

[文章编号] 1671-587X(2025)04-1145-10

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250432

缺氧诱导因子在胶质瘤细胞上皮-间质转化过程中对细胞迁移和侵袭影响的研究进展

沈忠军¹, 赵 钊², 贾茗博¹, 赵丽艳¹

(1. 吉林大学第二医院输血科, 吉林 长春 130041; 2. 吉林大学第一医院神经肿瘤外科, 吉林 长春 130061)

[摘 要] 上皮-间质转化 (EMT) 是包括神经胶质瘤在内的各种癌症发展的关键过程。在神经胶质瘤细胞中, 缺氧诱导因子 (HIF) 的活化可以影响胶质瘤细胞发生 EMT, 促进细胞迁移和侵袭。现就 HIF 在胶质瘤细胞 EMT 过程中的作用进行综述, 旨在探讨 HIF 对细胞迁移和侵袭的影响, 包括对血管生成、代谢重编程、糖酵解及微环境免疫系统的调控, 并总结 HIF 在 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、Notch 和转化生长因子 β (TGF- β) 等 EMT 相关信号通路中的作用, 为深入理解 HIF 在胶质瘤细胞 EMT 过程中的机制研究提供新的思路 and 方向。

[关键词] 缺氧诱导因子; 胶质瘤; 上皮-间质转化; 细胞迁移; 细胞侵袭

[中图分类号] R739.41 **[文献标志码]** A

Research progress in effects of hypoxia-inducible factors on cell migration and invasion during epithelial-mesenchymal transition in glioma cells

SHEN Zhongjun¹, ZHAO Yao², JIA Mingbo¹, ZHAO Liyan¹

(1. Department of Blood Transfusion, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China;
2. Department of Neuro-Oncology Surgery, First Hospital, Jilin University, Changchun 130061, China)

ABSTRACT Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a critical process in the development of various cancers, including glioma. In glioma cells, the activation of hypoxia-inducible factors (HIFs) can influence the occurrence of EMT, promoting cell migration and invasion. This review aims to explore the role of HIF in the EMT process of glioma cells, focusing on its impact on cell migration and invasion, including regulation of angiogenesis, metabolic reprogramming, glycolysis, and the immune system in the tumor microenvironment. Additionally, this review summarizes the role of HIF in EMT-related signaling pathways, such as Wnt/ β -catenin (β -catenin), Notch, and transforming growth factor- β (TGF- β), and provides new insights and directions for further understanding the mechanisms of HIF in the EMT process of glioma cells.

[收稿日期] 2024-03-19 **[录用日期]** 2024-05-14

[基金项目] 吉林省科技厅中青年科技创新创业卓越人才 (团队) 项目 (创新类) (20240601004RC)

[作者简介] 沈忠军 (2000—), 男, 安徽省阜阳市人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤与血栓形成机制方面的研究。

[通信作者] 赵丽艳, 副教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: zhaoliy@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

KEYWORDS Hypoxia-inducible factor; Glioma; Epithelial-mesenchymal transition; Cell migration; Cell invasion

神经胶质瘤是中枢神经系统中最常见的肿瘤类型之一,近年来其发病率和死亡率呈上升趋势^[1]。肿瘤细胞的迁移和侵袭是胶质瘤发展的关键环节,而上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是参与肿瘤进展的重要细胞过程。在EMT过程中,肿瘤细胞由上皮细胞转化为可运动的间充质细胞^[2],与肿瘤的进展存在密切关联。目前已知有多个信号通路参与EMT的调控^[2-3],这些通路的调控作用可以影响EMT的发生和进程。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在决定肿瘤侵袭性方面具有重要作用。缺氧是胶质瘤TME的基本特征之一,被认为是促进肿瘤侵袭、转移和血管生成的重要刺激因素^[4]。缺氧可通过活化缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)促进多种肿瘤细胞的迁移和侵袭。活化的HIF可以通过多种机制调节肿瘤细胞的EMT过程。EMT已逐渐成为胶质瘤细胞研究的热点,而其与HIF的关系研究还不充分。国内外研究尚未对HIF在胶质瘤细胞EMT过程中对细胞迁移和侵袭影响进行总结,因此本文作者对HIF在诱导胶质瘤细胞发生EMT过程中的可能机制进行综述,以获得新的研究思路,为探索胶质瘤的新的治疗靶点提供依据,有助于深入理解胶质瘤的发展和侵袭机制,并为开发新的治疗策略和靶向药物提供指导。

1 EMT对胶质瘤细胞迁移和侵袭的影响

EMT是一种与恶性肿瘤侵袭性密切相关的过程,是上皮细胞通过转化为具有间充质特征的细胞,导致细胞形态改变和细胞骨架紊乱的过程,从而减少细胞间的黏附并增加细胞迁移的可能性。在胶质瘤中,EMT可导致细胞形态的改变,使其从紧密排列的上皮细胞转变为散布的间质样细胞,从而使细胞获得更好的迁移能力。EMT引起细胞间黏附分子表达的变化,包括下调影响上皮细胞间黏附的分子^[5]和上调介导细胞间间质连接的分子,使得胶质瘤细胞丧失细胞间的黏附力,促进细胞的解离和迁移。在EMT过程中,上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)功能的丧失是关键步骤,而许多转录因子可以抑制E-cadherin的表达^[6]。在多数胶质瘤中,E-cadherin的表达非常

