



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(1):91-97.

· 文献综述 ·

细胞外基质在肝细胞性肝癌发生发展过程中的作用

尹一峰, 胡启辉, 杜毅超, 付文广, 夏先明

(西南医科大学附属医院 肝胆外科, 四川 泸州 646000)

摘要

肝细胞性肝癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤性疾病。近年来微环境对癌组织的影响受到重视,其中细胞外基质(ECM)作为HCC组织的重要微环境成分,在肿瘤发生发展过程中扮演着重要的角色,涉及肿瘤的生长、凋亡、耐药、侵袭、转移等。纤连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、胶原蛋白(COL)以及细胞外基质的硬度在HCC的发生发展过程中所起到的特殊作用。正是由于ECM各蛋白成分在HCC中的特殊作用,若盲目降解或敲除ECM中任意蛋白成分,可能无法达到预期的治疗效果,反而加速HCC的进展。所以需要探索某种特定的方法用于靶向调节ECM中成分,精准控制ECM重塑,从而调控HCC的发生发展。HCC微环境是一个持续变化的动态环境,为了尽可能模拟HCC细胞所处微环境,运用多种ECM蛋白成分而非单一成分联合培养HCC细胞以探究ECM多成分对细胞的共同作用是可行的研究方向。

关键词

癌, 肝细胞; 细胞外基质; 细胞外基质蛋白质类; 基质硬度
中图分类号: R735.7

Role of extracellular matrix in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma

YIN Yifeng, HU Qihui, DU Yichao, FU Wenguang, XIA Xianming

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor disease in China. In recent years, more and more attention has been paid to the influence of microenvironment on cancer tissue. Extracellular matrix (ECM), as an important microenvironment component of HCC tissue, plays an important role in tumor occurrence and development, involving tumor growth, apoptosis, drug resistance, invasion, metastasis and so on. The fibronectin (FN), laminin (LN), hyaluronic acid (HA), collagen (COL) and matrix stiffness play special roles in the tumorigenesis and progression of HCC. It is precisely because of the special role of each protein component of ECM in HCC, blindly degrading or knocking out any protein component in ECM may probably not be able to achieve the desired therapeutic effect, but accelerate the progress of HCC. Therefore, it is necessary to explore some specific drugs or methods for targeted regulation of ECM components, and purposeful control of ECM remodeling, thus affecting the occurrence and development of HCC. Considering that the microenvironment of HCC is a dynamically changing environment, it is a feasible research direction for exploring the co-action of ECM

基金项目: 四川省科技厅科技计划重点研发基金资助项目(2017SZYZF0015)。

收稿日期: 2020-06-09; 修订日期: 2020-12-18。

作者简介: 尹一峰, 西南医科大学附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 夏先明, Email: xxm6206@126.com

multi-components on HCC cells by co-culture of HCC cells with multiple ECM protein components instead of a single component to simulate the microenvironment of HCC cells as much as possible.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Extracellular Matrix; Extracellular Matrix Proteins; Matrix Stiffness

CLC number: R735.7

肝细胞性肝癌（HCC）是我国常见的恶性肿瘤性疾病，其因各种病理原因诱发，如遗传因素、肝炎病毒、酒精肝、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化等。近年来微环境对癌组织的影响受到重视，其中细胞外基质（ECM）对HCC发生发展研究逐渐深入，涉及肿瘤的生长、凋亡、耐药、侵袭、转移等等。细胞外基质由复杂的分子网络组成，这些分子具有不同的生化特性从而调节细胞的生长、存活、运动和分化。它是一个不断改建的动态结构以维持组织的稳态环境。其组成部分不断地相互作用，其隔离和局部释放生长因子和其他信号分子，并作为细胞受体的配体来传递细胞黏附、迁移、增殖、凋亡等信号。此外，细胞通过合成、降解、重组和化学修饰不断地重建和重构ECM，这些过程是复杂的，需要严格控制，以维持组织稳态。ECM稳态的丧失被认为是癌症的特征之一，通常定义了肿瘤进展和转移中的过渡事件。因此，ECM不仅作为肿瘤生长的结构支撑，更作为肿瘤微环境的重要组成部分，参与HCC发生发展的过程^[1]。目前对于ECM的研究已经深入基因层面，着眼于精准调控ECM的重塑。并且逐步探索出部分ECM蛋白成分或成分的亚单位，用于帮助临床上对于肿瘤疾病的诊断和治疗。

