

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.011

结直肠癌患者血清基质金属蛋白酶水平及其临床意义*

刘小野^{1#} 董浩^{2-6#} 荆瀛黎²⁻⁶ 金岚¹ 王今¹ 吴国聪¹ 张忠涛^{1Δ}

(1 首都医科大学附属北京友谊医院 北京 100050; 2 首都医科大学康复医学院 北京 100068;

3 中国康复研究中心博爱医院 北京 100068; 4 中国康复科学所 北京 100068;

5 北京脑重大疾病研究院神经损伤与修复研究所 北京 100068; 6 神经损伤与康复北京市重点实验室 北京 100068)

摘要 目的:探讨结直肠癌患者血清基质金属蛋白酶水平及其临床意义。**方法:**采用 Bio-plex200 悬浮芯片系统检测 33 例结直肠癌患者(其中 13 例为结直肠癌转移患者, 20 例为结直肠癌非转移组)和 30 例正常对照组血清中基质金属蛋白酶(MMP)-1、2、3、7、8、9、10、12、13 的浓度。**结果:**与正常对照组相比, 结直肠癌患者血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-13 的浓度显著上调($P<0.05$), 而 MMP-1、MMP-3、MMP-12 的浓度并无显著性差异($P>0.05$); 与结直肠癌非转移组患者相比, 结直肠癌转移组患者血清 MMP-2 和 MMP-7 的浓度显著升高(MMP-2: $P=0.029$; MMP-7: $P=0.002$)。**结论:**基质金属蛋白酶可能在结直肠癌的发生、发展过程中起重要作用; MMP-2 和 MMP-7 可能成为结直肠癌发生和转移的预测和评估指标。

关键词:结直肠癌; 基质金属蛋白酶; 悬浮芯片技术

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-48-03

The Serum Levels of Matrix Metalloproteinases in Patients with Colorectal Cancer and Their Significances*

LIU Xiao-ye^{1#}, DONG Hao^{2-6#}, JING Ying-li²⁻⁶, JIN Lan¹, WANG Jin¹, WU Guo-cong¹, ZHANG Zhong-tao^{1Δ}

(1 Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China; 2 Rehabilitation Medicine of Capital Medical

University, Beijing, 100068, China; 3 China Rehabilitation Research Center and Beijing Bo Ai Hospital, Beijing, 100068, China;

4 Institute of Rehabilitation Science of China, Beijing, 100068, China; 5 Center of Neural Injury and Repair, Beijing Institute for Brain

Disorders, Beijing, 100068, China; 6 Beijing Municipal Key Laboratory for Neural Injury and Rehabilitation, Beijing, 100068, China)

ABSTRACT Objective: To explore the serum levels of matrix metalloproteinases in patients with colorectal cancer and their significances. **Methods:** 33 colorectal cancer (CRC) patients and 30 healthy subjects were enrolled in this study. The serum levels of MMPs ((MMP)-1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 12, 13) were measured using Bio-plex Multiplex System. **Results:** Compared with the serum of cases with normal controls, the concentrations of MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10 and MMP-13 in serum of cases with colorectal cancer were significantly up-regulated($P<0.05$), while the concentrations of MMP-1, MMP-3, MMP-12 showed no significance($P>0.05$). Compared with the serum of colorectal cancer patients without metastasis, the concentrations of MMP-2 and MMP-7 in serum of colorectal cancer with metastasis were significantly up-regulated (MMP-2: $P=0.029$; MMP-7: $P=0.002$). **Conclusion:** MMPs might play an important role in the development and occurrence of colorectal cancer, MMP-2 and MMP-7 might be used as indicators of predicting and evaluating the occurrence and metastasis of colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Matrix metalloproteinases; Bio-Plex Multiplex System

Chinese Library Classification (CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-48-03

前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率在全球各种肿瘤中居第3位, 在我国也是最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发

性肝癌, 目前呈现年轻化、增长趋势, 是严重威胁人们健康的顽疾之一^[1,2]。目前, 我国临床上多根据肿瘤大小、有无淋巴结转移等情况来判断结直肠癌患者的病情及预后^[3]。然而, 结直肠癌发病的具体机制还不明确, 是环境、饮食、生活习惯及遗传等多因素协同作用的结果, 肿瘤的侵袭和转移影响结直肠癌患者生存

* 基金项目: 北京脑重大疾病研究院科研促进项目(PXM2014_014226_000016); 神经损伤与康复北京市重点实验室 2015 年度科技创新基地培育与发展专项项目(Z151100001615055); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(2015CZ-12)

