

结直肠癌中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 表达与临床病理特征的关系*

朱长龙^{1,2**}, 王晓琼², 何常^{1***}

(1. 贵州医科大学 临床医学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵阳护理职业学院 基础医学部, 贵州 贵阳 550081)

[摘要] 目的: 检测结直肠癌组织中缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、细胞外基质金属蛋白酶诱导剂 (CD147) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 蛋白表达, 探讨 3 项指标与结直肠癌临床病理特征的关系。方法: 37 例未经新辅助化疗结直肠腺癌患者切除的肿瘤组织作为实验组, 记录患者的性别、年龄, 收集肿瘤的病理分级、大小、部位、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移及 TNM 分期等临床病理参数, 同时选择这 37 例患者结直肠癌切除组织旁的正常 (癌旁) 组织作为对照组; 应用免疫组化法标记 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白的表达, 分析 3 种蛋白表达与肿瘤大小、淋巴结转移等临床病理特征的关系及 3 种蛋白之间的关系。结果: 实验组 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达明显高于对照, HIF-1 α 和 CD147 蛋白表达与肿瘤大小差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白表达与淋巴结转移有关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 结直肠癌肿瘤组织中, HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白表达呈正相关 ($P < 0.05$)。结论: 结直肠癌中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白过度表达可能参与了肿瘤发展及转移, 可作为评估结直肠癌生物学行为的指标。

[关键词] 结直肠肿瘤; 基质金属蛋白酶类; 病理过程; 缺氧诱导因子-1; 蛋白; 表达

[中图分类号] R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)04-0466-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.04.017

Correlation between Expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 and Clinicopathological Features in Colorectal Cancer

ZHU Changlong^{1,2}, WANG Xiaoqiong², HE Chang¹

(1. College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Department of Fundamental Medicine, Guiyang Nursing Vocational College, Guiyang 550081, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To detect the expression of HIF-1 α , CD147, MMP-9 and MMP in colorectal cancer tissues, and to explore the relationship between the three indicators and the clinicopathological features of colorectal cancer. **Methods:** The tumor tissue of 37 patients with colorectal adenocarcinoma without neoadjuvant chemotherapy was as experimental group. The patient's sex, age, and collected clinicopathological parameters such as pathological grade, size, location, depth of invasion, vascular invasion, nerve invasion, lymph node metastasis and TNM stage of the tumor were recorded. The normal (paracancerous) tissue adjacent to the resection of colorectal cancer was also selected as the control group in these 37 patients. The expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 proteins was labeled by immunohistochemical method, and the relationship between the expression of three proteins and the clinicopathological features of tumor size and lymph node metastasis was analyzed. **Results:** The expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 protein in the experimental group was significantly higher than that in the control group. The difference between HIF-1 α and CD147 protein expression and tumor size was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9

*[基金项目] 贵州省科学技术基金项目[黔科合J字(2010)2158]

** 贵州医科大学 2015 级硕士研究生

*** 通信作者 E-mail: 2077166911@qq.com

protein was related to lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). HIF-1 α , CD147 and MMP-9 protein expression were positively correlated in colorectal cancer tumor tissues ($P < 0.05$). **Conclusion:** Overexpression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 proteins in colorectal cancer is involved in tumor development and metastasis, and it can be used as an indicator to assess biological behavior in colorectal cancer.

[**Key words**] colorectal neoplasms; matrix metalloproteinases; pathological processes; hypoxia inducible factor-1 (HIF-1); protein; expression

结直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,在发达国家中的发病率明显高于发展中国家,这可能与发达国家较高的肥胖率及饮食习惯等因素有关^[1]。结直肠癌的病因和发病机制目前尚不清楚,近年来研究发现结直肠癌的发生与许多肿瘤抑制基因失活、或原癌基因活化密切相关,提示结直肠癌发生过程中经过了一系列较为复杂的分子事件。研究表明,缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、细胞外基质金属蛋白酶诱导剂 (CD147) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 均与肿瘤的发生、发展、转移和不良预后密切相关^[2],本研究应用免疫组织化学技术标记结直肠癌组织中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白表达,分析这些指标与各种临床病理参数的关系,初步探讨这些指标对评估结直肠癌生物学行为的潜在关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本 收集病理科 2012 年 1-6 月 80 例结直肠癌手术患者的临床资料,随机选取其中 37 例未经新辅助化疗的结直肠癌腺癌作为实验组,记录患者的性别、年龄,收集肿瘤的病理分级、大小、部位、浸润深度、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移及 TNM 分期等临床病理参数,同时选择这 37 例患者结直肠癌切除组织旁的正常(癌旁)组织作为对照组。

