

# APE1在肝细胞癌中的作用及其作为临床治疗靶点的前景

徐海<sup>1,2</sup>, 孙志鹏<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北京清华长庚医院肝胆外科, 清华大学, 北京市 102218; <sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海大学, 青海省西宁市 810006

**摘要:** 肝细胞癌是一种发病率和病死率都很高的恶性肿瘤, 现有的治疗手段, 包括手术、放疗和化疗等, 都存在一定的局限性。即使患者经过手术, 复发的风险依然很高。因此, 探索新的治疗靶点对于改善肝细胞癌的治疗效果至关重要。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1 (APE1) 是一种具有DNA修复功能的关键酶, 在细胞的生长、增殖和分化等多种生理过程发挥核心作用。在肝细胞癌中, APE1的表达明显异常升高, 并且出现了APE1基因的异位表达, 这提示它在肝癌发生发展中具有重要的作用。因此, 许多研究者将APE1视为肝细胞癌的重要标志物, 并提出通过抑制APE1表达来阻止肿瘤进展的靶向治疗策略。本文主要综述了APE1在肿瘤细胞中的作用机制, 讨论了其作为潜在治疗靶点的可行性, 从而为肝细胞癌的靶向治疗提供了新的思路

**关键词:** 肝细胞癌, 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1, 靶向治疗

## The clinical prospects of APE1 as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma

Hai Xu<sup>1,2</sup>, Zhipeng Sun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatopancreatobiliary Center, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; <sup>2</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital, School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining 810006, Qinghai, China

**Abstract:** In recent years, liver cancer incidence has been rising steadily, with limited effective treatments available. Post-surgical recurrence rates remain high for most patients. Therefore, identifying novel therapeutic targets for liver cancer is of critical importance. APE1 is a protein known for its role in DNA repair and its involvement in various physiological processes such as redox regulation, cell proliferation, and differentiation. In liver cancer, APE1 expression levels are abnormally elevated, with ectopic APE1 gene expression observed in tumor cells. This abnormality makes APE1 a promising biomarker for hepatocellular carcinogenesis and a potential therapeutic target. Researchers have proposed targeted therapies aimed at modulating abnormal APE1 expression to inhibit tumor progression. This review focuses on the crucial functions of APE1 in tumor cell physiology and explores its feasibility as a potential target for liver cancer treatment, offering new avenues for clinical approaches.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, targeted therapy

## 1. 引言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是癌症相关死亡的第三大常见原因, 仅次于消化系统肿瘤中的结直肠癌, 其死亡率持续上升<sup>(1,2)</sup>。每年都有数十万新的HCC病例, 显示出患病率的逐步上升<sup>(3,4)</sup>。多种因素可以导致HCC的发展, 包括病毒性乙型和丙型肝炎感染、酗酒、非酒精性脂肪肝病以及其他代谢性肝脏疾病, 这些因素可能诱发肝细胞突变, 从而引发肝癌<sup>(5)</sup>。由于HCC的无症状或

隐匿性发作, 往往难以检测, 大多数患者在疾病晚期才被确诊<sup>(6)</sup>。目前, HCC的治疗手段相对较多, 主要包括手术切除、肝移植、射频消融和介入栓塞、靶向治疗、免疫治疗、化疗等<sup>(7-9)</sup>。然而, 这些治疗方式各自都有局限性, 并且由于患者的身体状况不同, 选择合适的治疗方法也受到限制<sup>(10)</sup>。因此, HCC的靶向生物疗法越来越受到研究人员的关注<sup>(11)</sup>。作为一种多激酶抑制剂, 索拉非尼是第一个获得批准用于不可切除HCC治疗的靶向药物<sup>(12,13)</sup>。文献表明, 索拉非尼对肿瘤细胞的增殖和迁移具有抑制作用<sup>(14,15)</sup>。此外, 索拉非尼还通过抑制相关信号通路, 调节血管内皮生长因子, 抑制肿瘤血管生成, 并促进癌细胞的凋亡<sup>(16-18)</sup>。然而, 索拉非尼存在严重的副作用且价格昂贵, 限制了其应用范围<sup>(19,20)</sup>。乐伐替尼通过靶向多个激酶受体 (如VEGFR1-3、成纤维细胞生长因子受体1-4和c-KIT) 来发挥其在HCC中的治疗作用, 但由于肿瘤微环境的改变

收稿日期: 2024-9-27; 修回日期: 2024-10-21

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 孙志鹏/Zhipeng Sun, E-mail: szpa03941@btch.edu.cn

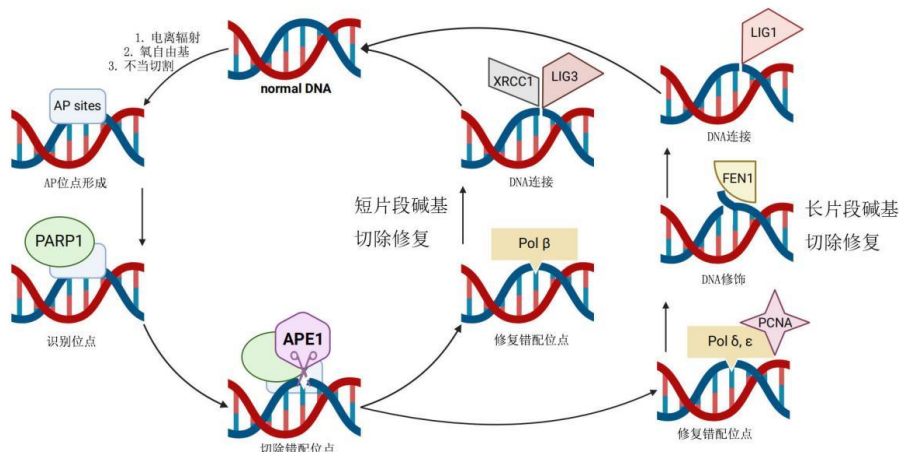


图1. 与脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1 (APE1) 相关的碱基切除修复通路, 包括短片段修复和长片段修复机制。

