

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.010

· 综述 ·

乙型肝炎病毒X蛋白在肝细胞癌微环境中的作用及其机制

The role and mechanism of hepatitis B virus X protein in the microenvironment of liver cancer

崔冉亮 综述;任丽,李悦国 审阅(天津医科大学肿瘤医院 检验科,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] 乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染是诱发肝细胞癌(HCC)的重要危险因素,而炎症的持续存在可形成一种适宜肿瘤存活的微环境(TME),其X基因编码并表达的乙型肝炎病毒X蛋白(HbX)作为一个多功能调节蛋白,它通过与TME中的肿瘤细胞及周围基质成分相互作用,促进HCC的发生和发展。本文通过对近期文献进行回顾总结,着重分析了HbX在HCC-TME中引发HCC侵袭和转移的作用机制,包括参与癌细胞增殖与凋亡、抑制机体免疫、促进肝细胞自噬、诱导细胞外基质重塑以及调控干细胞特性等方面,以期临床HBV相关HCC提供新的治疗思路。

[关键词] 乙型肝炎病毒X蛋白;肝癌;肿瘤微环境;致癌机制

[中图分类号] R735.7; R730.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0833-06

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是当前全球范围内最高发的恶性肿瘤之一,占原发性肝癌的90%^[1]。酗酒、吸烟、肥胖、II型糖尿病、慢性乙型/丙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、食用被黄曲霉毒素污染的食物等因素都可增加肝癌发生的风险。其中,乙型肝炎病毒慢性感染与HCC的发生关系最为密切,世界上约有56%的HCC与其相关^[2],尤其是在中国,慢性HBV感染更是HCC的首要致病因素^[3]。

HBV为嗜肝DNA病毒科的一员,其部分基因组为一松弛环型结构的双链DNA(rcDNA),此部分长度约为3.2 kb,通过逆转录复制。HBV基因组中有四个开放阅读框(ORF),它们彼此重叠,分别为可编码S基因、PreS1和PreS2基因的S区;编码前C和C基因的C区;编码DNA多聚酶的P区以及编码HBV X蛋白(HBV X protein, HbX)的X区^[4]。HbX作为治疗HBV相关HCC极具潜力的靶点,本文主要对其在HCC肿瘤微环境(TME)中的作用及其机制作一综述,望借此为临床HBV相关HCC的治疗带来新的启发。

1 HCC的TME

在生理条件下,因长期暴露于肠源性抗原,肝脏需形成一定的内在免疫耐受来抑制其引发严重的炎症反应,同时还要对有害的刺激做出强烈的应答,致使肝脏具有复杂的微环境^[5]。同时HCC患者的病程常伴随着HBV慢性感染,此时由于多种细胞和各种因子相互作用,致使其形成更为复杂的TME。与HCC有关的TME包含许多组分,如HCC细胞、免疫细胞、肝星状细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细

胞、间质干细胞等细胞组分和细胞外基质、炎症因子、生长因子等非细胞组分^[6]。本文主要从不同方面阐述了目前HbX在HCC TME中可能存在的作用和机制及其对HCC发生和发展的影响。

2 HbX导致HCC的发生和发展

HbX是一段由154个氨基酸构成的高度保守的多肽蛋白,分子量约17 000^[7]。HbX主要局限于被HBV感染的肝细胞核中,少量存在于肝细胞的细胞质内^[8]。由于HBV-DNA可以整合至宿主基因组中^[9],编码HbX的基因得以在肝癌细胞中维持和转录。

HbX能通过直接相互作用干扰蛋白质翻译后修饰(protein post-translational modification, PTM),其中HbX可与乙酰化转移酶p300/CBP复合物相互作用,并抑制PRMT1甲基转移酶的活性,以促进HBV的转录;HbX与CRL4 E3连接酶相互作用,促进SMC5/6的泛素化和降解,以增强HBV的复制;HbX亦可抑制Sp110的SUMO化,诱导HBV持续存在;最终可导致TME中的HBV具有高转录活性及复制活性,致使机体呈持续感染状态,更有利于HCC的发生;同时,

