

基质金属蛋白酶与其抑制剂在消化道肿瘤中的研究进展

汪丽燕, 乔 镇, 关景明

汪丽燕, 乔镇, 关景明, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150086
黑龙江省科技厅攻关课题, No. GB01C12403
项目负责人: 关景明, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科.
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2004-08-16 接受日期: 2004-08-30

摘要

MMP和TIMP之间的相互平衡可以保证机体在生理状态下的细胞迁移和细胞外基质重构. MMP和TIMP之间平衡失调在细胞外基质降解这一过程中起决定性作用, 为肿瘤早期浸润的标志, 在肿瘤细胞侵袭和转移等病理过程中也发生作用. 基质金属蛋白酶MMP因其强烈恶性组织特性并具有独特的分解各种细胞外基质能力, 被确定是有希望的癌症治疗靶位. 由于认识到MMP在肿瘤侵袭及转移中起着重要的作用, 因此对MMP的抑制剂的研究也倍受重视, 这类抑制剂有可能成为广谱抗肿瘤治疗剂, 通过MMPs, TIMPs表达量的检测可以协助临床恶性肿瘤的早期诊断, 判断良性肿瘤, 特别是交界性肿瘤的转归, 从而指导临床预防抗肿瘤治疗. 通过研究MMP-TIMP之间及肿瘤与宿主细胞间的相互作用, 为临床恶性肿瘤的诊断, 预后判断及治疗提供理论及试验依据, 对临床实践具有一定的指导意义.

汪丽燕, 乔镇, 关景明. 基质金属蛋白酶与其抑制剂在消化道肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2004;12(11):2674-2678
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2674.asp>

0 引言

肿瘤之所以成为威胁人类主要疾病之一, 主要在于早期诊断和侵袭转移这两个问题尚未解决. 随着对肿瘤细胞基因、生物化学变化、肿瘤与宿主间复杂关系的深入研究, 发现肿瘤侵袭转移是一个多步骤的复杂过程, 涉及多种因素相互作用, 同时也发现了与肿瘤发生浸润以及转移有关的重要环节. 这些环节主要是: 血管生成环节、细胞外基质的退变、信号传导系统及调控、细胞凋亡过程. 细胞外基质的降解主要依靠蛋白水解酶即: 丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天门冬氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶, 其中基质金属蛋白酶几乎能降解细胞外基质的所有成分, 成为目前研究的热点.

1 MMPs 和 TIMPs

1.1 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs是在1962年被发现的一组锌离子依赖性内肽酶, 是由26种MMP构成的

