及 NF- κ B 对于 junB 的激活^[27]。

AP-1 还调控血管生成素 angiopoietin-1 的表达, 进而促进血管内皮细胞增殖和迁移^[28]; Kaposi's 肉瘤中也发现 AP-1 和 Ets-1 可促进血管生成素 angiopoietin-2 的表达^[29]。EGFR 启动子上也有 AP-1 结合位点, AP-1 能够促进 EGFR 的表达及血管发生^[13, 30-31]。AP-1 被证实在肺癌、骨肉瘤、鼻咽癌、喉鳞癌等多种肿瘤中异常表达, 可能是肿瘤治疗的有效靶标或可应用于早期诊断。

5 转录因子 Stat3 和肿瘤

转录因子 Stat3 是 JAK-STAT 信号通路的一个成员, 它在肿瘤微环境 VEGF 的表达调控中起重要作用。VEGF 基因启动子 -842 到 -849 bp 区域包含 Stat3 结合位点, Stat3 结合后能激活 VEGF 的表达^[4]。在各种类型的肿瘤中均发现 Stat3 蛋白的组成型激活, 经 v-Src 和 Abl 转化的细胞中也观察到 Stat3 的激活, 并伴随 VEGF 表达的激活。在头颈部鳞状细胞癌中, Stat3 可直接上调 VEGF 的转录^[32]。在人肾癌细胞中, 咖啡酸(caffeic acid)及其衍生物通过抑制 Stat3 的磷酸化抑制 VEGF 的表达^[33]。乳腺癌中也发现 miR-20b 通过 HIF-1 和 Stat3 共同调控 VEGF 的表达^[20]。

此外, Stat3 还能诱导其他多种细胞因子、生长因子的表达。基底癌细胞系中 IL-6 能够通过 JAK/Stat3 和 PI3K/Akt 通路诱导生长因子 bFGF 依赖的血管生成^[34]。

6 转录因子 NF- κ B 和肿瘤

核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 是一个转录因子家族, 包括由 5 个基因产生的 7 个蛋白: NF- κ B1 (p50/p105)、NF- κ B2 (p52/p100)、RelA (p65)、c-Rel 和 RelB。这 7 个蛋白都含有一个 Rel 同源结构域 (rel homology domain, RHD), 该结构域介导亚基的聚化、亚基与其抑制剂间相互作用以及亚基同 DNA 间的相互作用。细胞中 NF- κ B1 (p50/p105) 和 NF- κ B2 (p52/p100) 常以前体的形式存在, 需要蛋白酶体的处理才能除去位于 C 末端的锚蛋白, 并加工为成熟的 p50 和 p52 蛋白。p50 和 p52 中缺乏 RelA (p65)、c-Rel 和 RelB 转录激活结构域。NF- κ B 二聚体激活前与其抑制剂 I κ B (inhibitors of NF- κ B) 结合在一起, 在 I κ B 激酶 (IKKs) 磷酸化 I B 后, I κ B 经泛肽蛋白酶体降解, 而 NF- κ B 二聚体则异位入核, 启

动相关靶基因的表达。多条通路能够导致 NF- κ B 的激活, 包括 TNF- α 和 PI3K/Akt 等。

NF- κ B 涉及免疫应答和炎症的调控, 但越来越多证据也表明它在肿瘤发生过程中起重要作用, 其下游靶标涉及细胞增殖、血管生成和凋亡等多个方面。NF- κ B 可不依赖于 HIF-1, 而通过调控转录因子 JunB 的表达从而激活 VEGF 的转录^[27], 但 NF- κ B 与 VEGF 基因启动子间的直接相互作用仍有等进一步研究。

此外, NF- κ B 可上调血管生成素 Ang-1 的表达^[35], 诱导在血管生成过程中起重要作用的基质金属蛋白酶 9 的表达^[30, 36], 并调控其直接下游靶标 EGFR 的表达^[30]。

7 如何突破肿瘤血管生成治疗的瓶颈

肿瘤血管生成是近年来肿瘤研究的热点。VEGF、FGF、PDGF、血管生成素等许多血管生成促进因子已被鉴定, 其中 VEGF 被认为是血管生成调控的关键分子。目前, VEGF 信号通路及相关靶标的药物研究已取得一定进展^[37]。然而也有研究^[9]发现, 仅以 VEGF 为靶标的治疗在停药后或治疗后期会失效: 用低剂量 VEGF 抗体治疗会上调 Sp1 及其下游基因如 VEGF 和 EGFR 的表达; 抑制内皮细胞中的 VEGFR 对初期胰岛癌有效, 但对血管化较好的胰岛癌则无能为力^[38]; 抑制小鼠自发 RIP-Tag2 瘤和移植 Lewis 肺癌中的 VEGFR 信号, 肿瘤微血管密度先减少但随之又重新升高^[38-39]。这已成为肿瘤血管生成治疗的瓶颈, 然而, 调控 VEGF 表达的转录因子也调控着其他促血管生成因子 (图 1), 如果以这些转录因子为靶标进行治疗则可能取得突破。

