

· 综述 ·

## HIF-1 $\alpha$ 和EZH2在急性髓系白血病中的作用机制及临床意义

丁晶萌,程婉莹,周 新\*

南京医科大学附属无锡市人民医院(南京医科大学无锡医学中心)血液科,江苏 无锡 214000

[摘要] 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度异质性和侵袭性的造血系统恶性肿瘤,其发生发展受多种分子机制影响,涉及遗传突变、信号通路异常、表观遗传调控及肿瘤微环境相互作用等多个层面。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是细胞应答低氧环境的关键调控因子,其异常高表达与AML不良预后相关联;Zeste增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)作为成人AML中国诊疗指南中认定的高危基因之一,既可因基因突变丧失其抑癌作用,也可在特定阶段通过过表达维持白血病干细胞特性并介导化疗耐药,表现出时空动态的双重调控功能。研究表明,HIF-1 $\alpha$ 和EZH2在AML中可能通过代谢-表观遗传互作轴实现协同调控,共同促进白血病细胞的增殖、分化受阻以及免疫逃避。文章全面回顾HIF-1 $\alpha$ 和EZH2在AML中的表达特点、生物学功能、相互作用机制以及临床转化潜能,希望给AML的发生发展机制研究以及联合靶向干预策略提供理论支撑和研究方向。

[关键词] 急性髓系白血病;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;Zeste增强子同源物2;预后标志物;靶向治疗

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)06-945-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN260018

### Mechanisms and clinical significance of HIF-1 $\alpha$ and EZH2 in acute myeloid leukemia

DING Jingmeng, CHENG Wanying, ZHOU Xin\*

Department of Hematology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Wuxi Medical Center of Nanjing Medical University), Wuxi 214000, China

[Abstract] Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous and aggressive hematologic malignancy whose pathogenesis and progression are influenced by a variety of molecular mechanisms. These encompass genetic mutations, aberrant signaling pathways, epigenetic dysregulation, and complex interactions within the tumor microenvironment. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), a master regulator of cellular response to low oxygen tension, is frequently overexpressed in AML, and its abnormal expression is closely associated with poor patient prognosis. The histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 (EZH2), recognized as a high-risk molecular marker in the Chinese adult AML diagnosis and treatment guidelines, exhibits a context-dependent dual regulatory role. It can lose its tumor-suppressive function through loss-of-function mutations, while in specific disease stages, its overexpression contributes to maintaining leukemia stem cell properties and mediating chemotherapy resistance. Research indicates that HIF-1 $\alpha$  and EZH2 may engage in synergistic crosstalk in AML, potentially forming a "metabolism-epigenetics" axis. This interaction creates a positive feedback loop that cooperatively promotes leukemia cell proliferation, blocks differentiation, facilitates metabolic reprogramming, and aids in immune evasion. This article provides a comprehensive review of the expression patterns, biological functions, interaction mechanisms, and clinical translational potential of HIF-1 $\alpha$  and EZH2 in AML. The aim is to offer a theoretical foundation and suggest research directions for a deeper understanding of AML pathogenesis and the development of novel combination targeted therapy strategies.

[Key words] acute myeloid leukemia; hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; enhancer of zeste homolog 2; prognostic biomarker; targeted therapy

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(06):945-952]

[基金项目] 国家自然科学基金(82500240)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13358111962@126.com(ORCID:0009-0006-8638-6902)

## 1 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的发病机制与治疗困境

### 1.1 AML的发病机制

AML是起源于造血干/祖细胞的克隆性恶性疾病,其基本特征为原始细胞增殖失控、持续自我更新、分化受阻、程序性凋亡障碍。我国白血病总发病率为3/10万~4/10万,急性型多于慢性型,以AML最常见,AML的中位发病年龄为68岁<sup>[1]</sup>,且老年患者的预后明显劣于青壮年患者。AML的发病机制高度异质化,涉及多层次的分子调控网络。其一,多个重要基因突变在AML中表现出高致病性,如FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)、异柠檬酸脱氢酶 1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)等<sup>[2-5]</sup>,这些基因既在疾病早期有推动作用,又和治疗敏感性、复发可能性以及无事件生存率相关联;其二,细胞内部信号传递途径的异常成为AML细胞不断增多并产生化疗抵抗现象的基础,比如活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的氧化应激反应、受体及非受体酪氨酸激酶路径、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 即AKT)信号通路等经典通路<sup>[6-8]</sup>。

除了遗传突变和信号网络异常之外,AML还表现出显著的表现遗传变异,如DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重构等调控方式,这些改变可以稳定地影响关键基因的转录活性,从而推动白血病表型的维持和发展。此外,AML的发生并非孤立存在,它的病程发展深深依赖于白血病微环境的支持性改变。骨髓基质细胞、细胞因子、趋化因子、细胞外基质等一起营造一个有利白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)生存的“庇护位点”,这个微环境既增强了LSC对化疗的耐受性,又降低了正常造血系统恢复的能力。免疫系统的异常也是AML发病的关键部分,AML患者常见自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)、T细胞和巨噬细胞功能受损。此外,免疫检查点分子如CD33、PD-1、CD47、CD70等的异常表达,能够抑制免疫清除作用,使白血病细胞逃避免疫监视,从而推动疾病的发展<sup>[9-12]</sup>。

