



## HIF-1 $\alpha$ 及其相关通路在缺氧缺血性脑病中的研究进展

李健维, 谢宗玉

引用本文:

李健维, 谢宗玉. HIF-1 $\alpha$  及其相关通路在缺氧缺血性脑病中的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 695-699.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.034>

---

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 黄芪注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号转导通路的影响

Effect of astragalus injection on the angiogenesis and HIF-1 $\alpha$ /VEGF signal pathway in brain tissue of rats with cerebral ischemia reperfusion injury

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1309-1313 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.005>

#### 低氧后处理体外干预对缺氧缺血性脑损伤新生鼠的作用

Effect of hypoxic post-treatment on neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage

蚌埠医学院学报. 2018, 43(6): 707-709 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.06.003>

#### 血管内皮生长因子、脑型肌酸激酶同工酶的动态检测在新生儿缺氧缺血性脑病中的意义

Clinical value of the dynamic detection of vascular endothelial growth factor and brain specific isoenzyme of creatine kinase in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy

蚌埠医学院学报. 2016, 41(6): 730-732 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.06.008>

#### Rho GTP酶调节肺血管内皮屏障的研究进展

蚌埠医学院学报. 2015(5): 698-701 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.05.047>

#### 脑小血管病的药物治疗研究进展

蚌埠医学院学报. 2016, 41(2): 279-281 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.049>

# HIF-1 $\alpha$ 及其相关通路在缺氧缺血性脑病中的研究进展

李健维<sup>1</sup>, 谢宗玉<sup>2</sup>[关键词] 新生儿缺氧缺血性脑病; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 红细胞生成素; 血管内皮细胞生长因子; 血脑屏障; 综述

[中图分类号] R 742.3 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.034

新生儿脑损伤(neonatal brain injury, NBI)可由多种因素导致,例如缺氧缺血(hypoxic-ischemic, HI)、宫内感染以及围产期出血等<sup>[1]</sup>。缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是由围产期新生儿脑部 HI 导致复杂的生理、细胞和分子变化的一类最常见 NBI,在发达国家中发病率约为 1.5%,而中低收入国家则高达 1%~2%<sup>[2]</sup>。一旦新生儿发育大脑发生 HI 后,大量的未成熟神经细胞对缺氧高度敏感,大面积脑区的神经元会死亡,患儿急性死亡或者多种慢性终身疾病风险显著提高,例如视力障碍、学习障碍、癫痫、智力低下、失明或者脑瘫等并发症。因此,探讨 HIE 发病的分子机制,从分子机制角度探讨临床上安全有效的治疗方案是当前国内外治疗 HIE 的热点。

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是机体面临 HI 时的重要应激信号。1992 年,SEMENZA<sup>[3]</sup>首次证明 HIF-1 是与低氧反应因子(hypoxia response element, HRE)结合的转录因子,增加了促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的表达。目前发现的受 HIF-1 调控的基因约 70 余种,例如 EPO、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitrogen oxide synthase, iNOS)、葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter 1, GLUT-1)、胰岛素样生长因子-2(insulin like growth factor-2, IGF-2)和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等,主要涉及红细胞生成、血管发生、能量代谢、细胞凋亡和增殖等多个 HIE 相关过程<sup>[4]</sup>。因此,HIF-1 及其相关通路参与哺乳动物缺氧性特异应答的基因表达调控,使机体对 HI 产生适应反应,在 HIE 的发病和进展发挥重要作用。目前临床上治疗 HIE 的方法较多,在常规的对症支持治疗基础上会结合活性氧自由基清除剂、凋亡抑制类药物、iNOS 抑制类药物、钙通道阻滞剂、神经生长因子、脑细胞代谢激活剂或者亚低温及高压氧等方案<sup>[5]</sup>。本文介绍 HIF-1 $\alpha$  及其相关信号通路在 HIE 中的分子机制,并对可能的临床治疗策略进行探讨。