1 ECM蛋白的作用

1.1 纤连蛋白（FN）

FN在细胞黏附、迁移、生长和分化中起重要作用。FN能与细胞外钙黏蛋白/衰老关键蛋白抗原1（fibulin-1）复合体相结合，并依赖细胞表面分子syndecan-4和整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 抑制ERK1/2信号传导，进而抑制细胞迁移^[2]。纤连蛋白1（FN1）能引发干扰素- $\alpha 1$ 型受体（IFN α R1）启动子的多态性表达，进而发现PI3K/Akt信号通路在HCC细胞中受到强烈干扰，且该信号通路可被胞外FN1所触发^[3]。有研究^[4]表示FN1和整合素 $\beta 1$ 蛋白水平的降低能干扰PI3K/Akt信号转导通路，从而抑制HCC的生长、转移。Xu等^[5]确定FN1是HCC细

胞中转录因子CP2（TFCP2）的靶标，也是HCC转移的关键介质，同时TFCP2结合位点的基序定位于FN1的启动子中。抑制FN1转录翻译程序可阻止过表达的TFCP2诱导的HCC细胞侵袭性增加。在富含FN的基质上通过整合素 $\alpha 5 \beta 6$ 和 $\alpha 9 \beta 1$ 的作用参与实现了癌细胞聚集体的迁移。此外，整合素 $\alpha 5 \beta 6$ 驱动力的细胞迁移独立于肿瘤细胞中潜在的转化生长因子 β （TGF- β ）激活和Smad依赖性信号传导而发生^[6]。另外发现结缔组织生长因子（CTGF）和整合素 $\alpha 5 \beta 6$ 可能通过与它们的共同配体信号：FN基质以及信号伴侣TGF- $\beta 1$ 相互作用来调节细胞的活化和纤维化^[7]。同时，FN与肿瘤微环境中的其他基质细胞也存在串扰情况进而发挥促肿瘤作用。例如，在研究肿瘤相关巨噬细胞（TAM）在促进肿瘤生长和转移中的作用时^[8]，发现TAM促进肿瘤生长转移的倾向是由于它们与肿瘤细胞的复杂串扰所致，而这种串扰主要是由于肿瘤微环境中肿瘤细胞分泌的蛋白质介导的，并发现人肺癌细胞系A549分泌的包含EDA的纤连蛋白（EDAFN）被鉴定为A549细胞分泌蛋白组中的一种明显的免疫原性蛋白，该蛋白与THP-1单核细胞上的TLR-4结合，通过NF- κ B信号级联反应驱动促炎反应。同时，EDAFN通过其自分泌活性诱导上皮-间质转化，从而增强了其转移能力。另外，在研究食管鳞状细胞癌时^[9]发现潜在转化生长因子结合蛋白1（LTBP1）能诱导组织中肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）转化，并增强CAF分泌FN1。同时在头颈部鳞状细胞癌中^[10]发现CAF组装的FN介导CAF-癌细胞两者的关联和定向迁移。CAF通过增加非肌肉肌球蛋白II-和血小板衍生的生长因子受体 α （PDGF α ）介导的细胞收缩性和牵引力来匹配基质中的FN，并通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 将FN引发的胞外信号转导至胞内。有研究^[11]发现FN与耐顺铂的肿瘤细胞更能发生黏附，同时FN能通过MAPK/p38/ERK1/2信号通路途径诱导肿瘤细胞增殖，并且在顺铂敏感细胞中以P38磷酸化为主，在顺铂耐药细胞中以ERK1/2磷酸化为主。并且同时发现了FN调控P53磷酸化促进顺铂敏感肿瘤

细胞的凋亡。但是纤连蛋白在HCC发生发展中并不都是负面作用,例如,有研究^[12]发现FN的Arg-Gly-Asp (RGD) 基序与整合素 $\beta 1$ 之间的相互作用被跨膜糖蛋白CD147与整合素 $\beta 1$ 竞争性结核而中断。而CD147与整合素 $\beta 1$ 结合后激活下游信号通路并增强肿瘤恶性,而ECM中包覆的FN增强了E-钙黏蛋白和Par3的表达,从而防止因CD147诱导的E-钙黏蛋白泛素化及Par3降解/ β -catenin核转位通路引发的细胞极性丢失。Kim等^[13]证明血清中甲胎蛋白(AFP)和FN1的组合可提高诊断HCC的准确性,特别是对于区分AFP水平正常的HCC患者,从而可以帮助判断HCC早期患者的病情进展。

