



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

垂体腺瘤患者缺氧诱导因子-1 α 与线粒体相关基因的相关性及肿瘤侵袭和复发的影响因素研究

张欢¹, 石文健¹, 刘永亮¹, 李景武², 张于³, 董桂兰⁴, 董伟¹

【摘要】背景 线粒体功能对于肿瘤细胞的发育至关重要, 线粒体功能障碍会导致酶功能异常, 从而增加缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的稳定性, 使细胞能量代谢从氧化转为糖酵解。改变的能量代谢不仅可为肿瘤细胞提供腺嘌呤核苷三磷酸, 还会产生必需的代谢中间体, 以促进细胞增殖, 增强其侵袭性和化学抗性。**目的** 探讨垂体腺瘤患者HIF-1 α 与线粒体相关基因〔溶酶体相关膜蛋白1(LAMP1)、线粒体内膜融合蛋白1(OPA1)及线粒体外膜转位酶20(TOMM20)〕的相关性及肿瘤侵袭和复发的影响因素。**方法** 选取2016—2018年在唐山市人民医院接受内镜经蝶手术治疗的84例垂体腺瘤患者作为研究对象, 肿瘤侵袭性: 无(Knosp分级I~II级)38例, 有(Knosp分级III~IV级)46例; 随访27~69个月, 复发22例(26.2%)。通过荧光定量反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测患者的HIF-1 α 及LAMP1、OPA1、TOMM20 mRNA相对表达量。HIF-1 α mRNA相对表达量与LAMP1、OPA1及TOMM20的mRNA相对表达量的相关性分析采用Pearson相关分析。采用多因素Logistic回归分析探讨垂体腺瘤患者肿瘤侵袭和复发的影响因素。**结果** Pearson相关分析结果显示, 垂体腺瘤患者HIF-1 α mRNA相对表达量与LAMP1、OPA1及TOMM20的mRNA相对表达量均呈正相关(r 值分别为0.814、0.600、0.771, P 值均 < 0.001)。与无侵袭性垂体腺瘤患者相比, 侵袭性垂体腺瘤患者的肿瘤体积较大, Ki-67增殖指数、海绵窦受压发生率、复发率、HIF-1 α mRNA相对表达量较高($P < 0.05$)。与未复发的垂体腺瘤患者相比, 复发的垂体腺瘤患者Ki-67增殖指数、侵袭性肿瘤者占比、海绵窦受压发生率、TOMM20 mRNA相对表达量较高($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, 肿瘤体积〔 $OR=1.179$, 95% CI (1.070, 1.300)〕、海绵窦受压〔 $OR=23.772$, 95% CI (5.477, 103.175)〕、HIF-1 α mRNA相对表达量〔 $OR=1.018$, 95% CI (1.003, 1.033)〕是垂体腺瘤患者肿瘤侵袭的独立影响因素($P < 0.05$)；TOMM20 mRNA相对表达量〔 $OR=1.083$, 95% CI (1.034, 1.133)〕是垂体腺瘤患者肿瘤复发的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 垂体腺瘤患者HIF-1 α mRNA相对表达量与LAMP1、OPA1及TOMM20的mRNA相对表达量均呈正相关, 且HIF-1 α mRNA相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤侵袭的独立影响因素, TOMM20 mRNA相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤复发的独立影响因素。

【关键词】 垂体腺瘤; 低氧诱导因子-1 α ; 线粒体; 复发; 侵袭

【中图分类号】 R 736.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.250

张欢, 石文健, 刘永亮, 等. 垂体腺瘤患者缺氧诱导因子-1 α 与线粒体相关基因的相关性及肿瘤侵袭和复发的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 58-62. [www.syxnf.net]

ZHANG H, SHI W J, LIU Y L, et al. Correlation of HIF-1 α and mitochondrial related genes and influencing factors of tumor invasion and recurrence in patients with pituitary adenoma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(11): 58-62.

