

核转录因子 E2 相关因子 2 在肿瘤血管生成调控中的研究进展

李立文, 卜晓敏, 夏 亮, 孙才兴

(中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: 研究发现核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)在多种肿瘤中异常表达,并通过氧化应激、HO-1 通路、缺氧及炎症介质等多种途径参与调控肿瘤血管生成过程。对 Nrf2 与肿瘤血管生成的相关性进行探究,有助于发现抗肿瘤血管生成治疗的新靶点。全文就近年来肿瘤血管生成与 Nrf2 信号通路相关研究进展作一综述。

关键词: 核转录因子 E2 相关因子 2;活性氧簇;缺氧;炎症因子;肿瘤血管生成

中图分类号: R730.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0433-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B013

Research Progress on Regulation of Nrf2 in Tumor Angiogenesis

LI Li-wen, BU Xiao-min, XIA Liang, SUN Cai-xing

(Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Abnormal expression of nuclear transcription factor E2-related factor 2(Nrf2) has been found in many types of cancers and is involved in regulating tumor angiogenesis through oxidative stress, HO-1 pathway, hypoxia and inflammatory mediators. To explore the correlation between Nrf2 and tumor angiogenesis is helpful to find new targets for anti-tumor angiogenesis therapy. This article reviews the recent advances in tumor angiogenesis through Nrf2-related signaling pathways.

Subject words: nuclear transcription factor E2-related factor 2; reactive oxygen species; hypoxia; inflammatory factor; tumor angiogenesis.

核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear transcription factor E2-related factor 2, Nrf2) 属于 CNC 亮氨酸拉链转录激活因子(CNC-bZIP)家族成员,广泛存在于机体各组织细胞中,是细胞抵御外界氧化应激重要的保护因子。在基础及应激情况下,Nrf2 通过调控谷胱甘肽依赖性硫氧还蛋白抗氧化系统相关基因表达,在抗氧化应激、解毒、调节代谢、抗炎等方面发挥重要的保护作用。近年来大量研究证实,Nrf2 在多种肿瘤中异常表达,调控肿瘤血管生成,促进肿瘤生长和增殖^[1]。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81502147);浙江省医药卫生科技项目(2017KY260);浙江省肿瘤医院青年科研基金(QN201803)

通信作者: 孙才兴,科主任,主任医师,博士;中国科学院大学附属肿瘤医院,浙江省肿瘤医院神经外科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);E-mail:2226124552@qq.com

收稿日期: 2019-12-02; **修回日期:** 2020-02-13

1 Nrf2 基本结构特征与功能

Nrf2 由 7 个保守功能域组成,包括 Neh [Nrf2-环氧氯丙烷(ECH)]1-7 等结构域,其中 Neh1 存在 DNA 结合基序,Nrf2 通过 Neh1 与肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物(Maf)结合形成二聚体,从而与抗氧化反应元件(ARE)结合,启动下游抗氧化蛋白及解毒酶等靶基因的转录和表达,发挥细胞防御功能。Neh2 包含 ETGE 和 DLG 等两个重要位点,Nrf2 通过 Neh2 结构域与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)结合,经由 Keap1 相结合的泛素化酶作用,促进 Nrf2 的泛素化和降解,进而负性调控 Nrf2 的转录。Neh3 属于转录激活域,通过结合染色质域解旋酶 DNA 调控 Nrf2 转录。Neh4 及 Neh5 作为独立

的转录激活域,可与环磷腺苷效应元件结合蛋白协同促进 Nrf2 转录活性。Neh6 功能域富含丝氨酸, Neh7 是近些年新发现的结构域,均具有提高 Nrf2 稳定性的作用。

