

基质金属蛋白酶在食管癌组织中的表达及与微量元素含量之间的关系

陈超伍, 马洪升

陈超伍, 江苏省扬州大学临床医学院附属医院消化内科 江苏省扬州市 225001

马洪升, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041
陈超伍, 硕士, 从事食管癌方向的研究。

作者贡献分布: 陈超伍与马洪升对此文所作贡献均等; 此课题由马洪升与陈超伍设计; 研究过程由马洪升与陈超伍操作完成。研究所用试剂及分析工具由马洪升提供; 数据分析由陈超伍完成; 本论文写作由陈超伍完成。

通讯作者: 马洪升, 教授, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院消化内科, mahongsheng63@163.com

收稿日期: 2010-04-04 修回日期: 2010-06-15

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-08

Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in esophageal carcinoma and their relationship with trace elements

Chao-Wu Chen, Hong-Sheng Ma

Chao-Wu Chen, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University & Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hong-Sheng Ma, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Hong-Sheng Ma, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. mahongsheng63@163.com

Received: 2010-04-04 Revised: 2010-06-15

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-08

Abstract

AIM: To explore the role of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9 and trace elements in the occurrence, growth, invasion and metastasis of esophageal carcinoma.

METHODS: The expression of MMP-2 and MMP-9 in 49 esophageal carcinoma specimens and 16 carcinoma-adjacent esophageal tissue specimens was detected by immunohistochemistry. The correlation of MMP-2 and MMP-9 expression with tumor grade, differentiation, lymph node metastasis, and patients' gender and age was analyzed. The content of trace elements in esophageal carcinoma was measured using a

Shimadzu AA-670 atomic absorption spectrophotometer.

RESULTS: The positive rates of MMP-2 and MMP-9 expression in esophageal carcinoma were higher than that in carcinoma-adjacent esophageal tissue (69.3% vs 12.5% and 71.4% vs 6.25%, respectively, both $P < 0.05$). The positive rates of MMP-2 and MMP-9 expression were significantly higher in esophageal carcinoma patients with lymph node metastasis than in those without lymph node metastasis (85.7% vs 47.6% and 82.1% vs 52.3%, respectively, both $P < 0.05$). The positive rates of MMP-2 and MMP-9 expression were not correlated with tumor differentiation, pathologic type, and patients' age and gender (all $P > 0.05$). The average content of zinc (Zn) and the ratio of Zn to copper (Cu) in esophageal carcinoma were significantly lower than those in carcinoma-adjacent tissue ($8.13 \mu\text{g/g} \pm 3.08 \mu\text{g/g}$ vs $11.63 \mu\text{g/g} \pm 3.49 \mu\text{g/g}$; 7.50 ± 3.65 vs 15.40 ± 6.84 ; both $P < 0.05$). The Zn/Cu ratio in adenocarcinoma was significantly lower than that in squamous cell carcinoma (4.48 ± 3.52 vs 8.02 ± 3.45 , $P < 0.05$). The average content of selenium (Se) in adenocarcinoma was significantly higher than that in squamous cell carcinoma ($0.91 \mu\text{g/g} \pm 1.72 \mu\text{g/g}$ vs $0.29 \mu\text{g/g} \pm 0.28 \mu\text{g/g}$, $P < 0.05$). The average content of Zn in esophageal carcinoma and the Zn/Cu ratio in patients with lymph node metastasis were significantly lower than those in esophageal carcinoma tissue and patients without lymph node metastasis, respectively ($7.72 \mu\text{g/g} \pm 3.03 \mu\text{g/g}$ vs $9.59 \mu\text{g/g} \pm 3.06 \mu\text{g/g}$; 6.91 ± 3.86 vs 9.93 ± 4.81 ; both $P < 0.05$). The content of trace elements in esophageal carcinoma was not correlated with tumor differentiation, pathologic type, and patients' age and gender.

