

RECK, MMP-9及TGF- β 1在胃癌组织中的表达及其相互关系

宋国庆, 王 强

宋国庆, 王强, 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110004

宋国庆, 2004年中国医科大学附属盛京医院普通外科硕士生, 主要从事胃肠肿瘤的临床研究。

通讯作者: 王强, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科. wangq@cmu2h.com

电话: 024-83955060

收稿日期: 2007-03-03 接受日期: 2007-04-02

Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs, matrix metalloproteinase-9 and transforming growth factor- β 1 and their correlations in gastric carcinomas

Guo-Qing Song, Qiang Wang

Guo-Qing Song, Qiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Dr. Qiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. wangq@cmu2h.com

Received: 2007-03-03 Accepted: 2007-04-02

Abstract

AIM: To study the expression of RECK (reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs), MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), and TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) as well as their correlations in gastric cancer, and to investigate their roles in the carcinogenesis and development.

METHODS: PV-9000 immunohistochemistry was used to measure the expression of RECK, MMP-9, and TGF- β 1 in 54 samples of gastric carcinoma selected from paraffin wax-embodied specimens with complete clinicopathological data, and another 15 cases of normal gastric mucosa.

RESULTS: The expression rate of RECK in gastric cancer was low (51.9%), and reduced with

the increased invasive depth and clinical stages, decreased histological differentiation and occurrence of lymphatic and long-distance metastasis ($P < 0.05$). The expression rate of MMP-9 in gastric cancer was high (75.9%), and elevated with the increased invasive depth and clinical stages, decreased histological differentiation, and occurrence of lymphatic metastasis ($P < 0.05$). The expression rate of TGF- β 1 in gastric cancer was also high (77.8%), and enhanced with the increased clinical stages, reduced histological differentiation and occurrence of lymphatic metastasis ($P < 0.05$). The expression of RECK was negatively correlated with the expression of MMP-9 and TGF- β 1 ($r = -0.618$, $P < 0.001$; $r = -0.620$, $P < 0.001$), while the expression of MMP-9 was positively correlated with that of TGF- β 1 ($r = 0.716$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: RECK is lowly expressed in gastric cancer, but MMP-9 and TGF- β 1 are highly expressed. RECK, MMP-9 and TGF- β 1 may serve as the markers in the estimation of metastasis and dissemination of gastric cancer.

Key Words: Gastric cancer; Reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs; Matrix metalloproteinase-9; Transforming growth factor- β 1; Immunohistochemistry

Song GQ, Wang Q. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs, matrix metalloproteinase-9 and transforming growth factor- β 1 and their correlations in gastric carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(15):1731-1737

摘要

目的: 研究RECK, MMP-9和TGF- β 1在胃癌及正常胃组织中的表达, 探讨其在胃癌的发生、发展、浸润和转移中的作用。

方法: 选择临床及病理资料齐全的存档胃腺癌蜡块标本54例, 另取正常胃黏膜标本15例作对照。采用第二代通用型二步法监测系统(PV-9000)免疫组化方法检测RECK, MMP-9及

■背景资料

RECK基因是1998年新发现的抑癌基因, 通过抑制MMP活性与肿瘤血管生成从而阻断肿瘤侵袭和转移。其抑癌机制还不很清楚。MMP-9可降解细胞外基质和基底膜而促进恶性肿瘤浸润和转移。TGF- β 1对细胞的生长、分化具有调控作用, 在多种恶性肿瘤组织中, TGF- β 1高表达与恶性肿瘤转移播散相关。

■ 研究前沿

RECK、MMP-9及TGF- β 1的表达在胃癌的发生、发展和浸润转移过程中起重要作用,近来成为研究的热点,有可能成为判断胃癌生物学行为的重要指标,但其具体机制和途径目前尚不清楚,需要更深入的研究来明确他们之间的关系。

TGF- β 1在胃癌及正常胃组织中的表达。

结果: RECK在胃癌组织中低表达(51.9%),并随肿瘤浸润深度的加深、淋巴转移的产生、远隔转移的发生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而降低($P<0.05$)。MMP-9在胃癌组织中高表达(75.9%),并随肿瘤浸润深度的加深、淋巴转移的产生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而增高($P<0.05$)。TGF- β 1在胃癌组织中高表达(77.8%),并随淋巴转移的产生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而增高($P<0.05$)。胃癌组织中RECK与MMP-9、TGF- β 1的表达呈负相关($r = -0.618, P<0.001$; $r = -0.620, P<0.001$), MMP-9与TGF- β 1的表达呈正相关($r = 0.716, P<0.001$)。