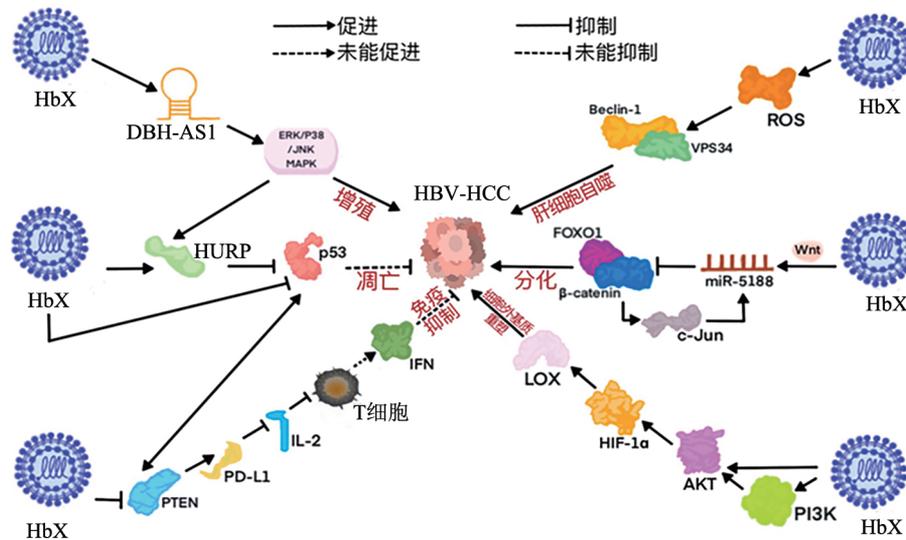
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No.81871719);天津市教委科研基金资助项目(No.2020KJ137)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.81871719), and the Tianjin Education Committee Foundation of China(No.2020KJ137)

[作者简介] 崔冉亮(1983—),男,硕士,主管技师,主要从事肿瘤标志物相关的研究,E-mail:cuiranliang@163.com

[通信作者] 李悦国(LI Yueguo, corresponding author),博士,科副主任,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤学及相关标志物的研究,E-mail:yli08@tmu.edu.cn

HbX 的 NEDD 化有利于其在染色质定位、调节转录活性以及在肿瘤内的稳定表达^[10-11]。但 HbX 蛋白不与宿主 DNA 序列直接结合,而是通过活化多种转录因子、调控转录和反式激活、调控非编码 RNA、调控

细胞凋亡途径、调节启动子甲基化、诱导自噬等多种途径,调节肿瘤细胞的生物学行为,进而引发 HCC 的 TME 变化,最终导致 HCC 的进展与转移^[12](图 1)。



HbX 可上调 DBH-AS1 激活 ERK/p38/JNK-MAPK 信号通路,促进癌细胞增殖;HbX 可直接或通过激活 HURP 抑制 p53,阻抑癌细胞凋亡;HbX 可抑制 T 细胞功能减少生成 IFN,抑制机体的免疫应答;HbX 可激活 ROS 使 beclin-1 与 VPS34 形成复合物,促进肝细胞自噬;HbX 可诱导 miR-5188-FOXO1/β-catenin-c-Jun 反馈环,促进肿瘤干细胞的转化;HbX 可通过 HIF-1α/LOX 途径,促进 ECM 重塑

图 1 HbX 在 HCC TME 中的作用机制

3 HbX 对 HCC TME 的影响

目前对于 HbX 影响 HCC 的机制尚不十分明确,但已有诸多证据表明 HbX 与 TME 中的肿瘤细胞及肿瘤周围基质成分通过复杂的相互作用,激活肝脏炎症反应并使其维持慢性炎症状态,从而调控肿瘤的生长、侵袭、转移并抑制肿瘤细胞凋亡。

3.1 HbX 促进 HCC 细胞的增殖

根据 RNA-seq 对人类基因组的检测数据显示,仅不足 2% 的转录产物具有编码蛋白质的能力,绝大多数被转录为不能编码蛋白质的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。MicroRNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是 ncRNA 家族的两个重要组成部分,它们在肿瘤细胞增殖、凋亡和转移中有着举足轻重的位置^[13]。研究表明 HbX 可通过调控 ncRNA 促使 TME 中肝癌细胞的增殖^[14-16]。

miRNA 是一类由 20~24 个核苷酸组成的小分子 RNA,可以调控靶 mRNA 的稳定性并改变翻译效率。目前已确定一些 miRNA 在一定程度上干预了 HCC 细胞增殖、凋亡、侵袭、转移和生成血管的过程^[14]。通