2 Nrf2 在肿瘤中异常表达

Nrf2 在多种恶性肿瘤细胞中高表达,促进肿瘤生长。Nrf2 激活可影响肺癌多种信号通路包括凋亡、增殖、血管生成、转移和代谢重编码等,促进肿瘤进展和放化疗抵抗,导致预后不良^[2]。高表达的 Nrf2 与胆囊癌的肿瘤分化、Nevin 分期、肿瘤转移以及总体生存期相关,是胆囊癌的独立预后因子^[3]。在非小细胞肺癌中,接受以铂类为基础化疗方案的鳞癌患者中, Nrf2 高表达组患者的无复发生存期及总体生存期均显著性低于对照组,提示 Nrf2 活化可能参与肿瘤化疗耐药^[4]。同样,在卵巢癌中 Nrf2 高表达组患者呈现出明显的铂类化疗耐药,中位生存期低于对照组^[5]。

3 Nrf2 调控肿瘤血管生成的分子机制

3.1 Nrf2 与氧化应激

缺氧、营养供给不足、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)等各种细胞刺激因素都是重要的促血管生成信号。氧化应激是指机体遭受各种有害刺激时,体内高活性反应代谢产物,如 ROS 和活性氮自由基(RNS)产生过多,氧化系统与抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。氧化应激可激活转录因子核因子- κ B(NF- κ B)、激活子蛋白(AP-1)、p53、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、过氧化物酶体增殖因子活化受体- γ (PPARs- γ)以及 Nrf2 等多种转录因子,通过调节细胞增殖、侵袭、转移和血管生成等途径参与调控炎症和肿瘤等病理过程^[6]。在相关性黄斑变性疾病中,化合物 DMBT 通过抑制 Nrf2/HO-1 通路下调 ROS 水平,降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌,抑制脉络膜新生血管生成^[7]。在卵巢癌中,促卵泡生成素(FSH)通过激活 ROS-Nrf2-HIF-1 α 通路诱导 VEGF 表达,而消除 ROS 或敲除 Nrf2 则可阻断 FSH 诱导的 VEGF 表达,提示 ROS 或 Nrf2 可能是卵巢癌潜在的治疗靶点^[8]。在肝

癌中,肝星状细胞通过增加肝癌细胞的 ROS 生成,进而上调 HIF-1 α 表达,促进血管生成和肿瘤进展;而姜黄素通过下调 Nrf2 和谷胱甘肽(GSH)表达,促进 ROS 清除,进而促进 HIF-1 α 降解,抑制肝癌血管生成^[9]。猴头菌可促进 Nrf2 核转移,并上调 HO-1 和谷胱甘肽表达,提高细胞抗氧化应激水平,抑制 ROS 生成,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的内皮细胞血管生成活性和炎症反应^[10]。与正常内皮细胞相比,肿瘤源性血管内皮细胞中 ROS 含量明显聚集,而高表达的 ROS 经由 Nrf2 通路上调多种促血管生成基因表达,促进肿瘤血管生成^[11]。

