

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.016

文章编号: 1005-8982(2017)20-0076-06

## HIF-1 $\alpha$ 和 Rac1 在肝细胞癌中的表达及其意义

王云雀<sup>1</sup>, 黄湘壹<sup>2</sup>

(1. 武汉理工大学校医院, 湖北 武汉 430070; 2. 南华大学附属第二医院, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:目的** 探讨缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )和 Ras 相关的 C3 肉毒底物 1(Rac1)在肝细胞癌中的表达及其临床意义。**方法** 选取正常肝组织 20 例、肝硬化组织 42 例及肝细胞癌组织 58 例,应用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测组织中 HIF-1 $\alpha$  和 Rac1 蛋白的表达,分析其表达与临床病理特征的关系,并结合临床资料进行分析。**结果** HIF-1 $\alpha$  主要为胞核或胞浆着色,Rac1 为胞浆着色。HIF-1 $\alpha$  蛋白在正常肝组织中的阳性表达率为 0.0%(0/20),肝硬化组织为 45.2%(19/42),原发性肝癌组织为 81.0%(47/58),其中高分化阳性表达率为 53.3%,中分化为 83.3%,低分化为 100.0%。HIF-1 $\alpha$  蛋白在原发性肝癌发生、发展中的表达依次升高( $P < 0.05$ )。且原发性肝癌组织中 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达与淋巴结转移有关。Rac1 蛋白表达在正常肝组织中的阳性表达率为 0.0%(0/20),癌旁肝硬化组织为 40.5%(17/42),原发性肝癌组织为 77.6%(45/58),其中高分化阳性表达率为 60%,中分化为 73%,低分化为 94.7%。Rac1 蛋白在肝癌发生、发展中的表达依次升高( $P < 0.05$ )。肝癌组织 Rac1 蛋白表达与淋巴结转移有关。HIF-1 $\alpha$  蛋白的阳性表达率与 Rac1 蛋白的阳性表达率呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 与原发性肝癌癌变及进展有关,联合检测两者蛋白的表达有助于判断肝癌的病变程度及预后。

**关键词:** 原发性肝癌;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;Ras 相关的 C3 肉毒底物 1;免疫组织化学法

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

## Expressions of HIF-1 $\alpha$ and Rac1 and their significance in hepatocellular carcinoma

Yun-que Wang<sup>1</sup>, Xiang-yi Huang<sup>2</sup>

(1. School Infirmary, Wuhan University of Technology, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. The Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

**Abstract: Objective** To explore the expressions of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1 $\alpha$ ) and Rac1 proteins and their clinical significance in hepatocellular carcinoma. **Methods** Immunohistochemistry streptavidin-peroxidase (SP) method was used to detect the expressions of HIF-1 $\alpha$  and Rac1 proteins in 58 cases of hepatocellular carcinoma, 42 cases of hepatocirrhosis and 20 cases of normal liver tissues. The findings were analyzed on basis of follow-up information. **Results** The cellular staining pattern for HIF-1 $\alpha$  was predominantly in the nuclei or cytoplasm, while Rac1 was positively expressed in the cytoplasm. The positive rates of HIF-1 $\alpha$  in the normal liver tissues, the hepatocirrhosis tissue and the hepatocellular carcinoma were 0.0% (0/20), 45.2% (19/42) and 81.0% (47/58) respectively, and there were significant differences among the three groups ( $P < 0.05$ ). The expression of HIF-1 $\alpha$  protein in the hepatocellular carcinoma was closely correlated with the histological grade, TNM grade and lymphatic metastasis ( $P < 0.05$ ). The positive rates of Rac1 in the normal liver tissues, the hepatocirrhosis tissue and the hepatocellular carcinoma were 0.0% (0/20), 40.5% (17/42) and 77.6% (45/58) respectively, and there were significant differences among the groups ( $P < 0.05$ ). The expression of Rac1 protein in the hepatocellular carcinoma was closely correlated with the histological grade, TNM grade and lymphatic metastasis ( $P < 0.05$ ). Spearman rank correlation analysis revealed a positive

correlation between HIF-1 $\alpha$  and Rac1 expressions in the hepatocellular carcinoma ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expressions of HIF-1 $\alpha$  and Rac1 are related to the canceration and progress of hepatocellular carcinoma, their united application can be used to determine the degree and prognosis of hepatocellular carcinoma.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; hypoxia inducible factor -1 $\alpha$ ; Ras -related C3 botulinum toxin substrate 1; immunohistochemistry