过体外实验研究发现^[15],HbX 可通过改变肝细胞内 miRNA 表达谱,导致有关抑癌基因被抑制或癌基因被活化。此外研究^[15]表明,HbX 通过上调 hsa-miR-4436b、hsa-miR-5584、hsa-miR-663a、hsa-miR-4776 和下调 miRNA-21、miRNA-132、miRNA-219、miRNA-125b 和 miRNA-26a,也可促进 HCC 细胞增殖。

lncRNA 是一类由 200 个以上核苷酸组成的 ncRNA,其在功能上较 miRNA 稍复杂,lncRNA 通过基因调控在遗传、转录或转录后水平上参与包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展。DBH-AS1 是一种大小约 2 kb 的 lncRNA,在体内外均可促进细胞增殖,加速细胞 G1/S 向 G2/M 转变;HbX 可令 DBH-AS1 表达显著增多,激活 ERK/p38/JNK-MAPK 信号通路^[16]。因此 HbX 诱导 HCC 细胞中 DBH-AS1 的表达高度上调,可促进癌细胞增殖,进而引起 HCC 的进展。

3.2 HbX 抑制机体免疫

HBV 感染的患者,其机体在对病毒产生免疫反应清除病毒的同时,也会对肝细胞造成损害,病毒大量持续存在的条件下可引起肝细胞癌变。肿瘤细胞可通过多种途径躲避机体的监视和攻击,从而形成有利于其生存的免疫耐受微环境。

CD8⁺T细胞是HCC中主要的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)^[17],可产生具有抗病毒、抗肿瘤效果的干扰素- γ (IFN- γ)。HbX可诱导CD8⁺T细胞凋亡^[12],从而减少生成IFN- γ 。10号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是一种兼具蛋白质和脂类磷酸酶活性的双特异性磷酸酶,是一种具有生长和生存调节功能的抑癌因子^[18]。HbX可与Myc直接结合,抑制Skp2介导的Myc泛素化,并通过稳定Myc促进HCC的发生^[19]。研究^[20]结果表明,HBV通过HbX和HBV聚合酶(HBp)触发PTEN/ β -catenin/c-Myc信号,增强PD-L1的表达,负向调控T细胞的活化并产生免疫应答的能力,促进HBV躲避机体免疫监视。

另有研究^[21]表明,通过逆转录病毒介导的基因转染构建稳定表达HbX的HepG2细胞(HepG2/HbX),其细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS3)和蛋白磷酸酶2A(PP2A)抑制因子表达水平升高,干扰素激活相关基因(IFN-stimulated genes, ISG)表达减少,而将SOCS3和PP2A敲除后即可恢复IFN的敏感性。HepG2/HbX细胞经SOCS3和PP2A诱导,其信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)以及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的磷酸化水平较高。此外,敲除HbX后也可恢复HepG2.2.15.7细胞对干扰素的敏感性;这一现象也证实了HbX可通过上调HBV感染者肝脏中SOCS3和PP2A的表达水平干扰IFN信号,造成HBV的免疫逃避。

3.3 HbX促进肝细胞自噬

自噬是在从酵母到哺乳动物中普遍存在的重要现象,在基础条件下,自噬的激活可使溶酶体降解折叠异常的蛋白质,以及受到损伤的细胞器,以维持细胞内环境稳态^[22]。目前已证实增强自噬调控这一机制是引起HCC以及多种肝病发病和扩散的主要因素^[23]。

被TGF- β 活化的长链非编码RNA(lncRNA activated by TGF- β , lncRNA-ATB)是一种新发现的致癌基因,其高表达可引发HCC侵犯邻近组织并向远处扩散^[24]。有研究表明^[25],HbX经载体转染HepG2细胞后,其lncRNA-ATB和TGF- β 的表达水平升高并伴随自噬增加。

HbX可抑制beclin-1/Bcl-2结合,在此过程中c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)信号转导通路起到关键作用。HbX也可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,ROS可促进活化JNK并形成自噬体,同时,ROS-JNK在促进HBV形成自噬体以及HBV的复制中也起到重要的

