

基质金属蛋白酶-2、9 在胃癌中的研究进展

黎 进¹综述,马炬明²审校

(1.浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053;

2.中国人民解放军第 117 医院,浙江 杭州 310013)

摘 要:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)中的 MMP-2、9 是癌细胞侵袭、转移过程中的两个关键酶。MMP-2、9 的激活可以形成 IV 型胶原酶,降解细胞外基质,破坏完整的基底膜,导致胃癌细胞浸润周围组织,侵入血管和淋巴管,向远处转移。近年来,越来越多的研究开始关注 MMP-2、9 调节肿瘤细胞侵袭和转移的信号通路及其在胃癌发生发展、预后中所发挥的作用。全文探讨了 MMP-2、9 在胃癌中的作用及其可能的信号通路,同时对基质金属蛋白酶-2、9 在胃癌发生发展、预后及其抑制剂在胃癌治疗中的研究进行简单的总结。

关键词:基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶-9;胃癌;侵袭;转移;预后

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)05-0403-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.05.A012

Research Progress in Matrix Metalloproteinase -2,9 in Gastric Cancer

LI Jin¹, MA Ju-ming²

(1.The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. The 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310013, China)

Abstract: Matrix metalloproteinases, especially MMP-2,9 are two key enzymes in the process of gastric cancer invasion and metastasis. MMP-2,9 can be activated to IV collagenase which may degrade the extracellular matrix and basement membrane, facilitating vessels form and enhancing cell invasion and metastasis of gastric cancer. In recent years, the signaling pathways that MMP-2,9 regulate the invasion and metastasis of gastric cancer, more and more research pay attention to carcinogenesis and prognosis in gastric cancer. This review discusses the role of MMP-2,9 in gastric cancer and its possible signal pathway. Meanwhile, it summarizes the character of MMP-2,9 to carcinogenesis, prognosis of gastric cancer and the application of metalloproteinase inhibitors in the gastric cancer treatment.

Key words: matrix metalloproteinases-2; matrix metalloproteinases-9; gastric cancer; invasion; metastasis; prognosis

胃癌的侵袭转移是胃癌死亡的主要原因。侵袭转移是一个多步骤、多阶段和多因素参与的过程,明确的机制仍不清楚。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类能降解几乎所有细胞外基质、高度同源性、锌离子和钙离子依赖性的内源性蛋白水解酶家族。首个 MMP 在 1962 年由 Gross 和 Lapierre 发现^[1]。近年来研究发现基质金属蛋白酶家族中的 MMP-2、MMP-9 在胃癌组织中的表达显著性增高,与胃癌的侵袭转移密切相关;且这两种酶对胃

癌的发生发展和预后发挥着非常重要的作用。

1 MMP-2、9 与胃癌的发生发展

基质金属蛋白酶在胃癌的发生、发展中发挥重要作用,它是降解细胞外基质最重要的一组蛋白酶,以基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)最为重要^[2]。但这两种酶的作用机制不同:MMP-2 主要促进细胞外基质蛋白的水解;而 MMP-9 主要调节血管内皮细胞的通透性,促进肿瘤新生血管的形成^[3]。胃癌的发生、发展依赖于新生血管和淋

收稿日期:2014-10-28;修回日期:2015-02-02

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY14H160045)