### 1.2 治疗模式与临床瓶颈

目前AML的治疗主要依赖于诱导化疗、巩固治

疗及造血干细胞移植。对于能够耐受化疗的患者,诱导治疗的目标是实现完全缓解,巩固和维持治疗的目标是预防早期复发。近年来,随着分子分型技术的进展,表观遗传药物(阿扎胞苷、地西他滨)和维奈克拉联合治疗成为老年患者的新标准治疗方案,取得了一定效果。针对FLT3、IDH1/2等突变靶点的药物已在临床上获批使用,在特定人群中取得了初步效果。尽管治疗手段越来越多样化,但AML的总体预后改善仍有限,部分患者在首次缓解后会出现复发,而且复发以后再缓解的几率和生存期非常低,这表现出化疗耐药性较强,且干细胞保护机制尚未被突破。嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫疗法在淋巴系统肿瘤方面有了突破,但是在AML方面的应用仍然存在靶点选取难、不良反应大以及微环境免疫抑制等挑战。

### 1.3 HIF-1 $\alpha$ 与EZH2:AML分子治疗的新焦点

随着对AML分子机制的深入研究,调控细胞代谢以及表观遗传的重要因子渐渐成为研究的焦点<sup>[13-15]</sup>。其中,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor - 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )以及组蛋白甲基转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在AML发病机制里所扮演的角色逐渐被揭示,且它们之间还存在着一种潜在的协同调控关系<sup>[16-17]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 是调节细胞适应低氧环境的关键转录因子,在AML细胞生存的低氧骨髓微环境中持续高表达。它可以激活一系列下游靶基因,增加糖酵解、血管生成、抗凋亡和迁移能力,从而显著提高白血病细胞的治疗耐药性。其高表达也是AML不良预后的重要标志之一。此外,HIF-1 $\alpha$ 在AML细胞中还有阻止分化的功能,抑制HIF-1 $\alpha$ 可以显著增强全反式维甲酸诱导的分化效果。EZH2是多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的催化亚基,负责组蛋白H3第27位赖氨酸(histone H3 lysine 27, H3K27)三甲基化反应,调控重要基因沉默及染色质构象变化。在AML中EZH2既可能通过功能获得性突变促进肿瘤细胞增殖,也可能因功能丧失而促进干细胞转化,具有双重调控作用。同时,EZH2过表达与耐药表型维持相关。2023年《成人急性髓系白血病治疗指南》中已将EZH2划分为高危基因,其异常表达提示预后不佳。

近年来研究表明,HIF-1 $\alpha$ 和EZH2可能形成“代谢-表观遗传”协同调控轴,在AML细胞中相互作用<sup>[19]</sup>。缺氧时EZH2对HIF-1 $\alpha$ 的抑制解除,HIF-1 $\alpha$

的上调反过来又可能促使EZH2表达并增强其功能,如此便形成正反馈循环<sup>[20-22]</sup>。这种分子互相作用一方面体现出AML发展背后的深层次机制,另一方面也给联合靶向策略赋予新的理论支撑。AML基因组学研究提示,HIF-1 $\alpha$ 和EZH2对治疗决策和预后具有重要意义<sup>[23]</sup>,它们不仅参与AML的发生和发展,还与化疗耐药性和治疗效果密切相关。深入研究EZH2和HIF-1 $\alpha$ 的致病机制,对于改善AML的治疗和预后至关重要。故文章将重点介绍AML中EZH2和HIF-1 $\alpha$ 的分子特征、交互作用、临床意义及应用前景。

## 2 HIF-1 $\alpha$ 在AML中的作用机制及临床意义

### 2.1 HIF-1 $\alpha$ 的生物功能与调控机制

HIF-1 $\alpha$ 是细胞适应低氧环境时的重要转录因子,参与代谢重编程、细胞生存、血管生成、细胞增殖等多种生物学过程<sup>[23]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 蛋白主要由氧依赖性降解结构域、N端和C端转录激活结构域、PER-ARNT-SIM结构域和核定位信号区构成。在氧含量正常的情况下,HIF-1 $\alpha$ 在脯氨酸羟化酶的作用下快速降解,但在缺氧环境下HIF-1 $\alpha$ 稳定表达,进入细胞核内与HIF-1 $\beta$ 形成异源二聚体,结合下游靶基因启动子区域的缺氧反应元件(hypoxia response element, HRE),启动转录。