## 1 HIF-1 通路的分子基础和活性调控

HIF 家族主要存在三种形式,包括 HIF-1、HIF-2 和 HIF-3。该家族蛋白行使功能时需要 2 个亚基,包括具有活性功能的 HIF- $\alpha$  亚型(包括 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  和 HIF-3 $\alpha$ )和组成表达的  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ )。HIF-1 活性形式以 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  异二聚体蛋白复合物存在,属于 bHLH-PAS 类转录因子。HIF-1 $\alpha$  相对分子质量为 120 000,其表达随着细胞氧气浓度的降低而增加,在所有类型组织均有表达。HIF-1 $\beta$  相对分子质量为 90 000,表达水平不受氧分子浓度调控,在常氧和缺氧条件下均在细胞核内稳定表达。目前认为 HIF-1 $\beta$  的作用主要维持 HIF-1 异二聚体的稳定性以及活性构象转变等结构性功能。HIF-2 $\alpha$  或称 HRF/EPAS-1/HLF,是在克隆 HIF-1 $\alpha$  亚基的同源物时发现<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明,与 HIF-1 $\alpha$  的泛表达模式不同,HIF-2 $\alpha$  主要局限在胶质母细胞瘤和血管母细胞瘤中表达,HIF-3 $\alpha$  的研究则相对有限。

HIF-1 $\alpha$  的活性调控主要包括三个层次,即 mRNA 水平、蛋白质水平以及高级结构(二聚化)水平<sup>[8]</sup>。蛋白质的水平调控主要通过 HIF-1 $\alpha$  蛋白的羟化、乙酰化、磷酸化等三种蛋白修饰方式完成<sup>[9]</sup>。在常氧条件下,脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylases, PHD)羟化 HIF-1 $\alpha$  的氧依赖性降解结构域的两个脯氨酸,肿瘤抑制蛋白 pVHL 识别并结合羟基化的脯氨酸残基,募集 elongin C 和 elongin B 等泛素蛋白形成泛素连接蛋白酶复合体,启动多泛素化降解途径。除 HIF-1 $\alpha$  外,氧气还通过天冬酰胺基羟化酶 HIF-1 抑制因子(factor inhibiting HIF-1, FIH)修饰 HIF-1 $\alpha$  的 C 端结构,抑制其转录活性<sup>[10-11]</sup>。缺氧条件下,因 PHD 和 FIH 均失活,导致 HIF-1 $\alpha$  的泛素化降解抑制和转录抑制均被解除,HIF-1 $\alpha$  稳定并在细胞内积累,由核定位信号介导入核并与 HIF-1 $\beta$  结合成具有活性的完整 HIF-1 复合物,识别缺氧反应性 DNA 元件,并结合转录共因子 p300 诱导低氧靶基因的转录。部分研究利用 2-氧戊二酸类似物、重金属和铁螯合剂等,抑制 PHD 和 FIH 活性,提高 HIF-1 $\alpha$  的稳定性(或假性低氧),从而模仿缺氧情况下的生物反应。

## 2 HIF-1 参与 HIE 的靶基因

缺氧条件下,HIF-1 $\alpha$  易位至核后形成 HIF 异二聚体,结合至靶基因上游的 HRE 中的核心共有序列 5'-(A/G)CGTG-3'。此外,靶基因的启动子还具有 HIF 辅助序列(HIF ancillary sequence, HAS),序列为 HRE 的反向重复,即(5'-

[收稿日期] 2020-09-21 [修回日期] 2021-03-18

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 医学影像学院,安徽 蚌埠 233030; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 放射科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李健维(1999-),男,2017 级本科生。

[通信作者] 谢宗玉,副主任医师。E-mail: zongyuxie@163.com

CAGGT-3')。KIMURA 等<sup>[12]</sup>通过定点诱变和荧光素酶报告系统发现, HAS 序列缺失或者改变后 VEGF 和 EPO 报告基因的表达受阻。除缺氧外,还有许多非缺氧刺激能够上调该转录因子,包括生长因子、细胞因子、自由基和激素等。目前发现约有 70 多种 HIF 的直接靶基因参与正常生理和疾病过程。按功能主要包括血管生成和氧气供应、细胞干性和自我更新、细胞增殖、上皮向间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、转移和侵袭、氧化还原稳态以及细胞凋亡 (见表 1)。本文重点探讨 EPO、VEGF、COX-2、GLUT-1 与糖酵解酶类等与 HIE 相关的靶基因。

