

HIF-1 α 蛋白在乳腺癌中表达意义的 Meta 分析

A Meta Analysis on Clinicopathological Significance of HIF-1 α Expression in Breast Cancer

SUN Guo-gui, HU Wan-ning, ZHANG Jun, et al.

孙国贵¹, 胡万宁¹, 张 钧², 杨从容²

(1.河北联合大学附属医院,河北 唐山 063000;2.河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011)

摘要:[目的]评价乳腺癌中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达及其与临床预后的关系。[方法]计算机检索 Pubmed、EMBASE、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库等,同时追查纳入文献的参考文献,纳入有关 HIF-1 α 与乳腺癌关系的临床试验。采用 Stata 11.0 软件进行统计学分析。[结果]共纳入 18 篇文献 1503 例乳腺癌患者。Meta 分析结果显示:HIF-1 α 在乳腺癌中的阳性表达水平明显增高(OR=23.11,95%CI:10.07~53.03, $P<0.001$)。HIF-1 α 在乳腺癌 T₃₋₄ 期与 T₁₋₂ 期的表达差异无统计学意义 (OR=1.21,95%CI:0.87~1.87, $P=0.392$);HIF-1 α 在乳腺癌低分化组与中高分化组 (OR=3.77,95%CI: 2.78~5.11, $P<0.001$)、淋巴结转移组与非淋巴结转移组 (OR=3.03,95%CI:1.76~5.22, $P<0.001$)、临床分期 III~IV 期组与 I~II 期组 (OR=2.82,95%CI:1.94~4.10, $P<0.001$) 的表达差异均具有统计学意义。HIF-1 α 的表达明显增加了乳腺癌中血管内皮生长因子(VEGF)的表达(OR=6.55,95%CI:4.33~9.68, $P<0.001$)。HIF-1 α 阳性表达乳腺癌患者的 5 年生存率明显低于 HIF-1 α 阴性表达者(RR=0.54,95%CI:0.35~0.83, $P<0.001$)。[结论] HIF-1 α 在乳腺癌中高表达,增加了其恶性行为的发生风险,降低了患者的 5 年生存率,乳腺癌中 HIF-1 α 与 VEGF 的表达有一定的相关性。

关键词:乳腺肿瘤;缺氧诱导因子-1 α ;Meta 分析

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1004-0242(2012)11-0861-07

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,分子生物学的飞速发展不但逐渐揭示了疾病的本质,而且推动了乳腺癌治疗的进步。乳腺癌的分子靶向治疗是近年来研究最为活跃的领域。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α ,HIF-1 α) 在肿瘤的血管生成和能量代谢中起重要的调控作用,主要通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、p53 和促红细胞生成素(EPO)等下游靶基因的缺氧反应元件(hypoxia response element,HRE)结合而达到调节作用,引起肿瘤自身的侵袭性增加和对放疗治疗的抗拒性增加^[1]。但由于同类研究质量参差不齐,HIF-1 α 在乳腺癌的表达水平及与肿瘤组织分级、浸润深度、淋巴结转移、临床分期等临床病理因素关系的研究结果不尽相同。本研究对国内外有关

HIF-1 α 与乳腺癌的临床研究进行 Meta 分析,旨在基础研究中或为临床工作中提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①国内外公开发表的并提供原始数据的 HIF-1 α 表达与乳腺癌及其临床病理关系的临床研究。②研究对象病例组为 1997 年 UICC 乳腺癌病理诊断标准的患者,均有完整临床病理资料,取材前均未经放疗或化疗;对照组为癌旁或良性疾病旁正常乳腺组织。③ HIF-1 α 免疫组织化学染色检测方法为链菌素亲生物素—过氧化物酶(streptavidin-peroxidase,SP)免疫组织化学方法。④总的生存期从开始治疗的第 1d 至死亡。⑤统计方法应用恰当,

收稿日期:2012-06-13;修回日期:2012-08-13

通讯作者:胡万宁,E-mail:wanning_hu2008@sina.com

数据质量可靠,结果表达明确,有或可计算出 OR 值及 95% CI;对源于同一人群、数据使用一致的重复发表文献,选择样本量最大的一篇文章作为研究文献。

排除标准:① HIF-1 α 检测方法为免疫组化非 SP 法及阳性判断标准不一致者。② 重复报告或资料雷同、质量较差等无法利用的文献。③ 综述、评论、会议摘要及病例报道类文章。④ 原始文献研究对象不是人类。⑤ 重复报道、数据描述不清的研究。

