

• 综 述 •

缺氧诱导因子通过 Notch 信号通路对上皮间质转化调控作用的研究进展*

陈晓¹, 李坤平²综述, 方永平^{2△}审校

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524023; 2. 广东医科大学

惠州第一临床医学院, 广东 惠州 516000)

[摘要] 缺氧诱导因子(HIFs)是肿瘤急慢性缺氧反应中的关键性蛋白成员,具有特殊的生物学功能。HIFs 在包括肝细胞癌(HCC)在内的多种肿瘤中高表达,并能促进肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)过程。HCC 具有典型侵袭性生长特性,该特性与 EMT 密切相关。Notch 信号通路是一种生物进化中高度保守的信号转导通路,参与细胞的 EMT 过程,在 HIFs 促进肿瘤的生长和迁移过程中扮演重要角色。HIFs 可能直接或间接通过 Notch 信号通路在包括 HCC 在内的肿瘤细胞 EMT 过程中发挥效应。现对 HIFs 促进肿瘤细胞 EMT,特别是对 HCC EMT 的调控作用及 Notch 信号通路在该过程的可能作用进行简要综述。

[关键词] 缺氧诱导因子; 上皮间质转化; Notch 信号通路; 肝细胞癌; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.022

中图法分类号:R73-3

文章编号:1009-5519(2024)06-1005-06

文献标识码:A

Research progress on the regulatory effect of hypoxia-inducible factors on epithelial mesenchymal transformation through the Notch signaling pathway*

CHEN Xiao¹, LI Kunping², FANG Yongping^{2△}

(1. First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong

524023, China; 2. Huizhou First Clinical Medical College, Guangdong Medical

University, Huizhou, Guangdong 516000, China)

[Abstract] Hypoxia-inducible factors(HIFs) are key protein members in tumour acute and chronic hypoxia response with special biological functions. HIFs are highly expressed in a variety of tumors, including hepatocellular carcinoma(HCC), and can promote the epithelial-mesenchymal transition(EMT) process of tumor cells. HCC has the characteristic of typical aggressive growth, which are closely associated with EMT. The Notch signaling pathway is a highly conserved signal transduction pathway in biological evolution, which is involved in the EMT process of cells and plays an important role in the promotion of tumour growth and migration by HIFs. HIFs may exert effects directly or indirectly on tumor cell EMT processes including HCC through the Notch signaling pathway. This article provided a brief review of the regulatory effects of HIFs on tumor cell EMT, especially on HCC EMT, and the possible role of Notch signaling pathway in this process.

[Key words] Hypoxia-inducible factors; Epithelial-mesenchymal transformation; Notch signaling pathway; Hepatocellular carcinoma; Review

缺氧诱导因子(HIFs)家族是参与调节细胞代谢的细胞因子,在肿瘤的发生发展过程中起重要作用。HIFs 的主要功能包括促进肿瘤发生、血管生成、生长、转移、调节肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、调控能量代谢密切相关^[1]。HIFs 高表达于肿瘤组织,分布于肿瘤微环境,与多种肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT)过程相关^[2]。Notch 信号通路通过与 EMT 相关的转录和生长因子发生串扰,参与多种肿瘤细胞的 EMT 过程^[3]。HIFs 可能直接或间接通过 Notch

信号通路在包括肝细胞癌(HCC)在内的肿瘤细胞 EMT 过程中发挥效应。现对 HIFs 促进肿瘤细胞 EMT,特别是对 HCC EMT 的调控作用及 Notch 信号通路在该过程的可能作用进行简要综述,为探索肿瘤新的治疗靶点提供依据。