在代谢重编程方面,HIF-1 $\alpha$ 通过调控多个下游靶点改变细胞的能量代谢状态,以适应低氧微环境。其一,HIF-1 $\alpha$ 可上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter type 1, GLUT1)的表达,从而增强葡萄糖的摄取;其二,HIF-1 $\alpha$ 激活乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)促使丙酮酸转化为乳酸,从而维持细胞在有氧受限条件下依赖糖酵解进行能量代谢的能力。此外,HIF-1 $\alpha$ 还能通过抑制线粒体功能以减少ROS的产生,从而提高细胞在低氧条件下的生存能力。同时,HIF-1 $\alpha$ 通过促进乳酸生成及上调谷氨酸转运蛋白(solute carrier family 1 member1, SLC1A1)的表达,有助于实体瘤细胞抵御铁死亡<sup>[24]</sup>。在血管生成方面,HIF-1 $\alpha$ 是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的重要上游调控因子,其可与VEGF基因启动子上的HRE直接结合,增强其mRNA的转录活性与稳定性,从而促进血管内皮细胞的增殖、迁移及新生血管的形成,改善肿瘤组织的供血状况与生存环境。HIF-1 $\alpha$ 还会参与细胞增殖和抗凋亡信号途径,促使转化生长因子 $\alpha$ 、胰岛素样生长因子2、成纤维细胞

生长因子等的产生,从而推动PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、JAK/STAT等下游信号途径的激活,进一步加快细胞周期的推进和存活能力的加强。在骨代谢相关的研究里,HIF-1 $\alpha$ 通过激活VEGF/AKT/mTOR信号通路,联合推进血管形成和成骨分化,在组织重建及微环境重塑中起到关键性作用<sup>[25]</sup>。这些功能共同造就了HIF-1 $\alpha$ 在诸多恶性肿瘤中促进存活特性,为其在白血病等血液系统肿瘤中的致病作用研究奠定了基础。

HIF-1 $\alpha$ 在各种恶性肿瘤中持续高表达,它的异常激活往往与肿瘤细胞适应低氧环境、促进血管新生、代谢重编程及免疫逃逸紧密相关,且经常被认为是不良预后的指标,在前列腺癌、肾透明细胞癌、肝细胞癌以及乳腺癌这些实体瘤中,HIF-1 $\alpha$ 的过量表达已经被频繁提及,并且与侵袭性增大和抗药性有关<sup>[26-31]</sup>。

### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 在AML中的表达特征及临床意义

相比实体肿瘤,血液系统恶性肿瘤中HIF通路的研究起步较晚。Pandey等<sup>[32]</sup>发现,在AML中,HIF-1 $\alpha$ 通过调控代谢重编程促进肿瘤进展。Kontos等<sup>[33]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 在慢性淋巴细胞白血病中高表达,且是不良预后的独立分子标记。在AML中HIF-1 $\alpha$ 的表达同样明显上调,并且与疾病的生物学行为相关。马平等<sup>[34]</sup>通过临床数据研究得出,HIF-1 $\alpha$ 高表达的患者无事件生存期与总体生存期明显低于HIF-1 $\alpha$ 低表达的患者,提示HIF-1 $\alpha$ 与不良预后相关。AML细胞主要处在缺氧的骨髓微环境中,HIF-1 $\alpha$ 在其中扮演着关键的适应性调节角色,Vukovic等<sup>[35]</sup>的研究表明,HIF-1 $\alpha$ 及其同系物HIF-2 $\alpha$ 功能失常会大幅度减缓白血病的形成速度。Zhu等<sup>[36]</sup>的研究显示,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶14[poly(ADP-ribose) polymerase 14, PARP14]通过激活NF- $\kappa$ B途径推动HIF-1 $\alpha$ 表达,从而加强AML细胞的增殖和糖酵解能力,促使其免于凋亡。本中心之前的研究也发现,在慢性髓细胞白血病中HIF-1 $\alpha$ 及其下游目的基因VEGF和GLUT1 mRNA表达量都大幅上升,用HIF-1 $\alpha$ 抑制剂2-甲氧基雌二醇处理慢性粒细胞性白血病细胞系K562之后,能够明显缩减上述分子的表达量并且遏制细胞增殖<sup>[37]</sup>。

HIF-1 $\alpha$ 还与白血病侵袭性扩散相关。Migliavacca等<sup>[38]</sup>在AML细胞系及原代细胞研究中发现,HIF-1 $\alpha$ 能够促进迁移通路的活化,从而使白血病细胞具有更高的浸润能力及髓外转移能力。Sadeghi

等<sup>[39]</sup>发现 HIF-1 $\alpha$ 高表达与阿糖胞苷耐药呈正相关,在干扰 HIF-1 $\alpha$ 表达之后能够提高白血病细胞对药物的敏感性,提示 HIF-1 $\alpha$ 可能是突破耐药的关键靶点。HIF-1 $\alpha$ 在 AML 中的高表达与不良预后、化疗耐受、髓外浸润相关,可作为诊断指标和靶向治疗的核心分子,针对 HIF-1 $\alpha$ 的分子干预手段可能为 AML 的联合治疗提供新思路。