CONCLUSION: MMP-2 and MMP-9 expression, Zn content, and Zn/Cu ratio are closely correlated with the occurrence, growth and metastasis of esophageal carcinoma. Combined detection of trace element content and MMP-2 and MMP-9 expression may provide an objective indicator to

■背景资料

我国是世界上食管癌高发地区之一, 每年死亡人数占恶性肿瘤死亡人数的第四位, 食管癌淋巴结转移率及复发率高, 其临床进展较快, 预后较差。

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

■研究前沿

食管癌的发生发展与各种因素:如遗传、环境、污染、微量元素有关,对食管癌原因及发生发展的研究为我国研究的热点之一。

estimate the biological behavior and prognosis of esophageal carcinoma.

Key Words: Matrix metalloproteinases-2; Matrix metalloproteinases-9; Immunohistochemistry; Esophageal carcinoma

Chen CW, Ma HS. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in esophageal carcinoma and their relationship with trace elements. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 1995-2000

摘要

目的: 探讨MMP-9、MMP-2及微量元素在食管癌的发生、发展、浸润、转移过程中的作用及相互关系。

方法: 应用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)SP法检测49例食管癌及16例癌旁组织中MMP-2、MMP-9蛋白的表达情况与食管癌的病理分型、分化程度、淋巴结转移及患者性别、年龄之间的相互关系。用AA-670原子吸收分光光度计测定食管癌组织中微量元素的含量。并对两者的结果做相关分析。

结果: MMP-2、MMP-9蛋白的表达在食管癌中表达明显高于癌旁正常组织(69.3% vs 12.5%, 71.4% vs 6.25%), 且在有淋巴结转移组明显高于无淋巴结转移组(85.7% vs 47.6%, 82.1% vs 52.3%), 但在不同病理分型、年龄、性别、分期、分化程度中无明显统计学差异。食管癌组织中Zn含量及Zn/Cu显著低于癌旁正常食管组织Zn含量及Zn/Cu($8.13 \mu\text{g/g} \pm 3.08 \mu\text{g/g}$ vs $11.63 \mu\text{g/g} \pm 3.49 \mu\text{g/g}$; 7.50 ± 3.65 vs 15.40 ± 6.84), 同时腺癌的Zn/Cu低于鳞癌的Zn/Cu(4.48 ± 3.52 vs 8.02 ± 3.45), 食管腺癌组织中Se的含量显著高于食管鳞癌中Se的含量($0.91 \mu\text{g/g} \pm 1.72 \mu\text{g/g}$ vs $0.29 \mu\text{g/g} \pm 0.28 \mu\text{g/g}$); 有淋巴结转移组癌组织中Zn含量及Zn/Cu显著低于无淋巴结转移组癌组织中Zn含量及Zn/Cu($7.72 \mu\text{g/g} \pm 3.03 \mu\text{g/g}$ vs $9.59 \mu\text{g/g} \pm 3.06 \mu\text{g/g}$; 6.91 ± 3.86 vs 9.93 ± 4.81)。而不同分化程度、不同分期、不同年龄、不同性别的食管癌中微量元素含量没有明显差别。

结论: MMP-2、MMP-9及微量元素Zn的含量及Zn/Cu与在食管癌的发生发展及侵袭转移中可能起重要作用。联合检测微量元素、MMP-2与MMP-9有可能成为判断食管癌生物学行为的客观指标, 对判断预后可能有一定价值。

关键词: 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9; 免疫组织化学; 食管癌

陈超伍, 马洪升. 基质金属蛋白酶在食管癌组织中的表达及与微量元素含量之间的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18(19): 1995-2000

