

SENP-1 和 HIF-1 α 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义

刘 延, 李湘竑*, 杨定华, 刘 萧, 钟克波, 毕民平, 李光辉, 廖晓明
(南方医科大学南方医院肝胆外科, 广东 广州 510515)

摘要:【目的】探讨 SENP-1 和 HIF-1 α 在肝细胞肝癌组织、癌边缘组织及非癌组织中的表达与肝癌发展的关系和在肝癌新生血管生成中的作用。【方法】应用 RT-PCR、荧光定量 PCR 和免疫组织化学方法检测 57 例肝癌组织、癌边缘组织、非癌组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 的表达,用 CD34 多克隆抗体标记新生血管内皮细胞,计数微血管密度(MVD),分析三者表达的相关性及与相关临床病理参数的关系。【结果】肝癌组织与癌边缘组织 SENP-1、HIF-1 α mRNA 表达显著高于非癌组织,SENP-1 和 HIF-1 α 在癌边缘组织及癌组织细胞的胞浆内有明显表达,癌边缘组织的表达强度及阳性率显著高于癌组织 ($P < 0.05$),且表达阳性率随肝癌组织分化程度降低而增高,而在非癌组织的实质细胞中则不表达;在癌边缘组织及癌组织中 SENP-1 与 HIF-1 α 蛋白表达正相关($r = 0.761, P = 0.000; r = 0.346, P = 0.008$),HIF-1 α 蛋白表达与 MVD 负相关($r = -0.684, P = 0.000; r = -0.808, P = 0.000$)。【结论】SENP-1 和 HIF-1 α 的表达可能是肝癌细胞适应缺氧微环境的重要调节机制,与肝癌新生血管生成密切相关。

关键词: 类泛素化蛋白酶 1;缺氧诱导因子 1- α ;微血管密度;肝细胞癌

中图分类号: R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2012)04-0465-06

Expression of SENP-1 and HIF-1 α in Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Significance

LIU Yan, LI Xiang-hong*, YANG Ding-hua, LIU Xiao, ZHONG Ke-bo, BI Min-ping, LI Guang-hui,
LIAO Xiao-ming

(Department of Hepatobiliary Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the expressions of SENP-1 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma tissues, tumor-surrounding tissues, and non-cancer tissues, elucidate the correlations between SENP-1, HIF-1 α and the occurrence of hepatocellular carcinoma and explore their roles in tumor angiogenesis. 【Methods】 The expressions of SENP-1 and HIF-1 α in tumor tissues, tumor-surrounding tissues and non-cancer tissues were assessed by RT-PCR, quantitative PCR and immunohistochemistry in 57 cases with hepatocellular carcinoma. MVD was determined by anti-CD34 immunohistochemical staining, then we studied the relationship between the expressions and the clinicopathologic features. 【Results】 Compared with the non-cancer tissues, the mRNA levels of SENP-1 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma tissues and tumor-surrounding tissues were much higher. There were positive expressions of SENP-1 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma tissues and tumor-surrounding tissues, and negative expressions in non-cancer tissues. The expressions of SENP-1 and HIF-1 α in tumor-surrounding tissues were increased significantly compared with tumor tissues ($P < 0.05$), and negative correlation with the differentiation degree of tumor tissues. There was positive correlation between the expressions of SENP-1 and HIF-1 α in tumor and tumor-surrounding tissues ($r = 0.761, P = 0.000; r = 0.346, P = 0.008$), while the expression of HIF-1 α was negatively correlated with MVD ($r = -0.684, P = 0.000; r = -0.808, P = 0.000$). 【Conclusion】 The expressions of SENP-1 and HIF-1 α are an important regulation mechanism for hepatoma cells to adapt to hypoxia, and play an important role in hepatocellular carcinoma angiogenesis.