### 3 EZH2 在 AML 中的双重作用

#### 3.1 EZH2 的生物功能及其表达特征

EZH2 是一种具有组蛋白甲基转移酶活性的表观遗传修饰因子,是 PRC2 复合物的催化亚基,它主要通过催化 H3K27 发生三甲基化反应,形成 H3K27 三甲基化(H3K27me<sub>3</sub>)表观遗传标记,进而调控靶基因沉默<sup>[40]</sup>。在正常造血和组织稳态中,EZH2 通过调控染色质构象和基因表达谱维持细胞分化平衡,但其异常激活或功能异常已被证实与肿瘤细胞异常增殖、细胞凋亡抑制、免疫逃逸、代谢重编程有关,成为潜在的治疗靶点<sup>[41]</sup>。

在 AML 中,EZH2 的表达水平及突变状态与疾病的发生、进展以及治疗反应密切相关。多项研究表明,EZH2 的缺失或功能丧失性突变在 AML 患者中较为常见,且通常与不良预后及化疗耐受性相关<sup>[42-44]</sup>。EZH2 在淋巴系统恶性肿瘤中更常呈现获得性功能增强型突变,如弥漫大 B 细胞淋巴瘤<sup>[45]</sup>、滤泡性淋巴瘤以及部分实体瘤<sup>[46-47]</sup>。而在 AML 中,EZH2 更多表现为功能丧失状态,骨髓髓系恶性肿瘤的动物模型研究显示,EZH2 的缺失可促使小鼠的骨髓增生性疾病向 AML 演变<sup>[48]</sup>。

EZH2 功能的丧失不仅与 AML 的进展密切相关,还显著影响患者对治疗的反应。在 2023 年发布的《成人急性髓系白血病治疗指南》中,EZH2 突变已被明确归类为不良预后标志物<sup>[49]</sup>。功能缺失型 EZH2 突变会导致组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化水平下降,从而改变染色质的抑制状态,增强 AML 细胞对多种化疗药物(如阿糖胞苷和酪氨酸激酶抑制剂)的耐药性<sup>[50]</sup>。此外,EZH2 蛋白的稳定性受到泛素化、磷酸化等多种翻译后修饰的调控,这些修饰共同影响其降解速率及功能活性<sup>[51]</sup>。在 AML 细胞系、患者来源的原代白血病细胞以及人源化小鼠模型中,EZH2 蛋白表达水平均出现下调,且与化疗敏感性降低高度相关。这一现象提示,EZH2 的缺失可能有助于打破正常的表观遗传调控机制,从而促使耐药性表型形成。EZH2 在 AML 不同发生

阶段中呈现出截然相反的生物学功能,既可作为肿瘤抑制因子,也可表现为癌基因,其作用取决于 AML 的具体分型及所处病程阶段。在疾病发生的早期阶段,EZH2 主要发挥抑癌作用,能够促进白血病细胞凋亡,从而抑制其异常增殖。

#### 3.2 EZH2 的双向调控角色

EZH2 在 AML 方面所起的作用表现出显著的时间依赖性,其不同阶段所具备的功能有着显著差异。在不同的细胞阶段下,EZH2 可能会产生完全相反的生物活动现象,有时它充当着抑癌因子以执行基因沉默或者参与对发育进程的控制,但在一些特定情况下,则有可能转变为促使白血病生长发展的因素,并参与维持白血病的进程。在 AML 发生的早期阶段,EZH2 通常表现为抑癌作用。EZH2 缺失时,一些具有“二价启动子”特征的基因区域失去抑制,导致原本被沉默的发育相关基因激活。例如,EZH2 通过其所在的 PRC2 复合物催化 H3K27 三甲基化,直接抑制原癌基因多形性腺瘤基因 1 (pleomorphic adenoma gene 1, Plag1) 的转录。当 EZH2 缺失时,Plag1 基因失去表观遗传抑制,导致其过度表达。Plag1 的过度表达不仅可诱导 AML 样表型的出现,还可加速白血病在小鼠模型中的进展<sup>[43]</sup>。这一现象表明,EZH2 在疾病发生初期具有抑制细胞异常命运转换的“屏障”功能,其缺失可能破坏正常的发育程序稳态,从而促进向白血病表型的演变。

相反,在 AML 的维持阶段,EZH2 可能转变为一种促癌因子。其持续表达有助于维持 LSC 的表型,促进其自我更新、抑制细胞分化,并增强细胞存活能力。研究表明<sup>[52]</sup>,EZH2 的高表达与疾病持续、复发及治疗耐受密切相关。此外,EZH2 功能缺失型突变也可能在疾病复发阶段诱导药物耐受性。研究发现,在 EZH2 缺乏的背景下,H3K27me<sub>3</sub> 修饰水平显著下降,进而激活一系列支持白血病细胞存活及耐药的转录程序,从而增强 AML 细胞对阿糖胞苷等化疗药物的抗性<sup>[53]</sup>。