作者简介: 刘小野(1982-), 博士研究生, 医师, 主要研究方向: 疾病诊断和预后分析;

董浩(1963-), 副研究员, 主要研究方向: 中西医结合康复医学

为并列第一作者

Δ 通讯作者: 张忠涛, 主任医师、教授、博士生导师, 主要研究方向: 肝胆胰及胃肠外科的基础与临床研究, E-mail: Jing1234552@163.com

(收稿日期: 2016-04-23 接受日期: 2016-05-18)

和预后的重要因素^[4,7]。

大量的研究表明^[8-11]结直肠癌侵蚀转移能力与诱导产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解主要成分为IV型胶原、明胶细胞外基质和基底膜有关。MMPs是一组由结缔组织分泌,参与细胞外基质降解的 Zn^{2+} 依赖性蛋白酶家族,在促进肿瘤细胞的侵蚀转移及血管形成中起重要的作用^[12,13]。本研究应用 BIO-PLEX 200 悬浮芯片系统检测结直肠癌患者外周血清中 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13 的水平,以期对结直肠癌的治疗靶点和诊断提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月~2014 年 6 月在首都医科大学附属北京友谊医院结直肠癌住院患者 33 例作为结直肠癌患者组,均经病理细胞学确诊。其中,男性 15 例,女性 18 例;年龄 34~86 岁,平均 (65.8 ± 16.5) 岁;术前未接受放化疗,未行其他肿瘤干预治疗。围手术期无营养不良,无明显肝肾功能异常。排除标准:①参与试验前已经进行放化疗;②急性感染、慢性炎症性疾病患者;③有重度循环系统疾病、中枢系统疾病患者;④临床病理资料记录严重不详者。

另同期选取健康志愿者 30 例作为健康人组,其中男性 13 例,女性 17 例;年龄 48~81 岁,平均 (64.6 ± 10.4) 岁。

1.2 分析方法

所有受试对象于清晨抽取空腹外周血,血液样本以 $1000 \times g, 4^{\circ}C$ 离心 10 min,收集上清 $-20^{\circ}C$ 保存。本研究采用 Bio-plex200 悬浮芯片系统(美国 Bio-Rad 公司)进行分析;①制

备标曲:配制标准储存液,将每管冻干标准品加入 500 μL 稀释液,漩涡混合 1-3 s,冰浴 30 min 后制成标准储存液。上机制作标准曲线;②上机前准备:根据检测所用的孔数计算所需微珠体积和加入的样本稀释液体积,每孔最终体积为 50 μL 。离心收集到的样本与按照上述方法准备好的 beads 涡旋混匀 10 s 后孵育 30 min,后加入捕捉检测抗体再孵育 30 min,最后加入 Streptavidin-PE 染色后上机检测,染色后样本尽快检测,使用时每孔加 50 μL 混合液;③注意事项:每次实验的检测严格执行 Start Up Shut Down 和板间清洗 Wash Between Plates 操作,以避免鞘流系统的管路堵塞。按照 Start Up Shut Down 的操作模式在仪器上面进行操作,直到检测系统自动生成检测结果的报告。根据所选择的抗体不同,上述方法可以检测 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13 九种基质金属蛋白酶的表达。根据仪器测得结果,记录各组中各样本上述 9 种基质金属蛋白酶的表达情况。

1.3 统计学分析

所有资料均以 $(\bar{x} \pm SD)$ 表示,采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,组间均数比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者组与正常对照组外周血中基质金属蛋白酶浓度的比较

如表 1 所示:结直肠癌患者组血清 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-13 的浓度均显著高于正常对照组($P < 0.05$);而 MMP-1、MMP-3 和 MMP-12 的浓度与正常对照组比较不具有统计学差异。

表 1 结直肠癌患者组与对照组外周血清 MMPs 浓度的比较

Table 1 Comparison of the serum MMPs levels between colorectal cancer group and control group

Groups	Amount (n)	MMPs concentration(ng/mL)								
		MMP1	MMP2	MMP3	MMP7	MMP8	MMP9	MMP10	MMP12	MMP13
Control group	30	31.8 $\pm$ 24.7	306.9 $\pm$ 98.2	60.3 $\pm$ 24.5	11.3 $\pm$ 6.4	21.2 $\pm$ 143	262.2 $\pm$ 45.7	8.3 $\pm$ 2.9	1.1 $\pm$ 1.3	0.5 $\pm$ 0.3
Colorectal cancer group	33	38.0 $\pm$ 33.6	419.6 $\pm$ 191.1	43.9 $\pm$ 27.1	25.1 $\pm$ 15.9	65.5 $\pm$ 59.5	428.2 $\pm$ 116.1	13.7 $\pm$ 5.9	1.2 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.4
T		0.626	1.726	1.802	1.861	2.562	1.363	1.611	0.744	2.281
P value		0.646	0.008	0.835	0.048	0.019	0.018	0.012	0.466	0.036

Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm SD$, compared with control group, the concentrations of MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13 show significant difference ($P < 0.05$).

