

综述

缺氧诱导因子 1 α 在肝细胞癌靶点治疗中的研究进展黄丽恒^{1,2}, 林洪升³, 邓增富³, 杨利³, 李明芬^{2,3}

(广西中医药大学第一附属医院, 1. 输血科, 3. 检验科, 广西南宁, 530023;

2. 广西中医药大学, 广西南宁, 530200)

摘要: 肝细胞癌(HCC)关键基因和调控分子为靶点的新型治疗方案逐步在临床中开展。缺氧诱导因子(HIF)作为肝细胞适应缺氧微环境的关键因子,其介导改变了许多基因的转录。HIF拥有广泛的靶基因,可通过调控各种信号通路促使癌细胞发生代谢重编程、血管生成、侵袭转移、免疫逃逸等。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)作为 HIF 家族的主要成员,可为 HCC 的治疗挖掘潜在靶点提供新思路和新见解。

关键词: 缺氧诱导因子; 肝细胞癌; 缺氧诱导因子 1 α

中图分类号: R735.7; R 456; R 34 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)17-127-04 DOI: 10.7619/jcmp.20241523

Research progress on hypoxia-inducible factor 1 α in targeted therapy for hepatocellular carcinomaHUANG Liheng^{1,2}, LIN Hongsheng³, DENG Zengfu³, YANG Li³, LI Mingfen^{2,3}

(1. Department of Blood Transfusion, 3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530023;

2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530200)

Abstract: Novel therapeutic approaches targeting key genes and regulatory molecules of hepatocellular carcinoma (HCC) have gradually been carried out in clinical practice. Hypoxia-inducible factor (HIF), as a critical factor for hepatocellular carcinoma cells to adapt to the hypoxic microenvironment, mediates changes in the transcription of many genes. HIF has a wide range of target genes and can promote metabolic reprogramming, angiogenesis, invasion and metastasis, and immune escape of cancer cells by regulating various signaling pathways. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), as the main member of the HIF family, can provide new ideas and insights for exploring potential targets for HCC treatment.

Key words: hypoxia-inducible factor; hepatocellular carcinoma; hypoxia-inducible factor 1 α

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌,早期症状不显著,绝大多数患者初诊时已进展至中晚期^[1]。中晚期 HCC 患者不再适合施行肝癌切除术,只能接受系统性治疗,而靶向治疗是其中疗效较好的一种选择^[2]。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)是癌细胞适应缺氧环境的重要转录因子和调控蛋白,通过调控下游靶基因如己糖激酶(HK)、血管内皮生长因子(VEGF)、Snail 等的表达,影响肿瘤进程。近年来,越来越多的研究发现 HIF-1 α 在药物干预 HCC 中扮演着重要角色,以 HIF-1 α 为靶点的药物干预是 HCC 治疗的一种有效策略。

1 HIF-1 α 概述

HIF-1 由 SEMENZA G L 等^[3]在缺氧的肝癌细胞株 Hep3B 细胞核抽提物中发现的。HIF-1 是哺乳动物体内介导缺氧反应的关键调控因子,可通过调控多种靶基因的转录发挥多种生物学效应,在许多缺氧性疾病的病理过程中都具有重要作用。目前,已发现的缺氧诱导因子(HIF)家族有 3 个亚型,分别是 HIF-1、HIF-2、HIF-3。HIF-1 是由位于第 14 号染色体 q21-24 区的氧调节型 α 亚基以及位于第 1 号染色体 q21 区的组成型 β 亚

基构成的异源二聚体。HIF-1 α 是 HIF-1 特异性的活性亚基,决定了 HIF-1 的活性,其蛋白稳定性和转录活性均受细胞内氧浓度的调节^[4]。在常氧情况下, HIF-1 α 的氧依赖降解结构域脯氨酸残基发生羟基化,羟化后的脯氨酸残基能够被 pVHL 识别捕获,而 pVHL 又能够被 E3 泛素连接酶配体所识别,组成泛素连接酶复合物,从而介导 HIF-1 α 进入泛素蛋白酶体途径降解。在低氧情况下, HIF-1 α 与核孔蛋白结合并入核,与位于细胞核内的 β 亚基形成稳定的异源二聚体,继而与基因启动子区域的缺氧反应元件结合并启动和诱导相关基因的表达^[5]。

