

巨噬细胞移动抑制因子在肝细胞癌中的研究进展

王丽菲^{1,2}, 罗龙龙^{1,2}, 郑英¹, 卢利霞¹, 李斌¹,
王俊科¹, 李初谊¹, 于晓辉¹, 张久聪¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 消化内科, 甘肃 兰州, 730050;

2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000)

摘要: 巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是具有促炎和致癌双向作用的重要细胞因子。MIF异常表达可介导多条信号通路的异常激活进而导致肝细胞癌(HCC)的发生,其机制涉及细胞增殖与转移、调控凋亡和自噬以及新生血管形成等过程。目前,中晚期 HCC 患者的临床治疗基本以介入治疗和靶向分子靶向药物治疗为主,但其效果比较局限。因此寻找新的治疗靶点,开发新型抗 HCC 药物是目前肝癌治疗领域的研究热点。本文就 MIF 诱导 HCC 发生及恶性进展的具体作用机制及其作为 HCC 潜在治疗靶点的研究进展进行综述,以期对 HCC 的治疗提供参考。

关键词: 巨噬细胞移动抑制因子; 肝细胞癌; 靶向药物; 凋亡; 自噬

中图分类号: R 735.7; R 575 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)14-126-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231220

Research progress on macrophage migration inhibitory factor in hepatocellular carcinoma

WANG Lifei^{1,2}, LUO Longlong^{1,2}, ZHENG Ying¹, LU Lixia¹,
LI Bin¹, WANG Junke¹, LI Chuyi¹, YU Xiaohui¹, ZHANG Jiucong¹

(1. Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730050; 2. the First Clinical Medical School of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000)

Abstract: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is an important cytokine with dual pro-inflammatory and pro-carcinogenic roles. Aberrant expression of MIF can mediate abnormal activation of multiple signaling pathways and cause the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC), and its mechanisms involve processes such as cell proliferation and migration, regulation of apoptosis and autophagy, and neovascularization. Currently, the clinical treatments for patients with advanced HCC mainly rely on interventional therapy and multi-targeted molecular drugs, but the efficacy is relatively limited. Therefore, finding new therapeutic targets and developing novel anti-HCC drugs are the hot topics in the field of liver cancer treatment currently. This paper reviewed the specific mechanisms on occurrence and malignant progression of MIF-induced HCC as well as its potential as a therapeutic target for HCC, with the aim of providing references for the treatment of HCC.

Key words: macrophage migration inhibitory factor; hepatocellular carcinoma; targeted drugs; apoptosis; autophagy

肝细胞癌(HCC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着全球居民生命健康。HCC的主要病因是慢性乙型肝炎病毒感染、黄曲霉毒素暴露等^[1],此外饮用受污染水源、大量饮酒、遗传因素等也是HCC发生的危险因素^[2]。如果没

有及时干预,肝炎患者特别是乙型肝炎患者,将发展为肝硬化,最终发展为肝癌^[3-4]。目前HCC的治疗以手术干预和综合治疗为主。然而,由于HCC的快速进展,大多数患者就诊时诊断为中晚期癌症,只有少部分病例满足手术要求^[5],此外,

收稿日期: 2023-04-17 修回日期: 2023-05-30

基金项目: 甘肃省科学技术厅科技计划项目(21JR7RA017); 甘肃省自然科学基金面上项目(21JR7RA002); 联勤保障部队第九四〇医院应用基础研究项目(2021yxky079)

通信作者: 张久聪, E-mail: zhangjiucong@163.com

对放化疗的低敏感性、介入治疗的局限性以及较高的复发率都意味着 HCC 患者具有不良预后^[6]。因此,寻找新的治疗靶点开发新型抗 HCC 药物是目前肝癌治疗领域的研究热点。

BLOOM B R 等^[7]在 1966 年首次发现巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是由活化 T 淋巴细胞产生的一种细胞因子,能够抑制巨噬细胞的迁移。此外,作为一种多效细胞因子,MIF 在细胞代谢、急性炎症、自身免疫病以及肿瘤的发生及进展中发挥重要作用,并且其异常表达与多种消化系统恶性肿瘤的不良预后显著相关,尤其是在 HCC 中^[8]。

