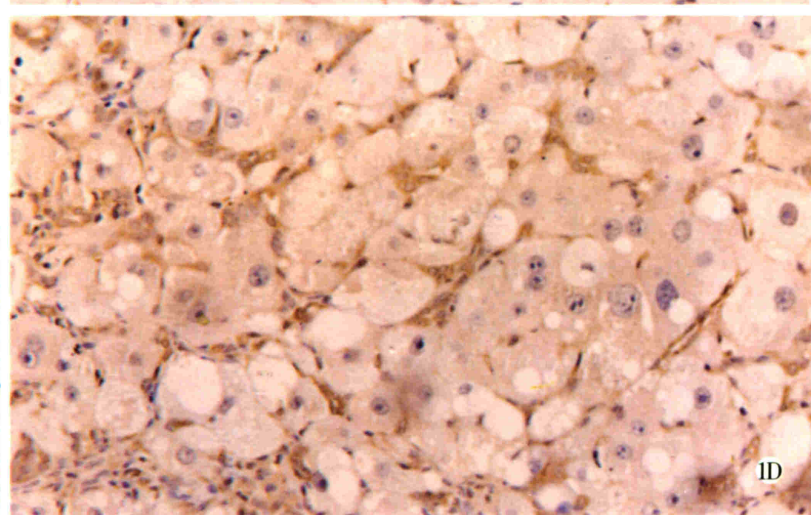
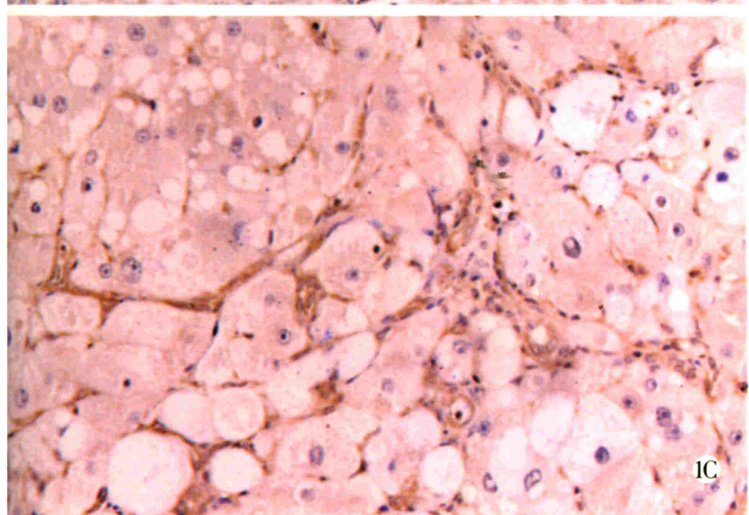
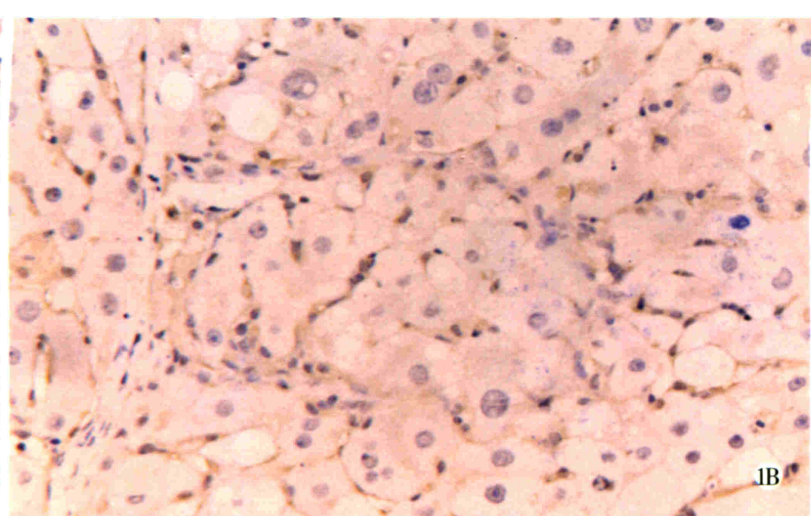
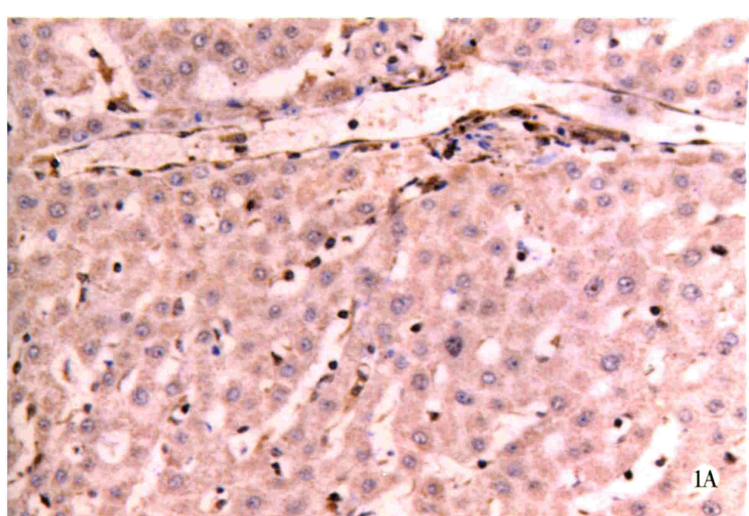