结论: 胃癌组织中RECK低表达, MMP-9、TGF- β 1高表达。RECK、MMP-9及TGF- β 1可以作为评估胃癌发生浸润转移的重要指标。

关键词: 胃癌; RECK蛋白; 基质金属蛋白酶-9; 转化生长因子- β 1; 免疫组织化学

宋国庆, 王强. RECK、MMP-9及TGF- β 1在胃癌组织中的表达及其相互关系. 世界华人消化杂志 2007;15(15):1731-1737
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1731.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,死亡率占恶性肿瘤的首位,为了寻找早期诊断及判断预后的方法,目前针对胃癌侵袭及转移的机制探讨已进入分子生物学的水平。细胞外基质和基底膜的降解是恶性肿瘤浸润和转移的关键环节。基质金属蛋白酶及其抑制剂在肿瘤的生长过程中发挥了重要的调节作用,因此也成为目前肿瘤侵袭转移研究领域的热点。其中MMP-9可特异性降解IV型胶原。RECK(reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs)基因是1998年新发现的抑癌基因,研究表明其通过抑制MMP活性与肿瘤血管生成从而阻断肿瘤侵袭和转移。已有研究显示在人类多种恶性肿瘤中均可以检测到MMP-9的过表达, RECK的突变与缺失。TGF- β 1是一种多功能的蛋白质,他对多种细胞的生长、分化具有调控作用。人体许多正常和肿瘤细胞可分泌TGF- β 1。在多种恶性肿瘤组织中, TGF- β 1的表达发生变化,通过多种途径促进恶性肿瘤转移播散。我们对胃癌组织中的RECK、MMP-9及TGF- β 1的表达与临床病理特

征的相关性研究如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择临床及病理资料完整的中国医科大学附属盛京医院普外科2001-2003手术切除并经病理证实为胃癌的蜡块标本54例,全部病例术前均未行放化疗,病理观察证实均为腺癌。其中男性37例,女性17例;年龄38-78(平均60.4)岁;肿瘤的原发灶大小(D)、浸润深度(T)、淋巴结转移(N)均由病理观察确定,远处转移(M)由病理学和临床联合确定。组织学分化:高分化19例,中分化17例,低分化18例;局部淋巴结转移25例,无转移29例;根据1997年国际抗癌联盟(UICC)制定的TNM分期标准进行临床分期: I期12例, II期14例, III期16例, IV期12例。另取良性病变胃黏膜组织15例,标本取自胃溃疡或十二指肠溃疡手术切除组织块,经病理观察证实且排除重度不典型增生。其中男性10例,女性5例,年龄44-77(平均58.2)岁。浓缩型RECK兔抗人mAb购于美国Santa Cruz公司产品, MMP-9兔抗人mAb购于北京中山生物制品有限公司, TGF- β 1鼠抗人mAb购于武汉博士德生物工程有限公司, PV-9000试剂盒及DAB显色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学染色所需的常规试剂: 枸橼酸盐缓冲液(0.01 mmol/L pH6.0)、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠、二甲苯、酒精、过氧化氢、苏木素等均为化学分析纯试剂。低温冰箱、冰冻切片机、烤片机、高压消毒锅、温育箱、OlympusBX₄₁显微镜、显微照相装置OlympusBX₄₀F₄、湿盒等,均由中国医科大学附属盛京医院病理科提供。

1.2 方法 将蜡块切片HE染色,确定标本的组织分化程度。采用第二代通用型二步法监测系统(PV-9000)免疫组化方法检测RECK、MMP-9及TGF- β 1在胃癌及正常胃组织中的表达。一抗工作浓度: RECK为1:75, MMP-9为1:100, TGF- β 1为1:160。用已知阳性的乳腺癌切片作为阳性对照, PBS缓冲液代替一抗作阴性对照。以细胞内出现明显棕黄色颗粒为阳性细胞,按其占同类记数细胞的百分比计数3种蛋白染色结果。RECK: 阴性(-): 阳性细胞率<5%; 弱阳性(+): 阳性细胞率为5%-25%; 阳性(++): 阳性细胞率为25%-50%; 强阳性(+++): 阳性细胞率>50%。MMP-9: 于肿瘤侵袭边缘及肿瘤内染色相对密集区选取5个视野, 阴性(-): 无明显的阳性细胞; 弱阳性(+): 阳性细胞率<25%; 阳性(++): 阳性

表 1 RECK, MMP-9及TGF-β1在胃癌及非肿瘤胃黏膜组织中的表达

	<i>n</i>	RECK	MMP-9	TGF-β1
实验组	54	28 ^b	41 ^a	42 ^a
对照组	15	15	4	7

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 对照组.

