

基质金属蛋白酶-2基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌易感性的Meta分析

王勇, 王慧, 靳秀丽

■背景资料

在世界范围内, 每年约有74万患者死于胃癌(gastric cancer, GC), 且每年还有约99万新发GC患者, 占总病例数的8%及总死亡人数的10%, 是致癌症死亡的第二大原因。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是MMP家族内一种依赖锌存在的分泌蛋白酶, 因其浸润转移功能被认为可能是肿瘤发展的一种关键蛋白, 在肿瘤的形成和转移中起重要作用。

王勇, 王慧, 靳秀丽, 沈阳医学院附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110002

王勇, 主治医师, 主要从事消化内科的基础研究。

作者贡献分布: 此课题由王勇、王慧及靳秀丽设计; 研究过程由王勇与王慧完成; 数据分析和写作由王勇与靳秀丽完成。

通讯作者: 王勇, 主治医师, 110002, 辽宁省沈阳市和平区北九马路20号, 沈阳医学院附属第二医院消化内科。

syyxfry_wy@163.com

收稿日期: 2014-05-28 修回日期: 2014-06-15

接受日期: 2014-07-01 在线出版日期: 2014-09-18

Correlation of *MMP-2* gene polymorphism C-1306T with susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis

Yong Wang, Hui Wang, Xiu-Li Jin

Yong Wang, Hui Wang, Xiu-Li Jin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yong Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, 20 Beijiuma Road, Heping District, Shenyang 110002, Liaoning Province, China. syyxfry_wy@163.com

Received: 2014-05-28 Revised: 2014-06-15

Accepted: 2014-07-01 Published online: 2014-09-18

Abstract

AIM: To explore the correlation between the matrix metalloproteinase-2 (*MMP-2*) gene promoter single nucleotide polymorphism C-1306T (rs243865) and susceptibility to gastric cancer (GC).

METHODS: A computer search of MEDLINE (1966-2013), the Cochrane Library Database (Issue 12, 2013), EMBASE(1980-2013), CINAHL (1982-2013), Web of Science (1945-2013), Chinese Biomedical Literature Database (CBM) (1982-2013), Wanfang (1998-2013) and CNKI (1915-2013) was performed to retrieve relevant studies. Meta-analysis was performed using STATA12.0 statistical software. Risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

RESULTS: Seven independent case-control

studies with a total of 1687 GC patients and 2253 healthy subjects met the inclusion criteria. The findings of the meta-analysis demonstrated that *MMP-2* C-1306T polymorphism may be significantly associated with an increased risk of GC [allele model: RR = (1.05, 95%CI: 1.03-1.08), $P < 0.001$; dominant model: RR = (1.01, 95%CI: 1.00-1.02), $P = 0.046$]. Results of subgroup analysis by ethnicity showed a significant positive correlation between *MMP-2* C-1306T polymorphism and GC risk among Asians [RR = (1.06, 95%CI: 1.04-1.08), $P < 0.001$], but not among Caucasians ($P > 0.05$). Further subgroup analyses according to the detection method, genotype, and sample size found that there were significant correlations ($P < 0.05$ for all) between them in most subgroups.

CONCLUSION: Our findings confirm the hypothesis that *MMP-2* C-1306T polymorphism may contribute to an increased risk of GC, especially among Asian populations.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *MMP-2*; Single nucleotide polymorphism; Gastric cancer; Meta-analysis

Wang Y, Wang H, Jin XL. Correlation of *MMP-2* gene polymorphism C-1306T with susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3972-3979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3972>

摘要

目的: 本Meta分析旨在探讨基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因启动子区单核苷酸(C-1306T, rs243865)多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性的关联。

方法: 参照Cochrane协作网制定的检索策略进行检索, 计算机检索MEDLINE(1966-2013)、the Cochrane Library Database(Issue 12, 2013)、

■同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

EMBASE(1980-2013)、CINAHL(1982-2013)、Web of Science(1945-2013)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1982-2013)、万方(1998-2013)和中国知网(CNKI)(1915-2013)等. 使用STATA 12.0统计软件进行Meta分析, 分别计算危险比(risk ratio, RR)及其95%可信区间(95% confidence intervals, 95%CI).

结果: 本Meta分析共计纳入7项病例对照研究, 1687例GC患者和2253名健康对照者. Meta分析结果表明: *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与GC发生风险显著相关等位基因模型: $RR = 1.05$, 95%CI: 1.03-1.08, $P < 0.001$; 显性基因模型: $RR = 1.01$, 95%CI: 1.00-1.02, $P = 0.046$. 根据种族不同进行亚组分析发现: 在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能增加患GC的风险 $RR = 1.06$, 95%CI: 1.04-1.08, $P < 0.001$, 但在欧美人群中见明显关联性($P > 0.05$). 进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性(均 $P < 0.05$).