近年来研究显示, 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor1, HIF1 $\alpha$ )<sup>[1-4]</sup>、Ras 相关的 C3 肉毒底物 1 (ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac 1)<sup>[5-8]</sup>在许多肿瘤组织中异常表达。通过一系列信号传导, HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 在肿瘤组织中发挥多种生物学作用, 促进新生血管的形成, 参与肿瘤的发生、侵袭及转移。HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 与肝癌共同关系的研究尚未见报道, 本研究利用免疫组织化学法检测 HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 蛋白在肝癌中的表达, 探讨 HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 与肝癌发生、发展的相关性, 为探讨新的肝癌诊断和治疗靶点提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

随机选取 2009 年 1 月 -2014 年 12 月南华大学附属第二医院病理科原发性肝癌组织石蜡包埋标本 58 例(男性 39 例, 女性 19 例)、癌旁肝硬化组织石蜡包埋标本 42 例(男性 31 例, 女性 11 例), 癌旁非硬化组织石蜡包埋标本 20 例(男性 13 例, 女性 7 例)。其中, 年龄 27 ~ 71 岁, 平均 49.2 岁。58 例肝癌患者术前未接受放、化疗, 未使用任何抗肿瘤药物。组织学分级根据世界卫生组织 2003 年肿瘤细胞分化程度分类标准: 低分化癌 19 例, 中分化癌 24 例, 高分化癌 15 例。TNM 分期根据国际妇产科协会 2000 年修订的标准: I 期 22 例, II 期 24 例, III 期 8 例, IV 期 4 例。淋巴结转移分类: 无淋巴结转移 37 例, 有淋巴结转移 21 例。上述蜡包埋标本置于 10% 甲醛溶液固定, 经脱水、透明、浸蜡、包埋后 4  $\mu$ m 连续切片, 进行苏木精 - 伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 和免疫组织化学法染色。上述所有患者的诊断经 1 或 2 位经验丰富的高级职称病理医师证实。

### 1.2 免疫组织化学法

采用免疫组织化学 Envision 二步法试剂盒 (丹麦 DAKO 公司) 检测, 操作步骤如下: 60 $^{\circ}$ C 烘烤切片 2 h, 石蜡切片、脱蜡、水化, 90 $^{\circ}$ C 微波抗原热修复 2 min, 依次滴加 30 ml/L 双氧水 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温下灭活内源性过氧化物酶 10 min; STAT3、p-STAT3 鼠抗人一

抗 (分别 1 : 100, 1 : 150 稀释)(美国 Santa Cruz 公司), 4 $^{\circ}$ C 保存 16 h; 聚合物增强剂 (Envision 自带) 室温孵育 20 min; 酶标抗鼠 / 兔聚合物 (Envision 自带) 室温孵育 25 min; DAB (江苏苏州碧云天有限公司) 显色。阴性对照组中以 PBS (江苏苏州碧云天有限公司) 代替一抗。

### 1.3 结果判定

HIF-1 $\alpha$  和 Rac1 的结果判定标准: HIF-1 $\alpha$  的阳性表达为细胞核或胞浆被染成浅黄色、棕黄色或黄褐色颗粒。Rac1 蛋白阳性表达主要位于肿瘤细胞的细胞质中, 呈浅黄色或深黄色。

按染色强度计分: 无染色为 0 分, 轻度染色为 1 分, 中度染色为 2 分, 强染色为 3 分; 按阳性染色细胞百分率计分: 阳性细胞数  $\leq 10\%$  为 0 分, 阳性细胞数 11% ~ 25% 为 1 分, 阳性细胞数 26% ~ 50% 为 2 分, 阳性细胞数  $> 50\%$  为 3 分。然后将 2 类计分结果的乘积分为以下等级: 0 分为 (-), 1 ~ 2 分为 (+), 3 ~ 4 分为 (++) , 5 ~ 6 分为 (+++)。设定 (+) ~ (+++) 为阳性表达, (-) 为阴性表达。

