

·综述·

血管生成素样蛋白在肿瘤发生发展中的作用

张育红 邵春林 张江虹

复旦大学放射医学研究所放射生物研究部, 上海 200032

通信作者: 张江虹, Email: zjh551268@fudan.edu.cn

【摘要】 血管生成素样蛋白(ANGPTLs)是一类与血管生成素结构相似的分泌型糖蛋白,其在实体肿瘤的侵袭转移、血管生成、细胞凋亡等过程中发挥重要的调节作用。局部乏氧是肿瘤微环境最突出的特征,其介导多个生物学过程,进而影响肿瘤的进展以及治疗效果。ANGPTLs家族中的部分蛋白可作为乏氧诱导因子1的下游靶基因,调节肿瘤的生理功能。因此,阐明ANGPTLs在肿瘤中的作用及其机制对提高肿瘤治愈率和改善患者预后具有重要意义。笔者概述了ANGPTLs家族的生物学特征、在肿瘤发生发展以及肿瘤乏氧微环境中可能的作用。

【关键词】 血管生成素样蛋白质类; 肿瘤发生; 肿瘤发展; 乏氧微环境

基金项目: 国家自然科学基金(81672985、31770910)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007025-00054](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007025-00054)

Role of angiogenin-like proteins in tumorigenesis and development

Zhang Yuhong, Shao Chunlin, Zhang Jianghong

Department of Radiation Biology, Institute of Radiation Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhang Jianghong, Email: zjh551268@fudan.edu.cn

【Abstract】 Angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), a class of secreted glycoproteins with a similar structure to angiopoietin, play a pivotal role in solid tumors invasion, metastasis, angiogenesis and apoptosis. As the prominent feature of the tumor microenvironment, hypoxia affects tumor progression and therapeutic effect through mediating multiple biological processes. Some ANGPTLs can act as downstream target genes of hypoxia-inducible factor 1 to regulate tumor physiological functions. Therefore, elucidating the effect and mechanism of ANGPTLs in tumor is of essential significance for improving the tumor cure rate and prognosis. In this article, a brief outline of the biological characteristics of the ANGPTLs family and their possible roles in tumorigenesis, development and hypoxic microenvironment is presented.

【Key words】 Angiopoietin-like proteins; Tumorigenesis; Tumor development; Hypoxic microenvironment

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81672985, 31770910)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007025-00054](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007025-00054)

乏氧是影响肿瘤微环境的重要因素之一,是恶性肿瘤的标志,其可通过多种机制使肿瘤细胞适应所处的环境,具有更强的生存能力和侵袭性,并对放疗产生抵抗。血管生成素样蛋白(angiopoietin-like proteins, ANGPTLs)被认为是调控血管生成的决定性因子,其作为炎症致癌介质,以自分泌和旁分泌的方式参与血管生成、慢性炎症发生和肿瘤发

生发展的不同阶段。虽然ANGPTLs在肿瘤中的作用尚未完全阐明,但越来越多的证据表明,其在几种侵袭性实体肿瘤中普遍高表达,且在肿瘤细胞的增殖和侵袭中起关键作用^[1]。鉴于ANGPTLs在肿瘤细胞和肿瘤微环境中的作用,其具有成为预测肿瘤及其治愈后的生物标志物的潜力,并可作为肿瘤治疗的新靶点。此外,ANGPTLs可能在乏氧诱导

