doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.05.007

间充质干细胞联合铂类对肝癌大鼠抗癌效果及对免疫功能、细胞凋亡的影响 *

孙菁菁[1] 江 静[2△] 余 静[3] 张东宪[4] 王小木[5]

（1 空军军医大学九八六医院第十门诊部 陕西 西安 710032；2 陕西中医药大学附属医院肿瘤四病区 陕西 咸阳 712000；
3 空军军医大学九八六医院放射科 陕西 西安 710032；4 空军军医大学九八六医院肿瘤科 陕西 西安 710032；
5 空军军医大学西京医院神经内科 陕西 西安 710000）

摘要 目的：探讨骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）联合顺铂（cis-diamminodichloroplatinum Ⅱ dichloride，DDP）对肝癌大鼠抗癌效果及其免疫功能和细胞凋亡水平的影响。**方法：**将 40 只雄性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、DDP 组和联合组，各 10 只。除空白对照组外，其余均采用二乙基亚硝胺饲喂法建立肝癌模型。造模成功后，空白对照组和模型组大鼠静腹腔注射生理盐水并经尾静脉注射 DMEM 培养液，DDP 组大鼠经腹腔注射 DDP 溶液并经尾静脉注射 DMEM 培养液，联合组大鼠经腹腔注射 DDP 溶液并经尾静脉注射 BMSCs 悬液。移植 BMSCs 两周后处死大鼠，称量肝脏质量和体质量，采用酶联免疫吸附法检测各组大鼠外周血中白细胞介素 -2（interleukin-2，IL-2）、IL-8、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和低氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）水平，采用 TUNEL 技术检测肝细胞凋亡指数。**结果：**（1）模型组肝脏质量、肝脏质量 / 体质量均显著大于其他各组，体质量显著小于其他各组（$P<0.05$）。联合组肝脏质量、肝脏质量 / 体质量均显著显著小于模型组和 DDP 组，体质量显著大于模型组和 DDP 组（$P<0.05$）。（2）DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著升高，IL-8 和 TNF-α 水平显著降低（$P<0.05$）。联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著高于 DDP 组，IL-8 和 TNF-α 水平显著低于 DDP 组（$P<0.05$）。（3）DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著降低，且显著低于模型组（$P<0.05$）。联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著低于 DDP 组（$P<0.05$）。（4）联合组和 DDP 组肝癌细胞凋亡指数显著高于模型组，且联合组也显著高于 DDP 组（$P<0.05$）。**结论：**BMSCs 联合 DDP 能够显著改善肝癌大鼠免疫功能，抑制肿瘤血管生成，促进肝癌细胞凋亡，效果优于 DDP 单药。

关键词：肝癌；间充质干细胞；顺铂；免疫功能；细胞凋亡

中图分类号：R-33；R735.7 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2023）05-835-05

Effects of Mesenchymal Stem Cells Combined with Platinum on Anticancer Effect, Immune Function and Apoptosis of Liver Cancer Rats*

SUN Jing-jing[1], JIANG Jing[2△], YU Jing[3], ZHANG Dong-xian[4], WANG Xiao-mu[5]

*(1 No. 10 Outpatient Department of Internal Medicine, Jiu-86 Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;
2 The Fourth Ward of Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese, Xianyang, Shaanxi, 712000, China;
3 Department of Radiology, Nine Eight Sixth Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;
4 Department of Oncology, Nine Eight Sixth Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;
5 Department of Neurology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)*

