

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.031

非小细胞肺癌组织 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与临床病理参数及复发转移的关系研究 *

邓万生¹ 孙 振¹ 王 伟¹ 郑福爽² 曹 辉³

(1 鞍钢集团公司总医院胸外科 辽宁 鞍山 114000;

2 中国医科大学附属盛京医院胸外科 辽宁 沈阳 110004; 3 鞍钢集团公司总医院病理科 辽宁 鞍山 114000)

摘要 目的:探讨非小细胞肺癌组织黑色素瘤相关抗原-A3(MAGE-A3)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、转移相关蛋白 1(MTA1)表达与临床病理参数及复发转移的关系。**方法:**选择 2015 年 2 月至 2018 年 1 月我院诊治的 130 例非小细胞肺癌患者进行临床研究,采用免疫组织化学染色法检测其非小细胞癌组织及癌旁组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 的表达,分析 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 的表达与各项临床病理参数的关系。对比不同 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达情况患者的转移率及复发率。**结果:**130 例非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 阳性率分别为 70.77%、74.62%、79.23%,明显高于癌旁组织的 25.38%、22.31%、17.69%($P<0.05$)。非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与淋巴结转移和 TNM 分期相关($P<0.05$)。MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 阳性患者转移/复发率明显高于 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 阴性患者($P<0.05$)。**结论:**MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 在非小细胞肺癌中阳性表达率升高,并且均与非小细胞肺癌淋巴结转移、TNM 分期和转移复发相关,在非小细胞肺癌的诊断和预后评估中具有一定临床意义。

关键词:非小细胞肺癌;黑色素瘤相关抗原-A3;缺氧诱导因子-1 α ;转移相关蛋白 1;临床病理参数;复发;转移

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)05-945-05

Study on the Relationship between the Expression of MAGE-A3, HIF-1 α , MTA1, Clinicopathological Parameters, Recurrence and Metastasis in Non Small Cell Lung Cancer*

DENG Wan-sheng¹, SUN Zhen¹, WANG Wei¹, ZHENG Fu-shuang², CAO Hui³

(1 Department of Thoracic Surgery, Angang Group General Hospital, Anshan, Liaoning, 114000, China;

2 Department of Thoracic Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China;

3 Department of Pathology, Angang Group General Hospital, Anshan, Liaoning, 114000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of melanoma associated antigen-A3 (MAGE-A3), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), metastasis associated protein-1 (MTA1) and clinicopathological parameters, recurrence and metastasis of non small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 130 cases of NSCLC who were diagnosed and treated in our hospital from february 2015 to January 2018 were selected for clinical study. The expression of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 in NSCLC and its adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 and various clinicopathological parameters was analyzed. The metastasis rate and recurrence rate of patients with different expression of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 were compared. **Results:** The positive rates of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 in 130 NSCLC tissues were 70.77%, 74.62% and 79.23%, respectively, which were significantly higher than those in adjacent tissues (25.38%, 22.31%, 17.69%) ($P<0.05$). The expression of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 in NSCLC was correlated with lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$). The metastasis rate and recurrence rate of MAGE-A3, HIF-1 α , MTA1 positive patients were significantly higher than those of MAGE-A3, HIF-1 α , MTA1 negative patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression rate of MAGE-A3, HIF-1 α and MTA1 in NSCLC is increased, and they are all related to lymph node metastasis, TNM stage and metastasis recurrence of NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; Melanoma associated antigen-A3; Hypoxia inducible factor-1 α ; Metastasis associated protein-1; Clinicopathological parameters; Recurrence; Metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)05-945-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30979171);辽宁省自然科学基金计划项目(20180530020)

作者简介:邓万生(1980-),男,本科,副主任医师,研究方向:非小细胞肺癌诊治,E-mail:dengws2021@163.com

(收稿日期:2020-07-26 接受日期:2020-08-22)