1.1.2 主要试剂 Anti-HIF-1 α 抗体 (Santa Cruz, sc-13515, 单克隆抗体)、Anti-CD147 抗体 (Santa Cruz, sc-21746, 单克隆抗体)、Anti-MMP-9 抗体 (Santa Cruz, sc-21733, 单克隆抗体) 和免疫组化二抗 EnvisionTM 由上海基因有限公司提供。

1.1.3 纳入和排除标准 纳入标准按照 2003 版 WHO 结直肠癌病理诊断和分级标准:(1) 有完整的性别、年龄、病理分级、肿瘤部位、浸润深度、脉管

侵犯、神经侵犯、淋巴结转移及 TNM 分期资料,(2) 入组患者经过首次病理确诊行肿瘤根治术治疗、未进行术前新辅助化疗^[3]。排除标准:(1) 双盲法复诊时病理诊断和病理分级不一致的样本,(2) 患者资料不完整的样本,(3) 术前进行新辅助化疗,导致病理组织学形态发生改变者^[4]。

1.2 方法

按照 EnvisionTM 步骤处理组织标本,切取的组织标本石蜡包埋切片厚 3 μm , 60 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱烘烤 90 min; 浸入两缸二甲苯中、每缸中脱蜡 10 min, 再逐级放入 100% 无水酒精、90% 酒精、70% 酒精、纯水各浸泡 5 min, 3% 过氧化氢孵育 10 min, PBS 溶液冲洗 3 次、每次 3 min; 浸泡在 0.01 mmol/L 的 EDTA (pH9.0) 抗原修复液中, 高温高压修复 3 min; 修复后室温下静置冷却 30 min, PBS 溶液反复冲洗 3 次 (3min/次), 滴加山羊血清封闭 20 min、滴加一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中孵育过夜、孵育过夜的切片在室温中复温 40 min; PBS 冲洗 3 次 (3min/次), 滴加二抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱孵育 1 h、二抗孵育完成后 PBS 冲洗 3 次 (3min/次), DAB 显色 5 min 后镜下观察显色情况、PBS 冲洗 3 次 3 min 滴加苏木素染色 1 min, 自来水冲洗 3 min、脱水、最后进入二甲苯透明 5 min 3 次; 中性树脂封片, 光学显微镜下观察, 由 2 名病理医师双盲法判定结果。

1.3 观察指标

实验组和对照组各取 37 张切片, 每张切片随机选取 5 个 200 倍视野, 实验组观察计数结直肠癌中 500 个结直肠癌细胞, 对照组观察计数 500 个结肠正常腺体上皮细胞。观察两组切片中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白染色强度评分和阳性细胞百分率, 染色强度分数定义为 0、1、2、3, 不着色为 0、浅黄色为 1、棕黄色为 2、黄褐色为 3; 计数 500 个细胞中的阳性细胞数, 计算阳性百分率, 阳性百分率评分: 1%~25% 记为 1 分、26%~50% 记为 2 分、51%~75% 记为 3 分、>75% 记为 4 分。强度和百分比的乘积作为免疫组化评分 (IRS), IRS 评

分 < 4 分判读为阴性表达、≥ 4 分者为阳性表达^[5]。

1.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,率的比较采用 χ^2 检验,2 组间比较以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,采用 *Pearson* 法对 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 蛋白阳性表达进行相关性分析。

