胡艳芬,张文桃,朱剑军,等. 基于数据库分析 *HRH3* 在肝癌中的功能作用及临床意义 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 35-40.
Hu YF, Zhang WT, Zhu JJ, et al. Functional roles and clinical significance of *HRH3* in hepatocellular carcinoma: a database analysis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 35-40.
doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 006

基于数据库分析 *HRH3* 在肝癌中的功能作用及临床意义

胡艳芬,张文桃,朱剑军,吴 昊,刘 铭*
(山西医科大学基础医学院 医学细胞生物与遗传学教研室,太原 030001)

【摘要】 目的 通过公共数据库,分析组胺受体 H3(histamine receptor H3, *HRH3*)在 HCC 中的表达水平,及其在 HCC 发展中的作用和临床预后的意义。**方法** 基于 ULACAN 数据库,分析 *HRH3* 在肝细胞癌组织和正常肝组织中的表达水平;基于 STRING 数据库分析 HRH3 蛋白互作网络、基因功能注释和 KEGG 信号通路富集;基于 Kaplan-Meier Plotter 数据库,分析 *HRH3* 表达水平与 HCC 患者临床生存预后的关系。**结果** 与正常肝组织相比,*HRH3* 在 HCC 中表达水平显著升高($P<0.05$)。*HRH3* 表达水平与 HCC 患者性别、肿瘤分期、分化、淋巴结转移和 TP53 突变无关。HRH3 与 5-羟色胺受体家族成员和代谢型谷氨酸受体家族成员等有相互作用,其作为 G 蛋白偶联受体分子在细胞内传递信号。高表达 *HRH3* 与早期 HCC 患者良好预后相关,高表达 *HRH3* 与晚期 HCC 患者不良预后相关。**结论** 在 HCC 组织中 *HRH3* 呈显著高表达,其作为 G 蛋白偶联受体在细胞内发挥生物学功能。*HRH3* 在 HCC 早期发生阶段可能发挥抑癌作用,而在 HCC 晚期阶段发生促癌功能,具体作用机制有待进一步研究。

【关键词】 肝细胞癌;组胺受体 H3;公共数据库
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0035-06

Functional roles and clinical significance of *HRH3* in hepatocellular carcinoma: a database analysis

HU Yanfen, ZHANG Wentao, ZHU Jianjun, WU Hao, LIU Ming*
(Department of Medical Cellular Biology and Genetics, Basic Medicine College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Objective To analyze the expression, protein-protein interaction network, and clinical significance of histamine receptor H3 (*HRH3*) in hepatocellular carcinoma (HCC) using a public database. **Methods** The ULACAN database was used to analyze the expression of *HRH3* in HCC and normal liver tissues. The STRING database was used to study the protein-protein interaction network, GO, and KEGG pathway of HRH3. The Kaplan-Meier Plotter database was used to study the relationship between the expression of *HRH3* and the prognosis of HCC. **Results** The expression of *HRH3* was significantly higher in HCC than in normal liver tissues ($P < 0.05$). Moreover, the expression of *HRH3* was not associated with sex, tumor stage, tumor differentiation, lymph node metastasis, or *TP53* mutation in HCC. Furthermore, HRH3 interacted closely with 5-hydroxytryptamine receptor family members and metabotropic glutamate receptor family members, functioning as a G protein-coupled receptor to transmit signals in cells. High expression of *HRH3* was associated with a good prognosis in the early stage of HCC and with a poor prognosis in the advanced stage of HCC. **Conclusions** The expression of *HRH3* was increased in HCC. HRH3 functioned as a G protein-coupled receptor in HCC cells. *HRH3* might function as a tumor suppressor gene in the early stage of HCC and as an oncogene in the advanced stage of HCC.