的辐射抵抗中发挥重要作用,从而影响肿瘤的治疗效果。本文就 ANGPTLs 家族的生物学特性、在肿瘤发展以及肿瘤乏氧微环境中可能的作用进行概述。

1 ANGPTLs 的生物学特征

1.1 ANGPTLs 的结构

迄今为止,已发现 ANGPTLs 家族有 8 个成员 (ANGPTL1~8),它们的化学结构均与血管生成素相似。由于 ANGPTLs 不与血管生成素的酪氨酸激酶受体 Tie1 和 Tie2 结合,因此也被称为“孤儿配体”^[2]。除 ANGPTL8 缺少羧基末端 C 端纤维蛋白原样结构域 (C-terminal fibrinogen-like domain, cANGPTL),其他 ANGPTLs 家族成员均具有 3 个保守结构域: N 端卷曲螺旋结构域 (N-terminal coiled-coil domain, nANGPTL)、卷曲螺旋结构域和 cANGPTL。其中 ANGPTL3、4、8 的蛋白结构中还存在脂蛋白脂肪酶特定抗原决定基,其与抑制脂蛋白脂肪酶的活性有关^[3]。随着研究的深入,整合素 ($\beta 1$ 、 $\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$)、纤连蛋白、玻连蛋白等被证明是部分 ANGPTLs 成员的受体^[4-5]。白细胞免疫球蛋白样受体也被证实为 ANGPTL2、5、7 的受体^[6],ANGPTLs 可通过 nANGPTL 的寡聚化触发白细胞免疫球蛋白样受体信号,维持正常成体干细胞的干性,并在调控肿瘤的发生发展中发挥重要功能。

1.2 ANGPTLs 的功能

ANGPTLs 广泛表达于脂肪、胚胎、血管组织及造血系统等,其生物学特性因结构不同而存在差异。在正常细胞中,ANGPTLs 对脂质、葡萄糖和能量的代谢及血管生成的调控较为显著:ANGPTL3、4、5、6、8 均具有调节脂质代谢的功能^[7];除 ANGPTL5、8 外,其余 ANGPTLs 均具有调控血管生成的功能;此外,ANGPTL3、4、6、8 均可直接影响葡萄糖和能量的代谢。众所周知,正常细胞的增殖和迁移是维持机体稳态的关键,该过程受到多种调控因子和信号通路的严密调控。Lee 等^[8]研究发现,斑马鱼肝脏中 ANGPTL3 的突变可导致其肝脏发育缺陷,如进一步敲除 ANGPTL3 基因,肝细胞的增殖会受到抑制,进而导致肝脏发育异常。过表达 ANGPTL7 可调控骨形成蛋白的表达,进而促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 (MC3T3-E1) 的增殖与矿化^[9]。此外,ANGPTL4 能够结合整合素

$\beta 1$ 、 $\beta 5$,通过激活局部黏着斑激酶 (FAK)-酪氨酸激酶 (Src)-丝/苏氨酸激酶 (PAK1) 信号通路诱导角质形成细胞迁移,促进伤口愈合^[10]。尽管 ANGPTLs 不与血管生成素和 (或) Tie 受体结合,但其大多数成员仍具有调节血管生成的功能。此外,ANGPTLs 在调控脂质、葡萄糖和能量的代谢,促进癌症的发展和转移中同样发挥关键作用。

2 ANGPTLs 与肿瘤的发生发展

肿瘤的发生发展受到多种因子的密切调控,其中血管生成、侵袭转移和细胞凋亡失衡是恶性肿瘤重要的生物学特征,也是导致肿瘤患者治疗效果不佳的主要原因。

2.1 ANGPTLs 与血管生成

肿瘤的血管生成对肿瘤的生长至关重要,其可为肿瘤组织提供新陈代谢必需的氧气与营养,使肿瘤组织迅速生长并为其远端转移提供基础。有研究表明,肿瘤的血管生成受到正负调节因子的严密调控,包括基底膜局部损伤、血管生成因子激活、内皮细胞迁移增殖等多种生物学过程^[11]。ANGPTLs 家族中的 ANGPTL1、2、3、4、6、7 可能与血管生成调控有关,但具体作用因蛋白功能的特异性和组织环境而有所差异。ANGPTL1 作为一种抑癌基因,通过抑制肿瘤组织中血管的生成发挥抑癌作用,而 ANGPTL2、3、6、7 是一类正向调控血管生成的重要因子^[12]。目前,对 ANGPTL4 的研究较多,但对其介导的调节血管生成的作用仍存在争议。ANGPTL4 在分泌后被前蛋白转化酶水解,释放 nANGPTL4 和 cANGPTL4,前者调节脂质代谢和葡萄糖稳态,后者独立于 nANGPTL4,在肿瘤发展中发挥重要作用,但其具体机制尚不清楚。Okochi-Takada 等^[13]研究发现,肿瘤来源的 ANGPTL4 可以通过抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号,明显抑制体外培养的人脐静脉内皮细胞血管的形成和增殖,进而抑制肿瘤生长,这提示 ANGPTL4 可通过抑制肿瘤的血管生成发挥对肿瘤的抑制作用。然而,Katanasaka 等^[14]研究发现,在恶性神经胶质瘤细胞中,ANGPTL4 可通过表皮生长因子受体 (EGFR) 突变体 III 激活 ERK/c-Myc 通路而高表达,进而促进恶性胶质瘤微血管的生成和肿瘤的发展。

