

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00097

分化抑制因子的表达与恶性肿瘤的预后

高璐, 卫立辛*, 吴孟超

第二军医大学东方肝胆外科医院肿瘤免疫与基因治疗中心, 上海 200438

[摘要] 分化抑制因子(Id)又称DNA结合抑制因子,是螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)蛋白家族中参与负性调节的转录因子,具有抑制细胞分化、促进细胞增殖的作用。众多实验表明,Id蛋白在肿瘤中高表达并与肿瘤侵袭转移等恶性潜能密切相关,提示Id蛋白有助于判断肿瘤的预后。恶性肿瘤中Id蛋白的表达异常,可能是肿瘤侵袭性表型、预后差的标志。而通过靶向治疗抑制Id蛋白的表达可以有效抑制肿瘤增殖、侵袭转移。本文就近年来Id蛋白对肿瘤预后的相关因素,如恶性增殖、侵袭转移、血管生成等方面的影响机制及临床领域的研究进展作一综述。

[关键词] 分化抑制因子;肿瘤;恶性增殖;侵袭转移;血管生成;预后

[中图分类号] R 730.231 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0097-04

Expression of differentiation inhibitory factor and prognosis of malignant tumors

GAO Lu, WEI Li-xin*, WU Meng-chao

Tumor Immunology and Gene Therapy Center, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Id proteins, or inhibitors of differentiation/DNA binding, are negative regulators of helix-loop-helix (HLH) type transcription factor, and they can inhibit cell differentiation and promote cell proliferation. Many experiments have proven that high expression of Id proteins in tumors was significantly related to malignant behaviors of tumors, such as tumor invasion and metastasis, suggesting Id proteins can be used to predict the prognosis of tumors. Abnormal expression of Id protein in malignant tumor might be associated with the invasive phenotype and poor prognosis of tumors. Id protein-targeted therapy can effectively inhibit tumor proliferation, invasion and metastasis. This paper reviews the mechanism by which Id protein influences the prognostic factors, such as malignant proliferation, invasion and metastasis, angiogenesis and the researches on progress of related clinical researches.

[Key words] inhibitors of differentiation; neoplasms; malignant proliferation; invasion and metastasis; angiogenesis; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(1):97-100]

分化抑制因子或DNA结合抑制因子(inhibitor of differentiation and/or DNA binding, Id), 又称Id蛋白, 是螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)转录因子家族成员之一。它与碱性HLH(base HLH, bHLH)蛋白等转录因子结合成异二聚体后, 抑制bHLH与DNA的结合, 下调转录因子的活性, 从而抑制细胞分化, 促进细胞增殖。哺乳动物Id家族包含4个成员, 分别为Id1、Id2、Id3和Id4, 每个Id蛋白含119~199个氨基酸残基, 人编码基因分别定位于染色体20q1、2p25、1p36和6p22-21^[1-5]。

Id蛋白通常分布于胚胎及未分化成熟的组织中, 成人体内则在胸腺、生殖腺中有微量表达。正常细胞内Id蛋白量随着细胞分化过程逐渐降低。Id蛋白不仅具有细胞种类和阶段的特异性, 同种细胞内的不同Id蛋白也具有不同的功能^[6]。

例如有研究提示, Id家族4个成员在乳腺生理及病理过程中分别发挥了不同的作用^[7]。

早期关于Id蛋白的研究主要集中于它对细胞分化的调节作用。但是随着研究的不断深入, 人们发现Id蛋白在多种恶性肿瘤中呈异常高表达趋势, 且其表达水平与肿瘤细胞的恶性程度、肿瘤的发展及不良预后密切相关, 提示恶性肿瘤Id基因的表达异常, 可能是肿瘤侵袭性表型、预后差的标志^[8], 并有望成为肿瘤治疗的靶标^[9]。本文综述了近年来Id蛋白对肿瘤预后的相关因素, 如恶性增殖、侵袭转移、血管生成等方面的影响机制及Id蛋白与肿瘤临床预后的关系。

1 Id蛋白促进肿瘤恶性增殖

恶性增殖是肿瘤发生发展的首要机制, 也是影响肿瘤预

[收稿日期] 2009-07-29 **[接受日期]** 2009-08-18

[基金项目] 国家科技重大专项基金(2008ZX10002-019, 2008ZX10002-025), 国家自然科学基金(30471994), 上海市科委浦江人才计划(045407047). Supported by Major Project of National Science and Technology(2008ZX10002-019, 2008ZX10002-025), National Natural Science Foundation of China(30471994) and Pujiang Program of Shanghai Science and Technology Committee(045407047).

