

# HIF-1 $\alpha$ 蛋白与食管鳞癌关系的荟萃分析

孙国贵<sup>1</sup>, 胡万宁<sup>1</sup>, 张 钧<sup>2</sup>, 李成林<sup>2</sup>, 杨从容<sup>2</sup>

(1. 河北联合大学附属人民医院, 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] 探讨乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) 在食管鳞癌(ESCC) 中的表达水平及与其临床病理特征之间的关系。[方法] 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 $\alpha$  与 ESCC 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 16 篇文献, 1 261 例 ESCC 患者。Meta 分析结果显示, HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 患者中的阳性表达水平明显增高(OR=33.11, 95%CI: 11.19~92.04)。临床病理结果显示, HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 低分化组与中高分化组的表达差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但 HIF-1 $\alpha$  表达在不同的 T 分期、淋巴结转移以及临床分期中差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。相关分析显示, HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 蛋白阳性率具有相关性。HIF-1 $\alpha$  阳性表达者放化疗疗效显著低于 HIF-1 $\alpha$  阴性表达者( $P<0.05$ )。进一步生存分析显示, HIF-1 $\alpha$  阳性表达的患者 2 年生存率明显低于阴性表达者( $P<0.05$ )。[结论] HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 患者中高表达, 增加了其恶性行为的发生危险, 降低了 ESCC 患者放化疗疗效, 2 年生存率, 同时 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 在 ESCC 中表达也有一定的相关性。

**主题词:** 食管肿瘤; 鳞癌; 乏氧诱导因子-1 $\alpha$ ; Meta 分析

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)09-0686-06

## A Meta-analysis of Relationship Between HIF-1 $\alpha$ Expression and Esophageal Squamous Cell Carcinoma

SUN Guo-gui<sup>1</sup>, HU Wan-ning<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>2</sup>, et al.

(1. The Affiliated People's Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000, China;

2. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the expression of Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its relationship with clinicopathological features. [Methods] Studies assessing clinical or prognostic significance of HIF-1 $\alpha$  expression in patients with ESCC published until December 2011 were selected. A meta-analysis was performed to clarify the impact of HIF-1 $\alpha$  expression on clinicopathological parameters, histologic response to chemotherapy or overall survival (OS) in ESCC. [Results] A total of 16 studies were recruited. The positive rate of HIF-1 $\alpha$  expression was significantly different between ESCC group and control group (OR=33.11, 95% CI: 11.19~92.04). There was no significant difference between low differentiation group and high differentiation group ( $P>0.05$ ). However, there were significant differences between stage T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub> vs T<sub>1</sub>~T<sub>2</sub>, lymph node metastasis vs non-lymph node metastasis, stage III-IV vs I-II, respectively ( $P<0.05$ ). HIF-1 $\alpha$  expression positively correlated with vascular endothelial growth factor expression ( $P<0.05$ ). The patients overexpressed HIF-1 $\alpha$  had a worse response to chemoradiotherapy and a lower 2-year survival ( $P<0.05$ ). [Conclusion] HIF-1 $\alpha$  might play an important role in the progress of ESCC, overexpression of HIF-1 $\alpha$  correlates with not only the depth of invasion, lymph node metastasis and clinic stage but also the reduced response to chemoradiotherapy and OS.

**Subject words:** esophageal neoplasms; squamous cell carcinoma; HIF-1 $\alpha$ ; Meta analysis

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是消化系统恶性肿瘤中预后较差的类型之

**通讯作者:** 胡万宁, 主任医师, 硕士生导师, 学士; 河北联合大学附属人民医院头颈外科, 河北省唐山市路南区胜利路 65 号 (063000); E-mail: wanning\_hu2008@sina.com。

**收稿日期:** 2012-06-12; **修回日期:** 2012-07-30

一, 其对放疗、化疗均不敏感, 因而探索和开发新型的 ESCC 治疗方法成为临床亟待解决的实际问题。研究 ESCC 生长的缺氧耐受及血管生成机制有助于开展针对肿瘤缺氧、淋巴道转移和血管生成途径的针对性治疗。乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible

factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 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) 等下游靶基因的乏氧反应元件 (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化疗治疗的抗拒性增加<sup>[1]</sup>。但由于同类研究质量参差不齐, HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 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。因此, HIF-1 $\alpha$  能否成为 ESCC 诊断、判断预后及有效治疗的新方法尚待进一步探讨。本研究对国内外有关 HIF-1 $\alpha$  与 ESCC 的临床研究实验进行了 Meta 分析, 旨在为基础研究和临床工作服务提供更可靠的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