Key words: SENP-1; HIF-1 α ; MVD; hepatocellular carcinoma

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(4):465-470]

收稿日期: 2012-03-02

基金项目: 2011 年广东省社会发展领域科技计划项目;广州市白云区科技计划项目(2011-KZ-56)

作者简介: 刘 延, 2004 级临床医学八年制, E-mail: l_yan1987@126.com; * 通信作者: 李湘竑, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 肝脏肿瘤和肝脏移植, E-mail: lixhly@hotmail.com

许多实体肿瘤在生长的过程中会形成缺氧的微环境,肿瘤生长与发展的一个关键步骤就是对缺氧的适应^[1]。在缺氧这一应激条件下,通过激活细胞内的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α),进而调节多种靶基因如血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等的表达,促进新生血管生成,改善缺氧,促进肿瘤的生长和转移^[2-3]。类泛素(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化修饰是一种重要的蛋白翻译后修饰形式,可调节蛋白质的活性与功能。SENP-1是一种SUMO特异的蛋白酶,可催化大量SUMO化蛋白的去SUMO化。HIF-1 α 被SUMO化修饰后活性受到抑制,而SENP-1对HIF-1 α 的去SUMO化则增加了HIF-1 α 的稳定性^[4]。本研究采用PCR和免疫组化的方法分别检测SENP-1和HIF-1 α 在肝细胞肝癌组织、癌边缘组织及非癌组织中的表达,用CD34单克隆抗体标记新生血管内皮细胞,计数微血管密度(microvessel density, MVD),探讨SENP-1和HIF-1 α 与肝癌新生血管生成及生物学行为的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源及一般病理资料

本组 57 例标本均取自南方医科大学南方医院肝胆外科 2010 年 11 月至 2011 年 7 月之间手术的肝癌患者,PCR 实验组织标本经 RNA 保存液处理后,-80℃保存备用,免疫组化实验组织标本使用 40 g/L 多聚甲醛甲醛固定,所取非癌组织(non-cancer tissues, NT)为距肿瘤 2 cm 以上的组织(经病理证实无癌细胞),癌边缘组织(tumor-surrounding tissues, ST)为距肿瘤边缘不超过 0.5 cm 的组织,癌组织(tumor tissues, T)为距肿瘤边缘 1 cm 以内的肿瘤组织。所有病例均经术后病理检查证实,并有详细的临床资料和手术记录。肝癌患者中男 49 例,女 8 例,年龄 18~70 岁,中位年龄 43 岁,肿瘤直径 2~19 cm,病理证实有肝硬化的 34 例,有局部淋巴结转移的 6 例,有门静脉癌栓的 4 例。

1.2 主要试剂

RNA 提取试剂 TRIzol 和逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒购自 TaKara 公司,荧光定量

PCR 试剂盒(LightCycler[®] 480 SYBR Green I Master)购自 Roche 公司,寡核苷酸引物由上海捷瑞生物公司合成,鼠抗人 HIF-1 α 单克隆抗体及鼠抗人 SENP-1 单克隆抗体均购自 Santa Cruz 公司,兔抗人多克隆抗体 CD34 购自武汉博士德公司,免疫组化试剂盒(PV-9000)、二氨基联苯胺(DAB)显色剂均购自北京中山生物技术有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 RT-PCR 检测 SENP-1、HIF-1 α mRNA 表达 组织总 RNA 抽提,cDNA 逆转录合成实验操作按试剂盒说明进行。PCR 引物序列选自引物银行(Primerbank,http://pga.mgh.harvard.edu/primerbank/),可用于 RT-PCR 及实时荧光定量 PCR,所有引物经 BLAST 配对确认(表 1)。RT-PCR 反应体系:25 μ L 反应体系包括 12.5 μ L Master Mix、上下游引物各 0.5、10 μ L 去离子水、1.5 μ L cDNA 模板;RT-PCR 反应条件:95℃ 5 min \rightarrow (95℃ 30 s \rightarrow 引物对应 Tm 值℃ 30 s \rightarrow 72℃ 1 min) \times 35 个循环 \rightarrow 72℃ 7 min,5%琼脂糖凝胶电泳分析,用 Kodark 1D 凝胶成像系统进行扫描分析。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 RT-PCR primer sequences

Genes	Primer sequences	Product length(bp)
GAPDH	5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'	137
	5'-TGGTGAAGACGCCAGTGG-3'	
SENP-1	5'-AGTGAACCACAACCTCCGTATTTC-3'	112
	5'-CAAATGTCCTTGCCCTGGAAGATA-3'	
HIF-1 α	5'-TCCTGCCCTGAAATGGGAC-3'	141
	5'-GACCTCGGCTTAAAGTTCTGG-3'	

