

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 6 月 28 日 第 28 卷 第 12 期 (Volume 28 Number 12)



12/2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 453 非编码RNA在食管癌中的意义

周苏娜

- 460 超声影像组学在肝脏病变的诊断应用进展

梁梓南, 杨薇

基础研究

- 467 白花丹醌对大鼠肝细胞肝癌自噬活性的影响并机制初探

陈懿, 李雪, 陈金霞, 林文雅, 张友才

- 475 真核起始因子3e亚基与原发肝癌的发生与发展正相关

张珊, 陈忠伟, 孟诗敏, 丁庆林, 钟自彪, 魏艳红, 叶启发, 胡康洪

文献综述

- 486 调节性B淋巴细胞在消化系统自身免疫性疾病中的作用

霍佳慧, 王小云, 龚镭, 顾馨

- 493 肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响

章小珊, 张彩灵, 黄赞松

研究快报

- 501 健康行为能力在初产妇心理弹性和母乳喂养自我效能中的中介作用

楼燕芳

- 506 心理弹性在老年脑卒中合并功能性便秘患者家庭功能与出院准备度的中介作用

蒋元华, 付佳, 方玉华

消 息

- 466 《世界华人消化杂志》参考文献要求
474 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
485 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
492 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

李健丁, 主任医师, 国家二级教授, 博士生导师, 山西医科大学第一医院“首席专家”, 山西现代医学研究所所长; 历任山西医科大学第一医院放射科主任, 副院长, 山西医科大学医学影像学系主任; 曾任中华医学会放射学分会10、11届委员, 12、13届常务委员; 山西省医学会放射学分会9、10届主任委员, 中国医师协会全国委员; 获中华医学会科技进步奖1项, 山西省科技进步一等奖2项, 二等奖5项; 主编著作8部, 参编教材9部, 主持各类基金20余项, 发表论文100余篇。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 12 June 28, 2020

EDITORIAL

- 453 Role of non-coding RNAs in esophageal carcinoma
Zhou SN
- 460 Advances in diagnostic application of ultrasomics in liver lesions
Liang ZN, Yang W

BASIC RESEARCH

- 467 Effect of plumbagin on autophagy activity in rat hepatocellular carcinoma and underlying mechanism
Chen Y, Li X, Chen JX, Lin WY, Zhang YC
- 475 Eukaryotic initiation factor 3e subunit is positively associated with tumorigenesis and development of hepatocellular carcinoma
Zhang S, Chen ZW, Meng SM, Ding QL, Zhong ZB, Wei YH, Ye QF, Hu KH

REVIEW

- 486 Role of regulatory B cells in autoimmune diseases of the digestive system
Huo JH, Wang XY, Gong L, Gu X
- 493 Influence of tumor microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma
Qin XS, Zhang CL, Huang ZS

RAPID COMMUNICATION

- 501 Mediating role of healthy behavioral ability in maternal mental resilience and breastfeeding self-efficacy in primiparae
Lou YF
- 506 Mediating effect of mental resilience on family function and discharge readiness in elderly stroke patients with functional constipation
Jiang YH, Fu J, Fang YH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 12 June 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Ding Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Radiology, First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85, Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响

覃小珊, 张彩灵, 黄赞松

覃小珊, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

覃小珊, 张彩灵, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

覃小珊, 主治医师, 在职研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地和人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2020235.

作者贡献分布: 文献综述由覃小珊完成; 部分文献查阅由张彩灵完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2020-03-05

修回日期: 2020-05-19

接受日期: 2020-05-28

在线出版日期: 2020-06-28

Influence of tumor microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Xiao-Shan Qin, Cai-Ling Zhang, Zan-Song Huang

Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Shan Qin, Cai-Ling Zhang, Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. Guike AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224; Innovation Project of Guangxi Graduate Education, No. YCSW2020235.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18, Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2020-03-05

Revised: 2020-05-19

Accepted: 2020-05-28

Published online: 2020-06-28

Abstract

Liver cancer is one of the main malignant tumors that endanger human health, and hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common histological type of this heterogeneous cancer. The tumor microenvironment (TME) is a dynamic system composed of tumor cells and tumor-related stroma. HCC can form tumor-related blood vessels through a variety of angiogenesis modes. Previous studies have shown that various components of TME mediate HCC angiogenesis in multiple ways, which brings big challenges to clinical anti-angiogenesis therapy. This article reviews the research progress of HCC angiogenesis model and the role of TME in the regulation of HCC angiogenesis, with an aim to provide a reference for basic and clinical research of liver cancer.

© **The Author(s) 2020.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor microenvironment; Hepatocellular carcinoma; Angiogenesis; Influencing factors

Citation: Qin XS, Zhang CL, Huang ZS. Influence of tumor

microenvironment on angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(12): 493-500
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/493.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i12.493>

摘要

肝癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一, 而肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌这种异质性恶性疾病中最常见的组织学分型. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个由肿瘤细胞及肿瘤相关基质共同构成的动态系统. HCC可以通过多种血管生成模式形成肿瘤相关血管, 已有研究表明TME各组分通过多种方式介导HCC的血管生成, 使其临床抗血管生成治疗面临严峻挑战. 本文就HCC的血管生成模式、TME对HCC血管形成调控的研究进展予以综述, 供肝癌基础与临床研究参考.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤微环境; 肝细胞癌; 血管生成; 影响因素

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高度血管化的异质性恶性肿瘤, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)各成分通过多种方式介导HCC血管生成, 迄今TME与HCC研究取得许多新进展. 本文综述TME对HCC血管形成调控新进展, 对肝癌基础与临床研究具有重要参考价值.