ANGPTLs 家族对肿瘤血管生成有一定的调节作用,但可能与肿瘤细胞的类型、分化程度和肿瘤微环境相关,其具体机制仍需进一步研究。

2.2 ANGPTLs 与肿瘤的侵袭转移

肿瘤的侵袭转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征之一,也是导致患者病死的首要原因。除 ANGPTL8 外,ANGPTLs 家族中大部分蛋白均在肿瘤的侵袭转移中扮演重要角色。

ANGPTL1 可降低肿瘤细胞的迁移与侵袭能力,抑制上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程。Chen 等^[15]研究发现,ANGPTL1 在肝癌中的表达与肿瘤对索拉非尼的敏感性呈正相关,且其能够直接与 EMT 受体相互作用并使后者失活,同时可通过抑制细胞外 ERK/蛋白激酶 B(AKT)依赖的早期生长反应蛋白 1(Egr-1)抑制 Slug 的表达,进而抑制肿瘤的侵袭转移。此外,Kuo 等^[16]通过 miRNA 微阵列分析筛选证明,ANGPTL1 亦可通过诱导 miR-630 抑制 Slug,从而降低肺癌和乳腺癌的侵袭和转移能力。

Sheng 等^[17]通过研究比较胃癌组织与正常组织发现,在胃癌组织中,ANGPTL2 的表达水平明显上调,且其与肿瘤分级、临床分期及淋巴结转移密切相关,过表达 ANGPTL2 的胃癌细胞的侵袭转移能力显著增强。Carbone 等^[18]研究发现,ANGPTL2 在维持 EMT 过程和胰腺肿瘤前病变细胞的早期转移行为中起关键作用,并证明 ANGPTL2 在胰腺导管腺癌的早期发现、转移预防和治疗中具有潜在作用。ANGPTL2 在结直肠癌、胃癌和胰腺癌中均高表达,并可促进癌细胞的侵袭转移,具有临床诊断及预后评估的重要价值。

ANGPTL4 在肿瘤侵袭转移中的作用机制因其蛋白结构的复杂性及肿瘤组织的特异性仍存在争议。Tanaka 等^[19]研究发现,口腔鳞状细胞癌细胞中的 ANGPTL4 在 mRNA 和蛋白水平上的表达均增加,可通过刺激细胞侵袭促进肿瘤的转移。当非小细胞肺癌细胞中的 ANGPTL4 被抑制后,ERK 信号通路进一步被抑制,钙黏连蛋白 E 的表达增加,波形蛋白减少,非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力均减弱^[20]。有研究者在持续分泌 ANGPTL4 的小鼠体内观察到,ANGPTL4 能够抑制肿瘤细胞从原发灶向淋巴管或血管中内渗、淋巴管外渗,并可降低肿瘤血管通透性以阻止肿瘤转移;另外,

ANGPTL4 能以自分泌的形式抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭、黏附和细胞骨架重组。ANGPTL4 可通过抑制血管活性、肿瘤细胞活性及其侵袭性,阻止肿瘤细胞的迁移^[21]。

虽然关于 ANGPTL5、6、7 在恶性肿瘤细胞侵袭转移方面的研究甚少,但在肝脏中,ANGPTL6 也可通过与肿瘤整合素 $\alpha 6$ 和(或)钙黏蛋白 E 的相互作用促进结直肠癌的肝转移^[22]。ANGPTL7 已被证明是肿瘤转移进程的介导因子,并且是干扰肝转移的潜在靶标,其过表达显著降低了肿瘤细胞的致瘤能力以及肝转移能力^[23]。

