

CD147、EGFR 及 HIF-1 α 与肿瘤的侵袭及转移

覃玲艳,王华新,王立波,徐楠

(大连医科大学病理教研室,辽宁 大连 116027)

摘要:肿瘤的侵袭和转移是一个长期受多因素影响的演变过程,涉及许多分子表达水平的变化,受肿瘤微环境的影响。肿瘤微环境是肿瘤细胞、细胞外基质、肿瘤相关的血管、淋巴管、各种细胞因子等在肿瘤组织周围形成的对肿瘤细胞生长产生影响的环境。基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)、表皮生长因子受体(EGFR)、乏氧诱导因子(HIF-1 α)是肿瘤微环境中具有代表性的因子。全文就细胞外 CD147、EGFR 及 HIF-1 α 在肿瘤的侵袭与转移中的相关作用机制作一综述。

关键词:CD147;EGFR;HIF-1 α ;肿瘤;侵袭;转移

中图分类号:R730.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)02-0127-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.02.A011

The Role of CD147,EGFR and HIF-1 α in Tumor Invasion and Metastasis

QIN Ling-yan,WANG Hua-xin,WANG Li-bo,et al.

(Department of Pathology,Dalian Medical University,Dalian 116027,China)

Abstract:The invasion and metastasis of tumor is a long-term process and is involving many factors,such as molecular expression and the tumor microenvironment etc. Tumor microenvironment is composed of tumor cells,extracellular matrix,tumor blood vessels,lymphatic vessels and all kinds of cytokines. The environment forms around the tumor tissue and impacts on the tumor cell growth. The CD147,EGFR and HIF-1 α are the typical factors in tumor microenvironment. In this paper,the CD147,EGFR and HIF-1 α related mechanism in tumor invasion and metastasis were reviewed.

Key words:CD147;EGFR;HIF-1 α ;tumor;invasion;metastasis

早在 1880 年,Paget 就将肿瘤细胞及胞外组成的微环境比作“种子和土壤”的关系^[1],肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存与演变的基础环境,肿瘤的侵袭与转移受肿瘤微环境相关因素的影响^[2]。在肿瘤侵袭和转移过程中,肿瘤基底膜的降解、血管重建以及肿瘤细胞的浸润均与 CD147 的作用密切相关。肿瘤细胞的主要特点是无限生长和增殖,EGFR 在肿瘤中通过调节与肿瘤细胞增殖相关的信号通路,促进肿瘤的发生、侵袭和转移。HIF-1 α 产生于肿瘤乏氧的微环境中,在多方面调控着肿瘤的生物行为,研究表明 HIF-1 α 在许多肿瘤中高表达,影响肿瘤的演变。本文对 CD147、EGFR、HIF-1 α 等肿瘤微环境

因素与肿瘤侵袭、转移的关系及相互作用机制进行探讨,为指导肿瘤临床靶向治疗提供重要的理论基础。

1 CD147、EGFR、HIF-1 α 简介

CD147 又称作细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer,EMMPRIN),为跨膜糖蛋白,由 269 个氨基酸残基组成,是免疫球蛋白超家族(IgSF)成员^[3],相对分子质量为 45~55kD,CD147 分子的 N 端呈高度糖基化。CD147 由 Biswas 等^[4]首次发现能在肿瘤中活化与肿瘤相关的胶原酶,促进肿瘤的浸润。CD147 可存在于多种肿瘤中,糖基化的 CD147 在肿瘤微环境的影响下诱导

收稿日期:2014-04-20

通讯作者:王华新,E-mail:qlyzmm@163.com

细胞外基质金属蛋白酶 MMP 的产生,或两者形成复合物富集于肿瘤细胞表面,降解肿瘤细胞外基底膜,增加肿瘤细胞对基质的穿透性,促进肿瘤的侵袭及转移^[5]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是细胞膜表面的糖蛋白受体,属于 ErbB 受体家族,是一种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosinekinase,RTK),相对分子量约为 170kD。EGFR 具有酪氨酸激酶活性,当与配体-EGF 结合,可使酪氨酸残基磷酸化,激活 EGFR,促进肿瘤细胞的生长、增殖。在肿瘤基础研究中,已证实 EGFR 相关抗体及抑制剂可用于肿瘤治疗^[6]。表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)已广泛应用于晚期非小细胞肺癌的分子靶向治疗,但 EGFR 通路中的相关分子易于基因突变,如 *K-ras* 基因在吸烟人群中突变率较高,使肿瘤对其治疗产生耐受^[7]。EGFR 在肿瘤中的作用对肿瘤的发生、发展、侵袭及转移产生重要影响。