既往研究^[9]在实验性肝纤维化小鼠模型中证实,MIF 具有抗纤维化作用,最近 WIRTZ T H 等^[10]进一步在中毒性肝纤维化小鼠模型中验证了 MIF 在肝纤维化中的作用,研究表明 MIF 可通过 CD74/AMPK 信号通路直接干扰肝星状细胞的激活,从而表现出抑制纤维化的保肝作用。此外,MIF 可作为酒精性脂肪变性中趋化因子产生和免疫细胞浸润的中介物,可通过介导细胞损伤、脂肪性肝炎和脂肪变性等过程参与酒精性肝损伤的发生^[11]。已有研究^[12]报道,HCC 患者血浆 MIF 水平与患者的总生存率有显著相关性。WANG D 等^[13]发现,HCC 患者组织中 VEGF 和 MIF 的表达水平均高于癌旁组织,在转移性 HCC 患者癌组织中的表达高于非转移性 HCC 组织,其表达与肿瘤大小、肝内转移和血管浸润有关。在这种情况下,MIF 在 HCC 中的作用越来越受到大家的关注。目前,已有多项研究表明,靶向 MIF 可能成为一种潜在的肝癌治疗策略,本文就 MIF 诱导 HCC 发生及恶性进展的具体作用机制及其作为 HCC 潜在治疗靶点的研究进展进行综述,以期对 HCC 的治疗提供参考。

1 MIF 概述

1.1 MIF 结构与功能

MIF 是一种分子量为 12.5 kDa,具有高度保守性的蛋白质,由 115 个氨基酸、3 个单体组成,其中每个单体又包含 2 个反平行的 α 螺旋和 6 个 β 片层,从而形成一端对外开放的中空结构,该结构可与小分子配体结合^[14-15],MIF 基因位于 22 号染色体长臂上,由 3 个外显子 2 个内含子组成。MIF 的产生在很大程度上是对缺氧、过氧化氢、脂多糖、TNF- α 、凝血酶和血管紧张素 II 等一系列刺激所作出的应答^[16]。MIF 在嗜酸性粒细

胞、中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞,以及不同组织来源的内分泌、内皮、上皮和神经元细胞等各种免疫和非免疫细胞中均可表达^[17],并是宿主防御的独特细胞因子和关键介质,MIF 在急性和慢性炎症性疾病以及自身免疫性疾病中起着核心作用^[18]。多项研究^[19-21]表明,MIF 与肿瘤的发生发展密切相关。

1.2 MIF 受体及其主要相关信号通路

MIF 作为一种三聚体蛋白,其相关受体包括 CD74 和趋化因子受体 CXCR2、CXCR4、CXCR7,并通过与这些受体的结合,发挥多种生物学功能,包括白细胞募集、炎症反应、免疫反应、细胞增殖、肿瘤发生以及与生理或病理过程有关的糖皮质激素的反调节等^[22]。其中 CD74 是主要受体,当其与细胞外 MIF 结合时,还需要包括 CD44 或趋化因子受体 CXCR2、CXCR4 和 CXCR7 等在内的共受体来激活下游信号通路^[23]。既往研究^[14]表明,MIF 可通过与 CD74 结合,参与 PI3K/AKT、MAPK、NF- κ B、HIF-1 α 等系列信号通路,从而影响肿瘤细胞的生物学行为,MIF 与 CD74/CD44 的相互作用使非受体酪氨酸激酶 Src 家族蛋白磷酸化,磷酸化的 Src 蛋白可通过磷酸化激活 ERK1/2MAPK 等信号通路。研究^[24]表明,MIF/CD74 轴可通过激活 AKT 和 AMPK 蛋白调节葡萄糖的摄取和代谢,从而促进癌细胞存活。