1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测 SENP-1、HIF-1 α mRNA 表达 采用 SYBER Green 嵌合荧光法,LightCycler480 荧光定量 PCR 仪扩增目的基因和内参基因。按照 Roche 荧光定量试剂盒说明加样如下:Master Mix (2 \times)10 μ L、PCR Primer (10 \times)2 μ L、cDNA 5 μ L、dH₂O 3 μ L,总体积 20 μ L。反应程序采用 3 步法:第一步预变性 95℃ 5 min;第二步扩增 95℃ 10 s,引物 Tm 值℃ 20 s,72℃ 10 s,45 个循环;第三步溶解 95℃ 5 s,65℃ 1 min,所有反应均设三个复孔,实验数据应用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}(双 Δ Ct 法)进行处理。

1.3.3 免疫组化检测 SENP-1、HIF-1 α mRNA 蛋

白表达及 MVD 标本经 100 mL/L 中性甲醛固定 24 h,并用石蜡包埋后,切成 4 μ m 厚切片。免疫组织化学染色(二步法),参照试剂盒说明书进行。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。根据 Weidner^[5]等报道的方法进行 MVD 计数。参照 Bimer 等^[6]报道的方法,根据综合染色强度和阳性细胞占总细胞数的百分比进行半定量处理。染色强度按下列标准评分:着色弱但明显强于阴性对照者为 1 分,染色清晰者为 2 分,染色强者为 3 分;阳性细胞占总细胞数的 10% ~ 50% 者为 2 分,51% ~ 80% 者为 3 分,> 80% 者为 4 分,上述两相评分相加,不管其染色强度,只要阳性细胞数 < 10% 者为 (-);3 分为 (+);4 ~ 5 分为 (++);6 ~ 7 分为 (+++)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学处理,计量资料的统计描述采用均数 \pm 标准差表示,SENP-1 和 HIF-1 α 在不同肝组织中 mRNA 表达差异的比较采用 *t* 检验,蛋白表达的差异及与临床病理参数之间的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,MVD 在不同组织中的差异性检验采用 *t* 检验,SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达和 MVD 之间的相关性采用 Spearman 相关性检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 RT-PCR 检测 SENP-1 和 HIF-1 α mRNA 表达结果

PCR 扩增产物电泳条带显示肝癌组织,癌边缘组织中 SENP-1 和 HIF-1 α mRNA 的表达高于非癌组织(图 1)。

2.2 实时荧光定量 PCR 检测 SENP-1 和 HIF-1 α mRNA 表达结果

随机选取 cDNA 模板进行 10 倍梯度稀释,qPCR 检测 GAPDH、SENP-1 与 HIF-1 α 的实时荧光曲线,作出标准曲线,计算 GAPDH、SENP-1 与 HIF-1 α 扩增效率均在 0.95 ~ 1.05 之间,相差不超过 0.1,且各样本的扩增曲线都已达平台期,溶解曲线均未检测到引物二聚体,无非特异性荧光信号。57 例肝癌组织与癌边缘组织 SENP-1、HIF-1 α mRNA 表达均显著高于非癌组织,癌组织中 SENP-1、HIF-1 α mRNA 的表达分别是非癌组织的 2.25 ± 1.08 , 2.14 ± 0.92 倍,癌边缘组织中

SENP-1、HIF-1 α mRNA 的表达分别是非癌组织的 2.67 ± 0.82 , 2.42 ± 0.76 倍,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),癌组织和癌边缘组织中 SENP-1、HIF-1 α mRNA 的表达无显著差异 ($P > 0.05$,图 2)。

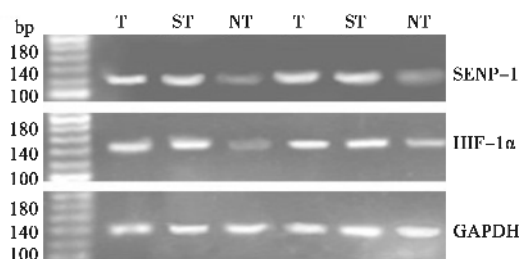


图 1 SENP-1 和 HIF-1 α 在不同肝组织中的 RT-PCR 结果
Fig.1 RT-PCR results of SENP-1 and HIF-1 α in different types of liver tissues

Images shows that compared with the non-cancer tissues, the mRNA levels of SENP-1 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma tissues and tumor-surrounding tissues were much higher.

