

# 脯氨酸羟化酶3在肿瘤中的作用研究进展<sup>▲</sup>

郑霜<sup>1</sup> 袁也<sup>2</sup> 金莹<sup>2</sup> 付坚<sup>2</sup>

(湖北医药学院附属人民医院1 超声影像中心,2 临床医学研究所,湖北省十堰市 442000)

**【提要】** 脯氨酸羟化酶3(EGLN3)是脯氨酸羟化酶家族成员之一,其羟化酶活性受氧浓度的影响。研究发现 EGLN3 可调控肿瘤细胞增殖、凋亡、分化及能量代谢,对肿瘤血管生成、生长及转移具有重要的调控作用,与肿瘤的发生、发展、恶性程度及预后密切相关。本文就 EGLN3 在肿瘤发生、发展中的作用进行综述,旨在总结 EGLN3 发挥抑癌作用的机制,为临床治疗肿瘤提供参考。

**【关键词】** 脯氨酸羟化酶3;肿瘤;羟化酶;抑癌作用;综述

**【中图分类号】** R 730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2023)09-1083-06

**DOI:**10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2023. 09. 14

脯氨酸羟化酶3(egl-9 family hypoxia inducible factor 3, EGLN3)又称 PHD3、HPH1 和 SM20,属于秀丽隐杆线虫基因 egl-9 (EGLN) 家族缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) [1-2], 依赖氧、 $\alpha$ -酮戊二酸和  $Fe^{2+}$  催化激活<sup>[3]</sup>。常氧条件下,EGLN3 可羟甲基化 HIF-1 $\alpha$ ,促进 HIF-1 $\alpha$  泛素化降解<sup>[4]</sup>。此外,EGLN3 与交感神经细胞的凋亡、平滑肌细胞的分化<sup>[5]</sup> 及小肠杯状细胞的形成<sup>[6]</sup> 有关,且被认为是配对盒基因2的负性调节分子,参与调控活化转录因子4及丝裂原活化蛋白激酶6的蛋白稳定性<sup>[7]</sup>,介导 $\beta$ 2肾上腺素能受体的降解,并可羟甲基化细胞分裂周期样激酶2,对DNA造成损伤<sup>[8]</sup>。

目前,EGLN3被认为是一种抑癌基因<sup>[9-10]</sup>。研究发现,EGLN3可诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖,其高表达与肿瘤的良好预后相关<sup>[11-14]</sup>。本文就EGLN3在肿瘤中的作用机制进行综述,为寻找肿瘤治疗的新的潜在靶点提供参考。

## 1 EGLN3对肿瘤细胞凋亡的调控作用

凋亡是由Caspase介导的程序性细胞死亡。目前细胞凋亡主要包括外源性途径(肿瘤坏死因子家族死亡受体途径)和内源性途径(线粒体依赖途径)<sup>[15]</sup>。EGLN3在细胞凋亡中的作用日益被关注,研究发现其在多种不同的细胞中通过不同机制发挥促凋亡作用。如去除神经生长因子诱导EGLN3表达

后可通过调控驱动蛋白家族成员1 $\beta$ 促进PC12细胞(大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株)的凋亡<sup>[16-17]</sup>; Jiang等<sup>[1]</sup>报告EGLN3过表达可通过激活Caspase-3诱导肝癌细胞凋亡。

1.1 EGLN3通过调控p53的表达促进肿瘤细胞凋亡 p53参与凋亡、衰老、DNA修复和细胞周期停滞等多种细胞反应,它的功能受翻译后修饰的严格调控,包括泛素化、乙酰化、磷酸化和羟甲基化<sup>[18-19]</sup>。鼠双微体2(mouse double minute 2, MDM2)被认为是p53蛋白水平及细胞定位的主要调节因子,对p53的稳定性及功能有重要作用。