2 结果

2.1 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达

结果显示,实验组 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1 和表 1。

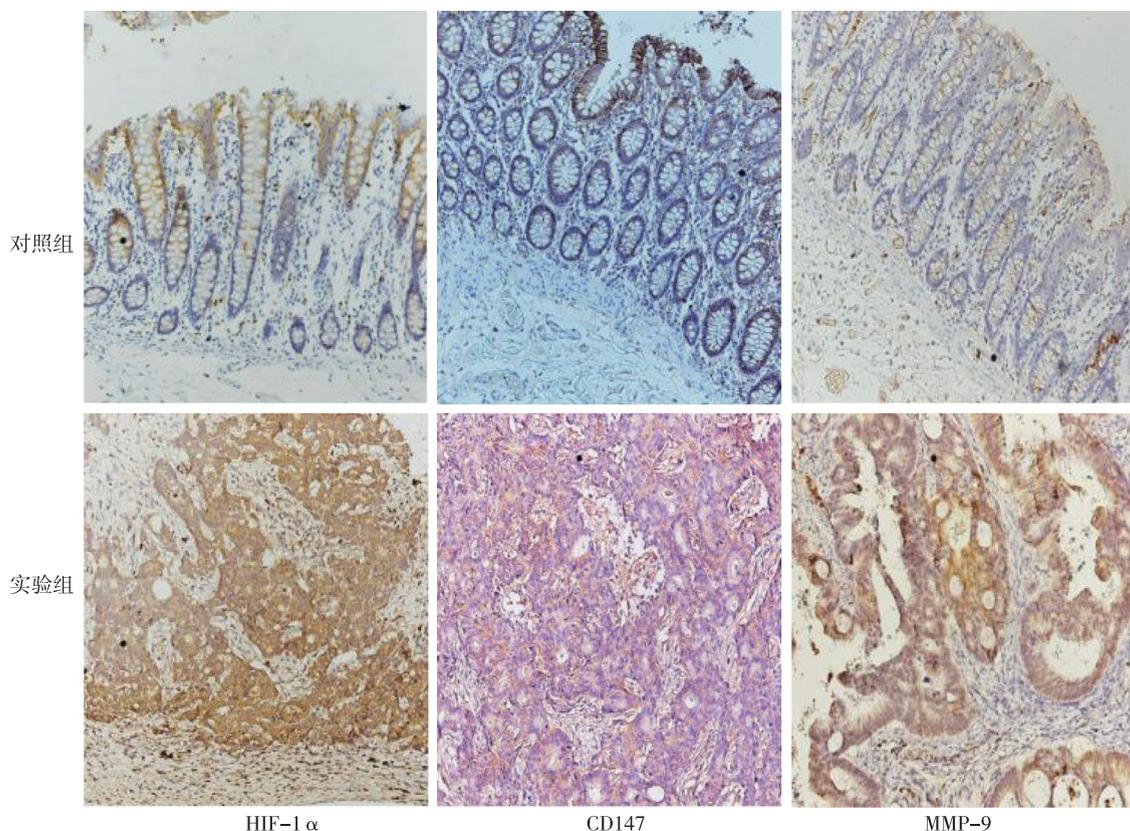


图 1 两组组织标本中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 表达 (Envison, $\times 200$)

Fig. 1 The expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 in two groups of tissue samples (Envison, $\times 200$)

表 1 两组组织标本中 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 表达 [n(%)]

Tab. 1 The expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 in two groups of tissue samples [n(%)]

指标	HIF-1 α			CD147			MMP-9		
	阳性	阴性	<i>P</i>	阳性	阴性	<i>P</i>	阳性	阴性	<i>P</i>
实验组	26 (70.3)	11 (29.7)	<0.05	21 (56.8)	16 (42.2)	<0.05	20 (54.1)	17 (45.9)	<0.05
对照组	5 (13.5)	32 (86.5)	<0.05	6 (16.2)	31 (83.8)	<0.05	6 (16.2)	31 (83.8)	<0.05

2.2 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理参数的关系

肿瘤组织中 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、病理分级、浸润深度、神经侵犯、脉管受累、淋巴结转移及 TNM 分期无关,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HIF-1 α 及 CD147 蛋白表达与肿瘤大小有关,差异有统计学意义