表 1 HIF 的靶基因及参与生物过程

| 功能        | 靶基因                                                                                                                                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血管生成和氧气供应 | ADM, ANGPT1, ANGPT2, ANP, BRCP, CP, CXCL12, EDN1, EPO, FECH, FLK1, FLT1, GPI, HMOX1, LEP, NOS2, NOS3, NOX2, PDGFB, PGF, SERPINE, TF, VEGF |
| 细胞干性和自我更新 | ADM, EDN1, EPO, GPI, ID2, IGF2, PGM, OCT4, TERT, TGF $\alpha$ , VEGF                                                                      |
| 细胞增殖      | CD73, CTGF, ENG, IGFBP3, ITF, MET, NR4A1, REDD1, ROR $\alpha$ 4                                                                           |
| EMT       | ID2, SNAH1, SNAI2, TCF3, TGF $\alpha$ , VIM, ZEB1, ZEB2                                                                                   |
| 转移和侵袭     | AMF, ANGPTL4, CTSC, CXCL12, CXCR4, LICAM, LGALS1, LOX, LOXL2, LOXL4, MMP1/2/9/14, PLAUR, STC2, TWIST1                                     |
| 氧化还原稳态    | GPX3, HMOX1, SOD2                                                                                                                         |
| 细胞凋亡      | BNIP3/3L, NDRG, NOXA, PP5, MCL1, NPM                                                                                                      |

2.1 EPO EPO 是发现的首个 HIF 靶基因,为一种激活红细胞生成的激素类糖蛋白<sup>[13]</sup>。缺氧情况下 EPO 的表达水平提高是形成红细胞所必要条件,是在缺氧情况下机体提高输氧能力的一种反应<sup>[14-15]</sup>。EPO 最初认为是参与红系祖细胞的成熟和增殖的关键基因,而后来的免疫组织化学研究表明,EPO 广泛存在于哺乳动物的脑细胞中,而 EPO 受体也在包括星形胶质细胞、神经元、内皮细胞和小胶质细胞等大多数脑细胞中广泛表达<sup>[16]</sup>。KAWAKAMI 等<sup>[17]</sup>发现,缺氧情况下 HIF-1 $\alpha$  能抑制谷氨酸等兴奋性氨基酸的释放,从而发挥脑保护的作用。KAWAKAMI 等<sup>[17]</sup>以体外培养的小脑神经元颗粒作为谷氨酸释放源,加入 EPO 后谷氨酸释放受到抑制且神经元数目提高。KELLER 等<sup>[18]</sup>在新生大鼠缺血缺氧模型中发现,EPO 能抑制 NMDA 受体从而实现神经保护作用。EPO 促进血红蛋白合成,是血液系统在缺氧时的重要代偿机制。但 EPO 的过量生成则会导致血小板黏附聚集增多,血容量和血液黏度提高,对 HIE 的恢复具有负面作用<sup>[15]</sup>。

2.2 VEGF 血管生成是一个复杂的过程,涉及由不同细胞类型表达的多种基因产物。脑缺血后, HIF-1 $\alpha$  可以激活 VEGF, VEGFR-1 和 PAI-1 等血管生成相关基因,驱动生理和病理性血管生成,进而改善脑缺血状态<sup>[19]</sup>。MATSUDA 等<sup>[20]</sup>在大鼠脑缺血模型的大脑表面转染 HIF-1 $\alpha$  DNA,结果

发现 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达水平明显高于对照组,同时侧支循环数量显著增加,表明 HIF-1 $\alpha$  显著增加新生血管生成。缺氧程度对于 VEGF 的功能影响较大。当缺氧程度为轻度或者中度时,HIF-1 结合在 VEGF 的增强子区域的 HRE 序列增强 VEGF 表达,增强低氧区域周围细胞的存活率<sup>[21-22]</sup>。当缺氧非常严重且持续较长时间时,过量的 VEGF 则直接导致血管重塑,血脑屏障的通透性增加,引发和加重 HIE 引起的脑水肿等<sup>[23]</sup>。