结论: *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与亚洲人群GC易感性的增加有关.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 基质金属蛋白酶-2; 单核苷酸多态性; 胃癌; Meta分析

核心提示: 本Meta分析提供了基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性相关的全面而可靠的资料, 表明在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能与GC发生风险显著相关, *MMP-2*基因的功能多态性可能有助于进一步阐明GC的发病机制.

王勇, 王慧, 靳秀丽. 基质金属蛋白酶-2基因启动子区单核苷酸多态性与胃癌易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(26): 3972-3979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i26.3972>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是由胃黏膜腺上皮病变引起的恶性肿瘤, 在世界范围内, 每年约有74万患者死于GC, 且每年还有约99万新发GC患者, 占总病例数的8%及总死亡人数的10%, 是致癌症死亡的第二大原因^[1]. 此外, GC的发生具有显著的地理性差异, 约70%的新发病例出现在发展

中国家, 其中男性的发病率约为女性的两倍^[2]. GC的发生发展是一个多基因、多阶段变异积累的复杂过程, 涉及到多种基因的遗传学和表遗传学变异^[3,4]. 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, *MMP-2*)基因位于16号染色体, 由13个外显子和12个内含子组成, 跨越约27 kb的区域, 是MMP家族内一种依赖锌存在的分泌蛋白酶, 因其浸润转移功能被认为可能是肿瘤发展的一种关键蛋白, 在肿瘤的形成和转移中起重要作用^[5,6]. 近年来, 大量研究表明*MMP-2*基因多态性可能与GC的发生密切相关^[7-9], 但此结论尚存争议. 本Meta分析旨在探讨*MMP-2*基因启动子区单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与GC的易感性关联, 以期对未来GC的临床诊断及治疗提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 参照Cochrane协作网制定的检索策略进行检索, 计算机检索MEDLINE(1966-2013)、the Cochrane Library Database(Issue 12, 2013)、EMBASE(1980-2013)、CINAHL(1982-2013)、Web of Science(1945-2013)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1982-2013)、万方(1998-2013)和中国知网(CNKI)(1915-2013)等. 采用关键词和主题词相结合的文献检索策略, 检索中文词主要包括: SNP、基因多态性、多态性、GC、基质金属蛋白酶、基质金属蛋白酶-2等; 检索英文词主要包括: single nucleotide polymorphism、SNP、genetic polymorphism、polymorphism、gastric cancer、GC、stomach cancer、matrix metalloproteinase、matrix metalloproteinase-2、*MMP-2*等. 手工检索纳入文献的参考文献以发现潜在符合纳入标准的研究. 纳入标准: (1)关于*MMP-2*基因C-1306T多态性与GC易感性的病例对照研究; (2)所有患者均符合GC的诊断标准; (3)健康对照组的基因型频率应遵循哈迪-温伯格平衡(hardy-weinberg equilibrium, HWE); (4)研究必须提供充分的有关基因型频率的数据资料. 同一作者采用相同病例进行了多项研究并发表, 则仅纳入样本量最大的研究或者最近发表的研究.

1.2 方法

1.2.1 数据提取: 采用统一制定的数据收集表, 由王勇和王慧两位研究者分别独立提取纳入文献的数据资料, 主要数据信息包括: 标题、第一作者、发表时间、国家、种族、研究设计、样本量、样本来源、基因分型方法、HWE的证据

■ 研发前沿

近年来, 大量研究表明*MMP-2*基因多态性可能与GC的发生密切相关, 但此结论尚存争议.

