

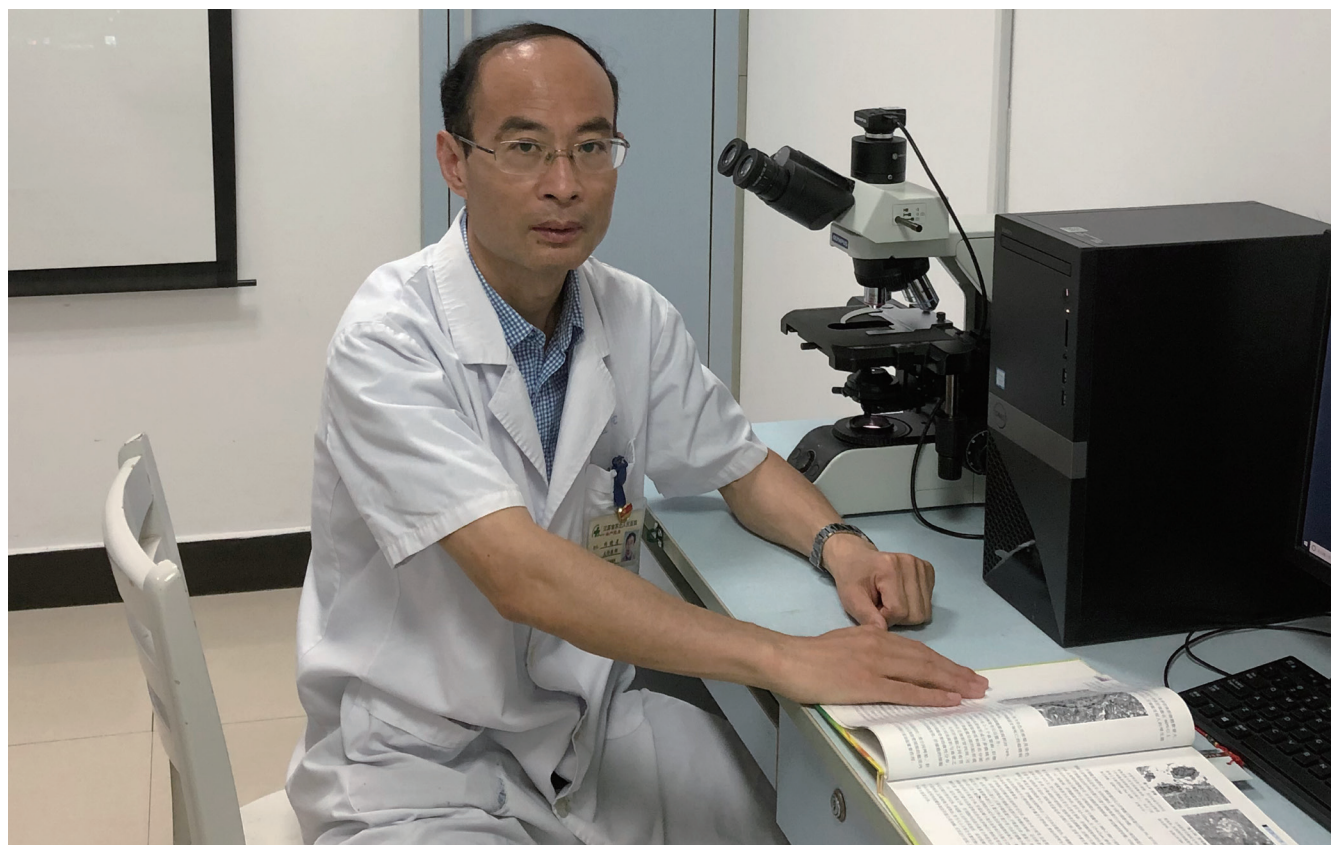
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 28 日 第 28 卷 第 18 期 (Volume 28 Number 18)



18/2020

ISSN 1009-3079



《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

- 873 人类免疫缺陷病毒的传播途径及影响因素
杨贵波
- 884 生物大分子的“液-液”相分离及其在生理与疾病中的作用
陈娅婧, 杨金娥

临床研究

- 891 一氧化氮合酶、环氧合酶-2在不同类型胃食管反流病中的表达及意义
岳爱君, 尹宇杰, 李莹
- 898 不同营养方式在腹腔镜远端胃癌根治术后的临床疗效
吴国珍, 高胜强, 毛根军, 罗建生

文献综述

- 904 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制
杨焕珍, 周喜汉
- 914 胰十二指肠切除术胰瘘的相关危险因素及预防措施的最新进展
杨均兴, 叶思严, 戴东
- 920 肠道黏膜岩藻糖基化与炎症性肠病研究进展
陈鑫, 李国熊, 方家恒, 徐思楠, 高宇飞, 孙倚天
- 925 正电子发射计算机断层显像在结直肠癌的临床应用及研究进展
吴彩霞, 王荣福

消 息

- 883 《世界华人消化杂志》参考文献要求
890 《世界华人消化杂志》栏目设置
903 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
913 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

向晓星, 主任医师, 消化内科主任, 苏北人民医院, 扬州大学临床医学院. 上海第二医科大学内科学博士学位. 扬州大学和大连医科大学硕士生导师. 江苏省临床医学重点专科学术带头人, 扬州市“十三五”临床医学创新团队领军人才. 核心期刊发表论著和综述60余篇, 主持或主要参与国家、省市级科研课题5项, 获得省市级科技进步奖4项. 科研专长为肝脏疾病的应用基础和临床研究.

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 2020-09-28

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>

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.



EDITORIAL

- 873 Transmission routes of human immunodeficiency virus and affecting factors

Yang GB

- 884 Role of liquid-liquid phase separation in cell physiology and diseases

Chen YJ, Yang JE

CLINICAL RESEARCH

- 891 Significance of expression of nitric oxide synthetase and cyclooxygenase-2 in different types of gastroesophageal reflux disease

Yue AJ, Yin YJ, Li Y

- 898 Clinical efficacy of different nutritional methods in patients after laparoscopic radical surgery for distal gastric cancer

Wu GZ, Gao SQ, Mao GJ, Luo JS

REVIEW

- 904 Mechanism for hypoxia inducible factor-1 α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment

Yang HZ, Zhou XH

- 914 Risk factors and preventive measures for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

Yang JX, Ye SY, Dai D

- 920 Fucosylation in the intestinal mucosa and inflammatory bowel disease

Chen X, Li GX, Fang JH, Xu SN, Gao YF, Sun YT

- 925 Clinical application and research advancement of positron emission tomography/computed tomography in colorectal cancer

Wu CX, Wang RF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 18 September 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Xing Xiang, Medical Doctor, Postgraduate Tutor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, No. 98 West Nantong Road, Yangzhou 225001, Jiangsu 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 September 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.

肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制

杨焕珍, 周喜汉

杨焕珍, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

周喜汉, 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

杨焕珍, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 文献综述由杨焕珍完成; 周喜汉负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 周喜汉, 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. zhxh1966@sohu.com

收稿日期: 2020-07-01

修回日期: 2020-07-20

接受日期: 2020-08-14

在线出版日期: 2020-09-28

Mechanism for hypoxia inducible factor-1 α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment

Huan-Zhen Yang, Xi-Han Zhou

Huan-Zhen Yang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xi-Han Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xi-Han Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhxh1966@sohu.com

Received: 2020-07-01

Revised: 2020-07-20

Accepted: 2020-08-14

Published online: 2020-09-28

Abstract

The liver is the largest immune organ in the body, and immunologic tolerance and escape mechanisms play an important role in hepatocellular carcinoma (HCC) development. HCC has a complex tumor microenvironment (TME), and it is necessary to study the mechanism that causes HCC cells to escape the body immune surveillance and produce therapeutic resistance in HCC clinical treatment. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) is a transcription factor that contains α subunits regulated by hypoxia. Tumor cells highly express HIF-1 α in a hypoxic environment, which participates in the processes of tumor cell proliferation and metastasis, microvascular production, immune escape, and therapeutic tolerance, ultimately promoting tumorigenesis and development. In this paper, we will elaborate on the mechanisms by which HCC cells activate HIF-1 α expression to promote hypoxic adaptation in cancer cells and regulate immune escape and treatment tolerance in hypoxic TME.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Hypoxia inducible factor-1 α ; Hypoxic microenvironment; Immune escape; Mechanism

Citation: Yang HZ, Zhou XH. Mechanism for hypoxia inducible factor-1 α to promote immune escape and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma under hypoxic microenvironment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(18): 904-913

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/904.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i18.904>

摘要

肝脏是机体最大的免疫器官, 免疫耐受及逃避机制

对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展发挥着重要作用. HCC有着复杂的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), 研究TME中引起HCC细胞逃避机体免疫监视、产生治疗抗性的机制对HCC的临床治疗是很有必要的. 低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种转录因子, 包含受缺氧调控的 α 亚基, 在缺氧环境中, 肿瘤细胞高表达HIF-1 α , 参与肿瘤细胞增殖和转移、微血管生成、免疫逃逸以及治疗耐受等过程, 最终促进肿瘤的发生和发展. 在本文中, 我们将阐述缺氧TME中, HCC细胞激活HIF-1 α 的表达以促进癌细胞低氧适应, 调控免疫逃逸和治疗耐受的机制.