表 2 RECK, MMP-9及TGF-β1的表达与胃癌的临床病理特征的关系

病理因素	<i>n</i>	RECK	MMP-9	TGF-β1
浸润深度				
未达肌层	15	13 ^a	8 ^a	33
侵及肌层浆膜	39	15	33	9
分化程度				
高	19	14 ^a	10 ^a	11 ^a
中	17	11	14	15
低	18	3	17	16
淋巴转移				
无	29	21 ^a	18 ^a	19 ^a
有	25	7	23	23
远隔转移				
无	42	25 ^a	31	32
有	12	3	10	10
TNM分期				
I + II	26	21 ^a	16 ^a	16 ^a
III + IV	28	7	25	26
性别				
男	37	18	29	30
女	17	10	12	12
年龄				
<60岁	24	14	21	16
≥60岁	30	14	20	26
肿瘤大小				
<5 cm	37	23	26	28
≥5 cm	17	5	15	14

^a*P*<0.05.

细胞率为25%-75%; 强阳性(+++): 阳性细胞率>75%. TGF-β1: 阴性(-): 阳性细胞率<5%; 阳性(+): 阳性细胞率≥5%.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计学处理, 各项指标间差别检验均应用 χ^2 检验, 组间相关性采用Spearman相关分析. 以*P*<0.05为差异显著标准.

2 结果

2.1 RECK表达的检测结果 RECK在非肿瘤胃黏

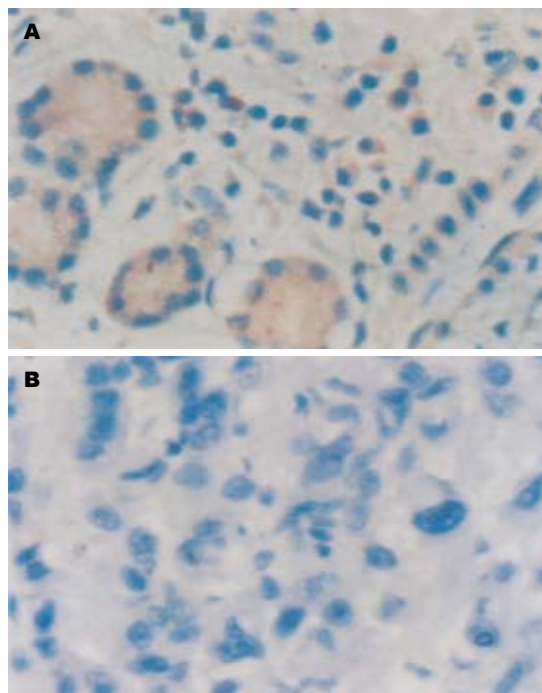


图 1 RECK在正常胃组织及胃癌中的表达($\times 400$). A: 正常胃组织中RECK呈阳性表达; B: 胃癌组织中RECK呈阳性表达.

膜组织中的阳性表达率(+~+++)为100%(15/15), 位于胞质(图1A). RECK在胃癌组织中的阳性表达率为51.9%(28/54)(图1B), 明显低于在非肿瘤胃黏膜组织中的表达(*P*<0.01), 且与胃癌的肿瘤浸润深度、淋巴转移、远隔转移、临床分期呈负相关(*P*<0.05), 随肿瘤浸润深度的加深、淋巴转移的产生、远隔转移的发生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而降低(*P*<0.05). 胃癌组织中RECK的表达与患者的性别、年龄及肿瘤大小无相关性(*P*>0.05)(表1-2).

