·综 述·

氧感知机制在乳腺癌中的研究进展及其临床应用前景

熊晶晶[1]，耿祖涵[2]，房文通[3]，张 静[1*]
（1. 武汉大学中南医院医学研究院，湖北武汉 430071；2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院，湖北武汉 430021；
3. 江苏省人民医院药学部，江苏南京 210029）

摘要：乳腺癌（breast cancer）是常见恶性肿瘤之一，严重威胁女性健康。乳腺癌作为一种实体肿瘤，由于微血管系统的结构和功能异常会产生缺氧区域。缺氧通常与更具侵袭性的表型、转移风险增加和肿瘤治疗的耐药性成正相关。该文从不同类型的 α- 酮戊二酸依赖型双加氧酶介导的乳腺癌氧感知机制以及其临床应用前景作归纳总结，以加深人们对乳腺癌氧感知机制及其作用的认识。

关键词：乳腺癌；α- 酮戊二酸依赖型双加氧酶；氧感知机制；临床应用前景
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）08-0809-005
引用：熊晶晶, 耿祖涵, 房文通, 等. 氧感知机制在乳腺癌中的研究进展及其临床应用前景[J]. 世界临床药物, 2024, 45(8): 809-813. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.002

Research progress and clinical application prospect of oxygen sensing mechanism in breast cancer

XIONG Jingjing[1], GENG Zuhan[2], FANG Wentong[3], ZHANG Jing[1*]
(*1. Institute of Medical Sciences, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China; 2. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430021, Hubei Province, China; 3. Department of Pharmacy, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Breast cancer is one of the common malignant tumors, which seriously threatens women's health. As a kind of solid tumor, breast cancer can produce hypoxic areas due to the abnormal structure and function of the microvascular system. Hypoxia is generally positively associated with a more aggressive phenotype, increased risk of metastasis, and resistance to tumor therapy. In this paper, the oxygen sensing mechanisms mediated by different types of -ketoglutarate-dependent dioxygenase in breast cancer and their clinical application prospects were summarized, in order to deepen the understanding of oxygen sensing mechanisms and functions in breast cancer.

Key words: breast cancer; α-ketoglutaric acid dependent dioxygenase; oxygen-sensing pathway; clinical application prospect

乳腺癌（breast cancer，BC）作为实体肿瘤，由于微血管系统的结构和功能异常会产生缺氧区域。缺氧会引发细胞内多种信号通路改变，导致肿瘤微环境重塑，促使肿瘤恶化、转移[1]。临床数据显示，缺氧是肿瘤患者不良预后和产生耐药的主要原因[2]。近年来，关于 BC 氧感知机制的研究及其应用前景不断推陈出新，为 BC 靶向治疗提供重要线索和新靶标。本文归纳在 BC 基础研究中与氧气感知相关的多种 α- 酮戊二酸（ketoglutaric acid，KA）

收稿日期：2024-03-26
作者简介：熊晶晶，博士研究生，研究方向：肿瘤细胞信号转导。
通信作者：张静，教授，研究方向：肿瘤缺氧微环境。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（32370762）；国家重点研发计划青年科学家项目（2022YFA1305400）；中国药学会医院药学专业委员会科研专项资助项目重点项目CPA-Z05-ZC-2022-002

依赖型双加氧酶家族蛋白的功能及机制，并探讨其在 BC 靶向治疗中的临床应用前景。

1 α-KA 依赖型双加氧酶

大多数实体肿瘤在不断生长过程中会出现中心缺氧的区域，该缺氧区域内多种信号通路会发生重编程。当细胞内缺氧时，引发下游信号通路改变的一类关键蛋白是 α-KA 依赖型双加氧酶，主要包括脯氨酸 / 赖氨酸羟化酶、含 JmjC 结构域的去甲基化酶、DNA/RNA 去甲基化酶及其他蛋白。其功能失调影响基因表达、细胞外基质重塑、表观遗传调控和细胞代谢重编程等，与 BC 进展紧密相关 [3]。

2 经典氧感知信号通路

经典氧感知信号通路主要包括脯氨酸羟化酶（prolyl hydroxylases domain，PHD）、希佩尔林道肿瘤抑制蛋白和缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）。缺氧时，PHD 活性降低或丧失，HIF-1α 累积，并进入细胞核与 HIF-1β 相互作用，形成活跃的转录复合体，激活下游基因的表达，进而调控血管生成、细胞生长、代谢以及转移等生物学过程 [4]。

