

· 综述 ·

低氧诱导因子-1 α 参与肿瘤血管形成的生物学机制研究进展

韩晓宇¹, 师永红²

(1. 内蒙古医科大学 基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属医院 病理科)

摘要: 肿瘤血管的形成对肿瘤的生长、转移起到至关重要的作用。低氧诱导因子-1 α 作为重要的转录因子,在肿瘤的发生发展中始终扮演着举足轻重的角色,其能调控肿瘤血管的形成,并与其他因子共同促进肿瘤的发生与发展。本文将对低氧诱导因子-1 α 参与肿瘤血管形成的可能生物学机制进行综述,以期为理清其发生发展过程提供理论支撑、为其预防和治疗提供参考。

关键词: 低氧诱导因子-1 α ; 肿瘤血管; 血管内皮生长因子; 血管生成素; 表皮生长因子

中图分类号: R73-36

文献标识码: A

文章编号: 1673-9388(2021)01-077-04

DOI: 10.19891/j.issn1673-9388.(2021)01-077-04

RESEARCH PROGRESS ON THE BIOLOGICAL MECHANISM OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 α INVOLVED IN TUMOR ANGIOGENESIS

HAN Xiao-yu, SHI Yong-hong

(School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University Hohhot 010059 China)

Abstract: The formation of tumor blood vessels plays a vital role in tumor growth and metastasis. As an important transcription factor, hypoxia-inducible factor-1 α has always played a pivotal role in the occurrence and development of tumors. It can regulate the formation of tumor blood vessels and promote the occurrence and development of tumors together with other factors. This article will review the possible biological mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 α involved in tumor angiogenesis, in order to provide theoretical support for clarifying its occurrence and development, and provide references for its prevention and treatment.

Key words: hypoxia-inducible factor-1 α ; tumor blood vessels; vascular endothelial growth factor; angiogenin; epidermal growth factor

肿瘤作为人类疾病中的一大难题,一直以来备受瞩目,其形成机制复杂多样。早在1971年就有学

者提出肿瘤的生长依赖于新生血管的形成,随着肿瘤不断地生长,营养需求不断增加,邻近血供系统

收稿日期: 2020-10-03; 修回日期: 2020-12-30

作者简介: 韩晓宇(1989-),男,内蒙古医科大学2015级在读硕士研究生。

通讯作者: 师永红,教授,硕士研究生导师, E-mail: 13514815271@163.com 内蒙古医科大学附属医院病理科, 010050

无法供应肿瘤生长所需,肿瘤逐渐通过新生血管来满足自身营养需求,肿瘤血管对肿瘤的生长和转移起到了至关重要的作用。Maniotis等^[1]发现肿瘤血管在肿瘤中是一种新的独立的微循环模式,即血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)。VM是一种相互关联的网状结构,与内皮细胞覆盖的血管相同,构成稳定的供血网络整体^[2]。

缺氧是诱导血管生成的主要生理性刺激,几乎所有血管生成因子的表达都是通过低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)的转录活性诱导的。缺氧普遍存在于肿瘤微环境中,大量研究证实当肿瘤组织生长超过氧扩散极限时,会引起部分区域缺氧,导致HIF-1 α 转录活性增强^[3],肿瘤细胞内HIF-1 α 蛋白水平急剧增加,进而HIF-1 α 对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素(angiopoietin, Ang)及二者受体、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等均有调节诱导作用,VEGF、Ang、EGF又能促进肿瘤血管的生成。可见,HIF-1 α 在肿瘤生长调节中起到至关重要的作用,尤其是调控肿瘤血管的形成。此外,在非缺氧状态下,肿瘤生长过程中产生的多种生长因子、癌基因的激活、抑癌基因的缺失均能诱导HIF-1 α 的表达,最终形成恶性循环促进了肿瘤的生长、浸润和转移^[4]。