现在, 血管生成促进因子间的协同作用已得到广泛认同, 血管生成促进因子的联合治疗也因此而提出: Dong 等^[40]证明 VEGF 缺陷型细胞需要 PDGFR 信号来招募基质成纤维细胞用以维持血管生成, Timke 等^[41]报道 VEGFR 与 PDGFR 的联合抑制显著地提高了放射治疗对于前列腺癌和恶性胶质瘤的治疗效果。但有趣的是, 在有 Tie2 表达的细胞中血管生成素 2 抑制 VEGF 的表达, 而 Tie2 缺陷的细胞则不会发生此类现象, 并证实 HIF-1 在此过程中起作用^[42]。这似乎与血管生成因子协同作用的观点相矛盾, 但也存在一个可能: 有 Tie2 表达的细胞中, Ang-2 能够很好地诱导血管生成, 此时肿瘤微环境中的缺氧得到缓解, HIF-1 α 表达量下调, VEGF 的启动子缺少 HIF-1 的结合因此转录活性降低, 而在 Ang2 的 Tie2 受体缺陷的细胞中则发生相反的情况。

总之,肿瘤血管生成非常复杂,不仅存在着众多的组织和细胞特异性的血管生成促进因子,而且他们之间又存在着协同的作用,能够通过一定的机制促进彼此在肿瘤微环境中的表达,但调控血管生成促进因子表达的转录因子却似乎大致相同。这些转录因子大多在各种类型的肿瘤中过表达或被激活,而且他们不仅在血管生成中起作用,也涉及凋亡等重要进程。另外,他们是血管生成促进因子的上游元件,有利于肿瘤的早期诊断,以这些调控肿瘤血管生成的转录因子为靶标的治疗可能是有效的肿瘤治疗策略。

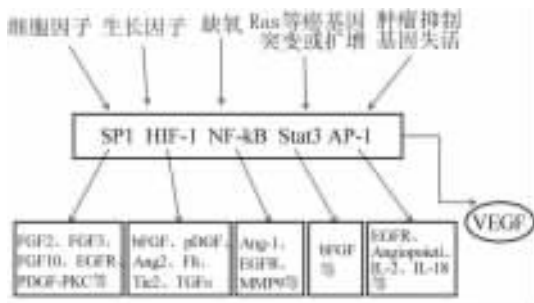


图1 调控 VEGF 的转录因子及其调控作用

转录因子 Sp1、HIF-1、NF-κB、Stat3 和 AP-1 等通过同 VEGF 启动子相互作用调控 VEGF 的表达。生长因子、细胞因子、缺氧、癌基因突变或扩增和肿瘤抑制基因的失活都可能促进这些转录因子的表达或激活。它们的激活或表达上调调控 VEGF 的表达外,还能调控其他血管生成促进因子(如 bFGF、PDGF-A 等)或肿瘤血管生成过程相关的其他关键分子(如 MMP9、PKC 等)的表达。

[参考文献]