Correlation of HIF-1 α and Mitochondrial Related Genes and Influencing Factors of Tumor Invasion and Recurrence in Patients with Pituitary Adenoma ZHANG Huan¹, SHI Wenjian¹, LIU Yongliang¹, LI Jingwu², ZHANG Yu³, DONG Guilian⁴, DONG Wei¹

1. Department of Neurosurgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Tumor Surgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

3. Department of Intensive Care Medicine, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

4. Department of Oncology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: DONG Wei, E-mail: polly0522@yeah.net

基金项目: 河北省自然科学基金精准医学联合基金细化项目(H2020105017)

1.063000 河北省唐山市人民医院神经外科 2.063000 河北省唐山市人民医院肿瘤外科 3.063000 河北省唐山市人民医院重症医学科 4.063000 河北省唐山市人民医院肿瘤内科

通信作者: 董伟, E-mail: polly0522@yeah.net

【Abstract】 Background Functional mitochondria are essential for the development of tumor cells, and mitochondrial dysfunction can lead to abnormal enzymes function with consequent stabilization of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) which causes a shift in energy metabolism from oxidative to glycolytic. The altered energy metabolism not only provides cancer cell with ATP for cellular energy, but also generates essential metabolic intermediates to support cell proliferation, invasiveness, and chemoresistance. **Objective** To discuss the relationships of HIF-1 α and lysosomal associated membrane protein 1 (LAMP1), optic atrophy 1 (OPA1), translocase of outer mitochondrial membrane 20 (TOMM20) and influencing factors of tumor invasion and recurrence in patients with pituitary adenoma. **Methods** A total of 84 patients with pituitary adenoma were enrolled by transsphenoidectomy in Tangshan People's Hospital from 2016 to 2018, including 38 cases with tumor invasive (Knosp grade I - II) and 46 cases without tumor invasive (Knosp grade III - IV). Followed up for 27-69 months, 22 cases (26.2%) were recurrence. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was measured to detect mRNA relative expression quantity of HIF-1 α , LAMP1, OPA1 and TOMM20 of patients with pituitary adenoma. Pearson correlation analysis was used to analyse the correlation among these indexes. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of tumor invasion and recurrence in patients with pituitary adenoma. **Results** Pearson correlation analysis showed that the mRNA relative expression quantity of HIF-1 α was positively correlated with mRNA relative expression quantity of LAMP1, OPA1, TOMM20 of patients with pituitary adenoma (r value was 0.814, 0.600, 0.771, respectively, all P value < 0.001). Compared to pituitary adenoma patients without tumor invasive, patients with tumor invasive had larger tumor size, and higher Ki-67 proliferation index, incidence of cavernous sinus compression, recurrence rate, mRNA relative expression quantity of HIF-1 α ($P < 0.05$). Compared to pituitary adenoma patients without tumor recurrence, tumor recurrent patients had higher Ki-67 proliferation index, incidence of tumor invasive and cavernous sinus compression, mRNA relative expression quantity of TOMM20 ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that tumor size [$OR=1.179$, 95% CI (1.070, 1.300)], cavernous sinus compression [$OR=23.772$, 95% CI (5.477, 103.175)], mRNA relative expression quantity of HIF-1 α [$OR=1.018$, 95% CI (1.003, 1.033)] were independent influencing factors of tumor invasive in patients with pituitary adenoma ($P < 0.05$); mRNA relative expression quantity of TOMM20 [$OR=1.083$, 95% CI (1.034, 1.133)] was an independent influencing factor of tumor recurrence in patients with pituitary adenoma ($P < 0.05$). **Conclusion** mRNA relative expression quantity of HIF-1 α is positively correlated with mRNA relative expression quantity of LAMP1, OPA1 and TOMM20 of patients with pituitary adenoma, and mRNA relative expression quantity of HIF-1 α is an independent influencing factor of tumor invasive in patients with pituitary adenoma, and mRNA relative expression quantity of TOMM20 is an independent influencing factor of tumor recurrence in patients with pituitary adenoma.