作用^[26]。因此,HbX可激活ROS-JNK导致beclin-1与Bcl-2解离,并与VPS34组成一种有利于诱导形成自噬体的复合物,从而促进肝细胞自噬。

胞质中的细胞色素(Cyt)高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是自噬的正调控因子,Cyt易位与其乙酰化状态密切相关。HbX可上调HMGB1的表达并通过乙酰化促进Cyt易位,或与胞质中的HMGB1结合,最终引发肝细胞自噬^[27]。

3.4 HbX诱导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑

ECM是由胶原蛋白、蛋白多糖/糖胺聚糖、弹性蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白等多种糖蛋白组成的非细胞三维支架^[28]。ECM不仅仅是细胞间质的填充物,而是负责细胞间通信、细胞黏附和细胞增殖的生理活性成分,作为一个高度动态的结构,ECM不断经历着主要由蛋白酶促进组分降解和修饰的重塑过程^[29]。伴随肿瘤细胞的增殖,ECM结构在微环境与常驻细胞之间在动态相互作用中发生显著的变化,例如纤维连接蛋白和胶原蛋白I、III和IV分泌的增加,在ECM与肿瘤细胞之间持续相互作用的过程中,干扰了细胞的黏附和移行,从而驱使肿瘤的发展和扩散^[29-31]。

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在低氧环境下稳定,但在HCC组织内由于血液灌注不良而过度表达^[32]。赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)基因家族成员通过交联ECM中的胶原来促进肿瘤的发展和转移^[33]。有研究^[34]证明,HbX可通过HIF-1 α /LOX途径使胶原蛋白沉积,导致ECM重塑以促使HCC发生转移。HbX可直接与AIB1相互作用,抑制Fbw7 α 介导的AIB1泛素化,并与AIB1一起共同增强基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达^[35]。MMP-9已被广泛发现与多种癌症恶性行为有关,其中包括可以裂解多种ECM蛋白以调节ECM重塑^[36],促进HCC的侵袭和转移。

3.5 HbX调控HCC肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)特性

CSC可通过调控多种因子影响TME,是HCC复发、转移、耐药及预后的重要因素^[37-39]。

研究表明^[40],miR-5188是促进HCC发病的重要CSC诱导因子,它可以特异靶向FOXO1,FOXO1与细胞质中的 β -catenin相互作用,减少 β -catenin的核易位,促进Wnt信号通路、下游CSC、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和c-Jun的激活,c-Jun转录亦可激活miR-5188的表达,形成正反馈环路。其中HbX可通过Wnt信号通路诱导miR-

5188-FOXO1/ β -catenin-c-Jun 反馈环,参与了HCC发病机制。另有相关实验结果显示,将HbX转染HepG2细胞构建HepG2-X细胞,HbX可通过PI3K/Akt信号通路上调lncRNA-MALAT1的表达,同时下调miR-124在HepG2-X的表达,促进生成CSC、激活干细胞特性相关因子并诱导HCC的发生和发展^[41]。HbX可通过诱导BNIP3L依赖性线粒体自噬,从而增强糖酵解代谢,增加HCC中的干细胞特性^[42]。HbX还可以通过MDM2/CXCL12/CXCR4/ β -联蛋白信号轴上调HCC中OV6⁺癌细胞的干细胞样特性^[43]。

HCC亦可起源于尚未完全恶化的肝癌祖细胞(hepatocellular carcinoma progenitor cell, HPC),HPC可能是肝癌CSC的前体,在适宜的条件下可引发HCC^[44]。HbX可通过JNK/c-Jun/miR-199a-3p依赖途径与TGF- β 1协同促进HPC恶性转化^[45],也可通过激活组蛋白去甲基化酶KDM5B,诱导HPC向HCC转化^[46]。HbX还可刺激AFP的表达^[47],而AFP作为一种肿瘤祖细胞标志物,反映了HPC的启动和转化^[48]。

3.6 HbX抑制肿瘤细胞凋亡

p53是一种抑癌基因,当内源或外源性刺激细胞时,它可使细胞周期停滞在G1期并诱导细胞凋亡,调控DNA复制及细胞分裂,以维系基因组的完整性^[49]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路可调控细胞增殖、分化、凋亡和应激反应等,其异常将使细胞失去对这些生理活动的控制能力,发生恶性转化^[50]。有研究^[51-54]表明,HbX可直接作用于p53来抑制它的功能,或通过抑制p53启动子的活性,显著下调Wnt/catenin从而抑制p53、TGF- β 、Fas和TNF的表达,亦或经由p38/MAPK途径及SATB1蛋白激活HURP的表达导致抗凋亡蛋白聚集,这些机制叠加作用于肿瘤细胞最终阻抑其凋亡,导致HCC的浸润及扩散。