1.2 层粘连蛋白(LN)

HCC在富含肝星状细胞(HSC)产生的细胞外基质蛋白,包括LN在内的微环境中发展。层粘连蛋白根据其蛋白链(α 链、 β 链、 γ 链)组成不同而命名。在研究^[14]发现LM-332对胰腺导管腺癌(PDAC)的作用时LM-332的多个亚基单位中, $\alpha 3$ 、 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 在肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡和上皮-间质转化(EMT)中的发挥着不同作用。层粘连蛋白332(LM-332)为整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 4$ 的配体,可向细胞内传递生物信号。研究^[15]发现LM-332在黏着斑激酶(FAK)的泛素化参与下,通过整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 途径诱导HepG3细胞耐索拉菲尼。同时,LM-332可增加角蛋白K19表达^[16],使mTOR磷酸化并降低磷酸化组蛋白H3表达,这表明LM-332可使细胞有丝分裂减少。从而发现LM-332可维持和支持细胞“干性”,并导致HCC细胞的化学抗性。层粘连蛋白 $\alpha 3$ 亚基(LAMA3)的基因突变与口腔鳞状细胞癌(OSCC)的侵袭性相关^[17]。并有研究团队^[18-19]指出LM-332的亚基LN- $\gamma 2$ 链可能是HCC监测的潜在生物标志物。通过免疫组化也证实^[20]LN- $\gamma 2$ 链是口腔舌鳞状细胞癌(OTSCC)不良预后的指标。血清中LN- $\gamma 2$ 和去 γ -羧基凝血酶原(DCP)的组合对于HCC的实验室诊断可能更敏感。层粘连蛋白 $\beta 1$ (LAMB1)能够被PDGFR α 信号的激活而触发细胞核中干燥综合征B抗原(La/SSB)向细胞质的转运,通过激活其内部核糖体进入位点增强了LAMB1蛋白质合成,进而导致层粘连蛋白111(LN-111)的分泌增加。同时LAMB1/LN-111刺激了整合素 $\alpha 2 \beta 1$ (ITG)依赖性的粘着斑激酶FAK/Src原癌基因非受体酪氨酸激酶信号传导,它还促进了ITG特异性下游靶标Rho相关的蛋白激酶

2(ROCK2)的卷曲螺旋,以自分泌方式诱导K19表达,促进侵袭伪足形成和细胞侵袭^[21]。LAMC1 mRNA编码层粘连蛋白 $\gamma 1$ 链,LAMC1的过表达预示不良预后并增强肿瘤细胞的侵袭和迁移。同时发现miR-124负调节LAMC1蛋白表达,抑制HCC细胞的迁移和侵袭。但LAMC1 miRNA应答元件(MRE)通过吸收miR-124,促进CD151(有促肿瘤效应)表达,从而促进了HCC恶性肿瘤的发生^[22-23]。另外,层粘连蛋白受体(LR)能与色素上皮衍生因子(PEDF)相互作用^[24],通过ERK1/2信号通路导致细胞形态和上皮-间质转化(EMT)相关标志物的表达变化,如N-cadherin和slug的上调,E-cadherin的下调,从而介导HCC细胞的迁移和侵袭。

1.3 透明质酸(HA)