【Key words】 Pituitary adenoma; Hypoxia inducible factor-1 α ; Mitochondria; Recurrence; Invasion

细胞能量代谢功能失调是癌症的重要特征,与线粒体DNA突变、线粒体酶缺陷或改变的癌基因/肿瘤抑制因子导致的线粒体功能障碍有关^[1]。线粒体是一种多功能细胞器,与多种信号通路有关,包括能量代谢、氧化应激、细胞凋亡、细胞周期、自噬和免疫过程。线粒体功能障碍可通过各种机制促进癌细胞进展为抗凋亡/化学抗性和/或侵袭性表型^[2]。已有研究证实包括低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 和TP53在内的致癌基因/抑癌基因可通过调节线粒体呼吸和细胞能量代谢而导致肿瘤发生及不良预后^[3-4]。一项基于蛋白质组学垂体腺瘤的分子网络研究结果表明,线粒体功能障碍、氧化应激、细胞周期紊乱和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号传导异常与垂体腺瘤的发生发展密切相关^[5]。本研究通过荧光定量反转录聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测垂体腺瘤患者的HIF-1 α 、溶酶体相关膜蛋白1(lysosomal associated membrane protein 1, LAMP1)、线粒体内膜融合蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)及线粒体外膜转位酶20(translocase of outer mitochondrial membrane 20,

TOMM20)的mRNA相对表达量,并分析低氧、线粒体功能与垂体腺瘤发生发展的关系,以期开发基于线粒体途径的新候选靶点提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016—2018年在唐山市人民医院接受内镜经蝶手术治疗的84例垂体腺瘤患者作为研究对象,其中男31例,女53例;年龄20~73岁,平均 (45.9 ± 1.4) 岁;肿瘤体积 $0.05 \sim 45.50 \text{ cm}^3$,平均 $(11.30 \pm 1.47) \text{ cm}^3$;Ki-67增殖指数1%~20%,平均 $(4.5 \pm 0.4)\%$;无侵袭性(Knosp分级^[6] I ~ II级)38例,侵袭性(Knosp分级 III ~ IV级)46例;肿瘤起源^[7]:类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF-1)42例,POU结构域1类转录因子1(POU class 1 homeobox 1, POU1F1)37例,T盒垂体限制转录因子19(T-box pituitary restricted transcription factor 19, TBX19)5例;磁共振成像检查显示海绵窦受压37例(44.05%);随访27~69个月,复发22例(26.2%)。本研究经唐山市人民医院伦理委员会审核批准(审批号:RMY-LLKS-2020-004),所有患者或法定代理人对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 HIF-1 α 、LAMP1、OPA1、TOMM20 的 mRNA 相对表达量检测方法 称量肿瘤标本 10 mg, 采用总 RNA 提取试剂盒〔天根生化科技(北京)有限公司生产, 货号: DP419〕提取总 RNA, 利用反转录试剂盒(美国 Thermo 公司生产, 货号: #1622)合成 cDNA, 而后采用 TaqMan™ 基因表达反应试剂盒(美国 Thermo 公司生产, 货号: 4369016)进行 RT-PCR, 热循环条件为: 95 ℃变性 10 s, 60 ℃退火 1 min, 72 ℃延伸 10 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 HIF-1 α 、LAMP1、OPA1、TOMM20 的 mRNA 相对表达量, 引物序列见表 1。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。HIF-1 α mRNA 相对表达量与 LAMP1、OPA1 及 TOMM20 的 mRNA 相对表达量的相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析探讨垂体腺瘤患者肿瘤侵袭和复发的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIF-1 α 、LAMP1、OPA1、TOMM20 的 mRNA 相对表达量及相关性分析 RT-PCR 结果显示, 垂体腺瘤患者 HIF-1 α mRNA 相对表达量为 0.008~0.210, 平均 (0.087 ± 0.005); OPA1 mRNA 相对表达量为 0.006~0.063, 平均 (0.031 ± 0.002); LAMP1 mRNA 相对表达量为 0.019~0.345, 平均 (0.156 ± 0.009); TOMM20 mRNA 相对表达量为 0.037~0.504, 平均 (0.226 ± 0.011)。Pearson 相关分析结果显示, HIF-1 α mRNA 相对表达量与 LAMP1、OPA1 及 TOMM20 的 mRNA 相对表达量均呈正相关(r 值分别为 0.814、0.600、0.771, P 值均 < 0.001)。