【Keywords】 HCC; *HRH3*; public database

[**基金项目**]国家自然科学基金(81902513);山西省教育厅高校科技创新计划资助项目(2019L0416)。
[**作者简介**]胡艳芬(1996—),女,在读硕士研究生,主要从事消化系统恶性肿瘤发病机制研究。E-mail:2607802627@ qq.com
[**通信作者**]刘铭(1980—),女,副教授,博士,主要从事恶性肿瘤病因学研究。E-mail:scdx007@ 163.com

肝癌的发病率位居全球恶性肿瘤第六位,死亡率位居第三位,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占肝癌的 75%~85%[1]。每年全球新增肝癌病例约 84 万,新增死亡病例约 78 万[1]。与 HCC 发生相关的主要危险因素包括:乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(Hepatitis V virus, HCV)慢性感染、黄曲霉毒素、酒精过量摄入、肥胖、吸烟和 2 型糖尿病。由于多数患者在首诊时已处于进展期,导致肝癌患者预后总体较差[1-3]。已鉴定发现 p53、TERT 启动子突变、Akt/mTOR、Wnt/β-catenin、血管内皮生长因子受体、内皮生长因子受体/Ras/MAPK 等与肝细胞癌发生发展密切相关[4-6]。但是,截至目前为止,肝细胞癌的发病机制仍不完全清楚[1-2]。因此,继续寻找与肝细胞癌发生发展有关的分子靶标具有重要的临床意义。组胺受体 H3(histamine receptor H3, *HRH3*)是组胺的一种受体[7]。组胺通过与其受体(*HRH1*, *HRH2*, *HRH3*, *HRH4*)结合发挥作用[8]。人 *HRH3* 基因定位于第 20 号染色体(20q13.33),GenBank 登录号为 NM_007232,编码的蛋白由 446 个氨基酸组成。HRH3 是细胞膜整合蛋白,归属于 G 蛋白偶联受体家族,在调控神经递质释放方面发挥重要作用[7]。研究表明,在平滑肌细胞中,*HRH3* 能够增强电压依赖性的钙离子电流[9]。国内外已有文献报道 *HRH3* 在多种恶性肿瘤中发挥重要作用,包括,胆管癌、胰腺癌、前列腺癌等[7-8,10-13]。但是,截至目前为止,*HRH3* 在肝细胞癌的研究较少。因此,本文基于 ULACAN、STRING、Kaplan-Meier Plotter 等公共数据库,全面分析 *HRH3* 在肝细胞癌组织中的表达水平和功能作用,初步探讨 *HRH3* 作为一种新的 HCC 患者早期筛查及预后判断的肿瘤标志物的价值,为后续开展实验性研究及肝细胞癌早期诊断和预后判断提供理论指导。

1 材料和方法

1.1 数据库来源和方法

利用 ULACAN 数据库(http://ualcan.path.uab.edu/index.html)分析 *HRH3* 在 HCC 中的表达水平[14]。登录 ULACAN 数据库首页,设定条件:1)TCGA Analysis;2)Scan by Gene(s):*HRH3*;3)TCGA Dataset: Liver hepatocellular carcinoma;4)点击 Explore;5)点击 Expression;6)*HRH3* expression based on,选择 Sample types。7)点击 *HRH3* expression based on 后方的二级菜单,分析 *HRH3* 表达水平与 HCC 患者临床病理因素的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 PPI 蛋白互作网络和基因功能分析

基于 STRING 数据库(https://string-db.org/cgi/input.pl?taskId)分析 HRH3 的蛋白互作网络和基因功能分析。登录 STRING 数据库首页,设定条件:1)Protein name: HRH3;2)Organism: Homo sapiens;3)点击 Search;4)点击系统默认选项;5)点击 Continue;6)完成蛋白互作网络;7)点击 Analysis;8)查看 Functional enrichment in your network,下载 Biological process(GO)数据;9)下载 Molecular Function(GO)数据;10)下载 Cellular Component(GO)数据;11)下载 KEGG Pathways 数据;12)点击 Viewers,选择 Coexpression,点击 Tables,下载 HRH3 与其互作蛋白共表达数据。

1.3 生存预后分析

基于 Kalpa-Meier Plotter 数据库(http://kmplot.com/analysis/)分析 *HRH3* 与 HCC 患者临床生存预后的关系。登录 Kaplan-Meier Plotter 数据库首页,选择 mRNA RNA-Seq,选择 Start KM Plotter for liver cancer,设定条件:1)Gene symbol: *HRH3*;2)Split patients by:选择 Auto select best cutoff;3)Survival:总生存期选择 OS;无复发生存期选择 RFS;4)其它选择系统默认条件;5)分析 *HRH3* 生存预后与 HCC 患者临床病理因素的关系。按照中位数法将肝癌样本分为高表达组和低表达组。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *HRH3* 在肝癌组织中的表达水平