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



**6/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑  
潘伯荣  
总编辑  
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

## ● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 $IP_3$ 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建威,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本俨,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴



文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-06-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元  
社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 张建中  
排版 李少华  
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail:wcjd@wjgnet.com  
出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893  
印刷 北京科信印刷厂  
发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)  
订购 全国各地邮电局  
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话:(010)85381892  
传真:(010)85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000050

# 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2 mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响

张 志,方石岗,高 毅,蒋泽生,孙尔维

张志,高毅,蒋泽生,孙尔维,中国人民解放军第一军医大学珠江医院器官移植科 广东省广州市 510282

方石岗,中国人民解放军第一军医大学珠江医院普通外科 广东省广州市 510282

张志,男,1980-11-08 生,江西省湖口市人,汉族,2001 年第一军医大学本科毕业,现为第一军医大学珠江医院器官移植科硕士研究生。

广东省自然科学基金课题, No.974053

项目负责人:方石岗,510282,广东省广州市工业大道中 253 号,中国人民解放军第一军医大学珠江医院普通外科。 mshiji@hotmail.com

电话:020-61643402

收稿日期:2002-07-26 接受日期:2002-11-04

## Effect of batimastat on Matrix metalloproteinase-2 mRNA in rat hepatocellular carcinoma

Zhi Zhang, Shi-Gang Fang, Yi Gao, Ze-Sheng Jiang, Er-Wei Sun

Zhi Zhang, Yi Gao, Ze-Sheng Jiang, Er-Wei Sun, Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province China

Shi-Gang Fang, Department of general surgery, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province China Supported by the Natural Scientific Foundation of Guangdong Province, No. 974053

Correspondence to: Dr. Shi-Gang Fang, Department of general surgery, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province China. mshiji@hotmail.com

Received: 2002-07-26 Accepted: 2002-11-04

## Abstract

**AIM:** To study the dynamic changes of matrix metalloproteinase-2 mRNA in liver tissue during the experimental hepatocarcinogenesis and the effect of Batimastat on it.

**METHODS:** Hepatocellular carcinoma was induced with the administration of diethylnitrosamine (DEN) in rats. BB-94 was intraperitoneally injected to treat the experimental models. Reverse transcription polymerase chain reaction was used for quantitative analysis of MMP-2 mRNA expression level during the induction and therapy.

**RESULTS:** The expression of MMP-2 mRNA was increased throughout the hepatocarcinogenesis, and reach had its maximum plateau in the early hepatocarcinogenesis stage. BB-94 no effect on MMP-2 mRNA expression.