1 HIF 生物学特性及其与肿瘤进展的关系

1.1 HIF 的生物学特性 1991 年,SEMENZA 和 WANG 在实验研究过程中发现一种缺氧诱导性核因子,其能与促红细胞生成素基因的启动子结合并增加

* 基金项目:广东省惠州市科学技术局科技计划项目(2022CZ010424)。

△ 通信作者, E-mail: drfang@tom.com。

其表达^[4],在 1995 年确定这种核因子为 HIFs,此后学者们开始广泛对 HIFs 进行更为深入的研究。HIFs 是一种异源二聚体转录因子,其包含 3 个主要的氧不稳定 HIF- α 亚单位(HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α)和 1 个组成型 HIF- β 亚单位(也称为“ARNT”,包括 ARNT1/2/3)^[5]。 α 亚基的分子量是 $120 \times 10^3 \sim 130 \times 10^3$; β 亚基的分子量为 $91 \times 10^3 \sim 94 \times 10^3$, α 和 β 亚单位都属于转录因子的基本家族,包括螺旋-环-螺旋和 PAS 结构域,介导异二聚化和 DNA 结合。HIF-1 α 和 HIF-2 α 的羧基末端结构域由调节其稳定性(氧依赖性降解结构域)和转录活性(2 个反式激活结构域, N-TAD 和 C-TAD)的结构域组成。此外, α 亚单位的 C-和 N-末端都有核定位信号,将它们导向细胞核^[6-7]。HIF-1 α 和 HIF-2 α 具有 48% 的氨基酸序列同一性和相似的蛋白质结构,它们主要在 N-TAD 结构域内不同,而 HIF-3 α 在螺旋-环-螺旋和 PAS 结构域与 HIF-1 α 和 HIF-2 α 相似,但缺少 C 端反式激活结构域^[8]。HIFs 与其受体结合后产生生物学效应,3 个 HIF- α 亚单位都表现出氧调节蛋白的稳定性,在正常氧浓度下,羟化酶、脯氨酸羟化酶和抑制 HIF-1 对 α 亚单位进行多泛素化和降解并保持低 HIF 蛋白水平和转录活性^[9]。而在缺氧情况下, HIF- α 亚单位被稳定并转运到细胞核,与 HIF- β 形成异二聚体,并结合靶基因调节元件内的缺氧反应元件,激活数百个对低氧耐受的基因并驱动低氧反应元件基因转录,以促进肿瘤的发生发展^[10]。

1.2 HIFs 在肿瘤组织中的表达及其作用 近年来越来越多的实验表明, HIFs 与促进肿瘤发生、血管生成、生长、转移、调节肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、调控能量代谢密切相关^[11-12]。肿瘤为了在缺氧条件下存活,主要通过缺氧转录因子的协同作用重新编程其新陈代谢、蛋白质合成和细胞周期进程,从 HIFs 的机制上讲,其主要通过调节编码水解糖酶的基因,血管生成信号基因和细胞凋亡/应激反应基因来调节癌细胞生长。在肺癌中,学者 BECKER 等^[13] 在研究中发现 HIF-1 α 介导缺氧诱导的内皮细胞 miR-186 表达下调,进而通过上调蛋白激酶 C α 促进非小细胞肺癌血管生成。而在 XIONG 等^[14] 研究中证实, HIF-1 α 和 HIF-2 α 在缺氧条件下通过 Sox2 和 Oct4 调节非小细胞肺癌去分化,增加肿瘤的恶性增殖。缺氧信号与细胞信号通路相互作用以改变癌细胞恶性行为,肾透明细胞癌变体是最常见的肾上皮恶性肿瘤,携带 Von Hippel-Lindau 基因失活突变的患者使 Von Hippel-Lindau 基因功能丧失,进而导致 HIF-2 α 通过激活缺氧敏感信号通路和 HIF-2 α 靶基因的过表达来驱动肿瘤进展和转移,从而促进致癌潜力^[15]。HIF-2 α 信号在 2 种人类结肠癌衍生细胞系中在氧气充足时被明显抑制,降低了集落形成、迁移和侵袭的活性。当以 HIF-2 依赖性方式补充外源乙酸盐时,人类结肠癌衍

生细胞系的侧腹肿瘤在小鼠体内表现出增强生长^[16]。而在乳腺癌的研究中, HIFs 高表达, HIF-1 α 通过上调靶基因 PLXNB3, 进而诱导 MET/SRC/FAK 和 MET/SRC/STAT3/NANOG 信号传导, 增强乳腺癌细胞迁移、侵袭和癌症干细胞增殖^[17]。在 Natalie 的研究中, 缺氧条件下使用甲苯咪唑在蛋白质水平上阻止 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-1 β 的诱导作用, 起到了抑制乳腺癌细胞系和乳腺癌临床前模型中 HIFs 转录活性的效果, 进而降低了肿瘤的侵袭性, 进一步体现了 HIFs 的促癌作用^[18]。而在胃癌中, 与其他几种肿瘤相似, HIF-1 α 的高表达与胃癌的恶性表型和生存率下降高度相关^[19]。

