

低氧诱导因子 - 1 在结直肠癌中的研究进展

徐 君 朱陵君 张 倩

摘 要 结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康和生命。肿瘤组织迅速生长、肿瘤内部血流灌注减少导致组织缺氧,肿瘤细胞在这种缺氧微环境中,激活一系列调控因子,低氧诱导因子 - 1 是肿瘤细胞应对低氧状态的最主要调控分子,可通过促进肿瘤血管生成、细胞增殖、侵袭转移等途径促进肿瘤的发展。近年来,大量的研究证明低氧诱导因子 - 1 与结直肠癌的发病风险、转移等相关,本文就近年来该方向的研究进展进行综述。

关键词 低氧诱导因子 结直肠癌 肿瘤微环境

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.006

结直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,每年新确诊病例有 136 万,大约 70 万死于结直肠癌,其发生率和病死率位居世界第 3 位和第 4 位^[1]。在过去的几十年中,随着诊疗技术的发展和靶向药物的出现,很多国家的结直肠癌生存率都有所提高,尤其是在一些高收入国家,如在美国、澳大利亚、加拿大及一些欧洲国家的结直肠癌 5 年生存率已经达到了 65% 以上,但在一些低收入国家尚未达到 50%,严重威胁着人类的生命健康^[2,3]。

缺氧是实体肿瘤生长的普遍微环境^[4]。肿瘤组织迅速生长、肿瘤内部血流灌注不足及肿瘤患者的身体状态的改变是造成肿瘤缺氧的主要原因,缺氧在肿瘤血管生成、肿瘤细胞侵袭转移和肿瘤细胞的代谢等多个生物学行为中起重要作用,缺氧的适应是导致肿瘤进展、治疗敏感度下降、不良临床预后的主要驱动力,严重的缺氧可激活肿瘤生长因子,造成肿瘤对化学治疗和放射治疗的耐受,可作为总生存时间和无病生存期的预测因子^[5]。肿瘤细胞为适应缺氧微环境,通过激活肿瘤细胞内的一系列调控因子进而改变肿瘤的生物行为,而低氧诱导因子(hypoxia inducing factor, HIF)是肿瘤细胞应对低氧状态的最主要调控分子,分别包括 HIF - 1、HIF - 2 及 HIF - 3 3 个成员,其中 HIF - 1 表达最为广泛。近几年研究证明低氧诱导因子 - 1 与结直肠癌的发生、发展、侵袭转移及预后密切相关。本文就 HIF - 1 的生物学特征及

其在结直肠癌中的研究进展做一综述。

一、HIF - 1 结构

HIF - 1 是肿瘤细胞应对低氧状态的一种转录因子,是由 α 亚基和 β 亚基组成的异源二聚体,HIF - 1 α 亚基为细胞内氧含量调控的功能性亚基,仅在缺氧细胞的核内存在, β 亚基为细胞内稳定表达结构性亚基并起着结构性作用,在正常细胞和缺氧细胞中均有组成性表达。在缺氧条件下,HIF - 1 α 可与 HIF - 1 β 亚基聚合形成异二聚体调节多种基因的转录,通过促进血管生成、细胞增殖、侵袭转移等途径促进肿瘤的发展^[6]。

二、HIF - 1 表达水平的调控

在常氧条件下,HIF - 1 α 上的脯氨酸残基被脯氨羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)羟化后与希佩尔 - 林道蛋白(product of von hippel - lindau gene, pVHL)结合,随后被泛素 - 蛋白酶水解复合体降解,因而细胞中基本检测不到 HIF - 1 α 亚基的表达。PHDs 是在哺乳动物中发现的 HIF 脯基羟化酶,包括 PHD1、PHD2、PHD3 3 种亚型,作为调节 HIF - 1 α 的氧气传感器参与 HIF - 1 α 的降解过程,脯氨羟化酶的活性除了受氧水平的调控,铁、2 - 酮戊二酸和抗坏血酸也参与其调控,其中 PHD2 作为主要的限速酶使 HIF - 1 α 在缺氧环境中保持稳定的低水平状态,其活性主要受细胞内氧浓度控制^[7]。在缺氧条件下,PHD 的活性被抑制,pVHL 无法与 HIF - 1 α 的脯氨酸残基结合,HIF - 1 α 的泛素化和降解被抑制,在细胞核内与 HIF - 1 β 亚基聚合形成异二聚体调节多种靶基因的转录。除了 pVHL 途径,一些信号蛋白如 SUMO - 1、RSUME、RACK1、Hsp90 也调节 HIF - 1 α 的表达水平^[8]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472634);江苏省六大人才高峰基金资助项目(WSN - 034)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院肿瘤科(徐君、朱陵君);210029 东南大学医学院附属南京胸科医院内镜中心(张倩)