和药物传输激活等多种机制, 可能会导致耐药性<sup>(21,22)</sup>。阿特珠单抗与贝伐单抗的联合治疗虽然能略微改善生存率, 但可能导致高血压、心功能障碍及甲状腺功能变化等不良反应<sup>(23,24)</sup>。因此, 研究人员致力于寻找更有效的靶向药物来治疗HCC。

脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 (Apyriminic-apyrimidinic endonuclease 1, APE1) 基因编码的人类脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1蛋白 (也称为APEX1、APE、APE1、APEX、APX、HAP1和REF1), 该蛋白具有两个不同的结构域: DNA修复和氧化还原。APE1在DNA碱基切除修复 (BER) 通路中发挥着重要作用, 该通路肿瘤细胞的增殖密切相关。此外, APE1在修复由多种致癌物 (包括由细胞代谢内部产生的和环境外部暴露引起的) 导致的DNA损伤中起着关键作用, 从而保护遗传物质的完整性, 降低癌变的风险。此外, 它还在氧化应激反应和炎症过程中调节多个转录因子, 对肿瘤的形成和治疗有重要影响<sup>(25,28)</sup>。多项研究表明, 组织发生恶性转化后, 肺癌<sup>(29)</sup>、前列腺癌<sup>(30)</sup>、乳腺癌<sup>(31)</sup>、HCC<sup>(32)</sup>和胰腺癌<sup>(33)</sup>等癌症的APE1表达水平显著升高, 表明APE1是一个与肿瘤相关的因子。

在正常的肝细胞中, APE1的表达量较少, 主要定位于细胞核中<sup>(34)</sup>。然而, 在肝癌细胞中, APE1的表达增加, 并出现异位定位, 还可以在细胞质中检测到它的存在<sup>(35,36)</sup>。因此, 许多研究将APE1视为肝细胞癌发生的一个重要诊断指标。

## 2. APE1的功能

### 2.1. APE1与DNA损伤修复

当细胞暴露于电离辐射、氧自由基攻击或DNA内切酶不当切割时, 极易形成脱嘌呤/脱嘧啶位点 (AP位点)<sup>(37)</sup>。AP位点是常见的DNA损伤形式, 可能由X射线和紫外线辐射暴露引起。AP位点缺少核苷酸碱基, 可能会干扰DNA/RNA聚合酶在转录和合成过程中的作用, 导致核苷酸替换和插入的中断。此外, AP位点的化学反应性可能会导致DNA分子的交联断裂以及DNA-蛋白质和DNA-DNA交联的形成<sup>(38,39)</sup>。所有这些因素都会增加细胞的高

突变性和细胞毒性。因此, AP位点的修复是维持基因组稳定性的关键机制。BER通路是修复包括AP位点在内的DNA损伤的主要途径, 而APE1是该通路中的关键限速酶<sup>(40,41)</sup>。在DNA修复过程中, APE1与参与BER通路的蛋白质 (如多聚 (ADP-核糖) 聚合酶<sup>(42)</sup>、X射线修复交叉互补1<sup>(43)</sup>、DNA聚合酶 $\beta$ <sup>(44)</sup>、DNA连接酶III、增殖细胞核抗原和特异性末端酶1) 相互作用, 并对这些蛋白质产生一定的刺激作用, 使其参与并调控BER<sup>(37)</sup> (图1)。

### 2.2. APE1与RNA损伤修复

APE1还能够切割单链RNA分子中的AP位点<sup>(45)</sup>。研究发现, 在癌细胞中, 许多非编码RNA和一些特定的microRNA (miRNA) 与APE1以特定方式直接结合<sup>(46,47)</sup>。早期的体外证据和间接观察表明, APE1能够结合并切割RNA, 以及APE1下调与miRNA表达的关系<sup>(25,47)</sup>。Malfatti等人<sup>(48)</sup>证明, APE1能够与Drosha核糖核酸酶III (DROSHA) 加工复合体结合, 该复合体与氧化应激反应中宫颈癌的初级miRNA (pri-miR) 的调控有关。APE1的缺失会导致pri-miR-221/222的氧化增加, 并增强其与DROSHA的相互作用。APE1对pri-miR-221/222的核糖核酸内切酶活性影响了PTEN的表达, 并与癌症进展直接相关<sup>(48)</sup>。

### 2.3. APE1与氧化还原调控

APE1还可以作为氧化还原因子, 刺激包括AP-1、NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 和p53在内的多个氧化还原因子与DNA结合, 从而参与细胞增殖、迁移和炎症反应等过程<sup>(49,50)</sup>。例如, APE1通过减少转录因子Oct1与凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX1) 启动子的结合, 抑制LOX1的表达, 从而抑制THP-1细胞中由氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞活化和泡沫细胞形成<sup>(51)</sup>。APE1蛋白含有七个半胱氨酸残基 (Cys65、Cys93、Cys99、Cys138、Cys208、Cys296和Cys310), 其中Cys65、Cys93和Cys99与APE1的氧化还原活性相关<sup>(52,53)</sup> (图2)。此外, Cys65仅存在于哺乳动物细胞中, Cys65结构的突变可能会影响APE1的氧化还原活性, 而其DNA修复功能不受影响。