前言

2018 年全球肺癌的新发病例数约为 209 万人, 占恶性肿瘤新发病例数的 11.6%, 而死亡病例数约为 176 万人, 占恶性肿瘤死亡病例数的 18.4%。肺癌的发病率和死亡率均排在恶性肿瘤的首位, 严重影响人们的生命健康^[1,2]。肺癌中 85% 以上的癌症亚型为非小细胞肺癌, 容易产生肺转移、脑转移和骨转移, 并且患者的预后较差^[3,4]。黑色素瘤相关抗原-A3 (Melanoma-associated antigens-A3, MAGE-A3) 属于 MAGE 蛋白家族, MAGE 蛋白家族成员均具有一段 MAGE 同源结构域 (MAGE homologous domain, MHD), 与 MAGE 的生物学功能密切相关^[5]。在喉鳞癌和黑色素瘤等癌症当中能够检测到 MAGE-A3 高表达^[6,7]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 蛋白是 HIF-1 蛋白的一个亚基, 通过其蛋白羧基端的转录激活结构域起到转录活化功能, 参与血管生成、脂质代谢和糖代谢等过程^[8]。在乳腺癌和结直肠癌等恶性肿瘤中 HIF-1 α 表达上调, 并且与肿瘤转移及患者的不良预后密切相关^[9,10]。转移相关蛋白 1 (metastasis associated protein1, MTA1) 与肿瘤转移和侵袭密切相关, 在宫颈癌和乳腺癌等肿瘤当中均能够检测到 MTA1 表达上调, 并且与宫颈癌和乳腺癌的转移和浸润密切相关^[11,12]。本研究通过检测 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 在非小细胞肺癌患者中的表达情况及探讨其与患者临床病理参数、复发转移的关系, 旨在为临床非小细胞肺癌的诊断和预后评估提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 2 月至 2018 年 1 月我院诊治的 130 例非小细胞肺癌患者作为研究对象, 纳入标准: (1) 入院后经病理学诊断确诊为非小细胞肺癌; (2) 入院前未接受过放化疗; (3) 不存在全身感染性疾病; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 肝肾功能存在异常者; (2) 不适宜进行肺癌根治术者; (3) 合并其它类型肿瘤者; (4) 存在自身免疫性疾病。患者年龄介于 39-76 岁, 平均年龄 (62.18 $\pm$ 13.78) 岁。男性患者 69 例, 女性 61 例。肺腺癌 85 例, 肺鳞癌 45 例。其中 41 例有吸烟史, 89 例无吸烟史。TNM 分期为 I 期 35 例, II 期 53 例, III 期 42 例。根据肿瘤细胞的分化程度将肺癌患者分为低分化 39 例, 中分化 64 例和高分化 27 例。淋巴结转移肺癌患者例数有 49 例, 81 例无淋巴结转移。肿瘤大小在 2 cm 及以下的有 37 例, 2 cm 以上有 93 例。临床研究开展前均与患者或其家属取得联系, 并与其签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂和仪器 生物组织包埋机 (浙江金华市华速科技有限公司, 型号: ES-500), 中性甲醛 (上海远慕生物科技有限公司, 货号: YM-MY804J, 规格: 250 mL), Anti-MAGE-A3 抗体 (Acam 生物科技有限公司, 货号 ab223162), Anti-HIF-1 α 抗体 (Acam 生物科技有限公司, 货号 ab51608), Anti-MTA1 抗体 (Acam 生物科技有限公司, 货号 71153), 重组兔 IgG 抗体 (Acam 生物科技有限公司, 货号 ab172730), 二甲苯 (上海亨代劳生物有限公司, 货号: 1330-20-7, 规格: 250 mL), 二氨基联苯胺 (上

海源叶生物科技有限公司, 货号: 167684-17-5, 规格: 250 mL), 苏木精 (成都瑞芬思生物科技有限公司, 货号: 517-28-2, 规格: 100 mL), 倒置生物显微镜 (上海光学仪器进出口有限公司, 型号: 37XC)。

1.2.2 免疫组织化学染色法检测 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 的表达 免疫组织化学染色法的操作流程主要包括: 手术获取的组织经 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋组织样本, 组织切片及二甲苯脱蜡水化, 抗原修复, Anti-MAGE-A3 抗体、Anti-HIF-1 α 抗体、Anti-MTA1 及重组兔 IgG 抗体一抗孵育过夜, 其中重组兔 IgG 抗体孵育组作为阴性对照组, 二抗孵育 1h 后经二氨基联苯胺法显色, 苏木精复染, 脱水, 透明, 封片后于倒置显微镜下镜检。

