

- PR-39, a proline-arginine-rich peptide, against susceptible and multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47:575.
- [3] Sharma S, Verma I, Khuller GK. Therapeutic potential of human neutrophil peptide 1 against experimental tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45:639.
- [4] Rivas SB, Contreras JC, Sada E, et al. The potential role of lung epithelial cells and beta-defensins in experimental latent tuberculosis[J]. *Scand J Immunol*, 2008, 67:448.
- [5] 卢奇志, 张洪平. 利福霉素过敏致多器官损害 4 例[J]. *重庆医学*, 2004, 33(2):190.
- [6] Miyakawa Y, Ratnakar P, Rao AG, et al. In vitro activity of the antimicrobial peptides human and rabbit defensins and porcine leukocyte protegrin against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Infect Immun*, 1996, 64:926.
- [7] Rivas SB, Schwander SK, Sarabia C, et al. Human  $\beta$ -defensin 2 is expressed and associated with *Mycobacterium tuberculosis* during infection of human alveolar epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2005, 73:4505.
- [8] Tan BH, Meinken C, Bastian M, et al. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens[J]. *J Immunol*, 2006, 177:1864.
- [9] Kisich KO, Heifets L, Higgins M, et al. Antimycobacterial agent based on mRNA encoding human beta-defensin 2 enables primary macrophages to restrict growth of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Infect Immun*, 2001, 69:2692.
- [10] Sharma S, Verma I, Khuller GK. Biochemical interaction of human neutrophil peptide-1 with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv[J]. *Arch Microbiol*, 1999, 171:338.
- [11] Sharma S, Khuller G. DNA as the intracellular secondary target for antibacterial action of human neutrophil peptide-I against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [J]. *Curr Microbiol*, 2001, 43:74.
- [12] Fattorini L, Gennaro R, Zanetti M, et al. In vitro activity of protegrin-1 and beta-defensin-1, alone and in combination with isoniazid, against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Peptides*, 2004, 25:1075.
- [13] Kalita A, Verma I, Khuller GK. Role of human neutrophil peptide-1 as a possible adjunct to antituberculosis chemotherapy[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190:1476.
- [14] Sharma S, Verma I, Khuller GK. Antibacterial activity of human neutrophil peptide-1 against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv; in vitro and ex vivo study[J]. *Eur Respir J*, 2000, 16:112.
- [15] Simoes S, Slepeshkin V, Pretzer E, et al. Transfection of human macrophages by lipoplexes via the combined use of transferrin and pH-sensitive peptides[J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65:270.
- [16] Seiler P, Aichele P, Bandermann S, et al. Early granuloma formation after aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection is regulated by neutrophils via CXCR3-signaling chemokines[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33:2676.
- [17] Soruri A, Grigat J, Forssmann U, et al. Beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells; CCR6 is not involved[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37:2474.
- [18] Fu LM. The potential of human neutrophil peptides in tuberculosis therapy[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7:1027.
- [19] Gersemann M, Wehkamp J, Fellermann K, et al. Crohn's disease—defect in innate defence[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14:5499.
- [20] Li M, Yu DH, Cai H. The synthetic antimicrobial peptide KLKL5KLK enhances the protection and efficacy of the combined DNA vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *DNA Cell Biol*, 2008, 27:405.

(收稿日期:2010-03-18 修回日期:2010-05-14)

• 综 述 •

## 缺氧诱导因子-1 功能调节及其在凋亡中的研究进展

刘兴振 综述, 沈康平 审校

(上海交通大学医学院附属第三人民医院骨科, 上海 201900)

**关键词:** 缺氧诱导因子-1; 功能调节; 凋亡

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.059

中图分类号: R364.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)19-2675-03

缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一个普遍存在于人和哺乳动物细胞内的缺氧应答因子,是细胞在缺氧环境下重要的转录因子<sup>[1]</sup>。HIF-1 是缺氧诱导基因转录的关键环节,而且是缺氧诱导基因转录过程中缺氧信息传递的共同通路<sup>[2]</sup>。HIF-1 的发现使人们对缺血、缺氧状态下机体各种应答反应机制的研究更加深入。目前已发现 HIF-1 可调控一系列靶基因的表达,具有许多重要的生物学效应。本文主要就 HIF-1 在结构、功能调节及其在凋亡中的生物学功能研究进展综述如下。