($P < 0.05$); HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达与淋巴结转移有关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 结直肠癌中 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 蛋白表达的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,结直肠癌肿瘤组织中 HIF-1 α 、MMP-9 及 CD147 蛋白表达间互相

呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 HIF-1 α 、CD147 及 MMP-9 表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]

Tab. 2 Correlation between the expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 and clinicopathological features of colorectal cancer patients[$n(\%)$]

临床病理特征	HIF-1 α			CD147			MMP-9		
	阳性	阴性	<i>P</i>	阳性	阴性	<i>P</i>	阳性	阴性	<i>P</i>
性别									
男	18(48.6)	6(16.2)	0.392	16(43.2)	8(21.6)	0.098	15(40.5)	9(24.3)	0.161
女	8(21.6)	5(13.5)		5(13.5)	8(21.6)		5(13.5)	8(21.6)	
年龄									
<60 岁	20(54.1)	9(24.3)	0.741	16(43.2)	13(35.1)	0.711	17(45.9)	12(32.4)	0.289
≥60 岁	6(16.2)	2(5.4)		5(13.5)	3(8.1)		3(8.1)	5(13.5)	
部位									
横结肠	2(5.4)	0(0.0)	0.176	2(5.4)	0(0.0)	0.771	2(5.4)	0(0.0)	0.63
乙状结肠	6(16.2)	6(16.2)		6(16.2)	6(16.2)		5(13.5)	7(18.9)	
右结肠	14(37.8)	2(5.4)		9(24.3)	7(18.9)		10(27.0)	6(16.2)	
直肠	1(2.7)	1(2.7)		1(2.7)	1(2.7)		1(2.7)	1(2.7)	
左结肠	3(8.1)	2(5.4)		3(8.1)	2(5.4)		2(5.4)	3(8.1)	
最大径									
<4 cm	2(5.4)	7(18.9)	0.001	1(2.7)	8(21.6)	0.002	5(13.5)	4(10.8)	0.917
≥4 cm	24(64.9)	4(10.8)		20(54.1)	8(21.6)		15(40.5)	13(35.1)	
分级									
I 级	2(5.4)	3(8.1)	0.144	1(2.7)	4(10.8)	0.074	2(5.4)	3(8.1)	0.498
II + III 级	24(64.9)	8(21.6)		20(54.1)	12(32.4)		18(48.6)	14(37.8)	
浸润深度									
深肌层	1(2.7)	1(2.7)	0.519	0(0.0)	2(5.4)	0.18	2(5.4)	0(0.0)	0.489
全层	25(67.6)	10(27.0)		21(56.8)	14(37.8)		18(48.6)	17(45.9)	
神经侵犯									
无	24(64.9)	11(29.7)	0.344	20(54.1)	15(40.5)	0.843	19(51.4)	16(43.2)	0.906
有	2(5.4)	0(0.0)		1(2.7)	1(2.7)		1(2.7)	1(2.7)	
脉管受累									
无	22(59.5)	11(29.7)	0.296	18(48.6)	15(40.5)	0.435	17(45.9)	16(43.2)	0.373
有	4(15.4)	0(0.0)		3(8.1)	1(2.7)		3(8.1)	1(2.7)	
淋巴结转移									
无	10(27.0)	9(24.3)	0.029	7(18.9)	12(32.4)	0.012	7(18.9)	12(32.4)	0.031
有	16(43.2)	2(5.4)		14(37.8)	4(10.8)		13(35.1)	5(13.5)	
TNM 分期									
I + II 期	1(2.7)	2(5.4)	0.205	0(0.0)	3(8.1)	0.072	2(5.4)	1(2.7)	0.647
III + IV 期	25(67.6)	9(24.3)		21(56.8)	13(43.2)		18(48.6)	16(43.2)	

表 3 结直肠癌患者 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 表达的相关性

Tab. 3 The correlation between expression of HIF-1 α , CD147 and MMP-9 in colorectal cancer patients

