

基质金属蛋白酶-9与抑癌基因PTEN在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义

袁禧先, 张丹, 王凤荣, 张琦玮

背景资料
大肠癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 近年来大肠癌以每年4.2%的增长率递增。MMP-9、PTEN在大肠癌中的表达及意义已有报道, 但单因素研究居多, 若MMP-9与PTEN在大肠癌中的关系得到证实, 将使人们对大肠癌的发病机制得到进一步的认知, 极大促进了大肠癌相关性研究的进展, 并为大肠癌的早期诊断奠定基础。

袁禧先, 王凤荣, 佳木斯大学附属第一医院消化二科 黑龙江省佳木斯市 154002
张丹, 张琦玮, 佳木斯大学临床医学院 黑龙江省佳木斯市 154002
2007年研究生创新科研资助项目, No. YJSCX2007-0076HLJ
通讯作者: 袁禧先, 154002, 黑龙江省佳木斯市, 佳木斯大学附属第一医院消化二科. yuanxx8862@163.com
电话: 0454-8606525 传真: 0454-8623491
收稿日期: 2007-12-12 修回日期: 2008-02-29

Expression of matrix metalloproteinase-9 and tumor suppressor gene PTEN and their significances in colorectal carcinoma and adenoma

Xi-Xian Yuan, Dan Zhang, Feng-Rong Wang, Qi-Wei Zhang

Xi-Xian Yuan, Feng-Rong Wang, the Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China
Dan Zhang, Qi-Wei Zhang, Clinical Medical School of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Graduate Student Creative Research Item in 2007, No. YJSCX2007-0076HLJ

Correspondence to: Xi-Xian Yuan, the Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China. yuanxx8862@163.com

Received: 2007-12-12 Revised: 2008-02-29

Abstract

AIM: To investigate the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), PTEN in colorectal carcinoma, adenoma and normal mucosa of large intestine as well as their correlations.

METHODS: EliVision immunohistochemical method was used to examine the expression of MMP-9 and PTEN in colorectal carcinoma, adenoma and normal mucosa, and their correlations were also analyzed.

RESULTS: The expression of MMP-9 was significantly lower in normal mucosa than that in carcinoma and adenoma (15.00% vs 56.50%, 45.00%;

both $P < 0.01$), while the expression of PTEN was significantly higher (95.00% vs 39.10%, 65.00%; both $P < 0.01$). MMP-9 and PTEN expression were not significantly different between adenoma and carcinoma. MMP-9 expression was positively correlated with histological classification, but negatively correlated with lymph node metastasis and the depth of invasion. PTEN expression was just the opposite. Both MMP-9 and PTEN expression had no correlations with the age of patients and tumor size. There existed a significant correlation between the expressions of MMP-9 and PTEN in colorectal carcinoma ($r = -0.797$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of MMP-9 and PTEN may play important roles in the occurrence and development of colorectal carcinoma. MMP-9 and PTEN may serve as new markers in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma.

Key Words: Matrix metalloproteinase-9; PTEN; Colorectal adenoma; Colorectal carcinoma; Immunohistochemistry

Yuan XX, Zhang D, Wang FR, Zhang QW. Expression of matrix metalloproteinase-9 and tumor suppressor gene PTEN and their significances in colorectal carcinoma and adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(10): 1132-1136

摘要

目的: 探讨MMP-9、PTEN在大肠癌、大肠腺瘤、大肠正常组织中的表达, 进一步了解二者的关系。

方法: 通过免疫组化EliVision方法检测基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与PTEN在肠癌组、腺瘤组及正常黏膜组中的表达, 分析MMP-9与PTEN在大肠癌发病中的相关性。

结果: 正常组MMP-9的表达率明显低于肠癌组和腺瘤组(15.00% vs 56.50%, 45.00%, 均 $P < 0.01$), 正常组PTEN的表达率明显高于肠癌组和腺瘤组(95.00% vs 39.10%, 65.00%, 均 $P < 0.01$), 二者在腺瘤组与肠癌组间比较差别

同行评议者
房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科

均无显著性. MMP-9在肠癌组中表达与肿瘤的分化程度呈负相关, 与浸润深度、淋巴结转移呈正相关, PTEN蛋白表达与此相反, 二者均与肿瘤的大小、患者的年龄均无相关性. MMP-9与PTEN在大肠癌中的表达具有相关性($r = -0.797, P < 0.05$).

