

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.30.014

文章编号: 1005-8982(2017)30-0077-06

## 缺氧与高级别脑胶质瘤化疗抵抗和预后的关系 及高压氧舱临床疗效的初步研究\*

李春芳<sup>1</sup>, 张彩彩<sup>2</sup>

(1.海南省海口市人民医院 高压氧科,海南 海口 570208;2.海南医学院第二附属医院  
神经外科,海南 海口 570311)

**摘要: 目的** 探究缺氧与人脑胶质瘤细胞化疗抵抗及患者预后的关系及高压氧舱在高级别脑胶质瘤患者中应用的疗效分析。**方法** 体外使用氯化钴诱导人脑胶质瘤细胞 U251 缺氧状态,蛋白印迹法(Western blot)检测细胞中缺氧标志物缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的变化,噻唑蓝(MTT)染色法检测 U251 细胞替莫唑胺(TMZ)的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)的变化。逆转录 PCR(RT-PCR)检测患者高级别脑胶质瘤组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达特征,比较与正常脑组织及低级别脑胶质瘤组织表达的差异,临床上采用 Kaplan-Meier 生存分析法分析高压氧舱治疗与高级别脑胶质瘤患者预后的相关性,同时分析患者 HIF-1 $\alpha$  的表达与未行高压氧舱治疗的患者预后的相关性。**结果** 体外成功诱导 U251 细胞的缺氧状态,Western blot 结果示 U251-ol 的 HIF-1 $\alpha$  表达水平高于对照细胞(U251-control),MTT 结果显示,U251-ol 细胞 TMZ 的 IC<sub>50</sub> 值高于 U251-control( $P < 0.05$ )。RT-PCR 结果示高级别脑胶质瘤 HIF-1 $\alpha$  的表达高于正常脑组织及低级别脑胶质瘤组织( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存分析结果示行高压氧舱治疗的高级别脑胶质瘤患者 2 年内预后优于未行高压氧舱治疗的患者( $P < 0.05$ ),但长期随访差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。未行高压氧舱治疗的高级别脑胶质瘤患者中,高表达 HIF-1 $\alpha$  的患者相比低表达的患者预后不良,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 缺氧可促进脑胶质瘤细胞化疗抵抗的形成,且不利于患者预后,高压氧舱能有效改善脑胶质瘤组织的缺氧状况,有效提高患者短期预后情况,是值得推广的辅助治疗方式。

**关键词:** 缺氧;缺氧诱导因子-1;高级别脑胶质瘤;化疗抵抗;预后

**中图分类号:** R459.6

**文献标识码:** A

## The relationships of hypoxia with resistance to chemotherapy and prognosis of high-grade gliomas and study on clinical effect of hyperbaric oxygen therapy\*

Chun-fang Li<sup>1</sup>, Cai-cai Zhang<sup>2</sup>

(1. Department of Oxygen, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China;

2. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationships of hypoxia with resistance to chemotherapy of human glioma cells and prognosis of high-grade gliomas, and to analyze the curative effect of hyperbaric oxygen therapy in high-grade glioma patients. **Methods** In vitro, cobalt chloride was used to induce hypoxia in human glioma cell line U251, Western blot assay was used to detect the expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), which is the marker of hypoxia. thiazolyl blue (MTT) assay was used to detect the changes of half inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) of Temozolomide (TMZ) in the U251 cells. Fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression character of HIF-1 $\alpha$  in