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

关键词: 肝细胞癌; 低氧诱导因子-1 α ; 缺氧微环境; 免疫逃逸; 发生机制

核心提要: 在本文中, 我们将阐述在肝癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 通过调节代谢重编程、转录因子、阻遏物以及细胞因子参与的免疫调节通路以及自噬来促进肿瘤细胞逃避免疫损害, 并阐述抗肿瘤药物出现耐药性导致药效不佳的原因, 为肝细胞癌免疫治疗提供潜在的新靶点.

文献来源: 杨焕珍, 周喜汉. 肝细胞癌缺氧微环境中低氧诱导因子-1 α 促进癌细胞免疫逃逸及治疗耐受的发生机制. 世界华人消化杂志 2020; 28(18): 904-913

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i18/904.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i18.904>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前癌症相关死亡率的第二大主要原因^[1]. 作为炎症相关性肿瘤, HCC的发生发展中免疫耐受及免疫逃避机制发挥着重要作用. 微血管系统和免疫细胞是HCC肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的主要组成部分. HCC是实体瘤, 癌组织内部容易形成缺氧TME, 缺氧通过低氧诱导因子1- α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)在TME中起关键作用, 在低氧的基础上, HIF-1 α 调节肿瘤免疫TME从来不是单纯一条途径, 而是由多条通路共同交织协同作用最终促进肿瘤的免疫重建, 通过代谢重编程、转录因子、阻遏物以及细胞因子参与的免疫调节通路以及自噬来促进肿瘤细胞逃避免疫损害. 目前HCC的免疫疗法取得了很大进步, 但部分抗肿瘤药物可出现耐药性导致药效不佳. 本文将系统的综述HCC缺氧TME中HIF-1 α 对免疫调控和治疗抗性的机制, 为免疫治疗提供潜在的新靶点.

1 代谢重编程

在癌症中观察到的免疫逃逸的关键步骤之一是代谢竞争. 在氧气充足及线粒体功能正常的情况下癌细胞进行有氧糖酵解, 利用葡萄糖向丙酮酸转化并生成乳酸, 此为Warburg效应. 糖酵解效应比氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)更快, 同时产生ATP速度相应增快, 糖酵解能产生子代细胞所需的营养物质, 如脂质, 蛋白质或核酸, 癌细胞更倾向于优先利用糖酵解, 而非OXPHOS^[2]. 有氧糖酵解是代谢重编程的主要特征, 是癌症的标志之一. 由于癌细胞增殖快, 对ATP需求大大增高, 糖酵解通量迅速提高, 但OXPHOS通量保持不变. HIF-1 α 通过促进癌细胞的糖酵解来进一步调节免疫重编程, 以促进癌细胞逃避免疫监视.

1.1 乳酸酸化 HIF-1 α 是糖酵解调控的上游信号. 在缺氧TME中, HIF-1 α 可促进癌细胞的糖酵解, 导致HCC细胞内产生大量的乳酸, 并通过HIF-1 α 驱动的MCT4受体驱使细胞内的乳酸排放至TME中, 导致pH下降, T淋巴细胞内的乳酸积累并排放受阻. 若短时间乳酸积累则抑制T细胞的增殖和功能, 促炎性细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL) -2、IL-12]分泌减少, 降低颗粒酶B和穿孔素的表达从而抑制自然杀伤细胞(natural killer, NK)细胞的功能并诱导效应T细胞凋亡; 细胞内乳酸长时间(≥ 24 h)积累, 则超过60%T细胞凋亡[但调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)不受乳酸酸化的损害]^[3]. HIF-1 α 促进肿瘤相关巨噬细胞向M₂极化随后释放IL-10抑制性细胞因子, 促进肿瘤血管生长及抑制NK细胞的毒性作用, 乳酸还可促进肿瘤相关M2巨噬细胞和辅助性T细胞的生长, 有研究表明, 乳酸诱导M2巨噬细胞中精氨酸酶1 (enzyme arginase 1, Arg1)和诱导型一氧化氮合酶的表达, 以提高免疫抑制功能^[4].

此外, 乳酸激活mTOR信号传导, 致使某些抗肿瘤治疗药物产生耐药性. 因此, 在肿瘤缺氧TME中, HIF-1 α 增强无氧糖酵解从而产生更多的乳酸, 以协助癌细胞躲避免疫细胞的攻击进行免疫逃逸. 另外, 酸性微环境和碱性胞质溶胶在癌细胞质膜上产生质子梯度(酸梯度)来代表质子动能, 刺激了肿瘤的增殖, 在不存在糖酵解和线粒体ATP合成的情况下, 癌细胞利用酸梯度, 从磷酸盐中合成大量的磷酸盐键^[5]. 这些发现揭示了酸性肿瘤环境作为潜在能源和抗免疫的作用, 并可能提供新的治疗靶点, 值得进一步研究.

1.2 营养掠夺 癌细胞与免疫细胞共同处于HCC缺氧TME中, 导致两者之间存在营养物质的竞争. 癌细胞自身增殖速度快, 缺氧TME依赖HIF-1 α 的无氧糖酵解, 1个葡萄糖仅生成2个ATP分子, 致使癌细胞在TME中吸收养分能力大大增加, 葡萄糖、氨基酸(如丝氨酸、色氨

酸)等营养物质被癌细胞消耗, 肿瘤微血管供应不足, 以免疫细胞生长减缓为代价掠夺营养, 导致免疫细胞功能下降. 癌细胞在TME中的代谢不仅提供能量支持, 也提供抗免疫力.

1.2.1 葡萄糖摄取: 缺氧时HIF-1 α 可激活PI3K/AKT/mTOR途径和癌细胞多种糖酵解关键酶(己糖激酶、磷酸果糖激酶)的活性, 引起糖酵解通量增加, 抑制AMPK信号传导, 促进cMyc驱动葡萄糖转运蛋白GLUT-1、GLUT-3的表达^[2], 以提高葡萄糖摄取能力; 此外, HIF-1以乳酸脱氢酶-A、丙酮酸脱氢酶激酶为靶标, 使OXPHOS切换到糖酵解, 剥夺效应T细胞营养. 效应T细胞依靠糖酵解进行高能量代谢, Treg细胞则相反, Treg细胞在激活后就同时依赖脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和OXPHOS来获得ATP^[6], 这种代谢状态允许Treg细胞与肿瘤细胞共存并发挥免疫抑制效应, 效应T细胞由于缺乏葡萄糖导致糖酵解通量下降, 竞争摄取葡萄糖能力进一步下降. 同时, Treg细胞还反过来抑制肿瘤区域的效应T细胞的反应来协调TME^[7], 效应T细胞的作用被多重抑制. 另外, HIF-1 α 可调节T细胞的糖酵解活性, 幼稚T淋巴细胞依靠糖酵解来重新编码活化T淋巴细胞的代谢, 满足细胞增殖和分化成功能亚群的需求, 以确定免疫反应的性质^[8]. 总之, HIF-1 α 通过增强癌细胞葡萄糖摄取从而抑制效应T细胞的生长代谢, 从而减弱其免疫力, 促进肿瘤细胞的生长.

1.2.2 氨基酸代谢: 肿瘤缺氧TME中氨基酸被HCC细胞大量消耗, 免疫细胞蛋白质合成减少, 导致营养感应机制GCN2激活, 应激信号增强并引发自噬, 同时免疫失衡, CD4⁺T细胞从TH17分化为Treg, 影响TH17和Treg的比例, 效应T细胞毒性减弱, 从而抑制癌细胞裂解.