HA是糖胺聚糖家族的一员。有研究^[25]表明,HA受体CD44,在暴露于致癌物的肝细胞中通过STAT3轴依赖的方式诱导其表达。一旦表达,CD44加强AKT活化以诱导Mdm2的磷酸化和核转位,并终止p53应答、逃离细胞周期和细胞凋亡。这使得DNA损伤的肝细胞能够逃避p53诱导的死亡和衰老,并对增殖信号做出反应,这些信号促进细胞突变的固定,并将其传递给子细胞,进而成为HCC的祖细胞。同时,Gao等^[26]证实CD44的敲除可导致HCC细胞MET,并抑制迁移和侵袭。同时证明该作用至少部分是通过抑制ERK/Snail途径实现的。另有多项研究^[27-28]表明,透明质酸介导的运动受体(HMMR)的基因是与非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和HCC相关的关键基因,且其在HCC中的mRNA和蛋白表达水平显著上调。HMMR通过激活G₁/S和G₂/M检查点转换来促进体外HCC细胞增殖,同时伴随着促细胞周期调节剂(包括细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白E和细胞周期蛋白B1)的显著增加。且与临床病理特征相比,HMMR的表达是一个独立的预后因素,HMMR高表达的患者预后较差。另一类透明质酸受体^[29]RHAMM能够被HBx通过激活了PI3K/Akt/Oct-1途径而表达上调,从而促进癌细胞定居,导致转移作用增强。当透明质酸(HA)与胶原蛋白同时存在并作为细胞的培养基时,只需要相当柔软的基质(300 Pa)硬度就能引发HCC细胞Huh7扩散,导致细胞的生长、形态和运动方式类似于这些细胞在坚硬的基质(>30 kPa)上的方式。并且证实HA和整合素配体(如胶原蛋白1)

刺激的不同步信号可以产生肌醇磷脂介导的细胞骨架信号,如PIP2/PIP3表达增加,进而诱导PI3K/Akt及其下游信号通路来介导细胞骨架收缩,细胞黏附、迁移、增殖等生物活动^[30]。还有研究^[31]表明来源于HCC组织中的HA能够触发了肿瘤微环境中嗜中性粒细胞的功能性自噬特异性蛋白(LC3)和自噬体的显著增加,同时发现抑制Erk1/2、p38和NF- κ B信号的激活可以显著减弱这种肿瘤引起的嗜中性粒细胞自噬。这种自噬还与MMP-9的持续产生以及癌细胞的晚期迁移有关。表明抑制这种自噬能有效抑制HCC发生发展。另外,有团队^[32]在研究透明质酸中加入TGF- β 作为人工硬度可调的生化及物理条件共存的ECM。并证明固定有TGF- β 1(i-TGF)的僵硬基质是诱导细胞出现上皮-间质转化唯一条件,其中i-TGF增加了特定的TGF- β 1受体(T β RI)的表达以激活PI3K途径,并扩大细胞黏附以诱导整合素 β 1的表达增加。然后通过整合素 β 1/vinculin/p-FAK途径增强机械传导,导致PI3K活化。以此证明ECM的化学和物理机械信号同时对HCC细胞产生的影响。而一项涉及316例患者的回顾性分析^[33]也表明了细胞透明质酸与肿瘤的不良特征和预后不良显著相关。

1.4 胶原蛋白

胶原蛋白是ECM的主要结构蛋白。胶原蛋白纤维为细胞外基质提供抗拉强度,限制组织的膨胀性。HCC组织中的胶原蛋白有多重类型。I型胶原蛋白 α 1(COL1A1)^[34]是I型胶原蛋白的主要成分,COL1A1赋予HCC细胞生存优势和增强的致癌性。siRNA介导的COL1A1表达沉默(siCOL1A1),siCOL1A1通过减弱干性标志物SOX2,OCT4和CD133的表达,消除了依赖Slug的上皮-间质转化(EMT)和HCC干性基因标记,从而抑制了HCC细胞的增殖克隆性,运动性,侵袭性和肿瘤球的形成。III型胶原蛋白相关分子^[35-36]:III型前胶原的N端前肽(PIIINP)可在血液中检测出来,并证明了该生物标志物的测量可能是成年人和儿童非酒精性脂肪肝存在肝纤维化的可靠证据。VI型胶原蛋白alpha3(Col6a3)是肝纤维化的生物标志物^[37],其裂解形式内啡肽(ETP)在脂肪组织功能障碍,胰岛素抵抗和乳腺癌的发展中起着至关重要的作用。ETP在非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的发展过程中扮演重要角色,并且在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝细胞癌(HCC)的发生中起重要作用,以此证明ETP

