

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.012

## P4HA 调控实体肿瘤发生发展机制的研究进展

### Research progress of P4HA regulating solid tumor genesis and development and its mechanism

关丽萍 综述; 蒋敬庭, 吴昌平 审阅(苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** 脯氨酰 4-羟化酶  $\alpha$  亚基(prolyl 4-hydroxylase subunit alpha, P4HA)是胶原蛋白翻译后加工的关键酶,可通过影响胶原蛋白的结构、功能及稳定性诱导肿瘤微环境重塑,从而调节肿瘤细胞极性、运动和信号转导,其与多种实体肿瘤的侵袭、转移密切相关。此外, P4HA 可调控肿瘤相关基因表达、增强肿瘤细胞恶性表型表达及耐药性形成, P4HA 的失调在肿瘤的生长、侵袭以及治疗抵抗中起重要作用。本文通过概述 P4HA 的生物学结构、功能及其在实体肿瘤发生发展中的作用机制,对 P4HA 与肿瘤发生、转移及耐药性关系的研究进展加以阐述。

**[关键词]** 脯氨酰 4-羟化酶  $\alpha$  亚基(P4HA); 实体肿瘤; 胶原蛋白; 肿瘤微环境

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0294-05

肿瘤的发生与多种机制有关,其中肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤发生中的作用受到广泛关注。TME 可为肿瘤细胞提供黏附、迁移、增殖、分化和生存场所,它的重塑与肿瘤的发生、侵袭及转移密切相关<sup>[1-2]</sup>。脯氨酰 4-羟化酶  $\alpha$  亚基(prolyl 4-hydroxylase subunit alpha, P4HA)可通过促进胶原蛋白表达、参与瘤内缺氧环境形成及血管基底膜形成而重塑 TME,从而促进肿瘤进展。同时 P4HA 促进肿瘤细胞恶性表型及耐药性形成,其表达水平与肿瘤的侵袭、转移及肿瘤对化疗的反应密切相关。另外,在临床病理实验中, P4HA 在多种实体肿瘤中均有表达,其高表达与肿瘤复发、耐药及患者不良预后相关,可作为肿瘤患者独立预后因素。本文对近年来 P4HA 在实体肿瘤发生发展中作用机制的研究进展进行综述,关注其作为实体瘤治疗靶点的潜能,为其成为实体肿瘤临床诊断治疗靶点提供参考。

#### 1 P4HA 生物学结构与功能

脯氨酰 4-羟化酶(prolyl 4-hydroxylase, P4H)是由  $2\alpha$  和  $2\beta$  组成的四聚体结构,其中  $\alpha$  亚基包含底物结合位点和两个酶活性位点,可分为 P4HA1、P4HA2、P4HA3 三种亚型, $\beta$  亚基被认为是一种蛋白质二硫键异构酶,可维持  $\alpha$  亚基的稳定性<sup>[3-4]</sup>。P4HA1 在大多数细胞类型中均有表达; P4HA2 主要表达于软骨细胞、成骨细胞和毛细血管内皮细胞;相比之下, P4HA3 在正常胎儿和成人组织中表达非常低<sup>[5]</sup>。P4HA 位于内质网管腔内,可催化(2S, 4R)-4 羟脯氨酸[(2S, 4R)-4hydroxyproline, Hyp]形成, Hyp 作为关键的翻译后修饰,可确保新合成的前胶原蛋白链正

确地折叠成三螺旋结构<sup>[3,6]</sup>。胶原蛋白与肿瘤细胞通过盘状蛋白结构域受体和整合素的相互作用调控细胞的活动,包括增殖、黏附、迁移和侵袭<sup>[7]</sup>。在肿瘤侵袭阶段,胶原蛋白沉积增加可促进肿瘤细胞生长转移<sup>[8-9]</sup>。此外,特定的胶原片段可将内皮细胞招募到 TME 中,从而促进新生血管形成<sup>[10]</sup>。因此, P4HA 失调与一系列病理过程相关,包括肿瘤的发生和发展。研究 P4HA 在实体肿瘤中的表达水平、生物学特性及作用机制,对肿瘤的临床诊断和治疗均有重要意义。

#### 2 P4HA 在实体瘤发生发展中的作用机制

在实体肿瘤中, P4HA 可通过促进胶原蛋白沉积与硬化重塑 TME。此外, P4HA 还可通过调节细胞代谢、调控肿瘤相关基因表达水平、促进瘤内血管基底膜形成及肿瘤细胞可塑性等多种作用机制促进肿瘤细胞增殖、黏附和转移。