采用 TCGA 数据库,分析 *HRH3* 在 371 例肝癌组织中的表达水平。结果发现,*HRH3* 在肝癌组织中的表达水平显著高于其在正常肝组织中的表达水平($P<0.01$)(图 1)。进一步研究分析,*HRH3* 在肝癌组织中的表达水平与患者性别无关($P=0.711$)(图 2A)。*HRH3* 在 41~60 岁年龄段患者肝癌组织中的表达水平显著低于其在 61~80 岁年龄段患者中的表达水平($P=0.045$)(图 2B)。同时,我们的研究结果显示,*HRH3* 在肝癌组织中的表达水平与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移、TP53 基因

突变等因素无关(均 $P>0.05$)(图 2C~2F)。

2.2　生存分析结果

Kaplan-Meier Plotter 数据库中 *HRH3* 在肝细胞癌中的研究样本为 364 例。结果显示,和 *HRH3* 高表达组相比,*HRH3* 低表达组的总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)均显著缩短(*HRH3* 低表达组的 OS 为 33.5 月,*HRH3* 高表达组的 OS 为 82.9 月,$P<0.05$;*HRH3* 低表达组的 RFS 为 18.3 月,*HRH3* 高表达组的 RFS 为 48.43 月,$P<0.01$)(图 3)。

此外,低表达 *HRH3* 组早期患者(Ⅰ期和Ⅱ期)的 OS 显著低于高表达 *HRH3* 早期患者。但是,低表达 *HRH3* 晚期患者(Ⅲ期和Ⅳ期)的 OS 显著高于高表达 *HRH3* 晚期患者。*HRH3* 表达水平与无血管侵袭患者的生存预后相关($P<0.01$),而 *HRH3* 表达水平与已经发生血管侵袭患者的生存预后差异无统计学意义($P=0.28$)。*HRH3* 表达水平与男性患者的生存预后相关($P<0.01$),而 *HRH3* 表达水平与女性患者的生存预后差异无统计学意义($P=0.21$)。

2.3　*HRH3* 基因 GO 分析和 KEGG 通路分析

HRH3 基因功能富集分析结果显示,细胞组成方面主要与细胞膜、神经元、质膜的整体构件、突触及突触前结构等相关;分子功能方面主要与 G 蛋白偶联的受体活性、神经递质受体活性、胺受体活性、和 G 蛋白偶联的 5-羟色胺受体活性等相关;生物过程主要与 G 蛋白偶联受体信号途径、抑制型腺苷酸环化酶信号途径、5-羟色胺受体信号途径、和谷氨酸受体途径等相关(图 4)。信号通路富集结果显示,*HRH3* 基因主要与 5-羟色胺突触传递、谷氨酸能突触信号通路、味觉传递、酒精代谢等信号通路显著相关(图 5)。

2.4　基于 STRING 构建 HRH3 蛋白互作网络

通过 STRING 数据库,构建蛋白质-蛋白质相互作用网络。结果如图 6 所示,HRH3 蛋白与 5-羟色胺 1A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, HTR1A)、5-羟色胺 1E 受体(5-hydroxytryptamine receptor 1E, HTR1E)、5-羟色胺 5A 受体(5-hydroxytryptamine receptor.5A, HTR5A)、代谢型谷氨酸受体 3(metabotropic glutamate receptor 3, GRM3)、代谢型谷氨酸受体 4(metabotropic glutamate receptor