1.2.3 免疫组织化学染色法结果评定 单个组织于高倍镜下 ($\times 200$) 观察 10 个视野, 根据阳性细胞比例对染色结果进行评分, 10% 以下为 0 分, 11%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, 75% 以上为 4 分。根据染色强度进行评分, 无色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。两项评分的乘积即为最终评分, 最终评分在 0~4 分则为阴性, 最终评分为 5~12 分则为阳性。免疫组化染色结果评分由 2 位病理科医师进行双盲法评估^[13]。

1.3 随访

患者出院后采用电话随访和门诊复查的方式进行随访, 对患者复发或转移的时间和部位进行记录, 本次研究的末次随访日为 2020 年 2 月 5 日, 中位随访时间为 44.9 个月。本次研究的随访率为 100%, 所有非小细胞肺癌患者均获得随访。

1.4 统计学分析

数据统计分析软件采用 SPSS20.0, 平均年龄等计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示, 采用 t 检验。MAGE-A3 阳性率和阴性率、HIF-1 α 阳性率和阴性率等计数资料以例数或率表示, 采用 χ^2 检验进行统计分析, 当 $P < 0.05$ 则差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌组织和癌旁组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达

130 例非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3 阳性 92 例 (70.77%), 阴性 38 例 (29.23%); 130 例癌旁组织中 MAGE-A3 阳性 33 例 (25.38%), 阴性 97 例 (74.62%), 非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3 阳性率和癌旁组织中 MAGE-A3 阳性率对比差异具有统计学意义 ($\chi^2=53.633, P=0.000$)。130 例非小细胞肺癌组织中 HIF-1 α 阳性 97 例 (74.62%), 阴性 33 例 (25.38%); 130 例癌旁正常组织中 HIF-1 α 阳性 29 例 (22.31%), 阴性 101 例 (77.69%), 非小细胞肺癌组织中 HIF-1 α 阳性率和癌旁组织中 HIF-1 α 阳性率对比差异具有统计学意义 ($\chi^2=71.206, P=0.000$)。130 例非小细胞肺癌组织中 MTA1 阳性 103 例 (79.23%), 阴性 27 例 (20.77%); 130 例癌旁正常组织中 MTA1 阳性 23 例 (17.69%), 阴性 107 例 (82.31%), 非小细胞肺癌组织中 MTA1 阳性率和癌旁组织中 MTA1 阳性率对比差异具有统计学意义 ($\chi^2=98.555, P=0.000$)。

2.2 非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与临床病理参数的关系

非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与淋巴结转移和 TNM 分期相关($P<0.05$),而与年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤大小和组织学分化无关($P>0.05$)。见表 1。

表 1 非小细胞肺癌组织中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与临床病理参数的关系Table 1 The relationship between the expression of MAGE-A3, HIF-1 α , MTA1 and clinicopathological parameters in NSCLC

Clinicopathological parameters	n	MAGE-A3		χ^2	P	HIF-1 α		χ^2	P	MTA1		χ^2	P
		Positive	Negative			Positive	Negative			Positive	Negative		
Age(years)				2.345	0.126			0.691	0.406			2.450	0.118
<60	55	35	20			39	16			40	15		
≥ 60	75	57	18			58	17			63	12		
Gender				2.191	0.139			1.007	0.316			2.527	0.112
Male	69	45	24			49	20			51	18		
Female	61	47	14			48	13			52	9		
Smoking history				0.167	0.683			2.184	0.139			0.477	0.490
Yes	41	30	11			34	7			31	10		
No	89	62	27			63	26			72	17		
Pathological type				0.219	0.640			0.060	0.807			0.025	0.875
Adenocarcinoma	85	59	26			64	21			67	18		
Squamous cell carcinoma	45	33	12			33	12			36	9		
Tumor size(cm)				0.256	0.613			1.356	0.244			1.231	0.267
≤ 2	37	25	12			25	12			27	10		
>2	93	67	26			72	21			76	17		
Histological differentiation				2.047	0.153			1.626	0.202			0.982	0.322
Medium to high differentiation	91	61	30			65	26			70	21		
Low differentiation	39	31	8			32	7			33	6		
Lymph node metastasis				6.330	0.012			9.568	0.002			7.594	0.006
No	81	51	30			53	28			58	23		
Yes	49	41	8			44	5			45	4		
TNM stage				6.699	0.010			5.952	0.015			4.768	0.029
I~II	88	56	32			60	28			65	23		
III	42	36	6			37	5			38	4		