通讯作者:朱陵君,主任医师,电子信箱:zhulingjun@njmu.edu.cn

三、HIF-1 转录活性的调控

在缺氧条件下, HIF-1 α 可以逃避泛素连接酶 E3 的特异性识别, 从细胞质转移到细胞核, HIF-1 α 的核质穿梭通过经典的核运输受体输入蛋白 α/β 调节其转录活性, 输入蛋白 α/β 直接与 HIF-1 α 的 C-末端区核定位信号 (NLS) 相互作用, 相反的, N-末端区核定位信号并无此作用^[9]。在有丝分裂原活化蛋白激酶的作用 (MAPK) 途径中 HIF-1 α 可以直接被磷酸化, 在细胞核内聚集, 自由的与 HIF-1 β 亚基聚合形成异二聚体, HIF-1 的 C-TAD 与转录辅因子 P300/CBP 相互作用, 与靶基因启动区内的缺氧反应元件 (HERs) 结合, 促进 HIF-1 α 的转录活性。在常氧环境下, HIF-1 内的 Asn803 残基被 HIF-1 抑制因子天冬酰胺羟化酶 (FIH-1) 羟化, 阻断 HIF-1 与 P300/CBP 结合, 导致 HIF-1 介导的基因转录停止, 而在缺氧条件下, HIF-1 的活性直接被抑制, 使 HIF-1 与 P300/CBP 相结合启动靶基因的转录。由此可知, 调节 HIF-1 的活性主要包括两条氧依赖的羟基化途径: 脯氨酸羟基化途径和天冬酰胺羟基化途径, 体外实验研究证明脯氨酸羟基化途径调控 HIF-1 蛋白比天冬酰胺羟基化更敏感^[10]。

四、HIF-1 对靶基因的调控

HIF-1 通过调节多种靶基因的转录参与肿瘤的发生、发展, 包括肿瘤血管的生成、葡萄糖的代谢、细胞增殖侵袭和细胞的凋亡等过程^[11]。新生血管的生成是肿瘤生长、侵袭和转移的必要条件, 缺氧条件下, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 HIF-1 调节肿瘤血管生成的重要靶基因。缺氧环境使 HIF-1 α 与 VEGF 的启动子区域相结合, 增强 VEGF 对缺氧的反应性并激活 VEGF 的表达, 进而促进新生血管内皮细胞增殖迁移和渗透^[12]。HIF-1 介导的血管生成是一个复杂的过程, VEGF 是调节肿瘤血管生成的一个关键因子, 其他的一些细胞因子如一氧化氮合酶 (NOS)、内皮素-1 (ET-1)、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、血管生成素 2 (ANGPT2)、血小板衍生的生长因子 (PDGF) 和瘦素等在肿瘤血管生成中也扮演着重要角色^[13]。最近的研究开始关注在缺氧微环境中肿瘤能量代谢的改变, 其中转录因子对糖代谢基因的调控是肿瘤能量代谢的重要机制, 在缺氧微环境中, 肿瘤细胞通过高速率的糖酵解为快速增殖的肿瘤细胞供给能力, 增加肿瘤的恶性潜能^[14]。HIF-1 是促进糖酵解的主要转录因子, HIF-1 可激活糖酵解途径中各种酶 (GLUT1、HK、