1 HIF-1 α 的基本结构特征

低氧诱导因子(HIF)是由120kD的氧调节亚单位 α (HIF- α)和91~94kD的结构亚单位 β (HIF- β)组成的异源二聚体,于1992年被Semenza等^[5]发现,属于DNA结合蛋白。HIF- α 具有三种同工型:HIF-1 α , HIF-2 α 和HIF-3 α 。HIF- β 的两种同工型也被称为芳基羟受体核转,即HIF-1 β 和HIF-2 β 。在这些低氧诱导因子的亚单位中,以HIF-1 α 最为重要,它应急缺氧状况从而发挥激活转录的作用^[6]。 α 亚基因位于人体第14号染色体q21-24,其cDNA长3720bp,有826个氨基酸由其编码。HIF-1 α 亚基所含有的氧依赖降解域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD)非常重要,其能抑制该分子在正常氧水平下的反式激活作用,调节 α 蛋白的稳定性^[7]。在常规有氧条件下,泛素-蛋白酶体系统作用使HIF-1 α 迅速降解,HIF-1 α 在细胞内表达较低;而在缺氧条件下,HIF-1 α 降解受阻并积累,进入细胞核与HIF-1 β 特异性结合形成稳定的活化的HIF-

1,促进靶基因的转录,进而调控下游相关因子,引起细胞对缺氧的一系列适应性反应。HIF-1 α 广泛存在于人体细胞内与哺乳动物体中,在激活后能调节下游多种基因,涉及到新血管形成和血管扩张。

2 HIF-1 α 参与肿瘤血管生成的机制

2.1 HIF-1 α 与VEGF

VEGF家族有6个成员,分别为VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)^[8-10],为分泌型二聚体糖蛋白,具有相似的氨基酸序列。人体的VEGF基因位于6号染色体短臂2区,包括8个外显子和7个内含子。多种机制调节VEGF的表达,其中组织氧浓度是最为重要的。在缺氧环境中,HIF-1 α 激活VEGF-A基因的转录,使其表达水平上调。血糖浓度是调节VEGF表达的另一主要因素,高血糖和高级糖基化终末产物均会刺激VEGF mRNA的表达。此外,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)等部分生长因子及RAS、SRC等原癌基因也可上调VEGF mRNA的表达。

VEGF在正常或者病理状态下均能促进血管的形成,通过与相应受体结合,激活酪氨酸蛋白激酶,发生生物效应。此外,VEGF能增加血管的通透性,使纤维蛋白原等蛋白大分子渗出,沉着于细胞外的基质中,形成纤维凝胶,促进毛细血管网的生成^[11]。VEGF在许多肿瘤中均有表达^[12],是目前研究发现的肿瘤血管生成最强的驱动因子。肿瘤早期生长缓慢,新血管形成发生较少,此种情况下,其生长不会超过3mm³^[13]。但随着肿瘤不断生长,体积不断增大,其内部出现缺乏氧气及营养供应,此种低氧情况下,刺激肿瘤细胞生成多种新血管生成相关因子,诱导新血管的形成,为肿瘤的快速成长提供保障。VEGF家族中的受体,也在血管的生成中起着非常重要的作用,其中NRP-1可作为VEGFR1和VEGFR2的共同受体;NRP-2作为VEGFR3的共同受体,与相应配体结合后,促进肿瘤血管的生成^[14]。

研究表明HIF-1 α 参与血管构成的每一步,HIF-1 α 能激活、增强VEGF的转录活性和增加VEGF mRNA稳定性。值得注意的是VEGF的亚型(VEGFA、VEGFB、VEGFC和VEGF)是参与血管生成的主要因素^[15],HIF-1 α 引发的血管生成依赖于VEGF,主要是因为HIF-1 α 是VEGF的主要刺激因

子。HIF-1 α 可通过促进VEGF及其受体VEGFR1,增加血管的通透性,在HIF-1 α 促进下,基质金属蛋白酶表达,表达的蛋白酶降解细胞外基质以及上调VEGF,诱导其增殖和迁移,促进血管内皮细胞生成结节状血管芽,为肿瘤的血管形成起到至关重要的作用。