低或不表达^[7],突显了胶质瘤细胞发生EMT的特殊性。胶质瘤细胞的EMT过程可由多种细胞因子触发,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等^[8-9]。

1.1 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路在多种癌症中发挥重要作用,包括胶质瘤。该通路的激活导致 β -catenin在细胞质中积累,并转录启动EMT相关基因,促进胶质瘤细胞的迁移和侵袭。ZHANG等^[10]研究表明:Wnt-C59和敲低G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat G protein coupled receptor 5, LGR5)均通过体外抑制Wnt/ β -catenin通路,减少肿瘤迁移和侵袭,阻断EMT,抑制颅内原位异种移植物生长,延长异种移植小鼠存活期。有研究^[11]探讨了信号传感器和转录激活剂1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)在胶质瘤中的作用,特别是在细胞增殖、迁移和凋亡方面的作用。STAT1的下调可以抑制EMT从而降低胶质瘤细胞的侵袭性,应用Wnt激动剂1可以抵消STAT1下调所引起的抑制作用,从而可以观察到Wnt/ β -catenin在减弱胶质瘤侵袭性中的作用^[11]。该研究结果表明:通过降低STAT1可以抑制Wnt/ β -catenin信号通路介导的EMT,削弱胶质瘤细胞的侵袭性。CHI等^[12]研究显示:通过调控细胞周期、细胞迁移和Wnt/ β -catenin信号传导等途径可抑制胶质瘤的生长和扩散。LIU等^[13]研究发现:TIPE2过表达通过抑制缺氧诱导的Wnt/ β -catenin信号通路激活和EMT过程,发挥抑制神经胶质瘤细胞的作用。

1.2 TGF- β 信号通路

TGF- β 是强效的EMT诱导剂。TGF- β 结合到细胞表面受体后,激活Smad信号传导通路,并调控多个EMT关键基因的表达,从而促进胶质瘤细胞转化为间质细胞类型。研究^[14]表明:细胞黏附分子CD146与间充质转化有关,CD146在TGF- β 处理的U-87MG细胞中表达增加,GG16细胞中CD146/GFP的异位过表达增强了间充质表型,进而促进细胞侵袭。单纯型氧化还原酶2(molecule

interacting with CasL2, MICAL2) 是与 CasL 相互作用分子蛋白家族的成员之一, 在细胞骨架重塑、细胞迁移和转化等多种生物学过程中发挥重要作用。在胶质瘤中, MICAL2 与 TGFRI 的相互作用可能导致 TGF- β 信号通路的激活, 并促进 p-Smad2 的磷酸化。激活 TGF- β /p-Smad2 信号通路可以诱导 EMT 的过程^[15]。HOXC6 是一个转录因子, 属于 HOX 基因家族的成员之一, 其在胚胎发育和组织分化中发挥重要作用, 同时在多种肿瘤中也表现出异常的表达和功能。HOXC6 通过激活 TGF- β /Smad 信号通路促进 EMT, 在胶质瘤细胞侵袭中发挥促进作用^[16]。

1.3 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路

EGFR 是胶质瘤中高度表达的一种重要因子。EGFR 的过度激活可以激活多个下游信号通路, 包括磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK), 上述信号通路在促进 EMT 过程中发挥重要作用。EGFR 信号通路还可以促进胶质瘤细胞的转录因子活性, 如信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和环 AMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB), 进而影响迁移和侵袭相关的基因表达。GAO 等^[17] 研究显示: 在胶质瘤细胞系中, 驱动蛋白超家族蛋白 3C (kinesin family member 3C, KIF3C) 的过表达促进了细胞增殖、迁移和侵袭, 并抑制细胞凋亡的发生。而 KIF3C 的沉默则逆转了该效应。过表达的 KIF3C 还增加了 N-cadherin、Vimentin、Snail 和 Slug 等 EMT 标志物的表达, 进一步促进了 EMT 过程。在机制方面, KIF3C 的过表达增加了 PI3K 和磷酸化 AKT (phosphorylated-AKT, p-AKT) 的水平从而促进了 EMT 过程。上述反应可通过 KIF3C 的下调或 AKT 的抑制来逆转, 表明 KIF3C 可能通过激活 PI3K/AKT 途径来促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 并抑制细胞凋亡。

1.4 Notch 信号通路

在胶质瘤中 Notch 信号通路也与 EMT 存在关联。Notch 信号被激活后, 通过转录因子 Snail 和

Slug 的调控, 促进胶质瘤细胞的 EMT 并增强侵袭能力。锌指蛋白激活选择性剪接因子 1 (zinc finger antisense 1, ZFAS1) 是一种新发现的长链非编码 RNA, 在人类乳腺癌中表达下调, 具有肿瘤抑制因子的作用。在神经胶质瘤组织中, 高水平的 ZFAS1 表达与晚期肿瘤分期和较差的总生存期存在关联。GAO 等^[18] 研究表明: 抑制 ZFAS1 可明显抑制神经胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。ZFAS1 敲低后, 胶质瘤细胞中的 EMT 和 Notch 信号通路失活, 表明 ZFAS1 在胶质瘤的进展中通过调节 EMT 和 Notch 信号通路发挥肿瘤促进作用。内质网蛋白 3 (epithelial membrane protein 3, EPN3) 的表达在受伤的胃壁细胞或病理组织中可见, 而在正常脑组织中则不表达。WANG 等^[19] 研究表明: EPN3 的过表达促进了胶质瘤细胞的迁移和侵袭。EPN3 的过表达在胶质瘤中可能通过调节转录因子 Slug、Twist 和 ZEB1 的表达来增强细胞的迁移及侵袭, 并可能涉及 Notch 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的参与。

