

# 氧化苦参碱对SW1990细胞MMP-2表达的抑制作用及对细胞侵袭力的影响

冀润利, 邸瑶, 夏时海, 李飞

冀润利, 夏时海, 李飞, 中国人民武装警察部队医学院附属医院肝胆胰脾内科 天津市 300162

邸瑶, 中国人民武装警察部队医学院生理与病理生理学教研室 天津市 300162

冀润利, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤及消化疾病的临床、教学和科研工作。

武警部队科研基金资助项目, No. WKH2006-9

武警医学院科研基金资助项目, No. WY2008-13

作者贡献分布: 冀润利与夏时海对此文所作贡献均等; 此课题由冀润利与夏时海设计; 研究过程由冀润利与邸瑶操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由邸瑶提供; 数据分析由冀润利完成; 本论文写作由冀润利、夏时海及邸瑶完成。

通讯作者: 夏时海, 博士, 副教授, 副主任医师, 300162, 天津市, 中国人民武装警察部队医学院附属医院肝胆胰脾内科。

xshhcx@sina.com

电话: 022-60578765

收稿日期: 2010-10-31 修回日期: 2010-11-26

接受日期: 2010-12-01 在线出版日期: 2011-01-08

## Oxymatrine inhibits MMP-2 expression and reduces cell invasion in human pancreatic carcinoma cell line SW1990

Run-Li Ji, Yao Di, Shi-Hai Xia, Fei Li

Run-Li Ji, Shi-Hai Xia, Fei Li, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Yao Di, Department of Physiology, Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Chinese People's Armed Police Force, No. WKH2006-9; and the Scientific Research Foundation of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, No. WY2008-13

Correspondence to: Associate Professor Shi-Hai Xia, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Received: 2010-10-31 Revised: 2010-11-26

Accepted: 2010-12-01 Published online: 2011-01-08

## Abstract

**AIM:** To examine the effects of treatment with oxymatrine (OM) on MMP-2 expression and cell invasion in human pancreatic carcinoma cell line SW1990.

**METHODS:** Cultured SW1990 cells were randomly divided into two groups: control group

and OM group. The OM group was further divided into three subgroups, which were treated with three different doses of OM (1, 2 and 4 g/L). MMP-2 expression in SW1990 cells was analyzed by real-time RT-PCR. Cell invasion, migration and proliferation were measured by scratch assay, transwell invasion assay and MTT assay, respectively.

**RESULTS:** The expression levels of MMP-2 mRNA in SW1990 cells in the three OM subgroups were significantly lower than that in the control group ( $0.53 \pm 0.03$ ,  $0.42 \pm 0.02$ ,  $0.29 \pm 0.03$  vs  $0.70 \pm 0.03$ , all  $P < 0.05$ ). The invasion of cells in the three OM subgroups was markedly lower than that in the control group ( $325 \pm 64.43$ ,  $206 \pm 84.76$ ,  $124 \pm 46.78$  vs  $498 \pm 78.54$ , all  $P < 0.05$ ). The mobility of cells in the three OM subgroups was also significantly lower than that in the control group ( $385.0 \pm 58.9$ ,  $287.0 \pm 79.8$ ,  $186.0 \pm 60.9$  vs  $586.0 \pm 85.8$ , all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** OM reduces the invasion of SW1990 cells possibly by inhibiting the expression of MMP-2.

**Key Words:** Pancreatic carcinoma; Tumor invasion; Oxymatrine; Matrix metalloproteinase

Ji RL, Di Y, Xia SH, Li F. Oxymatrine inhibits MMP-2 expression and reduces cell invasion in human pancreatic carcinoma cell line SW1990. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(1): 19-24

## 摘要

**目的:** 探讨氧化苦参碱(OM)对SW1990细胞侵袭力的影响。

**方法:** 取人胰腺癌细胞SW1990为研究对象, 随机分为对照组和OM组, OM组再按照OM剂量不同, 分为1, 2, 4 g/L 3组。用RT-PCR检测MMP-2 mRNA表达变化, 以细胞划痕试验和Transwell小室法检测SW1990细胞侵袭力和迁移的变化, 用四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色法检测OM对SW1990细胞增殖的影响作用。

## ■背景资料

胰腺癌是恶性肿瘤中恶性程度较高、易转移且预后极差的消化系统肿瘤, 其发病率呈逐年上升趋势。早期出现侵袭转移行为严重影响了胰腺癌患者生存率的提高, 防治肿瘤的侵袭、转移是降低肿瘤死亡率的重要途径之一。