结论: MMP-9与PTEN在大肠癌发生发展中起重要作用, 二者可作为评估大肠癌浸润转移的重要生物学指标.

关键词: 基质金属蛋白酶-9; PTEN; 大肠腺瘤; 大肠癌

袁禧先, 张丹, 王凤荣, 张琦玮. 基质金属蛋白酶-9与抑癌基因PTEN在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(10): 1132-1136
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1132.asp>

0 引言

大肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一. 近年来大肠癌发病率呈逐年上升趋势, 且以每年4.2%的增长率递增, 多数患者经检查肠道内镜诊断为大肠腺瘤, 如不及时治疗易演变为大肠癌. 临床确诊多属于晚期, 失去最佳手术时机, 所以研究大肠癌症的发病机制尤为重要. 基质金属蛋白酶系(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组以细胞外基质为主要底物的蛋白水解酶, 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是基质金属蛋白酶家族中分子质量最大的酶, 其主要作用是降解细胞外基质中的IV型胶原, 导致肿瘤的侵袭转移及血管形成. 癌细胞之所以能发生侵袭转移首先是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构中的IV型胶原遭到破坏, 肿瘤细胞才能穿过细胞外基质这层屏障, 行远处转移.

PTEN是最近克隆的第一个具有磷酸酯酶活性的抑癌基因^[1], 研究发现, PTEN基因突变、缺失及异常表达与人类多种恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[1-3]. 其表达产物PTEN蛋白有诱导细胞凋亡, 抑制细胞周期进展, 抑制细胞迁移, 黏附和肿瘤转移的作用等多种生理功能. Kim *et al*^[4]证实HT1080细胞株中, 活化的丝/苏氨酸激酶(AKT)能够增加核转录因子(NF- κ B)的转录活性, 使MMP-9产物增加, 有助于癌细胞侵袭. 而NF- κ B在基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)基因启动子上也具有其特异性结合位点, NF- κ B可诱导TIMP的表达, 抑制肿瘤的进展^[5].

由于AKT的活化主要受上游因子PTEN的调节, 那么抑癌基因PTEN与MMP-9在大肠癌之间是否存在相关关系? 本实验有助于了解大肠癌的发病机制, 为将来大肠癌基因治疗、药物治疗提供基础理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 所有标本来源于2005-01/2006-12佳木斯大学附属第一医院外科手术切除的大肠癌病理标本46例, 大肠腺瘤病理标本20例, 正常大肠黏膜20例. 男51例, 女35例, 年龄40-80(平均年龄58)岁; 高分化腺癌20例, 低分化腺癌26例; 浸润黏膜层的有25例, 浸润肌层或浆膜层的有21例. 淋巴结转移的16例, 无淋巴结转移的30例(大肠癌组患者术前均未行放疗).

1.2 方法

1.2.1 标本处理实验步骤: (1)蜡块制成石蜡切片, 依次经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化后, 自来水冲洗. (2)对组织进行相应的抗原修复. (3)每张切片加1滴过氧化氢, 室温下孵育10 min, 以阻断内源性过氧化物酶的活性. (4)每张切片加1滴第一抗体, 室温下孵育60 min. (5)每张切片加1滴聚合物增强剂, 室温下孵育20 min. (6)每张切片加1滴酶标鼠/兔聚合物, 室温下孵育30 min. (7)DAB染色. (8)苏木素复染. (9)梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封片(所需试剂盒均购于福州迈新生物技术开发有限公司).