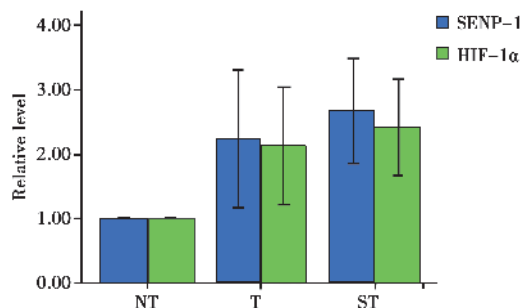


图 2 SENP-1 和 HIF-1 α mRNA 在不同肝组织中的表达
Fig.2 The mRNA expression of SENP-1 and HIF-1 α in different types of liver tissues

Compared with the non-cancer tissues, the mRNA expression of SENP-1 and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma tissues and tumor-surrounding tissues significantly increased ($P < 0.05$). There was no statistical difference between hepatocellular carcinoma tissues and tumor-surrounding tissues ($P > 0.05$).

2.3 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达结果

在癌边缘组织及癌组织细胞的胞浆内有明显 SENP-1 与 HIF-1 α 蛋白表达,在非癌组织中,实质细胞内未见明显 SENP-1 与 HIF-1 α 蛋白表达。SENP-1 与 HIF-1 α 蛋白表达在癌边缘组织中的阳性率显著高于肿瘤组织及非癌组织 ($\chi^2 = 38.587$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 31.128$, $P = 0.000$; 图 3,表 2)。

