

S100A4 和 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及相关性研究

赵云红¹⁾, 徐琳²⁾, 张丽娟¹⁾, 张强¹⁾, 郝芳¹⁾, 傅大千³⁾

(1) 云南省肿瘤医院, 昆明医科大学第三附属医院, 云南昆明 650101; 2) 昆明医科大学第一附属医院, 云南昆明 650032; 3) 成都军区昆明总医院, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨 S100A4 和 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及相关临床病理特征及预后的关系. **方法** 采用免疫组织化学法检测 S100A4 和 HIF-1 α . **结果** S100A4 和 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌组织中高表达, 在卵巢浆液性囊腺癌组和正常卵巢组中低表达或不表达. S100A4 和 HIF-1 α 蛋白表达与手术病理分期、术后复发有关系 ($P < 0.05$); HIF-1 α 蛋白表达与伴有淋巴结转移有密切关系 ($P < 0.05$). S100A4 与 HIF-1 α 蛋白表达呈显著正相关性 ($P < 0.05$). **结论** S100A4 和 HIF-1 α 的表达促进卵巢浆液性囊腺癌的发生发展, S100A4 和 HIF-1 α 间存在协同作用.

[关键词] 卵巢浆液性囊腺癌; S100A4 蛋白; HIF-1 α 蛋白; 免疫组化

[中图分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0111 - 06

Expression and Correlation of S100A4 and HIF-1 α Protein in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma

ZHAO Yun-hong¹⁾, XU Lin²⁾, ZHANG Li-juan¹⁾, ZHANG Qiang¹⁾, HAO Fang¹⁾, FU Da-gan³⁾

(1) The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 2) The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 3) Kunming General Hospital of Chengdu Military Command of Chinese PLA, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression of S100A4 and HIF-1 α protein in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma, and analyze the relationship between the two proteins. **Methods** Immunohistochemistry method was used to detect S100A4 and HIF-1 α proteins expression and analyze the correlation of proteins expression in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma. **Results** S100A4 in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma showed a high expression, but Ovarian serous cystadenoma tissue and the normal ovarian tissue had statistical significance; (2) The expression of S100A4 and HIF-1 α protein had intimate relation with clinical pathology staging and tumor recurrence ($P < 0.05$). The expression of HIF-1 α Protein had intimate relation with lymphaden metastasis and the drug resistance ($P < 0.05$); (3) S100A4 protein expression in Ovarian Serous carcinoma was positively related with HIF-1 α Protein expression. **Conclusion** Expression of S100A4 and HIF-1 α may be involved in the pathogenesis of ovarian serous cystadenocarcinoma, and S100A4 and HIF-1 α has significant positive correlation.

[Key words] Ovarian serous cystadenocarcinoma; S100A4 protein; HIF-1 α protein; Immunohistochemistry

卵巢癌是常见的女性生殖系统肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌与子宫内膜癌, 在初诊的卵巢癌患者中, 有 60%~70% 已属晚期^[1], 其死亡率居妇科恶性肿瘤首位. 侵袭和转移成为恶性肿瘤死

亡的主要原因, 笔者对侵袭和转移的相关基因 S100A4 与 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌组织中的表达及相关性作一研究.

[作者简介] 赵云红 (1974~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤防治工作.

[通讯作者] 徐琳. E-mail: xulin64@163.com

1 材料和方法

1.1 材料

选取云南省肿瘤医院 2007 年 1 月至 2010 年 12 月病理科存档的蜡块标本共 93 例, 其中卵巢浆液性囊腺癌标本 50 例 (卵巢浆液性囊腺瘤 28 例和正常卵巢组织 15 例). 卵巢浆液性囊腺癌标本按照 FIGO- 手术病理分期 (2003 年版) 分期: I 期 6 例, II 期 8 例, III 期 32 例, IV 期 4 例. 按 WHO 病理组织学分级: 高分化 7 例, 中分化 22 例, 低分化 21 例. 所有标本均有完整的临床病理学资料, 术前均未接受任何化疗、放疗及激素治疗, 切片均由病理科副主任医师进行 2 次诊断.