超家族^[1]. 各种MMP间具有一定的特性, 同一种MMP可降解多种细胞外基质成分, 而某一种细胞外基质成分又可被多种MMP降解. 不同细胞组织类型的细胞外基质成分的降解所需的MMP类型不同. 根据MMP作用的底物不同, 可将其分为5类: (1)胶原酶(collagenases): 包括间质胶原酶(MMP-1)、多形核胶原酶(MMP-8)、胶原酶3(MMP-13). 他们的主要水解底物是纤维类胶原, 即I, II, III型胶原; (2)明胶酶(gelatinases): 包括明胶酶A(MMP-2)、明胶酶B(MMP-9). 他们的主要水解底物是变性胶原及细胞外基质(BM)的主要成分IV型胶原和V型胶原等. MMP-2可以分解糖蛋白成分FN和LN, 而MMP-9则不能; (3)间质溶素(stromelysins): 包括间质溶素1(MMP-3)、间质溶素2(MMP-10)、间质溶素3(MMP-11). 他们的水解底物比较广泛. 如III、IV、V型胶原、明胶、蛋白聚糖以及糖蛋白等; (4)膜型基质金属蛋白酶(membrane type MMP, MT-MMP): (1)膜型基质蛋白酶(MMP-14)、(2)膜型基质金属蛋白酶(MMP-15)、(3)膜型基质金属蛋白酶(MMP-16)、(4)膜型基质金属蛋白酶(MMP-17). 目前已发现MMP-14和MMP-16可以激活MMP-2; (5)其他MMP: 基质溶素(MMP-7)、金属弹力蛋白酶(MMP-12)、酸性金属蛋白酶(MMP-6)、端肽酶(MMP-4)、Enamelysin(MMP-20)、PASI(MMP-18/19). 其中MMP-7的水解底物也较广泛如: 蛋白聚糖、明胶、IV型胶原等. MMP家族成员即可以清除胶原分子、明胶分子等一些生物大子, 同时也可以降解胶原蛋白多糖, 为新细胞的生长提供空间. 正常生理条件下MMP的作用主要是降解细胞外基质, 促进新生血管形成, 调节细胞黏附而参与胎儿形成, 排卵, 创伤愈合. 但如果他们过度表达和激活则与癌症、风湿性关节炎、肺气肿、动脉粥样硬化、角膜溃疡、牙周炎等多种疾病相关. MMPs家族成员在结构上有40-50%的同源性, 至少都会有信号肽、前肽、催化区3个结构域: 酶催化区和前肽区具有高度保守性, 在前肽区和催化区间都含有一个PXKR序列, 其活性依赖于锌离子的存在, 钙离子对其活化及稳定性起一定性作用; 激活后的酶至少可以裂解一种细胞外基质成分; 激活过程中约有10ku的分子质量丢失; 酶的活性可以被基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)及 α_2 -巨球蛋白抑制剂抑制, 也可以被络合剂EDTA和1, 10-Phenythrolin所抑制; 间质胶原酶, 明胶酶以水溶性酶原形式分泌到胞外, 需要在激活剂作用下才具有酶活性, 膜型基质金属蛋白酶结合于胞膜上, 间质溶素直接以活性酶形式分泌到胞外.

MMPs在体内的表达、激活以及对底物的分解过程都受到严格的调控. 这种调控可以通过以下几个水平实现: 转录水平的基因表达调控; 转录后 mRNA 稳定性、蛋白质的翻译与酶原分泌的调控; 酶原激活的调控以及激活后抑制剂对其活性的调控. 许多生长因子和细胞因子等活性递质是酶原合成阶段最主要的调节因素, 他们不仅能促进或抑制 MMPsmRNA 的转录, 而且能影响其半衰期. 如表皮生长因子-1、血小板衍生生物生长因子、成纤维生长因子、白介素. 肿瘤坏死因子可以刺激体外培养的内膜间质细胞分泌 MMP 增加, 也可诱导 MMP 的表达; 糖皮质激素、肝素、孕酮维甲酸可以抑制 MMPsmRNA 的表达. 对 MMPs 的研究方法很多, 一般能检测蛋白质和核酸的方法都能用于 MMPs 的检测, 蛋白质印记和核酸印记法能够对 MMP 进行定量分析; 免疫组织化学和原位分子杂交能进行组织定位; 明胶酶谱法能测定酶的活性形式与酶原形式的比率; PT-PCR 能够提高检测的敏感性.