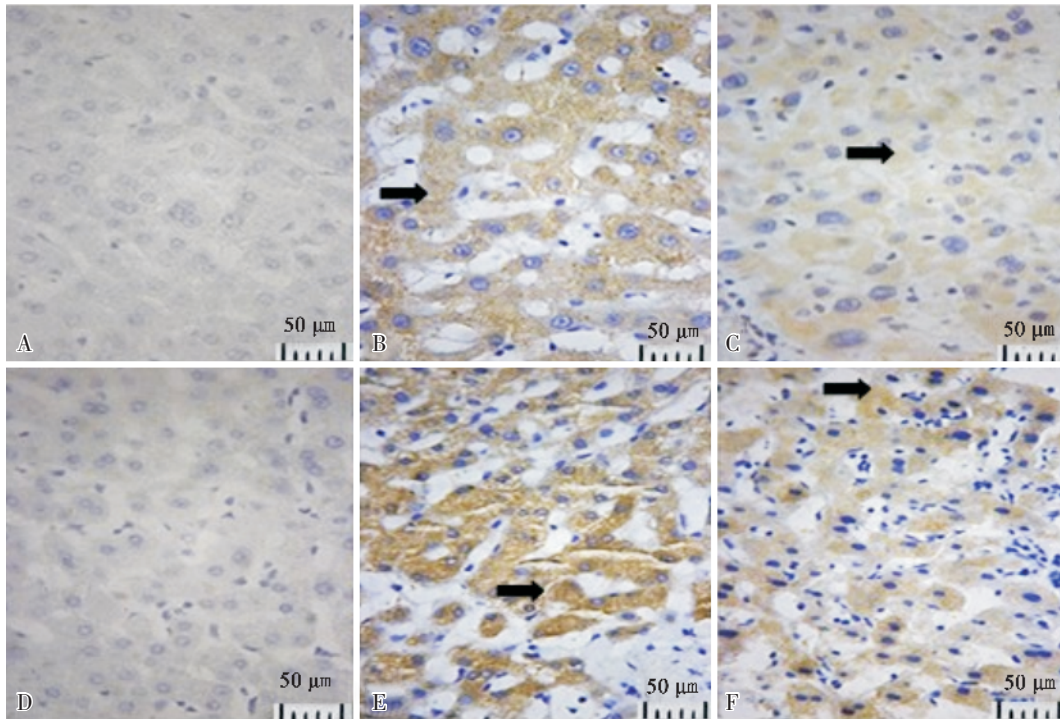


图 3 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白在不同肝组织中的表达

Fig.3 Expression of SENP-1 and HIF-1 α in different types of liver tissues

A: Negative expression of SENP-1 in non-cancer tissues; B: Strongly positive expression of SENP-1 in tumor-surrounding tissues (black arrow) ; C: Weak expression of SENP-1 in tumor tissues (black arrow); D: Negative expression of HIF-1 α in non-cancer tissues; E: Strongly positive expression of HIF-1 α in tumor-surrounding tissues (black arrow); F: Weak expression of HIF-1 α in tumor tissues (black arrow).

表 2 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白在不同肝组织中的表达

Table 2 Expression of SENP-1 and HIF-1 α in different types of liver tissues

Groups	n	SENP-1					HIF-1 α				
		-	+	++	+++	Positive rate(%)	-	+	++	+++	Positive rate(%)
NT	57	51	6	0	0	10.5	53	4	0	0	7.1
ST	57	15	10	9	23	73.7 ¹⁾	20	12	11	14	64.9 ¹⁾
T	57	30	8	9	10	47.3	35	6	7	9	38.6

1)Compared with the tumor tissues and non-cancer tissues, $P < 0.05$

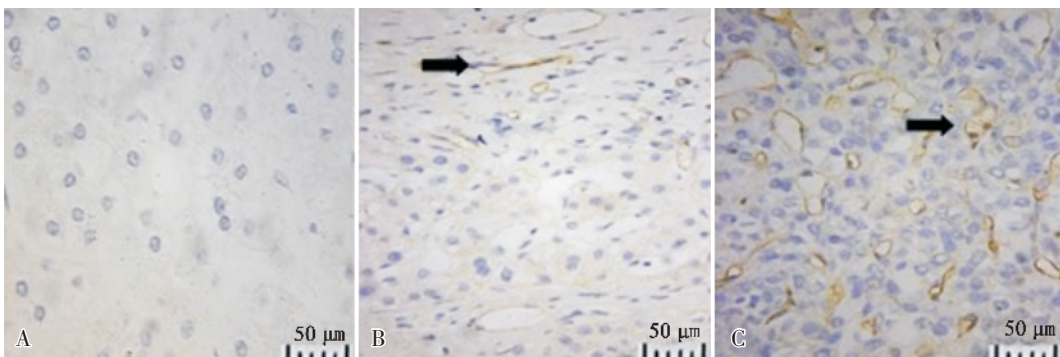


图 3 CD34 在不同肝组织中的表达

Fig.3 Expression of CD34 in different types of liver tissues

A: Negative expression of CD34 in non-cancer tissues; B: Expression of CD34 in tumor-surrounding tissues (black arrow); C: Expression of CD34 in tumor tissues (black arrow).

2.4 肝癌组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达与临床病理参数的比较

肝癌组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达与病理分化程度有关($P < 0.05$),与淋巴结转移、包膜是否完整、肿瘤大小、肿瘤数目、有无癌栓等无关(表 3)。

2.5 非癌组织、癌边缘组织及癌组织的微血管密度

癌边缘组织和癌组织中都存在 CD34 抗原的表达,非癌组织中没有 CD34 抗原的表达;微血管密度计数显示,癌边缘组织的微血管密度明显低于癌组织($P = 0.000$,图 3,表 4)。

2.6 SENP-1、HIF-1 α 和 MVD 在癌组织和癌边缘组织中表达的相关性分析

经 Spearman 相关性检验,在癌组织及癌边缘组织中 SENP-1 蛋白与 HIF-1 α 蛋白表达呈正相关($r = 0.761, P = 0.000$; $r = 0.346, P = 0.008$),HIF-1 α 蛋白表达与 MVD 呈负相关($r = -0.684, P = 0.000$; $r = -0.808, P = 0.000$)。