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1995.asp>

0 引言

我国是世界上食管癌高发地区之一, 每年死亡人数占恶性肿瘤死亡人数的第4位, 食管癌淋巴结转移率及复发率高, 其临床进展较快, 预后较差。近年随着消化系内镜技术的发展, 提高了对早期病变的认识水平, 使得局限于黏膜内及黏膜下的食管癌的检出率有所提高, 但仍然未能达到一个理想的水平。因此从分子病理学角度深入研究食管癌的发病机制及转移机制, 对于早期发现、诊断和治疗食管癌, 从而提高患者的生存率、改善生活质量有十分重要的意义。本试验通过研究食管癌组织、食管癌旁正常组织中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达及微量元素的含量, 寻找他们在食管癌组织与食管正常组织、有无淋巴结转移的食管癌组织中表达的差异, 并结合临床资料, 探讨他们与食管癌的分化、有无转移及肿瘤分期的关系, 为临床防治食管癌和判断预后提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 食管癌及癌旁组织标本来自于四川大学华西医院胸外科2004-2007年手术切除标本, 食管癌组织共49例, 癌旁正常组织均取自距癌灶6 cm的食管上切端标本共16例, 总共65例。食管癌按照有无淋巴结转移、TNM分期、分化程度和年龄、性别进行分类, 所有病例术前均无化疗、放疗及免疫治疗史。共有鳞癌39例, 腺癌10例, 癌旁正常食管组织16例; 根据国际抗癌联盟(UICC)美国抗癌联合会(AJCC)的TNM分期标准: 其中I级7例, II级12例, III级22例, IV级8例; 男42例, 女7例; 大于等于60岁的21例, 小于60岁的28例; 有淋巴结转移的28例, 无淋巴结转移的21例; 高分化6例, 中分化16例, 低分化27例。DAB、免疫组织化学染色试剂盒、兔抗人MMP-9多克隆抗体、兔抗人MMP-2多克隆抗体(北京中杉金桥公司)。SOLAAR M6原子吸收分光光度计(Thermo Elemental)。

1.2 方法

1.2.1 微量元素的检测: 精密称取病理石蜡切片至15 mL塑料离心管中, 加1 mL硝酸(GR)放置过夜, 90 °C水浴30 min消化溶解样品, Milli Q超纯

表 1 食管癌与癌旁组织中MMP-9蛋白表达的关系

分组	n	MMP-2					MMP-9				
		阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管癌	49	34	15	69.3	15.797	0.00	34	15	69.3	15.797	0.00
癌旁正常	16	2	14	12.5			2	14	12.5		

表 2 食管组织中MMP-9蛋白的表达与临床病理特征的关系

病理特征	n	MMP-2					MMP-9				
		阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2 值	P值
类型											
鳞癌	39	27	12	69.2	0.002	0.962	28	11	71.8	0.013	>0.05
腺癌	10	7	3	70.0			7	3	70.0		
性别											
男	42	30	12	71.4	0.576	0.448	30	12	71.4	0.000	>0.05
女	7	4	3	57.1			5	2	71.4		
淋巴结转移											
有	28	24	4	85.7	8.199	0.004	23	5	82.1	5.004	0.025
无	21	10	11	47.6			11	10	52.3		
TNM											
I + II	19	11	8	57.9	1.930	0.165	13	6	68.4	0.138	0.711
III + IV	30	23	7	76.7			22	8	73.3		
年龄(岁)											
≥60	21	17	4	80.9	2.314	0.128	16	5	76.1	0.408	0.523
<60	28	17	11	60.7			19	9	67.8		
分化程度											
高分化	6	3	3	50.0	0.282 ^A	0.595 ^A	4	2	66.7	0.009 ^A	0.926 ^A
中分化	16	10	6	62.5	1.910 ^B	0.167 ^B	11	5	68.8	0.136 ^B	0.712 ^B
低分化	27	21	6	77.8	1.166 ^C	0.280 ^C	20	7	74.0	0.142 ^C	0.707 ^C