通讯作者:马炬明, E-mail: majm117@sina.com

巴管的生成。新生血管生成包括三个步骤:内皮细胞增殖、细胞外基质降解和内皮细胞迁移^[4],而新生血管和淋巴管生成主要依靠 MMP-2 和 MMP-9 两种酶作用。钟华等^[5]运用免疫组织化学技术检测 44 例胃癌患者胃黏膜标本中 MMP-2、9 的表达情况,发现有浆膜浸润的胃癌患者中 MMP-2、MMP-9 阳性表达率分别为 90.9%、87.9%,均显著性高于无浆膜浸润的胃癌患者(分别为 45.5%、45.5%)($P<0.01$);有淋巴结转移的胃癌患者中 MMP-2、MMP-9 阳性表达率均为 91.2%,均显著性高于无淋巴结转移的胃癌患者(分别为 40.0%、30.0%, $P<0.01$),提示 MMP-2、9 参与了胃癌的发生发展。赵丹等^[6]采用免疫组化 SP 法检测 65 例胃癌组织和 20 例正常胃黏膜组织中 MMP-2 和 MMP-9 的表达情况,发现 MMP-2 和 MMP-9 在胃癌组织中的阳性表达率(分别为 67.7%、72.3%)明显高于其在正常胃黏膜组织中的阳性表达率(分别为 15.0%、25.0%),而且 MMP-2 和 MMP-9 阳性表达率与肿瘤的浸润深度、组织学分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期有统计学意义的相关性,从而推断 MMP-2、9 在胃癌的发生、发展过程中发挥重要作用。因此,MMP-2、9 与胃癌的发生发展关系密切,它们参与胃癌的发生,与肿瘤的恶性程度有明显相关性;同时,还与肿瘤的侵袭转移密切相关,是促进胃癌发生发展的两种重要蛋白酶。

2 MMP-2、9 调节胃癌侵袭和转移常见信号通路

胃癌的侵袭、转移与蛋白酶有关,尤其是胃癌细胞分泌的基质金属蛋白酶。胃癌细胞可以通过自身分泌或刺激其他宿主细胞分泌基质金属蛋白酶-2、9 降解细胞外基质和基底膜,破坏其屏障作用,促进局部侵袭和远处转移^[7]。目前认为 MMPs 促进肿瘤侵袭和转移的机制为细胞外基质的降解和调节肿瘤的生长^[8]。总结相关文献发现,MMP-2、9 参与调节胃癌侵袭和转移的常见信号通路主要有 6 条,包括 Hedgehog 信号通路、Shh 信号通路、NF- κ B 途径、Id1-MMP 通路、Notch 信号通路和 PI3K/Akt 信号通路。

2.1 Hedgehog 信号通路

在研究果蝇基因突变时发现了 *Hedgehog* 基因,*Hedgehog*、*Patched*、*Smoothened* 及 *Gli* 组成了

Hedgehog 信号通路。欧阳小波等^[9]为了探索胃癌组织中 *Hedgehog* (Hh) 信号通路分子 (Shh 和 Gli1) 和 MMP-9 的表达情况,运用免疫组织化学技术检测 54 例人胃癌组织、癌旁组织和 30 例正常胃黏膜组织中 Shh、Gli1 和 MMP-9 蛋白表达,发现胃癌组织中 Shh、Gli1 和 MMP-9 阳性表达率分别为 68.52%、61.11%和 64.81%,均明显高于癌旁组织 (27.78%、24.07%和 22.22%) 和正常组织 (36.67%、26.67%和 33.33%)($P<0.05$),从而推断 *Hedgehog* 信号通路可以上调 MMP-9 的表达,降解细胞外基质和基底膜,诱导肿瘤血管生成,增加胃癌细胞的侵袭性,促进胃癌的侵袭转移。

2.2 Shh 信号通路

尽管 *Hedgehog* 信号通路在促进肿瘤形成中发挥重要作用,但其调节肿瘤的细胞分子的具体机制仍不清楚。*Hedgehog* 信号通路的上游配体 Shh 不同程度地激活肿瘤细胞更具有侵袭性和转移能力^[10]。Yoo 等^[11]通过研究 Shh 信号通路 AGS 和 MKN-28 胃癌细胞的侵袭表型和运动能力的关系,首次提出 Shh 可以激活 TGF- β 来上调 MMP-9 和 MMP-2 的活性而促进胃癌细胞的侵袭和转移,揭示胃癌具有的高侵袭性和转移能力的机制与 Shh-TGF- β -ALK5-Smad3-MMP-2、MMP-9 途径有关。Yoo 等^[12]也采用免疫组织化学方法检测 178 例胃癌组织的 Shh 蛋白,Shh 蛋白阳性表达率与淋巴结转移、淋巴管密度和胃癌预后差有关,从而证实了 Shh 信号通路通过激活 PI3K-Akt 途径,导致间质转化和 MMP-9 的激活,有助于胃癌转移。