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of BMSCs combined with cisplatin (DDP) on the anticancer effect, immune function and apoptosis of liver cancer rats. **Methods:** Forty male Wistar rats were randomly divided into blank control, model, DDP, and combination groups, with 10 rats each. Except for the blank control group, other rats were fed with diethylnitrosamine to establish liver cancer models. After successful modeling, rats in the blank control group and the model group were injected with normal saline intraperitoneally and DMEM culture solution through the tail vein, rats in the DDP group were injected with DDP solution intraperitoneally and DMEM culture solution through the tail vein, and rats in the combined group were injected with DDP solution intraperitoneally and BMSCs suspension through the tail vein. Two weeks after BMSCs transplantation, the rats were killed, the liver mass and body mass were weighed, and the levels of IL-2, IL-8 and TNF-α, VEGF and HIF-1α in peripheral blood of rats in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. TUNEL technique was used to detect hepatocyte apoptosis index. **Results:** (1) The liver mass, liver mass / body mass of the model group were significantly higher than those of other groups, and the body mass was significantly lower than that of other groups

* 基金项目：陕西省中医药管理局委托办事经费项目（2021-ZZ-LC012）

作者简介：孙菁菁（1981-），女，本科，主治医师，研究方向：综合内科相关，E-mail：jing15029000530@163.com

△ 通讯作者：江静（1983-），女，硕士，副主任医师，研究方向：肿瘤内科，E-mail：jing15029000530@163.com

（收稿日期：2022-06-24 接受日期：2022-07-19）

(P<0.05). The liver mass, liver mass/body mass of the combined group were significantly lower than that of the model group and DDP group, and the body mass was significantly higher than that of the model group and DDP group (P<0.05). (2) The levels of serum IL-2, IL-8 and TNF-α in DDP group and combined group increased significantly after treatment decreased significantly (P<0.05). The levels of serum IL-2, IL-8 and TNF-α in the combined group were significantly higher than those in the DDP group after treatment The level was significantly lower than that in DDP group(P<0.05). (3) Serum levels of VEGF and HIF-1α in DDP group and combined group after treatment were significantly lower than those of the simple model(P<0.05). Serum levels of VEGF and HIF-1α in the combined group after treatment were significantly lower than those in DDP group (P<0.05). (4)The apoptosis index of liver cancer cells in the combination group and DDP group was significantly higher than that in the model group, and the combination group was also significantly higher than that in the DDP group(P<0.05). **Conclusion:** BMSCs combined with DDP can significantly improve the immune function of liver cancer rats, inhibit tumor angiogenesis, and promote liver cancer cell apoptosis. The effect is better than that of DDP alone.

Key words: Liver cancer; Bone marrow mesenchymal stem cells; DDP; Immunity; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)05-835-05

前言

根据国家癌症中心 2019 年发布的数据，原发性肝癌已经成为我国第二大肿瘤致死病因，且每年全球新增的肝癌发病患者中有 50%发生在中国[1]。尽管目前尚未完全清楚原发性肝癌的发病机制，但流行病学调查研究发现，饮酒、病毒性肝炎、饮食、毒物、寄生虫、遗传因素等是原发性肝癌发生的重要影响因素[2,3]。近期的研究发现肿瘤起源于干细胞，干细胞在自我复制过程中收到诸如射线、化学致癌剂、病毒等条件影响后造成 DNA 错误复制和转录，经过一定积累后形成肿瘤干细胞，这是所有肿瘤发生、转移和复发的关键，已经在肺癌[4]、胶质瘤[5]、肝癌[6]等众多类型肿瘤组织中成功分离、提取和鉴别出肿瘤干细胞。通过干细胞与放疗、化疗等方案联合进行不能手术的恶性肿瘤患者的治疗业已在临床上得到较多的应用，其中干细胞主要来源包括骨髓、外周血等，其中 BMSCs 是存在于骨髓基质中的一类非造血细胞来源的干细胞亚群，可在体外扩增、自我更新和多向分化，其在恶性肿瘤干细胞治疗中具有重要的应用潜力[7,8]。本研究以肝癌模型大鼠作为研究对象，探讨了 BMSCs 联合 DDP 对肝癌治疗效果、免疫功能和细胞凋亡的影响。

1 资料与方法

1.1 实验动物

45 只 SPF 级雄性 Wistar 大鼠，体重 160~200 g，由空军军医大学第三附属医院提供，大鼠饲养在温度 25℃，相对湿度 40~70%条件下，光照强度 15~20 Lux。正式实验前适应性饲养一周，期间自由饮水进食。

