

文章编号 1006-8147(2020)06-0580-05

综述

EGLN3 在肿瘤发生发展中作用的研究进展

蔡凤琳 综述, 邓靖宇 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 肿瘤组织往往存在不同程度的缺氧, 对缺氧的适应性反应离不开缺氧诱导因子(HIFs)的调控。脯氨酸羟化酶(EGLNs)属于亚铁依赖型双加氧酶, 能够将 HIF- α 亚基中特定的脯氨酸残基羟基化, 从而控制参与肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、迁移、凋亡以及血管生成等基因的转录。脯氨酸羟化酶 3(EGLN3)是一种功能独特的 EGLN 亚型, 除了调节 HIF 氧感知通路, 还参与恶性肿瘤中许多重要信号转导通路, 影响着多种肿瘤的发展。

关键词 脯氨酸羟化酶 3; 缺氧诱导因子; 肿瘤

中图分类号 R730.2

文献标志码 A

细胞感知氧浓度、维持氧稳态的能力是自然界高度进化的产物。在低氧反应中, 机体通过增加糖酵解、促进红细胞和血管生成以维持细胞活性。其中, 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)在这一适应性反应过程中起着关键作用。由于低氧状态在肿瘤内的普遍存在以及 HIFs 在维持氧稳态过程中发挥的核心作用, 氧感知通路的分子调控在肿瘤研究领域引起了广泛关注。许多研究已经阐明了 HIFs 及相关通路因子在调节肿瘤细胞生长、转移以及血管生成中的机制。脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylases, EGLNs)对 HIF 亚基中特定的脯氨酸残基具有氧依赖性羟化作用, 控制参与细胞生存、代谢和血管生成的基因的转录^[1]。脯氨酸羟化酶 3(EGLN3)作为一种独特且功能多样的 EGLN 亚型, 成为近年来恶性肿瘤等多种疾病研究的热点。本文就 EGLN3 在肿瘤发生、发展中作用的研究进展做一综述。

1 EGLN3 及重要家族成员的结构与功能

EGLN3, 也称为 PHD3/HIFPH3, 是一种 Fe(II) 依赖型双加氧酶, 属于 EGLN 家族中 HIF-P4Hs(hypoxia inducible factor-prolyl 4-hydroxylases, HIF-P4Hs)亚家族^[1]。已知在哺乳动物中该亚家族包括 4 个成员: EGLN1/PHD2/HIFPH2、EGLN2/PHD1/HIFPH1、EGLN3/PHD3/HIFPH3 以及内质网跨膜脯氨酸羟化酶(transmembrane prolyl 4-hydroxylase, P4H-TM)^[2]。其中 P4H-TM 的催化位点位于内质网腔内, 与其他 3 种 EGLNs 几乎没有序列同源性, 主要在促红细胞生成的调节中发挥作用^[2]。目前普遍认

知的细胞氧传感器包括 EGLN1-3, 它们通过催化 HIF-1 α 蛋白中脯氨酸残基羟基化, 参与氧感知途径。

1.1 羟基化功能结构域与靶蛋白结合域 EGLNs 的 C 端催化结构域具有高度的序列同源性, 但它们的 N 端结构域却截然不同, 表明 N 末端结构可能决定了 3 种 EGLN3 的功能特异性。人类基因表达的 EGLN3 包含 239 个氨基酸残基, 与 EGLN1 和 EGLN2 (分别由 426、407 个氨基酸残基组成)相比, 其 N 末端长度较短^[3]。研究发现, EGLN1 和 EGLN2 的 N 末端含有限制它们与 E3 泛素连接酶 Siah2 直接相互作用的区域, 而 EGLN3 缺乏这种 N 端延伸结构, 使 Siah2 优先对 EGLN3 进行靶向降解^[4]。