3.2 Nrf2 与血红素氧合酶-1

血红素氧合酶-1(heme oxygenase, HO-1)是血红素加氧酶的一种同工酶,在肿瘤组织内表达水平明显高于正常组织,是 Nrf2-ARE 信号通路下游重要的抗氧化及解毒蛋白。缺血性脑损伤中, Nrf2 激动剂叔丁基对苯二酚通过激活 Nrf2/HO-1/VEGF 通路促进脑血管生成和星形胶质细胞活化^[12]。光化学诱导的大鼠脑缺血模型中发现, Sestrin2 通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强脑血管生成^[13]。天麻素可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路缓解叔丁基过氧化氢诱导的人脐静脉血管内皮细胞凋亡和细胞功能障碍,改善细胞脉管形成、迁移和黏附功能^[14]。一氧化氮(NO)诱导结肠癌细胞核内 Nrf2 蛋白蓄积的同时, HO-1 表达水平随之升高^[15]。Nrf2 不仅是 HO-1 的上游调控因子,还接受 HO-1 反向激活,即 Nrf2 与 HO-1 之间可能存在交互对话机制^[16]。除了细胞保护作用外, HO-1 还是一种重要的促血管生成酶。氯化高铁血红素诱导生成的 HO-1 可刺激 VEGF 表达上调,增加内皮细胞增殖、迁移和脉管形成^[17]。利用腺病毒载体过表达内皮细胞内 HO-1 可抑制抗血管生成因子包括可溶性内皮素和可溶性 VEGF 受体 1 (sFlt-1)的表达^[18];而敲除小鼠内皮细胞内 HO-1 后, VEGF 生成明显受抑制,该结果进一步证实了 HO-1 在促血管生成中的作用^[19]。此外, VEGF 与 HO-1 之间还存在正反馈环路^[20]。在胰腺癌中,过表达 HO-1 可提高内皮细胞存活,促进肿瘤血管生成,增强肿瘤侵袭性^[21]。HO-1 抑制剂通过降低 VEGF 浓度,达到抑制肺癌细胞生长,降低肿瘤微血管密度的作用,而 HO-1 激动剂可提高微血管密度,抑制凋亡^[22]。在口腔鳞状细胞癌中,氧化槐果碱通过靶向抑制 Nrf2/HO-1 通路抑

制肿瘤增殖、迁移、侵袭和血管生成^[23]。Nrf2 可通过 HO-1 介导的 VEGF 通路在肿瘤血管生成中发挥调控作用。值得关注的是,VEGF 和 Nrf2 之间可能存在正反馈,即 VEGF 以细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)依赖的方式激活 Nrf2,而 Nrf2 则通过上调 HO-1,促进 VEGF 生成^[24]。

然而,HO-1 在血管生成中存在“双面性”,即 VEGF 介导的血管生成依赖于 HO-1 的激活,而 HO-1 过表达却能抑制炎症诱导的血管生成。辅酶 Q 是一种抗炎和抗氧化物质,无毒剂量的辅酶 Q 可通过增强 Nrf2 蛋白稳定性并促进其核内聚集,进而上调 HO-1 表达,抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞迁移、脉管形成及与白细胞黏附,而敲除 HO-1 则可明显削弱该抑制效应^[25]。同样,在二乙基亚硝胺/苯巴比妥诱导的大鼠早期肝癌动物模型中发现,没药树脂提取物可上调 Nrf2 和 HO-1 表达,明显降低大鼠血液中 VEGF、转化生长因子- β (TGF- β 1)、白细胞介素-6(IL-6)、甲胎蛋白及癌胚抗原等表达水平,抑制炎症、血管生成和氧化应激反应^[26]。

3.3 Nrf2 与缺氧

缺氧是肿瘤微环境中促进肿瘤生长和血管生成的重要因素,并通过增加 ROS 的生成激活 Nrf2 通路。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF)是细胞应对缺氧环境而产生的适应性转录调控因子,包括 HIF-1、HIF-2 和 HIF-3 三种亚型,其中 HIF-1 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成的异源二聚体。HIF-1 α 受到氧浓度的调节,在常氧情况下经泛素化后被蛋白酶降解,而缺氧状态下激活并进入细胞核内与 HIF-1 β 形成二聚体,通过与缺氧反应元件结合调控多种靶基因的转录^[27]。HIF-1 α 在多种肿瘤组织内高表达。研究发现 HIF-1 α 的缺失可通过多种方式抑制内皮细胞血管生成,包括抑制增殖、趋化性、细胞外基质渗透和损伤愈合等^[28]。早在 1996 年就有研究证实 HIF-1 α 可通过与缺氧反应元件结合介导 VEGF 的转录。VEGF 是肿瘤血管生成中至关重要的调控因子,促进内皮细胞增殖、出芽、迁移和脉管形成。目前许多抗肿瘤血管生成的靶向药都是通过抑制 HIF-1 α 活性发挥作用,例如前列腺癌小鼠异种移植模型中,阿霉素或柔红霉素通过阻断 HIF-1 α 与 DNA 结合抑制 HIF-1 α 的转录,从而迅速降低肿瘤内血管形成^[29]。在结肠癌中,敲除 Nrf2 可显著性