2.2 侵袭性与无侵袭性垂体腺瘤患者临床资料比较 与无侵袭性垂体腺瘤患者相比, 侵袭性垂体腺瘤患者的肿瘤体积较大, Ki-67 增殖指数、海绵窦受压发生率、复发率及 HIF-1 α mRNA 相对表达量较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 侵袭性与无侵袭性垂体腺瘤患者的性别、

年龄、肿瘤起源及 LAMP1、OPA1、TOMM20 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 复发与未复发的垂体腺瘤患者临床资料比较 与未复发的垂体腺瘤患者相比, 复发的垂体腺瘤患者 Ki-67 增殖指数、侵袭性肿瘤者占比、海绵窦受压发生率、TOMM20 mRNA 相对表达量较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 复发与未复发的垂体腺瘤患者的性别、年龄、肿瘤体积、肿瘤起源及 HIF-1 α 、LAMP1、OPA1 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 将表 2、表 3 中有统计学差异的指标作为自变量, 肿瘤侵袭情况、复发情况分别作为因变量, 变量赋值见表 4, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 肿瘤体积、海绵窦受压、HIF-1 α mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤侵袭的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 5; TOMM20 mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤复发的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

氧稳态调节是调节生理氧变化最基本的细胞过程, 氧稳态紊乱可导致包括恶性肿瘤在内的各种疾病^[8]。缺氧与癌症的发生发展密切相关, 缺氧/氧感应信号在调节恶性肿瘤发生发展中具有关键作用^[9]。

HIF-1 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成的异源二聚体, 在常氧环境下可经泛素-蛋白酶体系统降解, 但该途径在缺氧环境下可受到抑制^[10]。HIF-1 α 可反映机体缺

表 2 侵袭性与无侵袭性垂体腺瘤患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between invasive patients and non-invasive patients with pituitary adenoma

项目	侵袭性(n=46)	无侵袭性(n=38)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别(男/女)	14/32	17/21	1.828	0.176
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	46.6 \pm 1.9	45.1 \pm 2.1	0.543 ^a	0.589
肿瘤体积($\bar{x} \pm s$, cm ³)	16.53 \pm 2.33	4.96 \pm 0.86	4.310 ^a	<0.001
Ki-67 增殖指数($\bar{x} \pm s$, %)	5.28 \pm 0.56	3.58 \pm 0.32	2.522 ^a	0.014
肿瘤起源[n(%)]			1.740	0.419
SF-1	26(63.6)	16(45.2)		
POU1F-1	18(27.3)	20(51.6)		
TBX-19	2(9.1)	2(3.2)		
海绵窦受压[n(%)]	32(69.6)	5(13.2)	26.865	<0.001
复发[n(%)]	19(41.3)	3(7.9)	12.016	0.001
HIF-1 α mRNA 相对表达量($\bar{x} \pm s$)	0.099 \pm 0.007	0.074 \pm 0.007	2.419 ^a	0.018
LAMP1 mRNA 相对表达量($\bar{x} \pm s$)	0.141 \pm 0.010	0.168 \pm 0.013	1.510 ^a	0.135
OPA1 mRNA 相对表达量($\bar{x} \pm s$)	0.028 \pm 0.002	0.033 \pm 0.002	1.528 ^a	0.130
TOMM20 mRNA 相对表达量($\bar{x} \pm s$)	0.219 \pm 0.017	0.231 \pm 0.014	0.530 ^a	0.597