1.2 文献检索

以 hypoxia-inducible factor-1 α 、HIF-1 α 、breast carcinoma、breast cancer、breast neoplasma 为英文检索关键词,从 Cochrane Library、PubMed、CNKI 等数据库检索相关文献;同时以乏氧诱导因子-1 α 、乳腺癌、乳腺肿瘤等中文关键词检索清华同方、万方数据、中国生物医学文献数据库和中国学术期刊全文数据库。由两位独立研究者同时进行文献检索,然后对比和评价。文献检索时间均从建库至 2011 年 12 月。

1.3 统计学处理

采用 Stata 11.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料采用优势比 (odds ratio, OR) 为疗效分析统计量,各效应量均以 95%CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,当各研究间高度异质性 ($P >$

0.10, $I^2 < 50%$), 采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析,如各研究间存在高度异质性 ($P < 0.10, I^2 > 50%$),分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若两项研究间存在高度异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。异质性源于低质量研究,进行敏感性分析。如两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。Begg's test 绘制漏斗图,并进行线性回归模型分析,检验倒漏斗图的对称性,从而识别文献是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及质量评价

初检出文献 125 篇,通过阅读摘要,排除重复、动物实验和综述等文献 70 篇,进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献 37 篇。最终纳入 18 篇文章^[2-19](表 1),质量评价结果显示该 18 个研究的诊断标准明确、样本量充足、结果数据明确。纳入共 1 503 例乳腺癌患者;高中分化 594 例,低分化 331 例;T₁+T₂ 期 443 例,T₃+T₄ 期 145 例;淋巴结转移中 N₀ 327 例,N₊ 385 例;临床分期 I+II 期 382 例,III+IV 期 222 例。

表 1 纳入分析研究的基本特征

作者	年份	分期	病例数	抗体来源(稀释度)	HIF-1 α 阳性标准	分析指标
Qi YJ	2010	I ~ III	60	中国(150)	>3	分化程度,T 分期,淋巴结转移,TNM, VEGF
Ma C	2007	-	81	中国(200)	>3	分化程度,T 分期,生存期
Sun WZ	2007	I ~ III	60	中国(100)	>3	分化程度,淋巴结转移,TNM, 生存期
Zhang JH	2008	I ~ IV	60	中国(150)	>10%	分化程度,淋巴结转移,TNM, VEGF
Ma ZS	2011	I ~ III	60	中国(40)	>3	分化程度,T 分期,淋巴结转移,TNM
Sun YY	2006	II ~ III	119	中国(200)	>10%	淋巴结转移,TNM, VEGF, 生存期
Chen J	2008	I ~ III	80	中国(150)	>3	分化程度,淋巴结转移,TNM
Hao LS	2007	-	60	中国(40)	>25%	淋巴结转移, VEGF
Wang HY	2008	-	78	中国(40)	>1	分化程度,T 分期,淋巴结转移,
Feng YQ	2006	I ~ III	50	中国(200)	>10%	分化程度,T 分期,淋巴结转移,TNM
Yang WG	2008	I ~ III	60	中国(100)	>3	分化程度,淋巴结转移,TNM
Gruber G	2004	-	77	美国(5000)	>1%	分化程度,T 分期,生存期
Brito LG	2011	I ~ III	30	美国(1000)	>10%	分化程度,T 分期,淋巴结转移
Vleugel MM	2005	-	200	美国(500)	>1%	分化程度,T 分期,淋巴结转移
Trastour C	2007	-	132	美国(500)	>1%	分化程度
Bos R	2001	-	80	英国(500)	>10%	VEGF
Bos R	2005	-	45	英国(500)	>10%	VEGF
Yamamoto Y	2008	-	171	美国(1000)	>5%	VEGF

2.2 HIF-1 α 表达分析

2.2.1 HIF-1 α 在乳腺癌与对照组中的表达

纳入的 12 篇文献,各研究间有异质性($P=0.032$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,乳腺癌组与对照组 HIF-1 α 表达差异有统计学意义 (OR=23.11,95%CI:10.07~53.03, $P<0.001$)(图 1)。

2.2.2 HIF-1 α 表达与乳腺癌临床病理特征的关系

纳入文献中有 7 篇分析了 T 分期,各研究间无统计学异质性 ($P=0.403$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,不同 T 分期组间 HIF-1 α 表达差异无统计学意义 (OR=1.21,95%CI:0.87~1.87, $P=0.392$)(图 2)。有 12 篇文献分析了分化程度,各研究间无统计学异质性 ($P=0.517$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,不同分化程度组间 HIF-1 α 表达差异有统计学意义 (OR=3.77,95%CI:2.78~5.11, $P<0.001$)(图 3)。