^A高中分化之间比较; ^B高低分化之间比较; ^C中低分化之间比较。

水定容至5.0 mL刻度后旋涡混匀得分析样液. 标准曲线法定量。

1.2.2 MMPs的检测: 免疫组织化学方法按试剂盒说明书进行, 用已知阳性切片作阳性对照, 以PBS代替一抗作空白对照. 以正常血清代替一抗作阴性对照。

1.2.3 MMPs结果的判断标准: 染色以细胞质呈清晰棕黄色为阳性, 以染色强度和阳性细胞百分率之和来评估. 染色强度: 0分, 无色为非阳性细胞; 1分, 淡黄为弱阳性; 2分, 深黄为中等阳性; 3分, 棕色为强阳性. 阳性细胞百分率: 0分, 无阳性细胞, 1分, 阳性细胞<25%, 2分, 阳性细胞占25%-50%, 3分, 阳性细胞占51%-75%, 4分, 阳性细胞>75%. 两项之和: 0分为(-), 2分为(+), 3-4分为(++), 5-7分为(+++). 本研究以0-1分为(-), 2分及以上为(+).

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验. 计量资

料采用 t 检验, 两者间相关关系用单因素Logistic回归分析. 所有数据统计在SPSS11.0统计软件上进行. $P<0.05$ 表示差异有显著意义。

2 结果

2.1 食管癌及癌旁组织中MMPs的表达 MMP-2蛋白在食管癌组织中的阳性率为69.3%(34/49), 显著高于正常食管上皮12.5%(2/16)($P<0.05$, 表1), 但鳞癌和腺癌组织中MMP-2蛋白阳性率之间差别无统计学意义($P>0.05$); 有淋巴结转移组和无淋巴结转移组MMP-2蛋白的阳性表达率为85.7%(24/28)和47.6%(10/21), 差异有统计学意义($P<0.05$); 但在不同病理分型、年龄、性别、分期、分化程度中无明显统计学差异(表2, 图1).

MMP-9蛋白在食管癌组织中的阳性率为71.4%(35/49), 显著高于癌旁正常食管上皮6.25%(1/16)($P<0.05$, 表2), 有淋巴结转移组和

■相关报道

国内外学者对人体不同部位、不同组织中的肿瘤进行研究显示: 在不同肿瘤组织中, MMPs具有不同的分布; 在不同部位的肿瘤中MMPs增高的程度不同, 并与肿瘤进展及预后相关。

■创新盘点

本研究应用SP法检测食管癌及癌旁组织中MMP-2、MMP-9蛋白的表达情况并测定食管癌组织中微量元素的含量,以进一步明确两者相关性,对提高食管癌的检出率及判断预后提供依据。