收稿日期:2017-03-23

\* 基金项目:海南省自然科学基金(No:20158308)

the high-grade glioma tissues, compared with that of normal brain tissue and low-grade glioma tissue. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the correlation between hyperbaric oxygen therapy and prognosis of patients with high-grade gliomas, and the correlation between the expression of HIF-1 $\alpha$  and prognosis of patients without hyperbaric oxygen therapy. **Results** In vitro, the hypoxia of U251 cells was induced successfully. Western blot assay showed that HIF-1 $\alpha$  of the hypoxia of U251 cells (U251-ol) was significantly higher than that of control cells (U251-control). MTT assay showed that IC50 of TMZ in the U251-ol line was significantly higher than that in U251-control ( $P < 0.05$ ). Results of RT-PCR showed that the expression of HIF-1 $\alpha$  in high-grade gliomas was significantly higher than that in normal brain tissue and low-grade gliomas. Kaplan-Meier survival analysis showed that the prognosis of patients with hyperbaric oxygen therapy was better than that of patients without hyperbaric oxygen therapy in the high-grade gliomas patients in two years ( $P < 0.05$ ), but there was no significantly statistical difference in the long term ( $P > 0.05$ ). The high-grade gliomas patients with high expression of HIF-1 $\alpha$  who did not receive hyperbaric oxygen therapy had a poorer prognosis compared with the low-grade gliomas patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Hypoxia can promote resistance to chemotherapy of glioma cells, and is not conducive to the prognosis. The hyperbaric oxygen therapy can effectively reverse hypoxia in glioma tumor tissue, and improve the prognosis of patients.

**Keywords:** hypoxia; hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; high-grade glioma; chemotherapy resistance; prognosis

人脑胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤,约占全部中枢神经系统肿瘤的 40%<sup>[1]</sup>,其中,又分化不良的高级别脑胶质瘤占多数,其增殖侵袭能力强,多数患者病情进展迅速,虽然手术联合放、化疗等综合治疗的方式能有效提高患者短期生存率,但由于脑功能结构的特殊性对手术范围的限制及肿瘤细胞放、化疗的局限性,导致其容易复发,患者 5 年生存率 <5%<sup>[2]</sup>。近年许多研究指出,缺氧状态对多种恶性肿瘤的发生、发展起到关键作用<sup>[3-4]</sup>,但缺氧与高级别脑胶质瘤的关系尚不明确,本研究拟通过体外实验及生存分析等手段,探究缺氧及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ) 与高级别脑胶质瘤恶性程度、化疗抵抗及患者预后的关系,同时分析高压氧舱对高级别脑胶质瘤疗效,为高压氧舱在恶性胶质瘤中的应用提供研究基础及依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月 -2014 年 9 月本院神经外科收治的 78 例脑胶质瘤患者。其中,男性 43 例,女性 35 例;年龄 24 ~ 66 岁,平均(41.5  $\pm$  12.8)岁;体重 43.5 ~ 81.0 kg,平均(63.7  $\pm$  13.1)kg;脑胶质瘤分级以世界卫生组织 2007 年公布的神经系统肿瘤分类标准为依据<sup>[5]</sup>,本研究中 I 级患者 7 例,II 级患者 14 例,III 级患者 18 例,IV 级患者 39 例,其中, I 级和 II 级为低级别胶质瘤组, III 级和 IV 级为高级别胶质瘤组。57 例高级别脑胶质瘤患者中行高压氧舱辅助治疗的患者 24 例,作为本研究的观察组。其中,男性

14 例,女性 10 例;年龄 27 ~ 61 岁,平均(41.6  $\pm$  13.5)岁;体重 43.5 ~ 76.0 kg,平均(62.9  $\pm$  14.8)kg。未行高压氧舱辅助治疗的患者 33 例,作为本研究的对照组。其中,男性 18 例,女性 15 例;年龄 26 ~ 66 岁,平均(42.9  $\pm$  11.8)岁;体重 46.0 ~ 81.0 kg,平均(64.3  $\pm$  13.6)kg。两组患者性别比例、年龄及体重差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。所有患者均为初发初治的原发脑胶质瘤,入院前未经过任何形式的抗肿瘤治疗,高级别脑胶质瘤患者显微手术后行三维适形放疗联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)化疗处理,手术切取的 78 例胶质瘤病理标本及同时期因脑外伤入院的 18 例患者的正常脑组织作为对照组,取材后置于冻存管中液氮保存。