有 10 篇文献分析了乳腺癌淋巴结转移,各研究间有统计学异质性 ($P=0.004$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,不同淋巴结转移状态组间 HIF-1 α 表达差异有统计学意义 (OR =3.03,95% CI:1.76 ~5.22, $P < 0.001$)(图 4)。有 9 篇文献分析了乳腺癌临床分期,各研究间有统计学异质性 ($P=0.004$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,不同临床分期组间 HIF-1 α 表达差异有统计学意义 (OR=2.82,95%CI:1.94~4.10, $P<0.001$)(图 5)。见表 2。

2.2.3 HIF-1 α 与 VEGF 在乳腺癌中的共表达

有 7 篇文献分析了 VEGF 表达,在 329 例 HIF-1 α 阳性表达乳腺癌中,共有 VEGF 阳性共表达 275

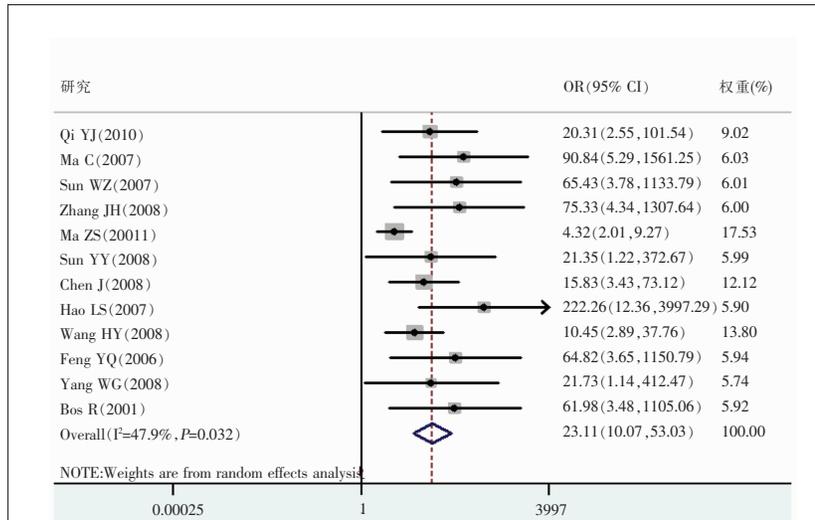


图 1 HIF-1 α 表达与乳腺癌关系 Meta 分析森林图

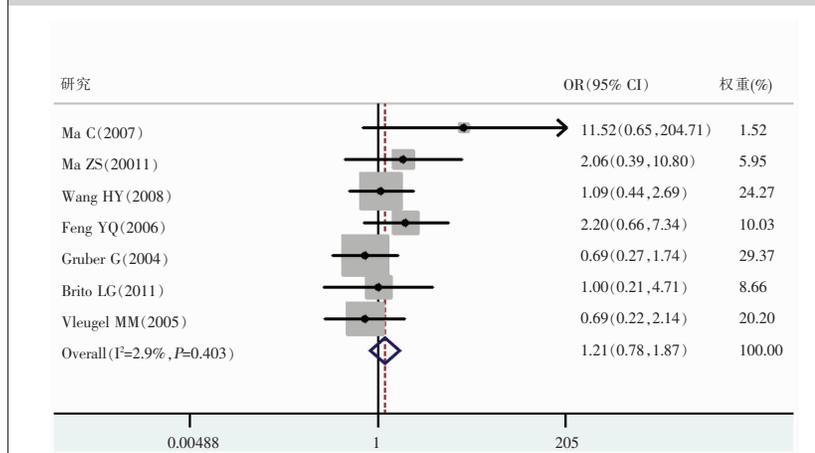


图 2 HIF-1 α 表达与乳腺癌 T 分期关系 Meta 分析森林图

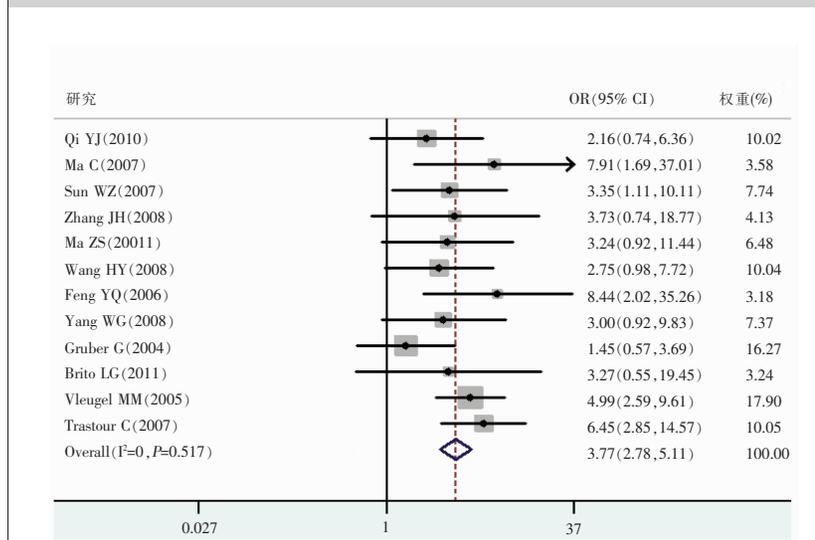


图 3 HIF-1 α 表达与乳腺癌细胞分化程度关系 Meta 分析森林图

例,而在266例 HIF-1 α 阴性表达乳腺癌中,共有 VEGF 阴性共表达 152 例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.247$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,不同 VEGF 表达组间 HIF-1 α 表达差异有统计学意义 ($OR=6.55,95\%CI:4.43\sim9.68,P<0.001$),见图 6,表 2。

