

## · 综 述 ·

HIF-1 $\alpha$  在胃癌中的临床表达关系与治疗

崔立莎 综述 宋 光 审校

**摘要** 低氧诱导因子-1(HIF-1)是近年来肿瘤治疗领域比较关注的靶点,也是重要的转录调节因子。HIF-1的表达既与肿瘤的预后,又与肿瘤是否对放化疗敏感密切相关。HIF-1在维持氧稳定、细胞能量代谢、肿瘤血管形成、细胞增殖与凋亡等很多方面都起着重要作用。本文就HIF-1 $\alpha$ 的表达与致癌机制,胃癌临床病理特征、治疗、预后的关系予以综述。

**关键词** 低氧诱导因子-1 治疗 胃癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.03.014

Relationship of HIF-1 $\alpha$  expression and treatment in gastric cancer

Lisha CUI, Guang SONG

Correspondence to: Guang SONG; E-mail: www.llx725@sohu.com

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

**Abstract** Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), an important transcription factor, has recently been recognized as a therapeutic target for tumors. HIF-1 expression is associated with poor prognosis of tumors as well as to the sensitivity of radiotherapy and chemotherapy to malignancies. HIF-1 is important to maintain the stable conditions of oxygen, cell energy metabolism, tumor vasifaction, cell proliferation, and apoptosis. In this study, we reviewed the relationship between HIF-1 $\alpha$  expression, possible carcinogenic mechanisms, pathological and clinical characteristics, and therapy as well as prognosis of gastric cancer.

**Keywords:** hypoxia-inducible factor-1, therapeutic, gastric cancer

胃癌的发生是多步骤,多因素进行性发展的过程,胃癌细胞在缺氧环境中呈多基因表达,缺氧能促进恶性肿瘤的发展,并增强其侵袭性,肿瘤细胞也存在着对缺血缺氧的自身调节机制,其机制主要是通过激活HIF-1 $\alpha$ ,特异性的结合于下游靶基因的缺氧反应元件(5'-RCGTG-3')来参与提高葡萄糖转运、糖酵解及肿瘤血管生成,为其浸润生长提供必要的条件。HIF-1 $\alpha$ 存在于动物和人类的多种肿瘤细胞中,其活性对维持肿瘤细胞能量代谢、新生血管形成、侵袭及远处转移方面起重要作用,同时也增加多种转录因子和靶基因产物的表达,使肿瘤细胞在缺氧环境下生长、增殖。因此,HIF-1 $\alpha$ 的过表达,致癌可能性及临床病理关系在肿瘤发生发展中发挥着重要作用。

### 1 HIF-1 $\alpha$ 在胃癌中的表达

HIF-1 $\alpha$ 是缺氧状态下血管生成的核心调控因子<sup>[1]</sup>,阳性着色主要位于肿瘤细胞的胞核及细胞质内,呈棕黄色颗粒;而在癌旁组织及肿瘤间质内则几乎不表达。氧调节亚单位在氧浓度低于6%时才表达,且在氧浓度梯度降至0.2%~0.1%,几近无氧的条件下其活性呈显著增长,缺氧时 $\alpha$ 亚单位的降解被阻断,

使其得以在核内蓄积。随着人们对肿瘤转移机制研究的深入,发现新生血管生成不仅是维持肿瘤生长的必要条件,而且与肿瘤侵袭转移的过程均密切相关。肿瘤新生血管生成取决于肿瘤周围微环境中促进因子和抑制因子等正负调控因子的平衡。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知重要的血管生成促进因子,是一高度特异性的血管内皮细胞有丝分裂素。HIF在多个层次调节VEGF的表达,其功能包括增强VEGF的转录活性与增加VEGF mRNA稳定性两个方面;HIF-1 $\alpha$ 可通过调节VEGF的表达、增加胃癌新生血管的生成,促进胃癌的侵袭转移。Urano等<sup>[2]</sup>研究发现,HIF-1 $\alpha$ 在胃癌中呈高表达状态,这与在缺氧环境下受HIF-1 $\alpha$ 调控的VEGF表达相关,与肿瘤分型及化疗敏感性无关<sup>[3]</sup>。HIF-1在基因水平上直接调控VEGF的表达,在缺氧时通过增加微血管新生而调节肿瘤组织适应缺氧微环境。尽管常氧浓度下HIF-1 $\alpha$ 表达,但很快被泛素蛋白酶体系所降解,因此,几乎检测不到其表达。Ma等<sup>[4]</sup>研究发现,HIF-1 $\alpha$ 在胃癌组织中阳性表达。随着肿瘤浸润深度的增加(T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>→T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>),淋巴结转移的发生,pTNM分期的越晚(I、II期→III、VI期),