谷氨酰胺代谢, 谷氨酰胺是蛋白质和脂质生物合成的前体. HIF-1 α 驱动的下因子氨是由于肿瘤细胞的谷氨酰胺分解上调所致癌细胞对谷氨酰胺的代谢增强, 削弱了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)相关途径^[9], 调节各类免疫细胞的数量和功能, 包括诱导未成熟树状突细胞(dendritic cells, DC)细胞的产生, 嗜中性粒细胞和成熟DC细胞数减少, DC细胞吞噬能力下降, 抗肿瘤特异性T细胞抗原提呈能力下降, 同时诱导M2巨噬细胞极化等, 最终抗肿瘤免疫作用减弱. 在缺乏谷氨酰胺的TME中激活T细胞会导致它们分化为Foxp3(+) Treg, 从而抑制T细胞活性. Fu等^[10]认为, IL-23应被视为透明细胞肾细胞癌中的治疗靶标, 该肿瘤细胞的谷氨酰胺消耗导致局部剥夺细胞外谷氨酰胺, 其通过HIF-1 α 的激活诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌IL-23, 以激活调节性T细胞增殖并促进IL-10和转化生长因子 β 表达, 从而抑制细胞毒性淋巴细胞杀死肿瘤细胞. 而在HCC中,

IL-23通过信号通路(如TLR4/MyD88信号通路^[11]、NF- κ B/p65信号通路^[12]等)促进HCC细胞的转移. 相关证据表明^[12-14], IL-23可在受到刺激后启动IL-17产生, 并通过促进淋巴细胞凋亡及微血管生成以协助HCC进行免疫逃逸; IL-23及IL-17可能是HCC患者潜在治疗靶标, 但仍需研究来进一步支持其与HCC细胞免疫调控方面的相互影响. 谷氨酰胺在营养支持、抗免疫力方面促进了癌细胞的发生发展.

色氨酸代谢, 人们在兔子中发现吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)能够代谢色氨酸^[15], IDO可在肿瘤细胞及肿瘤相关细胞(如DC细胞、巨噬细胞、内皮细胞)中高度表达. 在表达CTLA-4的Treg细胞与淋巴样DC细胞上的B7家族受体结合后可诱导淋巴样DC细胞表达IDO, 免疫抑制分子干扰素- γ 、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等也可诱导其表达IDO. IDO在多种肿瘤发生水平上起作用, 肿瘤转移、免疫逃逸、侵袭和微血管生成等均与其参与炎症反应有关. IDO可催化犬尿氨酸途径中色氨酸分解代谢的第一步(色氨酸-N-甲酰基-犬尿氨酸的分解代谢过程)^[16]. T细胞在其TME中对色氨酸浓度的变化非常敏感, 肿瘤细胞过度表达IDO剥夺TME中的色氨酸, 导致T细胞功能降低, 阻止效应T细胞增殖并诱导其凋亡, 同时诱导Treg细胞分化, 减弱抗肿瘤反应. 色氨酸剥夺还诱导T细胞抗原依赖性, TCR的下调, 抑制TCR通过MAPK途径下游信号传导所需的因子以及激活自噬, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶标和蛋白激酶C的作用^[17]. 在T细胞浸润的肿瘤中, 多种免疫抑制机制可通过Trp-Kyn-Ahr途径介导^[18], 引起色氨酸的消耗、直接免疫抑制以及激活Ahr来提高肿瘤免疫抗性, 但目前该途径应用于HCC患者的免疫抑制机制的研究相对较少. 色氨酸代谢是癌细胞代谢重编程的重要环节, 抑制色氨酸代谢可以有效的阻止癌细胞的生长.

精氨酸代谢, 精氨酸(arginine, Arg)是T细胞生存和活化以及记忆T细胞形成的关键营养素, Arg1将Arg分解为尿素和鸟氨酸. 在TME中具有高水平的Arg1在T细胞中可显示出Arg下调, 并增加Arg饥饿敏感性, 导致T细胞抗肿瘤活性降低. 精氨酸缺乏还可导致MDSCs的积累, 从而使抗肿瘤T细胞反应减弱^[19]. 此外, 精氨酸生成的鸟氨酸是多胺的主要底物, 是细胞周期进程中所需的原料, 肿瘤细胞以此方式来储存Arg. 精氨酸琥珀酸合成酶1 (arginine succinate synthase 1, ASS1)是催化Arg生物合成的限速酶, HIF-1 α 的下调可导致ASS1沉默, 引起Arg饥饿的敏感性增加^[20], 导致肿瘤细胞的营养不足. 相反, 缺氧中HIF-1 α 的上调提高ASS1表达, 其与Arg饥饿治疗肿瘤的抗性相关. Arg饥饿疗法有效的治疗肿瘤, 逐渐受

到人们关注。

总体而言, TME中氨基酸代谢的变化对抗肿瘤免疫具有深远的影响。

1.3 腺苷的积累 缺氧限制能量供应主要通过降低TME中的ATP水平以及促进腺苷(adenosine, ADO)的积累, 该过程是通过胞外核苷酸CD39和CD73对ATP的顺序分解而发生的。CD39将ATP和ADP水解为AMP, 随后CD73将AMP水解为ADO。T细胞、NK细胞、巨噬细胞、DC细胞以及嗜中性粒细胞表面存在ADO的A2A受体(A2A receptor, A2AR), 细胞外ADO通过与A2AR结合导致细胞死亡或无反应。因此, 缺氧-A2AR-腺苷能引起免疫抑制, 通过抑制肿瘤相关细胞的抗肿瘤作用来预防肿瘤排斥, 这种抑制途径是由于缺氧-HIF- α 介导的肿瘤细胞上MHC I类分子的缺失而掩盖肿瘤, Hatfield等^[21]也认同此观点; 值得注意的是, 作为CD39家族的一种外切核苷酸酶, CD39L1的过度表达被认为是HCC的不良预后指标, HIF-1 α 通过上调的CD39L1表达促进ATP转化为AMP^[22], 从而阻止了MDSC的分化, 并促进该细胞在肿瘤组织中的积累; Zhang等^[23]证明了HIF-1 α 通过上调肿瘤宿主中Rab27a的表达, B细胞中表现出高水平CD39和CD73的细胞外囊泡增多, 促进ATP和AMP水解并抑制CD8+T细胞增殖, 免疫抑制作用及化学治疗效应减弱。此外, 化学疗法本身可诱导肿瘤细胞大量释放ATP, 释放的ATP被CD39和CD73水解为腺苷, 削弱了抗肿瘤T细胞反应, 因而产生治疗抗性。同时, CD73阳性也是HCC总体生存不良和无复发生存的统计学显著预测指标^[24], 揭示了CD39、CD73和ADO途径将成为HCC治疗的潜在靶标。

2 免疫抑制分子及信号传导通路

2.1 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种血管生成刺激剂, 它通过抑制免疫细胞的成熟来抑制肿瘤免疫力, 并诱导免疫抑制细胞, 例如Treg细胞、肿瘤相关的巨噬细胞和髓样来源的抑制细胞等。靶向VEGF/VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)的癌症治疗方法不仅具有抗血管生成作用, 而且还具有免疫支持。由于肿瘤组织缺氧TME使肿瘤细胞稳定表达HIF-1 α , 并上调VEGF, 促进微血管生成后为癌细胞提供氧气和养分, 促使癌细胞增殖并随微血管远处侵袭转移, 逃避免疫监视。在HCC组织中的HIF-1 α 和赖氨酰氧化酶样蛋白2 (lysyl oxidase-like 2 protein, LOXL2, 主要催化细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白的交联, 促进肿瘤的侵袭和转移)之间存在正相关^[25], HIF-1 α 通过调节LOXL2诱导上皮-间质转变, HCC细胞迁移, 侵袭以及血管生成拟态的形成。而在缺氧期间, HIF-1 α 通过与缺氧反应元件直接结合后转录直接激

活LOXL2, 同时上调TGF- β 间接诱导LOXL2来促进HCC的体内转移^[26]。LOXL2不仅自身促进肿瘤血管生成, 而且还促进VEGFA表达, 引起血管生成和肿瘤生长^[27]。虽然HIF-1 α 与LOXL2、LOXL2与VEGFA之间有相关性, 但未有研究阐明在缺氧环境下通过HIF-1 α /LOXL2/VEGFA途径发挥肿瘤血管新生及转移作用。