3 α-KA 依赖型双加氧酶在 BC 中的研究进展

3.1 脯氨酸 / 赖氨酸羟化酶

PHD 蛋白是细胞内氧含量感应蛋白，包括 PHD1、PHD2 和 PHD3。在缺氧条件下，PHD1 积累致使钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2-PHD1- 腺苷酸活化蛋白激酶 α 激酶复合体富集在线粒体上，促进自噬发生、抑制脂质合成，诱导 BC 细胞增殖 [5]。在常氧条件下，PHD1 能够羟基化 *N*-myc 下游调节基因家族成员（*N*-myc downstream-regulated gene，NDRG）3，使其泛素化降解。然而缺氧会抑制 PHD1 活性，使 NDRG3 与乳酸结合，激活 Raf- 细胞外信号调节激酶信号通路，促进血管生成和 BC 进展 [6]。PHD2 能激活 Wnt/β- 连环蛋白信号通路 [7]；此外，PHD2 通过抑制长链非编码 RNA MIR22HG 的表达，增强 cMYC 表达，从而促进 BC 进展 [8]。在缺氧状态下，PHD2 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子 1α 和核呼吸因子 1 形成转录激活复合体，促进铁氧还蛋白还原酶的转录，维持线粒体功能，促进 BC 发生 [9]。在 BC 细胞中，敲低 *PHD3* 会破坏丙酮酸脱氢酶复合体的稳定性，阻断丙酮酸转化为乙酰辅酶 A，影响代谢过程 [10]。

P4HA 家族蛋白主要对胶原蛋白进行脯氨酰羟基化修饰。P4HA1 能诱导 *HIF-1α* 下游靶基因的表达，抑制 BC 细胞的氧化磷酸化代谢 [11]。P4HA2 通过增强胶原蛋白累积促进 BC 进展 [12]。此外，前胶原赖氨酸 -2-KA-5- 双加氧酶家族蛋白能催化胶原蛋白的赖氨酸位点发生羟基化修饰，有利于胶原蛋白的合成和稳定性，从而影响 BC 的发生 [13]。敲低含 2 氧化戊二酸和铁依赖加氧酶域 1 可显著抑制 BC 细胞增殖 [14]，且其能与 RNA 聚合酶Ⅱ直接结合，调控其磷酸化修饰水平，增强其转录活性，促进肿瘤基因表达及肿瘤进展 [15]。

3.2 含 JmjC 结构域的去甲基化酶

含 JmjC 结构域的去甲基化酶在 BC 氧感知过程中发挥重要作用。JmjC 结构域蛋白 6 能羟基化肿瘤抑制因子 p53，抑制其转录活性，激活与肿瘤发生相关基因的表达，从而促进 BC 细胞生长、转移 [16]。JmjC 结构域蛋白 5 与丙酮酸激酶（pyruvate kinase，PK）M2 结合，抑制其活性，影响葡萄糖代谢及 BC 细胞增殖 [17]。JmjC 结构域蛋白 8 能与干扰素刺激基因相互作用，抑制其对 TANK 结合激酶 1 的招募和下游信号转导，促进免疫逃避及 BC 进展 [18]。

3.3 DNA/RNA 去甲基化酶

DNA/RNA 去甲基化酶通过调控核酸的甲基化修饰从而影响 BC 进展。DNA 去甲基化酶甲基胞嘧啶双加氧酶（ten-eleven translocation，TET）1 能介导 DNA 启动子低甲基化，激活促肿瘤信号通路磷脂酰肌醇 3- 激酶 - 蛋白激酶 B- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 [19]。转录因子高迁移率蛋白 A2 的表达下调会诱导 TET1 表达升高，通过高迁移率蛋白 A2-

TET1- 同源盒蛋白 A9 信号通路调控 BC 进展[20]。RNA 去甲基化酶肥胖相关蛋白擦除促凋亡基因腺病毒 E1B19000 相互作用蛋白 3 信使 RNA 甲基化，并诱导其降解，促进 BC 细胞生长及转移[21]。

3.4 其他 α-KA 依赖型双加氧酶

一些 α-KA 依赖型双加氧酶的底物是脂肪酸和小分子。BBOX1 的催化底物是脂肪酸，其与肌醇 -14, 5- 三磷酸受体 3 型结合，可阻止其发生泛素化蛋白酶体降解。BBOX1 表达水平下调能抑制内质网钙释放，从而损害钙依赖性能量产生过程，导致三阴性 BC（triple-negative BC，TNBC）细胞凋亡和周期进程受损[22]。天冬氨酸 β 羟化酶与 Notch 受体、配体及其调节因子相互作用，激活 Notch 信号级联反应，增强上皮间质转换、细胞浸润及血管生成，促进 BC 转移[23]。此外，天冬氨酸 β 羟化酶 -myc 信号轴还能激活程序性细胞死亡配体 1 的表达，是免疫治疗的潜在靶标[24]。