### 1 HIF-1 的结构

HIF-1 属于 DNA 结合蛋白,主要以异源二聚体的形式存

在,由相对分子质量为 120 kd 的 HIF-1 $\alpha$  和相对分子质量为 91、93、94 kd(3 种相对分子量)的 HIF-1 $\beta$  或称芳香烃受体核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)2 个亚基组成。2 个亚基均属于真核细胞转录 BHLH-PAS (Basic-Helix-Loop-Helix-Per/RNT/Ahr/Sim)家族蛋白成员,在 2 个亚基的 N 末端均含有 BHLH 结构域与 PAS 结构域,共同参与聚化作用和介导 DNA 结合功能<sup>[3-4]</sup>。

人的 HIF-1 $\alpha$  基因定位于 14q21~24 染色体, cDNA 全长 3.7 Kb, 含 15 个外显子、14 个内显子。不同的外显子编码不同的功能结构域,其开放阅读框 2 478 bp, 编码 826 个氨基酸。HIF-1 $\alpha$  为 HIF-1 所特有, O<sub>2</sub> 浓度变化对 HIF-1 活性调节主要

通过该亚基。HIF-1 $\beta$ 是固有细胞核蛋白,在常氧和缺氧条件下都可表达,其作用可能与 HIF-1 的稳定性及二聚体化引起的活性构象转变有关。 $\beta$ 亚基在胞内不受氧浓度调节,但 $\alpha$ 亚基需与 $\beta$ 亚基形成二聚体才有活性<sup>[5]</sup>。

## 2 HIF-1 的功能调节

HIF-1 $\alpha$ 的功能涉及细胞能量代谢、离子代谢、血管形成、红细胞生成、细胞凋亡和增殖、细胞黏附及炎症反应等多个方面。HIF-1 $\alpha$ 在肿瘤的发生、发展中具有重要作用,它不仅调节血管形成,调节众多的下游基因以维持或促进肿瘤的发展,而且它可以反馈接受肿瘤生长过程中所产生的因子或缺氧环境上调表达,如此形成恶性循环,促进肿瘤生长,调节肿瘤的生物学特性。胃癌组织中 HIF-1 $\alpha$ 表达增高可以作为胃癌浸润、转移的重要判定指标,可能为胃癌的早期诊断及临床判断预后提供理论依据<sup>[6]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 在卵巢癌高、中、低分化组织中阳性率分别为 75.0%、87.5%和 100%,差异有统计学意义,从而推测 HIF-1 $\alpha$ 在卵巢癌由良性向恶性转化发展过程中可能起着某种重要作用,可作为肿瘤早期新标记<sup>[7]</sup>。HIF-1 的稳定和活性是由 HIF-1 $\alpha$ 决定的, HIF-1 $\alpha$ 的调节受到多种因素的影响,且 HIF-1 $\alpha$ 是专一受 O<sub>2</sub> 调节的亚基。