Rodriguez等<sup>[19]</sup>研究发现EGLN3通过调控p53发挥抗增殖与促凋亡功能。EGLN3通过羟化p53的第359位脯氨酸,增强p53与去泛素化酶7和去泛素化酶10的相互作用,进而影响p53蛋白的稳定性。抑制EGLN3羟化酶的活性后去泛素化酶与p53结合作用减弱,p53的泛素化水平增强、蛋白表达水平降低。Xu等<sup>[8]</sup>研究表明,EGLN3通过阻断p53和MDM2的相互作用,从而抑制MDM2介导的p53泛素化降解,维持p53的稳定性,这一过程不依赖EGLN3羟化酶活性。

目前尚未明确EGLN3是否依赖其羟化酶活性来调控p53,以上研究所得的结论并不一致的原因可能是两个研究所用的实验细胞不同,而EGLN3调控p53具有细胞特异性。同时,p53的表达调控在转录、

▲基金项目:国家自然科学基金(81872381);湖北省教育厅引导性项目(B2022132)

第一作者简介:郑霜,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤。

通信作者简介:付坚,博士,教授,研究方向:肿瘤相关机制。



翻译,以及翻译后等多个水平上进行,EGLN3 可能通过多个作用位点及相应机制调控 p53。

**1.2 EGLN3 与抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 的关系** 抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B-cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2) 可通过与 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 形成异二聚体抑制细胞凋亡<sup>[20]</sup>。Bcl-2 包含四个 BH (BH1、BH2、BH3、BH4) 结构域,其中 BH4 结构域对 Bcl-2 的抗凋亡活性具有重要意义。有研究表明,EGLN3 可与 Bcl-2 的 BH4 结构域相互作用,抑制 Bax-Bcl-2 复合物的形成,进而影响 Bcl-2 的抗凋亡作用,促进细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

Chen 等<sup>[22]</sup>的研究结果显示,肺癌组织中 EGLN3 的表达水平明显高于癌旁正常组织,且与非小细胞肺癌的分期及分化有关;EGLN3 的表达水平与 Bcl-2 的表达水平呈负相关,EGLN3 可能通过诱导非小细胞肺癌细胞凋亡来抑制肿瘤生长;EGLN3 羟化酶活性被抑制后,其促凋亡作用减弱。但该研究未说明缺乏羟化酶活性的 EGLN3 是否可以抑制 Bcl-2 的抗凋亡作用。

**1.3 EGLN3 通过激活蛋白聚集诱导细胞凋亡** 内质网是真核细胞重要的膜性细胞器,控制蛋白质的加工、修饰、合成与分泌。当内质网稳态被破坏时,错误折叠蛋白聚集,引起内质网应激<sup>[23]</sup>。内质网应激早期通过激活未折叠蛋白反应以修复内质网功能,但当内质网应激持续时间太长或强度太高,会激活 C/EBP 同源蛋白、c-Jun 氨基末端激酶及 Caspase 等通路,从而诱导细胞凋亡。

Rantanen 等<sup>[24]</sup>研究发现,EGLN3 通过诱导蛋白聚集体的形成,引起 26S 蛋白酶体、泛素化蛋白和伴侣蛋白等聚集,导致 Hela 细胞发生凋亡,该功能受氧分压的影响,而 EGLN3 促进蛋白聚集需要羟化酶活性,这表明在常氧条件下 Hela 细胞存在 EGLN3 的羟基化靶点。有研究显示 EGLN3 和伴侣蛋白 T 复合物蛋白环复合物之间存在相互作用<sup>[25]</sup>,而 T 复合物蛋白环复合物是蛋白质聚集体的组成部分,但它是否参与 EGLN3 诱导的蛋白聚集尚未明确。

## 2 EGLN3 对肿瘤细胞增殖的调控作用

细胞的异常增殖与肿瘤的发生、发展及预后关系密切。有研究表明 EGLN3 可通过  $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子信号通路<sup>[26-27]</sup>、脂肪代谢等<sup>[28]</sup>多种机制抑制肿瘤细胞增殖,但也有文献报告缺氧所致的 EGLN3 高