2 MIF 与 HCC

2.1 MIF 在 HCC 中的调控作用

MIF 能够促进 HCC 细胞的增殖、侵袭、迁移以及肿瘤微血管的形成等多种恶性生物学行为。WIRTZ T H 等^[25]发现 MIF 以 CD74 依赖的方式促进 HCC 细胞发生 ERK 磷酸化,进而导致 HCC 细胞的过度增殖并抑制其凋亡,该课题组通过构建人 HCC 细胞系异种移植模型(CDX)发现,MIF 高表达对 CDX 模型小鼠的增殖具有抑制作用。纪世博等^[26]通过转染 MIF siRNA 重组慢病毒后发现,MIF 在 HCC 细胞中呈低表达,与对照组相比,抑制 MIF 表达水平后 HCC 细胞增殖活性显著下降,同时 NF- κ B、Bcl-2 蛋白表达降低。因此,MIF 可能通过调控 NF- κ B 及其下游凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达,进而影响 HCC 细胞的凋亡与增殖。此外,有研究^[27]报道,低氧也能够促进 HCC 细胞中 MIF 的表达,敲低 HCC 细胞中 MIF 表达水平可以抑制 HCC 细胞的增殖与保护性自噬,促

进其发生凋亡,同时提高 HCC 细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。

研究^[4]报道,内源性 MIF 是 mTOR 通路的上游调节因子,ZHANG Y Y 等^[28]发现同型半胱氨酸可通过促进 MIF 分泌和降低 mTOR 表达进而诱导自噬,最近 LIN S 等^[4]同样发现,经藤麻(MTE)处理 MHCC-97H 和 HepG2 细胞可促进 MIF 的表达,进而降低 Akt 和 mTOR 的表达,表明 MTE 可能通过抑制 mTOR 信号通路,诱导肝癌细胞自噬,但是 MIF 和 mTOR 通路之间的相关性还需要后续研究来验证。

此外,WANG D 等^[13]研究发现,HCC 组织中 VEGF、MIF mRNA 水平显著高于配对癌旁组织,并且在转移性 HCC 组织中表达水平更高。提示 MIF 可诱导 VEGF 的表达水平增加,进而刺激肿瘤微血管的生成。梁辉^[29]通过对 45 例 HCC 患者癌组织及配对癌旁组织分析发现,MIF 与波形纤维蛋白(Vimentin)在 HCC 组织中高表达,钙黏附蛋白 E(E-cadherin)的表达水平则低于癌旁组织,而 MIF 和 Vimentin 的高表达以及 E-cadherin 的低表达与肝癌细胞的侵袭、新生血管生成、淋巴结和远处器官转移等高度相关,不利于 HCC 患者的预后,这可能与 MIF 蛋白对上皮间质转化(EMT)的调控作用有关。YU H P 等^[30]分析了 52 例乙型肝炎、肝硬化相关的 HCC 患者组织中 MIF、ERK1/2 等蛋白的表达情况,发现 MIF 在 HCC 中的表达高于其在癌旁组织中的表达,同时,HCC 组织中 ERK1/2 的表达也高于其在癌旁组织中的表达,这提示 MIF 通过 ERK1/2 信号通路促进肝细胞癌的发生发展。此外,魏敏等^[31]分析了 52 例 HCC 患者癌组织及癌旁组织中 MIF 及 JNK1 的表达情况,发现 MIF、JNK1 在 HCC 患者组织中高表达,这表明 MIF 可能是通过 JNK1 信号通路促进 HCC 的发生。

另有研究^[32]发现 MIF 基因的多态性和 MIF 的表达水平与许多疾病的易感性、进展、预后和耐药性密切相关。WIRTZ T H 等^[10]研究显示,MIF 启动子区的 2 个多态性的基因型 RS755622 和 RS5844572 在肝硬化和肝癌的发生过程中对肝微环境和肝细胞功能均产生了不利影响。QIN L F 等^[33]通过采集 202 例 HCC 患者、242 例慢性乙型肝炎患者、215 例肝硬化患者和 227 名健康志愿者的外周血,检测 MIF 蛋白表达水平,发现 HCC 患者外周血 MIF 表达明显升高,且高表达与预后