## APE1

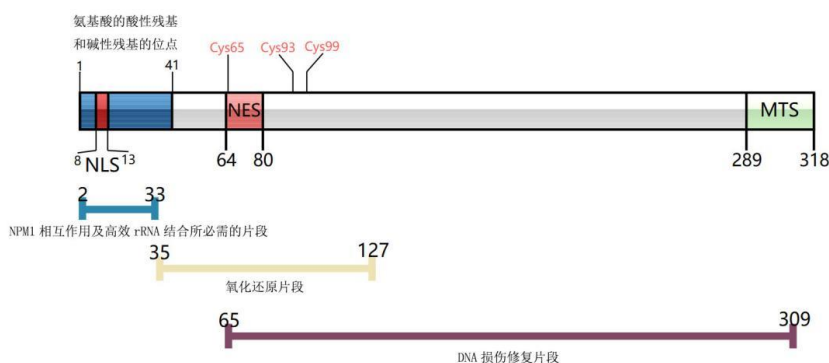


图2. APE1蛋白的结构表示, 突出其功能域和关键结构特征。

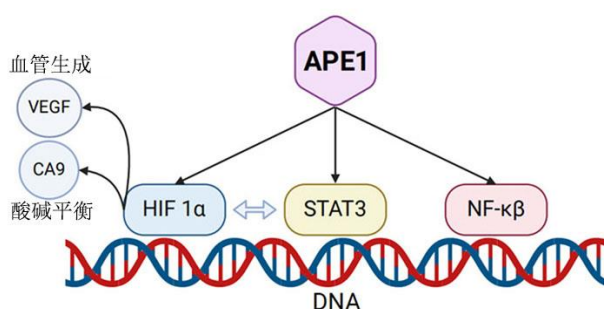


图3. APE1相关的信号通路。APE1与关键分子如STAT3、缺氧诱导因子(HIFs)和NF- $\kappa$ B相互作用, 调控细胞增殖和分化等重要的细胞过程。

### 3. APE1参与的信号通路

最初对APE1功能的研究集中在其作为DNA损伤核酸内切酶的修复活性上<sup>(38,48,54)</sup>。然而, 随着研究的进展, 越来越多的研究表明, APE1不仅作为DNA修复酶发挥作用, 还作为氧化还原蛋白调控多种转录因子的活化, 并且越来越多地被认为是多条信号通路中的关键因素<sup>(25,55)</sup> (图3)。APE1途径是一条从原核生物到人类高度保守的信号通路, 而APE1对其他信号通路的氧化还原调控是哺乳动物所特有的<sup>(56)</sup>。APE1通过抑制转录因子如CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ 、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 和aP2在3T3-L1细胞中的表达, 抑制脂肪细胞分化<sup>(57)</sup>。据报道, APE1与大量信号通路有关, 包括STAT3、HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、AP-1和P53信号通路, 这些信号通路通常与肿瘤细胞的发生和发展密切相关<sup>(26,33,58,59)</sup>。研究表明, APE1在儿童急性淋巴细胞白血病中表现出相对较高的活性, 并且在患者样本中测试发现, APE1相关的信号通路, 如NF- $\kappa$ B信号通路, 在氧化和DNA损伤条件下被激活。E3330是一种专门靶向APE1氧化还原活性的抑制剂, 已在细胞实验中证明通过干扰APE1的氧化还原活性抑制淋巴瘤细胞的存活, 下调APE1的下游靶基因的表达, 并促进淋巴瘤细胞的凋亡<sup>(60,61)</sup>。然而, 在使用异种细胞移植的小鼠体内实验中, E3330处理的小鼠肿瘤细胞的生长减缓, APE1相关的下游靶基因的表达水平下降<sup>(62)</sup>, E3330对肿瘤具有抑制作用<sup>(63,64)</sup>。

### 3.1. 信号传导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路

STAT3在正常细胞和癌细胞中都发挥着重要作用。在细胞增殖和存活过程中, STAT3可被Janus激酶磷酸化形成二聚体, 随后转移到细胞核中调控基因转录<sup>(65-67)</sup>。在肿瘤细胞中, STAT3信号通路通常被激活, 而APE1也活跃, 影响STAT3对DNA结合位点的敏感性来调控基因转录<sup>(68)</sup>。研究表明, 通过REF1/APE1抑制剂抑制APE1的氧化还原活性可以减少STAT3下游靶基因的表达, 并抑制癌细胞的增殖<sup>(68,69)</sup>。因此, 将STAT3信号通路与APE1抑制剂联合使用以抑制肿瘤细胞增殖, 可能是临床癌症治疗的新方向。

### 3.2. 缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路

HIF-1是一类在特定低氧环境下由细胞产生的细胞因子, 参与各种组织和器官的生理过程, 在细胞癌变过程中异常表达。研究表明, HIF-1与APE1信号通路密切相关。APE1的氧化还原功能能够促进HIF-1的活化。在低氧条件下, 抑制APE1的活性可以降低HIF-1下游基因的表达水平, 并减少肿瘤细胞的存活<sup>(33)</sup>。此外, HIF-1和STAT3在细胞癌变过程中表现出协同作用<sup>(70-72)</sup>。因此, 使用APE1抑制剂同时抑制这两条信号通路的下游基因转录可能是一个有前景的抗癌策略<sup>(73)</sup>。

### 3.3. 核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路

NF- $\kappa$ B是细胞内响应细胞和胞外信号而生成的转录因子, 参与细胞增殖、迁移、再生和免疫反应等多种生理过程。研究表明, NF- $\kappa$ B信号通路在肿瘤的形成中也起着重要作用<sup>(74)</sup>。一旦激活, 它会通过一系列变化(如抑制凋亡或改变肿瘤细胞微环境)导致癌变。在DNA损伤后的细胞修复过程中, NF- $\kappa$ B信号通路也被激活, 促进活性氧(ROS)的生成, ROS进一步促进细胞DNA损伤, 从而进一步激活NF- $\kappa$ B信号通路, 增加与抗凋亡和促增殖基因相关的表达水平, 促进细胞的恶性转化<sup>(75)</sup>。APE1对于NF- $\kappa$ B信号通路的激活至关重要, NF- $\kappa$ B对DNA的结合依赖于APE1的氧化还原活性。研究表明, 抑制APE1可以降低