HIF-1 $\alpha$ 阳性率逐渐增高,局部微环境缺氧加重,肿瘤细胞对缺氧微环境的调节和适应主要是通过提高葡萄糖转运和糖酵解能力及肿瘤新生血管生成,是肿瘤在发生、发展过程中克隆性选择的结果。并与肿瘤的侵袭和转移关系密切,而且是导致肿瘤治疗效果差、易产生化疗耐受性的重要原因。Suzuki等<sup>[5]</sup>研究表明VEGF的表达、染色强度和VEGF受体染色细胞阳性比例,与弥漫型胃癌中较高的微血管密度相关。肿瘤内微血管密度(MVD)是一个重要的反映肿瘤小血管生成的重要指标,在胃癌组织中的MVD值高于正常胃黏膜组织。研究证实各类胃黏膜病变中也存在HIF-1 $\alpha$ 的表达,肠型胃癌及伴异型增生慢性萎缩性胃炎中HIF-1 $\alpha$ 的阳性率显著高于慢性浅表性胃炎和伴肠化生慢性萎缩性胃炎<sup>[6]</sup>。

## 2 HIF-1 $\alpha$ 致癌机制的可能性

恶性肿瘤生长特点之一是增生失控。肿瘤组织增生过快必然会造成局部组织严重缺氧和代谢紊乱,而HIF-1 $\alpha$ 恰好能通过诱导VEGF和糖酵解相关酶的表达,增加供血、供氧、供能,使得肿瘤细胞能够适应缺氧的微环境,并促进肿瘤的浸润和转移。HIF-1被认为是肿瘤血管生成环节中的中心启动子,主要因为是缺氧条件下存在于人体内的一种异源二聚体核转录因子而VEGF是其重要的靶基因,其激活VEGF的转录,在低氧环境下促进肿瘤细胞生长、肿瘤血管生成、葡萄糖转运,糖酵解酶和遗传变异影响肿瘤细胞的生长。近来研究表明HIF-1 $\alpha$ 、VEGF是所有肿瘤进展的重要因素<sup>[7]</sup>。环氧化酶-2(COX-2)是炎症过程中一个重要诱导酶,在炎症和瘤变组织中发挥着将花生四烯酸转变成前列腺素的功能。前列腺炎症性细胞因子、癌基因、生长因子和缺氧都能诱导其产生,在野生型胃癌细胞系中给予外源性依前列醇刺激后,HIF-1 $\alpha$ 及VEGF均表达增加,这种效应可被依前列醇的拮抗剂所阻断,可见在胃癌血管生成中COX-2/地诺前列酮/HIF-1/VEGF可能是参与了肿瘤发生的一条重要的通路。有淋巴结转移胃癌患者肿瘤组织中COX-2 mRNA的表达明显高于无淋巴结转移者,且COX-2高表达与胃癌病灶直径大小呈正相关。氧化也参与恶性肿瘤的形成和转移活动,升高的ROS(reactive oxygenspecies)是一类细胞代谢产物,包括O<sub>2</sub>·OH·、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>等,其水平升高反映了氧化状态的存在可导致DNA的损伤<sup>[8]</sup>。在常氧条件下,胃癌细胞中HIF-1 $\alpha$ 也存在高表达,这是依赖于内源性ROS途径产生的,而不是由于pVHL基因的丧失。最近的研究发现幽门螺杆菌(HP)感染,A型萎缩性胃炎与胃癌的发展密切相关<sup>[9]</sup>。幽门螺杆菌(HP)是存在于人类的螺旋杆菌属。HP是一种能产生毒素的

