

# MMP-14 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在口腔鳞癌组织中表达及临床意义

许印涛, 刘艳华

**摘要:**目的 探讨口腔鳞癌(OSCC)组织中基质金属蛋白酶-14(MMP-14)和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的表达及其临床意义,为临床诊治 OSCC 提供依据。方法 选择经病理组织确诊 OSCC 患者 80 例,其中男性 45 例,女性 35 例;年龄 35 ~ 77 岁,平均年龄 52.85 岁;根据 TNM 分期标准,其中 期 15 例, 期 23 例, 期 26 例, 期 16 例;分化程度,低分化 45 例,中分化 23 例,高分化 12 例。20 例活组织检查正常口腔黏膜组织作为对照组,其中男性 11 例,女性 9 例;年龄 33 ~ 68 岁,平均年龄 52.17 岁。应用免疫组织化学的链霉毒素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法检测 80 例 OSCC 组织(OSCC 组)、80 例 OSCC 癌旁组织(癌旁组)、正常口腔黏膜组织 20 例(正常组)中 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  的表达阳性率。分析癌组织中 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达与 OSCC 转移、分期及预后的关系。采用 Spearman 相关分析法分析 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性。结果 OSCC 组 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显高于癌旁组和正常组(83.75 % vs 28.75 % vs 5.00 %, 88.75 % vs 23.75 % vs 5.00 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.000, 0.000, 0.012, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.000, 0.011, 0.024$ )。有淋巴结转移的患者癌组织中 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显高于无淋巴结转移患者(94.55 % vs 60.00 %, 96.36 % vs 72.00 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.016, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.002$ ); + 期患者癌组织 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显低于 + 期(68.42 % vs 97.65 %, 78.95 % vs 97.62 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.009, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.008$ );MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达呈正相关关系 ( $r = 0.713, P = 0.024$ );MMP-14 阴性表达患者总生存率与 MMP-14 表达(+), (++) 及 (+++) 患者总生存率比较,差异有统计学意义 ( $P = 0.021, 0.022, 0.000$ ); HIF-1 $\alpha$  阴性表达患者总生存率与 HIF-1 $\alpha$  表达(+), (++) 及 (+++) 患者总生存率比较,差异有统计学意义 ( $P = 0.011, 0.012, 0.001$ )。结论 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  异常表达与 OSCC 的发生、发展密切相关,其表达上调参与肿瘤形成、发展、侵袭和转移,可作为判断 OSCC 生物学行为的临床参考指标。

**关键词:**基质金属蛋白酶-14;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;口腔鳞癌;诊断

中图分类号:R739.8

文献标识码:A

文章编号:1009-7090(2019)01-0087-06

**Expression levels and clinical significances of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  in oral squamous cell carcinoma** XU Yin-tao, LIU Yan-hua (Department of Stomatology, Qinghe People's Hospital, Xingtai 054800, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expressions of matrix metalloproteinase 14(MMP-14) and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in oral squamous cell carcinoma(OSCC) tissue and the clinical significance, and provide basis for diagnosis and treatment. **Methods** A total of 80 OSCC patients confirmed by pathological test were enrolled, which included 45 males and 35 females, aged 35 - 77 years old with mean age of 52.85 years old. According to TNM staging criteria, 15 cases were stage , 23 of stage , 26 of stage and 16 of stage . According to differentiation stage, 45 cases were low differentiation, 23 of middle differentiation and 12 of high differentiation. Twenty cases of normal oral mucosa were select in control group, which included 11 males and 9 females, aged 33 - 68 years old with mean age of 52.17 years old. Positive expression rates of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  in OSCC group(80 cases of OSCC), adjacent group(80 of OSCC adjacent tissue) and normal group(20 of normal oral mucosa) were detected by immunohistochemical streptomycin avidin-capsidase(SP) assay. The correlation expressions between MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  were analyzed by Spearman correlation analysis method. **Results** The positive expression rates of HIF-1 $\alpha$  and MMP-14 in OSCC group were obviously higher than those in adjacent group and normal group(83.75 % vs 28.75 % vs 5.00 %, 88.75 % vs 23.75 % vs 5.00 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.000, 0.000, 0.012, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.000, 0.011, 0.024$ ). The positive expression rates of HIF-1 $\alpha$  and MMP-14 expression in patients with lymph node metastasis were significantly higher than those without lymph node metastasis(94.55 % vs 60.00 %, 96.36 % vs 72.00 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.016, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.002$ ). The positive expression rates of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  in cancer tissues of patients with stage + were significantly less than those with stage + (68.40 % vs 97.62 %, 78.95 % vs 97.62 %;  $P_{\text{MMP-14}} = 0.009, P_{\text{HIF-1}\alpha} = 0.008$ ). There was a positive correlation between MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  expression( $r = 0.713, P = 0.024$ ); The differences of overall survival rate between MMP-14 expression negative patients and MMP-14 expression(+), (++) and (+++) were statistically significant( $P = 0.021, 0.022, 0.000$ ).