缺氧诱导因子 HIF-1 (hypoxia inducible factor-1,HIF-1)是一种表达于细胞核的转录调控因子,由 Semenza 和 Wang 在乏氧的肝癌细胞 HeP3B 细胞系的核提取物中发现^[8]。HIF-1 α 是缺氧诱导因子 HIF-1 的 α 构成亚基,HIF-1 α 作为氧调节单位,决定 HIF-1 的活性,HIF-1 α 在多种肿瘤中高表达,与肿瘤的生物行为密切相关^[9]。在实体肿瘤中,HIF-1 α 对氧浓度的依赖性较强,当肿瘤微环境中氧浓度大于 5%时,HIF-1 α 即被雌三醇泛素连接酶降解,半衰期很短,因此很难在常氧条件下检测到 HIF-1 的存在。HIF-1 α 在肿瘤中与肿瘤乏氧微环境 PI3K/AKT/mTOR 信号通路密切相关,参与肿瘤的新陈代谢,影响肿瘤的侵袭及转移^[10]。

2 CD147、EGFR、HIF-1 α 在肿瘤生长中的作用

CD147、EGFR、HIF-1 α 在肿瘤的演进中扮演着重要角色,与肿瘤血管的生成、肿瘤相关炎症因子的表达、肿瘤上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)密切相关,促进肿瘤的侵袭及转移。

2.1 CD147、EGFR、HIF-1 α 与肿瘤血管生成

肿瘤的血管为肿瘤的生长提供氧气和养料,肿

瘤细胞还可以经由长入肿瘤内部的血管而进入血液循环,进而使肿瘤的远处转移成为可能。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的关键调节因子,VEGF 能增强肿瘤血管内皮细胞的分化和增殖,促进大量肿瘤血管新生,其过程受肿瘤微环境相关因素的影响^[11]。

2.1.1 CD147 与肿瘤血管生成

在肿瘤中,VEGF 与配体结合后作用于血管内皮细胞,促使肿瘤新生血管的生长。研究表明,CD147 诱导 MMP 作用的同时又产生 VEGF,刺激肿瘤血管内皮细胞,促进肿瘤血管的重建,增强肿瘤细胞的增殖及侵袭能力^[12]。目前,已在肿瘤中对 CD147-MMPs-VEGF 的相关性做了研究,证实 MMPs、VEGF 之间的相互作用在肿瘤的发生、发展中起重要作用^[13]。在白血病中,CD147 与 VEGF 的表达相关,CD147 通过诱导 VEGF 的促血管生成作用,增加肿瘤的恶性程度^[14]。CD147 也可以通过 MMP-9 的过表达而降解血管基底膜或释放调节血管生长的因子 VEGF,促进新生血管的生成。此外,Tang 等^[15]研究表明 CD147 通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(Akt)信号途径促进 VEGF 的表达,增加肿瘤的血供。通过构建小鼠 B16 黑色素瘤模型,在 B16 黑色素瘤细胞系中沉默 CD147 能下调 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管的生成,同时 CD147 与 MMP 作用于肿瘤侵袭过程中,诱导肿瘤的血管新生,促进肿瘤的转移^[16]。可见 CD147 影响肿瘤的血管生成,调节肿瘤的生物行为。

2.1.2 EGFR 与肿瘤血管生成

EGFR 具有酪氨酸激酶活性,是正常机体生理功能所必须的。*EGFR* 基因突变及蛋白高表达影响着肿瘤的发生、发展,同时 EGFR 在多种肿瘤中的过表达与肿瘤微血管密度存在显著的相关性。有研究表明,VEGF 在 EGFR 的刺激下共同促进肿瘤血管的生成^[17]。EGFR 在非小细胞肺癌的演进中起着重要作用,其中,EGFR 通过酪氨酸激酶信号转导途径增加 VEGF 的表达,促进肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞的生长提供充足的养料,以满足肿瘤细胞无限增殖的需要^[18]。国外研究报道,在乳腺癌中,EGFR 的表达与肿瘤微血管密度免疫标记 CD31 的表达呈正相关,EGFR 酪氨酸激酶信号通路可能参与肿瘤微血管的生成,影响肿瘤细胞的生长、增殖,增加了肿

