

缺氧诱导因子对肿瘤间质细胞影响的研究进展

赵祺玮, 周欣悦, 刘夏阳, 李壮 综述, 郭晓红 审校

湖北中医药大学基础医学院, 湖北 武汉 430072

摘要: 缺氧是肿瘤细胞快速增殖造成的常见的肿瘤微环境, 缺氧诱导因子 (HIF) 是肿瘤细胞适应缺氧反应的主要转录因子。目前研究发现HIF可与肿瘤微环境的成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞等多种间质细胞相互影响, 导致缺氧反应靶基因的转录和表达改变, 最终促进肿瘤血管生成, 诱导肿瘤细胞的迁移、侵袭及免疫逃逸等生理变化。但HIF调控机制涉及的信号转导通路较为复杂, HIF在肿瘤微环境中的作用与机制还需进一步研究, 多数HIF抑制剂尚处于临床前研究阶段。本文就HIF对肿瘤间质细胞的影响的研究进展进行综述, 为以HIF为靶点的肿瘤预防、诊断和治疗提供理论依据。

关键词: 缺氧诱导因子; 肿瘤微环境; 间质细胞; 靶向治疗

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 01-0034-05

Effects of hypoxia-inducible factors on tumor mesenchymal cells: a review

ZHAO Qiwei, ZHOU Xinyue, LIU Xiayang, LI Zhuang, GUO Xiaohong

School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430072, China

Abstract: Hypoxia is the most common tumor microenvironment caused by rapid proliferation of tumor cells, and hypoxia-inducible factor (HIF) is the main transcription factor for tumor cells to adapt to hypoxia. Current research has found that HIF can interact with a variety of mesenchymal cells such as fibroblasts, endothelial cells and immune cells in the tumor microenvironment, leading to the transcription and expression of target genes in response to hypoxia, which ultimately promotes tumor angiogenesis, and induces physiological changes such as migration, invasion, and immune escape of tumor cells. However, the signaling pathways involved in the HIF regulatory mechanism are complex, and the mechanism of HIF in the tumor microenvironment need to be further investigated, also most HIF inhibitors are still in the preclinical research stage. This paper reviews the research progress on the effects of HIF on tumor mesenchymal stromal cells to provide a theoretical basis for the diagnosis, prevention and treatment of tumors targeting HIF.

Keywords: hypoxia inducible factor; tumor microenvironment; mesenchymal cell; targeted therapy

氧气是能量代谢的关键物质, 是生命运动的能源, 对哺乳动物的生理功能和新陈代谢至关重要。20世纪90年代, Semenza教授发现了机体感知氧的重要因子, 即缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF), 由此开启了对该因子的研究热潮^[1]。肿瘤细胞的快速生长易导致肿瘤内呈缺氧微环境, 从而促进HIF的稳定和积累。HIF作为缺氧条件下广泛存在于哺乳动物细胞内的转录因子, 可直接调节上百种靶基因的表达, 进而调节肿瘤细胞的代谢和生长^[2-3]; 也可与肿瘤微环境中的成纤维细胞、内皮细胞和免疫细

胞等间质细胞分泌的细胞因子和趋化因子等相互作用, 参与肿瘤血管形成、诱导肿瘤免疫逃逸、促进肿瘤细胞生长和转移, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[4]。本文通过PubMed检索2015—2023年发表的有关HIF与肿瘤微环境的研究文献, 就肿瘤微环境中HIF对间质细胞的作用机制进行综述, 为以HIF为靶点的肿瘤预防、诊断和治疗提供理论依据。

1 HIF的结构与功能

HIF是由 α 亚基和 β 亚基组成的异二聚体, α 亚基对氧浓度的响应敏感, β 亚基属于芳香烃受体核转运蛋白家族, 其表达基本不受氧浓度的影响。哺乳动物中有3种 α 亚基, 即HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α , 分别编码826、869和668个氨基酸。3种

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.01.009

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174020)

作者简介: 赵祺玮, 硕士研究生在读, 中西医结合基础专业

通信作者: 郭晓红, E-mail: Judyguo313@hbtcu.edu.cn

α 亚基在 N 端均含有碱性螺旋-环-螺旋蛋白 (bHLH)、PAS-A 和 PAS-B 结构域, 该区域可将 α 亚基与 β 亚基结合在靶基因的缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE) 上; 中间是 HIF- α 在常氧条件下被降解所必须的降解结构域^[5]; C 端含有转录激活结构域 (transactivation domains, TAD)。不同的是, HIF-1 α 和 HIF-2 α 均含有 N 端和 C 端 2 个 TAD, 而 HIF-3 α 只有 1 个 N 端 TAD^[6]。N 端的 TAD (NAD) 在特异性调节 HIF-1 α 和 HIF-2 α 不同靶基因的功能中占主导地位, C 端的 TAD (CAD) 主要负责在缺氧条件下富集转录辅助激活因子。目前针对 HIF 的研究集中于 HIF-1 α 和 HIF-2 α 。

HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 在不同组织中差异表达, 例如, HIF-1 α 组成性表达于大多数组织中, HIF-2 α 选择性表达于肝细胞和内皮细胞等细胞中, HIF-3 α 主要在心脏、骨骼肌和胎盘中表达。HIF 的表达受到组织微环境氧含量的调节。常氧条件下, HIF- α 的脯氨酸残基被依赖于氧的脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 羟基化, 随后与具有靶向 HIF- α 降解功能的 VHL 肿瘤抑制蛋白 (von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL) 相结合, 最终导致 HIF- α 的泛素化降解, 可见 PHD 是 HIF- α 降解的关键。相反, 低氧条件可抑制 PHD 活性, 使 HIF- α 聚集, 并入核与 HIF- β 进行异二聚化, 与基因启动子的 HRE 的 DNA 序列 5' -TACGTG-3' 结合, 调控下游靶基因, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞程序性死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 等, 参与肿瘤血管形成、肿瘤免疫逃逸等过程^[7-8]。

2 HIF 在肿瘤微环境中的作用

肿瘤微环境以缺血、缺氧和低 pH 值为重要特征, 是造成肿瘤耐药性的重要原因之一, 主要由肿瘤细胞和肿瘤间质细胞构成。肿瘤间质细胞可分为 2 类: 一类以免疫细胞为主, 形成肿瘤免疫微环境; 另一类以内皮细胞、成纤维细胞等间质细胞为主, 形成肿瘤非免疫微环境。肿瘤间质细胞中, HIF 可与其分泌的细胞因子、趋化因子等相互调控, 在肿瘤血管生成, 肿瘤细胞生长、侵袭和转移等过程中发挥重要作用。

2.1 HIF 对成纤维细胞的作用

成纤维细胞最初被定义为结缔组织中合成胶原的细胞, 是多种结缔组织的组成部分。肿瘤细胞与成纤维细胞相互作用产生肿瘤微环境中高度活化的成纤维

细胞亚群——肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF)^[9]。CAF 一旦被激活, 会产生大量的细胞因子、趋化因子, 并招募免疫细胞, 诱导细胞外基质重构。

CAF 及其分泌的多种因子会调控 HIF 表达, 进一步调控 HIF 的下游靶基因, 影响肿瘤的进程。研究表明, 来自 CAF 的坍塌反应调节蛋白 2 是一种与多种恶性肿瘤有关的微管相关蛋白, 可通过激活 HIF-1 α -糖酵解信号通路促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[10]。在间充质干细胞分化为 CAF 后, HIF-1 α 表达明显上调, 通过与 miR-210 的启动子区结合, 增强 miR-210 的转录, 进一步下调液泡膜蛋白 1 的表达, 增强结直肠癌的迁移和侵袭能力^[11]。在肝癌中, CAF 分泌的趋化因子 CCL5 能抑制 HIF-1 α 的泛素化降解, 增强其稳定性, 促进肝癌细胞发生上皮间充质转化^[12]。

HIF-1 α 的表观遗传修饰影响 CAF 表型的形成。BECKER 等^[13]根据从良性乳腺组织和乳腺癌患者中分离出来的成纤维细胞, 结合多种动物模型研究发现, 低氧条件下, HIF-1 α 启动子区的甲基化水平明显降低, 进而诱导正常成纤维细胞发生遗传重编程, 即生成 CAF 的转录组, 增强肿瘤细胞糖酵解功能, 促进肿瘤细胞的代谢和生长。

2.2 HIF 对内皮细胞的作用

肿瘤血管主要由内皮细胞组成, 在介导氧气与营养物质供应同时的分泌调节性旁分泌因子。肿瘤内缺氧是氧气供应不足和血管网络混乱造成的^[14]。

VEGF 是最重要的血管生成因子之一, 不仅能特异性地促进内皮细胞生长, 还能增加新生血管的通透性^[15]。通过抑制 HIF 可降低 VEGF 的表达, 进而阻碍肿瘤的发展。卵巢癌中星形胶质细胞上调基因-1 可通过 HIF-1 α /VEGF 通路上调 VEGF 的表达, 进而诱导卵巢癌的血管生成和迁移能力^[16]; 结直肠癌中, miR-148a 可通过 HIF-1 α /VEGF 通路下调 VEGF 的表达, 抑制结直肠癌细胞的血管生成能力^[17]。