■相关报道

目前大多数学者认为MMP-2启动子区域1306位点C→T的转换破坏了转录因子Sp1的结合位点,从而显著降低了启动子的活性。

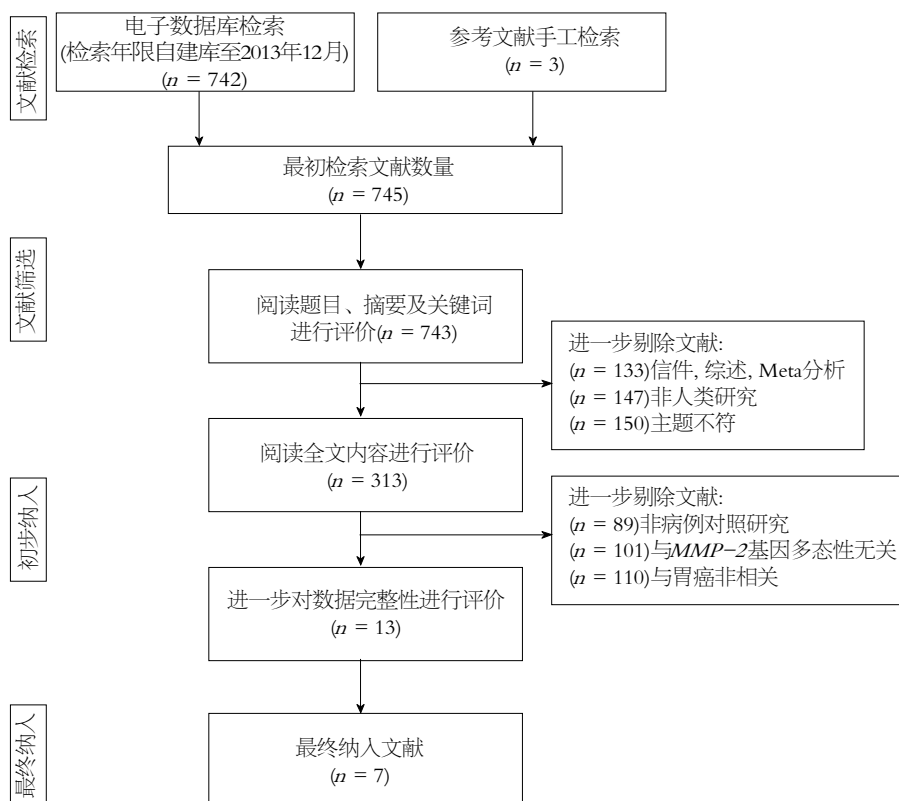


图1 文献筛选流程图. MMP-2: 基质金属蛋白酶-2.

等. 如存在争议, 通过与第三方讨论解决分歧.

1.2.2 纳入文献质量评分: 由王勇和靳秀丽两位研究者根据纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评分量表分别对纳入文献的质量进行评价. NOS评分量表标准为: 选题(0-4分), 学科的可比性(0-2分), 临床疗效(0-3分)等三方面的内容. NOS评分量表满分为9分, 得分 ≥ 7 分为高质量文献.

统计学处理 采用STATA12.0(Stata Corp, College Station, TX, USA)统计软件进行Meta分析. 计算危险比(risk ratio, RR)及其95%可信区间(95% confidence intervals, 95%CI), 用Z检验来评估合并效应值和RR值的统计学意义. 各研究间异质性采用Cochran Q检验和 I^2 检验进行评价, 如果Cochran Q检验显示 $P < 0.05$ 或 I^2 检验显示 I^2 值 $> 50\%$, 表明各研究间存在异质性, 采用随机效应模型分析, 反之则采用固定效应模型分析. 通过亚组分析来探索异质性和敏感性分析来评估单个研究对总体的影响. 利用Begg漏斗图和Egger线性回归分析纳入文献是否存在发表偏移以评价原始分析结果的真实可靠性.

2 结果

2.1 纳入研究的基线特征 本研究共检索到相关

文献745篇, 根据其题目和摘要剔除430篇, 进一步阅读全文并评价数据完整性后剔除308篇, 最终7项病例对照研究进入本Meta分析^[8-14], 共包括1687例GC患者和2253名健康对照者. 纳入研究的发表时间在2006至2011年. 文献纳入筛选流程如图1. 纳入文献中5项研究对象来源于亚洲人群, 2项研究对象来源于欧美人群. 纳入的7项研究分别采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RELP)法检测、直接测序法(direct sequencing, DS)、等位基因特异性PCR(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)方法和一步法荧光定量RT-PCR Array检测方法(TaqMan-array). 所有纳入研究的基因型分布均符合遗传学HWE平衡(均 $P > 0.05$). 所有纳入研究均为中高等质量研究(NOS评分均 > 5 分). 纳入文献的基线特征和质量评价如表1.

2.2 Meta分析 经异质性检验, 各研究不存在明显异质性, 故采用固定效应模型($I^2 = 46.5\%$, $P = 0.082$). 2种遗传模型合并结果显示, MMP-2基因C-1306T多态性与GC患病风险密切相关, 携带突变等位基因的个体, 患GC的风险比较高, 差异有统计学意义等位基因模型: $RR = 1.05$, 95%CI:

表 1 纳入文献基线特征及质量评价

第一作者	国家	种族	对照组 来源	样本量		性别 (男/女)		年龄(岁)		检测方法	HWE检 验(P值)	NOS 评分
				病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组			
Liu等 ^[10] 2011	中国	亚洲人	普通人群	344	324	297/47	268/56	60.3 ± 9.8	59.8 ± 7.8	PCR-RFLP	0.061	8
Lin等 ^[11] 2011	中国	亚洲人	普通人群	479	469	347/132	328/141	—	—	Direct sequencing	0.524	5
Kim等 ^[12] 2011	韩国	亚洲人	医院人群	153	326	101/52	160/166	57.8	55.2	Direct sequencing	0.083	8
Li等 ^[7] 2010	中国	亚洲人	普通人群	257	624	168/89	400/224	60.5 ± 8.3	60.4 ± 8.4	PCR-RFLP	0.568	8
Alakus等 ^[9] 2010	德国	欧美人	普通人群	135	58	85/50	—	66 (32-87)	—	TaqMan array	0.401	6
Wu等 ^[13] 2007	中国	亚洲人	医院人群	240	283	143/97	170/113	61.1 ± 14.7	59.0 ± 13.1	Direct sequencing	0.138	8
Kubben等 ^[8] 2006	荷兰	欧美人	普通人群	79	169	58/21	64/105	66 (35-91)	33 (18-73)	ARMS- PCR	0.07	7