作者单位:河北省清河县人民医院 口腔科,河北 邢台 054800

作者简介:许印涛(1979-),男,河北邢台市人,本科,主治医师,主要从事口腔综合临床工作。电话:13503282575。E-mail:liuyanhua8210@163.com。

版权©保护,不得翻录。

The patient's overall survival rate of negative HIF-1 $\alpha$  expression group was significantly higher than that of HIF-1 $\alpha$  expression(+), (++) and (+++)( $P = 0.011, 0.012, 0.001$ ). **Conclusion** It is demonstrated that the abnormal expression of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  is closely related to the occurrence and development of OSCC, which involved in tumor formation, development, invasion and metastasis. It could be used as a clinical reference index to assess OSCC biological behavior.

**Key words:** matrix metalloproteinase 14(MMP-14); hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ (HIF-1); oral squamous cell carcinoma (OSCC); diagnose

口腔鳞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是口腔常见恶性肿瘤。近年来,其发病率逐年上升,严重影响人们的生活质量。很多 OSCC 发现时已经到了晚期,预后不良<sup>[1]</sup>。基质金属蛋白酶-14(matrix metalloproteinase 14, MMP-14) 属于基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 家族,参与细胞基质的降解,与多种肿瘤的浸润、转移密切相关;此外,还具有调节肿瘤细胞自身运动潜能和血管生成的作用<sup>[2]</sup>。有研究发现<sup>[3]</sup>,缺氧环境下的肿瘤细胞生长能力更强,诱导新生血管的生成,缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 高表达的肿瘤细胞表现出极强的促血管生成能力,促进肿瘤的浸润生长和血行播散<sup>[4]</sup>。而 MMP 和 HIF-1 $\alpha$  是否共同促进 OSCC 的进展目前未见相关报道。笔者采用免疫组织化学法观察了 OSCC 组织中 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达情况,探讨 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达与 OSCC 侵袭转移的关系,旨在研究 OSCC 癌变机制,早期评估预后、指导 OSCC 患者的术后随访。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床材料

选择 2015 年 6 月至 2016 年 12 月 OSCC 患者 80 例(OSCC 组),其中男性 45 例,女性 35 例;年龄 35 ~ 77 岁,平均年龄 52.85 岁(标准差 6.08 岁);根据 TNM 分期标准,其中 期 15 例, 期 23 例, 期 26 例, 期 16 例;分化程度,低分化 45 例,中分化 23 例,高分化 12 例。20 例活组织检查正常口腔黏膜组织作为正常组,其中男性 11 例,女性 9 例;年龄 33 ~ 68 岁,平均年龄 52.17 岁(标准差 4.36 岁)。两组间性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有研究对象均签订知情同意书,并上报笔者所在医院伦理道德委员会批准执行。

**病例入选标准:**患者术前均未行放射治疗、化学治疗,均经病理组织确诊为 OSCC,临床病理资料完整,无其他组织器官疾病。

**排除标准:**合并其他恶性肿瘤;随访资料不完整;精神疾病患者不能配合治疗。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

术中切除口腔黏膜癌变组织,经病理医师取材并制作蜡块组织作为研究的标本。

#### 1.2.2 免疫组织化学检测与判断标准

采用免疫组织化学法检测标本中的 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达。采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)-9002 免疫组织化学试剂盒(广州安必平医药科技公司),检验医师严格遵照说明书做如下操作。标本经甲醛溶液固定后液体石蜡包埋,制成 4  $\mu\text{m}$  厚度切片。先行梯度乙醇溶液脱水,然后采用磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered saline, PBS)(广州安必平医药科技公司)冲洗;加入生物学一抗过夜,山羊血清封闭后加入生物学二抗,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色。梯度乙醇溶液水化后采用苏木精复染,再以中性树胶封片。