**CONCLUSION:** MMP-2 mRNA expression is increasing during hepatocarcinogenesis, and BB-94 has no effect on MMP-2 mRNA expression.

Zhang Z, Fang SG, Gao Y, Jiang ZS, Sun EW. Effect of batimastat on Matrix metalloproteinase-2 mRNA in rat hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(6):716-718

## 摘要

**目的:** 观察肝癌形成过程中 MMP-2 mRNA 表达的动态变

化, 探索明胶酶在肝癌生长浸润中的作用. 应用明胶酶抑制剂 Batimastat (BB-94) 进行治疗, 观察其对明胶酶 mRNA 表达的影响.

**方法:** 应用 RT-PCR 法对大鼠肝癌形成过程中各期 MMP-2 mRNA 表达情况进行观察, 并与 Batimastat 治疗组和正常对照组进行统计分析.

**结果:** 诱癌过程中早期肝硬化期 MMP-2 mRNA 表达成缓慢增高趋势, 至癌变期表达明显较增高, 并呈一平台. 诱癌不同时期应用 BB-94 对 MMP-2 mRNA 相对表达值无影响.

**结论:** 诱癌过程中 MMP-2 mRNA 表达持续升高. BB-94 治疗对 MMP-2 mRNA 的表达没有影响.

张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维. 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2 mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(6):716-718

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/716.asp>

## 0 引言

研究表明, 明胶酶 A(基质金属蛋白酶 2, matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 可以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 的主要成分 IV 型胶原, 在肿瘤组织中呈高表达, 对肿瘤的发展和转移起重要作用<sup>[1-4]</sup>. 我们前期的研究证明, 在肝癌形成过程中, MMP-2 在酶原及酶活性水平呈逐渐升高的趋势<sup>[5]</sup>. 为进一步揭示其变化规律, 我们从 mRNA 水平观察了肝癌形成过程中 MMP-2 的动态变化, 同时应用 MMP-2 的抑制剂 Batimastat(BB-94) 进行治疗, 观察其对 MMP-2 mRNA 表达的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 清洁 Wistar 大鼠, 124 只, 体质量 130-150 g, 第一军医大学动物实验中心提供, 随机分为正常组(28 只), 诱癌模型对照组(56 只)及 BB-94 治疗组(40 只), 应用经典的二乙基亚硝胺(DENA)(动物学报 1996; 42: 166-170)诱导肝癌模型. 正常组及诱癌组各平均分成 7 个亚组, 于诱癌 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 wk 各处死 1 个亚组, 取肝左叶液氮保存. 治疗组 40 只大鼠平均分为 4 个亚组, 在造模 8, 12, 16, 20 wk 分别选取一个亚组每日予 BB-94 悬液(英国牛津生物技术公司惠赠)腹腔注射(30 mg/kg), 用药 4 wk. 于 24 wk 处死各亚组大鼠, 取肝左叶液氮保存.