因此,EZH2 在 AML 中的作用并非单一,其“抑癌-致癌”功能的转变受细胞分化状态、基因突变谱及疾病进程阶段等因素的调控。全面理解 EZH2 的调控机制,有助于揭示 AML 异质性的关键驱动因素,并为阶段性精准治疗策略的制定提供理论基础。

### 4 HIF-1 $\alpha$ 与 EZH2 的功能互作及调控轴探析

HIF-1 $\alpha$  与 EZH2 都是低氧应答调控因子与表观遗传调节酶,在细胞代谢适应、血管生成、干细胞稳

态及基因转录调控中均起着核心作用。近年来综述研究指出,HIF信号通路的激活会削弱EZH2抑制剂的疗效,凸显了二者互作在靶向治疗中的重要性<sup>[18]</sup>,二者之间存在功能互补、表达交联以及调控轴结构,为肿瘤动态进展提供双层调节基础。Wang等<sup>[20]</sup>研究发现,在一些肿瘤模型中,条件性敲除HIF-1 $\alpha$ 不会降低EZH2的表达,反而会使EZH2表达升高;而敲除EZH2或使用EZH2抑制剂处理时,可促进HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达增加。其深层机制在于,抑制HIF-1会解除其对PRC2复合物核心组分Zeste基因抑制因子(suppressor of zeste 12, SUZ12)的转录抑制,从而意外地增强EZH2的甲基转移酶活性。这表明HIF-1 $\alpha$ 和EZH2之间可能存在着一种调控关系。在正常氧气环境下,EZH2可以同低氧诱导因子抑制转录本(hypoxia-inducible factor inhibitory transcript, HITT)发生物理上的结合,这3个成分共同与HIF-1 $\alpha$ 启动子构成RNA-DNA三元复合物,阻碍HIF-1 $\alpha$ 的转录起始,造成其表达量降低;而在缺氧环境下,HITT的表达水平出现下降,这种复合结构随之瓦解,EZH2从HIF-1 $\alpha$ 启动子上脱离,从而促使HIF-1 $\alpha$ 的mRNA转录被激活<sup>[21]</sup>。这项发现既拓宽了EZH2作为表观调节因子的调控范畴,又表明非编码RNA所蕴含的三维调控机制在肿瘤缺氧应答中的重要作用。

此外,近年来也有研究揭示了HIF-1 $\alpha$ 与EZH2在AML中的潜在协同调控机制及其靶向干预前景。Wang等<sup>[22]</sup>发现EZH2与HIF-1 $\alpha$ 之间存在负反馈调节环路。HIF-1 $\alpha$ 通过转录抑制SUZ1来限制EZH2的活性;反之,EZH2也会抑制HIF-1 $\alpha$ 的转录。这种互作网络介导了肿瘤的耐药性及迁移能力。此外,低氧环境下HIF-1 $\alpha$ 通过抑制微小核糖核酸-101表达,解除对EZH2的抑制,形成正反馈机制稳定EZH2表达,反过来EZH2也通过影响VHL稳定蛋白ELL结合因子2(ELL-associated factor 2, EAF2)调节HIF-1 $\alpha$ 稳定性<sup>[20]</sup>。在某些实体瘤研究中还观察到,缺氧应答下HIF-1 $\alpha$ 可促使EZH2从PRC2复合体解离,转而与叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FoxM1)结合,激活侵袭性转录程序,这种功能转换在AML中亦可能存在<sup>[21]</sup>。Yin等<sup>[54]</sup>研究发现,EZH2与HIF-1 $\alpha$ 在多种肿瘤中通过如EZH2-EAF2-pVHL-HIF-1 $\alpha$ 轴协同驱动代谢重编程和恶性进展,凸显了二者在癌症治疗中的靶向潜力。

研究表明,在AML中,HIF-1 $\alpha$ 高表达可通过激活TET2转录以维持致癌性的DNA去甲基化状态,

同时上调miR-146a等促生存通路,而抑制HIF-1 $\alpha$ 则可诱导AML细胞凋亡并显著提升化疗敏感性<sup>[55]</sup>。此外,靶向HIF-1 $\alpha$ 的抑制剂如2-甲氧雌二醇已显示出良好诱导白血病细胞死亡的能力<sup>[24]</sup>;而EZH2/PRC2抑制剂如他泽司他、Tulmimetostat等也在多个血液肿瘤中获得临床验证。双靶点策略被认为可能同时打破代谢重编程与表观遗传稳态,提升AML治疗应答,成为未来个体化治疗研究的焦点方向。

