

## 高原低氧适应与低氧实体瘤

\*吴奇胜<sup>1</sup>, 刘培堃<sup>2</sup>, 杨翠萍<sup>2</sup>, 陈勇彬<sup>1,2Δ</sup>

1. 昆明理工大学医学院(昆明 650500); 2. 中国科学院昆明动物研究所(昆明 650223)

**【摘要】** 寒武纪生命大爆发是一次由于环境氧浓度改变而导致的重大生命演化事件。对氧气的利用是高等生命赖以生存的本能, 并因此进化出了复杂的调节系统来应对环境中氧气浓度的变化。低氧是高原环境的典型特点之一, 通过高原低氧环境的长期自然选择, 生活在高原地区的许多物种都演化出了独特的低氧适应机制。高原低氧环境中各种生物通过自然选择而实现的低氧适应过程与各种人类实体瘤中的肿瘤细胞低氧适应性状高度相似, 本文从高原生物和实体瘤细胞的低氧适应性进化两个方面进行总结与讨论, 以期通过对高原低氧适应性进化的分子机制进行深入解析, 为低氧适应新基因的筛选和低氧实体瘤发生发展的分子机制解析提供新的研究策略。

**【关键词】** 低氧适应 高原环境 氧化应激 活性氧 低氧实体瘤

**A Review of High-altitude Hypoxia Adaptation and Hypoxic Solid Tumor** WU Qi-sheng<sup>1</sup>, LIU Pei-shen<sup>2</sup>, YANG Cui-ping<sup>2</sup>, CHEN Yong-bin<sup>1,2Δ</sup>. 1. Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. Kunming Institute of Zoology, CAS, Kunming 650223, China

Δ Corresponding author, E-mail: ybchen@mail.kiz.ac.cn

**【Abstract】** Historically, the Cambrian explosion was a major life evolution event caused by changes of natural environmental oxygen concentration. The use of oxygen was part of the basic survival instinct of higher life, which evolved a complex regulation system in response to variant levels of oxygen concentration. Hypoxia is one of the typical environmental characteristics in plateau areas. After long-term natural selection in hypoxic conditions, numerous species living in plateau areas have evolved unique mechanisms adapted to hypoxia. Recent studies have found that there are some similarities in adaptation to hypoxia between the animals in highland and different types of human solid tumor cells. Herein, we will summarize recent findings about the hypoxia adaptation evolution in high-altitude animals and the characteristics of hypoxic solid tumors, especially the reactive oxygen species responses in hypoxic solid tumors. We believe that deciphering the underlying molecular mechanisms involved in hypoxia adaptation in highland will facilitate the identification of new genes or biomarkers critical for research on hypoxic solid tumors in the future.

**【Key words】** Hypoxia adaptation Highland environment Oxidative stress Reactive oxygen species Hypoxic solid tumor

寒武纪生命大爆发(Cambrian explosion)是指在寒武纪(距今5.3亿年前)早期短期内快速出现多种门类生物的重大生命演化事件<sup>[1]</sup>, 几十年来, 生物学领域一直在争论是什么直接引发了这场生命大爆发事件。一些学者认为这是某些生物器官或功能进化所致, 比如视觉的产生, 而另一些学者认为是环境中氧含量的急剧上升引发了这种变化<sup>[2]</sup>。有学者研究了埃迪卡拉纪(Ediacaran)和寒武纪时期的古海洋沉积物, 从中发现海洋中的氧浓度逐步上升, 而寒武纪开始时的海平面氧浓度, 已达到或突破了现代动物突然出现和实现多样化之前所需要的氧浓度, 这些证据支持了氧是寒武纪生命大爆发的关键因素之一<sup>[2]</sup>。随后, 高等生物随着时间演化出复杂的调节系统和机制来响应环境中氧气浓度的变化, 而这一适应性变化的突出机制与低氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIF)

转录因子的低氧诱导激活通路密切相关<sup>[3-4]</sup>。对于陆地生命而言, 氧气供应有限的环境是最具挑战性的生存环境之一, 高海拔常常会导致低氧环境, 海拔每升高100米, 大气压与氧分压分别随之下降约0.67 kPa与0.14 kPa<sup>[5]</sup>。有研究表明, 人类已经在低氧的高海拔地区居住10 000年以上, 而许多高原哺乳动物在高原低氧环境中生存的历史更为久远<sup>[6]</sup>。为了适应高海拔恶劣的生存环境, 高原生存的许多生物发生了从基因到生理性状上的整体适应性进化, 例如藏族人群在青藏高原长期生活的过程中, 肺功能相较于低海拔地区生活人群进化得更为强大, 肺动脉压偏小, 血流流速更快, 以保证体内氧气的供应<sup>[7]</sup>。与此同时, 低氧环境也经常出现在局部缺血、糖尿病以及实体瘤等多种人类病理条件下<sup>[8]</sup>。有大量文献报道, 低氧作为一种驱动实体瘤发生发展的关键因素, 可以通过调节多个低氧适应相关转录因子及其下游靶基因来影响肿瘤代谢、肿瘤血管生成、氧化应激以及肿瘤免疫微环境, 进而导致肿瘤患者各种不良临床表型<sup>[9-11]</sup>。本文将从高原生