**[基金项目]** 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001);国家自然科学基金资助项目(No. 81972869, No. 81902386, No. 31570877, No. 31570908, No. 31800745);江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key R&D Program (No. 2018YFC1313400), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 81972869, No. 81902386, No. 31570877, No. 31570908, No. 31800745), and the Key R&D Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (No. BE2018645)

**[作者简介]** 关丽萍(1995-),女,硕士生,主要从事恶性肿瘤免疫治疗研究, E-mail: guanliping06@163.com

**[通信作者]** 吴昌平(WU changping, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事恶性肿瘤的个体化治疗和肿瘤患者免疫功能重建研究, E-mail: wepjijit@163.com

## 2.1 P4HA1

**2.1.1 调节细胞代谢** P4HA1 可通过调节 HIF-1 $\alpha$  蛋白水平维持瘤内缺氧环境及肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)干性, 增加肿瘤侵袭、转移、治疗失败和患者死亡风险<sup>[1,11]</sup>。P4HA1 催化前胶原蛋白链羟化的过程需消耗  $\alpha$ -酮戊二酸, 并生成琥珀酸作为产物<sup>[9]</sup>。P4HA1 可通过调节  $\alpha$ -酮戊二酸及琥珀酸水平, 减少 HIF-1 $\alpha$  蛋白上的脯氨酸羟化而维持其蛋白稳定性<sup>[12]</sup>。此外, P4HA1 可上调乳酸脱氢酶 A 和丙酮酸脱氢酶激酶 1 的基因水平, 从而诱导 HIF-1 途径激活, 导致代谢重编程并增强血管生成; 在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中, P4HA1/HIF-1 $\alpha$  途径激活还可抑制活性氧的生成和氧化磷酸化水平, 维持肿瘤干细胞干性, 降低 TNBC 细胞对化疗药物敏感性<sup>[12]</sup>。因此, 阻断 P4HA1/HIF1 $\alpha$  通路激活可能成为肿瘤治疗的新途径。

P4HA1 还可调节糖酵解促进肿瘤细胞增殖及化疗耐药。在胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中, P4HA1 敲除可显著下调 PDAC 细胞中葡萄糖利用率和乳酸生成, 促进 PDAC 细胞对吉西他滨敏感性, 并抑制干细胞标志物的表达, 如八聚体结合蛋白 4、巢蛋白等<sup>[13]</sup>。

**2.1.2 促进肿瘤起始细胞(tumor-initiating cells, TIC)存活** TIC 具有启动肿瘤发生和转移的能力, 是肿瘤进展的驱动力<sup>[14]</sup>。P4HA1 的上调有助于 TIC 的存活或自我更新。研究<sup>[12]</sup>发现 P4HA1 在 TIC 中表达上调, 且 P4HA1 表达增加促进了多细胞肿瘤球体形成, 增强肿瘤细胞在远处器官的定植。目前已知 TIC 数量的增加与化疗耐药性有关<sup>[15-16]</sup>。在乳腺癌中, 抑制 P4HA1 活性可增强多柔比星(doxorubicin, DOX)和多西他赛(docetaxel, DOC)的抗肿瘤活性, P4HA1 抑制剂和 DOC 联合治疗可诱导 TNBC 异种移植瘤小鼠肿瘤的消退<sup>[12]</sup>。因此, 抑制 P4HA1 表达是增敏 DOC 治疗 TNBC 异种移植瘤的一种很有前途的策略。

**2.1.3 参与血管基底膜生成** 抑制瘤内新生血管生成已成为抗肿瘤治疗的重要方向<sup>[17]</sup>。P4HA1 可通过多种机制参与肿瘤血管基底膜形成。首先, P4HA1 可通过促进胶原蛋白的表达及沉积维持血管基底膜完整性, 在黑色素瘤中, P4HA1 基因敲除可减少胶原蛋白在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和肿瘤血管基底膜中的沉积, 降低黑色素瘤的侵袭能力<sup>[18]</sup>。其次, P4HA1 在胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSC)分化为内皮细胞(endothelial cells, EC)的过程中起关键作用, 敲除 P4HA1 可抑制 GSC 增殖、迁移及向 EC 转化<sup>[19]</sup>。另外, P4HA1 敲除可上调抗血管

生成因子 VEGF165b 的表达、降低 IV 型胶原蛋白(collagen IV, COL-IV)水平, 从而破坏血管基底膜完整性, 抑制颅内肿瘤生长及新生血管形成, 延长胶质瘤荷瘤小鼠总生存时间<sup>[19]</sup>。