依赖HIF-1 α 的VEGF促进CSF-1、CXCL2分泌发挥趋化因子功能, 以招募Tregs、M2极化巨噬细胞及MDSC浸润肿瘤TME。据报道^[28], 招募肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)浸润肿瘤TME后, TAMs表面受体Nrp-1又被缺氧所抑制, 导致TAMs在肿瘤内部不断积累。VEGF还可通过抑制DCs细胞的成熟并降低其抗原提呈功能, 同时促进肿瘤细胞分泌免疫抑制分子TGF- β , 发挥免疫抑制作用。肿瘤衍生的VEGF、IL-10和前列腺素E3协同诱导内皮细胞Fas配体表达, 导致CTL耗尽, 但不引起Treg耗竭^[29]。此外MDSCs能产生高水平的基质金属蛋白酶9, 从细胞外基质中释放VEGF, VEGF以依赖VEGFR方式使CD8+CTL和Tregs上的靶向程序性细胞死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1), 同时肿瘤细胞上的靶向程序性细胞死亡受体-配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)暴露出来并被上调, PD-1与PD-L1相结合, 促使Treg细胞数量增多, 相反的是, 负性调节CD8+T细胞, CD8+T细胞的数量和功能受损, 肿瘤细胞对CD8+T细胞介导的攻击产生抗性。此外, 根据TME的不同, 依赖HIF-1 α 的VEGF可改变免疫细胞的表型, 在缺氧TME中, 促进炎症反应的M1巨噬细胞向具有免疫抑制性M2巨噬细胞转变, 未成熟髓样细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)向TAM迁移和分化。在缺氧TME中, VEGF不仅促进肿瘤新生血管, 还能促进肿瘤相关免疫细胞的生长, 多方面协助肿瘤抗击机体免疫。

2.2 环氧合酶途径 在HCC缺氧TME中, HIF-1 α 通过环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径调控免疫的分子机制尚不清楚, 关于这方面的研究尚缺乏系统的阐述。COX作为免疫介质, 由COX-1和COX-2两个子单元组成。COX是前列腺素合成的关键酶, HIF-1 α 在诱导肿瘤细胞表达COX2后, 引起前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)增高, PGE2是一种炎症介质, 在感染过程中会影响免疫细胞的活化, 并与细胞因子协同促炎反应。在癌症中, PGE2能引起效应T细胞的腺苷/cAMP信号传导增强, 导致Treg细胞增殖, DC细胞成熟障碍引发肿瘤细胞免疫逃逸。越来越多研究表明, COX-2不仅促进肿瘤血管生成, 还帮助肿瘤细胞进行免疫逃逸。

首先, COX-2促进肿瘤血管生成。缺氧/HIF-1 α 引起Warburg效应的上调可增加脂质合成, 从而上调花生四

烯酸和COX2的表达。Huang等^[30]证明, 经肝动脉化学栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)后HCC患者肿瘤标本, 在缺氧基础上, 行TACE术后缺氧进一步加重, HIF-1 α 刺激HCC癌细胞中COX-2蛋白的表达并促进上皮间质转化进程, 从而促进瘤内血管生成, 增强侵袭和转移。近年来, 人们发现, 阿片类药物作为癌症患者有效止痛药的同时还促进肿瘤的生长与转移。在乳腺癌, Schoos等^[31]发现其中的机制之一, 是癌细胞中的 δ -阿片受体可激活HIF-1 α 诱导乳腺癌细胞中COX-2的表达, 并通过旁分泌激活PGE2受体触发血管内皮细胞活化, 驱动肿瘤血管生成。另一方面, COX-2阻滞剂塞来昔布介导HCC的血管生成和肿瘤生长抑制作用, 也涉及到HIF-1 α /COX-2这一信号通路^[32], 证明了依赖HIF-1 α 的COX-2可以促进肿瘤血管生成。

其次, COX-2帮助肿瘤细胞进行免疫逃逸。依赖COX的细胞促进巨噬细胞表达TNF- α , 通过HIF-1 α /COX/TNF巨噬细胞轴来调控免疫^[33]。非酒精性脂肪性肝炎引发的人类HCC, 由于肥胖导致在肝星状细胞中检测到COX2过表达和过量的PGE2产生, COX2介导的PGE2产生通过PTGER4受体从而抑制抗肿瘤免疫^[34], 文中尚未证明COX2和PGE2的过度表达是否与HIF-1 α 的介导有关, 但是HIF-1 α 途径相关的代谢变化可能促进COX-2诱导HCC细胞凋亡抗性^[35], 且Warburg效应的上调引起肿瘤细胞脂质代谢导致花生四烯酸和COX2表达增高, 由此我们猜测, 由于缺氧TME中HIF-1 α 表达增高引起Warburg效应的上调从而导致COX的过度表达继而引发肿瘤细胞一系列抗免疫活动, 这仍需进一步证明。而在骨再生缺氧TME中, 证明了HIF-1 α 激活TNF- α 的表达, 该过程通过控制COX2来介导^[36]。另外, 在使用COX2抑制剂或PGE2受体拮抗剂破坏COX2/PGE2信号, 并结合抗PD-1阻断后, 有效的阻止肿瘤存活和增加功能性肿瘤特异性CTL的数量^[37]。在一项体外试验中, 通过CoCl₂处理的食管鳞状细胞癌细胞可显著诱导COX-2和PD-L1表达, 但可通过HIF-1 α 敲除或HIF-1 α 抑制剂PX-478处理来抑制^[38], 说明HIF-1 α 可以介导COX-2和PD-L1的表达, 事实上, COX-2与PD-L1之间也存在潜在的相关性^[39], COX-2很可能通过PD-L1的表达来增强免疫抑制作用, 但具体的机制还需更深入的研究。总之, HIF-1 α /COX2/PGE2通路可能是导致抗肿瘤治疗疗效产生抗性的因素之一, 阻断此通路是一种有希望的辅助疗法。但是, HIF-1 α 诱导COX2表达对HCC进行免疫调控的研究需更深一步探索。

2.3 芳香烃受体信号传导途径 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)一类配体激活转录因子, 在细胞核中AHR与AHR核转运子(AHR nuclear translocator,

ARNT, 也称为HIF-1 β)结合共同控制靶基因的表达, 而HIF-1 α 也与ARNT聚合形成HIF-1复合物, ARNT既作为HIF-1 α 所需的转录因子异二聚体伴侣, 也是AHR转录因子复合物的重要组成部分, 这两个途径通过ARNT来进行串扰, HIF-1 α 信号通路的激活抑制AHR信号通路^[40]。越来越多证据表明, 缺氧途径干扰了AHR信号传导, 并可能改变细胞稳态和功能。Wolf等^[41]认为, 在稳定缺氧TME中, ARNT蛋白水平受HIF-1 α 的影响。AHR在乳腺癌, 前列腺癌, 胃癌, 小细胞肺癌, 肝癌^[42]和胶质母细胞瘤中有高表达, AHR可调节肿瘤特异性免疫力, 并且还参与代谢重编程, 促进了支持肿瘤进展的免疫逃逸^[43]。AHR参与了Treg细胞的分化, 配体激活AHR的剂量和持续时间可以促进CD4 T细胞分化为Th17细胞和Treg^[44]。此外, AHR还促进CCR2表达, 促使TAM募集以响应CCL2, 并驱动CD39的表达, 其通过与CD73合作产生腺苷导致CD8T细胞功能障碍^[45]。上述研究表明, AHR是可能治疗HCC的潜在治疗靶标, AHR拮抗剂联用化学治疗剂可能更有效的杀死癌细胞。