\* 国家自然科学基金(No. 81772996, No. 81672764, No. U1902216)资助

Δ 通信作者, E-mail: ybchen@mail.kiz.ac.cn

物和实体瘤细胞的低氧适应性进化两个方面进行论述,并期望通过对高原低氧适应性进化的分子机制进行解析,为低氧适应新基因的筛选和低氧实体瘤发生发展的分子机制研究提供一个新的策略。

## 1 高原低氧环境与生物进化适应

高原通常是指海拔高度在1 km以上,地势相对平坦或者有一定起伏的广阔地区。相对于低海拔的平原地区而言,高原地区的生存环境表现出低气压低氧、极寒、强紫外线照射(UV)等特征,给不同的生物生存带来了极大的挑战。氧气浓度与海拔的高度呈显著负相关性,当海拔上升到4 km时,空气中氧含量仅为海平面的60%;而到5 km海拔时这一数值仅为50%<sup>[12]</sup>。同时在漫长的生命演化过程中,由于高原环境极端因素的存在,导致世居高原上的哺乳动物从基因到生理性状上发生了整体适应性进化——趋同进化<sup>[13]</sup>。

### 1.1 哺乳动物对高原低氧环境的适应性进化

高原哺乳动物在漫长的趋同进化过程中对高原环境发生了适应性的改变,生活在海拔4 km以上的高原哺乳动物如高原鼯鼠、高原鼠兔、旱獭、牦牛、羊驼、藏羚羊等对低氧环境都表现出良好的适应性。许多高原动物为了适应高原地区高寒、低氧、强紫外线照射等极端生态环境,其体貌特征、器官发育都发生了明显变化。与生活在低海拔地区的哺乳动物相比,高原哺乳动物的皮毛多为黑色或褐色,长而浓密;通过对其器官结构解剖发现高原哺乳动物的肺泡发育时期更早,单位面积内的肺泡数目更多,单个的肺泡面积较小,心脏组织心室壁变厚,心肌纤维粗大且排列紧密,肌间血管丰富<sup>[14]</sup>。而通过对高原哺乳动物的各个低氧敏感的组织进行基因组和转录组等多组学分析,筛选获得差异表达基因,同时具有海拔高度差异性和组织特异性的模式,并在低氧适应的相关组织器官中特异性表达<sup>[15]</sup>,因此高原哺乳动物已成为研究高原适应重要的研究对象。

### 1.2 人类对高原低氧环境的适应性进化

由于高原环境极端因素的存在,低海拔地区人群到达高原环境后通常会出现与高海拔相关的症状,如高原呼吸困难、高原红细胞增多症和高原肺水肿等。高原地区人群与低海拔地区人群相比,肿瘤的发病率和死亡率相对较低<sup>[16]</sup>。根据最新的中国省级流行病学数据分析,西藏与中国所有其他省份相比,肺癌、结直肠癌、肝癌等几种人类常见癌症的年龄标准化死亡率显著降低<sup>[17]</sup>。这说明长期居住在高原地区的人群体内存在着某种低氧适应模式。人类历史中存在3个最著名的高原文明地:青藏

高原、安第斯高原和埃塞俄比亚高原,而研究结果显示这3种高原人群的低氧适应方式各不相同。通过对人类在海平面以及秘鲁Morococha(4 540 m)海拔地区的红细胞进行计数发现,人体内血液中的红细胞密度从海平面的 $5 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ 增加到 $8 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ <sup>[18]</sup>,说明人体通过更多红细胞携带更多的氧气以适应空气中稀疏的氧气环境;美国落基山脉附近生活的人群发现了相似的模式<sup>[19]</sup>。通过对比长期生活在高原地区的安第斯人群与低海拔地区人群血液指标发现,在海拔1 600 m以上时,人类以升高血红蛋白浓度的方式来应对高海拔低氧环境<sup>[20]</sup>。研究表明,青藏高原藏族人群尽管在血红蛋白浓度上与低海拔人群接近,但藏族人群的肺功能更为强大,肺动脉压偏小,血液流速更快<sup>[21]</sup>。海拔4 km以上时,藏族人的血红蛋白浓度才增加,因此藏族人群需要更强大的低氧刺激才会引起高原反应,并且其反应程度也更小。此外,藏族人群的高原低氧适应方式具有遗传性,而安第斯人的高原低氧适应方式并不具有遗传特性<sup>[22]</sup>。近来研究表明,居住在埃塞俄比亚高原的人群血红蛋白浓度最接近低海拔地区人群,通过对生活在海拔3 500 m左右高原的埃塞俄比亚人的基因组进行高通量测序分析,筛选出3个潜在低氧适应关键基因: *CIC*、*LIPE*和*PAFAH1B3*<sup>[23]</sup>。