2.3 iNOS 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) iNOS 和 COX-2 在 HIE 中通过通过炎症诱导导致脑损伤,均是 HIF-1 靶基因<sup>[24-25]</sup>。已证明 COX-2 的表达水平降低与新生儿脑损伤的减轻程度相关,而 COX-2 和 iNOS 的表达水平提高则伴随 HIE 后神经元的丢失<sup>[26]</sup>。COX-2 抑制剂能改善新生儿脑损伤程度的减轻和神经行为等预后的,并且效能持续性较强,表明可能实现了对神经血管单位的有效保护。缺氧时,HIF-1 参与内皮细胞中 COX-2 的上调,从而催化类花生酸的产生。在成年大脑中发生局灶性脑缺血后,HIF-1 介导的 iNOS 明显上调。但是,关于 iNOS 参与新生儿 HIE 后神经炎症的研究却存在明显争议。iNOS 的主要细胞来源是星形胶质细胞和小胶质细胞,它们都在新生儿 HIE 后被激活。报道发现缺氧缺血后 P12 大鼠仅 iNOS 的少量表达。同时,发现在缺氧缺血后 iNOS 的表达没有改变,或者在缺氧后在 P0 和 P7 年龄小鼠中 iNOS mRNA 的显著下降<sup>[27]</sup>。

2.4 GLUT-1 及糖酵解酶类 编码几乎所有糖酵解酶的基因都直接被 HIF 上调<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>表明,低氧预处理能显著增高新生大鼠的 HIF-1 $\alpha$  水平,同时 GLUT-1 以及多种糖酵解酶类的活性提高,从而保证脑组织能量充分以减轻脑损伤。PAPANDREOU 等<sup>[30]</sup>发现,在缺血缺氧情况下,HIF-1 $\alpha$  能提高丙酮酸脱氢酶激酶-1 的表达水平,同时抑制丙酮酸脱氢酶活性,缓解脑损伤。

### 3 HIF-1 $\alpha$ 与 HIE 中的细胞凋亡

HIF 控制许多凋亡基因,包括 Bcl-2、BNIP3、NIX (或 BNIP3L) 和 NOXA。其中,已证明 BNIP3 通过不依赖 caspase 的细胞死亡机制促进了发育中的皮质中的细胞损伤<sup>[31-32]</sup>。尽管众所周知,在新生儿大脑中,细胞凋亡的过程很大程度上依赖于 caspase-3。针对两种类型的细胞凋亡是新生儿脑损伤的合理治疗选择。此外,对大鼠 caspase 3/9 启动子分析显示了 HIF-1 结合元件<sup>[33]</sup>。

3.1 HIF-1 参与细胞凋亡 新生儿 HI 期间和之后,神经元细胞会发生凋亡。HIF-1 $\alpha$  参与缺氧诱导的细胞凋亡主要为两种可能的途径。首先,HIF-1 $\alpha$  增加了肿瘤抑制蛋白 p53 的稳定性,从而诱导细胞凋亡<sup>[34]</sup>。在皮质神经元中使用疱疹扩增子介导的基因转移,表达能够破坏缺氧依赖性转录的显性负性形式的 HIF-1 $\alpha$ ,减少了因缺氧葡萄糖而导致的延迟性神经元死亡。相反,耐缺氧的 p53 无效的原代培养物不受 HIF-1 $\alpha$  表达的保护<sup>[35]</sup>。此外,另一项体外研究<sup>[36]</sup>表明,在缺氧状态下,HIF-1 $\alpha$  消除了 p53 的降解,抑制了 p53 的泛

素化并阻止了 p53 的核输出,从而导致了凋亡相关基因的表达增加。其次,HIF-1 $\alpha$  的过表达还诱导 BNIP3 的表达增加,从而可以诱导新生大鼠脑细胞凋亡<sup>[31-32]</sup>。尽管 HIF-1 $\alpha$  可以增加 p53 和 BNIP3 的表达,但这些分子参与了两个独立的凋亡途径。PEREIRA 等<sup>[37]</sup>使用 HeLa 细胞进行的体外研究表明,没有 HIF-1 $\alpha$  的 p53 的过表达不能诱导 BNIP3 的转录,但是其机制尚不清楚。

**3.2 HIF-1 的抗细胞凋亡活性** HIF-1 $\alpha$  也可能因为高表达而对缺氧诱导的凋亡具有更高的抵抗力<sup>[38]</sup>。在轻度低氧的大鼠模型中,大鼠脑中 HIF-1 $\alpha$  有明显且持续的反应,而未检测到细胞凋亡。在急性缺氧体外模型中,与野生型细胞相比,具有 HIF-1 $\alpha$  蛋白组成型表达的细胞对凋亡的抵抗力更高。抗凋亡作用的详细机制尚不清楚。据推测,HIF-1 $\alpha$  的持续表达通过在慢性低氧时增加 EPO 等抗凋亡因子的表达而具有抗凋亡作用,并在急性低氧时增加无氧代谢<sup>[33]</sup>。