2.3 NF- κ B 途径

核因子- κ B (NF- κ B) 为结合在编码免疫球蛋白 kappa 轻链基因启动子上的一种特异性转录因子,与损伤、炎症和肿瘤的发生机制有关^[13]。而 IL-17 是一个促炎症因子,也参与炎症发生和肿瘤微环境形成,IL-17 在自身免疫性疾病、炎症相关疾病和恶性肿瘤等发挥积极的作用。持续的炎症被认为与胃癌的发生有关,且 IL-17 可能通过刺激新生血管生成和癌细胞的迁移促进肿瘤的生长。Wang 等^[14]在用 IL-17A 治疗前将 NF- κ B 抑制剂加入 AGS 或 BGC-823 胃癌细胞培养液中,运用 Western Blot 检测发现 MMP-2 和 MMP-9 水平下降,加入 IL-17A 后,MMP-2、9 水平上升,从而推测 IL-17A 通过激活 NF- κ B 途径

上调 MMP-2、9 增强胃癌细胞的侵袭性和转移能力。

2.4 Id1-MMP 通路

分化抑制因子 1(inhibitor of differentiation 1, Id1) 是 bHLH 转录因子亚家族成员之一, 能够促进血管的生成, 在肿瘤的新生血管生成过程中起着重要作用, 可促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移。雷婷等^[15]研究 Id1 蛋白在胃癌中的表达及其对 MMP-2、9 表达的影响, 运用免疫组化、明胶酶谱实验、RT-PCR、Western Blot 和 ELISA 等检测方法, 最终发现 Id1 和 MMP-2、9 在胃癌组织中共表达, MMP-2、MMP-9 与 Id1 的共表达率分别为 73.7% 和 69.3%, Id1 上调可以促进 MMP-2、9 的表达, 有利于胃癌新生血管的生成, 促进胃癌转移。

2.5 Notch 信号通路

Notch 由保守的跨膜受体组成, 包括 Notch1、2、3、4, 它在细胞增殖、分化、凋亡、干细胞的维持和肿瘤发生中发挥重要作用^[16,17]。为研究 Notch2 在胃癌侵袭中的作用, Guo 等运用 MKN-45 胃癌细胞株建立了含有 Notch2 沉默基因干扰的 siRNA 转染细胞株, 采用 RT-PCR、RT-PCR 等检测方法, 发现下调 MKN-45 胃癌细胞中 Notch-2 的表达可以增加 PI3K/Akt 信号通路的活性, 从而提高 MMP-9 的表达, 增加肿瘤细胞的侵袭性^[18]。Delta-like 配体 4(DLL4) 是哺乳动物中 5 种 Notch 信号通路配体的一种。为探索 DLL4 在胃癌生物学行为和分子机制中的作用, Guo 等将重组的真核 DLL4 基因转染入 SGC7901 人类胃癌细胞中, 并将 DLL4 上调的胃癌细胞进行分离和扩增, 运用细胞增殖分析、Transwell 细胞体外侵袭实验、酶谱技术、免疫组织化学技术等方法检测, 发现 DLL4 上调可以使 MMP-2 分泌增加、MMP-2mRNA 水平增高, 但是 MMP-9 分泌减少、MMP-9mRNA 水平增高, 推断出 DLL4 的激活可以通过 Notch 信号通路促进 MMP-2 的分泌和表达, 从而影响胃癌的发展^[19]。

2.6 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 可被多种细胞因子和理化因素激活, 产生具有第二信使作用的肌醇脂物质的激酶; 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 主要负责由 PI3K 始动的生物信息的传导, 它处于 PI3K/AKT 信号通路的中心环节; 该信号通路在细胞代谢、细胞周期调控、细胞

生长凋亡等多种生物学过程中发挥着重要作用^[20]。Ye 等^[21]收集了 45 例不同分型的胃腺癌组织, 运用免疫组织化学技术检测加入 PI3K/Akt 信号通路阻滞剂后 PI3Kp85a、磷酸化 AKT(p-AKT)、Ki-67、MMP-2 的表达, 发现 PI3K/Akt 信号通路阻滞剂可以通过下调 Ki-67 和 MMP-2 的表达抑制胃癌的生长和转移。Fu 等研究^[22]表明 TGF- β 1 通过可以激活 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路增加 MMP-9 的表达, 从而促进胃癌侵袭转移。