2.3 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与非小细胞肺癌复发转移的关系分析

术后随访结果显示,非小细胞肺癌转移/复发患者共 51 例,转移/复发率为 39.23%(51/130)。MAGE-A3 阳性患者转移/复发率为 48.91%(45/92),阴性患者转移/复发率为 15.79%(6/38),对比差异具有统计学意义($\chi^2=12.376, P=0.000$)。HIF-1 α 阳性患者转移/复发率为 45.36%(44/97),阴性患者转移/复发率为 21.21%(7/33),对比差异具有统计学意义($\chi^2=6.023, P=0.014$)。MTA1 阳性患者转移/复发率为 44.66%(46/103),阴性患者转移/复发率为 18.52%(5/27),对比差异具有统计学意义($\chi^2=6.132, P=0.013$)。见表 2。

3 讨论

近年来非小细胞肺癌的发病率和死亡率逐年攀升,对人们

的生命健康和日常生活造成严重影响^[14]。非小细胞肺癌细胞的侵袭转移对患者预后的影响较大,因此寻找与非小细胞肺癌转移复发相关的潜在治疗靶点具有重要意义。

本研究发现在非小细胞肺癌中 MAGE-A3 阳性率升高,并且 MAGE-A3 表达与非小细胞肺癌淋巴结转移、TNM 分期以及患者的复发转移相关。分析其原因可能是 MAGE-A3 能够促进肿瘤细胞的上皮-间质转化。Gao 等人^[15]的研究发现 MAGE-A3 能够活化无翅基因(Wingless, WNT)信号通路,进而促进宫颈癌细胞的上皮-间质转化而导致肿瘤转移。由于上皮-间质转化过程中肿瘤细胞外基质成分发生变化,具有黏性的胶原蛋白和蛋白聚糖大量降解,使得肿瘤细胞间以及肿瘤细胞与组织细胞间的粘附性下降,导致肿瘤发生转移^[16,17]。同时,Chen 等人^[18]的研究发现 MAGE-A3 能够抑制肿瘤生长因子- β 信号通路,进而抑制 T 细胞免疫活性。由于 T 细胞免疫活性的

表 2 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与非小细胞肺癌复发转移的关系分析Table 2 Analysis of the relationship between the expression of MAGE-A3, HIF-1 α , MTA1 and the recurrence and metastasis of NSCLC

Metastasis / recurrence	n	MAGE-A3		HIF-1 α		MTA1	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
No metastasis / recurrence	79	47	32	53	26	57	22
Metastasis / recurrence	51	45	6	44	7	46	5
χ^2		12.376		6.023		6.132	
P		0.000		0.014		0.013	

下降与肿瘤免疫逃逸的发生密切相关,非小细胞肺癌中 MAGE-A3 表达上调会促进非小细胞肺癌细胞产生免疫逃逸,发生早期转移的非小细胞肺癌细胞无法被机体免疫系统识别而促使肿瘤复发转移^[19,20]。

本研究发现在非小细胞肺癌中 HIF-1 α 阳性率升高,并且 HIF-1 α 表达也与非小细胞肺癌淋巴结转移、TNM 分期以及患者的复发转移相关。分析其原因可能是 HIF-1 α 参与肿瘤血管生成以及胞外基质降解。Kim 等人^[21]的研究结果显示 HIF-1 α 能够上调血管内皮生长因子的表达,进而促进肿瘤血管新生。由于肿瘤血管在肿瘤转移过程中起到关键作用,非小细胞肺癌中 HIF-1 α 表达上调可能上调血管内皮生长因子和血管生长调节因子等血管生成相关因子的表达,进而促进肿瘤血管生成,非小细胞肺癌细胞通过肿瘤血管转移至其它组织器官而发生转移^[22,23]。同时,Zhao 等人^[24]的研究发现 HIF-1 α 能够促进磷酸化信号转导与转录激活因子 3(Signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)分泌,进而激活 STAT3 信号通路并促进肿瘤转移。由于基质金属蛋白酶 1 和基质金属蛋白酶 9 等基质金属蛋白酶家族成员是 STAT3 信号通路的下游分子,非小细胞肺癌中 HIF-1 α 表达上调会促进基质金属蛋白酶的表达,使得非小细胞肺癌细胞外基质大量降解,细胞粘附力下降而发生复发或转移^[25,26]。