① 国内外公开发表的并提供原始数据的 HIF-1 $\alpha$  表达与 ESCC 及其临床病理关系的临床研究试验。② 研究对象病例组为 1997 年 UICC ESCC 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食管组织。③ HIF-1 $\alpha$  免疫组织化学染色检测方法为链菌素亲生物素—过氧化物酶免疫组织化学方法 (streptavidin-peroxidase, SP 法)。④ 按实体肿瘤客观疗效评定新标准 (RECIST) 进行评定: 完全缓解 (complete remission, CR): 病灶全部消失, 至少维持 4 周; 部分缓解 (partial remission, PR): 至少缩小 30% 维持 4 周; 病变稳定 (stable disease, SD): 介于 PR 和 PD 之间; 病变进展 (progressive disease, PD): 增加超过 20%, 或出现新病灶。CR、PR 为有效; SD、PD 为无效。⑤ 总的生存期从开始治疗的第 1d 至死亡。⑥ 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。

#### 1.1.2 排除标准

① HIF-1 $\alpha$  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 $\alpha$ , esophageal carcinoma 为英文检索关键词, 从 Cochrane Library、PubMed 等数据库检索相关文献; 同时以 HIF-1 $\alpha$ 、食管癌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。文献检索时间截至 2011 年 12 月。

### 1.3 统计学分析

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% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。各纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验。当各研究间无统计学异质性 ( $P > 0.10$ ,  $I^2 < 50\%$ ) 时, 采用固定效应模型; 如各研究间存在统计学异质性 ( $P < 0.10$ ,  $I^2 > 50\%$ ), 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, 若两项研究组之间存在统计学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性偏倚。

## 2 结 果

### 2.1 检索结果及质量评价

初检出文献 138 篇, 通过阅读摘要, 排除重复、动物实验和综述等文献 73 篇。进一步阅读全文, 排除不符合纳入标准的文献 49 篇, 最终纳入 16 篇研究文献<sup>[2-17]</sup>, 其中包括 1 261 例 ESCC 患者。质量评价结果显示该 16 个研究的诊断标准明确、结果数据明确。其中高中分化者 655 例, 低分化者 268 例; T<sub>1</sub>~T<sub>2</sub> 者 305 例, T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub> 者 492 例; 有淋巴结转移者 441 例, 无淋巴结转移者 624 例; 临床分期 I + II 期 246 例, III + IV 期 404 例。

### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 表达分析结果

#### 2.2.1 HIF-1 $\alpha$ 在 ESCC 组与正常对照组中的表达

纳入的 7 篇 ESCC 组与正常对照组文献中, 各

表 1 纳入资料合并后的 Meta 分析结果

| 分组                | 病例数  | OR/RR  | 95% CI        | 异质性检验    |          | 总效应检验    |          | <i>P</i> |
|-------------------|------|--------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                   |      |        |               | $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>Z</i> | <i>P</i> |          |
| HIF-1 $\alpha$ 表达 | 365  | 33.111 | 11.912~92.040 | 12.880   | 0.045d   | 6.710    | 0.000    | 0.091    |
| 分化程度              | 923  | 1.185  | 0.859~1.635   | 13.150   | 0.215    | 1.040    | 0.300    | 0.550    |
| 浸润深度              | 797  | 1.701  | 1.076~4.710   | 34.810   | 0.000    | 3.350    | 0.001    | 0.171    |
| 淋巴结转移             | 1095 | 2.393  | 1.319~4.344   | 47.510   | 0.000    | 2.870    | 0.004    | 0.234    |
| TNM 分期            | 650  | 2.160  | 1.516~3.077   | 9.860    | 0.197    | 4.260    | 0.000    | 0.617    |
| VEGF 共表达          | 263  | 4.635  | 2.591~8.292   | 2.560    | 0.465    | 5.710    | 0.000    | 0.289    |
| 放化疗疗效             | 163  | 0.219  | 0.104~0.461   | 0.130    | 0.716    | 3.990    | 0.000    | 0.224    |
| 2 年生存率            | 151  | 0.320  | 0.115~0.887   | 4.360    | 0.113    | 2.190    | 0.028    | 0.104    |