4 靶向氧感知机制相关的治疗策略和临床应用前景

BC 氧感知机制的深入研究为临床诊断、治疗和预后评估提供新策略。细胞氧感知机制针对 HIF 及其氧气感知信号通路相关靶点在医药研发领域已快速发展。目前靶向 HIF 的策略包括下调 HIF-1α 蛋白表达、阻断 HIF-1α-HIF-1β 二聚化或必需辅因子结合，以及防止 HIF 与氧气反应元件结合，目前尚无针对 HIF-1α 的药物被用于 BC 的治疗[25]。

抗血管生成药物是 BC 治疗策略之一。法米替尼（famitinib）对血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）、纤维细胞生长因子受体以及血小板衍生生长因子等激酶均有明显抑制作用，能显著抑制血管生成[26]。贝伐珠单抗（bevacizumab）是首个获批上市的抗血管生成药物，鉴于贝伐珠单抗在晚期 BC 的无进展生存期获益及晚期 TNBC 的药物治疗局限，目前《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2023》[27] 推荐贝伐珠单抗联合化疗和免疫治疗用于晚期 TNBC 的解救治疗。小分子 VEGFR 酪氨酸抑制剂如索拉非尼（sorafenib）、舒尼替尼（sunitinib）、阿帕替尼（apatinib）及培唑帕尼（pezopanib）等在 BC 临床研究中取得阳性结果，故《小分子抗血管生成药物治疗晚期乳腺癌超说明书用药专家共识》[28] 也推荐小分子 VEGFR 酪氨酸抑制剂安罗替尼（anlotinib）、培唑帕尼和阿帕替尼单药用于人类表皮生长因子受体 2 阴性晚期 BC 的治疗。

目前，尚有诸多靶向 α-KA 依赖型双加氧酶的药物处于临床及基础研究阶段，JMJD6 抑制剂化合物 A29 和 iJMJD6、KDM5 家族蛋白抑制剂 KDM5-C49 和 KDM5-C70 均显示出显著的抗肿瘤活性[29]，具有良好的临床应用前景。

5 结语

大多数实体肿瘤存在缺氧区域，深入理解缺氧引发的肿瘤恶化、转移具有重要意义。未来，需系统性地筛查和验证与抗血管生成治疗响应相关的分子标记物，如利用单细胞转录组、空间转录组、基因组、蛋白质组和代谢组等多组学探究 BC 中不同层面的氧感知机制，进而筛选潜在标志物，并通过大样本临床研究进行验证。α-KA 依赖型双加氧酶家族蛋白在 BC 的发生、发展中发挥重要作用，针对 α-KA 依赖型双加氧酶靶向药物的研发一直以来都是生物医学的研究热点。今后学者们还可根据 α-KA 依赖型双加氧酶家族蛋白独特的生物学功能，探索能与现有抗血管生成药物发挥协同作用的增敏剂，开发改善肿瘤内部缺氧微环境的新疗法或新的联合用药策略以克服耐药问题。进一步深入探究肿瘤氧感知信号通路不仅有助于研究者发现新的生物学现象，也将为 BC 靶向治疗药物的研发提供新的理论依据及新靶标。

参考文献：

[1] Bai R, Li Y, Jian L, *et al.* The hypoxia-driven crosstalk between tumor and tumor-associated ma- crophages:

mechanisms and clinical treatment strategies[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 177.

[2] 陈佩瑶, 贾军梅. 缺氧影响免疫治疗耐药的机制与应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(8): 489-493.

[3] Losman JA, Koivunen P, Kaelin WG Jr. 2-Oxoglutarate-dependent dioxygenases in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(12): 710-726.

[4] Missiaen R, Lesner NP, Simon MC. HIF: A master regulator of nutrient availability and metabolic cross-talk in the tumor microenvironment[J]. EMBO J, 2023, 42(6): e112067.

[5] Jiang W, Zhang M, Gao C, *et al.* A mitochondrial EglN1-AMPKα axis drives breast cancer progression by enhancing metabolic adaptation to hypoxic stress[J]. EMBO J, 2023, 42(20): e113743.

[6] Lee DC, Sohn HA, Park ZY, *et al.* A lactate-induced response to hypoxia[J]. Cell, 2015, 161(3): 595-609.

[7] Liu X, Wang J, Boyer JA, *et al.* Histone H3 proline 16 hydroxylation regulates mammalian gene expression[J]. Nat Genet, 2022, 54(11): 1721-1735.