常氧状态下, EGLNs 的羟化结构域识别位于 HIF α 亚基中氧依赖降解区(oxygen-dependent degradation domains, ODDD)内的特定序列 LXXLAP(Leu-X-X-Leu-Ala-Pro), 催化两个高度保守的脯氨酸残基 Pro402 和 Pro564 羟基化来实现对 HIF-1 α 的调控, 使 HIF-1 α 被 E3 泛素连接酶(von Hippel-Lindau, VHL)识别和泛素化修饰, 进而经蛋白酶体水解, 以维持 HIF-1 α 的蛋白表达水平^[5-6]。而缺氧环境下的 EGLNs 失去其催化活性, 导致 HIF-1 α 积累并异位至核内与组成型表达的 HIF-1 β 亚基结合形成异源二聚体, 最后通过结合缺氧反应元件(HRE)激活下游靶基因的转录^[5-6]。

EGLNs 在参与调节 HIF α 亚基(HIF-1 α 和 HIF-2 α)时具有倾向性, 研究显示定位于细胞质中的 EGLN1 是调控 HIF-1 α 最有效的关键酶, EGLN2 局限于细胞核中, 对 HIF-2 α 的催化作用比 HIF-1 α 更为活跃, 而 EGLN3 在细胞质和细胞核中均匀分布, 对 HIF-2 α 的羟化作用强于 HIF-1 α ^[7]。EGLNs 对 HIF α

基金项目 国家重点研发项目(2016YFC1303202; 2017YFC0908300)

作者简介 蔡凤琳(1996-), 女, 硕士在读, 研究方向: 胃癌的临床及基础研究; 通信作者: 邓靖宇, E-mail: dengery@126.com。

亚基的C端氧依赖降解域(C-terminal oxygen-dependent degradation domains, CODD)与N端氧依赖降解域(N-terminal oxygen-dependent degradation domains, NODD)的脯氨酸残基也具有不同的亲和力,表现在EGLNs在CODD上的催化活性更强,特别是EGLN3对CODD具有绝对选择优势,而在NODD上实际无羟化作用^[8]。

1.2 反应底物与辅助因子 EGLNs以氧和2-酮戊二酸(2-oxoglutarate, 2-OG)作为反应底物,亚铁离子和抗坏血酸作为辅助因子,对氧浓度高度敏感。当2-OG水平异常或细胞中的氧化还原状态改变时,EGLN3的酶活性会受到显著影响。

(1)分子氧:氧浓度是控制EGLNs催化羟化反应最主要的因素。 O_2 分子在羟化反应中有两条消耗途径:与受体脯氨酸残基的羟基结合,以及与2-OG经氧化脱羧反应生成琥珀酸^[9]。

(2)2-酮戊二酸:2-OG是EGLNs的重要底物之一,也是三羧酸循环的关键中间产物,能够抑制EGLN3的表达。动物实验研究发现,将异种移植瘤小鼠每日给予酯化2-酮戊二酸治疗,可诱导细胞凋亡并抑制肿瘤生长,该效应依赖于EGLN3的存在,而与HIF-1 α 无关^[10]。

(3)亚铁离子Fe(II)与抗坏血酸:亚铁离子是EGLNs羟化作用的辅助因子,对活性氧簇等强氧化剂敏感。低氧时活性氧簇水平增加可提高HIFs的稳定性,因为Fe(II)氧化状态限制了EGLNs的羟化活性^[11]。EGLNs这种强烈的Fe(II)依赖性也有力地佐证了抗坏血酸对脯氨酸羟化作用的积极意义。抗坏血酸对氧化的铁离子具有还原性,因此在Fe(II)氧化的情况下能够恢复EGLNs的酶活性。

2 EGLN3的表达调控

2.1 HIFs依赖性通路的调控 EGLN3与其他两种EGLN蛋白在HIF依赖性氧感知通路的调节中均起着重要作用,这种调节在很大程度上取决于它们在特定培养条件下的相对丰度。这一现象在Appelhoff等^[5]设计的实验中得到了有力的说明。标准常氧培养条件下细胞EGLN1表达最丰富,而EGLN3水平相对较低。但低氧信号诱导EGLN3表达的效应比EGLN1更明显,且通过siRNA抑制EGLN3对HIFs调节系统有着显著的影响。有文献指出,缺氧引起的EGLN3上调是通过HIFs与含有核心序列[A/G]CGT的功能性HRE结合而导致的转录反式激活^[9]。缺氧环境使EGLN3催化活性降低的同时,蓄积的HIF α 、 β 亚基异源聚合成功能性转录因子,该异二聚体结合HRE,反向激活EGLN3并调节血管内皮生长因子