1.3 HIFs 在 HCC 中的表达及作用 HIFs 和 HCC 之间的关系极其复杂, 两者涉及肿瘤代谢、免疫逃逸、血管生成、转移、细胞外基质重塑和癌症干细胞的活性。其中, HIFs 调节 HCC 的代谢及肿瘤免疫逃逸的机制, HIFs 主要通过以下 3 种机制调节肿瘤细胞的代谢以促进肿瘤发展: (1) 通常与 Warburg 效应有关, HIF-1 α 增加葡萄糖代谢和糖酵解中关键酶的活化, 进而促进代谢^[20]; (2) HIF-1 α 诱导几种糖酵解蛋白亚型的过度表达和活性增加, 包括 GLUT1 和 GLUT3^[21]; (3) HIF-1 的转录活性增加了线粒体相关酶的表达, 因此降低线粒体的氧化磷酸化水平和氧消耗^[22]。而在肿瘤免疫逃逸中, HIFs 诱导肿瘤细胞对 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生的抗性, 其中涉及的机制包括抑制凋亡和激活自噬^[23-25]。此外, 缺氧可以上调产生腺苷的胞外酶 CD39 和 CD73 的表达, 结合其 A2A 受体强烈抑制活化的 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤功能^[26]。HIFs 还可以通过作用于巨噬细胞渗透肿瘤微环境来抑制针对肿瘤的免疫反应^[27]。总之, HIFs 在不同恶性程度的 HCC 组织中过度表达, 通过包括上述的多种途径综合影响肿瘤细胞进展, 肿瘤分级越高, 其表达水平越高, 疾病预后越差。

2 HIFs 与 EMT 的关系

2.1 EMT 在肿瘤侵袭转移中的作用 EMT 是指上皮细胞中发生的形态学变化, 固定的细胞脱离基膜变得可迁移, 如细胞顶端-基底极性的丧失及紧密连接、黏附连接和桥粒的解体、细胞黏附分子, 特别是对上皮细胞连接和根尖基底极化有重要作用的 E-钙黏蛋白被下调等^[28]。相反, 波形蛋白、纤连蛋白和 N-钙黏蛋白上调, 促进向运动状态的转变, 进而打破了上皮细胞之间及细胞和细胞外基质之间的内聚性结构完整性的特征, 使这些细胞获得运动能力, 同时这也是恶性肿瘤发生侵袭和转移的重要细胞学基础^[29]。肿瘤细胞 EMT 对于获得肿瘤干细胞样特性至关重要, 包括自我更新、抗凋亡、肿瘤进展和转移^[30]。肿瘤细胞受到多种 EMT 诱导因子(如锌指转录因子、Twist 转录因子、生长因子)及涉及多种信号通路(如 Annexin1/Vimentin/

Sl00A9、Wnt/ β -catenin、CXCL8/FAK、TGF- β_1 /Smad2/MMP-9、Notch1、JAK2 信号转导与 STAT3 信号通路等)调节 EMT,进而促进恶性肿瘤的转移及侵袭^[31-36]。上述这些通路并非处于绝对独立的状态,而是彼此产生相互促进或抑制的叠加作用,进而影响肿瘤特性作用。

2.2 HCC 细胞 EMT 的特性 EMT 的作用特性给予了肿瘤细胞极强的迁移和侵袭能力,这也决定了 EMT 在恶性上皮性肿瘤的侵袭和转移中起关键作用。HCC 源于肝脏细胞上皮性肿瘤,具有典型的上皮细胞特征,HCC 中的 EMT 过程在决定肿瘤恶性程度上有着举足轻重的地位。HU 等^[37]研究发现,MAP4 和 GSK3 β 相互作用诱导的 β -连环蛋白活性的上调可能是加速 HCC 细胞 EMT 效应的原因,MAP4 通过调节 GSK3 β / β -连环蛋白途径促进 HCC 细胞 EMT 的过程,进而促进 HCC 的迁移及侵袭。有研究表明,癌症相关成纤维细胞在诱导化学耐药性中起重要作用,癌症相关成纤维细胞衍生的 SPP1 通过整合素-蛋白激酶 C α 信号通路,激活致癌信号和 EMT,促进增强 HCC 的耐药性^[38]。我国学者发现,FBXO43 在 HCC 患者组织中上调,并与不良临床病理特征呈正相关,同时,FBXO43 高表达的 HCC 患者总生存期和无病生存期较短,研究者敲除 FBXO43 抑制了 HCC 细胞的 EMT 过程,证明 FBXO43 与细胞周期蛋白 D1 相互作用,通过多泛素化促进其稳定性,加速其 EMT,促使 HCC 细胞增殖迁移^[39]。以上证据表明,HCC 细胞的 EMT 中涉及多种信号通路传导及转录因子,多种因素可以通过介导 EMT 过程来影响 HCC 的迁移、侵袭、耐药等,这进一步证明了 EMT 是 HCC 调控的关键步骤,同时也间接提示了这些信号通路及转录因子可能作为肝癌转移的预测性分子标志物及肝肿瘤治疗的分子靶标,为肿瘤治疗的精准性、靶向性提供新思路。

