



缺氧诱导因子 (HIF) 与肝癌发展预后的综述

梁国栋

(川北医学院第二临床医学院 四川 南充 637000)

lianguodong0730@163.com

摘要: 缺氧诱导因子 (HIF) 在缺氧反应中起主要调控作用, 它不仅发生在生理情况下, 常常发生机体病理状态中, 例如一些炎症反应和肿瘤疾病中, 目前研究表明肝癌发生机制包括细胞分子、信号通路、基因水平等方面, 其中 HIF 发挥着重要的作用, 并且 HIF 通路也为肝癌的治疗提供了新思路, 本文对缺氧诱导因子 (HIF) 与肝癌发展预后进行综述, 为这个领域的研究做阶段性的总结。

关键词: HIF, 缺氧, 肝细胞癌

1. 引言

缺氧是实体瘤的一个关键标志, 涉及增强的细胞存活、血管生成、糖酵解代谢和转移, 实体瘤通常包含遭受急性或慢性缺氧的区域, 但在不同肿瘤类型内和不同肿瘤类型之间的患者中, 严重程度各不相同^[1]。尽管长时间和重度缺氧是不利的, 但癌细胞适应缺氧微环境后, 能在这种环境中生存和增殖。因为肿瘤脉管系统的结构和功能异常促进肿瘤缺氧的发展, 癌症通过对癌症脉管系统的不断适应来提升自己生长对于氧气所需求的能力^[2]。低氧诱导因子-1 (HIF-1) 存在于低氧条件下培养的哺乳动物细胞中, 是低氧细胞中促红细胞生成素基因增强子介导的转录激活所必需的。HIF-1 的两个亚基都是含有 PAS 结构域的碱性-螺旋-环-螺旋蛋白, 其定义是它在果蝇的 Per 和 Sim 蛋白以及哺乳动物的 Arnt 和 AHR 蛋白中的存在。HIF-LCA 与 SIM1 关系最为密切, HIF-1.3 是一系列 Arnt 基因产物, 可与 HIF-1a 或 AHR 异源二聚体。HIF-BX 和 HIF-113 (Arnt) RNA 和蛋白水平在暴露于 1%氧气的细胞中被诱导, 并在细胞回到 20%氧气后迅速衰退, 这与 HIF-1 作为缺氧转录反应的介导者的作用一致^[3]。

2791-3813/© Shuangqing Academic Publishing House Limited All rights reserved.

Article history: Received August 7, 2022 Accepted August 17, 2022 Available online August 18, 2022

To cite this document: 梁国栋 (2022). 缺氧诱导因子 (HIF) 与肝癌发展预后的综述. 肿瘤研究与治疗, 卷 1, 第 2 期, 8-16 页.

Doi: <https://doi.org/10.55375/jocat.2022.1.3>

肝细胞癌是最常见的原发性肝癌，是全球范围内排名第三的与癌症相关的死亡病因，据美国癌症协会 2020 年统计数据显示，肝癌患者 5 年生存率为 18%，与以往相比，其病死率的增长速度在男女患者中均有下降趋势^[4]。目前肝癌患者在临床治疗中仍以手术切除、肝移植、化疗等治疗手段为主^[5]，但常规化疗药物对人体有毒副作用，且预后差。HIF 不仅参与降低放疗、化疗以及靶向治疗的疗效，还与血管生成和免疫逃逸密切相关。因此，针对 HIF 进行靶向干预的转化治疗，可能为恶性肿瘤的精准治疗提供新的思路。缺氧会导致细胞反应，从而通过诱导血管生成、增加糖酵解和上调参与细胞存活/凋亡的基因改变代谢来改善氧合和活力^[6]，在低氧环境下，驱动因子 HIF 可通过多种机制调节下游基因的表达，促进肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成、EMT 和免疫逃逸等，进而使肿瘤细胞更加耐受低氧微环境，获得更强的增殖、转移和侵袭能力^[7]。