### 1.2 实验仪器及材料

**1.2.1 实验仪器** ECO1.5 超净工作台(美国 Thermo Scientific 公司),生化培养箱(美国 Thermo Scientific 公司),DM500 光学显微镜(德国 Leica 公司),高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),Nanodrop 2000c 超微量分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司),多孔酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),电泳仪、转膜仪及 GelDoc XR 凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),7500 Real-time PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司),移液器(德国 Eppendorf 公司)等。

**1.2.2 实验材料** 6 孔板、6 cm 及 10 cm 培养皿(美国 Corning 公司),移液枪头(美国 Invitrogen 公司),1.5 ml 离心管(德国 Sigma 公司),15 ml 离心管(江苏省无锡耐思生物科技有限公司),聚偏氟乙烯膜(PVDF 膜,德国 Millipore 公司)等。氯化钴 CoCl<sub>2</sub>(德

国 Sigma 公司),DMEM 培养基及胎牛血清(fetal bovine serum,FBS)、胰蛋白酶(美国 Thermo Scientific Hyclone 公司),30%聚丙烯酰胺(美国 Thermo Scientific 公司),MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒、四甲基乙二胺、过硫酸胺及蛋白酶抑制剂 cocktail(德国 Sigma 公司),十二烷基硫酸钠、甲醇、异丙醇及无水乙醇等(北京国药集团化学试剂有限公司),RNA 提取试剂 RNAiso Reagent、RNA 逆转录试剂盒及 SYBR Green 核酸荧光染料(日本 TaKaRa 公司),无核酶水(美国 Invitrogen 公司),细胞裂解液 Cell lysis buffer 及 BCA 蛋白浓度测定试剂盒(海门碧云天生物技术研究所),HIF-1 $\alpha$  抗体(ab113642,美国 Abcam 公司),鼠二抗(ab6728,美国 Abcam 公司)。

### 1.3 治疗方法

对照组患者术后行放、化疗综合治疗方案:①化疗方案:术后第 3 周开始第 1 周期化疗,口服 TMZ 150 mg/m<sup>2</sup> 体表面积,1 次/d,连用 5 d;第 2 至 5 周期口服 TMZ 200 mg/m<sup>2</sup> 体表面积,1 次/d,连用 5 d;②放疗方案:根据工作站对磁共振薄层增强扫描图像的三维重建,为患者制定放射治疗计划,单次分割剂量根据不同肿瘤大小而异, $\leq 5$  cm 胶质瘤 4~6 Gy/次,照射 9~15 次, $> 5$  cm 胶质瘤 3~4 Gy/次,照射 15~18 次;③高压氧治疗方案:在口服 TMZ 前 2 h 行高压氧治疗,治疗稳压吸氧时长为 1 h,压力为 0.2 MPa,高压氧治疗后 1 h 内口服 TMZ。对患者每 2 月进行一次随访。

### 1.4 细胞培养及缺氧诱导

本研究人脑胶质瘤细胞 U251(购自北京北纳生物技术有限公司),使用含 10% FBS 的 DMEM 培养基培养,培养环境:37 $^{\circ}$ C,5%二氧化碳 CO<sub>2</sub>,相对湿度 100%。U251 缺氧细胞(U251 oxygen lack,U251-ol)及 U251 对照细胞(U251-control)的诱导:接种  $2 \times 10^5$  个/孔的 U251 细胞于 10 cm 培养皿中,待细胞生长至融合度为 50%时,诱导 U251-ol 细胞的培养基中加入终浓度为 50  $\mu$ mol/L 的碳酸氯(COCl<sub>2</sub>),对照组加入同等体积的磷酸盐缓冲液,处理 24 h 后收集细胞于 1.5 ml 离心管中。

### 1.5 Western blot 检测细胞 HIF-1 $\alpha$ 的蛋白表达

将诱导完成的 U251 细胞消化离心后去上清液,(500  $\mu$ l cell lysis buffer+55  $\mu$ l 10 $\times$  cocktail)冰上裂解 2 h,15 000 r/min,4 $^{\circ}$ C 离心 15 min,收集上清液 BCA 法检测蛋白浓度,取 50  $\mu$ g 蛋白行 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳,250 mA 稳流湿转 PVDF 膜 2 h,剪