## ■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

## ■研究前沿

目前尚无针对胰腺癌侵袭转移的确切治疗措施,导致胰腺癌的治疗仍是一个世界级难题,积极寻找对抗胰腺癌侵袭转移行为的药物成为当务之急。

**结果:** RT-PCR显示MMP-2 mRNA在SW1990细胞中的表达, OM各组较对照组显著降低( $0.53 \pm 0.03$ ,  $0.42 \pm 0.02$ ,  $0.29 \pm 0.03$  vs  $0.70 \pm 0.03$ , 均 $P < 0.05$ )。细胞侵袭力测定显示, OM各组侵袭过Matrigel胶的细胞数显著低于对照组( $325.00 \pm 64.43$ ,  $206.00 \pm 84.76$ ,  $124.00 \pm 46.78$  vs  $498.00 \pm 78.54$ , 均 $P < 0.05$ )。OM组细胞侵袭能力较对照组显著降低。细胞迁移实验结果显示, OM各组穿过滤膜的细胞数显著低于对照组( $385.0 \pm 58.9$ ,  $287.0 \pm 79.8$ ,  $186.0 \pm 60.9$  vs  $586.0 \pm 85.8$ , 均 $P < 0.05$ )。

**结论:** OM可能通过下调MMP-2 mRNA的表达, 抑制胰腺癌细胞侵袭转移能力。

**关键词:** 胰腺癌; 肿瘤侵袭; 氧化苦参碱; 基质金属蛋白酶

冀润利, 邱瑶, 夏时海, 李飞. 氧化苦参碱对SW1990细胞MMP-2表达的抑制作用及对细胞侵袭力的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(1): 19-24

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/19.asp>

## 0 引言

胰腺癌(pancreas carcinoma)是恶性肿瘤中恶性程度较高、易转移且预后极差的消化系统肿瘤, 在癌症死亡原因顺位中, 排在男性的第6-8位, 女性的9-10位<sup>[1,2]</sup>, 且其发病率呈逐年上升趋势。2008年的调查研究显示, 在美国恶性肿瘤死亡人数中, 胰腺癌在第4位<sup>[3]</sup>。早期出现侵袭转移行为严重影响了胰腺癌患者生存率的提高<sup>[4]</sup>, 防治肿瘤的侵袭、转移是降低肿瘤死亡率的重要途径之一。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基底膜的降解被认为是肿瘤侵袭转移的首要步骤, 帮助癌细胞行使破坏作用的工具就是蛋白酶, 主要有纤维蛋白溶解酶(plasmin)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和肝素酶(heparanase), 其中以MMPs最为重要。MMPs通过降解改建ECM, 改变肿瘤细胞微环境, 提高肿瘤细胞侵袭力来发挥作用<sup>[5,6]</sup>。目前尚无针对胰腺癌侵袭转移的确切治疗措施, 导致胰腺癌的治疗仍是一个世界级难题, 积极寻找对抗胰腺癌侵袭转移行为的药物的成为当务之急。本文以人胰腺癌细胞株SW1990为研究对象, 研究氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对SW1990中MMP-2 mRNA表达的影响, 探讨OM对SW1990细胞体外侵袭转移能力的影响作用, 为中药OM治疗胰腺癌提供实验数据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 优质胎牛血清购自中科院天津血液学研究所; RPMI 1640培养基购自Gibson公司; OM购自正大天晴公司, MMP-2抗体购自Santa Cruz公司; TRIzol购自Invitrogen公司; PCR Marker、RT-PCR试剂盒购自大连宝生物公司; Matrigel胶购自BD Biosciences公司、Transwell小室购自Millipore公司、MMP-2引物合成自Invitrogen生物技术公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** SW1990细胞由协和医科大学基础学院细胞中心提供, 细胞生长于含100 mL/L小牛血清的DMEM培养液中, 置于37 °C、50 mL/L CO<sub>2</sub>的孵育箱(相对湿度为95%)中培养。

**1.2.2 分组:** 随机分为对照组和OM组, OM组再随机分为1, 2, 4 g/L组。选用含100 mL/L小牛血清的DMEM培养液, 待细胞长满培养瓶底部70%-80%时, 用0.25%胰蛋白酶与0.03% EDTA(1:1)混匀消化传代, 取对数生长期细胞用于实验。

**1.2.3 RT-PCR:** 采用TRIzol试剂从细胞中提取总RNA, 检测RNA的含量和纯度( $A_{260}/A_{280} = 1.8-2.0$ )。以1%琼脂糖凝胶电泳鉴定其完整性(28S和18S RNA条带比值 $\geq 2.0$ )。用1  $\mu$ g细胞总RNA进行逆转录, 结果经凝胶自动成像系统扫描, 以 $\beta$ -actin校正相对量, 数值以两者吸光度的比值表示。