1.2 方法 取液氮保存的肝组织约 50-100 mg, 加入 Trizol 溶液 1 mL 匀浆, 放入 1.5 mL Eppendorf 管中, 室温放置 5 min, 加入氯仿 200  $\mu$ L 混匀, 室温放置 15 min, 11 000 r/min, 2-8  $^{\circ}$ C 离心 15 min, 取水相, 加入异丙醇 0.5 mL 混匀, 室温放置 10 min, 11 000 r/min, 2-8  $^{\circ}$ C 离心 10 min 后 7 000 r/min, 2-8  $^{\circ}$ C 离心 5 min, 弃上清空气干燥 5-10 min, DEPC 水 100  $\mu$ L 溶解提取物, 取 10  $\mu$ L 作纯度和定量分析, 余 -10  $^{\circ}$ C 保存备用. 采用紫外分光光度计检测提取物, 计算 RNA 浓度(A260, 核酸稀释倍数 \* 40/1 000, A260/A280>1.8). 取 1  $\mu$ g RNA 提取物, 加入 5 倍逆转录缓冲液 5  $\mu$ L, 10 mmol/L dNTP 2  $\mu$ L, Oligo(dt)15 primer 50 mg/L, 混匀, 65  $^{\circ}$ C 变性 5 min, 室温加入 M-MLV 逆转录酶 200  $\mu$ , 0.1MDTT 2  $\mu$ L, RNAsin 20  $\mu$ , DEPC 水补至总体积 25  $\mu$ L, 37  $^{\circ}$ C 逆转录 1 h, 95 变性 5 min, 取 cDNA 10  $\mu$ L 行 PCR 扩增.  $\beta$ -actin 上游引物: 5' -ACCCCTGAAAAAGATGA-3', 下游引物: 5' -ATCTTCAAACCTCCATGATG-3'. MMP-2 上游引物: 5' -TTCTTCAAGGACCGGTTATTTGG-3', 下游引物: 5' -CTTCTTCACTTCATTGTATCTCCA-3'. PCR 条件: 10 倍 PCR 缓冲液 5  $\mu$ L, 4 dNTP 10 nmol, 引物各 25 pmol, 逆转录产物 10  $\mu$ L, 总体积 50  $\mu$ L, 加灭菌石蜡油 50  $\mu$ L, 95  $^{\circ}$ C 变性 5 min, 80  $^{\circ}$ C 3 min, 加 Taq 酶 1 M. 94  $^{\circ}$ C 50 s, 56  $^{\circ}$ C 70 s, 72  $^{\circ}$ C 90 s, 循环 30 次, 循环结束后 72  $^{\circ}$ C 延伸 10min. MMP-2,  $\beta$ -actin 引物基因扩增条带大小分别为 330 bp 和 120 bp. 取 PCR 产物 8  $\mu$ L 经 10 g/L 琼脂糖电泳, 紫外线灯下观察见 330 bp 和 120 bp 条带(参照基因产物), 凝胶图像吸光密度分析系统进行 PCR 产物条带扫描定量分析, 同时拍照保存.

统计学处理 试验结果应用 SPSS 8.0 进行处理, 计量资料行单因素方差分析, LSD 法进行组间检验, 两组间率的比较用  $\chi^2$  检验.

## 2 结果

在诱发大鼠肝癌过程中, 早期肝硬化期 MMP-2mRNA 表达缓慢增高, 而至癌变期(16 wk)表达明显较增高, 并呈一平台.(表 1). 采用单因素方差分析治疗各组 and 诱癌各组之间 MMP-2 相对表达值无明显差异, 说明 BB-94 治疗对 MMP-2mRNA 的表达无影响(表 2).

表 1 MMP-2 灰度值/ $\beta$ -actin 灰度值( $\bar{x} \pm s$ )

t/wk	诱癌组(n=8)	正常对照组(n=4)
0	4.28 $\pm$ 0.98	4.37 $\pm$ 0.85
4	4.32 $\pm$ 0.87	4.31 $\pm$ 0.76
8	8.44 $\pm$ 1.56 <sup>ac</sup>	4.47 $\pm$ 0.85
12	11.89 $\pm$ 1.88 <sup>ac</sup>	4.35 $\pm$ 0.79
16	24.21 $\pm$ 2.58 <sup>ac</sup>	4.43 $\pm$ 0.97
20	26.31 $\pm$ 3.15 <sup>ac</sup>	4.56 $\pm$ 0.95
24	25.67 $\pm$ 3.01 <sup>ac</sup>	5.01 $\pm$ 1.02

<sup>a</sup>P <0.05 vs 同期正常对照; <sup>c</sup>P <0.05 vs 前期试验组.