2.4 B7家族

2.4.1 含IgV区域的T细胞活化抑制剂: 含IgV区域的T细胞活化抑制剂(V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA, 也称为PD-1H), 与PD-L1相似, 是B7家族中的阴性检查点调节剂。负性共刺激分子VISTA作为第二信号来激活T淋巴细胞来调控免疫。VISTA在抗肿瘤免疫方面越来越受到重视, 但其具体调节机制尚不明确。据报道^[46], 在结直肠癌患者中, VISTA与HIF-1 α 活性有相关性, 缺氧诱导的VISTA在MDSC上的表达有助于抑制T细胞的增殖和活化, 表明在肿瘤缺氧TME中, HIF-1 α 通过上调VISTA的表达可以帮助肿瘤细胞逃避免疫反应的伤害。在高度表达VISTA的高风险组HCC患者中, 总生存率和无复发生存率显著降低^[23], VISTA通过增加抑制性免疫细胞的活性来促进肿瘤细胞的免疫逃逸。在癌组织中, VISTA抑制髓样细胞中Toll样受体介导的MAPK/AP-1和IKK/NF- κ B信号级联炎症反应的激活^[47], 而VISTA阻断剂可通过减少肿瘤TME中单核细胞衍生的抑制细胞数和肿瘤特异性Foxp3(+)CD4(+)调节性T细胞, 增加活化DC细胞的数量来改变TME的免疫抑制特征^[48]。在HCC中, VISTA通路和PD-1/PD-L1通路共同抑制T细胞是无冗余的^[49], 当肿瘤免疫治疗出现抗性时, VISTA可能是其中的一个补偿性抑制因素。由于多种因素的影响, 抗PD-1/PD-L1免疫疗法仅对部分癌症患者有效, VISTA作为基于抗PD-1/PD-L1的免疫疗法的耐药标记, 需要针对VISTA进行靶向治疗才能在获得更好的临床效果^[50], 表明VISTA靶向治疗可作为有效补充性治疗。VISTA是一种新型的抑制性免疫检查点蛋白, 是改善癌症免疫疗法

的有希望的靶标, 虽然其在人类癌症的肿瘤微环境中高度表达, 但HCC患者中关于VISTA对微环境的影响及HIF-1 α 通过VISTA 来对免疫调控机制的相关研究相对较少。

2.4.2 PD-L1: PD-L1属于B7家族。近年来, 大量研究表明, PD-1及PD-L1的单克隆抗体作为免疫疗法在癌症的治疗上是新的大突破, 并成为共识, PD-L1的过度表达成为观测癌症预后不良的重要指标。HCC癌组织中PD-L1与HIF-1 α 的表达呈正相关, PD-L1和HIF-1 α 的共表达被认为是总生存期和无复发生存期的两独立预后因素^[51], 这样的HCC患者预后最差, 缺氧导致MDSC、TAM、DC和肿瘤细胞上PD-L1上调, 而PD-L1的上调依赖于HIF-1 α ^[52], 其中的分子机制尚不清楚。有学者^[53,54]认为, HIF-1 α 是PD-L1 mRNA和蛋白质表达的主要调节剂, PD-L1是HIF-1 α 的直接靶标, HIF-1 α 通过直接与HRE结合来调节PD-L1的表达, 以增加MDSCs中细胞因子IL-6和IL-10以及TGF- β 1的分泌, 抑制T细胞的功能。此外, 缺氧和PD -L1上调之间的事件也与ROS有关, HIF-1 α 和ROS的表达在缺氧条件下逐渐增加, 并通过JAK/STAT3途径诱导PD -L1表达^[55]。我们还可以参考人参二醇通过阻断低氧诱导的HIF-1 α 和STAT3之间的相互作用来抑制PD-L1表达^[56], 以及间变性淋巴瘤激酶阳性的肺腺癌在缺氧TME中HIF-1 α 和STST3信号传导诱导PD-L1表达上调, 来进一步强调HIF-1 α 和PD -L1信号之间的关系。另外, HIF-1 α 可通过HRE诱导IKK β 转录, 并介导随后的核易位和NF- κ B的活化, NF- κ B通过直接与PD-L1启动子结合而激活PD-L1的表达^[57]。总之, HIF-1 α 与PD -L1变化呈正相关性。相反, 在使用一氧化氮(nitric oxide, NO)信号的激动剂后, 低氧细胞中HIF-1 α 积累和PD-L1表达降低, 肿瘤细胞对CTL介导癌细胞裂解的抵抗力减弱^[58]。Graham等^[59]认为, NO信号传导干扰HIF-1 α 和PD-L1积累的机制在于, NO激活cGMP信号传导, 从而阻止了这种低氧反应, 而Hays等^[60]则认为, NO下调转录因子Yin-Yang 1的表达, 是NF- κ B途径被抑制的结果, 在使用NO供体治疗后Yin-Yang 1被抑制, 同时PD-L1的表达被下调。我们可以初步确定, 在缺氧TME下, 依赖HIF-1 α 的PD-L1可协助肿瘤细胞进行免疫逃逸。

2.5 核受体超家族 核受体超家族(nuclear receptor superfamily, NRs)是配体激活的转录因子家族, 核受体与配体结合后, 受体的构象变化有助于将转录共调节蛋白募集到受体特异性基因启动子复合体上, 以激活或抑制转录^[61]。核受体不仅可与配体结合, 也可通过细胞因子信号传导来调节核受体活性, 其信号传导异常会导致各种恶性肿瘤和代谢紊乱疾病。近年来最受关注的核受体家族之一的视黄酸受体相关的孤儿受体(retinoic-acid-

receptor-related orphan receptors, RORs), 其亚家族主要包括ROR α , ROR β , ROR γ (RORA-C或NR1F1-3)。有人认为, 低氧/HIF-1 α 可以通过改变核受体的表达以及由核受体和免疫反应调节的分子途径来影响生物学, 并在鼻息肉的发病中, 证明了HIF-1 α 诱导的Tregs中的核受体ROR γ 表达可能起关键作用^[62]。随后陆续有学者证明了HIF-1 α 通过核受体表达来影响肿瘤生物学。在原发性和转移性黑色素瘤中, Brożyna等^[63]证明维生素D受体、ROR α 、ROR γ 的表达与缺氧和/或HIF1- α 活性有关, HIF-1 α 与VDR表达负相关, 与ROR α 和ROR γ 表达正相关, 这也影响了FoxP3的表达, 最后通过调节Treg细胞的活性来实现免疫调控。在HCC的TME中, ROR γ 是HCC的重要调节因子, ROR γ 启动子甲基化功能异常并且过表达^[64], Matsui-Hasumi等^[65]发现了在HCC中通过SIAH1/2-HIF-1 α -Roryt-IL-17A轴引起Th17细胞产生IL-17的新调控机制, 而Roryt (ROR γ 分1和2同种型, ROR γ 同种型2也称为ROR γ t)是Th17细胞中可能促进癌症进展的重要转录因子。另外, ROR α 与HIF-1 α 的相互影响可形成反馈环。虽然ROR α 的低氧诱导依赖于HIF-1 α , 但ROR α 又对HIF-1 α 的核积累和转录活性的激活起关键作用^[66]。这些数据表明, 具有抑制Th17细胞或HIF-1 α 发育潜能的ROR靶向抑制剂的开发可能在癌症的治疗中具有潜在的临床意义。

2.6 自噬 自噬是细胞对应激条件(例如缺氧、饥饿)的保守分解代谢过程, 可将细胞质成分和细胞器通过自噬小体传递至溶酶体进行降解和再循环, 并产生用于能量产生和生物合成的底物。在癌症中, 自噬可以抑制肿瘤的发生但又支持肿瘤的发展^[67]。正常细胞中的自噬可维持基因组稳定性, 保证蛋白质和细胞器的完整性而充当肿瘤抑制剂, 自噬促癌作用则用在已建立的肿瘤的生长上。在HCC中, 尤其处于晚期患者, 自噬将有助于HCC细胞在各种应激条件下的存活, 通过免疫逃逸促进肿瘤的发展。

缺氧TME中的HIF-1 α 与自噬相关^[68], 可引发免疫细胞的功能减弱。在黑色素瘤细胞中, 缺氧诱导自噬, 连接NK细胞与黑色素瘤免疫突触间隙的连接蛋白被降解, 导致癌细胞对NK细胞介导的杀伤力的敏感性降低^[69], 同时, 癌细胞可通过自噬来降低NK细胞衍生的颗粒酶B, 从NK细胞介导的杀伤中逃逸^[70]。有研究证明, 罗格列酰胺抑制自噬并恢复了非小细胞肺癌中NK细胞衍生的颗粒酶B的水平, 因此增加了癌细胞对NK细胞介导杀伤的敏感性^[71]。对于T细胞, 自噬使癌细胞逃避细胞毒性T淋巴细胞介导的杀伤, 抑制TH9效应细胞的分化, 从而限制了T细胞的抗肿瘤特性^[72]。作为自噬抑制剂的抗疟药羟氯喹抑制肿瘤细胞的抗免疫性成为研究热点。在难

治性转移性结直肠癌患者中, 羟氯喹结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂伏立诺他抗肿瘤治疗可抑制自噬, 并显著降低了CD4+CD25+Foxp3调节性CD4和CD8 T细胞数量, 从而提高了抗肿瘤免疫力^[73]。