表1 目前在研的APE1抑制剂列表。该表列出了临床药物如白藜芦醇、大豆异黄酮、丹参酮和E3330，这些药物通过阻断APE1表达来抑制肿瘤生长

药物	类别	作用机制	作用	应用
白藜芦醇	抑制APE1的氧化还原功能	抑制APE1的活性，尤其是其氧化还原调节功能，减少活化蛋白1和NF- $\kappa$ B的活性	增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性	各类人类肿瘤
异黄酮	抑制APE1的表达	通过下调NF- $\kappa$ B和缺氧诱导因子(HIFs)，抑制APE1的表达	抑制肿瘤细胞生长，促进细胞凋亡	非小细胞肺癌，前列腺肿瘤
丹参酮	通过与rAPE1蛋白结合抑制APE1功能	通过与重组APE1蛋白(rAPE1)结合，抑制APE1的功能	抑制肿瘤细胞生长，增强肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性	宫颈癌，结肠癌
E3330	抑制APE1的氧化还原功能	抑制APE1的氧化还原功能，阻断NF- $\kappa$ B的激活	抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和迁移，抑制血管生成	胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤

NF- $\kappa$ B调控的下游基因的转录<sup>(62,77)</sup>，并且APE1可以降低肿瘤细胞的增殖能力，促进肿瘤细胞的凋亡<sup>(34,69)</sup>。

#### 4. APE1对细胞致癌的影响

在细胞致癌过程中，APE1在细胞核和细胞质中的表达均升高，且其DNA修复和氧化还原功能发生变化<sup>(78)</sup>。此外，细胞内高水平的APE1表达与癌症治疗的效果不佳、化疗反应差、生存率低、复发间隔时间短等不利因素相关<sup>(79,80)</sup>。文献表明，APE1水平在结直肠癌、肾癌、肝癌、胰腺癌和皮肤鳞状细胞癌(cSCC)患者的血浆中升高。APE1在人体胰腺癌细胞中的上调以及通过APE1抑制剂调节其氧化还原活性能够阻止癌细胞的增殖和迁移<sup>(62)</sup>，表明APE1的氧化还原活性与细胞增殖和迁移密切相关。类似的现象在卵巢肿瘤中也有观察到，卵巢肿瘤细胞中的APE1表达增加，其敲除可抑制肿瘤细胞增殖<sup>(81)</sup>。APE1促进了皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖。删除APE1可以抑制cSCC细胞的活力，而APE1的上调则促进细胞增殖<sup>(82)</sup>。在HCC中也是如此。传统观点认为，APE1仅位于细胞核中，但新的研究表明，APE1也在某些癌细胞类型的细胞质中表达<sup>(74,83)</sup>。在正常的肝细胞中，APE1的表达量较小，主要位于细胞核中，而在肝癌细胞中，APE1的表达显著增加，并且异位定位；此外，还可以在细胞质中检测到APE1蛋白。研究发现，在HCC中，所有涉及APE1的信号通路都可以刺激细胞增强其增殖、转移和抗凋亡能力<sup>(84)</sup>。因此，降低肿瘤细胞中APE1的表达可能在未来成为肿瘤治疗的一种手段，特别是对于不能耐受化疗或放疗的患者来说。

肿瘤的发生和进展涉及多个相关基因的异常表达<sup>(85)</sup>。APE1作为一个转录因子，在DNA修复和氧化还原功能中发挥着重要作用，调节与癌症相关的通路<sup>(78,86)</sup>，并且与肿瘤细胞的致癌和增殖密切相关。研究表明，APE1的表达与肿瘤的分期、侵袭程度和复发有一定关系。因此，血浆APE1表达水平可作为膀胱癌检测的生物标志物<sup>(34)</sup>。然而，目前关于APE1与HCC之间关系的报道较少。现有研究表明，与非癌组织相比，HCC组织中的APE1表达增加，且在HCC的致癌和进展过程中起着至关重要的作用<sup>(35)</sup>。下调APE1的表达可以有效减少Hep3B细胞的增殖，并促进肿瘤细胞的凋亡<sup>(34)</sup>。这表明，APE1可能通过抑制细胞凋亡来促进肿瘤的生长。肿瘤细胞表现出增强的增殖

能力和较低的凋亡率。APE1在细胞质中的定位已经在卵巢癌、肺癌和结直肠癌等多种癌症中与癌症的发生有关，提示其可能作为预后标志物和治疗靶点<sup>(87,88)</sup>。增强的细胞质APE1表达通常与p53的异常相关，可能预示着癌症患者的生存期和复发情况，强调了APE1在肿瘤进展和侵袭中的亚细胞分布的重要性<sup>(74,89,90)</sup>。因此，对于癌症的治疗，通过促进肿瘤细胞的凋亡来抑制细胞增殖和分化可能是一个有效的肿瘤抑制方法。

#### 5. APE1靶向药物在临床中的前景

现有的许多研究表明，APE1在HCC的发展和进展中发挥着重要作用，并且其表达与癌症患者的预后密切相关<sup>(91)</sup>。在HCC中，癌组织细胞中的APE1表达高于癌旁组织细胞。APE1的过度表达通过扰乱同源重组和细胞周期，促进了化疗耐药性的发生<sup>(92)</sup>。研究表明，APE1抑制剂可以增强化疗(顺铂)、光动力疗法和放疗的疗效<sup>(93-96)</sup>。高APE1表达与CD4+初始T细胞的浸润降低相关，而这在非小细胞肺癌中是复发无病生存率的预测指标，并且对高APE1水平患者的生存有改善作用<sup>(97)</sup>。高APE1表达在乳腺癌细胞核中与较差的无病生存趋势相关，并且与A型乳腺癌亚型和雌激素受体阳性相关，而在低Ki-67情况下APE1的低表达预示着较差的总体生存率<sup>(98)</sup>。将APE1/REF1氧化还原抑制剂与标准化疗药物顺铂联合使用在体外更有效地抑制膀胱癌细胞的增殖<sup>(99)</sup>。因此，一些研究人员提出，通过抑制APE1的作用来治疗HCC。通过使用APE1抑制剂，可以抑制APE1的功能，进一步抑制肿瘤细胞的增殖，并促进肿瘤细胞的凋亡(表1)。