2 靶向 HIF-1 α 对 HCC 进行干预

2.1 靶向 HIF-1 α 干预 HCC 的能量代谢

肿瘤细胞对葡萄糖的消耗高于一般的正常细胞,这种高代谢特征通过糖酵解的方式来维持。即使在富氧条件下,肿瘤细胞也能通过有氧糖酵解更加快速地获取更多的三磷酸腺苷(ATP),即肿瘤细胞的 Warburg 效应^[6]。从氧化磷酸化向糖酵解的转变是肿瘤细胞能够在缺氧微环境中存活的一个重要前提。研究^[7]发现 HIF-1 α 可介导上调一系列与糖酵解能量代谢相关的靶基因、蛋白、酶,促进肿瘤细胞 Warburg 效应的发生。哺乳动物细胞的糖酵解被氧抑制,形成“巴斯德效应”,而 HIF-1 α 是抑制巴斯德效应并诱导 Warburg 效应的关键因子^[8]。此外, HIF-1 α 通过多种途径调控糖酵解的 3 个关键限速酶,包括 HK、磷酸果糖激酶(PFK)和丙酮酸激酶(PK),促进 HCC 糖酵解^[9]。肝癌细胞作为一种高代谢的肿瘤细胞,糖酵解是其最重要的能量代谢途径,而 HIF-1 α 是 HCC 糖酵解的关键影响因素。HIF-1 α 通过不同机制促进 HCC 糖酵解,使 HCC 细胞在缺氧环境中也能维持足够的能量供给,而多种靶向药物可通过抑制 HIF-1 α 介导的糖酵解途径阻止 HCC 的进展,发挥治疗作用。鲁琴等^[10]发现解毒消癥饮可靶向 HIF-1 α 相关信号通路,下调肝癌细胞葡萄糖代谢关键酶,抑制细胞的糖酵解能力,从而抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和转移。研究^[11]发现卡格列净通过 AKT/mTOR 通路抑制 HIF-1 α 蛋白的合成,并降低受 HIF-1 α 调控的 HK2、PFKFB3、LDHA 和 GLUT1 等糖酵解相关蛋白的表达,从而干预 HCC 糖酵解。有学者^[12]发现缺氧条件下,西罗莫司增加槐耳的抗癌作用,其机制是通过抑制 HCC

中的 HIF-1 α 相关信号通路,降低缺氧诱导的 HIF-1 α 对 Warburg 效应的促进作用。ZHANG S L 等^[13]研究证明,人参皂苷化合物 K 可调节 HIF-1 α 及相关泛素化蛋白的表达,促进肝癌细胞 HIF-1 α 泛素化降解,并降低参与糖酵解的关键酶活性,下调 GLUT1、HK2、LDHA 和 PDK1 蛋白的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖。敷和备化方联合 TACE 是另一种针对 HCC 的临床靶向治疗方案,研究^[14]发现其能够调控 HIF-1 α 相关的 HCC 能量代谢,降低肝癌患者外周血清中 GLUT1、HK2 及 PMK2 的表达水平,提高患者术后的生存质量,使患者显著获益。HIF-1 α 在靶向药物干预 HCC 能量代谢的过程中发挥重要作用,现有研究证明以 HIF-1 α 为潜在治疗靶点,通过影响 HCC 糖酵解可达到抑制 HCC 进展的目的。

2.2 靶向 HIF-1 α 干预 HCC 的血管生成

实体恶性肿瘤在短期内会迅速增大,而血管生长相对滞后,导致瘤体组织和细胞的局部缺血、缺氧,缺氧会刺激 VEGF 等血管生成因子,启动异常的血管新生程序。结构和功能异常的新生血管加剧以缺氧为特征的异常肿瘤微环境,形成恶性循环,促进肿瘤的发展与转移^[15]。缺氧所诱导的 HIF-1 α 通过特异性调控 VEGF,促进肿瘤血管生成^[16]。除 VEGF 外,许多其他信号分子在缺氧条件下也通过 HIF 依赖性机制高表达,包括胎盘生长因子、血小板衍生生长因子 β 和基质衍生因子 1,均可促进肿瘤中的血管生成^[17-19]。研究^[15]证明,新生血管是 HCC 对抗缺氧的一种反应, HIF-1 α 是调控 HCC 血管生成的主要调节因子,通过靶向干预 HIF-1 α 可有效抑制 HCC 血管生成。WEN Y 等^[20]研究发现 HIF-1 α 可上调 VEGF-A、TGF- β 、EPO、FGF-2 等下游血管生成相关基因的表达,并在体外人脐静脉内皮细胞模拟血管形成实验中促进 HCC 细胞新生毛细血管的形成^[21]。而 HIF-1 α RNA 干扰联合芦笋多糖可显著抑制 HCC 的血管生成^[22]。另有研究^[23]发现, α -mangostin 可靶向调控 HIF-1 α 及其下游靶基因 VEGF,抑制 HCC 的肿瘤血管生成。ZHANG C 等^[24]研究表明栀子苷可作为 HCC 血管生成的抑制剂,靶向 HIF-1 α 抑制肝癌细胞 VEGF 的转录。ABD EL-FATTAH E E 等^[25]发现西他列汀可通过抑制 HIF-1 α 所调控的血管生成和组织侵袭来干预 HCC 的进展。目前靶向 HCC 血管生成的其他常见药物,如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼等,主要作用机制都是通