瘤的恶性生物学行为,使肿瘤呈现不良预后^[19]。EGFR通过促进肿瘤血管的生成,继而增强肿瘤细胞的增殖能力,已成为肿瘤治疗的新靶点。

2.1.3 HIF-1 α 与肿瘤血管生成

HIF-1 α 在许多肿瘤中高表达,参与肿瘤的血管生成,影响肿瘤的生物学行为^[20]。VEGF在肿瘤血管生成过程中起重要作用,在肿瘤组织中,乏氧的肿瘤微环境与VEGF相互作用,促进肿瘤的发展与演变^[21]。研究表明HIF-1 α 在人类卵巢癌^[22]及乳腺癌^[23]中高表达,与肿瘤血管生成相关,HIF-1 α 在肿瘤乏氧微环境中促进VEGF对肿瘤内环境稳态的调节,刺激肿瘤血管生长,促进肿瘤细胞大量生长与增殖。VEGF刺激肿瘤的新生血管与正常机体生理作用的血管在结构和功能上存在很多差异,供给肿瘤细胞的养料无法满足肿瘤细胞无限增殖的需要,肿瘤乏氧的微环境未能得到改善,HIF-1 α 将持续发挥其相关作用,反馈调节VEGF的表达,增加肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞的生长供氧、供能,促进肿瘤的浸润及播散。有研究表明HIF-1 α 在肿瘤中通过调节VEGF的生成影响肿瘤微血管密度,促进肿瘤的侵袭及转移^[24]。

2.2 CD147、EGFR、HIF-1 α 与肿瘤相关炎症

很多人类肿瘤与慢性炎症性疾病有密切的关系^[25],例如:肠道炎症性疾病有结肠癌的倾向,胰腺炎与胰腺癌相关,感染幽门螺杆菌与胃癌相关,感染人乳头瘤病毒与宫颈癌有关。肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤炎症调节中的关键因子,已证实其在大部分肿瘤中存在,影响肿瘤细胞的生长^[26]。早期研究已证实肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是炎症和肿瘤联系的枢纽, TNF能促进肿瘤细胞坏死,用于指导肿瘤临床治疗^[27]。许多肿瘤炎症相关的细胞、因子参与肿瘤微环境的调节,如:TAMs、TNF- α 、COX-2、IL-1 α/β 、CXCR4等,影响肿瘤的发生、发展。

2.2.1 CD147与肿瘤相关炎症

TAMs是肿瘤相关的炎症细胞,由外周血内的单核细胞在肿瘤源性细胞及趋化因子的影响下,转移至肿瘤内形成的^[28]。TAMs对肿瘤演变的影响表现在多方面,与肿瘤的起源、侵袭、转移、恶病质存在联系。TAMs在肿瘤中与CD147密切相关。TAM分泌炎症相关的肿瘤坏死因子TNF α ^[29],TNF α 刺激

CD147的表达,两者共同影响肿瘤的发生、发展。Hagemann等^[30]研究表明将肿瘤细胞与肿瘤相关的巨噬细胞混合培养可使肿瘤细胞的侵袭性增加,这一过程与TNF α 诱导CD147的表达,参与肿瘤的浸润及转移相关。因此,CD147参与肿瘤炎症调节,增强肿瘤的侵袭能力,促进肿瘤转移^[31]。

2.2.2 EGFR与肿瘤相关炎症

COX-2是花生四烯酸转化为前列腺素的调节酶,也是启动机体炎症反应的关键酶,广泛作用于肿瘤中,影响肿瘤细胞的生长、增殖、抗凋亡及肿瘤血管重建,促进肿瘤的侵袭及转移。在大量正常细胞及肿瘤细胞中,COX-2与EGFR的信号通路形成正反馈调节,COX-2、EGFR的过度表达与食管癌的发生、演变密切相关,在肿瘤中共表达^[32],多种炎症介质和细胞因子参与肿瘤相关的炎症反应过程,EGFR是正常细胞生长增殖的重要调节因子,异常表达的EGFR与许多炎症增生性疾病的恶变相关,其过表达常提示疾病的预后不良。