2.2 MMP-9表达的检测结果 MMP-9在非肿瘤胃黏膜组织中的阳性表达率(+~+++)为26.7%(4/15)(图2A). MMP-9在胃癌组织中的阳性表达率为75.9%(41/54), 主要表达于癌巢和正常组织交接部位, 癌细胞及间质细胞都有表达, 多定位于胞质(图2B). MMP-9在胃癌组织中的阳性表达率明显高于在非肿瘤胃黏膜组织中的表达(*P*<0.05), 并随肿瘤浸润深度的加深、淋巴转移的产生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而增高(*P*<0.05). 胃癌组织中MMP-9的表达与患者的性别、年龄及肿瘤大小无相关性(*P*>0.05, 表1-2).

2.3 TGF-β1表达的检测结果 TGF-β1在非肿瘤胃黏膜组织中的阳性表达率为46.7%(7/15)(图3A). TGF-β1在胃癌组织中的阳性表达率为77.8%

■相关报道

研究发现RECK能抑制3个MMP的成员MMP-2、MMP-9及MT1-MMP的分泌与活性. RECK对MMP的抑制作用属于转录后水平的调节机制. 此外基因敲除研究发现, RECK基因还与血管生成密切相关, 其适量表达能抑制血管的生成.

■创新盘点

关于 RECK, MMP-9, TGF- β 1 的表达与临床病理特征的相关性, 及他们间的相互关系的研究, 在胃癌组织方面目前较为少见. 研究他们之间的关系对认识 RECK 的抑癌机制有提示作用.

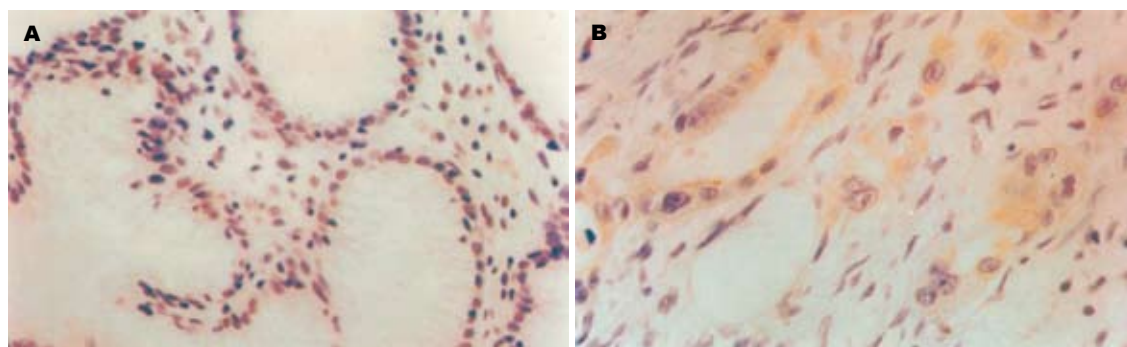


图 2 MMP-9在正常胃组织及胃癌中的表达($\times 400$). A: 正常胃组织中MMP-9呈阴性表达; B: 胃癌组织中MMP-9呈阳性表达.

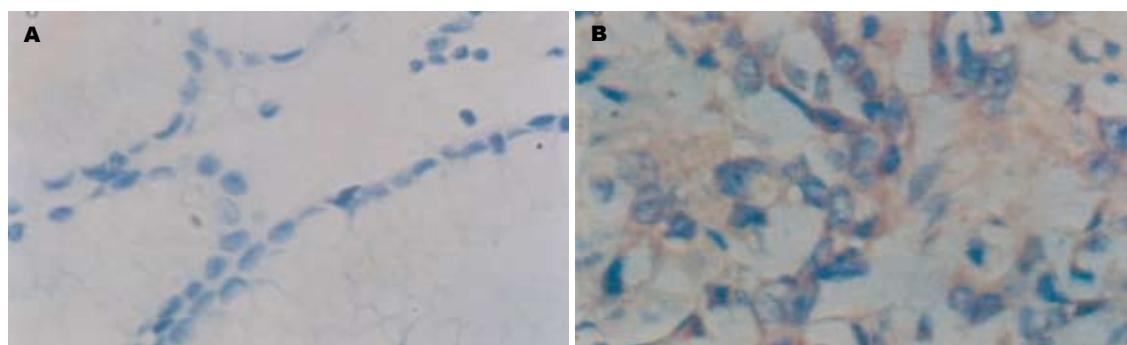


图 3 TGF- β 1在正常胃组织及胃癌中的表达($\times 400$). A: 正常胃组织中TGF- β 1呈阴性表达; B: 胃癌组织中TGF- β 1呈阳性表达.