抑制人结肠癌细胞裸鼠皮下移植瘤的血管形成及 VEGF 表达,可能与抑制 Nrf2 后细胞内线粒体呼吸氧耗降低,促进了缺氧条件下 HIF-1 α 的降解,继而限制了 VEGF 和 HIF-1 α 相关靶基因的表达有关^[30]。人脑胶质母细胞瘤内 Nrf2 过表达,并伴随较高的微血管密度,而敲除 Nrf2 可明显抑制 VEGF 表达,降低肿瘤血管密度和生长速度。机制研究证实,Nrf2 可通过 HIF-1 α 通路调控胶质母细胞瘤内 VEGF 表达,影响肿瘤的血管生成^[31-32]。肿瘤坏死因子(TNF)和 γ -干扰素(IFN- γ)刺激间充质干细胞后,通过激活 Nrf2/HIF-1 α 通路上调血小板衍生因子(PDGF)和 VEGF 表达,促进小鼠前列腺癌皮下移植瘤生长;而利用 siRNA 敲除 Nrf2 或 HIF-1 α 均能降低 PDGF 和 VEGF 的表达^[33]。此外,Nrf2 与 HIF-1 α 之间还存在着复杂的反馈环路^[34]。研究结果表明,Nrf2/HIF-1 α 通路诱导 VEGF 表达上调可能是促肿瘤血管生成的重要信号通路。

3.4 Nrf2 与炎症介质

炎症介质白介素-8(interleukin 8,IL-8)是一种重要的促血管生成介质,其表达受 HIF-1 α 负性调控,可增强恶性黑色素瘤、子宫癌、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌和宫颈癌等多种肿瘤血管内皮细胞的存活和增殖,并上调基质金属蛋白酶(MMP)的表达^[35]。同时 Nrf2/ARE 信号通路激活也可诱导 IL-8 表达,激活的 Nrf2 通过延长 IL-8 mRNA 半衰期,增加 IL-8 水平^[36]。原发性结肠癌和腺癌组织中 IL-8 高表达,且在炎症基因中上调倍数最高。缺氧的内皮细胞中 HIF-1 α 可抑制 IL-8 表达^[37-38],但缺氧的前列腺基质细胞中 HIF-1 α 却可上调 IL-8 及其受体表达^[39]。尾加压素 II 通过增强内皮细胞分泌 IL-8 促进细胞增殖,而咖啡醇通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制尾加压素 II 诱导的 IL-8 表达和内皮细胞增殖;沉默 HO-1 表达后该抑制效应得到逆转^[40]。在恶性肿瘤细胞中 Nrf2 是否参与 HIF-1 α 调控的 IL-8 表达尚需进一步研究证实。由于 IL-8 在许多肿瘤中异常表达,且具有促血管生成活性,推测 Nrf2 可能直接或间接通过 IL-8 信号通路参与调控肿瘤血管生成。

4 小 结

Nrf2 可能通过多种机制参与调控肿瘤血管生

成。缺氧是肿瘤微环境的重要机制之一,缺氧诱导体内 ROS 蓄积,从而激活 Nrf2 和 HIF-1 α ,活化的 Nrf2 进而上调 HO-1 及 IL-8 表达,而过表达的 HO-1 通过诱导 VEGF 产生促进血管生成。反过来,VEGF 还可反向激活 Nrf2 表达,进一步实现自身表达水平的升高。除此之外,Nrf2 介导的 HIF-1 α 表达在肿瘤血管生成中也发挥着重要的作用。Nrf2 还可能直接或间接通过 IL-8 信号通路参与调控肿瘤血管生成。然而还需要更加深入的研究来进一步揭示 Nrf2 在肿瘤血管生成中确切的作用机制。在肿瘤发生发展、侵袭、转移、治疗以及预后等不同阶段,Nrf2/ARE 信号通路可能发挥着不同的作用,具有“双刃剑”的作用。随着对肿瘤血管生成研究的逐渐加深,对于 Nrf2 和肿瘤血管生成相关性的研究将有利于挖掘精准有效治疗手段,为肿瘤预防和治疗提供新思路和新靶点。