1.2.2 阳性结果判定标准: MMP-9染色阳性部位细胞质为主, PTEN染色阳性部位细胞核为主, 为黄色至黄褐色颗粒沉着. 以染色强度和阳性细胞数进行综合分析, 按半定量积分法判定结果. 每张切片随机选取5个高倍视野进行结果判定, 按染色强度计分: 未着色(0分), 淡黄(1分), 棕黄(2分), 棕褐(3分). 按着色细胞数占同类细胞总数计分: 阳性细胞数<5%计0分, 6%-25%计1分, 26%-50%计2分, >51%计3分, 根据两项积分之和判定其结果, ≥ 3 分计为阳性, 3-6分为(+), >6分为(++), <3分计为阴性.

统计学处理 所有统计资料应用SPSS11.5软件包进行统计分析, 采用四格表 χ^2 检验和Spearman等级相关分析. 各检验方法皆以 $P < 0.05$ 为差异显著性标准, 有统计学意义.

2 结果

2.1 MMP-9、PTEN在正常大肠组织、大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达 MMP-9与PTEN

研发前沿
大肠癌的发病是多因素多步骤的过程, 大量的研究表明PTEN的下游因子AKT能够增加NF- κ B的转录活性, 使MMP-9产物增加, 但也有报道NF- κ B还可诱导MMPs抑制剂(TIMP)的表达, 这样就存在矛盾因素.

相关报道
国内外已有大量研究表明, MMP-9与多种肿瘤侵袭和转移的发生有着密切的关系. 特别是结直肠癌早期和浸润转移阶段, MMP-9 mRNA表达明显增高.

表 1 MMP-9与PTEN在各组织中的表达

参数	n	MMP-9表达强度			PTEN表达强度		
		-	+	阳性百分比(%)	-	+	阳性百分比(%)
正常组织	20	17	3	15.00	1	19	95.00
大肠腺瘤	20	11	9	45.00 ^b	7	13	65.00 ^b
大肠癌	46	20	26	56.50 ^a	28	18	39.13 ^a

^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$ vs 正常组.

表 2 MMP-9、PTEN表达与临床病理特征之间的关系

参数	n	MMP-9的表达强度			PTEN的表达强度		
		-	+	P值	-	+	P值
浸润深度							
黏膜层	25	15	10	0.014	11	14	0.011
肌层浆膜层	21	5	16		17	4	
年龄							
>58岁	24	13	11	0.127	14	10	0.958
<58岁	22	7	15		13	9	
肿瘤大小							
>5 cm	27	12	15	0.875	16	12	0.312
<5 cm	19	8	11		8	11	
淋巴结转移							
有	16	3	13	0.013	14	2	0.02
无	30	17	13		16	14	
组织学分级							
高/中	20	12	8	0.047	7	13	0.021
低	26	8	18		18	8	

在肠癌组中表达率分别为56.50%(26/46)、39.13%(18/46), 在正常组中的表达率分别为15.00%(3/20)、95.00%(19/20), 二者在这两种组织中表达比较差异均有显著性($P<0.01$); MMP-9与PTEN在腺瘤组中的表达率分别为45.00%(9/20)、65.00%(13/20), 与正常组相比差异均有显著性($P<0.05$), MMP-9与PTEN在肠癌组的表达与腺瘤组相比较差异均无显著性($P>0.05$, 表1).

2.2 肠癌组中MMP-9与PTEN的表达与临床病理特征之间的关系 MMP-9在肌层浆膜层组表达率显著高于黏膜层组($P<0.05$); MMP-9表达率在淋巴结转移组显著高于淋巴结未转移组($P<0.05$); 在组织学分级中, MMP-9的表达率在低分化组显著高于高中分化组($P<0.05$). PTEN在肌层浆膜层组的表达率显著低于黏膜层组($P<0.05$); PTEN的表达率在淋巴结转移组显著低于淋巴结未转移组($P<0.05$); PTEN的表达率在低分化组显著低于高中分化组($P<0.05$). 二者的表达

表 3 MMP-9与PTEN在肠癌组中的相关性(n)

PTEN	MMP-9			合计
	-	+	++	
-	12	14	2	28
+	7	5	4	16
++	1	1	0	2
合计	20	20	6	46

$r = -0.797$, $P<0.05$

率与患者的年龄、肿瘤的大小均无明显相关性($P>0.05$, 表2).