取目的条带 10%脱脂奶粉封闭 2 h,HIF-1 $\alpha$  抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,孵育浓度为 1:1 000,第 2 天 PBST 漂洗膜 3 次,5 min/次,鼠二抗孵育 1 h,孵育浓度为 1:2 000,PBST 漂洗膜 3 次,5 min/次,发光液曝光显影,Image Lab 4.2 检测印记吸光度,待测蛋白样品吸光度值与内参基因  $\beta$ -actin 吸光度值的比值为样品相对吸光度。

### 1.6 MTT 检测细胞 TMZ IC50 值的变化

诱导方法同前,将 U251-ol 细胞及 U251-control 细胞,以  $2 \times 10^3$  个/孔接种至 96 孔板中,37 $^{\circ}$ C,5% CO<sub>2</sub> 培养 12 h 后(期间仍持续诱导),弃上清,加入不同终浓度的 TMZ 与 (DMEM+10%FBS) 的混合液,总体积 200  $\mu$ l/孔,TMZ 浓度设置为:0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、16.0 及 32.0  $\mu$ g/ml,在相应浓度下处理 24 h,弃去原培养液,将 MTT 溶液与培养基以 1:9 的比例混合后加入孔中,避光孵育 1 h,多孔板酶标仪检测 570 nm 处吸光度。绘制细胞生存曲线,计算细胞半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration,IC50)。

### 1.7 逆转录 PCR 检测患者组织中 HIF-1 $\alpha$ 的 mRNA 表达

液氮中取出组织并研磨成粉末,取 30 mg 加入 1 ml RNAiso Reagent 试剂,冰上裂解 5 min,Trizol 法抽提总 RNA,50  $\mu$ l 无核酶水稀释 RNA 沉淀并混匀,37 $^{\circ}$ C 促溶,5 min。Nanodrop 2000 超微量分光光度计检测 RNA 浓度。取 1  $\mu$ g 总 RNA 行逆转录,得到 cDNA 模板无核酶水稀释至 500  $\mu$ l。逆转录 PCR(reverse trans cription PCR,RT-qPCR)体系配置 10  $\mu$ l SYBR Green 核酸荧光染料,5  $\mu$ l (10 ng)模板 cDNA 及 5  $\mu$ l 引物加入,置于 Applied Biosystems 9700 PCR 仪中进行定量分析,PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 30 min,95 $^{\circ}$ C 变性 5 min,60 $^{\circ}$ C 退火 1 min,95 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,共 40 个循环。内参基因  $\beta$ -actin 引物:正向引物 5'-TGTGGGCATCAATGGATTGG-3';反向引物 5'-ACACCATGTATCCGGGTCAAT-3'。扩增大小 186 bp;HIF-1 $\alpha$  引物:正向引物 5'-CAGAA TGCTCAGAGAAAGCG-3';反向引物 5'-TGGTCAGC TGTGGTAATCCA-3'。扩增大小 264 bp,HIF-1 $\alpha$  的相对浓度与内参基因的相对浓度比值作为目的基因 mRNA 的相对表达量。

### 1.8 统计学方法

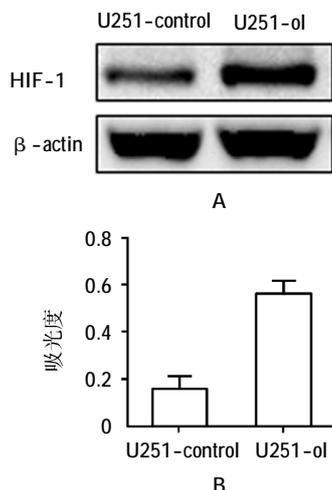
数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 *t* 检验或方差分析,两