2.2.4 HIF-1 α 表达与乳腺癌患者总生存率的关系

有 4 篇文献分析了乳腺癌患者 5 年生存率,各研究间有统计学异质性 ($P=0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,HIF-1 α 表达明显降低乳腺癌患者 5 年生存率 ($RR=0.54,95\%CI:0.35\sim0.83,P=0.005$)。见图 7,表 2。

2.3 敏感性分析

12 篇分析乳腺癌组与对照组 HIF-1 α 表达文献中剔除 1 篇^[6]权重最大的文献,得到合并 OR 为 31.34 (95% CI:16.39~59.91, $P<0.001$),与剔除前结果基本一致。7 篇分析 T 分期文献中剔除 1 篇^[13]权重最大的文献,得到合并 OR 为 1.43 (95%CI:0.87~2.35, $P=0.164$),与剔除前结果基本一致。12 篇分析分化程度文献中剔除 1 篇^[15]权重最大的文献,得到合并 OR 为 3.51 (95%CI:2.50~4.94, $P<0.001$),与剔除前结果基本一致。10 篇分析淋巴结转移文献中剔除 1 篇^[7]权重最大的文献,得到合并 OR 为 2.92 (95% CI:1.56~5.45, $P=0.001$),与剔除前结果基本一致。9 篇分析临床分期文献中剔除 1 篇^[7]权重最大的文献,得到合并 OR 为 2.64 (95% CI:1.73~4.05, $P<0.001$),与剔除前结果基本一致。7 篇分析 VEGF 表达文献中剔除 1 篇^[19]权重最大的文献,得到合并 OR 为 7.04 (95% CI:4.51~10.99, $P<0.001$),与剔除前结果基本