(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)、葡萄糖转运蛋白(GLUT)-1和GLUT-3和糖酵解酶等基因的转录,参与细胞增殖、分化、代谢、迁移以及血管形成^[9]。

2.2 HIF非依赖性通路的调控 EGLN3主要通过HIF依赖性羟化作用实现对下游靶基因的调控。然而除经典的HIF羟化作用之外,EGLN3也能够不依赖羟化酶活性,通过其他方式参与某些信号通路中枢蛋白的调节,例如竞争性抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白(I κ B)激酶 β (IKK β)的活化影响NF- κ B信号转导^[12];作为支架蛋白介导早期内吞衔接子如Eps15和epsin1向表皮生长因子受体(EGFR)募集,调节EGFR的内吞内化过程^[13];通过旁路抑制血小板源性生长因子(PDGF)-C信号转导途径^[14]。HIF非依赖性调控通路的发现进一步补充了EGLN3的信号调节网络,表明EGLN3具有羟化作用之外的功能特性。

3 EGLN3在肿瘤中作用的研究进展

缺氧影响着肿瘤发生、发展的全过程,EGLN3的主要靶蛋白——HIFs在肿瘤低氧环境下激活多种致癌途径的基因表达,包括增强丙酮酸激酶同工型PKM2表达,参与糖酵解代谢重编程,使肿瘤细胞获得缺氧环境中的生长优势;刺激VEGF和EPO的分泌,促进肿瘤血管生成;诱导转化生长因子(TGF) α ,促进肿瘤上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)获得侵袭表型^[15]。EGLN3在多种肿瘤中呈低表达,表现出抑癌特性,通过HIF依赖性与非依赖性调控通路影响肿瘤的发生、发展。但EGLN3尚不能作为一种绝对的抑癌基因,在某些肿瘤类型中EGLN3也存在促癌效应。目前研究者们分析了EGLN3在不同癌种中的调控机制,以期寻找新型治疗方法改善患者预后。

3.1 肺癌 转移与耐药是肺癌亟待攻克的两难问题。Dopeso等^[16]对EGLN3在肺癌转移中的作用进行了分析讨论,揭示了EGLN3与EMT之间存在复杂的联系。EMT是癌症转移的重要环节,可通过TGF β /SMAD信号和EGFR信号通路诱导激活^[16]。EGLN3在TGF β /SMAD信号激活后表达沉默,使HIFs蛋白表达水平增高,HIFs刺激下游靶基因TG- $F\alpha$ 的转录和分泌,增强SMAD信号转导,而TGF α 作为EGFR的配体,可通过激活EGFR通路进一步实现对EMT的正反馈调控,促进肿瘤转移;相反,EGLN3重新表达则抑制了EMT和肺肿瘤转移^[16]。此外,EGLN3可能通过抑制HIF依赖的PKM2途径调控肺癌转移。Chu等^[17]发现EGLN3过表达可显著下调HIF-1 α 和PKM2,肺癌细胞的活性、迁移和侵

侵袭能力随着 EGLN3 过表达而显著降低($P<0.05$)。PKM2 是 HIF1 的直接靶基因,在多项研究中被证实对肿瘤的侵袭、转移具有促进作用。由此可见,EGLN3 在肺癌中对 PKM2 的负向调控可能是抑制肺癌转移的重要机制。针对肺癌治疗耐药性的研究中,EGLN3 表现出对肺癌靶向药物厄洛替尼(EGFR 抑制剂)耐药性的负向调控。EGLN3 表达沉默引起 HIF 介导的 TGF α 的转录,TGF α 是维持 EGFR 过度激活的关键因子,在应用 EGFR 抑制剂进行治疗的情况下仍能维持 EGFR 活性,产生药物抗性。在 EGLN3 重新表达后,TGF α 转录受限,肺癌细胞对厄洛替尼的敏感性得以恢复^[16]。目前认为 EGLN3 对控制肺癌转移和耐药性具有积极作用,但这种影响是否还涉及其他通路的调节仍需要进一步研究。