2.3 MMP-9与PTEN在大肠癌中的相关性 PTEN与MMP-9在大肠癌中的表达具有相关性($r = -0.797$, $P<0.05$)(表3).

3 讨论

MMPs是一个Zn²⁺依赖性内肽酶超家族, MMP-9是MMPs家族中分子量最大的酶, 主要功能是降解细胞外基质中的IV型胶原. 研究发现乳腺癌细胞、结肠癌细胞和小细胞肺癌细胞及其间质均可表达MMPs^[6-7], 在机体免疫监视低下的情况下, MMP-9通过破坏基底膜中的IV型胶原, 进行肿瘤的浸润与转移. MMP-9还能释放血管内皮生长因子(VEGF)来促进肿瘤新生血管的形成^[8], 同时, VEGF的高表达也刺激了MMP-9的过度分泌^[9]. 二者相互作用, 共同促进肿瘤的发生、发展. MMP-9的多重作用促使肿瘤细胞的形成、浸润及转移, 所以MMP-9是评价肿瘤患者状况和预后不良的重要因素.

国内外已有大量研究表明, MMP-9与多种肿瘤侵袭和转移的发生有着密切的关系^[10]. 近年来, MMP-9在大肠癌发生和转移过程中发挥的作用是研究热点之一. 本实验研究发现MMP-9在大肠正常组表达明显低于肠癌组($P<0.01$); MMP-9在正常组的表达与腺瘤组相比较差异有显著性($P<0.05$), 而腺瘤组与肠癌组相比较

差异无显著性($P>0.05$), 充分显示了大肠癌早期癌变与MMP-9的高表达有关. Tomita *et al* 也得到类似的结论^[11]. 本实验提示在大肠腺瘤时期, 就有MMP-9的异常表达, 可能与某些酶的合成异常有关, 腺瘤与大肠癌的区别在于基底膜是否完整, 腺瘤虽有上皮或间质成分的异常增生, 但不破坏基底膜的完整性, 进一步说明了MMP-9除了破坏基底膜还可通过其他途径促进肿瘤的发生发展. 无论是大肠腺瘤还是大肠腺癌的生长都需要血管供应, 缺乏血管供应营养, 肿瘤细胞就不可能迅速增殖, 大肠腺瘤可能是通过MMP-9高表达促进新生血管形成来供应大肠腺瘤的营养, 使大肠腺瘤持续生长分化, 引起MMP-9过多的分泌, 最终破坏基底膜导致恶性变. 研究还发现MMP-9的表达在浸润至黏膜层组与肌层浆膜层组相比较差异有显著性($P<0.05$), 在淋巴结未转移组与淋巴结转移组表达差异具有显著性($P<0.05$), 结果提示MMP-9与大肠癌临床病理因素有关, MMP-9通过降解大肠组织基底膜和淋巴管基底膜, 促使肿瘤细胞浸润肠壁深层进入淋巴管而行淋巴结转移; MMP-9在高分化组与低中分化组表达呈负相关($P<0.05$), 说明肿瘤分化程度越低MMP-9表达越高, 进一步表明MMP-9参与大肠癌分化的调控. 而MMP-9表达强度与患者的年龄、肿瘤大小均无关. MMP-9还能通过充当细胞外的纤溶酶, 对ECM进行改建, 促进肿瘤新生血管形成. 但是MMP-9还能降解纤溶酶原, 产生一种血管抑制因子(tumstatin), 他能与肿瘤细胞表面的CD47/IAP(integrin associated protein)和 $\alpha V \beta 3$ 蛋白的亚单位结合而激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和磷脂酰肌醇激酶3(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3)的活化, PI3活化后激活腺苷酸环化酶, 此酶能延缓肿瘤细胞的增殖周期. PI3活化后也能抑制MMP基因的表达, 从而使肿瘤细胞的侵袭和迁移受阻^[12]. 所以MMP-9在大肠癌的发展过程中具有双重作用, 但MMP-9降解细胞外基质的作用, 再加上宿主的免疫功能缺陷和其他因素, 可能是后期肿瘤转移的主要机制.

