

希佩尔-林道综合征相关肾细胞癌的通路及其靶向药物的研究进展

刘颖昊¹, 双卫兵^{2*}

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001

2. 山西医科大学第一医院 泌尿外科, 山西 太原 030001

摘要: 希佩尔-林道(VHL)综合征以 VHL 基因突变为疾病的基础起源。VHL 突变可以使同一患者一生中诱发多种不同部位的良恶性肿瘤。肾细胞癌是 VHL 患者重要的临床类型,也是患者死亡的重要原因。包括血管内皮生长因子(VEGF)通路、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)通路、促红细胞生成素(EPO)通路被证实与其发病息息相关。VHL 突变导致的肾癌高度血管化特征是多种靶向药物治疗 VHL 肾癌的基础,如贝伐单抗、舒尼替尼等药物已经取得不错的疗效。而基于 HIF-2 α 的新药 belzutifan 以及第 3 代 mTOR 受体抑制剂 Rapalink-1 也为 VHL 肾癌治疗提供了新的手段。综述了 VHL 突变与上述通路的致癌机制,并结合相关靶向药物的应用和新药研发进行了阐述,有望为将来的新药研发提供了有益的思考。

关键词: 希佩尔-林道综合征; 肾癌; 血管内皮生长因子通路; 雷帕霉素靶蛋白通路; 贝伐单抗; 舒尼替尼

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0907-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.042

Research progress on pathway and targeted drugs of renal cell carcinoma associated with Hippel Lindau syndrome

LIU Ying-hao¹, SHUANG Wei-bing²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. Department of Urology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Hippel-Lindau (VHL) syndrome has mutations in the VHL gene as the underlying origin of the disease. The mutation can predispose the same patient to multiple benign and malignant tumors at different sites during their lifetime. Renal cell carcinoma is an important clinical type in patients with VHL and an important cause of death. Multiple pathways including VEGF, mTOR, HIF-2 α , and EPO have been shown to be involved in its pathogenesis, and the highly vascularised nature of kidney cancer due to VHL mutations is the basis for the treatment of VHL kidney cancer with a variety of targeted drugs. Drugs such as bevacizumab and sunitinib have achieved good efficacy. The new HIF-2 α -based drug belzutifan and the third-generation mTOR receptor inhibitor Rapalink-1 also offers new prospects for treatment. This article reviews the oncogenic mechanism of VHL mutations and the above pathways, and expounds the application and new drug development combined with related targeted drugs, which is expected to provide useful food for thought for future new drug development.

Key words: Hippel-Lindau syndrome; renal cell carcinoma; VEGF pathway; mTOR pathway; bevacizumab; sunitinib

Arvid Lindau 于 1926 年发现脊髓和髓质中的囊肿、肿瘤与视网膜母细胞瘤和内脏肿瘤的发生相关,随后这类疾病被命名为希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau, VHL)综合征。肾癌为 VHL 综合征第 2 高发肿瘤,以单侧或双侧肾癌伴双侧肾脏大量囊肿形成为特征。1993 年 VHL 基因突变首次发现

于肾透明细胞癌,并于次年被证实为 VHL 基因的失活突变^[1-2]。VHL 基因在视网膜母细胞瘤、肾透明细胞癌等肿瘤发生发展中占据核心作用。通过 VHLdb 数据库搜索发现已检测到希佩尔-林道肿瘤抑制蛋白(pVHL)可与 522 种蛋白质具有相互作用(更新截止于 2021 年 6 月)。仅有 40% 的蛋白

收稿日期: 2021-12-07

作者简介: 刘颖昊(1992—),男,泌尿外科科学博士生。E-mail: liuyh789789@126.com

*通信作者: 双卫兵(1974—),男,主任医师,博士,研究方向为排尿功能障碍性疾病。E-mail: liuyh789789@126.com

交互机制及其作用的结构域得到证实^[3]。蛋白质的广泛功能也解释了 VHL 相关肾癌为何在肿瘤生长行为中具有相当的差异^[4]。基于 VHL 转录蛋白的复杂功能,寻找肿瘤生成过程中不同途径中共同节点的研究和相应靶向药物的开发有望为该类药物提供多样且精准的治疗方案。目前已经确定了血管内皮生长因子(VEGF)通路、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 通路、促红细胞生成素(EPO)通路在肾癌发生过程中具有重要意义。因此本文总结了 VHL 突变与上述通路的致癌机制,并结合相关靶向药物的使用和新药研发进行了阐述。