水平升高与慢性肝病有紧密联系。由肝星状细胞HSC分泌的胶原三螺旋重复序列1(CTHRC1)^[38]在肝纤维化中显著上调,其促进HSC从静止状态转变为活化状态,并通过激活TGF- β 信号传导增强HSC的迁移。胶原蛋白形成过程中的关键酶是P4HA2^[39],NF- κ B可以与P4HA2的启动子结合以激活其转录,同时lncRNA LMCD1-AS1充当let-7g的分子海绵,以转录后诱导let-7g的靶基因即P4HA2表达,所以可通过抑制NF- κ B/P4HA2和LMCD1-AS1/let-7g/P4HA2来抑制异常的胶原蛋白沉积而减轻肝纤维化。有研究^[40]表示胶原蛋白同族体3(Shc3)表达与微血管浸润,癌症分期和不良预后相关。其与主要穹顶蛋白相互作用,导致独立于Shc1和c-Raf的MEK1/2和ERK1/2激活,并诱导了上皮-间质转化,促进了HCC细胞的增殖和转移。Shc3异位表达与MVP/MEK/ERK形成复合物,增强ERK的活化,促进肿瘤细胞增殖并在HCC索拉菲尼耐药中发挥重要作用。肿瘤在生长中的微环境是动态和非线性的生态系统,其中的癌细胞适应其局部微环境,这些适应进一步改变了微环境,引发了更多变化。例如导管原位癌^[41](DCIS)的无血管特征使管腔周壁呈酸性,癌细胞必须适应这种酸性环境才能生存。初期癌症中的酸性环境会诱导癌细胞本身产生胶原蛋白,并通过与ECM重塑酶(如TGM2和LOXL2)的交联,重塑肿瘤微环境以适应酸性环境而促进肿瘤生长。且有研究^[42]提出DCIS病变周围胶原组织与疾病的复发风险相关。另一个因产生胶原蛋白而使微环境改变以促肿瘤生长的例子^[43]是在慢性乙型肝炎病毒(HBV)引发的HCC组织中,HBV编码的蛋白X(HBx)可通过缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)/赖氨酰氧化酶(LOX)途径调控胶原蛋白的沉积,从而参与ECM重塑改变肿瘤微环境以促进HCC转移。

2 ECM 硬度对 HCC 的作用

除了上述ECM中的重要蛋白组分作为化学信号影响着HCC细胞的发生发展,也有ECM的物理机械信号在改变细胞的生物学活动。有研究团队^[44]发现更硬的细胞外基质环境可以促进非编码RNA miR-3682-3p的表达,其靶并抑制PHLDA1的表达进而抑制癌细胞凋亡并促进肿瘤生长。在HCC组织中的HSC中^[45],基质硬度的增加通过

RHOA激活PI3K/Akt信号传导以诱导E1结合蛋白p300的磷酸化,并使p300发生核转位,在那里它上调了能使HSC活化和转移增强的基因的转录,比如CXCL2基因的转录,证明ECM硬度增加能诱导HSC活化为肌成纤维细胞。较高的基质刚度能够显著增强恶性表型并独立诱导HCC细胞中EMT的发生,且有三个信号通路共同聚集于Snail的表达来参与了硬度介导的EMT作用,包括整合素介导的S100A11膜易位, eIF4E磷酸化和TGFβ1自分泌三个通路,从而参与HCC细胞的侵袭和迁移^[46]。还发现基质硬度增加通过CXC4型趋化因子受体(CXCR4)降低UBTD1的水平^[47], UBTD1参与了蛋白酶体依赖性的主要细胞机械换能器YAP的降解。所以当UBTD1水平下降, YAP降解过程受阻,导致针对YAP的基因和YAP下游信号的激活。并且CXCR4增加了基质硬度,介导增殖、EMT并维持细胞干性。同时,发现ECM诱导的JNK和p38/MAPK信号通路诱导YAP激活的过程在促进HCC细胞的有氧糖酵解和细胞迁移中起主要作用。有实验^[48]证明较高的基质硬度能通过整合素β1/α5/JNK/c-JUN信号通路诱导HCC细胞中的赖氨酸氧化酶样2(LOXL2)上调。LOXL2促进纤连蛋白的产生及MMP-9和CXCL12的表达以及骨髓来源树突状细胞(BMDC)的募集以协助细胞转移前微环境的形成。基质硬度可能通过激活整合素β1/Akt/mTOR/SOX2信号通路参与HCC的干性特征的调节过程^[49]。ECM硬度增加下调了MMP-9的表达和分泌,而细胞外基质无法正常降解,同时上调了TIMP-1的分泌(不是HSC分泌)更加促进了基质硬度的增加。同时观察到肝细胞癌相关的纤维化组织中活化的HSC中MMP-9的表达显著降低也从侧面证实基质硬度增加与HSC调控的MMP-9/TIMP-1比例失调在肝纤维化持续存在(正反馈效应)之间的联系^[50]。