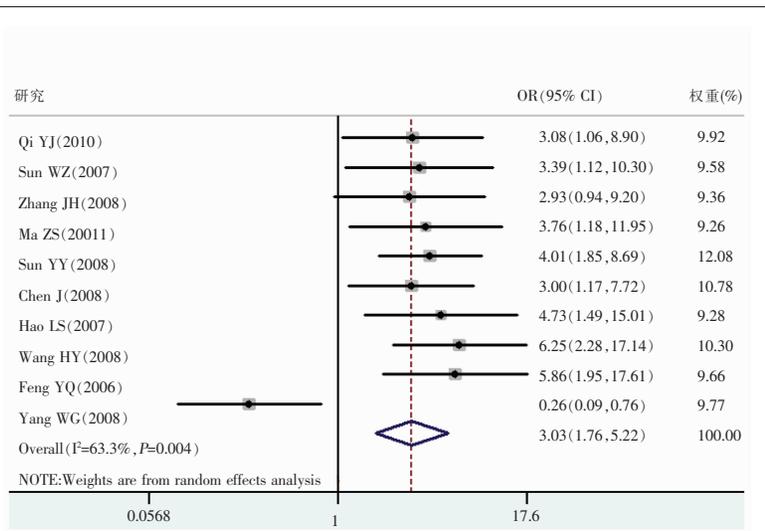


图 4 HIF-1 α 表达与乳腺癌淋巴结转移关系 Meta 分析森林图

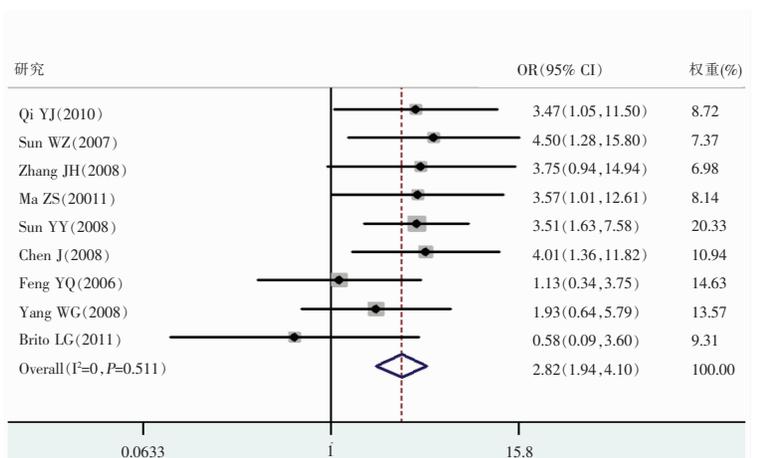


图 5 HIF-1 α 表达与乳腺癌临床分期关系 Meta 分析森林图

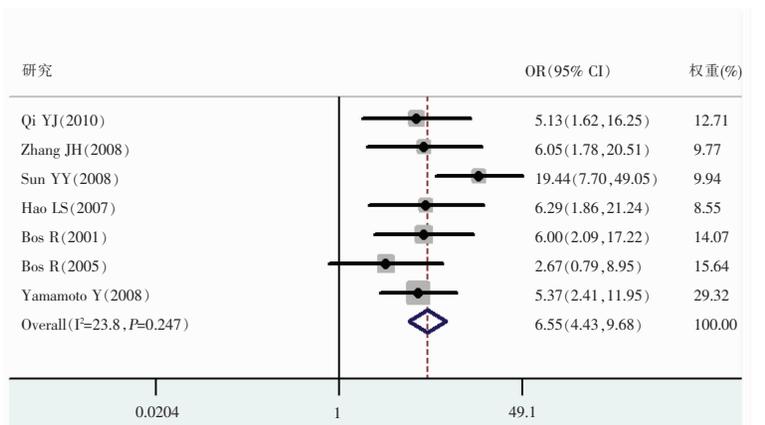


图 6 HIF-1 α 表达与乳腺癌 VEGF 表达关系 Meta 分析森林图

表 2 各指标的纳入分析文献情况

指标	文献篇数	病例数	OR	95%CI	χ^2	P^a	Z^b	P^b	P^c
HIF-1 α 表达	12	848	23.11	10.07~53.03	21.13	0.032	7.41	0.000	0.035
T 分期	7	588	1.21	0.87~1.87	6.18	0.403	0.86	0.392	0.083
分化程度	12	925	3.77	2.78~5.11	10.15	0.517	8.66	0.000	0.171
淋巴结转移	10	712	3.03	1.76~5.22	24.52	0.004	4.00	0.000	0.396
TNM 分期	9	604	2.82	1.94~4.10	7.24	0.511	5.45	0.000	0.317
VEGF	7	635	6.55	4.33~9.68	7.88	0.247	9.42	0.000	0.091
5 年生存率	4	320	0.54	0.35~0.83	16,36	0.001	2.83	0.005	0.622