然而, MMP-2、9 调节胃癌侵袭和转移的信号通路远不止这些, 以上文献提出的 6 条主要信号通路是近年研究的热点。通过对这些信号通路的研究, 我们能够逐步了解并明确胃癌发生及发展机制, 从而掌握 MMP-2、9 在胃癌侵袭转移中所起的作用。胃癌的侵袭转移过程包括肿瘤细胞的粘附、运动、对基质的降解和新生血管的形成等方面^[23]。以上所提的信号通路都是通过促进胃癌中 MMP-2 或 MMP-9 的表达来刺激胃癌的侵袭性和转移能力, 我们可以运用该特点来研制关于抑制 MMP-2、9 表达的靶向药物, 为胃癌的治疗提供新思路。

3 基质金属蛋白酶组织抑制剂与胃癌的治疗

探寻更为先进的治疗手段和方法成为肿瘤治疗的关键和难题^[24,25]。靶向治疗问世后受到广泛关注。基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) 是 MMPs 的主要天然抑制剂, 能够成为胃癌治疗的靶向药物。MMPs 和 TIMPs 的平衡决定着 MMPs 的活性, 若两者失去平衡, 将促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移^[26]。而 TIMPs 半衰期短, 不适用于临床。在这种情况下, 一种人工合成的 MMP 抑制剂马立马司他已经在不能手术的胃癌患者进行临床研究, 经过 4 周治疗, 内镜检查显示出血现象减少、间质纤维化增加^[27]。一项以生存期为终点指标的 III 期临床试验, 369 例不能手术的晚期胃癌患者服用广谱马立马司他或安慰剂作为维持治疗, 由于药物毒性引起的骨骼肌疼痛, 10% 患者退出试验, 该项研究结果完成时, 两组生存时间无统计学差异 ($P>0.05$)^[28]。但继续随诊 2 年后, 马立马司他治疗组中位生存时间 160 天, 2 年生存

率为9%,安慰剂组中位生存时间138天,2年生存率为3%($P<0.05$)^[29]。研究表明基质金属蛋白酶抑制剂能抑制MMPs的活性,成为胃癌治疗的靶向药物,但是效果还不理想,需进一步深入研究。

4 MMP-2、9与胃癌的预后

关于MMP-2、9与胃癌预后的关系,许多学者进行了广泛研究。Shen等^[30]运用荟萃分析对MMP-2在胃癌预后中的作用进行了系统回顾,发现MMP-2高表达的胃癌患者总生存期短(HR=1.92,95%CI:1.48~2.48)。此外,MMP-2高表达与TNM分期(HR=2.17,95%CI:1.64~2.87)、浸润深度(HR=2.59,95%CI:1.63~4.12)、淋巴结转移(HR=2.21,95%CI:1.69~2.88)和远处转移(HR=4.44,95%CI:1.24~15.94)等关系密切,从而推断MMP-2的高表达可能成为预测胃癌预后差的因子。MMP-2与胃癌的预后有关,MMP-9的作用也不容忽视。Chen等^[31]运用荟萃分析总结了包含1478例患者MMP-9与胃癌预后的关系,发现MMP-9高表达的胃癌患者的总生存期短(HR=1.69,95%CI:1.29~2.23, $P<0.01$),推断MMP-9能够作为判断胃癌患者预后的分子标志物,但其与胃癌预后的联系较弱,仍需要进一步的研究。国内李晓珊等^[32]运用免疫组化法检测101例胃癌及其癌旁组织中MMP-9的表达情况发现:全组胃癌患者的中位无复发生存期和总生存期分别为28.0个月和35.0个月,MMP-9低表达者的中位无复发生存期和总生存期分别为63.0个月和65.0个月,MMP-9高表达者分别为11.0个月和17.0个月,差异均有统计学意义($P<0.05$),证实MMP-9能够成为判断胃癌患者预后的有效的分子标志物。