1.2 基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs) TIMPs 是 MMPs 的天然抑制剂, 是由体内细胞分泌的、能抑制 MMPs 活性的一类蛋白酶抑制剂, 可与 MMPs 的酶原与活化形式相结合. TIMPs 在肿瘤组织细胞与间质细胞中均可表达. 目前已知 TIMPs 主要有 4 种: TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4. TIMP-1 是一个由 184 个氨基酸组成的糖蛋白, 分子质量为 28.5 ku, 可与活化的 MMP 形成复合物, 降低细胞外基质的降解, 抑制肿瘤转移. TIMP-2 是一个非糖化的由 194 个氨基酸组成的蛋白质, 分子质量为 21 ku, TIMP-2 抑制 MMP-2 的活性, 对除 MMP-3、MMP-9 以外的 MMP 家族其他成员的活性也有抑制作用, 能阻断所有被激活的 MMP 的水解酶活性. TIMP1 和 TIMP2 都含有 12 个半胱氨酸, 他们靠二硫键两两结合而形成大小不等的 6 个环, 其中在氨基端构成 3 个比较大的环, 在羧基端构成比较小的环, 氨基端的 3 个大环可以与 MMP 催化结构域相互作用而起抑制作用. TIMP-3 是分子质量为 21 ku 的蛋白质, 可与细胞外基质结合, 为非可溶性蛋白质. 包括 TIMP-4 在内的所有 TIMP 均可与激活后的 MMP 以 1:1 比例结合而抑制其活性. TIMP 的 N-端通过两种不同反应模式与质膜结合: 一种是对 MMP 的异羟肟酸酯(HXN)抑制剂敏感, 另一种是对 MMP 的异羟肟酸酯(HXN)抑制剂不敏感的 TIMP 抑制剂. TIMP 抑制 65 ku 的 MMP-2 是通过他们的 N-端相互反应引起的, 结果 MMP-2-TIMP-2 络合物从膜上被释放出来, 65 ku 的 MMP-2 的活性被 TIMP-2 所阻断. 细胞周围 MMP-2 的活性与 TIMP-2 及细胞外周的基质成分密切相关, 但 TIMP-2 不能抑制 MMP-3, MMP-9 以及羧基端的 45 ku 的 MMP-2. TIMP-1 和 TIMP-2 能与 MMP-9 以及 MMP-2 的酶原通过每个分子的羧基端形成一种分泌络合物, 从而抑制其活性. TIMP 除了能抑制已激活的 MMP 的活性外, 还能阻止或延缓酶原型 MMP 转变为激活型 MMP 的过程.

TIMPs 的主要功能是抑制 MMP 的活性; 阻碍 MMP 介导的内皮细胞移动; 抑制基质中促血管生成因子的释放, 抑制新生血管生成; 防止细胞外基质降解.

2 基质金属蛋白酶(MMPs)与消化道肿瘤的关系

机体的正常细胞在不同致癌基因的长期作用下, 首先表现为细胞数量的增加, 但细胞形态尚未发生改变, 以后数量增加的同时细胞形态与起源细胞的细胞形态差异逐渐增加, 细胞从单纯到异常增生而具有恶变倾向. 恶性肿瘤的发展是一个逐渐的过程, 在发展到癌的过程中往往有一段属于癌前病变的时期, 即某些具有潜在癌变可能性的良性病变. 癌前病变是恶性肿瘤发生前的一个特殊阶段, 从理论上讲, 所有恶性肿瘤都有癌前病变, 但实际上许多恶性肿瘤的癌前病变阶段难以被目前检查所发现. 临床上常见的癌前病变有: 黏膜白斑、萎缩性胃炎、宫颈糜烂、乳腺囊性增生、老年日光性角化病、色素性干皮病、胃肠道息肉和某些良性肿瘤. Heslin *et al*^[2]在研究结直肠癌的形成过程中 MMP 的作用时发现, 腺瘤中 MMP-7 的基因表达为正常黏膜的 50 倍, MMP-2/MMP-9 在腺瘤中表达较正常黏膜无增强, 且 MMP 的表达与腺瘤的大小、异型增生及分级无关. 分析 MMP-7 可能是腺瘤向腺癌转变途径中的早期事件, 其他 MMP 及其抑制剂在一些恶性肿瘤的癌前病变中尚无报道. 癌前病变本身可以长期相对稳定, 停止发展, 甚至可以恢复正常, 仅有一小部分由于癌前基因突变逐渐积累最终发展成为恶性肿瘤. 因此认识癌前病变, 积极发现和治疗癌前病变就可以防止癌变, 预防癌症发生. 研究证实 MMPs 及 TIMPs 在体外(动物模型)及体内的表达与肿瘤侵袭和转移存在相关性, 并与某些肿瘤细胞分化程度、病理变化及临床预后相关. MMP-TIMP 的调节失衡或部分调节失衡在恶性肿瘤侵袭和转移过程中起决定性作用. 与胃肠道肿瘤侵袭和转移的基质金属蛋白酶主要是 MMP-2, MMP-9.