1.2 卵巢浆液性囊腺癌复发的判断标准

CA125 进行性升高, 体检发现肿块; 影像学检查发现肿物; 出现胸腹水, 不明原因肠梗阻. 出现上述中的 2 项视为复发^[2]. 50 例卵巢浆液性囊腺癌患者均以电话或来院复查方式进行随访, 随访截止时间为 2012 年 12 月, 随访时间 8~64 个月, 平均 28.6 个月.

1.3 主要试剂

(1) S100A4 浓缩型兔抗人单克隆抗体购于美国 Epitomics 公司; (2) HIF-1 α 浓缩型鼠抗人单克隆抗体购于 Merck Millipore 公司.

1.4 方法

免疫组织化学法 所有组织标本均经甲醛固定, 石蜡包埋, 制备 4 μ m 厚切片, 恒温箱 60 $^{\circ}$ C 内烤片过夜, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 3% H_2O_2 溶液室温下孵育 10 min, 微波抗原修复 15 min, 正常山羊血清封闭 30 min, I 抗 S100A4 工作浓度 1:1 000; HIF-1 α 工作浓度 1:100. 置于湿盒 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜, 37 $^{\circ}$ C 复温 45 min 后加即用型 II 抗工作液, 室温下孵育 15 min, D A B 显色、自来水冲洗, 苏木素复染 1~1.5 min, 0.1% 盐酸酒精分化, PBS 返蓝 10~15 min. 常规脱水透明, 中性树胶封片. 用已知阳性标本作为阳性对照, 用 PBS 液代替 I 抗作为阴性对照.

1.5 结果判定

所有切片采用双盲法病理科专家独立阅片. HIF-1 α 和 S100A4 均以细胞质和 (或) 细胞核出现浅黄色至棕黄色 (颗粒) 为阳性. 参照文献结果判定采用综合计分法^[3], 无色为 0 分, 着色弱但明显强于阴性对照者为 1 分, 染色清晰者为 2 分, 强染色为 3 分. 阳性细胞率评分, 随机计数 10 个高倍视野细胞, 0 分为 <5%, 1 分为 5%~25%,

2 分为 26%~50%, 3 分为 51%~75%, 4 分为 >75%. 2 项之和 1~3 分为弱阳性, 3~5 分为中度阳性, 5~7 分为强阳性. 无论染色强度如何, 细胞阳性率 <10% 为阴性.

1.6 统计学处理

数据经 SPSS 统计软件分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析; 计数资料以百分比/率表示, 采用卡方检验和秩和检验、Spearman 等级相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 S100A4 蛋白的表达

卵巢浆液性囊腺癌组织和部分卵巢浆液性囊腺瘤组织中呈胞核和 / 或胞浆着浅黄色至棕黄色颗粒表达, 正常卵巢组织无明显表达 (图 1、图 2). S100A4 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中的阳性表达率 (82.0%, 41/50) 明显高于卵巢浆液性囊腺瘤 (10.7%, 3/28) 和正常卵巢, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1.

2.2 S100A4 蛋白表达与临床病理特征的关系

S100A4 蛋白表达与手术病理分期和术后复发有密切关系 ($P < 0.01$). S100A4 蛋白阳性表达与患者年龄、包块大小、术前 CA125 值、组织学分级、腹膜转移、腹水转移和淋巴结转移差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

2.3 HIF-1 α 蛋白的表达

在卵巢浆液性囊腺癌组织中呈胞核和 / 或胞浆着浅黄色至棕黄色颗粒表达, 卵巢浆液性囊腺瘤和正常卵巢组织无明显表达 (图 3、图 4). HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中的阳性表达率 (64%, 32/50) 明显高于卵巢浆液性囊腺瘤和正常卵巢组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3.

2.4 HIF-1 α 蛋白表达与临床病理特征的关系

HIF-1 α 蛋白表达与手术病理分期有密切关系, 淋巴结转移、术后复发和铂耐药率有密切关系 ($P < 0.05$). HIF-1 α 蛋白阳性表达与患者年龄、包块大小、术前 CA125 值、组织学分级、腹膜转移和腹水转移差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4.