2.2.3 HIF-1 α 与肿瘤相关炎症

HIF-1 α 不仅受氧浓度的影响,也受肿瘤炎症相关因子IL-1 β 与CXCR4的调节。在人星形胶质细胞中的研究观察到IL-1 β 能增强HIF-1 α 的表达,影响肿瘤乏氧微环境,促进肿瘤新生血管的形成^[33]。CXCR4是一个与肿瘤炎症相关的因子,参与肿瘤相关的炎症反应过程。其过量表达于恶性肿瘤中,影响着肿瘤的相关生物学行为。已有研究表明,在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中,CXCR4表达与HIF-1 α 呈正相关^[34]。在结肠癌中CXCR4表达与HIF-1 α 的乏氧微环境存在密切关系^[35]。CXCR4在肿瘤中的作用使得肿瘤细胞能在乏氧的微环境中生存,可见HIF-1 α 在肿瘤相关炎症因子的影响下,维持着肿瘤微环境的稳态,使肿瘤细胞在生存能力上存在优势,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移。

2.3 CD147、EGFR、HIF-1 α 与肿瘤上皮间质转化(EMT)

EMT即上皮间质转化过程,由Betty Hay首次对正常器官发育过程的观察而发现其存在于胚胎发育的早期^[36]。这种转化的结果是细胞的极性丢失、细胞与细胞之间的黏附作用消失,在特定的上皮细胞系中产生了很多间质表型的细胞^[37]。典型的上皮间质化标志物有Slug(Snail2)、E-cadherin、Twist等,它

们在肿瘤的发生及演进中扮演重要的角色,肿瘤的上皮间质转化,增加了肿瘤细胞向基底膜渗透及远处播散的能力,促进肿瘤的局部浸润及远处转移^[38]。

2.3.1 CD147 与肿瘤 EMT

EMT 存在于胚胎发育的早期,参与机体生理性的上皮细胞向间质细胞的转化过程。在肿瘤中,EMT 参与肿瘤细胞的侵袭及转移,Slug(Snail2)是与肿瘤 EMT 相关的重要转录因子,HAb18G/CD147(肝癌相关抗原)参与肿瘤 EMT 过程,在 CD147 与 EMT 标志物表达相关性的研究中发现,Slug 通过与 CD147 基因启动子区域结合,直接调控 EMT 过程中 HAb18G/CD147 的表达,过表达 CD147 的肝细胞获得间质细胞特点,继而发生 EMT 现象^[39]。E-cadherin 在肿瘤的 EMT 中也起着重要作用,抑制肿瘤的 EMT 及肿瘤的浸润及转移,研究表明,在人胶质细胞瘤中,上调 CD147 的表达可抑制 E-cadherin 的表达,两者在肿瘤中的表达呈负相关^[40]。因此,明确 CD147 在肿瘤 EMT 过程中的作用机制,能遏制肿瘤的恶性生物学行为。

2.3.2 EGFR 与肿瘤 MET

钙黏蛋白 E-cadherin 是肿瘤 EMT 的重要调节因子,能增强同型细胞之间的黏附作用,表达于正常机体中,调节正常上皮细胞的生长及早期胚胎的发育,在肿瘤中低表达或不表达,能遏制肿瘤的浸润、转移等相关生物学行为。在肿瘤细胞中沉默与肿瘤 EMT 相关的作用标志物 E-cadherin,能增加 EGFR 相关通路 p-AKT 及 p-ERK 的作用,促进 EGFR 在肿瘤细胞中的过表达^[41]。肿瘤乏氧的微环境诱导 EGFR 的表达上调,继而促进了肿瘤 EMT^[42]。在肿瘤细胞中,EGFR 基因突变及相关信号通路异常也能刺激 EMT 现象的产生,不仅促进了肿瘤细胞的浸润及转移,同时也增加了肿瘤的临床治疗难度^[43]。研究表明,在肝癌中,EGFR 与 E-cadherin 的表达呈负相关^[44],因此 EGFR 的高表达可促进肿瘤的 EMT,EMT 是肿瘤侵袭的首要表现,对肿瘤的演进产生重要影响。

2.3.3 HIF-1 α 与肿瘤 EMT

由于实体肿瘤细胞生长旺盛,微环境往往是乏氧的,HIF-1 α 在乏氧环境中产生特异作用活性^[45]。HIF-1 α 与肿瘤的侵袭行为 EMT 相关,在肿瘤乏氧条件下,HIF-1 α 通过与肿瘤 EMT 相关因子的作用,促进肿瘤细胞的迁移^[46]。在肿瘤中,HIF-1 α 通过对