## 2 低氧实体瘤

氧作为机体能量代谢和生物合成的重要元素之一,对维持细胞和生命的正常功能不可或缺,而病理状态下的低氧环境,同样会给细胞和组织器官造成压力<sup>[24]</sup>。已有大量文献报道低氧作为一种肿瘤进展的驱动因素,主要通过影响肿瘤的发生和转移相关基因的表达来促进肿瘤的发展<sup>[25]</sup>。

### 2.1 肿瘤低氧微环境

肿瘤低氧微环境是较之于癌旁组织或机体其他正常组织而言,肿瘤组织根据其特异性的生理特征形成低氧微环境。但肿瘤组织的低氧微环境并非是绝对的,肿瘤组织中仅部分或某些区域为低氧环境<sup>[26-27]</sup>。肿瘤细胞为了满足其快速增殖或存活的需要,会改变其一些重要的代谢途径<sup>[28]</sup>,这一过程又被称为代谢重编程,有研究结果显示肿瘤细胞代谢重编程过程与低氧微环境密切相关<sup>[29-30]</sup>。

机体正常组织中存在丰富的毛细血管网络,氧气分子透过毛细血管后可在200  $\mu\text{m}$ 范围内自由扩散,因而较少存在低氧区域;然而直径大于1 cm的实体瘤中,由于其微血管网络结构异常,快速增殖的肿瘤细胞对氧气的大量需求与肿瘤微血管网络有限的氧气输送能力之间的矛

盾造成了实体瘤组织内相对低氧状态<sup>[31]</sup>。在进化过程中,肿瘤细胞以代谢重编程适应其低氧微环境,与正常细胞仅在低氧条件下才会产生乳酸相比,肿瘤细胞即使是在氧气含量充足的情况下,仍然倾向于以糖酵解的方式进行能量代谢,这种方式又被称为“Warburg效应”<sup>[32]</sup>,而肿瘤可以通过此方式为快速增殖的细胞提供能量,以此促进肿瘤的发展。此外,低氧通过调控其靶基因及下游转录因子的表达来上调乳酸脱氢酶(LDHA)、丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)的表达以促进糖酵解,从而提高了肿瘤细胞乳酸产量;而肿瘤组织酸性微环境的形成依赖于肿瘤细胞糖酵解所产生的乳酸的堆积,因此,低氧信号可通过参与肿瘤酸性微环境的形成以促进肿瘤发展<sup>[33]</sup>。

HIF是受低氧调控的主要转录因子,血管上皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素-1(ANGPT1)等数百个基因的表达都受到HIF的调控。HIF蛋白复合物主要由HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ (ARNT)组成,其主要功能之一可以通过转录激活促红细胞生成素(EPO)表达升高,进而促进红细胞生成并实现低氧适应性<sup>[34]</sup>。常氧条件下,HIF- $\alpha$ 亚基可以被脯氨酰羟化酶(PHDs)羟基化修饰,然后被E3泛素连接酶(Von Hippel-Lindau, VHL)所识别,进而以泛素-蛋白酶体方式快速降解;而在低氧条件下,HIF- $\alpha$ 受PHDs羟基化修饰减少,HIF-1稳定表达并聚集在细胞核中,HIF-1 $\alpha$ 与HIF-1 $\beta$ 结合并识别下游应答基因启动子区域中特定的DNA序列(HRE),通过激活与新生血管生成和细胞存活等密切相关的基因转录,提升细胞在低氧环境中的存活能力<sup>[35-37]</sup>。研究表明HIF-1 $\alpha$ 还通过诱导VEGF的表达,激活低氧部位肿瘤新生血管的生成来促进肿瘤的发展<sup>[38-40]</sup>。此外,HIF-1 $\alpha$ 可调节转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),以促进细胞上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的转录因子的表达(如TWIST和SNAIL)来促进EMT过程<sup>[41]</sup>。低氧微环境除调控实体瘤的进程外,还对肿瘤治疗抗药性产生重要影响<sup>[42]</sup>。低氧环境会导致HIF激活ABC转运蛋白,可把化疗和靶向治疗药物从肿瘤细胞内泵出,降低药物浓度;同时HIF也会抑制肿瘤细胞自身的代谢、衰老和凋亡,这些因素共同作用形成了肿瘤细胞化疗中的一种抵抗机制<sup>[43]</sup>。例如,我们最近的研究发现,m6A修饰后的mRNA结合蛋白YTHDF1在高原家养哺乳动物中低表达,其在非小细胞肺癌(NSCLC)中高表达可通过促进CDK2、CDK4等基因的表达以促进肿瘤细胞增殖;而在NSCLC患者遇到化疗应激条件,特别是顺铂治疗诱导的活性氧(ROS)积累时,YTHDF1的低表达致使Keap1表达降低,诱导Nrf2及其下游耐药基因AKR1C1的上调,进而使得肿瘤