- [1] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis [J]. Cell, 1996, 86 (3): 353-364.
- [2] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3 (5): 391-400.
- [3] 曹荣华, 袁宏银, 杨国梁. 乳腺癌中 VEGF 的表达及其临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29 (5): 400-402.
- [4] Xie KP, Wei DY, Shi Q, Huang S. Constitutive and inducible expression and regulation of vascular endothelial growth factor [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15 (5): 297-324.
- [5] Loeffler S, Fayard B, Weis J, Weissenberger J. Interleukin-6 induces transcriptional activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in astrocytes *in vivo* and regulates VEGF promoter activity in glioblastoma cells via direct interaction between STAT3 and Sp1 [J]. Int J Cancer, 2005, 115 (2): 202-213.
- [6] Yoshida-Hata N, Mitamura Y, Oshitari T, Namekata K, Harada C, Harada T, et al. Transcription factor, SP1, in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87 (3): e26-28.
- [7] Meissner M, Michailidou D, Stein M, Hrgovic I, Kaufmann R, Gille J. Inhibition of Rac1 GTPase downregulates vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by suppressing Sp1-dependent DNA binding in human endothelial cells [J]. Exp Dermatol, 2009, 18 (10): 863-869.
- [8] Santra M, Santra S, Zhang J, Chopp M. Ectopic decorin expression up-regulates VEGF expression in mouse cerebral endothelial cells via activation of the transcription factors Sp1, HIF1alpha, and Stat3 [J]. J Neurochem, 2008, 105 (2): 324-337.
- [9] Wang L, Guan X, Zhang J, Jia Z, Wei D, Li Q, Yao J, et al. Targeted inhibition of Sp1-mediated transcription for antiangiogenic therapy of metastatic human gastric cancer in orthotopic nude mouse models [J]. Int J Oncol, 2008, 33 (1): 161-167.
- [10] Wei D, Wang L, He Y, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression in and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity [J]. Cancer Res, 2004, 64 (6): 2030-2038.
- [11] Prasanna Kumar S, Thippeswamy G, Sheela ML, Prabhakar BT, Salimath BP. Butyrate-induced phosphatase regulates VEGF and angiogenesis via Sp1 [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 478 (1): 85-95.
- [12] Santiago FS, Khachigian LM. Ets-1 stimulates platelet-derived growth factor A-chain gene transcription and vascular smooth muscle cell growth via cooperative interactions with Sp1 [J]. Circ Res, 2004, 95 (5): 479-487.
- [13] McGaffin KR, Chrysogelos SA. Identification and characterization of a response element in the EGFR promoter that mediates transcriptional repression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in breast cancer cells [J]. J Mol Endocrinol, 2005, 35 (1): 117-133.
- [14] Jimenez SK, Sheikh F, Jin Y, Detillieux KA, Dhaliwal J, Karami E, et al. Transcriptional regulation of FGF-2 gene expression in cardiac myocytes [J]. Cardiovasc Res, 2004, 62 (3): 548-557.
- [15] Galdemard C, Yamagata H, Brison O, Lavialle C. Regulation of FGF-3 gene expression in tumorigenic and non-tumorigenic clones of a human colon carcinoma cell line [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (23): 17364-17373.
- [16] Zhan M, Yu D, Liu J, Glazer RI, Hannay J, Pollock RE. Transcriptional repression of protein kinase C alpha via Sp1 by wild type p53 is involved in inhibition of multidrug resistance 1 P-glycoprotein phosphorylation [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (6): 4825-4833.
- [17] Deniaud E, Baguet J, Mathieu AL, Pages G, Marvel J, Leverrier Y. Overexpression of Sp1 transcription factor induces apoptosis [J]. Oncogene, 2006, 25 (53): 7096-7105.
- [18] Park SY, Jang WJ, Yi EY, Jang JY, Jung Y, Jeong JW, et al. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1alpha stabilization under hypoxia [J]. J Pineal Res, 2010, 48 (2): 178-184.
- [19] Colla S, Tagliaferri S, Morandi F, Lungghi P, Donofrio G, Martorana D, et al. The new tumor-suppressor gene inhibitor of growth family member 4 (ING4) regulates the production of proangiogenic