1.5 其他信号通路

Hedgehog 通路在胚胎发育、干细胞更新和组织稳态中起重要作用, 其中的 GLI 转录因子能够诱导癌细胞发生 EMT^[20]。TNF- α /NF- κ B 信号通路在炎症、细胞稳态和肿瘤进展中发挥作用, TNF- α 通过抑制 E-cadherin 并激活基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9), 促进与 EMT 相关的血管生成、侵袭和转移^[21]。但上述通路在胶质瘤细胞 EMT 中作用的研究较少, 需要进一步探究。ZHANG 等^[22] 研究显示: 蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2) 在调控 PDGFA/PDGFR α 信号通路驱动的人类胶质瘤 EMT 中起着关键作用, SHP-2 通过调节锌指结合蛋白 1 (E-box-binding zinc finger protein 1, ZEB1)-miR-200 反馈环, 参与胶质瘤的 EMT、细胞迁移、肿瘤侵袭和胶质瘤干细胞 (glioma stem cell, GSC) 的生长调控。推测 EMT 诱导因子 ZEB1 在 PDGFA/PDGFR α 信号通路介导的胶质瘤 EMT 在侵袭中扮演重要角色。

在胶质瘤发生发展过程中, 多个分子和信号通路参与 EMT 的调控, 这些信号通路并不都独立作用于 EMT, 如受到 TGF- β 刺激后, Wnt 通路可以被 Smad 通路激活。Notch 通路也可通过 Smad 复合

物调节EMT中的TGF- β 通路,这些通路互相作用,在EMT过程中发挥协同效应,共同影响着整个EMT过程。深入研究上述分子和信号通路的功能及相互关系,有助于揭示胶质瘤的发病机制,并为开发针对胶质瘤的治疗策略提供理论依据。

LV等^[23]研究表明:天然类黄酮物质Eriodictyol可以抑制胶质瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡,同时通过下调PI3K/AKT/NF- κ B途径来抑制细胞的迁移和侵袭。Eriodictyol通过抑制EMT标志物N-cadherin和E-cadherin的表达从而抑制胶质瘤A172和U87 MG细胞系的迁移和侵袭,Eriodictyol可能通过下调P38 MAPK/糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/ZEB1信号通路来发挥其抑制作用。CHEN等^[24]研究显示:槲皮素在体外和体内显著抑制胶质瘤细胞的活力,并明显抑制细胞的迁移和侵袭能力。槲皮素可能通过抑制GSK-3 β / β -catenin/ZEB1信号传导途径来逆转EMT样间充质表型,降低EMT相关标志物的表达水平从而抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭。上述发现为槲皮素作为治疗胶质瘤的潜在药物提供了线索,同时也揭示GSK-3 β / β -catenin/ZEB1信号传导途径在胶质瘤中的重要性。还有研究^[25]表明:高水平的索替林可以预测胶质瘤患者的不良预后。YANG等^[25]在研究中使用AF38469,其作为一种口服生物可利用的索替林抑制剂明显抑制了胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力,其作用主要通过抑制胶质瘤细胞中的EMT过程来实现。进一步研究^[25]还发现:索替林通过GSK-3 β / β -catenin/Twist信号传导途径诱导胶质瘤的EMT样间充质转化,并促进细胞的侵袭能力。

2 HIF对胶质瘤细胞迁移和侵袭的影响

HIF由HLH(Helix-Loop-Helix)域和PAS(Per-ARNT-SIM)域的2个主要结构域组成。HLH域位于N末端,包含HIF家族的DNA结合域基本螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)和亮氨酸残基(Leucine residue, Leu)富集的区域。HIF包括HIF-1、HIF-2和HIF-3 3种亚型。在肿瘤环境中,HIF-1被认为是最主要的亚型,并且作为调控因子在肿瘤生长和进展中扮演着关键角色。

HIF-1是由 α 和 β 亚基组成的异源二聚体蛋白,在缺氧条件下发挥重要作用。HIF-1 α 亚单位在常氧条件下会迅速降解,而在缺氧条件下,HIF-1 α

的稳定性会增加^[26],使其能够积累。在缺氧时,HIF-1 α 亚单位迁移到细胞核,与 β 亚基形成复合物,从而形成功能性转录因子,并通过与缺氧反应元件(hypoxia-response element, HRE)结合来诱导多个关键基因如血管生成、迁移和侵袭相关基因的表达^[27-28],促进肿瘤的生长和长期存活。HIF-1 α 在缺氧条件下的转录调节作用是肿瘤迁移和侵袭的关键调控因子^[29]。

HIF-1 α 及其靶向基因与脑肿瘤病理分级、肿瘤进展和治疗耐药性有关,其表达使患者的预后较差^[30]。在胶质瘤细胞的迁移和侵袭过程中,HIF-1 α 发挥着重要作用。HIF-1 α 可与Wnt/ β -catenin、Hedgehog和NF- κ B等^[31-33]信号通路相互作用,进一步增强自身的表达和调节功能,从而影响胶质瘤的发展。