HIF-1 $\alpha$  以细胞核出现黄色或棕黄色颗粒为阳性, MMP-14 以细胞质出现黄色或棕黄色颗粒为阳性,同时随机选取每张切片 10 个 400 倍视野,并综合染色强度及阳性细胞所占比例进行判定<sup>[5]</sup>。

染色强度评分:0 分为不着色,1 分为黄色,2 分为棕黄色,3 分为黄褐色。阳性细胞占比评分<sup>[6]</sup>:0 分为阳性细胞占比低于 5%,1 分为阳性细胞占比 5% ~ 24%,2 分为阳性细胞占比 25% ~ 49%,3 分为阳性细胞占比 50% ~ 74%,4 分为阳性细胞占比超过 75%。综合评分 = 染色强度评分  $\times$  阳性细胞占比评分,其中 0 分记为阴性,1 ~ 12 分记为阳性。

#### 1.2.3 分析指标

观察 OSCC 组织、正常口腔黏膜组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率,同时分析 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性。分析 OSCC 组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率与患者病理组织特征、预后的关系。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析。MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率采用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;各项评分采用均数  $\pm$  标准差表示,符合正态分布的资料组间使用  $t$  检验。MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  表达的相关性分析采用 Spearman 分析。使用 K-M 分析生存情况。Log-rank 检验分析生存。 $P < 0.05$  为差

异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织中 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$ 的表达

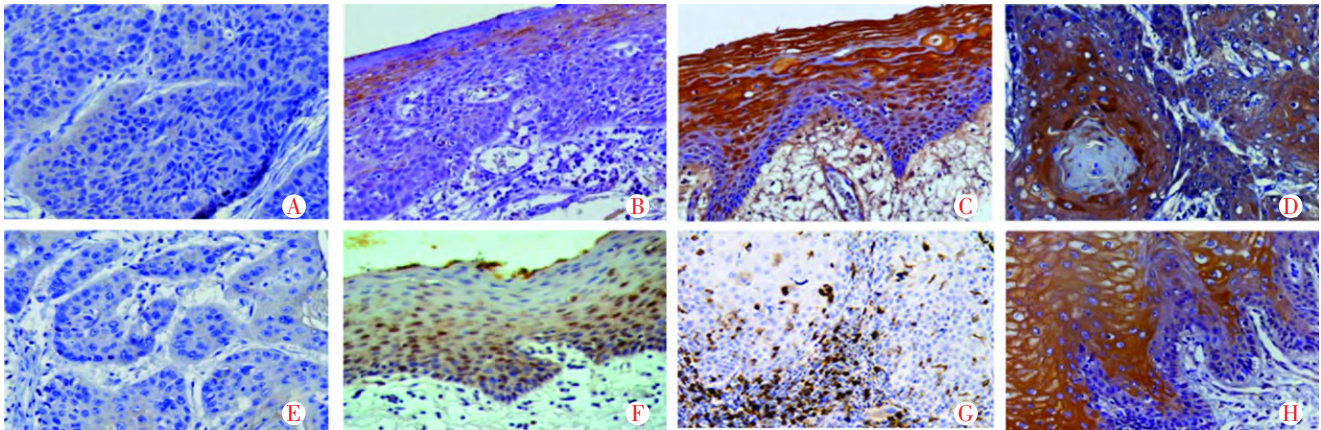
OSCC 组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率 (83.75 %、88.75 %) 明显高于癌旁组织 (28.75 %、23.75 %) 和正常口腔黏膜组织 (5.00 %、5.00 %)。各组两两之间比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2_{MMP-14} = 21.273$ 、13.844、9.091,  $P_{MMP-14} = 0.000$ 、0.000、0.012;  $\chi^2_{HIF-1\alpha} =$

19.583、10.325、8.744,  $P_{HIF-1\alpha} = 0.000$ 、0.011、0.024)。见表 1 和图 1。

表 1 3 种组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率

Tab. 1 Expression positive rate of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  in 3 tissues

组织类型	例数	表达阳性率 / %	
		MMP-14	HIF-1 $\alpha$
正常口腔黏膜组织	20	5.00	5.00
癌旁组织	80	28.75	23.75
OSCC 组织	80	83.75	88.75