1 VEGF 通路

VEGF 可以引起肿瘤血管生成。VEGF 受缺氧诱导因子(HIF)调控,在 VHL 相关肾癌中位于通路的下游。早期关于氧感应的研究证实缺氧可以诱导 VEGF、碱性成纤维生长因子等基因转录,以提高血管渗透性和促进血管内皮生长。进一步的研究发现,对于 VHL 缺乏的肾透明癌细胞系,无论氧气是否充足,都会过度表达血管内皮生长因子 A(VEGFA) mRNA^[5]。因此 VEGFA 在肾癌细胞的表达是所有上皮肿瘤中最高的^[6]。一方面造就了以 VHL 突变为主的肾细胞癌具备高度血管化的特征,另一方面也使靶向 VEGFA 及其受体的药物成为治疗该类疾病的一线用药,包括索拉菲尼、舒尼替尼等,成为目前研究最深入的抗肿瘤血管生成药物。上述药物可以靶向 VEGFA 或其受体 KDR^[7-8]。如贝伐单抗是较早批准使用的血管生成抑制剂。贝伐单抗(10 mg/kg, iv, 2 周 1 次)联合干扰素 α 可以治疗转移性肾细胞癌,无进展生存期较干扰素- α 联合安慰剂组增加(10.2 个月 vs 5.4 个月)^[7]。此外贝伐单抗还可以缓解 VHL 突变造成的黄斑和视网膜母细胞瘤引起的进行性视力丧失^[9]。其他如舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉菲尼、阿西替尼兼具对 VEGF 和血小板衍生生长因子受体配体的靶向药物均获得了一定程度上的成功。单独使用舒尼替尼与单独使用干扰素 α 相比,舒尼替尼组(50 mg/次, 1 次/d, po)的中位无进展生存期明显长于干扰素 α 组(11 个月 vs 5 个月)。舒尼替尼的客观应答率也高于干扰素 α (31% vs 6%, $P < 0.001$)^[10]。回顾性报道发现对确诊的 VHL 相关性肾癌患者,舒尼替尼可以获得相当好的疾病控制,不仅在肾脏和肝脏病变中观察到反应,在胰腺结节中也观察到反应^[11]。但

大多数肾肿瘤细胞最终会激活血管生成逃逸途径以恢复肿瘤灌注^[12]。后续开发的卡博替尼、阿西替尼多靶点分子靶向药物在抑制血管内皮细胞生长因子受体基础上同时抑制 MET、RET、ALX 信号通路而发挥更持久的抗肿瘤作用^[13]。基于异常的肿瘤血管系统可以阻碍细胞毒性 T 细胞归巢进入肿瘤及其抗肿瘤活性,促进肿瘤细胞的免疫耐受,因此靶向 VEGF 与程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂联用也取得了显著的效果。如阿替利珠单抗联合贝伐单抗可以获得 49% 的客观应答,帕博利珠单抗联合贝伐单抗的客观缓解率达到 69%^[14-15]。免疫检查点抑制剂与 VEGF 抑制剂联合使用为转移性肾癌或单一靶向药物耐药的肾癌患者提供了新的治疗策略。