另外,在非小细胞肺癌中 MTA1 阳性率升高,并且与非小细胞肺癌淋巴结转移、TNM 分期以及患者的复发转移相关。究其原因,MTA1 在肿瘤转移过程中具有重要作用,能够促进乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌等恶性肿瘤的转移,在肿瘤细胞的上皮-间质转化和肿瘤血管新生中均起到一定的促进作用^[27,28],本研究发现 MTA1 能够促进非小细胞肺癌转移,表明 MTA1 促进肿瘤转移具有一定普遍性。同时,Lv 等人^[29]的研究发现 MTA1 能够促进微管蛋白的组装,微管是细胞运动的基础结构,通过微管的组装和分解可实现细胞的变形、运动和分裂等过程。非小细胞肺癌中 MTA1 表达上调使得细胞当中的微管蛋白能够迅速组装成微丝结构,使得非小细胞肺癌细胞的运动和侵袭能力增强,对患者肺部周围的组织器官产生浸润,进而导致肿瘤转移的发生^[30]。

综上所述,在非小细胞肺癌中 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达阳性率升高,并且均与淋巴结转移、TNM 分期和转移复发相关,在非小细胞肺癌的诊断和预后评估中具有一定临床价值。

参考文献(References)

[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] 王灵, 郁冬梅, 王硕, 等. 1993 年至 2012 年江苏省启东市社区人群肺癌发病和死亡趋势分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(24): 1262-1267

[3] Yang J, Zhang Y, Sun X, et al. The prognostic value of multiorgan metastases in patients with non-small cell lung cancer and its variants: a SEER-based study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9):1835-1842

[4] 刘明东, 余宗阳, 赵忠全, 等. PD-L1、Ki67 预测非小细胞肺癌术后进展的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 885-889

[5] Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): 916-929

[6] Liu S, Zhao Y, Xu Y, et al. The clinical significance of methylation of MAGE-A1 and-A3 promoters and expression of DNA methyltransferase in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(1): 102318

[7] McQuade JL, Homs J, Torres-Cabala CA, et al. A phase II trial of recombinant MAGE-A3 protein with immunostimulant AS15 in combination with high-dose Interleukin-2 (HDIL2) induction therapy in metastatic melanoma[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1274

[8] Li H, Jia Y, Wang Y. Targeting HIF-1 α signaling pathway for gastric cancer treatment[J]. Pharmazie, 2019, 74(1): 3-7

[9] Chen F, Chen J, Yang L, et al. Extracellular vesicle-pack aged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(4): 498-510

[10] Hou P, Chen F, Yong H, et al. PTBP3 contributes to colorectal cancer growth and metastasis via translational activation of HIF-1 α [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 301

[11] Jia QP, Yan CY, Zheng XR, et al. Upregulation of MTA1 expression by human papillomavirus infection promotes CDDP resistance in cervical cancer cells via modulation of NF- κ B/APOBEC3B cascade [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4): 625-637

[12] Lee MH, Koh D, Na H, et al. MTA1 is a novel regulator of autophagy that induces tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. Autophagy, 2018, 14(5): 812-824