LDHA) 的表达, 使肿瘤细胞在缺氧环境中通过无氧糖酵解促进葡萄糖糖转化成乳酸, 满足肿瘤细胞的能量需要^[15]。缺氧可诱导生长因子如胰岛素样生长因子-2 (IGF-2)、转化生长因子 (TGF)、C-MYC 和分化抑制剂-2 (ID2) 等基因的表达促进肿瘤细胞的增殖, 也可通过上调 P53、BNIP3、caspase-3 等基因的表达诱导肿瘤细胞凋亡, 所以 HIF-1 对缺氧环境中的肿瘤细胞的调节具有双重作用。HIF-1 α 主要通过调节肿瘤细胞相关转移因子包括基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、纤维连接蛋白 1 (FN1)、自分泌运动因子 (AMF)、C-MET 和角蛋白 14 (KRT14) 等基因的转录及表达介导肿瘤侵袭和转移^[16]。

五、HIF-1 与结直肠癌的发生、发展及治疗

1. HIF-1 与结直肠癌的发生、发展: 很多研究证明 HIF-1 通过直接或间接调节结直肠癌细胞的增殖、凋亡、侵袭转移、血管生成等生物学行为促进肿瘤的发生、发展。细胞暴露于缺氧环境下导致蛋白合成减少进而限制了细胞凋亡和扩散, 持续的缺氧会改变细胞的周期和相对静止期的细胞数量, 而 HIF-1 α 激活细胞周期依赖抑制因子 P27Kip1 和 P21Cip1 导致细胞周期阻滞在 G₁、S 期^[17]。在正常和肿瘤组织中, 缺氧微环境都可以诱导细胞的凋亡, 在缺氧环境下 P53 水平升高可激活凋亡的下游感受器 APAF1 和 caspase-9, 缺氧也可以激活 P53 相关的凋亡通路, 包括 Bcl-2 家族的相关基因, 导致细胞的死亡^[18]。缺氧使基因发生突变进而影响基因的稳定性, 通过促进肿瘤干细胞的稳定和演变从而调控细胞的分化, 长时间的遗传和遗传表型的改变赋予肿瘤细胞自我更新的能力进而发展成恶性肿瘤细胞^[19]。

赖氨酰氧化酶 (LOX) 控制肿瘤细胞的转移性生长和播散, 是 HIF-1 促进肿瘤进展的关键基因, HIF-1 α 可与 LOX 启动子中低氧反应元件的结合, 从而上调 LOX 的表达, 同时, 有研究表明 LOX 可正向调节 HIF-1 α 的表达, 是缺氧后上调 HIF-1 α 表达的关键成分^[20]。根据这一研究结果, 笔者可以推测同时以 LOX 和低氧诱导因子为靶点的靶向药物可改善肿瘤治疗效果。Zheng 等^[21] 的体内外研究证明 HIF-1 通过诱导下调同源结构域蛋白 CDX2 的表达水平促进结直肠癌的恶性进展, 与结直肠癌的组织分化、病理分期及淋巴结转移有关, 而且发现 Snail 也参与 HIF-1 诱导的 CDX2 表达衰减这一过程, 说明在结直肠腺癌中, 缺氧通过 Snail 灭活 CDX2 的表达进而促进肿瘤的发展, 但是 Snail 是如何调节 CDX2 的