转录因子 Twist、Slug 的调控而诱导肿瘤 EMT 现象,研究发现受 HIF-1 α 调控的 HRE 存在于 Twist 启动子区域^[47]。Huang 等^[48]通过体内外实验证实 HIF-1 α 上调 Slug 的表达,促进肿瘤 EMT 的产生。

此外,HIF-1 α 诱导 EMT 的过程受活化的 Notch 信号通路影响^[49]。肿瘤细胞 EMT 的产生即上皮细胞向间质细胞的转化,使细胞之间的黏附作用锐减,为肿瘤细胞向邻近组织的浸润提供了基础,促进肿瘤细胞的转移,其生物学行为受肿瘤微环境的影响,因此,HIF-1 α 与 EMT 过程密切相关。

3 CD147、EGFR、HIF-1 α 与肿瘤侵袭及转移

3.1 CD147 与肿瘤侵袭及转移

肿瘤的侵袭及转移与 MMPs 对肿瘤细胞外基底膜和间质成分的降解相关,使组织防护屏障破坏,CD147 也可以通过与 MMP 结合,使 MMP 富集在肿瘤细胞附近,加强对肿瘤细胞周围基质的降解作用,促进肿瘤的浸润及播散^[50]。研究报道,CD147 通过促进 MMPs 的生成,影响肝癌的侵袭及转移^[51]。CD147 在卵巢癌中高表达并与其生物学行为相关,包括肿瘤的侵袭、转移、血管生成及抗药性,使肿瘤表现出恶性倾向^[52],将 CD147 与其他肿瘤标志物结合研究,对肿瘤临床治疗起着重要的指导作用。因此,CD147 是肿瘤邻近浸润及远处播散的关键调节因子。

3.2 EGFR 与肿瘤的侵袭及转移

EGFR 在肿瘤细胞中也存在过表达,对肿瘤恶性生物学行为起重要影响作用。活化的 EGFR 能与配体表皮的生长因子 EGF 结合形成二聚体,激活内在的酪氨酸激酶活性,使肿瘤细胞内发生酪氨酸蛋白激酶活化和受体自身磷酸化,从而激活相关细胞信号通路,如:磷脂酰肌醇 3 激酶 P1-3K-PDK 通路,对肿瘤细胞的侵袭、转移产生重要影响。在卵巢癌中,血清中过量表达的 EGFR 预示着肿瘤患者的预后不良^[53]。EGFR 基因突变影响着肿瘤的发生、发展,研究发现,EGFR 在早期非小细胞肺癌中的突变率显著低于转移性非小细胞肺癌,预测可用 EGFR 的突变率估计肿瘤的演进程度^[54]。EGFR 在肿瘤的演进中机制复杂,参与肿瘤细胞信号通路的调节,其在基

因及蛋白水平的变异均影响肿瘤的发生、发展,促进肿瘤的侵袭及转移。

3.3 HIF-1 α 与肿瘤的侵袭及转移

在实体肿瘤中,因肿瘤血供无法满足肿瘤细胞无限增殖的需要而致肿瘤细胞缺氧。研究表明,HIF-1 α 高表达于肿瘤中,受肿瘤微环境氧浓度的影响,乏氧的微环境促进 HIF-1 α 的基因突变及蛋白表达异常,增加肿瘤的侵袭性^[55]。同时在肿瘤乏氧的微环境中,乏氧不能给予肿瘤细胞快速增殖所需的氧气、养料,继而诱发肿瘤血管的大量增殖以维持肿瘤细胞对营养的需求,肿瘤细胞血供的增加,提高了肿瘤细胞进入血液循环的几率,促进了肿瘤细胞的远处播散。研究表明,HIF-1 α 在胃癌中高表达,HIF-1 α 调节基因的变异能抗肿瘤细胞凋亡,增加肿瘤的侵袭、转移能力^[56]。HIF-1 α 在许多肿瘤中存在过量表达,受众多肿瘤微环境因素的影响,HIF-1 α 在肿瘤微环境中与许多促肿瘤侵袭、转移的细胞因子共同作用,增强肿瘤细胞对乏氧的耐受性,使其在特殊的微环境中生长、演变。