文献来源: 覃小珊, 张彩灵, 黄赞松. 肿瘤微环境对肝细胞癌血管生成的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(12): 493-500

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i12/493.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i12.493>

0 引言

原发性肝癌素有“癌中之王”的称号, 病程短、手术率低、治疗棘手^[1], 是我国主要的常见恶性肿瘤^[2]. 2018年全球癌症统计数据显示, 肝癌在恶性肿瘤致死病因中位居第3位, 这其中75%-85%的病例来源于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 严重威胁着人类的生命健康^[3]. HCC是一种高度血管化且血管高度异质性的肿瘤, 其中增殖性HCC通常分化差, 而新发现的增殖性HCC亚型(巨梁团块型HCC)更与血管生成激活有关^[4]. 肿瘤血管的形成不仅为肿瘤生长提供必须的氧气和营养, 还为远处转移提供途径. 大量研究^[5-10]发现HCC的血管生成是一种模式多样, 并受到多种因素调节的复杂过程. 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是由肿瘤细胞、多种基质细胞和非细胞成分构成, 这些成分通过不同机制所形成的复杂理化网络促进肿瘤发生发展^[11]. 研究表明, TME中的各个成分可通过多种方式促进HCC

血管形成. 本文就HCC的血管生成模式、TME对HCC血管形成调控的研究进展予以综述.

1 HCC的血管生成模式

在正常组织中, 大多数血管常处于静止状态. 血管生成模式主要包括: 出芽式血管生成、分裂式血管生成和循环血管生成. 肿瘤的血管生成过程主要是肿瘤本身引发的复杂过程(图1), 这其中还包含血管共选择、套叠式微血管生长、血管生成拟态、成血管细胞募集、肾小球样血管生长等模式^[12]. HCC的血管生成也涉及多种血管生成模式.

1.1 出芽式血管生成 出芽式血管生成(sprouting angiogenesis, SA)是指先前存在的宿主毛细血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)以出芽的方式形成新的肿瘤毛细血管. 它是由多种因素共同参与的有序复杂过程, 在促血管生成信号刺激下血管ECs历经增殖、分化、迁移及管状血管结构形成^[13]. 当然这种模式也在HCC血管生成中广泛存在, 参与其中的肿瘤相关血管ECs因其独特的细胞表型而促进肿瘤进展. 例如趋化因子受体CXCR4可以在多种细胞中表达, 而CXCR4⁺的肿瘤相关血管ECs具有尖端细胞特征并有助于血管发芽^[5].

1.2 血管共选择 血管共选择是肿瘤细胞利用周围非恶性组织现存的脉管系统来支持肿瘤存活、生长及转移的非血管新生模式. 这一模式普遍存在黑色素瘤、神经胶质瘤、乳腺癌等多种体内外肿瘤模型中^[14]. Kuczynski等^[6]研究发现, 在原位人类HCC模型经过索拉非尼治疗出现耐药迹象后, 肿瘤细胞表现出高度侵袭性, 却未见新血管生成, 耐药组中血管共选择达到肿瘤所有血管的75%±10.9%, 远高于未经治疗的对照组. 但在停止治疗后肿瘤细胞侵袭表现减少转而依赖血管生成. HCC中血管共选择的存在也说明了HCC抗血管治疗的复杂性. 临床抗血管生成治疗主要针对的是肿瘤新生血管, 而血管共选择有可能是部分HCC患者临床治疗耐药的原因.

1.3 套叠式微血管形成 套叠式微血管形成(intussusceptive microvascular growth, IMG)是依靠ECs重塑形成的间质柱状结构分裂原有存在的血管腔, 同时募集周细胞、成纤维细胞等覆盖间隙壁, 最终形成两个独立血管的过程. 这种模式最初在肺血管的研究中被发现, 但随后的多项研究表明IMG支持肿瘤血管形成^[15]. 蔡靛羽等^[7]应用mTOR抑制剂西罗莫司处理荷肝癌大鼠后发现其肿瘤组织的血管主要以IMG的方式生长, 而血管出芽生长被抑制. 由此, 我们可以认为HCC的血管生成模式可以多种形式同时存在, 肿瘤能选择有利模式促进血管生成以适应环境变化.

1.4 血管生成拟态 血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种有别于传统血管生成的新模式, 极具侵袭性

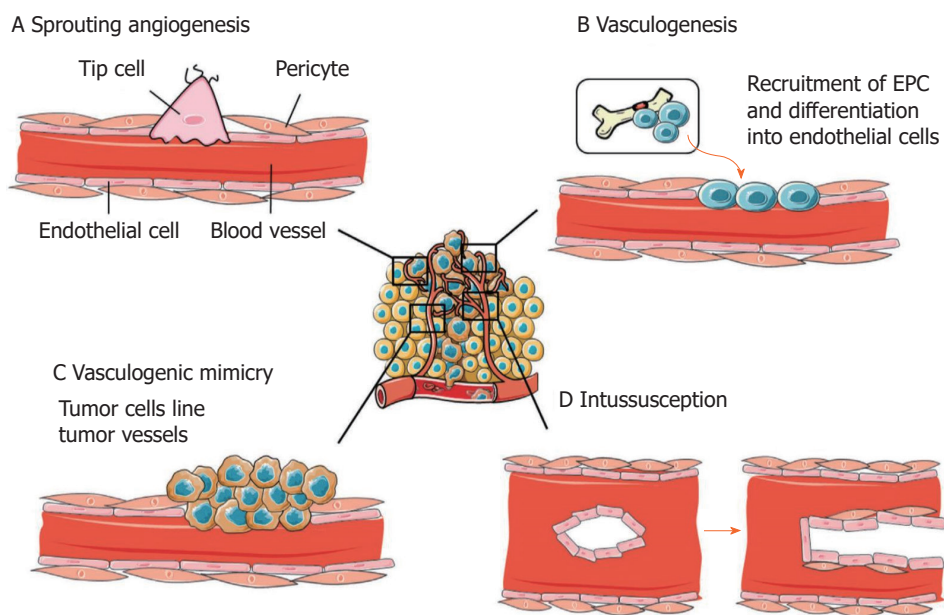


图1 与肿瘤血管生成有关的机制^[3]. A: 出芽式血管生成; B: 成血管细胞募集; C: 血管生成拟态; D: 套叠式微血管形成. 图片由Zuazo-Gaztelu I和Casanovas O根据Creative Commons Attribution 3.0 Unported License guidelines 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)使用Servier Medical Art创建. 对原始图片进行了简化和颜色编辑.

