

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.003>

I型子宫内膜癌中 HIF-1 和 E-cad 的表达及其相关性

陈晶¹, 张三元²

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院妇科, 太原 030001)

[摘要] **目的:** 探讨在I型子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)中缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)与黏钙蛋白E(E-cadherin)的表达及其与临床病理特征的关系。**方法:** 选择2009年5月至2019年10月山西医科大学第一临床医学院病理确诊的92例I型子宫内膜腺癌组织, 60例同期的非典型增生子宫内膜组织以及60例正常的子宫内膜组织, 采用链霉亲和素-过氧化物酶-生物素(immunohistochemical staining, SP)免疫组织化学法检测HIF-1与E-cad在组织中的表达, 分析其与患者临床病理特征的关系及二者之间的相关性。**结果:** HIF-1在内膜腺癌组织和非典型增生子宫内膜组织中的阳性表达率分别为73.9%和37.1%, 显著高于正常子宫内膜组织中的10.0%, 差异有统计学意义($P < 0.01$); E-cad在内膜腺癌组的表达率为33.7%, 低于非典型增生组的56.5%和正常子宫内膜组的93.3%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。内膜腺癌组织中HIF-1呈高表达而E-cad呈低表达, 二者呈负相关关系($r = -0.572$, $P < 0.01$)。HIF-1在I型EC组织中的表达与患者的年龄和组织学分级无关($P > 0.05$), E-cad的表达与患者的年龄无关($P > 0.05$), FIGO分期高、分化程度低、浸润程度深、发生淋巴结转移的I型EC患者HIF-1表达阳性率显著升高($P < 0.05$), E-cad表达阳性率显著降低($P < 0.05$)。**结论:** HIF-1的高表达和E-cad表达的下调在子宫内膜癌的发生和发展中起重要作用, 二者的联合检测对I型EC的诊断及侵袭性判断具有重要意义。

[关键词] I型子宫内膜癌; 免疫组织化学; 缺氧诱导因子-1; 黏钙蛋白E

Expression and correlation of HIF-1 and E-cad in type I endometrial carcinoma

CHEN Jing¹, ZHANG Sanyuan²

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Gynecology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and E-cadherin in endometrial carcinoma and their correlation with clinicopathological features. **Methods:** Tissues of 92 cases of type I

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-13

通信作者 (Corresponding author): 张三元, Email: zsyprofessor@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 山西省自然科学基金 (201701D121095)。This work was supported by Natural Science Foundation of Shanxi Province, China (201701D121095).

endometrial adenocarcinoma, 60 cases of atypical endometrial hyperplasia and 60 cases of normal endometrial who were treated in the Hospital of Shanxi Medical University from May 2009 to October 2019 were randomly selected. The expression of HIF-1 and E-cadherin were detected by immunohistochemistry and compared with cancerous tissues, atypical hyperplasia tissues and normal tissues, and the correlation between HIF-1 and E-cadherin and the clinicopathological features of type I endometrial cancer were analyzed. **Results:** The positive expression rate of HIF-1 in the endometrial adenocarcinoma and atypical hyperplasia was 73.9% and 37.1%, respectively, which was significantly higher than 10% of the normal endometrium with statistically significant differences ($P<0.01$); the expression rate of E-cad in endometrial adenocarcinoma was 33.7%, which was lower than 56.5% of the atypical hyperplasia and 93.3% of the normal endometrium, which has significant differences ($P<0.01$). HIF-1 was highly expressed in endometrial adenocarcinoma, while E-cad was low and there was a negative correlation between them ($r=-0.572$, $P<0.01$). The expression of HIF-1 in type I EC was not related to the age and histological grade of the patients ($P>0.05$). The expression of E-cad was not related to the age of the patients ($P>0.05$). **Conclusion:** The high expression of HIF-1 and the down-regulation of E-cad play an important role in the occurrence and development of endometrial carcinoma. The combined detection of HIF-1 and E-cad plays an important role in the diagnosis of type I EC and the determination of its invasiveness.