由于 HIF-1 $\alpha$  参与促凋亡和抗凋亡过程,因此需要研究这两种矛盾效应之间的关系。新生儿脑细胞凋亡的诱导取决于缺氧的严重程度:在轻度缺氧条件下,p53 水平较低,HIF-1 $\alpha$  被 HIF-1 $\beta$  磷酸化和二聚化,从而导致转录激活抗凋亡基因例如 EPO 的表达<sup>[34]</sup>。但是,更持续或更严重的缺氧条件会导致 HIF-1 $\alpha$  脱磷酸化并导致 p53 水平整体升高。这导致形成一种新的转录复合体,该复合体同时包含两种与病理基因(如 Bax)的反式激活有关的蛋白质<sup>[39]</sup>。一项使用小鼠缺血模型的研究表明,脑缺血后 HIF-1 $\alpha$  激活有两个阶段<sup>[40]</sup>。第一阶段发生在缺血后持续到 24 h,并且与大多数促凋亡基因的上调相关;而在第二阶段,HIF-1 $\alpha$  激活从缺血后 48 h 至 8 d,大部分是抗凋亡基因被诱导。

#### 4 HIF-1 $\alpha$ 与坏死

细胞坏死是 HIE 后神经元最早期的死亡途径,在使用 P7 大鼠 HI 模型进行的研究中,坏死性神经元的死亡主要集中在缺血核心,而凋亡性神经元的细胞主要分布在缺血性损伤较轻的区域<sup>[41]</sup>。神经元细胞是氧敏感细胞,这意味着细胞对缺氧有反应,细胞质游离钙的增加是由于细胞外钙的大量流入和内质网中钙的释放共同引起的。钙流入激活了与细胞坏死有关的几种蛋白质,例如钙蛋白酶<sup>[42]</sup>。体外研究<sup>[43]</sup>表明,钙蛋白酶的激活参与了调控 HIF-1 $\alpha$  的降解。这种降解是通过增加细胞内钙引起的,当 PHD 活性被阻断时,钙蛋白酶途径被激活。钙蛋白酶介导的 HIF-1 $\alpha$  降解可能与了解钙波动引起的长期和/或严重缺氧期间 HIF-1 $\alpha$  的低浓度有关。尽管钙内流激活钙蛋白酶介导的 HIF-1 $\alpha$  降解,有研究表明在 I 型颈动脉细胞中,缺氧期间细胞内钙浓度的增加刺激了 HIF-1 $\alpha$  蛋白的翻译<sup>[44]</sup>。也有学者<sup>[45]</sup>认为 HIF-1 $\alpha$  的稳定导致缺氧时细胞坏死。但是,这些作用可能仅限于肿瘤细胞,而在神经元中,HIF-1 $\alpha$  的稳定可能导致存活<sup>[46]</sup>。尽管如此,HIF-1 $\alpha$  与坏死之间的关系仍未完全阐明。

#### 5 展望

HIF-1 能通过调控多种靶基因表达而实现对于多个生命过程调控。HIF-1 $\alpha$  在脑发育和缺氧缺血性脑损伤中起重要作用,并且该分子同时具有神经保护和神经毒性特性<sup>[22]</sup>。HIF-1 $\alpha$  表达的调节涉及多种因素。尽管最近对新生脑损伤中对 HI 应答的分子机制的理解有了迅速的发展,但有关 HIF-1 $\alpha$  的许多问题仍有待回答。

在神经元细胞死亡或存活期间,HIF-1 $\alpha$  表达的调节和 HIF-1 $\alpha$  的独特作用尚不完全清楚,尤其是条件决定细胞死亡或存活的问题。缺氧后 HIF-1 $\alpha$  是诱导促凋亡还是抗凋亡的决定可能取决于 HI 的持续时间,病理刺激的类型和涉及的脑细胞类型等<sup>[34]</sup>。