具体调节机制尚不明确,需要开展更多的研究进一步阐明,未来 HIF-1 α -Snail-CDX2 通路可能成为结直肠癌靶向治疗的新靶点。内皮细胞特异分子-1(endocan,ESM-1)是结直肠癌的潜在血清标志物,KIM 等发现在结直肠癌组织患者中,ESM-1 的表达水平受 HIF-1 α 的调节,通过免疫组织化学实验发现 ESM-1 的表达水平与结直肠癌的肿瘤直径、浸润深度、淋巴结状态、远处转移和 Dukes 分期相关,影响着结直肠癌的复发和生存时间,是结直肠癌患者的一个独立预后因素^[22]。15-脂加氧酶 1(15-LOX-1)表达于人的多种组织细胞中,是催化不饱和脂肪酸代谢的关键酶之一,在结直肠癌和很多肿瘤中其表达水平下降,作为抑癌基因抑制多种肿瘤的形成,但是关于其在肿瘤转移中的作用研究结果并不一致,Wu 等^[23]发现在结肠癌细胞株中,过表达 15-LOX-1 可以抑制结肠癌细胞生长、血管内皮生长因子(VEGF)的表达、肿瘤血管生成、肿瘤细胞迁移和侵袭等生物学过程,在缺氧条件可通过降低 HIF-1 α 的稳定性,促进其凋亡从而降低 HIF-1 α 的表达,说明 15-LOX-1 可以通过 HIF-1 α 抑制缺氧诱导的肿瘤转移,该研究表明 15-LOX-1 不仅可以作为结直肠癌靶向治疗的新靶点,还可作为结直肠癌远处转移的标志物。但也有研究表明在肠癌细胞中过表达 15-LOX-1 可抑制细胞的迁移、侵袭及转移,需要更多的研究进行探讨^[24]。

2. HIF-1 与结直肠癌的治疗:很多研究已经证明 HIF-1 的激活在结直肠癌发生、发展起到关键作用,因此阻断 HIF 途径及抑制 HIF-1 表达为结直肠癌的治疗新策略。研究发现许多药物通过抑制 mRNAs 的转录、下调蛋白质的合成、干扰 HIF-1 稳定性、抑制亚基的聚合、干扰 HIF-1-DNA 的结合、减弱 HIF-1 的转录活性等机制直接或间接抑制 HIF-1 的活性或表达,进而治疗结直肠癌^[25]。Kizaka 等^[26]在体内研究中发现,控制肿瘤中 HIF 的活性或阻断 HIF 的通路,肿瘤的生长受到显著的抑制,同时可增加肿瘤对化疗药物的敏感度。在小鼠神经母细胞异种移植瘤模型中的研究发现,通过低剂量的拓扑替康抑制 HIF-1 α 的转录活性,可以明显增强贝伐单抗的抗血管生成治疗效果^[27]。Kyunghee 等发现,在结肠癌细胞株中,抑制 HIF-1 和 HIF-2 的表达都可以提高舒尼替尼的治疗效果,在小鼠异种移植瘤模型中,HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达被抑制后,50% 的小鼠获得完全缓解。

缺氧微环境在促进抗癌药物产生耐药性方面起着关键作用,低氧诱导因子-1(HIF-1)是肿瘤治疗过程中产生多重耐药基因(MDR1)的一种生物标志物,可促进 P-糖蛋白的表达,P-糖蛋白是与化学治疗(以下简称化疗)耐药密切相关的一种跨膜蛋白。研究发现缺氧使很多肿瘤细胞在增殖过程中停滞于 G₁ 期,继而对化疗药物的敏感度降低,其机制可能为缺氧环境下肿瘤细胞内拓扑异构酶 II 的表达被抑制,肿瘤细胞会对以拓扑异构酶代谢为机制的化疗药物产生耐药性。HIF-1 通过调节代谢过程中的一些关键酶参与肿瘤细胞耐药性的产生,前期研究发现体内的乳酸含量与肿瘤患者的预后负相关,这表明从线粒体氧化呼吸到细胞糖酵解的关键酶可增加化疗药物的耐药性^[28]。丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)是糖酵解和氧化磷酸化的关键酶,在肿瘤细胞的增殖、侵袭转移及凋亡等过程中发挥着重要的作用,与肿瘤患者的化疗耐药性的产生密切相关,研究表明 PDK3 的表达受 HIF-1 的调控,在缺氧条件下 HIF-1 的表达上升,继而上调 PDK 的表达,与缺氧诱导的耐药性增加相关,可以解释高表达 PDK3 的患者化疗失败的原因。HIF-1 对 PDK3 的调控作用提示可以通过抑制 HIF-1 下调 PDK3 的表达,自上游抑制 PDK3 的表达,从而减少缺氧而产生的耐药性。