NOS: 纽卡斯尔-渥太华评分; PCR-RFLP: 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性检测法; ARMS-PCR: 等位基因特异性PCR方法; Direct sequencing: 直接测序法; TaqManarray: 一步法荧光定量RT-PCR Array检测方法。

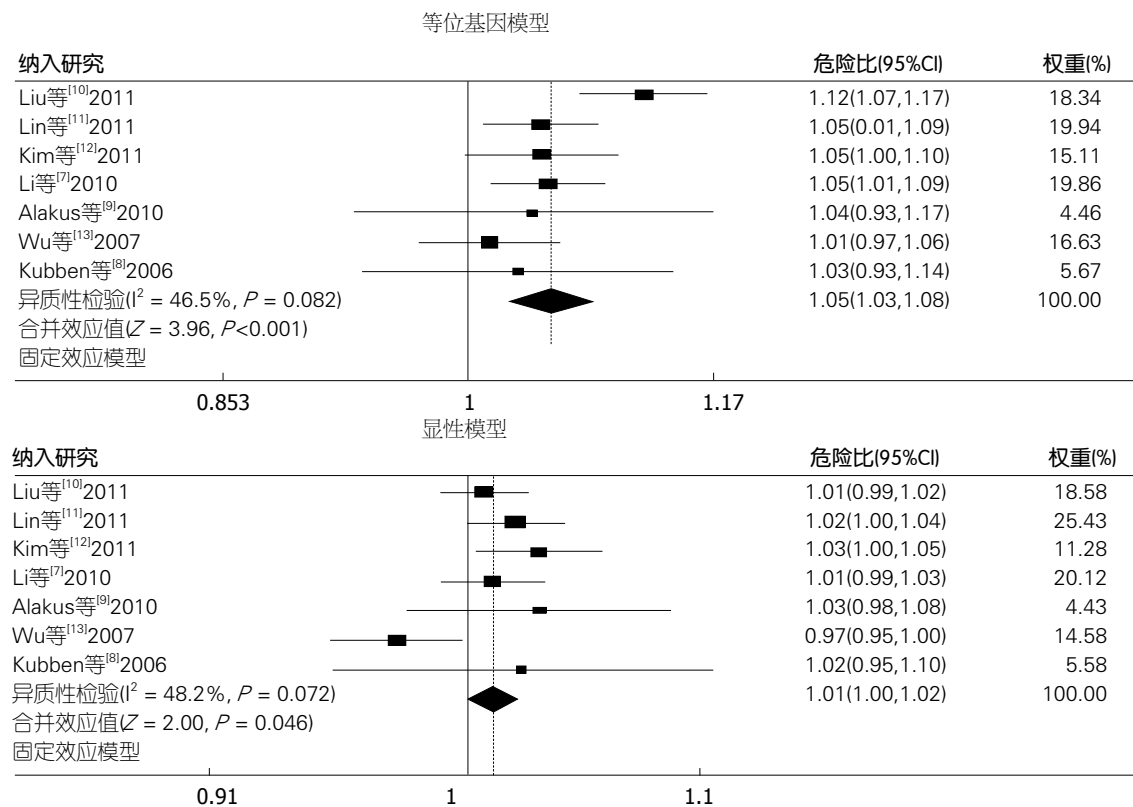


图 2 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联森林图. A: 等位基因模型; B: 显性模型.

1.03-1.08, $P < 0.001$; 显性基因模型: $RR = 1.01$, 95%CI: 1.00-1.02, $P = 0.046$ (图2).