### 1.4 统计学方法

数据处理采用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 两两比较, 校正检验水准  $\alpha = 0.0125$ , 相关分析计算 Spearman 等级相关系数,  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 在癌旁非硬化肝组织和原发性肝癌组织中的表达

免疫组织化学法结果显示, HIF-1 $\alpha$  的阳性表达为细胞核或胞浆被染成浅黄色、棕黄色或黄褐色颗粒。癌旁非硬化、癌旁肝硬化及原发性肝癌 3 组组织中 HIF-1 $\alpha$  表达比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 41.945, P = 0.000$ ) (见表 1)。癌旁非硬化、癌旁肝硬化及原发性肝癌组织中 HIF-1 $\alpha$  的阳性表达率分别为 0.0%、45.2% 和 81.0%, 原发性肝癌组织中 HIF-1 $\alpha$  高于癌旁肝硬化和癌旁非硬化肝组织 ( $\chi^2 = 36.325$  和 13.910, 均  $P = 0.000$ ), 癌旁肝硬化组织中 HIF-1 $\alpha$  表达高于癌旁非硬化肝组织 ( $\chi^2 =$

10.038,  $P=0.002$ )。

Racl 蛋白阳性染色主要定位于肿瘤细胞的细胞质中,呈浅黄色或棕黄色。癌旁非硬化、癌旁肝硬化及原发性肝癌 3 组组织中 Racl 表达比较,经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=35.167, P=0.000$ ) (见表 1)。癌旁非硬化、癌旁肝硬化及原发性肝癌组织中 Racl 的阳性表达率分别为 0.0%、40.5% 和 77.6%,原发性肝癌组织中 Racl 高于癌旁肝硬化和癌旁非硬化肝组织( $\chi^2=14.293$  和  $32.386$ , 均  $P=0.000$ ),癌旁肝硬化组织中 Racl 表达高于癌旁非硬化肝组织( $\chi^2=8.276, P=0.004$ )。

## 2.2 HIF-1 $\alpha$ 、Racl 与原发性肝癌的组织学分级、分期及淋巴转移的关系

根据临床分期对患者进行分组,Ⅲ、Ⅳ期和 I、II 期原发性肝癌中,HIF-1 $\alpha$  的阳性表达率分别为 91.7%(11/12)和 78.3%(36/46),经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义( $\chi^2=0.749, P=0.291$ );Ⅲ、Ⅳ期和 I、II 期原发性肝癌中,Racl 的阳性表达率分别为 91.7%(11/12)和 73.9%(34/46),经  $\chi^2$  检验,差异无统计学意义( $\chi^2=1.725, P=0.189$ )。见表 2。

根据组织学分化程度对患者进行分组,低、中、高分化组 HIF-1 $\alpha$  的阳性表达率分别为 100.0%(19/19)、83.3%(20/24)和 53.3%(8/15),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=12.019, P=0.002$ )。低、中、高

分化组 Rac1 的阳性表达率分别为 94.7%(18/19)、75.0%(18/24)和 53.3%(8/15),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=8.299, P=0.016$ )。见表 2。

根据淋巴结状态对患者进行分组,无淋巴结转移组和淋巴结转移组 HIF-1 $\alpha$  的阳性表达率分别为 70.3%(26/37)和 100.0%(21/21),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=7.704, P=0.006$ ),淋巴结转移组 HIF-1 $\alpha$  阳性表达率高于无淋巴结转移组;淋巴结转移组和无淋巴结转移组原发性肝癌中,Racl 的阳性表达率分别为 67.6%(25/37)和 95.2%(20/21),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $\chi^2=5.898, P=0.015$ ),淋巴结转移组 Rac1 阳性表达率高于无淋巴结转移组。见表 2。