贝伐单抗是 NCCN 指南推荐的用于晚期结直肠癌的抗血管生成靶向药物,联合 FOLFOX、FOLFIRI 方案可取得良好效果,贝伐单抗主要与内源性 VEGF-A 竞争性结合其受体,阻断其活性从而抑制下游血管生成过程,进而发挥抗肿瘤作用。有研究显示 VEGF 是 HIF-1 α 的下游靶基因,在缺氧情况下上调的 HIF-1 α 诱导 VEGF 基因的表达,促进血管的形成,进而促进肿瘤细胞的生长及转移。此种关系为将来研究针对 HIF-1 α 的靶向药物提供理论基础。

3. HIF-1 与结直肠癌的预后:在过去的几十年,随着诊疗技术的发展和靶向药物的出现,结直肠癌的生存率有了一定的提高,但是发生转移的晚期结直肠癌患者的预后仍然很差。很多研究发现 HIF-1 的异常表达与结直肠癌的发展、预后密切相关。一项包含 731 例结肠癌患者的病例对照研究发现,HIF-1 的表达水平与结直肠癌的病死率密切相关,说明 HIF-1 是结直肠癌的独立预后因子。Mariko 等发现 HIF-1 的表达水平影响术前新辅助化疗的局部晚期直肠癌患者的总生存率及无复发生存率,HIF-1 表达阳

性和阴性的直肠癌患者的3年无复发生存率分别为47.6%和82.8%,3年总生存率分别为60.6%和85.2%,差异有统计学意义。在肝转移的结直肠癌患者中,肝转移灶中HIF-1 α 和VEGF的表达水平都明显高于原发灶,HIF-1 α 的过表达是结肠癌肝转移术后复发的独立预后因子,说明HIF-1 α 是结直肠癌肝转移患者的潜在治疗靶点。Kevin等认为P21蛋白活化激酶(PAK1)通过上调HIF-1 α 的表达间接影响结直肠癌的生存时间。以上研究证明,高水平的HIF-1是结直肠癌患者的不良预后因子,HIF-1可作为预测结直肠癌患者预后的新型生物标志物。