**1.2.4 细胞增殖实验:** 按照1、2、4 g/L 3个浓度梯度设置OM处理组, 每组再按照培养时间分为0、24、48、72、96 h 5个时相点小组, 各小组均设置3个重复孔。将传代培养的SW1990细胞株用胰酶消化液消化后制备成 $1 \times 10^8$ 个/L的细胞悬液, 并接种于96孔细胞板, 每孔加入50  $\mu$ L, 培养24 h后, 分别加入50  $\mu$ L含OM的培养基, 使得每孔溶液中含药终浓度符合设计要求。以此记为0 h, 继续培养, 分别于相应时相点取出细胞板置于室温(27 °C), 每孔加入25  $\mu$ L Cell Titer Glo 反应液, 静置10 min。每孔取出100  $\mu$ L溶液置于空白的96孔板中, 通过多标记微孔板检测仪测定各孔发光信号, 测定其发光值, 通过测得发光值计算OM处理各组的细胞增殖抑制率。

**1.2.5 细胞划痕实验:** 各组细胞接种于24孔培养板中, 细胞数约为每孔 $2 \times 10^4$ 个, 待长到完全融合时, 用10  $\mu$ L Tip头在每孔单层细胞上划痕, 造成培养细胞伤口模型。划痕后, 弃取培养基, PBS冲洗2次, 继续培养。每12 h于倒置显微镜下观察伤口愈合程度, 并拍照1次。

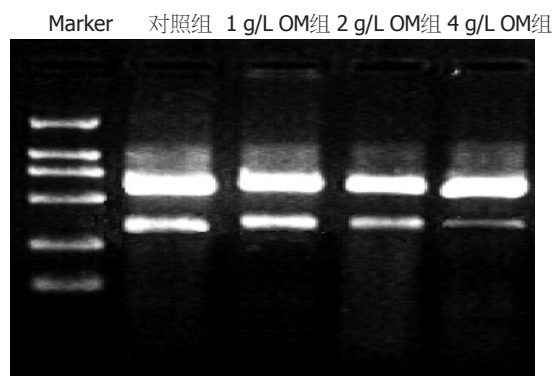


图 1 OM对SW1990细胞中MMP-2 mRNA的影响.

1.2.6 细胞侵袭实验: 采用Transwell法检测细胞体外侵袭能力, 收集对数生长期细胞, 分别用含有PBS(对照组)和1, 2, 4 g/L OM的DMEM培养基悬浮细胞, 制成 $1 \times 10^9$ /L的单细胞悬液, 按照郭坤等<sup>[7]</sup>方法操作. 细胞在小室内培养48 h后, 染色并拍照, 显微镜下观察穿过膜的细胞数, 计数中间及四周5个高倍( $\times 400$ )镜下视野细胞数, 计算平均数.

1.2.7 细胞迁移实验: 收集对数生长期细胞, 分别用含有PBS(对照组)和1, 2, 4 g/L OM的DMEM培养基悬浮细胞, 制成 $1 \times 10^9$ /L的单细胞悬液, 利用Transwell小室进行测定. 细胞在小室内培养48 h后, 染色并拍照, 显微镜下计数迁移细胞数, 计算平均数, 按照以下公式计算抑制率. 抑制率 = (阴性对照组平均迁移细胞数 - 实验药物组平均迁移细胞数) / 阴性对照组平均迁移细胞数  $\times$  100%.

**统计学处理** 实验数据经SPSS11.5软件分析. 样本均数的比较采用方差分析和 $t$ 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性.

## 2 结果

2.1 OM对SW1990细胞中MMP-2 mRNA的影响 结果显示不同浓度的OM(1, 2, 4 g/L)作用于胰腺癌细胞SW1990 24 h后, MMP-2 mRNA表达量与对照组相比显著降低( $0.53 \pm 0.03$ ,  $0.42 \pm 0.02$ ,  $0.29 \pm 0.03$  vs  $0.70 \pm 0.03$ , 均 $P < 0.05$ , 图1, 2).

2.2 氧化苦参碱对SW1990细胞增殖的影响 氧化苦参碱可抑制SW1990细胞增殖, 成时间-剂量依赖性. 随着氧化苦参碱药物浓度和时间的增加, 对细胞的增殖抑制率也显著提高(图3).