表 2 第 24 周各组大鼠 MMP-2/ $\beta$ -actin mRNA 灰度值相对表达量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-2 相对表达值
诱癌组	8	25.7 $\pm$ 3.0
治疗组		
8 wk 给药组	10	24.5 $\pm$ 3.0
12 wk 给药组	10	26.3 $\pm$ 3.2
16 wk 给药组	10	25.1 $\pm$ 2.9
20 wk 给药组	10	26.2 $\pm$ 3.5

## 3 讨论

本实验结果表明在诱癌过程中 MMP-2mRNA 呈持续增高趋势. 与 Benyon et al<sup>[6]</sup>的研究结果一致, 肝硬化期 MMP-2mRNA 轻度升高至正常对照的 3-4 倍. 此时, 肝细胞坏死后肝脏行组织修复, 胶原等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增生沉积, 同时, ECM 的降解吸收也上调, 在此过程中 MMP-2 起关键作用. 我们的前期研究也证明, 肝硬化形成过程中, MMP-2 的酶原和活性形式均升高; 肝硬化的形成与 MMP-2 降解 IV 型胶原增多有密切的关系<sup>[7-9]</sup>. 与 Takahara et al<sup>[10]</sup>的结果不同, 本实验显示, 肝硬化形成期, MMP-2 的表达从 mRNA 水平即开始升高, 并非 MT1-MMP 激活 MMP-2 增多所致.

已经证实, MMP-2 在多种肿瘤的侵袭转移中起到重要作用<sup>[11-14]</sup>. 国内外众多研究指出, 在肝细胞癌中, MMP-2 蛋白水平亦呈高表达, 与肝肿瘤侵袭转移的关系极为密切<sup>[5,15-19]</sup>. 而针对 MMP-2 的 BB-94 治疗, 能起到减小癌肿面积的效果; 同时, Yamamoto et al<sup>[2]</sup>也发现, 在肝癌细胞的培养上清中, 可以检测到活性 MMP-2 分子; 而肝癌形成过程中 MMP-2mRNA 表达的变化, 国内外未见报道. 本研究结果提示, 肝细胞癌形成和侵袭转移过程中, MMP-2 表达升高起自 mRNA 水平, 自非典型增生期开始, MMP-2mRNA 表达即已较肝硬化期明显升高. 非典型增生的细胞, 已经具有了某些癌细胞的生物学行为, 从基因表达水平为肿瘤的进一步发展作准备. 至早期癌变期及肿瘤演进期(相当于诱癌第 16, 20, 24 周)肝癌组织中的 MMP-2mRNA 表达继续升高至正常的 5-7 倍. 肝癌细胞主动表达 MMP-2, 对于其快速生长和侵袭转移有重要意义<sup>[1,2,20-24]</sup>.

值得注意的是, MMP-2mRNA 表达量在肝癌形成后即成一平台, 表明 MMP-2 的表达与肿瘤的生长时间、肿瘤的大小无关; 而 Arii 和 Ogata 的研究也证明, 低分化肝癌 MMP-2mRNA 表达高于高分化肝癌; Ogata 还提出, 肝癌细胞表达 MMP-2 与否, 可纳入肝癌分级的标准<sup>[25,26]</sup>; 所以, MMP-2mRNA 表达的水平, 可能仅与肿瘤的分化程度有关.

BB-94 是第一个在肿瘤模型治疗中广泛应用的 MMPs 抑制剂. 在裸鼠肠壁大肠癌种植转移模型中, BB-94 的治疗能够抑制肿瘤生长和侵袭转移<sup>[27]</sup>. BB-94

能控制黑色素瘤转移, 明显减少 B16-BL6 鼠腹腔注射黑色素瘤细胞后肺转移灶的数量和大小<sup>[28,29]</sup>.