A: 正常口腔黏膜组织。B: MMP-14 在正常口腔黏膜上皮组织呈弱表达。C: MMP-14 在癌旁组织呈中等表达。D: MMP-14 在 OSCC 组织呈强表达。E: 正常口腔黏膜组织。F: HIF-1 $\alpha$  在正常口腔黏膜上皮组织呈弱表达。G: HIF-1 $\alpha$  在癌旁组织呈中等表达。H: HIF-1 $\alpha$  在 OSCC 组织呈强表达

图 1 MMP-14 和 HIF-1 $\alpha$  在 OSCC 组织、癌旁组织和正常口腔黏膜组织中表达病理图 (SP,  $\times 200$ )

Fig. 1 Pathological images of MMP-14 and HIF-1 $\alpha$  expression in OSCC tissues, paracancerous tissues and normal oral mucosa (SP,  $\times 200$ )

### 2.2 口腔鳞癌组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$ 表达阳性率与患者病理组织特征关系

病理分期为 ~ 期 OSCC 组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显高于 ~ 期; OSCC 低分化患者的 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显高于中、高分化患者; 淋巴结转移阳性 OSCC 患者 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率明显高于无淋巴结转移患

者表达阳性率, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 口腔鳞癌组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$ 表达的相关性

经 Spearman 直线相关分析显示, OSCC 组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率呈正相关 ( $r = 0.713$ ,  $P = 0.024$ )。见图 2。

表 2 OSCC 组织中 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率与患者病理特征的关系

Tab. 2 Relationship of positive rate in MMP-14, HIF-1 $\alpha$  and pathological characteristics of OSCC tissues

项目	例数	MMP-14			HIF-1 $\alpha$		
		表达阳性率 / %	$\chi^2$	$P$	表达阳性率 / %	$\chi^2$	$P$
肿瘤分化程度							
低分化	45	93.33	8.037	0.021	95.56	4.024	0.047
高、中分化	35	71.43			80.00		
淋巴结转移							
阴性	25	60.00	5.236	0.016	72.00	8.354	0.002
阳性	55	94.55			96.36		
肿瘤 TNM 分期							
+	38	68.42	10.712	0.009	78.95	7.524	0.008
+	42	97.62			97.62		



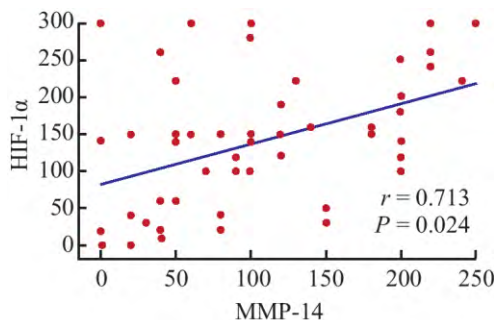


图 2 MMP-14 及 HIF-1α 表达的相关性

Fig. 2 Chart of correlation between MMP-14 and HIF-1α expression

### 2.4 MMP-14 及 HIF-1α 表达与口腔鳞癌患者预后的关系

随着 MMP-14 及 HIF-1α 表达水平增加,患者中位生存时间逐渐缩短, MMP-14 阴性表达患者 5 年总生存率与 MMP-14 表达(+)、(++)及(+++)的患者总生存率比较, 差异有统计学意义 ( $P = 0.021, 0.022, 0.000$ )。HIF-1α 阴性表达患者 5 年总生存率与 HIF-1α 表达(+)、(++)及(+++)的患者总生存率比较, 差异有统计学意义 ( $P = 0.011, 0.012, 0.001$ )。见表 3、4 和图 3。