a:异质性检验;b:总效应检验;c:偏倚分析,若 $P<0.05$,则存在发表偏倚。

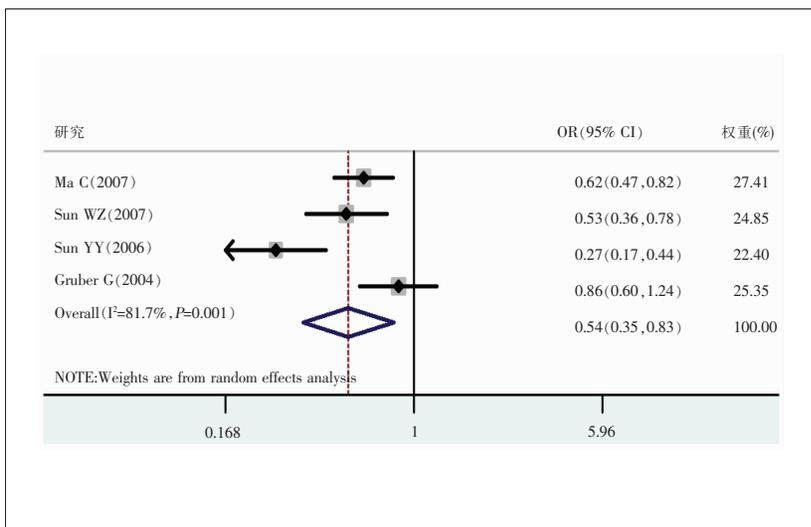


图 7 HIF-1 α 表达与乳腺癌 5 年生存率表达关系 Meta 分析森林图

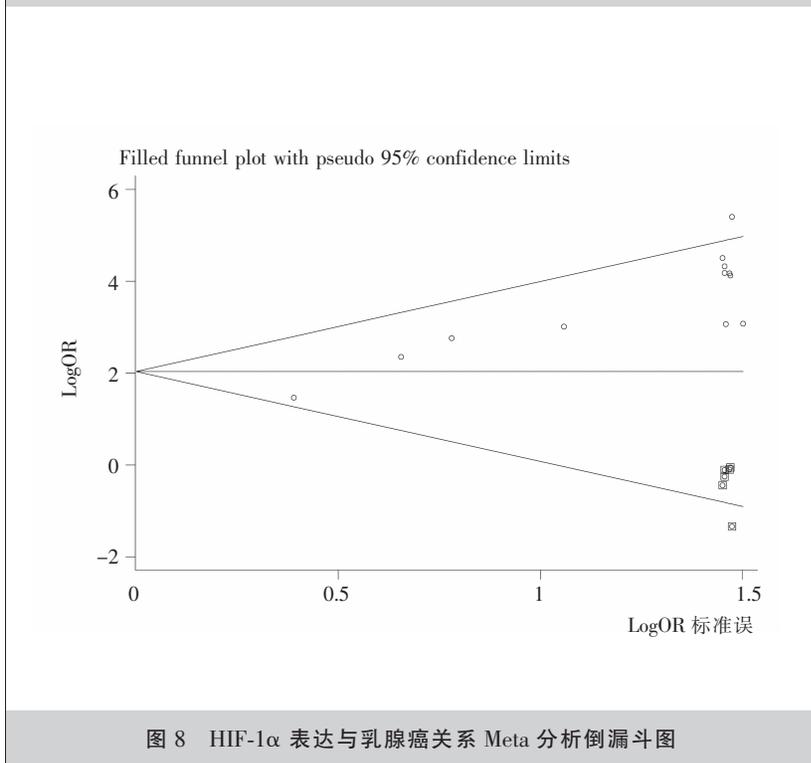


图 8 HIF-1 α 表达与乳腺癌关系 Meta 分析倒漏斗图

一致。4 篇分析 5 年总生存率文献中剔除 1 篇^[3]权重最大的文献,得到合并 OR 为 0.51 (95%CI:0.26~0.97, $P=0.041$), 与剔除前结果基本一致。

2.4 发表偏倚分析

纳入 12 篇分析乳腺组与对照组文献, Egger's 检验发现存在偏倚 ($P=0.035$), 然而经过剪补法修正后 HIF-1 α 在乳腺癌中的表达与对照组相比仍有统计学意义 ($Z=5.381$, $P<0.001$), 表明发表性偏倚未对结果产生实质性影响(图 8)。其它各个纳入分析文献中, 分别利用 Begg's 检验绘制倒漏斗图发现, 纳入的文献完整地出现在各自图上, 并且以合并效应量 OR 值为中心散开分布, 基本对称, 呈倒置漏斗形, 提示无明显发表偏倚。

3 讨论

HIF-1 是由 120kD 的 α 亚基和 91~94kD 的 β 亚基组成的一种异源二聚体, 其中人 HIF-1 α 基因位于 14 号染色体(14q21~24), HIF-1 β 基因则位于 1 号染色体(1q21)。HIF-1 α 主要存在于细胞核中, 虽在胞浆中也有少量表达, 但几乎不发挥作用^[20]。既往研究认为: 由于受到泛素—蛋白酶体系统的作用而迅速降解, 细胞内不断合成的 HIF-1 α 在常

氧状态下很难检测到^[21,22],而缺氧可抑制其降解,HIF-1 α 大量集聚并转移至细胞浆,与HIF-1 β 结合从而形成有活性的HIF-1。但最近的研究发现即使在常氧环境中,HIF-1 α 在某些恶性肿瘤中也有表达,可能与活性氧(ROS)及NF κ B上调有关^[22,23]。激活的HIF-1再结合到靶基因的启动子或增强子的缺氧反应元件(hypoxia responsive element,HRE)上,从而启动靶基因的表达^[1]。