指标	HiF-1 α		CD147		MMP9	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HiF-1 α	1		0.412 ⁽¹⁾	0.011	0.378 ⁽¹⁾	0.021
CD147	0.412 ⁽¹⁾	0.011	1		0.355 ⁽¹⁾	0.031
MMP9	0.378 ⁽¹⁾	0.021	0.355 ⁽¹⁾	0.031	1	

注:⁽¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,在中国乃至全球均有非常高的发病率和致死率。流行病学调查发现结直肠癌发病与低纤维、高脂肪饮食,肥胖率增加等风险因素有密切关系^[6]。随着对结直肠癌研究不断深入,认为结直肠癌可能是在各种致肿瘤因素共同作用下,逐渐经过一系列如原癌基因活化,肿瘤抑制基因突变,肿瘤抑制基因缺失,启动子

甲基化和或乙酰化地改变等分子事件,并伴有病理组织形态学改变及恶性肿瘤生物学行为后,最终导致结直肠癌的发生。

HIF 在人类编码 6 种蛋白,其中 HIF-1 α 是目前关注的热点。越来越多的证据表明,随着肿瘤生长速度增快,导致供血不足,形成局部缺氧,是肿瘤环境中最常见的一种情况^[7]。在缺氧环境中,HIF-1 α 易活化,HIF-1 α 活化后促进血管内皮生长因子 VEGF、hgf 和 met 原癌基因的表达,并参与糖代谢,红细胞生成,血管形成。同时参与细胞存活、凋亡以及对肿瘤药物抗药性形成等重要生物学功能中,从而维持组织、细胞在缺氧条件下内环境稳定,以适应缺氧^[8]。在人类多种实体肿瘤中都可检测到 HIF-1 α 高表达。应用免疫组织化学技术检测 134 例锯齿状息肉、104 例非锯齿状腺瘤、81 例囊性腺瘤和 74 例锯齿状结直肠癌检测 HIF-1 α 和 VEGF,发现锯齿状息肉和锯齿状结直肠癌普遍存在 HIF-1 α 表达增高,提示 HIF-1 α 对在肿瘤发生和进展起着重要作用^[9]。本组研究结果显示,37 例结直肠癌组织中,HIF-1 α 蛋白阳性率为 70.3% (26/37),正常对照组织中为 13.5% (5/37),HIF-1 α 蛋白在结直肠癌肿瘤组织中明显高于正常组织 ($P < 0.05$),同时在实体肿瘤中肿瘤直径大者 ($P < 0.05$) 和有淋巴结转移者 ($P < 0.05$) 明显出现 HIF-1 α 蛋白高表达。综合以往的研究结果,本研究认为在正常结直肠组织和结直肠癌早期以及肿瘤体积较小时,由于有足够的血液供应,细胞微环境为非缺氧状态,HIF-1 α 蛋白被降解。但是随着肿瘤组织不断生长,肿瘤细胞微环境逐渐转变由有氧环境转变为缺氧环境,肿瘤细胞中 HIF-1 基因活化增强并伴有 HIF-1 蛋白降解减弱。HIF-1 α 蛋白促进了肿瘤细胞增殖和血管形成,并促进了肿瘤的淋巴结转移^[10-11]。但 HIF-1 蛋白与肿瘤演进的分子机制有待进一步研究证实。

CD147 基因定位于 19p13.3 号染色体,CD147 是一种 54kDa 糖基化跨膜蛋白,CD147 通过刺激基质金属蛋白酶 (MMP) 和细胞因子的分泌,参与调节细胞增殖、凋亡和肿瘤细胞迁移、转移和分化及肿瘤耐药性的形成等重要功能^[12]。CD147 是促进肿瘤侵袭、生长、进展和转移的核心。大量研究证实 CD147 的过度表达与肿瘤进展、转移发展和耐药性等现象之间的相关性^[4]。此外在一组入组 328 例结直肠癌患者的研究应用免疫组织化学方法检测结直肠癌组织中 CD147 的表达,采用统计学分析评价 CD147 表达与结直肠癌患者无疾病生