表达可促进肿瘤细胞生长<sup>[29]</sup>。

**2.1 EGLN3 通过调控表皮生长因子受体抑制肿瘤细胞增殖** 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 属于酪氨酸激酶受体 ERBB 家族,在多种癌症中发现 EGFR 及其相关配体,包括表皮生长因子和转化生长因子  $\alpha$  水平升高<sup>[30]</sup>。EGFR 与其配体结合后,可以启动受体下游的信号传导通路,促进癌细胞的增殖,同时也可以通过配体-受体复合物的内吞作用内化 EGFR,以抑制信号传导。此外,EGFR 可能还是评估多种肿瘤预后的指标<sup>[31]</sup>。

Henze 等<sup>[32]</sup>和 Garvalov 等<sup>[33]</sup>研究发现 EGLN3 是一种新的 EGFR 活性调节因子,其与胞吞调控蛋白表皮生长因子受体蛋白酪氨酸激酶底物 15 结合,促进 EGFR 的内化。在脑胶质母细胞瘤中,EGLN3 的缺失可以抑制 EGFR 内化,激活 EGFR 信号传导,使其磷酸化增加,从而促进肿瘤细胞增殖。上述两项研究揭示了 EGLN3 的缺失激活了 EGFR 途径,导致低氧环境中肿瘤细胞的增殖。

**2.2 EGLN3 通过调控细胞周期进程抑制细胞增殖**

细胞周期蛋白依赖性激酶复合物介导视网膜母细胞瘤蛋白的高磷酸化是细胞周期  $G_1$  期向 S 期转变的关键,是细胞周期正常进行的重要步骤<sup>[34]</sup>。机体缺氧后细胞周期和细胞增殖受到抑制,并使 p21、p16、p27 等细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂表达上调。Högel 等<sup>[35]</sup>研究发现,缺氧时 EGLN3 的表达增加,并通过降低 p27 的稳定性来维持癌细胞的生长,促进细胞周期的进展。特异性抑制 EGLN3 后 p27 S10 磷酸化增加,p27 的降解被抑制,高磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白的水平及细胞周期蛋白 D1 的表达水平降低,导致细胞周期阻滞于  $G_1/S$  期,进而抑制细胞增殖。

**2.3 EGLN3 通过调控  $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子信号通路抑制肿瘤细胞增殖** Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的激活是胃癌的主要病因之一<sup>[36]</sup>。Wnt 蛋白可促进  $\beta$ -连环蛋白释放和积累,并促进其转移到细胞核中与转录因子淋巴增强因子和 T 细胞因子相互作用,激活下游靶基因,促进癌症发生<sup>[37]</sup>。Cui 等<sup>[26]</sup>发现 EGLN3 可以促进  $\beta$ -连环蛋白的泛素化,阻遏  $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子信号传导,进而抑制胃癌细胞的生长。蓬乱蛋白 2 是  $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子通路的核心分子,可促使  $\beta$ -连环蛋白与 T 细胞因子结合,启动下游靶基因的表达,从而引起肿瘤细胞增殖<sup>[38]</sup>。EGLN3 可与蓬乱蛋白 2 相互作用,进而抑制信号传导,但 EGLN3 与蓬乱蛋白 2 之间存在直接作用还是间接作用尚未明确,并且该作用是否依赖 EGLN3 羟

化酶活性仍有待研究。

**2.4 EGLN3 通过能量代谢途径调控肿瘤细胞增殖**  
肿瘤细胞具有不同于正常细胞的能量代谢机制。研究表明脂肪酸氧化可促进多种肿瘤细胞的生长,而乙酰辅酶 A 羧化酶 2 是脂肪酸代谢的关键酶<sup>[39]</sup>。Rodriguez 等<sup>[7]</sup>和 German 等<sup>[28]</sup>发现 EGLN3 可调节脂肪代谢。在急性粒细胞白血病等肿瘤细胞亚群中,EGLN3 低表达可促进脂肪分解代谢,而过表达的 EGLN3 可通过羟基化乙酰辅酶 A 羧化酶 2 抑制脂肪酸氧化,阻碍白血病细胞的增殖,但 EGLN3 如何靶向调控乙酰辅酶 A 羧化酶 2 羟基化位点有待进一步阐明。