\*: Egger's test。若  $P < 0.05$ , 则存在发表偏倚。

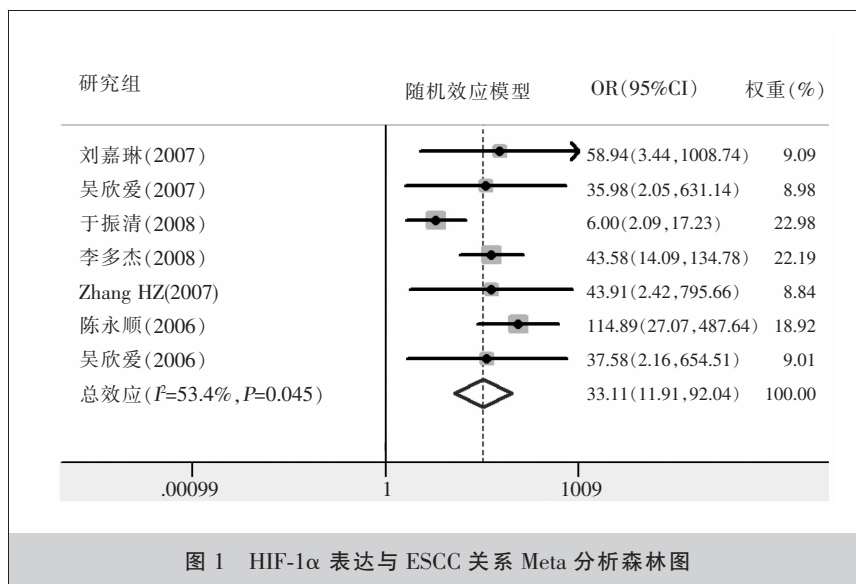
研究间有统计学异质性 ( $P = 0.045$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组 HIF-1 $\alpha$  表达差异有统计学意义 ( $OR = 33.11$ , 95%CI: 11.91~92.04,  $P < 0.001$ ) (图 1, 表 1)。

## 2.2.2 HIF-1 $\alpha$ 表达与 ESCC 分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期的关系

在 ESCC 细胞分化程度组, 共纳入 11 篇文献。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.215$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组间 HIF-1 $\alpha$  表达差异无统计学意义 ( $OR = 1.19$ , 95%CI: 0.86~1.64,  $P = 0.300$ )。在 ESCC 浸润深度组, 共纳入 9 篇文献。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, 两组间 HIF-1 $\alpha$  表达差异有统计学意义 ( $OR = 1.70$ , 95%CI: 1.08~4.71,  $P = 0.001$ )。在 ESCC 淋巴结转移组, 共纳入 13 篇文献。各研究间有统计学异质性 ( $P < 0.001$ ), 结果显示, 两组间 HIF-1 $\alpha$  表达差异有统计学意义 ( $OR = 2.39$ , 95%CI: 1.32~4.34,  $P < 0.001$ )。在 ESCC 临床分期组, 共纳入 8 篇文献。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.197$ ), 结果显示, 两组间 HIF-1 $\alpha$  表达差异有统计学意义 ( $OR = 2.16$ , 95%CI: 1.52~3.08,  $P < 0.001$ ) (表 1)。