2.2 血清基质金属蛋白酶浓度与结直肠癌转移的关系

如表 2 所示:结直肠癌转移组血清 MMP-2 和 MMP-7 浓度显著高于非转移组($P < 0.05$),而直肠癌转移组血清 MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13 的浓度与非转移组比较不具有统计学差异。

3 讨论

MMPs 是一组由结缔组织分泌的 Zn^{2+} 依赖性蛋白酶家族,具有降解细胞外基质功能,能够降解除多糖外的几乎所有基质^[14,15],其结构基础由信号肽区、前肽区、催化区、铰链区、血红

素结合蛋白样区组成。至今为止,已经有 20 种以上的 MMPs 家族成员被发现并不断研究其在肿瘤发展中的作用。按照其降解胶原、明胶、基质蛋白、膜等底物的功能进行分类分析。MMPs 家族部分成员较高表达可能引起结直肠癌细胞降解基质屏障,入侵淋巴管,进而造成淋巴转移及肿瘤的恶性进展,MMPs 表达的高低对结直肠癌的诊断、预后及靶向治疗有重要意义^[16,17]。

本研究结果显示结直肠癌患者组与健康人组 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-13 的表达具有统计学差异;这表明 MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-13 的高表达可能会引起细胞外基质的降解,进一步造成

表 2 结直肠癌患者转移组与非转移组外周血清 MMPs 浓度的比较

Table 2 Comparison of the serum MMPs levels between colorectal cancer metastasis group and colorectal cancer non-metastasis group

Groups	Amount (n)	MMPs concentration (ng/mL)									
		MMP1	MMP2	MMP3	MMP7	MMP8	MMP9	MMP10	MMP12	MMP13	
Metastasis group	13	17.5± 11.8	458.3± 133.5 ^a	47.4± 14.1	34.9± 8.4 ^b	29.7± 17.7	344.8± 104.3	37.6± 46.2	1.1± 1.0	0.8± 0.2	
Non-metasta- sis group	20	36.9± 31.6	336.9± 123.2	42.1± 23.7	17.4± 13.4	90.8± 54.6	444.3± 102.8	11.9± 6.4	1.2± 0.8	0.8± 0.5	
T		1.831	1.31	1.601	0.797	2.122	1.641	2.853	1.442	3.781	
P value		0.556	0.029	0.412	0.002	0.732	0.830	0.873	0.329	0.894	

肿瘤细胞的浸润,这是结直肠癌为恶性肿瘤的基础。另有研究表明,MMPs 参与血管生成的调控,参与肿瘤细胞生长的调节等功能。许多研究表明结直肠癌细胞的侵袭和转移与 MMPs 过度表达有关^[18,19],这与我们的研究结果是一致的。Levy 等研究结果表明:与癌组织周围正常粘膜组织相比,人结直肠癌组织中 MMP-2 的表达显著增高^[20],Maurel 等研究结果表明:结直肠癌患者血清 MMP-7 含量越高,其转移的可能性越大,且患者预后越差^[21];而我们的研究结果显示结直肠癌转移组血清中 MMP-2 和 MMP-7 浓度显著高于非转移组。MMP-2 和 MMP-7 是 MMPs 家族的重要成员,可能在结直肠癌发生发展及恶性进程中起重要作用,两者协同升高加重对细胞外基质的侵袭和转移,提示 MMP-2 和 MMP-7 可能是结直肠癌有效的预测标志物,临床上可通过检测血中 MMP-2 和 MMP-7 的含量变化对结直肠癌发生和转移进行预测和评估。因本研究的结直肠癌转移组患者仅 13 例,而结直肠癌非转移组患者仅 20 例,因此血清中 MMP-2 与 MMP-7 水平与结直肠癌转移的相关性分析需要加大样本量进一步进行分析。

