



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.019
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.019
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):100-104.

· 文献综述 ·

缺氧诱导因子2与肝癌的研究进展

潘婷婷¹ 综述 许戈良² 审校

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 安徽医科大学附属医院肝脏外科 / 肝胆胰外科安徽省重点实验室, 安徽合肥 230001)

摘要

缺氧诱导因子2(HIF-2)是bHLH-PAS超家族成员之一,能够应答细胞内氧气浓度的降低而对多种基因的表达进行调控,且与肿瘤的发生、发展关系密切。肝细胞癌(肝癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一,治疗效果有限,病死率高,研究HIF-2在肝癌中的作用可有助于改进治疗手段,改善患者预后。

关键词

癌,肝细胞;缺氧诱导因子;综述文献

中图分类号:R735.7

Role of hypoxia inducible factor 2 in hepatocellular carcinoma: recent advances

PAN Tingting¹, XU Geliang²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin, 300070, China; 2. Department of Hepatic Surgery, Anhui Provincial Hospital/Anhui Province Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract

Hypoxia inducible factor 2 (HIF-2) is a member of the basic helix-loop-helix/Per Arnt-Sim (bHLH-PAS) family, which can regulate the expressions of a variety of genes in response to intracellular hypoxia, and also closely related to tumor occurrence and development. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China, with limited therapeutic options and high mortality. So, investigation of the role of HIF-2 in HCC may provide insights into improving treatment access and outcomes of the patients.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hypoxia-Inducible Factor; Review

CLC number: R735.7

缺氧是一种常见的生理和病理现象,是实体瘤微环境的重要特征之一,缺氧诱导因子2(hypoxia-inducible factor 2, HIF-2)是能够应答细胞内氧气浓度的降低而对多种基因进行调控

的转录因子家族成员之一,与生物体的生长、发育及肿瘤的生长、进展都存在着密切的关系^[1]。肝细胞癌(简称肝癌)是世界上常见的恶性肿瘤之一,HIF-2参与到肝癌的发展中,研究HIF-2可能是了解肝癌发生、发展及侵袭转移机制的新途径之一。

基金项目:安徽省科学技术厅2011年度科技计划资助项目(11010402163)。

收稿日期:2014-06-20;修订日期:2014-08-07。

作者简介:潘婷婷,天津医科大学研究生院博士研究生,主要从事肝癌侵袭转移及复发机制方面的研究。

通信作者:许戈良, Email: xugeliang2007@163.com

1 HIF-2 概述

1.1 HIF-2 的结构、表达及其转录活性的调节

HIF-2是bHLH-PAS(basic-helix-loop-Helix-

PER-AHR-SIM)超家族成员,由 α 和 β 亚基组成的具有转录活性的异源二聚体。HIF-2 α 也称EPAS1(endothelia PAS domain protein 1)、HLF(HIF-like factor)、HRF(HIF-related factor)和MOP2(member of the PAS superfamily 2),其氨基端具有bHLH-PAS结构域,羧基端含有两个转录激活区:氨基端TAD(NTAD)和羧基端TAD(CTAD),NTAD是HIF-2 α 特异性调节不同靶基因时起主导作用的结构域,CTAD则是在缺氧条件下募集辅助转录因子p300/CBP以激活HIF的转录活性^[2],在bHLH-PAS与TAD之间有一独特的氧依赖性降解结构域(oxygen dependent degradation domain, ODDD),是肿瘤抑制蛋白pVHL(von hippel-lindau protein)的识别位点,具有蛋白稳定及胞内氧浓度调节作用。 β 亚基在胞内不受氧浓度的调节,不具有转录活性,但HIF-2 α 与 β 亚基形成异二聚体才有活性^[3]。

常氧情况下,HIF-2 α 的表达具有明显的组织特异性,仅在发展中的血管和肺中表达^[4]。在肿瘤的血管内皮细胞、肿瘤细胞和肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)中也能检测到其表达,低氧环境下在小鼠的脑、心脏、肠、肾、肝及胰腺中可检测到其高表达^[5]。HIF-2 α 在常氧情况下的半衰期很短,在体内不断被合成及降解,其ODDD特定的脯氨酰残基Pro405和Pro531被脯氨酰羟化酶APH/PHD羟化,从而被肿瘤抑制蛋白pVHL识别,pVHL是具有泛素连接酶活性的VEC复合物的底物识别单元,在E2泛素结合酶参与下,促使HIF-2 α 泛素化并最终通过26S蛋白酶体降解^[6]。其中,PHD是关键酶,它是利用氧气和2-酮戊二酸作为底物, Fe^{2+} 和抗坏血酸盐作为共作用因子的双加氧酶。故缺氧、氯化钴或铁螯合剂均可使HIF-2 α 的降解途径被抑制,导致HIF-2 α 与pVHL的解离,使HIF-2 α 免于降解而在胞内积聚。