3.2 胃癌 多项临床研究结果表明,与癌旁组织相比,EGLN3 在胃癌组织中呈低表达,其表达水平与肿瘤分化程度、肿瘤大小和临床分期显著相关,提示 EGLN3 具有抑癌效应,可作为判断胃癌预后的指标^[18-20]。EGLN3 的抑癌机制可能涉及对某些致癌途径的负向调控。目前发现在胃癌中起致癌作用的分子通路主要包括 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、NF- κ B、刺猬蛋白(Hedgehog, Hh)和表皮生长因子受体信号转导途径。在 Wnt/ β -catenin 通路中, β -catenin 在 Wnt 信号激活时可免受泛素化蛋白酶体水解作用,获得稳定性,不断积累进入胞核,与 T 细胞因子(TCF)等转录因子结合,刺激致癌基因(如 c-myc、cyclinD1)的转录,从而诱导肿瘤发生并获得恶性表型^[21]。值得注意的是,这种 β -catenin/TCF 信号活性受 EGLN3 的表达水平影响,EGLN3 能够促进 β -catenin 的泛素化降解来抑制 β -catenin/TCF 信号转导,使该通路诱导的致癌性得以控制^[19]。但 EGLN3 影响 β -catenin 泛素化修饰的具体过程未系统阐释。此外,EGLN3 也被证实能够在胃癌中通过经典的 HIF 羟化途径负向调节 HIF-1 α 及下游促癌基因的转录活性,降低胃癌细胞的迁移和侵袭能力,抑制肿瘤脉管系统的形成^[20]。EGLN3 在胃癌中表现出较明显的抑癌效应,具有作为胃癌新型治疗靶点的潜力。

3.3 结直肠癌 在原发性结直肠癌患者肿瘤组织中,EGLN3 表达降低,它可能是一种抑癌因子,在结直肠肿瘤细胞与组织学中均表现出抑癌特征。2010 年,Xue 等^[12]报道了 EGLN3 能够抑制 IKK β 磷酸化与 NF- κ B 的激活。NF- κ B 在结直肠癌中被广泛激活,是推动肿瘤发展的重要转录因子。正常情况下它与 NF- κ B 抑制剂——I κ B 蛋白结合,以无活性状态局

限于细胞质中,但在 I κ B 激酶 α/β 受磷酸化激活时,I κ B 蛋白被诱导降解,NF- κ B 暴露核定位序列获得入核能力,刺激核内靶基因(促炎因子、HIF 等)转录翻译,导致肿瘤恶性进展。活化 NF- κ B 的关键酶——IKK β 的磷酸化激活需要伴侣蛋白 Hsp90 的协同作用,而 EGLN3 与 IKK β 的结合能够竞争性抑制 Hsp90 与 IKK β 结合产生的磷酸化效应(EGLN3 与 IKK β 共定位,结合位点与 Hsp90 相同),从而抑制 IKK β /NF- κ B 诱导的肿瘤生长^[12]。Radhakrishnan 等^[22]提出,EGLN3 也具有抑制结直肠癌的转移扩散的作用,这一效应与新发现的 EGLN3 下游分子 MCL-1 有关。MCL-1 属于 BCL-2 抗凋亡家族,定位于线粒体,能够维持并增强线粒体功能,增加 ATP 的产生,这种能量代谢的活跃促进了癌细胞的转移。EGLN3 使 MCL-1 表达降低,从而抑制了 MCL-1 介导的能量产生和癌细胞迁移。但 EGLN3 通过何种方式抑制 MCL-1 还需进一步探讨。最近 Xu 等^[23]将 EGLN3 与结肠癌干细胞活性联系起来,发现 EGLN3 能够与原癌基因 MDM2 结合,抑制 MDM2 介导的 p53 降解,影响肿瘤干细胞活性。MDM2 是一种 E3 泛素连接酶,包含 N 端 p53 结合域、中间酸性域和 C 端锌指结构。中间酸性域是控制 p53 泛素化降解的关键结构之一,EGLN3 通过与该结构域结合抑制 p53 的降解,使 p53 稳定性增强并负向调控干细胞相关基因的表达,从而减弱结肠癌干细胞活性。