我们前期试验结果表明, 近期 BB-94 治疗可以明显缩小癌结节的面积<sup>[30]</sup>. BB-94 能阻断酶原型 MMP-2 的活化, 可通过降低 MMP-2 的活性来抑制肝癌的生长和转移. Kinoshita et al<sup>[30]</sup> 研究表明膜型金属蛋白酶 (membrane type MMP, MT1-MMP) 是 MMP2 的直接激活剂, MMP-2 的前导肽被 MT1-MMP 切除后而激活, 这一过程可被组织金属蛋白酶抑制因子和 BB-94 阻断. 有报道指出, BB-94 可以直接与活性 MMP-2 的钙离子结合部位结合, 从而达到直接抑制活性 MMP-2 的效果<sup>[31]</sup>. 以上结果均提示, BB-94 能够从蛋白水平抑制 MMP-2 的活性. 但其作用起始是否可以追溯到 mRNA 表达调节水平, 是否能够减少 MMP-2 mRNA 的表达; 抑或, 由于肿瘤转移是一个极其复杂的调节过程, 抑制 MMP-2 的蛋白活性是否会导致肿瘤细胞代偿性表达 MMP-2 mRNA 升高? 目前国内外没有这方面的研究报道.

从本实验的结果来看, BB-94 治疗对肝癌组织表达 MMP-2 mRNA 的量没有影响. 说明, BB-94 治疗仅仅是从蛋白激活水平起作用, 对 MMP-2 转录和翻译水平没有正向或负向的调节作用. 但这个结果是否意味着肝癌细胞表达 MMP-2 mRNA 的量只受肿瘤分化程度的作用, 而不受外界细胞接触、MMP-2 活性浓度等反馈调控的影响, 则有待进一步观察研究和讨论.