3 讨论

本研究结果显示,无论在 mRNA 还是在蛋白水平,SENP-1 和 HIF-1 α 在肝癌组织,癌边缘组织中表达均明显高于非癌组织;SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白在非癌组织的实质细胞中不表达,在癌边缘组织及癌组织细胞的胞浆内则有明显 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达,部分 HIF-1 α 蛋白在胞核表达,且癌边缘组织的表达强度及阳性率显著高于癌组织($P < 0.05$),同时,SENP-1 和 HIF-1 α 表达阳性率随肝癌组织分化程度降低而增高;相关性分析表明,在癌边缘组织及癌组织中 SENP-1 与 HIF-1 α 蛋白表达呈正相关,HIF-1 α 蛋白表达与 MVD 呈负相关。纳入研究的 57 例肝癌患者有 4 例在术后 6 月内复发,其中 3 例患者的癌组织及癌边缘组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 均高表达,1 例患者的癌边缘组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 阳性表达,提示 SENP-1 和 HIF-1 α 的表达可能跟肝癌的转移复发相关,但其具体机制尚不清楚。

恶性肿瘤由于生长快,但血管形成慢,造成供血不足,使肿瘤细胞常处于一种缺氧的微环境中^[7]。肝细胞癌是一种恶性程度较高的肿瘤,常表现为浸润性生长,我们推论在肝细胞癌浸润至边

表 3 HCC 组织中 SENP-1 和 HIF-1 α 蛋白表达与临床病理参数的关系

Table 3 Relationship between the positive rates of SENP-1, HIF-1 α and the clinical pathological parameters of HCC

Groups	n	SENP-1		HIF-1 α	
		Positive rate(%)	P	Positive rate(%)	P
Gender					
Male	49	46.9		38.8	
Female	8	50.0	0.837	37.5	0.964
Age					
<60	50	46.0	0.584	40.0	
≥ 60	7	57.1		28.5	0.564
AFP($\mu\text{g/L}$)					
<20	27	48.1	0.912	33.3	
≥ 20	30	46.7		43.3	0.443
Tumor size					
<5 cm	22	50.0	0.755	40.9	
≥ 5 cm	35	45.7		37.1	0.778
Tumor number					
1	47	44.7	0.383	34.0	
≥ 2	10	60.0		60.0	0.129
Lymph metastasis					
Y	6	66.7	0.321	33.3	
N	51	45.1		39.3	0.781
Capsule					
Y	45	42.2	0.362	40.0	
N	12	66.7		33.3	0.816
Tumor thrombus					
Y	4	75.0	0.121	25.0	
N	53	45.3		39.6	0.765
Liver cirrhosis					
Y	34	50.0	0.816	41.2	
N	23	43.4		34.8	0.743
Differentiation					
Well	16	12.5		18.7	
Moderate	28	50.0	0.000	32.1	
Poor	13	84.7		76.9	0.000