HIF-1 α 在缺氧条件下不仅参与某些基因的调控,还会受到其反馈调节。缺氧可以诱导激活PI3K/AKT/mTOR途径并推动U87细胞的迁移,扩增和侵袭^[34]。HIF-1 α 的表达可以被PI3K/Akt/mTOR途径抑制剂抑制^[35]。通过下调HIF-1 α 的表达,可以逆转缺氧对E-cadherin和波形蛋白(vimentin)的相关基因表达的影响,从而抑制缺氧诱导的胶质瘤细胞迁移和侵袭^[36]。HIF-1 α 可以调控神经生长因子受体p75(neurotrophin receptor p75, p75NTR)的表达,进一步增强胶质瘤C6细胞系的迁移和侵袭能力^[37]。同时,p75NTR本身也可以调节HIF蛋白的表达,对缺氧诱导的胶质瘤干细胞、迁移和侵袭过程至关重要^[38]。

2.1 HIF对胶质瘤血管生成的影响

HIF通过影响血管生成,对胶质瘤细胞迁移和侵袭也有一定的作用。缺氧激活的HIF-1 α 可以提高胶质瘤细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等相关基因的表达,从而调节细胞迁移、侵袭和血管生成^[39]。当VEGF在肿瘤细胞中过度表达时,会导致高血管性和高血管通透性,而新的异常血管有助于为肿瘤细胞提供足够的氧气和营养供应,并促进肿瘤细胞的传播。在缺氧状态下,HIF-1 α 还可以控制PDGF、胎盘样生长因子(placental growth factor, PlGF)、血管生成素(angiopoietin, Ang)-1和Ang-2等几种促血管生成因子以及促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和胰岛素样生长因子2

(insulinlike growth factor-2, IGF2) 的表达进而参与复杂的血管生成过程, 从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。

2.2 HIF对胶质瘤细胞代谢重编程的影响

HIF在缺氧条件下介导代谢重编程。HIF在缺氧条件下通过调控支链氨基酸代谢途径的关键基因表达, 参与调控胶质瘤细胞的代谢重编程和生长。HIF-1通过上调氨基酸转运体1蛋白(amino acid transporter 1 protein, SLC7A5)和分支链氨基酸转氨酶1(branched-chain aminotransferase 1, BCAT1)的表达, 参与调控支链氨基酸代谢的重编程以及缺氧条件下胶质瘤细胞的生长^[40]。HIF还可以在缺氧条件下直接激活代谢酶的转录, 以重新编程肿瘤细胞增殖所需的细胞代谢。ZHANG等^[41]研究发现: 在缺氧条件下, HIF-2可以直接激活谷氨酸丙酮酸转氨酶2(glutamate pyruvate transaminase 2, GPT2)的转录。GPT2是一种与代谢相关的酶, 参与将谷氨酸转化为 α -酮戊二酸。在缺氧条件下, HIF-2与GPT2基因的HRE结合, 启动GPT2在胶质瘤细胞中转录, 调节GPT2的表达或功能调控胶质瘤细胞的代谢重编程和肿瘤生长。

2.3 HIF对胶质瘤细胞糖酵解的影响

缺氧与胶质瘤的糖酵解增强存在密切关联, HIF-1 α 在这一过程中起到关键作用。WANG等^[42]研究表明: Ral相互作用蛋白76(Ral-interacting protein 76, RLIP76)在多种恶性肿瘤包括胶质瘤中异常表达。RLIP76是一种缺氧诱导分子, 可以在缺氧条件下促进胶质瘤细胞的糖酵解。缺氧诱导的RLIP76被确认为HIF-1 α 的新靶标, 通过调节HIF-1 α 的稳定性, 增强重要的HIF-1 α 靶蛋白乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)和葡萄糖转运蛋白1型(glucose transporter-1, GLUT1)的表达。RLIP76的增强作用对于促进体内胶质瘤发育至关重要, 并揭示了RLIP76在胶质瘤中调节糖酵解的机制。

2.4 HIF对胶质瘤微环境免疫系统的影响

HIF可以通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞[肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)]来影响免疫系统。ZHANG等^[43]研究发现: 缺氧条件下TAM的M2表型被促进, M2巨噬细胞的生成和功能调节在肿瘤发展、化疗耐药性以及免疫逃逸等方面发挥着重要作用。首先, 缺氧条件下的M2巨噬细胞生成与VEGF的分泌存在密切关

联。胶质瘤组织中富集了大量的M2巨噬细胞^[43]。缺氧时通过上调缺氧诱导因子HIF-2 α 的表达促进M1巨噬细胞向M2极化的转变。M2巨噬细胞可以通过激活PI3K/Akt/Nrf2通路来促进胶质瘤细胞的生长和EMT过程以及提高对化疗药物TMZ的耐药性。其次, M2巨噬细胞还可通过分泌VEGF来促进血管生成。M2巨噬细胞的VEGF与血管内皮细胞的VEGFR相互作用, 促进血管生成, 从而进一步促进肿瘤的生长和进展。HIF还可以通过调节免疫抑制因子(如PD-L1)的表达来减弱免疫细胞的杀伤作用, 形成免疫逃逸现象, 提高肿瘤对免疫治疗的耐受性。