##### 5.1. 白藜芦醇

白藜芦醇(3,4',5-三羟基芪)是一种天然的多酚类化合物。实验表明，白藜芦醇预处理可以提高人类黑色素瘤细胞对化疗药物达卡巴嗪的敏感性<sup>(99,100)</sup>。然而，体外实验已经证实，白藜芦醇通过抑制APE1的氧化还原功能有效降低了AP-1和NF- $\kappa$ B的活性，这一效果在多种癌症类型中都有观察到<sup>(101)</sup>。此外，白藜芦醇可以作为APE1的选择性抑制剂，为其临床应用奠定了基础。

##### 5.2. 异黄酮

异黄酮是一类天然化合物, 对抗癌症具有重要的保护作用<sup>(102,103)</sup>。体外研究证实, 异黄酮能够有效抑制肿瘤细胞的增殖, 并通过辐射增强细胞的死亡<sup>(104)</sup>。在非小细胞肺癌中, 异黄酮通过抑制APE1的DNA修复功能使肿瘤细胞对辐射更敏感<sup>(105)</sup>。此外, 在前列腺癌中, 大豆异黄酮可以通过抑制APE1同时下调NF- $\kappa$ B和HIF-1, 增强肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤组织的血管生成, 并使肿瘤细胞对辐射敏感<sup>(101)</sup>。从这个角度来看, 异黄酮作为APE1的抑制剂对肿瘤的进展具有抑制作用。这也表明, 抑制APE1的活性可能成为一种癌症治疗策略。

### 5.3. 丹参酮

丹参酮是一种传统的中药, 可以抑制APE1的氧化还原活性<sup>(106)</sup>。它能够有效抑制人宫颈癌和结肠癌细胞的增殖。此外, 丹参酮预处理可以使肿瘤细胞系对电离辐射和化疗药物更敏感。作为APE1的抑制剂, 丹参酮在癌症治疗方面具有广阔的前景。

### 5.4. E3330

E3330 (也称为(2E)-3-[5-(2,3-二甲氧基-6-甲基-1,4-苯醌基)]-2-壬烯酸) 是一种能够选择性抑制APE1氧化还原活性的化合物, 而对其DNA修复功能, 即BER通路, 几乎没有抑制作用。通过增加Cys65和/或Cys93之间二硫键的形成, E3330有效减少了APE1分子的氧化还原活性部分<sup>(107,108)</sup>。实验已证实, E3330能够有效抑制卵巢癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、脑肿瘤、胰腺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤中的肿瘤细胞增殖, 而对正常细胞的增殖影响较小<sup>(109)</sup>。通过抑制APE1的活性, 一些转录调节因子的活动被阻断, 包括NF- $\kappa$ B、激活蛋白和HIF-1, 这对肿瘤细胞的增殖、侵袭和代谢有显著影响, 从而抑制肿瘤的进展<sup>(62)</sup>。此外, E3330还可以有效抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移<sup>(64)</sup>。

实验表明, APE1的氧化还原域对于肿瘤相关的上皮细胞分化功能以及肿瘤细胞迁移后的血管生成至关重要<sup>(77,110)</sup>。在肝癌中, APE1可以促进HCC在体内外的进展<sup>(35)</sup>。实验显示, APE1的过表达和酶活性的增加与癌细胞的存活和耐药性有关<sup>(111)</sup>。此外, 研究表明, 抑制APE1可以导致脂质过氧化的积累, 并增强HCC中的铁死亡<sup>(112)</sup>。Western blot分析显示, 二乙基亚硝胺 (DEN) 处理增强了APE1蛋白的表达<sup>(113)</sup>。Licochalcone B和富勒烯C60的抗氧化作用可能是通过减少由氧化应激激活的APE1表达, 从而对DEN诱导的HCC具有保护作用。

## 6. 结论

抑制APE1可能成为一种有效的肿瘤治疗方法。因此, 抑制APE1可以成为一种有效的肿瘤治疗手段。从上述研究结果中可以得出结论, APE1在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。抑制APE1的活性可以有效控制肿瘤细胞的增殖和扩散, 提示针对APE1的靶向治疗可能成为HCC治疗的新方向, 特别适合那些对手术和化疗反应较差的患者。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

## 参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Singal A, Kanwal F and Llovet J. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: Implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20:864-884.
3. Yang J, Hainaut P, Gores G, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:589-604.
4. Clark T, Maximin S, Meier J, *et al.* Hepatocellular carcinoma: Review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44:479-486.
5. Sia D, Villanueva A, Friedman S, *et al.* Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology.* 2017;152:745-761.
6. Zhang H, Su X, Burley SK, *et al.* mTOR regulates aerobic glycolysis through NEAT1 and nuclear paraspeckle-mediated mechanism in hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2022;12:3518-3533.
7. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400:1345-1362.
8. Chang Y, Jeong S, Young Jang J, *et al.* Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8165.
9. Galle P, Dufour J, Peck-Radosavljevic M, *et al.* Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2021;17:1237-1251.
10. Llovet J, De Baere T, Kulik L, *et al.* Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:293-313.
11. Llovet J, Montal R, Sia D, *et al.* Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:599-616.
12. Cheng A, Kang Y, Chen Z, *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:25-34.
13. Llovet J, Castet F, Heikenwalder M, *et al.* Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:151-172.
14. Kong F, Ye Q, Miao X, *et al.* Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2021;11:5464-5490.
15. Ladd A, Duarte S, Sahin I, *et al.* Mechanisms of drug resistance in HCC. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2024;79:745-746.
16. Dattachoudhury S, Sharma R, Kumar A, *et al.* Sorafenib inhibits proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Oncology.* 2020;98:478-486.
17. Tang W, Chen Z, Zhang W, *et al.* The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:87.
18. Tian C, Liu Y, Xue L, *et al.* Sorafenib inhibits ovarian cancer cell proliferation and mobility and induces radiosensitivity by targeting the tumor cell epithelial-mesenchymal transition. *Open*