过抑制 HIF-1 α 下游促血管生成因子的表达,调控血管生成,阻断 HCC 进展,在延长晚期 HCC 患者生存期方面都取得不错的效果^[26]。如今靶向血管生成已成为 HCC 靶向治疗的研究热点,而 HIF-1 α 作为 HCC 血管生成的关键调控因子,必将成为 HCC 靶向治疗的重要靶点。

2.3 靶向 HIF-1 α 干预 HCC 的上皮细胞-间充质转化(EMT)

EMT 是上皮细胞向具有间充质表型的细长细胞转化的过程,被认为是癌症转移起始的关键机制,在癌变和转移中发挥着重要作用^[27]。HIF-1 α 作为缺氧导致的 EMT 中最关键的调控因子,可以通过调节 Snail、Slug、Twist 和 ZEB1 等相关转录因子,经 TGF- β 、Notch、Wnt/ β -catenin 等多条信号通路促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[28]。靶向 HIF-1 α 调控 EMT 已成为近年研究的热点。FENG B 等^[29]研究发现,缺氧状态下罗勒多糖通过靶向 HIF-1 α 下调间充质标志物(β -catenin、N-cadherin 和 vimentin)的表达,同时上调上皮标志物(E-cadherin、VMP1 和 ZO-1)的表达,即罗勒多糖可通过抑制 HIF-1 α 介导的 EMT 来干预肝癌转移和进展。CHEN Q W 等^[30]发现蜂毒肽能在降低 HIF-1 α 水平的同时逆转缺氧诱导的 EMT 变化,并通过动物实验证明蜂毒肽可通过靶向 HIF-1 α 干预肝癌中缺氧诱导的血管拟态形成和 EMT,显著抑制肿瘤生长。另有临床靶向治疗研究^[31]显示,松友饮联合 TACE 在延长 HCC 患者生存方面具有不错的效果,其机制是通过抑制 HIF-1 α 相关 EMT,进而干预 HCC 的侵袭转移。目前,HIF-1 α 调控 EMT 抑制 HCC 转移和进展的相关报道越来越多,显示出以 HIF-1 α 为靶点调控 EMT 从而治疗 HCC 的优势,为 HCC 靶向治疗提供了更多思路 and 见解。

2.4 靶向 HIF-1 α 干预 HCC 的免疫微环境

肿瘤微环境(TME)由肿瘤细胞、成纤维细胞、免疫细胞、血管、信号分子和细胞外基质组成。以缺氧为特征的 TME 广泛存在于各种实体瘤中,肿瘤细胞的多种生物学行为都受到 TME 中与缺氧密切相关的多种因素的影响^[32]。缺氧条件下,HIF-1 α 介导的糖酵解使肿瘤细胞乳酸堆积,形成酸性 TME,有利于 HIF-1 α 下调具有抗肿瘤作用的免疫细胞,同时上调免疫抑制细胞,形成有利于肿瘤细胞免疫逃逸的抑制性免疫 TME^[33-35]。靶向 HIF-1 α 的治疗可有效干预 HCC 抑制性免疫 TME 的形成,抑制免疫逃逸的发生^[36-37]。研