此外, 肿瘤细胞的自噬引起放疗、化疗抗性也引起人们的注意。射频消融的不足之处是可以通过HIF-1 α /BNIP3途径增强自噬来促进体外残留的HCC癌细胞进展^[74]。有人证明了在缺氧条件下, HIF-1 α 诱导miRNA-210表达, 通过下调结肠癌细胞中自噬相关分子Beclin-2的表达来增强自噬, 降低放射敏感性^[75]。另外, HIF-1 α 和组蛋白去乙酰化酶可介导p53与RAS信号通路的相互作用, 通过细胞凋亡和自噬调节异常, 控制卵巢癌顺铂耐药^[76]。越来越多的证据表明自噬抑制作用可能导致癌细胞免疫力的提高, 免疫治疗一方面可强力杀伤癌细胞, 另一方面又诱导自噬通量增高促进肿瘤细胞的存活, 这也是部分HCC患者免疫治疗产生治疗抗性的原因。靶向自噬治疗可能成为治疗HCC的新型抑制剂并且有效的提高癌症免疫疗法的疗效。

3 结论

综上所述, HCC有着极其复杂的TME, 其中缺氧是重要的环境因素, HIF-1 α 作为细胞对低氧应激反应的主要调节因子, 参与了HCC细胞的免疫逃逸, 对HCC的发生发展起着不可或缺的作用。免疫疗法的出现是治疗HCC的重大突破, 是晚期HCC最有希望的疗法, 但目前部分HCC患者仍对免疫治疗产生耐药性, 我们通过研究HIF-1 α 在肝癌中对免疫调控的作用机理, 将靶向HIF-1 α 治疗作为补充性疗法并与当前的治疗方案结合使用以提高疗效, 这将是一个有希望的研究领域。

4 参考文献

- Fornari F, Gramantieri L, Callegari E, Shankaraiah RC, Piscaglia F, Negrini M, Giovannini C. MicroRNAs in Animal Models of HCC. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1906 [PMID: 31805631 DOI: 10.3390/cancers11121906]
- Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 2019; 95: 912-919 [PMID: 30822194 DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653]
- Domblides C, Lartigue L, Faustin B. Control of the Antitumor Immune Response by Cancer Metabolism. *Cells* 2019; 8: 104 [PMID: 30708988 DOI: 10.3390/cells8020104]
- Ohashi T, Akazawa T, Aoki M, Kuze B, Mizuta K, Ito Y, Inoue N. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity. *Int J Cancer* 2013; 133: 1107-1118 [PMID: 23420584 DOI: 10.1002/ijc.28114]
- Dhar G, Sen S, Chaudhuri G. Acid gradient across plasma membrane can drive phosphate bond synthesis in cancer cells: acidic tumor milieu as a potential energy source. *PLoS One* 2015; 10: e0124070 [PMID: 25874623 DOI: 10.1371/journal.pone.0124070]

- Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, Michalek RD, Rudolph MC, Deoliveira D, Anderson SM, Abel ED, Chen BJ, Hale LP, Rathmell JC. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. *Cell Metab* 2014; 20: 61-72 [PMID: 24930970 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.004]
- Sormendi S, Wielockx B. Hypoxia Pathway Proteins As Central Mediators of Metabolism in the Tumor Cells and Their Microenvironment. *Front Immunol* 2018; 9: 40 [PMID: 29434587 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00040]
- Li Y, Jia A, Wang Y, Dong L, Wang Y, He Y, Wang S, Cao Y, Yang H, Bi Y, Liu G. Immune effects of glycolysis or oxidative phosphorylation metabolic pathway in protecting against bacterial infection. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20298-20309 [PMID: 30972784 DOI: 10.1002/jcp.28630]
- Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia Compromises Anti-Cancer Immune Responses. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1232: 131-143 [PMID: 31893404 DOI: 10.1007/978-3-030-34461-0_18]
- Fu Q, Xu L, Wang Y, Jiang Q, Liu Z, Zhang J, Zhou Q, Zeng H, Tong S, Wang T, Qi Y, Hu B, Fu H, Xie H, Zhou L, Chang Y, Zhu Y, Dai B, Zhang W, Xu J. Tumor-associated Macrophage-derived Interleukin-23 Interlinks Kidney Cancer Glutamine Addiction with Immune Evasion. *Eur Urol* 2019; 75: 752-763 [PMID: 30293904 DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.030]
- Kang Y, Su G, Sun J, Zhang Y. Activation of the TLR4/MyD88 signaling pathway contributes to the development of human hepatocellular carcinoma via upregulation of IL-23 and IL-17A. *Oncol Lett* 2018; 15: 9647-9654 [PMID: 29928340 DOI: 10.3892/ol.2018.8586]
- Kuang DM, Peng C, Zhao Q, Wu Y, Zhu LY, Wang J, Yin XY, Li L, Zheng L. Tumor-activated monocytes promote expansion of IL-17-producing CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Immunol* 2010; 185: 1544-1549 [PMID: 20581151 DOI: 10.4049/jimmunol.0904094]
- Ma HY, Yamamoto G, Xu J, Liu X, Karin D, Kim JY, Alexandrov LB, Koyama Y, Nishio T, Benner C, Heinz S, Rosenthal SB, Liang S, Sun M, Karin G, Zhao P, Brodt P, Mckillop IH, Quehenberger O, Dennis E, Saltiel A, Tsukamoto H, Gao B, Karin M, Brenner DA, Kisseleva T. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 946-959 [PMID: 31899206 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.016]
- Liu Y, Song Y, Lin D, Lei L, Mei Y, Jin Z, Gong H, Zhu Y, Hu B, Zhang Y, Zhao L, Teo HY, Qiu J, Jiang W, Dong C, Wu D, Huang Y, Liu H. NCR group 3 innate lymphoid cells orchestrate IL-23/IL-17 axis to promote hepatocellular carcinoma development. *EBioMedicine* 2019; 41: 333-344 [PMID: 30827928 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.050]
- Fujiwara M, Shibata M, Watanabe Y, Nukiwa T, Hirata F, Mizuno N, Hayaishi O. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Formation of L-kynurenine from L-tryptophan in cultured rabbit pineal gland. *J Biol Chem* 1978; 253: 6081-6085 [PMID: 681340]
- Zhai L, Bell A, Ladomersky E, Lauing KL, Bollu L, Sosman JA, Zhang B, Wu JD, Miller SD, Meeks JJ, Lukas RV, Wyatt E, Doglio L, Schiltz GE, McCusker RH, Wainwright DA. Immunosuppressive IDO in Cancer: Mechanisms of Action, Animal Models, and Targeting Strategies. *Front Immunol* 2020; 11: 1185 [PMID: 32612606 DOI: 10.3389/fimmu.2020.01185]
- Metz R, Rust S, Duhadaway JB, Mautino MR, Munn DH, Vahanian NN, Link CJ, Prendergast GC. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan. *Oncimmunology* 2012; 1: 1460-1468 [PMID: 23264892 DOI: 10.4161/onci.21716]
- Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO Pathway