2.2 HIF-1 α 与Ang

Ang是一组分泌型的细胞因子,家族共有4位成员:Ang-1、Ang-2、Ang-3和Ang-4,它们所起的作用各不相同。其中最为重要的为Ang-1和Ang-2,它们是血管发育生长所必不可少的,Ang-1在血管重塑过程、维持生命周期血管系统中发挥着非常重要的作用,在胚胎发育中期血管稳定成熟中发挥调控作用,是一种由周细胞分泌的寡聚型糖蛋白。Ang-2是新生血管生长以及重塑过程中的必须调控因子^[16,17]。Ang-1与Ang-2是酪氨酸激酶受体2(Tie-2)的配体,Ang-1通过Tie-2活化支持细胞维持血管稳定,Ang-2为依赖性Tie-2的激动剂或者拮抗剂,在内皮细胞血管重塑中表达上升,在病理性血管生成中起到促进作用^[18],有利于肿瘤的生长。在机体处于稳态期间,Ang-2表达受限,而Ang-1表达稳定。但在肿瘤组织中,Ang-2与Ang-1竞争性结合Tie-2受体,肿瘤组织中Ang-1和Ang-2共同参与肿瘤血管生成,Ang-1表达下调、Ang-2表达上调影响了血管生成调节因子的平衡。有研究发现,在缺氧条件下,尤其出现血管功能异常时,Ang-2与VEGF水平显著增加,且相互依赖,促进病理状态下的血管生成^[19]。

在缺氧环境中,Ang的表达可受缺氧控制。在病理环境尤其恶性肿瘤生长过程中,血管加速生长、HIF-1 α 水平升高,同时Ang-2也相应提高,两者相互协同,共同促进血管的生成,并抑制Ang-1,保证肿瘤血管快速成长。在HIF-1 α 促进下,肿瘤中Ang相应增高,进一步促进其它生长因子,加快了肿瘤的形成发展。

2.3 HIF-1 α 与EGF

EGF是由53个氨基酸残基所组成的单链低分子多肽,与靶细胞EGF受体进行特异性识别,促进靶细胞DNA合成及有丝分裂^[20,21],参与细胞的生长。表皮生长因子受体(EGFR)是一种受体型蛋白酪氨酸激酶,在心脏和血管正常组织中广泛表达,作为生物过程中重要的调控因子,调控着如分化、迁移、增殖等过程。EGFR在过度刺激或者过度表达后,可以导致细胞生长出现紊乱,导致组织重

建。研究发现,Ang-2促进诱导有丝分裂,使细胞生长,是由EGFR活化所介导的。对于生长因子来说,在有丝分裂信号转导通路中,酪氨酸激酶激活是基本的步骤,在EGFR下游信号通路中,MAPKs/ERK是介导细胞增殖、分化最重要的通路^[22],通过此信号通路,EGFR参与构建了血管的生成,影响着肿瘤的进程和发展。

经相关证实,HIF-1 α 与EGFR存在着相互作用,一方面来讲,HIF-1 α 可以诱导EGFR受体及配体表达,增强EGFR的反应活性;另一方面,EGFR又可以促进HIF-1 α 水平表达并且增强活性,增加了细胞在缺氧状态下的耐氧性,从而促进了肿瘤的形成及恶化,也进一步加剧了肿瘤血管的形成,所以两种因子之间可能存在着某种协同关系,影响着肿瘤的发展。

2.4 VEGF、Ang与EGF

VEGF、Ang和EGF三者作为肿瘤血管生长不可缺少的因素,彼此之间也存在着相互关联,研究显示,在原发性肺癌当中,VEGF与EGF-R表达水平显著提高,作为影响它们的HIF-1 α ,水平也显著提高。在肺癌、胃癌晚期患者癌症转移中,VEGF与Ang-2的表达水平均显著升高,升高的幅度与肿瘤分期呈正相关,原因很有可能是VEGF与Ang-2相互协同,相互促进分泌,两者之间不断地联合作用,刺激新生血管增生长度及范围有关^[23]。在一些癌症中,Ang与EGF-R也存在相互协同,促进肿瘤血管生成。通过以上研究,VEGF、Ang、EGF-R三者之间存在相互关联,在HIF-1 α 的调控影响下,综合作用促进肿瘤血管的生长与发展,进一步促进肿瘤的生长。

3 小结与展望

近年来,随着对肿瘤血管形成相关机制的不断探索,通过抑制肿瘤血管的生成、破坏肿瘤血管,进而抑制肿瘤的生长及转移已成为探索肿瘤治疗的又一热点。随着研究的深入,HIF-1 α 与肿瘤的关系越来越受到广泛关注,HIF-1 α 在肿瘤病理环境中,通过信号通路或者其他因素,对血管内皮生长因子、血管生成素以及表皮生长因子均有促进和协同作用,共同促进肿瘤血管的形成,诱导促进肿瘤的生长与发展。但目前仍有一些问题需进一步研究:(1)HIF-1 α 与肿瘤每个因子及其受体之间是如何相互联系、协同的;(2)HIF-1 α 所影响的信号通