2 HIF 通路

HIF 常在缺氧细胞中表达,以适应组织缺氧条件。通常由于肿瘤的快速进展、微循环紊乱或微血管异常使肿瘤细胞处于缺氧状态,而使肿瘤大量表达 HIF 以适应微环境^[16]。HIF 家族包括 3 个成员 HIF-1、2、3。HIF-1 α 在 VHL 缺失的肾细胞癌中占据核心作用^[17]。在常氧条件下 HIF-1 α 被 pVHL 识别并泛素化,启动泛素介导的蛋白酶体降解途径从而发挥抑瘤作用。VHL 基因突变使 HIF-1 α 累积,并在缺氧条件下使下游靶基因过表达,促进血管生成和上皮间质转化,导致肿瘤的发生^[18]。临床常用的抑制剂为 HIF1- α 间接抑制剂,如依维莫司,已经取得良好的效果。HIF-2 α 被认为是一种重要的促癌基因,且越来越多的研究证据强调 HIF-2 α 可能在肾癌发生过程中占据重要作用。对 HIF-2 α 在肾癌的启动、发生、发展中的作用已经展开研究,如 VHL 突变大鼠在 HIF-1 α 或 HIF-2 α 缺失时均可以阻止肾囊肿或肾肿瘤的发生^[19]。表达 HIF-2 α 的肿瘤细胞较共表达 HIF1/2 α 的肿瘤细胞具有更高的增殖率,且 HIF-2 α 的表达在 VHL 缺失的肾癌细胞中与 VEGF、转化生长因子 α 、细胞周期蛋白 D1 等表达呈正相关加大血管化程度^[20-21]。尽管研究认为 VHL 突变导致的 HIF-2 α 累积在肾癌形成过程中是必须的^[21-22],但一些新的研究仍然认为对于 VHL 缺失的肾癌, HIF-2 α 更侧重于增加肿瘤侵袭性^[23]。目前针对 HIF-2 α 的一些新药研究已取得进展。PT2385 是 HIF-2 α 拮抗剂,处于临床试验阶段,在 II 期研究中,50 名患者接受了最少 3 周治疗,研究推荐的剂量为 800 mg,口服,2 次/d。研究未在任何剂量下观察到剂量限制毒性,具有较高的安全性。患者

完全缓解、部分缓解和病情稳定分别为 2%、12%、52%。中位随访 17.5 个月, 25% 患者的中位无进展生存期 > 14 个月, 主要的药物不良事件为贫血, 作为同样抑制 VEGF 通路的靶向药, 该药未观察到高血压的发生^[24]。belzutifan (MK-6482) 是一种选择性小分子 HIF-2 α 抑制剂, 对 61 例肾透明细胞癌患者进行每日 1 次给药达到最大耐受, 中位随访时间 21.8 个月, 部分缓解率为 49%^[25]。该药已于近期被美国食品药品监督管理局批准成为第一款用于系统性治疗 VHL 相关患者综合征的一线方案, 推荐剂量为口服, 120 mg/次, 1 次/d。此外还有 ARO-HIF2、PT-2567 尚处于临床研究中。总体而言, HIF-2 α 是一个非常具有前途并逐步开展广泛药物研究的靶点。

3 mTOR 通路

mTOR 属于 PIKK 家族中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可以调节真核细胞的生长代谢, 涉及能量相关的多种细胞功能的调节, 同样也参与了多种免疫疾病和恶性肿瘤的形成。它包括两种催化亚基 mTOR1、mTOR2。mTOR1 的功能包括了信使 RNA 的转录、细胞代谢和蛋白质更新, 维系着合成代谢和分解代谢之间的平衡。正常情况下 VHL 与 mTOR 调控相关靶蛋白相互作用, 通过泛素化增加 mTOR 调控相关靶蛋白降解, 从而抑制 mTORC1 信号^[26]。VHL 缺陷增加了 mTORC1 的活性, 并促使 mTORC1 与 mTORC2 平衡失控^[27]。增多的 mTOR2 使 HIF-2 稳定表达, 影响缺氧损伤的细胞修复, 促进肿瘤的发生。还有研究证实 VHL 可以激活 Kruppel 样因子 6, 使细胞停留在早期阶段以促进肿瘤微环境的形成, 并激活 VHL-HIF 通路, 使细胞通过糖酵解获能, 导致肾癌发生^[28]。针对 mTOR 治疗的靶向药物已经研发了 3 代。第 1 代 mTOR 抑制剂为雷帕霉素或雷帕霉素类似物, 可以结合位于 mTORC1 上的雷帕霉素结合结构域 (FR0B)。依维莫司、替西罗莫司作为第 1 代 mTOR 抑制剂是目前进入临床实践的 mTOR 受体抑制剂, III 期研究显示单独使用替西罗莫司的患者 (25 mg, 静注注射, 1 次/周) 总生存期长于单独使用干扰素 α 的患者, 两者联合用药不能提高生存率 (总生存期: 10.9 个月 vs 7.3 个月 vs 8.4 个月)^[29]。行依维莫司治疗时, 回顾性生物标记物分析发现 VHL 突变肾癌患者预后与突变类型可能相关^[30]。第 2 代 mTOR 抑制剂为 mTOR 激酶抑制剂, 但在临床试验中发现在未服药患者中仍然存