注: ^a 表示 t 值; SF-1=类固醇生成因子 1, POU1F-1=POU 结构域 1 类转录因子 1, TBX-19=T 盒垂体限制转录因子 19

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

基因	正向序列(5' -3')	反向序列(5' -3')	片段长度(bp)
HIF-1 α	CCCAATGGATGATGACTTC	TGGCTAGGAGATGGAGATG	19
LAMP1	TCTCAACATCAACCCCAAC	TCTTGGCGCTCAGGAAGAA	19
OPA1	GGCCAGCAAGATTAGCTACG	CACAATGTCAGGCACAATCC	20
TOMM20	CACCACGAGTGTCCAGATG	CCCAGAGCTGCTCAACTACC	20
GAPDH	GGAGAAAGTGGGAAAAGC	GAACAGGAGGAGCAGAGA	19

注: HIF=低氧诱导因子, LAMP1=溶酶体相关膜蛋白 1, OPA1=线粒体内膜融合蛋白 1, TOMM20=线粒体外膜转位酶 20

表3 复发与未复发的垂体腺瘤患者临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data between recurrence patients and non-recurrence patients with pituitary adenoma

项目	复发 (n=22)	未复发 (n=62)	χ^2 (t) 值	P 值
性别 (男/女)	8/14	23/39	0.004	0.951
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	43.8 \pm 3.1	46.7 \pm 1.6	0.887 ^a	0.378
肿瘤体积 ($\bar{x} \pm s$, cm ³)	15.92 \pm 4.17	9.66 \pm 1.30	1.901 ^a	0.061
Ki-67 增殖指数 ($\bar{x} \pm s$, %)	7.19 \pm 0.47	3.56 \pm 0.29	2.522 ^a	0.014
肿瘤侵袭性 [n (%)]			12.016	0.001
无	3 (13.6)	35 (56.5)		
有	19 (86.4)	27 (43.5)		
肿瘤起源 [n (%)]			4.408	0.110
SF-1	14 (63.6)	28 (45.2)		
POU1F-1	6 (27.3)	32 (51.6)		
TBX-19	2 (9.1)	2 (3.2)		
海绵窦受压 [n (%)]	15 (68.2)	22 (35.5)	7.044	0.008
HIF-1 α mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)	0.101 \pm 0.011	0.083 \pm 0.006	1.479 ^a	0.143
LAMP1 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)	0.170 \pm 0.018	0.151 \pm 0.010	0.898 ^a	0.372
OPA1 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)	0.034 \pm 0.003	0.029 \pm 0.001	1.182 ^a	0.241
TOMM20 mRNA 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)	0.278 \pm 0.022	0.209 \pm 0.012	2.714 ^a	0.008

注: ^a 表示 t 值

表4 垂体腺瘤患者肿瘤侵袭或复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析变量赋值

Table 4 Variable assignment of multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of tumor invasion or recurrence in patients with pituitary adenoma

变量	赋值
肿瘤体积	实测值
Ki-67 增殖指数	实测值
肿瘤侵袭性	无 = 0, 有 = 1
海绵窦受压	否 = 0, 是 = 1
复发情况	未复发 = 0, 复发 = 1
HIF-1 α mRNA 相对表达量	实测值
TOMM20 mRNA 相对表达量	实测值

表5 垂体腺瘤患者肿瘤侵袭影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of tumor invasion in patients with pituitary adenoma

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
肿瘤体积	0.165	0.050	10.962	0.001	1.179	(1.070, 1.300)
Ki-67 增殖指数	0.259	0.129	1.557	0.212	1.296	(1.006, 1.669)
海绵窦受压	3.169	0.749	17.899	< 0.001	23.772	(5.477, 103.175)
复发	3.433	1.918	3.205	0.073	30.966	(0.722, 1327.813)
HIF-1 α mRNA 相对表达量	0.017	0.007	5.382	0.020	1.018	(1.003, 1.033)

氧程度, 通过代谢、增殖和血管生成等多个生理过程而参与癌症的发生发展^[11]。HIF-1 α 表达量上调有助于血管生成、代谢重编程、细胞外基质重塑、上皮间质转化、

表6 垂体腺瘤患者肿瘤复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of tumor recurrence in patients with pituitary adenoma