1.2 试剂与仪器

二乙基亚硝胺（美国 Sigma）；DDP 注射液（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20213819，规格：50 mL:50 mg）；BMSCs 细胞（美国 ThermoFisher 公司）；DMEM 培养基、胎牛血清、青链霉素双抗（美国 Gibco 公司）；非生物素检测试剂盒、原位细胞凋亡检测试剂盒（美国贝克曼库尔特公司）；细胞培养瓶、96 孔细胞培养板（美国 Corning 公司）；IL-2、IL-8、TNF-α、VEGF 和 HIF-1α 等酶联免疫吸附法检测试剂盒（合肥莱尔生物科技有限公司）；TUNEL 混合液（上海碧云天生物科技有限公司）。

光学显微镜（日本 Olympus 公司）；R3510 离心机及移液器（美国 Eppendorf 公司）；RT-6100 型全自动酶标分析仪（深圳雷杜生命科学股份有限公司）。

1.3 肺功能测试

小心将 BMSCs 细胞取出于 37℃水浴下充分融化，接种于 DEME 培养基（含 10%胎牛血清、1000 μL L- 谷氨酰胺、1000 μL 0.2 mol/L HEPES 缓冲液、0.2%青链霉素双抗），在 37℃、5% CO_2 条件下进行传代培养。每 2~3 天更换一次培养基，去除未贴壁细胞，当细胞融合≥80%时去除培养基，0.25%胰蛋白酶消化贴壁细胞，用等体积含 10%胎牛血清的 DEME 培养基终止消化后，按照 5× 10^4 细胞 /mL 进行接种和传代培养，第 3 代细胞用于后续研究。

1.4 动物分组与处理

将 40 只大鼠依据随机数字表法分为 4 组，每组各 10 只。模型组、DDP 组和联合组采用二乙基亚硝胺饲喂法建立肝癌模型，具体操作如下：用生理盐水制备质量体积浓度为 0.01%的二乙基亚硝胺溶液，每周随机 6 天内喂食 1 mL，余下 1 天喂食无菌生理盐水，连续饲喂 24 周；空白对照组每天喂食 1 mL 生理盐水。每天自由饮水进食。

造模成功后，空白对照组和模型组大鼠静腹腔注射生理盐水并经尾静脉注射 15 μL DMEM 培养基，DDP 组大鼠经腹腔注射 5 μL DDP 注射液并经尾静脉注射 10 μL DMEM 培养基，联合组大鼠经腹腔注射 5 μL DDP 注射液并经尾静脉注射 10 μL BMSCs 悬液。各组均连续注射 DPP 注射液和 DMEM 培养基 2 周后处死大鼠。

1.5 ELISA 检测血清 IL-2、IL-8、TNF-α、VEGF 和 HIF-1α 水平

分别在建模成功时（治疗前）和处死后（治疗后）采集大鼠静脉血，3000 rpm 离心 10 min 后分离血清，采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-2、IL-8、TNF-α、VEGF 和 HIF-1α 水平。

1.6 肝脏质量和体质量

处死大鼠前进行体质量称重，出死后小心取出完整肝脏，生理盐水冲洗并擦干后称取肝脏质量，计算肝质量 / 体质量。

1.7 TUNEL 法检测肝癌细胞凋亡情况

取肝脏肿瘤组织制备石蜡组织，切成 8 μm 厚度的薄片，经二甲苯脱蜡，100%、95%、90%、80%、70%乙醇水化后，磷酸盐缓冲液冲洗 2 次，20 μg/mL 蛋白酶 K 处理 15~30 min，2%双氧水处理 5 min 后磷酸盐缓冲液冲洗 2 次。每张切片加 5 μL