2.3 SW1990细胞划痕实验结果 对照组, 经24 h培养逐渐愈合, 划痕消失; 而2 g/L OM组, 4 g/L OM组细胞划痕, 经24 h培养仍未愈合, 划痕依然明显, 尤其以4 g/L OM更为明显(图4).

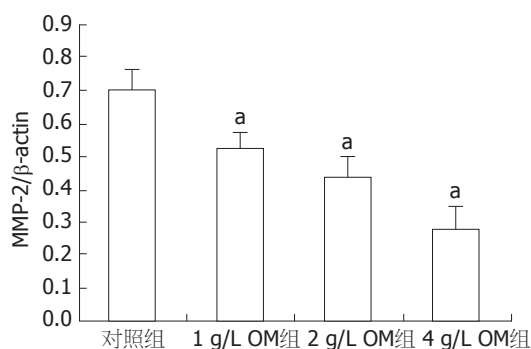


图 2 不同浓度OM对SW1990细胞中MMP-2 mRNA的影响.

\* $P < 0.05$  vs 对照组.

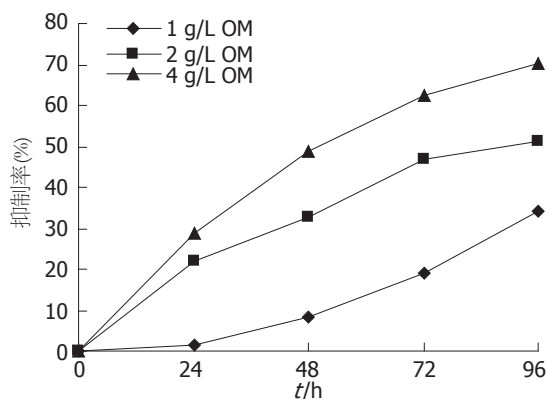


图 3 不同浓度OM对SW1990细胞增殖抑制率的影响.

2.4 Transwell法示OM对SW1990细胞侵袭力的影响 OM处理SW1990细胞48 h后, Transwell侵袭力测定显示1, 2, 4 g/L OM组侵袭过细胞Matrigel胶的细胞数显著低于对照组( $325.00 \pm 64.43$ ,  $206.00 \pm 84.76$ ,  $124.00 \pm 46.78$  vs  $498.00 \pm 78.54$ ), OM各组的细胞侵袭力均显著低于对照组(均 $P < 0.05$ , 图5, 6).

2.5 细胞迁移实验结果 细胞迁移实验结果显示1, 2, 4 g/L OM组穿过滤膜的细胞数显著低于对照组( $385.0 \pm 58.9$ ,  $287.0 \pm 79.8$ ,  $186.0 \pm 60.9$  vs  $586.0 \pm 85.8$ , 均 $P < 0.05$ , 图7).

## 3 讨论

肿瘤由原位增殖到侵袭转移, 依靠肿瘤细胞降解ECM来实现<sup>[8]</sup>, MMPs和基质金属蛋白酶抑制剂家族(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是调节细胞基底膜和ECM完整性的重要因素, 与肿瘤的侵袭转移和预后密切相关<sup>[9]</sup>.

MMPs是一组锌离子依赖性内肽酶, 在胰腺癌组织和细胞株中存在着高表达, 几乎能降解ECM的所有成分<sup>[10,11]</sup>, MMPs的主要作用在于<sup>[12-14]</sup>: (1)降解ECM, 包绕肿瘤的基质, 突破基质屏障,

### ■ 相关报道

Jones等免疫组织化学的结果表明MMP-2在66%的胰腺癌细胞中有表达, 且局限于癌细胞, 不表达于间质; 但他的实验同样在70%的胰腺组织发现了MMP-2的存在.



### ■创新盘点

本文以人胰腺癌细胞株SW1990为研究对象,研究OM对SW1990中MMP-2 mRNA表达的影响,探讨OM对SW1990细胞体外侵袭转移能力的影响作用,为中药OM治疗胰腺癌提供实验数据。