存率的关系,结果显示 CD147 在结直肠癌中表达增加 ($P < 0.001$),与肿瘤侵袭 ($P < 0.001$)、转移 ($P < 0.001$) 和 TNM 分期 ($P < 0.001$) 有关,这些结果提示 CD147 在人类结直肠癌复发中的潜在作用,这可能是预测结直肠癌复发的一种新的分子标记物^[13]。本研究通过对本组 37 例的结直肠癌组织中 CD147 检测发现,结直肠癌组织中 CD147 表达明显高于正常组织,同时结直肠癌组织中 CD147 的高表达与肿瘤大小和淋巴结转移比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),本研究结果与既往研究相似,表明 CD147 在结直肠癌组织中是一个非常关键的因子,可能参与肿瘤的进展和转移^[14]。在本组病例中未观察到 CD147 与肿瘤侵袭性指标,如神经侵犯,脉管侵犯等,以及肿瘤 TNM 分期的相关性,可能与入组病例数较少有关。

MMPs 是锌依赖性内肽酶家族,由 25 个成员组成,MMP 家族成员 MMP-9 起着关键的蛋白酶作用,MMP-9 蛋白一旦被激活,MMP-9 蛋白就能够降解许多细胞外基质^[15]。Jeroen 等^[16-17] 通过免疫组织化学染色检测 507 例结直肠癌患者的肿瘤组织,发现 MMP-9 过度表达与肿瘤细胞过度增殖、细胞凋亡、血管生成及肿瘤侵袭转移密切相关。并发现在原发结直肠癌和未接受系统治疗的肿瘤组织中 MMP-9 蛋白的高表达,具有评估预后的价值,是早期检测结直肠癌复发、转移和预后的生物标志物^[18]。本研究结果显示,37 例结直肠癌组织中,MMP-9 蛋白在结直肠癌肿瘤组织中阳性率为 54.1% (20/37),在正常对照组中为 16.2% (6/37),MMP-9 蛋白在肿瘤组织表达明显高于正常组织,MMP-9 蛋白表达与淋巴结转移比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示高水平的 MMP-9 蛋白促进细胞周围基质降解,有助于肿瘤细胞突破细胞外基质的屏障作用,向周围的脉管发生浸润和转移,可见 MMP-9 蛋白在介导肿瘤细胞恶性生物学行为过程中起到重要的作用^[19]。

HIF-1 α 通过诱导数百个基因的转录,在肿瘤的生长和恶性进展中发挥重要作用,这些基因在提高肿瘤组织中的氧利用率并诱导血管生成、使肿瘤细胞摆脱缺氧并促进肿瘤细胞的侵袭和转移,以及癌细胞对缺氧微环境的适应 (代谢重编程)^[6]。CD147 表达上调后能促进肿瘤生长,抑制肿瘤细胞凋亡,增强其缺氧侵袭能力^[20]。CD147 刺激对 MMP 降解细胞外基质并导致肿瘤的生长、侵袭和转移具有重要意义^[15]。本研究结果显示,在结直肠癌肿瘤组织中,HIF-1 α 、MMP-9、CD147 蛋白表达

之间互相呈正相关($P < 0.05$)。

综上所述,综合已有国内外研究结果结合本研究结果,本研究认为 HIF-1 α 、CD147、MMP-9 蛋白表达与结直肠癌发生和发展是有着密切的关系,即 HIF-1 α 基因转录活化,癌细胞对缺氧微环境的适应,同时提高肿瘤组织中的氧利用率、诱导血管生成、肿瘤细胞的侵袭和转移能力增强;同时 HIF-1 α 基因转录活性增强后,对 CD147 启动子激活的介导作用加强,CD147 刺激对 MMP-9 降解细胞外基质,从而促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移以及耐药性产生^[21]。但 HIF-1 α 、CD147 和 MMP-9 3 种分子在信号传导通路上相互作用和相互关系的分子机制,有待进一步深入研究。