HIF-2 α 的CTAD必须与CBP/p300相互作用才能激活其转录活性^[2]。常氧状态下,CTAD的847位点天冬氨酸被天冬氨酸羟化酶FIH-1羟化,阻碍了CTAD与CBP/p300的结合,FIH-1的作用也是氧及 Fe^{2+} 依赖的,故在缺氧、使用氯化钴或铁螯合剂时HIF-2 α 的CTAD不能被羟化而具有转录活性^[7]。

HIF-2 α 的表达及活性也受到一些非氧依赖途径的调节,如小泛素相关修饰物(small ubiquitin-

related modifier, SUMO)修饰,SUMO修饰是缺氧条件下HIF-2 α 降解的主要机制,可负性调控HIF-2 α 的表达。HIF-2 α 的Lys394与SUMO-2共价结合而被SUMO修饰,SUMO依赖的泛素连接酶RNF4和pVHL参与介导SUMO化修饰的HIF-2 α 经蛋白酶体降解^[8]。另外P42/p44有丝分裂激活蛋白激酶(MAPK)可以磷酸化HIF-2 α 的Thr844从而加强CAD和CBP/p300的结合能力,上调HIF-2 α 的转录活性^[9]。

1.2 HIF-2的靶基因

HIF直接调控的基因可达60多种,涉及能量代谢、血管生成、红细胞生成、肿瘤细胞增殖及侵袭等方面^[3]。其靶基因的增强子或启动子均有1个小于100 bp的缺氧反应元件(hypoxia reactive element, HRE),是HIF-2 α 的结合位点。HIF-2 α 的靶基因主要包括:(1)血管生成相关基因,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(EPO)、血管生成素、VEGF受体2(Flk-1)及Tie-2受体等^[10]。不同的肿瘤细胞系或者动物实验均表明HIF-2 α 可通过促进VEGF的表达而促进肿瘤的血管生成。HIF-2 α 可与转录辅助激活因子Ets-1形成复合体结合至Flk-1启动子上的HRE4,从而激活Flk-1的表达^[11]。HIF-2 α 可以与人编码EPO基因的HRE结合,促进EPO的表达,诱导红细胞生成素表达增加。(2)细胞生存相关基因,如细胞周期蛋白1(cyclinD1)、转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α)、胰岛素样结合蛋白(IGFBP等)^[10]。CCND1、TGF- α 是HIF-2 α 的重要靶基因,CCND1的表达与细胞周期由G₁期向S期转变有关,TGF- α 的表达与肿瘤的转移及侵袭相关,其表达在多种肿瘤中上调。(3)与肿瘤浸润转移相关基因,包括上皮钙黏附蛋白(E-cadherin)、赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)和上皮间质转化因子调控因子twist^[3]。CXCR4是肿瘤中常见的趋化因子,其配体基质细胞源因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)在转移瘤中高表达,缺氧情况下多种肿瘤细胞系CXCR4及SDF-1的表达均明显增加。E-cadherin是介导同种细胞互相黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白,与肿瘤细胞上皮间质转化相关,缺氧时HIF-2 α 可抑制E-cadherin的表达。LOX的表达

受肿瘤缺氧程度及HIF-2 α 的调节,动物实验表明抑制LOX的表达可明显减缓肿瘤转移。twist是参与调控上皮间质转化的转录因子,是HIF-2 α 的特异靶基因^[12]。(4)鸟氨酸甲基转移酶(Oct-4)基因,存在于胚胎干细胞中,在干细胞自我更新、分化及维持多向分化潜能中起重要作用。在乏氧肿瘤中,高表达的HIF-2 α 可以通过上调Oct-4的表达促进肿瘤的生长、进展^[13]。