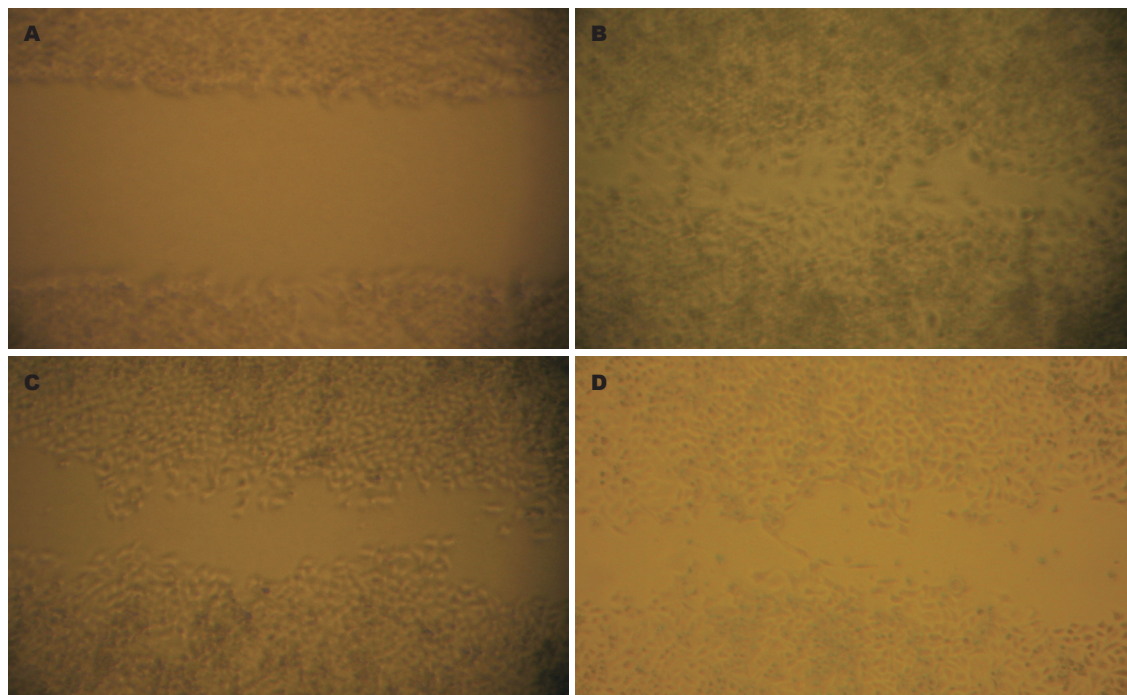


图4 各组细胞划痕实验结果(倒置显微镜×200). A: 对照组0 h; B: 对照组24 h; C: 2 g/L OM组 24 h; D: 4 g/L OM组 24 h.

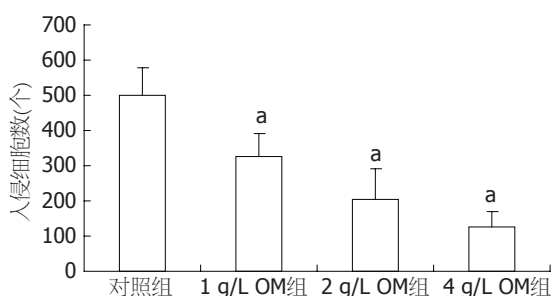


图5 不同浓度OM对SW1990细胞侵袭力的影响。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组。

促进肿瘤侵袭转移<sup>[15]</sup>; (2)调节细胞黏附; (3)促进毛细血管内生、新生血管的形成,从而加速肿瘤的生长和扩散; (4)免疫功能,研究发现MT1-MMP可以裂解补体C3b片段,使乳腺癌细胞免受补体系统的<sup>[16]</sup>; (5)调节肿瘤细胞凋亡。

IV型胶原酶包括MMP-2和MMP-9两个亚型,在正常胰腺组织及胰腺癌组织中均有MMP-9表达,而MMP-2对胰腺癌的特异性较高。Koshiba等<sup>[17]</sup>认为正常胰腺则不存在MMP-2,而在所有胰腺癌组织及其转移结节中均有表达。Jones等<sup>[18]</sup>免疫组织化学的结果表明MMP-2在66%的胰腺癌细胞中有表达,且局限于癌细胞,不表达于间质;但他的实验同样在70%的胰腺组织在发现了MMP-2的存在,目前有更多的研究证实在正常胰腺组织中存在少量的MMP-2。