六、展 望

总的来说,HIF-1在结直肠癌的细胞增殖、侵袭转移、血管生成、放疗、化疗耐受性及预后方面起着重要作用,为早期诊断和预后判断提供了新的依据,也为结直肠癌的治疗提供了一种新的靶点。HIF-1通路中的一些小分子抑制剂可以抑制肿瘤的形成,而且与其他治疗方式联合可以提高肿瘤的治疗效果,但是这些小分子抑制剂具有一定的局限性,比如不良反应,特异性相对较低,抗肿瘤效果不明显以及缺乏临床疗效评估。因此,深入探索如何阻断HIF信号通路,开发以HIF为靶点的抗肿瘤药物,确定对HIF抑制剂敏感的细胞类型寻找新的治疗策略、提高癌症治疗效果至关重要。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Inte J Cancer*, 2015, 136(5):E359 - E386
- 2 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, *et al.* Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2017, 67(3):104 - 117
- 3 Angelis RD, Sant M, Coleman MP, *et al.* Cancer survival in Europe 1999 - 2007 by country and age: results of EURO CARE - 5 - a population - based study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1):23 - 34
- 4 Xie H, Simon MC. Oxygen availability and metabolic reprogramming in cancer [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(41):16825 - 16832
- 5 Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, *et al.* Hypoxia and hypoxia inducible factor - 1 α are required for normal endometrial repair during menstruation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):295
- 6 Chang YC, Chan YC, Chang WM, *et al.* Feedback regulation of ALDOA activates the HIF - 1 α /MMP9 axis to promote lung cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403:28 - 36
- 7 Berra E, Benizri E, Volmat R. HIF prolyl - hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady - state levels of HIF - 1 α in normoxia [J]. *EMBO J*, 2003(16):4082 - 4090
- 8 Van d SB, Groot AJ, Vermeulen J, *et al.* COMMD1 promotes pVHL and O2 - independent proteolysis of HIF - 1 α via HSP90/70 [J]. *PLoS One*, 2015, 4(10):e7332
- 9 Kosyna FK, Nagel M, Kluxen L, *et al.* The importin α/β - specific inhibitor Ivermectin affects HIF - dependent hypoxia response pathways [J]. *Biol Chem*, 2015, 396(12):1357 - 1367
- 10 Tian YM, Kheng YK, Kyu LM, *et al.* Differential sensitivity of hypoxia inducible factor hydroxylation sites to hypoxia and hydroxylase inhibitors [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15):13041 - 13051
- 11 Soni S, Padwad YS. HIF - 1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor [J]. *Acta Radiol Ther Physics Biol*, 2017, 56(4):503 - 515
- 12 Zhang W, Zhao Y, Wang W, *et al.* Role of hypoxia - inducible factor - 1 α and CD146 in epidermal growth factor receptor - mediated angiogenesis in salivary gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3):3432 - 3438
- 13 Jha T, Saha A, Adhikari N, *et al.* Nitric oxide synthase (NOS) inhibitors in cancer angiogenesis [J]. *Curr Enzyme Inhibit*, 2016, 12(1):49 - 66
- 14 Pusapati RV, Daemen A, Wilson C, *et al.* mTORC1 - dependent metabolic reprogramming underlies escape from glycolysis addiction in cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4):548 - 562
- 15 Courtney R, Ngo DC, Malik N, *et al.* Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF - 1 and PI₃K [J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(4):841 - 851
- 16 Krishnamachary B, Bergdixon S, Kelly B, *et al.* Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia - inducible factor 1 [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(5):1138
- 17 Dhani N, Fyles A, Hedley D, *et al.* The clinical significance of hypoxia in human cancers [J]. *Semina Nuclear Med*, 2015, 45(2):110 - 121
- 18 Humpton TJ, Vousden KH. Regulation of cellular metabolism and hypoxia by p53 [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Med*, 2016, 6(7):a026146
- 19 Lin Q, Yun Z. Impact of the hypoxic tumor microenvironment on the regulation of cancer stem cell characteristics [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(12):949 - 956
- 20 Fang JI, You W, Qiu L, *et al.* Hypoxia inducible factor 1 α - mediated LOX expression correlates with migration and invasion in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5):1578 - 1588
- 21 Zheng J, Sun X, Wang W, *et al.* Hypoxia - inducible factor - 1 α modulates the down - regulation of the homeodomain protein CDX2 in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(1):97 - 104
- 22 Kim JH, Park MY, Kim CN, *et al.* Expression of endothelial cell - specific molecule - 1 regulated by hypoxia inducible factor - 1 α in human colon carcinoma: impact of ESM - 1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(5):1701 - 1708
- 23 Wu Y, Mao F, Zuo X, *et al.* 15 - LOX - 1 suppression of hypoxia - induced metastatic phenotype and HIF - 1 α expression in human colon cancer cells [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3):472 - 484

2012,17(2):121-125

8 Best SR, Ahn J, Langmead S, *et al.* Voice and swallowing dysfunction in neurofibromatosis 2[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(3):505-510

9 Lee JH, Sundaram V, Stein DJ, *et al.* Reduced expression of schwannomin/merlin in human sporadic meningiomas[J]. *Neurosurgery*, 1997,40(3):578-587

10 Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, *et al.* Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1995,165(4):951-955

11 Plotkin SR, O'donnell CC, Curry WT, *et al.* Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients[J]. *J Neurosurg Spine*, 2011,14(4):543-547

12 England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy[J]. *Lancet*, 2004, 363(9427):2151-2161

13 Salzer JL, Brophy PJ, Peles E. Molecular domains of myelinated axons in the peripheral nervous system[J]. *Glia*, 2008, 56(14):1532-1540

14 Zhang C, Susuki K, Zollinger DR, *et al.* Membrane domain organization of myelinated axons requires betaII spectrin[J]. *J Cell Biol*, 2013,203(3):437-443

15 Zhao B, Tumaneng K, Guan KL. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal[J]. *Nat Cell Biol*, 2011,13(8):877-883