4 CD147、EGFR、HIF-1 α 三者之间的相互联系

CD147 和 EGFR 在肿瘤发生、发展中紧密联系,相关研究表明,在大肠腺癌中,EGFR 的表达能促进肿瘤细胞的生长,上调 CD147 的表达^[57]。最近研究表明,乳腺癌中 CD147 的高表达与 EGFR 的表达水平相关,CD147 能活化 EGFR 及其配体 ERK1,促进肿瘤的侵袭及转移^[58]。同时,CD147 也影响着肿瘤演进相关的乏氧微环境。Sonveaux 等^[59]研究发现抑制 MCT1 (单羧酸转运泵家族 1-转运肿瘤乏氧环境中糖酵解产生的乳酸)活性可杀死肿瘤细胞。CD147 诱导 MCT1 进入胞膜正确表达位点,确保 MCT 功能的准确与正常执行。CD147 是 MCT1 进行乳酸转运和维持细胞内环境稳态的保证,HIF-1 α 为糖酵解提供乏氧微环境,CD147 促进糖酵解产物的转运,两者协同维持肿瘤微环境的稳态。活化的 HIF-1 α 能在基因及蛋白水平高表达于多种肿瘤中,对肿瘤新生血管的生成,侵袭及转移产生重要影响。EGFR 是一种重要的跨膜受体,其酪氨酸酶活性与肿瘤的形成和恶化密切相关。HIF-1 α 、EGFR 在肿瘤的演进中也

存在相关性,Minakata 等^[60]发现在 EGFR 突变的非小细胞肺癌中,低氧可以通过上调转化生长因子(transforming growth factor alpha,TGF- α)来激活野生型 EGFR,使肿瘤对以 EGFR 为靶点的药物治疗耐受。

肿瘤微环境因素 CD147、EGFR、HIF-1 α 三者共同作用于肿瘤细胞的生长、侵袭及转移过程。通过刺激 VEGF 促进肿瘤血管的生成,肿瘤血供的增多为肿瘤细胞的生长提供氧气、养料,使肿瘤细胞进入血液循环进而促进肿瘤的远处转移。三者与肿瘤相关的炎性细胞、因子也存在相互作用,共表达于肿瘤中,维持肿瘤乏氧的微环境。肿瘤 EMT 使肿瘤细胞产生侵袭性表型,肿瘤 EMT 标志物与三者的相互作用促进肿瘤上皮细胞向间质细胞的转化,诱导肿瘤浸润。CD147、EGFR、HIF-1 α 作用于肿瘤,通过影响肿瘤血管生成、调节肿瘤炎症相关细胞、因子、参与肿瘤 EMT 等作用,增加肿瘤的恶性生物学行为,促进肿瘤的侵袭及转移。

5 展 望

随着肿瘤基础研究与临床治疗的飞速发展,人们对肿瘤侵袭、转移的相关作用机制有了更加深入的了解。肿瘤细胞与肿瘤微环境相互作用,共同促进肿瘤的发生、发展、侵袭及转移。通过对 CD147、EGFR、HIF-1 α 在肿瘤侵袭、转移中相关作用机制的阐述,发现三者肿瘤演进中起着重要作用。肿瘤是一种复杂的系统性疾病,要识别肿瘤所有存在的相互作用机制是困难的,因此我们需要通过识别肿瘤作用机制中的关键点去靶击肿瘤,这对提高临床抗肿瘤的临床治疗疗效及肿瘤患者的生存率具有重要意义。

参考文献:

- [1] Witz IP. The tumor microenvironment;the making of a paradigm[J]. Cancer Microenviron,2009,2(1):9-17.
- [2] Catalano V,Turdo A,Di Franco S,et al. Tumor and its microenvironment;a synergistic interplay[J]. Semin Cancer Biol,2013,23(6):522-532.
- [3] Agrawal SM,Yong VW. The many faces of EMMPRIN roles in neuron inflammation [J]. Biochim Biophys Acta, 2011,1812(2):213-219.