检测 MMPs 多采用 Elisa 试剂盒,而传统的 Elisa 方法具有通量低、速度慢等特点,数据重复性与实验者操作等有直接关系,因而寻找更简单、快速、通用性好的方法已经成为了迫切需求。悬液芯片系统基本上具备了上述要求,其采用 100 种不同颜色微球标记生物分子配体,每种颜色的微球经共价结合携带一种不同靶分子的特异反应物(如酶底物、受体、配体、抗原、抗体、核酸等)、将先进的软件包、系统检验工具、微球耦联试剂和检测试剂整合在一起,形成一个功能强大的芯片技术平台,不仅使用方面更加简便高效,而且结果的精确性和可重复性得到大大的提高。利用该系统可在一个样品中同时检测多种生物探针,最多可达 100 种,这种灵活的复合测试方案为蛋白与核酸研究人员提供了极大的方便。该系统具有下述优势:① 高通量:微量(10 μL)标本,1 次检测 100 个指标;② 高速度:最快可达 10000 测试/小时;③ 灵敏度高:检测低限可达 1 pg/mL;④ 重复性好:每个指标有 1000~5000 个反应单元,分析 100 次取平均值,CV 值 <5%;⑤ 通用型生物芯片平台:唯一既能检测蛋白,又能检测核酸的多指标并行检测平台;平台全开放、配套试剂多。Bio-plex200 悬浮芯片系统作为一种快速的分析方法,可以为结直肠癌患者血清中 MMPs 家族的检测研究中提供更快、更灵敏、更精确的检测手段。

参考文献(References)

[1] 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003~2007 年中国结直肠癌发病与死亡

分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 179-182

Chen Qiong, Liu Zhi-cai, Cheng Lan-ping, et al. 2003 to 2007 incidence and mortality analysis of colorectal cancer in China [J]. China cancer, 2012, 21(3): 179-182

[2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90

[3] 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等.中国 2009 年结直肠癌发病和死亡资料分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(7): 515-520

Wang Ning, Sun Ting-ting, Zheng Rong-shou, et al. An Analysis of Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in China, 2009[J]. China cancer, 2013, 22(7): 515-520

[4] Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, et al. Role of Serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2005, 183(1): 29-42

[5] 许剑民,任黎. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013)[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(8): 635-644

Xu Jian-min, Ren Li. Guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal cancer liver metastases in china (v2013)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2013, 33(8): 635-644

[6] Xu T, Zong Y, Peng L, et al. Overexpression of eIF4E in colorectal cancer patients is associated with liver metastasis [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 815-822

[7] Qiu Y, Yu H, Shi X, et al. microRNA-497 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells by targeting vascular endothelial growth factor-A[J]. Cell Prolif, 2016, 49(1): 69-78

[8] 王为东,李玉军. CD147 和 CK19 在肝细胞癌中的表达及临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(4): 334-338

Wang Wei-Dong, Li Yu-jun. CD147 and CK19 expression and clinical significance in hepatocellular carcinoma[J]. Clinical Oncology, 2012, 17(4): 334-338

[9] 裴素霞,齐贵胜. Twist 和基质金属蛋白酶-2 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(32): 3646-3648

Pei Su-xia, Qi Gui-sheng. Analysis of twist and matrix metalloproteinase 2 expression in breast invasive ductal carcinoma [J]. Chinese General Practice, 2010, 13(32): 3646-3648

[10] Bendardaf R, Buhmeida A, HilskaM, et al. MMP-9 (gelatinase B) expression is associated with disease-free survival and disease-specific survival in colorectal cancer patients [J]. Cancer Invest, 2010, 28(1): 38-43

[11] 邓伟康. 血清基质金属蛋白酶-9 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 在结直肠癌中检测的意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(11): 2038-2039

(下转第 35 页)

参 考 文 献(References)