16 Johnson R, Halder G. The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment[J]. *Nat Rev Drug Disc*, 2014,13(1):63-79

17 Wang W, Huang J, Chen J. Angiotensin-like proteins associate with and negatively regulate YAP1[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(6):4364-4370

18 Yin F, Yu J, Zheng Y, *et al.* Spatial organization of Hippo signaling at the plasma membrane mediated by the tumor suppressor Merlin/NF2[J]. *Cell*, 2013,154(6):1342-1355

19 Sabra H, Brunner M, Mandati V, *et al.* $\beta 1$ integrin dependent Rac/group I PAK signaling mediates YAP activation of Yes associated pro-

tein 1 (YAP1) via NF2/merlin[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(47):19179-19197

20 Kim S, Jho EH. Merlin, a regulator of Hippo signaling, regulates Wnt/beta-catenin signaling[J]. *BMB Rep*, 2016,49(7):357-358

21 Morrow KA, Das S, Meng E, *et al.* Loss of tumor suppressor Merlin results in aberrant activation of Wnt/beta-catenin signaling in cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(14):17991-18005

22 Cooper J, Xu Q, Zhou L, *et al.* Combined inhibition of NEDD8-activating enzyme and mTOR suppresses NF2 loss-driven tumorigenesis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017,16(8):1693-1704

23 Ahmad I, Yue WY, Fernando A, *et al.* p75^{NTR} is highly expressed in vestibular schwannomas and promotes cell survival by activating nuclear transcription factor kappaB[J]. *Glia*, 2014,62(10):1699-1712

24 Gentry JJ, Casaccia-Bonnel P, Carter BD. Nerve growth factor activation of nuclear factor kappaB through its p75 receptor is an anti-apoptotic signal in RN22 schwannoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(11):7558-7565

25 Dilwali S, Briet MC, Kao S, *et al.* Preclinical validation of anti-nuclear factor-kappa B therapy to inhibit human vestibular schwannoma growth[J]. *Mol Oncol*, 2015,9(7):1359-1370

26 Ahmad I, Fernando A, Gurgel R, *et al.* Merlin status regulates p75 (NTR) expression and apoptotic signaling in Schwann cells following nerve injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2015,82:114-122

27 Schulz A, Kyselyova A, Baader SL, *et al.* Neuronal merlin influences ERBB2 receptor expression on Schwann cells through neuregulin 1 type III signalling[J]. *Brain*, 2014,137(Pt 2):420-432

28 Morrison H, Sherman Ls, Legg J, *et al.* The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44[J]. *Genes Dev*, 2001,15(8):968-980

29 Hartmann M, Parra L, Ruschel A, *et al.* Tumor suppressor NF2 blocks cellular migration by inhibiting ectodomain cleavage of CD44[J]. *Mol Cancer Res*, 2015,13(5):879-890

(收稿日期:2018-08-20)

(修回日期:2018-09-02)

(上接第23页)

24 Cimen I, Tunçay S, Banerjee S. 15-Lipoxygenase-1 expression suppresses the invasive properties of colorectal carcinoma cell lines HCT-116 and HT-29[J]. *Cancer Sci*, 2010, 100(12):2283-2291

25 Tao C, Zhong R, Le-Chi Y, *et al.* Factor inhibiting HIF1 α (FIH-1) functions as a tumor suppressor in human colorectal cancer by repressing HIF1 α pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2):244-252

26 Kizakakondoh S, Kuchimaru T, Kadonosono T. Pathophysiological response to hypoxia-from the molecular mechanisms of malady to drug

discovery: hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)-active cells as a target for cancer therapy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115(4):440-445

27 Hartwich J, Orr WS, Ng CY, *et al.* HIF-1 α activation mediates resistance to anti-angiogenic therapy in neuroblastoma xenografts[J]. *J Pediat Surg*, 2013, 48(1):39-46

28 Li G, Wang Z, Xu J, *et al.* The prognostic value of lactate dehydrogenase levels in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):249

(收稿日期:2018-08-28)

(修回日期:2018-09-17)