基于上述研究结果,ANGPTLs 家族在肿瘤侵袭转移过程中具有重要的介导作用,可通过多条信号通路影响肿瘤的发展。

2.3 ANGPTLs 与细胞凋亡

细胞凋亡是细胞发育中重要的生理过程,受到一系列复杂基因群的严格调控,该过程的失衡与恶性肿瘤的进展密切相关,规避细胞凋亡是恶性肿瘤的本质特征之一。Yan 等^[24]研究发现,ANGPTLs 家族可参与肿瘤细胞凋亡的调节过程。ANGPTL1 可通过抑制信号传导与转录激活因子(STAT3)/B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)介导的抗凋亡通路促进肿瘤细胞的凋亡,而 ANGPTL2 可通过酪氨酸激酶(Syk)-磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号通路诱导 Bcl-2 家族中抗凋亡蛋白的表达,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,使其对化疗产生抗性^[25]。目前,关于 ANGPTL4 在肿瘤细胞凋亡进展中的报道甚多。有研究者发现,油酸和表皮生长因子均能诱导 ANGPTL4 蛋白的表达和分泌,并显著增强头颈部鳞状细胞癌的抗凋亡能力^[26];而抑制胃癌细胞中 ANGPTL4 的表达可以促进胃癌细胞的凋亡^[27]。另外,ANGPTL6、8 同样具有调节肿瘤细胞凋亡的能力:下调产甲胎蛋白胃癌(AFPGC)细胞系中 ANGPTL6 的表达,细胞的凋亡水平显著降低^[28]。外源性重组 ANGPTL8 蛋白可促进肝癌 HepG2 细胞的早期与晚期凋亡^[29]。

综上所述,ANGPTLs 家族能够调控肿瘤细胞的凋亡水平,进一步影响恶性肿瘤的发生发展过程。ANGPTLs 对肿瘤进展的调控作用为我们在基因和蛋白水平上进一步认识肿瘤细胞的生长和恶化进程以及挖掘肿瘤治疗的新靶点提供更多的可能性。

3 ANGPTLs 与肿瘤乏氧微环境

肿瘤微环境是由多种非恶性细胞(内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞等)、细胞因子、细胞外基质、肿瘤细胞与周围血管等交织形成的独特的环境网络,具有组织乏氧、pH降低、间质高压、炎症反应等特点,对肿瘤的发生发展以及治疗效果具有深远的影响。局部乏氧区域的存在是肿瘤微环境最普遍的特征之一,其能通过改变基因表达、血管生成、增强酪氨酸激酶受体下游信号通路、EMT等方式影响肿瘤的生长、侵袭与转移,并被认为是导致肿瘤细胞辐射抵抗的主要原因之一^[30]。其中,乏氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)表达的增加是乏氧微环境的重要标志,其通过激活下游靶基因参与肿瘤细胞凋亡、细胞周期调控、葡萄糖代谢重编程以及激活血管生成因子,进而新生成血管等过程,增强肿瘤细胞辐射抵抗的能力。有研究者发现,肺癌 A549 细胞经乏氧处理后, HIF-1 α 的表达显著上调,并诱导赖氨酸氧化酶的表达,增强双链断裂的修复,抑制细胞凋亡,促进细胞 G2/M 周期阻滞,进而介导乏氧肺癌细胞的辐射抵抗^[31]。另外, HIF-1 还可通过上调血管紧张素 II、 β -连环蛋白的核易位和葡萄糖代谢的重编程等影响肿瘤细胞的辐射抗性^[32]。

近年来,诸多研究结果表明,ANGPTLs 家族成员在肿瘤乏氧微环境中发挥重要作用。Hu 等^[33]研究发现,在乏氧环境下,葡萄糖膜黑色素瘤细胞中的 HIF-1 可上调 ANGPTL4 的表达,进而促进血管生成与肿瘤细胞的转移。肝癌细胞中 ANGPTL4 的表达与 HIF-1 α 的稳定性正相关,且 ANGPTL4 可通过激活血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)/整合素 β 1 信号通路,促进肝癌细胞的转移^[34]。Baba 等^[35]研究发现,在乏氧的硬化性胃癌细胞中,ANGPTL4 沉默可下调 c-Myc 和上调 p27,诱导细胞 G1 期阻滞,且细胞成瘤能力被强烈抑制。另外,在肥胖诱导的乳腺癌中,乏氧能与白细胞介素 1 β 协同上调 ANGPTL4 的表达,显著促进恶性肿瘤的增殖和血管生成,进而影响肿瘤的进程,通过基因敲除或抗体结合 ANGPTL4 可明显降低上述效应^[36]。在结直肠癌细胞中,干扰 HIF-1 α 的表达可进一步逆转 ANGPTL4 的过表达水平^[37],这提示 ANGPTL4 可能是肿瘤乏氧微环境中影响肿瘤进展的重要驱动