## 5 结论与展望

AML是一种高度异质且极具侵袭性的造血系统恶性肿瘤,它的复杂发病机制已经不再局限于传统意义上的基因突变解释框架内,而是逐步转向了对于代谢调控、表观遗传重塑以及造血微环境适应性等方面多角度探索的阶段。在此背景下,HIF-1 $\alpha$ 和EZH2作为缺氧环境下响应染色质沉默调控的关键因素,越来越多地出现在了关于AML发生发展、耐药和侵袭机制的研究中。两者虽然源自不同的调控体系,但在AML细胞干性维持、代谢程序重塑、微环境依赖性形成以及免疫逃逸机制上显示出很强的协同作用和调控交叉现象。

HIF-1 $\alpha$ 感受到低氧信号之后,在LSC里开启糖酵解途径和血管生成机制,赋予AML细胞适应骨髓微环境的能力;同时上调抗凋亡相关基因,产生免疫抑制因子,从而在治疗抵抗和复发方面起重要作用。EZH2借助自身组蛋白H3K27三甲基化活性,大量沉默分化有关基因,让AML细胞处于不成熟状态,它的功能缺失或者突变既破坏了正常造血干细胞的表观稳态,又激活了原始发育程序,促使LSC异常增多。更为重要的是,HIF-1 $\alpha$ 和EZH2并不是单独存在的,在氧应答、代谢调控以及染色质重塑之间形成了一种功能上的协同和反馈调节机制,使得AML细胞能够在治疗压力下获得更高的生存适应性。

在此背景下,靶向HIF-1 $\alpha$ 和EZH2的“双靶点”联合干预策略渐渐进入研究视野,为打破AML治疗困境指明了新的方向。已有的体内外研究初步表明其理论可行性,显示出改善化疗敏感性,抑制LSC活性并延缓病程发展等多种效果,但缺乏对其协同机制的系统验证,临床转化也遭遇人群异质性、不良反应控制以及治疗窗口界定等诸多挑战。

未来研究重点有如下几点:首先,依托整合多组学分析技术,加深对HIF-1 $\alpha$ 及EZH2在不同AML亚型中的表达特征、突变状态及互作谱系的认识,识别关键通路节点及功能依赖关系;其次,在提升

特异度和降低不良反应的基础上,发展新的 HIF-1 $\alpha$  和 EZH2 抑制剂,并在分子分型指导下开展协同靶向治疗的转化研究;再次,需要进一步完善 AML 模型体系,尤其是构建更贴近患者真实骨髓微环境和免疫状态的原位模型、类器官或患者来源模型,以提高研究结果的临床可解释性;此外,目前 HIF-1 $\alpha$  与 EZH2 互作的研究多基于细胞系或动物模型,缺乏大样本、多中心 AML 临床队列的系统验证,相关临床数据仍然有限,亟需结合患者分型、治疗反应及预后信息,对 HIF-1 $\alpha$ -EZH2 调控轴的临床预测价值和意义进行深入评估;最后,未来还可进一步探索更多潜在调控通路,例如 lncRNA、miRNA 及代谢相关酶等构成的多层级调控网络,为后续联合干预策略提供新的切入点。

综上所述,对 HIF-1 $\alpha$  和 EZH2 进行更多研究可以更加深入地了解 AML 的发生,同时也为精准治疗提供了坚实的基础和治疗方向。在发病机制更加明确并且治疗手段也更加完善的未来,HIF-1 $\alpha$  和 EZH2 有望成为 AML 治疗系统中的重要角色,为改善难治复发 AML 的治疗策略提供潜在突破口。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明本研究过程中不存在任何潜在的利益冲突。

#### Conflict of Interests:

All the authors declare that there are no potential conflicts of interest during the course of this research.

#### 作者贡献声明:

丁晶萌负责文献检索和文章撰写;程婉莹负责文章的框架设计和审核;周新负责内容审阅与指导。

#### Author's Contributions:

DING Jingmeng was responsible for literature retrieval and article writing; CHENG Wanying was in charge of the framework design and review of the article; ZHOU Xin was responsible for content review and guidance.