2.5 S100A4 和 HIF-1 α 蛋白表达的相关性

卵巢浆液性囊腺癌中的 S100A4 蛋白表达与 HIF-1 α 蛋白表达进行配对 χ^2 检验 ($P = 0.004$), 说明这两种蛋白表达存在关联性. 进一步进行 Spearman 相关性分析 ($P = 0.003$), 说明 2 种蛋白表达存在显著正相关性, 见表 5.

表1 蛋白在3组卵巢组织中的表达情况 (n)

Tab. 1 S100A4 protein expression in different ovarian tissue (n)

组别	n	S100A4 蛋白表达		阳性表达率 (%)
		阳性	阴性	
正常组	15	0	15	0.0
良性组	28	3	25	10.7
恶性组	50	41	9	82.0 $\Delta\Delta\Delta\Delta$

与正常组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与良性组比较, $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$.

表2 S100A4 蛋白表达与临床病理特征的关系 (n)

Tab. 2 The relationship between S100A4 protein expression and clinicopathological characteristics of ovarian serous cystadenocarcinoma (n)

组别	n	阳性	阴性	阳性率 (%)	χ^2	P
年龄						
≥50岁	27	23	4	85.2	0.403	0.525
<50岁	23	18	5	78.3		
肿瘤大小						
≥10 cm	18	17	1	94.4	2.951	0.086
<10 cm	32	24	8	75.0		
术前 CA125						
≥500 IU/mL	28	25	3	89.3	2.289	0.130
<500 IU/mL	22	16	6	72.7		
腹水转移						
有	25	22	3	88.0	1.220	0.269
无	25	19	6	76.0		
大网膜转移						
有	21	19	2	90.5	1.762	0.184
无	29	22	7	75.9		
淋巴结转移						
有	23	20	3	87.0	0.709	0.400
无	27	21	6	77.8		
手术病理分期						
I~II期	14	7	7	50	13.490	0.000
III~IV期	36	34	2	94.4		
组织学分级						
G1	7	6	1	85.7	0.829	0.661
G2	21	16	5	76.2		
G3	22	19	3	86.4		
术后复发						
是	35	33	2	94.3	11.931	0.001
否	15	8	7	53.3		

表 3 HIF-1 α 蛋白在 3 组卵巢组织中的表达情况 (n)Tab. 3 HIF-1 α protein expression in different ovarian tissue (n)

组 别	n	HIF-1 α 蛋白表达		阳性表达率 (%)
		阳性	阴性	
正常组	15	0	15	0
良性组	28	0	28	0
恶性组	50	32	18	64 $\Delta\Delta\Delta\Delta$

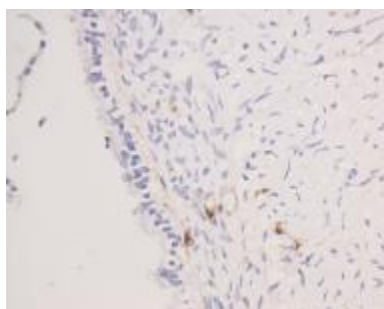
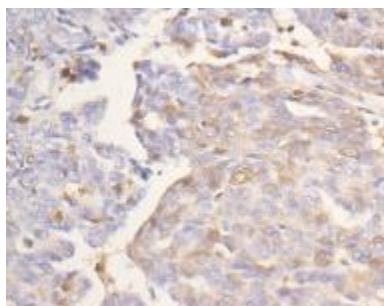
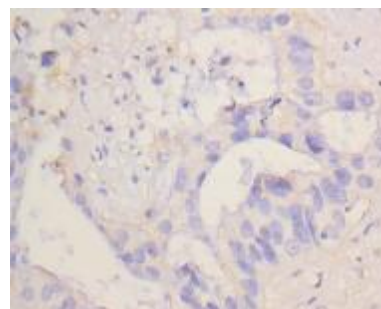
与正常组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与良性组比较, $\Delta\Delta\Delta P < 0.01$.