(42/54), 癌细胞及间质细胞都有表达, 多定位于胞质(图3B), 明显高于在非肿瘤胃黏膜组织中的表达($P<0.05$), 并随淋巴转移的产生、临床分期的提高、肿瘤病理分化程度的降低而增高($P<0.05$). TGF- β 1在胃癌组织中的阳性表达率与患者的性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、远隔转移无相关性($P>0.05$)(表1-2).

2.4 RECK, MMP-9和TGF- β 1的相关性 胃癌组织中RECK与MMP-9的表达呈负相关($P<0.001$, $r_s = -0.618$), RECK与TGF- β 1的表达呈负相关($P<0.001$, $r_s = -0.620$), MMP-9与TGF- β 1的表达呈正相关($P<0.001$, $r_s = 0.716$).

3 讨论

RECK基因是1998年Takahashi *et al*^[1]在v-Ki-ras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新基因, 定位于9p12-p13, 长度约87 kb, 包含21个外显子, 20个内含子, 共有13个已发现的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 其中4个位于编码区域(外显子1, 9, 13, 15), 而另外9个位于内含子区域(内含子5, 8, 10, 12, 15, 17), 其转录产物为4.6 kb. RECK基因编码一个相对分子量为 110×10^3 的膜锚合葡萄糖蛋白, 其中半

胱氨酸含量高达9%^[2]. Southern blot分析显示, RECK序列在人, 鼠, 果蝇中呈高度保守. 在16种人体组织中均发现了4.6 kb的RECK转录产物. RECK基因在进化上的高度保守和组织上的广泛分布说明其有着重要的生物学功能. RECK基因在正常组织中高表达, 而在各种肿瘤来源的细胞系及转染了ras等癌基因的细胞中低表达^[3-5]. 许多癌基因如ras, fos, myc等均可下调RECK基因的表达, 这说明RECK基因可能是癌基因共同作用的一个负调节靶位点. 此外基因敲除研究发现, RECK基因还与血管生成密切相关, 其适量表达能抑制血管的生成^[6-8]. 最初认为RECK是一个新的转化抑制基因, 后来发现他能抑制3个基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的成员MMP-2、MMP-9及MT1-MMP的分泌与活性, 其抑制作用属于转录后水平的调节机制^[9-10]. 本实验发现, RECK在胃癌组织中的表达率(51.9%)明显低于在非肿瘤胃黏膜组织中的表达(100%), 并随肿瘤病理分化程度的降低、浸润深度的加深、淋巴转移的发生、远隔转移的产生及临床分期的增高而降低($P<0.05$), 与文献报道相符^[11-13], 提示RECK基因表达的缺失与胃癌的发生、发展、

浸润和转移密切相关, 而且可能为判断胃癌的恶性程度提供依据。

基底膜和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是阻止肿瘤侵袭和转移的主要屏障, 肿瘤的侵袭和转移首要条件就是应具备降解细胞外基质和基底膜的能力^[14-15], 这一过程涉及大量的蛋白酶及其抑制剂, 其中MMP几乎能降解ECM中所有的成分和基底膜的胶原, 促使细胞侵袭周边结缔组织进入脉管系统, 最后到达继发组织器官扩展性生长^[16-17]。研究表明, MMP过度表达与肿瘤的恶性程度密切相关, MMP对原发肿瘤和继发肿瘤的生长有促进作用^[18-20]。抑制MMP对抑制肿瘤的侵袭、生长、转移和血管生成有重要的意义^[21-23]。MMP-9是MMPs家族的重要成员, 由Sopata和Dancewicz于1974年从中性粒细胞提纯获得的, 于1989年正式命名^[21], 该基因位于染色体20q12-q13, 能够降解、破坏细胞外基质中最主要的组成成分IV、V型胶原和明胶, 从而破坏基底膜的完整性^[24-27]。David *et al*^[27]采用免疫组化法研究发现, 与正常胃黏膜相比, 胃癌组织MMP表达明显升高, MMP与胃癌病期显著相关。Sier *et al*^[30]研究结果显示, 胃癌组织MMP-9表达显著高于邻近的正常胃黏膜, 其高表达胃癌患者生存期明显缩短。研究发现, 在恶性细胞株中恢复RECK的表达, 除了能抑制浸润行为以外还总是伴有MMP-9的分泌减少, 这提示在正常细胞中RECK可能是MMP-9的负调节因子, RECK基因被致癌信号下调将导致MMP-9分泌增加, 促进细胞外基质的降解, 有利于肿瘤的浸润和转移^[28-30]。本实验结果显示, RECK和MMP-9在胃癌组织中的表达呈负相关($P<0.001$, $r_s = -0.618$), MMP-9的表达随RECK的降低而升高, 提示胃癌组织中RECK表达的缺失, 导致了对MMP-9的抑制作用降低, 而使MMP-9高表达, 促进了肿瘤细胞的侵袭和转移。