2.1 食管癌 MMP, TIMP 的活性与表达异常与食管癌的早期发生^[3]及晚期侵袭、转移密切相关^[4-5]. Sato *et al*^[6]在食管癌组织中癌细胞、组织巨噬细胞和成纤维细胞内检测到 MMP-9 蛋白、食管癌组织中 MMP-9 的表达显著高于癌旁组织^[7], 食管癌中 MMP-9 的表达增高与活性增强其预后差^[8]. Ohashi *et al*^[9]在对食管鳞癌的研究中认为, 高恶性度、高淋巴结转移者 MMP-9 阳性表达率高, MMP-9 高表达者食管鳞癌细胞的浸润性和转移性均增高, 5 a 存活率低. MMP-2 蛋白在食管癌组织中表现出与 MMP-9 蛋白相近的分布特征, MMP-2 主要表达在癌细胞胞质中, MMP-9 主要表达在癌巢周边的基质中, 部分癌细胞胞质中亦可见 MMP-9 的阳性表达. 食管癌细胞及其附近间质细胞均能分泌 MMP-2, 瘤细胞可以通过可溶性递质或黏膜和分子与间质细胞进行信息交换, 协助产生和调节 MMP, 这在肿瘤细胞侵袭和转移机制中可能具有重要意义, 这也符合肿瘤细

胞侵袭、转移、脱落并向远处转移的规律. 癌细胞和基质细胞同时表达 MMP-9 或 MMP-2 的病例占绝大多数, 这说明 MMP-9 和 MMP-2 在食管癌等肿瘤中作用是较复杂的. 食管癌等肿瘤组织中的恶性细胞进行浸润靠肿瘤细胞自身分泌 MMP 可能是不够的, 肿瘤细胞可能通过一系列信号传导机制诱导基质细胞表达 MMP 使其成为肿瘤细胞的浸润与转移提供条件. MMP-2 有激活 MMP-9 的功能, 而 MMP-9 可能在肿瘤晚期的浸润和转移中有诱导肿瘤血管发生的作用^[10]. MMP-2 的表达与肿瘤转移和较差的预后密切相关. MMP-2 在有外膜浸润的食管癌中阳性表达率显著高于无外膜浸润的食管癌 ($P < 0.05$), 有淋巴结转移的食管癌显著高于无淋巴结转移的食管癌 ($P < 0.05$), 这说明 MMP-2 在食管癌浸润和转移过程中发挥重要作用, 过量的 MMP-2 表达与食管癌的腺管浸润及淋巴结转移有密切关系. MMP-2 和 MMP-9 的表达是评价食管癌生物学恶性度的一个有用指标, 有望成为一种新的肿瘤生物学行为标志物.

2.2 胃癌 肿瘤细胞黏附、分泌蛋白酶降解细胞外基质和移动是肿瘤浸润和转移的三个关键步骤. 胃癌的浸润和转移是造成人死亡的主要原因. Westermarck *et al*^[11]认为, 肿瘤细胞可能通过一系列信号传导机制诱导基质细胞分泌 MMP 利于肿瘤细胞的浸润转移. *H. pylori* 感染可能促使转移正相关因子 MMP-2、MMP-3 表达增高, 转移负相关因子 TIMP-2 蛋白表达降低, 而在胃癌转移过程中发挥重要作用^[12]. MMP-7 在胃癌中表达上调, 可作为揭示生物学行为的客观指标, 其可能通过参与胃癌的生长、浸润、转移和血管形成而在胃癌的发生和演进中起到重要作用^[13]. 血管生成在胃癌发生早期即已启动, 随着病变损害向进展期发展而愈加明显, 与胃癌的发生发展关系密切^[14]. MMP-2 和 MMP-9 不仅在胃癌癌细胞中表达, 而且基质中的纤维母细胞和单核吞噬细胞中也有表达^[15]. 人胃癌组织中 MMP-2, MMP-9 基因在 mRNA 和蛋白质水平均较胃癌旁组织阳性率高, 而且主要在实质细胞胞质, 分布于癌巢周边, 呈片状或灶状分布, 肿瘤侵袭前缘其 MMP 阳性表达率明显高于肿瘤实质核心, 而癌旁阳性表达主要在间质细胞, 而且表达率低, 表明 MMP2、MMP9 基因激活是人胃癌癌变过程中的重要因素, 而且在癌变过程中始终存在^[16]. 在 Monig *et al*^[17]的研究中显示胃癌组织中 MMP-2 的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、远处转移及 UICC 密切相关而与肿瘤分化程度、WHO, LAUREN, GOSERI, MING 分型无关, 胃癌组织中 MMP-2 的表达与 LAUREN, WHO 分型, TNM 分期无关. MMP-2 与早期淋巴结转移密切相关, MMP-2 可以作为预测胃癌淋巴结转移的独立指标. Kabashima *et al*^[18]研究发现胃癌组织中存在 MMP-9 的高表达, 而正常胃黏膜组织及癌旁组织中未见或少见 MMP-9 mRNA 的表达, 提示 MMP-9 可作为区别肿瘤良恶性的一项指标^[19]. 胃癌浸润至肌层者 MMP-9 阳性表达率明显高于胃癌仅限于