两比较用 SNK-*q* 检验, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-Rank(Mantel-Cox) 检验两组患者预后,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 U251-ol 细胞、U251-control 细胞 HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达的比较

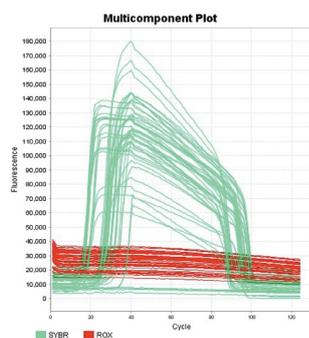
Western blot 结果显示, U251-ol 细胞 HIF-1 $\alpha$  的蛋白表达水平高于对照细胞 U251-control, U251-ol 细胞 HIF-1 $\alpha$  的相对吸光度值为  $(0.562 \pm 0.076)$ , U251-control 的吸光度值为  $(0.159 \pm 0.022)$ , 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $t = 5.180, P = 0.006$ ), U251-ol 细胞 HIF-1 $\alpha$  的吸光度值高于 U251-control 组。见图 1。



A: 细胞中 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达; B: 吸光度值比较  
图 1 U251-ol 细胞与 U251-control 细胞 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达的比较

### 2.2 U251-ol 细胞及 U251-control 细胞 TMZ IC50 值的比较

MTT 结果显示 U251-ol 细胞 TMZ 的 IC50 值为



B 扩增曲线

$(3.376 \pm 0.365) \mu\text{g/ml}$ , U251-control 细胞 TMZ 的 IC50 值为  $(2.468 \pm 0.251) \mu\text{g/ml}$ , 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $t = 9.190, P = 0.000$ ), U251-ol 细胞 TMZ 的 IC50 值高于 U251-control 组。见图 2。

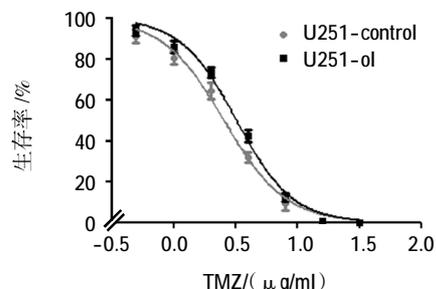
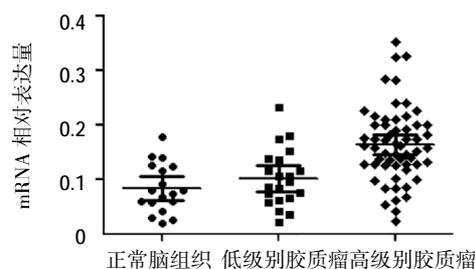


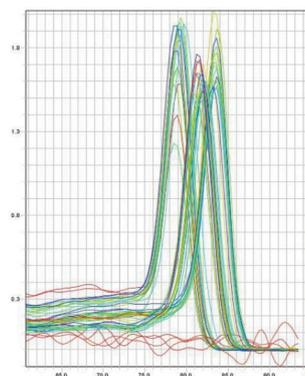
图 2 U251-ol 细胞与 U251-control 细胞 TMZ IC50 值的比较

### 2.3 临床组织样本 HIF-1 $\alpha$ 表达特征

RT-PCR 结果显示, 高级别脑胶质瘤组织中 HIF-1 $\alpha$  的 mRNA 表达为  $(0.164 \pm 0.009)$ , 低级别脑胶质瘤为  $(0.102 \pm 0.011)$ , 正常脑组织为  $(0.084 \pm 0.011)$ , 经方差分析, 3 组 HIF-1 $\alpha$  的 mRNA 表达水平 ( $F = 9.380, P = 0.000$ ), 经 SNK-*q* 两两比较, 高级别脑胶质瘤表达水平高于正常脑组织及低级别脑胶质瘤 ( $P < 0.05$ ), 而低级别脑胶质瘤与正常脑组织比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 3。