- Life Sci. 2022;17:616-625.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.
  20. Gupta N, Verma RK, Prinja S, *et al.* Cost-effectiveness of sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9:468-475.
  21. Zschäbitz S, Grüllich C. Lenvatinib: A tyrosine kinase inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR $\alpha$ , KIT and RET. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:187-198.
  22. Bo W, Chen Y. Lenvatinib resistance mechanism and potential ways to conquer. *Front Pharmacol.* 2023;14:1153991.
  23. Liu X, Lu Y, Qin S. Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: Mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies. *Future Oncol.* 2021;17:2243-2256.
  24. Gao X, Zhao R, Ma H, *et al.* Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab treatment for advanced hepatocellular carcinoma in the real world: A single-arm meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023;23:635.
  25. López DJ, Rodríguez JA, Bañuelos S. Molecular mechanisms regulating the DNA repair protein APE1: A focus on its flexible N-terminal tail domain. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6308.
  26. 孙志鹏, 许光中, 阿民布和, 等. 沉默APE-1对肝癌细胞Hep 3B转录组表达谱及TNF信号通路的影响. *安徽医科大学学报.* 2021;56:1106-1111.
  27. He H, Liu X, Wu Y, *et al.* DNA nanotechnology-empowered fluorescence imaging of APE1 activity. *Chemistry.* 2023;5:1815-1831.
  28. An SY, Jin S-A, Seo HJ, *et al.* Protective effect of secretory APE1/Ref-1 on doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of ROS and p53 pathway. *ESC Heart Failure.* 2024;11:1182-1193.
  29. Zhang S, He L, Dai N, *et al.* Serum APE1 as a predictive marker for platinum-based chemotherapy of non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget.* 2016;7:77482-77494.
  30. McIlwain DW, Fishel ML, Boos A, *et al.* APE1/Ref-1 redox-specific inhibition decreases survivin protein levels and induces cell cycle arrest in prostate cancer cells. *Oncotarget.* 2018;9:10962-10977.
  31. Lee YR, Park MS, Joo HK, *et al.* Therapeutic positioning of secretory acetylated APE1/Ref-1 requirement for suppression of tumor growth in triple-negative breast cancer *in vivo.* *Sci Rep.* 2018;8:8701.
  32. 孙志鹏, 许光中, 阿民布和, 等. APE-1对肝癌细胞裸鼠成瘤能力及PKM2表达的影响及机制探索. *安徽医科大学学报.* 2020;10:1872-1876.
  33. Logsdon DP, Grimard M, Luo M, *et al.* Regulation of HIF1 $\alpha$  under hypoxia by APE1/Ref-1 impacts CA9 expression: Dual targeting in patient-derived 3D pancreatic cancer models. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:2722-2732.
  34. Sun Z, Zhu Y, Aminbuhe, *et al.* Differential expression of APE1 in hepatocellular carcinoma and the effects on proliferation and apoptosis of cancer cells. *Biosci Trends.* 2018;12:456-462.
  35. Lu X, Zhao H, Yuan H, *et al.* High nuclear expression of APE1 correlates with unfavorable prognosis and promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma. *J Mol Histol.* 2021;52:219-231.
  36. Di Maso V, Avellini C, Crocè LS, *et al.* Subcellular localization of APE1/Ref-1 in human hepatocellular carcinoma: Possible prognostic significance. *Mol Med.* 2007;13:89-96.
  37. Hegde ML, Hazra TK, Mitra S. Early steps in the DNA base excision/single-strand interruption repair pathway in mammalian cells. *Cell Res.* 2008;18:27-47.
  38. Demple B, Herman T, Chen DS. Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: Definition of a family of DNA repair enzymes. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88:11450-11454.
  39. Kciuk M, Marciniak B, Mojzycz M, *et al.* Focus on UV-induced DNA damage and repair-disease relevance and protective strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7264.
  40. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5:a012583.
  41. Hindi NN, Elsakrmy N, Ramotar D. The base excision repair process: Comparison between higher and lower eukaryotes. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:7943-7965.
  42. Khodyreva SN, Prasad R, Ilina ES, *et al.* Apurinic/apyrimidinic (AP) site recognition by the 5'-dRP/AP lyase in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1). *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107:22090-22095.
  43. Vidal AE, Boiteux S, Hickson ID, *et al.* XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions. *EMBO J.* 2001;20:6530-6539-6539.
  44. Bennett RAO, Wilson DM, Wong D, *et al.* Interaction of human apurinic endonuclease and DNA polymerase  $\beta$  in the base excision repair pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:7166-7169.
  45. Antoniali G, Serra F, Lirussi L, *et al.* Mammalian APE1 controls miRNA processing and its interactome is linked to cancer RNA metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:797.
  46. Berquist BR, McNeill DR, Wilson DM, 3rd. Characterization of abasic endonuclease activity of human Ape1 on alternative substrates, as well as effects of ATP and sequence context on AP site incision. *J Mol Biol.* 2008;379:17-27.
  47. Antoniali G, Dalla E, Mangiapane G, *et al.* APE1 controls DICER1 expression in NSCLC through miR-33a and miR-130b. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79:446.
  48. Malfatti MC, Antoniali G, Codrich M, *et al.* Coping with RNA damage with a focus on APE1, a BER enzyme at the crossroad between DNA damage repair and RNA processing/decay. *DNA Repair (Amst).* 2021;104:103133.
  49. Kladova OA, Bazlekowa-Karaban M, Baconnais S, *et al.* The role of the N-terminal domain of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1, APE1, in DNA glycosylase stimulation. *DNA Repair (Amst).* 2018;64:10-25.
  50. Oliveira TT, Coutinho LG, de Oliveira LOA, *et al.* APE1/Ref-1 role in inflammation and immune response. *Front Immunol.* 2022;13:793096.
  51. Hu Z, Hui B, Hou X, *et al.* APE1 inhibits foam cell formation from macrophages *via* LOX1 suppression. *Am J Transl Res.* 2020;12:6559-6568.
  52. Luo M, Zhang J, He H, *et al.* Characterization of the redox activity and disulfide bond formation in apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Biochemistry.* 2012;51:695-705.
  53. Pekhale K, Haval G, Perween N, *et al.* DNA repair enzyme APE1 from evolutionarily ancient Hydra reveals redox activity exclusively found in mammalian APE1. *DNA Repair.* 2017;59:44-56.
  54. Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML. Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: What's new? *Future Oncol.* 2014;10:1215-1237.
  55. Kelley MR, Georgiadis MM, Fishel ML. APE1/Ref-1 role in redox signaling: Translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1. *Curr Mol Pharmacol.* 2012;5:36-53.
  56. Georgiadis M, Luo M, Gaur RK, *et al.* Evolution of the redox function in mammalian Apurinic/apyrimidinic endonuclease. *Mut Res.* 2008;643:54-63.
  57. Lee EO, Joo HK, Lee YR, *et al.* APE1/Ref-1 inhibits adipogenic transcription factors during adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3251.
  58. 孙志鹏, 朱昱冰, 阿民布和, 等. APE1在肝癌中的差异表达及其对肝癌细胞增殖、凋亡的影响. *华中科技大学学报医学版.* 2018;47:660-665.