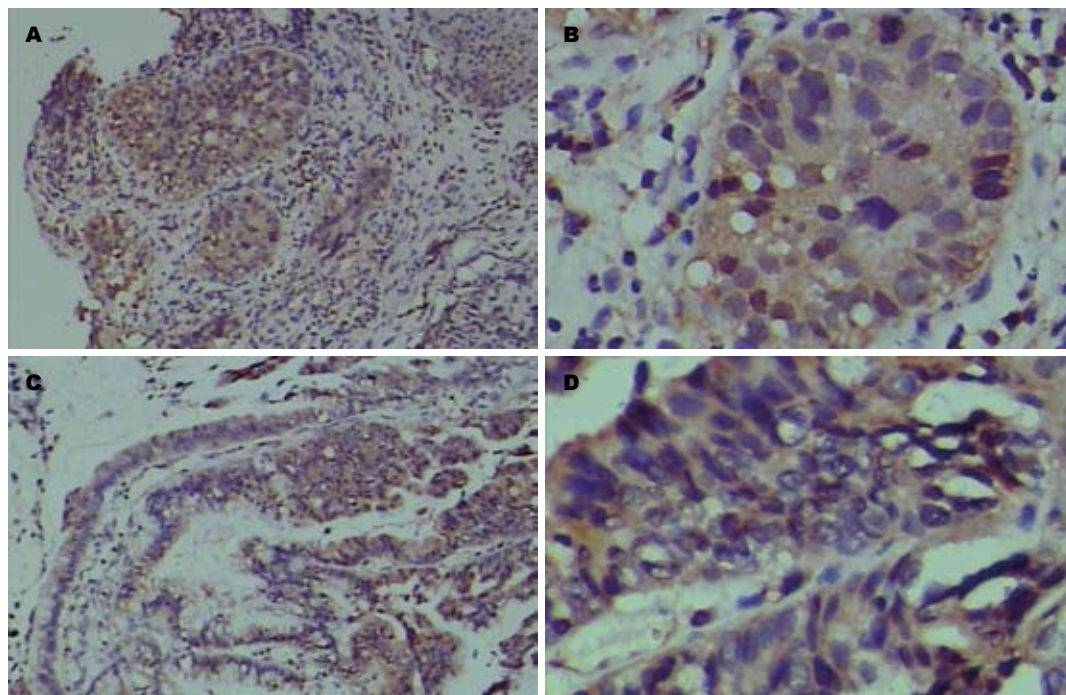


图1 MMP-2在食管癌中的表达。A: 鳞癌中阳性表达(SP×400); B: 在鳞癌中阳性表达(SP×800); C: 腺癌中阳性表达(SP×400); D: 腺癌中阳性表达(SP×800)。

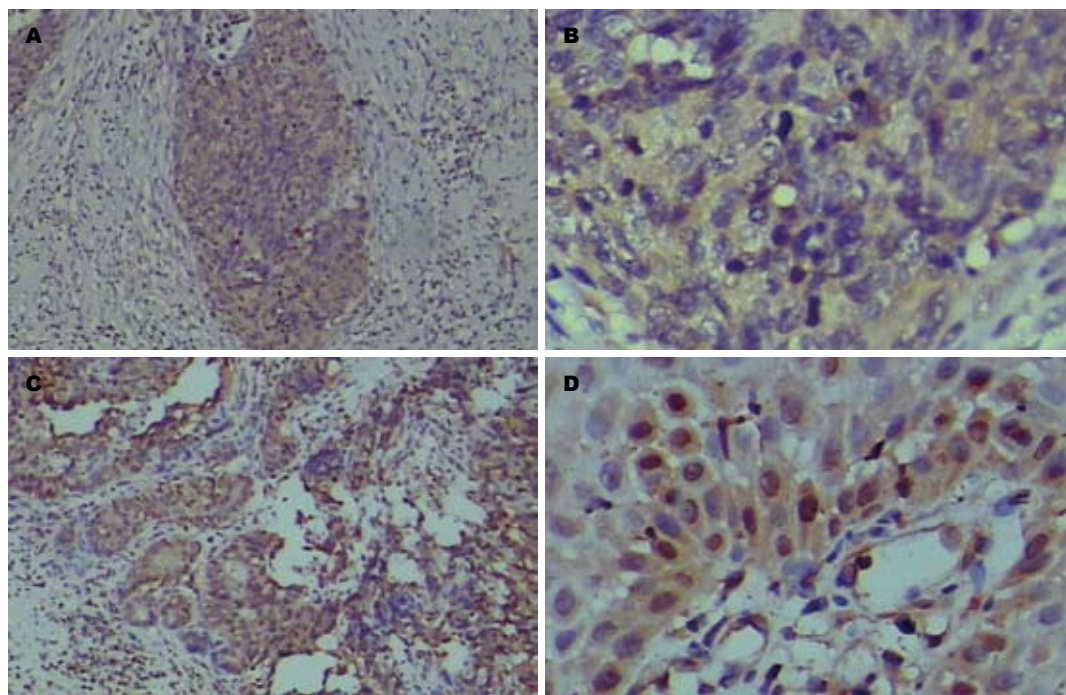


图2 MMP-9在食管癌中表达。A: 鳞癌中阳性表达(SP×400); B: 鳞癌中阳性表达(SP×800); C: 腺癌中阳性表达(SP×400); D: 腺癌中阳性表达(SP×800)。