无质粒革兰氏阴性杆菌,有鞭毛,呈螺旋形运动,具有基因组多样性等特点,并特异性定植于人胃黏液层及其下方胃黏膜层。HP感染后诱导产生的ROS,使HIF-1 $\alpha$ 不论任何氧条件下都能持续表达,HP感染后不仅能产生ROS,还能通过诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)催化左旋精氨酸与氧分子经多步氧化还原反应产生一氧化氮,证明一氧化氮在常氧条件下可以干扰HIF-1 $\alpha$ 的脯氨酸羟化酶,防止其降解,以致其在胞核内积聚和活化。HIF-1 $\alpha$ 表达水平增高,反之又诱导iNOS表达,依次形成正反馈环。这表明HIF-1 $\alpha$ 在肿瘤的发生、发展中具有重要作用,不仅调节血管形成,调节众多的下游基因以维持或促进肿瘤的发展,而且可反馈接受肿瘤生长过程中所产生的因子或缺氧环境上调表达,如此形成的恶性循环促进肿瘤生长,调节肿瘤的生物特性。

## 3 HIF-1 $\alpha$ 在胃腺癌组织中的临床病理关系

HIF-1 $\alpha$ 在胃癌组织中的表达存在着显著的异质性,主要表现为随着胃癌分化程度的降低,其表达强度及阳性率逐渐升高;在同一种胃癌组织内,分化较好的区域HIF-1 $\alpha$ 的表达较弱,而在分化较差的区域其表达则较强;有淋巴结转移组和无淋巴结转移组内,HIF-1 $\alpha$ 的阳性表达率也有明显的差异;HIF-1 $\alpha$ 在胃癌组织中的表达与TNM分期、浸润深度和淋巴结转移有关,而与性别、年龄、分化程度及肿瘤大小无关<sup>[10]</sup>。提示HIF-1 $\alpha$ 不但随胃癌的演进表达增强,其也可能促进胃癌的演进过程。细胞及间质细胞分泌蛋白酶不仅通过降解细胞外基质和基底膜,促进肿瘤的侵袭转移,而且也可以促进肿瘤组织中新生血管的形成,增强了肿瘤侵袭能力和转移能力。但是,随着肿瘤的迅速生长,常导致瘤体组织的血液供应不足而发生缺血性坏死,造成了局部缺氧的微环境,又诱导HIF-1蛋白的阳性表达,导致HIF-1促血管因子等相互影响,在胃黏液腺癌血管生成和侵袭转移中具有双重作用。

## 4 HIF-1 $\alpha$ 与胃癌的治疗

### 4.1 药物治疗

HIF-1 $\alpha$ 是胃癌低氧微环境中重要的转录因子,低氧能激活PI3K/AKT信号通路,这个通路的活化可通过多种途径上调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的表达,促进肿瘤生长、血管生成<sup>[11-12]</sup>,从而提供肿瘤生长所需的氧气和营养,促使肿瘤的增殖、浸润和转移。阻断HIF-1 $\alpha$ 的活性能使肿瘤细胞失去适应缺氧的能力,从而抑制进展。Garlich等<sup>[13]</sup>应用2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyr-an-4-oneLY294002、渥曼青霉素抑制PI3K-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白或丝裂原活化蛋白激酶信号



转导通路,能抑制胃癌生长、进展。胃癌中PI3K/AKT信号通路调控着HIF-1 $\alpha$ 表达,缺氧诱导因子在胃癌细胞增殖和凋亡方面的确切影响机制仍然是一个有争议的问题<sup>[14]</sup>。PI3K和HIF-1 $\alpha$ 表达与胃癌患者的年龄、性别、肿瘤直径大小、周围神经浸润无关,与胃癌肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、淋巴管浸润、血管浸润、TNM分期有关,p-AKT表达与胃癌患者的年龄、性别、肿瘤直径大小、浸润深度、周围神经浸润无关,与胃癌肿瘤分化程度、淋巴结转移、淋巴管浸润、血管浸润及TNM分期有关,应用LY294002抑制PI3K/AKT信号通路后,能使HIF-1 $\alpha$ 表达相应下调、肿瘤生长速度减慢,可显著控制肿瘤诱发的血管生成和肿瘤生长。PI3K-AKT-mTOR信号通路与人类肿瘤的发生发展密切相关,mTOR其活性异常不仅能导致细胞恶性转化,还与肿瘤细胞的迁移、黏附、肿瘤血管生成等有关。哺乳动物雷帕霉素靶因子途径的关键是调节细胞生长和增殖,进入这个领域的研究已经表明,通路失调发挥了关键作用,在各种癌症中雷帕霉素是最典型的mTOR抑制剂<sup>[15]</sup>。应用雷帕霉素不仅可显著抑制胃癌细胞HIF-1 $\alpha$ 等基因的表达及迁移活性,还可以抑制裸鼠移植瘤的血管生成及生长速率。YC-1 [3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-1-benzyl-indazole]是一种可溶性鸟苷环化酶刺激素,有抑制血小板聚集和血管收缩的功能,阻断血管生成和抑制肿瘤生长的作用,可以减少血管数量,降低HIF-1 $\alpha$ 及其调节基因的表达,用于治疗循环系统疾病<sup>[16]</sup>。YC-1可抑制多种癌细胞HIF-1 $\alpha$ 及其下游基因的表达如VEGF、磷酸葡萄糖异构酶、醛缩酶等,YC-1通过下调Survivin的表达,细胞凋亡的发生并抑制细胞增殖具有潜在的治疗价值。5-氟尿嘧啶(5-FU)是胃肠道肿瘤化疗的首选和基本用药,其抗肿瘤机制之一是诱导肿瘤细胞凋亡,而肿瘤在低氧环境下可抵抗5-FU的抗肿瘤作用<sup>[17-18]</sup>。