4 结 语

在我国,HBV感染是HCC的首要危险因素,HCC的发生及发展和其所处的TME之间关联紧密。由HBV编码并表达的多种功能调节蛋白HbX,通过与HCC-TME中的多种成分相互作用,并由不同的机制介导多种生物学行为,促进HCC的发生、发展、侵袭与转移。包括促进肝癌细胞的增殖、干扰免疫微环境造成HBV的免疫逃避、促进肝细胞自噬以增强HCC细胞存活能力、诱导ECM重塑使HCC易发生转移、激活CSC的生成以及抑制癌细胞的凋亡等,最终可形成一个有利于HCC细胞生存的炎症微环境。随着未来技术的不断发展,必将有机会更加深入地了解HCC发生发展的进程,详尽认识它的分子机制。总之,可以认为HbX是HCC临床治疗中一个富有潜

力的新靶点,有望成为判断HCC患者预后的重要指标。

[参 考 文 献]

- [1] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6 [2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33479224/>. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3.
- [2] MAUCORT-BOULCH D, DE MARTEL C, FRANCESCHI S, et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12): 2471-2477. DOI:10.1002/ijc.31280.
- [3] 丁惠国,屠红,曲春枫,等.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37: 286-295.
- [4] CHOI Y M, LEE S Y, KIM B J. Naturally occurring hepatitis B virus mutations leading to endoplasmic reticulum stress and their contribution to the progression of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 597[2021-04-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms20030597>. DOI:10.3390/ijms20030597.
- [5] RIZVI S, WANG J, EL-KHOUEIRY A B. Liver cancer immunity[J]. *Hepatology*, 2021, 73(Suppl 1): 86-103. DOI:10.1002/hep.31416.
- [6] 倪安妮,梁清洋,唐玉莲,等.肝细胞癌的肿瘤微环境研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(17): 2818-2821. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.17.014.
- [7] SARTORIUS K, SWADLING L, AN P, et al. The multiple roles of hepatitis B virus X protein (HbX) dysregulated microRNA in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) and immune pathways[J/OL]. *Viruses*, 2020, 12(7): 746[2021-02-20]. <https://doi.org/10.3390/v12070746>. DOI:10.3390/v12070746.
- [8] KORNYEYEV D, RAMAKRISHNAN D, VOITENLEITNER C, et al. Spatiotemporal analysis of hepatitis B virus X protein in primary human hepatocytes[J]. *J Virol*, 2019, 93(16): 248-267. DOI:10.1128/jvi.00248-19.
- [9] POLLICINO T, CAMINITI G. HBV-integration studies in the clinic: role in the natural history of infection[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(3): 368[2021-04-20]. <https://doi.org/10.3390/v13030368>. DOI:10.3390/v13030368.
- [10] YANG F. Post-translational modification control of HBV biological processes[J/OL]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2661[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30443247/>. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02661.
- [11] LIU N N, ZHANG J F, YANG X H, et al. HDM2 promotes NEDDylation of hepatitis B virus HBx to enhance its stability and function[J/OL]. *J Virol*, 2017, 91(16): e00340-17[2021-02-20]. DOI:10.1128/jvi.00340-17.
- [12] FU S, ZHOU R R, LI N, et al. Hepatitis B virus X protein in liver tumor microenvironment[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(12): 15371-15381. DOI:10.1007/s13277-016-5406-2.
- [13] GOODALL G J, WICKRAMASINGHE V O. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22-36. DOI: 10.1038/s41568-020-00306-0.
- [14] CHEN R C, WANG J, KUANG X Y, et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in HBx-expressing hepatic cells[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1787 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1787>. DOI:

- 10.3748/wjg.v23.i10.1787.
- [15] 申晓贺, 卫志远, 倪兵, 等. HBV 病毒 X 蛋白诱导肝细胞 miRNA 表达谱变化的研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(3): 185-191. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20160038.
- [16] HUANG J L, REN T Y, CAO S W, et al. HBx-related long non-coding RNA DBH-AS1 promotes cell proliferation and survival by activating MAPK signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33791-33804. DOI:10.18632/oncotarget.5667.
- [17] 沈锋, 林间, 王海波. 肝细胞癌免疫微环境研究进展及未来方向[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1): 42-47. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.06.
- [18] NGUYEN HUU T, PARK J, ZHANG Y, et al. Redox regulation of PTEN by peroxiredoxins[J/OL]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 302 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.3390/antiox10020302>. DOI: 10.3390/antiox10020302.
- [19] LEE S, KIM W, KO C, et al. Hepatitis B virus X protein enhances Myc stability by inhibiting SCF(Skp2) ubiquitin E3 ligase-mediated Myc ubiquitination and contributes to oncogenesis[J]. *Oncogene*, 2016, 35(14): 1857-1867. DOI:10.1038/onc.2015.251.
- [20] SUN Y S, YU M X, QU M M, et al. Hepatitis B virus-triggered PTEN/ β -catenin/c-Myc signaling enhances PD-L1 expression to promote immune evasion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(1): G162-G173. DOI:10.1152/ajpgi.00197.2019.
- [21] TSUNEMATSU S, SUDA G, YAMASAKI K, et al. Hepatitis B virus X protein impairs α -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A[J]. *J Med Virol*, 2017, 89(2): 267-275. DOI:10.1002/jmv.24643.
- [22] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
- [23] AKKOÇ Y, GÖZÜAÇIK D. Autophagy and liver cancer[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(3): 270-282. DOI:10.5152/tjg.2018.150318.
- [24] WANG C Z, YAN G X, DONG D S, et al. lncRNA-ATB promotes autophagy by activating Yes-associated protein and inducing autophagy-related protein 5 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35): 5310-5322. DOI:10.3748/wjg.v25.i35.5310.
- [25] ZHANG Y H, LI J, WANG S, et al. HBx-associated long non-coding RNA activated by TGF- β promotes cell invasion and migration by inducing autophagy in primary liver cancer[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(1): 337-347. DOI:10.3892/ijo.2019.4908.
- [26] ZHONG L M, SHU W Q, DAI W B, et al. Reactive oxygen species-mediated c-Jun NH₂-terminal kinase activation contributes to hepatitis B virus X protein-induced autophagy via regulation of the beclin-1/bcl-2 interaction[J/OL]. *J Virol*, 2017, 91(15): e00001-17 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.1128/jvi.00001-17>. DOI: 10.1128/jvi.00001-17.
- [27] FU S, WANG J, HU X, et al. Crosstalk between hepatitis B virus X and high-mobility group box 1 facilitates autophagy in hepatocytes[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(3): 322-338. DOI: 10.1002/1878-0261.12165.
- [28] WALMA D A C, YAMADA K M. The extracellular matrix in development[J/OL]. *Development*, 2020, 147(10): dev175596 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.1242/dev.175596>. DOI: 10.1242/dev.175596.
- [29] MALIK R, LELKES P I, CUKIERMAN E. Biomechanical and biochemical remodeling of stromal extracellular matrix in cancer[J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(4): 230-236. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.01.004.
- [30] WALKER C, MOJARES E, DEL RÍO HERNÁNDEZ A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3028 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms19103028>. DOI:10.3390/ijms19103028.
- [31] NISSEN N I, KARSDAL M, WILLUMSEN N. Collagens and cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to cancer biology[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 115 [2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30841909/>. DOI:10.1186/s13046-019-1110-6.
- [32] WEN Y, ZHOU X, LU M, et al. Bclaf1 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 α transcription in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(11): 1845-1859. DOI: 10.1038/s41388-018-0552-1.
- [33] AMENDOLA P G, REUTEN R, ERLER J T. Interplay between LOX enzymes and integrins in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(5): 729 [2021-02-20]. <https://doi.org/10.3390/cancers11050729>. DOI:10.3390/cancers11050729.
- [34] TSE A P, SZE K M, SHEA Q T, et al. Hepatitis transactivator protein X promotes extracellular matrix modification through HIF/LOX pathway in liver cancer[J/OL]. *Oncogenesis*, 2018, 7(5): 44 [2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799025/>. DOI:10.1038/s41389-018-0052-8.
- [35] LIU Y H, TONG Z W, LI T, et al. Hepatitis B virus X protein stabilizes amplified in breast cancer 1 protein and cooperates with it to promote human hepatocellular carcinoma cell invasiveness[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1015-1024. DOI:10.1002/hep.25751.
- [36] MONDAL S, ADHIKARI N, BANERJEE S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260 [2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224379/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112260.
- [37] ZHAO J G, LI J H, SCHLÖBER H A, et al. Targeting cancer stem cells and their niche: current therapeutic implications and challenges in pancreatic cancer[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 6012810 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563426/>. DOI:10.1155/2017/6012810.
- [38] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEI K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8381-8395. DOI:10.1002/jcp.27740.
- [39] LÓPEZ DE ANDRÉS J, GRIÑÁN-LISÓN C, JIMÉNEZ G, et al. Cancer stem cell secretome in the tumor microenvironment: a key point for an effective personalized cancer treatment[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 136 [2021-04-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33059744/>. DOI:10.1186/s13045-020-00966-3.
- [40] LIN X, ZUO S, LUO R C, et al. HBX-induced miR-5188 impairs FOXO1 to stimulate β -catenin nuclear translocation and promotes tumor stemness in hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7583-7598. DOI:10.7150/thno.37717.
- [41] HE B, PENG F, LI W, et al. Interaction of lncRNA-MALAT1 and miR-124 regulates HbX-induced cancer stem cell properties in HepG2 through PI3K/Akt signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120