因子。此外,Mo 等^[38]在乏氧及照射处理的肺癌 A549 细胞的外泌体中检测到特异性高表达的 ANGPTL4 蛋白,其携带的 ANGPTL4 外泌体可促进未受乏氧和辐射处理的肿瘤细胞的增殖、侵袭转移及人脐静脉内皮细胞的成管能力,进一步介导辐射抵抗。邓红彬等^[39]亦发现,在舌癌 Tca8113 细胞中,利用反义技术抑制 ANGPTL4 基因后,照射诱导的细胞集落形成率下降且凋亡率升高,同时抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达降低,进而提高肿瘤细胞对辐射治疗的敏感性。

ANGPTL4 作为 HIF-1 的靶基因,在肿瘤微环境介导的肿瘤发生发展中具有关键的调节作用,也为后续广泛研究 ANGPTLs 家族参与肿瘤微环境介导肿瘤发生发展及探索肿瘤新的治疗靶点提供了重要的理论依据。

4 总结与展望

肿瘤的发生发展受到复杂的调控因子、信号通路和微环境的调节,涉及血管生成、细胞凋亡、侵袭转移等多个生物学过程,对其作用机制以及治疗靶点的探讨一直是生命科学领域的研究热点与重点。近年来,ANGPTLs 家族显示出极高的研究价值。ANGPTLs 是以自分泌和(或)旁分泌方式发挥作用的分泌型蛋白,其在肿瘤微环境中对肿瘤的生长和转移具有重要的调节作用。因此,将肿瘤组织中的 ANGPTLs 作为靶点的治疗策略,可能比针对肿瘤本身以及肿瘤微环境中的细胞更为有效。但因 ANGPTLs 结构的特异性以及功能的多元化,其具体的分子机制仍有待进一步阐明。基于目前的研究进展,ANGPTLs 家族在影响肿瘤的发生发展方面的机制研究仍面临诸多挑战。一方面,ANGPTLs 经蛋白水解酶裂解产生的两个片段在肿瘤发展中的作用不同;另一方面,其分泌具有组织特异性,在不同肿瘤组织类型中表现出不同的生物学功能。因此,若将 ANGPTLs 家族作为肿瘤的临床诊断、预后标志物以及肿瘤治疗的新靶点,仍需对其在肿瘤组织中的信号通路以及分子机制做深入的研究。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张育红负责文献的收集与整理、综述的撰写;邵春林、张江虹负责综述的修改与审阅。