表 4 不同肝组织的 MVD 值

Table 4 The MVD in the different types of liver tissues

Groups	n	MVD
NT	57	0
ST	57	15.70 \pm 8.30 ¹⁾
T	57	56.54 \pm 29.17

1) Compared with the tumor tissues and non-cancer tissues, $P < 0.05$

缘组织的初期,由于肿瘤细胞呈失控性增长,耗氧

量大且代谢产物多,而新生血管尚未形成,导致肿瘤浸润边缘组织中存在持续的低氧微环境。本研究发现,肝细胞癌边缘组织中的新生血管密度(MVD)低于肝癌组织($P < 0.05$),证实了我们的推论。而在缺氧这一刺激因素下,细胞内的缺氧诱导因子(HIF-1 α)被激活,HIF-1 α 是介导细胞对缺氧微环境适应性反应的关键性转录调控因子,其表达或活性对维持肿瘤细胞能量代谢、细胞增殖和肿瘤血管生成具有重要作用,与许多肿瘤的发生、发展和转移密切相关^[4],研究表明,HIF-1 α 可调节多种靶基因如血管内皮生成因子(VEGF)、促红细胞生成素的表达,促进新生血管生成,改善缺氧,由此增进肿瘤的生长和转移。HIF-1 α 转录活性及蛋白稳定性的精细调控主要通过类泛素化(SUMO)修饰实现^[8-9],SUMO修饰促使HIF-1 α 与VHL结合并发生降解^[4]。而SENPI可催化大量SUMO化蛋白的去SUMO化,其功能的紊乱与肿瘤的发生发展可能也有着密切关系。已有研究发现在甲状腺嗜酸细胞肿瘤中的SENPI的上调超过两倍^[10]。SENPI在人类前列腺癌组织高表达,而且在转SENPI基因小鼠中,SENPI的高表达导致正常前列腺上皮细胞向肿瘤细胞分化^[11]。在缺氧条件下SENPI对HIF-1 α 的去SUMO化对HIF-1 α 的稳定起到关键作用,SENPI在缺氧情况下维持HIF-1 α 的稳定和诱导VEGF的产生并介导新生血管形成^[4,12]。本研究亦发现肝细胞癌边缘组织中SENPI和HIF-1 α 的蛋白表达显著高于肝癌组织($P < 0.05$),且SENPI蛋白与HIF-1 α 蛋白表达呈正相关。HIF-1 α 的过表达通过促进下游靶基因转录并促进新生血管大量生成,改善缺氧,进而肿瘤细胞迅速增殖,使肿瘤边缘组织演变为肿瘤组织,促进肝癌侵袭发展。

综上所述,我们推论在肝细胞癌浸润至边缘组织的初期,缺氧这一刺激因素激活HIF-1 α ,而SENPI的过表达则增加HIF-1 α 蛋白的稳定性,从而促进下游靶基因如VEGF等的转录,促进新生血管生成,进而肿瘤细胞迅速增殖,使肿瘤边缘组织演变为肿瘤组织,随着肿瘤组织中大量新生血管生成,缺氧环境改善,HIF-1 α 和SENPI蛋白表达随之下降。因此,SENPI和HIF-1 α 蛋白的表达可能是肝癌细胞适应缺氧微环境的重要调节机制,并且与肝癌新生血管生成及肝癌发展密

切相关,随着对SENPI和HIF-1 α 的进一步深入研究,为二者有望成为预后判断指标、成为肿瘤治疗的新靶点提供新的线索和依据。

参考文献:

- [1] Sutherland RM. Tumor hypoxia and gene expression[J]. *Acta Oncol*, 1998, 37(3): 5-7.
- [2] Van UP, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of Hypoxia inducible factor-1 α by NF- κ B[J]. *Biochem J*, 2008, 412(3): 477-484.
- [3] Rius J, Guma M, Schachtrup C, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α [J]. *Nature*, 2008, 453(7196): 807-811.
- [4] Cheng J, Kang X, Zhang S, et al. SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF-1 α during hypoxia[J]. *Cell*, 2007, 131(3): 584-595.
- [5] Weidner N, Folkman J. Tumoral vascularity as a prognostic factor in Cancer Patients: the evidence continues to grow[J]. *Pathol*, 1998, 184(2): 119-122.
- [6] Bimer P, Schindl M, Obermair A, et al. Overexpression of HIF-1 α is a marker for an unfavorable prognosis in early stage invasive cervical cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4693-4696.
- [7] Douglas H, Robert A, Weinberg. Hallmarks of Cancer: The Next Generation[J]. *Cell*, 2010, 144(4): 646-674.
- [8] Ulrich HD. SUMO teams up with ubiquitin to manage hypoxia[J]. *Cell*, 2007, 131(3): 446-447.
- [9] Rta MA, Mazure N, Hattab M, et al. Sumoylation of hypoxia-inducible factor 1 α reduces its transcriptional activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(3): 646-652.
- [10] Jacques C, Baris O, Prunier MD, et al. Two-step differential expression analysis reveals a new set of genes involved in thyroid oncocytic tumors[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2314-2320.
- [11] Cheng J, Bawa T, Lee P, et al. Role of desumoylation in the development of prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(8): 667-676.
- [12] Xu Y, Zuo Y, Zhang H, et al. Induction of SENPI in endothelial cells contributes to hypoxia-driven VEGF expression and angiogenesis[J]. *Biol Chem*, 2010, 285(47): 36682-36688.

(编辑 徐杰)