转化生长因子(transforming growth factor, TGF)是指具有刺激细胞从贴壁依赖性生长转变为贴壁非依赖性生长的一类具有转化作用的生长因子。TGF- β 1是TGF- β 家族的主要成员, 是调节正常细胞生长和各种功能的主要因子^[31-33]。近年来研究表明TGF- β 1与多种肿瘤的发生、发展有关, 乳腺癌^[34-35]、肝癌^[36]等癌细胞均可分泌TGF- β 1, 并受其影响, 在前列腺癌、胃癌^[37]乳腺癌、结直肠癌^[38]等恶性肿瘤中呈过度表达, 其过度表达在肿瘤转化、进展中起重要作用并与预后相关。

对正常细胞, TGF- β 1通过其信号通路使细胞停止在G1期抑制细胞增殖, 可看作一种抑癌因子。但当细胞恶变时, TGF- β 1信号通路的组成成分发生改变, 表现为TGF- β 1受体改变、下游信号Smads突变及癌基因突变等, 导致细胞对TGF- β 1耐受。在肿瘤的早期阶段, TGF- β 1可看作肿瘤的抑制物; 在肿瘤的进展阶段, 细胞因TGF- β 1的抑制增殖作用消失而出现优势生长; 在肿瘤的晚期阶段, TGF- β 1作为肿瘤的促进因子, 通过刺激血管生成、细胞播散、免疫抑制及合成细胞外基质而提供适宜于肿瘤生长、浸润及转移的微环境^[39]。本实验发现, 胃癌组织中RECK与TGF- β 1的表达呈负相关($P<0.001$, $r_s = -0.620$), 且TGF- β 1的表达随RECK的降低而升高, 提示RECK基因表达的缺失, 丧失了对TGF- β 1活性的促进作用, 而降低了其促进肿瘤细胞凋亡的作用, 导致癌细胞的无限制生长。TGF- β 1表达与胃癌组织学类型和分化程度无关, 而与淋巴结转移、临床病理分期(TNM分期)相关, TGF- β 1促进了胃癌细胞浸润和转移并影响预后。可以推测, RECK也可能调节其他细胞外信号分子(如TGF- β)的数量及功能或调节血管生成的其他方面, 其具体机制有待于进一步的研究。

MMP通过降解血管周围细胞外基质, 调节和释放血管活性因子, 可促进肿瘤新生血管形成^[40-42]。本实验亦发现胃癌组织中TGF- β 1与MMP-9的表达呈正相关($P<0.001$, $r_s = 0.716$), MMP-9的阳性表达率随TGF- β 1的升高而升高, 提示TGF- β 1通过刺激血管生成、细胞播散、免疫抑制及合成细胞外基质而提供适宜于肿瘤生长、浸润及转移的微环境和MMP-9降解细胞外基质和基底膜而促进的细胞迁移和侵袭在胃癌的发生、发展中互相制约而共同起作用。但目前国内外对他们之间关系的研究很少, 很可能二者之间不存在直接的相互制约作用, 而是分别受RECK等其他因素调控而同时影响恶性肿瘤的发生、发展。

总之, RECK、MMP-9及TGF- β 1的表达在胃癌的发生、发展和浸润转移过程中起重要作用, 近来成为研究的热点, 有可能成为判断胃癌生物学行为的重要指标。但其具体机制和途径目前尚不清楚, 需要更深入的研究来明确他们之间的关系。

4 参考文献

- 1 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, Kitayama H, Maki M, Hitomi K, Kitaura Y, Takai S, Sasahara