- (3): 2908-2918. DOI:10.1002/jcb.26823.
- [42] CHEN Y Y, WANG W H, CHE L, et al. BNIP3L-dependent mitophagy promotes HbX-induced cancer stemness of hepatocellular carcinoma cells via glycolysis metabolism reprogramming[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(3): 655[2021-02-20]. <https://doi.org/10.3390/cancers12030655>. DOI: 10.3390/cancers12030655.
- [43] WANG C, WANG M D, CHENG P, et al. Hepatitis B virus X protein promotes the stem-like properties of OV6⁺ cancer cells in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2560 [2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28102846/>. DOI:10.1038/cddis.2016.493.
- [44] 张杨倩雯, 王红阳, 陈磊. 肝癌祖细胞在肝细胞癌发生中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 74-81. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.012.
- [45] DONG K S, CHEN Y, YANG G, et al. TGF- β 1 accelerates the hepatitis B virus X-induced malignant transformation of hepatic progenitor cells by upregulating miR-199a-3p[J]. *Oncogene*, 2020, 39(8): 1807-1820. DOI:10.1038/s41388-019-1107-9.
- [46] WANG X, OISHI N, SHIMAKAMI T, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(18): 3252-3261. DOI:10.3748/wjg.v23.i18.3252.
- [47] ZHU M, LI W, LU Y, et al. HBx drives alpha fetoprotein expression to promote initiation of liver cancer stem cells through activating PI3K/AKT signal pathway[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1346-1355. DOI:10.1002/ijc.30553.
- [48] SEINO S, TSUCHIYA A, WATANABE Y, et al. Clinical outcome of hepatocellular carcinoma can be predicted by the expression of hepatic progenitor cell markers and serum tumour markers[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 21844-21860. DOI:10.18632/oncotarget.25074.
- [49] KASTENHUBER E R, LOWE S W. Putting p53 in context[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1062-1078. DOI:10.1016/j.cell.2017.08.028.
- [50] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007. DOI:10.3892/etm.2020.8454.
- [51] KUO T C, CHAO C C. Hepatitis B virus X protein prevents apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by upregulating SATB1 and HURP expression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(7): 1093-1102. DOI:10.1016/j.bcp.2010.06.003.
- [52] CHO I R, OH M, KOH S S, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits extracellular IFN- α -mediated signal transduction by downregulation of type I IFN receptor[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 581-586. DOI: 10.3892/ijmm.2012.879.
- [53] CHATURVEDI V K, SINGH A, DUBEY S K, et al. Molecular mechanistic insight of hepatitis B virus mediated hepatocellular carcinoma[J]. *Microb Pathog*, 2019, 128: 184-194. DOI:10.1016/j.micpath.2019.01.004.
- [54] CHENG S T, REN J H, CAI X F, et al. HbX-elevated SIRT2 promotes HBV replication and hepatocarcinogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(3): 904-910. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.127.

[收稿日期] 2021-03-25

[修回日期] 2021-08-12

[本文编辑] 黄静怡, 王润蓓