TUNEL 混合液及 50 μL POD 转化剂，于 37℃湿盒内放置 30 min，磷酸盐缓冲液冲洗 3 次，DAB 显色，苏木精复染后中性树胶封片，光学显微镜下观察，计算凋亡指数。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对本研究数据进行处理。计量资料表示为 " 平均数± 标准差 "，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 t 检验。计数资料表示为例数（百分比），组间比较进行 x^2 检验。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 四组肝脏质量和体质量比较

四组大鼠肝脏质量、体质量、肝脏质量 / 体质量等指标进行两两比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。模型组肝脏质量、肝脏质量 / 体质量均显著大于其他各组，体质量显著小于其他各组（P<0.05）。联合组肝脏质量、肝脏质量 / 体质量均显著显著小于模型组和 DDP 组，体质量显著大于模型组和 DDP 组（P<0.05）。（表 1）。

表 1 四组大鼠肝脏质量、体质量以及比值比较

Table 1 Comparison of liver mass, body mass and ratio in the four groups

Groups	Liver weight（g）	Body weight（g）	Liver mass/body mass（%）
Blank group（n=10）	11.98± 1.26	387.65± 23.62	3.09± 0.13
Molding group（n=10）	22.73± 3.87[a]	218.65± 14.85[a]	10.40± 0.76[a]
DDP group（n=10）	16.27± 2.92[ab]	309.73± 16.48[ab]	5.25± 0.34[ab]
Combination group（n=10）	13.55± 1.54[abc]	358.20± 20.35[abc]	3.78± 0.21[abc]
F	19.362	32.745	28.403
P	＜0.001	＜0.001	＜0.001

Note: Compared with blank control group, [a]P<0.05; compared with model group, [b]P<0.05; compared with DDP group, [c]P<0.05. Same below.

2.2 四组血清 IL-2、IL-8、TNF-α 水平比较

模型组、DDP 组和联合组大鼠治疗前血清 IL-2 水平显著低于空白对照组，IL-8 和 TNF-α 水平显著高于空白对照组（P<0.05）。DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著升高，IL-8 和 TNF-α 水平显著降低（P<0.05）。联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著高于 DDP 组，IL-8 和 TNF-α 水平显著低于 DDP 组（P<0.05）。（表 2）。

表 2 四组血清 IL-2、IL-8、TNF-α 水平比较（ng/L）

Table 2 Comparison of IL-2, IL-8, and TNF-in Four Groups of Rat (ng/L)

Groups	IL-2		IL-8		TNF-α	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Blank group（n=10）	4.27± 1.02	4.12± 1.14	0.83± 0.24	0.88± 0.28	2.16± 0.35	2.23± 0.38
Molding group（n=10）	0.43± 0.15[a]	0.31± 0.17[a]*	4.17± 0.65[a]	4.98± 0.83[a]*	4.98± 0.75[a]	5.58± 0.83[a]*
DDP group（n=10）	0.39± 0.21[a]	2.04± 0.68[ab]*	4.02± 0.74[a]	2.98± 0.67[ab]*	5.16± 0.71[a]	4.26± 0.62[ab]*
Combination group（n=10）	0.47± 0.24[a]	2.87± 0.73[abc]*	4.23± 0.78[a]	2.01± 0.58[abc]*	5.04± 0.69[a]	3.64± 0.53[abc]*
F	83.383	45.301	92.109	45.439	62.913	32.019
P	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

2.3 四组大鼠血清 VEGF 和 HIF-1α 水平比较

模型组、DDP 组和联合组大鼠治疗前血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著高于空白对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著降低，且显著低于模型组（P<0.05）。联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著低于 DDP 组，差异有统计学意义（P<0.05）。（表 3）。