3.4 胰腺癌 胰腺癌绝大部分起源于外分泌部的导管上皮细胞,主要为导管腺癌,因其侵袭性强,临床预后不良。持续性缺氧是胰腺肿瘤微环境的典型特征,根据先前报道的 EGLN3 在低氧反应中表现出强敏感性,研究者们分析了 EGLN3 在胰腺癌发生、发展中的作用机制。首先,Su 等^[24]报道了 EGLN3 的表达水平与胰腺癌的分化程度相关,EGLN3 低表达的癌组织和细胞表现出更高的恶性特征(肿瘤生长、侵袭迁移、血管生成和抗凋亡)。Tanaka 等^[25]提出 EGLN3 是抑制胰腺肿瘤血管生成的重要调节蛋白。促进肿瘤血管生成的关键因子 VEGF 是 HIF-1 的靶基因之一,在缺氧环境下分泌增高。胰腺癌中 HIF-1 α 和 VEGF 的转录分泌受 EGLN3 的反向调控,表明 EGLN3 可能通过抑制 HIF-1/VEGF 途径阻碍胰腺癌组织血管生成^[24-25]。EGLN3 的羟化活性可能还应用于除 HIF 外的其他通路。Su 等^[24]发现 EGLN3 在不依赖 HIF 途径的情况下引起了胰腺肿瘤细胞形态变化,它可能通过羟化作用使黏着斑激酶(FAK)磷酸化增加,诱导增强细胞收缩性的应力纤维的形成。应力纤维与 FAK 的活化是细胞迁移侵

袭的基础条件,与EGLN3本身所表现出的抑制侵袭迁移特点并不相符。对此研究者进一步分析认为促凋亡机制可能是胰腺肿瘤生长、侵袭迁移能力受限的原因之一^[24]。EGLN3通过激活半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3以神经生长因子NGF依赖性的方式诱导胰腺癌细胞凋亡。Caspase-3是参与凋亡信号转导的重要蛋白,可以切割某些特定的底物,催化裂解。近年来,Tang等^[26]观察到EGLN3过表达联合放射治疗能够将胰腺癌细胞阻滞在对辐射敏感性较强的细胞周期G2/M期,加剧细胞凋亡。这一效应的机制可能是EGLN3能够抑制HIF-1通路的活化,而HIF-1则抑制胰腺癌细胞进入G2期,影响放疗疗效^[26]。由此可见,EGLN3参与胰腺肿瘤多种恶性表型的调控,有望成为一种新型生物标志物,改善胰腺癌的治疗效果。

3.5 肾细胞癌(RCC) RCC往往存在VHL等肿瘤抑制基因的突变,这与启动子CpG岛甲基化或特定microRNA失调有关。VHL的表达失调能够使HIFs免受泛素化降解,引起HIFs通路中致癌基因表达增强,EGLN3作为HIFs通路的重要参与者,在肾细胞癌中可能具有独特的意义。2011年Tanaka等^[27]检测到RCC患者血清中的抗EGLN3抗体滴度明显高于健康者,提出抗EGLN3抗体可作为肾细胞癌血清学标志物。RCC中EGLN3高表达有两种激活模式,在VHL突变型RCC细胞(SMKT-R2和SMKT-R3)中,EGLN3可能由于HIFs的异常积累负反馈激活,而在VHL野生型细胞(Caki-1和ACHN)中则通过PI3K/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径诱导^[28]。与其他恶性肿瘤不同的是,EGLN3高表达状态可能维持肾癌细胞活性。一方面,EGLN3通过调控细胞周期进程维持癌细胞生长,它使p27(一种周期蛋白抑制剂,诱导细胞周期阻滞于G1/S期)丝氨酸S10磷酸化受阻,降低p27的稳定性以及周期阻滞作用,促使肿瘤细胞进入G1/S期恢复增殖状态^[29];另一方面,EGLN3似乎对HIF-2 α 存在除羟化作用以外的影响,在肾透明细胞癌中,它与HIF-2 α 的表达呈正相关^[30]。尽管目前针对EGLN3在肾癌发展中的作用机制研究较少,但这种反差结果的出现需要重新思考先前对EGLN3作为抑癌基因的认识。EGLN3还具有多少未知的效应需要我们进一步观察研究。