2 HIF-2与肝癌

肿瘤体积逐渐增大的同时而没有获得足够的血管支持可造成肿瘤内部局部或者广泛进行性缺氧^[1]。关于HIF-2在肝癌中的作用及其机制的研究越来越多,而其在肝癌中的作用目前仍众说纷纭,部分研究认为HIF-2 α 能调节肿瘤坏死因子、VEGF、Twist等多个在肿瘤血管生成及侵袭转移中的重要基因的表达,促进肝癌的生长及侵袭转移;而部分研究相反,认为HIF-2 α 能够促进肝癌细胞的自噬及凋亡,从而抑制肝癌的生长,是肝癌患者良好预后的独立因素之一。

2.1 HIF-2对肝癌的促进作用

研究^[1]发现在肝癌的慢性缺氧过程中,HIF-2 α 的表达进行性增加,与 β 亚基结合并募集辅助转录因子激活转录活性,调控下游基因的表达,通过调节能量代谢、血管生成、红细胞生成、细胞PH稳态及自体吞噬等方面应答组织缺氧,参与肝癌血管生成及侵袭转移,对肝癌的进展具有促进作用。

2.1.1 HIF-2 α 是肝癌肝切除术后患者的独立预后因素 在肝癌的长期缺氧中,HIF-2 α 的作用较HIF-1 α 显著,研究^[14-15]发现HIF-2 α 在肿瘤组织中的表达明显强于癌旁组织,而在正常的肝脏组织中的表达几乎为阴性,肝癌组织中的表达高低与肝癌TNM分期,是否存在血管浸润、肝内转移,肿瘤坏死的程度以及包膜是否完整相关,HIF-2 α 与VEGF的表达及微血管密度(microvessel density, MVD)的高低显著相关,生存分析显示肝癌患者行肝切除术后,肿瘤组织中HIF-2 α 高表达的,其总生存期及无病生存期均较HIF-2 α 低表达者低,可推测HIF-2 α 的表达与肝癌血管生成及侵袭转移相关,可做为肝癌除有无血管浸润及肝内转移等之外的独立预后因素。

2.1.2 HIF-2 α 与肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE) TACE是根据肝脏双重供血以及肿瘤主要由肝动脉供血这一特点而发展起来的一种治疗肝癌的方法,是治疗中晚期肝癌常选的非手术方法,既可栓塞供养肿瘤的血管,阻断肿瘤血供,致使肿瘤缺血缺氧丧失细胞活力,同时又可直接在肿瘤组织中注射药物以杀伤肿瘤细胞。然而部分研究^[16-17]认为单纯TACE虽可致肿瘤组织缺氧坏死、使肿瘤生长减缓,但是对于改善患者远期生存率无益,并且TACE的过程中可能诱发原发部位肿瘤通过血行远处转移,常见为肺转移。TACE治疗的失败可能与对肿瘤与门静脉之间的认识、治疗不足及与阻断肝动脉后造成的低氧环境诱导肿瘤血管生成有关。在这一过程中,HIF-2 α 可能起着重要的作用,在缺氧的肿瘤组织及癌旁细胞中,HIF-2 α 因不能被降解而在细胞内积聚,可促进血管生成相关基因的表达,从而促进肿瘤血管生成^[1]。孙海香等^[18]发现TACE治疗术后手术切除肝癌组织中的HIF-2 α 的mRNA及蛋白水平较未进行TACE治疗直接行手术切除所得肝癌组织的HIF-2 α 水平显著上升,并且其表达水平与肝癌患者的总生存期相关,这进一步表明HIF-2 α 参与了肝癌的发展。

2.1.3 HIF-2、TAM与肝癌 肿瘤微环境尤其是浸润的巨嗜细胞,称为TAM,在多种肿瘤包括乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、食管癌及淋巴瘤的发生、进展及转移中起着重要的作用^[19-21]。巨嗜细胞起源于血液单核细胞并根据刺激分化的因子不同分为经典激活的M₁型和选择性激活的M₂型巨嗜细胞,目前普遍认为M₁型可分泌大量的炎症因子及活性氧激活机体的抗肿瘤免疫而杀伤肿瘤,M₂型主要作用是促进组织的修复及血管生成促进肿瘤的进展^[22]。浸润到肿瘤组织中的白细胞以TAM为主,TAM是肿瘤组织中非肿瘤细胞的主要组成成分,具有M₂型巨嗜细胞的分子表型,在炎症相关的肿瘤的进展中起着重要作用,众多研究表明TAM可以通过分泌IL-10、TGF、VEGF、IL-8等细胞因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)刺激肿瘤的增殖、上皮间质转化、诱导新生血管形成、细胞外基质的重建及抑制机体的抗肿瘤免疫功能等途径促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移^[21]。Zeisberger等^[23]用氯磷酸盐脂质体特异性清除巨嗜细胞,肿瘤的生长