黏膜及黏膜下层者 ($P < 0.05$); 伴有淋巴结转移的胃癌其 MMP9 表达率明显高于无淋巴结转移者; 随着淋巴结转移站次的提高和 TNM 分期的进展, MMP-9 阳性表达率逐渐增加, 呈正相关; MMP-9 mRNA 与胃癌临床分期有直接关系, 随临床分期上升而呈上调表达; 癌细胞分泌 MMP-9 引起基质膜的降解, 促使癌细胞渗入毛细淋巴管, 说明 MMP-9 mRNA 的过度表达与胃癌转移的发生有关, MMP-9 mRNA 水平高低与胃癌患者的生存期成负相关; MMP-9 高水平表达的胃癌患者术后生存率普遍较低, 无论临床分期如何, MMP-9 表达水平高者预后差具有转移力的肿瘤细胞分泌大量的 MMP9, 不仅在原发部位浸润, 还可浸出血管壁, 为完成转移创造了条件. 因此 MMP-9 作为一项判断胃癌预后的指标, 对术后需辅助化疗的患者提供了有价值的依据. Shen *et al*^[20]研究证实, 术前血清 MMP9 高水平的胃癌患者预后差, 因此术前检测血清 MMP 水平, 可预测肿瘤的浸润程度、淋巴结是否发生转移, 从而为制定合理的手术方案提供有效的信息, 血清 MMP9 水平可作为判定术后肿瘤是否复发的有用指标.

2.3 大肠癌 在研究 MMP2 组织抑制剂 TIMP 对高转移性人黑色素系 M24net 生长和扩散的影响中发现: TIMP-2 cDNA 的表达载体转染以后, M24net 细胞系的转移潜能都显著下降, 进一步证明了 MMP-2 与肿瘤转移之间存在密切关系. MMP-2 除了可以表达于肿瘤实质中外, 还可以表达于肿瘤间质中. 结肠腺癌中 MMP-2 在嗜酸性粒细胞呈中等水平表达, 在成纤维细胞及血管内皮细胞等间质细胞中也有表达; 相反在肿瘤邻近的非肿瘤黏膜中则未发现胶原酶的表达; MMP-2 阳性的癌细胞呈灶状或片状分布, 且多位于癌缘或管腔近旁, 提示具有转移潜能的癌细胞多位于肿瘤结节的表面或周边. 结肠肿瘤中 MMP-2 在肿瘤间质的表达水平较肿瘤实质高, 提示若肿瘤间质 MMP-2 呈阳性表达, 则肿瘤间质可与肿瘤实质协同作用降解基质, 促进肿瘤发生转移. MMP-2 的表达异常与肿瘤组织的侵袭性、分化类型、淋巴结转移和远处转移呈正相关. MMP-2 在大肠癌中的表达随 Dukes 分期增高而增加, 在伴有远处转移的组织中达到最高; 在大肠癌的进展和分化过程中, 分化程度越低, 肿瘤细胞分泌 MMP-2 越多, 其浸润和转移能力也越强. MMP-2 可作为预后判断的一个重要指标. Bodey *et al*^[21]的研究发现 MMP-9 的表达较强部位在癌巢的周边区域以及侵袭最活跃的位置, 说明其参与肿瘤向外侵袭扩展的过程. MMP9 与肿瘤细胞侵袭深度、分化程度、有无淋巴结转移及 Dukes 分期密切相关, 但与性别、年龄及组织学类型无关. MMP9 在大肠癌组织中的表达率显著高于良性肿瘤组和正常对照组, 同一肿瘤组织中, 部分癌细胞 MMP9 呈强阳性表达, 而部分癌细胞呈弱阳性表达, 说明了癌细胞的异质性. MMP9 参与大肠癌的恶性进展, 其在大肠上及恶性转化过程中表达率增高, 表达强度增强, 在大肠癌