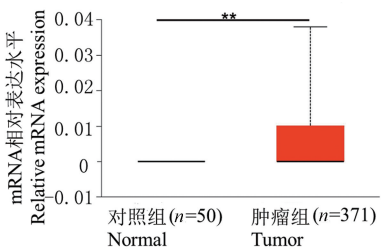
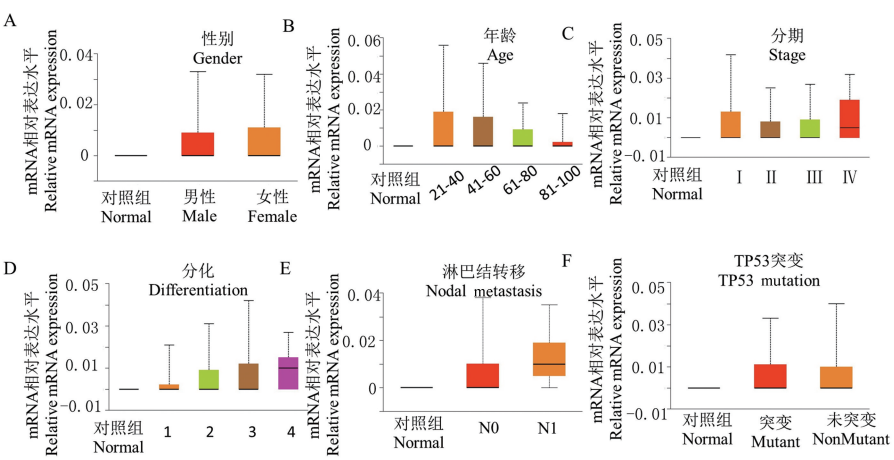


图 1　*HRH3* 基因在肝癌组织中的表达水平

Figure 1　Gene expression of *HRH3* in HCC



注:A:性别;B:年龄;C:分期;D:分化;E:淋巴结转移;F:TP53 突变。D 中 1、2、3、4 分别表示高分化、中分化、低分化和未分化。E:N0:无淋巴结转移;N1:有局部淋巴结转移。

图 2　*HRH3* 表达水平与肝癌患者临床病理特征的关系

Note. A, Gender. B, Age. C, Tumor stage. D, Tumor differentiation. E, Nodal metastasis. F, TP53 mutation. D, 1, Well differentiated. 2, Moderately differentiated. 3, Poorly differentiated. 4, Undifferentiated. E, N0, No regional nodal metastasis. N1, Metastases in 1 to 3 axillary lymph node.

Figure 2　Relationship between the *HRH3* expression and the clinicopathologic characteristics of HCC patients

4, GRM4)、代谢型谷氨酸受体 8 (metabotropic glutamate receptor 8, GRM8)、鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基 γ-3(guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(O) subunit gamma-3, GNG3)、鸟嘌呤核苷酸结合蛋白亚基 γ-13 (guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(O) subunit gamma-13, GNG13)、脑啡肽原(proenkephalin-B, PDYN)、黑色素富集激素受体 2(melanin-concentrating hormone receptor 2, MCHR2)有相互作用。

2.5 基于 STRING 分析 HRH3 与其互作蛋白共表达相关性

通过 STRING 数据库,分析 HRH3 与其互作蛋白的表达相关性。结果如图 7 所示,HRH3 蛋白与 5-羟色胺受体家族成员有较好的相关性。HRH3 表达水平与 HTR5A 表达水平呈正相关,相关系数是 0.476;HRH3 表达水平与 HTR1A 表达水平呈正相关,相关系数是 0.362;HRH3 表达水平与 HTR1E 表达水平呈正相关,相关系数是 0.335。