[作者简介] 高璐, 研究实习员. E-mail: mangguo4321@live.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81875331, E-mail: lixinwei@smmu.edu.cn

后的重要因素。近10年来的研究认为,Id蛋白家族是致癌性转化的重要调节因子,它不是典型的癌基因,通常由于众多癌蛋白(RAS、MYC、ETS等)的激活作用介导了Id蛋白的上调。虽然Id蛋白不具有癌基因的特性,但是其过表达可通过激活一些目标靶基因来模拟致癌性激活,这些靶基因包括在正常乳腺和卵巢上皮中高表达、但在侵袭性乳腺癌和原发性卵巢癌中缺失的抑癌基因INK4a、p21和p27以及肿瘤抑制因子BRCA1等^[10]。许多家族性和其他肿瘤组织中,Id1蛋白的高表达可以使抑癌基因INK4a失活,影响肿瘤的增殖;Id2的缺失可以引起孕鼠乳腺增殖缺陷,同时上调抑癌基因p21和p27的表达;在乳腺癌和卵巢癌中,Id4的表达和BRCA1密切相关^[11]。

自从Id蛋白家族被发现以来,Id1是目前研究的最多最深入的蛋白。Ouyang等^[12]发现Id1异常过表达可引起LNCaP前列腺癌细胞体外生长增强。Lee等^[13]证实了在Id1高表达的肝癌细胞标本中,S期细胞的比例显著升高,而Id1低表达的肝癌细胞则正相反。同时在Id1高表达的肝癌细胞中,p16INK4a的表达水平比Id1低表达的肝癌细胞明显降低,而p16INK4a的下调与CDK4和RB蛋白的磷酸化水平升高相关。多个体外实验证实,在转染了Id1的不同细胞中,Id1通过下调p16INK4a的表达刺激了DNA合成,使细胞从G₁期进入S期^[14-16],而下调Id1的表达则可使p16INK4a的表达增加^[17]。以上研究说明Id1刺激细胞增殖的作用可能通过抑制p16INK4a/RB途径产生。

MAPK信号通路的激活是Id蛋白诱导肿瘤细胞增殖的另一个机制。在许多原始的成纤维细胞中,Id1通过激活Ras/Raf/MEK途径促进增殖从而逃避衰老^[18]。在对前列腺癌的研究中发现,MAPK信号通路的激活对于Id1诱导的雄激素非依赖的细胞增殖有重要作用,而用反义寡核苷酸技术阻断癌细胞中Id1的转录,可引起MAPK信号途径的抑制,从而使凋亡增多,细胞增殖受抑制^[19]。

另外,Id蛋白也可通过PI3K/Akt通路调控肿瘤的增殖。Li等^[20]研究发现,稳定转染Id1质粒的食管癌细胞能够在裸鼠皮下形成更大的肿瘤,其细胞增殖抗原Ki-67明显上调,血管生成显著增多。而Id1的这一影响是通过PI3K/Akt通路介导的,使用PI3K的抑制剂LY294002对细胞进行处理,能够减弱Id1对肿瘤细胞增殖的影响。

2 Id蛋白促进肿瘤的侵袭转移

2.1 Id蛋白通过激活MMP促进肿瘤侵袭转移 基质金属蛋白酶(MMP)是一类蛋白裂解酶类,能够降解基质中的各种成分,而产生侵袭表型。肿瘤细胞在浸润与转移过程中降解细胞外基质是必不可少的一个步骤。Desprez等^[21]发现通过转染Id1蛋白可阻断SCp2乳腺上皮细胞分化,并上调基质金属蛋白酶(MMP)4的表达。Fong等^[22]发现通过转染反义Id1,可使人转移性乳腺癌细胞的体外侵袭力以及荷瘤裸鼠肺转移率明显下降,同时细胞中MMP表达下降,且与Id1表达下调的水平成比例。这些结果证实了Id蛋白对乳腺癌上皮细胞具有侵袭作用,提示Id蛋白可作为判断是否为侵袭性乳腺癌的标志。在前列腺癌的体外实验中发现,3种Id蛋