进展中发挥重要作用. MMP-9 mRNA水平可作为预测大肠癌无瘤生存及总生存期的独立指标, MMP9可作为判断结肠癌预后的指标^[22]. Parsons *et al*^[23]认为结肠癌和胃癌中MMP-2和MMP-9较相应正常组织中的含量和活性均明显增加, 且与肿瘤侵袭转移相关. Zeng *et al*^[24]认为随着MMP-2和MMP-9蛋白活性形式表达增强, 基膜中IV型胶原降解是结肠癌进展的重要因素之一, 对MMP的抑制有利于控制结肠癌的进展. 血浆中MMP-2和MMP-9的表达水平有可能成为结肠癌侵袭及转移的一个独立指标^[25].

恶性肿瘤的主要生物学特性是浸润和转移. MMP在肿瘤中通过3个环节导致癌细胞的增长及扩散: (1)MMP分解健康组织的基质结构使肿瘤增生, 引起发病. (2)MMP使组织结构松弛, 以使癌细胞转移, 组织的自我分解也促使MMP的释放, 从而引起进一步的肿瘤增生, 引起转移. (3)在细胞外基质降解的同时, MMP有助于为新的血管生长提供空间, 引起血管生成是肿瘤进展的重要原因之一, 对MMP的抑制有利于控制肿瘤的进展.

3 金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)与消化道肿瘤的关系

转染TIMP基因的肿瘤细胞其恶性转移的生物学表型得到下调. TIMP1可能具有基质金属蛋白酶抑制剂活性和生长因子活性, 在食管癌的发展过程中以基质金属蛋白酶抑制剂活性占优势, 抑制MMP9对细胞外基质和基底膜的降解, 从而抑制肿瘤的浸润和转移, 基质金属蛋白酶抑制剂对食管鳞癌的浸润和转移呈负性调节关系^[26]. 完整的人TIMP-1 cDNA转染人胃癌细胞系, 可降低其裸巢体内的成瘤性. 胃癌组织中TIMP-1阳性表达与胃癌浸润深度、淋巴结转移及TNM分期相关, 且TIMP-1阳性表达者术后的生存率高于阴性表达者; MMP9阳性表达而TIMP-1阴性表达者发生浆膜浸润及淋巴结转移的比率最高, 预后最差; TIMP1阳性而MMP9阴性者发生浆膜浸润及淋巴结转移的比率最低, 预后最好. MMP9-TIMP1表达失衡的情况可作为术前预测患者淋巴结转移的有效指标; 胃癌组织TIMP-1的表达情况可作为判断患者预后的指标. 胃黏膜内癌TIMP-2表达阳性率明显高于进展期胃癌, 而MMP-2表达阳性率低于进展期胃癌, MMP-2高表达及TIMP-2低表达预示胃癌的高恶性度和高转移潜能. 大肠癌组织中MMP-2和TIMP-2的表达呈负性关系, TIMP-2的表达与其分化程度及Dukes分期均无关. TIMP-1水平增高与大肠癌高D分期及5 a生存率降低相关.