Jones等<sup>[18]</sup>的RT-PCR结果显示, MMP-2在胰

腺癌细胞中表达上调,免疫组织化学也得到了相同的结果。目前认为MMP-2的表达与胰腺癌的恶性表型相关<sup>[19]</sup>, MMP-2的过度表达与肿瘤的淋巴结转移和血行转移密切相关,也与胰腺癌的进展有关,是胰腺癌具有较强侵袭、转移潜能和患者预后差的重要标志<sup>[20]</sup>。Liu等<sup>[21]</sup>和Chandru等<sup>[22]</sup>报道乳腺癌患者肿瘤组织中MMP-2明显升高,且在肿瘤组织和血浆中的表达与肿瘤的大小正相关;在肿瘤发展的不同阶段MMP-2的水平也有显著差别,此外MMP-2表达水平还与肿瘤是否转移相关。有研究表明, MMP-2、9在胃癌,非小细胞肺癌、肝癌等肿瘤中均升高<sup>[23-26]</sup>。Giannopoulos等<sup>[27]</sup>对胰腺壶腹腺癌组织中MMP-2的表达进行了检测,发现MMP-2的表达与微血管密度相关,支持MMP-2的表达与血管发生相关的假说。在我们的实验中发现,随着OM给药剂量的增加, MMP-2 mRNA在SW1990细胞中的表达量逐渐降低。

OM是从中药苦参、苦豆子、广豆根中提取的一种生物碱,有多方面的药理作用<sup>[28,29]</sup>,包括抗菌、抗炎、抗风湿、抗肿瘤、抗过敏、免疫及生物反应调节等作用<sup>[30]</sup>。大量的文献表明OM可以抑制肿瘤细胞的增殖、转移,诱导其凋亡<sup>[31]</sup>、向正常细胞分化,具有抗肿瘤的活性<sup>[32-34]</sup>。

本研究测定了OM对SW1990细胞增殖的影响作用,发现随着OM用药浓度的加大和作用时间的延长,细胞存活率逐渐下降,增殖抑制率

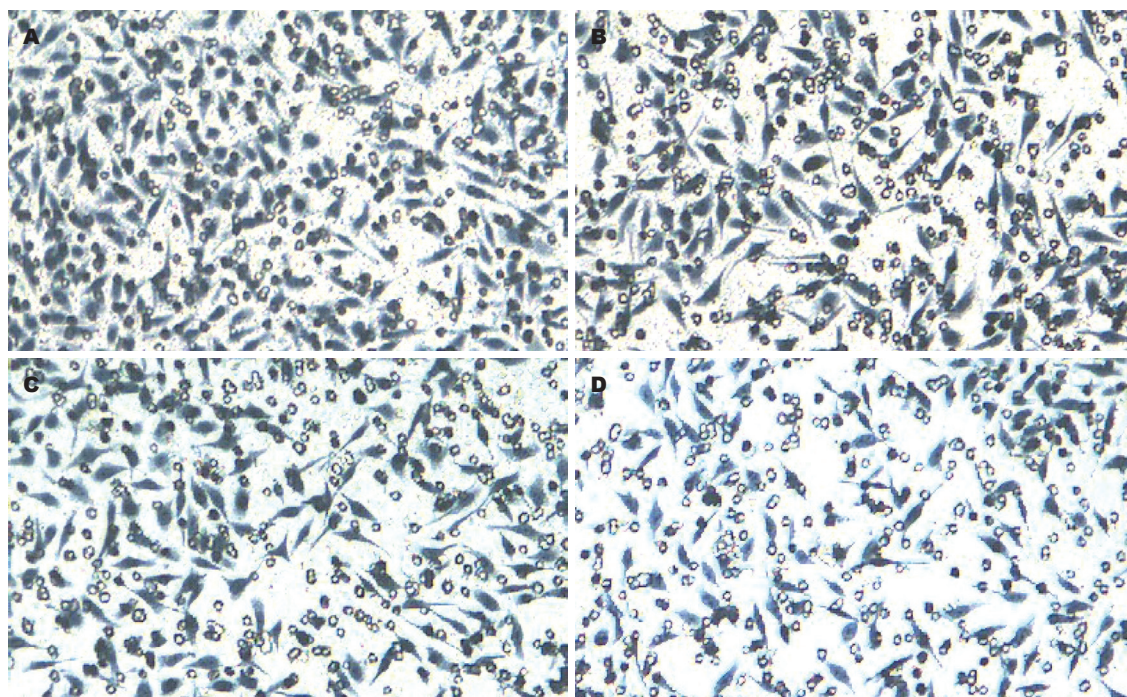


图 6 侵袭到微孔膜下表面的EC109细胞(倒置显微镜×200). A: 对照组; B: 1 g/L OM组; C: 2 g/L OM组; D: 4 g/L OM组.