的肿瘤细胞可以模拟ECs形成功能性血管通道为肿瘤提供血液供给. 主要分为管状型VM和基质型VM 2种类型, 前者是由模拟正常ECs形成血供通道的肿瘤细胞组成, 后者是由富含纤维连接蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白的基底膜包绕肿瘤细胞构成^[16]. 越来越多的证据表明HCC组织中有VM的存在, 而且以上2种类型都可以在HCC中出现^[8,17]. 不同的VM类型可能促使HCC获得不同的生物学行为, 这就需要更深的研究来论证.

1.5 成血管细胞募集 肿瘤血管的ECs主要有3个来源: 邻近已有血管的ECs; VM中的肿瘤细胞; 骨髓源性的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)^[18]. 肿瘤组织分泌相关促血管生成因子诱导骨髓源性的EPCs迁移至肿瘤组织分化为ECs参与血管形成的过程即为成血管细胞募集^[19]. Wang等^[9]和Sun等^[20]在不同的肝癌模型中证实EPCs可以迁移到HCC组织中促进血管生成.

1.6 包裹肿瘤簇的血管 包裹肿瘤簇的血管(vessels encapsulating tumor clusters, VETC)是在HCC细胞来源的血管生成素2诱导下由CD34⁺ECs、壁细胞、基底膜所形成的血管, 血管内皮可以完全包裹肿瘤簇并形成蜘蛛网状网络. 它是由Fang等^[10]在HCC临床样品和小鼠异种移植模型的研究中首次发现. 他们的研究也明确了VETC模式是HCC血源性转移的新机制, 而且这个机制是不依赖上皮-间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进行的. 同时, Renne等^[21]进行的一项多机构队列研究发现VETC不但与HCC多种临床及病理学表征相关, 而且影响着HCC的生物学行为.

2 影响HCC血管生成的因素

肿瘤血管生成始终贯穿肿瘤发生发展整个过程. 大量证据表明肿瘤血管生成是一个由肿瘤细胞与多种肿瘤相关基质细胞及其生物活性产物共同参与的过程(图2)^[22]. 肿瘤血管生成有赖于肿瘤血管生成促进因子与抑制因子之间的不平衡, 而且HCC的血管生成不是以单一的特定模式进行, 由此, 许多学者从各个角度研究TME对HCC血管生成的影响.

2.1 理化因素

2.1.1 缺氧: 缺氧不仅是TME的一个特征, 也是肿瘤发生发展的一个适应性机制, 缺氧会促使不同癌细胞和各种基质成分之间出现复杂反应^[23]. 肿瘤组织的生长会导致微环境越来越缺氧, 那么就更依赖血管生成来增强血供, 所以, 它也是影响血管生成的关键因素之一. 缺氧可直接调节各种非编码RNA的表达、外泌体的释放等来影响血管形成. 在缺氧条件下, 源自HCC细胞内含高水平miR-155的外泌体增强人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的血管形成能力^[24]. 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是由HIF-1 α 或HIF-2 α 和HIF-1 β /ARNT亚基组成的异二聚体转录因子, HIF激活是肿瘤细胞在缺氧条件下调控肿瘤生物学行为的关键步骤^[25,26]. Wang等^[27]发现HIF-1 α 上调HCC细胞中LOXL2的表达, 并诱导EMT和管型VM出现. 在缺氧条件下, HIF调控的下游基因大多参与肿瘤细胞迁移及侵袭、组织血管生成等过程. Wen等^[28]研究表明HIF-1 α 活化能激活VEGFA、TGF- β 、EPO等下游血管生成相关基因表达上调, 促进HCC细胞

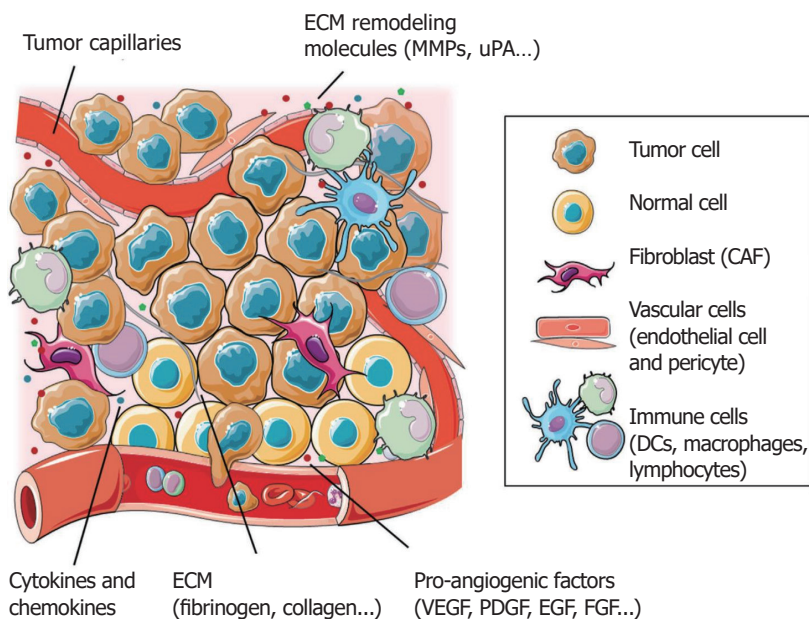


图 2 肿瘤微环境中构成肿瘤血管生成景观的细胞和分子成分^[33]. 图片由 Zuazo-Gaztelu I和Casanovas O根据Creative Commons Attribution 3.0 Unported License guidelines 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)使用Servier Medical Art创建. 对原始图片进行了简化和颜色编辑.

