

HIF-1 α 在肿瘤生物学功能中的研究进展

唐炜^a, 田牧召^b, 王娟^b, 陈旭^a

(桂林医学院 a.药学院, b.基础医学院, 桂林 541199)

摘要 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在癌症进展中是一个关键的转录因子, 同时也是癌症靶向治疗的一个重要指标。HIF-1 α 的活性取决于氧气的存在与否。在有氧环境中, HIF-1 α 被完全失活并通过泛素蛋白酶体途径降解。相反, 在缺氧环境中, 它进入细胞核积累, 随后上调多个与癌症进展相关的基因。HIF-1 α 在各类肿瘤组织中均高度表达, 过表达的 HIF-1 α 及其下游基因通过血管拟态、糖酵解、侵袭迁移、免疫逃逸以及肿瘤耐药性等多种机制支持癌症进展。通过靶向 HIF-1 α 及其下游信号分子可以控制癌症的进展, 故调控 HIF-1 α 基因的 mRNA 和蛋白水平成为抑制癌症的新途径。鉴于 HIF-1 α 以及相关通路调节因子的靶向治疗可能成为多种恶性肿瘤新的治疗手段, 本文就 HIF-1 α 在肿瘤生物学功能中的研究进展进行综述。

关键词: HIF-1 α ; 肿瘤; 生物学功能

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0034-07

Research progress of HIF-1 α in tumor biological function

TANG Wei^a, TIAN Muzhao^b, WANG Juan^b, CHEN Xu^a

(a. College of Pharmacy, b. College of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University,
Guilin 541199, China)

Abstract Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) is a key transcription factor in cancer progression and an important target for cancer-targeted therapy and its activity depends on the presence or absence of oxygen. In an aerobic environment, HIF-1 α is completely inactivated and degraded through the ubiquitin-proteasome pathway. On the contrary, in hypoxic environments, HIF-1 α accumulates in the nucleus and subsequently upregulates several genes related to cancer progression. HIF-1 α is highly expressed in various types of tumor tissues, and its overexpression, along with downstream genes, supports cancer progression

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82160768, 82002822); 广西科技厅中央引导地方科技发展资金项目 (桂科 ZY21195024); 广西研究生教育创新计划项目 (YCSW2023408)。

第一作者: 唐炜, 硕士研究生, 研究方向为天然药物的药理活性。

通信作者: 陈旭, chenxu@glmc.edu.cn。

through various mechanisms such as vascular mimicry, glycolysis, invasion, migration, immune escape, and tumor drug resistance. Targeting HIF-1 α and its downstream signaling molecules can regulate the development and progression of cancer. Therefore, regulating HIF-1 α , mRNA, and protein levels become new pathways for inhibiting cancer. Considering targeted therapy against HIF-1 α and related pathway regulatory factors may become a new therapeutic approach for various malignant tumors, so this article reviews the role of HIF-1 α in tumor cell biology and the mechanisms of related drugs.

Keywords: HIF-1 α ; tumor; biological functions

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1- α , HIF-1 α) 是一种在低氧条件下表达的转录因子,对于肿瘤细胞在低氧环境中的生存和代谢起着至关重要的作用。HIF-1 α 的作用取决于环境中是否存在氧。在氧充足的条件下,HIF-1 α 会被泛素-蛋白酶体途径降解,导致其活性丧失。然而,在低氧环境中,HIF-1 α 避免了这种降解,转移到细胞核并激活相关的信号通路,进而影响肿瘤发展的多个关键因素。HIF-1 α 及其目标基因的过度激活,促使肿瘤通过各种机制,如血管拟态形成、侵袭性增强、糖酵解加速、免疫逃逸和增强治疗耐药性等,加速其进展。因此,阐明HIF-1 α 在肿瘤中的生物学功能,寻找能够抑制HIF-1 α 活性或其信号通路的药物,对减缓肿瘤生长和扩散具有重要的临床意义。鉴于此,本文综述HIF-1 α 在肿瘤中最主要的几种生物学功能及其相关的药物。

