

肝细胞癌缺氧微环境的研究进展



董立谦, 沈本强, 麻勇

哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科(哈尔滨 150001)

【摘要】 目的 了解缺氧微环境与肝细胞癌(HCC)的发生及发展之间的关系。方法 复习近年来关于缺氧微环境与HCC关系研究的相关文献并进行分析。结果 缺氧微环境在诱导HCC细胞耐药、血管形成等多个方面发挥着重要作用,是影响肿瘤代谢、侵袭及迁移能力的重要因素。缺氧微环境能上调缺氧诱导因子(HIF)的表达且促使其转录活性增强,促使血管内皮生长因子基因超常表达,调控肿瘤组织内新生血管生成。其中HIF-1 α 在调节血管新生、免疫逃逸、肿瘤侵袭及转移相关基因表达中起主要作用,还参与糖酵解,调节赖氨酰氧化酶2等进而调节上皮细胞-间充质转化过程,参与HCC细胞的侵袭和转移;HIF-2 α 为一种恶性表型的关键调节因子,参与细胞增殖、血管生成和凋亡、代谢、转移和对化疗的抵抗。缺氧微环境为HCC治疗带来困难,但同时也是其潜在的治疗突破口。结论 缺氧微环境能够通过多种机制促进HCC的侵袭、转移,其为HCC的临床治疗提供了新的靶点和策略。

【关键词】 肝细胞癌;肿瘤微环境;缺氧

Research progress of hypoxia microenvironment in hepatocellular carcinoma

DONG Liqian, SHEN Benqiang, MA Yong

Department of Hepatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, P. R. China

Corresponding author: MA Yong, Email: doctormy80@163.com

【Abstract】 Objective To investigate relationship between hypoxia microenvironment and occurrence and development of hepatocellular carcinoma (HCC). **Method** The relevant literatures on researches of the relationship between the hypoxic microenvironment and the HCC were review and analyzed. **Results** The hypoxia microenvironment played an important role in inducing the drug resistance and angiogenesis of the HCC cells, and it was an important factor of affecting the ability of tumor metabolism, invasion, and migration. The hypoxia microenvironment could up-regulate the expression of hypoxia-inducible factors (HIFs) and promote its transcriptional activity, promote the expression of vascular endothelial growth factor gene, and regulate the neovascularization in the tumor. Among them, the HIF-1 α played a major role in regulating angiogenesis, immune escape, tumor invasion and metastasis-related gene expression, participating in the glycolysis, regulating lysyl oxidase 2 and thus regulated epithelial-mesenchymal transition, then promoted the invasion and metastasis of the HCC; HIF-2 α was a key regulator of the malignant phenotype involving in the cell proliferation, angiogenesis, apoptosis, metabolism, metastasis, and resistance to chemotherapy. The hypoxia microenvironment posed some difficulties for the treatment of HCC, but it was also a potential therapeutic breakthrough. **Conclusion** Hypoxia microenvironment can promote invasion and metastasis of HCC through various mechanisms, which provides new targets and strategies for clinical treatment of HCC.

【Keywords】 hepatocellular carcinoma; tumor microenvironment; hypoxia

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)系原发性肝癌最为典型的病理学分型之一,约占原发性肝癌的85%~90%,大约半数的病例发生在发展

中国家,乙型、丙型肝炎病毒感染是其主要的致癌病因^[1]。尽管在过去的数十年里HCC治疗手段的研究不断取得新的成果,然而其5年生存率并未得到显著提高,因此,亟需研究更有效的治疗手段和方法。以往的肿瘤研究大多是以瘤细胞本身为核心,未考虑肿瘤所在微环境的相关作用。近年来,“种子与土壤”学说引起了人们的重视,关于肿瘤

DOI: 10.7507/1007-9424.201804036

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目编号: 81470876、81270527)

通信作者: 麻勇, Email: doctormy80@163.com

微环境与 HCC 的发生、发展、侵袭、转移、复发等关系的相关研究越来越多。所谓肿瘤微环境是指肿瘤存在的细胞环境^[2],除肿瘤细胞自身外,还涵盖了周围血管、细胞外基质、非恶性细胞、信号通路以及肿瘤组织局部氧分压、pH 值等方面。氧分压是指溶解在血浆中的氧分子所产生的张力,与组织利用血氧进行生物学活动密切相关。已有文献^[3]报道,HCC 组织细胞生长所处的氧分压较正常肝组织要低,这种缺氧环境不仅对 HCC 的发生和发展十分重要,而且在诱导 HCC 细胞耐药、血管形成等多个方面也发挥着重要作用;同时,一项针对 HCC 细胞中 miRNA 表达的研究^[4]证实,缺氧条件下 HCC 细胞中差异表达的 miRNAs 与转录和磷酸化有关,提示其对于 HCC 的影响也是不可忽略的。因此,对肿瘤的缺氧微环境的研究已成为当前抗 HCC 治疗研究的热点之一^[5-6]。笔者就近年来该领域的相关研究进展进行简要综述。