和血管生成明显受到抑制。Hiraoka等^[24]发现用氯磷酸盐脂质体特异性清除巨噬细胞可明显抑制肺癌骨转移和肌肉转移。肝癌是典型的与肝脏炎症有关的肿瘤,是肿瘤微环境与肿瘤进展相关的典型代表,研究^[25-26]发现行肝癌肝切除术患者肿瘤周围肝组织中的TAM的浸润与患者的不良预后有关。Kuang等^[27]通过抑制肝癌荷瘤裸鼠TAM的作用可显著延缓肿瘤的生长,可见TAM在肝癌的血管生成、进展及转移中发挥了重要作用。

Talks等^[5]在乳腺癌、肺癌TAM中发现HIF-2 α 的高表达,而HIF在TAM的作用主要是参与TAM的募集及活化,在肝癌的裸鼠模型中敲除巨噬细胞中HIF-2 α 的表达可以影响TAM的募集,同时降低肿瘤细胞的增殖^[27],TAM主要通过调节HIF的靶基因包括VEGF、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和IL-8等来适应缺氧环境^[28]。可见,TAM可能是通过HIF-2 α 促进肝癌的生长及进展。

2.2 HIF-2对肝癌的抑制作用

Mazumdar等^[29]研究表明在肺癌的鼠模型中,诱导HIF-2 α 基因的过表达可促进肺癌的生长及进展,而敲除HIF-2 α 的表达并没有得到预期的肿瘤抑制结果,反而促进肿瘤的生长,可能的机制是HIF-2 α 下游抑癌基因分泌球蛋白家族3a1(Scgb3a1)的表达降低,从而促进肿瘤的生长。Zhang等^[10]发现在pVHL缺失的肾细胞癌裸鼠模型中,抑制HIF-2 α 下游基因VEGF、CCND1的表达可减缓肿瘤的生长,而抑制GLUT1及IGFBP3的表达可促进肿瘤的生长,表明GLUT1及IGFBP3是抑癌基因,说明HIF-2 α 的靶基因并不都是促进肿瘤生长及进展的。Sun等^[30]研究发现HIF-2 α 在肝癌组织的表达较癌旁肝脏组织中的表达低,而且其低表达与患者的不良预后相关;而相对高表达HIF-2 α 的患者组织中TFDP3的表达低,同时凋亡相关蛋白Bax、Bad高表达;细胞学实验表明,在肝癌细胞株中HIF-2 α 的高表达可促进凋亡相关蛋白Bax、Bad等的表达,诱导细胞凋亡从而抑制肿瘤的生长。并且,HIF-2 α 可以抑制其靶基因TFDP3的表达,而TFDP3蛋白可与转录因子E2F1结合,通过p53依赖或者非p53依赖途径抑制E2F1促进肿瘤的生长及进展的作用。在过表达HIF-2 α 的肝癌细胞中敲除E2F1的表达可发现,细胞的增殖更加活跃,且凋亡相关蛋白的表达降低。表明

HIF-2 α 可通过TFDP3/E2F1途径抑制肝癌的生长及进展。

这表明HIF-2 α 通过不同的信号通路参与到肝癌的发生发展中,而其对于肝癌的具体作用可能与其表达量及其它信号分子的共同作用有关,这有待更多的研究证实。

3 总结与展望

HIF-2的功能涉及能量代谢,血管生成、细胞增殖、肿瘤生长、进展等很多方面,作用不可忽视。虽然目前针对HIF-2的蛋白稳定性、转录活性及其在肿瘤中的作用有较多的研究和报道,但其对于肿瘤的作用仍不甚明了,目前普遍认为HIF-2在多数乏氧实体瘤内可被激活,其对于肿瘤的或促进或抑制作用则取决于肿瘤的生物学背景,而HIF-2在肝癌中的作用目前仍是众说纷纭,无一定论,HIF-2可以通过不同的信号通路参与到肝癌中,其对肝癌的具体作用有待于更多的实验验证,研究HIF-2可能会更了解肝癌的发生及转移机制,改进治疗手段,从而改善患者预后。

参考文献

- [1] Brahim-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia and cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(12):1301-1307.
- [2] Arany Z, Huang LE, Eckner R, et al. An essential role for p300/CBP in the cellular response to hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(23):12969-12973.
- [3] Dayan F, Mazure NM, Brahim-Horn MC. A dialogue between the hypoxia-inducible factor and the tumor microenvironment[J]. *Cancer Microenvironment*, 2008, 1(1):53-68.
- [4] Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(1):72-82.
- [5] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(2):411-421.
- [6] Ohh M, Park CW, Ivan M, et al. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(7):423-427.
- [7] Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch[J]. *Science*, 2002, 295(5556):858-861.