路及其作用机制尚不明确;(3)各个肿瘤血管生长因子之间的协同,及其与 HIF-1 α 的联系机制有待进一步阐明。因此进一步明确 HIF-1 α 与肿瘤相关因子之间的具体联系和机制,将有助于为肿瘤血管生成的预防、临床抗肿瘤血管生成的治疗和干预提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry[J]. *Am J Pathol*, 1999; **155**(3):739-752
- [2] Racordon D, Valdivia A, Mingo G, et al. Structural and functional identification of vasculogenic mimicry in vitro[J]. *Sci Rep*, 2017; **7**(1):6985
- [3] Ludwig N, Whiteside TL. Potential roles of tumor-derived exosomes in angiogenesis[J]. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; **22**(5):409-417
- [4] 朱雯霏, 洪兰. 缺氧诱导因子-1 α 在肿瘤中的表达研究进展[J]. *延边大学医学学报*, 2019; **42**(02):152-154
- [5] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992; **12**(12):5447-5454
- [6] Lv X, Li J, Zhang C, et al. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism[J]. *Genes Dis*. 2016; **4**(1):19-24
- [7] 吴哲明. HIF-1 α 对恶性肿瘤发展及多药耐药调控机制的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2012; **26**(5):469-473
- [8] Goel S, Duda DG, Xu L, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other disease[J]. *Physiol Rev*, 2011; **91**(3):1071-1121
- [9] Bender RJ, Mac Gabhann F. Dysregulation of the vascular endothelial growth factor and semaphorin ligand-receptor families in prostate cancer metastasis[J]. *BMC Syst Biol*, 2015; **9**:55
- [10] Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition[J]. *MAbs*, 2010; **2**(2):165-175
- [11] 丁健, 镇学初. 高等药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 315
- [12] 姜亚磊, 闫晓英, 狄焯. 血管内皮生长因子与几种肿瘤发生发展的关系[J]. *吉林医药学院学报*, 2013; **4**:2-5
- [13] Cal Y. Tumor angiogenesis and molecular targets for therapy[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009; **14**:3962-3973
- [14] McFee RM, Rozell TG, Cupp AS. The balance of proangiogenic and antiangiogenic VEGFA isoforms regulate follicle development[J]. *Cell Tissue Res*, 2012; **349**(3):637-647
- [15] Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell*. 1993; **4**(12):1317-1326
- [16] Brudno Y, Ennett-Shepard AB, Chen RR, et al. Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple proangiogenic and promaturation factors. *Biomaterials*, 2013; **34**:9201-9209
- [17] Nowicki M, Wierzbowska A, Mallachowski R, et al. VEGF, ANGPT1, ANGPT2. And MMP-9 expression in the autologous hematopoietic stem cell transplantation and its impact on the time to engraftment. *Ann Hematol*, 2017; **96**:2103-2112
- [18] Isidori AM, Venneri MA, Fiore D. Angiotensin-1 and Angiotensin-2 in metabolic disorders: Therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2016; **39**:1235-1246
- [19] Zhao R, Qian L, Jiang L. miRNA dependent cross talk between VEGF and Ang-2 in hypoxia induced microvascular dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014; **452**:428-435
- [20] CHEN M, SHARMA A, LIN Y, et al. Insulin and epithelial growth factor (EGF) promote programmed death ligand-1 (PD-L1) production and transport in colon cancer stem cells[J]. *BMC Cancer*, 2019; **19**(1):153
- [21] MULLER K, KLEIN P M, HEISSIG P, et al. EGF receptor targeted lipo-oligocation polyplexes for antitumoral siRNA and miRNA delivery[J]. *Nanotechnology*, 2016; **27**(46):464001
- [22] 冯梅, 滕文浩, 姜雯雯, 等. 表皮生长因子受体在肾血管性高血压大鼠心血管重构中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2016; **32**(05):625-631
- [23] KIENAST Y, KLEIN C, SCHEUER W, et al. Ang-2-VEGF-Across-Mab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy[J]. *Clin Cancer Res*, 2013; **19**(17):6730-6740