1 缺氧与 HCC 进程

细胞的生存和增殖是建立在充足的营养基础上的。在正常组织或细胞中的动脉血氧分压为 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),若实测动脉血氧分压下降 8~10 mm Hg 即可对正常组织或细胞产生不利影响^[7]。在实体肿瘤中,多数癌组织的动脉血氧分压低于癌周组织。缺氧现象在血流灌注不足的肿瘤组织中多为短暂或急性的,而在增生的肿瘤组织中则表现为慢性的。正常细胞以有氧氧化方式获能,而缺氧最终可以使能量耗尽进而导致生长受到抑制。对于 HCC,常态下的有氧环境对其生长有一定意义,然而在氧供稀缺的状态下,HCC 依旧可以选择糖酵解等其他机制获能并继续增殖,这一特点被称之为 Warburg 效应。

缺氧微环境可以诱导肿瘤细胞内活性氧的产生及释放,活性氧簇可诱导过氧化物还原酶 1 在 HCC 组织中表达增加并导致预后不良^[8]。

缺氧微环境还可以经由多种机制增强肿瘤糖酵解过程即 Warburg 效应,Warburg 效应中具有重要作用的己糖激酶 2 和丙酮酸激酶 2 均被证实为 miR-199a 的靶点,miR-199a 是一种重要的肿瘤标志物。有研究^[9]证实,缺氧条件能够促进 RNA 结合蛋白 HuR 与 Pri-miR-199a 结合,使 miR-199a 的加工成熟过程受阻,从而导致缺氧程度与 HCC 细胞中的 miR-199a 表达水平呈负相关,并使 miR-199a 对于 Rho 蛋白相关卷曲螺旋激酶 1 (ROCK1) 翻译的抑制作用下降,从而促进 HCC 的发展。

缺氧又可以提高 HCC 的氧化应激水平^[10]。有研究^[11]证实,在缺氧条件下,HCC 中高迁移率族蛋白 B1 水平发生变化,进而通过调控白细胞介素-6 促进肿瘤的侵袭和迁移,这一发现为研究肿瘤细胞与肿瘤相关巨噬细胞在乏氧环境下的相互关联提供了一种新思路。

缺氧环境与上皮细胞-间充质转化 (EMT) 过程也是密不可分的,其涉及众多的信号通路如转化生长因子 (TGF)- β 、Wnt 或 β -catenin 等,加速 HCC 组织的 EMT 进程,使 HCC 细胞具有更强的侵袭特性^[10,12-15]。

HCC 组织中检测到的 14-3-3 ζ 和 p-Akt 表达水平升高也被证实与 HCC 缺氧微环境相关的生物学过程有密切关联^[16-17]。当前也有研究^[18]证实了基于缺氧这一前提,多种基因及蛋白或可成为临床预测 HCC 预后的标志物。

综上,HCC 细胞在乏氧条件下所表现出的顽强耐受能力是影响肿瘤代谢、侵袭及迁移能力的重要因素。

2 缺氧与缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factors, HIFs)

肿瘤组织内的缺氧背景能够上调 HIFs 的表达并且促使其转录活性增强,更易导致基因突变的发生,从而促进肿瘤的发生、转移及死亡^[19]。在缺氧条件下,HIFs 能够调节包含碳酸酐酶-9 (CA-9)、葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT-1) 等在内的多种基因表达水平,使肿瘤组织适应所处环境,从而保持肿瘤细胞的活力;同时,HIFs 还能促使血管内皮生长因子 (VEGF) 基因超常表达,调控肿瘤组织内新生血管生成。

2.1 HIF-1 α

HIF-1 是在缺氧诱导的肝细胞癌株 Hep3B 细胞核提取物中发现的一种转录因子,其由 α 和 β 两个亚基组成。人类 HIF- α 家族已被鉴定出有 HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α 等因子,其中尤以 HIF-1 α 在调节肿瘤适应低氧条件、改变糖代谢机制等过程中起着非常重要的作用^[20]。