- [4] Biswas C. Tumor cell stimulation of collagenase production by fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982, 109(3): 1026–1034.
- [5] Stewart CJ, Crook ML. CD147 (EMMPRIN) and matrix metalloproteinase-2 expression in uterine endometroid adenocarcinoma [J]. *Pathology Research Practice*, 2011, 207(1): 30–36.
- [6] Xu L, Hausmann M, Dietmaier W, et al. Expression of growth factor receptors and targeting of EGFR in cholangiocarcinoma cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 302.
- [7] Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T, et al. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(1): 49–60.
- [8] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12 (12): 5447–5454.
- [9] Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor-1 in cancer biology and therapeutics [J]. *Oncogene*, 2010, 29(5): 625–634.
- [10] Yoshihiko Kitajima, Kohji Miyazaki. The critical impact of HIF-1 α on gastric cancer biology [J]. *Cancer*, 2013, 5(1): 15–26.
- [11] Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis [J]. *EXS*, 2005, (94): 209–231.
- [12] Tang Y, Nakada MT, Kesavan P, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3193–3199.
- [13] Zheng HC, Takahashi H, Murai Y, et al. Upregulated EMMPRIN/CD147 might contribute to growth and angiogenesis of gastric carcinoma: a good marker for local invasion and prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(10): 1371–1378.
- [14] Fu J, Chen X, Zhang Y, et al. CD147 and VEGF co-expression predicts prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(11): 1046–1052.
- [15] Tang Y, Nakada MT, Rafferty P, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI-3K-Akt signaling pathway [J]. *Mol cancer Res*, 2006, 4(6): 371–377.
- [16] Voigt H, Vetter-Kauczok CS, Schrama D, et al. CD147 impacts angiogenesis and metastasis formation [J]. *Cancer Investigation*, 2009, 27(3): 329–333.
- [17] Reck M, Crinb L. Advance anti-VEGF and anti-EGFR therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 1–9.
- [18] Jin Y, Li JP, Tang LY, et al. Protein expression and significance of VEGF, EGFR and MMP-9 in non-small cell lung carcinomas [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12 (6): 1473–1476.
- [19] Carvalho MI, Guimarães MJ, Pires I, et al. EGFR and microvessel density in canine malignant mammary tumours [J]. *Res Vet Sci*, 2013, 95(3): 1094–1099.
- [20] Lu X, Kang Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors (HIFs): Master regulators of metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24): 5928–5935.
- [21] Clara CA, Marie SK, de Almeida JR, et al. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma [J]. *Neuropathology*, 2014, 34(4): 343–352.
- [22] Bryant CS, Munkarah AR, Kumar S, et al. Reduction of hypoxia-induced angiogenesis in ovarian cancer cells by inhibition of HIF-1 α gene expression [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282(6): 677–683.
- [23] Saponaro C, Malfettone A, Ranieri G, et al. VEGF, HIF-1 α expression and MVD as an angiogenic network in familial breast cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53070.
- [24] Aybatl A, Saym C, Kaplan PB, et al. The investigation of tumoral angiogenesis with HIF-1 α and microvessel density in women with endometrium cancer [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2012, 13(1): 37–44.
- [25] Lorusso G, Ruegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis [J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130(6): 1091–1103.
- [26] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 66(1): 1–9.
- [27] Semenzatto G. Tumor necrosis factor: a cytokine with multiple biological activities [J]. *Br J Cancer*, 1990, 61 (3): 354–361.
- [28] Coffelt SB, Hughes R, Lewis CE. Tumor-associated macrophages: Effectors of angiogenesis and tumor progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(1): 11–18.
- [29] Dirx AEM, Egbrink MGA, Wagstaff J, et al. Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(6): 1183–1196.
- [30] Hagemann T, Wilson J, Kulbe H, et al. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF- κ B and JNK [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 1197–1205.
- [31] Muramatsu T, Miyauchi T. Basigin (CD147): a multifunctional transmembrane protein involved in reproduction, neural function, inflammation and tumor invasion [J]. *Histol Histopathol*, 2003, 18(3): 981–987.
- [32] Li Y, Wo TM, Ray MB, et al. Cyclooxygenase-2 and epithelial growth factor receptor up regulation during progression of Barrett esophagus to adenocarcinoma [J]. *World*