- [1] Giuseppe Lucarelli, Monica Rutigliano, Francesca Sanguedolce, et al. Increased Expression of the Autocrine Motility Factor is Associated With Poor Prognosis in Patients With Clear Cell-Renal Cell Carcinoma[J]. *Medicine*, 2015, 94(46): 420-423
- [2] Peer CJ, Sissung TM, Figg WD. CHIP and gp78-mediated ubiquitination of CYP3A4: Implications for the pharmacology of anticancer agents[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(6): 549-551
- [3] Yingchao Wang, A Lina Ma, Chunmei Wang, et al. Autocrine motility factor receptor promotes the proliferation of human acute monocytic leukemia THP-1 cells [J]. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015, 36(3): 627-632
- [4] Yiran Li, Qi Che, Yiding Bian, et al. Autocrine motility factor promotes epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer via MAPK signaling pathway [J]. *International Journal of Oncology*, 2015, 47(3): 3091
- [5] Han T, Kang D, Ji D, et al. How does cancer cell metabolism affect tumor migration and invasion?[J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(5): 395-403
- [6] Li Yang, Tang Ning, Liu Zhe-yu, et al. Effects of Autocrine Motility Factor (AMF) on the Migration and Invasion of Glioblastoma U251 Cells and Their Mechanism [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2016, 38(4): 369-374
- [7] Han T, Kang D, Ji D, et al. How does cancer cell metabolism affect tumor migration and invasion?[J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7(5): 395-403
- [8] Niinaka Y, Harada K, Fujimuro M, et al. Silencing of autocrine motility factor induces mesenchymal-to-epithelial transition and suppression of osteosarcoma pulmonary metastasis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9483-9493
- [9] Effendi K, Mori T, Komuta M, et al. Bmi-1 gene is upregulated in early stage hepatocellular carcinoma and correlates with ATP-binding cassette transporter B1 expression[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101: 666-667
- [10] Nakajima K, Yanagawa T, Watanabe H, et al. Hyperthermia reduces migration of osteosarcoma by suppression of autocrine motility factor [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 1953-1958
- [11] Jiang WG, Raz A, Douglas JA, et al. Expression of autocrine motility factor(AMF) and its receptor AMFR in human breast cancer[J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54: 231-241
- [12] Xue W, Chen S, Yin H, et al. CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver[J]. *Nature*, 2014, 514: 380-384
- [13] Li L, Wang H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy [J]. *Cancer Lett*, 2015, 7: 3834-3835
- [14] Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: Past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21: 59-69
- [15] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DC-Pand GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(12): 1272-1282
- [16] Dobashi Y, Watanabe H, Sato Y, et al. Differential expression and pathological significance of autocrine motility factor/glucose-6-isomerase expression in human lung carcinomas [J]. *J Pathol*, 2006, 210(4): 431-440
- [17] Chiu CG, St Pierre P, Nabi IR, et al. Autocrine motility factor or receptor: a clinical review [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(2): 207-217
- [18] Jiang WG, Raz A, Douglas-Jones A, et al. Expression of autocrine motility factor (AMF) and its receptor AMFR, in human breast cancer[J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54(2): 231-241
- [19] Kojic LD, Wiseman SM, Ghaidi F, et al. Raft-dependent endocytosis of autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase: a potential drug delivery route for tumor cells [J]. *PLOS One*, 2008, 3(10): e3597-e3604
- [20] Haga A, Komazaki S, Funasaka T, et al. AMF/G6PI induces differentiation of leukemia cells via an unknown receptor that differs from gp78[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10): 2234-2243
- [21] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(12): 1272-1282
- [16] Littlepage LE, Sternlicht MD, Rouquier N, et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2224-2234
- [17] Guzinska U, Stymowicz K. MMP and cathepsin B expression in tumor budding as an indicator of a more aggressive phenotype of colorectal cancer(CRC)[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(2B): 1589-1594
- [18] Katayama A, Bandoh N, Kishibe K, et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(2): 634-640
- [19] Ueda M, Terai Y, Kumagai K, et al. Vascular endothelial growth factor C gene expression is closely related to invasion phenotype in gynecological tumor cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(1): 162-166
- [20] Levy AT, Cioce V, Sobel ME, et al. Increased expression of the Mr 72, 000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(1): 439-444
- [21] Maurel J, Nadal C, Garcia-Albeniz X, et al. Serum matrix metalloproteinase 7 levels identifies poor prognosis advanced colorectal cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(5): 1066-1071

(上接第 50 页)

Deng Wei-kang. Significance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(11): 2038-2039

- [12] Shiomi T, Inoki I, Kataoka F, et al. Pericellular activation of proMMP-7 (promatrilysin-1) through interaction with CD151 [J]. *Lab Invest*, 2005, 85(12): 1489-1506
- [13] Salem N, Kamal I, Al-Maghrabi J, et al. High expression of matrix metalloproteinases: MMP-2 and MMP-9 predicts poor survival outcome in colorectal carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(3): 323-331
- [14] Amalinei C, Carontu ID, Giusca SE, et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2010, 51(2): 215-228
- [15] Hahne JC, Okuducu AF, Kaminski A, et al. Ets-1 expression promotes epithelial cell transformation by inducing migration, invasion and anchorage-independent growth [J]. *Oncogene*, 2005, 24(34): 5384-5388
- [16] Littlepage LE, Sternlicht MD, Rouquier N, et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2224-2234