Keywords type I endometrial carcinoma; immunohistochemistry; hypoxia inducible factor-1; E-cadherin

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖道常见的恶性肿瘤,它起源于子宫内膜^[1]。子宫内膜癌占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%^[2]。近年来,EC的发病率呈上升趋势,新诊断病例数仅次于宫颈癌^[3]。EC大致可分为两种类型,大多数(约80%)的患者为I型子宫内膜癌,约15%的患者为II型子宫内膜癌。I型EC患者多表现为早期、低级别病变,预后良好。据研究^[4]表明,FIGO分期为I~II期I型EC患者中有74%~91%的患者可达到5年生存期。然而,10%~20%的早期I~II期和50%~70%的晚期III~IV期I型EC患者在第一期治疗后复发^[5]。临床病理参数如组织学分级、FIGO临床分期、肌层肿瘤浸润、肿瘤大小、淋巴结转移、淋巴血管间隙浸润对I型EC患者的预后都有影响。然而,这些影响因素通常为术中和术后所得,且并不足以完好地预测复发和估计生存时间。因此,有必要确定更有效的预测因子,以确定术前高危I型EC患者,进一步指导临床治疗。

癌细胞对其微环境的适应是导致其侵袭和转移的重要驱动力。氧浓度是影响恶性细胞生长和侵袭的微环境因素之一,缺氧诱导因子1(HIF-1)对转录的调控是介导低氧适应性反应的主要机制之一^[6]。研究^[7]表明HIF-1 α 与肿瘤的发生、转移及上皮间质转化(EMT)有关。黏钙蛋白E(E-cadherin, E-cad)是EMT的关键基因。

研究^[8]表明,E-cad在肿瘤组织中的下调促进了恶性肿瘤的侵袭和转移。尽管HIF-1 α ^[9]和E-cad^[8]在子宫内膜癌中的独立作用已被证实,但它们在I型EC中的表达模式及其相互关系的研究尚不充分。因此,本研究旨在探讨HIF-1 α 和E-cad在I型EC中的表达及其与各临床病理变量的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究符合伦理学标准,并通过了山西医科大学第一临床医学院伦理委员会批准。选择2009年5月至2019年10月在山西医科大学第一临床医学院病理诊断为I型EC的患者癌组织92例。所有患者均行全子宫切除术、双侧附件切除术和盆腔淋巴结清扫术。术前未进行化疗、放疗及生物靶向治疗,且不合并有子宫颈或卵巢原发恶性肿瘤的患者。并选取同期于我院病理确诊为非典型增生子宫内膜60例以及正常子宫内膜60例。病理分化程度:高分化28例,中分化30例,低分化34例。根据国际妇产科联盟(FIGO 2009年)修订的手术-病理分期:I期40例,II期32例,III期20例;64例肌层浸润深度 $<1/2$,28例肌层浸润深度 $\geq 1/2$;不伴淋巴结转移69例,有淋巴结转移23例。年龄31~67(47.56 $\pm$ 15.49)岁。所有的石蜡切片及病理标本均由2位以上病理专家重新阅片、复

核证实。

1.2 仪器、试剂与方法

浓缩型兔抗人E-cadherin单克隆抗体(工作浓度1:100试剂编号BM4166 蛋白ID P12830)和浓缩型兔抗人HIF-1多克隆抗体(工作浓度1:50试剂编号PB9253克隆号703-732aa)均购自武汉博士德生物工程有限公司。免疫组织化学SP试剂盒,二氨基联苯胺(DAB)试剂盒和苏木精为福州迈新生物技术有限公司产品。将选定患者的组织石蜡块连续切成4 μm厚的切片,在75℃下加热过夜,严格按照试剂盒的说明,采用免疫组织化学SP法进行脱蜡、水化、抗原修复、加一抗、孵育、加二抗、复染、阅片等步骤。使用PBS代替一抗作空白对照,用病理科保存的已知HIF-1(肝癌组织)或E-cad(胃癌组织)阳性的病理切片作为阳性对照。具体步骤参照试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定