参 考 文 献

- [1] Endo M. The roles of ANGPTL families in cancer progression [J]. *J Uoeh*, 2019, 41(3): 317–325. DOI: 10.7888/juoe.41.317.
- [2] Deng M, Lu ZG, Zheng JK, et al. A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation[J]. *Blood*, 2014, 124(6): 924–935. DOI: 10.1182/blood-2014-01-549162.
- [3] Jin WJ, Wang X, Millar JS, et al. Hepatic proprotein convertases modulate HDL metabolism[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 129–136. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.07.009.
- [4] Tan ZW, Teo Z, Tan C, et al. ANGPTL4 T266M variant is associated with reduced cancer invasiveness[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(10): 1525–1536. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.010.
- [5] Wang N, Zou C, Zhao SZ, et al. Fenofibrate exerts protective effects in diabetic retinopathy via inhibition of the ANGPTL3 pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10): 4210–4217. DOI: 10.1167/iov.18-24155.
- [6] Zheng JK, Umikawa M, Cui CH, et al. Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development[J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 656–660. DOI: 10.1038/nature11095.
- [7] Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(3): 249–256. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000290.
- [8] Lee SH, So JH, Kim HT, et al. Angiopoietin-like 3 regulates hepatocyte proliferation and lipid metabolism in zebrafish[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(4): 1237–1242. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.099.
- [9] Lu XQ, Lu JH, Zhang L, et al. Effect of ANGPTL7 on proliferation and differentiation of MC3T3-E1 cells[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9524–9530. DOI: 10.12659/MSM.918333.
- [10] Goh YY, Pal M, Chong HC, et al. Angiopoietin-like 4 interacts with integrins $\beta 1$ and $\beta 5$ to modulate keratinocyte migration[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2791–2803. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100129.
- [11] Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409–426. DOI: 10.1007/s10456-017-9562-9.
- [12] Parri M, Pietrovito L, Grandi A, et al. Angiopoietin-like 7, a novel pro-angiogenic factor over-expressed in cancer[J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(4): 881–896. DOI: 10.1007/s10456-014-9435-4.
- [13] Okochi-Takada E, Hattori N, Tsukamoto T, et al. ANGPTL4 is a secreted tumor suppressor that inhibits angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2014, 33(17): 2273–2278. DOI: 10.1038/ncr.2013.174.
- [14] Katanasaka Y, Koderu Y, Kitamura Y, et al. Epidermal growth factor receptor variant type III markedly accelerates angiogenesis and tumor growth via inducing c-myc mediated angiopoietin-like 4 expression in malignant glioma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 31[2020-07-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-12-31>. DOI: 10.1186/1476-4598-12-31.
- [15] Chen HA, Kuo TC, Tseng CF, et al. Angiopoietin-like protein 1 antagonizes MET receptor activity to repress sorafenib resistance and cancer stemness in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1637–1651. DOI: 10.1002/hep.28773.
- [16] Kuo TC, Tan CT, Chang YW, et al. Angiopoietin-like protein 1 suppresses SLUG to inhibit cancer cell motility[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1082–1095. DOI: 10.1172/JCI64044.
- [17] Sheng WZ, Chen YS, Tu CT, et al. ANGPTL2 expression in gastric cancer tissues and cells and its biological behavior[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(47): 10364–10370. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10364.
- [18] Carbone C, Piro G, Fassan M, et al. An angiopoietin-like protein 2 autocrine signaling promotes EMT during pancreatic ductal carcinogenesis[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13822–13834 [2020-07-15]. <https://www.oncotarget.com/article/2635/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.2635.
- [19] Tanaka J, Irié T, Yamamoto G, et al. ANGPTL4 regulates the metastatic potential of oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(2): 126–133. DOI: 10.1111/jop.12212.
- [20] Zhu XM, Guo XB, Wu S, et al. ANGPTL4 correlates with NSCLC progression and regulates epithelial-mesenchymal transition via ERK pathway[J]. *Lung*, 2016, 194(4): 637–646. DOI: 10.1007/s00408-016-9895-y.
- [21] Galaup A, Cazes A, Le Jan S, et al. Angiopoietin-like 4 prevents metastasis through inhibition of vascular permeability and tumor cell motility and invasiveness[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(49): 18721–18726. DOI: 10.1073/pnas.0609025103.
- [22] Marchiò S, Soster M, Cardaci S, et al. A complex of $\alpha 6$ integrin and E-cadherin drives liver metastasis of colorectal cancer cells through hepatic angiopoietin-like 6[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(11): 1156–1175. DOI: 10.1002/emmm.201101164.
- [23] Lim SY, Gordon-Weeks A, Allen D, et al. CD11b⁺ myeloid cells support hepatic metastasis through down-regulation of angiopoietin-like 7 in cancer cells[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 521–533. DOI: 10.1002/hep.27838.
- [24] Yan Q, Jiang LX, Liu M, et al. ANGPTL1 interacts with integrin $\alpha 1 \beta 1$ to suppress HCC angiogenesis and metastasis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5831–5845. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0579.
- [25] Horiguchi H, Endo M, Miyamoto Y, et al. Angiopoietin-like protein 2 renders colorectal cancer cells resistant to chemotherapy by activating spleen tyrosine kinase-phosphoinositide 3-kinase-dependent anti-apoptotic signaling [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(12): 1550–1559. DOI: 10.1111/cas.12554.
- [26] Liao YH, Chiang KH, Shieh JM, et al. Epidermal growth factor-