A 临床组织标本中 HIF-1 $\alpha$  mRNA 表达水平



C 熔解曲线

图 3 临床组织样本中 HIF-1 $\alpha$  mRNA 表达的比较

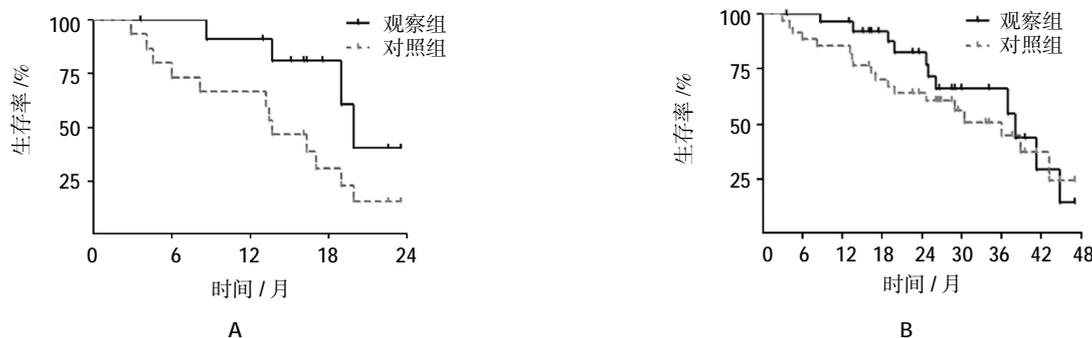
## 2.4 高压氧舱辅助治疗对高级别脑胶质瘤患者预后的影响

对行高压氧舱辅助治疗的观察组患者及未行高压氧舱辅助治疗的对照组患者进行随访,并绘制Kaplan-Meier生存曲线,结果显示高压氧舱辅助治疗能够改善患者两年内的预后情况[ $\hat{H}R=0.359(95\%CI:0.131,0.983)P=0.022$ ],但对患者长期疗效欠佳[ $\hat{H}R=0.513(95\%CI:0.309,1.268)P=0.217$ ]。见图 4。

## 2.5 HIF-1 $\alpha$ 的表达量与高级别脑胶质瘤患者预

## 后的关系

根据高级别脑胶质瘤患者肿瘤组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达量,将未行高压氧舱辅助治疗的 33 例高级别脑胶质瘤患者分为高表达 HIF-1 $\alpha$  组( $>$ 平均相对表达量 0.164)和低表达 HIF-1 $\alpha$  组( $\leq$ 平均相对表达量 0.164),Kaplan-Meier 分析结果显示,高表达 HIF-1 $\alpha$  的患者预后相比低表达患者预后不良,差异有统计学意义[ $\hat{H}R=0.369(95\%CI:0.137,0.992)P=0.036$ ]。见图 5。



A: 观察组与对照组患者 2 年内的随访结果;B: 观察组与对照组患者长期随访结果

图 4 高压氧舱辅助治疗与患者预后的关系分析

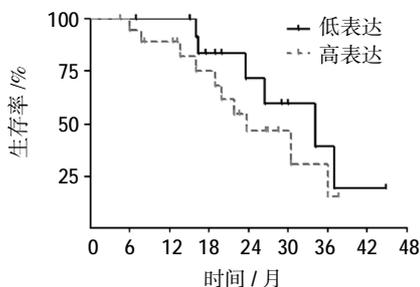


图 5 HIF-1 $\alpha$  表达与患者预后的关系分析

## 3 讨论

能量代谢异常是恶性肿瘤的特征表现之一<sup>[6]</sup>,绝大多数恶性肿瘤生长迅速,当肿瘤体积  $>1\text{ mm}$  时,血管提供的氧及能量将不足以维持肿瘤的需要,此时低氧环境将促进肿瘤细胞发生糖酵解,已有许多研究显示,糖酵解的发生与多种恶性肿瘤的增殖侵袭及化学耐药相关<sup>[7]</sup>。ZHOU 等<sup>[8]</sup>的研究显示,脂肪酸合酶可通过促进乳腺癌细胞内的糖酵解,使其侵袭能力的增强。MUKHERJEE 等<sup>[9]</sup>发现,胰岛素样生长因子 1 也可通过促进卵巢癌细胞的糖酵解介导细胞增殖能力增强。ZHANG 等<sup>[10]</sup>在结直肠癌细胞中发现核糖体蛋白 S7 可通过抑制糖酵解使细胞增殖侵袭能力减弱。WOO 等<sup>[11]</sup>在乳腺癌中证实,糖酵解可参