HIF-1 α 在大多数哺乳动物细胞内广泛表达,作为一种在调节血管新生、免疫逃逸、肿瘤侵袭及转移相关基因表达中起主要作用的转录因子,其活性由受氧浓度调控的 α 亚基及多种生长因子及信号通路调节。在氧充足的环境下,HIF-1 α 不稳定,很快即可被脯氨酰羟化酶羟基化,循环泛素化-蛋白酶途径降解,或被 vonHippel-Lindau 抑癌蛋白破坏;

而在乏氧状态时,上述羟基化的作用被抑制, HIF-1 α 变得相对稳定,且其更易被转运入细胞核,与 HIF-1 β 亚基结合,通过异质二聚化形成二聚体,并通过结合相应靶基因如 p300 / CREB 结合蛋白 (CBP) 而活化,调控一系列反应,如其在缺氧时能够上调促红细胞生成素这一过程,已被证实可以由特异性受体易位的方式促进 HCC 发展^[21],这一研究结果使得其在临床中应用重组人促红细胞生成素治疗 HCC 患者贫血的治疗方法变得愈发慎重。

此外, HIF 还涉及促进新生血管的生成、参与糖酵解并在乏氧环境维持 ATP 的生成等。有研究^[22-23]证实, HIF-1 α 可以调节赖氨酰氧化酶 2 等进而调节 EMT 过程,参与 HCC 细胞的侵袭和转移。

2.2 HIF-2 α

HIF-2 是 HIFs 家族的第 2 个成员,其氨基酸序列与 HIF-1 等具有很高的同源性。与 HIF-1 在几乎所有的细胞中表达不同, HIF-2 仅在包括肝细胞在内的特定类型细胞表达。

有研究^[24]表明, HIF-2 α 已被证明调节消化系统癌症的多个方面,包括细胞增殖、血管生成、凋亡、代谢、转移和对化疗的抵抗,提示其成为恶性表型的关键调节因子。HCC 中 HIF-2 α 超常表达可以通过调控丝氨酸蛋白酶抑制剂 B3 (SERPINB3) 对 HCC 的侵袭能力起促进作用^[25]。通过病毒转染下调 HCC 细胞中的环磷腺苷效应元件结合蛋白 3 (CREB3),可减轻 HCC 细胞对于缺氧环境的应激反应^[26]。

有研究^[27]发现, HIF-2 α 参与细胞凋亡过程,通过促进 HCC 细胞系的凋亡起到对抗 HCC 治疗的作用,其过表达与 HCC 患者良好的预后呈正相关; HIF-2 α 高表达的 HCC 组织中凋亡相关蛋白 Bax、Bad 等也呈高表达,可抑制 HCC 细胞生长^[27-28]。

此外,尚有研究^[29]证实,脯氨酸羟化酶 3 (PHD3) 在常氧状态下对 HIF-2 α 的降解作用在 HCC 所处的缺氧条件下无效,从侧面证明, HCC 中失调的 HIF-2 α 相关代谢在 HCC 的进展中有一定意义。

2.3 HIF-3 α

HIF-3 α 在肝脏中表达相对于其他组织低,当前对于 HIF-3 α 的研究甚少。有研究^[30]表明, miR-429 可以通过其靶点 DNA 损伤诱导转录因子 4 (DDIT4) 以间接影响 HIF-3 α 表达。HIF-3 α 对于肾透明细胞癌的抑制作用及其机制^[31]若能在 HCC

的研究中得以重复并证实,或可成为 HCC 的治疗靶点。

综上所述, HIFs 在 HCC 的发生及发展过程中具有不可忽视的作用,这些作用与缺氧微环境的关系亦十分密切。

3 缺氧与 HCC 血管生成

尽管肿瘤组织大多有丰富的血供,然而其氧供应仍然不足。HCC 组织的一个明显特征就是结缔组织大幅度增生致使肝脏纤维化,从而形成肿瘤缺氧微环境。当肿瘤供氧不足以应对肿瘤细胞的需要时,就必须通过新血管生成或血管再生等方式来增加氧供,高度密集化的血管同时也增加了肿瘤的转移几率。