1 HIF-1 α 的结构与功能

缺氧诱导因子是一种异二聚体结合形成的转录因子,由氧敏感性的 α 亚单位(HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α)和结构亚单位(HIF-1 β)/芳基羟受体核转运蛋白(ARNT)组成^[1],后者在氧水平正常时稳定存在于细胞中。HIF-1 α 的表达和活性受到氧含量的直接调控,而缺氧诱导因子的活性受到HIF-1 α 直接调控^[2]。HIF-1 α 的氧依赖性降解结构域的两个脯氨酸残基的羟基化和一个赖氨酸残基的乙酰化,会触发其与pVHL E3连接酶复合物的结合,从而通过泛素-蛋白酶体途径导致HIF-1 α 的降解。因此,在常氧条件下,细胞中的HIF-1 α 低表达。然而,在低氧条件下,这种羟基化作用受到抑制,与共激活因子如cAMP反应元件结合蛋白(CREB)/p300相互作用,

导致HIF-1 α 稳定并积累在细胞内,然后与HIF-1 β 结合,形成活跃的HIF-1转录因子,并调节靶基因的表达^[3]。HIF-1 α 的积累和激活促进一系列基因的表达,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和多种代谢酶的基因,这些基因参与调节细胞对低氧环境的适应性反应^[4]。VEGF促进新血管形成,增强组织的血液供应;EPO刺激红细胞生成,提高血液的氧气携带能力;代谢酶基因的改变使细胞的代谢途径适应缺氧条件。HIF-1 α 在肿瘤生物学功能中扮演着重要角色,通过促进血管新生和改变代谢途径来支持肿瘤生长和存活。但是,肿瘤的快速生长常常超出其血管供应,导致局部出现低氧区域,进而引发肿瘤的血管拟态和糖酵解。在这些低氧区域,HIF-1 α 的积累可促进肿瘤进一步发展,增加肿瘤的侵袭性和转移潜力。此外,HIF-1 α 还能够通过调节细胞对化疗和放疗的敏感性,影响肿瘤的治疗效果。由于HIF-1 α 是在肿瘤发展中的关键枢纽,它被视为癌症治疗的一个潜在靶点。

2 HIF-1 α 在肿瘤生物学功能中的作用

2.1 HIF-1 α 促进血管拟态形成

血管拟态(vasculogenic mimicry, VM)是低氧状态下肿瘤生长和转移的关键过程。在这一过程中,肿瘤细胞不是通过由血管内皮细胞形成血管的传统方式,而是直接模仿血管结构,形成类似于血管的通道。这种管腔内部富含基质,内腔覆盖单层癌细胞和分泌性糖蛋白^[5]。因其不含内皮细胞,血管拟态主要通过高碘酸-希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色阳性,CD31阴性来鉴定^[6]。这种现象首次在黑色素瘤中被观察到^[7],随后发现血管拟态在血供不足、

高侵袭性的肿瘤中更为常见。HIF-1 α 在此过程中发挥着核心作用。在缺氧适应性反应中,HIF-1 α 主要充当转录调节因子。HIF-1 α 的反式结构域与 CREB 结合蛋白/p300 等共激活因子相互作用,并与缺氧反应元件结合,造成血管生成促进因子与血管生成抑制因子表达失衡,引发信号通路的激活。调节 HIF-1 α 的基因转录,使肿瘤细胞表型发生内皮转化,肿瘤血管拟态开始形成。这些管道为肿瘤提供必需的养分和氧气,同时也为肿瘤细胞的远处转移提供了通道。LIU 等^[8] 研究结果表明,在肝癌细胞中,miR-138-5p 靶向 HIF-1 α ,并调节 HIF-1 α 和血管内皮生长因子 A 的表达,促进血管拟态进程。SAHA 等^[9] 研究结果表明,在口腔鳞状细胞癌中,卢皮醇和紫杉醇协同作用,通过下调 HIF-1 α /EphA2/Laminin-5 γ^2 通路,逆转了在低氧诱导的口腔鳞状细胞癌中血管拟态的形成。