在肿瘤血管新生过程中也存在由 HIF 调控的非 VEGF 通路。研究表明, HIF 在内皮细胞中可通过调控下游信号分子, 如重组 E26 转录因子 1 (E26 transformation specific-1, ETS-1)、 δ 样蛋白 4 (delta-like protein 4, DLL4) 等, 影响肿瘤血管生成。HIF/ETS-1 信号通路为正反馈通路, 激活 HIF/ETS-1 信号通路可通过调控血管内皮细胞的增殖和迁移促进血管新生^[18]。在乳腺癌模型中, HIF-2 α 在内皮细胞中的缺失抑制下游的 Wnt/Notch 信号通路, 增加肿瘤

内皮细胞血管的通透性,最终减少血管生成^[19]。此外, HIF 还调控除 VEGF 以外影响血管的小分子介质,如一氧化氮。内皮细胞中 HIF-1 α 的缺失减少一氧化氮的合成,降低肿瘤血管张力,抑制肿瘤细胞向内皮层的迁移^[20]。

2.3 HIF 对免疫细胞的作用

几乎所有肿瘤都含有浸润性免疫细胞,包括骨髓细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)。骨髓细胞包括树突状细胞(dendritic cell, DC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)和骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC); TIL 可分为2个功能不同的细胞亚群:抗肿瘤效应 T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg),前者包括 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞,后者包括 CD25⁺T 细胞。

2.3.1 HIF 对 TAM 的作用

巨噬细胞是人体重要的免疫细胞,主要由骨髓单核细胞分化而来。根据受到的刺激不同,巨噬细胞可向不同的方向极化为 M1 型促炎细胞和 M2 型抗炎细胞。TAM 作为肿瘤组织浸润的巨噬细胞,是肿瘤微环境的重要组成部分,在与多种细胞因子的作用下参与恶性肿瘤的发生、发展、迁移和侵袭。

TAM 通过调控 HIF 的表达使肿瘤发生适应性改变。研究发现,在缺氧条件下,肝癌的坏死碎片可诱导具有 M2 表型的 TAM 释放大量白细胞介素(interleukin, IL)-1 β , IL-1 β 通过环氧化酶-2 上调肝癌细胞 HIF-1 α 的表达,增强肝癌细胞的上皮间充质转化^[21]。研究表明, TAM 会选择性聚集在肿瘤中心边缘缺氧区域,通过外泌体表达稳定 HIF-1 α 的长非编码 RNA(HIF-1 α stabilizing long noncoding RNA, HISLA),之后被肿瘤摄取。肿瘤通过利用 HISLA 抑制 PHD2 的功能,促进 HIF-1 α 的稳定和集聚,能在缺氧环境下继续利用葡萄糖代谢产生能量^[22]。

HIF 也可通过调控 TAM 优化肿瘤生长的微环境,进而影响肿瘤的发展。肺癌细胞向其微环境释放琥珀酸,并激活琥珀酸受体信号,通过调控 PI3K/HIF-1 α 信号通路使巨噬细胞极化为 TAM,促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[23]。肺癌细胞来源的乳酸激活 mTORC1,随后抑制 TAM 中转录因子 EB 介导的 ATP6V0d2 的表达;敲除小鼠 TAM 中 ATP6V0d2 的表达可增强 HIF-2 α 介导的 VEGF 表达,促进肿瘤血管生成;抑制 HIF-2 α 的转录活性可以逆转 ATP6V0d2 敲除小鼠肿瘤血管生成,阻碍肿瘤发病进程^[24]。