HIF-1和E-cad均呈棕黄色或黄色颗粒为阳性表达,HIF-1阳性表达主要位于细胞核,E-cad阳性表达主要位于细胞质或胞膜。在显微镜下随机选择6个视野(×400),根据阳性细胞百分率和染色深度确定结果。1)根据细胞染色深度:阴性,0分;淡黄色,1分;棕黄色,2分;深棕色,3分。2)按阳性细胞占总细胞的百分比:0%~30%,1分;30%~70%,2分;70%~100%,3分。两个分数的乘积≥3分表示阳性表达,否则表示阴性表达。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件,计数资料的分析采用卡方检验。 $P<0.05$ 时为差异有统计学意义。相关关

系采用Spearman等级相关分析,检验水准取双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HIF-1 和 E-cad 在不同内膜组织中的表达

HIF-1在I型子宫内膜癌组织中有68例表达阳性,阳性率73.9%,与非典型增生内膜组织(阳性率37.1%)和正常子宫内膜组织(阳性率10%)相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。在I型子宫内膜癌组织、非典型增生内膜组织及正常子宫内膜组织中分别有31例(33.7%)、35例(56.5%)、56例(93.3%)E-cad表达阳性,差异有统计学意义($P<0.001$,表1)。

2.2 I型子宫内膜癌组织中 HIF-1 和 E-cad 的表达与临床病理特征的关系

HIF-1在I型EC患者组织中的阳性表达率与患者的年龄和组织学分级无关($P>0.05$),但随着手术病理分期和肌层浸润深度的增加以及淋巴结的转移,表达的阳性率呈现逐渐上升的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。E-cad在肿瘤组织中的表达阳性率亦与患者的年龄无关($P>0.05$),随组织学分级和手术病理分期的增加、淋巴结的转移、肌层浸润深度的加深,E-cad表达的阳性率呈逐渐下降的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 HIF-1 和 E-cad 在 I 型子宫内膜癌组织中表达的相关性

经Spearman等级相关分析,HIF-1和E-cad在I型子宫内膜癌组织中的表达呈负相关($r=-0.572$, $P<0.01$;表3)。

表1 HIF-1和E-cad在不同组织内膜中的表达
Table 1 Expression of HIF-1 and E-cad in different types

标本类别	n	HIF-1				E-cad			
		(+)	(-)	阳性率/%	P	(+)	(-)	阳性率/%	P
正常子宫内膜	60	6	54	10.0		56	4	93.3	
非典型增生子宫内膜	62	23	39	37.1	<0.001	35	27	56.5	<0.001
I型子宫内膜癌	92	68	24	73.9		31	61	33.7	

表2 HIF-1和E-cad的表达与I型子宫内膜癌临床病理指标的关系

Table 2 Association of HIF-1 and E-cad expression with clinicopathological features in type I endometrial carcinoma

临床病理特征	n	HIF-1				E-cad			
		(+)	(-)	P	χ^2	(+)	(-)	P	χ^2
年龄/岁				0.356	0.851			0.325	0.967
<50	38	30	8			15	23		
≥50	54	38	16			16	38		
组织学分级				0.536	1.247			<0.001	15.644
G1	28	22	6			12	16		
G2	30	20	10			16	14		
G3	34	26	8			3	31		
病理学分期				<0.001	21.078			<0.001	18.259
I期	40	20	20			23	17		
II期	32	30	2			4	28		
III期	20	18	2			4	16		
肌层浸润				0.006	7.492			0.002	9.515
≤1/2	64	42	22			28	36		
>1/2	28	26	2			3	25		
淋巴结转移				<0.001	58.928			<0.001	45.554
有	23	3	20			21	2		
无	69	65	4			10	59		