条件培养基所培养的HUVCE形成毛细血管. 但在裸鼠原位植入的HCC模型中, 肿瘤组织中HIF-1 α 、SDF-1和VEGF表达上调可能导致EPCs向HCC的定向归巢, 进而增强肿瘤血管生成^[29].

2.1.2 低pH: 低pH是TME的另一个显著特征. 肿瘤生长可以伴随产生大量酸性代谢产物, 通过瓦伯格效应或有氧糖酵解的新陈代谢程序而形成典型的酸性微环境, 同时酸性微环境也更有助于肿瘤细胞生长^[30,31]. 许多体内实验发现肿瘤酸性微环境碱化可以缓解细胞缺氧进而遏制肿瘤血运. 在兔肝癌模型中给予经动脉化学栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的区域HIF-1 α 、糖酵解的组织病理学标志物GLUT-1、慢性酸中毒指标LAMP-2表达降低^[32]. 另外, 在临床一项非随机对照研究中, Chao等^[33]发现碳酸氢盐可显著增强TACE的抗癌活性.

2.1.3 细胞外基质重塑: 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是TME主要的结构成分, 由纤维蛋白、糖蛋白、蛋白多糖、多糖等不同要素组成. 失衡的ECM重塑促进不可逆的蛋白水解和交联使肿瘤组织变得更坚硬. ECM降解诱发大量细胞因子及生长因子的释放导致细胞信号传导异常、微环境特征改变、血管生成紊乱等^[34]. 胶原蛋白是ECM中最丰富的成分, LOXL2作为赖氨酰氧化酶(LOX)家族的一员, 主要作用是催化ECM中胶原蛋白和弹性蛋白的共价交联, HCC中的LOXL2过表达可促进VM的形成^[27]. 另外, Shuai等^[35]研究发现高密度的ECM能够诱导HCC细胞(Be17402细胞)的VM形成. 透明质酸(hyaluronan, HA)作为ECM中一种重要多糖, 主要是提供

松散基质而利于癌细胞迁移及粘附. Ghose等^[36]研究证实HA介导细胞骨架重组, 经HA处理的小鼠肝脏ECs中促血管生成因子表达升高, 并出现更多数量的血管芽. 综上, HCC进展过程中不同刚性的基质变化、细胞信号的传导异常可以促使不同的血管生成方式出现.

2.2 非免疫细胞及其衍生分子因素

2.2.1 肿瘤相关成纤维细胞: 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是TME中比重最大的基质细胞, 可能来源于正常成纤维细胞、ECs、肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)、骨髓来源的间充质干细胞等, 有着独特的细胞表型, 不仅分泌TGF- β 、FGF、VEGF、PDGF、IL等多种因子, 还能衍生ECM相关蛋白质、ECM相关酶等^[37]. 但是, 目前CAF参与血管生成的确切机制仍不完全清楚. Zhou等^[38]研究发现来源HCC细胞外泌体的miRNA-21通过激活PDK1/AKT信号通路将HSCs转化为CAF, CAFs分泌VEGF、MMP2、MMP9、bFGF、TGF- β 增加促进血管生成. VASH 1介导血管内皮的负反馈, 而CAF可以通过分泌VEGF调节EZH2/VASH1途径促进HCC的血管生成^[39]. 另外, 有临床数据^[40]表明CAF的富集度与人HCC样品中的肿瘤大小呈正相关. 那么, 在HCC的发展进程中, CAFs对肿瘤血管生成的作用可能会随着肿瘤体积的增大而增强.

2.2.2 ECs: ECs是血管生成的核心参与者, 可在血管发芽期间从静止状态快速转变为高度迁移和增殖状态. 在肿瘤组织中, ECs通常处于激活状态, 细胞表型会随细胞的不同分子水平而改变, 其分泌的多种因子不仅利于血管形成, 而且也促进肿瘤生长^[41]. VEGF是参与ECs依赖

性肿瘤血管生成的主要活化因子, 但当以ECs为导向的SA方式减弱时, HCC则利用更少依赖ECs的血管套叠生长模式^[7]. 另一方面, 应用抑制肿瘤血管形成和破坏现存肿瘤相关血管的抗血管生成疗法能够促进肿瘤相关ECs的自噬, 但其释放富含VEGF的外泌体反而促进肿瘤组织VM形成^[42]. Géraud等^[43]在分析小鼠肝癌AST模型和人类HCC样品的肝窦内皮细胞特异标记物中发现, HCC在不同发展时期会由于ECs的转分化而选择不同血管生成方式, 早期倾向于血管共选择和IMG, 而后期似乎以SA为主. 由此可见, HCC在不同时期不同阶段可以转换相对利于自身生长的血管生成方式来改善肿瘤供血, 那么临床上抗肝癌血管生成治疗方案应该动态改变, 但具体治疗时机的调整仍需进一步探究.

2.2.3 HSCs: HSCs是位于肝窦和门脉区域的肝特异性间充质细胞, HSCs参与多种细胞因子、生长因子、MMP等的产生, 活化的HSC (aHSC)是ECM中胶原蛋白和蛋白多糖的主要来源. 通过与HCC细胞、其他基质细胞之间相互串扰影响HCC的发展^[44]. 血管生成素Ang-1是除VEGF及其受体外重要的血管生成因子. Lin等^[45]研究表明aHSC通过分泌Ang-1促进HCC血管生成. 而且在小鼠原位肝癌模型(小鼠肝癌细胞H22与BALB/c小鼠肝脏中分离得到的HSC共移植)中能检测出密度更高的CD31⁺血管^[46]. 当然, HSCs在许多信号通路中也有着重要作用. Hh-Gli信号通路是关键的致癌路径, Li等^[47]研究发现旁分泌Hh信号诱导的HSC激活分泌VEGF、Ang-1不仅促进血管生成, 还有助于VM增强.