2. 缺氧诱导因子（HIF）与肝癌发展

2.1 HIF 参与纤维化形成

所有组织中的正确氧浓度是细胞健康的标志，氧稳态的负调节能够影响整个生物体的细胞和组织，细胞对缺氧的反应的特征是参与许多生物过程的多个基因的激活，其中，缺氧诱导因子（HIF）代表缺氧反应的主要调节因子，活性异二聚体复合物 HIF α/β 与缺氧反应元件（HRE）结合，决定了诱导至少 100 个靶基因以恢复组织稳态，越来越多的证据表明，缺氧信号可以通过在细胞和组织中产生对比反应来发挥作用^[8]。萨尔维等人已经描述了 HIF1- α 在慢性肝脏疾病纤维化进展中的作用，在肝细胞中，HIF1- α 的特异性缺失可以防止肝纤维化^[9]。Moczydlowska 等进一步证明 HIF1- α 的转录激活对于肝纤维化的建立和进展至关重要^[10]。另一项研究表明，参与上皮间质转化（EMT）的基因的诱导是 HIF1- α 促进肝纤维化进展的另一种方式^[11]。一些论文还表明，HIF 可以在减轻肝纤维化或肝再生方面发挥作用。沙德等人使用大鼠肝再生模型表明缺氧可加速肝再生^[12]。此外，Wang 等人证明 VHL 过表达能够通过影响 HIF- α 稳定性来下调纤维化基因，从而减少肝脏炎症和纤维化^[13]。

2.2 HIF 与血管再生

在肿瘤中，快速的细胞增殖与缺氧区域有关，缺氧似乎通过诱导血管生成和激活厌氧代谢促进细胞存活来促进肿瘤生长，缺氧反应主要取决于 HIF-1^[14]。在 Duscher D^[15]等人的实验中生成并验证了成纤维细胞特异性 HIF-1 α 敲除小鼠，以了解皮肤缺血情况下的细胞特异性缺氧反应，表明 HIF-1 α 的成纤维细胞表达可能会影响细胞存活并严重介导缺血组织中的微血管生成。皮肤中 VEGF 表达降低，并且 VEGF 的成纤维细胞表达被认为是关键性的介导血管化和基质形成。在癌症的背景下^{[16][17][18]}，成纤维细胞中 HIF-1 α 损失导致伤口愈合受损的机制可能与影响正常血管化肉芽组织形成的 VEGF 信号降低有关。有关研究结果强调了 HIF-1 α 在血管对缺血的反应过程中对成纤维细胞转录谱的调节的重要性。Yosuke Watanabe^[19]等人的研究表明，缺血肌肉中 GSH 加合物水平的增加有利于促进血管

生成，其潜在机制可以通过 S-谷胱甘肽化的多个靶点来解释，其介导缺血时的血管生成作用，可能主要是血管生成转录因子的增加、HIF-1 α 的抗血管生成因子 sFlt1 的减少、内质网 Ca²⁺泵的激活、SERCA 和磷酸酶的抑制缺血组织中 S-谷胱甘肽化增强的结果，总的来说，S-谷胱甘肽化通过稳定 HIF-1 α 和抑制抗血管生成因子 sFlt1 来增加活性 VEGFa，并通过抑制 PTP 和激活 SERCA2 增强内皮细胞中的 VEGFa 信号。

2.3 HIF 参与细胞生存

与正常的非恶性细胞相比，癌细胞已被证明具有改变的代谢。Warburg 效应描述了一种现象，即尽管存在氧气，癌细胞仍优先通过糖酵解代谢葡萄糖，产生乳酸作为最终产物，通过提供细胞生长的生物学要求，Warburg 效应的生化方面为癌细胞增殖的原因提供了强有力的解释，研究表明，磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶点 (PI3K/Akt/mTOR) 以及缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 等途径是糖酵解的中枢调节因子，癌症代谢和癌细胞增殖，HIF-1 激活与血管生成、红细胞生成和参与有氧糖酵解的关键酶的调节有关，从而调节 Warburg 效应所需的关键过程^[20]。缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 参与肿瘤细胞迁移和侵袭，有关报道了 VEGF 过表达、肿瘤进展和不良临床结果之间的密切关系。通过靶向 CAB39, miRNA-451 可能抑制 HIF-1 α 通路以抑制肿瘤的增殖和侵袭。miR-451 表达的上调通过靶向 CAB39 和调节 HIF-1 α 信号通路在体外和体内抑制肿瘤细胞的生长和侵袭^[21]。miR-21 和 miR-10b 通过靶向多种人类癌症中的肿瘤抑制基因与细胞增殖、凋亡和侵袭相关^{[22][23]}。据报道，miR-21 和 miR-10b 都包含一个 HRE 区域，并且可以被 HIF-1 α 和 HIF-2 α 以及 von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白的 pH 依赖性核仁隔离诱导^{[24][25]}。Xiao-Peng Tian 等人研究了外泌体 miR-21 和 miR-10b 在调节 HCC 进展中的功能，发现酸性微环境可以清楚地诱导 HIF-1 α 和 HIF-HCC 中外泌体 miR-21 和 miR-10b 的表达和 2 α 依赖的方式，敲低 miR-21 和 miR-10b 导致外泌体水平降低显著降低 HCC 细胞增殖、迁移和/或侵袭，而通过敲低 HIF-1 α 和 HIF-2 α 恢复 miR-21 和 miR-10b 很大程度上挽救了体内和体外 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[26]。