细胞对顺铂治疗产生耐药性<sup>[44]</sup>。

## 2.2 氧化应激与肿瘤

肿瘤细胞因其发生代谢重编程以及抗氧化能力失调通常会出现细胞氧化压力增大、氧化还原反应不平衡等现象。作为氧化压力的重要来源,ROS与许多生理和病理过程密切相关。ROS是指具有高反应性的含氧自由基,包括羟基自由基( $\bullet$ OH)、超氧化物( $O_2^{\bullet-}$ )以及过氧化氢( $H_2O_2$ )等非自由基。肿瘤组织中ROS的产生与多种因素相关,包括肿瘤低氧、酸性微环境、代谢失衡、内质网应激以及DNA损伤等<sup>[45]</sup>。例如,低氧诱导肿瘤细胞线粒体产生ROS,进而激活HIF-1 $\alpha$ ,而HIF-1 $\alpha$ 的激活进一步导致ROS的产生,新产生的ROS会继续激活HIF-1 $\alpha$ ,以此形成的正反馈途径促进肿瘤血管生成、细胞存活,进而促进实体瘤的发展<sup>[46]</sup>。虽然低浓度的ROS被认为对胞内信号传递和细胞内环境平衡的调控有益,但高浓度的ROS可对DNA、脂类以及蛋白质造成损伤<sup>[47]</sup>。而机体中抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SODs)、过氧化氢酶(CAT)、硫醇特异性过氧化物酶(PRXs)等,内源性抗氧化物谷胱甘肽(GSH)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)、转铁蛋白等,转录因子Nrf2及其下游靶蛋白[NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)]等抑癌基因的存在<sup>[48]</sup>,可以有效帮助肿瘤细胞中过多的ROS得以清除,一旦ROS与机体抗氧化防御系统之间的平衡被破坏,ROS的产生和过度积累则会促进肿瘤的发生与发展<sup>[49]</sup>。

ROS参与调节多种细胞信号通路的活性,主要通过转录因子NF- $\kappa$ B、STAT3、HIF-1 $\alpha$ 、各种蛋白激酶、生长因子、细胞因子和蛋白酶等介导;这些信号通路与炎症反应、肿瘤细胞的存活、细胞增殖、侵袭、新生血管生成和肿瘤转移都有关<sup>[45]</sup>。在调节肿瘤的发生发展中ROS可作为信号调节的第二信使,还可以通过与非编码RNA(miRNA、circRNA和lncRNA)相互作用,解除生长抑制,抵抗细胞死亡,诱导血管生成,促进炎症反应以及肿瘤细胞的侵袭和转移等<sup>[50]</sup>。ROS水平升高可抑制PTEN蛋白活性,进而激活PI3K/AKT信号通路;同时,ROS水平升高使得Keap1失活以及KRAS、AKT等基因的活化以稳定Nrf2和细胞核内的积累,从而促进肿瘤细胞在氧化应激的压力下的存活能力<sup>[51]</sup>。低氧诱导的ROS水平升高可抑制PHDs以稳定HIF-1 $\alpha$ ,从而活化VEGF,进而促进肿瘤组织新生血管生成;而肿瘤细胞的转移依赖于ROS对MAPK、PI3K/AKT、HIF等信号通路以及上皮间充质转化因子SNAIL等的调控<sup>[52-53]</sup>。此外,ROS水平在包括EBV、HCV、HBV、HPV等在内的多种病毒感染宿主细胞过程中升

高,近来研究发现,LDHA在HPV16/18 E7感染诱导的宫颈癌进程中转位到细胞核的过程依赖于ROS水平升高,LDHA在细胞核中获得非经典酶活性以产生抗氧化代谢物 $\alpha$ -羟基丁酸( $\alpha$ -HB), $\alpha$ -HB的积累通过表观遗传修饰进一步激活抗氧化反应和Wnt信号通路,以促进宫颈癌的发展<sup>[54]</sup>。