不良有关,这可能是由于 MIF RS755622 的多态性会增加外周血 MIF 蛋白的表达。

2.2 MIF 在 HCC 诊断中的临床意义

HCC 是一种由多种危险因素引起的具有多种潜在致病机制的复杂疾病,这意味着很难用单一的生物标志物来表征 HCC,因此就需要寻找多种生物标志物为早期 HCC 的诊断提供更多帮助。研究^[34]表明,MIF 在各种炎症疾病和癌症中的特异性表达使得 MIF 有望成为肝癌筛查和预后评估的诊断标志物,例如,MIF 浓度虽然与患者年龄或体质量指数无关,但与血清炎症标志物如白细胞、肿瘤坏死因子- α 以及抗炎标志物如白细胞介素-10 的浓度呈强正相关,基线 MIF 血清浓度与肝功能指标无相关性,而与乳酸脱氢酶呈强相关性。此外,HCC 患者血清中 VEGF 的表达与 MIF 的表达呈正相关,VEGF 和 MIF 可能是 HCC 侵袭性较强的标志物,也可能是 HCC 患者的治疗靶点^[13],MIF 和 EMT 标记蛋白可作为预测 HCC 患者预后的重要生物标志物^[29]。

另外,WIRTZ T H 等^[35]通过测定 292 例肝硬化急性失代偿期患者血清中 MIF 及其可溶性受体 CD74(sCD74)的循环浓度,首次发现 MIF 在失代偿肝硬化患者血清中浓度较高,但 sCD74 的浓度较低,而高浓度的 MIF 和较低浓度的 sCD74 与患者短期无进展生存期降低相关,因此,MIF 和 sCD74 有望成为肝硬化失代偿期患者的预后标志物。WIRTZ T H 等^[34]采用多重免疫分析法测定 50 例 HCC 患者(39 例 HCC 患者,11 例肝转移患者)经肝动脉化疗栓塞术(TACE)术前和术后血清 MIF 浓度和 51 名健康对照者血清 MIF 浓度,发现肝内恶性肿瘤患者的血清 MIF 浓度与健康对照组几乎相同,这可能与研究样本量小有关。胡迎超^[36]分析了 86 例原发性 HCC 患者 TACE 治疗前后血清 AFP、MIF 水平,发现相比于治疗前低表达 AFP、MIF 的患者,高表达者出现预后不良的风险更高。因此,可在治疗前检测原发性 HCC 患者血清 AFP、MIF 的表达水平,以评估患者经 TACE 术后的疗效及预后情况。

KAMEL M M 等^[37]评价了维生素 K 缺失-II 诱导的凝血酶原(PIVKA-II)和 MIF 作为 HCC 患者早期诊断和预后标志物的价值,发现虽然 MIF 在 HCC 患者血浆中也高表达,但与 AFP、PIVKA-II 等生物标志物相比,其特异性、敏感性和相关性较低。与此不同的是,ISMAIL M M 等^[38]研究表

明, MIF 对肝癌诊断的特异性几乎与甲胎蛋白相同,且阳性预测值低于甲胎蛋白,这可能降低了诊断价值,但其具有较高的敏感性,仍然有望成为胃肠道恶性肿瘤筛查的一种有用的肿瘤标志物,但在其他实体肿瘤和血液肿瘤中的应用价值仍需进一步探究。

2.3 MIF 作为 HCC 治疗的潜在靶点

国内外研究^[26]发现,抑制 MIF 可能会成为乙型肝炎病毒感染相关性 HCC 治疗的新靶点。HCC 作为致死率最高的恶性肿瘤之一,其发病机制中的关键调控因子及其相互作用在 HCC 的发生发展中具有重要作用。基因突变,表观遗传模式的异常改变,包括微小 RNA(miRNA) 的失调,都对肝细胞转化和肿瘤微环境重塑产生深远影响^[39]。miRNA 是一种短的非编码 RNAs,可以通过促进信使 RNA 降解或在目的基因的 3'-非翻译区(3'-UTR)处抑制翻译从而调节靶基因的表达^[22],现已有文献报道,miRNAs 也与 MIF 促进 HCC 的发生存在一定关系。ZHAO J L 等^[39]研究表明,miR-144/miR-451a 是 HCC 中的一种肿瘤抑制因子,其通过旁分泌途径靶向肝细胞生长因子和 MIF 促进巨噬细胞 M1 极化和抗肿瘤活性。