参考文献:

- [1] Kitamura H, Motohashi H. Nrf2 addiction in cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):900–911.
- [2] Hammad A, Namani A, Elshaer M, et al. “Nrf2 addiction” in lung cancer cells and its impact on cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2019, 467:40–49.
- [3] Wang J, Zhang M, Zhang L, et al. Correlation of Nrf2, HO-1, and MRP3 in gallbladder cancer and their relationships to clinicopathologic features and survival [J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1):e99–e105.
- [4] Solis LM, Behrens C, Dong W, et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features [J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16(14):3743–3753.
- [5] Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Fountzilias E, et al. Keap1 mutations and Nrf2 pathway activation in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Research*, 2011, 71(15):5081–5089.
- [6] Kumari S, Badana AK, Murali MG, et al. Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival [J]. *Biomarker Insights*, 2018, 13:117727191875539.
- [7] Chen S, Zhou Y, Zhou L, et al. Anti-neovascularization effects of DMBT in age-related macular degeneration by inhibition of VEGF secretion through ROS-dependent signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(1–2):225–235.
- [8] Zhang Z, Wang Q, Ma J, et al. Reactive oxygen species regulate FSH-induced expression of vascular endothelial growth factor via Nrf2 and HIF1 α signaling in human epithelial ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(4):1429–1434.
- [9] Shao S, Duan W, Xu Q, et al. Curcumin suppresses hepatic stellate cell-induced hepatocarcinoma angiogenesis and invasion through downregulating CTGF [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8148510.
- [10] Chang HC, Yang HL, Pan JH, et al. Hericium erinaceus inhibits TNF- α -induced angiogenesis and ROS generation through suppression of MMP-9/NF- κ B signaling and activation of Nrf2-mediated antioxidant genes in human EA.hy926 endothelial cells [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016:8257238.
- [11] Hojo T, Maishi N, Towfik AM, et al. ROS enhance angiogenic properties via regulation of NRF2 in tumor endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28):45484–45495.
- [12] Chen Y, Zhang X, Yang Y, et al. Tert-butylhydroquinone enhanced angiogenesis and astrocyte activation by activating nuclear factor-E2-related factor 2/heme oxygenase-1 after focal cerebral ischemia in mice [J]. *Microvasc Res*, 2019, 126:103891.
- [13] Wang P, Zhao Y, Li Y, et al. Sestrin2 overexpression attenuates focal cerebral ischemic injury in rat by increasing Nrf2/HO-1 pathway-mediated angiogenesis [J]. *Neuroscience*, 2019, 410:140–149.
- [14] Lin J, Shi Y, Miao J, et al. Gastrodin alleviates oxidative stress-induced apoptosis and cellular dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via the nuclear factor-erythroid2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway and accelerates wound healing in vivo [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1273.
- [15] Li CQ, Kim MY, Godoy LC, et al. Nitric oxide activation of Keap1/Nrf2 signaling in human colon carcinoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34):14547–14551.
- [16] Li MH, Jang JH, Na HK, et al. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 in response to nitrosative stress induces expression of glutamate-cysteine ligase in PC12 cells via activation of phosphatidylinositol3-kinase and Nrf2 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(39):28577–28586.
- [17] Meng D, Wang X, Chang Q, et al. Arsenic promotes angiogenesis in vitro via a heme oxygenase-1-dependent mechanism [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2010, 244(3):291–299.
- [18] Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, et al. Negative regulation of soluble flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1 [J]. *Circulation*, 2007, 115(13):1789–1797.
- [19] Cisowski J, Loboda A, Józkowicz A, et al. Role of heme oxygenase-1 in hydrogen peroxide-induced VEGF