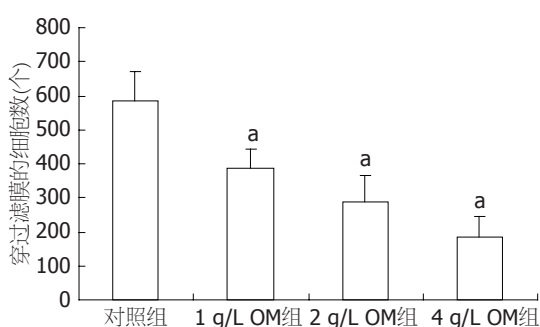


图 7 不同浓度OM对SW1990细胞迁移能力的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

显著上升, 表明OM对SW1990细胞的增殖抑制作用呈时间和剂量依赖关系. 同时划痕试验、Transwell侵袭实验及细胞迁移实验也证实OM可以抑制SW1990细胞的侵袭力和迁移能力, 尤其以4 g/L OM组更为明显.

肿瘤的侵袭和转移是牵涉多个分子生物学事件的极其复杂过程, 他是决定肿瘤恶性度的最重要因素<sup>[35]</sup>. 在胰腺癌的发生发展过程中, 肿瘤的包膜浸润、周围神经浸润、血管浸润和腹腔淋巴结转移是胰腺癌进展的特点. 我们的实验证实, OM可以通过下调MMP-2 mRNA在SW1990细胞中的表达量从而抑制SW1990细胞的增殖、迁移与侵袭, 从而延缓胰腺癌发展进程, 对胰腺癌的治疗产生了一定的积极作用, 是否能以MMP-2为靶点, 对早期胰腺癌患者施加

#### ■应用要点

OM通过下调MMP-2 mRNA在SW1990细胞中的表达量, 抑制SW1990细胞的增殖、迁移与侵袭, 延缓胰腺癌发展进程, 对胰腺癌的治疗产生了一定的积极作用. 以MMP-2为靶点, 对早期胰腺癌患者施加中药OM来预防肿瘤转移, 为临床治疗肿瘤提出新的思路.

中药OM来预防肿瘤转移, 进行治疗, 还需进一步实验的证实.

#### 4 参考文献

- Wang L, Yang GH, Lu XH, Huang ZJ, Li H. Pancreatic cancer mortality in China (1991-2000). *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1819-1823
- 2005年上海市市区恶性肿瘤发病率. *肿瘤* 2008; 28: 726-727
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册. 第3版. 人民卫生出版社, 1996: 218
- Pratap J, Javed A, Languino LR, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. The Runx2 osteogenic transcription factor regulates matrix metalloproteinase 9 in bone metastatic cancer cells and controls cell invasion. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 8581-8591
- Chinni SR, Sivalogan S, Dong Z, Filho JC, Deng X, Bonfil RD, Cher ML. CXCL12/CXCR4 signaling activates Akt-1 and MMP-9 expression in prostate cancer cells: the role of bone microenvironment-associated CXCL12. *Prostate* 2006; 66: 32-48
- 郭坤, 沙焕臣, 马清涌, 王连才, 胡恒通. 去甲肾上腺素对胰腺癌细胞株MiaPaCa-2侵袭能力的影响. *西安交通大学学报(医学版)* 2010; 31: 265-268
- Binker MG, Binker-Cosen AA, Richards D, Oliver B, Cosen-Binker LI. EGF promotes invasion by PANC-1 cells through Rac1/ROS-dependent secretion and activation of MMP-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 445-450
- Han F, Zhu HG. Caveolin-1 regulating the invasion and expression of matrix metalloproteinase (MMPs) in pancreatic carcinoma cells. *J Surg Res* 2010; 159: 443-450
- Bloomston M, Zervos EE, Rosemurgy AS 2nd. Matrix metalloproteinases and their role in pancreatic