- Inhibition in Cancer Immunotherapy via Downstream Focus on the Tryptophan-Kynurenine-Aryl Hydrocarbon Axis. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1462-1471 [PMID: 30377198 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2882]
- 19 Ramapriyan R, Caetano MS, Barsoumian HB, Mafra ACP, Zambalde EP, Menon H, Tsouko E, Welsh JW, Cortez MA. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance. *Pharmacol Ther* 2019; 195: 162-171 [PMID: 30439456 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.004]
- 20 Long Y, Tsai WB, Wang D, Hawke DH, Savaraj N, Feun LG, Hung MC, Chen HH, Kuo MT. Argininosuccinate synthetase 1 (ASS1) is a common metabolic marker of chemosensitivity for targeted arginine- and glutamine-starvation therapy. *Cancer Lett* 2017; 388: 54-63 [PMID: 27913198 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.028]
- 21 Hatfield S, Veszeleiova K, Steingold J, Sethuraman J, Sitkovsky M. Mechanistic Justifications of Systemic Therapeutic Oxygenation of Tumors to Weaken the Hypoxia Inducible Factor 1 α -Mediated Immunosuppression. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1136: 113-121 [PMID: 31201720 DOI: 10.1007/978-3-030-12734-3_8]
- 22 Chiu DK, Tse AP, Xu IM, Di Cui J, Lai RK, Li LL, Koh HY, Tsang FH, Wei LL, Wong CM, Ng IO, Wong CC. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2017; 8: 517 [PMID: 28894087 DOI: 10.1038/s41467-017-00530-7]
- 23 Zhang F, Li R, Yang Y, Shi C, Shen Y, Lu C, Chen Y, Zhou W, Lin A, Yu L, Zhang W, Xue Z, Wang J, Cai Z. Specific Decrease in B-Cell-Derived Extracellular Vesicles Enhances Post-Chemotherapeutic CD8⁺ T Cell Responses. *Immunity* 2019; 50: 738-750.e7 [PMID: 30770248 DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.010]
- 24 Shrestha R, Prithviraj P, Anaka M, Bridle KR, Crawford DHG, Dhungel B, Steel JC, Jayachandran A. Monitoring Immune Checkpoint Regulators as Predictive Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2018; 8: 269 [PMID: 30057891 DOI: 10.3389/fonc.2018.00269]
- 25 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]
- 26 Wong CC, Tse AP, Huang YP, Zhu YT, Chiu DK, Lai RK, Au SL, Kai AK, Lee JM, Wei LL, Tsang FH, Lo RC, Shi J, Zheng YP, Wong CM, Ng IO. Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1645-1658 [PMID: 25048396 DOI: 10.1002/hep.27320]
- 27 Peng T, Deng X, Tian F, Li Z, Jiang P, Zhao X, Chen G, Chen Y, Zheng P, Li D, Huang S. The interaction of LOXL2 with GATA6 induces VEGFA expression and angiogenesis in cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2019; 55: 657-670 [PMID: 31322171 DOI: 10.3892/ijo.2019.4837]
- 28 李欢乐, 王青青, 刘杨. 缺氧诱导因子HIF- α 在固有免疫细胞参与炎症相关疾病的调控作用. *中国免疫学杂志* 2018; 34: 929-934 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.06.026]
- 29 Tamura R, Tanaka T, Akasaki Y, Murayama Y, Yoshida K, Sasaki H. The role of vascular endothelial growth factor in the hypoxic and immunosuppressive tumor microenvironment: perspectives for therapeutic implications. *Med Oncol* 2019; 37: 2 [PMID: 31713115 DOI: 10.1007/s12032-019-1329-2]
- 30 Huang M, Wang L, Chen J, Bai M, Zhou C, Liu S, Lin Q. Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int J Oncol* 2016; 48: 2144-2154 [PMID: 26984380 DOI: 10.3892/ijo.2016.3421]
- 31 Schoos A, Gabriel C, Knab VM, Fux DA. Activation of HIF-1 α by δ -Opioid Receptors Induces COX-2 Expression in Breast Cancer Cells and Leads to Paracrine Activation of Vascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 370: 480-489 [PMID: 31300611 DOI: 10.1124/jpet.119.257501]
- 32 Sui W, Zhang Y, Wang Z, Wang Z, Jia Q, Wu L, Zhang W. Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H₂₂ murine hepatocarcinoma model. *Oncol Rep* 2014; 31: 2252-2260 [PMID: 24647425 DOI: 10.3892/or.2014.3093]
- 33 Lewis A, Elks PM. Hypoxia Induces Macrophage *tnfa* Expression via Cyclooxygenase and Prostaglandin E₂ *in vivo*. *Front Immunol* 2019; 10: 2321 [PMID: 31611882 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02321]
- 34 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE₂-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 2017; 7: 522-538 [PMID: 28202625 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932]
- 35 Wang Q, Lu D, Fan L, Li Y, Liu Y, Yu H, Wang H, Liu J, Sun G. COX-2 induces apoptosis-resistance in hepatocellular carcinoma cells via the HIF-1 α /PKM2 pathway. *Int J Mol Med* 2019; 43: 475-488 [PMID: 30365092 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3936]
- 36 Xing Y, Wang R, Chen D, Mao J, Shi R, Wu Z, Kang J, Tian W, Zhang C. COX2 is involved in hypoxia-induced TNF- α expression in osteoblast. *Sci Rep* 2015; 5: 10020 [PMID: 26066979 DOI: 10.1038/srep10020]
- 37 Miao J, Lu X, Hu Y, Piao C, Wu X, Liu X, Huang C, Wang Y, Li D, Liu J. Prostaglandin E₂ and PD-1 mediated inhibition of antitumor CTL responses in the human tumor microenvironment. *Oncotarget* 2017; 8: 89802-89810 [PMID: 29163789 DOI: 10.18632/oncotarget.21155]
- 38 Zhu Y, Zang Y, Zhao F, Li Z, Zhang J, Fang L, Li M, Xing L, Xu Z, Yu J. Inhibition of HIF-1 α by PX-478 suppresses tumor growth of esophageal squamous cell cancer in vitro and in vivo. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 1198-1212 [PMID: 28560067]
- 39 Botti G, Fratangelo F, Cerrone M, Liguori G, Cantile M, Anniciello AM, Scala S, D'Alterio C, Trimarco C, Ianaro A, Cirino G, Caracò C, Colombino M, Palmieri G, Pepe S, Ascierto PA, Sabbatino F, Scognamiglio G. COX-2 expression positively correlates with PD-L1 expression in human melanoma cells. *J Transl Med* 2017; 15: 46 [PMID: 28231855 DOI: 10.1186/s12967-017-1150-7]
- 40 张梦迪. 基于FRET技术研究AhR、HIF-1 α 与ARNT的相互作用. 呼和浩特市: 内蒙古医科大学 2017
- 41 Wolff M, Jelkmann W, Dunst J, Depping R. The Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator (ARNT/HIF-1 β) is influenced by hypoxia and hypoxia-mimetics. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 849-858 [PMID: 24081025 DOI: 10.1159/000354487]
- 42 Tsai CH, Li CH, Liao PL, Cheng YW, Lin CH, Huang SH, Kang JJ. NcoA2-Dependent Inhibition of HIF-1 α Activation Is Regulated via AhR. *Toxicol Sci* 2015; 148: 517-530 [PMID: 26350169 DOI: 10.1093/toxsci/kfv199]
- 43 Gabriely G, Wheeler MA, Takenaka MC, Quintana FJ. Role of AHR and HIF-1 α in Glioblastoma Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 428-436 [PMID: 28318896 DOI: 10.1016/j.tem.2017.02.009]
- 44 Ehrlich AK, Pennington JM, Bisson WH, Kolluri SK, Kerkvliet