究^[38]发现,HIF 抑制剂 32-134D 通过诱导 HIF-1 α 的降解,靶向调控 HCC 的 TME,促使介导 HCC 免疫逃避的肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞减少,而发挥抗 HCC 作用的 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞增多,从而达到治疗 HCC 的效果。另有研究^[39]证明,薯蓣丸可通过 HIF-1 α 信号通路抑制负性免疫调控因子 PD-1 与 PD-L1 的表达,促进肿瘤淋巴细胞 CD4 与 CD8 的表达,促使其发挥杀伤肿瘤的作用,从而抑制 HCC 的免疫逃逸。其他靶向 HCC 免疫 TME 的治疗药物,如作为晚期 HCC 二线治疗于 2020 年首次被写入中国 CSCO 肝癌指南的纳武利尤单抗联合伊匹木单抗“双免疫”联合治疗方案,其作用机制也是通过调控 HIF-1 α 相关免疫 TME 而达到治疗 HCC 的效果^[26]。近年来靶向 HIF-1 α 调控 HCC 免疫 TME 的相关研究成果显示,靶向 HIF-1 α 的 HCC 治疗方案极具可行性。

3 展望

近年来,多种 HCC 靶向治疗药物已逐渐被研发并应用于临床。HCC 的信号传导是一个复杂、多因素、多途径和交叉对话的蛋白网络系统,因此针对单一的靶点进行治疗并不足以抑制病情的进展,挖掘新的 HCC 治疗靶点,多靶点联合治疗 HCC 将是今后一个重要的研究方向。靶向 HIF-1 α 可实现多途径调控 HCC 的进展,各项研究数据表明,以 HIF-1 α 为潜在治疗靶点进行深入研究已成为完善 HCC 多靶点治疗体系的重要推动力。

参考文献

- [1] 李宏一,罗业浩,罗筱凡,等. 缺氧诱导因子对肝细胞癌的作用机制及临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 688-692.
- [2] LLOVET J M, MONTAL R, SIA D, *et al.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10): 599-616.
- [3] SEMENZA G L, WANG G L. 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[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 5447-5454.
- [4] 张璐,方岳,牛继国,等. 缺氧诱导因子-1 与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(5): 924-930.
- [5] GUO Y, XIAO Z Q, YANG L, *et al.* Hypoxia-inducible factors in hepatocellular carcinoma (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(1): 3-15.
- [6] LIU J, YANG C, HUANG X M, *et al.* Knockdown of FBI-1 inhibits the Warburg effect and enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeted agents via miR-3692/HIF-1 α [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 796839.