# ■同行评价

本文学术价值较高,对胰腺癌的治疗产生了一定的积极作用,为中药氧化苦参碱治疗胰腺癌提供实验数据。

- cancer: a review of preclinical studies and clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 668-674
- 11 Leung E, McArthur D, Morris A, Williams N. Cyclooxygenase-2 inhibition prevents migration of colorectal cancer cells to extracellular matrix by down-regulation of matrix metalloproteinase-2 expression. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 342-347
- 12 Ishizaki T, Katsumata K, Tsuchida A, Wada T, Mori Y, Hisada M, Kawakita H, Aoki T. Etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits liver metastasis of colorectal cancer cells via the suppression of MMP-9 activity. *Int J Mol Med* 2006; 17: 357-362
- 13 Kurihara Y, Hatori M, Ando Y, Ito D, Toyoshima T, Tanaka M, Shintani S. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the invasiveness of oral squamous cell carcinoma cell lines via down-regulation of matrix metalloproteinase-2 production and activation. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 425-432
- 14 Suh Y, Afaq F, Johnson JJ, Mukhtar H. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF-kappaB-signaling pathways. *Carcinogenesis* 2009; 30: 300-307
- 15 Zervos EE, Norman JG, Gower WR, Franz MG, Rosemurgy AS. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates human pancreatic cancer growth in vitro and decreases mortality and tumorigenesis in vivo. *J Surg Res* 1997; 69: 367-371
- 16 Rozanov DV, Savinov AY, Golubkov VS, Postnova TI, Remacle A, Tomlinson S, Strongin AY. Cellular membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) cleaves C3b, an essential component of the complement system. *J Biol Chem* 2004; 279: 46551-46557
- 17 Koshiha T, Hosotani R, Wada M, Fujimoto K, Lee JU, Doi R, Arii S, Imamura M. Detection of matrix metalloproteinase activity in human pancreatic cancer. *Surg Today* 1997; 27: 302-304
- 18 Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, Neoptolemos JP, Boyd MT. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer: increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2832-2845
- 19 Bramhall SR, Neoptolemos JP, Stamp GW, Lemoine NR. Imbalance of expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of the matrix metalloproteinases (TIMPs) in human pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1997; 182: 347-355
- 20 李霞, 孙玲玲, 李宏, 付伟伟, 邢晓明, 李玉军. 胰腺癌中CXCR-4和MMP-2的表达及其临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2009; 25: 295-297
- 21 Liu SC, Yang SF, Yeh KT, Yeh CM, Chiou HL, Lee CY, Chou MC, Hsieh YS. Relationships between the level of matrix metalloproteinase-2 and tumor size of breast cancer. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 92-96
- 22 Chandru H, Sharada AC, Manjunath S. [Expression of matrix metalloproteinase (MMP-2) and extracellular matrix metalloproteinases inducer (EMMPRIN) in benign and advanced breast cancer tissue samples]. *Biomed Khim* 2007; 53: 461-467
- 23 Wu ZS, Wu Q, Yang JH, Wang HQ, Ding XD, Yang F, Xu XC. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2050-2056
- 24 Frich L, Bjørnland K, Pettersen S, Clausen OP, Gladhaug IP. Increased activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 after hepatic radiofrequency ablation. *J Surg Res* 2006; 135: 297-304
- 25 Sillanpää S, Anttila M, Voutilainen K, Ropponen K, Turpeenniemi-Hujanen T, Puistola U, Tammi R, Tammi M, Sironen R, Saarikoski S, Kosma VM. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 296-303
- 26 Iniesta P, Morán A, De Juan C, Gómez A, Hernando F, García-Aranda C, Frías C, Díaz-López A, Rodríguez-Jiménez FJ, Balibrea JL, Benito M. Biological and clinical significance of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 217-223
- 27 Giannopoulos G, Pavlakis K, Parasi A, Kavatzas N, Tiniakos D, Karakosta A, Tzanakis N, Peros G. The expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their tissue inhibitor 2 in pancreatic ductal and ampullary carcinoma and their relation to angiogenesis and clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2008; 28: 1875-1881
- 28 朱晓伟, 宝金荣, 布仁. 苦参碱和氧化苦参碱抗肿瘤作用机制研究进展. *化学试剂* 2010; 32: 82-84
- 29 Ho JW, Ngan Hon PL, Chim WO. Effects of oxymatrine from Ku Shen on cancer cells. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9: 823-826
- 30 王俊学, 王国俊. 苦参碱及氧化苦参碱的药理作用及临床应用. *肝脏* 2000; 5: 116-117
- 31 刘益均, 郑军, 肖文波, 周军. 氧化苦参碱对人胃癌SGC-7901细胞增殖及血管内皮生长因子表达的影响. *中国癌症杂志* 2010; 20: 22-26
- 32 李建国, 伍斌, 谢红付, 张江林, 易梅, 李吉. 氧化苦参碱对CD4+CD25+调节性T细胞(Tr)和淋巴细胞增殖的影响. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 993-999
- 33 万旭英, 罗明, 贺平, 吴孟超. 苦参碱和氧化苦参碱体外对人肝癌细胞的诱导分化作用. *中国药理学通报* 2009; 25: 977-999
- 34 于晓峰, 邹健, 冉志华. 氧化苦参碱对人胃癌细胞杀伤作用的机制. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1725-1730
- 35 赵毅, 王强, 邓鑫, 赵滢, 张天彪. 侵袭转移相关因子在胃肠道间质瘤中的检测及其意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 791-797

编辑 李军亮 电编 何基才