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
Ki-67 增殖指数	-0.009	0.098	0.009	0.458	0.991	(0.817, 1.201)
肿瘤侵袭性 (以无肿瘤侵袭性为参照)	1.892	1.0360	3.333	0.068	6.631	(0.870, 50.542)
海绵窦受压	0.415	0.791	3.275	0.070	1.514	(0.321, 7.128)
TOMM20 mRNA 相对表达量	0.082	0.023	12.678	0.001	1.083	(1.034, 1.133)

运动、侵袭、转移、肿瘤干细胞维持、肿瘤免疫逃逸以及抵抗化疗、放疗^[12]。HIF-1 α 能通过促进内皮细胞向低氧组织迁移, 即上皮间质转化, 进而促进新生血管形成, 最终导致肿瘤的恶性转归^[13]。本研究结果显示, HIF-1 α mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤侵袭的独立影响因素。

线粒体功能障碍是多种疾病发生的标志, 功能失调的线粒体可以导致基因表达改变, 从而改变细胞的形态和功能^[14]。LAMP 属于糖基化蛋白家族成员, 主要存在于溶酶体膜上, 不同组织中其表达可能有所不同, 可影响细胞的吞噬、自噬、脂质转运和衰老等过程^[15]。OPA1 可调控肿瘤血管的生成和发育, 临床实验已证实小分子 OPA1 抑制剂可以抑制肿瘤生长^[16]。TOMM20 已被证实是外线粒体膜复合物易位酶的一个重要亚基, 负责识别线粒体蛋白并将其从细胞溶质转移到线粒体中^[17], 较大线粒体质量和较高线粒体活性细胞的 TOMM20 表达水平较高^[18], TOMM20 水平已成为临床评估多种肿瘤患者预后的生物标志物之一^[19-21]。有研究表明, TOMM20 过表达能够促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭, 而 siRNA 介导的 TOMM20 表达可抑制细胞增殖、迁移和侵袭^[19]。TOMM20 表达直接影响线粒体功能, 包括 ATP 产生和膜电位的维持, 这有助于致瘤细胞活动, 包括调节 S 期细胞周期和细胞凋亡。在间质性肿瘤中, TOMM20 是诱导上皮间质转化和代谢重编程的标志物^[20]。本研究结果显示, TOMM20 mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤复发的独立影响因素。

HIF-1 α 、线粒体功能障碍均会导致能量代谢重编程, 包括限制线粒体能量代谢、增加葡萄糖摄取量和增强糖无氧酵解能力^[22]。因此 HIF-1 α 与线粒体功能障碍之间可能存在联系。本研究结果显示, 垂体腺瘤患者 HIF-1 α mRNA 相对表达量与 LAMP1、OPA1 及 TOMM20 的 mRNA 相对表达量均呈正相关, 推测垂体腺瘤患者机体缺氧状态可导致线粒体功能改变, 而肿瘤细胞代谢重编程可进一步诱导肿瘤上皮间质转化, 从而导致不良预后。

综上所述, HIF-1 α mRNA 相对表达量与 LAMP1、OPA1、TOMM20 的 mRNA 相对表达量均呈正相关, 且

HIF-1 α mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤侵袭的独立影响因素, TOMM20 mRNA 相对表达量是垂体腺瘤患者肿瘤复发的独立影响因素。受限于实验条件, 本研究未进行线粒体数量、形态学和相关代谢产物的检测, 因此线粒体途径是否可作为垂体腺瘤新的治疗靶点仍需更多的临床研究证实。