**2.1 常氧条件下** 此状态时, HIF-1 $\alpha$ 存在于细胞质中,不稳定。HIF-1 $\alpha$ 的表达和活性主要由翻译后修饰调节。翻译后修饰有许多种,其中羟基化起着主要作用。HIF-1 $\alpha$ ODDD 是羟基化的一个重要靶点。羟基化作用由多聚羟化酶 1-3 (prolyl hydroxylase domain1-3, PHD1-3) 介导, PHD2 被认为在细胞质中广泛表达,且在羟基化中作用最大。PHD2 在 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  羟基化中起重要作用,而 PHD3 只在 HIF-2 $\alpha$  中发挥作用<sup>[8-9]</sup>。另一种羟基化酶是 HIF-1 抑制因子 (factor inhibiting HIF-1, FIH-1)。研究表明在常氧条件下,对于逃脱了 PHD/PVHL 蛋白酶降解途径的 HIF-1 $\alpha$ , FIH-1 起二级负向调控点作用。FIH-1 通过羟基化 HIF-1 $\alpha$  C-TAD 上天门冬氨酸残基 803 (Asp803), 阻断 CBP/p300 与 HIF-1 $\alpha$  C-TAD 的相互作用,抑制 HIF-1 $\alpha$  的激活。CBP 与 p300 是广泛表达的同源蛋白,具有组蛋白乙酰转移酶活性, p300 通过它的半胱氨酸和组氨酸富含区 (CH1) 与 HIF-1 $\alpha$  C-TAD 结合,可能增加组蛋白的乙酰化导致染色质的局部重塑,使转录因子更好地接近 DNA 位点<sup>[10]</sup>。其他翻译后修饰如捕获缺失蛋白 1 (arrest-defective-1 protein, ARD1) 可以使逃脱了羟基化的 HIF-1 $\alpha$ ODDDD 中的赖氨酸残基 532 (Lys532) 乙酰化,促进 PVHL 与 HIF-1 $\alpha$  的结合<sup>[11]</sup>。磷酸化在常氧和低氧条件下都可以增强 HIF-1 $\alpha$  的活性,但目前还没确定磷酸化的具体位点,认为在氨基酸序列 531~826; 另外 S-硝基化也是一种翻译后修饰,最近发现位于 HIF-1 $\alpha$  C-TAD 上的半胱氨酸残基 800 (Cys800) 的 S-硝基化可以募集 p300/CBP, 增加 HIF-1 $\alpha$  的转录活性。

**2.2 缺氧条件下** 在急性缺氧时, HIF-1 $\alpha$  对细胞有保护作用,并且在缺血再灌注损伤时可提高细胞的存活率,然而在慢性缺氧中的作用还有待进一步研究。缺氧状态时, HIF-1 $\alpha$  聚集于细胞核内, PHD1-3 和 FIH-1 的活性被抑制, HIF-1 $\alpha$  逃脱了蛋白酶的降解。磷酸化可以增加缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  的活性。肿瘤抑制因子 PLK3 可抑制缺氧诱导的 HIF-1 $\alpha$  核内集聚,从而负性调节 HIF-1 的活化<sup>[12]</sup>。P42/P44-丝裂原激活蛋白激酶 (P42/P44-MAPK) 可以通过磷酸化 p300 的反式激活域来增加 p300 的转录活性,促进 p300 与 HIF-1 $\alpha$  的相互作用,且这种作用与 MAPK 直接磷酸化可以阻止 HIF-1 羟基化 Asn803, 增加缺氧下 HIF-1 $\alpha$  的活性<sup>[13]</sup>。另一方面,由 ARD1 介导的 HIF-1 $\alpha$  上的 Lys532 的乙酰化被发现在缺氧条件下,

可以下调 HIF-1 $\alpha$  的蛋白水平;此外,缺氧条件下 NO 可能增加 PHDS 对氧气的利用,激活 PHDS,降低 HIF-1 $\alpha$  的稳定性,而另外一些研究发现内生性的 NO 形成可以促进 HIF-1 $\alpha$  的稳定、HIF-1 的 DNA 结合活性及下游目标基因的激活。缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  可促进糖酵解蛋白酶的表达和激活,从而对细胞起保护作用<sup>[14]</sup>。近年来还发现线粒体电子传递链中的活性氧簇和线粒体代谢物对调节 HIF-1 $\alpha$  也起到一定作用<sup>[15]</sup>。