2.3 免疫细胞及其衍生分子因素

2.3.1 肝巨噬细胞: 肝脏是人体最大的免疫器官, 肝巨噬细胞是由常驻肝脏的库普弗细胞(kupffer cells, KCs)和不同部位募集到肝脏的巨噬细胞构成. 起源于骨髓循环单核细胞的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)也属于肝巨噬细胞范畴. 肝巨噬细胞虽有不同细胞标记, 但大量研究发现它们除了可以分泌VEGF、PDGF、肿瘤坏死因子TNF- α 、IL等因子, 还通过细胞间接接触及修剪原始血管等方式参与HCC血管生成^[48]. 目前研究发现, 不同的巨噬细胞子集通过不同机制参与HCC的血管形成, 并且导致不同子集间的细胞表型改变. Miura等^[49]研究发现高脂饮食增加肝细胞特异性磷酸酶和张力蛋白同源(Pten)缺陷[hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog (Pten)-deficient, Pten ^{Δ hep}]小鼠HCC发生, Pten ^{Δ hep}小鼠肿瘤区域CD31⁺ECs增多, 双重免疫荧光染色结果显示KCs是高脂饮食下VEGF的主要来源. Notch和Wnt信号通路的相互调节参与血细胞生长等多个发育过程, 有研究结果^[50]表明Notch-Wnt信号支配着表现KCs样特性的TAMs在HCC

中增殖.

2.3.2 骨髓来源抑制细胞: 骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是未成熟髓样细胞的异质群体, 在不同的条件下分化为巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞等, 目前MDSCs的细胞表型仍难确定. 它们参与肿瘤血管新生的方式有直接分泌生长因子(如VEGF、bFGF、Bv8、PDGF)来促进新血管生成, 分泌MMPs重塑细胞外环境, 激活其他末端分化细胞为肿瘤促进表型(如Tregs、Tie2⁺TAMs、TANs)进而分泌能够促进血管生成的细胞生长因子等^[51]. 有研究^[52]证实CD11b⁺Ly6G⁺MDSCs亚群[粒细胞-MDSC(granulocyte-MDSC, G-MDSCs)]在肝损伤后的再生肝脏中富集, G-MDSCs主要通过VEGF、IL-6、IL-10等信号传导参与血管生成和肝细胞增殖. 同时, MDSCs通过不同机制募集到肿瘤组织促进血管生成, 使得HCC治疗变得更加棘手. Lin等^[53]发现在小鼠原位HCC模型中, 肿瘤细胞分泌的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤相关ECs分泌的IL-6诱导MDSCs和TAMs在肿瘤中的浸润来促进肿瘤血管生成. 组织缺氧是基质细胞募集的关键因素, Chiu等^[54]研究表明缺氧通过HIF/趋化因子(CC基序)配体26诱导表达趋化因子(C-X3-C基序)受体1的MDSC募集到HCC中.

2.3.3 肿瘤相关中性粒细胞: 肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)主要通过细胞因子和趋化因子作用而进入TME影响肿瘤发生发展. 根据功能不同可将TANs分为抗肿瘤型(N1型)和促肿瘤型(N2型), 在TGF- β 等作用下出现细胞表型极化^[55]. MYC原癌基因是一种重要的转录因子, 在多种人类癌症中过表达, 有研究^[56]表明Myc诱导肿瘤发生过程中增强中性粒细胞在肝脏中浸润, 表现为肿瘤中炎症相关基因(如TNF- α 、IL-1b、MMP9等)的表达上调, 但应用血管生成抑制剂后中性粒细胞浸润被抑制. Huo等^[57]在Kras诱导的斑马鱼肝癌发生模型中分离出TANs, 并对不同组别的TANs进行转录组学分析, 发现所有组别的VEGFA、IL-1b、MMP14、MMP9等促血管生成基因都明显上调. 在多种HCC动物模型中, TANs表现强烈的促血管生成作用, 这也和一些临床HCC样本的研究结果基本一致. Gao等^[58]研究发现240例临床HCC组织中微血管密度(microvessel density, MVD)与肿瘤浸润的CD66b⁺中性粒细胞数呈正相关, 而CD66b⁺中性粒细胞与CXCR6相关. 当CXCR6在小鼠HCC模型中表达下调时, 肿瘤炎症浸润及血管生成均被抑制. MVD被认为是评估肿瘤血管生成的金标准, 这表明肿瘤中的TANs数量有可能成为衡量HCC血管生成程度的指标之一.

2.3.4 肿瘤浸润淋巴细胞: 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-

infiltrating lymphocytes, TILs)主要包括T细胞(如细胞毒性T细胞、Tregs、Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞、 $\gamma\delta$ T细胞等)、B细胞、NK细胞、NKT细胞等. 在TME中除了发挥调节免疫应答的作用, 部分TILs还能够通过各种途径介导肿瘤血管生成^[59]. 有研究^[60]表明IL-17A可以刺激肝癌细胞分泌血管生成的CXC趋化因子, 可能将CXCR2依赖性的ECs募集到肿瘤中. Th17细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞、CD8⁺T细胞等TILs都可以分泌IL-17A^[61], 那么当这些细胞分泌IL-17A增多时, HCC可能更多选择依赖ECs的血管生成模式形成肿瘤相关血管. 而组织缺氧可以诱导基质细胞趋化, Ren等^[62]研究发现HCC通过上调趋化因子(CC基序)配体28表达来募集Tregs以在缺氧条件下促进血管生成.