白均可调节MMP9的表达,Id1和Id3在E蛋白阴性或阳性的细胞中均可上调或者下调E-cadherin的表达^[23]。Coppe等^[24]发现转染结构性表达的Id1和Id2可使非侵袭性LNCaP前列腺癌细胞转变成具有增殖和侵袭潜能的肿瘤细胞,MMP分泌增强;而在转移性前列腺癌细胞PC3中下调Id2的表达,通过调节MMP的激活和分泌将导致细胞的侵袭活性和增殖率降低。

2.2 Id蛋白通过调节EMT在肿瘤侵袭转移中起重要作用 有报道显示,Id1介导了TGF- β 诱导的上皮向间质转化(EMT),这个过程中上皮细胞获得了间质的表型,从而使这些细胞具有较强的运动迁移能力,有助于肿瘤的侵袭和转移^[25]。另有研究证实,Id1介导TGF- β 诱导的EMT是通过参与下调E-cadherin的表达和上调 β -catenin、F-actin的表达来实现的^[25-26]。这表明Id1是通过改变细胞间的黏附连接状态来促进肿瘤细胞的转移。Zhang等^[27]用酵母双杂交方法发现,在前列腺癌细胞中Id1能与小窝蛋白(caveolin-1,Cav-1,一种完整的膜蛋白)相互作用,从而正向调节细胞的生存和转移,它们在EMT的转化以及增加细胞的侵袭能力中发挥了重要作用。进一步的研究发现,这种作用是Id1通过促进Cav-1和PP2A的绑定,从而抑制PP2A的活性,进而诱导Akt途径的激活来实现的。

3 Id蛋白在肿瘤血管形成中起重要作用

肿瘤的血管生成是迁移的肿瘤细胞形成转移瘤的重要因素,与肿瘤预后密切相关。许多研究表明,Id蛋白对于肿瘤的血管形成也有着重要的作用。

Benezra等^[28]发现移植的肿瘤在Id1基因敲除鼠中会因新生血管生成障碍而不能生长,并证实Id1是一个新的促血管生成分子,其参与血管生成的机制是通过促进依赖血管内皮生长因子(VEGF)的上皮细胞形成新生的肿瘤血管内皮细胞,这种作用是通过激活HIF-1 α 的活性实现的^[29]。Iavarone等^[30]在3种不同的移植瘤中发现,Id1和Id3基因双重敲除的小鼠由于血管形成严重不良而不能支持移植瘤的生长或转移,同时证实VEGF通过上调Id1和Id3,从而上调CXCR4的表达,使骨髓源性前体内皮细胞通过CXCR4-SDF1/CXCL12依赖性迁移机制从骨髓募集迁移入新生肿瘤脉管系统,加速肿瘤血管的生成。另外,在脑垂体瘤中,Id2的缺失会导致VEGF的下调,这些结果提示Id蛋白和VEGF之间可能有一个反馈机制^[31]。

Cox-2被认为是与肿瘤血管形成相关的重要分子。雷婷等^[32]发现,Id蛋白在COX-2介导的胃癌血管生成中具有重要作用。在高表达COX-2的胃癌SGC7901细胞中,COX-2通过上调Id1使VEGF的表达升高,从而放大这种促血管生成效应,认为Id蛋白有可能成为胃癌抗血管治疗的靶标。

4 Id蛋白与肿瘤的预后

上述众多实验已经证明,Id蛋白在肿瘤中的高表达与肿瘤的侵袭转移,血管生成等恶性潜能呈正相关,提示Id蛋白对肿瘤的预后有一定预测价值,与此相关的研究也有了可喜的进展。

Schindl 等^[33]应用免疫组化技术对早期宫颈癌中 Id1、Id2 和 Id3 的表达进行检测。结果显示 3 种 Id 蛋白中,Id1 的表达与宫颈癌预后密切相关。Id1 表达越高,宫颈癌的恶性行为越显著,患者生存期也越短。这一结果提示,Id1 可作为监测早期宫颈癌预后的重要指标。Yuen 等^[8]检测了 Id1 和 Id2 在食管癌细胞系中的表达,联系临床肿瘤分期发现 M₁ 期的患者 Id1 较 M₀ 期表达高,并且 Id1 的高表达与食管癌切除术后 1 年内是否远处转移呈正相关;还发现 Id2 在分化良好的食管癌患者中高表达,而在低分化者中低表达,并且提示 Id2 高表达的食管鳞状细胞癌(ESCC)患者预后良好;多因素分析显示,Id1 和 Id2 能够作为独立预测食管癌患者是否具有转移潜能的预后和生存期指标。