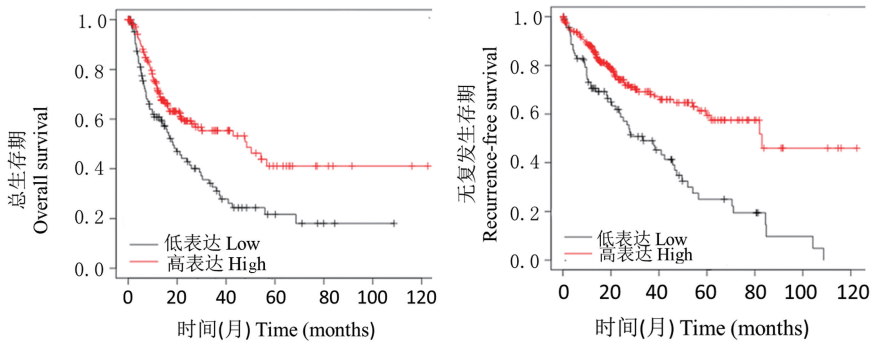


图 3 *HRH3* 在肝癌中的生存分析

Figure 3 Survival analysis of *HRH3* gene in HCC

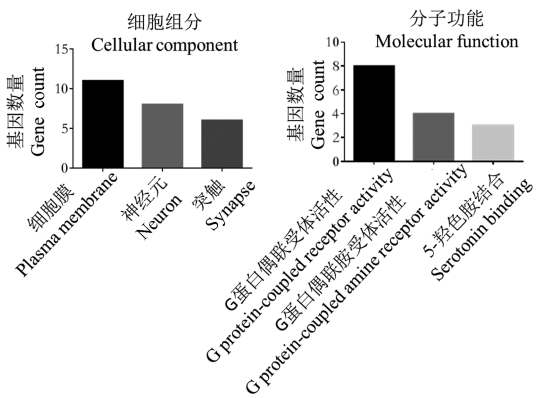


图 4 *HRH3* 基因的 GO 分析

Figure 4 GO analysis of *HRH3* gene

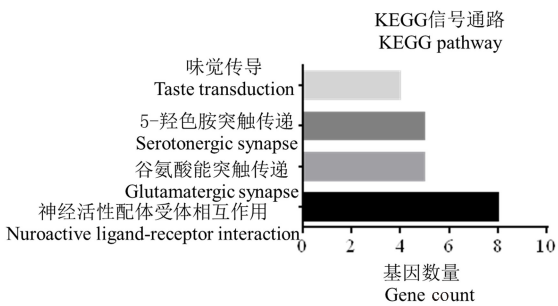


图 5 *HRH3* 基因的 KEGG 通路分析

Figure 5 KEGG pathway analysis of *HRH3* gene

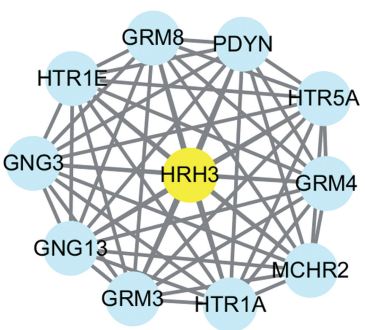


图 6 *HRH3* 基因的蛋白互作网络图

Figure 6 Protein interaction network diagram of *HRH3* gene

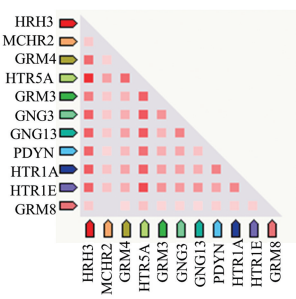


图 7 HRH3 与相关分子的共表达分析

Figure 7 Co-expression analyses for HRH3 and its interacted proteins

3 讨论

原发性肝癌发病率位居全球所有恶性肿瘤第 6 位,死亡率高居第 2 位,严重威胁人民的生命和健康[1-2]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝癌(HCC-ICC)3 种不同病理学类型,其中 HCC 占 75%~85%[1]。近年来,研究报道 *HRH3* 在多种恶性肿瘤中表达水平异常,包括 HCC,胆管癌,黑色素瘤、胰腺癌,乳腺癌等[8,10,13]。Yu 等[8]报道 *HRH3* 在 HCC 中呈显著高表达。Zhang 等[15]研究结果也表明 *HRH3* 在 HCC 中显著高表达,提示 *HRH3* 可能与 HCC 发生发展有关。Francis 等[11]报道 *HRH3* 在胆管癌组织和细胞中呈显著高表达。Chen 等[10]在前列腺癌中也发现 *HRH3* 呈显著高表达。与上述研究结果相似,本研究利用 TCGA 公共数据库分析 *HRH3* 在肝癌中的表达情况,发现与正常肝组织相比,*HRH3* 在肝细胞癌中表达水平显著升高。以上研究均表明,*HRH3* 在肝癌组织中呈高表达,其可能与肝癌的发生发展有关。

此外,本研究还发现,肝细胞癌患者中 *HRH3* 表达水平与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移、TP53 基因突变等因素无关。Zhang 等[15]报道,*HRH3* 在低分化肝细胞癌组织中的表达水平显著高于其在高-中分化肝细胞癌组织中的表达水平,提示 *HRH3* 与肝细胞癌的分化有关。Chen 等[10]报道,*HRH3* 表达水平与前列腺癌的 Gleason 评分相关。我们推测上述研究结果的不一致,可能与肿瘤类型和入组标准不同有关。本研究系统分析了 *HRH3* 在 371 例肝细胞癌患者中的表达水平与其临床病理因素的关系,入组患者较以往研究多,结果相对可靠。