PTEN又名MMAC1基因, 是1997年由Li和Steck *et al* 研究小组发现并命名的一种抑癌基因^[1-2], PTEN定位于10q23.3, 全长约200 kb, 由9个外显子和8个内含子组成. PTEN蛋白包括一个氨基端(N端)、C2结构域和羧基端(C端). N端磷酸酶区域^[1]为主要的功能区. 有资料表明, 大肠癌

中存在抑癌基因PTEN的缺失和突变^[13-14]. PTEN突变和缺失使他对多种生长因子介导的PIP3/AKT信号传导途径的调控减弱, 磷酸化AKT, 从而使下游靶分子细胞原凋亡因子BAD、Caspase-9磷酸化失活, 两者失去抗凋亡作用, 而促进细胞不断增生. AKT还可在转录水平上激活I κ B- α 、NF- κ B, 使Forkhead家族转录因子FKHRL1失活来抑制细胞凋亡. PTEN还在肿瘤细胞浸润、血管发生及肿瘤转移中发挥重要作用. Mi *et al*^[15]证实PTEN低表达诱导 VEGF过表达在肿瘤的浸润转移中起重要的作用. PTEN不仅作用于细胞核, 而且作用于细胞膜, 通过抑制作用底物局灶黏附激酶(Fak)的活性来调控肿瘤细胞与ECM的相互作用^[16], 这些因子的作用促使了肿瘤细胞的产生.

实验结果发现, PTEN在正常组织中的表达与肠癌组比较差异有显著性($P<0.01$), 与腺瘤组相比较差异有显著性($P<0.05$), PTEN在腺瘤组中的表达与大肠癌组比较差异无显著性($P>0.05$). Jiang *et al*^[17]采用分子杂交技术检测PTEN在大肠腺瘤及大肠癌中的表达, 他们之间的差异具有显著性($P<0.05$), 实验提示PTEN基因编码蛋白缺失在大肠癌的发生中可能起重要作用, 其缺失在大肠腺瘤异型性增生阶段就开始出现, 抑癌因子反复作用, 直至发展为大肠癌, 提示大肠腺瘤可能为大肠癌危险性最高的癌前病变, 我们还发现, PTEN表达强度与患者的年龄、肿瘤大小均无关, 说明PTEN表达可能不受这些因素影响. PTEN随着肿瘤分化程度的降低、浸润深度的加深、淋巴结转移的发生而降低, 高分化组与中低分化组、浸润至黏膜层与肌层浆膜层组及淋巴结未转移组与淋巴结转移组表达差异有显著性($P<0.05$), 提示PTEN基因的缺失导致其PIP3活性改变, 使细胞无限增殖, PTEN缺失得越多, 细胞分化的程度越低, 肿瘤转移的越快, 恶性程度也越高. 表明PTEN与大肠癌的发生发展、侵袭与转移密切相关.

MMP-9和PTEN在大肠癌组织中的表达单独研究较多, 但二者在大肠癌中的联合研究尚未见报道. 本实验中MMP-9与PTEN在大肠癌中的表达有相关性($r = -0.797$, $P<0.05$), 表明MMP-9与PTEN在大肠癌的发生发展过程中具有负性协同作用. PTEN的突变或缺失可能为初始因素, 激活Akt, 而活化的Akt可通过磷酸化IKK、IKB, IKB降解释放NF- κ B转位入细胞核, 在MMP-9调控区调节MMP-9的表达, Fukuyama

应用要点
本研究深入的明确PTEN多途径抑制MMP-9的表达, 为今后大肠癌的多因素相关性研究提供广阔的应用前景. 也为临床中联合应用MMP-9抑制剂和PTEN激活剂提供新的理论基础, 为大肠癌诊断、治疗提供新的途径.