## 2.3 在癌旁肝硬化组织和原发性肝癌组织中 HIF-1 $\alpha$ 与 Rac1 表达的相关性

42 例癌旁肝硬化组织组织中,Racl 和 HIF-1 $\alpha$  蛋白共同表达阳性 14 例,共同表达阴性 20 例,采用 Spearman 等级相关性分析,Racl 与 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达呈正相关( $r=0.314, P=0.012$ )。见表 3。

58 例原发性肝癌组织中,Racl 和 HIF-1 $\alpha$  蛋白共同表达阳性 40 例,共同表达阴性 6 例,采用 Spearman 等级相关性分析,Racl 与 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达呈正相关( $r=0.486, P=0.008$ )。见表 4。

表 1 3 组 HIF-1 $\alpha$ 、Racl 阳性率的比较

组别	例数	HIF-1 $\alpha$ 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值	Racl 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值
癌旁非硬化组	20	0(0.0)			0(0.0)		
癌旁肝硬化组	42	19(45.2)	41.945	0.000	17(40.5)	35.167	0.000
原发性肝癌组	58	47(81.0)			45(77.6)		

表 2 不同病理特征的 HIF-1 $\alpha$ 、Racl 蛋白表达阳性率比较

病理特征	例数	HIF-1 $\alpha$ 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值	Racl 阳性 例(%)	$\chi^2$ 值	P 值
TNM 分期							
I、II 期	46	36(78.3)	1.113	0.291	34(73.9)	1.725	0.189
Ⅲ、Ⅳ期	12	11(91.7)			11(91.7)		
分化程度							
高分化	15	8(53.3)	12.019	0.002	9(60.0)	8.299	0.016
中分化	24	20(83.3)			18(75.0)		
低分化	19	19(100.0)			18(94.7)		
淋巴结转移							
无	37	26(70.3)	7.704	0.006	25(67.6)	5.898	0.015
有	21	21(100.0)			20(95.2)		

表 3 癌旁肝硬化组织中 HIF-1 $\alpha$  与 Rac1 蛋白表达的关系 例

HIF-1 $\alpha$	Rac1		合计
	阳性	阴性	
阳性	14	5	19
阴性	3	20	23
合计	17	25	42

表 4 原发性肝癌组织中 HIF-1 $\alpha$  与 Rac1 蛋白表达的关系 例

HIF-1 $\alpha$	Rac1		合计
	阳性	阴性	
阳性	40	7	47
阴性	5	6	11
合计	45	13	58

### 3 讨论

肝癌是严重威胁我国人民群众健康的主要疾病之一。近年来,肝癌的发病率有明显上升趋势,且发病呈年轻化趋势。从正常肝组织到肝硬化直至原发性肝癌的演变与高危型 HBV 感染有关,但是一过性、单纯的 HBV 感染不足以引起细胞发生癌变,而且从病毒感染发展到肝癌要经历相当长的一段时间。由此可以推测肝癌的发生、发展是多个因素、多个环节共同作用的结果。近年来,一些研究发现 HIF-1 $\alpha$ 、Rac1 蛋白与肝癌关系密切。

HIF-1 $\alpha$  尽管在正常氧浓度下也表达,但是很快可被泛素蛋白酶体系统所降解;而在缺氧状态时是血管生成的核心调控因子,其降解过程被阻断,导致 HIF-1 $\alpha$  在核内蓄积,与  $\beta$  蛋白亚基结合,形成有活性的 HIF-1 启动多种下游基因<sup>[9]</sup>,至今已明确的靶基因有 100 余种,主要分为以下几类:①参与肿瘤细胞的增殖和凋亡的基因;②编码与肿瘤侵袭和转移相关蛋白的基因,如 MMP;③参与血管发育、重塑与张力调节的基因等,如 I NOS、VEGF、EGF 和 uPA;④调节红细胞生成的基因,如 EPO;⑤参与葡萄糖转运代谢及胶原合成的基因<sup>[9-11]</sup>;⑥其他类基因:如肠三叶因子(肠黏膜屏障的保护因子)。由此可见,在上述诸多方面 HIF-1 $\alpha$  靶基因的编码产物发挥相当重要的作用。