基因功能富集分析结果发现,在细胞组成方面,HRH3 及其相互作用蛋白主要分布于细胞膜、神经元、和突触等;分子功能方面主要与 G 蛋白偶联受体的活性有关,包括 5-羟色胺受体活性等;生物过程主要与 G 蛋白偶联受体介导的信号转导有关,包括:抑制型腺苷酸环化酶信号途径、5-羟色胺受体信号途径、谷氨酸受体途径等相关。KEGG 信号通路富集结果显示,*HRH3* 基因主要与 5-羟色胺信号传递、谷氨酸信号通路、酒精代谢等信号通路相关。环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)是细胞内重要的信使分子[16]。腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)在 G 蛋白激活后,催化 ATP 脱去焦磷酸形成 cAMP[16]。与我们的分析结果一致,Zhang 等[15]研究结果发现,在 HepG2 细胞敲除 *HRH3* 后,细胞内 cAMP 水平升高;在 PLC/PRF/5 细胞过表达 *HRH3* 后,细胞内 cAMP 水平降低,提示 *HRH3* 参与调控肝癌细胞 cAMP 生成。然而,*HRH3* 是否参与 5-羟色胺受体信号途径、谷氨酸受体介导的信号转导、和酒精代谢,这有待实验进一步证实。

基于 STRING 数据库,本研究发现,HRH3 蛋白与 5-羟色胺受体、代谢型谷氨酸受体等有紧密相互作用。相关性研究发现,HRH3 与 5-羟色胺受体家族成员有较好的相关性。5-羟色胺受体有十三种亚型,大多数归属于 G 蛋白偶联受体家族[17]。研究报道,5-羟色胺受体表达异常,导致 5-HT 代谢和转运异常与多种消化道恶性肿瘤的发生进展紧密相关,包括结直肠癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌等[17-19]。Abdel-Razik 等[18]报道 5-羟色胺是一种可能与 HCC 发生相关的生物胺。5-羟色胺可与 PIVKA-II 联合用于慢性丙型肝炎-肝硬化患者早期 HCC 的筛选,具有很好的临床应用前景。本研究发现 5-HTR1A, 5-HRT1E 和 5-HTR5A 与 HRH3 有紧密相互作用。5-HTR1A, 5-HRT1E 和 5-HTR5A 均归属于 G 蛋白偶联受体家族,为 Gi/o 蛋白,与腺苷酸环化酶偶联,可下调细胞内 cAMP 浓度[20]。以上研究提示,HRH3 可能与 5-羟色胺受体存在相互作用,其通过调控胞内 cAMP 生成,在肝细胞癌的发生发展过程中发挥重要作用。

以往有研究报道 HRH3 在恶性肿瘤的发生和发展过程中发挥双重作用。例如,Tanaka 等[21]研究报道雄性 ICR 小鼠喂食含有 HRH3 抑制剂 Clobenpropit 的食物能够显著降低结肠腺癌的发病率,提示 HRH3 发挥促进结肠癌发生的作用。Lin 等报道,抑制 HRH3 能显著抑制恶性胶质瘤细胞肿瘤生长、侵袭和上皮间质转化,提示 HRH3 在恶性胶质瘤的发展过程中发挥促癌作用[13]。然而,Francis 等[11]通过体内外实验均证实 HRH3 发挥抑制胆管癌细胞生长作用,提示 HRH3 发挥抑癌作用。Davenas 等[22]研究结果表明,抑制 HRH3 活性后,鼠肝癌细胞 McA-RH7777 的细胞增殖活性显著降升高,提示 HRH3 发挥抑癌作用。我们的研究结果表明,在早期 HCC 患者群体中,低表达 *HRH3* 组的总生存期显著低于高表达 *HRH3* 组;而在晚期 HCC 患者群体中,低表达 *HRH3* 组的总生存期显著高于高表达 *HRH3* 组,提示 *HRH3* 在肝细胞癌早期

的发生过程中可能充当抑癌基因的角色,抑制肝癌发生,而在肝细胞癌晚期的发展过程中可能充当癌基因的角色,促进肝癌进展。这一结果有待在更多的临床标本组织和公共数据集进一步证实。