- synthesis; effect of HO-1 knockout[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326(3):670–676.
- [20] Fernandez M, Bonkovsky HL. Vascular endothelial growth factor increases heme oxygenase-1 protein expression in the chick embryo chorioallantoic membrane[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139(3):634–640.
- [21] Sunamura M, Duda DG, Ghattas MH, et al. Heme oxygenase-1 accelerates tumor angiogenesis of human pancreatic cancer[J]. *Angiogenesis*, 2003, 6(1):15–24.
- [22] Hirai K, Sasahira T, Ohmori H, et al. Inhibition of hemoxygenase-1 by zinc protoporphyrin IX reduces tumor growth of LL/2 lung cancer in C57BL mice[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(3):500–505.
- [23] Liu R, Peng J, Wang H, et al. Oxyphocarpine retards the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma by targeting the Nrf2/HO-1 axis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1717–1733.
- [24] Kweider N, Fragoulis A, Rosen C, et al. Interplay between vascular endothelial growth factor(VEGF) and nuclear factor erythroid2-related factor-2 (Nrf2): implications for preeclampsia[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50):42863–42872.
- [25] Yang HL, Korivi M, Lin MW, et al. Anti-angiogenic properties of coenzyme Q0 through downregulation of MMP-9/NF- κ B and upregulation of HO-1 signaling in TNF- α -activated human endothelial cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 98(1):144–156.
- [26] Mahmoud AM, Zaki AR, Hassan ME, et al. Commiphora molmol resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 270:41–50.
- [27] Nordgren IK, Tavassoli A. Targeting tumour angiogenesis with small molecule inhibitors of hypoxia inducible factor [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(8):4307–4317.
- [28] Tang N, Wang L, Esko J, et al. Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(5):485–495.
- [29] Lee K, Qian DZ, Rey S, et al. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7):2353–2358.
- [30] Kim TH, Hur EG, Kang SJ, et al. NRF2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1 α [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6):2260–2275.
- [31] Ji X, Wang H, Zhu J, et al. Knockdown of Nrf2 suppresses glioblastoma angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1 α [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(3):574–584.
- [32] Ji XJ, Chen SH, Zhu L, et al. Knockdown of NF-E2-related factor 2 inhibits the proliferation and growth of U251MG human glioma cells in a mouse xenograft model [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1):157–164.
- [33] Yang KQ, Liu Y, Huang QH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced by inflammatory cytokines produce angiogenic factors and promote prostate cancer growth[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):878.
- [34] Toth RK, Warfel NA. Strange bedfellows; nuclear factor, erythroid 2-like 2(Nrf2) and hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in tumor hypoxia [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(2):pii:E27.
- [35] Chen RJ, Chen SU, Chou CH, et al. Lysophosphatidic acid receptor2/3-mediated IL-8-dependent angiogenesis in cervical cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(4):789–802.
- [36] Zhang X, Chen X, Song H, et al. Activation of the Nrf2/antioxidant response pathway increases IL-8 expression [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(11):3258–3267.
- [37] Loboda A, Stachurska A, Florczyk U, et al. HIF-1 induction attenuates Nrf2-dependent IL-8 expression in human endothelial cells[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2009, 11(7):1501–1517.
- [38] Florczyk U, Czauderna S, Stachurska A, et al. Opposite effects of HIF-1 α and HIF-2 α on the regulation of IL-8 expression in endothelial cells[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2011, 51(10):1882–1892.
- [39] Berger A P, Kofler K, Bektic J, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia[J]. *The Prostate*, 2003, 57(1):57–65.
- [40] Tsai YT, Sung LC, Haw WR, et al. Cafestol, a coffee diterpene, inhibits urotensin II-induced interleukin-8 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820:106–112.