Kamalian 等^[34]发现 4 种 Id 蛋白在恶性肺组织细胞质中均显著高表达。但在小细胞肺癌(SCLC)中,Id1 在胞核中的表达显著降低,而 Id2、Id3 和 Id4 在胞核中的表达却升高。进一步病例统计显示,38 例 Id2 胞质阴性或弱阳性的 SCLC 患者平均存活期只有 3 个月,而另外 53 例 Id2 胞质阳性患者的平均存活期则增加到 10 个月,说明 Id2 的表达升高预示着 SCLC 患者具有更长的生存期。这一结果提示 Id2 的表达情况可能成为 SCLC 预后的一个指标。

Forootan 等^[35]用蛋白质印迹法检测了激素依赖的 LNCaP 前列腺癌敏感细胞系中 Id1 的表达水平成倍于良性的 PNT-2 细胞系,用免疫组化证实 Id1 的表达和前列腺特异性的抗原(PSA)有关,高表达的 Id1 常伴随着对恶性肿瘤 Gleason 评分的增加。生存曲线表明 Id1 和 Gleason 评分可以作为预测前列腺癌预后的指标,高表达 Id1 患者的生存期常降低,Id1 表达越低,患者的生存期越长。

Tsunedomi 等^[36]应用 QRT-PCR 分析了 42 例中度分化的肝细胞癌(HCC)中 Id2 mRNA 的表达水平,结果显示,在其中 28 例丙型肝炎病毒(HCV)相关的 HCC 中,有门脉侵犯的 HCC 比无门脉侵犯的 HCC 中的 Id2 mRNA 表达显著降低。而在 HCV 不相关的 HCC 中,有门脉侵犯和无门脉侵犯者的 Id2 mRNA 表达并无统计学差异。证实 Id2 的表达升高与 HCV 相关的伴有门脉侵犯的 HCC 有密切联系,并认为 Id2 有可能成为其潜在的诊断和治疗靶标。

Noetzel 等^[37]在原发性乳腺癌中,发现 Id4 启动子甲基化水平升高(68.9%,117/170)。对乳腺癌细胞系进行去甲基化处理,能使 Id4 mRNA 显著增多。认为 Id4 在乳腺癌中可能是一种潜在的抑癌基因,并且在肿瘤的致癌过程中逐渐被抑制,导致肿瘤复发的危险性增加。这一结果提示,Id4 启动子的甲基化可能是一个预测乳腺癌预后的生物学指标,它能增加乳腺癌淋巴结的转移率。此外,在原发和转移的大肠癌细胞系中也发现了 Id4 启动子的高甲基化,Id4 启动子的甲基化已被证明与大肠癌的不良预后有关。对于根治性切除的大肠癌患者,Id4 启动子的甲基化水平可能是比淋巴结转移与否更好的预后指标^[38]。

5 问题与展望

Id 基因与肿瘤的密切相关性已被越来越多的研究者认同,Id 蛋白与肿瘤侵袭转移等恶性潜能密切相关,其表达水

平与肿瘤预后关系方面的研究显示出其重要的临床应用潜力。迄今为止对 Id 蛋白家族成员的研究中,Id1 的作用比较明确。在各类肿瘤细胞中,它都是肿瘤增殖的正性调控基因,可通过抑制细胞分化,促进细胞增殖。Id2 的作用不像 Id1 那样恒定,不但可促进细胞增殖还可以促进细胞分化。Id3 和 Id1 有高度的序列同源性,在胚胎形成和成人组织体内有相似表达,因此生物学作用也很相似,可以促进肿瘤细胞增殖^[7],但在骨肉瘤 MG-63 细胞系,Id3 表达反而可以促进细胞凋亡^[39]。Id4 被认为是肿瘤增殖的负性调控基因,在乳腺癌^[37]和急性白血病^[40]中,它是一个潜在的抑制基因。目前对 Id1 和 Id2 的研究较广泛,Id3 和 Id4 对肿瘤的作用还需进一步阐明。