此外, P4HA1 还可增加黑色素瘤中胶原三股螺旋重复蛋白 1(collagen triple helix repeat containing 1, CTHRC1)的分泌及其在肿瘤血管周围沉积, 同时可上调层黏连蛋白  $\alpha 5$  表达, 导致黑色素瘤细胞迁移能力增加, 并促进黑色素瘤异种移植瘤体积生长和新生血管形成<sup>[18,20]</sup>。

**2.1.4 调控肿瘤相关基因表达** P4HA1 的异常表达已被证明是多种肿瘤的特征, 其可通过调控抑制或诱导肿瘤发生的基因在肿瘤的发展中起重要作用。在前列腺癌(prostate adenocarcinoma, PRAD)中, P4HA1 过表达可通过上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMP)及下调多亮氨酸纤维连接蛋白样穿膜蛋白 3(fibronectin leucine rich transmembrane protein 3, FLRT3)水平促进前列腺癌细胞侵袭和转移<sup>[21]</sup>。此外, P4HA1 可上调螺旋型肌动蛋白成核因子 1(spire type actin nucleation factor 1, SPIRE1)及 Dickkopf-1(DKK1)表达促进黑色素瘤侵袭<sup>[18]</sup>。已有研究<sup>[21-24]</sup>证明靶向 P4HA1 mRNA 可抑制多种肿瘤细胞的迁移、侵袭及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 如 PRAD、肝癌及黑色素瘤。这些研究进一步证明 P4HA1 可促进肿瘤生长及转移, 为其可能成为肿瘤潜在的治疗靶点提供了依据。

## 2.2 P4HA2

**2.2.1 促进胶原蛋白表达与沉积** 胶原蛋白的沉积及硬化可促进肿瘤细胞生存、迁移、黏附和瘤内血管生成, 进而导致肿瘤进展。I 型胶原蛋白(collagen I, COL-I)已被证实是乳腺癌患者复发的标志物<sup>[25]</sup>。研究<sup>[7]</sup>证明, 沉默 P4HA2 可减少乳腺癌中 COL-I 沉积, 抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭等恶性表型表达, 同时可抑制乳腺癌生长和肺转移。此外, P4HA2 可通过增强胶原沉积和细胞外基质硬度促进肝癌、黑色素瘤及乳腺导管原位癌的增殖和侵袭<sup>[26-28]</sup>。然而, HU 等<sup>[29]</sup>证明 P4HA2 低表达与胰腺癌预后不良相关, 推测由于胶原蛋白的沉积限制了胰腺癌进展。但一些研究<sup>[30-31]</sup>表明, TME 中胶原沉积增加和间质中胶原蛋白高度排列是胰腺癌的负性预后因素。因此, 需要更多研究阐释 P4HA2 在肿瘤中的作用及其与临床结果间的关系。

**2.2.2 促进细胞可塑性** 细胞以可逆的方式在不同表型间进行转换的能力称为细胞可塑性, 当其异常激活时可促进肿瘤的发生发展<sup>[32]</sup>。P4HA2 可通过催

化胶原蛋白脯氨酰羟基化形成的增加诱导多能干细胞和肿瘤细胞整体DNA/组蛋白甲基化,促进肿瘤细胞可塑性;敲除P4HA2可逆转表观遗传改变并拮抗多能干细胞和肿瘤细胞的细胞状态转变(cell state transition, CST),抑制TNBC细胞转移扩散<sup>[33]</sup>。肿瘤细胞向CSC转换是肿瘤耐药性产生及复发的主要因素,P4HA2可通过诱导肺癌细胞干细胞样的形成,从而促进肺癌在体内转移扩散;抑制P4HA2活性可逆转肺癌细胞向CSC转换,并增加肺癌细胞分化标志物甲状腺转录因子-1及黏蛋白5B表达<sup>[34]</sup>。

### 2.3 P4HA3

P4HA3可通过促进肿瘤细胞EMT、激活PI3K-

Akt通路促进肿瘤进展。EMT是细胞间连通性丧失、上皮细胞极性改变和细胞转移的关键过程,在肿瘤的早期发生、侵袭和转移中起重要作用<sup>[35]</sup>。WANG等<sup>[36]</sup>研究证明,P4HA3的表达可通过激活EMT促进头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的增殖和侵袭能力。此外,P4HA3作为PI3K-Akt通路的上游分子,可激活此通路逆转VI型胶原蛋白 $\alpha$ 亚基6对肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及EMT的抑制作用,从而促进垂体瘤的进展<sup>[37]</sup>。上述P4HA1调控实体瘤发生发展作用机制的简要总结见表1。