## 3 HIF-1 $\alpha$ 在细胞凋亡中的研究进展

**3.1 双重调控作用** 缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  的磷酸状态是决定 HIF-1 促凋亡或抗凋亡的重要因素,去磷酸化的 HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下起着促凋亡作用,而磷酸化的 HIF-1 $\alpha$  没有促凋亡作用。磷酸化的 HIF-1 $\alpha$  聚合 ARNT,而去磷酸化的 HIF-1 $\alpha$  结合 p53,稳定 p53 通过 Bax 的过度表达引起凋亡。缺氧的严重程度决定细胞是出现凋亡还是适应缺氧生存,此外 HIF-1 通过调控凋亡相关基因的转录在促细胞凋亡和抗细胞凋亡中都发挥着重要的作用。受 HIF-1 调控的靶基因、靶蛋白中有一些是与细胞凋亡直接或间接相关的,在这些相关的靶分子中既有促进细胞凋亡的因素,也有抑制细胞凋亡的因素,可能是这些因素决定着 HIF-1 发挥促凋亡和抗凋亡双重调节作用。

**3.2 促凋亡作用及相关机制** 当细胞暴露于慢性或极度缺氧时,由 HIF-1 $\alpha$  引起的保护机制不足而发生凋亡。首先,缺氧可引起 BNIP3 的表达, BNIP3 是 Bcl-2 家族的促凋亡成员,且是细胞死亡的重要蛋白。人肿瘤细胞株、内皮细胞和巨噬细胞缺氧可引起 BNIP3 的上调,大鼠成纤维细胞和乳腺癌细胞中 BNIP3 的过表达可以结合和抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xl。缺氧反应的功能区域 HRE 在 BNIP3 中存在且引起 HIF-1 $\alpha$  的表达, BNIP3 和 NIX/BNIP3L 都是缺氧信号的靶基因,具有 2 个 BH3 区域即包含细胞死亡基因,它们的表达是 HIF-1 依赖性的<sup>[16]</sup>。在 HIF-1 $\alpha$  缺陷的 KA13 细胞,缺氧后只有很少量 BNIP3 蛋白表达,且细胞死亡率降低,而在有 HIF-1 $\alpha$  表达的细胞中,常氧和缺氧时都有 BNIP3 蛋白表达,从而推测 BNIP3 蛋白的产生是 HIF-1 $\alpha$  依赖性的。

缺氧还引起 p53 的稳定, p53 是促细胞凋亡的蛋白,具有使分化中的细胞停止生长或诱导其凋亡的作用。常氧状态下, p53 一方面与 MDM-2 蛋白结合,使 MDM-2 难以进入核内;另一方面, p53 在蛋白水解酶作用下不断降解,导致 p53 活性不足。缺氧环境下, HIF-1 $\alpha$  表达上调,可直接与 p53 泛素连接酶结合,使 p53 稳定而免于蛋白水解酶的降解。同时,缺氧后 MDM-2 在细胞内水平显著下降,使 p53 在细胞核内聚集<sup>[17]</sup>。p53 进一步作用于 Bax、Noxa、Puma、p21 等靶基因,最终引起细胞凋亡和细胞周期停滞。通过免疫沉淀可以检测缺氧细胞 p53 和 HIF-1 $\alpha$  的作用,不仅引起 p53 的稳定且依赖 HIF-1 $\alpha$  的转录, p53 和 HIF-1 竞争共激活 p300,通过形成 p53-HIF-1 $\alpha$  和 MDM-2 复合物来降解 HIF-1 $\alpha$ 。缺氧可诱导野生型胚胎干细胞 p53 的表达,但在 HIF-1 $\alpha$  基因缺陷的胚胎干细胞中, p53 蛋白水平则没有明显变化,从而推测缺氧时 p53 蛋白水平的升高是 HIF-1 $\alpha$  依赖性的。HIF-1 $\alpha$  依赖 p53 调节缺氧细胞凋亡是通过不同的生理反应,它们可直接或通过 MDM-2 间接结合, p53 的增加可抑制 HIF-1 转录活性或减少 HIF-1 蛋白水平的表达。Chen 等<sup>[18]</sup>在体外实验发现 HIF-1 $\alpha$  不能直接结合 p53,而是直接与起桥梁作用的 p53 泛素连接酶 MDM-2 结合, HIF-1 $\alpha$  通过抑制 MDM-2 介导的 p53 降解并阻止 MDM-2 介导的 p53 核转移,增加 p53 稳定性。低表达的 p53 与 HIF-1 竞争结合转录共激活 p300 来降低 HIF-1 的转录,高表达的 p53 通过 MDM-2 靶向蛋白水解促进 HIF-1 $\alpha$  分解。缺氧早期阶段 HIF-1 的转录可保护细胞免于损伤,随着时间延长通过 p53 抑制