- induced ANGPTL4 enhances anoikis resistance and tumour metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(16): 2228–2242. DOI: [10.1038/onc.2016.371](https://doi.org/10.1038/onc.2016.371).
- [27] Chen JW, Luo YJ, Yang ZF, et al. Knockdown of angiopoietin-like 4 inhibits the development of human gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1739–1746. DOI: [10.3892/or.2018.6253](https://doi.org/10.3892/or.2018.6253).
- [28] Chen EB, Tang C, Peng K, et al. ANGPTL6-mediated angiogenesis promotes alpha fetoprotein-producing gastric cancer progression[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8): 152454. DOI: [10.1016/j.prp.2019.152454](https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152454).
- [29] Monzavi N, Zargar SJ, Gheibi N, et al. Angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) may inhibit hepatocellular carcinoma through suppressing of the Wnt signaling pathway[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(10): 1166–1171. DOI: [10.22038/ijbms.2019.36612.8764](https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.36612.8764).
- [30] Jing XM, Yang FM, Shao CC, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157[2020-07-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1089-9>. DOI: [10.1186/s12943-019-1089-9](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9).
- [31] Gong CW, Gu RX, Jin HL, et al. Lysyl oxidase mediates hypoxia-induced radioresistance in non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(4): 387–395. DOI: [10.1177/1535370215609694](https://doi.org/10.1177/1535370215609694).
- [32] Xie GZ, Liu Y, Yao QW, et al. Hypoxia-induced angiotensin II by the lactate-chymase-dependent mechanism mediates radioresistance of hypoxic tumor cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42396[2020-07-15]. <https://www.nature.com/articles/srep42396>. DOI: [10.1038/srep42396](https://doi.org/10.1038/srep42396).
- [33] Hu K, Babapoor-Farrokhran S, Rodrigues M, et al. Hypoxia-inducible factor 1 upregulation of both VEGF and ANGPTL4 is required to promote the angiogenic phenotype in uveal melanoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7816–7828[2020-07-15]. <https://www.oncotarget.com/article/6868/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.6868](https://doi.org/10.18632/oncotarget.6868).
- [34] Li H, Ge C, Zhao FY, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha-activated angiopoietin-like protein 4 contributes to tumor metastasis via vascular cell adhesion molecule-1/integrin beta1 signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 910–919. DOI: [10.1002/hep.24479](https://doi.org/10.1002/hep.24479).
- [35] Baba K, Kitajima Y, Miyake S, et al. Hypoxia-induced ANGPTL4 sustains tumour growth and anoikis resistance through different mechanisms in scirrhous gastric cancer cell lines[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11127[2020-07-15]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11769-x>. DOI: [10.1038/s41598-017-11769-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-11769-x).
- [36] Kolb R, Kluz P, Tan ZW, et al. Obesity-associated inflammation promotes angiogenesis and breast cancer via angiopoietin-like 4[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2351–2363. DOI: [10.1038/s41388-018-0592-6](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0592-6).
- [37] Zong SQ, Li W, Li HJ, et al. Identification of hypoxia-regulated angiogenic genes in colorectal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 461–467. DOI: [10.1016/j.bbrc.2017.08.169](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.08.169).
- [38] Mo F, Xu YW, Zhang JL, et al. Effects of hypoxia and radiation-induced exosomes on migration of lung cancer cells and angiogenesis of umbilical vein endothelial cells[J]. *Radiat Res*, 2020, 194(1): 71–80. DOI: [10.1667/RR15555.1](https://doi.org/10.1667/RR15555.1).
- [39] 邓红彬, 李龙浩, 高枫, 等. 抑制 ANGPTL4 基因对舌癌细胞放射敏感性的影响[J]. *川北医学院学报*, 2015, 30(4): 424–428. DOI: [10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.01](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.01).
- Deng HB, Li LH, Gao F, et al. Effect of inhibited ANGPTL4 on radiosensitivity in tongue carcinoma cell line[J]. *J North Sichuan Med Coll*, 2015, 30(4): 424–428. DOI: [10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.01](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-3697.2015.04.01).

(收稿日期: 2020-07-16)



欢迎投稿、欢迎订阅