基于对 HIF-1 $\alpha$  信号通路的理解,我们可以探寻治疗 HIE 的新途径。首先,可以用 PHD 抑制剂调节 HIF-1 $\alpha$  的产生来促进神经保护性靶基因(如 EPO 和 VEGF)的表达<sup>[47]</sup>。其次,也可以通过抑制 HIF-1 $\alpha$  的去磷酸化或用抗氧化剂下调其表达,例如 p53 和 BNIP3 诱导的细胞凋亡被阻断<sup>[48]</sup>。第三,可以通过预处理提高 HIF-1 $\alpha$  的稳定性,是预防 HIE 另一个重要方向。从治疗的角度看,应更加关注在新生儿 HIE 发生前未接受产前低氧预适应的窒息新生儿。HIF-1 $\alpha$  的大多数特性仅通过实验测试,需要通过转化性研究进一步验证方案可行性<sup>[49]</sup>。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] BANO S, CHAUDHARY V, GARGA U, *et al.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2017, 12(1):1.
- [2] LIU W, YANG Q, WEI H, *et al.* Prognostic value of clinical tests in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2020, 6(11):133.
- [3] SEMENZA G, WANG G. 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]. *Cell Mol Biol*, 1992, 12(12):5447.
- [4] DENGLER V, GALBRAITH M, ESPINOSA J. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, 49(1):1.
- [5] GRECO P, NENCINI G, PIVA I, *et al.* Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future [J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(2):277.
- [6] PANGOU E, BEFANI C, MYLONIS I, *et al.* HIF-2 $\alpha$  phosphorylation by CK1 $\delta$  promotes erythropoietin secretion in liver cancer cells under hypoxia [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(22):4213.
- [7] TORIUCHI K, KAKITA H, TAMURA T, *et al.* Prolonged astrocyte-derived erythropoietin expression attenuates neuronal damage under hypothermic conditions [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):141.
- [8] PARSANEJAD M, ZHANG Y, QU D, *et al.* Regulation of the