上述研究结果进一步强调HIF在缺氧条件下对胶质瘤细胞迁移和侵袭的调节作用。通过调控与HIF相关的基因和信号通路, 可影响胶质瘤的发生与进展, 为治疗胶质瘤提供潜在的靶点和策略。

3 HIF对胶质瘤细胞发生EMT的影响

HIF和EMT都能增强胶质瘤细胞的迁移及侵袭能力, 并且两者在胶质瘤细胞迁移和侵袭过程中可能存在协同或反馈作用。HIF-1 α 在调控肿瘤细胞的EMT、侵袭和增殖方面起着直接的作用^[44]。HIF-1 α 的敲除也能降低EMT和干性标志物的表达^[45]。研究^[46]显示: HIF-1 α 可以直接调控胶质瘤细胞的EMT、侵袭和增殖能力。在缺氧条件下, HIF-1 α 的表达上调, 导致胶质瘤细胞中Vimentin的表达增加, 而E-cadherin的表达显著减少, 从而促进细胞的迁移和侵袭能力。抑制HIF-1 α 的表达可以明显地抑制缺氧对迁移和侵袭的影响。HIF-1 α 还可以调控与EMT相关的转录因子和信号通路^[47-49], 进而增强胶质瘤细胞的EMT和侵袭能力。

3.1 HIF对EMT相关转录因子表达的影响

转录因子在癌症进展中扮演关键角色, 通过诱导EMT发挥促进肿瘤生长、癌细胞耐药性、侵袭和转移等多方面作用。诱导EMT的转录因子(Snail/Slug、ZEB1/ δ EF1、ZEB2/SIP1、TWIST1/2和E12/E47), 可以调节细胞极性、细胞-细胞接触和细胞骨架结构等过程^[50]。EMT的标志性特征是E-cadherin的损失, 其机制为诱导EMT的转录因子通过结合E-cadherin基因启动子上的E-box元件, 抑制E-cadherin的转录^[51]。在正常细胞中, E-cadherin与 β -catenin形成复合物, 维持上皮完整性, 而E-cadherin的损失促使 β -catenin释放和活化, 进而诱导EMT发生^[52]。TWIST1不仅直接抑制E-cadherin

表达, 还通过诱导 Snail 间接抑制 E-cadherin^[53]。Snail、ZEB1、ZEB2 和 Twist 之间的表达相互影响, 在不同细胞系统中可能表现出相反的趋势。Snail 通过转录和转录后机制上调 ZEB1 和 ZEB2 的蛋白水平, 并能调控 TWIST1 的 mRNA 及蛋白表达。因此, Snail 可能首先启动 EMT 过程, 而 Twist 和 ZEB 因子则在这一过程中发挥巩固作用^[54]。HIF-1 α 在胶质瘤细胞 EMT 过程中直接调控细胞的迁移、侵袭和增殖能力^[46]。HIF-1 α 通过激活 Snail、抑制 E-cadherin 表达等途径调控与 EMT 相关的转录因子, 进一步增强胶质瘤细胞的 EMT 和侵袭能力^[55]。在缺氧环境下, HIF1 α -ZEB1 轴介导的 EMT 加强胶质瘤的迁移和侵袭^[56], 而 CXCL8 通过 JAK/STAT1/HIF-1 α /Snail 信号通路可以诱导 EMT, 增强胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[57]。

3.2 HIF 对 EMT 相关信号通路的影响

3.2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 胶质瘤的恶性进展通常伴随着 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活。在低氧环境中, HIF-1 α 通过结合 APC 启动子的 HREs 形成转录起始复合物, 抑制 β -catenin 的磷酸化, 阻止其降解, 导致 β -catenin 水平升高并进入细胞核, 促进下游靶基因的表达^[58], 从而推动肿瘤 EMT 和侵袭转移等过程^[59]。神经胶质瘤细胞中 Wnt 通路的激活会增加 EMT 调节分子 Snail 和波形蛋白的表达^[7]。肿瘤坏死因子诱导的表达蛋白 2 (TNF- α -induced protein 2, TIPE2) 可以抑制低氧诱导的神经胶质瘤细胞中 Wnt/ β -catenin 通路的激活和 EMT^[13]。

3.2.2 Notch 信号通路 在低氧环境中, HIF-1 α 激活 Notch 信号通路, 促进肿瘤细胞增殖和侵袭。Notch1 在低氧条件下过表达, 抑制其表达可阻断低氧引起的细胞侵袭^[60]。在对胶质瘤的研究中发现 HIF-1 α 通过激活 Notch 信号通路对缺氧介导的胶质瘤干细胞维持至关重要^[61]。上述研究结果表明 HIF-1 α 在调节 EMT 过程中依赖于 Notch 蛋白的作用。

3.2.3 TGF- β 信号通路 研究^[62]表明: TGF- β 1 可以通过 Smad 依赖性信号传导上调 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 的表达, 并伴随着活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 进一步导致 HIF-1 α 的过表达和核积累, 从而引发代谢重编程并促进 EMT。糖酵解的抑制可以逆转 EMT, 提示 TGF- β 1 诱导的代谢变化与肿瘤