2.3 HIFs 与 EMT 的关系 EMT 中关键信号通路的表达是代谢异常类型的主要调控因子,HIF- α 就是其中之一,异常的肿瘤代谢促进 EMT 和转移能力,EMT 也能够反向调节癌症代谢,通常情况下,HIF- α 作为调节 2 个生物学过程的连接分子,同时赋予癌细胞恶性表型^[2]。缺氧条件诱导 EMT 的发生,HIF 与多种基因启动子上的缺氧反应元件结合,开始调节蛋白质的表达并启动 EMT 过程,其控制细胞骨架蛋白的表达并改变细胞的动态能力^[40]。如在前列腺癌的研究中^[41],HIFs 下调上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白的表达,并上调 N-钙黏蛋白,改变细胞骨架蛋白结构,增加癌细胞上雄激素受体的表达,促进肿瘤细胞 EMT,维持前列腺癌的生长和存活,以及其去势抵抗性的发展,这种转化发生在癌细胞失去细胞间黏附并开始侵袭和转移时刻,激活不同的信号通路取决于缺氧的不同程度,促进肿瘤进展的同时保持前列腺癌细胞的自

我更新、潜能和抗凋亡功能。

另一方面,缺氧条件是肿瘤干细胞保持干细胞干性的重要机制,通过 TGF- β 、Notch 和 Wnt- β -连环蛋白信号通路等刺激癌细胞中 EMT 转录因子 Snail、Twist、Zeb1、Slug 和 Sip1 的表达,在缺氧条件下积累这些因子与增强子盒结合进而增强 EMT,与此同时这些 EMT 转录因子反过来诱导干细胞标记物的转录^[42-43],进而促进肿瘤的侵袭和转移。

3 Notch 信号通路 与 EMT、HIF 的关系

3.1 Notch 信号通路及其生物学作用 Notch 信号通路是一种生物进化中高度保守的信号转导通路,参与多种疾病的发生发展,在多种细胞的增殖、分化和凋亡,以及肿瘤发生、侵袭和转移中发挥重要作用^[44]。在哺乳动物中,有 4 种 Notch 受体(Notch1/2/3/4)和 5 种配体(DLL1、DLL3、DLL4、Jagged1、Jagged2)。典型的 Notch 信号传导是由 g-分泌酶介导的 Notch 受体裂解启动的,导致 Notch 细胞内活性结构域的释放,其迁移到细胞核并与 CSL 相互作用,导致下游靶基因的激活,不同的配体可以在信号接收细胞中产生不同的 Notch 活性动力学,通过激活不同的靶基因程序诱导不同的细胞命运^[45]。有研究显示,在 HCC 患者中,Notch1 的表达与预后不良呈正相关,激活的 Notch 信号通路促进 HCC 细胞的干性,再次证明 Notch 信号通路的促癌作用^[46]。此外,Notch 信号通路已被证实参与多种人类恶性肿瘤生长迁移及侵袭过程,包括肾癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌及结直肠癌等。