表 4 HIF-1 α 蛋白表达与临床病理分期及预后的关系 (n)Tab. 4 The relationship between HIF-1 α protein expression and clinicopathological characteristics of ovarian serous cystadenocarcinoma (n)

组 别	n	阳性	阴性	阳性率 (%)	χ^2	P
年龄						
≥ 50 岁	27	18	9	66.7	0.181	0.670
< 50 岁	23	14	9	60.9		
肿瘤大小						
≥ 10 cm	18	13	5	72.2	0.825	0.364
< 10 cm	32	19	13	59.4		
术前 CA125						
≥ 500 IU/mL	28	20	8	71.4	1.524	0.217
< 500 IU/mL	22	12	10	54.5		
腹水转移						
有	25	18	7	72.0	1.389	0.239
无	25	14	11	56.0		
大网膜转移						
有	21	16	5	76.2	2.335	0.126
无	29	16	13	55.2		
淋巴结转移						
有	23	18	5	78.3	3.760	0.046
无	27	14	13	51.9		
手术病理分期						
I~II 期	14	4	10	28.6	10.593	0.001
III~IV 期	36	28	8	77.8		
组织学分级						
G1	7	3	4	42.9	1.862	0.394
G2	21	15	6	71.4		
G3	22	14	8	63.6		
术后复发						
是	35	29	6	82.9	18.006	0.000
否	15	3	12	20.0		

表5 S100A4 蛋白表达与 HIF-1 α 蛋白表达的相关性分析 (n)Tab. 5 The relationship between the expression of S100A4 protein in nasopharyngeal carcinoma in expression and HIF-1 α Protein (n)

S100A4	HIF-1 α		合计	χ^2	P
	+	-			
+	30	11	41	8.315	0.004
-	2	7	9		
合计	32	18	50		

图1 S100A4 蛋白阴性表达 ($\times 400$)Fig. 1 Negative expression of S100A4 protein ($\times 400$)图2 S100A4 蛋白阳性表达 ($\times 400$)Fig. 2 Positive expression of S100A4 protein ($\times 400$)图3 HIF-1 α 蛋白阴性表达 ($\times 400$)Fig. 3 Negative expression of HIF-1 α protein ($\times 400$)图4 HIF-1 α 蛋白阳性表达 ($\times 400$)Fig. 4 Positive expression of HIF-1 α protein ($\times 400$)

3 讨论

S100A4 曾被称为 mts1、pEL98、18A2、42A 和 FSP1 等, 是钙离子结合蛋白 S100 家族的 24 个成员之一^[4], 能够调节蛋白质的磷酸化、酶的活化、细胞运动、细胞生长和分化以及维持钙离子的动态平衡. S100A4 蛋白是由 101 个氨基酸组成的多肽, 分子量为 11.5 KD. 基因定位于 1q21, 该区稳定性差, 故易发生各种染色体的缺失、易位、重叠等改变, S100A4 蛋白可能与肿瘤的发生及发展有着密切关系. 近年研究发现, S100A4 可在乳腺癌^[5], 肺癌^[6], 结肠癌^[7], 肾癌^[8], 胰腺癌^[9]等多种恶性肿瘤中高表达. 本研究中, S100A4 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌组织中呈高表达, 在卵巢浆液性囊腺癌组织标本中低表达, 正常卵巢组织标本中无表达, 提示 S100A4 蛋白可能参与了卵巢浆液性囊腺癌发生发展过程. Maeldansmo 等^[10]研究提示, S100A4 蛋白表达增高与卵巢癌的侵袭行为有关, 尤其与早期发生侵袭转移有关. Chen 等^[11]使用 siRNA 沉默 S100A4 基因在食管鳞癌细胞中的表达, 发现食管鳞癌细胞侵袭转移能力明显降低. 最近 Kang^[12]等发现结直肠癌患者 S100A4 蛋白表达与年龄、浸润程度、淋巴结转移和不良预后显著相关. S100A4 蛋白可能是调控肿瘤侵袭转移的重要影响因素之一. 本研究中 S100A4 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌组织中高表达, 与手术病理分期和术后复发有密切关系 ($P < 0.01$), 随着手术病理分期的升高 S100A4 表达率明显增加, 而手术病理分期越高, 癌细胞侵袭力越强, 恶性度越高, 更易发生肿瘤转移、复发. 提示 S100A4 可能成为抑制肿瘤侵袭和转移治疗的理想靶目标之一, 并且 S100A4 蛋白高表达的患者较之低表达患者, 有更高的复发风险, 因而检测 S100A4 蛋白的表达可能成为预测卵巢浆液性囊腺癌患者治疗后复发风险的有效因子之一.