2.4 三组大鼠肝癌细胞凋亡指数比较

联合组和 DDP 组肝癌细胞凋亡指数显著高于模型组，且联合组也显著高于 DDP 组（P<0.05）。（表 4）。

3 讨论

免疫功能异常在原发性肝癌发生和进展过程中具有重要作用，IL-2 能够刺激并活化淋巴细胞和 NK 细胞增殖反应并表达干扰素和各种免疫球蛋白，进而发挥抗肿瘤作用[9,10]。IL-8 主要由单核 - 巨噬细胞产生，是趋化因子家族的成员，被命名为 CXCL8，与其受体结合后可趋化中性粒细胞，进而发挥免疫调节作用[11,12]。余亮等[13]研究发现肝癌细胞系中 IL-8 表达上调，IL-8 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭。TNF-α 具有促炎性作用，在肝癌等多种肿瘤组织和患

者血清中呈现高表达特点，现有研究认为 TNF-α 能够通过激活 caspase 级联反应通路[14]、NF-κB 信号通路[15]以及内质网应激信号通路[16]促进肝癌细胞增殖，另一方面还可通过 TNF-α/ROS/HIF 通路上调肝癌细胞 FoxM1 表达，促进肝癌细胞抗凋亡[17]。本研究结果发现，与空白对照大鼠比较，各组肝癌大鼠血清 IL-2 水平显著降低，IL-8 和 TNF-α 水平显著升高，说明造模大鼠存在免疫功能异常。DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著升高，IL-8 和 TNF-α 水平显著降低，联合组大鼠治疗后血清 IL-2 水平显著高于 DDP 组，IL-8 和 TNF-α 水平显著低于 DDP 组，提示 DDP 和 BMSCs 能够调节肝癌大鼠免疫功能，且二者联合效果更佳。BMSCs 能够通过旁分泌作用和微环境修饰作用改变其它细胞活性，这也是 BMSCs 治疗肿瘤的作用机制之一[18,19]。肿瘤发生和进展过程中存在明显的炎症因子释放，而 BMSCs 能够抑制 B 淋巴细胞增殖，进而抑制炎症因子释放。

表 3 四组大鼠血清 VEGF 和 HIF-1α 水平比较(ng/L)

Table 3 Comparison of VEGF and HIF-1 in Four Groups of Rat (ng/L)

Groups	VEGF		HIF-1α	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Blank group(n=10)	39.27± 8.53	39.91± 9.62	8.27± 1.78	8.10± 1.82
Molding group(n=10)	402.65± 39.74	429.81± 41.64	39.68± 5.02	43.29± 4.98
DDP group(n=10)	410.94± 42.47	318.73± 37.75	41.05± 6.33	24.92± 4.02
Combination group(n=10)	404.83± 41.39	201.53± 29.85	40.54± 5.74	15.92± 2.84
F	87.301	98.391	46.592	63.103
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 四组大鼠肝癌细胞凋亡指数比较(%)

Table 4 Comparison of apoptosis index of four rats (%)

Groups	Apoptotic index
Molding group(n=10)	8.28± 1.98
DDP group(n=10)	17.65± 2.02[a]
Combination group(n=10)	29.84± 1.85[ab]
F	29.759
P	<0.001

血管生成是肿瘤增殖、侵袭的必要条件，受到多种因子的调节，其中 VEGF 是目前发现的促血管生成活性因子，可与血管内皮细胞膜内的受体结合，刺激内皮细胞增殖和迁移进而促进新血管生成[20,21]。现有研究均发现，原发性肝癌患者肿瘤组织和血液中 VEGF 均呈高表达水平状态，提示 VEGF 对肝癌进展具有重要的促进作用[22]。恶性实体肿瘤在生长过程中十分消耗氧，其对氧的需求超过血管供氧量时表现为缺氧，导致肿瘤细胞能量供需失衡，缺氧诱导因子 -1(hypoxia-inducible factor-1，HIF-1)在调节肿瘤细胞氧消耗中具有重要作用[23]。HIF-1 包括 1α 和 1β 亚基，前者具有氧调节作用，可促进肿瘤微血管形成、生长、转移。当肿瘤组织处于正常氧状态时，两个亚基处于游离状态时无生物学活性；在低氧和缺氧条件下，二者结合为 HIF-1，可促进肿瘤血管生成，提高氧摄入[24-26]。本研究中，其余三组大鼠治疗前血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著高于空白对照组，说明三组肝癌大鼠存在明显的血管生成。DDP 组和联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著降低，且显著低于模型组，联合组大鼠治疗后血清 VEGF 和 HIF-1α 水平显著低于 DDP 组，提示通过顺铂化疗或者 BMSCs 联合顺铂治疗能够显著抑制肿瘤血管生成。