*MMP-2*基因C-1306T多态性与不同人群GC易感性的Meta分析结果, 本研究包括5项研究来自亚洲人群, 另2项研究来自欧美人群. 本研

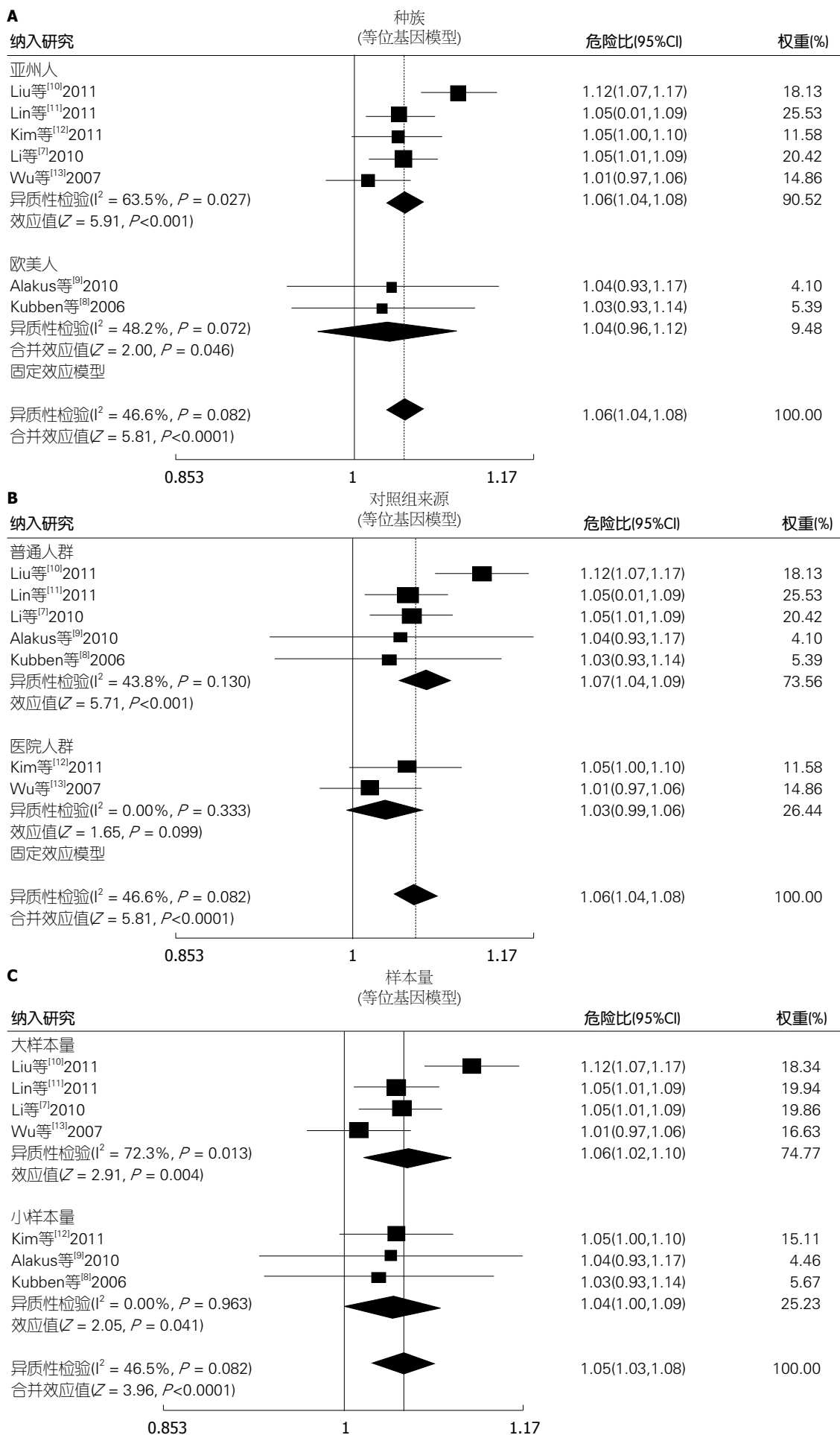
究分别对两种人群进行了亚组分析, 比较不同种族间*MMP-2*基因C-1306T多态性和GC风险的关系. 随机效应模型合并分析结果表明, 在亚洲人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性可能增加患GC的风险 $RR = 1.06$, 95%CI: 1.04-1.08, $P <$

■ 创新盘点

*MMP-2*基因上的单核苷酸多态性可能通过影响其转录水平和蛋白质表达而促进胃癌的发生发展, 但是该结论尚未得到广泛的应用和证明. 本研究通过Meta分析的方法对此结论进行综合分析评价.