董辉等^[40]采用双荧光素酶报告基因系统实验直接证实 miR-451a 和 MIF 的靶向关系,并通过分析临床 HCC 组织和癌旁组织中 miR-451a 的表达,发现 miR-451a 在 HCC 组织中低表达,在体外 HCC 细胞中过表达的 miR-451a 可通过靶向 MIF 从而显著抑制 HCC 细胞的增殖。WANG K J 等^[41]研究证实了 MIF 是 miR-608 的直接下游靶点,且与肝癌中 miR-608 的表达呈负相关,而 miR-608 可以诱导肝癌细胞在 G1 期发生阻滞及直接靶向 HCC 中的 MIF 表达,从而抑制 HCC 的细胞增殖而发挥其抗癌作用,因此该靶点可能会成为肝癌患者的预后标志和治疗潜在靶点。

3 总结与展望

综上所述, MIF 与 HCC 的发生发展密切相关,其主要通过与不同受体结合从而参与多种信号通路的传导进而介导 HCC 细胞增殖与转移、新生血管形成、凋亡以及自噬等行为。此外,随着 MIF 在肿瘤、炎症以及自身免疫性疾病中的发病机制被深入研究, MIF 已成为一个潜在的疾病治疗靶点,国内外多项研究均证实 MIF 作为 HCC 潜在治疗靶点以及肝癌筛查和预后评估指标的潜

力。但是,当前针对 MIF 在肝癌中的靶向治疗药物仍缺乏,因此,就需要更多动物模型的体外实验甚至临床前期试验来揭示 MIF 与各种受体及其下游信号通路的复杂关系以及 MIF 对 HCC 患者的作用,进一步了解 HCC 中相关的 MIF 信号转导机制,从而为靶向 MIF 治疗 HCC 提供一种新的选择。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783–791.
- [3] SAYINER M, GOLABI P, YOUNOSSI Z M. Disease burden of hepatocellular carcinoma: a global perspective [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(4): 910–917.
- [4] LIN S, SHENG Q W, MA X B, *et al.* Marsdenia tenacissima extract induces autophagy and apoptosis of hepatocellular cells via MIF-mTOR signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7354700.
- [5] RONOT M, BOUATTOUT M, WASSERMANN J, *et al.* Alternative Response Criteria (Choi, European association for the study of the liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib [J]. *Oncologist*, 2014, 19(4): 394–402.
- [6] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345–1362.
- [7] BLOOM B R, BENNETT B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity [J]. *Science*, 1966, 153(3731): 80–82.
- [8] O'REILLY C, DORODIAN M, MAWHINNEY L, *et al.* Targeting MIF in cancer: therapeutic strategies, current developments, and future opportunities [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(3): 440–460.
- [9] HEINRICHS D, KNAUEL M, OFFERMANN C, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) exerts antifibrotic effects in experimental liver fibrosis via CD74 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(42): 17444–17449.
- [10] WIRTZ T H, FISCHER P, BACKHAUS C, *et al.* Genetic variants in the promoter region of the macrophage migration inhibitory factor are associated with the severity of hepatitis C virus-induced liver fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3753.
- [11] BARNES M A, MCMULLEN M R, ROYCHOWDHURY S, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor contributes to