4 参考文献

- [1] KE L, GUO ZHEN L, YAN L I, et al. Spatial-temporal analysis of colorectal cancer incidence in Guangzhou from 2010 to 2014[J]. *Cancer*, 2018, 37(5): 210 - 218.
- [2] LUO W X, YE CHENA, LIC Y T. Selected proliferation markers correlated with dynamics of growth in colorectal cancer[J]. *European Journal of Cancer Prevention*, 2018, 10: 5 - 12.
- [3] SHO K, MINORU K, YOKO G, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge[J]. *Cancer Science*, 2018, 7(27): 1 - 12.
- [4] NOROUZI S, GORGI, VALOKALA M, et al. Crosstalk in cancer resistance and metastasis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 10(132): 145 - 153.
- [5] NADA S, IBRAHIM K, JAUDAH A, et al. Mahmoud Alahwal, mohammed al-qahtani abdelbaset buhmeida. high expression of matrix metalloproteinases; MMP-2 and MMP-9 predicts poor survival outcome in colorectal carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(3): 323 - 331.
- [6] ZHENG H, ZHOU C, LU X, et al. DJ-1 promotes survival of human colon cancer cells under hypoxia by modulating HIF-1 α expression through the PI3K-AKT pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4615 - 4629.
- [7] PEZZUTO A, CARICO E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18(6): 343 - 351.
- [8] KIM M S, KIM K H. CRISPR/Cas9-mediated knockout of HIF-1 α gene in epithelioma papulosum cyprini (EPC) cells inhibited apoptosis and viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV) growth [J]. *Arch Virol*, 2018, 163(12): 3395 - 3402.
- [9] TUOMISTOA, GARCÍA-SOLANOJ, SIRNIÖP, et al. HIF-1 α expression and high microvessel density are characteristic features in serrated colorectal cancer [J]. *Virchows Arch*, 2016, 469(4): 395 - 404.
- [10] GLADEK I, FERDIN J, HORVAT S, et al. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(6): 439 - 452.
- [11] ZHANG W, TONG D, LIU F, et al. RPS7 inhibits colorectal cancer growth via decreasing HIF-1 α -mediated glycolysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 5800 - 5814.
- [12] ZHU S, CHU D, ZHANG Y, et al. EMMPRIN/CD147 expression is associated with disease-free survival of patients with colorectal cancer [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 369 - 375.
- [13] XIONG L, EDWARDS C K, ZHOU L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases are view of the current scientific literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 29, 15(10): 17411 - 17414.
- [14] TIAN X Y, YE C X, YANG Y Y, et al. Expression of CD147 and matrix metalloproteinase-11 in colorectal cancer and their relationship to clinicopathological features [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 337.
- [15] TODD C A, ANDREW E G, MAGDELEINE H, et al. Biochemical characterization and structure determination of a potent, selective antibody inhibitor of human MMP9 [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(16): 6810 - 6820.
- [16] JEROEN A C, VEERLE M H, MARK A, et al. A prognostic classifier for patients with colorectal cancer liver metastasis, based on AURKA, PTGS2 and MMP9 [J]. *Oncotarget*, 2015, 7(2): 2123 - 2134.
- [17] CHEN-GUO Z, RONG C, JIE-BIN X, et al. Immunohistochemical expression of Notch1, Jagged1, NF- κ B and MMP-9 in colorectal cancer patients and the relationship to clinicopathological parameters [J]. *Cancer Biomarkers*, 2015(15): 889 - 897.
- [18] YANG X Z, CUI S Z, ZENG L S, et al. Overexpression of Rab1B and MMP9 predicts poor survival and good response to chemotherapy in patients with colorectal cancer [J]. *AGING*, 2017, 19(3): 914 - 931.
- [19] LI Q B, CHEN B S, CAI J Q, et al. Comparative analysis of matrix metalloproteinase family members reveals that MMP9 predicts survival and response to temozolomide in patients with primary glioblastoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151815.
- [20] XIA K, FEI F, YANKE C, et al. Hypoxia upregulates CD147 through a combined effect of HIF-1 α and Sp1 to promote glycolysis and tumor progression in epithelial solid tumors [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(8): 1598 - 1607.
- [21] FENG L, TAO L, DAWEI H, et al. HIF-1 α expression correlates with cellular apoptosis, angiogenesis and clinical prognosis in rectal carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(3): 603 - 610.

(2020-02-25 收稿, 2020-03-20 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 乐萍