## 2.2.3 HIF-1 $\alpha$ 与 VEGF 在 ESCC 中的共表达

276 例 HIF-1 $\alpha$  阳性表达 ESCC 患者中, 共有 VEGF 阳性共表达 175 例, 而在 156 例 HIF-1 $\alpha$  阴性表达 ESCC 患者中, 共有 VEGF 阴性共表达 95 例。

图 1 HIF-1 $\alpha$  表达与 ESCC 关系 Meta 分析森林图

Meta 分析结果显示, HIF-1 $\alpha$  表达明显增加 ESCC 患者 VEGF 的表达 ( $OR = 4.64$ , 95%CI: 2.59~8.29,  $P < 0.001$ ) (表 1)。

## 2.2.4 HIF-1 $\alpha$ 表达与 ESCC 放化疗疗效及总生存率的关系

在 ESCC 放化疗组, 共纳入 4 篇文献。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.716$ ), 结果显示, HIF-1 $\alpha$  表达明显降低 ESCC 放化疗的疗效 ( $OR = 0.22$ , 95%CI: 0.10~0.46,  $P < 0.001$ )。在 ESCC 2 年生存率组, 共纳入 3 篇文献。各研究间无统计学异质性 ( $P = 0.237$ )。结果显示, HIF-1 $\alpha$  表达明显降低 ESCC 患者 2 年生存率 ( $RR = 0.32$ , 95%CI: 0.12~0.89,  $P = 0.028$ ) (表 1)。

## 2.3 发表偏倚分析

在纳入的 13 篇淋巴结转移文献中, 利用 Begg's test 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,提示无明显发表性偏倚。进一步 Egger's test 分析显示无明显发表性偏倚(图 2,表 1)。其他各个纳入分析文献中亦得到了相似的结果(表 1)。

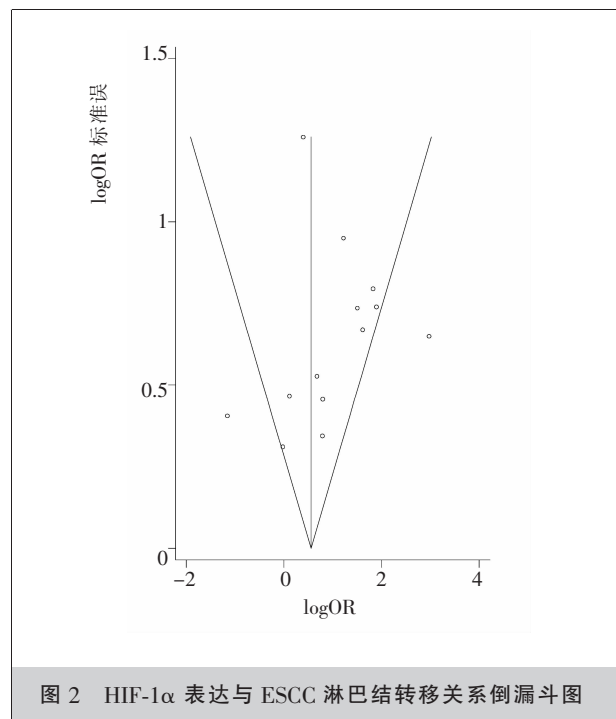


图 2 HIF-1 $\alpha$  表达与 ESCC 淋巴结转移关系倒漏斗图

### 3 讨论

HIF-1 是由 120kD 的  $\alpha$  亚基和 91~94kD 的  $\beta$  亚基组成的一种异源二聚体,其中人 *HIF-1 $\alpha$*  基因位于 14 号染色体(14q21~24),*HIF-1 $\beta$*  基因则位于 1 号染色体(1q21)。HIF-1 $\alpha$  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<sup>[18]</sup>。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,细胞内不断地合成 HIF-1 $\alpha$  常氧状态下很难检测到<sup>[19]</sup>,而缺氧可抑制其降解,HIF-1 $\alpha$  大量集聚并转移至细胞浆,与 HIF-1 $\beta$  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 $\alpha$  在某些恶性肿瘤中也有表达,可能与活性氧(ROS)及 NF- $\kappa$ B 上调有关<sup>[20]</sup>。激活的 HIF-1 再结合到靶基因的启动子或增强子的 HRE 上,从而启动靶基因的表达<sup>[1]</sup>。