#### [参考文献]

- [1] KANTARJIAN H, KADIA T, DINARDO C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(2): 41
- [2] CHEN X, ZHU H, QIAO C, et al. Next-generation sequencing reveals gene mutations landscape and clonal evolution in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 111-122
- [3] KIYOI H, KAWASHIMA N, ISHIKAWA Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: therapeutic paradigm beyond inhibitor development [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 312-322
- [4] Study offers insights on prognostic significance of IDH mutations across age groups in AML [J]. *Oncologist*, 2021, 26(Suppl 1): S13-S14
- [5] TIRIBELLI M, MICHELUTTI A, CAVALLIN M, et al. Impact of concomitant aberrant CD200 and BCL2 overexpression on outcome of acute myeloid leukemia: a cohort study from a single center [J]. *Turk J Haematol*, 2021, 38(2): 119-125
- [6] ROBINSON A J, DAVIES S, DARLEY R L, et al. Reactive oxygen species rewires metabolic activity in acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 632623
- [7] STEELMAN L S, FRANKLIN R A, ABRAMS S L, et al. Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7): 1080-1094
- [8] TANG J L, YE X B, XU Z Y, et al. Epigenetic mechanisms of drug resistance in acute myeloid leukemia: advances in small-molecule targeted therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1672524
- [9] SHARMA A K, GUPTA K, MISHRA A, et al. CD38-specific gallium-68 labeled peptide radiotracer enables pharmacodynamic monitoring in multiple myeloma with PET [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(16): 2308617
- [10] YANG X C, MA L, ZHANG X Y, et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 11
- [11] WANG C Y, SUN C T, LI M Z, et al. Novel fully human anti-CD47 antibodies stimulate phagocytosis and promote elimination of AML cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4470-4481
- [12] FLIESWASSER T, VAN DEN EYNDE A, VAN AUDEN-AERDE J, et al. The CD70-CD27 axis in oncology: the new kids on the block [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 12
- [13] RASHID M, ZADEH L R, BARADARAN B, et al. Up-down regulation of HIF-1 $\alpha$  in cancer progression [J]. *Gene*, 2021, 798: 145796
- [14] DING X C, WANG L L, ZHANG X D, et al. The relationship between expression of PD-L1 and HIF-1 $\alpha$  in glioma cells under hypoxia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 92
- [15] SATO T, TAKEDA N. The roles of HIF-1 $\alpha$  signaling in cardiovascular diseases [J]. *J Cardiol*, 2023, 81(2): 202-208
- [16] JIANG F, MAO Y, LU B B, et al. A hypoxia risk signature for the tumor immune microenvironment evaluation and prognosis prediction in acute myeloid leukemia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 14657

- [17] WU Q H, YOU L, NEPOVIMOVA E, et al. Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 77
- [18] HUANG Z Y, TANG Y J, ZHANG J L, et al. Hypoxia makes EZH2 inhibitor not easy - advances of crosstalk between HIF and EZH2 [J]. *Life Metab*, 2024, 3 (4) : loae017
- [19] AL-GHABKARI A, NARENDRAN A. Targeting EZH2-mediated methylation of histone 3 inhibits proliferation of pediatric acute monocytic leukemia cells in vitro[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(4): 333-344
- [20] WANG J M, YANG C, XU H S, et al. The interplay between HIF-1 $\alpha$  and EZH2 in lung cancer and dual-targeted drug therapy[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(7): 2303904
- [21] WANG X W, WANG Y D, LI L, et al. A lncRNA coordinates with EZH2 to inhibit HIF-1 $\alpha$  transcription and suppress cancer cell adaption to hypoxia[J]. *Oncogene*, 2020, 39(9): 1860-1874
- [22] WANG J M, YANG C, XU H S, et al. The interplay between HIF-1 $\alpha$  and EZH2 in lung cancer and dual-targeted drug therapy [J]. *Adv Sci*, 2024, 11 (7) : 2303904
- [23] DÖHNER H, WEI A H, APPELBAUM F R, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12): 1345-1377
- [24] YANG Z, SU W, WEI X Y, et al. HIF-1 $\alpha$  drives resistance to ferroptosis in solid tumors by promoting lactate production and activating SLC1A1[J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (8): 112945
- [25] SONG S, ZHANG G H, CHEN X T, et al. HIF-1 $\alpha$  increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis *via* the HIF-1 $\alpha$ /VEGF/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21 (1) : 257
- [26] TAYLOR C T, SCHOLZ C C. The effect of HIF on metabolism and immunity [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (9) : 573-587
- [27] MALKOV M I, LEE C T, TAYLOR C T. Regulation of the hypoxia-inducible factor(HIF) by pro-inflammatory cytokines[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2340
- [28] LIAO C H, HU L X, ZHANG Q. Von Hippel-Lindau protein signalling in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Urol*, 2024, 21(11): 662-675
- [29] SEO J, JEONG D W, PARK J W, et al. Fatty-acid-induced FABP5/HIF-1 reprograms lipid metabolism and enhances the proliferation of liver cancer cells [J]. *Commun Biol*, 2020, 3: 638
- [30] LIN Z H, SONG J L, GAO Y K, et al. Hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$ /lncRNA-PMAN inhibits ferroptosis by promoting the cytoplasmic translocation of ELAVL1 in peritoneal dissemination from gastric cancer [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102312
- [31] LIU X X, XIE P L, HAO N, et al. HIF-1-regulated expression of calreticulin promotes breast tumorigenesis and progression through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(44): e2109144118
- [32] PANDEY S, SINGH R, HABIB N, et al. Regulation of hypoxia dependent reprogramming of cancer metabolism: role of HIF-1 and its potential therapeutic implications in leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25 (4) : 1121-1134
- [33] KONTOS C K, PAPAGEORGIOU S G, DIAMANTOPOULOS M A, et al. mRNA overexpression of the hypoxia inducible factor 1 alpha subunit gene (HIF1A): an independent predictor of poor overall survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2017, 53: 65-73
- [34] 马平,周建文,毛彦娜,等. 急性髓系白血病患者缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和糖酵解相关基因表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(12): 1249-1254
- MA P, ZHOU J W, MAO Y N, et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and glycolysis-related genes in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Chinese Journal of Practical Diagnosis and Therapy*, 2023, 37(12): 1249-1254
- [35] VUKOVIC M, GUITART A V, SEPULVEDA C, et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  synergize to suppress AML development but are dispensable for disease maintenance [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(13): 2223-2234
- [36] ZHU Y, LIU Z R, WAN Y Q, et al. PARP14 promotes the growth and glycolysis of acute myeloid leukemia cells by regulating HIF-1 $\alpha$  expression [J]. *Clin Immunol*, 2022, 242: 109094
- [37] ZHANG Y X, CHEN H, SHEN Y F, et al. Combined effects of 2-methoxyestradiol (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  inhibitor) and dasatinib (a second-generation tyrosine kinase inhibitor) on chronic myelocytic leukemia cells [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6324326
- [38] MIGLIAVACCA J, PERCIO S, VALSECCHI R, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  regulates a pro-invasive phenotype in acute monocytic leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53540-53557
- [39] SADEGHI M, MOSLEHI A, KHEIRY H, et al. The sensitivity of acute myeloid leukemia cells to cytarabine is increased by suppressing the expression of heme oxygenase-1 and hypoxia-inducible factor 1-alpha [J]. *Cancer*