表 3 MMP-14 表达水平不同的 OSCC 患者术后生存时间和生存率

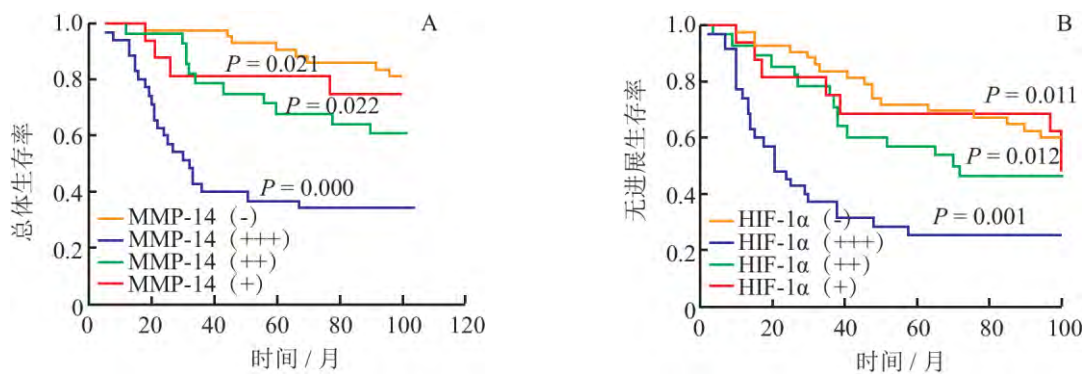
Tab. 3 Survival time and survival rate of OSCC patients with different levels of MMP-14 expressions

MMP-14 表达	例数	中位生存时间 / 月	生存率 / %		
			< 1 年	1 ~ 3 年	> 5 年
-	13	45.72	79.89	51.53	33.62
+	15	60.13	90.12	60.14	33.82
++	37	30.11	71.35	41.20	19.75
+++	15	17.23	53.84	9.70	0.00

表 4 HIF-1α 表达水平不同的 OSCC 患者术后生存时间和生存率

Tab. 4 Survival time and survival rate of patients with OSCC with different expression of HIF-1α

HIF-1α 表达	例数	中位生存时间 / 月	生存率 / %		
			< 1 年	1 ~ 3 年	> 5 年
-	9	46.14	80.31	53.57	26.33
+	25	59.94	89.34	67.11	41.26
++	32	33.25	75.87	42.86	23.81
+++	14	18.38	67.13	10.81	0.00



A: MMP-14 表达水平与 OSCC 患者术后生存率曲线。B: HIF-1α 表达水平与 OSCC 患者术后生存率曲线

图 3 MMP-14 及 HIF-1α 表达水平与 OSCC 患者预后的关系

Fig. 3 Line charts of relationship in expression of MMP-14, HIF-1α and prognosis of OSCC patients

### 3 讨论

近年来, OSCC 的发病人数越来越多。恶性肿瘤组织的浸润、转移是导致癌症患者死亡的最大因素。众所周知, OSCC 的发生、发展中多种内外环境因素、基因、细胞因子参与其过程, 对癌症相关蛋白的检测

有助于早期发现 OSCC, 阻止其发展, 有助于对其进行临床评估, 早期筛查和判断癌变组织的发展对于预测患者预后具有重要意义。

MMP-14 被发现在多种恶性肿瘤组织中过表达, 并与肿瘤浸润、转移相关<sup>[7]</sup>。有研究发现<sup>[8,9]</sup>, MMP-14 蛋白在食管癌和喉癌中高表达, 且低分化组和有淋

巴结转移组表达均显著高于高分化组和无淋巴结转移组。马新福等<sup>[10]</sup>研究发现,结肠腺癌中 HIF-1 $\alpha$  和 MMP-14 表达高于正常结肠组织。周海英<sup>[11]</sup>研究结果提示, MMP-14 蛋白在非小细胞肺癌组织中高表达,与肿瘤的浸润、转移临床病理指标密切相关。目前 MMP-14 在 OSCC 中检测尚无文献报道。笔者研究结果表明, OSCC 中 MMP-14 表达的阳性率明显高于癌旁黏膜组织及正常口腔黏膜组织,提示 MMP-14 在癌变细胞的分化中发挥作用。有淋巴结转移的患者癌组织中 MMP-14 表达阳性率更高,提示 MMP-14 与肿瘤的转移关系密切。OSCC 患者癌组织中 TNM 分期越晚,癌组织中 MMP-14 表达阳性率越高,提示 MMP-14 高表达更具有侵袭性, MMP-14 与 OSCC 的进展有关。对于 MMP-14 参与 OSCC 发生、发展的机制,笔者推测可能是 MMP-14 通过激活或者抑制下游的大量靶点,比如鼠双微基因 2 (mouse double minute 2 homolog, MDM2)、雷帕霉素受体蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3) 等参与肿瘤细胞的增殖,抑制细胞的凋亡;同时还可以改变肿瘤微环境促使肿瘤细胞进行免疫逃逸,免于受到攻击;MMP-14 还可以促进血管生长因子的生成,致使大量肿瘤细胞血管生成,促进肿瘤的增殖<sup>[12]</sup>。但具体机制尚需要进一步研究证实。