正常情况下,血管生成泛指之前已经存在的毛细血管,在其基础上进一步发展成为新血管的这一涉及多种因子及通路的过程。VEGF 的主要作用便是调控新的血管生成,在该进程中负有不可取代的作用,被称为中枢性的刺激因子^[32]。HCC 组织的低氧环境下增加的 HIF 能使 VEGF- α 的表达增加,从而诱导新血管生成。新生的血管某种程度上缓解了 HCC 组织的缺氧状况。然而,由于新生的血管在结构和功能上都是不健全的,存在着较大的通透性和不连续性,所以其并不能完全充分地缓解组织缺氧,甚至还会造成更为严重的循环性缺氧;而且这些新生血管的高通透性特点,还会促进肿瘤细胞向血管浸润,增强远处转移的能力,从而使肿瘤具有很高的侵袭性。

此外,缺氧时 HIF-2 α 也大量堆积,与 HIF-1 α 在肿瘤血管生成中具有协同作用。其中,与 HIF-1 α 在缺氧急性期对 VEGF 的诱导不同, HIF-2 α 对于 VEGF 的调控主要体现在慢性缺氧期间^[33]。体外实验^[34]也证实,缺氧可诱导 HIF-2 α 的表达并调控多种通路促进血管生成。此外,缺氧条件下过氧化物酶升高或与 HCC 血管生成有关^[8]。

以上研究结果提示,缺氧条件下肿瘤组织新血管的生成及其具体机制也是 HCC 的一个重要的研究方向,若能更进一步阐述缺氧微环境在 HCC 组织血管生成方面的作用,或可使对于 HCC 发生及发展机制的研究更为透彻。

4 缺氧与 HCC 的非手术治疗

当前,非手术治疗依然是 HCC 重要的治疗手段,但其治疗过程中易产生耐药性、预后仍较差,其中缺氧微环境是其一个重要的因素。

许多研究^[12, 35]证实,经肝动脉插管化疗栓塞(TACE)治疗后的肝癌患者,虽然会获得更长的生存时间,但是治疗后的组织缺氧加重也使得残留肿瘤的恶性程度、干细胞标志物等有不同程度的增加。TACE治疗本身所造成的缺氧环境既可通过如EMT途径等促进肿瘤转移,又能通过上调多药耐药蛋白1和多药耐药相关蛋白1的表达,引起肿瘤对阿霉素的抗性^[12]。研究^[36]证实,索拉非尼诱导的缺氧可通过基质细胞衍生因子-1 α /趋化因子受体4通路促进HCC的免疫抑制;此外,缺氧环境下催生血管结构和功能畸变,不仅加重肿瘤的乏氧状态,也使药物的疗效大打折扣;同时,缺氧抑制肿瘤细胞凋亡,也使某些促凋亡的抗癌药物无法充分发挥作用。

缺氧导致HIF-1表达,引起下游多种因子的激活,也会增加肿瘤对放疗产生抗性。众所周知,当肿瘤细胞处于G2/M期时,对放疗表现出更高的敏感性,而缺氧可将肿瘤细胞的周期阻滞于G1期,从而降低HCC对放疗的敏感性。有研究^[14, 37]认为,HIF-2 α 活化c-myc维持肿瘤干细胞干性以及导致VEGF、cyclin D1、TGF- α /表皮生长因子受体(EGFR)通路的激活等,也为治疗增添了难度。一项针对HCC对索拉非尼抗药性的研究^[38]显示,索拉非尼联合“敏化剂”以抑制缺氧介导的影响是当前的迫切需求。已有研究^[12]证实,应用HIF-2 α 或环氧化酶-2抑制剂可以减轻索拉非尼治疗HCC过程中产生的抗药性;HIF-2 α 抑制剂PT-2385也被证实可以通过抑制HCC中的HIF-2 α 表达及上调雄激素受体经由pSTAT3/pAKT/pERK途径,以减轻缺氧介导的索拉非尼抗性^[38];戒指手指蛋白质121(ring finger protein 121, RNF121)、蟾蜍他灵(罂粟碱衍生物)等对于VEGFR-2促血管新生的抑制作用,亦或可成为HCC治疗的突破点^[39-40]。

当前针对缺氧环境下HCC治疗的理论研究也取得了不少成果,如有研究^[41]证实,在缺氧环境下吴茱萸碱本身具有抗HCC的特性,同时其联合伏立诺他可在乏氧条件下加速HIF-1 α 的降解,或可用于缓解乏氧状态为HCC治疗带来的障碍;褪黑激素能够增强索拉非尼的细胞毒性并克服HCC中由缺氧环境所介导的耐药机制亦被Prieto-Domínguez等^[42]证实。上述结论若能最终落实于临床,或可成为HCC治疗的突破点。