3 结论

随着研究的深入, 已发现TME的各种成分涉及多种肿瘤血管生成机制. 肿瘤生长依赖血管新生, HCC作为一种高度血管化的异质性恶性疾病, 各种微环境组分通过广泛串扰介导肿瘤血管生成促进肝癌发生发展. 每一个肿瘤基质细胞及其衍生物都有可能成为潜在的肝癌分子治疗的靶标, 虽然一些靶向药物已经应用于临床, 但由于HCC血管形成模式及机制复杂多样, 针对性的拮抗血管生成分子靶向治疗仍是一个棘手问题^[63,64]. 虽然在某些具体作用及作用机制上仍存在争议, 但抗HCC血管形成仍是一个新的、重要的研究领域.

4 参考文献

- 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2018; 27: 1-14 [DOI: 10.21557/MTH.51617796]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol* 2019; 71: 616-630 [PMID: 31195064 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.001]
- Xu J, Liang J, Meng YM, Yan J, Yu XJ, Liu CQ, Xu L, Zhuang SM, Zheng L. Vascular CXCR4 Expression Promotes Vessel Sprouting and Sensitivity to Sorafenib Treatment in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4482-4492 [PMID: 28223275 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2131]
- Kuczyński EA, Yin M, Bar-Zion A, Lee CR, Butz H, Man S, Daley F, Vermeulen PB, Yousef GM, Foster FS, Reynolds AR, Kerbel RS. Co-option of Liver Vessels and Not Sprouting Angiogenesis Drives Acquired Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djw030 [PMID: 27059374 DOI: 10.1093/jnci/djw030]
- 蔡靛羽, 张建楠, 尹卫娟, 徐敏逸, 赵劲风. mTOR抑制剂对大鼠肝癌生长抑制作用的研究. 中国现代医学杂志 2017; 27: 36-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.02.006]
- 陶明珠, 胡书娅, 郭庆喜, 刘祖平, 杨成万. 肝细胞癌组织中肿瘤相关纤维细胞与血管生成拟态的相关性及临床意义. 现代肿瘤医学 2019; 27: 4234-4237
- Wang Y, Yu H, Shan Y, Tao C, Wu F, Yu Z, Guo P, Huang J, Li J, Zhu Q, Yu F, Song Q, Shi H, Zhou M, Chen G. EphA1 activation promotes the homing of endothelial progenitor cells to hepatocellular carcinoma for tumor neovascularization through the SDF-1/CXCR4 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 65 [PMID: 27066828 DOI: 10.1186/s13046-016-0339-6]
- Fang JH, Zhou HC, Zhang C, Shang LR, Zhang L, Xu J, Zheng L, Yuan Y, Guo RP, Jia WH, Yun JP, Chen MS, Zhang Y, Zhuang SM. A novel vascular pattern promotes metastasis of hepatocellular carcinoma in an epithelial-mesenchymal transition-independent manner. *Hepatology* 2015; 62: 452-465 [PMID: 25711742 DOI: 10.1002/hep.27760]
- Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 5591-5596 [PMID: 23420197 DOI: 10.1242/jcs.116392]
- Teleanu RI, Chircov C, Grumezescu AM, Teleanu DM. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *J Clin Med* 2019; 9: 84 [PMID: 31905724 DOI: 10.3390/jcm9010084]
- Zuazo-Gaztelu I, Casanovas O. Unraveling the Role of Angiogenesis in Cancer Ecosystems. *Front Oncol* 2018; 8: 248 [PMID: 30013950 DOI: 10.3389/fonc.2018.00248]
- Zhang Y, Wang S, Dudley AC. Models and molecular mechanisms of blood vessel co-option by cancer cells. *Angiogenesis* 2020; 23: 17-25 [PMID: 31628560 DOI: 10.1007/s10456-019-09684-y]
- Ribatti D, Djonov V. Intussusceptive microvascular growth in tumors. *Cancer Lett* 2012; 316: 126-131 [PMID: 22197620 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.10.040]
- Zhang X, Zhang J, Zhou H, Fan G, Li Q. Molecular Mechanisms and Anticancer Therapeutic Strategies in Vasculogenic Mimicry. *J Cancer* 2019; 10: 6327-6340 [PMID: 31772665 DOI: 10.7150/jca.34171]
- Guzman G, Cotler SJ, Lin AY, Maniotis AJ, Folberg R. A pilot study of vasculogenic mimicry immunohistochemical expression in hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1776-1781 [PMID: 18081435 DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1776:APSOVM]2.0.CO;2]
- Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, Sidhanth C, Bindhya S, Manasa P, Ganesan TS. Tumour angiogenesis-Origin of blood vessels. *Int J Cancer* 2016; 139: 729-735 [PMID: 26934471 DOI: 10.1002/ijc.30067]
- Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 489-502 [PMID: 17717633 DOI: 10.1007/s10555-007-9094-7]
- Sun XT, Yuan XW, Zhu HT, Deng ZM, Yu DC, Zhou X, Ding YT. Endothelial precursor cells promote angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4925-4933 [PMID: 23002366 DOI: 10.3748/wjg.v18.i35.4925]
- Renne SL, Woo HY, Allegra S, Rudini N, Yano H, Donadon M, Viganò L, Akiba J, Lee HS, Rhee H, Park YN, Roncalli M, Di Tommaso L. Vessels Encapsulating Tumor Clusters (VETC) Is a Powerful Predictor of Aggressive Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2020; 71: 183-195 [PMID: 31206715 DOI: 10.1002/hep.30814]
- De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 457-474 [PMID: 28706266 DOI: 10.1038/nrc.2017.51]
- Casazza A, Di Conza G, Wenes M, Finisguerra V, Deschoemaeker S, Mazzone M. Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment. *Oncogene* 2014; 33: 1743-1754 [PMID: 23604130 DOI: 10.1038/