2.3.2 HIF 对 MDSC 的作用

MDSC 已被确定为调节肿瘤免疫反应的关键细胞,其特点是起源于骨髓,不成熟,且具有免疫抑制活性。缺氧条件下, HIF-1 α 可通过调控 MDSC 的免疫活性,增强肿瘤的免疫抑制性,使肿瘤产生免疫逃逸。研究表明,在肺癌、乳腺癌和结肠癌小鼠模型中, HIF-1 α 通过与 PD-L1 近端启动子中转录活跃的 HRE 结合,增加 MDSC 细胞 PD-L1 的表达。阻断 PD-L1 会增强 MDSC 介导的 T 细胞活化,并伴随 MDSC 中 IL-6 和 IL-10 的下调,最终抑制肿瘤的免疫逃逸^[25]。在肝癌中, HIF-1 α 可诱导外核苷三磷酸二磷酸水解酶 2(ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2, ENTPD2)过度表达, ENTPD2 继而将细胞外 ATP 转化为 5'-AMP,阻止 MDSC 向非免疫抑制细胞分化,使肿瘤发生免疫逃逸^[26]。在非小细胞肺癌中,上调的转化生长因子触发哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的磷酸化,随后激活 HIF-1 α ,诱导 MDSC 上 CD39/CD73 的表达,抑制自然杀伤细胞活性,增强肿瘤的免疫抑制性^[27]。在结直肠癌中发现热带念珠菌通过 Syk-PKM2 通路诱导 HIF-1 α 上调编码糖酵解酶的靶基因 GLUT1、HK2、PKM2、LDHA 和 PDK1 的表达,增强 MDSC 的免疫抑制功能^[28]。

2.3.3 HIF 对 TIL 的作用

TIL 是一种适应性免疫细胞,在低氧或缺氧条件下,调控信号不同, HIF 对 T 细胞分化发挥的作用也不同。在肺癌中, HIF-1 α 可促进趋化因子 CCL28 的表达,进而促进 Treg 细胞分化并募集到肿瘤微环境中,增强肿瘤的耐受性和血管生成能力^[29]。相反,在胶质瘤中发现 HIF-1 α 通过促进叉头蛋白 P3 的不稳定和降解,抑制 Treg 细胞分化使其活性降低^[30]。Treg 细胞活性的增强可导致肿瘤形成免疫抑制微环境,因此在 Treg 细胞中调节 HIF-1 α 的表达可作为降低肿瘤免疫抑制性的新方法。此外, HIF-2 α 敲除的 Treg 细胞重编程能力增强,可分泌 IL-17,该小鼠对 MC38 结肠腺癌的生长和 B16-F10 黑色素瘤的转移有明显的抵抗力^[31]。因此, Treg 细胞中 HIF-2 α 的敲除也可以保护宿主免受肿瘤生长的影响。除 Treg 细胞外,在结肠癌小鼠中发现, HIF 负调控因子 VHL 的缺失诱导了依赖 HIF-1 α /HIF-2 α 分化的组织驻留记忆样 CD8⁺TIL 的形成,增强了 T 细胞的效应功能与免疫记忆,证明 HIF 活性可促进 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤效应和组织驻留能力^[32]。

2.3.4 HIF 对 DC 的作用

DC 是机体功能最强的抗原递呈细胞,缺氧可促

进 DC 中 HIF-1 α 的表达, 从而抑制机体免疫水平。在肝癌中发现, HIF-1 α 诱导的细胞外腺苷通过腺苷 A1 受体明显增强 DC 对 Treg 细胞的诱导, 抑制了 CD8⁺T 细胞的增殖和细胞毒性, 最终降低了机体的免疫活性^[33]。LIU 等^[34]发现, HIF-1 α 与长非编码 RNA lnc-Dpf3 结合后, 可抑制 HIF-1 α 依赖的糖酵解基因 LDHA 的转录, 从而抑制 DC 的糖酵解代谢和向淋巴结迁移的能力, 破坏细胞的免疫稳态。因此, 抑制 HIF-1 α 可促进 DC 细胞对肿瘤的免疫活性, 从而抑制肿瘤生长。

3 靶向 HIF 的抗肿瘤研究

HIF-1 α 抑制剂主要通过调节 HIF 表达, 蛋白的合成、聚集、降解和二聚化, 以及影响 HIF 与靶基因 DNA 的结合与转录活性等发挥功能。大部分 HIF-1 α 抑制剂的研发仍处于临床前研究阶段。抗肿瘤相关研究发现, HIF 抑制剂 PX-478 可抑制肿瘤生长, 诱导细胞周期停滞在 G2 期, 促进肿瘤细胞凋亡^[35]; LW6 可通过抑制血管生成抑制肿瘤生长^[36]。临床应用的部分抗肿瘤药物如紫杉酚、雷帕霉素和棘霉素等也被发现具有抑制 HIF-1 α 的作用。在乳腺癌小鼠模型中, 棘霉素通过靶向 HIF-1 α 增加正常组织 PD-L1 的表达, 增强抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 疗法的肿瘤免疫治疗效果。该疗法跟程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /CTLA-4 双抗联合的疗效相当, 但减少了该组合带来的免疫相关不良事件的发生, 是更安全有效的免疫疗法^[37]。