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 $\alpha$  的过表达与肿瘤的组织

学特征、恶性表型密切相关<sup>[21]</sup>。本 Meta 分析结果也显示,合并后的 OR 及 95%CI 在 ESCC 组明显增加,表明 HIF-1 $\alpha$  过表达与 ESCC 的发生关系密切。进行临床病理因素分层后发现,OR 及 95%CI 在 T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub> 组、淋巴结转移组、临床分期中 III+IV 期组与对照组相比明显增加,表明随着 HIF-1 $\alpha$  过表达的增加,ESCC 肿瘤体积越大、淋巴结转移越广泛。Talks 等<sup>[22]</sup>采用免疫组化发现大多数恶性肿瘤细胞中均有 HIF-1 $\alpha$  的表达,且在肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的区域,HIF-1 $\alpha$  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 $\alpha$  表达,提示 HIF-1 $\alpha$  可预测肿瘤的侵袭转移。虽然 Bos 等<sup>[23]</sup>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 $\alpha$  的阳性率分别为 55.0%、75.0%、100.0%,提示 HIF-1 $\alpha$  表达与组织分化程度呈负相关。但本文 Meta 分析结果显示,HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 低分化组的表达与中高分化组的差异无明显统计学意义。由于 VEGF 的编码基因是 HIF-1 $\alpha$  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<sup>[24]</sup>,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 $\alpha$  表达阳性的 ESCC 中,VEGF 的表达亦明显增高,两者具有相关性。Sun 等<sup>[25]</sup>将 HIF-1 $\alpha$  的反义寡核苷酸转染胸腺淋巴瘤 EL-4 中发现,瘤组织中 VEGF、平均微血管密度(microvessel density,MVD)相关均明显下降,直径在 0.1cm 以下肿瘤缩小甚至完全消失。Buchler 等<sup>[26]</sup>发现敲除 *HIF-1 $\alpha$*  基因或阻断 *HIF-1 $\alpha$*  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。肿瘤缺氧的微环境是导致治疗效果差,产生化疗耐受的重要原因,其机制与 HIF-1 $\alpha$  诱导 DNA 双链修复酶表达有关<sup>[27]</sup>。本文 Meta 分析结果发现,HIF-1 $\alpha$  表达明显降低 ESCC 放化疗的疗效。有研究证实将 *HIF-1 $\alpha$*  基因沉默后,提高了口腔鳞癌对化疗药物的敏感性<sup>[28]</sup>。因此,通过抑制 HIF-1 $\alpha$  有望提高肿瘤放化疗的临床疗效。HIF-1 $\alpha$  是许多恶性肿瘤重要的生长调节因子<sup>[29]</sup>,与预后密切相关<sup>[30]</sup>。HIF-1 $\alpha$  表达明显降低 ESCC 患者 2 年生存率。Takahashi 等<sup>[31]</sup>则分析了 53 例胃恶性间质瘤标本,指出 HIF-1 $\alpha$  表达阳性者其预后较差。与之相反,Volm 等<sup>[32]</sup>研究认为肿瘤细胞 HIF-1 $\alpha$  阳性染色的患者,由于凋亡的增加,其预后要明显好于阴性者。偏倚因素的存在可能会影响 Meta 分析结果的真实性,

因此有必要对纳入 Meta 分析的文献存在的偏倚进行分析。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 test 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 $\alpha$  在 ESCC 中高表达, 增加了其恶性行为的发生危险、降低了 ESCC 患者放化疗的疗效及 2 年生存率, 同时 HIF-1 $\alpha$  在 ESCC 的高表达与 VEGF 表达也有一定的相关性。然而, 尚需要开展多中心、大样本、同质性的随机对照研究以达到更加确切的结论。