EGLN3 也可调节糖代谢。EGLN3 通过羟基化丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2,PKM2)的第 403 位和第 408 位脯氨酸,使其与 HIF-1 $\alpha$  之间的相互作用增强,进而促进 HIF-1 $\alpha$  与缺氧反应元件的结合及协同转录激活因子 p300 向缺氧反应元件的募集,促进 HIF-1 $\alpha$  糖代谢相关靶基因的转录激活,加强了细胞的糖酵解<sup>[40]</sup>。上述文献提示 EGLN3 对 HIF-1 $\alpha$  转录活性的调控依赖 PKM2,而 PKM2 受组蛋白去甲基化酶 5(lysine demethylase 5,KDM5)调控。然而,近期 Schoepflin 等<sup>[29]</sup>报告,在缺氧状态下 EGLN3 不依赖 PKM2-KDM5 也可促进髓核细胞 HIF-1 的转录。另外,在肾癌中,EGLN3 通过调节糖代谢关键酶的表达,诱导糖酵解和乳酸生成,还可增强核糖体蛋白翻译,调控细胞周期,进而促进肿瘤的进展,这与 EGLN3 在其他肿瘤中的抑癌作用机制不同,具体机制有待深入研究<sup>[41]</sup>。

### 3 EGLN3 对血管生成及肿瘤转移的调控作用

新生血管形成是肿瘤的主要营养来源,也是肿瘤侵袭及转移的主要途径。在肿瘤发展过程中,血管系统逐渐无法满足快速增殖的肿瘤细胞,从而出现结构和功能的异常,导致组织中的氧气和营养物质供应不足<sup>[42]</sup>。而缺氧又引起各种适应性反应,包括肿瘤细胞代谢、生存、侵袭及血管生成。

**3.1 EGLN3 通过调控上皮-间质转化抑制肿瘤转移**  
上皮-间质转化是指上皮细胞在某些特定情况下向间质细胞转化的现象<sup>[43]</sup>。在这一过程中,上皮细胞失去极性,细胞间黏附连接减少,迁移、运动能力增强,逐渐向间质细胞表型转化。上皮-间质转化是恶性肿瘤侵袭、转移的重要机制之一。

Dopeso 等<sup>[44]</sup>研究表明,在肺癌微环境中,EGLN3 参与缺氧信号传导及上皮-间质转化调节。转化生长

因子  $\beta$  或 EGLN3 启动子甲基化可抑制 EGLN3 的表达,上调 HIF 表达,进而诱导转化生长因子  $\alpha$  表达增加,激活 EGFR-Smad 信号传导,促进上皮-间质转化和肿瘤自发性转移。EGLN3 的低表达与肿瘤的不良预后及对 EGFR 抑制剂的耐药有关<sup>[44]</sup>。以上研究结果表明 EGLN3 是上皮-间质转化、肿瘤转移及治疗抵抗的负性调节因子,明确了 EGLN3 在肿瘤转移和治疗中的关键作用。值得注意的是,EGLN3 通过转化生长因子  $\alpha$  介导的上皮-间质转化具有细胞特异性,在胶质瘤细胞、乳腺癌细胞及结直肠癌细胞等多种肿瘤细胞中未观察到上述现象。

**3.2 EGLN3 通过调控抗凋亡基因髓样细胞白血病 1 介导的三磷酸腺苷生成抑制肿瘤转移**  
抗凋亡基因髓样细胞白血病 1 是 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白,在维持线粒体正常生理和能量代谢方面发挥着重要作用<sup>[45]</sup>。Radhakrishnan 等<sup>[46]</sup>报告人类结直肠癌组织中 EGLN3 的低表达与肿瘤高转移率和不良预后密切相关。敲除肿瘤细胞中的 EGLN3 基因后,髓样细胞白血病 1 在线粒体中表达增强,加速三磷酸腺苷的产生,促进细胞的迁移潜能和克隆形成能力。该研究揭示了 EGLN3 与髓样细胞白血病 1 之间的重要关系,并证实髓样细胞白血病 1 与肿瘤细胞缺氧感应通路和能量稳态之间的关系,但 EGLN3 与髓样细胞白血病 1 之间的具体作用机制如何,有待阐明。另外,该研究认为结直肠癌组织中 EGLN3 的表达与肿瘤分级、分期无明显相关性,此结论与 Xue 等<sup>[47]</sup>的研究结果相反,这可能与纳入群体的特殊性有关。在 Radhakrishnan 等<sup>[46]</sup>的研究中患者多为低位直肠癌,局部复发率相对较高。此外,还可能与上述两个研究中患者的肿瘤生物学特征不同有关,EGLN3 与这些影响肿瘤复发的生物学特征之间具有不同程度的相关性。