基因治疗是当前肿瘤治疗研究的一个活跃领域,随着对 Id 蛋白肿瘤相关基因及其调控分子的结构与功能、相关信号通路研究的逐步深入,使得利用 Id 蛋白对肿瘤进行靶向治疗成为可能。目前已有初步研究证明,通过靶向治疗抑制 Id 蛋白的表达能有效抑制肿瘤增殖、侵袭转移^[19-20,22,32]。今后通过在不同肿瘤中深入研究 Id 蛋白的表达水平与患者预后的关系,有可能使 Id 蛋白成为多种肿瘤转移或预后的分子标志物。同时,通过对 Id 蛋白及其上游或下游调控因子的进一步研究,将有助于我们更好地找到治疗肿瘤的有效生物靶点,从而为临床上有效治疗肿瘤、改善预后开辟一条新的途径。

【参考文献】

- [1] Norton J D. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis[J]. *J Cell Sci*, 2000, 113(Pt 22): 3897-3905.
- [2] Ling M T, Wang X, Zhang X, Wong Y C. The multiple roles of Id-1 in cancer progression[J]. *Differentiation*, 2006, 74(9-10): 481-487.
- [3] Cummings S D, Ryu B, Samuels M A, Yu X, Meeker A K, Healey M A, et al. Id1 delays senescence of primary human melanocytes[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47: 653-659.
- [4] Norton J D, Atherton G T. Coupling of cell growth control and apoptosis functions of Id proteins[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18: 2371-2381.
- [5] Sikder H A, Devlin M K, Dunlap S, Ryu B, Alani R M. Id proteins in cell growth and tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3: 525-530.
- [6] Ko M, Ahn J, Lee C, Chung H, Jeon S H, Chung H Y, et al. E2A/HEB and Id3 proteins control the sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in thymocytes by regulating the SRG3 expression[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 21916-21923.
- [7] De Candia P, Benera R, Solit D B. A role for Id proteins in mammary gland physiology and tumorigenesis[J]. *Adv Cancer Res*, 2004, 92: 81-94.
- [8] Yuen H F, Chan Y P, Chan K K, Chu Y Y, Wong M L, Law S Y, et al. Id-1 and Id-2 are markers for metastasis and prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97: 1409-1415.
- [9] Fong S, Debs R J, Desprez P Y. Id genes and proteins as promising targets in cancer therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10: 387-392.
- [10] Welcsh P L, Lee M K, Gonzalez-Hernandez R M, Black D J, Mahadevappa M, Swisher E M, et al. BRCA1 transcriptionally