■应用要点

RECK, MMP-9, TGF- β 1可以作为判断胃癌的浸润转移的指标, 检测他们的联合表达, 能帮助我们更好地判断胃癌的浸润转移, 从而更好地判断预后。对RECK基因的深入研究有利于我们更进一步的了解肿瘤的生物学行为, 阐明肿瘤侵袭和转移的机制, 同时为研究新的抗肿瘤药物提供新靶点。

■名词解释

1 RECK基因: 是1998年发现的一种新基因, 定位于9p12-p13, 研究表明其通过抑制MMP活性与肿瘤血管生成从而阻断肿瘤侵袭和转移。

2 TGF: 是指具有刺激细胞从贴壁依赖性生长转变为贴壁非依赖性生长的一类具有转化作用的生长因子。

- RM, Horimoto A, Ikawa Y, Ratzkin BJ, Arakawa T, Noda M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13221-13226
- 2 Eisenberg I, Hochner H, Sadeh M, Argov Z, Mitrani-Rosenbaum S. Establishment of the genomic structure and identification of thirteen single-nucleotide polymorphisms in the human RECK gene. *Cytogenet Genome Res* 2002; 97: 58-61
- 3 Masui T, Doi R, Koshiba T, Fujimoto K, Tsuji S, Nakajima S, Koizumi M, Toyoda E, Tulachan S, Ito D, Kami K, Mori T, Wada M, Noda M, Imamura M. RECK expression in pancreatic cancer: its correlation with lower invasiveness and better prognosis. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1779-1784
- 4 Furumoto K, Arai S, Mori A, Furuyama H, Gorin Rivas MJ, Nakao T, Isobe N, Murata T, Takahashi C, Noda M, Imamura M. RECK gene expression in hepatocellular carcinoma: correlation with invasion-related clinicopathological factors and its clinical significance. Reverse-inducing--cysteine-rich protein with Kazal motifs. *Hepatology* 2001; 33: 189-195
- 5 Takeuchi T, Hisanaga M, Nagao M, Ikeda N, Fujii H, Koyama F, Mukogawa T, Matsumoto H, Kondo S, Takahashi C, Noda M, Nakajima Y. The membrane-anchored matrix metalloproteinase (MMP) regulator RECK in combination with MMP-9 serves as an informative prognostic indicator for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5572-5579
- 6 Oh J, Takahashi R, Kondo S, Mizoguchi A, Adachi E, Sasahara RM, Nishimura S, Imamura Y, Kitayama H, Alexander DB, Ide C, Horan TP, Arakawa T, Yoshida H, Nishikawa S, Itoh Y, Seiki M, Itohar S, Takahashi C, Noda M. The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell* 2001; 107: 789-800
- 7 Sasahara RM, Brochado SM, Takahashi C, Oh J, Maria-Engler SS, Granjeiro JM, Noda M, Sogayar MC. Transcriptional control of the RECK metastasis/angiogenesis suppressor gene. *Cancer Detect Prev* 2002; 26: 435-443
- 8 Welm B, Mott J, Werb Z. Developmental biology: vasculogenesis is a wreck without RECK. *Curr Biol* 2002; 12: R209-211
- 9 Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci* 2002; 115: 3719-3727
- 10 Wood M, Fudge K, Mohler JL, Frost AR, Garcia F, Wang M, Stearns ME. In situ hybridization studies of metalloproteinases 2 and 9 and TIMP-1 and TIMP-2 expression in human prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 1997; 15: 246-258
- 11 Rhee JS, Coussens LM. RECKing MMP function: implications for cancer development. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 209-211
- 12 Song SY, Son HJ, Nam E, Rhee JC, Park C. Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) as a prognostic indicator in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 101-108
- 13 Span PN, Sweep CG, Manders P, Beex LV, Leppert D, Lindberg RL. Matrix metalloproteinase inhibitor reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs: a prognostic marker for good clinical outcome in human breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2710-2715
- 14 Srivastava A, Pastor-Pareja JC, Igaki T, Pagliarini R, Xu T. Basement membrane remodeling is essential for Drosophila disc eversion and tumor invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2721-2726
- 15 Nguyen TH. Mechanisms of metastasis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 209-216
- 16 汪丽燕, 乔镇, 关景明, 吕丽燕, 张春燕. 基质金属蛋白酶-2, 9及其抑制剂与大肠腺瘤癌变的关系. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1514-1518
- 17 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: 2674-2678
- 18 张占学, 宋伟庆, 闫庆辉, 周保军, 蔡建辉. 结肠癌中 P15, P16与MMP-9的表达及相关性. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3521-3524
- 19 张明林, 许建明, 梅俏, 鲍峻峻. MMP-2和MMP-9蛋白在结肠癌中的表达. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2494-2497
- 20 Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 1999; 189: 300-308
- 21 Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 161-174
- 22 Deryugina EI, Soroceanu L, Strongin AY. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 580-588
- 23 Sounni NE, Devy L, Hajitou A, Frankenne F, Munaut C, Gilles C, Deroanne C, Thompson EW, Foidart JM, Noel A. MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *FASEB J* 2002; 16: 555-564
- 24 Van Wart HE, Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5578-5582
- 25 Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 54-60
- 26 Collen A, Hanemaaijer R, Lupu F, Quax PH, van Lent N, Grimbergen J, Peters E, Koolwijk P, van Hinsbergh VW. Membrane-type matrix metalloproteinase-mediated angiogenesis in a fibrin-collagen matrix. *Blood* 2003; 101: 1810-1817
- 27 David L, Nesland JM, Holm R, Sobrinho-Simoes M. Expression of laminin, collagen IV, fibronectin, and type IV collagenase in gastric carcinoma. An immunohistochemical study of 87 patients. *Cancer* 1994; 73: 518-527
- 28 Noda M, Oh J, Takahashi R, Kondo S, Kitayama H, Takahashi C. RECK: a novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 167-175
- 29 高颖, 娄阁, 杨桐树, 张启凡. 库肯勃瘤组织VEGF, TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9表达的意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 49-54
- 30 Sier CF, Kubben FJ, Ganesh S, Heerding MM, Griffioen G, Hanemaaijer R, van Krieken JH, Lamers CB, Verspaget HW. Tissue levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 are related