表3 I型子宫内膜癌中HIF-1与E-cad表达的相关性

Table 3 The correlation between HIF-1 and E-cad expression in type I endometrial carcinoma

HIF-1	n	E-cad		Spearman	
		(+)	(-)	r	P
阳性	68	12	56	-0.572	<0.001
阴性	24	19	5		

3 讨论

在大多数实体肿瘤中, 肿瘤的快速生长会导致供氧过量和缺氧环境。在缺氧微环境下, 肿瘤通过改变多种基因的转录来适应低氧环境, 这些过程通常与HIF-1的上调相关^[10]。HIF-1是一种核转录因子, 是由氧依赖亚基HIF-1 α 和组成性表

达的亚基HIF-1 β 组成的异二聚体, 在低氧适应反应中起主要调节作用, 在缺氧条件下, HIF-1稳定并激活许多基因的转录, 其产物参与血管生成、红细胞生成、能量代谢和细胞存活等多个生物学过程, 从而导致患者预后不良, 肿瘤生长旺盛, 对放射治疗有抵抗力^[11]。

HIF-1在肝癌、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌等

多种肿瘤组织中高表达, 在正常组织中低表达甚至不表达, 提示HIF-1的表达与肿瘤良恶性明显相关。HIF-1的表达与肿瘤组织学分类的关系尚存在争议, 席稳燕等^[12]的研究结果提示HIF-1在EC中的表达与组织学分类无关, 这与本研究结果一致, 而Tawadros等^[13]的研究提示, 随着组织学级别的增加, HIF-1的阳性率呈增加的趋势, 这种差异可能是由患者的个体差异造成的。此外, 本研究结果提示: HIF-1在I型EC组织中高表达, 且与手术病理分期、肌层浸润深度及有无淋巴结转移有关, 表明HIF-1在I型EC生长、转移及浸润等恶性生物学过程中发挥着重要作用, 这一结果与多种文献研究结果一致。提示临床检测HIF-1可作为判断I型EC的侵袭性指标之一, 指导临床治疗。

EMT是指上皮细胞(epithelial cell, ECs)主要通过减少细胞内黏附和增殖能力获得间充质表型的过程。在生理学上, EMT可以在胚胎发生、组织发育和伤口愈合过程中观察到^[14]。它也是致癌过程中的一种常见现象, 可以诱发也可以共存各种恶性肿瘤, 如乳腺癌、甲状腺癌、胆管癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等^[15-17]。在EMT过程中, 内皮细胞经历一系列的生化反应, 最终导致细胞形态的改变, 特别是细胞极性的丧失^[18]。钙黏蛋白是一类细胞黏附分子, 是一类I型跨膜蛋白, 在维持细胞-细胞的黏附连接形成中起重要作用。E-cad在大多数上皮组织中广泛表达, 其表达缺失是EMT过程的标志。上皮细胞经过形态转化为间充质表型, 并获得更强的迁移能力, 同时伴有钙黏蛋白失调, 这被称为“钙黏蛋白开关”^[19]。从E-cad到N-Cad的“钙黏蛋白开关”是目前研究的热点, 它对于理解肿瘤转移的机制具有极其重要的意义^[20]。

研究^[21]表明E-cad表达的丢失或减少与胃癌、结肠癌和乳腺癌等癌症的发展及浸润、转移有关。Florescu等^[22]的研究表明: E-cad在高分化、浅肌层浸润和早期I、II期子宫内膜癌中表达较强, 其表达下调与癌症侵袭性有关。赵玉峰等^[23]的研究表明子宫内膜癌患者癌变组织中E-cad表达阳性率显著低于癌旁正常组织, E-cad表达下调或缺失可能参与了子宫内膜癌发生和发展过程, 并可促进肿瘤组织侵袭和转移。本研究结果显示: I型子宫内膜癌组织中E-cad的表达减少与肿瘤去分化(G1>G2>G3)、病理分期、肌层浸润及淋巴结转移有关($P<0.05$), 上述结果提示, E-cad参与