- onc.2013.121]
- 24 Matsuura Y, Wada H, Eguchi H, Gotoh K, Kobayashi S, Kinoshita M, Kubo M, Hayashi K, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Exosomal miR-155 Derived from Hepatocellular Carcinoma Cells Under Hypoxia Promotes Angiogenesis in Endothelial Cells. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 792-802 [PMID: 30465177 DOI: 10.1007/s10620-018-5380-1]
 - 25 Choudhry H, Harris AL. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *Cell Metab* 2018; 27: 281-298 [PMID: 29129785 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.005]
 - 26 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408 [PMID: 22304911 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021]
 - 27 Wang M, Zhao X, Zhu D, Liu T, Liang X, Liu F, Zhang Y, Dong X, Sun B. 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: 60 [PMID: 28449718 DOI: 10.1186/s13046-017-0533-1]
 - 28 Wen Y, Zhou X, Lu M, He M, Tian Y, Liu L, Wang M, Tan W, Deng Y, Yang X, Mayer MP, Zou F, Chen X. Bclaf1 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 α transcription in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2019; 38: 1845-1859 [PMID: 30367150 DOI: 10.1038/s41388-018-0552-1]
 - 29 Zhu Z, Chen G, Li X, Yin Q, Yang Z, Yi J. Endothelial progenitor cells homing to the orthotopic implanted liver tumor of nude mice. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012; 32: 675-679 [PMID: 23073795 DOI: 10.1007/s11596-012-1016-4]
 - 30 Webb BA, Chimenti M, Jacobson MP, Barber DL. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 671-677 [PMID: 21833026 DOI: 10.1038/nrc3110]
 - 31 Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]
 - 32 Savic LJ, Schobert IT, Peters D, Walsh JJ, Laage-Gaupp FM, Hamm CA, Tritz N, Doemel LA, Lin M, Sinusas A, Schlachter T, Duncan JS, Hyder F, Coman D, Chapiro J. Molecular Imaging of Extracellular Tumor pH to Reveal Effects of Locoregional Therapy on Liver Cancer Microenvironment. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 428-438 [PMID: 31582517 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1702]
 - 33 Chao M, Wu H, Jin K, Li B, Wu J, Zhang G, Yang G, Hu X. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *Elife* 2016; 5: e15691 [PMID: 27481188 DOI: 10.7554/eLife.15691]
 - 34 Mohan V, Das A, Sagi I. Emerging roles of ECM remodeling processes in cancer. *Semin Cancer Biol* 2020; 62: 192-200 [PMID: 31518697 DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.004]
 - 35 Shuai Q, Cao L, Qin Z, Zhang Y, Gu Z, Yang J. VE-cadherin fusion protein substrate enhanced the vasculogenic mimicry capability of hepatocellular carcinoma cells. *J Mater Chem B* 2020; 8: 1699-1712 [PMID: 32016269 DOI: 10.1039/c9tb02790d]
 - 36 Ghose S, Biswas S, Datta K, Tyagi RK. Dynamic Hyaluronan drives liver endothelial cells towards angiogenesis. *BMC Cancer* 2018; 18: 648 [PMID: 29890947 DOI: 10.1186/s12885-018-4532-1]
 - 37 Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-Associated Fibroblasts Build and Secure the Tumor Microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7: 60 [PMID: 31106200 DOI: 10.3389/fcell.2019.00060]
 - 38 Zhou Y, Ren H, Dai B, Li J, Shang L, Huang J, Shi X. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 324 [PMID: 30591064 DOI: 10.1186/s13046-018-0965-2]
 - 39 Huang B, Huang M, Li Q. Cancer-Associated Fibroblasts Promote Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma by VEGF-Mediated EZH2/VASH1 Pathway. *Technol Cancer Res Treat* 2019; 18: 1533033819879905 [PMID: 31757187 DOI: 10.1177/1533033819879905]
 - 40 Jia CC, Wang TT, Liu W, Fu BS, Hua X, Wang GY, Li TJ, Li X, Wu XY, Tai Y, Zhou J, Chen GH, Zhang Q. Cancer-associated fibroblasts from hepatocellular carcinoma promote malignant cell proliferation by HGF secretion. *PLoS One* 2013; 8: e63243 [PMID: 23667593 DOI: 10.1371/journal.pone.0063243]
 - 41 Pasquier J, Ghiabi P, Chouchane L, Razzouk K, Rafii S, Rafii A. Angiocrine endothelium: from physiology to cancer. *J Transl Med* 2020; 18: 52 [PMID: 32014047 DOI: 10.1186/s12967-020-02244-9]
 - 42 Zeng Y, Yao X, Liu X, He X, Li L, Liu X, Yan Z, Wu J, Fu BM. Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis. *J Extracell Vesicles* 2019; 8: 1629865 [PMID: 31258881 DOI: 10.1080/20013078.2019.1629865]
 - 43 Géraud C, Mogler C, Runge A, Evdokimov K, Lu S, Schledzewski K, Arnold B, Hämmerling G, Koch PS, Breuhahn K, Longerich T, Marx A, Weiss C, Damm F, Schmieder A, Schirmacher P, Augustin HG, Goerdts S. Endothelial transdifferentiation in hepatocellular carcinoma: loss of Stabilin-2 expression in peri-tumorous liver correlates with increased survival. *Liver Int* 2013; 33: 1428-1440 [PMID: 23870052 DOI: 10.1111/liv.12262]
 - 44 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
 - 45 Lin N, Meng L, Lin J, Chen S, Zhang P, Chen Q, Lin Y. Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis in hepatocellular carcinoma by secreting angiopoietin-1. *J Cell Biochem* 2020; 121: 1441-1451 [PMID: 31609020 DOI: 10.1002/jcb.29380]
 - 46 Zhao W, Zhang L, Xu Y, Zhang Z, Ren G, Tang K, Kuang P, Zhao B, Yin Z, Wang X. Hepatic stellate cells promote tumor progression by enhancement of immunosuppressive cells in an orthotopic liver tumor mouse model. *Lab Invest* 2014; 94: 182-191 [PMID: 24296878 DOI: 10.1038/labinvest.2013.139]
 - 47 Li W, Miao S, Miao M, Li R, Cao X, Zhang K, Huang G, Fu B. Hedgehog Signaling Activation in Hepatic Stellate Cells Promotes Angiogenesis and Vascular Mimicry in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Invest* 2016; 34: 424-430 [PMID: 27657189 DOI: 10.1080/07357907.2016.1227442]
 - 48 Dou L, Shi X, He X, Gao Y. Macrophage Phenotype and Function in Liver Disorder. *Front Immunol* 2019; 10: 3112 [PMID: 32047496 DOI: 10.3389/fimmu.2019.03112]
 - 49 Miura K, Ohnishi H, Morimoto N, Minami S, Ishioka M, Watanabe S, Tsukui M, Takaoka Y, Nomoto H, Isoda N, Yamamoto H. Ezetimibe suppresses development of liver tumors by inhibiting angiogenesis in mice fed a high-fat diet. *Cancer Sci* 2019; 110: 771-783 [PMID: 30520543 DOI: 10.1111/cas.13902]
 - 50 Ye YC, Zhao JL, Lu YT, Gao CC, Yang Y, Liang SQ, Lu YY, Wang L, Yue SQ, Dou KF, Qin HY, Han H. NOTCH Signaling via WNT Regulates the Proliferation of Alternative, CCR2-Independent Tumor-Associated Macrophages in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res* 2019; 79: 4160-4172 [PMID: 31266773 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1691]
 - 51 Vetsika EK, Koukos A, Kotsakis A. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Major Figures that Shape the Immunosuppressive and Angiogenic Network in Cancer. *Cells* 2019; 8: 1647 [PMID: 31847487 DOI: 10.3390/cells8121647]
 - 52 Nachmany I, Bogoch Y, Sivan A, Amar O, Bondar E, Zohar N, Yakubovsky O, Fainaru O, Klausner JM, Pencovich N.