- NI. TCDD, FICZ, and Other High Affinity AhR Ligands Dose-Dependently Determine the Fate of CD4⁺ T Cell Differentiation. *Toxicol Sci* 2018; 161: 310-320 [PMID: 29040756 DOI: 10.1093/toxsci/kfx215]
- 45 Takenaka MC, Gabriely G, Rothhammer V, Mascanfroni ID, Wheeler MA, Chao CC, Gutiérrez-Vázquez C, Kenison J, Tjon EC, Barroso A, Vandeventer T, de Lima KA, Rothweiler S, Mayo L, Ghannam S, Zandee S, Healy L, Sherr D, Farez MF, Prat A, Antel J, Reardon DA, Zhang H, Robson SC, Getz G, Weiner HL, Quintana FJ. Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39. *Nat Neurosci* 2019; 22: 729-740 [PMID: 30962630 DOI: 10.1038/s41593-019-0370-y]
- 46 Deng J, Li J, Sarde A, Lines JL, Lee YC, Qian DC, Pechenick DA, Manivanh R, Le Mercier I, Lowrey CH, Varn FS, Cheng C, Leib DA, Noelle RJ, Mabaera R. Hypoxia-Induced VISTA Promotes the Suppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 1079-1090 [PMID: 31088847 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0507]
- 47 Xu W, Dong J, Zheng Y, Zhou J, Yuan Y, Ta HM, Miller HE, Olson M, Rajasekaran K, Ernstoff MS, Wang D, Malarkannan S, Wang L. Immune-Checkpoint Protein VISTA Regulates Antitumor Immunity by Controlling Myeloid Cell-Mediated Inflammation and Immunosuppression. *Cancer Immunol Res* 2019; 7: 1497-1510 [PMID: 31340983 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0489]
- 48 Le Mercier I, Chen W, Lines JL, Day M, Li J, Sergent P, Noelle RJ, Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. *Cancer Res* 2014; 74: 1933-1944 [PMID: 24691994 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506]
- 49 张明. 免疫检查点蛋白VISTA在肝细胞癌中的表达及对肿瘤微环境和肝癌患者预后的影响. 广州市: 南方医科大学 2018
- 50 Kato S, Okamura R, Kumaki Y, Ikeda S, Nikanjam M, Eskander R, Goodman A, Lee S, Glenn ST, Dressman D, Papanicolaou-Sengos A, Lenzo FL, Morrison C, Kurzrock R. Expression of TIM3/VISTA checkpoints and the CD68 macrophage-associated marker correlates with anti-PD1/PDL1 resistance: implications of immunogram heterogeneity. *Oncoimmunology* 2020; 9: 1708065 [PMID: 32117584 DOI: 10.1080/2162402X.2019.1708065]
- 51 Dai X, Pi G, Yang SL, Chen GG, Liu LP, Dong HH. Association of PD-L1 and HIF-1 α Coexpression with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2018; 11: 559-566 [PMID: 29525633 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.02.014]
- 52 Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasim M, Karray S, Dessen P, Bronte V, Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 2014; 211: 781-790 [PMID: 24778419 DOI: 10.1084/jem.20131916]
- 53 Palsson-McDermott EM, Dyck L, Zaslona Z, Menon D, McGettrick AF, Mills KHG, O'Neill LA. Pyruvate Kinase M2 Is Required for the Expression of the Immune Checkpoint PD-L1 in Immune Cells and Tumors. *Front Immunol* 2017; 8: 1300 [PMID: 29081778 DOI: 10.3389/fimmu.2017.01300]
- 54 Noman MZ, Chouaib S. Targeting hypoxia at the forefront of anticancer immune responses. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954463 [PMID: 25964858 DOI: 10.4161/21624011.2014.954463]
- 55 Bailly C. Regulation of PD-L1 expression on cancer cells with ROS-modulating drugs. *Life Sci* 2020; 246: 117403 [PMID: 32035131 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117403]
- 56 Wang Z, Li MY, Zhang ZH, Zuo HX, Wang JY, Xing Y, Ri M, Jin HL, Jin CH, Xu GH, Piao LX, Jiang CG, Ma J, Jin X. Panaxadiol inhibits programmed cell death-ligand 1 expression and tumour proliferation via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3 in human colon cancer cells. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104727 [PMID: 32113874 DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104727]
- 57 Guo R, Li Y, Wang Z, Bai H, Duan J, Wang S, Wang L, Wang J. Hypoxia-inducible factor-1 α and nuclear factor- κ B play important roles in regulating programmed cell death ligand 1 expression by epidermal growth factor receptor mutants in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 1665-1675 [PMID: 30844110 DOI: 10.1111/cas.13989]
- 58 Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, Graham CH. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 665-674 [PMID: 24336068 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992]
- 59 Graham C, Barsoum I, Kim J, Black M, Siemens RD. Mechanisms Of Hypoxia-Induced Immune Escape In Cancer And Their Regulation By Nitric Oxide. *Redox Biol* 2015; 5: 417 [PMID: 28162279 DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.022]
- 60 Hays E, Bonavida B. Nitric Oxide-Mediated Enhancement and Reversal of Resistance of Anticancer Therapies. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8: 407 [PMID: 31533363 DOI: 10.3390/antiox8090407]
- 61 Kojetin DJ, Burris TP. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 197-216 [PMID: 24577401 DOI: 10.1038/nrd4100]
- 62 Jin J, Chang DY, Kim SH, Rha KS, Mo JH, Shin EC, Kim YM. Role of hypoxia-inducible factor-1 α expression in regulatory T cells on nasal polypogenesis. *Laryngoscope* 2014; 124: E151-E159 [PMID: 24142705 DOI: 10.1002/lary.24472]
- 63 Brożyna AA, Jóźwicki W, Jettan AM, Slominski AT. On the relationship between VDR, ROR α and ROR γ receptors expression and HIF1- α levels in human melanomas. *Exp Dermatol* 2019; 28: 1036-1043 [PMID: 31287590 DOI: 10.1111/exd.14002]
- 64 Huang Y, Liang H, He C, Peng F. Hepatitis B Virus X Protein-Induced ROR γ Expression to Promote the Migration and Proliferation of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 5407126 [PMID: 31781621 DOI: 10.1155/2019/5407126]
- 65 Matsui-Hasumi A, Sato Y, Uto-Konomi A, Yamashita S, Uehori J, Yoshimura A, Yamashita M, Asahara H, Suzuki S, Kubo M. E3 ubiquitin ligases SIAH1/2 regulate hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)-mediated Th17 cell differentiation. *Int Immunol* 2017; 29: 133-143 [PMID: 28338984 DOI: 10.1093/intimm/dxx014]
- 66 Li H, Zhou L, Dai J. Retinoic acid receptor-related orphan receptor ROR α regulates differentiation and survival of keratinocytes during hypoxia. *J Cell Physiol* 2018; 233: 641-650 [PMID: 28332183 DOI: 10.1002/jcp.25924]
- 67 Amaravadi RK, Kimmelman AC, Debnath J. Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Cancer Discov* 2019; 9: 1167-1181 [PMID: 31434711 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0292]
- 68 Cheng A, He P, Zhang J, Zheng W, Yang M. [Expression and correlation analysis of hypoxia inducible factor 1 α and autophagy related molecules in rat nucleus pulposus cells under hypoxia]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Jian Wai Ke Za Zhi* 2020; 34: 318-322 [PMID: 32174076 DOI: 10.7507/1002-1892.201908088]
- 69 Tittarelli A, Janji B, Van Moer K, Noman MZ, Chouaib S. The Selective Degradation of Synaptic Connexin 43 Protein by Hypoxia-induced Autophagy Impairs Natural Killer Cell-mediated Tumor Cell Killing. *J Biol Chem* 2015; 290: 23670-23679 [PMID: 26221040 DOI: 10.1074/jbc.M115.651547]
- 70 Janji B, Berchem G, Chouaib S. Targeting Autophagy in the Tumor Microenvironment: New Challenges and Opportunities for Regulating Tumor Immunity. *Front Immunol* 2018; 9: 887 [PMID: 29922284 DOI: 10.3389/fimmu.2018.00887]
- 71 Yao C, Ni Z, Gong C, Zhu X, Wang L, Xu Z, Zhou C, Li S,

- Zhou W, Zou C, Zhu S. Rocaglamide enhances NK cell-mediated killing of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy. *Autophagy* 2018; 14: 1831-1844 [PMID: 29969944 DOI: 10.1080/15548627.2018.1489946]
- 72 Jacquin E, Apetoh L. Cell-Intrinsic Roles for Autophagy in Modulating CD4 T Cell Functions. *Front Immunol* 2018; 9: 1023 [PMID: 29867990 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01023]
- 73 Patel S, Hurez V, Nawrocki ST, Goros M, Michalek J, Sarantopoulos J, Curiel T, Mahalingam D. Vorinostat and hydroxychloroquine improve immunity and inhibit autophagy in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 59087-59097 [PMID: 27463016 DOI: 10.18632/oncotarget.10824]
- 74 Xu WL, Wang SH, Sun WB, Gao J, Ding XM, Kong J, Xu L, Ke S. Insufficient radiofrequency ablation-induced autophagy contributes to the rapid progression of residual hepatocellular carcinoma through the HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway. *BMB Rep* 2019; 52: 277-282 [PMID: 30940322 DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.4.263]
- 75 Sun Y, Xing X, Liu Q, Wang Z, Xin Y, Zhang P, Hu C, Liu Y. Hypoxia-induced autophagy reduces radiosensitivity by the HIF-1 α /miR-210/Bcl-2 pathway in colon cancer cells. *Int J Oncol* 2015; 46: 750-756 [PMID: 25385144 DOI: 10.3892/ijo.2014.2745]
- 76 Zhang X, Qi Z, Yin H, Yang G. Interaction between p53 and Ras signaling controls cisplatin resistance via HDAC4- and HIF-1 α -mediated regulation of apoptosis and autophagy. *Theranostics* 2019; 9: 1096-1114 [PMID: 30867818 DOI: 10.7150/thno.29673]

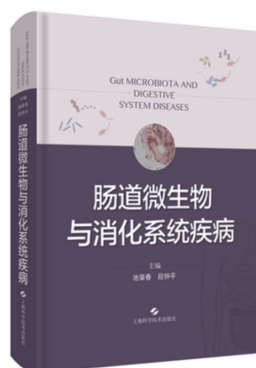
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系统肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。



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



9 771009 307056