- VHL/HIF-1 pathway by DJ-1 [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (23) : 8043.
- [9] JALOULI M, MOKAS S, TURGEON C, *et al.* Selective HIF-1 regulation under nonhypoxic conditions by the p42/p44 MAP kinase inhibitor PD184161 [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92 (5) : 510.
- [10] FENG X, YU X, PANG M, *et al.* Molecular characterization and expression regulation of the factor-inhibiting HIF-1 (FIH-1) gene under hypoxic stress in bighead carp (*Aristichthys nobilis*) [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2019, 45(2) :657.
- [11] WILKINS S, HYVARINEN J, CHICHER J, *et al.* Differences in hydroxylation and binding of Notch and HIF-1alpha demonstrate substrate selectivity for factor inhibiting HIF-1 (FIH-1) [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(7) :1563.
- [12] KIMURA S, KITADAI Y, TANAKA S, *et al.* Expression of hypoxia-inducible factor (HIF) -1 alpha is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(12) :1904.
- [13] DZHALILOVA D, DIATROPTOV M, TSVETKOV I, *et al.* Expression of HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ , and VEGF genes in the liver and blood serum levels of HIF-1 $\alpha$ , erythropoietin, VEGF, TGF- $\beta$ , 8-isoprostane, and corticosterone in wistar rats with high and low resistance to hypoxia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 165 (6) : 781.
- [14] EDWARDS J. Anaemia: Regulation of renal erythropoietin via HIF [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(5) :256.
- [15] RAZAK A, HUSSAIN A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(4) :478.
- [16] NAGAI A, NAKAGAWA E, CHOI H, *et al.* Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture [J]. *J Neuropath Exp Neur*, 2001, 60(4) :386.
- [17] KAWAKAMI M, SEKIGUCHI M, SATO K, *et al.* Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(42) :39469.
- [18] KELLER M, GRIESMAIER E, GORNA A, *et al.* Erythropoietin is neuroprotective against NMDA-receptor-mediated excitotoxic brain injury in newborn mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 11(24) :357.
- [19] GUZEL D, DURSUN A, FICICILAR H, *et al.* Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(2) :76.
- [20] MATSUDA T, ABE T, WU J, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  DNA induced angiogenesis in a rat cerebral ischemia model [J]. *Neurol Res*, 2005, 27(5) :503.
- [21] NANKA O, VALASEK P, DVORAKOVA M, *et al.* Experimental hypoxia and embryonic angiogenesis [J]. *Dev Dyn*, 2006, 235 (3) :723.
- [22] YEO E, CHO Y, KIM M, *et al.* Contribution of HIF-1 $\alpha$  or HIF-2 $\alpha$  to erythropoietin expression; in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation [J]. *Ann Hematol*, 2018, 87(1) :11.
- [23] ZHANG Z, YAN J, SHI H. Role of hypoxia inducible factor 1 in hyperglycemia-exacerbated blood-brain barrier disruption in ischemic stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 95(4) :82.
- [24] XU J, SHI J, ZHANG J, *et al.* Vorinostat: a histone deacetylases (HDAC) inhibitor ameliorates traumatic brain injury by inducing iNOS/Nrf2/ARE pathway [J]. *Folia neuropathol*, 2018, 56(3) : 179.
- [25] XING Y, WANG R, CHEN D, *et al.* COX2 is involved in hypoxia-induced TNF-alpha expression in osteoblast [J]. *Sci Rep*, 2015, (5) :10020.
- [26] SHIOW L, FAVRAIS G, SCHIRMER L, *et al.* Reactive astrocyte COX2-PGE2 production inhibits oligodendrocyte maturation in neonatal white matter injury [J]. *Glia* 2017, 65(12) :2024.
- [27] SCHNEIDER C, KRISCHKE G, KELLER S, *et al.* Short-term effects of pharmacologic HIF stabilization on vasoactive and cytotrophic factors in developing mouse brain [J]. *Brain Res*, 2009, 1280(6) :43.
- [28] HONG J, KIM Y, YANPALLEWAR S, *et al.* The Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor vav1 regulates hif-1 $\alpha$  and glut-1 expression and glucose uptake in the brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4) :1341.
- [29] SCARINI J, ROSA L, SOUZA R, *et al.* Gene and immunohistochemical expression of HIF-1 $\alpha$ , Glut-1, fasn, and adipophilin in carcinoma ex pleomorphic adenoma development [J]. *Oral Dis*, 2020, 120(4) :73.
- [30] PAPANDREOU I, CAIRNS R, FONTANA L, *et al.* HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3) : 187.
- [31] PAPANDREOU I, LIM A, LADEROUTE K, *et al.* Hypoxia signals autophagy in tumor cells via AMPK activity, independent of HIF-1, BNIP3, and BNIP3L [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15 (10) : 1572.
- [32] YANG L, WU J, XIE P, *et al.* Sevoflurane postconditioning alleviates hypoxia-reoxygenation injury of cardiomyocytes by promoting mitochondrial autophagy through the HIF-1/BNIP3 signaling pathway [J]. *Peer J*, 2019, 7 :e7165.
- [33] XIA L, MO P, HUANG W, *et al.* The TNF- $\alpha$ /ROS/HIF-1-induced upregulation of FoxM1 expression promotes HCC proliferation and resistance to apoptosis [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11) :2250.
- [34] WANG P, GUAN D, ZHANG X, *et al.* Modeling the regulation of p53 activation by HIF-1 upon hypoxia [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593 (18) :2596.
- [35] AMELIO I, MANCINI M, PETROVA V, *et al.* p53 mutants cooperate with HIF-1 in transcriptional regulation of extracellular matrix components to promote tumor progression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(46) :E10869.
- [36] JANKE K, BROCKMEIER U, KUHLMANN K, *et al.* Factor inhibiting HIF-1 (FIH-1) modulates protein interactions of