#### 4.2 基因治疗

HIF-1 $\alpha$ 为靶点的基因疗法如RNA干扰(RNAi)、反义技术等成为癌症辅助治疗的新策略。通过设计、构建HIF-1 $\alpha$ 编码基因的siRNA(small interfering RNA),转染肿瘤细胞系,抑制HIF-1基因mRNA转录和蛋白表达,导致肿瘤细胞凋亡。热休克蛋白(HSP)70-2是HSP 70家族成员,在缺氧环境下高表达,可加强对缺氧诱导凋亡的抵抗HIF-1 $\alpha$  siRNA转染HCC细胞,HSP70-2表达减少,癌细胞生长增殖受到抑制<sup>[19]</sup>。

#### 5 HIF-1 $\alpha$ 与肿瘤预后的关系

Isobe等<sup>[20]</sup>研究表明HIF-1 $\alpha$ 在胃癌的侵袭及血管形成中起重要作用,HIF-1 $\alpha$ 高表达肿瘤组与肿瘤的复发及淋巴结远处转移明显相关。Mizokami等<sup>[21]</sup>研究表明无HIF-1 $\alpha$ 表达的胃癌患者其5年生存率为81.5%,而HIF-1 $\alpha$ 过表达的胃癌患者其5年生存率为

58.4%,明显低于无HIF-1 $\alpha$ 表达患者。Griffiths等<sup>[22]</sup>在HP相关胃炎、肠化生、不典型增生和肠型、弥漫型胃腺癌中应用免疫组织化学检测HIF-1 $\alpha$ 的表达,并比较HIF-1 $\alpha$ 的表达与胃癌、贲门癌的预后相关性,发现在正常胃黏膜中HIF-1 $\alpha$ 不表达,而在HP相关胃炎到肠型胃癌的演进过程中,可见其染色强度和密度均增加。这表明HIF-1 $\alpha$ 可能参与了肠型胃癌的演变和进展过程,且通过多因素分析发现HIF-1 $\alpha$ 对于生存预后的影响较弱,HIF-1 $\alpha$ 的表达影响胃癌对放疗的敏感性。总之,随着胃癌的不断演进,HIF-1 $\alpha$ 的表达是不断升高的;HIF-1 $\alpha$ 在胃癌中的过表达,也会加剧胃癌的演进与异质化的进程。因此检测HIF-1 $\alpha$ 的表达有助于了解胃癌的演进与异质化的程度,并对预后的评估有一定的指导意义。