4 MMPs及TIMPs表达失衡的临床意义

MMPs和TIMPs之间的相互平衡可以保证机体在生理状态下的细胞迁移和细胞外基质重构. MMP和TIMP之间平衡失调在细胞外基质降解这一过程中起决定性作用, 为肿瘤早期浸润的标志, 在肿瘤细胞侵袭和转移

等病理过程中也发生作用. 基质金属蛋白酶MMP因其强烈恶性组织特性并具有独特的分解各种细胞外基质能力, 被确定是有希望的癌症治疗靶位. 由于认识到MMP在肿瘤侵袭与转移中起着重要的作用, 因此对MMP的抑制剂的研究也倍受重视. 基质金属蛋白酶抑制剂TIMP可抑制肿瘤血管生长, 阻止肿瘤生长与转移, 这类抑制剂有可能成为广谱抗肿瘤治疗剂. 通过MMPs、TIMPs表达量的检测可以协助临床恶性肿瘤的早期诊断、判断良性肿瘤, 特别是交界性肿瘤的转归, 从而指导临床预防抗肿瘤治疗. 通过揭示MMP在肿瘤细胞侵袭转移过程中的重要作用及调控机制来寻找有效的抗TIMP, 抗肿瘤侵袭转移的抑制因子及阻断方法; 通过基因转染及反义cDNA技术, 增强抑制因子TIMP中的活性或阻断MMP活性, 获得明显抑制肿瘤细胞侵袭转移的效果; 通过研究MMP-TIMP之间及肿瘤与宿主细胞间的相互作用, 为临床恶性肿瘤的诊断, 预后判断及治疗提供理论及试验依据, 对临床实践具有一定的指导意义.

针对MMP的肿瘤治疗措施已经取得较大进展, MMP抑制剂具有细胞稳定剂的作用, 同传统的细胞毒性物联合使用, 可以更加有效的杀死瘤细胞, 防止单独使用细胞毒性药物易引起耐药和反弹现象. 目前有4个MMP抑制剂处于研究开发的三期经验阶段, 包括Marimastat、Batimastat、Endostatin、Angiostatin. 已进入临床应用的是Marimastat和Batimastat. Marimastat(BB-2516)为第一个进入临床的MMP抑制剂. 6组包括直肠癌、卵巢癌及前列腺癌的二期临床研究显示, 其抑瘤率为58%. 另一组二期临床实验结果显示, BB-25165与细胞毒素化疗药物联用对胰腺癌及胃癌有效. Batimastat(BB-94)为合成的广谱MMPI, 能阻止内皮细胞通过基底膜但可溶性差, 只用于治疗恶性胸腹水. 可以相信, 伴随MMP研究的不断深入, 人们在肿瘤生物分子和肿瘤治疗方面, 都将取得更大进步.

尽管TIMP对临床实验有一定的疗效, 但MMP抑制剂是抑制细胞而不是杀死细胞, 而参与研究的患者都是患有晚期癌症, 有些临床资料显示在一定场合下MMP抑制剂能刺激病情进展. 通过对TIMP用于临床实验的研究显示, 对未来TIMP的研究应考虑到: 实验的设计与结果, 所研究的细胞的来源, 底物及不同肿瘤发展阶段的MMP的作用方式, 只有这样我们的临床实验才有可能有价值.

5 参考文献

- 1 Roeb E, Matern S. Matrix metalloproteinases and colorectal cancer. *Med Klin (Munich)* 2003;98:763-770
- 2 Heslin MJ, Yan J, Johnson MR, Weiss H, Diasio RB, Urist MM. Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. *Ann Surg* 2001;233:786-792
- 3 Samantaray S, Sharma R, Chattopadhyaya TK, Gupta SD, Ralhan R. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:37-44