肿瘤生长到特定时期,氧的供给不能满足肿瘤生长的需要,或因间质压力上升至肿瘤不成熟血管塌陷时,局部微环境处于缺氧状态,这是实体性肿瘤物

理微环境的基本特征之一,可刺激宿主细胞和肿瘤细胞合成分泌促血管生成因子,促进局部新生血管形成。缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  启动多种下游基因,如胰岛素样生长因子 21、胰岛素样生长因子 22、血管内皮生长因子等<sup>[3,12-13]</sup>,从而维持肿瘤细胞的能量供应,使细胞适应缺氧状态,促进肿瘤细胞的生长和分裂,而且可通过减少有氧代谢中反应性氧类对细胞 DNA 复制的破坏,促进肿瘤的增殖和转移。

大量免疫组织化学法证明,HIF-1 $\alpha$  在人类多种肿瘤中表达增加,HIF-1 $\alpha$  通过调节不同靶基因的转录活性及其自身的表达,参与肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移等过程,其过度表达与恶性肿瘤的不良预后有关<sup>[14]</sup>。张咏梅等<sup>[15]</sup>对 36 例肺癌组织和 12 例癌旁组织采用 RT-PCR、凝胶电泳半定量方法检测 HIF-1 $\alpha$  的表达,结果显示,HIF-1 mRNA 在癌症组织中的表达高于癌旁组织,有淋巴结转移组和有远处转移组中的表达高于无淋巴结转移组和无远处转移组。SHI 等<sup>[16]</sup>研究发现,HIF1 通过促进 QSOX1 的表达有助于胰腺癌细胞的入侵。本实验研究结果也显示,HIF-1 $\alpha$  蛋白在原发性肝癌组织中的表达高于癌旁肝硬化组织组织和癌旁非硬化组织,且原发性肝癌组织 HIF-1 $\alpha$  表达与浸润深度、淋巴结转移、临床分期相关。HIF-1 $\alpha$  蛋白在癌旁非硬化组织、癌旁肝硬化组织及原发性肝癌组织中的表达率分别为 0.0% (0/20), 145.2% (17/42) 和 81.0% (47/58),其中肝癌 III、IV 期阳性表达率高于 I、II 期 (91.7% vs 78.3%),随着分化程度的降低阳性率升高 (53.3%、83.3% 和 100%)。伴有淋巴结转移者阳性率高于不伴有淋巴结转移者,说明 HIF-1 $\alpha$  蛋白高表达的肝癌具有更强的侵袭能力,提示 HIF-1 $\alpha$  其过度表达可能与肝癌不良预后有关,对其表达程度的检测具有重要的生物学和临床价值。

Rac-1 基因位于人染色体 7p22,Rac1 基因启动子富含 GC 碱基,具有管家基因的特征,其编码产物是小 G 蛋白 Rho 家族重要成员,有(Rac1、Rac2、Rac3) 3 个亚型。Rac1 蛋白可广泛表达于机体各组织中,通过结合或水解 GTP 核苷酸,在 GDP 结合形式(失活状态)与 GTP 结合形式(激活状态)间相互转换<sup>[17]</sup>。肿瘤组织中,活性形式的 Rac1 蛋白参与通过调节细胞丝状伪足的生成和膜皱缩<sup>[17-19]</sup>,调节肿瘤细胞的运动,影响肿瘤的生长。此外,Rac-1 还通过增加细胞内超氧化物阴离子,可抑制肿瘤细胞发生凋亡<sup>[6]</sup>,对肿瘤的发展、侵袭及转移发挥重要作用。