血管生成是恶性肿瘤浸润、转移的基础。血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 属于血管内皮细胞有丝分裂素,是最重要的血管生成促进因子,在肿瘤血管生成中发挥至关重要的作用<sup>[13]</sup>。HIF-1 $\alpha$  高表达促进肿瘤缺氧相关基因 (reticular activating system, RAS) 转录,导致 VEGF 高表达<sup>[14]</sup>。研究提示<sup>[15]</sup>, HIF-1 $\alpha$  与肿瘤的发生、发展具有密切的关系,在肿瘤发生、发展过程中起到重要的调控作用。另外的研究提示<sup>[16]</sup>, HIF-1 $\alpha$  表达强度与肿瘤患者预后密切相关, HIF-1 $\alpha$  表达水平可作为口腔白斑患者根治手术后复发的预测指标。笔者研究结果提示 OSCC 组织中, HIF-1 $\alpha$  表达阳性率显著高于癌旁组织和正常口腔黏膜组织,且其阳性率与分化程度呈负相关,暗示 HIF-1 $\alpha$  在 OSCC 的分化过程中发挥着一定的作用。同时笔者研究发现, OSCC 患者 OSCC 组织中 TNM 分期越晚,患者 OSCC 组织中 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率越高,有淋巴结转移的 OSCC 组织中 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率更高,提示 OSCC 组织中 HIF-1 $\alpha$  表达阳性率与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移呈现一致的趋

势,与肿瘤的临床预后呈正相关,是 OSCC 预后的一项指标。

细胞的癌变过程非常复杂,多种细胞因子、基因参与其中,目前尚不能明确其中的各种因素<sup>[17]</sup>。笔者此次研究结果发现,随着癌分期的增加、浸润的加深, MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  表达也越来越高。MMP-14 及 HIF-1 表达水平越高,提示癌变组织的侵袭能力越强,预后越差<sup>[18,19]</sup>。高表达水平的 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  呈正相关关系,笔者研究认为, MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  与 OSCC 的进展具有协同促进作用,推测可能 HIF-1 $\alpha$  进入细胞核才能对调控血管内皮中的生长因子产生作用,进而调控 MMP 的表达,对肿瘤细胞发生转移及浸润产生影响。它们在促进肿瘤血管生成、细胞浸润转移中可能存在协同作用,促进了 OSCC 的发展。

综上所述, MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  异常表达与 OSCC 的发生、发展有密切关系, MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  参与肿瘤的形成、发展、侵袭及转移。但笔者研究入选样本量较小,随访时间不长,故有待于增加样本量,进一步研究二者的关系予以证实 MMP-14 及 HIF-1 $\alpha$  与患者的预后及确切机制,为指导临床治疗提供参考。

#### 参考文献:

- [1] Goertzen C, Mahdi H, Laliberte C, *et al.* Oral inflammation promotes oral squamous cell carcinoma invasion[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(49): 29047-29063.
- [2] Pramanik KK, Nagini S, Singh AK, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  mediated regulation of matrix metalloproteinase-9 and its involvement in oral squamous cell carcinoma progression and invasion[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2018, 41(1): 47-60.
- [3] LUO Xia, ZHOU Jing-xi, CHEN Hua-zhi. Study on relationship between HIF-1 $\alpha$  and malignant transformation of oral leukoplakia[J]. *China Modern Doctor*, 2014, 52(5): 28-30. [罗霞, 周景喜, 陈华志. HIF-1 $\alpha$  与口腔白斑癌变的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(5): 28-30.]
- [4] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5): 1058-1066.
- [5] Guimarães TA, Farias LC, Santos ES, *et al.* Metformin increases PDH and suppresses HIF-1 $\alpha$  under hypoxic conditions and induces cell death in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55057-55068.
- [6] ZHANG Jin-hong, LIU Jun-ying, LIU Jian, *et al.* Expressions of FEZ1 and HIF-1 $\alpha$  protein in oral squamous cell carcinoma and its prognosis[J]. *Tianjin Medicine*, 2015, 43(11): 1311-1314. [张晋弘, 刘俊英, 刘健, 等. 口腔鳞状细胞癌中