### 2.3 实体瘤低氧免疫微环境

临床上肿瘤免疫治疗面临的挑战之一是需要确定炎症性肿瘤或高抗原复合物的肿瘤的驱动因子<sup>[55]</sup>。免疫细胞广泛存于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,主要由促进肿瘤生长(Treg、M2巨噬细胞、MDSCs)或抑制肿瘤生长的各种细胞(CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞)群体或亚群所构成<sup>[56]</sup>。研究表明,低氧调控的HIF可参与调节免疫细胞的糖酵解和氧化磷酸化代谢过程,HIF-1 $\alpha$ 可促进CD8<sup>+</sup>T细胞糖酵解代谢、浸润和效应功能,抑制肿瘤生长<sup>[57]</sup>;同时,HIF靶基因VEGF-A在CD8<sup>+</sup>T细胞中的缺失可加速肿瘤的发生<sup>[58]</sup>;并且低氧诱导的肿瘤血管生成可被NK细胞等免疫细胞所调节<sup>[59]</sup>。在肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中,低氧促进TAMs中REDD1的表达,进而抑制mTOR的活性,以此阻碍TAMs中糖酵解过程<sup>[60]</sup>。与此同时,TAMs可分泌VEGF,促进肿瘤血管生成,以此促肿瘤生长<sup>[61]</sup>。近来研究发现,实体瘤低氧微环境诱导所产生的乳酸通过激活mTOR信号通路促进肿瘤的发生和发展<sup>[62]</sup>。此外,低氧诱导形成的肿瘤酸性微环境还可调节T细胞活性进而对肿瘤免疫逃逸和免疫耐受产生影响<sup>[63]</sup>。例如B7家族配体VISTA在肿瘤酸性微环境下与其受体PSGL-1结合,使得VISTA可以通过抑制T细胞的活性进而导致肿瘤发生免疫逃逸<sup>[64]</sup>。

## 3 讨论

高通量测序技术的飞速发展使得分析完整基因组中遗传变异模式成为可能,通过多组学比对高原藏族和平原人群样本,筛选获得了一系列高原低氧适应关键基因,例如EPAS1(也称HIF2 $\alpha$ )和EGLN1(也称PHD2)等<sup>[65-68]</sup>。其中藏族人群EPAS1突变影响HIF信号通路来增强氧气运输能力,以促进藏族人群高原低氧适应;此外,EPAS1在子宫内膜癌组织中的高表达促进其发展,而EPAS1在NSCLC中低表达反式激活DNMT1从而促进NSCLC发展<sup>[65, 69-70]</sup>。EGLN1被证明参与了藏族人群低血红蛋白浓度的调节,EGLN1蛋白作为ERK的直接底物,ERK使其磷酸化可阻止其与HIF1 $\alpha$ 结合,从而抑制HIF1 $\alpha$ 羟基化及降解,进而增加HIF1 $\alpha$ 的稳定性。研究表明,卵巢癌细胞中的ERK/PHD2信号通过稳定HIF1 $\alpha$ 以促进卵巢癌细胞的

铂耐药;线粒体谷氨酸丙酮酸转氨酶(GPT2)通过降低 $\alpha$ -KG水平进而抑制EGLN1从而调节HIF1 $\alpha$ 稳定性,进一步激活Shh信号传导来促进乳腺癌发生和乳腺癌干细胞干性维持<sup>[71-73]</sup>。这提示通过大数据多组学的方法,整合分析高原哺乳动物低氧适应的分子机理,能为人类疾病特别是实体瘤的研究、诊断或治疗提供新的靶点。本课题组前期通过对高原哺乳动物及其低海拔地区的相应物种如金丝猴、狗、马、猪、牛、羊、山羊和鼯鼠等种群多组学数据对比分析,筛选获得了一系列高原低氧适应新分子,并充分解析了这些新分子在低氧适应中的关键作用与分子调控机理<sup>[44, 74-75]</sup>。与此同时,通过交叉学科研究这些低氧适应新分子在低氧实体瘤中的重要功能,例如发现YTHDF1、PAQR4等在肿瘤化疗耐药中的重要功能与其在低氧适应和Nrf2转录因子调控中的重要功能密切相关<sup>[44, 74, 76]</sup>。此外,根据ROS在促进和抑制肿瘤发展中的双重作用,可通过增加ROS水平以促进氧化应激诱导肿瘤细胞死亡或通过抑制ROS水平以抑制肿瘤细胞增殖<sup>[77-78]</sup>。例如,柔红霉素、阿霉素等蒽环类药物<sup>[79]</sup>,舒林酸等非甾体抗炎药物<sup>[80]</sup>,2-脱氧-D-葡萄糖<sup>[81]</sup>,顺铂等药物可通过升高ROS水平至毒性水平以发挥抗癌作用<sup>[82]</sup>;二甲双胍<sup>[83]</sup>、黄素蛋白抑制剂二苯基碘鎓<sup>[84]</sup>等药物可通过抑制NADPH oxidase 2(NOX2)、NADPH oxidase 4(NOX4)蛋白以抑制ROS产生从而发挥抑制肿瘤生长作用<sup>[85]</sup>。综上所述,高原哺乳动物在高原的极端条件下演化出了极强的低氧适应性状,而许多低氧适应的新基因在低氧实体瘤的发生发展中都发挥了潜在重要功能,提示进化生物学与肿瘤学交叉学科研究方法的拓展与应用,有助于推进未来我们对人类疾病特别是癌症的了解。

## 参 考 文 献

- [1] 朱茂炎,赵方臣,殷宗军,等.中国的寒武纪大爆发研究:进展与展望. *中国科学:地球科学*, 2019, 49(10): 1455-1490.
- [2] FOX D. What sparked the Cambrian explosion? *Nature*, 2016, 530(7590): 268-270.
- [3] IVAN M, KAELIN W G, Jr. The EGLN-HIF O(2)-sensing system: multiple inputs and feedbacks. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 772-779.
- [4] SEMENZA G L, RUE E A, IYER N V, et al. Assignment of the hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  gene to a region of conserved synteny on mouse chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genomics*, 1996, 34(3): 437-439.
- [5] WU T Y. Life on the high Tibetan plateau. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(1): 1-2.
- [6] QI X, CUI C, PENG Y, et al. Genetic evidence of paleolithic colonization and neolithic expansion of modern humans on the tibetan plateau. *Mol Biol Evol*, 2013, 30(8): 1761-1778.