59. 朱昱冰, 孙志鹏, 阿民布和, 等. APE-1 shRNA与过表达载体的构建及其对肝细胞免疫炎症因子、细胞凋亡的影响. 华中科技大学学报医学版. 2019;48:137-142.
60. Biswas A, Khanna S, Roy S, *et al.* Endothelial cell tumor growth is Ape/ref-1 dependent. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309:296-307.
61. Ding J, Fishel ML, Reed AM, *et al.* Ref-1/APE1 as a transcriptional regulator and novel therapeutic target in pediatric T-cell leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2017;16:1401-1411.
62. Fishel ML, Jiang Y, Rajeshkumar NV, *et al.* Impact of APE1/Ref-1 redox inhibition on pancreatic tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:1698-1708.
63. Vasko MR, Guo C, Thompson EL, *et al.* The repair function of the multifunctional DNA repair/redox protein APE1 is neuroprotective after ionizing radiation. *DNA Repair (Amst).* 2011;10:942-952.
64. Zou GM, Maitra A. Small-molecule inhibitor of the AP endonuclease 1/REF-1 E3330 inhibits pancreatic cancer cell growth and migration. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:2012-2021.
65. Huynh J, Chand A, Gough D, *et al.* Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer — using tissue repair as a road map. *Nat Rev Cancer.* 2019;19:82-96.
66. Hu X, li J, Fu M, *et al.* The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:1-20.
67. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, *et al.* The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signaling.* 2017;15:23.
68. Cardoso AA, Jiang Y, Luo M, *et al.* APE1/Ref-1 regulates STAT3 transcriptional activity and APE1/Ref-1-STAT3 dual-targeting effectively inhibits pancreatic cancer cell survival. *PLoS One.* 2012;7:e47462.
69. Fishel ML, Xia H, McGeown J, *et al.* Antitumor activity and mechanistic characterization of APE1/Ref-1 inhibitors in bladder cancer. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:1947-1960.
70. Pawlus MR, Wang L, Hu CJ. STAT3 and HIF1 $\alpha$  cooperatively activate HIF1 target genes in MDA-MB-231 and RCC4 cells. *Oncogene.* 2014;33:1670-1679.
71. Dinarello A, Betto RM, Diamante L, *et al.* STAT3 and HIF1 $\alpha$  cooperatively mediate the transcriptional and physiological responses to hypoxia. *Cell Death Discovery.* 2023;9:226.
72. Rad E, Dodd K, Thomas L, *et al.* STAT3 and HIF1 $\alpha$  signaling drives oncogenic cellular phenotypes in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mol Cancer Res.* 2015;13:1149-1160.
73. Bhakat KK, Mantha AK, Mitra S. Transcriptional regulatory functions of mammalian AP-endonuclease (APE1/Ref-1), an essential multifunctional protein. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:621-638.
74. Wu HH, Cheng YW, Chang JT, *et al.* Subcellular localization of apurinic endonuclease 1 promotes lung tumor aggressiveness via NF- $\kappa$ B activation. *Oncogene.* 2010;29:4330-4340.
75. Huang TT, Wuerzberger-Davis SM, Wu ZH, *et al.* Sequential modification of NEMO/IKK $\gamma$  by SUMO-1 and ubiquitin mediates NF- $\kappa$ B activation by genotoxic stress. *Cell.* 2003;115:565-576.
76. Xia L, Tan S, Zhou Y, *et al.* Role of the NF $\kappa$ B-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2063-2073.
77. Siqueira PB, de Sousa Rodrigues MM, de Amorim ÍSS, *et al.* The APE1/REF-1 and the hallmarks of cancer. *Mol Biol Rep.* 2024;51:47.
78. Shin JH, Choi S, Lee YR, *et al.* APE1/Ref-1 as a serological biomarker for the detection of bladder cancer. *Cancer Res Treat.* 2015;47:823-833.
79. Luo M, Kelley MR. Inhibition of the human apurinic/aprimidinic endonuclease (APE1) repair activity and sensitization of breast cancer cells to DNA alkylating agents with lucanthone. *Anticancer Res.* 2004;24:2127-2134.
80. Long K, Gu L, Li L, *et al.* Small-molecule inhibition of APE1 induces apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in non-small cell lung cancer. *Cell Death Dis.* 2021;12:503.
81. Fishel ML, He Y, Reed AM, *et al.* Knockdown of the DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 blocks ovarian cancer cell and tumor growth. *DNA Repair (Amst).* 2008;7:177-186.
82. deng X, Zhen P, Niu X, *et al.* APE1 promotes proliferation and migration of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci.* 2020;100:67-74.
83. Di Maso V, Avellini C, Crocè LS, *et al.* Subcellular localization of APE1/Ref-1 in human hepatocellular carcinoma: Possible prognostic significance. *Mol Med.* 2007;13:89-96.
84. Yang Z, Yang S, Misner BJ, *et al.* The role of APE/Ref-1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma progression. *Int J Oncol.* 2014;45:1820-1828.
85. Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular carcinoma: Causes, mechanism of progression and biomarkers. *Curr Chem Genom Transl Med.* 2018;12:9-26.
86. Tell G, Quadrioglio F, Tiribelli C, *et al.* The many functions of APE1/Ref-1: Not only a DNA repair enzyme. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:601-620.
87. Sheng Q, Zhang Y, Wang R, *et al.* Prognostic significance of APE1 cytoplasmic localization in human epithelial ovarian cancer. *Med Oncol.* 2012;29:1265-1271.
88. Bazzani V, Barchiesi A, Radecka D, *et al.* Mitochondrial apurinic/aprimidinic endonuclease 1 enhances mtDNA repair contributing to cell proliferation and mitochondrial integrity in early stages of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2020;20:969.
89. Wu H-H, Chu Y-C, Wang L, *et al.* Cytoplasmic ape1 expression elevated by p53 aberration may predict survival and relapse in resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:336-347.
90. Abbotts R, Madhusudan S. Human AP endonuclease 1 (APE1): From mechanistic insights to druggable target in cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:425-435.
91. Malfatti MC, Bellina A, Antoniali G, *et al.* Revisiting two decades of research focused on targeting APE1 for cancer therapy: The pros and cons. *Cells.* 2023;12:1895.
92. Subodh K, Jiangning Z, Srikanth T, *et al.* Elevated APE1 dysregulates homologous recombination and cell cycle driving genomic evolution, tumorigenesis, and chemoresistance in esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2023;165:357-373.
93. Wang D, Xiang D-B, Yang X-q, *et al.* APE1 overexpression is associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer and targeted inhibition of APE1 enhances the activity of cisplatin in A549 cells. *Lung Cancer.* 2009;66:298-304.
94. Franchi LP, de Freitas Lima JEB, Piva HL, *et al.* The redox function of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 as key modulator in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2020;211:111992.
95. Melissa L F, Hanyu X, Jack M, *et al.* Antitumor activity and mechanistic characterization of APE1/Ref-1 inhibitors in bladder cancer. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:1947-1960.
96. Jing Z, Zixin W, Chuan Y, *et al.* APE1 promotes radiation resistance against radiation-induced pyroptosis by inhibiting the STING pathway in lung adenocarcinoma. *Transl Oncol.* 2023;36:101749.
97. Li Y, Zhao X, Xiao H, *et al.* APE1 may influence CD4<sup>+</sup> naïve T cells on recurrence free survival in early stage NSCLC. *BMC Cancer.* 2021;21:233.
98. Woo J, Park H, Sung SH, *et al.* Prognostic value of human apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1) expression in breast cancer. *PLOS ONE.* 2014;9:e99528.