- FEZ1 和 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达及预后研究[J]. 天津医药, 2015, 43(11): 1311-1314.]
- [7] GUO Xing-huai, CHEN Jing-tian, HONG Han-lun, *et al.* The clinical relevance of MMP-14 and EMMPRIN expressing in oral squamous cell carcinoma[J]. Journal of Clinical Stomatology, 2017, 33(1): 14-16, 17-17.[郭兴怀, 陈敬天, 洪汉伦, 等. MMP-14 与 EMMPRIN 在 OSCC 中的表达及临床意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2017, 33(1): 14-16, 17-17.]
- [8] ZHANG Yang-yang, REN Dong-hong, GONG Jian-zhuang. Effect and mechanism of matrix metalloproteinase-14 expression on the migration and invasion of esophageal cancer cells [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2018, 35(3): 189-191. [张洋洋, 任东红, 公建庄. 基质金属蛋白酶-14 的表达对食管癌细胞迁移、侵袭能力的影响及其作用机制的研究 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(3): 189-191.]
- [9] GAO Hao-ran, TONG De-hui, HUANG Ze-qing, *et al.* Expression and clinical significance of RECK, MMP-14 and VEGF protein in laryngeal carcinoma[J]. China Medical Herald, 2016, 13(2): 85-88.[高浩然, 佟德惠, 黄泽清, 等. RECK、MMP-14 及 VEGF 在喉癌中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(2): 85-88.]
- [10] MA Xin-fu, LIU Mei, GE Rui, *et al.* Expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and matrix metalloproteinase-14 in colon adenocarcinoma and their relationship with microvessel density[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(5): 1164-1165. [马新福, 刘梅, 戈锐, 等. 结肠腺癌中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和基质金属蛋白酶-14 表达及与微血管密度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1164-1165.]
- [11] ZHOU Hai-ying, WU Ai-ping, LI Yan, *et al.* Expression levels and significance of semaphorin 3A and matrix metalloproteinase 14 in NSCLC[J]. Chinese Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, 2014, 30(9): 550-553.[周海英, 吴爱萍, 李岩, 等. 信号素 3A 和基质金属蛋白酶-14 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(9): 550-553.]
- [12] TAO Ye, ZHANG Ling-da. Expression and significance of MMP-14 and EMMPRIN in human oral squamous cell carcinoma[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2014, 49(1): 81-84. [陶冶, 张令达. MMP-14 与 EMMPRIN 在口腔鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(1): 81-84.]
- [13] TANG Xin-yi, ZHOU Hui. Expression levels and clinical significances of ALG-2, HIF-1 $\alpha$  and VEGF in cancer tissues of oral squamous cell carcinoma[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 29(3): 42-45.[唐欣轶, 周辉. 口腔鳞癌组织中 ALG-2、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的表达水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 42-45.]
- [14] Lee LT, Wong YK, Chan MY, *et al.* The correlation between HIF-1 alpha and VEGF in oral squamous cell carcinomas: Expression patterns and quantitative immunohistochemical analysis[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(4): 370-375.
- [15] Tuomisto A, García-Solano J, Sirniö P, *et al.* HIF-1 $\alpha$  expression and high microvessel density are characteristic features in serrated colorectal cancer[J]. Virchows Arch, 2016, 469(4): 395-404.
- [16] Kuo YY, Jim WT, Su LC, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester is a potential therapeutic agent for oral cancer[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 10748-10766.
- [17] Sun H, Miao C, Liu W, *et al.* TGF- $\beta$ 1/T $\beta$ RII/Smad3 signaling pathway promotes VEGF expression in oral squamous cell carcinoma tumor-associated macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(2): 583-590.
- [18] Lin X, Li HR, Lin XF, *et al.* Silencing of Livin inhibits tumorigenesis and metastasis via VEGF and MMPs pathway in lung cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 47(2): 657-667.
- [19] Han KY, Dugas-Ford J, Lee H, *et al.* MMP14 cleavage of VEGFR1 in the cornea leads to a VEGF-TRAP antiangiogenic effect[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5450-5456.

(收稿日期: 2018-08-30; 修回日期: 2018-11-05)