3 展 望

HCC的进展受到细胞外基质的多重因素影响和调控,在无法盲目降解或敲除ECM中任意蛋白成分(可能会促进HCC的转移)的情况下,找到某种特定的方法而靶向调节ECM中成分,精准控制ECM重塑,成为了目前临床及基础研究中重点和难点。同时,现阶段的基础实验仍然缺乏完整有效且合适的ECM模型来模拟HCC细胞的生长环

境,当前实验研究更多只是研究单一的或几种组合的ECM蛋白成分对HCC细胞的作用,这无法全面探索ECM整体与HCC细胞之间的相互作用,所以探索并尽可能模拟出完整的ECM蛋白微环境,用以培养HCC细胞以探究ECM多成分对细胞的作用是未来可行的研究方向。随着大数据时代的到来,基因工程和程序化研究应合理利用起来,结合临床案例,寻找更多对于调控ECM成分有效的基因组,推动精准调控HCC微环境成分的研究和发展。

参考文献

- [1] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12):786–801. doi: 10.1038/nrm3904.
- [2] Wang Q, Shen B, Chen L, et al. Extracellular calumenin suppresses ERK1/2 signaling and cell migration by protecting fibulin-1 from MMP-13-mediated proteolysis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(8):1006–1018. doi: 10.1038/ncr.2014.52.
- [3] Karamitros T, Papatheodoridis G, Paraskevis D, et al. Impact of Interferon-α Receptor-1 Promoter Polymorphisms on the Transcriptome of the Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:777. doi: 10.3389/fimmu.2018.00777.
- [4] Wu R, Gao Y, Wu J, et al. Semi-synthetic product dihydroartemisinin inhibited fibronectin-1 and integrin-β1 and interfered with the migration of HCCLM6 cells via PI3K-AKT pathway[J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(6):917–926. doi: 10.1007/s10529-020-02839-8.
- [5] Xu X, Liu Z, Zhou L, et al. Characterization of genome-wide TFCP2 targets in hepatocellular carcinoma: implication of targets FN1 and TJP1 in metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1):6. doi: 10.1186/s13046-015-0121-1.
- [6] Gopal S, Veracini L, Grall D, et al. Fibronectin-guided migration of carcinoma collectives[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14105. doi: 10.1038/ncomms14105.
- [7] Pi L, Robinson PM, Jorgensen M, et al. Connective tissue growth factor and integrin αβ6: a new pair of regulators critical for ductular reaction and biliary fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2):678–691. doi: 10.1002/hep.27425.
- [8] Amin A, Mokhdomi TA, Bukhari S, et al. Lung cancer cell-derived EDA-containing fibronectin induces an inflammatory response from monocytes and promotes metastatic tumor microenvironment[J]. *J Cell Biochem*, 2021, doi: 10.1002/jcb.29883. [Online ahead of