- [8] van Hagen M, Overmeer RM, Abolvardi SS, et al. RNF4 and VHL regulate the proteasomal degradation of SUMO-conjugated Hypoxia-Inducible Factor-2 α [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(6):1922-1931.
- [9] Gradin K, Takasaki C, Fujii-Kuriyama Y, et al. The transcriptional activation function of the HIF-like factor requires phosphorylation at a conserved threonine[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(26):23508-23514.
- [10] Zhang T, Niu X, Liao L, et al. The contributions of HIF-target genes to tumor growth in RCC[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80544. doi: 10.1371/journal.pone.0080544.
- [11] Aprelikova O, Wood M, Tackett S, et al. Role of ETS transcription factors in the hypoxia-inducible factor-2 target gene selection[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11):5641-5647.
- [12] Gort EH, van Haaften G, Verlaan I, et al. The TWIST1 oncogene is a direct target of hypoxia-inducible factor-2 α [J]. *Oncogene*, 2008, 27(11):1501-1510.
- [13] Covello KL, Kehler J, Yu H, et al. HIF-2 α regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(5):557-570.
- [14] Bangoura G, Yang LY, Huang GW, et al. Expression of HIF-2 α /EPAS1 in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(4):525-530.
- [15] Bangoura G, Liu ZS, Qian Q, et al. Prognostic significance of HIF-2 α /EPAS1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(23):3176-3182.
- [16] Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution[J]. *Hepatology*, 1998, 27(6):1578-1583.
- [17] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (3):CD004787. doi: 10.1002/14651858.CD004787.
- [18] 孙海香, 杨欣荣, 徐洪, 等. 肝癌肝动脉化疗栓塞治疗对缺氧诱导因子2 α 表达的影响及其临床意义[J]. *中国临床医学*, 2013, 20(1):8-9.
- [19] Gollapudi K, Galet C, Grogan T, et al. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(5):523-529.
- [20] Shigeoka M, Urakawa N, Nakamura T, et al. Tumor associated macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(8):1112-1119.
- [21] Fukuda K, Kobayashi A, Watabe K. The role of tumor-associated macrophage in tumor progression[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 4:787-798.
- [22] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1):39-51.
- [23] Zeisberger SM, Odermatt B, Marty C, et al. Clodronate-liposome-mediated depletion of tumour-associated macrophages: a new and highly effective antiangiogenic therapy approach[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3):272-281.
- [24] Hiraoka K, Zenmyo M, Watari K, et al. Inhibition of bone and muscle metastases of lung cancer cells by a decrease in the number of monocytes/macrophages[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(8):1595-1602.
- [25] Zhu XD, Zhang JB, Zhuang PY, et al. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2707-2716.
- [26] Ding T, Xu J, Wang F, et al. High tumor-infiltrating macrophage density predicts poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma after resection[J]. *Human Pathol*, 2009, 40(3):381-389.
- [27] Kuang DM, Peng C, Zhao Q, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):154-164.
- [28] Imtiyaz HZ, Williams EP, Hickey MM, et al. Hypoxia-inducible factor 2 α regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8):2699-2714.
- [29] Mazumdar J, Hickey MM, Pant DK, et al. HIF-2 α deletion promotes Kras-driven lung tumor development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(32):14182-14187.
- [30] Sun HX, Xu Y, Yang XR, et al. Hypoxia inducible factor 2 α inhibits hepatocellular carcinoma growth through the transcription factor dimerization partner 3/ E2F transcription factor 1-dependent apoptotic pathway[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3):1088-1097.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 潘婷婷, 许戈良. 缺氧诱导因子2与肝癌的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):100-104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.019

Cite this article as: PAN TT, XU GL. Role of hypoxia inducible factor 2 in hepatocellular carcinoma: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(1):100-104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.019