在 mTOR 固有激酶活性增加, 提示该类物质可能潜在潜在的抗药性^[31]。第 3 代抑制剂 Rapalink-1 尚处于研发阶段, 研究显示该药可以阻断 mTORC1 和 mTORC2 下游的磷酸化, 包括 p70S6K、4EBP1 和 Akt, 进而有效抑制肾癌细胞的增殖、迁移、侵袭和集落形成, 推测该药同样对舒尼替尼治疗失败的患者有效^[32]。

4 EPO 通路

EPO 在细胞的氧稳态中起重要作用, 其受体促红细胞生成素受体 (EPOR) 可以被 HIF-2 α 反式激活, 并介导 EPO 诱导的红细胞增殖和分化^[33]。EPOR 突变可以引起红细胞增多症, 同样作为 VHL 疾病的常见表现。VHL 直接结合细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1) 形成一种以磷酸化 JAK2 (pJAK2) 为靶点的异源二聚体 E3 连接酶, 用于泛素介导的破坏^[34]。VHL 突变通过损害 pVHL-SOCS1 关联和产生 JAK2 稳定而导致红细胞增多。与之对应的是 pVHL 也被证明调节血管母细胞瘤细胞中的 JAK2/STAT3 信号通路^[35]。且通过对 pVHL 的结构研究发现, pVHL 可以与 HIF-3 结合, HIF-3 被认为是缺氧反应途径的负调节因子, 而 HIF3 的过表达可以诱导 EPO 的过表达^[36]。进一步的研究发现 VHL-HIF 通路下游的 EPO、EPOR 在肾癌中存在共表达, EPO、EPOR 在肾囊肿中同样展现出共表达增高的趋势^[37]。因此认为 EPO 通路有可能成为研究 VHL 肾癌起源、治疗的新方向。

5 结语

VHL 突变导致的肾癌高度血管化特征是 VHL 肾癌药物研究的主要方向, 对于 VHL 相关肾癌发生发展机制仍处于研究中。对 VEGF 通路的研究相对成熟, 贝伐单抗、舒尼替尼等药物的应用开启了抗血管生成靶向药物治疗的新时代, 但血管生成逃逸途径仍然是肿瘤耐药亟需解决的问题。而 belzutifan、Rapalink-1 等新药的早期研究为治疗提供了新的策略, 即综合现有药物特征改变结构使结合更多靶点或依据基础研究的新发现开展新药研究。EPO 共表达的现象为我们对疾病的起源发展提出有价值的思索, 对该通路的进一步认识可能为肿瘤治疗提供新的手段。现有的一些研究支持 VHL 下游突变类型可能导致药物疗效差异的推测, 但具体的疗效仍缺乏足够的前瞻性研究, 还需要更多的基础和临床研究, 以提高对该病的认识和治疗药物的开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene [J]. *Science*, 1993, 260(5112): 1317-1320.
- [2] Maher E R, Yates J R, Ferguson-Smith M A. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma [J]. *J Med Genet*, 1990, 27(5): 311-314.
- [3] Tabaro F, Minervini G, Sundus F, et al. VHLdb: A database of von Hippel-Lindau protein interactors and mutations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(11): 31128.
- [4] Jilg C A, Neumann H P, Gläsker S, et al. Growth kinetics in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 2012, 88(1): 71-78.
- [5] Siemeister G, Weindel K, Mohrs K, et al. Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(10): 2299-2301.
- [6] Jubb A M, Pham T Q, Hanby A M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1alpha, and carbonic anhydrase IX in human tumours [J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(5): 504-512.
- [7] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2103-2111.
- [8] Wilhelm S M, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099-7109.
- [9] Hrisomalos F N, Maturi R K, Pata V, et al. Long-term use of intravitreal bevacizumab (avastin) for the treatment of von hippel-lindau associated retinal hemangioblastomas [J]. *Open Ophthalmol J*, 2010, 4: 66-69.
- [10] Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124.
- [11] Roma A, Maruzzo M, Basso U, et al. First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: Clinical outcome and patterns of radiological response [J]. *Fam Cancer*, 2015, 14(2): 309-316.
- [12] Sharma R, Kadife E, Myers M, et al. Determinants of resistance to VEGF-TKI and immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 186.
- [13] Zhou L, Liu X D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2016, 35(21): 2687-2697.
- [14] Rini B I, Motzer R J, Powles T, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib for patients with untreated metastatic renal cell carcinoma and sarcomatoid features: A prespecified subgroup analysis of the IMmotion151 Clinical Trial [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(5): 659-662.
- [15] Dudek A Z, Liu L C, Gupta S, et al. Phase Ib/II clinical trial of pembrolizumab with bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma: BTCRC-GU14-003 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11): 1138-1145.
- [16] Kim H, Shim B Y, Lee S, et al. Loss of Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene function: -HIF pathway and advances in treatments for metastatic renal cell carcinoma (RCC) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9795.
- [17] Xu J, Wang B, Xu Y, et al. Epigenetic regulation of HIF-1α in renal cancer cells involves HIF-1α/2α binding to a reverse hypoxia-response element [J]. *Oncogene*, 2012, 31(8): 1065-1072.
- [18] Maher E R, Neumann H P, Richard S, et al. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(6): 617-623.
- [19] Schönenberger D, Harlander S, Rajski M, et al. Formation of renal cysts and tumors in Vhl/Trp53- deficient mice requires HIF1α and HIF2α [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7): 2025-2036.
- [20] Gordan J D, Lal P, Dondeti V R, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(6): 435-446.
- [21] Raval R R, Lau K W, Tran M G B, et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(13): 5675-5686.
- [22] Kondo K, Kim W Y, Lechpammer M, et al. Inhibition of HIF2 alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth [J]. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): E83.
- [23] Hoefflin R, Harlander S, Schäfer S, et al. HIF-1α and HIF-2α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4111.
- [24] Courtney K D, Infante J R, Lam E T, et al. Phase I dose-escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2α antagonist in patients with previously