随着血管拟态研究的深入,发现许多药物都能抑制血管拟态的形成,包括中药及其活性成分。ZONG 等^[10] 研究结果表明,通过抑制缺氧条件下结直肠癌中的 ROS/HIF-1 α /MMP2 通路,中药配方黄芪合剂有效抑制结直肠癌的血管拟态,表明黄芪合剂可以作为抑制人结直肠癌血管拟态形成的治疗剂。GENG 等^[11] 研究结果表明,青蒿琥酯通过调节 Wnt5a/CaMK II 信号通路,降低 Eph 受体酪氨酸激酶家族蛋白 EphA 和血管内皮钙依赖性黏附蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 的表达水平,从而抑制黑色素瘤的血管拟态形成。ZHU 等^[12] 研究结果表明,雷公藤红素通过阻断神经胶质瘤细胞中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,阻止胶质母细胞瘤血管拟态的形成。HIF-1 α 在血管拟态形成中的作用机制如图 1 所示。

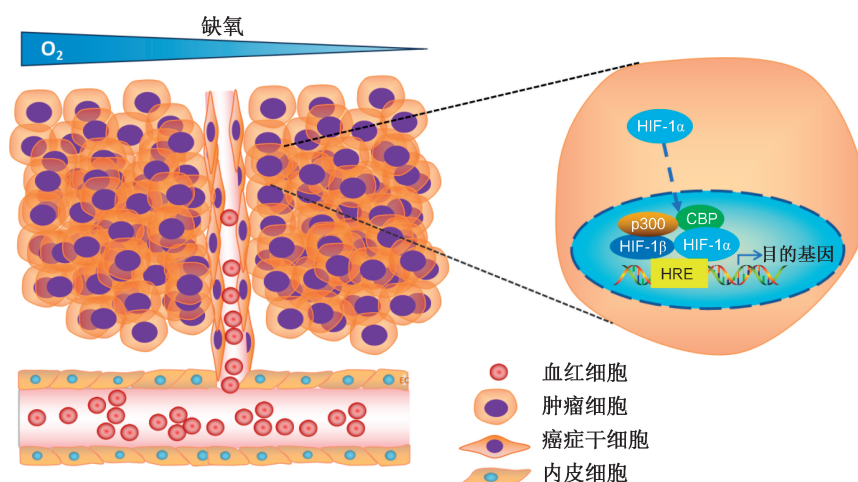


图1 HIF-1 α 在血管拟态形成中的作用机制

2.2 HIF-1 α 增强肿瘤糖酵解

正常氧气水平下,细胞主要通过氧化磷酸化产生能量。然而,在低氧条件下(如肿瘤微环境中),氧化磷酸化的效率降低,细胞转而依赖糖酵解来产生能量。HIF-1 α 在这个过程中起到关键作用。在低氧条件下,HIF-1 α 稳定并积聚,然后转移到细胞核中,激活多种基因的表达,包括多种参与糖酵解过程的关键酶和蛋白,如葡萄糖转运蛋白和乳酸脱氢酶A。这些基因的表达增加,促进细胞对葡萄糖的摄取

并将糖酵解的最终产物丙酮酸转化为乳酸^[13]。通过这种方式,HIF-1 α 促进糖酵解的过程,帮助细胞在氧气供应不足的环境下生存。这种代谢重编程是多种癌细胞的特征之一,称为“Warburg 效应”。在这个效应中,即使在充足的氧气供应下,肿瘤细胞也倾向于通过糖酵解来产生能量,而不是更高效的氧化磷酸化途径,这种代谢改变有助于肿瘤细胞快速增殖和生长。FENG 等^[14] 研究结果表明,降低 HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2 表达,可抑制肝癌细胞的糖酵