- apoptosis-stimulating p53 binding protein 2 (ASPP2) [J]. J Cell Sci, 2013, 126 (12): 2629.
- [37] PEREIRA E, FRUDD K, AWAD W, *et al.* Endoplasmic reticulum (ER) stress and hypoxia response pathways interact to potentiate hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) transcriptional activity on targets like vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (6): 3352.
- [38] GREIJER A, VAN DER WALL E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis [J]. J Clin Pathol, 2004, 57 (10): 1009.
- [39] CHEN M, REN Q, YANG W, *et al.* Influences of HIF-1 $\alpha$  on Bax/Bcl-2 and VEGF expressions in rats with spinal cord injury [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6 (11): 2312.
- [40] BARANOVA O, MIRANDA L, PICHIULE P, *et al.* Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia [J]. J Neurosci, 2007, 27 (23): 6320.
- [41] CUI F, WANG X, WANG W, *et al.* Detection of AD-BMP-2-IRRES-HIF-1 $\alpha$  MU on local promoting angiogenic and osteogenic capacity of necrosis area [J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30 (5): 2013.
- [42] WANG R, XU F, LIU J. Prenatal hypoxia preconditioning improves hypoxic ventilatory response and reduces mortality in neonatal rats [J]. J Perinat Med, 2008, 36 (2): 161.
- [43] JIANG Y, ZHU Y, WANG X, *et al.* Temporal regulation of HIF-1 and NF- $\kappa$ B in hypoxic hepatocarcinoma cells [J]. Oncotarget, 2015, 6 (11): 9409.
- [44] HUI A, BAUER A, STRIET J, *et al.* Calcium signaling stimulates translation of HIF- $\alpha$  during hypoxia [J]. FASEB J, 2006, 20 (3): 466.
- [45] MARCO P, MARIACHIARA B, CRISTIANA M, *et al.* Hypoxia, inflammation and necrosis as determinants of glioblastoma cancer stem cells progression [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (8): 2660.
- [46] LI H, LIU D, LI C, *et al.* Exosomes secreted from mutant-HIF-1 $\alpha$ -modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbit [J]. Cell Biol Int, 2017, 41 (12): 1379.
- [47] NAIR J, KUMAR V. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates [J]. Children, 2018, 5 (7): 99.
- [48] YILDIZ E, EKICI B, TATLI B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment [J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17 (5): 449.
- [49] ADSTAMONGKONKUL D, HESS D. Ischemic conditioning and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a literature review [J]. Cond Med, 2017, 1 (1): 9.

(本文编辑 赵素容)

[文章编号] 1000-2200(2021)05-0699-03

· 综述 ·

## SASH1 基因在肿瘤研究中的进展

张思铭<sup>1,3</sup>, 陈 汉<sup>2</sup>, 杨 柳<sup>2</sup>, 刘 梅<sup>1</sup>

[关键词] 肿瘤; SASH1 基因; 支架蛋白; 抑癌基因; 综述

[中图分类号] R 73 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.035

肿瘤发生是一个多因素作用、多阶段发展的过程,其中原癌基因的激活与抑癌基因的失活是最为重要的事件。支架蛋白 SASH1 基因在多种肿瘤中表达下调或缺失,被认为是一个抑癌基因。目前的研究已表明 SASH1 与肿瘤发生之间存在着密切的关系,对 SASH1 基因功能及其分子机制的研究不仅有助于了解其在肿瘤发生和进程中扮演的角色,更为其成为肿瘤治疗的基因靶点积累了研究数据。本文对 SASH1 基因在肿瘤研究中的进展作一综述。

### 1 SASH1 基因的克隆、结构、表达谱和功能

SASH1 基因是 1998 年由 NAGASE 等<sup>[1]</sup>从人脑 cDNA 库中克隆得到,命名为 KIAA0790。采用 RT-PCR、ELISA 等方法检测发现 SASH1 基因在正常组织中均有中、高度表达,以心脏、脑、肺、卵巢和肾脏中表达最高。2003 年, ZELLER 等<sup>[2]</sup>通过杂合性缺失和电子表达谱分析确认在染色体 6q23-q25 区段存在 SASH1 基因,在乳腺癌组织中呈现显著低表达,并通过表达序列标签 (expressed sequence tag, EST) 序列拼接获得了该基因的 cDNA 序列,全长 7 709 bp,定位于 6q24.3,由 20 个外显子组成,编码 1 247 个氨基酸,相对分子质量约 140 000。对 SASH1 蛋白的结构分析表明其中包含 1 个 SH3 和 2 个 SAM 结构域<sup>[2]</sup>。蛋白的 SH3 结构域能识别富含脯氨酸等疏水残基的蛋白质并与其结合,从而影响蛋白之间的相互作用;SAM 结构域存在于很多蛋白中,通过形成同源或异源聚合物,其主要功能是结合 RNA,定位于细胞核。这两个重要的结构域通常存在于信号分子、接头蛋白和

[收稿日期] 2018-04-16 [修回日期] 2018-08-13

[基金项目] 江苏省高校大学生实践创新训练计划项目 (201613993006Y);江苏省六大高峰人才计划 (2014-WSW-027);国家自然科学基金项目 (31171007)

[作者单位] 南通大学 1. 神经再生重点实验室, 3. 杏林学院医学部, 江苏南通 226001; 2. 南通大学附属医院 神经外科, 江苏南通 226001

[作者简介] 张思铭 (1995-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 刘 梅, 教授。E-mail: liumei@ntu.edu.cn