- treated advanced clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 867-874.
- [25] Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, *et al.* Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22): 2036-2046.
- [26] Ganner A, Gehrke C, Klein M, *et al.* VHL suppresses RAPTOR and inhibits mTORC1 signaling in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14827.
- [27] Santoni M, Pantano F, Amantini C, *et al.* Emerging strategies to overcome the resistance to current mTOR inhibitors in renal cell carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 221-231.
- [28] Syafruddin S E, Rodrigues P, Vojtasova E, *et al.* A KLF6-driven transcriptional network links lipid homeostasis and tumour growth in renal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1152.
- [29] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, *et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.
- [30] Powles T, Lackner M R, Oudard S, *et al.* Randomized open-label phase II trial of apitolisib (GDC-0980), A novel inhibitor of the PI3K/Mammalian target of rapamycin pathway, versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1660-1668.
- [31] Rodrik-Outmezguine V S, Okaniwa M, Yao Z, *et al.* Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 272-276.
- [32] Kuroshima K, Yoshino H, Okamura S, *et al.* Potential new therapy of Rapalink - 1, a new generation mammalian target of rapamycin inhibitor, against sunitinib - resistant renal cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 5(11): 1607-1618.
- [33] Yang M, Zhu M, Song K, *et al.* VHL gene methylation contributes to excessive erythrocytosis in chronic mountain sickness rat model by upregulating the HIF-2 α /EPO pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 266(1): 118873.
- [34] Funakoshi-Tago M, Moriwaki T, Ueda F, *et al.* Phosphorylated CIS suppresses the Epo or JAK2 V617F mutant-triggered cell proliferation through binding to EpoR [J]. *Cell Signal*, 2017, 31(2): 41-57.
- [35] Kanno H, Yoshizumi T, Shinonaga M, *et al.* Role of VHL-JAK-STAT signaling pathway in central nervous system hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease [J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(1): 29-38.
- [36] Tolonen J, Heikkilä M, Malinen M, *et al.* A long hypoxia-inducible factor 3 isoform 2 is a transcription activator that regulates erythropoietin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(18): 3627-3642.
- [37] Gong K, Zhang N, Zhang Z, *et al.* Coexpression of erythropoietin and erythropoietin receptor in sporadic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(6): 582-585.

[责任编辑 解学星]