解,从而激活肝癌细胞对索拉非尼的敏感性。在膀胱癌中,PKM2 mRNA的m5C修饰调控HIF-1 α 的表达,HIF-1 α 通过激活Aly/REF出口因子,上调丙酮酸激酶肌肉异构酶M2(Pyruvate Kinase M2,PKM2)表达,促进膀胱癌的糖酵解^[15]。PENG等^[16]研究表明,多西紫杉醇抑制前列腺癌中PFKP介导的糖酵解,减少Smad3与HIF-1 α 基因启动子的结合,从而抑制HIF-1 α 的转录激活,降低PFKP的表达,达到治疗前列腺癌的效果。

2.3 HIF-1 α 调控肿瘤的侵袭转移

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力的关键步骤,涉及细胞黏附能力的减弱和细胞骨架的重组。HIF-1 α 通过核转位激活多种转录因子,如Twist和Snail,促进上皮-间充质转化过程。HIF-1 α 通过上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),特别是MMP-2和MMP-9的表达,促进细胞外基质的降解,从而为肿瘤细胞的侵袭提供通路^[17]。此外,HIF-1 α 还可能影响纤维连接蛋白和胶原蛋白促进肿瘤的扩散,激活Rho家族GTP酶的信号分子,调节细胞的形态和运动能力,进而增强细胞的迁移能力^[18]。HIF-1 α 通过与PI3K/Akt、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)等通路相互作用,协调细胞对缺氧环境的适应,促进肿瘤的侵袭和转移^[19]。HIF-1 α 通过上调miR-210转录,特异性靶向抑制液泡膜蛋白1(vacuole membrane protein 1, VMP1)的表达,调控结直肠癌中成纤维细胞的迁移和侵袭^[20]。ZHOU等^[21]研究表明,藏红花素通过提高miR-320在胃癌细胞中的表达来降低KLF5和HIF-1 α 的表达,抑制胃癌细胞的迁移侵袭。CHENG等^[22]研究表明,芦笋多糖通过靶向HIF-1 α /VEGF信号通路,并下调Akt和mTOR等因子的磷酸化水平,抑制肝癌细胞的迁移侵袭。LAN等^[23]研究表明,用槲皮素处理骨肉瘤细胞,发现其能在体内外下调HIF-1 α 、VEGF、MMP-2和MMP-9等因子的表达,进而抑制人骨肉瘤细胞的迁移侵袭。

2.4 HIF-1 α 支持免疫逃逸

肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生及恶性进展的重要原

因,主要是因为肿瘤细胞上的程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与免疫细胞上的程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)相互作用,导致肿瘤细胞逃避了免疫系统的监视。HIF-1 α 在肿瘤的免疫逃逸机制中发挥着重要作用,其可调节免疫抑制性细胞因子的表达,影响抗原呈递细胞和效应T细胞的功能,通过与PD-L1启动子的缺氧反应元件结合来激活PD-L1转录并调节PD-L1,帮助肿瘤细胞隐藏,并逃避免疫系统的监视^[24]。在肝癌细胞中,circPRDM4将HIF-1 α 招募到CD274启动子上,并增强HIF-1 α 介导的CD274启动子反式激活,增加肿瘤PD-L1表达水平。HIF-1 α 直接与PD-L1近端启动子的转录活性位点结合,导致PD-L1的快速积累和CD8⁺T细胞浸润的抑制,从而有助于HCC的免疫逃避^[25]。CHEN等^[26]研究表明,HIF-1 α 通过上调miR-224,抑制NCR1/NKp46通路,保护前列腺癌免受自然杀伤细胞的攻击,从而诱导肿瘤细胞的免疫逃逸。此外,DENG等^[27]研究表明,复方制剂舒瘀丸通过同时降低HIF-1 α 和PD-L1表达,抑制肝癌的免疫逃逸并增强化疗敏感性。