无淋巴结转移组MMP-9蛋白的阳性表达率为82.1%(23/28)和52.3%(11/21), 差异有统计学意义($P<0.05$); 但不同病理分型、年龄、性别、分期、分化程度中无明显统计学差异(表2, 图2)。

2.2 微量元素的含量 食管癌组织中Zn含量、Zn/Cu显著低于癌旁正常食管组织Zn含量, 而其中

腺癌低于鳞癌, 食管腺癌组织中Se的含量显著高于食管鳞癌中Se的含量; 有淋巴结转移组癌组织中Zn含量显著低于无淋巴结转移组癌组织中Zn含量, 有淋巴结转移组癌组织中Zn/Cu, 显著低于无淋巴结转移组癌组织中Zn/Cu。而不同分化程度、不同分期、不同年龄、不同性别的

表 3 微量元素量的测定结果 (mean ± SD)

	Zn(μg/g)	Cu(μg/g)	Se(μg/g)	Zn/Cu	Mn(μg/g)
食管癌	8.13 ± 3.08 ^a	1.64 ± 2.78	0.18 ± 0.24	7.50 ± 3.65 ^a	0.38 ± 0.71
癌旁组织	11.63 ± 3.49	1.00 ± 0.78	0.12 ± 0.10	15.40 ± 6.84	0.41 ± 0.21
病理					
鳞癌	8.65 ± 2.88 ^a	1.65 ± 3.00	0.29 ± 0.28 ^a	8.02 ± 3.45 ^a	0.16 ± 0.23
腺癌	5.15 ± 2.52	1.54 ± 0.71	0.91 ± 1.72	4.48 ± 3.52	0.25 ± 0.30
分期					
I + II	9.18 ± 2.65	1.19 ± 0.47	0.26 ± 0.13	8.95 ± 4.11	0.17 ± 0.16
III + IV	8.13 ± 3.44	1.30 ± 0.70	0.46 ± 0.91	7.80 ± 4.81	0.18 ± 0.29
淋巴结转移					
有	7.72 ± 3.03 ^a	1.39 ± 0.69 ^a	0.46 ± 0.94	6.91 ± 3.86 ^a	0.20 ± 0.29
无	9.59 ± 3.06	1.09 ± 0.48	0.29 ± 0.18	9.93 ± 4.81	0.16 ± 0.17
性别					
男	8.28 ± 3.03	1.76 ± 3.00	0.41 ± 0.76	7.42 ± 3.73	0.18 ± 0.26
女	7.24 ± 3.44	0.93 ± 0.27	0.21 ± 0.18	7.93 ± 1.28	0.14 ± 0.09
年龄(岁)					
≥60	7.91 ± 3.14	1.20 ± 0.63	0.25 ± 0.18	7.61 ± 3.25	0.12 ± 0.13
<60	8.31 ± 3.08	1.99 ± 3.68	0.49 ± 0.93	7.41 ± 4.01	0.22 ± 0.30
分化程度					
高分化	8.45 ± 2.34	1.16 ± 0.48	0.56 ± 1.29	8.34 ± 3.34	0.16 ± 0.23
中分化	8.00 ± 3.57	1.36 ± 0.67	0.37 ± 0.39	7.40 ± 4.33	0.22 ± 0.35
低分化	9.13 ± 3.36	1.23 ± 0.67	0.27 ± 0.15	8.97 ± 5.47	0.15 ± 0.96

^a*P* < 0.05.