■应用要点

MMP-2基因启动子区SNP与GC易感性相关的诸多研究结果进行综合统计研究,为两者间关系提供客观依据,以期对临床工作和研究提供科学依据。



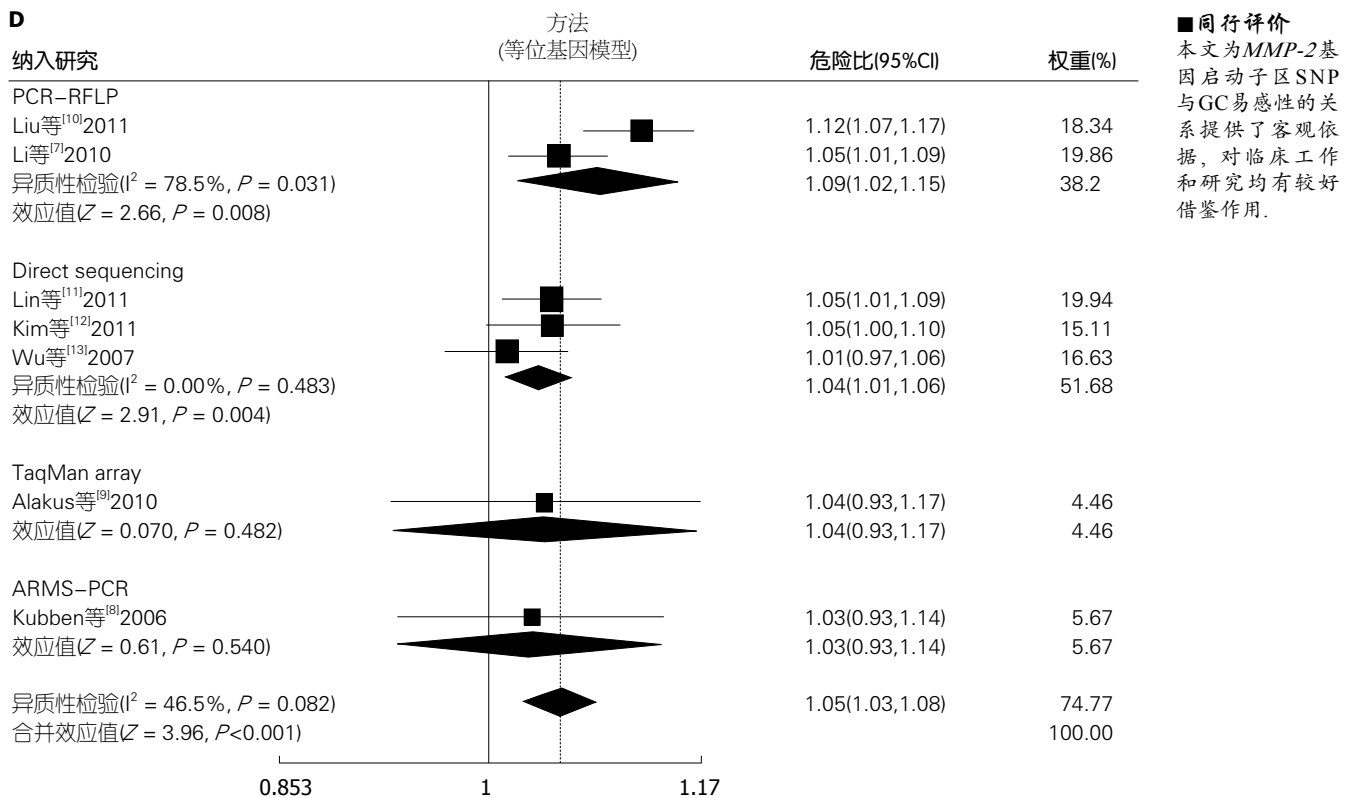


图 3 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联亚组分析森林图。A: 种族; B: 对照组来源; C: 样本量; D: 方法。

表 2 单因素和多因素Meta回归分析

异质性因素	相关系数	标准误	Z值	P值	95%CI	
					下限	上限
发表年限						
单因素	0.089	0.052	1.69	0.090	-0.014	0.191
多因素	-0.033	0.236	-0.14	0.888	-0.496	0.429
种族						
单因素	-0.271	0.269	-1.01	0.313	-0.798	0.255
多因素	0.032	1.821	0.02	0.986	-3.538	3.602
对照组来源						
单因素	-0.193	0.254	-0.76	0.448	-0.690	0.305
多因素	0.018	1.199	0.02	0.988	-2.332	2.369
检测方法						
单因素	-0.111	0.049	-2.28	0.023	-0.207	-0.016
多因素	-0.161	0.417	-0.39	0.700	-0.979	0.657
样本量						
单因素	-0.206	0.239	-0.86	0.389	-0.674	0.262
多因素	0.078	0.935	0.08	0.933	-1.753	1.910

0.001; 但在欧美人群中, *MMP-2*基因C-1306T多态性与GC的患病率无明显相关性, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(图3)。进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性(均 $P < 0.05$)(图3)。

2.3 敏感性分析与发表偏移 采用单因素和多因素Meta回归分析是否存在异质性, 结果显示未发现可能存在的异质性来源(表2)。本研究逐一删除纳入研究进行敏感性分析以评价单一研究对总体结果的影响, 无单一研究可显著影响整体合并的RR值(图4)。2个Begger倒漏斗图均显示