HIF-1 可导致细胞凋亡。此外, Li 等<sup>[19]</sup>的研究阐述了 HIF- $\alpha$  与凋亡基因(包括 p53、caspase9、caspase3)的关系, 在大鼠大脑严重或长期的缺血缺氧下 HIF-1 $\alpha$  结合 p53, 激活 caspase9 及 caspase3, 从而引起线粒体中细胞色素 C 的释放。给予心脏缺血的大鼠模型高压氧治疗可以减少其大脑尤其海马区域 HIF-1 $\alpha$  的表达, 从而减少凋亡。此外, 通过上调促凋亡蛋白 Noxa 的表达水平, 也可导致细胞死亡, Kim 等<sup>[20]</sup>发现在缺氧时 HIF-1 $\alpha$  可直接结合 Noxa 启动子区域的 HRE, 从而使其表达增加, 进而产生活性氧簇、释放线粒体细胞色素 C、活化 caspase, 诱导细胞凋亡。在小鼠局灶脑缺血模型中, 使用 Noxa 反义寡核苷酸抑制其表达, 能减少低氧诱导的细胞凋亡, 并减少缺血导致的梗死体积。因此, 在缺血缺氧性脑损伤中减少 HIF-1 $\alpha$  靶基因 Noxa 的表达, 可能对神经细胞具有保护作用。

**3.3 抗凋亡作用及相关机制** 缺氧也可以抑制凋亡, 一些 HIF-1 抗凋亡的保护性靶基因决定抗凋亡的发生。缺氧条件下表达 HIF-1 $\alpha$  的胰腺癌细胞相对于不表达者, 抗凋亡作用较强<sup>[21]</sup>。对人胰腺癌细胞的凋亡研究发现, 高表达 HIF-1 $\alpha$  肿瘤细胞的凋亡率明显低于不表达 HIF-1 $\alpha$  的细胞株, HIF-1 $\alpha$  可能与抑制细胞的凋亡, 促进肿瘤的增长有关<sup>[22]</sup>。缺氧下核磷蛋白的诱导是 HIF-1 依赖方式, 且抑制 p53 激活和维持细胞生存, 同时缺氧下有抗凋亡蛋白如抑制凋亡蛋白-1(IAP-2)或凋亡拮抗者半胱天冬酶募集域(caspase recruitment domain)的表达, 虽然这些效应不完全依赖于 HIF-1, 但表示缺氧导致的细胞凋亡及死亡至少大部分依赖 HIF-1 通路。HIF-1 引起血管内皮生长因子(VEGF)的表达增加, 表明 VEGF 可能是生存因子, 证实抗 VEGF 中和抗体可以阻断缺氧的抗凋亡效应, 外源性 VEGF 同样保护原代培养的皮质神经元细胞缺氧和糖剥夺引起的活力下降。铁螯合剂在皮质神经元细胞培养中阻止了氧应激引起的凋亡, 这种保护机制和增加 HIF-1 DNA 结合活性及 HIF-1 调节的靶基因[如 p21、促红细胞生成素(EPO)]表达有关。脑中有 EPO 的表达, 缺氧下其表达上调, 在体内外的动物实验中证明 EPO 可通过抑制神经元凋亡和引起血管生成来保护神经。同时, 如果与 HIF-1 结合的 p53 发生突变, 凋亡的发生即可以受到抑制。在 HIF-1 $\alpha$  过表达的细胞中有 Bad 与 Bac-2 异二聚化和 Bac-xL 的增高, 提示 HIF-1 $\alpha$  过表达与抑制凋亡有关。