表 4 MMPs与微量元素的相关关系

分组	Zn	Cu	Mn	Se	Zn/Cu
B(MMP-2)	-2.332	0.036	-1.606	-1.356	-0.256
<i>P</i> (MMP-2)	0.010	0.942	0.062	0.075	0.012
B(MMP-9)	-1.887	0.270	-1.324	-1.112	-0.213
<i>P</i> (MMP-9)	0.003	0.567	0.119	0.137	0.020

的食管癌中微量元素含量没有明显差别(表3)。

2.3 MMPs与微量元素的相关关系 结果显示, 食管癌及癌旁正常组织中微量元素Zn的含量及Zn/Cu与MMP-2、MMP-9蛋白的阳性表达呈负相关(回归系数 $B < 0$ 、 $P < 0.05$), 而Cu、Mn、Se的含量与MMP-2、MMP-9蛋白的阳性表达无相关关系($P > 0.05$, 表4)。

3 讨论

MMPs是一类以Zn为辅助因子的蛋白酶家族, 通过介导细胞外基质降解而参与组织正常发育、组织重建、修复、细胞迁移、血管生成、炎症反应、伤口愈合、肿瘤侵袭和转移等过程。越来越多证据^[1]表明, MMPs对良性和恶性肿瘤的生长、血管形成也有重要作用。国内外学者对

人体不同部位、不同组织中的肿瘤进行研究显示: 在不同肿瘤组织中, MMPs具有不同的分布; 在不同部位的肿瘤中MMPs增高的程度不同, 并与肿瘤进展及预后相关^[2-7]。

研究发现, MMP-2、MMP-9与肿瘤细胞的浸润和转移有关^[8-10]。MMP-9属于明胶酶类, 又称为明胶酶B(gelatinase B)。他可以有效地降解基底膜的主要成分IV、V、VI、X型胶原^[11,12], 目前认为MMP-9能够降解基底膜糖蛋白以及几乎细胞外基质的所有成分, 在肿瘤浸润转移中发挥重要作用^[13,14]。

在本研究中, 食管癌MMP-2、MMP-9蛋白的表达率为69.3%, 71.4%, 远远高出在癌旁组织表达阳性率的12.5%, 6.25%; MMP-9、MMP-2蛋白在淋巴结转移组的阳性率也显著高于无转移组的MMP-9、MMP-2阳性率。这说明MMP-2、MMP-9可能在食管癌的进展与肿瘤转移中发挥作用。本实验中食管腺癌阳性表达率明显高于食管鳞癌, 可能与纳入病例的淋巴结转移率不同有关。

有研究表明某些微量元素在体内含量的变化与肿瘤的发生、发展、预防密切相关, 张秀兰等^[15]报道, 健康人、食管上皮重度不典型增生

■应用要点

联合检测微量元素、MMP-2与MMP-9有可能成为判断食管癌生物学行为的客观指标, 对判断预后可能有一定价值。

■同行评价

本研究对于探讨食管癌的发病机制具有一定的意义。

和食管癌患者血清Zn依次呈递减趋势,而食管上皮重度增生和食管癌患者血清Cu及Cu/Zn比值较健康者依次增高,之间存在显著性差异。食管贲门癌患者生存4年以上者术前的血清Cu/Zn比值显著低于4年内死亡者,且存在显著性差异。说明术前血清Cu/Zn比值较小的生存期较长,故可判断其疗效和预后。对食管癌高发区内食管癌、食管上皮重度增生和健康对照者血清Se测定,结果表明重度增生者血清Se含量高于食管癌而低于健康者,均有显著性差异,表明血清Se水平随食管上皮细胞异常程度的加重而逐渐降低。王明臣等^[16]研究显示,随食管上皮病变进展,血清Cu呈显著增加趋势。陈立公等^[17]发现食管癌组织中Zn、Mn含量显著低于癌旁食管组织和正常食管组织,而癌旁正常食管组织中Mn的含量又明显低于正常人食管组织中Mn的含量,其差异均具有显著性。提示Mn与食管癌关系密切。恶性程度高和有淋巴结转移的食管癌组织中,其Zn、Mn含量明显降低。