- [7] SHARMA A, SINHA S, SHRIVASTAVA N. Therapeutic targeting hypoxia-inducible factor (HIF-1) in cancer: cutting gordian knot of cancer cell metabolism[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 849040.
- [8] ALFAROUC K O, VERDUZCO D, RAUCH C, *et al*. Erratum: Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question[J]. *Oncoscience*, 2014, 2(4): 317.
- [9] 梁婷, 斯韬, 刘湘慧, 等. 糖酵解及其关键限速酶在肝细胞癌中的作用研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(9): 1171-1173.
- [10] 鲁琴, 关建华, 曾建伟, 等. 解毒消癥饮通过 HIF-1/miR-210 调节葡萄糖能量代谢抑制肝癌细胞增殖的生物学机制研究[J]. *福建中医药*, 2022, 53(11): 34-41.
- [11] LUO J Y, SUN P B, ZHANG X, *et al*. Canagliflozin modulates hypoxia-induced metastasis, angiogenesis and glycolysis by decreasing HIF-1 α protein synthesis via AKT/mTOR pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13336.
- [12] ZHOU L, ZHAO Y, PAN L C, *et al*. Sirolimus increases the anti-cancer effect of Huai Er by regulating hypoxia inducible factor-1 α -mediated glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(32): 4600-4619.
- [13] ZHANG S L, ZHANG M L, CHEN J X, *et al*. Ginsenoside compound K regulates HIF-1 α -mediated glycolysis through Belaf1 to inhibit the proliferation of human liver cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 583334.
- [14] 满婷婷. 敷和备化方联合 TACE 术治疗原发性肝癌的临床研究及相关机制探究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [15] 朱婷婷, 程紫薇, 邢东炜, 等. 缺氧微环境调控肝细胞癌血管新生的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(9): 19-22.
- [16] HAHNE M, SCHUMANN P, MURSELL M, *et al*. Unraveling the role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α in the adaption process of human microvascular endothelial cells (HMEC-1) to hypoxia: Redundant HIF-dependent regulation of macrophage migration inhibitory factor[J]. *Microvasc Res*, 2018, 116: 34-44.
- [17] MARIOTTI V, FIOROTTO R, CADAMURO M, *et al*. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(3): 100251.
- [18] WEI X, ZHAO L, REN R, *et al*. MiR-125b loss activated HIF1 α /pAKT loop, leading to transarterial chemoembolization resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021, 73(4): 1381-1398.
- [19] YANG B, PAN C S, LI Q, *et al*. Inhibitory effects of Channing Gao on the proliferation and liver metastasis of transplanted colorectal cancer in nude mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0201504.
- [20] WEN Y, ZHOU X Q, LU M T, *et al*. Belaf1 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 α transcription in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(11): 1845-1859.
- [21] HE Y, YANG W H, GAN L L, *et al*. Silencing HIF-1 α aggravates non-alcoholic fatty liver disease in vitro through inhibiting PPAR- α /ANGPTL4 signaling pathway[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2021, 44(5): 355-365.
- [22] ZHU T T, CHENG Z W, PENG X L, *et al*. HIF-1 α RNAi combined with Asparagus polysaccharide exerts an antiangiogenesis effect on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9987383.
- [23] KIM S M, HAN J M, LE T T, *et al*. Anticancer and antiangiogenic activities of novel α -mangostin glycosides in human hepatocellular carcinoma cells via downregulation of c-met and HIF-1 α [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4043.
- [24] ZHANG C, WANG N, TAN H Y, *et al*. Direct inhibition of the TLR4/MyD88 pathway by geniposide suppresses HIF-1 α -independent VEGF expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(14): 3240-3257.
- [25] ABD EL-FATTAH E E, SABER S, YOUSSEF M E, *et al*. AKT-AMPK α -mTOR-dependent HIF-1 α activation is a new therapeutic target for cancer treatment: a novel approach to repositioning the antidiabetic drug sitagliptin for the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 720173.
- [26] 张宇宁, 陆伟. 肝细胞癌的靶向治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8): 1753-1757.
- [27] GURZU S, SILVEANU C, FETYKO A, *et al*. Systematic review of the old and new concepts in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6764-6775.
- [28] 杨柳, 赵英琦, 黄晓妍, 等. HIF-1 α 经 TRAP1 调节肝癌细胞 HepG2 的 EMT 作用研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(5): 721-725.
- [29] FENG B, ZHU Y, SUN C Y, *et al*. Basil polysaccharide inhibits hypoxia-induced hepatocellular carcinoma metastasis and progression through suppression of HIF-1 α -mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137: 32-44.
- [30] CHEN Q W, LIN W F, YIN Z F, *et al*. Melittin inhibits hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation and epithelial-mesenchymal transition through suppression of HIF-1 α /Akt pathway in liver cancer[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 9602935.
- [31] 郑苏苏. 松友饮联合 TACE 治疗不能手术切除肝癌患者的临床研究及分子机制探索[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [32] CHEN G Q, WU K W, LI H, *et al*. Role of hypoxia in the tumor microenvironment and targeted therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 961637.
- [33] DOMBLIDES C, LARTIGUE L, FAUSTIN B. Control of the antitumor immune response by cancer metabolism[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 104.
- [34] WAN M, DING Y, LI Z, *et al*. Metabolic manipulation of the tumour immune microenvironment[J]. *Immunology*, 2022, 165(3): 290-300.
- [35] SMITH V, LEE D, REARDON M, *et al*. Hypoxia is associated with increased immune infiltrates and both anti-tumour and immune suppressive signalling in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8956.
- [36] 李伟, 刘娜, 孙巨勇, 等. 沉默 HIF-1 α 表达逆转缺氧诱导肝癌免疫抑制的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(10): 1478-1482, 1486.
- [37] CHEN Z Q, ZUO X L, CAI J, *et al*. Hypoxia-associated circPRDM4 promotes immune escape via HIF-1 α regulation of PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 17.
- [38] SALMAN S, MEYERS D J, WICKS E E, *et al*. HIF inhibitor 32-134D eradicates murine hepatocellular carcinoma in combination with anti-PD1 therapy[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(9): e156774.
- [39] 邓哲. 薯蓣丸抑制 HIF-1 α 改善肝癌微环境缺氧与免疫逃逸的机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- (本文编辑: 吕振宇 钱锋; 校对: 陆文娟)