[13] Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder

- Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 48-55
- [14] 李海燕, 李玉娟, 曹淑琴, 等. 培美曲塞联合顺铂对老年III~IV期非小细胞肺癌患者血清 CEA, CYFRA21-1, p-ERK, VEGF 及 Annexin II 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(19): 3758-3761
- [15] Gao X, Chen G, Cai H, et al. Aberrantly enhanced melanoma-associated antigen (MAGE)-A3 expression facilitates cervical cancer cell proliferation and metastasis via actuating Wnt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122(10): 109710
- [16] Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28-39
- [17] Liao TT, Yang MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7): 792-804
- [18] Chen X, Wang L, Li P, et al. Dual TGF- β and PD-1 blockade synergistically enhances MAGE-A3-specific CD8⁺ T cell response in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2561-2574
- [19] Yi JS, Ready N, Healy P, et al. Immune Activation in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Plus Ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(24): 7474-7482
- [20] Pan SH, Su KY, Spiessens B, et al. Gene expression of MAGE-A3 and PRAME tumor antigens and EGFR mutational status in Taiwanese non-small cell lung cancer patients [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): 212-223
- [21] Kim MH, Jeong YJ, Cho HJ, et al. Delphinidin inhibits angiogenesis through the suppression of HIF-1 α and VEGF expression in A549 lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 777-784
- [22] Zhao Y, Wang XX, Wu W, et al. EZH2 regulates PD-L1 expression via HIF-1 α in non-small cell lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(2): 201-209
- [23] Chi Y, Luo Q, Song Y, et al. Circular RNA circPIP5K1A promotes non-small cell lung cancer proliferation and metastasis through miR-600/HIF-1 α regulation[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 19019-19030
- [24] Zhao FL, Qin CF. EGF promotes HIF-1 α expression in colorectal cancer cells and tumor metastasis by regulating phosphorylation of STAT3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1055-1062
- [25] Yu X, Hu L, Li S, et al. Long non-coding RNA Taurine upregulated gene 1 promotes osteosarcoma cell metastasis by mediating HIF-1 α via miR-143-5p[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 280
- [26] Muller A, Gasch J, Albring KF, et al. Interplay of transcription factors STAT3, STAT1 and AP-1 mediates activity of the matrix metallo-proteinase-1 promoter in colorectal carcinoma cells [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(3): 357-366
- [27] Hannafon BN, Gin AL, Xu YF, et al. Metastasis-associated protein 1 (MTA1) is transferred by exosomes and contributes to the regulation of hypoxia and estrogen signaling in breast cancer cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 13
- [28] Kumar A, Dhar S, Campanelli G, et al. MTA1 drives malignant progression and bone metastasis in prostate cancer [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(9): 1596-1607
- [29] Lv ZY, Zhao ZS, Ye ZY, et al. Metastasis-associated protein 1 (MTA1) in gastric cancer tissues is positively associated with poorer prognosis[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(4): 536-541
- [30] Ma K, Fan Y, Dong X, et al. MTA1 promotes epithelial to mesenchymal transition and metastasis in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38825-38840

(上接第 910 页)

- [16] Angelico R, Pietrobattista A, Candusso M, et al. Primary Prophylaxis for Gastrointestinal Bleeding in Children With Biliary Atresia and Portal Hypertension Candidates for Liver Transplantation: A Single-Center Experience[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(1): 171-178
- [17] 郭红利, 张先杰, 周裕凯, 等. 不同麻醉药物对老年骨科手术患者术后认知功能的影响及其机制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(7): 643-646
- [18] Yu Y, Qi SL, Zhang Y. Role of combined propofol and sufentanil anesthesia in endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(44): 7875-7880
- [19] Wang C, Li L, Xu H, et al. Effect of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl on early recovery in elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(4): 201-205
- [20] Zhang H, Fang B, Zhou W. The efficacy of dexmedetomidine-remifentanyl versus dexmedetomidine-propofol in children undergoing flexible bronchoscopy: A retrospective trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(1): e5815
- [21] Liu M, Wu H, Yang D, et al. Effects of small-dose remifentanyl combined with index of consciousness monitoring on gastroscopic polypectomy: a prospective, randomized, single-blinded trial [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 392
- [22] Ren LQ, Sun XX, Guan Y. Effects of sevoflurane or propofol combined with remifentanyl anesthesia on clinical efficacy and stress response in pregnant women with pregnancy-induced hypertension[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1825-1829
- [23] Kim TK, Hong DM, Lee SH, et al. Effect-site concentration of remifentanyl required to blunt haemodynamic responses during tracheal intubation: A randomized comparison between single- and double-lumen tubes[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(1): 430-439
- [24] 孙桂芳, 黄永生. 妇科手术后早期炎症性肠梗阻患者的临床特征及治疗策略[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(20): 95-97, 101
- [25] 杨志明, 胡帮红, 杨波, 等. 微创引流术对老年高血压脑出血患者炎性介质、脑出血标志物水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(5): 437-441
- [26] Li X, Wang X, Jin S, et al. The safety and efficacy of dexmedetomidine-remifentanyl in children undergoing flexible bronchoscopy: A retrospective dose-finding trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6383
- [27] Smischney NJ, Nicholson WT, Brown DR, et al. Ketamine/propofol admixture vs etomidate for intubation in the critically ill: KEEP PACE Randomized clinical trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87(4): 883-891