在本研究中,食管癌组织中锌的含量显著低于癌旁正常食管组织中锌的含量,且有淋巴结转移组的食管癌组织中锌的含量显著低于无淋巴结转移组中锌的含量,而与年龄、性别、分化程度无明显关系,说明在食管癌发生、发展及转移中微量元素的含量可能发挥了一定的作用。而在腺癌中的Zn的含量要明显小于鳞癌中Zn的含量,与相关文献报道不同,可能和腺鳞癌的标本的淋巴结转移率不同所致。

本研究中食管癌中微量元素Zn的含量与Zn/Cu与MMP-2、MMP-9呈负相关,提示微量元素Zn的含量可能下调了MMP-9、MMP-2蛋白的表达,但是Zn作为MMPs的催化物,如何下调了MMPs的表达,有待进一步研究。本研究结果显示MMP-9、MMP-2及微量元素与食管癌侵袭转移密切相关,抑制MMP-9、MMP-2的活性或者是针对性的补充和减少不同微量元素可能会是一个极其重要的治疗恶性肿瘤的新方向。微量元素及MMPs与食管癌的生物行为的关系使他很可能作为判定肿瘤恶性程度、评估预后的重要指标之一。

4 参考文献

- 1 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
- 2 Passlick B, Siene W, Seen-Hibler R, Wöckel W, Thetter O, Mutschler W, Pantel K. Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3944-3948
- 3 Papathoma AS, Petraki C, Grigorakis A, Papakonstantinou H, Karavana V, Stefanakis S, Sotsiou F, Pintzas A. Prognostic significance of matrix metalloproteinases 2 and 9 in bladder cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 2009-2013
- 4 Baker EA, Leaper DJ. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 981-988
- 5 Ogata Y, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Ohkita A, Mizobe T, Ogo S, Ikeda S, Ozasa H, Shirouzu K. The MMP-9 expression determined the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluoropyrimidines in stage II or III colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 577-583
- 6 陆兴, 姚利, 刘平平, 胡洪义, 刘凤安. 基质金属蛋白酶2及其组织抑制物在鼻咽癌中的表达. *中国耳鼻咽喉外科* 2007; 14: 483-486
- 7 Sarioğlu S, Ozer E, Kirimca F, Sis B, Pabuçcuoğlu U. Matrix metalloproteinase-2 expression in laryngeal preneoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 483-486
- 8 Wu ZY, Li JH, Zhan WH, He YL. Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2941-2944
- 9 Lou G, Gao Y, Ning XM, Zhang QF. Expression and correlation of CD44v6, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9 in Krukenberg tumor. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5032-5036
- 10 Li BH, Zhao P, Liu SZ, Yu YM, Han M, Wen JK. Matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metallo-proteinase-2 in colorectal carcinoma invasion and metastasis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3046-3050
- 11 Björklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1755: 37-69
- 12 黄晓曦. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与肿瘤浸润和转移关系的研究. *医学综述* 2002; 8: 561-563
- 13 Brinckerhoff CE, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 207-214
- 14 Kawabe A, Shimada Y, Uchida S, Maeda M, Sato F, Itami A, Imamura M. Expression of cyclooxygenase-2 is associated with carcinogenesis of the lower part of thoracic esophageal squamous cell carcinoma and p53 expression. *Oncology* 2002; 62: 46-54
- 15 张秀兰, 李学东, 乔翠云, 李绍森, 梁素元. 食管癌高发区磁县居民硒铜锌水平的研究. *微量元素与健康研究* 1998; 15: 27-28
- 16 王明臣, 杨利军, 王俊萍, 苗健, 陈本懋. 食管癌及癌前增生人群血清Cu和Cu/Zn SOD含量及其关系的研究. *微量元素与健康研究* 1999; 16: 42-43
- 17 陈立公, 赵东, 宋光民, 汪运山, 李前仁. 食管癌组织中锌锰含量的临床研究. *微量元素与健康研究* 2002; 19: 19-20

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