- print]
- [9] Cai R, Wang P, Zhao X, et al. LTBP1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression through epithelial-mesenchymal transition and cancer-associated fibroblasts transformation[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):139. doi: 10.1186/s12967-020-02310-2.
- [10] Erdogan B, Ao M, White LM, et al. Cancer-associated fibroblasts promote directional cancer cell migration by aligning fibronectin[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(11):3799-3816. doi: 10.1083/jcb.201704053.
- [11] Balduit A, Agostinis C, Mangogna A, et al. The Extracellular Matrix Influences Ovarian Carcinoma Cells' Sensitivity to Cisplatin: A First Step towards Personalized Medicine[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):1175. doi: 10.3390/cancers12051175.
- [12] Lu M, Wu J, Hao ZW, et al. Basolateral CD147 induces hepatocyte polarity loss by E-cadherin ubiquitination and degradation in hepatocellular carcinoma progress[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1):317-332. doi: 10.1002/hep.29798.
- [13] Kim H, Park J, Kim Y, et al. Serum fibronectin distinguishes the early stages of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9449. doi: 10.1038/s41598-017-09691-3.
- [14] Huang C, Chen J. Laminin-332 mediates proliferation, apoptosis, invasion, migration and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):11. doi: 10.3892/mmr.2020.11649.
- [15] Azzariti A, Mancarella S, Porcelli L, et al. Hepatic stellate cells induce hepatocellular carcinoma cell resistance to sorafenib through the laminin-332/ α 3 integrin axis recovery of focal adhesion kinase ubiquitination[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6):2103-2117. doi: 10.1002/hep.28835.
- [16] Govaere O, Wouters J, Petz M, et al. Laminin-332 sustains chemoresistance and quiescence as part of the human hepatic cancer stem cell niche[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):609-617. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.011.
- [17] Sequeira I, Rashid M, Tomás IM, et al. Genomic landscape and clonal architecture of mouse oral squamous cell carcinomas dictate tumour ecology[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5671. doi: 10.1038/s41467-020-19401-9.
- [18] Kiyokawa H, Yasuda H, Oikawa R, et al. Serum monomeric laminin- γ 2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(7):1432-1439. doi: 10.1111/cas.13261.
- [19] Yasuda H, Nakagawa M, Kiyokawa H, et al. Unique Biological Activity and Potential Role of Monomeric Laminin- γ 2 as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):226. doi: 10.3390/ijms20010226.
- [20] Thangaraj SV, Shyamsundar V, Krishnamurthy A, et al. Deregulation of extracellular matrix modeling with molecular prognostic markers revealed by transcriptome sequencing and validations in Oral Tongue squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):250. doi: 10.1038/s41598-020-78624-4.
- [21] Govaere O, Petz M, Wouters J, et al. The PDGFR α -laminin B1-keratin 19 cascade drives tumor progression at the invasive front of human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47):6605-6616. doi: 10.1038/onc.2017.260.
- [22] Zhang Y, Xi S, Chen J, et al. Overexpression of LAMC1 predicts poor prognosis and enhances tumor cell invasion and migration in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(15):2992-3000. doi: 10.7150/jca.21038.
- [23] Yang ZP, Ma HS, Wang SS, et al. LAMC1 mRNA promotes malignancy of hepatocellular carcinoma cells by competing for MicroRNA-124 binding with CD151[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8):595-605. doi: 10.1002/iub.1642.
- [24] Hou J, Ge C, Cui M, et al. Pigment epithelium-derived factor promotes tumor metastasis through an interaction with laminin receptor in hepatocellular carcinomas[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2969. doi: 10.1038/cddis.2017.359.
- [25] Dhar D, Antonucci L, Nakagawa H, et al. Liver Cancer Initiation Requires p53 Inhibition by CD44-Enhanced Growth Factor Signaling[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6):1061-1077. doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.003.
- [26] Gao Y, Ruan B, Liu W, et al. Knockdown of CD44 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo by reversing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10):7828-7837. doi: 10.18632/oncotarget.3488.
- [27] Zhang D, Liu J, Xie T, et al. Oleate acid-stimulated HMMR expression by CEBP α is associated with nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15):2812-2827. doi: 10.7150/ijbs.49785.
- [28] Lu D, Bai X, Zou Q, et al. Identification of the association between HMMR expression and progression of hepatocellular carcinoma via construction of a co-expression network[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3):2645-2654. doi: 10.3892/ol.2020.11844.
- [29] Liu YC, Lu LF, Li CJ, et al. Hepatitis B Virus X Protein Induces RHAMM-Dependent Motility in Hepatocellular Carcinoma Cells via PI3K-Akt-Oct-1 Signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3):375-389. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0463.
- [30] Mandal K, Raz-Ben Aroush D, Graber ZT, et al. Soft Hyaluronic Gels Promote Cell Spreading, Stress Fibers, Focal Adhesion, and Membrane Tension by Phosphoinositide Signaling, Not Traction Force[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1):203-214. doi: 10.1021/acsnano.8b05286.
- [31] Li XF, Chen DP, Ouyang FZ, et al. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumorigenic effects of neutrophils in human

- hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):131–139. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.023.
- [32] Tang RZ, Gu SS, Chen XT, et al. Immobilized Transforming Growth Factor-Beta 1 in a Stiffness-Tunable Artificial Extracellular Matrix Enhances Mechanotransduction in the Epithelial Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(16):14660–14671. doi: 10.1021/acsami.9b03572.
- [33] Jokelainen O, Pasonen-Seppänen S, Tammi M, et al. Cellular hyaluronan is associated with a poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(8):686.e11–686.e22. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.03.029.
- [34] Ma HP, Chang HL, Bamodu OA, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) Is a Reliable Biomarker and Putative Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinogenesis and Metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6):786. doi: 10.3390/cancers11060786.
- [35] Byrne CD, Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment?[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(2):70–71. doi: 10.1038/s41575-019-0239-2.
- [36] Elbadawy M, Yamanaka M, Goto Y, Hayashi K, Tsunedomi R, Hazama S, et al. Efficacy of primary liver organoid culture from different stages of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model[J]. *Biomaterials*, 2020, 237:119823. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119823.
- [37] Kim M, Lee C, Seo DY, et al. The impact of endotrophin on the progression of chronic liver disease[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(10):1766–1776. doi: 10.1038/s12276-020-00520-8.
- [38] Li J, Wang Y, Ma M, et al. Autocrine CTHRC1 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis by activating TGF- β signaling[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40:43–55. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.009.
- [39] Wang T, Fu X, Jin T, et al. Aspirin targets P4HA2 through inhibiting NF- κ B and LMCD1-AS1/let-7g to inhibit tumour growth and collagen deposition in hepatocellular carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2019, 45:168–180. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.048.
- [40] Liu Y, Zhang X, Yang B, et al. Demethylation-Induced Overexpression of Shc3 Drives c-Raf-Independent Activation of MEK/ERK in HCC[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9):2219–2232. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2432.
- [41] Damaghi M, Mori H, Byrne S, et al. Collagen production and niche engineering: A novel strategy for cancer cells to survive acidosis in DCIS and evolve[J]. *Evol Appl*, 2020, 13(10):2689–2703. doi: 10.1111/eva.13075.
- [42] Sprague BL, Vacek PM, Mulrow SE, et al. Collagen Organization in Relation to Ductal Carcinoma In Situ Pathology and Outcomes[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(1):80–88. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0889.
- [43] Tse AP, Sze KM, Shea QT, et al. Hepatitis transactivator protein X promotes extracellular matrix modification through HIF/LOX pathway in liver cancer[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(5):44. doi: 10.1038/s41389-018-0052-8.
- [44] Yao B, Niu Y, Li Y, et al. High-matrix-stiffness induces promotion of hepatocellular carcinoma proliferation and suppression of apoptosis via miR-3682-3p-PHLDA1-FAS pathway[J]. *J Cancer*, 2020, 11(21):6188–6203. doi: 10.7150/jca.45998.
- [45] Dou C, Liu Z, Tu K, et al. P300 Acetyltransferase Mediates Stiffness-Induced Activation of Hepatic Stellate Cells Into Tumor-Promoting Myofibroblasts[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2209–2221. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.015.
- [46] Dong Y, Zheng Q, Wang Z, et al. Higher matrix stiffness as an independent initiator triggers epithelial-mesenchymal transition and facilitates HCC metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):112. doi: 10.1186/s13045-019-0795-5.
- [47] Yang N, Chen T, Wang L, et al. CXCR4 mediates matrix stiffness-induced downregulation of UBTD1 driving hepatocellular carcinoma progression via YAP signaling pathway[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13):5790–5801. doi: 10.7150/thno.44789.
- [48] Wu S, Zheng Q, Xing X, et al. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):99. doi: 10.1186/s13046-018-0761-z.
- [49] You Y, Zheng Q, Dong Y, et al. Matrix stiffness-mediated effects on stemness characteristics occurring in HCC cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32221–32231. doi: 10.18632/oncotarget.8515.
- [50] Lachowski D, Cortes E, Rice A, et al. Matrix stiffness modulates the activity of MMP-9 and TIMP-1 in hepatic stellate cells to perpetuate fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7299. doi: 10.1038/s41598-019-43759-6.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 尹一峰, 胡启辉, 杜毅超, 等. 细胞外基质在肝细胞性肝癌发生发展过程中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(1):91–97. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011

Cite this article as: Yin YF, Hu QH, Du YC, et al. Role of extracellular matrix in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(1):91–97. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011