## 参考文献:

- [1] Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor [J]. Br J Haematol, 2008, 141(3): 325-334.
- [2] 刘嘉琳, 周炳娟, 张颖, 等. HPA 和 HIF-1 $\alpha$  在食管鳞癌发生发展中的表达及生物学意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(9): 689-692.
- [3] 吴欣爱, 孙燕, 樊青霞, 等. 乏氧诱导因子 1 $\alpha$  在食管鳞癌中的表达及其与化疗疗效的关系[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(25): 1783-1785.
- [4] 于振涛, 赵华锋, 尚晓滨, 等. 鳞癌中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、血管生成因子在食管鳞癌中的表达及临床病理意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(35): 2465-2469.
- [5] 李多杰, 彭开桂, 沈学明, 等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  在食管鳞癌中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(11): 1926-1927.
- [6] Zhang HZ, Wang YZ, Xu N, et al. Expression and clinical significance of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and Survivin in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chin-Ger J Clin Oncol, 2007, 6(4): 339-344.
- [7] 傅志超, 程惠华, 李东石, 等. 缺氧诱导因子蛋白表达对食管癌术后辅助治疗的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(5): 312-314.
- [8] 陈永顺, 赵志华, 李海梅, 等. 缺氧诱导因子 1Q 在食管鳞癌中的表达及意义[J]. 肿瘤基础与临床, 2006, 19(3): 189-191.
- [9] Kurokawa T, Miyamoto M, Kato K, et al. Overexpression of hypoxia-inducible-factor 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) in oesophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologic stage [J]. Br J Cancer, 2003, 89 (6): 1042-1047.
- [10] Sohma M, Ishikawa H, Masuda N, et al. Pretreatment evaluation of combined HIF-1 $\alpha$ , p53 and p21 expression is a useful and sensitive indicator of response to radiation and chemotherapy in esophageal cancer [J]. Int J Cancer, 2004, 110(6): 838-844.
- [11] Matsuyama T, Nakanishi K, Hayashi T, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2005, 96(3): 176-182.
- [12] Tzao C, Lee SC, Tung HJ, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor (VEGF)-D as outcome predictors in resected esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Markers, 2008, 25(3): 141-148.
- [13] Ogawa K, Chiba I, Morioka T, et al. Clinical significance of HIF-1 $\alpha$  expression in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. Anti-cancer Res, 2011, 31 (6): 2351-2359.
- [14] 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): 1904-1912.
- [15] 郭隆佳, 陈志坚, 陈创珍, 等. 食管鳞癌细胞 HIF-1 $\alpha$  和 COX-2 表达及肿瘤组织微血管密度的临床意义研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2009, 29(5): 502-505.
- [16] 吴欣爱, 樊青霞, 王留兴, 等. 食管鳞癌组织中乏氧诱导因子-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子及微血管密度测定[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(6): 1111-1114.
- [17] 胡建莉, 陈萍, 刘伟, 等. 食管鳞癌中 VEGF165b、HIF-1 $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(1): 9-11.
- [18] Miyazawa M, Yasuda M, Fujita M, et al. Therapeutic strategy targeting the mTOR-HIF-1 $\alpha$ -VEGF pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma[J]. Pathol Int, 2009, 59(1): 19-27.
- [19] Adams JM, Difazio LT, Rolandelli RH, et al. HIF-1: a key mediator in hypoxia[J]. Acta Physiol Hung, 2009, 96(1): 19-28.
- [20] Kuphal S, Winklmeier A, Warnecke C, et al. Constitutive HIF-1 activity in malignant melanoma [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(6): 1159-1169.
- [21] 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 ex-

- pression[J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 277(6):539–546.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Unruh A, Ressel A, Mohamed HG, et al. The hypoxia-inducible factor-1 alpha is a negative factor for tumor therapy[J]. Oncogene, 2003, 22(21):3213–3220.
- [28] Sasabe E, Zhou X, Li D, et al. The involvement of hypoxia-inducible factor-1 alpha in the susceptibility to gamma-rays and chemotherapeutic drugs of oral squamous cell carcinoma cells[J]. Int J Cancer, 2007, 120(2):268–277.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.