#### 6 小结

HIF-1 $\alpha$ 广泛存在于动物及人体的多种肿瘤细胞中,其活性对维持肿瘤细胞的能量代谢、肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞增殖和转移起重要作用。因此,研究HIF-1 $\alpha$ 对研究肿瘤生长、浸润和转移、治疗及胃癌患者的预后等方面都有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Yang J, Staples O, Thomas LW, et al. Human CHCHD4 mitochondrial proteins regulate cellular oxygen consumption rate and metabolism and provide a critical role in hypoxia signaling and tumor progression[J]. J Clin Invest, 2012, 122(2):600-611.
- 2 Urano N, Fujiwara Y, Doki Y, et al. Overexpression of factor-1 alpha in gastric adenocarcinoma[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(1):44-49.
- 3 Jiang J, Xia XB, Xu HZ, et al. Inhibition of retinal neovascularization by gene transfer of small interfering RNA targeting HIF-1 $\alpha$  and VEGF[J]. J Cell Physiol, 2009, 218(1):66-74.
- 4 Ma J, Zhang L, Ru GQ, et al. Up-regulation of hypoxia inducible factor 1 alpha mRNA is associated with elevated vascular endothelial growth factor expression and excessive angiogenesis and predicts a poor prognosis in gastric carcinoma[J]. World Gastroenterol, 2007, 13(11):1680-1686.
- 5 Suzuki S, Dobashi Y, Hatakeyama Y, et al. Clinicopathological significance of platelet-derived growth factor (PDGF)-B and vascular endothelial growth factor-A expression, PDGF receptor- $\beta$  phosphorylation, and microvessel density in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10:659.
- 6 刘勇,路名芝,袁晟.采用组织芯片技术检测胃黏膜病变中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 的表达[J].中国普通外科杂志,2004,13(4):272-275.
- 7 Oh SY, Kwon HC, Kim SH, et al. Hyuk-Chan Kwon Clinicopathologic significance of HIF-1 $\alpha$ , p53 and VEGF expression and preoperative serum VEGF level in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 8:123.
- 8 孟立俊,周理好,陶磊,等.HIF-1 $\alpha$ 与Cox2在胃癌中的表达及相关性[J].安徽医学,2009,30(4):394-397.
- 9 Ruggiero P. Helicobacter pylori infection: what's new Curr Opin Infect Dis[J]. 2012, 25(3):337-344.

- 10 Kim SS, Choi BY, Seo SI, et al. The Comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer Classification for Survival Prognosis of Gastric Cancer[J]. Korean J Gastroenterol, 2011, 58(5):258-263.
- 11 Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis[J]. Biophys Acta, 2009, 102:19-65.
- 12 Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1 $\alpha$  promotes metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(3): 295-305.
- 13 Garlich JR, De P, Dey N, et al. A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity[J]. Cancer Res, 2008, 68(1):206-215.
- 14 Ardyanto TD, Osaki M, Tokuyasu N, et al. CoCl<sub>2</sub>-induced HIF-1 $\alpha$  expression correlates with proliferation and apoptosis in MKN-1 cells: A possible role for the PI3K/Akt pathway[J]. Int J Oncol, 2006 29(3):549-555.
- 15 Advani SH. Targeting MTOR pathway: A new concept in cancer therapy[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2010, 31(4):132-136.
- 16 Feng Y, Zhu H, Ling T, et al. Effects of YC-1 targeting hypoxia-inducible factor 1 alpha in oesophageal squamous carcinoma cell line eca109 cells adenocarcinoma[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(1):44-49.
- 17 Yoshida S, Ito D, Nagumo T, et al. Hypoxia induces resistance to 5-fluorouracil in oral cancer cells via G(1) phase cell cycle arrest [J]. Oral Oncol, 2009, 45(2):109-115.
- 18 Ravizza R, Molteni R, Gariboldi MB, et al. Effect of HIF-1 modulation on the response of two- and three-dimensional cultures of human colon cancer cells to 5-fluorouracil[J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (5):890-898.
- 19 Huang WJ, Xia LM, Zhu F, et al. Transcriptional upregulation of HSP70-2 by HIF-1 in cancer cells in response to hypoxia[J]. Int J Cancer, 2009, 124(2):298-305.
- 20 Isobe T, Aoyagi K, Koufujii K, et al. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) expression in gastric cancer adenocarcinoma[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(1):44-49.
- 21 Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, et al. Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha over expression in gastric carcinomas[J]. J Surg Oncol, 2006, 94(2):149-154.
- 22 Griffiths EA, Pritchard SA, Valentine HR, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas[J]. Br J Cancer, 2007, 96(1):95-103.

(2012-08-07 收稿)  
(2012-11-16 修回)  
(本文编辑:杨红欣)

(上接第170页)

- 7 Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(6):823-832.
- 8 陈映霞,秦叔逵,程颖,等.盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2007,12(3): 161-165.
- 9 李志强,徐建明,刘端祺,等.盐酸帕洛诺司琼预防中重度化疗致吐药引起恶心呕吐的II期临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(6): 487-490.
- 10 Feinberg B, Gilmore J, Haislip S, et al. Impact of initiating antiemetic prophylaxis with palonosetron versus ondansetron on risk of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer receiving multi-day chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(3): 615-623.

(2012-09-22 收稿)  
(2013-01-07 修回)  
(本文编辑:张佖)