发生之间存在因果关系。当磷脂酰肌醇 4 激酶 (phosphoinositide 4-kinase, PI4K) /AKT/HIF-3 α 信号通路被抑制时, TGF- β 3 诱导的代谢重编程和 NOX1/ROS 调节的 EMT 被阻断。上述研究表明 HIF-3 α 相关信号通路在 TGF- β 3 介导的代谢重编程和 EMT 过程中发挥重要作用。

3.2.4 Hedgehog 信号通路 Gli1 参与 HIF-1 α 诱导的神经胶质瘤细胞迁移、侵袭和 EMT^[36]。在胰腺癌细胞中, 缺氧以非配体依赖的方式上调 Smo、Gli1 和 MMP9 的基因表达, 激活 Hedgehog 信号通路并增强胰腺导管癌的侵袭性^[63]。缺氧诱导的 Hedgehog 信号通路激活也促进了胆管癌细胞的 EMT^[64]。HIF-1 α /Hedgehog 通路在缺氧条件下赋予胶质瘤细胞 TMZ 抗性^[33]。目前 HIF 通过 Hedgehog 信号通路调控胶质瘤细胞 EMT 过程的研究较少, 仍需进一步探索。

3.2.5 其他信号通路 HIF-1 α 调控铁代谢促进 EMT 发生。HIF-1 α 通过直接结合铁调蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 启动子区域中的 HRE-3 来调节 FTL 的表达, 表明 HIF-1 α 在调控铁代谢和稳态方面发挥重要作用。敲低 FTL 可明显抑制 EMT, 并减少神经胶质瘤细胞的迁移和侵袭其机制参与调节 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路有关。AKT 是一个重要的细胞信号传导分子, 其可以磷酸化和抑制 GSK3 β 活性, 从而导致 β -catenin 的稳定和积累。通过敲低 FTL, 可能抑制 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路的活性, 从而抑制 EMT 的发生, 并减少胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力^[65]。缺氧诱导的 ROS 通过驱动 HIF-1 α -纤溶酶抑制因子 1 (serpin family E member 1, SERPINE1) 信号通路来促进胶质瘤细胞 EMT 从而增强细胞迁移和侵袭能力^[66]。HIF-2 α 通过调控 EPHB2 相关信号通路介导胶质瘤的侵袭和 EMT, 从而增强胶质瘤细胞的侵袭能力^[67]。

综上所述, HIF 和 EMT 在胶质瘤细胞迁移和侵袭中具有重要作用, 并可能通过调控多个信号通路和转录因子的表达来实现协同或反馈作用。HIF 诱导胶质瘤细胞 EMT 的信号通路与前述相关通路高度相关, 如 TGF- β 、Wnt/ β -catenin 和 Notch 等。然而, HIF 在胶质瘤细胞 EMT 过程中对迁移和侵袭的影响涉及的通路仍未完全研究。因此, 未来研究可以从上述信号通路入手, 进一步探索 HIF 对胶质瘤 EMT 的作用。

4 总结与展望

HIF在胶质瘤细胞中扮演着调控细胞黏附、细胞骨架重组以及细胞间通信等关键过程的重要角色,从而推动胶质瘤细胞发生EMT。上述过程是胶质瘤细胞迁移和侵袭的关键步骤。通过深入研究HIF在EMT中的作用机制,可以更全面地理解胶质瘤细胞迁移和侵袭的分子调控网络。探究HIF与其他信号通路之间的相互作用也是未来研究的重要方向。对HIF在胶质瘤细胞的EMT过程中对迁移和侵袭的调控机制进行研究,将有助于深入了解胶质瘤的发病机制,并为寻找新的治疗靶点和策略提供重要线索。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

沈忠军、赵钥和贾茗博参与资料收集及论文撰写,赵丽艳参与论文的整体设计和修改。

[参考文献]