**3.3 EGLN3 通过调控 HIF 抑制肿瘤转移及血管生成**  
HIF-1 $\alpha$  是肿瘤细胞适应缺氧环境的关键调控因子,对肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭等特性发挥重要作用<sup>[48]</sup>。在常氧条件下,EGLN3 羟基化 HIF-1 $\alpha$  的第 402 位和第 564 位脯氨酸,羟化的 HIF-1 $\alpha$  与希佩尔-林道综合征肿瘤抑制蛋白结合,经泛素蛋白酶途径降解。在缺氧环境下,EGLN3 酶活性降低,HIF-1 $\alpha$  降解受阻,激活下游血管内皮生长因子等基因诱导肿瘤血管生成,助力肿瘤的生长和转移<sup>[49]</sup>。但有研究报告,胰腺癌中表达异常升高的 EGLN3 在缺氧微环境中依然可抑制 HIF 信号通路进而导致新生血管形成不良<sup>[50]</sup>。

在常氧条件下, EGLN3 通过翻译后羟基化作用抑制 HIF-2 $\alpha$  蛋白表达。然而, 在肾癌细胞中, 沉默 EGLN3 基因表达后却导致 HIF-2 $\alpha$  蛋白表达水平及 mRNA 表达水平降低<sup>[51]</sup>。体外实验证明 EGLN3 可通过调节 mRNA 加工因子从而影响 HIF-2 $\alpha$  mRNA 表达水平的稳定性。肾癌组织中异常高表达的 EGLN3 可以维持 HIF-2 $\alpha$  及血管内皮生长因子 A、干细胞转录因子、葡萄糖转运体 1 及乳酸脱氢酶 A 等下游靶基因的稳定性, 进而增加肾癌的糖酵解效应, 促进肾癌的进展并增加其侵袭性<sup>[51]</sup>。此项研究亦表明, EGLN3 在肾癌中发挥了促癌作用, 与前述对肾癌的研究结果相似<sup>[41]</sup>。

目前, EGLN3 对 HIF-2 $\alpha$  的调控如何, 相关观点尚未统一。如在骨髓瘤细胞中, EGLN3 过表达可以抑制 HIF-2 $\alpha$  的表达, 并增强氧感知通路的稳定性, 促进缺氧诱导的细胞凋亡<sup>[52]</sup>。但 Jiang 等<sup>[1]</sup>通过各种实验分析肝细胞癌组织和邻近正常肝组织中 EGLN3 与 HIF-2 $\alpha$  的蛋白质和 mRNA 表达水平, 结果显示肝细胞癌组织中 HIF-2 $\alpha$  与 EGLN3 的蛋白质和 mRNA 表达水平之间无明显相关性。这些研究结论存在差异的原因可能与细胞特异性及肿瘤微环境的不同有关, 具体机制有待深入探索。

**3.4 EGLN3 通过血小板衍生生长因子调控肿瘤血管生成** Egner 等<sup>[53]</sup>研究发现, 小鼠骨肉瘤 LM8 细胞的 EGLN3 基因可以促进肿瘤生长, 但对 HIF-1 $\alpha$  及其下游靶基因的表达并无影响, 且免疫组织化学实验证明, 敲除 EGLN3 基因可以使肿瘤组织血管密度、形态发生变化, 形成大的、不规则形状且密度较低的血管。新生血管的这一表型变化是由血小板衍生生长因子 C 表达上调引起。血小板衍生生长因子 C 通过促进周细胞募集、内皮细胞迁移、内皮祖细胞动员等多种方式影响肿瘤进展。该研究表明抑制小鼠肺癌细胞(LLC 细胞)的 EGLN3 后血小板衍生生长因子 C 表达并未上调, 因此 EGLN3 与血小板衍生生长因子 C 通路之间的相互作用可能具有肿瘤类型特异性。