与肿瘤细胞他莫昔芬耐药,同时提出 HIF-1 $\alpha$  的过度活化在其中发挥重要作用:HIF-1 $\alpha$  的活化可促进糖酵解,使细胞乳酸等酸性代谢产物水平增加,产生的质子可拮抗弱碱性化疗药物的疗效。HIF-1 $\alpha$  是肿瘤细胞缺氧时产生的一种核转录因子,其基因定位于染色体 q14.24。近年有研究显示,其可通过促进肿瘤细胞糖酵解相关酶的表达,增强细胞糖酵解能力,使肿瘤细胞在内环境缺氧状态下能够维持生存,并促进肿瘤的恶性行为<sup>[12-14]</sup>。ZHANG<sup>[15]</sup>、SCHITO 等<sup>[16]</sup>的研究及结论显示,HIF-1 $\alpha$  可促进乳腺癌细胞的恶性行为,并对肿瘤干细胞的形成具有重要作用。TU 等<sup>[17]</sup>的研究显示,HIF-1 $\alpha$  同样可促进骨肉瘤细胞的恶性表型,其高表达不利于患者预后。AI<sup>[18]</sup>的研究发现,在卵巢癌细胞中下调 HIF-1 $\alpha$  的表达可提高细胞对顺铂的敏感性。上述研究均显示,缺氧及 HIF-1 $\alpha$  在恶性肿瘤发生、发展中起着重要作用,但其与人脑胶质瘤关系尚不明确,基于此,笔者对人脑胶质瘤中 HIF-1 $\alpha$  的表达特征及其与化疗抵抗、患者预后的关系进行探究,并在临床水平分析高压氧舱对高级别脑胶质瘤的疗效。

研究结果显示,体外诱导人脑胶质瘤细胞 U251 的缺氧状态后,细胞 HIF-1 $\alpha$  表达水平上升,同时

细胞相对 TMZ 的 IC<sub>50</sub> 值升高,推测 U251 细胞缺氧发生时也可通过上调 HIF-1 $\alpha$  导致细胞糖酵解水平上调,产生的酸性代谢产物使细胞对 TMZ 耐药性增强,该推测笔者将通过进一步实验验证,改善缺氧肿瘤细胞外环境的酸碱平衡,探究其对细胞化疗抵抗能力的影响。同时观察高级别脑胶质瘤 HIF-1 $\alpha$  的表达高于其在低级别脑胶质瘤及正常脑组织中的表达,提示 HIF-1 $\alpha$  可能在高级别脑胶质瘤的发生、发展中发挥关键作用,笔者将通过进一步的体外实验,探究 HIF-1 $\alpha$  的确切生物学效应。进而在临床水平观察 HIF-1 $\alpha$  的高表达不利于高级别脑胶质瘤患者的预后,进一步说明缺氧对于高级别脑胶质瘤的促癌作用。在研究中采用高压氧舱对高级别脑胶质瘤患者进行辅助治疗,同时对患者进行长期随访,结果显示,患者 2 年内生存率提高,推测原因为:高压氧舱可在短时间提高血浆中的氧分压和氧饱和度,抑制肿瘤细胞内的糖酵解,减少细胞内环境中酸性产物的水平,使得肿瘤细胞短时间内对 TMZ 敏感性增强,此时患者行 TMZ 化学治疗,效果优于未行高压氧舱治疗的患者。但患者经过一段时间的 TMZ 治疗后,肿瘤细胞通过其他多种机制<sup>[9]</sup>不可避免的对 TMZ 耐药,故高压氧舱对患者长期生存率无提高。