表1 P4HA在实体瘤发生发展中作用机制

分子	作用机制	调节方式	效应	参考文献
P4HA1	调节细胞代谢	调节HIF-1 $\alpha$ 蛋白水平	促进TNBC细胞增殖、耐药	[12]
		调节糖酵解	促进PDAC细胞增殖、耐药	[13]
	促进TIC存活	促进多细胞肿瘤球体形成	促进TNBC细胞增殖、耐药	[12]
	参与血管基底膜生成	促进胶原蛋白表达	促进MM细胞侵袭	[18]
		促进GSC-EC转化	促进胶质瘤生长	[19]
		促进CTHRC1分泌	促进MM细胞增殖、迁移	[18,20]
	调控肿瘤相关基因表达	调节MMP、FLRT3表达水平	促进PRAD细胞侵袭、迁移	[21]
		调节SPIRE1、DKK1表达水平	促进MM侵袭	[18]
P4HA2	促进胶原蛋白表达与沉积	促进COL-1沉积	促进乳腺癌生长及肺转移	[7]
		增强ECM硬度	促进LIHC、MM、DCIS增殖、侵袭	[26-28]
	促进细胞可塑性	促进CST	促进TNBC细胞转移扩散	[33]
		促进CSC形成	促进肺癌转移扩散	[34]
P4HA3	促进EMT过程	促进EMT过程	促进HNSCC增殖、侵袭	[36]
	激活PI3K-Akt通路	激活PI3K-Akt通路	促进PA增殖、侵袭	[37]

TNBC:三阴性乳腺癌;PDAC:胰腺导管癌;MM:黑色素瘤;LIHC:肝癌;DCIS:乳腺导管原位癌;HNSCC:头颈部鳞状细胞癌;PRAD:前列腺癌;BC:乳腺癌;SC:胃癌;PA:垂体瘤;GSC:胶质瘤干细胞;EC:内皮细胞;ECM:细胞外基质;CST:细胞状态转变;CSC:肿瘤干细胞;EMT:上皮间质转化

### 3 P4HA与肿瘤患者预后的关系

目前已发现P4HA在多种实体肿瘤中表达增加。XIONG等<sup>[12]</sup>证明P4HA1 mRNA水平升高与TNBC患者无复发生存期相关,P4HA1表达上调与TNBC患者化疗耐药和不良预后相关。在胶质瘤中,P4HA1的表达与组织学分级和微血管密度相关,其高表达提示患者预后较差<sup>[19,38]</sup>。另外,在胃癌、黑色素瘤、前列腺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌等多种肿瘤中均可检测到P4HA表达增加,其过表达与肿瘤复发、转移及患者临床预后较差密切相关<sup>[2,18,21,23,39-40]</sup>。这些研究结果证明P4HA是肿瘤潜在的药物靶点和预后标记物,因此,开发高特异性和强效的P4HA抑制

剂可能是克服化疗耐药、提高肿瘤治疗效果的关键。

### 4 结 语

P4HA表达水平与肿瘤进展及临床预后密切相关,其可通过与TME中多种物质相互作用,在肿瘤侵袭、转移、复发及耐药等方面起重要作用。目前已知P4HA可参与重塑细胞外基质、肿瘤细胞代谢及肿瘤细胞可塑性等,从而增强肿瘤细胞增殖、迁移及生存能力,而靶向P4HA1 mRNA可抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭及EMT。因此探索并阐明P4HA基因的作用机制,不仅有助于寻找能反映肿瘤生物学特性的标志物,也可为提高肿瘤的早期诊断、联合治疗、预后评估和减少复发提供一定的可能性。但P4HA在肿瘤