2.4 HIF 与免疫逃逸

癌细胞暴露于降低的氧气可用性会诱导缺氧诱导因子 (HIF) 的活性，要产生原发性肿瘤、肿瘤复发或转移性肿瘤，癌细胞必须具备两个重要特征：首先，细胞必须避免被免疫系统破坏，其次，细胞必须具有干细胞——像属性。缺氧通过 HIF-1 与辅助激活剂 TAZ^[27] 的功能和物理相互作用以及多能因子的 HIF 依赖性表达^[28] 诱导癌症干细胞 (CSC) 表型^[29]。缺氧还通过几种 HIF 依赖性机制诱导免疫逃逸^{[30][31]}。癌细胞逃避先天免疫系统的主要机制是 CD47 的表达，CD47 是一种细胞表面蛋白，可与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (SIRP α) 相互作用以阻断吞噬作用^{[32][33]}。通过与巨噬细胞表面的低密度脂蛋白相关蛋白 (LRP) 结合，癌细胞表面钙网蛋白 (CRT) 的表达是吞噬作用的主要触发因素^[34]。CRT-LRP 连接触发的吞噬信号被 CD47-SIRP α 连接触发的抗吞噬信号抵消^[35]。癌细胞暴露于缺氧时，CD47 表达以 HIF 依赖性方式被诱导。CD47 表达的适度抑制足以增加癌细胞的吞噬作用。

据报道, CD47 表达的增加使癌细胞能够逃避巨噬细胞的吞噬作用并促进癌症干细胞表型, 缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 直接激活 CD47 的转录缺氧癌细胞中的基因。HIF 活性或 CD47 表达的抑制增加了骨髓来源的巨噬细胞对癌细胞的吞噬作用。不受控制的细胞增殖和异常血管形成导致癌变区域缺氧。缺氧诱导因子 (HIF) 会刺激使癌细胞侵入和转移的基因表达, 从而导致患者死亡。报告说 HIF 刺激 CD47 的产生, CD47 是细胞表面的一种蛋白质, 可使癌细胞避免被巨噬细胞破坏。CD47 对于维持癌症干细胞也很重要, 这是形成原发性肿瘤和转移瘤所需的一小部分细胞^[36]。

2.5 HIF 参与靶向治疗

针对 HIF-1 水平的策略在 HCC 中具有治疗潜力, 因为它们可能会中断与血管生成、肿瘤代谢、侵袭和存活有关的多种途径。已经研究了通过激活羟化酶、通过抑制 HIF-1 α 与共激活剂结合以及通过小分子抑制剂来下调 HIF-1 复合物。此外, 据报道, 拓扑异构酶抑制剂拓扑替康等小分子抑制剂会对 HIF-1 α mRNA 上的核糖体进入产生负面影响, 从而阻止蛋白质的翻译^[37]。另一个研究途径是开发 HIF-1 α mRNA 拮抗剂。SPC2968 是一种 HIF-1 α mRNA 拮抗剂, 它是一种锁核酸 (LNA) 反义寡核苷酸, 可下调 HIF-1 α mRNA 和蛋白质。LNA 寡核苷酸代表了一类新的核酸类似物, 其中化学结构的构象变化导致对 mRNA 的更高亲和力和更高的下调效力。该药物已经在晚期恶性肿瘤中进行了 I 期试验, 以确定最大耐受剂量和剂量限制性毒性。尽管注意到肿瘤大小减小, 但与临床疗效没有相关性。HIF-1 α 定向疗法的治疗潜力还在于可以将治疗与其他靶向疗法相结合, 以提高疗效和预防耐药性。例如, HIF-1 α 抑制剂可以与靶向 MAPK-RAF-ERK 通路的药物联合使用, 如索拉非尼和瑞戈非尼。梁等^[38]报道了通过用 EF24 处理 HCC 细胞来克服肿瘤内缺氧相关索拉非尼耐药性的能力, EF24 导致 VHL 依赖性 HIF-1 α 降解和 NF- κ B 失活。HIF-1 抑制剂与作用于 HIF-1 α 上游的 mTOR 抑制剂 (如依维莫司) 联合使用, 也可能下调 HIF-1 α 的合成并减弱下游信号传导。鉴于 HIF-1 α 在凋亡途径中的调节作用, 与 Stat3 抑制剂联合治疗, 上调 p53 的表达 (HIF-1 α 的下游, 或与 BCL2 抑制剂 (也在 p53 的下游), 将增加癌细胞凋亡并增强效果 HIF-1 α 抑制作用。HIF-1 α 抑制, 特别是与其他疗法联合使用, 是一个很有前景的研究领域, 有可能帮助进一步推进 HCC 的全身治疗^[39]。