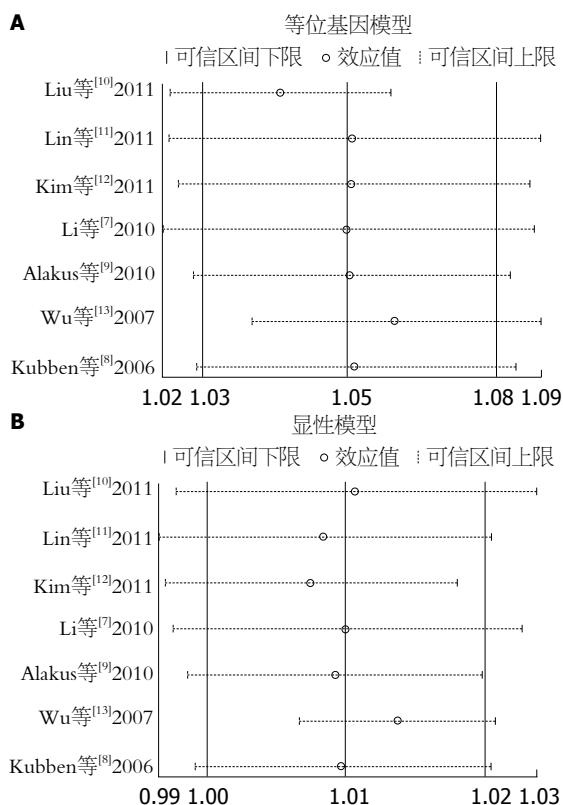


图4 基质金属蛋白酶-2基因C-1306T多态性与胃癌易感性关联敏感分析图。A: 等位基因模型; B: 显性模型。

左右基本对称, Egger检测提示无明显发表偏倚 (均 $P>0.05$), 结论可信度较高(图5)。

3 讨论

MMPs具有切断组成细胞外基质各组分的能力, 如胶原蛋白层黏连蛋白纤维结合蛋白和蛋白聚糖等, 与恶性肿瘤的进展侵袭和转移密切相关^[14]。MMP-2是MMPs家族的重要成员之一, 其基因上的SNP可能通过影响其转录水平和蛋白质表达而促进GC的发生发展^[15]。但是该结论尚未得到广泛的应用和证明。因此, 本研究通过Meta分析的方法对此结论进行综合分析评价。

本Meta分析的研究结果表明, MMP-2基因C-1306T多态性可能与GC的患病风险有关, 这表明MMP-2基因C-1306T多态性可能是诱发GC的一个重要的危险因素。虽然MMP-2基因C-1306T多态性在GC发生和发展过程中的功能机制还没有得到确切的了解。但MMPs家族有促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 降低肿瘤细胞对NK细胞的敏感性, 抑制T淋巴细胞的增殖进而帮助肿瘤细胞逃避自身免疫监视的功能已明确, 故MMPs在肿瘤发生和发展的各个阶段均有着十分重要的作用^[16]。MMP-2是基质金属蛋白酶

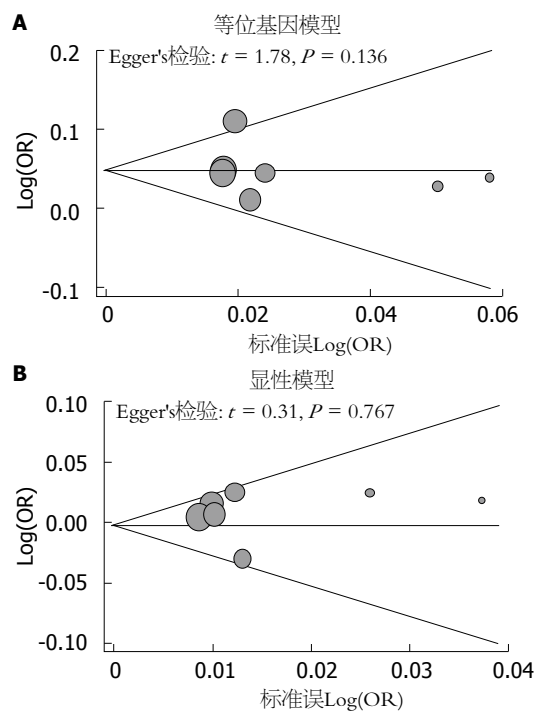


图5 Begger倒漏斗图和Egger检验评价发表偏移。A: 等位基因模型; B: 显性模型。

MMPs的家族成员, MMP-2基因启动子区域上游1306C/T的多态位点, C被T替代后, 使SP1结合区域失活, 抑制启动子活化, 使该基因的转录水平下降而影响蛋白表达^[17]。单核苷酸多态-735C/T位于MMP-2基因启动子区的另一个SP1结合序列, CT转换破坏了SP1结合位点, 导致启动子活性下降, 从而使基因转录水平下降而影响蛋白表达, 继而影响GC的发生和发展^[18]。为进一步验证以上结论, 本Meta分析还根据种族、基因分型方法、样本来源和样本量大小进行了亚组分析。其中种族的亚组分析显示, 在亚洲人群中MMP-2基因C-1306T多态性和GC的发生风险显著相关, 但在欧洲人群中并没有发现这一关联。这可能是因为MMP-2基因C-1306T位点的等位基因和基因型的分布在这两种人群中是不同的, 也可能于患者年龄、性别比例以及饮食习惯和每个人的病情严重程度有关。进一步根据检测方法、基因型、样本量大小进行亚组分析发现, 在多数亚组中发现他们之间均存在显著相关性。综上所述, 本研究结果与既往研究结果基本一致, 故推测MMP-2基因C-1306T多态性可能GC发生风险密切相关。

与其他Meta分析一样, 本研究也存在一定的不足与局限性: 首先, 纳入文献过少可能影响本Meta分析结果的统计效能, 故我们期望以后

能扩大样本量进一步深入研究; 其次, 作为一种回顾性研究, Meta分析可能存在回顾或选择偏倚, 从而影响研究结果的可信度; 再次, 由于无法获取纳入研究的原始数据, 限制了本研究对MMP-2基因多态性在GC患者易患性具体关联的深入探讨. 第二个限制性因素是, 由于多种因素的如种族、研究设计和基因分型方法的研究会造成统计学的差异; 更重要的是, 在所有的纳入研究中病例和对照的纳入标准并不明确, 这也可能影响我们的结果.