- molecules by myeloma cells and suppresses hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1alpha) activity: Involvement in myeloma-induced angiogenesis [J]. *Blood*, 2007, 110 (13): 4464-4475.
- [20] Cascio S, D'Andrea A, Ferla R, Surmacz E, Gulotta E, Amodeo V, et al. miR-20b modulates VEGF expression by targeting HIF-1 alpha and STAT3 in MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224 (1): 242-249.
- [21] Kim SE, Shirm KN, Jung SA, Yoo K, Lee JH. The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in gastric cancer [J]. *Gut Liver*, 2009, 3 (2): 88-94.
- [22] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: Central regulators of the tumor phenotype [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17 (1): 71-77.
- [23] Kaidi A, Qualtrough D, Williams AC, Paraskeva C. Direct transcriptional up-regulation of cyclooxygenase-2 by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 promotes colorectal tumor cell survival and enhances HIF-1 transcriptional activity during hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (13): 6683-6691.
- [24] Calvani M, Rapisarda A, Uranchimeg B, Shoemaker RH, Melillo G. Hypoxic induction of an HIF-1alpha-dependent bFGF autocrine loop drives angiogenesis in human endothelial cells [J]. *Blood*, 2006, 107 (7): 2705-2712.
- [25] Han ZB, Ren H, Zhao H, Chi Y, Zhou B, Liu YJ, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha directly enhances the transcriptional activity of stem cell factor (SCF) in response to hypoxia and epidermal growth factor (EGF) [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29 (10): 1853-1861.
- [26] Lee CC, Chen SC, Tsai SC, Wang BW, Liu YC, Lee HM, et al. Hyperbaric oxygen induces VEGF expression through ERK, JNK and c-Jun/AP-1 activation in human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13 (1): 143-156.
- [27] Schmidt D, Textor B, Pein OT, Licht AH, Andrecht S, Sator-Schmitt M, et al. Critical role for NF-kappaB-induced JunB in VEGF regulation and tumor angiogenesis [J]. *EMBO J*, 2007, 26 (3): 710-719.
- [28] Abdel-Malak NA, Kristof AS, Magder SA, et al. Angiopoietin-1 promotes endothelial cell proliferation and migration through AP-1-dependent autocrine production of interleukin-8 [J]. *Blood*, 2008, 111 (8): 4145-4154.
- [29] Ye FC, Blackburn DJ, Mengel M, Xie JP, Qian LW, Greene W, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus promotes angiogenesis by inducing angiopoietin-2 expression via AP-1 and Ets1 [J]. *J Virol*, 2007, 81 (8): 3980-3991.
- [30] Hsieh HL, Sun CC, Wu CB, Wu CY, Tung WH, Wang HH, et al. Sphingosine 1-phosphate induces EGFR expression via Akt/NF-kappaB and ERK/AP-1 pathways in rat vascular smooth muscle cells [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103 (6): 1732-1746.
- [31] Ashktorab H, Darempouran M, Wilson M, Siddiqi S, Lee EL, Rakhshani N, et al. Transactivation of the EGFR by AP-1 is induced by *Helicobacter pylori* in gastric cancer [J]. *Am J Gastroenterology*, 2007, 102 (10): 2135-2146.
- [32] Masuda M, Ruan HY, Ito A, Nakashima T, Toh S, Wakasaki T, et al. Signal transducers and activators of transcription 3 up-regulates vascular endothelial growth factor production and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2007, 43 (8): 785-790.
- [33] Jung JE, Kim HS, Lee CS, Park DH, Kim YN, Lee MJ, et al. Caffeic acid and its synthetic derivative CADPE suppress tumor angiogenesis by blocking STAT3-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (8): 1780-1787.
- [34] Jee SH, Chu CY, Chiu HC, Huang YL, Tsai WL, Liao YH, et al. Interleukin-6 induced basic fibroblast growth factor-dependent angiogenesis in basal cell carcinoma cell line via JAK/STAT3 and PI3-kinase/Akt pathways [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123 (6): 1169-1175.
- [35] Scott BB, Zarin PF, Gilmartin AG, Hansbury MJ, Colombo A, Belpasso C, et al. TNF-alpha modulates angiopoietin-1 expression in rheumatoid synovial fibroblasts via the NF-kappa B signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328 (2): 409-411.
- [36] Lungu G, Covalada L, Mendes O, Martini-Stoica H, Stoica G. FGF-1-induced matrix metalloproteinase-9 expression in breast cancer cells is mediated by increased activities of NF-kappaB and activating protein-1 [J]. *Mol Carcinogen*, 2008, 47 (6): 424-435.
- [37] Krupitkaya Y, Wakelee H. Vascular endothelial growth factor pathways in hemato-lymphoid malignancies [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4 (11 Suppl 3): S1071- S1073.
- [38] Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (9): 1287-1295.
- [39] Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, O'Brien S, Sennino B, Nakahara T, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (10): 2610-2621.
- [40] Dong JY, Grunstein J, Tejada M, Peale F, Frantz G, Liang WC, et al. VEGF-null cells require PDGFR alpha signaling-mediated stromal fibroblast recruitment for tumorigenesis [J]. *EMBO J*, 2004, 23 (14): 2800-2810.
- [41] Timke C, Zieher H, Roth A, Hauser K, Lipson KE, Weber KJ, et al. Combination of vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor inhibition markedly improves radiation tumor therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (7): 2210-2219.
- [42] Lee OH, Xu J, Fueyo J, Alonso MM, Liu D, Martin V, et al. Angiopoietin-2 decreases vascular endothelial growth factor expression by modulating HIF-1 alpha levels in gliomas [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (9): 1310-1314.

[收稿日期] 2010-02-16

[修回日期] 2010-06-29

[本文编辑] 王莹