本研究还发现联合组肝癌细胞凋亡指数显著高于模型组和 DDP 组($P<0.05$)。张清琴等[27]研究也发现移植 BMSCs 的肝癌大鼠的肝癌细胞凋亡率显著高于对照组，并发现移植 BMSCs 组大鼠肝癌组织中 Bcl-2 表达水平低于造模大鼠，Bax 表达水平高于造模大鼠。Bcl-2 和 Bax 均是调控细胞凋亡的重要因子，前者能够阻止细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质，从而抑制了细胞凋亡；后者表达水平增加后能够抑制 Bcl-2 的细胞保护效应进而促进细胞凋亡[28-30]。可见 BMSCs 能够调节肝癌细胞增殖，这可能与其能够调节 Bcl-2 和 Bax 表达有关。

综上，BMSCs 联合 DDP 能够显著改善肝癌大鼠免疫功能，抑制肿瘤血管生成，促进肝癌细胞凋亡，效果优于 DDP 单药。但 BMSCs 治疗肝癌的机制尚未完全明确，仍需进行深入研究和探讨以确定 BMSCs 在肝癌治疗中的机制、效果和安全性。

参 考 文 献(References)

[1] Zhang S, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1(1): 2-11

[2] Fujiwara N, Hoshida Y. Viral Exposure Signature Associated with Liver Cancer Risk[J]. Trends in Molecular Medicine, 2020, 26(8): 711-713

[3] Maigeng Z, Haidong W, Xinying Z, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet (London, England), 2019, 394(10204): 1145-1158

[4] She X, Gao Y, Zhao Y, et al. A high-throughput screen identifies inhibitors of lung cancer stem cells [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 140(6): 111748

[5] 高翔宇, 岳康异, 黄毓韬, 等. 胶质瘤来源外泌体通过高迁移率族蛋白 B1 促进胶质瘤干细胞形成 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(21): 4024-4028

[6] Chen Q, Deng B, Luo Q, et al. Deep tumor enetrated nanosystem eliminates cancer stem cell for highly efficient liver cancer therapy[J].

Chemical Engineering Journal, 2020, 421(2018): 127874

[7] Df A, Bl A, Hj A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-19b-1-5p reduces proliferation and raises apoptosis of bladder cancer cells via targeting ABL2 [J]. Genomics, 2021, 113(3): 1338-1348

[8] Zare F, Bayat M, Aliaghaei A, et al. Photobiomodulation therapy compensate the impairments of diabetic bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Lasers in Medical Science, 2020, 35(3): 547-556

[9] 李富.乙型肝炎性原发性肝癌患者乙肝病毒 DNA 载量与免疫功能的相关性[J].现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2474-2477

[10] A Ś ledzińska, Mucha M, Bergerhoff K, et al. Regulatory T Cells Restrain Interleukin-2- and Blimp-1-Dependent Acquisition of Cytotoxic Function by CD4+ T Cells [J]. Immunity, 2020, 52 (1): 151-166

[11] Pereira-Crott L S, Casare-Ogasawara TM, Ambrosio L, et al. Bothrops moojeni venom and BmooLAAO-I downmodulate CXCL8/IL-8 and CCL2/MCP-1 production and oxidative burst response, and upregulate CD11b expression in human neutrophils[J]. International immunopharmacology, 2020, 80: 106154

[12] Tang KH, Ma S, Lee TK, et al. CD133 (+) liver tumor-initiating cells promote tumor angiogenesis, growth, and self-renewal through neurotensin/interleukin-8/CXCL1 signaling.[J]. Hepatology, 2012, 55 (3): 807-820