综上所述,缺氧及 HIF-1 $\alpha$  与高级别脑胶质瘤的恶性程度、化疗抵抗及患者预后均存在密切关系,高压氧舱治疗能显著对抗缺氧引起的促癌作用,有利于患者短期预后,是值得推广的辅助治疗方式。

#### 参 考 文 献:

- [1] 林昌海,李丽仙,冉静,等. 脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(30): 4293-4296.
- [2] 徐秋实. 125 例人脑胶质瘤病例预后因素的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [3] HUANG D, LI C, ZHANG H. Hypoxia and cancer cell metabolism[J]. Acta Biochimica Et Biophysica Sinica, 2014, 46(3): 214-219.
- [4] BALAMURUGAN K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. International Journal of Cancer, 2015, 138(5): 1058-1066.
- [5] LOUIS D N, OHGAKI H, WIESTLER O D, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathologica, 2007, 114(5): 97-109.
- [6] MAKINOSHIMA H, OWADA S, ESUMI H. Therapeutic strategies targeting cancer-specific metabolism [J]. Nippon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine, 2015, 73(8): 1296-1303.
- [7] ROY A, BERA S. CAF cellular glycolysis: linking cancer cells with the micro-environment[J]. Tumor Biology, 2016, 37(7): 8503-8514.
- [8] LAN Z, JIANG S, QIANG F, et al. FASN, ErbB2-mediated glycolysis is required for breast cancer cell migration[J]. Oncology Reports, 2016, 35(5): 2715-2722.
- [9] MUKHERJEE A, MA Y, YUAN F, et al. Lysophosphatidic acid up-regulates hexokinase II and glycolysis to promote proliferation of ovarian cancer cells[J]. Neoplasia, 2015, 17(9): 723-734.
- [10] ZHANG W, TONG D, LIU F, et al. RPS7 inhibits colorectal cancer growth via decreasing HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis [J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5800-5814.
- [11] YU M W, SHIN Y, LEE E J, et al. Inhibition of aerobic glycolysis represses Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  axis and restores tamoxifen sensitivity in antiestrogen-resistant breast cancer cells [J]. PloS One, 2015, 10(7): e0132285.
- [12] COURTNAY R, NGO D C, MALIK N, et al. Cancer metabolism and the warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K[J]. Molecular Biology Reports, 2015, 42(4): 841-851.
- [13] GAO J L, CHEN Y G. Natural compounds regulate glycolysis in hypoxic tumor microenvironment [J]. Biomed Research International, 2015, 9(3): 56-63.
- [14] FALLONE F, BRITTON S, NIETO L, et al. ATR controls cellular adaptation to hypoxia through positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) expression[J]. Oncogene, 2012, 32(37): 4387-4396.
- [15] ZHANG H, LU H, XIANG L, et al. HIF-1 regulates CD47 expression in breast cancer cells to promote evasion of phagocytosis and maintenance of cancer stem cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(45): E6215.
- [16] SCHITO L, REY S, TAFANI M, et al. Hypoxia-inducible factor 1-dependent expression of platelet-derived growth factor B promotes lymphatic metastasis of hypoxic breast cancer cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(40): E2707.
- [17] TU H, HE N, YANG Y, et al. DEC2 expression is positively correlated with HIF-1 activation and the invasiveness of human osteosarcomas[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2015, 34(1): 22-31.
- [18] AI Z, LU Y, QIU S, et al. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting HIF-1-regulated cancer metabolism[J]. Cancer Letters, 2016, 373(1): 36-44.
- [19] FRÁCZEK N, BRONISZ I, PIETRYKA M, et al. An outline of main factors of drug resistance influencing cancer therapy [J]. Journal of Chemotherapy, 2016, 28(6): 457-464.

(唐勇 编辑)