## 4 小结与展望

EGLN3 不仅能够羟基化 HIF-1 $\alpha$ , 还具有多种 HIF 非依赖性功能, 在肿瘤凋亡、增殖、转移及血管生成中发挥重要作用。本文通过对 EGLN3 在肿瘤发生、发展过程中的调节功能及机制进行综述, 为进一步探索 EGLN3 在肿瘤中的作用, 以及相关肿瘤的精准治疗提供新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] Jiang L, Liu QL, Liang QL, et al. Association of PHD3 and HIF2 $\alpha$  gene expression with clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1):545-551.
- [2] Fu J, Taubman MB. EGLN3 inhibition of NF- $\kappa$ B is mediated by prolyl hydroxylase-independent inhibition of I $\kappa$ B kinase  $\gamma$  ubiquitination[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(15):3050-3061.
- [3] Cai X, Yuan Y, Liao Z, et al.  $\alpha$ -Ketoglutarate prevents skeletal muscle protein degradation and muscle atrophy through PHD3/ADRB2 pathway[J]. *FASEB J*, 2018, 32(1):488-499.
- [4] Urrutia AA, Aragonés J. HIF Oxygen sensing pathways in lung biology[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(2):68.
- [5] Tong J, Yu FC, Li Y, et al. Prolyl 4-hydroxylase domain protein 3-inhibited smooth-muscle-cell dedifferentiation improves cardiac perivascular fibrosis induced by obstructive sleep apnea[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9174218.
- [6] Xu YM, Gao Q, Zhang JZ, et al. Prolyl hydroxylase 3 controls the intestine goblet cell generation through stabilizing ATOH1[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(7):2131-2142.
- [7] Rodriguez J, Pilkington R, Garcia Munoz A, et al. Substrate-trapped interactors of PHD3 and FIH cluster in distinct signaling pathways[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(11):2745-2760.
- [8] 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):9949-9958.
- [9] Yue Y, Cui J, Zhao Y, et al. Circ\_101341 deteriorates the progression of clear cell renal cell carcinoma through the miR-411/EGLN3 axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:13513-13525.
- [10] Tang LR, Wu JX, Cai SL, et al. Prolyl hydroxylase domain 3 influences the radiotherapy efficacy of pancreatic cancer cells by targeting hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11:8507-8515.
- [11] 秦 远, 黄丹丹, 付彬玉, 等. 基于公共数据库分析脯氨酸羟化酶 3 在非小细胞肺癌中的表达及预后价值[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(5):409-414.
- [12] Ma M, Hua S, Li G, et al. Prolyl hydroxylase domain protein 3 and asparaginyl hydroxylase factor inhibiting HIF-1 levels are predictive of tumoral behavior and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8):12983-13002.
- [13] 徐 佳, 余周庆, 彭治凯, 等. EGLN3 对口腔鳞状细胞癌患者的临床预后作用[J]. *临床口腔医学杂志*, 2018, 34(1):18-21.
- [14] Chiba N, Sunamura M, Nakagawa M, et al. Overexpression of hydroxyproline *via* EGLN/HIF1A is associated with