- regulates genes involved in breast tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 7560-7565.
- [11] Perk J, Iavarone A, Benezra R. Id family of helix-loop-helix proteins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 603-614.
- [12] Ouyang X S, Wang X, Ling M T, Wong H L, Tsao S W, Wong Y C. Id-1 stimulates serum independent prostate cancer cell proliferation through inactivation of p16 (INK4a)/pRB pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 721-725.
- [13] Lee T K, Man K, Ling M T, Wang X H, Wong Y C, Lo C M, et al. Over-expression of Id-1 induces cell proliferation in hepatocellular carcinoma through inactivation of p16INK4a/RB pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1729-1736.
- [14] Lin C Q, Singh J, Murata K, Itahana Y, Parrinello S, Liang S H, et al. A role for Id-1 in the aggressive phenotype and steroid hormone response of human breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 1332-1340.
- [15] Hara E, Yamaguchi T, Nojima H, Ide T, Campisi J, Okayama H, et al. Id-related genes encoding helix-loop-helix proteins are required for G1 progression and are repressed in senescent human fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 2139-2145.
- [16] Alani R M, Young A Z, Shiflett C B. Id1 regulation of cellular senescence through transcriptional repression of p16/Ink4a[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 7812-7816.
- [17] Ushio K, Hashimoto T, Kitamura N, Tanaka T. Id1 is down-regulated by hepatocyte growth factor *via* ERK-dependent and ERK-independent signaling pathways, leading to increased expression of p16INK4a in hepatoma cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7: 1179-1188.
- [18] Cheung H W, Ling M T, Tsao S W, Wong Y C, Wang X. Id-1 induced Raf/MEK pathway activation is essential for its protective role against taxol-induced apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 881-887.
- [19] Ling M T, Wang X, Ouyang X S, Lee T K, Fan T Y, Xu K, et al. Activation of MAPK signaling pathway is essential for Id-1 induced serum independent prostate cancer cell growth[J]. *Oncogene*, 2002, 21: 8498-8505.
- [20] Li B, Tsao S W, Li Y Y, Wang X, Ling M T, Wong Y C, et al. Id-1 promotes tumorigenicity and metastasis of human esophageal cancer cells through activation of PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Int J Cancer*, 2009, 25: 2576-2585.
- [21] Desprez P Y, Hara E, Bissell M J, Campisi J. Suppression of mammary epithelial cell differentiation by the helix-loop-helix protein Id-1[J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15: 3398-3404.
- [22] Fong S, Itahana Y, Sumida T, Singh J, Coppe J P, Liu Y, et al. Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13543-13548.
- [23] Asirvatham A J, Carey J P, Chaudhary J. ID1-, ID2-, and ID3-regulated gene expression in E2A positive or negative prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2007, 67: 1411-1420.
- [24] Coppe J P, Itahana Y, Moore D H, Bennington J L, Desprez P Y. Id-1 and Id-2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 2044-2051.
- [25] Kondo M, Cubillo E, Tobiume K, Shirakihara T, Fukuda N, Suzuki H, et al. A role for Id in the regulation of TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transdifferentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11: 1092-1101.
- [26] Wiercinska E, Wickert L, Denecke B, Said H M, Hamzavi J, Gressner A M, et al. Id1 is a critical mediator in TGF-beta-induced transdifferentiation of rat hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2006, 43: 1032-1041.
- [27] Zhang X, Ling M T, Wang Q, Lau C K, Leung S C, Lee T K, et al. Identification of a novel inhibitor of differentiation-1 (ID-1) binding partner, caveolin-1, and its role in epithelial-mesenchymal transition and resistance to apoptosis in prostate cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 33284-33294.
- [28] Benezra R. Role of Id proteins in embryonic and tumor angiogenesis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2001, 11: 237-241.
- [29] Kim H J, Chung H, Yoo Y G, Kim H, Lee J Y, Lee M O, et al. Inhibitor of DNA binding 1 activates vascular endothelial growth factor through enhancing the stability and activity of hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5: 321-329.
- [30] Iavarone A, Lasorella A. Id proteins as targets in cancer and tools in neurobiology[J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12: 588-594.
- [31] Lasorella A, Rothschild G, Yokota Y, Russell R G, Iavarone A. Id2 mediates tumor initiation, proliferation, and angiogenesis in Rb mutant mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 3563-3574.
- [32] 雷婷, 韩霜, 郭雪艳, 丁锐, 李颖, 谢华红, 等. 分化抑制因子1在环氧合酶2介导的胃癌血管生成中的作用及机制研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87: 1570-1573.
- [33] Schindl M, Oberhuber G, Obermair A, Schoppmann S F, Karner B, Birner P. Overexpression of Id-1 protein is a marker for unfavorable prognosis in early-stage cervical cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 5703-5706.
- [34] Kamalian L, Gosney J R, Forootan S S, Foster C S, Bao Z Z, Beesley C, et al. Increased expression of Id family proteins in small cell lung cancer and its prognostic significance[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 2318-2325.
- [35] Forootan S S, Wong Y C, Dodson A, Wang X, Lin K, Smith P H, et al. Increased Id-1 expression is significantly associated with poor survival of patients with prostate cancer[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38: 1321-1329.
- [36] Tsunedomi R, Iizuka N, Yamada-Okabe H, Tamesa T, Okada T, Sakamoto K, et al. Identification of ID2 associated with invasion of hepatitis C Virus-related hepatocellular carcinoma by gene expression profile[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29: 1445-1451.
- [37] Noetzel E, Veeck J, Niederacher D, Galm O, Horn F, Hartmann A, et al. Promoter methylation-associated loss of ID4 expression is a marker of tumour recurrence in human breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 154.
- [38] Umetani N, Takeuchi H, Fujimoto A, Shinozaki M, Bilchik A J, Hoon D S. Epigenetic inactivation of ID4 in colorectal carcinomas correlates with poor differentiation and unfavorable prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 7475-7483.
- [39] Koyama T, Suzuki H, Imakiire A, Yanase N, Hata K, Mizuguchi J. Id3-mediated enhancement of cisplatin-induced apoptosis in a sarcoma cell line MG-63[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24 (3a): 1519-1524.
- [40] Yu L, Liu C, Vandeusen J, Becknell B, Dai Z, Wu Y Z, et al. Global assessment of promoter methylation in a mouse model of cancer identifies ID4 as a putative tumor-suppressor gene in human leukemia[J]. *Nat Genet*, 2005, 37: 265-274.