2.5 HIF-1 α 增强肿瘤耐药性

HIF-1 α 的表达与癌症对化疗和放疗的耐药性密切相关,它通过改变细胞的代谢状态和促进细胞对损伤的修复能力,降低上述治疗方式的治疗效果。HIF-1 α 能够激活一系列与细胞凋亡抑制相关的基因,促使肿瘤细胞对放射线和某些化疗药物的毒性产生抵抗。因此,靶向HIF-1 α 被认为是克服这种耐药性的潜在策略。HIF-1 α 通过激活多种细胞泵和排药蛋白(P-glycoprotein, P-gp),促进肿瘤细胞对化疗药物的排出^[28]。HIF-1 α 的表达上调,导致细胞代谢改变,肿瘤细胞糖酵解增加,降低某些化疗药物(如氟尿嘧啶)的效果。在尿路上皮癌中,还原性谷氨酰胺代谢增强,可稳定HIF-1 α 表达,进而刺激尿路上皮癌细胞的吉西他滨耐药性^[29]。QIN等^[30]研究表明,红景天苷促进HIF-1 α 的降解进而逆转肝癌对铂类药物的耐药性。SEO等^[31]研究表明,芹菜素通过下调多药耐药性相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)和P-gp表达,减少

乳腺癌细胞的药物排出,逆转乳腺癌细胞的耐药性。此外,芹菜素抑制耐药性与抑制信号转导和转录激活子3(signal transducers and activator of transcription 3, STAT3)信号通路及其核转位,从而降低耐药性。WANG等^[32]研究结果表明,熊果酸可以通过调控HIF-1 α ,抑制增殖并逆转抗卵巢癌药物的耐药性。

2.6 HIF-1 α 抑制剂和肿瘤靶向治疗

由于HIF-1 α 在癌症中的上调与肿瘤的生长、转移、代谢重编程以及免疫逃逸能力等密切相关,因此,抑制HIF-1 α 的活性被认为是一种潜在的抗肿瘤

治疗策略。HIF-1 α 抑制剂开发是肿瘤靶向治疗中的一个重要研究领域。二甲氧基雌二醇能抑制HIF-1 α 表达,其靶基因VEGF和GLUT1的表达也受到相应抑制,进而具有显著的抗肿瘤活性^[33]。PX-478通过降低HIF-1 α mRNA水平,抑制翻译过程,降低HIF-1 α 蛋白水平和信号传导^[34]。Topotecan是一种用于治疗卵巢癌、宫颈癌和肺癌的靶点抑制剂,其作用与直接抑制HIF-1 α 的合成有关^[35]。HIF-1 α 相关通路的抗肿瘤作用机制如表1所示。

表1 HIF-1 α 相关通路的抗肿瘤作用机制

生物学功能	癌症类型	相关靶点	药物
血管拟态	肝癌	HIF-1 α , VEGF	—
	口腔鳞状细胞癌	HIF-1 α , EphA2, Laminin-5 γ ²	卢皮醇, 紫杉醇 ^[9]
	结直肠癌	ROS, HIF-1 α , MMP-2	黄芪合剂 ^[10]
	黑色素瘤	Wnt5a, CaMK II, EphA, VE-cadherin	青蒿琥酯 ^[11]
	胶质母细胞瘤	PI3K, Akt, mTOR	雷公藤红素 ^[12]
糖酵解	肝癌	HIF-1 α , PPAR- γ , PKM2	—
	膀胱癌	HIF-1 α , ALYREF, PKM2, Aly, REF	—
	前列腺癌	HIF-1 α , Smad3	多西紫杉醇 ^[16]
侵袭迁移	胃癌	HIF-1 α , miR-320, KLF5	藏红花素 ^[21]
	胶质母细胞瘤	HIF-1 α , VEGF, Akt, mTOR, ERK	芦笋多糖 ^[22]
	人骨肉瘤	HIF-1 α , VEGF, MMP-2, MMP-9	槲皮素 ^[23]
免疫逃逸	肝癌	HIF-1 α , PD-L1	舒瘀丸 ^[27]
	前列腺癌	HIF-1 α , miR-224, NCR1, NKp46	—
耐药性	肝癌	HIF-1 α	红景天苷 ^[30]
	乳腺癌	MRP, P-gp, STAT3	芹菜素 ^[31]
	卵巢癌	HIF-1 α , ABCG2, PI3K, Akt	熊果酸 ^[32]