- distant metastasis in pancreatic cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(8): 2570 – 2581.
- [15] Zheng JF, Li XH, Yang WL, et al. Dihydroartemisinin regulates apoptosis, migration, and invasion of ovarian cancer cells *via* mediating RECK [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(2): 71 – 81.
- [16] Ognibene M, Cangelosi D, Morini M, et al. Immunohistochemical analysis of PDK1, PHD3 and HIF-1 $\alpha$  expression defines the hypoxic status of neuroblastoma tumors [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e187206.
- [17] Beneke A, Guentsch A, Hillemann A, et al. Loss of PHD3 in myeloid cells dampens the inflammatory response and fibrosis after hind-limb ischemia [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2976.
- [18] Bowen ME, Mulligan AS, Sorayya A, et al. Puma- and Caspase9-mediated apoptosis is dispensable for p53-driven neural crest-based developmental defects [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2083 – 2094.
- [19] Rodriguez J, Herrero A, Li SJ, et al. PHD3 regulates p53 protein stability by hydroxylating proline 359 [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(5): 1316 – 1329.
- [20] Naumova N, Šachl R. Regulation of cell death by mitochondrial transport systems of calcium and Bcl-2 proteins [J]. *Membranes (Basel)*, 2020, 10(10).
- [21] Manu TM, Anand T, Pandareesh MD, et al. *Terminalia arjuna* extract and arjunic acid mitigate cobalt chloride-induced hypoxia stress-mediated apoptosis in H9c2 cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(9): 1107 – 1119.
- [22] Chen SF, Zhang J, Li XB, et al. The expression of prolyl hydroxylase domain enzymes are up-regulated and negatively correlated with Bcl-2 in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1): 257 – 263.
- [23] Oakes SA. Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(5): 934 – 946.
- [24] Rantanen K, Pursiheimo J, Högel H, et al. Prolyl hydroxylase PHD3 activates oxygen-dependent protein aggregation [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(5): 2231 – 2240.
- [25] Masson N, Appelhoff RJ, Tuckerman JR, et al. The HIF prolyl hydroxylase PHD3 is a potential substrate of the TRiC chaperonin [J]. *FEBS Lett*, 2004, 570(1/3): 166 – 170.
- [26] 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 – 743.
- [27] 陈吉祥, 蒋国雄, 党胜春, 等. 脯氨酰羟化酶 3 通过  $\beta$ -catenin/TCF 通路抑制胃癌细胞的克隆形成和迁移 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2017, 27(3): 233 – 238.
- [28] German NJ, Yoon H, Yusuf RZ, et al. PHD3 loss in cancer enables metabolic reliance on fatty acid oxidation *via* deactivation of ACC2 [J]. *Mol Cell*, 2016, 63(6): 1006 – 1020.
- [29] Schoepflin ZR, Silagi ES, Shapiro IM, et al. PHD3 is a transcriptional coactivator of HIF-1 $\alpha$  in nucleus pulposus cells Independent of the PKM2-JMJD5 axis [J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 3831 – 3847.
- [30] Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815 – 834.
- [31] Baker LCJ, Sikka A, Price JM, et al. Evaluating imaging biomarkers of acquired resistance to targeted EGFR therapy in xenograft models of human head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 271.
- [32] Henze AT, Garvalov BK, Seidel S, et al. Loss of PHD3 allows tumours to overcome hypoxic growth inhibition and sustain proliferation through EGFR [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 5582.
- [33] Garvalov BK, Foss F, Henze AT, et al. PHD3 regulates EGFR internalization and signalling in tumours [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 5577.
- [34] Ślabicki M, Kozicka Z, Petzold G, et al. The CDK inhibitor CR8 acts as a molecular glue degrader that depletes cyclin K [J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 293 – 297.
- [35] Högel 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: 143.
- [36] Huang P, Yan R, Zhang X, et al. Activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 79 – 90.
- [37] Liu JQ, Xiao Q, Xiao JN, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [38] Zhu CR, Luo XL, Wu JS, et al. TM4SF1, a binding protein of DVL2 in hepatocellular carcinoma, positively regulates beta-catenin/TCF signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(5): 2356 – 2364.
- [39] Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 227 – 232.
- [40] Yano H, Sakai M, Matsukawa T, et al. PHD3 regulates glucose metabolism by suppressing stress-induced signalling and optimising gluconeogenesis and insulin signalling in hepatocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14290.
- [41] Miikkulainen P, Högel H, Rantanen K, et al. HIF prolyl hydroxylase PHD3 regulates translational machinery and glucose metabolism in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Metab*, 2017, 5: 5.
- [42] Naito H, Iba T, Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells [J]. *Int Immunol*, 2020, 32(5): 295 – 305.