2.6 HIF 与治疗预后

HIF-1 是 HCC 的主要致癌因子, 相关研究表明, 一氧化氮模拟物 GTN 或 8-溴-cGMP 可以阻止 HIF-1 α 蛋白的积累, 可以阻断缺氧-诱导 PD-L1 上调并进一步抑制缺氧诱导的 B16-OVA 细胞对 CTL 介导的裂解的抗性^[40]。此外, 抑制 HIF-1 已被用于治疗癌症^{[41][42]}。因此, 通过使用 HIF-1 α 抑制剂结合 PD-L1 阻断剂来靶向肿瘤缺氧的新型联合疗法可能会增强癌症患者的免疫系统。结果表明 PD-L1 和 HIF-1 α 的共同过表达是 OS 和 DFS 的独立预后因素, 并且共同过表达组的预后最差, 推测 PD-L1 和 HIF-1 α 共同过表达的患者-过表达可能更适合联合 PD-L1/HIF-1 α 抑制疗法^[43]。贾等人^[44]研究了 HCC 患者 TACE 前后血清 HIF-1 α 和 VEGF 的表达水平, 以及预后因素与血清 HIF-1

α 和 VEGF 水平的相关性。连续 40 名接受 TACE 的 HCC 患者参加了这项研究。研究显示, HCC 患者血清 HIF-1 α 和 VEGF 的表达水平显著高于对照组。TACE 术后 1 天, 血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平均达到峰值。TACE 后 1 周, 它们的表达水平下降, 但仍显著高于 TACE 前。TACE 术后 1 个月 CR 组 HIF-1 α 和 VEGF 水平均显著低于 PR+SD+PD 组。目前关于 HCC 患者 TACE 后肿瘤组织中 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达变化的报道较少。肖等^[45]对来自 TACE 后接受手术切除的 79 名 HCC 患者和接受无 TACE 手术切除的 57 名 HCC 患者的标本进行免疫组织化学染色, 以检测 VEGF 蛋白表达的变化。结果显示, 单纯手术切除患者的 VEGF 阳性率明显低于手术切除前接受 TACE 治疗的患者。HIF-1 α 和 VEGF 作为肿瘤血管生成的有效因子, 在 HCC 的发生、进展和转移过程中发挥重要作用, 对 HCC 患者 TACE 疗效评价和个体化治疗方案的制定具有重要意义。将监测 HCC 患者 TACE 后血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平或肿瘤组织中 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达的变化作为疗效评价标准的一部分, 增强了对 HCC 治疗的评价^[46]。

3. 结语

许多研究强调了经常面临缺氧的癌细胞中发生的复杂代谢重编程。HIF 是转录复合物, 通过氧感应 PHD 酶充当氧水平的主要传感器。HIF 以 PHD 介导的方式控制无数细胞功能, 包括增殖和代谢。我们强调了 HIF-1 系统在癌细胞代谢适应缺氧方面的重要性, 缺氧是促进癌细胞存活、增殖和转移必不可少的过程。因此, 在理解 HIF-1 在癌细胞中作为癌症进展的主要调节因子和作为癌症治疗的潜在靶标的作用方面取得了重大进展。但是, 需要澄清 HIF 成员的不同方面。例如, HIF-1 α 与家族其他成员 (HIF-2 α 和 HIF-3 α) 在缺氧适应过程中的相互作用, 以及每个家族成员的具体作用。了解调控机制对于确定特定的治疗靶点非常重要。与 HIF 密切相关, 靶向缺氧是一种潜在的治疗方法, 可以应对各种癌症的进展并让患者长期生存^[47]。