- 4 Collins HM, Morris TM, Watson SA. Spectrum of matrix metalloproteinase expression in primary and metastatic colon cancer: relationship to the tissue inhibitors of metalloproteinases and membrane type-1-matrix metalloproteinase. *Br J Cancer* 2001;84:1664-1670
- 5 Li L, Zhang S, Lin H, Lin JY. Relationship of expression unbalance of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase to invasiveness and metastasis in gastric carcinomas. *Aizheng* 2002;21:305-310
- 6 Sato F, Shimada Y, Watanabe G, Uchida S, Makino T, Imamura M. Expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9 and E-cadherin in the process of lymph node metastasis in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1366-1372
- 7 Guo W, Ran Y, Wang G, Liu J, Yu L, Sun L, Yang Z. Expression and hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in esophageal carcinoma. *Zhonghua Zhongliu Xue* 2002;24:44-47
- 8 Yamamoto H, Vinitketkumnuen A, Adachi Y, Taniguchi H, Hirata T, Miyamoto N, Noshio K, Imsumran A, Fujita M, Hosokawa M, Hinoda Y, Imai K. Association of matrilysin-2 (MMP-26) expression with tumor progression and activation of MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2004;25:2353-2360
- 9 Ohashi K, Nemoto T, Nakamura K, Nemori R. Increased expression of matrix metalloproteinase 7 and 9 and membrane type 1-matrix metalloproteinase in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2000;88:2201-2209
- 10 Forsyth PA, Wong H, Laing TD, Rewcastle NB, Morris DG, Muzik H, Leco KJ, Johnston RN, Brasher PM, Sutherland G, Edwards DR. Gelatinase-A (MMP-2), gelatinase-B (MMP-9) and membrane type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) are involved in different aspects of the pathophysiology of malignant gliomas. *Br J Cancer* 1999;79:1828-1835
- 11 Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J* 1999;13:781-792
- 12 Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q. Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H pylori* infection in gastric cancer cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zhazhi* 2003;11:544-546
- 13 Sun JM, Zheng HC, Yang XF, Xin Y, Zhang YC. Relationship between expression of matrix metalloproteinase-7 and clinicopathobiological behaviors of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zhazhi* 2003;11:1310-1313
- 14 Tao HQ, Zou SC, Wang RN, Lin YZ. Relationship between gastric carcinogenesis and angiogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zhazhi* 2003;11:43-46
- 15 Allgayer H, Babic R, Grutzner KU, Beyer BC, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. Tumor-associated proteases and inhibitors in gastric cancer: analysis of prognostic impact and individual risk protease patterns. *Clin Exp Metastasis* 1998;16:62-73
- 16 Wang L, Zhang LH, Li YL, Li YL, Liu Z. Expression of MMP-9 and MMP-9 mRNA in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis. *Zhonghua Yixue Zhazhi* 2003;83:782-786
- 17 Monig SP, Baldus SE, Henneken JK, Spiecker DB, Grass G, Schneider PM, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2001;39:597-602
- 18 Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, Baba H, Koga T, Sugimachi K. Clinicopathological features and overexpression of matrix metalloproteinases in intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2000;6:3581-3584
- 19 Zhang S, Li L, Lin JY, Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:899-904
- 20 Shen KH, Chi CW, Lo SS, Kao HL, Lui WY, Wu CW. Serum matrix metalloproteinase-9 level associated with stromal reactin in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1307-1310
- 21 Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Prognostic significance of matrix metalloproteinase expression in colorectal carcinomas. *In Vivo* 2000;14:656-666
- 22 Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:101-117
- 23 Parsons SL, Watson SA, Collins HM, Griffin NR, Clarke PA, Steele RJ. Gelatinase (MMP-2 and MMP-9) expression in gastrointestinal malignancy. *Br J Cancer* 1998;78:1495-1502
- 24 Zeng ZS, Cohen AM, Guillem JG. Loss of basement membrane type IV collagen is associated with increased expression of metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) during human colorectal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1999;20:749-755
- 25 Tutton MG, George ML, Eccles SA, Burton S, Swift RI, Abulafi AM. Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2003;107:541-550
- 26 Michael M, Babic B, Khokha R, Tsao M, Ho J, Pintilie M, Leco K, Chamberlain D, Shepherd FA. Expression and prognostic significance of metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1802-1808