- [1] TAN H X, CAO Z B, HE T T, et al. TGF β 1 is essential for MSCs-CAFs differentiation and promotes HCT116 cells migration and invasion via JAK/STAT3 signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5323-5334.
- [2] YIN J H, WANG L, WANG Y, et al. Curcumin reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer via regulation of TGF- β /Smad2/3 signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3893-3903.
- [3] ZHU L H, CHEN W, LI G Q, et al. Upregulated RACK1 attenuates gastric cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition via suppressing Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 4795-4805.
- [4] MAHASE S, RATTENNI R N, WESSELING P, et al. Hypoxia-mediated mechanisms associated with antiangiogenic treatment resistance in glioblastomas[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(5): 940-953.
- [5] KUSAMA K, FUKUSHIMA Y, YOSHIDA K, et al. Endometrial epithelial-mesenchymal transition (EMT) by menstruation-related inflammatory factors during hypoxia[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(6): gaab036.
- [6] LIN J C, TSAI J T, CHAO T Y, et al. The STAT3/slug axis enhances radiation-induced tumor invasion and cancer stem-like properties in radioresistant glioblastoma[J]. *Cancers*, 2018, 10(12): 512.
- [7] KAHLERT U D, MACIACZYK D, DOOSTKAM S, et al. Activation of canonical WNT/ β -catenin signaling enhances in vitro motility of glioblastoma cells by activation of ZEB1 and other activators of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 42-53.
- [8] KONG D J, WANG Z W, SARKAR S H, et al. Platelet-derived growth factor-D overexpression contributes to epithelial-mesenchymal transition of PC3 prostate cancer cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(6): 1425-1435.
- [9] LU Z M, GHOSH S, WANG Z Y, et al. Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of β -catenin, and enhanced tumor cell invasion[J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(6): 499-515.
- [10] ZHANG J, CAI H Q, SUN L X, et al. LGR5, a novel functional glioma stem cell marker, promotes EMT by activating the Wnt/ β -catenin pathway and predicts poor survival of glioma patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 225.
- [11] ZHAO L, LI X Q, SU J, et al. STAT1 determines aggressiveness of glioblastoma both in vivo and in vitro through Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(5): 630-641.
- [12] CHI D P, ZHANG W, JIA Y L, et al. Spalt-like transcription factor 1 (SALL1) gene expression inhibits cell proliferation and cell migration of human glioma cells through the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019, 25: 128-138.
- [13] LIU Z J, LIU H L, ZHOU H C, et al. TIPE2 inhibits hypoxia-induced Wnt/ β -catenin pathway activation and EMT in glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(4): 255-261.
- [14] LIANG Y K, VOSHART D, PARIDAEN J T M L, et al. CD146 increases stemness and aggressiveness in glioblastoma and activates YAP signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8): 398.
- [15] PU B, ZHANG X, YAN T F, et al. Mical2 promotes proliferation and migration of glioblastoma cells through TGF- β /p-Smad2/EMT-Like signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 735180.
- [16] SUN E Y, LI Z, CAI H H, et al. HOXC6 regulates the epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β /smad signaling pathway and predicts a poor prognosis in glioblastoma[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8016102.
- [17] GAO Y, ZHENG H, LI L D, et al. KIF3C promotes proliferation, migration, and invasion of glioma cells by activating the PI3K/AKT pathway and inducing

- EMT[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6349312.
- [18] GAO K, JI Z W, SHE K, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 is an unfavourable prognostic factor and promotes glioma cell progression by activation of the Notch signaling pathway [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 87: 555-560.
- [19] WANG Y R, SONG W, KAN P C, et al. Overexpression of Epsin3 enhances migration and invasion of glioma cells by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 3049-3059.
- [20] LEI J J, MA J G, MA Q Y, et al. Hedgehog signaling regulates hypoxia induced epithelial to mesenchymal transition and invasion in pancreatic cancer cells via a ligand-independent manner [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 66.
- [21] SHI J, CHEN J, SERRADJI N, et al. PMS1077 sensitizes TNF- α induced apoptosis in human prostate cancer cells by blocking NF- κ B signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61132.
- [22] ZHANG L, ZHANG W, LI Y, et al. SHP-2-upregulated ZEB1 is important for PDGFR α -driven glioma epithelial-mesenchymal transition and invasion in mice and humans[J]. *Oncogene*, 2016, 35(43): 5641-5652.
- [23] LV F, DU Q, LI L, et al. Eriodictyol inhibits glioblastoma migration and invasion by reversing EMT via downregulation of the P38 MAPK/GSK-3 β /ZEB1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 900: 174069.
- [24] CHEN B, LI X L, WU L H, et al. Quercetin suppresses human glioblastoma migration and invasion via GSK3 β / β -catenin/ZEB1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 963614.
- [25] YANG W, WU P F, MA J X, et al. Sortilin promotes glioblastoma invasion and mesenchymal transition through GSK-3 β / β -catenin/twist pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 208.
- [26] YANG L Q, LIN C Y, WANG L, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in glioblastoma multiforme progression and therapeutic implications [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(19): 2417-2426.
- [27] JOCHMANOVÁ I, ZELINKA T, WIDIMSKÝ J Jr, et al. HIF signaling pathway in pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors[J]. *Physiol Res*, 2014, 63(Suppl 2): S251-S262.
- [28] GORT E H, GROOT A J, VAN DER WALL E, et al. Hypoxic regulation of metastasis via hypoxia-inducible factors[J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(1): 60-67.
- [29] SEMENZA G L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 47-71.
- [30] PERSANO L, PISTOLLATO F, RAMPAZZO E, et al. BMP2 sensitizes glioblastoma stem-like cells to Temozolomide by affecting HIF-1 α stability and MGMT expression[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(10): e412.
- [31] MALEKAN M, EBRAHIMZADEH M A, SHEIDA F. The role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α and its signaling in melanoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111873.
- [32] LU N, PIAO M H, FENG C S, et al. Isoflurane promotes epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer cells through HIF-1 α - β -catenin/Notch1 pathways[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118154.
- [33] WEI M, MA R, HUANG S L, et al. Oroxylin A increases the sensitivity of temozolomide on glioma cells by hypoxia-inducible factor 1 α /hedgehog pathway under hypoxia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17392-17404.
- [34] HUANG W Y, DING X P, YE H B, et al. Hypoxia enhances the migration and invasion of human glioblastoma U87 cells through PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α pathway[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(18): 1578-1585.
- [35] XIA P, XU X Y. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1602-1609.
- [36] LIN Y H, GUO L. GLI1 is involved in HIF-1 α -induced migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in glioma cells[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2022, 60(2): 156-166.
- [37] WANG T C, LUO S J, LIN C L, et al. Modulation of p75 neurotrophin receptor under hypoxic conditions induces migration and invasion of C6 glioma cells [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(1): 73-81.
- [38] TONG B, PANTAZOPOULOU V, JOHANSSON E, et al. The p75 neurotrophin receptor enhances HIF-dependent signaling in glioma[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1): 122-129.
- [39] KIM K Y, PERKINS G A, SHIM M S, et al. DRP1 inhibition rescues retinal ganglion cells and their axons by preserving mitochondrial integrity in a mouse model of glaucoma[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8): e1839.
- [40] ZHANG B, CHEN Y, SHI X L, et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(1): 195-206.