- CD11b⁺Ly6G⁺ myeloid-derived suppressor cells promote liver regeneration in a murine model of major hepatectomy. *FASEB J* 2019; 33: 5967-5978 [PMID: 30730772 DOI: 10.1096/fj.201801733R]
- 53 Lin Y, Yang X, Liu W, Li B, Yin W, Shi Y, He R. Chemerin has a protective role in hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of IL-6 and GM-CSF and MDSC accumulation. *Oncogene* 2017; 36: 3599-3608 [PMID: 28166197 DOI: 10.1038/onc.2016.516]
 - 54 Chiu DK, Xu IM, Lai RK, Tse AP, Wei LL, Koh HY, Li LL, Lee D, Lo RC, Wong CM, Ng IO, Wong CC. Hypoxia induces myeloid-derived suppressor cell recruitment to hepatocellular carcinoma through chemokine (C-C motif) ligand 26. *Hepatology* 2016; 64: 797-813 [PMID: 27228567 DOI: 10.1002/hep.28655]
 - 55 Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Front Oncol* 2019; 9: 1146 [PMID: 31799175 DOI: 10.3389/fonc.2019.01146]
 - 56 Zhao Y, Huang X, Ding TW, Gong Z. Enhanced angiogenesis, hypoxia and neutrophil recruitment during Myc-induced liver tumorigenesis in zebrafish. *Sci Rep* 2016; 6: 31952 [PMID: 27549025 DOI: 10.1038/srep31952]
 - 57 Huo X, Li H, Li Z, Yan C, Agrawal I, Mathavan S, Liu J, Gong Z. Transcriptomic profiles of tumor-associated neutrophils reveal prominent roles in enhancing angiogenesis in liver tumorigenesis in zebrafish. *Sci Rep* 2019; 9: 1509 [PMID: 30728369 DOI: 10.1038/s41598-018-36605-8]
 - 58 Gao Q, Zhao YJ, Wang XY, Qiu SJ, Shi YH, Sun J, Yi Y, Shi JY, Shi GM, Ding ZB, Xiao YS, Zhao ZH, Zhou J, He XH, Fan J. CXCR6 upregulation contributes to a proinflammatory tumor microenvironment that drives metastasis and poor patient outcomes in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 3546-3556 [PMID: 22710437 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4032]
 - 59 Sasada T, Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance. *Immunotherapy* 2011; 3: 1235-1251 [PMID: 21995574 DOI: 10.2217/imt.11.106]
 - 60 Liu L, Sun H, Wu S, Tan H, Sun Y, Liu X, Si S, Xu L, Huang J, Zhou W, Yang Z, Wang Z. IL-17A promotes CXCR2-dependent angiogenesis in a mouse model of liver cancer. *Mol Med Rep* 2019; 20: 1065-1074 [PMID: 31173199 DOI: 10.3892/mmr.2019.10310]
 - 61 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467 [PMID: 18400188 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004]
 - 62 Ren L, Yu Y, Wang L, Zhu Z, Lu R, Yao Z. Hypoxia-induced CCL28 promotes recruitment of regulatory T cells and tumor growth in liver cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 75763-75773 [PMID: 27716621 DOI: 10.18632/oncotarget.12409]
 - 63 杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 450-458 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i7.450]
 - 64 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 643-650 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i10.643]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