同行评价
MMP9和PTEN与
包括大肠在内的
各种肿瘤发生和
转移的关系已有
较多的报道,作者
从信号通路角度
将两者联系起来
分析有一定新意,
但研究方法较单
一。

et al^[18]研究表明在结肠癌中, TNF- α 诱导MMP-9表达主要受NF-KB的调控. 王丽萍 *et al*报道NF- κ B还可诱导TIMP的表达^[5], 说明NF- κ B在发病中具有双重作用. 也说明PTEN对MMP-9具有双向调节作用. 还有研究发现PTEN可能增加MMP-9的抑制物TIMP-1的分泌^[19], 证实了PTEN可从多条途径抑制MMP-9的表达, 抑制肿瘤的侵袭与转移, 当PTEN表达缺失时, PTEN对MMP-9的抑制作用减弱, 促进了肿瘤的转移.

本实验通过免疫组化方法联合检测MMP-9和PTEN, 进一步明确二者在大肠癌发展中的异常表达及相关性, 从而明确MMP-9和PTEN在大肠癌中的发病机制, 所以检测PTEN和MMP-9不但能提高大肠癌早期的诊断率, 还能为评估大肠癌的进展情况和预后提供依据, 可作为评估大肠癌的生物行为及预后的重要参考指标, 同时也为临床中应用MMP-9的抑制剂和PTEN的激活剂提供新的基础, 为大肠癌诊断、治疗、预后提供新的途径.

4 参考文献

- Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Milaresis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362
- Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57: 2124-2129
- Kim D, Kim S, Koh H, Yoon SO, Chung AS, Cho KS, Chung J. Akt/PKB promotes cancer cell invasion via increased motility and metalloproteinase production. *FASEB J* 2001; 15: 1953-1962
- 王丽萍, 杨方. 基质金属蛋白酶及其抑制因子与心肌纤维化. *中国动脉硬化杂志* 2005; 13: 517-519
- Garbett EA, Reed MW, Brown NJ. Proteolysis in human breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 287-293
- 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
- Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 737-744
- Ries C, Petrides PE. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995; 376: 345-355
- Sato H, Kida Y, Mai M, Endo Y, Sasaki T, Tanaka J, Seiki M. Expression of genes encoding type IV collagen-degrading metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in various human tumor cells. *Oncogene* 1992; 7: 77-83
- Tomita T, Iwata K. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in colonic adenomas-adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1255-1264
- Eliceiri BP, Cheresh DA. The role of alphav integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999; 103: 1227-1230
- Dicuonzo G, Angeletti S, Garcia-Foncillas J, Brugarolas A, Okrouzhnov Y, Santini D, Tonini G, Lorino G, De Cesaris M, Baldi A. Colorectal carcinomas and PTEN/MMAC1 gene mutations. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 4049-4053
- 柯细松, 曾昭淳, 刘万里. PCR-LIS-SSCP检测大肠癌 PTEN基因的点突变. *实用癌症杂志* 2002; 17: 28-30
- Mi D, Yi J, Liu E, Li X. Relationsip between PTEN and VEGF expression and clinicopathological characteristics in HCC. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26: 682-685
- Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998; 280: 1614-1617
- Jiang YA, Fan LF, Jiang CQ, Zhang YY, Luo HS, Tang ZJ, Xia D, Wang M. Expression and significance of PTEN, hypoxia-inducible factor-1 alpha in colorectal adenoma and adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 491-494
- Fukuyama R, Ng KP, Cicek M, Kelleher C, Niculaita R, Casey G, Sizemore N. Role of IKK and oscillatory NFkappaB kinetics in MMP-9 gene expression and chemoresistance to 5-fluorouracil in RKO colorectal cancer cells. *Mol Carcinog* 2007; 46: 402-413
- Park MJ, Kim MS, Park IC, Kang HS, Yoo H, Park SH, Rhee CH, Hong SI, Lee SH. PTEN suppresses hyaluronic acid-induced matrix metalloproteinase-9 expression in U87MG glioblastoma cells through focal adhesion kinase dephosphorylation. *Cancer Res* 2002; 62: 6318-6322

编辑 程剑侠 电编 郭海丽