- J Gastroenterol, 2006, 12(6):928-934.
- [33] Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ, et al. IL-1 betaregulates blood-brainbarrier per-mobility via reactivation of the hypoxia angiogenesis program [J]. Immune, 2006, 177 (8): 5574-5584.
- [34] Ishikawa T, Nakashiro K, Klosek SK, et al. Hypoxia enhances CXCR4 expression by activating HIF-1 in oral squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2009, 21(3):707-712.
- [35] Wu Y, Jin M, Xu H, et al. Clinicopathologic significance of HIF-1 α , CXCR4 and VEGF expression in colon cancer[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010.
- [36] Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells[J]. J Cell Biol, 1982, 95(1):333-339.
- [37] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139(5):871-890.
- [38] Shah PP, Kakar SS. Pituitary tumor transforming gene induces epithelial to mesenchymal transition by regulation of Twist, Snail, Slug, and E-cadherin[J]. Cancer Lett, 2011, 311(1):66-76.
- [39] J Wu, NY Ru, Y Zhang, et al. HAb18G/CD147 promotes epithelial - mesenchymal transition through TGF- β signaling and is transcriptionally regulated by Slug [J]. Oncogene, 2011, 30(43):4410-4427.
- [40] Wang LL, Yao GY, Zhang BY, et al. Expression and significance of CD147 and E-cadherin in human gastric carcinoma[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 31(7):515-519.
- [41] Wang D, Su L, Huang D, et al. Down regulation of E-Cadherin enhances proliferation of head and neck cancer through transcriptional regulation of EGFR [J]. Mol Cancer, 2011, 10:116.
- [42] Ashish Misra, Chhiti Pandey, Siu Kwan Sze, et al. Hypoxia Activated EGFR Signaling Induces Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)[J]. PLoS One, 2012, 7(11):49766.
- [43] Vazquez-MA, Cufi S, Oliveras FC, et al. IGF-1R/epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) crosswalk suppresses the erlotinib-sensitizing effect of EGFR exon 19 deletion mutations[J]. Sci Rep, 2013, 3:2560.
- [44] Yue Y, Yang Y, Shi L, et al. Upregulated expression levels of ADAM10 and EGFR and downregulated expression levels of E-cadherin in hepatocellular carcinomas[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(6):1380-1384.
- [45] Chitneni SK, Palmer GM, Zalutsky MR, et al. Molecular imaging of hypoxia[J]. J Nucl Med, 2011, 52(2):165-168.
- [46] Koh Y, Byeon H, Kim W, et al. 458 Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) induces epithelial-mesenchymal transition (EMT) in thyroid cancer cell lines [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(6):142.
- [47] Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of twist by HIF-1 α promotes metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(3):295-305.
- [48] Huang CH, Yang WH, Chang SY, et al. Regulation of membrane-type 4 matrix metal oproteinase by slug contributes to hypoxia mediated metastasis [J]. Neoplasm, 2009, 11(12):1371-1382.
- [49] Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, et al. Notch signaling mediates hypoxia induced tumor cell migration and invasion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (17):6392-6397.
- [50] Gabison EE, Hoang-Xuan T, Mauviel A, et al. EMMPRIN / CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair[J]. Biochimie, 2005, 87(3-4):361-368.
- [51] Xu J, Xu HY, Zhang Q, et al. HAb 18G/CD147 functions in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2007, 5(6):605-614.
- [52] Yang H, Chen BL. CD147 in ovarian and other cancers[J]. Intl J Gynecol Cancer, 2013, 23(1):2-8.
- [53] Tas F, Karabulut S, Serilmez M, et al. Increased serum level of epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with poor progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3):631-637.
- [54] Gazdar AF. Quantification of EGFR mutations in primary and metastatic tumors in non small cell lung cancer[J]. Thorac Oncol, 2014, 9(2):139-140.
- [55] Bindra RS, Glazer PM. Genetic instability and the tumor microenvironment: towards the concept of microenvironment induced mutagenesis[J]. Mutat Res, 2005, 569(2):75-85.
- [56] Rohwer N, Cramer T. HIFs as central regulators of gastric cancer pathogenesis [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(4):383-385.
- [57] Jin JS, Wu CY, Lin YF, et al. Higher expression of epidermal growth factor receptor in associated with extracellular matrix metalloprotease inducer in colorectal adenocarcinoma: tissue microarray analysis of immunostaining score with clinicopathological parameters[J]. Dis Markers, 2006, 22(5-6):309-316.
- [58] Gdaniel Grass, Lauren BT, Momka B, et al. CD147, CD44, and the epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway cooperate to regulate breast epithelial cell invasiveness[J]. J Biol Chem, 2013, 288(36):26089-26104.
- [59] Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(12):3030-3042.
- [60] Minakata K, Takahashi F, Nara T, et al. Hypoxia induces gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer with both mutant and wild-type epidermal growth factor receptors[J]. Cancer Sci, 2012, 103(11):1946-1954.