中的作用机制缺乏多中心大样本的研究数据, 尚需进一步深入研究以阐明 P4HA 的上下游基因及其作用通路, 为肿瘤的靶向治疗提供更有价值的标志物。

### [参考文献]

- [1] GILKES D, BAJPAI S, CHATURVEDI P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (15): 10819-10829. DOI:10.1074/jbc.M112.442939.
- [2] SONG H, LIU L, SONG Z, et al. P4HA3 is epigenetically activated by slug in gastric cancer and its deregulation is associated with enhanced metastasis and poor survival[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818796485[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131293/>. DOI:10.1177/1533033818796485.
- [3] GORRES K, RAINES R. Prolyl 4-hydroxylase[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45(2): 106-124. DOI:10.3109/10409231003627991.
- [4] POZZOLINI M, SCARF S, MUSSINO F, et al. Molecular cloning, characterization, and expression analysis of a prolyl 4-hydroxylase from the marine sponge *chondrosia reniformis*[J]. *Mar Biotechnol (NY)*, 2015, 17(4): 393-407. DOI:10.1007/s10126-015-9630-3.
- [5] MYLLYHARJU J, SCHIPANI E. Extracellular matrix genes as hypoxia-inducible targets[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339 (1): 19-29. DOI:10.1007/s00441-009-0841-7.
- [6] DOROTHEOU D, FARSADAKI V, BOCHATON-PIALLAT M, et al. Increased cell proliferation and gene expression of genes related to bone remodeling, cell adhesion and collagen metabolism in the periodontal ligament of unopposed molars in growing rats[J/OL]. *Front Physiol*, 2017, 8: 75[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5301028/>. DOI:10.3389/fphys.2017.00075.
- [7] XIONG G, DENG L, ZHU J, et al. Prolyl-4-hydroxylase  $\alpha$  subunit 2 promotes breast cancer progression and metastasis by regulating collagen deposition[J/OL]. *BMC cancer*, 2014, 14: 1[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880410/>. DOI:10.1186/1471-2407-14-1.
- [8] WYCKOFF J, WANG Y, LIN E, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2649-2656. DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-1823.
- [9] ELIA I, ROSSI M, STEGEN S, et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche[J]. *Nature*, 2019, 568(7750): 117-121. DOI:10.1038/s41586-019-0977-x.
- [10] MONGIAT M, ANDREUZZI E, TARTICCHIO G, et al. Extracellular matrix, a hard player in angiogenesis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (11): 1822[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133823/>. DOI:10.3390/ijms17111822.
- [11] 林斌, 徐双, 钱程. 低氧条件下 RUNX2 对小鼠乳腺癌 4T1 细胞凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(4): 373-379. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.007.
- [12] XIONG G, STEWART R, CHEN J, et al. Collagen prolyl 4-hydroxylase 1 is essential for HIF-1 $\alpha$  stabilization and TNBC chemoresistance [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4456 [2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203834/>. DOI:10.1038/s41467-018-06893-9.
- [13] CAO X, CAO Y, LI W, et al. P4HA1/HIF1 $\alpha$  feedback loop drives the glycolytic and malignant phenotypes of pancreatic cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 606-612. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.096.
- [14] TIMANER M, LETKO-KHAIT N, KOTSOFRUK R, et al. Therapy-educated mesenchymal stem cells enrich for tumor-initiating cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5): 1253-1265. DOI:10.1158/0008-5472.can-17-1547.
- [15] SAMANTA D, GILKES D, CHATURVEDI P, et al. Hypoxia-inducible factors are required for chemotherapy resistance of breast cancer stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(50): e5429-5438. DOI:10.1073/pnas.1421438111.
- [16] HOLLIER B, EVANS K, MANI S. The epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells: a coalition against cancer therapies [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2009, 14(1): 29-43. DOI: 10.1007/s10911-009-9110-3.
- [17] 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 1012-1018. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.013.
- [18] ERIKSSON J, LE JONCOUR V, JAHKOLA T, et al. Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 1 (P4HA1) is a biomarker of poor prognosis in primary melanomas, and its depletion inhibits melanoma cell invasion and disrupts tumor blood vessel walls[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 742-762. DOI:10.1002/1878-0261.12649.
- [19] ZHOU Y, JIN G, MI R, et al. Knockdown of P4HA1 inhibits neovascularization via targeting glioma stem cell-endothelial cell transdifferentiation and disrupting vascular basement membrane[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 35877-35889. DOI: 10.18632/oncotarget.16270.
- [20] OIKAWA Y, HANSSON J, SASAKI T, et al. Melanoma cells produce multiple laminin isoforms and strongly migrate on  $\alpha 5$  laminin(s) via several integrin receptors[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317 (8): 1119-1133. DOI:10.1016/j.yexcr.2010.12.019.
- [21] CHAKRAVARTHI B, PATHI S, GOSWAMI M, et al. The miR-124-prolyl hydroxylase P4HA1-MMP1 axis plays a critical role in prostate cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (16): 6654-6669. DOI:10.18632/oncotarget.2208.
- [22] DUAN Y, DONG Y, DANG R, et al. miR-122 inhibits epithelial mesenchymal transition by regulating P4HA1 in ovarian cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42 (11): 1564-1574. DOI: 10.1002/cbin.11052.
- [23] FENG G, SHI H, LI J, et al. miR-30e suppresses proliferation of hepatoma cells via targeting prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-1 (P4HA1) mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472 (3): 516-522. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.03.008.
- [24] AGARWAL S, BEHRING M, KIM H, et al. Targeting P4HA1 with a small molecule inhibitor in a colorectal cancer PDX model[J/OL]. *Transl Oncol*, 2020, 13(4): 100754 [2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082635/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100754.
- [25] LJ VTV, H D, MJ VDV, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. *Nature*, 2002, 415 (6871): 530-536. DOI:10.1038/415530a.
- [26] WANG T, FU X, JIN T, et al. Aspirin targets P4HA2 through inhibiting NF- $\kappa$ B and LMCD1-AS1/let-7g to inhibit tumour growth