3.2 Notch 信号通路 与 EMT 的关系 Notch 可以通过与 EMT 相关的非编码 RNA 发生串扰,协调肿瘤细胞的 EMT 过程,进而干预肿瘤进展过程。YAN 等^[47]在实验研究中证明,长链非编码 RNA ILF3-AS1 通过 miR-628-5p/meis 2 轴激活 Notch 通路促进 HCC 细胞迁移、侵袭和 EMT 过程。LI 等^[48]研究发现,miRNA-139-5p 可以在体内外通过 Notch1 信号靶点对胶质瘤的肿瘤活性起到抑制作用,作用机制包括:(1)miRNA-139-5p 通过抑制 Notch1,导致 Snail 的下降,从而抑制肿瘤 EMT、侵袭和转移;(2)miRNA-139-5p 降低 N-钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白的活性及表达,而上调 E-钙黏蛋白。类似地,CHEN 等^[49]使用 miRNA-424-3p 对垂体腺瘤细胞的作用进行了另一项研究,其证明过表达的 miRNA-424-3p 对靶点 Jagged1 的负性作用,并随后降低 MMP-2 和波形蛋白进而抑制肿瘤细胞 EMT、增殖和转移。

此外,Notch 信号通路也可以通过与 EMT 相关的转录和生长因子(如 Snail、Slug、Twist1、TGF- β_1 等)调控肿瘤细胞的 EMT 过程。TGF- β_1 是一种参与细胞分化、增殖和凋亡的多功能细胞生长因子,YAZAKI 等^[50]研究证明了 ROS-Nrf2 通路通过激活 Notch 信号通路介导 TGF- β_1 诱导的上皮间质转化,揭示了 Notch 信号在 TGF- β_1 诱导的 EMT 发展中的

关键作用。在胆管癌研究^[51]中,胆绿素还原酶 B 耗竭加速胆管癌的 EMT,胆绿素还原酶 B 受抑制激活了 Notch 信号传导,并通过上调 Snail 表达水平进一步增强 Notch 信号通路促进 EMT,从而增加胆管癌中的细胞迁移和侵袭。Notch1 信号靶点可以通过调控 EMT 转录因子 Twist 下调 E-钙黏蛋白的表达,上调波形蛋白和 N-钙黏蛋白的表达,进而促进 EMT^[52]。而 Slug 可以通过调节血管内皮细胞中的 Dll4-Notch-VEGFR2 轴,进而控制内皮细胞活化和血管生成,调节 EMT^[53]。

3.3 Notch 信号通路与 HIF 的关系 Notch 信号通路在控制细胞命运起着关键作用,HIF 信号通路是对缺氧的生理和病理反应中的主要调节器,Notch 信号传导和缺氧之间的联系首次被提及是在 JÖGI 等^[54]的实验研究中,该实验发现 Notch 靶基因 Hes1 在缺氧的神经母细胞瘤细胞系中被上调。此外,IRSHAD 等^[55]在对胶质母细胞瘤中 Notch 和缺氧激活基因的研究中也证实了这 2 种途径的联合基因特征及其在影响肿瘤不良预后中的作用。

HIFs 作为细胞缺氧反应的全局调节因子,可以与 Notch 相互作用,直接调节 Notch 信号通路,Notch 信号与细胞缺氧反应之间的交叉协同作用会促进不同癌症的进展,作用机制主要是 HIF- α 被招募到 Notch 反应性启动子,并与 Notch 胞内结构域相互作用,导致 Notch 胞内结构域的稳定和 Notch 下游基因的激活^[56]。另外有研究发现,低氧诱导的 Notch 配体(如 Jagged2 和 DLL4)的上调导致 Notch 信号的激活,也是两者产生直接协同作用的关键机制^[57-58]。值得注意的是,HIFs 除了能够直接调节 Notch 信号通路,也可以对 Notch 信号起到间接调控作用,如在关于肺癌的研究中,HIF 介导的 miR-1275 上调发挥了致癌作用,通过共同激活 Notch 和 Wnt/ β -catenin 信号传导途径,进而促进肺癌的发生发展。另一方面,Notch 信号也可以调节缺氧反应,Notch 可以通过 HIF-1 α 到 HIF-2 α 的转换在某些肿瘤细胞中上调 HIF-2 α 的表达^[59]。总而言之,Notch 信号和细胞缺氧反应之间的串扰是广泛的,两者相互作用的机制复杂,Notch-hypoxia 串联已经参与了各种生理和病理过程。

4 小结与展望

在 HIFs 家族里,虽然不同的 α 亚基在机体不同器官部位表达的作用有所差异,但在 HCC 等肿瘤细胞 EMT 过程中发挥重要作用。Notch 信号通路参与机体代谢,不仅在细胞增殖、分化和凋亡过程发挥重要作用,以及在参与调控癌症相关通路具有极强的复杂性,并与 EMT 和 HIFs 有密切关联,在 HIFs 促进 HCC 等肿瘤细胞 EMT 过程中起重要作用。因此,研究 HIFs 对 HCC 等肿瘤 EMT 的调控作用及其相关可能的机制,探讨 Notch 信号通路在此过程中的作