99. Lee SG, Lee DG, Joo YH, *et al.* Synergistic inhibitory effects of the oxyresveratrol and dacarbazine combination against melanoma cells. *Oncol Lett.* 2021;22:667.
100. Kang S, Wang Z, Li B, *et al.* Anti-tumor effects of resveratrol on malignant melanoma is associated with promoter demethylation of RUNX3 gene. *Pharmazie.* 2019;74:163-167.
101. Laev SS, Salakhutdinov NF, Lavrik OI. Inhibitors of nuclease and redox activity of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox effector factor 1 (APE1/Ref-1). *Bioorg Med Chem.* 2017;25:2531-2544.
102. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, *et al.* Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients.* 2020;12:3853.
103. Kim IS. Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:1064.
104. Hillman GG. Soy isoflavones protect normal tissues while enhancing radiation responses. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29:62-71.
105. Singh-Gupta V, Joiner MC, Runyan L, *et al.* Soy isoflavones augment radiation effect by inhibiting APE1/Ref-1 DNA repair activity in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:688-698.
106. Sui J, Li M, Qian C, *et al.* Functional analysis of tanshinone IIA that blocks the redox function of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1. *Drug Design, Development Therapy.* 2014;8:2147-2160.
107. Cesaratto L, Codarin E, Vascotto C, *et al.* Specific inhibition of the redox activity of ape1/ref-1 by e3330 blocks tnf- $\alpha$ -induced activation of IL-8 production in liver cancer cell lines. *PLoS One.* 2013;8:e70909.
108. Su D, Delaplane S, Luo M, *et al.* Interactions of apurinic/apyrimidinic endonuclease with a redox inhibitor: Evidence for an alternate conformation of the enzyme. *Biochemistry.* 2011;50:82-92.
109. Luo M, Delaplane S, Jiang A, *et al.* Role of the multifunctional DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 in cancer and endothelial cells: Small-molecule inhibition of the redox function of Ape1. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10:1853-1867.
110. Zou GM, Karikari C, Kabe Y, *et al.* The Ape-1/Ref-1 redox antagonist E3330 inhibits the growth of tumor endothelium and endothelial progenitor cells: Therapeutic implications in tumor angiogenesis. *J Cell Physiol.* 2009;219:209-218.
111. Sengupta S, Mantha AK, Mitra S, *et al.* Human AP endonuclease (APE1/Ref-1) and its acetylation regulate YB-1-p300 recruitment and RNA polymerase II loading in the drug-induced activation of multidrug resistance gene MDR1. *Oncogene.* 2011;30:482-493.
112. Du Y, Zhou Y, Yan X, *et al.* APE1 inhibition enhances ferroptotic cell death and contributes to hepatocellular carcinoma therapy. *Cell Death Differ.* 2024;31:431-446.
113. Sadek K, Abouzed T, Nasr S, *et al.* Licochalcone B ameliorates liver cancer *via* targeting of apoptotic genes, DNA repair systems, and cell cycle control. *Iran J Pharm Res.* 2020;19:372-386.

----  
引用本文 / Article Citation:

徐海, 孙志鹏. APE1在肝细胞癌中的作用及其作为临床治疗靶点的前景. 医学新视角. 2024;1(5):234-241. doi:10.5582/npjm.2024.01046

Hai Xu, Zhipeng Sun. The clinical prospects of APE1 as a new therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):234-241. doi:10.5582/npjm.2024.01046