作者贡献: 石文建、刘永亮、董伟进行文章的构思与设计; 张于进行数据的收集、整理、分析; 李景武、董桂兰进行结果分析与解释; 张欢撰写、修订论文; 董伟负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HSU C C, TSENG L M, LEE H C. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016, 241 (12): 1281-1295. DOI: 10.1177/1535370216641787.
- [2] LEE J Y, HAM J, LIM W, et al. Apomorphine induces mitochondrial-dysfunction-dependent apoptosis in choriocarcinoma [J]. *Reprod Camb Engl*, 2020, 160 (3): 367-377. DOI: 10.1530/REP-20-0230.
- [3] NAGAO A, KOBAYASHI M, KOYASU S, et al. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (2): E238. DOI: 10.3390/ijms20020238.
- [4] KILIC-KURT Z, AKA Y, KUTUK O. Novel pyrrolopyrimidine derivatives induce p53-independent apoptosis via the mitochondrial pathway in colon cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 330: 109236. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109236.
- [5] LI N, ZHAN X Q. Mitochondrial dysfunction pathway networks and mitochondrial dynamics in the pathogenesis of pituitary adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 690. DOI: 10.3389/fendo.2019.00690.
- [6] MOONEY M A, HARDESTY D A, SHEEHY J P, et al. Interrater and intrarater reliability of the Knosp scale for pituitary adenoma grading [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126 (5): 1714-1719. DOI: 10.3171/2016.3.JNS153044.
- [7] LOPES M B S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134 (4): 521-535. DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8.
- [8] MADALA H R, HELENIUS I T, ZHOU W, et al. Nitrogen trapping as a therapeutic strategy in tumors with mitochondrial dysfunction [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (17): 3492-3506. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0246.
- [9] YANG G, SHI R, ZHANG Q. Hypoxia and oxygen-sensing signaling in gene regulation and cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21): E8162. DOI: 10.3390/ijms21218162.
- [10] SCHITO L, SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2 (12): 758-770. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.10.016.
- [11] ZHANG Q, HAN Z Z, ZHU Y B, et al. Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (1): 17. DOI: 10.3892/mmr.2020.11655.
- [12] SCHARPING N E, RIVADENEIRA D B, MENK A V, et al. Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (2): 205-215. DOI: 10.1038/s41590-020-00834-9.
- [13] RICHARD D E, BERRA E, POUYSSEUR J. Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor 1 α in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (35): 26765-26771. DOI: 10.1074/jbc.M003325200.
- [14] SRINIVASAN S, GUHA, KASHINA A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics—the cancer connection [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858 (8): 602-614. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.004.
- [15] ALESSANDRINI F, PEZZÈ L, CIRIBILLI Y. LAMPs: shedding light on cancer biology [J]. *Semin Oncol*, 2017, 44 (4): 239-253. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.013.
- [16] HERKENNE S, EK O, ZAMBERLAN M, et al. Developmental and tumor angiogenesis requires the mitochondria-shaping protein OPA1 [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (5): 987-1003.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.007.
- [17] YANO M, TERADA K, MORI M. Mitochondrial import receptors TOM20 and TOM22 have chaperone-like activity [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (11): 10808-10813. DOI: 10.1074/jbc.M311710200.
- [18] WURM C A, NEUMANN D, LAUTERBACH M A, et al. Nanoscale distribution of mitochondrial import receptor TOM20 is adjusted to cellular conditions and exhibits an inner-cellular gradient [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (33): 13546-13551. DOI: 10.1073/pnas.1107553108.
- [19] PARK S H, LEE A R, CHOI K, et al. TOMM20 as a potential therapeutic target of colorectal cancer [J]. *BMB Rep*, 2019, 52 (12): 712-717.
- [20] MIKKILINENI L, WHITAKER-MENEZES D, DOMINGO-VIDAL M, et al. Hodgkin lymphoma: a complex metabolic ecosystem with glycolytic reprogramming of the tumor microenvironment [J]. *Semin Oncol*, 2017, 44 (3): 218-225. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.003.
- [21] ROCHE M E, LIN Z, WHITAKER-MENEZES D, et al. Translocase of the outer mitochondrial membrane complex subunit 20 (TOMM20) facilitates cancer aggressiveness and therapeutic resistance in chondrosarcoma [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (12): 165962. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165962.
- [22] BAO X T, ZHANG J H, HUANG G M, et al. The crosstalk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (2): 215. DOI: 10.1038/s41419-021-03505-1.

(收稿日期: 2021-05-06; 修回日期: 2021-10-12)

(本文编辑: 李越娜)