- ethanol-induced liver injury by mediating cell injury, steatohepatitis, and steatosis [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (5): 1980–1991.
- [12] ZHOU J, YU L, GAO X, *et al.* Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781–4788.
- [13] WANG D, LUO L, CHEN W, *et al.* Significance of the vascular endothelial growth factor and the macrophage migration inhibitory factor in the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1199–1204.
- [14] TRIVEDI-PARMAR V, JORGENSEN W L. Advances and insights for small molecule inhibition of macrophage migration inhibitory factor [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(18): 8104–8119.
- [15] SPARKES A, BAETSELIER P D, ROELANTS K, *et al.* The non-mammalian MIF superfamily [J]. *Immunobiology*, 2017, 222(3): 473–482.
- [16] JANKAUSKAS S S, WONG D W L, BUCALA R, *et al.* Evolving complexity of MIF signaling [J]. *Cell Signal*, 2019, 57: 76–88.
- [17] CALANDRA T, ROGER T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(10): 791–800.
- [18] KOH H M, KIM D C. Prognostic significance of macrophage migration inhibitory factor expression in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(32): e21575.
- [19] JÄGER B, KLATT D, PLAPPERT L, *et al.* CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Signal*, 2020, 73: 109672.
- [20] PENTICUFF J C, WOOLBRIGHT B L, SIELECKI T M, *et al.* MIF family proteins in genitourinary cancer: tumorigenic roles and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(5): 318–328.
- [21] HUANG G, MA L L, SHEN L, *et al.* MIF/SCL3A2 depletion inhibits the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells via the AKT/GSK-3 β pathway and cell iron death [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(12): 3410–3422.
- [22] SUMAIYA K, LANGFORD D, NATARAJASEENIVASAN K, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 233: 108024.
- [23] WEN Y J, CAI W H, YANG J Y, *et al.* Targeting macrophage migration inhibitory factor in acute pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 638950.
- [24] BOZZI F, MOGAVERO A, VARINELLI L, *et al.* MIF/CD74 axis is a target for novel therapies in colon carcinomatosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 16.
- [25] WIRTZ T H, SAAL A, BERGMANN I, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor exerts pro-proliferative and anti-apoptotic effects via CD74 in murine hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(22): 4452–4467.
- [26] 纪世博, 庄立伟, 张雨, 等. 巨噬细胞游走抑制因子在乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌中的调控作用 [J]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2021, 15(6): 379–384.
- [27] 许玲雁, 黄子京, 刘玉波, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子介导缺氧诱导的保护性自噬对肝癌细胞化疗敏感性的影响及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(23): 2886–2890.
- [28] ZHANG Y Y, ZHANG Y, TANG J Y, *et al.* Oxymatrine inhibits homocysteine-mediated autophagy via MIF/mTOR signaling in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 1893–1903.
- [29] 梁辉. MIF 蛋白、EMT 标记蛋白在肝癌组织中的表达及与临床病理特征、预后的相关性 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(29): 1–6.
- [30] YU H P, ZHENG Y, LU L X, *et al.* Preliminary study on the expression of MIF in HCC tissues and its relationship with ERK1/2 signaling pathway [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2022, 61(11): 1228–1233.
- [31] 魏敏, 曹莉婷, 卢利霞, 等. MIF 与 JNK1 在原发性肝细胞癌中的表达及相关性研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2020, 29(6): 641–646.
- [32] ILIESCAS O, GOMEZ-VERJAN J C, GARCÍA-VELÁZQUEZ L, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor-173 G/C polymorphism: a global meta-analysis across the disease spectrum [J]. *Front Genet*, 2018, 9: 55.
- [33] QIN L F, QIN J M, LV X P, *et al.* MIF promoter polymorphism increases peripheral blood expression levels, contributing to increased susceptibility and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1): 549.
- [34] WIRTZ T H, LOOSEN S H, SCHULZE-HAGEN M, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor predicts an unfavorable outcome after transarterial chemoembolization for hepatic malignancies [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1853–1863.
- [35] WIRTZ T H, REUKEN P A, JANSEN C, *et al.* Balance between macrophage migration inhibitory factor and sCD74 predicts outcome in patients with acute decompensation of cirrhosis [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100221.
- [36] 胡迎超. 血清甲胎蛋白和巨噬细胞移动抑制因子水平与原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术患者预后的关系 [J]. *慢性病学杂志*, 2023, 24(1): 116–118.
- [37] KAMEL M M, SAAD M F, MAHMOUD A A, *et al.* Evaluation of serum PIVKA-II and MIF as diagnostic markers for HCV/HBV induced hepatocellular carcinoma [J]. *Microb Pathog*, 2014, 77: 31–35.
- [38] ISMAIL M M, MORSI H K, ABDULATEEF N A, *et al.* Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(3): 175–183.
- [39] ZHAO J L, LI H C, ZHAO S J, *et al.* Epigenetic silencing of miR-144/451a cluster contributes to HCC progression via paracrine HGF/MIF-mediated TAM remodeling [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 46.
- [40] 董辉, 王晶, 杨艳娟, 等. 过表达 miR-451a 通过靶向巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 抑制 HepG2 细胞的增殖 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1091–1098.
- [41] WANG K J, LIANG Q, WEI L, *et al.* microRNA-608 acts as a prognostic marker and inhibits the cell proliferation in hepatocellular carcinoma by macrophage migration inhibitory factor [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3823–3830.