参考文献:

- [1] 齐瑞芳, 张晓璐, & 邵国. (2020). 氧气的适应性机制及低氧预适应研究进展. *科技导报*, 38(2), 6.
- [2] Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer--a review. *Target Oncol.* 2012 Dec;7(4):233-42.
- [3] Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., & Semenza, G. L. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(12), 5510-5514. .
- [4] 卢灿.(2013).Girdin 在原发性肝细胞癌中的表达及其对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响 (硕士学位论文,中南大学).

- [5] 巫梦娜,孙建英,姚敏 & 姚登福.(2020).肝癌外泌体源性 miRNA 表达及其临床价值. *中华肝脏病杂志*(01),83-84-85-86.
- [6] Holmquist, L., Löfstedt, T., & Pahlman, S. (2006). Effect of hypoxia on the tumor phenotype: the neuroblastoma and breast cancer models. *Advances in experimental medicine and biology*, 587, 179–193.
- [7] Suzuki, T., Minagawa, S., Yamazaki, T., Arai, T., Kanai, M., Shinjo, S., & Goda, N. (2018). Loss of hypoxia inducible factor-1 α aggravates $\gamma\delta$ T-cell-mediated inflammation during acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology communications*, 2(5), 571–581.
- [8] Corrado, C., & Fontana, S. (2020). Hypoxia and HIF Signaling: One Axis with Divergent Effects. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5611.
- [9] Mesarwi, O. A., Shin, M. K., Bevans-Fonti, S., Schlesinger, C., Shaw, J., & Polotsky, V. Y. (2016). Hepatocyte Hypoxia Inducible Factor-1 Mediates the Development of Liver Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PloS one*, 11(12), e0168572.
- [10] Moczydlowska, J., Milyk, W., Hermanowicz, A., Lebensztejn, D. M., Palka, J. A., & Debek, W. (2017). HIF-1 α as a Key Factor in Bile Duct Ligation-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*, 30(1), 41–46.
- [11] Copple B. L. (2010). Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 30(5), 669–682.
- [12]Schadde, E., Tsatsaris, C., Swiderska-Syn, M., Breitenstein, S., Urner, M., Schimmer, R., Booy, C., Z'graggen, B. R., Wenger, R. H., Spahn, D. R., Hertl, M., Knechtle, S., Diehl, A. M., Schläpfer, M., & Beck-Schimmer, B. (2017). Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration. *Surgery*, 161(3), 666–679.
- [13]Wang, J., Lu, Z., Xu, Z., Tian, P., Miao, H., Pan, S., Song, R., Sun, X., Zhao, B., Wang, D., Ma, Y., Song, X., Zhang, S., Liu, L., & Jiang, H. (2017). Reduction of hepatic fibrosis by overexpression of von Hippel-Lindau protein in experimental models of chronic liver disease. *Scientific reports*, 7, 41038.
- [14] Paul, S. A., Simons, J. W., & Majeesh, N. J. (2004). HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis. *Journal of cellular physiology*, 200(1), 20–30.
- [15] Duscher, D., Maan, Z. N., Whittam, A. J., Sorkin, M., Hu, M. S., Walmsley, G. G., Baker, H., Fischer, L. H., Januszyk, M., Wong, V. W., & Gurtner, G. C. (2015). Fibroblast-Specific Deletion of Hypoxia Inducible Factor-1 Critically Impairs Murine Cutaneous Neovascularization and Wound Healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 136(5), 1004–1013.
- [16]Fukumura, D., Xavier, R., Sugiura, T., Chen, Y., Park, E. C., Lu, N., Selig, M., Nielsen, G., Taksir, T., Jain, R. K., & Seed, B. (1998). Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell*, 94(6), 715–725.
- [17] Orimo, A., Gupta, P. B., Sgroi, D. C., Arenzana-Seisdedos, F., Delaunay, T., Naeem, R., Carey, V. J., Richardson, A. L., & Weinberg, R. A. (2005). Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 121(3), 335–348.
- [18] Ito, T. K., Ishii, G., Chiba, H., & Ochiai, A. (2007). The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*, 26(51), 7194–7203.
- [19] Watanabe, Y., Cohen, R. A., & Matsui, R. (2016). Redox Regulation of Ischemic Angiogenesis -