- [41] ZHANG B, CHEN Y, BAO L, et al. GPT2 is induced by hypoxia-inducible factor (HIF)-2 and promotes glioblastoma growth[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2597.
- [42] WANG Q, ZHANG C, ZHU J L, et al. Crucial role of RLIP76 in promoting glycolysis and tumorigenesis by stabilization of HIF-1 α in glioma cells under hypoxia[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(11): 6724-6739.
- [43] ZHANG G, TAO X, JI B W, et al. Hypoxia-driven M2-polarized macrophages facilitate cancer aggressiveness and temozolomide resistance in glioblastoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1614336.
- [44] ZHANG P C, LIU X, LI M M, et al. AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113771.
- [45] SRIVASTAVA C, IRSHAD K, DIKSHIT B, et al. FAT1 modulates EMT and stemness genes expression in hypoxic glioblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 805-812.
- [46] ZHANG S Y, WANG W W, LIU G X, et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition of malignant glioma by regulating the miR-101/ZEB1 axis [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 95: 711-720.
- [47] DEPNER C, BUTTEL HZUM, BÖĞÜRCÜ N, et al. EphrinB2 repression through ZEB2 mediates tumour invasion and anti-angiogenic resistance [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12329.
- [48] LIU H, CHEN C J, ZENG J H, et al. MicroRNA-210-3p is transcriptionally upregulated by hypoxia induction and thus promoting EMT and chemoresistance in glioma cells[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0253522.
- [49] SONG Y, ZHENG S H, WANG J Z, et al. Hypoxia-induced PLOD2 promotes proliferation, migration and invasion via PI3K/Akt signaling in glioma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 41947-41962.
- [50] KAR R, JHA N K, JHA S K, et al. A "NOTCH" deeper into the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) program in breast cancer[J]. *Genes*, 2019, 10(12): 961.
- [51] DE CRAENE B, BERX G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2): 97-110.
- [52] LOH C Y, CHAI J Y, TANG T F, et al. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1118.
- [53] LIU T J, ZHAO X L, ZHENG X, et al. The EMT transcription factor, Twist1, as a novel therapeutic target for pulmonary sarcomatoid carcinomas [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(3): 750-760.
- [54] TRAN D D, CORSA C A, BISWAS H, et al. Temporal and spatial cooperation of Snail1 and Twist1 during epithelial-mesenchymal transition predicts for human breast cancer recurrence [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1644-1657.
- [55] ZHANG W J, SHI X P, PENG Y, et al. HIF-1 α promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis through direct regulation of ZEB1 in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129603.
- [56] JOSEPH J V, CONROY S, PAVLOV K, et al. Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1 α -ZEB1 axis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1): 107-116.
- [57] CHEN Z M, MOU L, PAN Y H, et al. CXCL8 promotes glioma progression by activating the JAK/STAT1/HIF-1 α /snail signaling axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8125-8138.
- [58] NOPPARAT J, ZHANG J, LU J P, et al. δ -Catenin, a Wnt/ β -catenin modulator, reveals inducible mutagenesis promoting cancer cell survival adaptation and metabolic reprogramming [J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1542-1552.
- [59] LIU H, YIN J, WANG H S, et al. FOXO3a modulates WNT/ β -catenin signaling and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3): 510-518.
- [60] TIAN Q, XUE Y, ZHENG W, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α induces migration and invasion through Notch signaling[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(2): 728-738.
- [61] QIANG L, WU T, ZHANG H W, et al. HIF-1 α is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(2): 284-294.
- [62] SU X S, YANG Y H, GUO C F, et al. NOX4-derived ROS mediates TGF- β 1-induced metabolic reprogramming during epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/AKT/HIF-1 α pathway in glioblastoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5549047.

- [63] ONISHI H, KAI M, ODATE S, et al. Hypoxia activates the hedgehog signaling pathway in a ligand-independent manner by upregulation of Smo transcription in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(6): 1144-1150.
- [64] BHURIA V, XING J, SCHOLTA T, et al. Hypoxia induced Sonic Hedgehog signaling regulates cancer stemness, epithelial-to-mesenchymal transition and invasion in cholangiocarcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 385(2): 111671.
- [65] LIU J H, GAO L, ZHAN N, et al. Hypoxia induced ferritin light chain (FTL) promoted epithelia mesenchymal transition and chemoresistance of glioma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 137.
- [66] ZHANG L, CAO Y Y, GUO X X, et al. Hypoxia-induced ROS aggravate tumor progression through HIF-1 α -SERPINE1 signaling in glioblastoma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(1): 32-49.
- [67] QIU W J, SONG S B, CHEN W, et al. Hypoxia-induced EPHB2 promotes invasive potential of glioblastoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(2): 539-548.