[13] 余亮, 江惠丽, 刘豪杰. IL-8 对肝癌细胞增殖,迁移,侵袭的影响及其机制研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(2): 163-168

[14] Liedtke C, Trautwein C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer[J]. European Journal of Cell Biology, 2012, 91(6-7): 582-589

[15] Huang Z, Chen M, Wei M, et al. Liver inflammatory injury initiated by DAMPs-TLR4-MyD88/TRIF- NFκB signaling pathway is involved in monocrotaline-induced HSOS [J]. Toxicological ences, 2019, 172(2): 385-397

[16] Chen Z, Liu Y, Yang L, et al. MiR-149 attenuates endoplasmic reticulum stress-induced inflammation and apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease by negatively targeting ATF6 pathway - ScienceDirect[J]. Immunology Letters, 2020, 222: 40-48

[17] Xia L, Fan D, Nie Y, et al. Abstract 2862: The TNF-α/ROS/HIF-1-mediated upregulation of FoxM1 expression promotes proliferation, resistance to apoptosis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Research, 2013, 73 (8): 2862-2862

[18] Ono M, Ochiya T. The Bone Marrow Microenvironment as a Regulator of Tumor Dormancy [J]. Mesenchymal Stromal Cells As Tumor Stromal Modulators, 2017: 401-424

[19] Simona C, Samuel HB, Raffaela F, et al. Inhibition of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Homing Towards Triple-Negative Breast Cancer Microenvironment Using an Anti-PDGFRβ Aptamer[J]. Theranostics, 2017, 7(14): 3595-3607

[20] Cao R, Liu H, Cheng Z. Radiolabeled Peptide Probes for Liver Cancer Imaging [J]. Current Medicinal Chemistry, 2020, 27 (41): 6968-6986

[21] Baba NE, Farran M, Khalil EA, et al. The Role of Rho GTPases in VEGF Signaling in Cancer Cells [J]. Analytical cellular pathology (Amsterdam), 2020, 2020(5): 1-11

[22] Yang ZA, Jw B, Tz C, et al. Modulation of the VEGF/AKT/eNOS signaling pathway to regulate liver angiogenesis to explore the anti-hepatic fibrosis mechanism of curcumol [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 280(15): 114480

[23] 张春雷,訾晓渊,孙颖浩.缺氧诱导因子在肿瘤中的作用研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(1): 97-102

[24] Berezowska S, Galván JA, Langer R, et al. Glycine decarboxylase and HIF-1α expression are negative prognostic factors in primary resected early-stage non-small cell lung cancer [J].V irchows Arch, 2017, 470(3): 323-330

[25] Wang Z, Li B, Jiang H, et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1α pathway in human IL-8-expressing mice[J]. Cytokine, 2021, 138: 155402

[26] Fu C, An N, Liu J, et al. The transcription factor ZFHX3 is crucial for the angiogenic function of hypoxia-inducible factor 1α in liver cancer cells[J]. Journal of Biological Chemistry, 2020, 295(20): 7060-7074

[27] 张清琴, 寇小格, 崔艳慧, 等. 移植骨髓间充质干细胞肝癌大鼠细胞凋亡及炎症因子的动态变化 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (36): 5358-5353

[28] Hanan Saleh, Haidan M. El-Shorbagy. Chitosan protects liver against ischemia-reperfusion injury via regulating Bcl-2/Bax, TNF-α and TGF-β expression [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164(12): 1565-1574

[29] Aouey B, Boukholda K, Gargouri B, et al. Silica Nanoparticles Induce Hepatotoxicity by Triggering Oxidative Damage, Apoptosis, and Bax-Bcl2 Signaling Pathway [J]. Biological Trace Element Research, 2021, 200: 1688-1698

[30] Liu H, Fu Q, Lu Y, et al. Anti-tubulin agent vinorelbine inhibits metastasis of cancer cells by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 200: 112332