通过上述报道可以得出这样的推断,缺氧在为HCC治疗带来困难的同时,也是其潜在的治疗突破点,以缺氧微环境为核心,探寻HCC新的治疗

方式及策略,已成为当前研究的热点之一。

5 小结与展望

缺氧是肿瘤的一种普遍现象。近年来对于HCC组织微环境的研究也越来越得到重视,其中缺氧这一特殊的微环境为HCC的各种治疗手段带来了许多困难和挑战。但随着对HCC组织微环境具体致病机制的不断明晰,也给HCC的治疗提供了新的靶点和策略,部分研究成果已为改善HCC患者的临床疗效带来了新的曙光。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- 2 Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13.
- 3 Chen C, Lou T. Hypoxia inducible factors in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46691-46703.
- 4 Hu B, Tang WG, Fan J, *et al.* Differentially expressed miRNAs in hepatocellular carcinoma cells under hypoxic conditions are associated with transcription and phosphorylation. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 467-474.
- 5 Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(6): 613-627.
- 6 Choi SH, Park JY. Regulation of the hypoxic tumor environment in hepatocellular carcinoma using RNA interference. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 3.
- 7 于天池,唐波. 缺氧诱导因子1和缺氧诱导因子2抑制剂靶向治疗癌症的研究进展. *医学综述*, 2017, 23(7): 1305-1309, 1315.
- 8 Sun YL, Cai JQ, Liu F, *et al.* Aberrant expression of peroxiredoxin 1 and its clinical implications in liver cancer. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(38): 10840-10852.
- 9 Zhan Y, Zheng N, Teng F, *et al.* MiR-199a/b-5p inhibits hepatocellular carcinoma progression by post-transcriptionally suppressing ROCK1. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67169-67180.
- 10 Liu Z, Tu K, Wang Y, *et al.* Hypoxia accelerates aggressiveness of hepatocellular carcinoma cells involving oxidative stress, epithelial-mesenchymal transition and non-canonical hedgehog signaling. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1856-1868.
- 11 Jiang J, Wang GZ, Wang Y, *et al.* Hypoxia-induced HMGB1 expression of HCC promotes tumor invasiveness and metastasis via regulating macrophage-derived IL-6. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 81-88.
- 12 Buschauer S, Koch A, Wiggermann P, *et al.* Hepatocellular carcinoma cells surviving doxorubicin treatment exhibit increased migratory potential and resistance to doxorubicin re-treatment. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4635-4640.
- 13 Zhang Y, Lu Y, Zhang C, *et al.* FSCN-1 increases doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma through promotion of epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol*, 2018 Mar 20. doi: 10.3892/ijo.2018.4327.
- 14 Dong XF, Liu TQ, Zhi XT, *et al.* COX-2/PGE2 axis regulates hif2 α activity to promote hepatocellular carcinoma hypoxic response and