缺氧诱导因子 -1 (hypoxia-inducible factor-1,

HIF-1) 是介导哺乳动物和人类细胞缺氧反应的核转录因子^[13]。HIF-1 由 α 和 β 亚单位组成, 缺氧对 HIF-1 活性的调节主要通过 α 亚基完成。低氧是恶性肿瘤存在的一个重要的微环境, 近年研究发现 HIF-1 α 参与了促进肿瘤生长^[14,15]、血管生成和侵袭转移的过程^[16]。Yuan 等^[17]在卵巢癌 SKOV3 细胞系常氧、低氧作用下的研究中证实, 低氧作用下 SKOV3 细胞系 HIF-1 α 的表达显著高于常氧状态, 并且低氧作用下细胞侵袭力明显增强。本研究结果显示, HIF-1 α 蛋白主要是胞核、胞浆着色。在正常卵巢组织和卵巢浆液性囊腺瘤组织标本中无明显表达, 而在卵巢浆液性囊腺癌组织标本中阳性表达率明显增高, HIF-1 α 蛋白可能参与了卵巢浆液性囊腺癌的发生发展过程。Yamamoto 等^[18]在对乳腺癌的研究发现, HIF-1 α 表达水平高低影响患者的预后, HIF-1 α 表达水平越高, 肿瘤患者的病死率越高。本研究对卵巢浆液性囊腺癌 HIF-1 α 蛋白表达与各临床病理因素间的关系进行分析, 发现 HIF-1 α 蛋白表达与手术病理分期、淋巴转移及术后复发有密切关系 ($P < 0.05$), 与卵巢浆液性囊腺癌病程的进展和预后有关, 推测 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌的高表达可能预示肿瘤有较高的侵袭转移性和不良预后, 提示 HIF-1 α 蛋白可能成为抑制肿瘤侵袭和转移治疗的理想靶目标之一, 而且 HIF-1 α 蛋白高表达者有更高的复发风险。

近年来有学者^[19]低氧处理使胃癌细胞中 S100A4 基因表达升高, Horiuchi 等^[20]报道, S100A4 被 siRNA 抑制后, 在缺氧条件下, S100A4 表达增加, 并且侵袭力也增加。S100A4 和 HIF-1 α 之间可能存在着某种相互作用的机制, 但是其机制尚不清楚。本研究发现, S100A4 蛋白和 HIF-1 α 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中的表达呈显著正相关, 进一步验证 S100A4 和 HIF-1 α 可能起协同作用。

总之, S100A4 与 HIF-1 α 高表达可能是卵巢浆液性囊腺癌发生和进展过程中的重要分子事件, 与肿瘤的生物行为密切相关, 在一定程度上体现肿瘤的恶性潜能。而且, HIF-1 α 与 S100A4 检测可能作为反映肿瘤浸润和转移的生物学指标之一, 可预测并早期发现肿瘤复发, 可能成为基因治疗以及免疫治疗的靶点, 具有重要的基础和临床指导意义。

[参考文献]

[1] PISANO C, BRUNI G S, FACCHINI G, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer [J]. Ther Clin Risk

Manage, 2009, 5(4):421 - 426.