- Another Aspect of Reactive Oxygen Species. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 80(6), 1278–1284.
- [20] Courtney, R., Ngo, D. C., Malik, N., Ververis, K., Tortorella, S. M., & Karagiannis, T. C. (2015). Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Molecular biology reports*, 42(4), 841–851.
- [21] Nan, Y., Guo, H., Guo, L., Wang, L., Ren, B., Yu, K., Huang, Q., & Zhong, Y. (2018). MiRNA-451 Inhibits Glioma Cell Proliferation and Invasion Through the mTOR/HIF-1 α /VEGF Signaling Pathway by Targeting CAB39. *Human gene therapy. Clinical development*, 29(3), 156–166.
- [22] Pfeffer, S. R., Yang, C. H., & Pfeffer, L. M. (2015). The Role of miR-21 in Cancer. *Drug development research*, 76(6), 270–277.
- [23] Heidary, M. F., Mahmoodzadeh Hosseini, H., Mehdizadeh Aghdam, E., Nourani, M. R., Ranjbar, R., Mirnejad, R., & Imani Fooladi, A. A. (2015). Overexpression of Metastatic Related MicroRNAs, Mir-335 and Mir-10b, by Staphylococcal Enterotoxin B in the Metastatic Breast Cancer Cell Line. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(2), 255–259.
- [24] Jiang, S., Wang, R., Yan, H., Jin, L., Dou, X., & Chen, D. (2016). MicroRNA-21 modulates radiation resistance through upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α -promoted glycolysis in non-small cell lung cancer cells. *Molecular medicine reports*, 13(5), 4101–4107.
- [25] Haque, I., Banerjee, S., Mehta, S., De, A., Majumder, M., Mayo, M. S., Kambhampati, S., Campbell, D. R., & Banerjee, S. K. (2011). Cysteine-rich 61-connective tissue growth factor-nephroblastoma-overexpressed 5 (CCN5)/Wnt-1-induced signaling protein-2 (WISP-2) regulates microRNA-10b via hypoxia-inducible factor-1 α -TWIST signaling networks in human breast cancer cells. *The Journal of biological chemistry*, 286(50), 43475–43485.
- [26] Tian, X. P., Wang, C. Y., Jin, X. H., Li, M., Wang, F. W., Huang, W. J., Yun, J. P., Xu, R. H., Cai, Q. Q., & Xie, D. (2021). Erratum: Acidic Microenvironment Up-Regulates Exosomal miR-21 and miR-10b in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma to Promote Cancer Cell Proliferation and Metastasis: Erratum. *Theranostics*, 11(13), 6522–6523.
- [27] Xiang, L., Gilkes, D. M., Hu, H., Takano, N., Luo, W., Lu, H., Bullen, J. W., Samanta, D., Liang, H., & Semenza, G. L. (2014). Hypoxia-inducible factor 1 mediates TAZ expression and nuclear localization to induce the breast cancer stem cell phenotype. *Oncotarget*, 5(24), 12509–12527.
- [28] Mathieu, J., Zhang, Z., Zhou, W., Wang, A. J., Heddleston, J. M., Pinna, C. M., Hubaud, A., Stadler, B., Choi, M., Bar, M., Tewari, M., Liu, A., Vessella, R., Rostomily, R., Born, D., Horwitz, M., Ware, C., Blau, C. A., Cleary, M. A., Rich, J. N., ... Ruohola-Baker, H. (2011). HIF induces human embryonic stem cell markers in cancer cells. *Cancer research*, 71(13), 4640–4652.
- [29] Conley, S. J., Gheordunescu, E., Kakarala, P., Newman, B., Korkaya, H., Heath, A. N., Clouthier, S. G., & Wicha, M. S. (2012). Antiangiogenic agents increase breast cancer stem cells via the generation of tumor hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(8), 2784–2789.
- [30] Hatfield, S. M., Kjaergaard, J., Lukashev, D., Schreiber, T. H., Belikoff, B., Abbott, R., Sethumadhavan, S., Philbrook, P., Ko, K., Cannici, R., Thayer, M., Rodig, S., Kutok, J. L., Jackson, E. K., Karger, B., Podack, E. R., Ohta, A., & Sitkovsky, M. V. (2015). Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Science translational medicine*, 7(277), 277ra30.
- [31] Noman, M. Z., Hasmim, M., Messai, Y., Terry, S., Kieda, C., Janji, B., & Chouaib, S. (2015). Hypoxia: a key player in antitumor immune response. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *American journal of physiology. Cell physiology*, 309(9), C569–C579.