- [43] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212–226.
- [44] Dopeso H, Jiao HK, Cuesta AM, et al. PHD3 controls lung cancer metastasis and resistance to EGFR inhibitors through TGF $\alpha$  [J]. Cancer Res, 2018, 78(7): 1805–1819.
- [45] Chen G, Park D, Magis AT, et al. Mcl-1 interacts with Akt to promote lung cancer progression [J]. Cancer Res, 2019, 79(24): 6126–6138.
- [46] Radhakrishnan P, Ruh N, Harnoss JM, et al. Prolyl hydroxylase 3 attenuates MCL-1-mediated ATP production to suppress the metastatic potential of colorectal cancer cells [J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2219–2230.
- [47] Xue J, Li XB, Jiao S, et al. Prolyl hydroxylase-3 is down-regulated in colorectal cancer cells and inhibits IKK $\beta$  independent of hydroxylase activity [J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 606–615.
- [48] Hoefflin R, Harlander S, Schäfer S, et al. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4111.
- [49] Xia YJ, Jiang XT, Jiang SB, et al. PHD3 affects gastric cancer progression by negatively regulating HIF1A [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 6882–6889.
- [50] Tanaka T, Li TS, 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): 975–983.
- [51] Miikkulainen P, Högel 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): 3760–3771.
- [52] Gastelum G, Poteshkina A, Veena M, et al. Restoration of the prolyl-hydroxylase domain protein-3 oxygen-sensing mechanism is responsible for regulation of HIF2 $\alpha$  expression and induction of sensitivity of myeloma cells to hypoxia-mediated apoptosis [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0188438.
- [53] 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.

(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-03-24)

(上接第 1069 页)

源可靠;针对数据样本量小的情况,建立 GM(1,1)灰色预测模型,级比检验、残差检验和后验差检验结果提示模型的发展系数合理,外推效果较好。存在的不足主要是民营医院的发展受国家与地方政策、民众需求、新冠肺炎疫情等诸多因素的影响,部分指标存在较大波动,模型可能存在一些偏倚。

3.4 小结 广西民营医院的发展态势良好,规模不断扩大,医院数量等多项指标增速较快,但民营医院应把工作重心放在不断提高医疗质量上,进一步强化医疗能力,多渠道拓展医疗业务,开展差异化服务,从而提高群众的认可度,使其发展进入良性循环。

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 2012 中国卫生统计年鉴 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2012:12.
- [2] 国家卫生健康委员会. 2021 中国卫生统计年鉴 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2021:12.
- [3] 丁海峰,高凯,罗娟,等. 基于 GM(1,1)灰色预测模型的我国民营医院发展趋势预测 [J]. 医学与社会, 2021, 34(3): 1–6.
- [4] 杜鑫,朱梦蓉. 基于 GM(1,1)灰色模型的四川省“十三五”民营医院发展趋势预测分析 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(8): 1448–1453, 1463.
- [5] 王程程,胡亚楠,徐文. 基于等维递补灰色 GM(1,1)模型的山东省民营医院发展 [J]. 数学的实践与认识, 2021, 51(15): 304–311.
- [6] 国家卫生健康委员会. 2020 中国卫生健康统计年鉴 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2020:10.
- [7] 黄慧媛,陈怡,张兴汉,等. 我国民营医院参与医院市场竞争效果实证研究 [J]. 卫生软科学, 2021, 35(2): 12–15.
- [8] 王高玲,叶天瑜. 新医改背景下我国民营医院发展态势分析 [J]. 中国医院管理, 2016, 36(11): 24–27.
- [9] 汪小杰,鲍捷,鲁青. 武汉市江汉区不同类型医养结合机构老年人生命质量比较 [J]. 医学与社会, 2021, 34(5): 20–25.
- [10] 郑媚,朱晓宇,蒋圆圆,等. 民族地区民营医院发展的实践、困境与路径突围 [J]. 卫生经济研究, 2019, 36(12): 21–24.
- [11] 国务院办公厅. 全国医疗卫生服务体系规划纲要 (2015—2020 年) [EB/OL]. (2015-03-30) [2023-02-08]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-03/30/content\\_9560.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-03/30/content_9560.htm).

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-03-17)