- [7] 吴天一. 高原低氧环境对人类的挑战. *医学研究杂志*, 2006(10): 1-3.
- [8] KAPPLER M, TAUBERT H, ECKERT A W. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J med*, 2011, 365(6): 537-547.
- [9] CAIRNS R A, HARRIS I S, MAK T W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85-95.
- [10] JING X, YANG F, SHAO C, *et al*. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>.
- [11] GILKES D M, SEMENZA G L, WIRTZ D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-439.
- [12] BEALL C M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Nati Acad Sci U S A*, 2007, 104(Suppl 1): 8655-8660.
- [13] CHIRAT R, MOULTON D E, GORIELY A. Mechanical basis of morphogenesis and convergent evolution of spiny seashells. *Proc Nati Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 6015-6020.
- [14] 张天留, 高雪, 徐凌洋, 等. 高原家养动物环境适应性的研究进展. *畜牧兽医学报*, 2020, 51(7): 1475-1487.
- [15] FENG S, MA J, LONG K, *et al*. Comparative microRNA Transcriptomes in domestic goats reveal acclimatization to high altitude. *Front Genet*, 2020, 11: 809[2020-12-15]. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00809>.
- [16] THIERSCH M, SWENSON E R. High altitude and cancer mortality. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(2): 116-123.
- [17] ZHOU M, WANG H, ZHU J, *et al*. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251-272.
- [18] BAKER P T, LITTLE M A. *Man in the Andes*. Stroudsburg: Dowden, Hutchinson & Ross, 1976.
- [19] COSIO G. Hematic and cardiopulmonary characteristics of the Andean miner. *Bol Oficina Sanit Panam*, 1972, 72(6): 547-557.
- [20] BEALL C M. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*, 2006, 46(1): 18-24.
- [21] GARRUTO R M, CHIN C T, WEITZ C A, *et al*. Hematological differences during growth among Tibetans and Han Chinese born and raised at high altitude in Qinghai, China. *Am J Phys Anthropol*, 2003, 122(2): 171-183.
- [22] BEALL C M, SONG K, ELSTON R C, *et al*. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4 000 m. *Proc Nati Acad Sci U S A*, 2004, 101(39): 14300-14304.
- [23] UDPA N, RONEN R, ZHOU D, *et al*. Whole genome sequencing of Ethiopian highlanders reveals conserved hypoxia tolerance genes. *Genome Biol*, 2014, 15(2): R36[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-2-r36>.
- [24] LEE P, CHANDEL N S, SIMON M C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(5): 268-283.
- [25] XIONG Q, LIU B, DING M, *et al*. Hypoxia and cancer related pathology. *Cancer Lett*, 2020, 486: 1-7.
- [26] CAMUZI D, DE AMORIM Í S S, RIBEIRO PINTO L F, *et al*. Regulation is in the air: the relationship between hypoxia and epigenetics in cancer. *Cells*, 2019, 8(4): 300[2020-12-15]. <https://doi.org/10.3390/cells8040300>.
- [27] RANKIN E B, GIACCIA A J. Hypoxic control of metastasis. *Science*, 2016, 352(6282): 175-180.
- [28] SULLIVAN L B, GUI D Y, VANDER HEIDEN M G. Altered metabolite levels in cancer: implications for tumour biology and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 680-693.
- [29] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [30] FAUBERT B, LI K Y, CAI L, *et al*. Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell*, 2017, 171(2): 358-371.
- [31] VAUPEL P, SCHLENGER K, KNOOP C, *et al*. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O<sub>2</sub> tension measurements. *Cancer Res*, 1991, 51(12): 3316-3322.
- [32] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [33] BÖHME I, BOSSERHOFF A K. Acidic tumor microenvironment in human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(5): 508-523.
- [34] SEMENZA G L, NEJFELT M K, CHI S M, *et al*. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Nati Acad Sci U S A*, 1991, 88(13): 5680-5684.
- [35] IVAN M, KONDO K, YANG H, *et al*. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science*, 2001, 292(5516): 464-468.
- [36] JAAKKOLA P, MOLE D R, TIAN Y M, *et al*. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 2001, 292(5516): 468-472.
- [37] THOMPSON C B. Into thin air: how we sense and respond to hypoxia. *Cell*, 2016, 167(1): 9-11.
- [38] GOEL H L, MERCURIO A M. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 871-882.
- [39] SANG N, STIEHL D P, BOHENSKY J, *et al*. MAPK signaling up-regulates the activity of hypoxia-inducible factors by its effects on p300. *J Biol Chem*, 2003, 278(16): 14013-14019.
- [40] FORSYTHE J A, JIANG B H, IYER N V, *et al*. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(9): 4604-4613.
- [41] MAK P, LEAV I, PURSELL B, *et al*. ER $\beta$  impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1 $\alpha$  and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implications for Gleason grading. *Cancer Cell*, 2010, 17(4): 319-332.
- [42] ZHU J, THOMPSON C B. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(7): 436-450.