根据以上文献分析,MMP-2和MMP-9是MMPs家族中两种重要的酶,其表达水平对胃癌生物学特征判断和预后评估均有重要作用^[33,34]。随着对它们的深入研究,越来越多的研究证实其与胃癌的预后不良相关,并可能作为靶向治疗的靶点。

5 小 结

MMP-2、9在胃癌整个过程中发挥着举足轻重的作用,它们通过降解细胞外基质、促进新生血管和

淋巴管的生成而促进胃癌的发生发展和侵袭转移。然而,两者在胃癌发生发展中具体机制仍不明确,对于两者在胃癌侵袭和转移中信号通路的研究,有助于明确其机制,而且MMP-2、9在胃癌发生发展过程中具体机制的深入研究有助于胃癌的早期诊断、治疗和预后评价。基质金属蛋白酶组织抑制剂已经应用于胃癌患者的治疗,但效果并不理想,如果能对其在胃癌的作用通路和机制进行深入研究,有助于将其运用在胃癌的靶向治疗中。

参考文献:

- [1] Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1962, 48(6): 1014-1022.
- [2] Li X, Qu L, Zhong Y, et al. Association between promoters polymorphisms of matrix metalloproteinases and risk of digestive cancers: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(9): 1433-1447.
- [3] Mroczko B, Lukaszewicz-Zajac M, Gryko M, et al. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) in gastric cancer [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(1): 125-131.
- [4] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5A): 3579-3583.
- [5] Zhong H, Liao AJ, Liu DQ. Relationship of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression to gastric carcinoma invasion and metastasis[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2012, 13(2): 3-4. [钟华, 廖爱军, 刘迪群. MMP-2、MMP-9与胃癌侵袭、转移的关系[J]. *实用临床医学*, 2012, 13(2): 3-4.]
- [6] Zhao D, Gong GW, Li SW, et al. Correlation of MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer and its relationship with gastric cancer biological behavior[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2013, 28(4): 341-343. [赵丹, 龚光伟, 李胜文, 等. MMP-2、MMP-9在胃癌中表达的相关性及其与胃癌生物学行为的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(4): 341-343.]
- [7] Hwang TL, Changchien TT, Wang CC, et al. Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1367-1371.
- [8] Epanchintsev A, Shyamsunder P, Verma RS, et al. IL-6, IL-8, MMP-2, MMP-9 are overexpressed in Fanconi anemia cells through a NF- κ B/TNF- α dependent mechanism [J]. *Mol Carcinog*, 2014, Oct.30. [Epub ahead of print]
- [9] Ou-yang XB, Hao YQ, Wang L. Expression and clinical significance of Shh, Gli1 and MMP-9 in gastric cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2011, 21(9): 1098-1101.