目前大多数实验表明,Rac1 与人类恶性肿瘤的发生、发展关系密切,在多种恶性肿瘤中呈过表达。彭慧娟等<sup>[20]</sup>通过比较卵巢正常组织与卵巢良性浆液性囊腺瘤组织、卵巢浆液性腺癌组织中的 Rac1 蛋白的表达水平,发现 Rac1 可能影响细胞的增殖和细胞迁移能力从而促进肿瘤细胞的恶性生物行为,导致卵巢浆液性腺癌组织中 Rac1 蛋白表达水平高于卵巢良性浆液性囊腺瘤组织和卵巢正常组织;孙旭日等<sup>[21]</sup>应用免疫组织化学法检测 Rac1、VEGF 在 43 例肝细胞癌组织、43 例癌旁肝组织及 21 例正常肝组织的表达,发现 Rac1 蛋白在肝细胞癌组织表达高于癌旁肝组织,可能是通过上调 VEGF 的表达促进肿瘤血管生成,参与肝细胞癌的侵袭、转移机制。田锐等<sup>[22]</sup>分别采用 EDU 和 CCK-8 方法检测 Rac1 对胰腺癌细胞增殖的影响,结果发现 Rac1 可以促进胰腺癌细胞的增殖。越来越多的报道证实,Rac1 在肿瘤及其增殖、转移过程中发挥重要作用。本实验研究结果表明,在原发性肝癌组织中 Rac1 的表达高于癌旁非硬化组织,且与浸润深度、淋巴结转移、临床分期相关。癌旁硬化组织 Rac1 表达高于癌旁非硬化组织。Rac1 蛋白在癌旁非硬化组织、癌旁硬化组织及原发性肝癌组织中的表达率分别为 0.0% (0/20), 40.5% (17/42) 和 77.6% (45/58),其中肝癌 III、IV 期阳性表达率高于 I、II 期(91.7% vs 73.9%),随着分化程度的降低阳性率升高(60.0%、75.0%和 94.7%)伴有淋巴结转移者阳性率为 95.2%,高于不伴有淋巴结转移者(67.6%)。

在某些恶性肿瘤中存在 HIF-1 $\alpha$  和 Rac1 蛋白共同表达的情况。毕国斌等<sup>[23]</sup>应用免疫组织化学法检测 63 例人胃癌组织和 40 例癌旁组织标本中 HIF-1 $\alpha$  和 Rac-1 的表达,发现胃癌组织中 HIF-1 $\alpha$  和 Rac-1 的表达增加,与胃癌的侵袭性生物学行为密切相关,且表达呈正相关。DU 等<sup>[24]</sup>研究发现,Rac1 在人类乳腺癌中能激活促进 HIF-1 $\alpha$  的表达。本研究分析显示,HIF-1 $\alpha$  与 Rac1 的表达在肝癌前病变及肝癌中呈正相关,提示 HIF-1 $\alpha$  与 Rac1 可能关系密切。

综上所述,HIF-1 $\alpha$  和 Rac1 在肝癌前病变及原发性肝癌组织中的表达水平均增高,浸润深度越深,分化程度越低,表达水平越高。且在原发性肝癌组织中两者的表达呈正相关,提示在肝癌的病理演变过程中,HIF-1 $\alpha$  与 Rac1 相互间可能存在协同调控作用,促进肝癌的进展和转移。分析两者协同作用的机

制可能为肿瘤组织中 Rac1 通过激活 p38 MAPK 活化 HIF-1 $\alpha$  末端活性区,提高 HIF-1 $\alpha$  的转录活性<sup>[25]</sup>,且通过抑制 VHL 蛋白水平,Rac1 可在低氧状态下增加 HIF-1 $\alpha$  的稳定性<sup>[26]</sup>。