综上,本研究发现 *HRH3* 在 HCC 中呈高表达,其可能与 5-羟色胺受体相互作用,调控胞内 cAMP 生成,促进肝细胞癌的恶性进展。此外,*HRH3* 高表达与早期 HCC 患者的良好预后相关,而与晚期 HCC 患者的不良预后相关。基于此,我们猜测 *HRH3* 在 HCC 早期发生过程中发挥抑癌作用,而在 HCC 晚期发展过程中充当促癌作用。因此,*HRH3* 可能是 HCC 诊断、治疗和预后评估的一个潜在肿瘤标志物。

参考文献:

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Zhu J, Jin M, Wang J, et al. TNFα induces Ca^{2+} influx to accelerate extrinsic apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 43.

[3] 邱正良, 孙岩松, 赵太云, 等. 肝癌发生的分子机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(12): 776-778.

[4] Jin S, Chen J, Chen L, et al. ALDH2 (E487K) mutation increases protein turnover and promotes murine hepatocarcinogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(29): 9088-9093.

[5] Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC [J]. Hepatol Int, 2019, 13(2): 125-137.

[6] 孙建海, 马燕凌, 魏武杰, 等. FCRL3 在原发性肝癌中的表达及其对肝癌细胞 HepG2 增殖和迁移的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 88-92.

[7] Karlstedt K, Jin C, Panula P. Expression of histamine receptor genes Hrh3 and Hrh4 in rat brain endothelial cells [J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(1): 58-66.

[8] Yu D, Zhao J, Wang Y, et al. Upregulated histamine receptor H3 promotes tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep, 2019, 41(6): 3347-3354.

[9] Grundy L, Caldwell A, Garcia Caraballo S, et al. Histamine induces peripheral and central hypersensitivity to bladder distension via the histamine H1 receptor and TRPV1 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(2): F298-F314.

[10] Chen J, Hu XY. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth invasion and increases apoptosis via the AR pathway [J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 4921-4928.

[11] Francis H, Onori P, Gaudio E, et al. H3 histamine receptor-mediated activation of protein kinase Calpha inhibits the growth of cholangiocarcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(10): 1704-1713.

[12] Losurdo G, Principi M, Girardi B, et al. Histamine and histaminergic receptors in colorectal cancer: from basic science to evidence-based medicine [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(1): 15-20.

[13] Lin JJ, Zhao TZ, Cai WK, et al. Inhibition of histamine receptor 3 suppresses glioblastoma tumor growth, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17107-17120.

[14] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658.

[15] Zhang C, Yu Y, Ma L, et al. Histamine H3 Receptor Promotes Cell Survival via Regulating PKA/CREB/CDKN1A signal pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 3765-3776.

[16] Fei F, Li C, Wang X, et al. Syncytin 1, CD9, and CD47 regulating cell fusion to form PGCCs associated with cAMP/PKA and JNK signaling pathway [J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 3047-3058.

[17] Zuo X, Chen Z, Cai J, et al. 5-Hydroxytryptamine receptor 1D aggravates hepatocellular carcinoma progression through foxO6 in AKT-dependent and independent manners [J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2031-2047.

[18] Abdel-Razik A, Elhelaly R, Elzehery R, et al. Could serotonin be a potential marker for hepatocellular carcinoma? A prospective single-center observational study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(5): 599-605.

[19] Liu Y, Zhang H, Wang Z, et al. 5-Hydroxytryptamine1a receptors on tumour cells induce immune evasion in lung adenocarcinoma patients with depression via autophagy/pSTAT3 [J]. Eur J Cancer, 2019, 114: 8-24.

[20] Ahern GP. 5-HT and the immune system [J]. Curr Opin Pharmacol, 2011, 11(1): 29-33.

[21] Tanaka T, Kochi T, Shirakami Y, et al. Cimetidine and clobenpropit attenuate inflammation-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice [J]. Cancers (Basel), 2016, 8(2): 25.

[22] Davenas E, Rouleau A, Morisset S, et al. Autoregulation of McA-RH7777 hepatoma cell proliferation by histamine H3 receptors [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 326(2): 406-413.

〔收稿日期〕2020-06-01