恶性肿瘤在生长过程中,由于组织增生过快,必然会造成局部组织严重缺氧以及供能与耗能之间的不平衡,研究表明HIF-1 α 过表达与肿瘤的组织学特征、恶性表型密切相关^[25]。本文Meta分析结果也显示,HIF-1 α 过表达与乳腺癌的发生关系密切。进行临床病理因素分层分析后发现在有淋巴结转移、临床分期III+IV期组HIF-1 α 表达明显增加,表明随着HIF-1 α 过表达的增加,乳腺癌淋巴结转移越广泛,分期越晚。Talks等^[26]采用免疫组化法研究发现大多数恶性肿瘤细胞中均有HIF-1 α 的表达,且在肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的区域HIF-1 α 表达明显增多,而肿瘤组织内的基质细胞和邻近的正常组织则未见HIF-1 α 表达,提示HIF-1 α 可预测肿瘤的侵袭转移。本文Meta分析结果显示:HIF-1 α 在乳腺癌低分化组的表达与中高分化组的差异有统计学意义。而Bos等^[27]发现在乳腺高分化导管原位癌、低分化导管原位癌和浸润性导管癌中HIF-1 α 的阳性率分别为55.0%、75.0%、100.0%,提示HIF-1 α 表达与组织分化程度呈负相关。

VEGF的编码基因是HIF-1 α 的靶基因之一,而VEGF是目前已知的作用最强的血管形成促进因子^[28],因此通过抑制HIF-1可抑制血管的生成。本文Meta分析结果证明:在HIF-1 α 表达阳性的乳腺癌中,VEGF的表达亦明显增高,两者具有相关性。Sun等^[29]将HIF-1 α 的反义寡核苷酸转染胸腺淋巴瘤EL-4中发现,癌组织中VEGF、平均微血管密度(microvessel density,MVD)水平均明显下降,直径在0.1cm以下肿瘤缩小甚至完全消失。Buchler等^[30]发现敲除HIF-1 α 基因或阻断HIF-1 α 转录可使肿瘤细胞无法生成VEGF,从而抑制肿瘤新生血管形成。HIF-1 α 是许多恶性肿瘤重要的生长调节因子^[31],与预后密切相关^[32]。本文Meta分析结果表明,HIF-1 α 表达明显降低乳腺癌患者5年生存率。Takahashi等^[33]

分析了53例胃恶性间质瘤标本,指出HIF-1 α 表达阳性者预后较差。与之相反,Volm等^[34]研究认为肿瘤细胞HIF-1 α 阳性表达的患者,由于凋亡的增加,其预后要明显好于表达阴性者。

偏倚因素的存在可能会影响Meta分析结果的真实性,通过倒漏斗图分析可知,纳入的研究分布基本对称并且完整,各研究点围绕合并效应量分布,呈倒漏斗形,并且Egger's检验分析表明倒漏斗图是对称的,说明纳入的文献发表性偏倚较小,至少潜在的偏倚对最终结论无实质性影响,从而进一步增加结果的可靠性。然而,本研究采纳的文献均为公开发表的文献,且文种限制在英文、中文文献,这些文献与未发表文献的结果及其存在的文种偏倚可能影响Meta分析的结果。

总之,HIF-1 α 在乳腺中高表达,增加了其恶性行为的发生危险、降低了乳腺癌患者5年生存率,同时HIF-1 α 在乳腺癌的高表达与VEGF表达有一定的相关性,但尚需要开展多中心、大样本、同质性的随机对照研究以得出更加确切的结论。

参考文献:

- [1] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(4): 207-214.
- [2] 祁玉娟,李积德,赵君慧,等. c-myc、HIF-1 α 和VEGF在高海拔地区乳腺癌的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(1): 32-35.
- [3] 马超,周庚寅,肖颖,等. HIF-1 α P-gp在腋淋巴结阴性乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(1): 10-13.
- [4] 孙文洲,于丽波,张清媛. HIF-1 α 蛋白在乳腺癌发生、发展不同阶段的表达及意义 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(2): 163-165.
- [5] 张建海,王俊峰,唐晓燕,等. HIF-1 α 和CXCR4蛋白在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28(12): 1568-1571.
- [6] 马兆生,戴岳楚,谢伯剑,等. HIF-1 α 与Caspase-3在乳腺癌中的表达及临床病理意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11): 2216-2219.
- [7] 孙媛媛,徐向英. 缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子在乳腺癌中的表达及相关性 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(4): 282-285.
- [8] 陈军,陈发龙. 乳腺癌组织Survivin HIF-1 α 表达及其临床意义的初步研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(10): 765-768.