- Cell Int, 2024, 24(1): 217
- [40] 冯浩, 高兴春, 沙保勇, 等. EZH2: 调节癌症发展的多重表观遗传因子[J]. 生命科学, 2015, 27(7): 876-882
- FENG H, GAO X C, SHA B Y, et al. EZH2: a multifaceted epigenetic regulator of cancer development [J]. Life Sciences, 2015, 27(7): 876-882
- [41] DUAN R, DU W F, GUO W J. EZH2: a novel target for cancer treatment[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 104
- [42] FANG J Y, ZHANG J C, ZHU L J, et al. The epigenetic role of EZH2 in acute myeloid leukemia [J]. Peer J, 2024, 12: e18656
- [43] BASHEER F, GIOTOPOULOS G, MEDURI E, et al. Contrasting requirements during disease evolution identify EZH2 as a therapeutic target in AML [J]. J Exp Med, 2019, 216(4): 966-981
- [44] YU H, HONG J, SHIN D Y, et al. The role of ASXL1, SRSF2, and EZH2 mutations in chromatin dysregulation of myelodysplastic neoplasia and acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2025, 39(10): 2329-2339
- [45] MORIN R D, JOHNSON N A, SEVERSON T M, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin [J]. Nat Genet, 2010, 42(2): 181-185
- [46] BACHMANN I M, HALVORSEN O J, COLLETT K, et al. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(2): 268-273
- [47] VARAMBALLY S, DHANASEKARAN S M, ZHOU M, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer [J]. Nature, 2002, 419(6907): 624-629
- [48] GU Z M, LIU Y X, CAI F, et al. Loss of EZH2 reprograms BCAA metabolism to drive leukemic transformation [J]. Cancer Discov, 2019, 9(9): 1228-1247
- [49] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 9(9): 705-712
- Leukemia and Lymphoma Group, Hematology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (non - acute promyelocytic leukemia), 2023 edition [J]. Chinese Journal of Hematology, 2023, 9(9): 705-712
- [50] RINKE J, CHASE A, CROSS N C P, et al. EZH2 in myeloid malignancies [J]. Cells, 2020, 9(7): 1639
- [51] GUO Y Y, CHENG R, WANG Y Q, et al. Regulation of EZH2 protein stability: new mechanisms, roles in tumorigenesis, and roads to the clinic [J]. eBioMedicine, 2024, 100: 104972
- [52] KAITO S, IWAMA A. Pathogenic impacts of dysregulated polycomb repressive complex function in hematological malignancies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1): 74
- [53] KEMPF J M, WESER S, BARTOSCHEK M D, et al. Loss-of-function mutations in the histone methyltransferase EZH2 promote chemotherapy resistance in AML [J]. Sci Rep, 2021, 11: 5838
- [54] YIN H, TAN J N, HE J Q, et al. Multidimensional roles of EZH2 and its therapeutic potential in cancer therapy [J]. Life Conflux, 2025, 1(4): e252
- [55] LI T S, MAO C, WANG X, et al. Epigenetic crosstalk between hypoxia and tumor driven by HIF regulation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 224
- (收稿: 2026-01-05; 修回: 2026-04-27; 录用: 2026-05-09)
- (本文编辑: 蒋莉)