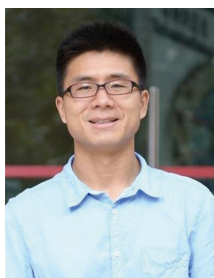
- [43] GODET I, SHIN Y J, JU J A, *et al.* Fate-mapping post-hypoxic tumor cells reveals a ROS-resistant phenotype that promotes metastasis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4862[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12412-1>.
- [44] SHI Y, FAN S, WU M, *et al.* YTHDF1 links hypoxia adaptation and non-small cell lung cancer progression. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4892[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12801-6>.
- [45] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*, 2017, 387: 95–105.
- [46] CHANDEL N S. Mitochondrial complex III: an essential component of universal oxygen sensing machinery? *Respir Physiol Neurobiol*, 2010, 174(3): 175–181.
- [47] PAULSEN C E, CARROLL K S. Cysteine-mediated redox signaling: chemistry, biology, and tools for discovery. *Chem Rev*, 2013, 113(7): 4633–4679.
- [48] KOBAYASHI M, YAMAMOTO M. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Adv Enzyme Regul*, 2006, 46: 113–140.
- [49] KLAUNIG J E, XU Y, ISENBERG J S, *et al.* The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(Suppl 1): 289–295.
- [50] ZHOU L, ZHANG Z, HUANG Z, *et al.* Revisiting cancer hallmarks: insights from the interplay between oxidative stress and non-coding RNAs. *Mol Biom*, 2020, 1(1): 4[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1186/s43556-020-00004-1>.
- [51] ZHANG J, WANG X, VIKASH V, *et al.* ROS and ROS-mediated cellular signaling. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4350965[2020-12-11]. <https://doi.org/10.1155/2016/4350965>.
- [52] MAULIK N, DAS D K. Redox signaling in vascular angiogenesis. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(8): 1047–1060.
- [53] SHIMOJO Y, AKIMOTO M, HISANAGA T, *et al.* Attenuation of reactive oxygen species by antioxidants suppresses hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(2): 143–154.
- [54] LIU Y, GUO J Z, LIU Y, *et al.* Nuclear lactate dehydrogenase A senses ROS to produce  $\alpha$ -hydroxybutyrate for HPV-induced cervical tumor growth. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4429[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06841-7>.
- [55] HEGDE P S, CHEN D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*, 2020, 52(1): 17–35.
- [56] PALAZON A, GOLDRATH A W, NIZET V, *et al.* HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*, 2014, 41(4): 518–528.
- [57] RENNER K, SINGER K, KOEHL G E, *et al.* Metabolic hallmarks of tumor and immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2017, 8: 248[2020-12-15]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00248>.
- [58] PALAZON A, TYRAKIS P A, MACIAS D, *et al.* An HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 669–683.
- [59] KRZYWINSKA E, KANTARI-MIMOUN C, KERDILES Y, *et al.* Loss of HIF-1 $\alpha$  in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1597[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01599-w>.
- [60] WENES M, SHANG M, DI MATTEO M, *et al.* Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 701–715.
- [61] ANDO N, HARA M, SHIGA K, *et al.* Eicosapentaenoic acid suppresses angiogenesis via reducing secretion of IL-6 and VEGF from colon cancer-associated fibroblasts. *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 339–349.
- [62] LIU N, LUO J, KUANG D, *et al.* Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 $\alpha$ -mediated tumor progression. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 631–646.
- [63] CLEVER D, ROYCHOUDHURI R, CONSTANTINIDES M G, *et al.* Oxygen sensing by T cells establishes an immunologically tolerant metastatic niche. *Cell*, 2016, 166(5): 1117–1131.
- [64] JOHNSTON R J, SU L J, PINCKNEY J, *et al.* VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. *Nature*, 2019, 574(7779): 565–570.
- [65] XIN J, ZHANG H, HE Y, *et al.* Chromatin accessibility landscape and regulatory network of high-altitude hypoxia adaptation. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4928[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18638-8>.
- [66] LI Y, WANG M S, OTECKO N O, *et al.* Hypoxia potentially promotes Tibetan longevity. *Cell Res*, 2017, 27(2): 302–305.
- [67] LI Y, WU D D, BOYKO A R, *et al.* Population variation revealed high-altitude adaptation of Tibetan mastiffs. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(5): 1200–1205.
- [68] PENG Y, CUI C, HE Y, *et al.* Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of tibetans to high-altitude hypoxia. *Mol Biol Evol*, 2017, 34(4): 818–830.
- [69] XU X H, BAO Y, WANG X, *et al.* Hypoxic-stabilized EPAS1 proteins transactivate DNMT1 and cause promoter hypermethylation and transcription inhibition of EPAS1 in non-small cell lung cancer. *FASEB J*, 2018, 32(12): fj201700715[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1096/fj.201700715>.
- [70] 陈丽华, 朱婕曼, 刘玉凤, 等. miR-34、MDM2、EPAS1在子宫内膜癌中的表达及与临床特征的相关性分析. *解放军医药杂志*, 2020, 32(7): 38–42.
- [71] SIMONSON T S, YANG Y, HUFF C D, *et al.* Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 2010, 329(5987): 72–75.
- [72] LI Z, ZHOU W, ZHANG Y, *et al.* ERK Regulates HIF1 $\alpha$ -mediated platinum resistance by directly targeting PHD2 in ovarian cancer. *Clin Can Res*, 2019, 25(19): 5947–5960.
- [73] CAO Y, LIN S H, WANG Y, *et al.* Glutamic pyruvate transaminase GPT2 promotes tumorigenesis of breast cancer cells by activating sonic hedgehog signaling. *Theranostics*, 2017, 7(12): 3021–3033.
- [74] WU D D, YANG C P, WANG M S, *et al.* Convergent genomic signatures of high-altitude adaptation among domestic mammals. *Nat Sci*