总之,HIF-1 $\alpha$  和 Rac1 的联合检测有助于评价原发性肝癌的生物学行为和预后,为早期诊断和治疗提供理论依据。

#### 参 考 文 献:

- [1] JEMAL A, FORMAN D, BRAY F, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] NJEI B, ROTMAN Y, DITAH I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 191-199.
- [3] SEMENZA G L. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10): 721-732.
- [4] BROWN J M. Exploiting the hypoxic cancer cell: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Mol Med Today*, 2000, 6: 157-162.
- [5] GÓMEZ P T, BANDRÉS E, ESPINA C, et al. Differential expression of Rac1 identifies its target genes and its contribution to progression of colorectal cancer[J]. *International Journal of Biochemistry Cell Biology*, 2007, 39(12): 2289-2302.
- [6] PERVAIZ S, CAO J, CHAO O S, et al. Activation of the RacGTPase inhibits apoptosis in human tumor cells[J]. *Oncogene*, 2001, 20(43): 6263.
- [7] LEE T K, POON R T, YUEN A P, et al. Rac activation is associated with hepatocellular carcinoma metastasis by up-regulation of vascular endothelial growth factor expression[J]. *Clinical Cancer Research an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2006, 12(17): 5082.
- [8] 郝晓凤, 惠延年, 王雨生, 等. Rac1 和 HIF-1 在激光诱导小鼠脉络膜新生血管模型组织中的表达[J]. *眼科新进展*, 2007, 27(6): 401-404.
- [9] KESWANI S C, BOSCH-MARCÉ M, REED N, et al. Nitric oxide prevents axonal degeneration by inducing HIF-1-dependent expression of erythropoietin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(12): 4986-4990.
- [10] BAND M, JOEL A, HERNANDEZ A, et al. hypoxia-induced BNIP3 expression and mitophagy: in vivo comparison of the rat and the hypoxia-tolerant mole rat, *spalax ehrenbergi*[J]. *FASEB J*, 2009, 23(7): 2327-2335.
- [11] JIANG H, FENG Y. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) correlated with tumor growth and apoptosis in ovarian cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006, 16(1): 405-412.
- [12] PAN X Y, ZHANG Z H, WU L X, et al. Effect of HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway on plasma progesterone and ovarian prostaglandin F2a secretion during luteal development of pseudopregnant rats[J]. *Genetics Molecular Research Gmr*, 2015, 14(3):

- 8796-809.
- [13] URANO N, FUJIWARA Y, DOKI Y, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor- $\alpha$  in gastric adenocarcinoma [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(1): 44-49.
- [14] 周明利. HIF-1 $\alpha$  与 EMT 在肿瘤中的作用及意义研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(9): 1132-1136.
- [15] 张咏梅. HIF-1 $\alpha$ 、GLUT 1、MRP 1 和 GST- $\pi$  在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. *肿瘤*, 2008, 28(3): 263-267.
- [16] SHI C Y, FAN Y, LIU B, et al. HIF1 Contributes to hypoxia-induced pancreatic cancer cells invasion via promoting QSOX1 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(3): 561-568.
- [17] HEASMAN S J, RIDLEY A J. Mammalian GTPases: new insights into their functions from in vivo studies[J]. *Nature Mol Cell Biol*, 2008, 9(9): 690-701.
- [18] RIDLEY A J, SCHWARTZ M A, BURRIDGE K, et al. Cell migration: integrating signals from front to back[J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1704-1709.
- [19] DEL-POZO M A, ALDERSON N B, KIOSSES W B, et al. Integrins regulate targeting by internalization of membrane domains[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 839-842.
- [20] 彭慧娟, 张瑜, 等. Rac1 蛋白在卵巢癌组织中的表达及其对卵巢癌细胞株 SKOV3 增殖及迁移的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(13): 1402-1405.
- [21] 孙旭日, 李新丰, 王伟, 等. Rac1 VEGF 在肝细胞癌中的表达和肿瘤血管形成关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(4): 212-216.
- [22] 田锐, 郭兴军, 江建新, 等. Rac1 对胰腺癌增殖的影响及其机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(12): 1070-1074.
- [23] 毕国斌, 王子安, 郭冰沁. HIF-1A 和 Rac-1 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(2): 109-113.
- [24] DU J, XU R, HU Z, et al. PI3K and ERK-induced Rac1 activation mediates hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  expression in MCF-7 breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): DOI: 10.1371/journal.pone.0025213.
- [25] HIROTA K, SEMENZA G L. Rac1 activity is required for the activation of hypoxia-inducible factor 1[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 21166-21172.
- [26] TERENCE K, RONNIE T, ANTHONY P, et al. Rac activation is associated with hepatocellular carcinoma metastasis by up-regulation of vascular endothelial growth factor expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(17): 5082-5089.

(童颖丹 编辑)