3 结束语

HIF-1 α 作为缺氧微环境之中促使肿瘤发生发展的关键转录因子,在许多不同的肿瘤类型中都有过表达,目前被认为是肿瘤治疗的潜在靶点。HIF-1 α 在肿瘤的血管拟态、糖酵解、侵袭迁移、免疫逃逸以及肿瘤抗药性的调节中扮演着极其重要的角色,在肿瘤的生物学作用中起到重要的调控作用。HIF-1 α 作为一个关键的调节因子,在肿瘤治疗中起着非常重要的作用,可以作为一个潜在的治疗靶点,为开发新型抗癌疗法提供机会。但是,HIF-1 α 在肿瘤发

展中的作用机制非常复杂,涉及多种信号通路和细胞过程,这种复杂性使得准确定位HIF-1 α 的作用及作为治疗靶点的有效性成为一个挑战。而且,由于HIF-1 α 在正常细胞中也表达,因此,特异性地靶向肿瘤细胞中的HIF-1 α 可能具有挑战性,可能会对正常组织产生不良影响。未来的研究需要更深入地探索HIF-1 α 在肿瘤中的具体作用机制,并致力于开发针对HIF-1 α 的有效治疗策略。

参考文献

- [1] CHOUDHRY H, HARRIS A L. Advances in hypoxia-inducible factor biology[J]. *Cell Metab*, 2018,27(2):281-298.
- [2] HUANG L E, ARANY Z, LIVINGSTON D M, et al. Activation of hypoxia-inducible transcription factor depends primarily upon redox-sensitive stabilization of its alpha subunit[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(50):32253-32259.
- [3] SOUSA FIALHO M D L, ABD JAMIL A H, STANNARD G A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019,1865(4):831-843.
- [4] SCHÖDEL J, RATCLIFFE J. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019,15(10):641-659.
- [5] LUO Q X, WANG J, ZHAO W Y, et al. Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2020,13(1):19.
- [6] 王颖,陈思吉,郭素红.肿瘤相关的血管拟态的研究进展[J].*吉林医药学院学报*,2020,41(3):206-209.
- [7] MANIOTIS A J, 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.
- [8] LIU H W, TANG T, HU X J, et al. MiR-138-5p inhibits vascular mimicry by targeting the HIF-1 α /VEGFA pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7318950.
- [9] SAHA D, MITRA D, ALAM N, et al. Lupeol and paclitaxel cooperate in hindering hypoxia induced vasculogenic mimicry via suppression of HIF-1 α -EphA2-Laminin-5 γ 2 network in human oral cancer [J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(3):591-608.
- [10] ZONG S Q, TANG Y F, LI W, et al. A Chinese herbal formula suppresses colorectal cancer migration and vasculogenic mimicry through ROS/HIF-1 α /MMP2 pathway in hypoxic microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 705.
- [11] GENG B C, ZHU Y Z, YUAN Y Y, et al. Artesunate suppresses choroidal melanoma vasculogenic mimicry formation and angiogenesis via the Wnt/CaMK II signaling axis[J].*Front Oncol*, 2021,11:714646.
- [12] ZHU Y J, LIU X H, ZHAO P Y, et al. Celestrol suppresses glioma vasculogenic mimicry formation and angiogenesis by blocking the PI3K/akt/mTOR signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11: 25.
- [13] 王煜宁,王亚静,张颐.HIF-1 α 在肿瘤细胞糖酵解中的作用[J].*中国医科大学学报*,2023,52(7):644-648.
- [14] FENG J, DAI W Q, MAO Y Q, et al. Simvastatin re-sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by inhibiting HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2-mediated glycolysis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020,39(1):24.
- [15] WANG J Z, ZHU W, HAN J, et al. The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Cancer Commun*, 2021,41(7):560-575.
- [16] PENG J M, HE Z J, YUAN Y Q, et al. Docetaxel suppressed cell proliferation through Smad3/HIF-1 α -mediated glycolysis in prostate cancer cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2022,20(1):194.
- [17] ARRIAGADA C, SILVA P, TORRESV A. Role of glycosylation in hypoxia-driven cell migration and invasion[J]. *Cell Adh Migr*, 2019,13(1):13-22.
- [18] ZANOTELLIM R, ZHANG J, REINHART-KING C A. Mechanoresponsive metabolism in cancer cell migration and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2021,33(7):1307-1321.
- [19] WEI R, XIAO Y H, SONG Y, et al. FAT4 regulates the EMT and autophagy in colorectal cancer cells in part via the PI3K-AKT signaling axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):112.
- [20] YANG Y, GU J J, LI X C, et al. HIF-1 α promotes the migration and invasion of cancer-associated fibroblasts by miR-210[J]. *Aging Dis*, 2021,12(7):1794-1807.
- [21] ZHOU Y, XU Q H, SHANG J J, et al. Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 α signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(10):17876-17885.
- [22] CHENG W, CHENG Z W, XING D W, et al. Asparagus polysaccharide suppresses the migration, invasion, and angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells partly by targeting the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in vitro[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3769879.
- [23] LAN H F, HONG W, FAN P, et al. Quercetin inhibits cell migration and invasion in human osteosarcoma

- cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,43(2):553-567.
- [24] YOU L, WANG X, WU W D, et al. HIF-1 α inhibits T-2 toxin-mediated "immune evasion" process by negatively regulating PD-1/PD-L1 [J]. *Toxicology*, 2022, 480: 153324.
- [25] CHENZ 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.
- [26] CHEN C H, LI S X, XIANG L X, et al. HIF-1 α induces immune escape of prostate cancer by regulating NCR1/NKp46 signaling through miR-224 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,503(1):228-234.
- [27] DENG Z, TENG Y J, ZHOU Q, et al. Shuyu pills inhibit immune escape and enhance chemosensitization in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(11):1725-1740.
- [28] CHEN J F, DING Z Y, PENG Y H, et al. HIF-1 α inhibition reverses multidrug resistance in colon cancer cells via downregulation of MDR1/P-glycoprotein[J]. *PLoS One*, 2014,9(6):e98882.
- [29] SHIGETA K, HASEGAWA M, HISHIKI T, et al. IDH2 stabilizes HIF-1 α -induced metabolic reprogramming and promotes chemoresistance in urothelial cancer[J]. *EMBO J*, 2023,42(4):e110620.
- [30] QIN Y, LIU J, LI M, et al. Salidroside improves the hypoxic tumor microenvironment and reverses the drug resistance of platinum drugs via HIF-1 α signaling pathway[J]. *EBioMedicine*, 2018,38: 25-36.
- [31] SEO H S, KU J M, CHOI H S, et al. Apigenin overcomes drug resistance by blocking the signal transducer and activator of transcription 3 signaling in breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017,38(2):715-724.
- [32] WANG W J, SUI H, QI C, et al. Ursolic acid inhibits proliferation and reverses drug resistance of ovarian cancer stem cells by downregulating ABCG2 through suppressing the expression of hypoxia-inducible factor-1 α in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2016,36(1):428-440.
- [33] WU C, HU Q, CHEN J Y, et al. Inhibiting HIF-1 α by 2ME2 ameliorates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013,437(3):469-474.
- [34] LEE K, KIM H M. A novel approach to cancer therapy using PX-478 as a HIF-1 α inhibitor [J]. *Arch Pharm Res*, 2011,34(10):1583-1585.
- [35] KUNIMI H, MIWA Y, KATADA Y, et al. HIF inhibitor topotecan has a neuroprotective effect in a murine retinal ischemia-reperfusion model[J]. *Peer J*, 2019,7: e7849.

[收稿日期:2024-01-29]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]