- Rev, 2019, 7(6): 952–963.
- [75] YU L, WANG G D, RUAN J, *et al.* Genomic analysis of snub-nosed monkeys (*Rhinopithecus*) identifies genes and processes related to high-altitude adaptation. *Nat Genet*, 2016, 48(8): 947–952.
- [76] XU P, JIANG L, YANG Y, *et al.* PAQR4 promotes chemoresistance in non-small cell lung cancer through inhibiting Nrf2 protein degradation. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3767–3778.
- [77] GORRINI C, HARRIS I S, MAK T W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Disc*, 2013, 12(12): 931–947.
- [78] HUSSAIN T, TAN B, YIN Y, *et al.* Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:7432797[2029-12-03]. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
- [79] DOROSHOW J H. Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res*, 1983, 43(10): 4543–4551.
- [80] MARCHETTI M, RESNICK L, GAMLIEL E, *et al.* Sulindac enhances the killing of cancer cells exposed to oxidative stress. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5804[2020-12-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005804>.
- [81] COLEMAN M C, ASBURY C R, DANIELS D, *et al.* 2-deoxy-D-glucose causes cytotoxicity, oxidative stress, and radiosensitization in pancreatic cancer. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(3): 322–331.
- [82] PELICANO H, CARNEY D, HUANG P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat*, 2004, 7(2): 97–110.
- [83] CHENG G, LANZA-JACOBY S. Metformin decreases growth of pancreatic cancer cells by decreasing reactive oxygen species: role of NOX4. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(1): 41–46.
- [84] MOCHIZUKI T, FURUTA S, MITSUSHITA J, *et al.* Inhibition of NADPH oxidase 4 activates apoptosis via the AKT/apoptosis signal-regulating kinase 1 pathway in pancreatic cancer PANC-1 cells. *Oncogene*, 2006, 25(26): 3699–3707.
- [85] BRIEGER K, SCHIAVONE S, MILLER F J, JR, *et al.* Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13659[2020-12-15]. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13659>.

(2020 – 10 – 28收稿, 2020 – 12 – 17修回)

编辑 汤 洁

## 作者简介



陈勇彬, 研究员, 现任中科院昆明动物研究所肿瘤信号转导研究组负责人。研究方向: 肿瘤发生机制; 干细胞多能性维持; 抗肿瘤及提高干细胞功能新药筛选。2005年在中科院上海生化与细胞研究所获理学博士学位。2005–2012年在美国德州西南医学中心先后作为博士后和研究助理从事肿瘤与干细胞信号转导通路研究工作。2012年回中科院昆明动物研究所, 成立肿瘤信号转导研究课题组。曾获云南省科技进步(特等奖、一等奖)等奖励, 第七届云南省青年科技奖。在国际主流杂志发表论著20余篇。已获国家自然科学基金委优秀青年科学基金、国家自然科学基金面上项目、国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(课题骨干1项)等多个项目资助。兼任中国抗癌协会肿瘤标志物专委会青年副主委, 中国抗癌协会、细胞生物学会、病理生理学会和遗传学会常务青年委员(理事), 云南省骨肉瘤专业委员会副主任委员等。

青年副主委, 中国抗癌协会、细胞生物学会、病理生理学会和遗传学会常务青年委员(理事), 云南省骨肉瘤专业委员会副主任委员等。