目前发现 TC-S 7009 是一种有效的 HIF-2 α 抑制剂, 能破坏 HIF-2 α 异二聚体, 降低 DNA 结合活性, 从而降低 HIF-2 α 靶基因的表达^[38]。在临床应用方面, 每天口服 120 mg HIF-2 α 抑制剂 Belzutifan 被发现能改善伴发肾癌的 VHL 综合征患者病情。美国食品药品监督管理局已于 2021 年 8 月 13 日批准该抑制剂疗法^[39]。

虽然 HIF 抑制剂对恶性肿瘤有明显的抑制作用, 但从实验室转化为临床应用是一项复杂的过程。由于 HIF 的调控涉及多个信号通路和分子机制, 针对 HIF 的靶向治疗药物的开发相对困难。同时, HIF 在胚胎发育、血管生成和组织修复等生理过程中也发挥重要作用。因此, HIF 靶向药物需要抑制肿瘤细胞 HIF 活性, 同时尽量避免对正常细胞的不良影响。

4 小结

HIF 是细胞在基因转录水平调节缺氧变化的主要因子, 是介导哺乳动物细胞内低氧反应的核转录复合体。肿瘤细胞在肿瘤微环境中的生长进程与 HIF 的表达息息相关, HIF (主要为 HIF-1 α 和 HIF-2 α) 可与肿瘤微环境中的成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞相互作用, 促进肿瘤血管生成, 诱导肿瘤细胞的迁移、侵袭和免疫逃逸等。在现有肿瘤治疗的基础上使用 HIF 抑制剂、靶向下调或通过调节上游分子间接下调 HIF 表达, 理论上可从源头规避肿瘤的耐药性, 改善抗肿瘤治疗效果。然而, HIF 的调控机制涉及的信号转导通路较为复杂, 针对 HIF 在肿瘤微环境中的作用与机制仍待深入研究。

参考文献

- [1] SEMENZA G L, ROTH P H, FANG H M, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (38): 23757-23763.
- [2] CHEN P Z, DUAN X H, LI X G, et al. HIPK2 suppresses tumor growth and progression of hepatocellular carcinoma through promoting the degradation of HIF-1 α [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (14): 2863-2876.
- [3] HOEFFLIN R, HARLANDER S, SCHAFER S, et al. HIF-1 α and HIF-2 α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1-21.
- [4] YUAN Y Y, LI H M, PU W, et al. Cancer metabolism and tumor microenvironment: fostering each other? [J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65 (2): 236-279.
- [5] CHU Q F, GU X Y, ZHENG Q X, et al. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (2): 1-15.
- [6] YAZDANI B, SIROUS H. Expression analysis of HIF-3 α as a potent prognostic biomarker in various types of human cancers: a case of meta-analysis [J]. *Res Pharm Sci*, 2022, 17 (5): 508-526.
- [7] DE HEER E C, JALVING M, HARRIS A L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (10): 5074-5087.
- [8] COWMAN S J, KOH M Y. Revisiting the HIF switch in the tumor and its immune microenvironment [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8 (1): 28-42.
- [9] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20 (3): 174-186.
- [10] JIN Y, BIAN S, WANG H, et al. CRMP2 derived from cancer associated fibroblasts facilitates progression of ovarian cancer via HIF-1 α -glycolysis signaling pathway [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022 [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05129-5>.
- [11] YANG Y F, GU J Y, LI X, et al. HIF-1 α promotes the migration