- to the overall survival of patients with gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74: 413-417
- 31 Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 1990; 187: 467-473
- 32 Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF- β stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. *Cell* 1990; 63: 245-247
- 33 包广宇, 高春芳, 孔宪涛. TGF β 1基因转录调控研究. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1928-1931
- 34 Ghellal A, Li C, Hayes M, Byrne G, Bundred N, Kumar S. Prognostic significance of TGF β 1 and TGF β 3 in human breast carcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 4413-4418
- 35 Murray PA, Barrett-Lee P, Travers M, Luqmani Y, Powles T, Coombes RC. The prognostic significance of transforming growth factors in human breast cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 1408-1412
- 36 Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, Yang ML, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH. Elevated urinary transforming growth factor- β 1 level as a tumour marker and predictor of poor survival in cirrhotic hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 76: 244-250
- 37 Saito H, Tsujitani S, Oka S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. An elevated serum level of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) significantly correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 4489-4493
- 38 应月强, 曹晓智, 伍先久, 李希麟. 结直肠癌组织中转化生长因子 β 表达的意义. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2184-2185
- 39 俞清翔. 转化生长因子 β 与肿瘤转移的研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2538-2541
- 40 John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 14-23
- 41 Yoon SO, Park SJ, Yun CH, Chung AS. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 128-137
- 42 张丹丹, 郭琳, 王强. 胃癌组织中PTEN, MMP-9和Caspase-3表达的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1487-1492

■同行评价

本文研究了RECK, MMP-9和TGF- β 1在胃癌组织中的表达, 有关RECK与胃癌的关系目前研究不多, 文章立题新颖, 有一定的参考价值。

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

2007 年国际会议

Meeting ESGAR 2007 18th Annual Meeting and Postgraduate Course
12-15 June 2007
Lisbon
fca@netvisao.pt

Meeting Falk Symposium 160: Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology
15-16 June 2007
Portoroz
symposia@falkfoundation.de

Meeting 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer
27-30 June 2007
Barcelona
meetings@imedex.com

Meeting ILTS 13th Annual International Congress
20-23 June 2007
Rio De Janeiro
www.ilsts.org

Meeting Falk Workshop: Mechanisms of Intestinal Inflammation
10 October 2007
Dresden
symposia@falkfoundation.de

Meeting Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology
11-12 October 2007
Dresden
symposia@falkfoundation.de