[8] Zurlo G, Liu X, Takada M, *et al.* Prolyl hydroxylase substrate adenylosuccinate lyase is an oncogenic driver in triple negative breast cancer[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5177.

[9] Zhang J, Wang C, Chen X, *et al.* EglN2 associates with the NRF1-PGC1 alpha complex and controls mitochondrial function in breast cancer[J]. EMBO J, 2015, 34(23): 2953-2970.

[10] Kikuchi D, Minamishima YA, Nakayama K. Prolyl-hydroxylase PHD3 interacts with pyruvate dehydrogenase (PDH)-E1β and regulates the cellular PDH activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451(2): 288-294.

[11] Xiong G, Stewart RL, Chen J, *et al.* Collagen prolyl4-hydroxylase 1 is essential for HIF-1α stabilization and TNBC chemoresistance[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4456.

[12] Xiong G, Deng L, Zhu J, *et al.* Prolyl-4-hydroxylase α subunit 2 promotes breast cancer progression and metastasis by regulating collagen deposition[J]. Bio Med Central Cancer, 2014, 14: 1.

[13] Qi Y, Xu R. Roles of PLODs in collagen synthesis and cancer progression[J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 66.

[14] Kim JH, Lee SM, Lee JH, *et al.* OGFOD1 is required for breast cancer cell proliferation and is associated with poor prognosis in breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(23): 19528-19541.

[15] Lee HT, Lee IH, Kim JH, *et al.* Phosphorylation of OGFOD1 by cell cycle-dependent kinase 7/9 enhances the transcriptional activity of RNA polymerase Ⅱ in breast cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(14): 3418.

[16] Wang F, He L, Huangyang P, *et al.* JMJD6 promotes colon carcinogenesis through negative regulation of p53 by hydroxylation[J]. PLoS Biol, 2014, 12(3): e1001819.

[17] Wang HJ, Hsieh YJ, Cheng WC, *et al.* JMJD5 regulates PKM2 nuclear translocation and reprograms HIF-1α-mediated glucose metabolism[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(1): 279-284.

[18] Yi J, Wang L, Du J, *et al.* ER-localized JmjC domain-containing protein JMJD8 targets STING to promote immune evasion and tumor growth in breast cancer[J]. Dev Cell, 2023, 58(9): 760-778.

[19] Good CR, Panjarian S, Kelly AD, *et al.* TET1-mediated hypomethylation activates oncogenic signaling in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(15): 4126-4137.

[20] Sun M, Song CX, Huang H, *et al.* HMGA2/TET1/HOXA9 signaling pathway regulates breast cancer growth and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(24): 9920-9925.

[21] Niu Y, Lin Z, Wan A, *et al.* RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 46.

[22] Liao C, Zhang Y, Fan C, *et al.* Identification of BBOX1 as a therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(11): 1706-1721.

[23] Lin Q, Chen X, Meng F, *et al.* ASPH-notch axis guided exosomal delivery of prometastatic secretome renders breast cancer multi-organ metastasis[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 156.

[24] Bai X, Zhou Y, Yokota Y, *et al.* Adaptive antitumor immune response stimulated by bio-nanoparticle based vaccine and checkpoint blockade[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 132.

[25] de Heer EC, Jalving M, Harris AL. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer[J]. J Clini Inves, 2020, 130(10): 5074-5087.

[26] Zhimin S, Fan L, Linxiaoxi M, *et al.* FUTURE-SUPER: A

randomized, subtyping-based umbrella phase Ⅱ trial for first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 3011.

[27] 潘锋. 新版《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》发布[J]. 中国当代医药, 2022, 29(15): 1-4.

[28] 中国抗癌协会国际医疗与交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 小分子抗血管生成药物治疗晚期乳腺癌超说明书用药专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6): 523-530.

[29] Xiong J, Yan C, Zhang Q, *et al.* α-Ketoglutarate-dependent enzymes in breast cancer and therapeutic implications[J]. Endocrinology, 2023, 164(6): bqad080.

(编辑：沈佳婕)

(上接第808页)

[39] Fan L, Wang ZH, Ma LX, *et al*. Optimising first-line subtyping-based therapy in triple-negative breast cancer(FUTURE-SUPER): a multi-cohort, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(2): 184-197.

[40] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al*. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152.

[41] Kus T, Cicin I. A perspective: the integration of ctDNA into response evaluation criteria in solid tumours 1.1 for phase Ⅱ immunotherapy clinical trials[J]. Immunotherapy, 2024, 16(5): 319-329.

[42] Turner NC, Swift C, Jenkins B, *et al*. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(2): 200-211.

[43] Soliman H, Hogue D, Han H, *et al*. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(2): 450-457.

(编辑：沈佳婕)