#### 参考文献:

- [1] Sakamoto T, Seiki M. Mint3 enhances the activity of hypoxia-inducible factor-1 in macrophages by suppressing the activity of factor inhibiting HIF-1 [J]. *Biol Chem*, 2009, 9(2):1.
- [2] 赵吉清, 吴强. 缺氧对 PC12 细胞 HIF-1/JAK2/NF- $\kappa$ B 信号级联的影响[J]. *重庆医学*, 2009, 38(5):536.
- [3] Mabeesh NJ, Amir S. Hypoxia-inducible factor(HIF) in human tumorigenesis [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(5):559.
- [4] Ratcliffe PJ. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4):862.
- [5] Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 alpha [J]. *Cell Death Diff Er*, 2008, 15(4):621.
- [6] 魏房, 孙威. 胃癌中凝血酶敏感蛋白-1 与缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(12):1977.
- [7] 俞晶, 黄云超. HIF-1 $\alpha$  和 GLUT-1 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(3):207.
- [8] Koh MY, Powis G. HIF: the new player in oxygen-independent HIF-1alpha degradation [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(9):1359.
- [9] Bishop T, Gallagher D, Pascual A, et al. Abnormal sympathetic development and systemic hypotension in PHD3<sup>-/-</sup> mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28:3386.
- [10] Carrozza MJ, Utley RT, Workman JL, et al. The diverse functions of histone acetyltransferase complexes [J]. *Trends Genet*, 2003, 19(6):321.
- [11] Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, et al. Regulation and destabilization of HIF-1 alpha by ARD1-mediated acetylation [J]. *Cell*, 2002, 111(5):709.
- [12] Yang Y, Bai J, Shen R, et al. Polo-like kinase 3 functions as a tumor suppressor and is a negative regulator of hypoxia-inducible factor-1 alpha under hypoxic conditions [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4077.
- [13] Lancaster DE, McNeill LA, McDonough MA, et al. Disruption of dimerization and substrate phosphorylation inhibit factor inhibiting hypoxia-inducible factor(FIH) activity [J]. *Biochem J*, 2004, 383(3):429.
- [14] Marin-Hernandez A, Gallardo-perez JC, Ralph SJ, et al. HIF-1alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing overexpression of specific glycolytic isoforms [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(9):1084.
- [15] Chandel NS, Simon MC. Hypoxia-inducible factor: roles in development, physiology, and disease [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4):619.
- [16] Vengellur A, Lapres JJ. The role of hypoxia inducible factor 1 alpha in cobalt chloride induced cell death in mouse embryonic fibroblast-ts [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 82(2):638.
- [17] Helton R, Cui J, Scheel JR, et al. Brain-specific knock-out of hypoxia-inducible factor-1alpha reduces rather than increases hypoxic-ischemic damage [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(16):4099.
- [18] Chen D, Li M, Luo J, et al. Direct interactions between HIF-1 alpha and Mdm2 modulate p53 function [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(16):13595.
- [19] Li Y, Zhou C, Calvert JW, et al. Multiple effects of hyperbaric oxygen on the expression of HIF-1 alpha and apoptotic genes in a global ischemia-hypotension rat model [J]. *Exp Neurol*, 2005, 191(1):198.
- [20] Kim JY, Ahn HJ, Ryu JH, et al. BH3-only protein Noxa is a mediator of hypoxic cell death induced by hypoxia-inducible factor 1alpha [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(1):113.
- [21] Song Y, Wang WX, Qu X, et al. Effects of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) on the growth & adhesion in tongue squamous cell carcinoma cells [J]. *Indian J Med Res*, 2009, 129(2):154.
- [22] 王百林, 翟淑萍. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的表达对 HepG2 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 3(2):18.