- [32]Chao, M. P., Majeti, R., & Weissman, I. L. (2011). Programmed cell removal: a new obstacle in the road to developing cancer. *Nature reviews. Cancer*, 12(1), 58–67.
- [33]Kershaw, M. H., & Smyth, M. J. (2013). Immunology. Making macrophages eat cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 341(6141), 41–42.
- [34] Gardai, S. J., McPhillips, K. A., Frasch, S. C., Janssen, W. J., Starefeldt, A., Murphy-Ullrich, J. E., Bratton, D. L., Oldenborg, P. A., Michalak, M., & Henson, P. M. (2005). Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell*, 123(2), 321–334.
- [35]Chao, M. P., Jaiswal, S., Weissman-Tsukamoto, R., Alizadeh, A. A., Gentles, A. J., Volkmer, J., Weiskopf, K., Willingham, S. B., Raveh, T., Park, C. Y., Majeti, R., & Weissman, I. L. (2010). Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47. *Science translational medicine*, 2(63), 63ra94.
- [36]Zhang, H., Lu, H., Xiang, L., Bullen, J. W., Zhang, C., Samanta, D., Gilkes, D. M., He, J., & Semenza, G. L. (2015). HIF-1 regulates CD47 expression in breast cancer cells to promote evasion of phagocytosis and maintenance of cancer stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(45), E6215–E6223.
- [37] Rapisarda, A., Uranchimeg, B., Sordet, O., Pommier, Y., Shoemaker, R. H., & Melillo, G. (2004). Topoisomerase I-mediated inhibition of hypoxia-inducible factor 1: mechanism and therapeutic implications. *Cancer research*, 64(4), 1475–1482.
- [38]Liang, Y., Zheng, T., Song, R., Wang, J., Yin, D., Wang, L., Liu, H., Tian, L., Fang, X., Meng, X., Jiang, H., Liu, J., & Liu, L. (2013). Hypoxia-mediated sorafenib resistance can be overcome by EF24 through Von Hippel-Lindau tumor suppressor-dependent HIF-1 α inhibition in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(5), 1847–1857.
- [39]Lin, D., & Wu, J. (2015). Hypoxia inducible factor in hepatocellular carcinoma: A therapeutic target. *World journal of gastroenterology*, 21(42), 12171–12178.
- [40]Barsoum, I. B., Hamilton, T. K., Li, X., Cotechini, T., Miles, E. A., Siemens, D. R., & Graham, C. H. (2011). Hypoxia induces escape from innate immunity in cancer cells via increased expression of ADAM10: role of nitric oxide. *Cancer research*, 71(24), 7433–7441.
- [41] Vaupel, P., & Mayer, A. (2007). Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer metastasis reviews*, 26(2), 225–239.
- [42]Wilson, W. R., & Hay, M. P. (2011). Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nature reviews. Cancer*, 11(6), 393–410.
- [43]Dai, X., Pi, G., Yang, S. L., Chen, G. G., Liu, L. P., & Dong, H. H. (2018). Association of PD-L1 and HIF-1 α Coexpression with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Translational oncology*, 11(2), 559–566.
- [44] Jia, Z. Z., Jiang, G. M., & Feng, Y. L. (2011). Serum HIF-1 α and VEGF levels pre- and post-TACE in patients with primary liver cancer. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*, 26(3), 158–162.
- [45]Xiao, E. H., Guo, D., & Bian, D. J. (2009). Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells. *World journal of gastroenterology*, 15(36), 4582–4586.

[46]Liu, K., Min, X. L., Peng, J., Yang, K., Yang, L., & Zhang, X. M. (2016). The Changes of HIF-1 α and VEGF Expression After TACE in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical medicine research*, 8(4), 297–302.

[47]Infantino, V., Santarsiero, A., Convertini, P., Todisco, S., & Iacobazzi, V. (2021). Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5703.