- [2] 沈铿. 复发性卵巢癌的诊断和治疗策略[J]. 现代妇产科进展, 2005, 14(3):177 - 180.
- [3] FROMOWITZ F B, VIOLA M V, CHAO S, et al. Ras P21 expression in the Progression of breast cancer [J]. Hum Pathol, 1987, 18(1):1 268 - 1 275.
- [4] DONATO R, CANNON B R, SORCI G, et al. Functions of s100 proteins[J]. Curr Mol Med, 2013, 13(1):24 - 57.
- [5] DE SILVA RUDLAND S, MARTIN L, ROSHANLALL C, et al. Association of S100A4 and osteopontin with specific prognostic factors and survival of patients with minimally invasive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(4): 1 192 - 1 200.
- [6] BANDIERA A, MELLONI G, FRESCI M, et al. Prognostic factors and analysis of S100a4 protein in resected pulmonary metastases from renal cell carcinoma [J]. World J Surg, 2009, 33(7):1 414 - 1 420.
- [7] GHOUL A, SEROVA M, ASTORGUES-XERRI L, et al. Epithelial to mesenchymal transition and resistance to ingenol 3 -angelate, a novel protein kinase C modulator, in colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2009, 69(10): 4 260 - 4 269.
- [8] WANG L J, MATOSO A, SCIANDRA K T, et al. Expression of S100A4 in renal epithelial neoplasms [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2012, 20(1):71 - 76.
- [9] JANG J Y, PARK Y C, SONG Y S, et al. Increased K-ras mutation and expression of S100A4 and MUC2 protein in the malignant intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009, 16(5): 668 - 674.
- [10] MAELANDSMO G M, FLORENES V A, NGUYEN M T, et al. Different expression and clinical role of S100A4 in serous ovarian carcinoma at different anatomic sites[J]. Tumour Biol, 2009, 30(1):15 - 25.
- [11] CHEN D, ZHENG X F, YANG Z Y, et al. S100A4 silencing blocks invasive ability of esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (9):915 - 922.
- [12] KANG Y G, JUNG C K, LEE A, et al. Prognostic significance of S100A4 mRNA and protein expression in colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(2):119 - 124.
- [13] SEMENZA G L. Defining the Role of Hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics[J]. Oncol gene, 2010, 29(5):625 - 634.
- [14] SMITH T G, ROBBINS P A, RATCLIFFE P J. The human side of hypoxia-inducible factor[J]. Br J Haematol, 2008, 141(3):325 - 334.
- [15] SAMOLENKO A A. The role of hypoxia-inducible factor family (HIF) proteins in the regulation of cells physiologic responses to hypoxia [J]. Ukr Biokhim Zh, 2010, 82(4):

- natal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale [J]. *Br J Psychiatry*, 1987, 150 (10): 782 - 786.
- [9] ZONANA J, GORMAN J M. The neurobiology of postpartum depression [J]. *CNS Spectrums*, 2005, 10(10): 792 - 805.
- [10] JRHIBBELN. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2002, 69(1-3): 15 - 29.
- [11] JGOLDING, CSTEER, PEMMETT, et al. High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish [J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4): 598 - 603.
- [12] OTTOSJ, DEGROOT R H. Hornstra G1 Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 69(4): 237 - 243.
- [13] CMOLTOO-PUIGMART T, JPLAT R P, MENSINK, et al. FADS1 FADS2 gene variants modify the association between fish intake and the docosahexaenoic acid proportions in human milk [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 91(5): 1368 - 1376.
- [14] 张红梅, 徐英. 生活事件、社会支持、个性因素及产前心理状态对产后抑郁症的影响 [J]. *中国慢性病控制*, 2007, 15(4): 321 - 325.
(2014-02-13 收稿)

(上接第 116 页)

- 5 - 17.
- [16] CHICHE J, LLC K, LAFERRIRE J, et al. Hypoxia-inducible carbonic anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counteracting acidosis through the regulation of the intracellular pH [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 358 - 368.
- [17] YUAN C X, GU S, ZHANG S H, et al. Hypoxia increases the expression of heparitinase and the invasiveness through the hypoxia inducible factor-1alpha dependent pathway in human ovarian cancer cell line SKOV3 [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2008, 30(6): 711 - 716.
- [18] YAMAMOTO Y, IBUSUKI M, OKUMURA Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is closely linked to an aggressive phenotype in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(3): 465 - 475.
- [19] ZHANG R, FU H, CHEN D, et al. Subcellular distribution of S100A4 and its transcriptional regulation under hypoxic conditions in gastric cancer cell line BGC823 [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(5): 1141 - 1146.
- [20] HORIUCHI A, HAYASHI T, KIKUCHI N, et al. Hypoxia upregulates ovarian cancer invasiveness via the binding of HIF-1alpha to a hypoxia-induced, methylation-free hypoxia response element of S100A4 gene [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(8): 1755 - 1767.
(2014-02-04 收稿)