了子宫内膜癌的发生及发展, 其表达的下调与导致肿瘤组织侵袭性增加有关。

研究^[24]表明缺氧是诱发EMT的一个重要因素。由于癌细胞的分裂是不可控制的, 肿瘤微环境中营养和氧的有效性降低, 癌细胞因此暴露在缺氧条件下。Higgins等^[25]证实HIF信号在肾上皮细胞EMT中起重要作用; Luo等^[26]确定EMT启动子snail是缺氧诱导EMT的HIF靶点; Bao等^[27]证明了HIF在致癌过程中的作用, 包括EMT过程以及干细胞的发育; Yang等^[28]表明HIF-1 α 通过激活蜗牛途径诱导胃癌干细胞EMT。王萍等^[29]的研究表明HIF-1可能通过影响Notch信号通路, 从而进一步影响肿瘤EMT的过程。Alotaibi等^[30]的研究表明癌细胞微环境还可以通过HIF-1对E-cad增强区的高亲和力来调节E-cad的表达。Liu等^[31]提出在缺氧微环境下, 乳腺癌组织中HIF-1可能通过ZEB1-MYB-E-cad信号激活EMT过程, 以促进缺氧微环境中的癌细胞侵袭, 在子宫内膜癌中也可能存在同样的机制。本试验结果表明: I型EC组织中HIF-1与E-cad的表达呈负相关关系, 34例HIF-1表达阳性患者中28例E-cad阴性。提示在I型EC中, 二者可能协同促进了肿瘤的发生、发展, HIF-1可能通过一定的分子机制来影响E-cad的表达, 从而影响EMT过程。但是, 其相互作用的具体的生物学机制尚不完全清楚, 仍需更多的临床试验与研究来证实。

综上所述, 在I型EC中HIF-1表达的上调和E-cad表达的下调共同促进了肿瘤的发生和发展, 联合检测HIF-1和E-cad的表达对估计潜在治疗靶点及实施个体化治疗均具有重要意义。

参考文献

1. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 200-207.
2. Chen S, Wang LL, Sun KX, et al. LncRNA TDRG1 enhances tumorigenicity in endometrial carcinoma by binding and targeting VEGF-A protein[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864: 3013-3021.
3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108.
4. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: 6. more than two types[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15:

- e268-e278.
5. Lewin SN, Wright JD. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(5): 1226.
 6. Al-Sharaky DR, Abdou AG, Wahed MM, et al. HIF-1 α and GLUT-1 expression in atypical endometrial hyperplasia, type I and II endometrial carcinoma: a potential role in pathogenesis[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(5): EC20-7.
 7. Zhang J, Zhu L, Fang J, et al. LRG1 modulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via HIF-1 α activation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 29.
 8. Feng Y, Wang X, Wang Q. Expression of SATB1 and E-cad in tissues of patients with endometrial carcinoma and the relationship with clinicopathological features[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4339-4343.
 9. 孙文惠子, Dhruba Paudel, 欧阳一芹, 等. 缺氧诱导因子1 α 和血管内皮生长因子在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(4): 459-463.
SUN Wenhui, Dhruba Paudel, OUYANG Yiqin, et al. Expression and clinical significance of hypoxia inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in endometrial carcinoma[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2019, 40(4): 459-463.
 10. Bhattarai D, Xu X, Lee K. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) inhibitors from the last decade (2007 to 2016): A "structure-activity relationship" perspective[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4): 1404-1442.
 11. Li Y, Shi B, Huang L, et al. Suppression of the expression of hypoxia-inducible factor-1 α by RNA interference alleviates hypoxia-induced pulmonary hypertension in adult rats[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6): 1786-1794.
 12. 席稳燕, 高英敏. HIF1 α 、Glut1在子宫内膜癌中的表达及其临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2006, 15(3): 195-198.
XI Wenyan, GAO Yingmin. Expression and clinical significance of HIF1 α , GLUT1 in endometrial carcinoma[J]. *Progress in Modern Obstetrics and Gynecology*, 2006, 15(3): 195-198.
 13. Tawadros AIF, Khalafalla MMM. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 α proteins in endometrial carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14: S1063-S1069.
 14. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
 15. Ćipak Gašparović A, Milković L, Dandachi N, et al. Chronic oxidative stress promotes molecular changes associated with epithelial mesenchymal transition, NRF2, and breast cancer stem cell phenotype[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(12): 633.
 16. Ding L, Gu H, Xiong X, et al. MicroRNAs involved in carcinogenesis, prognosis, therapeutic resistance and applications in human triple-negative breast cancer[J]. *Cells* 2019, 8(12): 1492.
 17. Chen C, Nelson LJ, Ávila MA, et al. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and cholangiocarcinoma: the missing link[J]. *Cells*. 2019, 8(10): 1172.
 18. Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and noncoding RNAs in the epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer[J]. *Int Mol Sci*, 2019, 20: 2870.
 19. Wang B, Tan Z, Guan F. Tumor-derived exosomes mediate the instability of cadherins and promote tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3652.
 20. Lazari P, Poulias H, Gakiopoulou H, et al. Differential immunohistochemical expression of CD44s, E-cadherin and β -catenin among hyperplastic and neoplastic lesions of the prostate gland[J]. *Urol Int*, 2013, 90(1): 109-116.
 21. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, et al. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 121: 11-22.
 22. Florescu MM, Pirici D, Simionescu CE, et al. E-cadherin and β -catenin immunorexpression in endometrioid endometrial carcinoma[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(4): 1235-1240.
 23. 赵玉峰, 纪新强, 曹洁. TMPRSS4和E-cadherin在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 137-140.
ZHAO Yufeng, JI Xinqiang, CAO Jie. Expression of tmprss4 and E-cadherin in endometrial carcinoma and their correlation with clinicopathological features[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version*, 2019, 11(3): 137-140.
 24. Raja UM, Gopal G, Shirley S, et al. Immunohistochemical expression and localization of cytokines/chemokines/growth factors in gastric cancer[J]. *Cytokine* 2017, 89: 82-90.
 25. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3810-3820.
 26. Luo D, Wang J, Li J. Mouse snail is a target gene for HIF[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(2): 234-245.
 27. Bao B, Azmi AS, Ali S, et al. The biological kinship of hypoxia with CSC and EMT and their relationship with deregulated expression of miRNAs and tumor aggressiveness[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2): 272-96.
 28. Yang SW, Zhang ZG, Hao YX, et al. HIF-1 α induces the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer stem cells through the Snail pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 9535-9545.
 29. 王萍, 李铁刚. 缺氧诱导因子和Notch信号通路在上皮间质转化(EMT)疾病间的作用机制[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(10): 1104-1108.
WANG Ping, LI Tiegang. Mechanism of hypoxia inducible factor and Notch signaling pathway in epithelial mesenchymal transition (EMT)

- disease [J]. Practical drugs and clinical, 2019, 22 (10): 1104-1108.
30. Alotaibi H, Basilicata ME, Shehwana H, et al. Enhancer cooperativity as a novel mechanism underlying the transcriptional regulation of E-cadherin during mesenchymal to epithelial transition[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1849: 731-742.
31. Liu ZJ, Semenza GL, Zhang HF. Hypoxia-inducible factor 1 and breast cancer metastasis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16: 32-43.

本文引用: 陈晶, 张三元. I型子宫内膜癌中HIF-1和E-cad的表达及其相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 991-997. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.003

Cite this article as: CHEN Jing, ZHANG Sanyuan. Expression and correlation of HIF-1 and E-cad in type I endometrial carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 991-997. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.003