- [9] 郝朗松,王耕,钱昆,等.乳腺癌组织中缺氧诱导因子-1 α 的表达及其与肿瘤细胞增殖、血管形成的关系[J].四川大学学报(医学版),2007,38(1):60-63.
- [10] 王洪远,王刚平,王绍田,等.COX-2、TGF- β 和HIF-1 α 表达与乳腺癌侵袭转移的关系[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(5):417-420.
- [11] 冯跃庆,王钟富,谷元廷,等.HIF-1 α 和Bak在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].肿瘤基础与临床,2006,19(2):96-98.
- [12] 杨万广,李献宏.乳腺癌组织中Survivin和HIF-1 α 的表达及临床意义[J].中国现代医学杂志,2008,18(19):2871-2873.
- [13] Gruber G, Greiner RH, Hlushchuk R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in high-risk breast cancer: an independent prognostic parameter? [J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(3):R191-R198.
- [14] Brito LG, Schiavon VF, Andrade JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1- α and vascular endothelial growth factor-C in locally advanced breast cancer patients [J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(8):1313-1320.
- [15] Vleugel MM, Greijer AE, Shvarts A, et al. Differential prognostic impact of hypoxia induced and diffuse HIF-1 alpha expression in invasive breast cancer [J]. J Clin Pathol, 2005, 58(2):172-177.
- [16] Trastour C, Benizri E, Ettore F, et al. HIF-1 alpha and CA IX staining in invasive breast carcinomas: prognosis and treatment outcome [J]. Int J Cancer, 2007, 120 (7):1451-1458.
- [17] Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, et al. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93 (4):309-314.
- [18] Bos R, van Diest PJ, de Jong JS, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer [J]. Histopathology, 2005, 46(1): 31-36.
- [19] Yamamoto Y, Ibusuki M, Okumura Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha is closely linked to an aggressive phenotype in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(3):465-475.
- [20] Miyazawa M, Yasuda M, Fujita M, et al. Therapeutic strategy targeting the mTOR-HIF-1alpha-VEGF pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma[J]. Pathol Int, 2009, 59(1): 19-27.
- [21] Wong CC, Zhang H, Gilkes DM, et al. Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche formation and lung metastasis [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(7):803-815.
- [22] Adams JM, Difazio LT, Rolandelli RH, et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia [J]. Acta Physiol Hung, 2009, 96(1): 19-28.
- [23] Kuphal S, Winklmeier A, Warnecke C, et al. Constitutive HIF-1 activity in malignant melanoma [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(6):1159-1169.
- [24] Guo L, Li L, Wang W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediates nicotine-induced hypoxia-inducible factor-1 α expression in human non-small cell lung cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(6):852-861.
- [25] Lida T, Yasuda M, Miyazawa M, et al. Hypoxic status in ovarian serous and mucinous tumors: relationship between histological characteristics and HIF-1 alpha/GLUT-1 expression [J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 277(6):539-546.
- [26] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages [J]. Am J Pathol, 2000, 157 (2):411-421.
- [27] Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, et al. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis [J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 93(4):309-314.
- [28] Cameron IL, Short N, Sun L, et al. Endothelial cell pseudopods and angiogenesis of breast cancer tumors [J]. Cancer Cell Int, 2005, 5(1):17.
- [29] Sun X, Kanwar JR, Leung E, et al. Gene transfer of anti-sense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy [J]. Gene Ther, 2001, 8(8):638-645.
- [30] Buchler P, Reber HA, Buchler MW, et al. Antiangiogenic activity of genistein in pancreatic carcinoma cells is mediated by the inhibition of hypoxia-inducible factor-1 and the down-regulation of VEGF gene expression [J]. Cancer, 2004, 100(1):201-210.
- [31] Nadaoka J, Horikawa Y, Saito M, et al. Prognostic significance of HIF-1 alpha polymorphisms in transitional cell carcinoma of the bladder [J]. Int J Cancer, 2008, 122(6): 1297-1302.
- [32] Osada R, Horiuchi A, Kikuchi N, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha, hypoxia-inducible factor 2 alpha, and von Hippel-Lindau protein in epithelial ovarian neoplasms and allelic loss of von Hippel-Lindau gene: nuclear expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha is an independent prognostic factor in ovarian carcinoma [J]. Hum Pathol, 2007, 38(9):1310-1320.
- [33] Takahashi R, Tanaka S, Hiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach [J]. Oncol Rep, 2003, 10(4):797-802.
- [34] Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer [J]. Anticancer Res, 2000, 20(3A):1527-1533.