用,对抑制 HCC 等肿瘤的进展,改善患者预后具有良好应用前景,有望为优化 HCC 等肿瘤的治疗和制订新的治疗策略提供依据。

参考文献

- [1] SIN S Q, MOHAN C D, GOH R M W J, et al. Hypoxia signaling in hepatocellular carcinoma: Challenges and therapeutic opportunities [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 741-764.
- [2] YIN Z L, WANG L M. Endothelial-to-mesenchymal transition in tumour progression and its potential roles in tumour therapy [J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 1058-1069.
- [3] ESPINOZA I, MIELE L C. Deadly crosstalk: Notch signaling at the intersection of EMT and cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 341(1): 41-45.
- [4] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [5] COWMAN S J, KOH M Y. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment [J]. *Trends in Cancer*, 2022, 8(1): 28-42.
- [6] SEMENZA G L. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics [J]. *Oncogene*, 2010, 29(5): 625-634.
- [7] MORENO ROIG E, YAROMINA A, HOUBEN R, et al. Prognostic role of hypoxia-inducible factor-2 α tumor cell expression in cancer patients: A meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 224.
- [8] DOWNES N L, LAHAM-KARAM N, KAIKKONEN M U, et al. Differential but complementary HIF1 α and HIF2 α transcriptional regulation [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1735-1745.
- [9] KOH M Y, POWIS G. Passing the baton: The HIF switch [J]. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37(9): 364-372.
- [10] ARANY Z, HUANG L E, ECKNER R, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(23): 12969-12973.
- [11] JING X M, YANG F M, SHAO C C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157.
- [12] SIN S Q X, MOHAN C D, GOH R M W J, et al. Hypoxia signaling in hepatocellular carcinoma: Challenges and therapeutic opportunities

- [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 42(3): 741-764.
- [13] BECKER V, YUAN X, BOEWE A S, et al. Hypoxia-induced downregulation of microRNA-186-5p in endothelial cells promotes non-small cell lung cancer angiogenesis by upregulating protein kinase C alpha[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 421-436.
- [14] XIONG S L, WANG D L, TANG Y, et al. HIF1 α and HIF2 α regulate non-small-cell lung cancer dedifferentiation via expression of Sox2 and Oct4 under hypoxic conditions[J]. *Gene*, 2023, 863: 147288.
- [15] MAZUMDER S, HIGGINS P J, SAMARAKOON R. Downstream targets of VHL/HIF-alpha signaling in renal clear cell carcinoma progression: Mechanisms and therapeutic relevance[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(4): 1316.
- [16] GARCIA J A, CHEN R, XU M, et al. Acss2/HIF-2 signaling facilitates colon cancer growth and metastasis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0282223.
- [17] ZUO Q Z, YANG Y K, LYU Y, et al. Plexin-B3 expression stimulates Met signaling, breast cancer stem cell specification, and lung metastasis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112164.
- [18] JOE N S, WANG Y F, OZA H H, et al. Mebendazole treatment disrupts the transcriptional activity of hypoxia-inducible factors 1 and 2 in breast cancer cells[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(4): 1330.
- [19] OZCAN G. The hypoxia-inducible factor-1 α in stemness and resistance to chemotherapy in gastric cancer: Future directions for therapeutic targeting [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023; 1082057.
- [20] SEMENZA G L. HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(1): 51-56.
- [21] MARÍN-HERNÁNDEZ A, GALLARDO-PÉREZ J C, RALPH S J, et al. HIF-1 α modulates energy metabolism in cancer cells by inducing overexpression of specific glycolytic isoforms[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(9): 1084-1101.
- [22] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, et al. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 177-185.
- [23] NOMAN M Z, JANJI B, KAMINSKA B, et al. Blocking hypoxia-induced autophagy in tumors restores cytotoxic T-cell activity and promotes regression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 5976-5986.
- [24] YUEN V W H, WONG C C L. Hypoxia-inducible factors and innate immunity in liver cancer [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5052-5062.
- [25] TERRY S, BUART S, CHOUAIB S. Hypoxic stress-induced tumor and immune plasticity, suppression, and impact on tumor heterogeneity[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1625.
- [26] KUMAR V, GABRILOVICH D I. Hypoxia-inducible factors in regulation of immune responses in tumour microenvironment[J]. *Immunology*, 2014, 143(4): 512-519.
- [27] HATFIELD S M, SITKOVSKY M. A2a adenosine receptor antagonists to weaken the hypoxia-HIF-1 α driven immunosuppression and improve immunotherapies of cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 29: 90-96.
- [28] LEE J, ROH J L. Epithelial-mesenchymal plasticity: Implications for ferroptosis vulnerability and cancer therapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 185: 103964.
- [29] ANG H L, MOHAN C D, SHANMUGAM M K, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(4): 1141-1200.
- [30] NOUBISSI NZETEU G A, GEISMANN C, ARLT A, et al. Role of epithelial-to-mesenchymal transition for the generation of circulating tumor cells and cancer cell dissemination[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(22): 5483.
- [31] XIAO Y, OUYANG C J, HUANG W G, et al. Annexin a1 can inhibit the in vitro invasive ability of nasopharyngeal carcinoma cells possibly through annexin a1/S100A9/vimentin interaction[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174383.
- [32] ANTONOSANTE A, BRANDOLINI L, D'ANGELO M, et al. Autocrine CXCL8-dependent invasiveness triggers modulation of actin cytoskeletal network and cell dynamics[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1928-1951.
- [33] ISLAM S S, MOKHTARI R B, EL HOUT Y, et al. TGF- β ₁ induces EMT reprogramming of porcine bladder urothelial cells into collagen producing fibroblasts-like cells in a Smad2/