4 结语

EGLN3是恶性肿瘤发展过程中许多重要信号通路的中间环节,对肿瘤的生长、侵袭、迁移、凋亡、血管形成以及干细胞活性均有着不同程度的影响。

目前发现,EGLN3在多种肿瘤类型(如肺癌、胃癌和结直肠癌)中表现出强烈的抑癌效应,它是一种新型生物标志物,有助于肿瘤患者的预后评估。根据现有研究,EGLN3的靶向调控有望开辟肿瘤的新型治疗方法,改善患者的治疗效果,未来对EGLN3作用机制还需更深入的挖掘。

参考文献:

- [1] Place T L, Domann F E. Prolyl-hydroxylase 3: evolving roles for an ancient signaling protein[J]. Hypoxia (Auckl), 2013, 2013(1): 13
- [2] Laitala A, Aro E, Walkinshaw G, et al. Transmembrane prolyl 4-hydroxylase is a fourth prolyl 4-hydroxylase regulating EPO production and erythropoiesis[J]. Blood, 2012, 120(16): 3336
- [3] Epstein A C, Gleadle J M, McNeill L A, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation[J]. Cell, 2001, 107(1): 43
- [4] Nakayama K, Gazdaru S, Abraham R, et al. Hypoxia-induced assembly of prolyl hydroxylase PHD3 into complexes: implications for its activity and susceptibility for degradation by the E3 ligase Siah2[J]. Biochem J, 2007, 401(1): 217
- [5] Appelhoff R J, Tian Y M, Raval R R, et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor[J]. J Biol Chem, 2004, 279(37): 38458
- [6] Pescador N, Cuevas Y, Naranjo S, et al. Identification of a functional hypoxia-responsive element that regulates the expression of the egl nine homologue 3(egln3/phd3) gene[J]. Biochem J, 2005, 390(Pt1): 189
- [7] Metzen E, Berchner-Pfannschmidt U, Stengel P, et al. Intracellular localisation of human HIF-1 α hydroxylases: implications for oxygen sensing[J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 7): 1319
- [8] Flashman E, Bagg E A, Chowdhury R, et al. Kinetic rationale for selectivity toward N- and C-terminal oxygen-dependent degradation domain substrates mediated by a loop region of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases[J]. J Biol Chem, 2008, 283(7): 3808
- [9] Semenza G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations[J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3664
- [10] Tennant D A, Gottlieb E. HIF prolyl hydroxylase-3 mediates α -ketoglutarate-induced apoptosis and tumor suppression[J]. J Mol Med (Berl), 2010, 88(8): 839
- [11] Chandel N S, McClintock D S, Feliciano C E, et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing[J]. J Biol Chem, 2000, 275(33): 25130
- [12] Xue J, Li X, Jiao S, et al. Prolyl hydroxylase-3 is down-regulated in colorectal cancer cells and inhibits IKK β independent of hydroxylase activity[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 606
- [13] Garvalov B K, Foss F, Henze A T, et al. PHD3 regulates EGFR internalization and signalling in tumours[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 5577
- [14] Egners A, Rezaei M, Kuzmanov A, et al. PHD3 acts as tumor suppressor in mouse osteosarcoma and influences tumor vascularization via PDGF-C signaling[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(12): 496
- [15] Soni S, Padwad Y S. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor[J]. Acta Oncol, 2017, 56(4): 503
- [16] Dopeso H, Jiao H K, Cuesta A M, et al. PHD3 controls lung cancer