- and collagen deposition in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *eBioMedicine*, 2019, 45: 168-180[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642319/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.048.
- [27] ATKINSON A, RENZIEHAUSEN A, WANG H, et al. Collagen prolyl hydroxylases are bifunctional growth regulators in melanoma [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139 (5): 1118-1126. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.038.
- [28] TOSS M, MILIGY I, GORRINGE K, et al. Prolyl-4-hydroxylase a subunit 2 (P4HA2) expression is a predictor of poor outcome in breast ductal carcinoma in situ (DCIS)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119 (12): 1518-1526. DOI:10.1038/s41416-018-0337-x.
- [29] D H, D A, Q Z, et al. Low P4HA2 and high PRTN3 expression predicts poor survival in patients with pancreatic cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(2): 246-251. DOI: 10.1080/00365521.2019.1574360.
- [30] C J W, C H D, P J, et al. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (15): 3561-3568. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-14-1051.
- [31] C R D, A G L, K M, et al. Highly aligned stromal collagen is a negative prognostic factor following pancreatic ductal adenocarcinoma resection [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76197-76213. DOI: 10.18632/oncotarget.12772.
- [32] J V, F R G. Cell plasticity in epithelial homeostasis and tumorigenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19 (10): 1133-1141. DOI:10.1038/ncb3611.
- [33] D'ANIELLO C, CERMOLA F, PALAMIDESSI A, et al. Collagen prolyl hydroxylation-dependent metabolic perturbation governs epigenetic remodeling and mesenchymal transition in pluripotent and cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (13): 3235-3250. DOI:10.1158/0008-5472.can-18-2070.
- [34] PANKOVA D, JIANG Y, CHATZIFRANGKESKOU M, et al. RASSF1A controls tissue stiffness and cancer stem-like cells in lung adenocarcinoma[J/OL]. *EMBO J*, 2019, 38 (13): e100532[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600643/>. DOI: 10.15252/embj.2018100532.
- [35] KALLURI R, WEINBERG R. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6): 1420-1428. DOI:10.1172/jci39104.
- [36] WANG T, WANG Y, DONG Y, et al. Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 3 presents a cancer promotive function in head and neck squamous cell carcinoma via regulating epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Arch Oral Biol*, 2020, 113: 104711[2020-08-18]. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104711>. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104711.
- [37] LONG R, LIU Z, LI J, et al. COL6A6 interacted with P4HA3 to suppress the growth and metastasis of pituitary adenoma via blocking PI3K-Akt pathway[J]. *Aging (Albany N Y)*, 2019, 11 (20): 8845-8859. DOI:10.18632/aging.102300.
- [38] HU W, ZHANG J, SUN S, et al. Identification of P4HA1 as a prognostic biomarker for high-grade gliomas[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1365-1369. DOI:10.1016/j.prp.2017.09.017.
- [39] LI Q, SHEN Z, WU Z, et al. High P4HA1 expression is an independent prognostic factor for poor overall survival and recurrent-free survival in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23107[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7083458/>. DOI: 10.1002/jcla.23107.
- [40] KAPPLER M, KOTRBA J, KAUNE T, et al. P4HA1: a single-gene surrogate of hypoxia signatures in oral squamous cell carcinoma patients[J/OL]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2017, 5: 6-11 [2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833914/>. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.05.002.

[收稿日期] 2020-09-11

[修回日期] 2021-01-05

[本文编辑] 沈志超