- Smad3-dependent manner[J]. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8(1):39-58.
- [34] GAO Y, CHENG X Y, HAN M F. ZEB1-activated Notch1 promotes circulating tumor cell migration and invasion in lung squamous cell carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(3): 817-829.
- [35] WU H T, XIANG Z X, HUANG G Q, et al. BGN/FAP/STAT3 positive feedback loop mediated mutual interaction between tumor cells and mesothelial cells contributes to peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(2):465-483.
- [36] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.
- [37] HU P P, ZONG B, CHEN Q, et al. Microtubule-associated protein 4 promotes epithelial mesenchymal transition in hepatocellular cancer cells via regulating GSK3 β / β -catenin pathway[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3):e14309.
- [38] EUN J W, YOON J H, AHN H R, et al. Cancer-associated fibroblast-derived secreted phosphoprotein 1 contributes to resistance of hepatocellular carcinoma to sorafenib and lenvatinib[J]. *Cancer Commun*, 2023, 43(4):455-479.
- [39] LI C M, ZHANG J, WU W, et al. FBXO43 increases CCND1 stability to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1138348.
- [40] BIZZARRO V, BELVEDERE R, MIGLIARO V, et al. Hypoxia regulates ANXA1 expression to support prostate cancer cell invasion and aggressiveness[J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11(3): 247-260.
- [41] MOHAMED O A A, TESEN H S, HANY M, et al. The role of hypoxia on prostate cancer progression and metastasis[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(4):3873-3884.
- [42] SEO E J, KIM D K, JANG I H, et al. Hypoxia-NOTCH1-SOX2 signaling is important for maintaining cancer stem cells in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):55624-55638.
- [43] WILSON M M, WEINBERG R A, LEES J A, et al. Emerging mechanisms by which EMT programs control stemness[J]. *Trends in Cancer*, 2020, 6(9):775-780.
- [44] XIA R L, XU M S, YANG J, et al. The role of Hedgehog and Notch signaling pathway in cancer[J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1):44.
- [45] GUO M Z, NIU Y, XIE M, et al. Notch signaling, hypoxia, and cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1078768.
- [46] BAI S, ZHAO Y, CHEN W, et al. The stromal-tumor amplifying STC1-Notch1 feedforward signal promotes the stemness of hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):236.
- [47] YAN G X, CHANG Z H, WANG C Z, et al. LncRNA ILF3-AS1 promotes cell migration, invasion and EMT process in hepatocellular carcinoma via the miR-628-5p/MEIS2 axis to activate the Notch pathway[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(1):125-135.
- [48] LI J L, LI Q B, LIN L, et al. Targeting the notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 133.
- [49] CHEN Y Y, LI B, FENG J, et al. JAG1, regulated by microRNA-424-3p, involved in tumorigenesis and Epithelial-Mesenchymal transition of high proliferative Potential-Pituitary adenomas[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:567021.
- [50] YAZAKI K, MATSUNO Y, YOSHIDA K Z F, et al. ROS-Nrf2 pathway mediates the development of TGF- β ₁-induced epithelial-mesenchymal transition through the activation of Notch signaling[J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8):151181.
- [51] GAO Z H, NI X J, ZHENG B H, et al. Biliverdin reductase B impairs cholangiocarcinoma cell motility by inhibiting the Notch/Snail signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2022, 13(7):2159-2170.
- [52] AVILA-CARRASCO L, MAJANO P, SÁNCHEZ-TOMÉRO J A, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:715.
- [53] HULTGREN N W, FANG J S, ZIEGLER M E, et al. Slug regulates the Dll4-Notch-VEGFR2 axis to control endothelial cell activation and angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5400.
- [54] JÖGI A, ØRA I, NILSSON H, et al. Hypoxia alters gene expression in human neuroblastoma cells toward an immature and neural crest-like phenotype[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(10):7021-7026.