#### 4 参考文献

- Musso O, Theret N, Campion JP, Turlin B, Milani S, Grappone C, Clement B. In situ detection of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and the metalloproteinase inhibitor TIMP2 Transcripts in human primary hepatocellular carcinoma and in liver metastasis. *J Hepatol* 1997;26:593-605
- Yamamoto H, Itoh F, Adachi Y, Sakamoto H, Adachi M, Hinoda Y, Imai K. Relation of enhanced secretion of active matrix metalloproteinases with tumor spread in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1997;112:1290-1296
- Giannelli G, Bergamini C, Marinosci F, Fransvea E, Quaranta M, Lupo L, Schiraldi O, Antonaci S. Clinical role of MMP-2/TIMP-2 imbalance in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2002;97:425-431
- Sawada S, Murakami K, Murata J, Tsukada K, Saiki I. Accumulation of extracellular matrix in the liver induces high metastatic potential of hepatocellular carcinoma to the lung. *Int J Oncol* 2001;19:65-70
- 蒋泽生, 方石岗, 高毅, 汪爽, 陈建锋. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝细胞癌发生过程中基质金属蛋白酶动态变化. *世界华人消化杂志* 2001; 9:759-762
- Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in increased in fibrotic human liver. *Gastroenterology* 1996;110: 821-831
- 高毅, 王宇, 杨继震, 黄宇琦. 实验性肝纤维化过程中明胶酶 A 基因表达的动态变化. *世界华人消化杂志* 1999;7:1003-1004
- 黄宇琦, 高毅, 杨继震, 方石岗, 王宇. 大鼠肝纤维化基质金属蛋白酶及其抑制因子的表达. *世界华人消化杂志* 1999;7:795-796
- Herbst H, Wege T, Milani S, Pellegrini G, Orzechowski HD, Bechstein WO, Neuhaus P, Gressner AM, Schuppan D. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. *Am J Pathol* 1997;150:1647-1659
- Takahara T, Furui K, Yata Y, Jin B, Zhang LP, Nambu S, Sato H, Seiki M, Watanabe A. Dual expression of matrix metalloproteinase-2 and membrane-type 1-matrix metalloproteinase in fibrotic human livers. *Hepatology* 1997;26:1521-1529
- Fan YZ, Zhang JT, Yang HC, Yang YQ. Expression of MMP-2, TIMP-2 protein and the ratio of MMP-2/TIMP-2 in gallbladder carcinoma and their significance. *World J Gastroenterol* 2002;8:1138-1143
- Yu C, Pan K, Xing D, Liang G, Tan W, Zhang L, Lin D. Correlation between a single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter and risk of lung cancer. *Cancer Res* 2002;15:6430-6433
- Kuittinen O, Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen T. Diverse role of MMP-2 and MMP-9 in the clinicopathological behavior of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002;69:205-212
- Matsuyama Y, Takao S, Aikou T. Comparison of matrix metalloproteinase expression between primary tumors with or without liver metastasis in pancreatic and colorectal carcinomas. *J Surg Oncol* 2002;80:105-110
- 朱争艳, 杜智, 王毅军, 张文, 孙保存. 原发性肝癌钙粘素 E 和基质金属蛋白酶检测及临床意义. *世界华人消化杂志* 2001;9:839-840
- 曲增强, 吴孟超, 陈汉, 钱其军, 方石岗. IV 型胶原酶的表达与肝癌侵袭转移的关系. *新消化病杂志* 1997;5:575-576
- 张云生, 高毅, 黄宇琦, 王宇, 杨继震. 基质金属蛋白酶在肝细胞癌中的表达. *广东医学* 2000;23:132-134
- 刘景章, 赵子渊, 陈保华, 高毅. 肝硬化肝癌 IV 型胶原酶的表达. *世界华人消化杂志* 2001;9:711-713
- 刘景章, 高毅. 基质金属蛋白酶在肝细胞癌中表达的实验研究. *中国误诊学杂志* 2002;2:499-501
- Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Metalloproteinases and cancer invasion. *Seminars Cancer Biol* 1990;1:99-106
- Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Reviews* 1993;73:161-165
- Tryggvason K, Hoyhtya M, Pyke C. Type-IV collagenases in invasive tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1993;24:209-218
- Stetler-Stevenson WG. Progelatinase A activation during tumor cell invasion. *Invasion Metast* 1994;14:259-268
- Arii S, Mise M, Harada T, Furutani M, Ishigami S, Niwano M, Mizumoto M, Fukumoto M, Imamura M. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 gene in hepato cellular carcinoma with invasive potential. *Hepatology* 1996;24:316-322
- Ogata R, Torimura T, Kin M, Ueno T, Tateishi Y, Kuromatsu R, Shimauchi Y, Sakamoto M, Tamaki S, Sata M, Tanikawa K. Increased expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 with tumor dedifferentiation in hepato cellular carcinomas. *Hum Pathol* 1999;30:443-450
- Wang X, Fu X, Brown PD, Crimmin MJ, Hoffman RM. Matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 (batimastat) inhibits human colon tumor growth and spread in a patient-like orthotopic model in nude mice. *Cancer Res* 1994;54:4726-4728
- Chirivi RG, Garofalo A, Crimmin MJ, Bawden LJ, Stoppacciaro A, Brown PD, Giavazzi R. Inhibition of the metastatic spread and growth of B16-BL6 murine melanoma by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Int J Cancer* 1994;58:460-464
- Dabrowska A, Giermasz A, Marczak M, Golab J, Jakobisiak M. Potentiated antitumor effects of interleukin 12 and matrix metalloproteinase inhibitor batimastat against B16F10 melanoma in mice. *Anticancer Res* 2000;20:391-394
- 蒋泽生, 方石岗, 高毅, 陈建锋, 汪爽. Batimastat 对大鼠原发性肝癌生长侵袭转移的影响. *世界华人消化杂志* 2001;9:546-549
- Kinoshita T, Sato H, Takino T, Itoh M, Akizawa T, Seiki M. Processing of a precursor of 72-Kilodalton type IV collagenase/gelatinase A by a recombinant membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *Cancer Res* 1996;56:2535-2538
- Zervos EE, Shafii AE, Haq M, Rosemurgy AS. Matrix metalloproteinase inhibition suppresses MMP-2 activity and activation of PANC-1 cells in vitro. *J Surg Res* 1999;84:162-167



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