- metastasis and resistance to EGFR inhibitors through TGF α [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7):1805
- [17] Chu X, Xiang M, Feng L, et al. Prolyl hydroxylase 3 involvement in lung cancer progression under hypoxic conditions: association with hypoxia-inducible factor-1 α and pyruvate kinase M2[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(9):3941
- [18] Su C, Huang K, Sun L, et al. Overexpression of the HIF hydroxylase PHD3 is a favorable prognosticator for gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2710
- [19] Cui L, Qu J, Dang S, et al. Prolyl hydroxylase 3 inhibited the tumorigenicity of gastric cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(9):736
- [20] Xia Y J, Jiang X T, Jiang S B, et al. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1 α [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):6882
- [21] Dvory-Sobol H, Sagiv E, Liberman E, et al. Suppression of gastric cancer cell growth by targeting the beta-catenin/T-cell factor pathway[J]. *Cancer*, 2007, 109(2):188
- [22] Radhakrishnan P, Ruh N, Harnoss J M, et al. Prolylhydroxylase 3 attenuates MCL -1-mediated ATP production to suppress the metastatic potential of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2219
- [23] Xu Y, Gao Q, Xue Y, et al. Prolyl hydroxylase 3 stabilizes the p53 tumor suppressor by inhibiting the p53-MDM2 interaction in a hydroxylase-independent manner[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(25):9949
- [24] Su Y, Loos M, Giese N, et al. PHD3 regulates differentiation, tumour growth and angiogenesis in pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10):1571
- [25] Tanaka T, Li T S, Urata Y, et al. Increased expression of PHD3 represses the HIF-1 signaling pathway and contributes to poor neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(9):975
- [26] Tang L R, Wu J X, Cai S L, et al. Prolyl hydroxylase domain 3 influences the radiotherapy efficacy of pancreatic cancer cells by targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11:8507
- [27] Tanaka T, Kitamura H, Torigoe T, et al. Autoantibody against hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-3 is a potential serological marker for renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(5):789
- [28] Tanaka T, Torigoe T, Hirohashi Y, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-independent expression mechanism and novel function of HIF prolyl hydroxylase-3 in renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(3):503
- [29] Hogel H, Miikkulainen P, Bino L, et al. Hypoxia inducible prolyl hydroxylase PHD3 maintains carcinoma cell growth by decreasing the stability of p27[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1):143
- [30] Miikkulainen P, Hogel H, Seyednasrollah F, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-prolyl hydroxylase 3 (PHD3) maintains high HIF2A mRNA levels in clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(10):3760

(2020-03-12 收稿)

(上接第 579 页)

- 2011, 3(11):1063
- [27] Tien S D, Chang H H, Hauer M, et al. Metformin alters the duodenal microbiome and decreases the incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma promoted by diet-induced obesity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(6):G763
- [28] Cherney D I, Tony K L. A gut feeling for metformin[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(6):808
- [29] Cariello M, Ducheix S, Maqdasy S, et al. LXRs, SHP, and FXR in prostate cancer: enemies or menage a quatre with AR[J]. *Nucl Recept Signal*, 2018, 15:1550762918801070
- [30] You W J, Li L J, Sun D Q, et al. Farnesoid X receptor constructs an immunosuppressive microenvironment and sensitizes FXR^{high} PD-L1^{low} NSCLC to anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(6):990
- [31] Fu T, Coulter S, Yoshihara E, et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5):1098
- [32] Arrieta O, Barron F, Padilla M S, et al. Effect of metformin plus tyrosine kinase inhibitors compared with tyrosine kinase inhibitors alone in patients with epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11):e192553
- [33] Kristen A M, Xian Z, Patrick M F, et al. A randomized phase II study of metformin plus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab in patients with chemotherapy-naïve advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2018, 23(7):859
- [34] Parikh A B, Peter K, Nicholas R, et al. Metformin as a repurposed therapy in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): results of a phase II trial[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(6):813
- [35] Nanni O, Amadori D, Rocca A, et al. Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(2):433
- [36] Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):475

(2020-04-24 收稿)