- [35] YUE Y L, ZHANG M Y, LIU J Y, et al. The role of autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis: From mechanisms to therapies[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221140972.
- [36] ROMERO Y, BUENO M, RAMIREZ R, et al. mTORC1 activation decreases autophagy in aging and idiopathic pulmonary fibrosis and contributes to apoptosis resistance in IPF fibroblasts[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(6): 1103-1112.
- [37] LIU Y Y, ZHONG W S, ZHANG J M, et al. Tetrandrine modulates Rheb-mTOR signaling-mediated selective autophagy and protects pulmonary fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739220.
- [38] NUREKI S I, TOMER Y, VENOSA A, et al. Expression of mutant Sftpc in murine alveolar epithelia drives spontaneous lung fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 4008-4024.
- [39] AHANGARI F R A, PRICE N L, MALIK S, et al. microRNA-33 deficiency in macrophages enhances autophagy, improves mitochondrial homeostasis, and protects against lung fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4): e158100.
- [40] KORFEI M, VON DER BECK D, HENNEKE I, et al. Comparative proteome analysis of lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and organ donors[J]. *J Proteomics*, 2013, 85: 109-128.
- [41] KROPSKI J A, PRITCHETT J M, ZOZ D F, et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(4): 417-426.
- [42] TAT V, AYAUB E A, AYOUB A, et al. FK506-Binding protein 13 expression is upregulated in interstitial lung disease and correlated with clinical severity. A potentially protective role[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(2): 235-246.
- [43] EFSTATHIOU S, OTTENS F, SCHÜTTER L S, et al. ER-associated RNA silencing promotes ER quality control[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(12): 1714-1725.
- [44] BARUA D, GUPTA A, GUPTA S. Targeting the IRE1-XBP1 axis to overcome endocrine resistance in breast cancer: Opportunities and challenges[J]. *Cancer Lett*, 2020, 486: 29-37.
- [45] BOROK Z, HORIE M, FLODBY P, et al. Grp78 loss in epithelial progenitors reveals an age-linked role for endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(2): 198-211.
- (收稿日期: 2023-11-30 修回日期: 2024-01-21)
-
- (上接第 1010 页)
- [55] IRSHAD K, MOHAPATRA S K, SRIVASTAVA C, et al. A combined gene signature of hypoxia and notch pathway in human glioblastoma and its prognostic relevance[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118201.
- [56] GUSTAFSSON M V, ZHENG X W, PEREIRA T, et al. Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state[J]. *Dev Cell*, 2005, 9(5): 617-628.
- [57] PIETRAS A, VON STEDINGK K, LINDGREN D, et al. JAG2 induction in hypoxic tumor cells alters Notch signaling and enhances endothelial cell tube formation[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 626-636.
- [58] LANNER F, LEE K L, ORTEGA G C, et al. Hypoxia-induced arterial differentiation requires adrenomedullin and notch signaling[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(9): 1360-1369.
- [59] JIANG N, ZOU C, ZHU Y, et al. HIF-1 α -regulated miR-1275 maintains stem cell-like phenotypes and promotes the progression of LUAD by simultaneously activating Wnt/ β -catenin and Notch signaling[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2553-2570.
- (收稿日期: 2023-08-19 修回日期: 2023-12-31)