总之, 本Meta分析提供了全面而可靠的资料, MMP-2基因的功能多态性可能有助于进一步阐明GC的发病机制. 故MMP-2基因多态性可以用于识别在早期阶段的GC患者. 但由于上述局限性的存在, 本结论尚需要更多的大样本量的研究予以验证.

4 参考文献

- 1 Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 437-447 [PMID: 20410336]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855]
- 3 Ando T, Yoshida T, Enomoto S, Asada K, Tatematsu M, Ichinose M, Sugiyama T, Ushijima T. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer* 2009; 124: 2367-2374 [PMID: 19165869 DOI: 10.1002/ijc.24219]
- 4 Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- 5 Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14: 455-463 [PMID: 1445287]
- 6 Ali MA, Chow AK, Kandasamy AD, Fan X, West LJ, Crawford BD, Simmen T, Schulz R. Mechanisms of cytosolic targeting of matrix metalloproteinase-2. *J Cell Physiol* 2012; 227: 3397-3404 [PMID: 22212960 DOI: 10.1002/jcp.24040]
- 7 Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, Chen ZF, Wang SJ. Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. *Mol Biol Rep* 2010; 37: 197-205 [PMID: 19562509 DOI: 10.1007/s11033-009-9593-4]
- 8 Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ, van den Berg M, van der Reijden JJ, Griffioen G, van de Velde CJ, Lamers CB, Verspaget HW. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 744-751 [PMID: 16940985]
- 9 Alakus H, Afriani N, Warnecke-Eberz U, Bollschweiler E, Fetzner U, Drebber U, Metzger R, Hölscher AH, Mönig SP. Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *World J Surg* 2010; 34: 2853-2859 [PMID: 20730428 DOI: 10.1007/s00268-010-0761-4]
- 10 Liu L, Wu C, Wang Y, Zhong R, Wang F, Zhang X, Duan S, Lou J, Yu D, Tan W, Yuan J, Wu T, Nie S, Miao X, Lin D. Association of candidate genetic variations with gastric cardia adenocarcinoma in Chinese population: a multiple interaction analysis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 336-342 [PMID: 21148629 DOI: 10.1093/carcin/bgq264]
- 11 Lin XD, Chen G, Li C, Zhang LY, Shi Y, Zhou DM, Zheng XW. [Association of polymorphism in matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 with genetic susceptibility of gastric cancer]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2011; 45: 711-716 [PMID: 22169692]
- 12 Kim J, Pyun JA, Cho SW, Lee K, Kwack K. Lymph node metastasis of gastric cancer is associated with the interaction between poly (ADP-ribose) polymerase 1 and matrix metalloproteinase 2. *DNA Cell Biol* 2011; 30: 1011-1017 [PMID: 21612407 DOI: 10.1089/dna.2011.1250]
- 13 Wu CY, Wu MS, Chen YJ, Chen CJ, Chen HP, Shun CT, Chen GH, Huang SP, Lin JT. Clinicopathological significance of MMP-2 and TIMP-2 genotypes in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 799-808 [PMID: 17236757]
- 14 郭俊斌, 李昭铸. 几丁糖干预兔髌关节囊切开-愈合模型基质金属蛋白酶2的表达. *中国组织工程研究* 2012; 16: 9792-9796
- 15 金啸, 汪延乐, 王丽, 欧学平, 宋萌. 基质金属蛋白酶在涎腺良、恶性多形性腺瘤中的表达. *口腔颌面外科杂志* 2013; 23: 352-356
- 16 陈凤, 杨淑娟, 田智, 温圆圆, 谢瑶, 潘雄飞, Marie Loh, 黄荷, 兰慧. MMP-2和TIMP-2基因多态性与胃癌发病风险的研究. *现代预防医学* 2014; 41: 130-133
- 17 王青, 赵华栋, 阴继凯, 董瑞, 鲁建国. COX-2和MMP-2在结肠癌组织中的表达及其临床意义. *海南医学院学报* 2012; 18: 614-616
- 18 刘金星, 孙兴旺. MMP-9基因多态性与胃肠道肿瘤发生发展中的作用研究进展. *西南军医* 2010; 12: 1162-1164

编辑 田滢 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