- and invasion of cancer-associated fibroblasts by miR-210 [J]. *Ag-ing Dis*, 2021, 12 (7): 1794-1807.
- [12] XU H X, ZHAO J, LI J P, et al. Cancer associated fibroblast-derived CCL5 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through activating HIF1 α /ZEB1 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (5): 1-13.
- [13] BECKER L M, O'CONNELL J T, VO A P, et al. Epigenetic reprogramming of cancer-associated fibroblasts deregulates glucose metabolism and facilitates progression of breast cancer [J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 31 (9) [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107701>.
- [14] MARTIN J D, SEANO G, JAIN R K. Normalizing function of tumor vessels: progress, opportunities, and challenges [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 505-534.
- [15] VIMALRAJ S. A concise review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, angiopoietin, and HGF signalling in tumor angiogenesis with a focus on alternative approaches and future directions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1428-1438.
- [16] YU X Y, WANG Y, QIU H L, et al. AEG-1 contributes to metastasis in hypoxia-related ovarian cancer by modulating the HIF-1 α /NF- κ B/VEGF pathway [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018 [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1155/2018/3145689>.
- [17] TSAI H L, MIAO Z F, CHEN Y T, et al. miR-148a inhibits early relapsed colorectal cancers and the secretion of VEGF by indirectly targeting HIF-1 α under non-hypoxia/hypoxia conditions [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (5): 3572-3582.
- [18] RAY U, ROY C S, VASUDEVAN M, et al. Gene regulatory networking reveals the molecular cue to lysophosphatidic acid-induced metabolic adaptations in ovarian cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11 (5): 491-516.
- [19] YAN Y Y, LIU F X, HAN L, et al. HIF-2 α promotes conversion to a stem cell phenotype and induces chemoresistance in breast cancer cells by activating Wnt and Notch pathways [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1) [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0925-x>.
- [20] JANASZAK-JASIECKA A, SIEKIERZYCKA A, PLOSKA A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia—the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7): 1-21.
- [21] ZHANG J Y, ZHANG Q, LOU Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /interleukin-1 β signaling enhances hepatoma epithelial-mesenchymal transition through macrophages in a hypoxic-inflammatory microenvironment [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (5): 1872-1889.
- [22] CHEN F, CHEN J N, YANG L B, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (4): 498-510.
- [23] WU J Y, HUANG T W, HSIEH Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor [J]. *Mol Cell*, 2020, 77 (2): 213-227.
- [24] LIU N, LUO J, KUANG D, et al. Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 α -mediated tumor progression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129 (2): 631-646.
- [25] ZHOU Z G, LIU Y, SONG W, et al. Metabolic reprogramming mediated PD-L1 depression and hypoxia reversion to reactivate tumor therapy [J]. *J Control Release*, 2022, 352: 793-812.
- [26] CHIU D K C, TSE A P W, XU I M J, et al. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 1-12.
- [27] LI J Y, WANG L P, CHEN X F, et al. CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF- β -mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (6): 1-13.
- [28] ZHANG Z Y, ZHENG Y J, CHEN Y, et al. Gut fungi enhances immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells by activating PKM2-dependent glycolysis to promote colorectal tumorigenesis [J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11 (1) [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00334-6>.
- [29] LIU B C, WEI C Y. Hypoxia induces overexpression of CCL28 to recruit Treg cells to enhance angiogenesis in lung adenocarcinoma [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40 (1): 65-74.
- [30] HSIAO H W, HSU T S, LIU W H, et al. Deltex1 antagonizes HIF-1 α and sustains the stability of regulatory T cells *in vivo* [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6 [2023-12-04]. <https://doi.org/10.1038/ncomms7353>.
- [31] HSU T S, LIN Y L, WANG Y A, et al. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1-16.
- [32] LIIKANEN I, LAUHAN C, QUON S, et al. Hypoxia-inducible factor activity promotes antitumor effector function and tissue residency by CD8⁺T cells [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (7): 1-18.
- [33] PANG L, NG K T P, LIU J, et al. Plasmacytoid dendritic cells recruited by HIF-1 α /eADO/ADORA1 signaling induce immunosuppression in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 80-92.
- [34] LIU J, ZHANG X M, CHEN K, et al. CCR7 Chemokine receptor-inducible lnc-Dpf3 restrains dendritic cell migration by inhibiting HIF-1 α -mediated glycolysis [J]. *Immunity*, 2019, 50 (3): 600-615.
- [35] SHIRAVAND Y, KHODADADI F, KASHANI S, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (5): 3044-3060.
- [36] KIM B S, LEE K, JUNG H J, et al. HIF-1 α suppressing small molecule, LW6, inhibits cancer cell growth by binding to calcineurin b homologous protein 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458 (1): 14-20.
- [37] BAILEY C M, LIU Y, LIU M Y, et al. Targeting HIF-1 α abrogates PD-L1-mediated immune evasion in tumor microenvironment but promotes tolerance in normal tissues [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (9): 1-14.
- [38] SENAVIRATHNA L K, HUANG C Q, YANG X Y, et al. Hypoxia induces pulmonary fibroblast proliferation through NFAT signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 1-16.
- [39] JONASCH E, DONSKOV F, ILIOPOULOS O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau Disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (22): 2036-2046.