- reduce the sensitivity of sorafenib treatment. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3204-3216.
- 15 Guo J, Wang B, Fu Z, *et al.* Hypoxic microenvironment induces EMT and upgrades stem-like properties of gastric cancer cells. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(1): 60-68.
- 16 Tang Y, Wang R, Zhang Y, *et al.* Co-upregulation of 14-3-3 ζ and p-Akt is associated with oncogenesis and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1097-1107.
- 17 Tang Y, Liu S, Li N, *et al.* 14-3-3 ζ promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1 α . *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15854-15867.
- 18 Wang K, Duan C, Zou X, *et al.* Increased mediator complex subunit 15 expression is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4303-4313.
- 19 Lu Y, Sui J, Liu Y, *et al.* Association between hypoxia-inducible factor-1 α gene polymorphisms and risk of chronic hepatitis B and hepatitis B virus-related liver cirrhosis in a Chinese population: a retrospective case-control study. *Gene*, 2015, 564(1): 96-100.
- 20 Semenza GL. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(3): 382-391.
- 21 Miao S, Wang SM, Cheng X, *et al.* Erythropoietin promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma through hypoxia induced translocation of its specific receptor. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 119.
- 22 Ibrahim AA, Schmithals C, Kowarz E, *et al.* Hypoxia causes downregulation of dicer in hepatocellular carcinoma, which is required for upregulation of hypoxia-inducible factor 1 α and epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3896-3905.
- 23 Wang M, Zhao X, Zhu D, *et al.* HIF-1 α promoted vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma through LOXL2 up-regulation in hypoxic tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 60.
- 24 Zhao J, Du F, Shen G, *et al.* The role of hypoxia-inducible factor-2 in digestive system cancers. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1600.
- 25 Cannito S, Turato C, Paternostro C, *et al.* Hypoxia up-regulates SERPINB3 through HIF-2 α in human liver cancer cells. *Oncotarget*, 2015, 6(4): 2206-2221.
- 26 Shneor D, Folberg R, Pe'er J, *et al.* Stable knockdown of CREB, HIF-1 and HIF-2 by replication-competent retroviruses abrogates the responses to hypoxia in hepatocellular carcinoma. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(2): 64-74.
- 27 Sun HX, Xu Y, Yang XR, *et al.* Hypoxia inducible factor 2 alpha inhibits hepatocellular carcinoma growth through the transcription factor dimerization partner 3/ E2F transcription factor 1-dependent apoptotic pathway. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1088-1097.
- 28 Yang SL, Liu LP, Niu L, *et al.* Downregulation and pro-apoptotic effect of hypoxia-inducible factor 2 alpha in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34571-34581.
- 29 Jiang L, Liu QL, Liang QL, *et al.* Association of PHD3 and HIF2 α gene expression with clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 545-551.
- 30 Janaszak-Jasiecka A, Bartoszezewska S, Kochan K, *et al.* miR-429 regulates the transition between hypoxia-inducible factor (HIF)1A and HIF3A expression in human endothelial cells. *Sci Rep*, 2016, 6: 22775.
- 31 Maynard MA, Evans AJ, Shi W, *et al.* Dominant-negative HIF-3 α 4 suppresses VHL-null renal cell carcinoma progression. *Cell Cycle*, 2007, 6(22): 2810-2816.
- 32 Payne SJ, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis. *Future Oncol*, 2011, 7(3): 395-408.
- 33 刘锋, 李杰. HIF-2 α 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路介导肝细胞肝癌对索拉菲尼耐药机理的实验研究. 山东大学, 2015.
- 34 Nauta TD, van den Broek M, Gibbs S, *et al.* Identification of HIF-2 α -regulated genes that play a role in human microvascular endothelial sprouting during prolonged hypoxia *in vitro*. *Angiogenesis*, 2017, 20(1): 39-54.
- 35 Nahm JH, Rhee H, Kim H, *et al.* Increased expression of stemness markers and altered tumor stroma in hepatocellular carcinoma under TACE-induced hypoxia: A biopsy and resection matched study. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99359-99371.
- 36 Shi S, Rao Q, Zhang C, *et al.* Dendritic cells pulsed with exosomes in combination with PD-1 antibody increase the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma model. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 250-258.
- 37 Civenni G, Malek A, Albino D, *et al.* RNAi-mediated silencing of Myc transcription inhibits stem-like cell maintenance and tumorigenicity in prostate cancer. *Cancer Res*, 2013, 73(22): 6816-6827.
- 38 Xu J, Zheng L, Chen J, *et al.* Increasing AR by HIF-2 α inhibitor (PT-2385) overcomes the side-effects of sorafenib by suppressing hepatocellular carcinoma invasion via alteration of pSTAT3, pAKT and pERK signals. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3095.
- 39 Tang N, Shi L, Yu Z, *et al.* Gamabufotalin, a major derivative of bufadienolide, inhibits VEGF-induced angiogenesis by suppressing VEGFR-2 signaling pathway. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3533-3547.
- 40 Maghsoudlou A, Meyer RD, Rezazadeh K, *et al.* RNF121 inhibits angiogenic growth factor signaling by restricting cell surface expression of VEGFR-2. *Traffic*, 2016, 17(3): 289-300.
- 41 Li YL, Zhang NY, Hu X, *et al.* Evodiamine induces apoptosis and promotes hepatocellular carcinoma cell death induced by vorinostat via downregulating HIF-1 α under hypoxia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 481-486.
- 42 Prieto-Dominguez N, Méndez-Blanco C, Carbajo-Pescador S, *et al.* Melatonin enhances sorafenib actions in human hepatocarcinoma cells by inhibiting mTORC1/p70S6K/HIF-1 α and hypoxia-mediated mitophagy. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91402-91414.

收稿日期: 2018-04-11 修回日期: 2018-07-09

本文编辑: 蒲素清