- [9] 欧阳小波,郝亚琴,王立. Shh、Gli1 和 MMP-9 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(9):1098-1101.]
- [10] Bailey JM,Mohr AM,Hollingsworth MA,et al. Sonic hedgehog paracrine signaling regulates metastasis and lymphangiogenesis in pancreatic cancer[J]. *Oncogene*,2009,28(40):3513-3525.
- [11] Yoo Young A,Kang Myoung Hee,Kim Jun Suk,et al. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF - beta- mediated activation of the ALK 5 - Smad 3 pathway[J]. *Carcinogenesis*,2008,29 (3):480-490.
- [12] Yoo Young A,Kang Myoung Hee,Lee Hyun Joo,et al. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt,EMT,and MMP-9 pathway in gastric cancer [J]. *Cancer Res*,2011,71(22):7061-7070.
- [13] Xing R,Cui JT,Xia N,et al. GKN1 inhibits cell invasion in gastric cancer by inactivating the NF-kappaB pathway [J]. *Discov Med*,2015,19(103):65-71.
- [14] Wang Y,Wu H,Wu X,et al. Interleukin 17A promotes gastric cancer invasiveness via NF-kB mediated matrix metalloproteinases 2 and 9 expression[J]. *PLoS One*,2014,9(6):1-6.
- [15] Lei T,Han S,Guo XY,et al. The regulation of matrix metalloproteinases by Id1 in gastric cancer [J]. *China Oncology*,2011,21(7):555-561.[雷婷,韩霜,郭雪艳,等. 由 Id1 介导的 MMP-2、MMP-9 对胃癌生成的调控作用[J]. 中国癌症杂志,2011,21(7):555-561.]
- [16] Andersson ER,Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signalling-are we there yet? [J]. *Nat Rev Drug Discov*,2014,13(5):357-378.
- [17] Zhang Q,Song X. Progress in Notch signaling pathway in cancer stem cells[J]. *China Cancer*,2014,23(7):585-590. [张奇, 宋鑫. Notch 信号通路在肿瘤干细胞中的研究进展[J]. 中国肿瘤,2014,23(7):585-590.]
- [18] Guo LY,Li YM,Qiao L,et al. Notch2 regulates matrix metalloproteinase 9 via PI3K/AKT signaling in human gastric carcinoma cell MKN-45 [J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(48):7262-7270.
- [19] Li GG,Li L,Li C,et al. Influence of up-regulation of Notch ligand DLL4 on biological behaviors of human gastric cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(28):4486-4494.
- [20] Dimitrova V,Arcaro A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling pathway in medulloblastoma [J]. *Curr Mol Med*,2015,15(1):82-93.
- [21] Ye B,Jiang LL,Xu HT,et al. Expression of PI3K/AKT pathway in gastric cancer and its blockade suppresses tumor growth and metastasis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*,2012,25(3):627-636.
- [22] Fu YF,Gui R,Liu J. HER-2-induced PI3K signaling pathway was involved in the pathogenesis of gastric cancer[J]. *Cancer Gene Ther*,2015,Jan 23. [Epub ahead of print].
- [23] Chen SZ,Yao HQ,Zhu SZ,et al. Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma[J]. *Oncol Lett*,2015,9(2):915-919.
- [24] Kaufman HL. Precision immunology:the promise of immunotherapy for the treatment of cancer [J]. *J Clin Oncol*,2014,20(5):131-136.
- [25] Sculier JP,Berghmans T,Meert AP,et al. Advances in target therapy in lung cancer [J]. *Eur Respir Rev*,2015,24(135):23-29.
- [26] Hao Q,Guo Y,Zhang LX. The role research progress of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the digestive system tumors [J]. *Journal of Hebei North University (Natural Science Edition)*,2012,28(6):102-107.[郝青,郭颖,张林西. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在消化系统肿瘤中作用的研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2012,28(6):102-107.]
- [27] Tierney GM,Griffin NR,Stuart RC,et al. A pilot study of the safety and effects of the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat in gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*,1999,35(4):563-568.
- [28] Bramhall SR,Hallisey MT,Whiting J,et al. Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer:a randomised trial [J]. *Br J cancer*,2002,86(12):1864-1870.
- [29] Wang LQ,Zhang L. The application of MMP-9 in gastric cancer prognosis prediction and treatment [J]. *China Journal of Modern Medicine*,2013,15(11):114-117.[汪丽琼,张琍. MMP-9 在胃癌预后预测及治疗中的应用[J]. 中国现代医药杂志,2013,15(11):114-117.]
- [30] Shen W,Xi H,Wei B,et al. The prognostic role of matrix metalloproteinase 2 in gastric cancer;a systematic review with meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2014,140(6):1003-1009.
- [31] Chen J,Chen LJ,Zhou HC,et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in gastric cancer;a meta-analysis [J]. *Hepatogastroenterology*,2014,61(130):518-524.
- [32] Li XS,Xu Q,Fu XY,et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 in gastric cancer and its prognostic significance[J]. *Chinese Clinical Oncology*,2014,19(9):804-808. [李晓珊,徐庆,傅向阳,等. 基质金属蛋白酶-9 在胃癌中的表达及其预后价值 [J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(9):804-808.]
- [33] Gao XH,Yang XQ,Wang BC,et al. Overexpression of twist and matrix metalloproteinase-9 with metastasis and prognosis in gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2013,14(9):5055-5060.
- [34] Partyka R,Gonciarz M,Jałowiecki P,et al. VEGF and metalloproteinase 2(MMP 2) expression in gastric cancer tissue[J]. *Med Sci Monit*,2012,18(4):130-134.