

卵巢癌组织中 EZH2 蛋白表达与临床病理特征及预后的关系

管艳芹, 刘建群, 吴秀芳

(迁安市人民医院, 河北 迁安 064400)

摘要: [目的] 检测果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2 (EZH2)、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 及基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在卵巢癌组织中表达情况及与临床病理特征预后的关系, 分析 EZH2 检测的临床意义。[方法] 采用免疫组织化学法 (SP 法) 检测 85 例卵巢癌、30 例卵巢良性肿瘤、30 例正常卵巢组织中 EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白表达情况。[结果] EZH2 蛋白在卵巢癌组织中的阳性表达率为 72.9% (62/85), 较卵巢良性肿瘤组 20.0% (6/30) 和对照组 10.0% (3/30) 显著增高 ($P < 0.05$); Cyclin D1 蛋白在卵巢癌组织中的阳性表达率为 60.0% (51/85), 较卵巢良性肿瘤组 13.3% (4/30) 和对照组 10.0% (3/30) 显著增高 ($P < 0.05$); MMP-9 蛋白在卵巢癌组织中的阳性表达率为 90.6% (77/85), 较卵巢良性肿瘤组 23.3% (7/30) 和对照组 6.7% (2/30) 显著增高 ($P < 0.05$)。EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白表达与卵巢癌分化程度、FIGO 临床分期、淋巴结转移、脉管瘤栓有显著相关性 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析表明, 卵巢癌 EZH2 蛋白表达阳性患者的生存期短于阴性表达者 ($P < 0.05$), 经相关性分析发现, EZH2 与 Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白表达呈正相关 ($r = 0.314, 0.298$; 均 $P < 0.01$)。[结论] EZH2 参与卵巢癌的发生发展, 可能与 Cyclin D1、MMP-9 协同促进卵巢癌的恶性增殖与转移, 是卵巢癌预后的危险因素。

关键词: 卵巢肿瘤; 果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2; 细胞周期蛋白 D1; 基质金属蛋白酶-9; 肿瘤转移

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X (2015) 11-0875-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B003

The Relationship of Expression of EZH2 Protein with Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Ovarian Carcinoma

GUAN Yan-qin, LIU Jian-qun, WU Xiu-fang

(People's Hospital of Qian'an City, Qian'an 064400, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expressions of enhancer of *zeste* homolog 2 (EZH2), Cyclin D1 and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in ovarian carcinoma as well as the relationship of expression of EZH2 with clinicopathological characteristics and prognosis in ovarian carcinoma, and to analyze the clinical significance of detection of EZH2. [Methods] EZH2, Cyclin D1 and MMP-9 proteins were detected in 85 cases with ovarian carcinoma and 30 cases with benign tumors and 30 samples of normal ovarian tissues by immunohistochemical staining method (SP). [Results] In ovarian carcinoma, the positive expression rate of EZH2 was 72.9% (62/85), which was significantly higher than that in benign tumors (20.0%, 6/30) and control group (10.0%, 3/30) ($P < 0.05$). In ovarian carcinoma, the positive expression rate of Cyclin D1 was 60.0% (51/85), which was significantly higher than that in benign tumors (13.3%, 4/30) and control group (10.0%, 3/30) ($P < 0.05$). In ovarian carcinoma, the positive expression rate of MMP-9 was 90.6% (77/85), which was higher than that in benign tumors (23.3%, 7/30) and control group (6.7%, 2/30) ($P < 0.05$). The expressions of these three proteins were significantly correlated with the tumor differentiation grade, clinical stage, lymph node metastasis and vascular embolus ($P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis indicated that the overall survival rate was lower in patients with a positive expression of EZH2 than those with negative expression ($P < 0.05$). In ovarian carcinoma, EZH2 expression was positively correlated with Cyclin D1 and MMP-9 ($r = 0.314, 0.298$; both with $P < 0.01$). [Conclusion] EZH2 expression might involve in the development of ovarian carcinoma and promote the proliferation and metastasis of ovarian carcinoma by interacting with Cyclin D1 and MMP-9, and overexpression of EZH2 might be as a prognostic risk factor of ovarian carcinoma.

Subject words: ovarian neoplasms; enhancer of *zeste* homolog 2; Cyclin D1; matrix metalloproteinase-9 (MMP-9); neoplasm metastasis

通讯作者: 刘建群, 副主任, 主治医师, 学士; 河北省迁安市人民医院
神经内科, 河北省迁安市惠泉大街 3668 号 (064400); E-mail: 346944453@qq.com

收稿日期: 2015-03-01; 修回日期: 2015-09-14

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,死亡率居妇科恶性肿瘤之首^[1],由于发病隐匿,患者就诊时已到晚期,虽然各种化疗方法和肿瘤细胞减灭术发展迅速,但患者的5年生存率只有19%~27%,肿瘤复发转移是导致患者死亡的主要原因^[2]。果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, *EZH2*) 基因是果蝇 *zeste* 基因增强子的人类同源物,是 PcG 家族中多梳抑制基因复合物 (PRC2) 的重要成员之一。发现 *EZH2* 在恶性肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌、膀胱癌、肝细胞癌、皮肤黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤中呈过度表达,且其过度表达与肿瘤患者的不良预后相关^[3]。细胞周期调控失常会导致细胞恶性增殖,细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 作为一种重要的细胞周期调控蛋白因子,参与卵巢癌的发生发展^[4]。基质金属蛋白酶可以降解细胞外基质促使恶性肿瘤的侵袭和转移,基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 降解基底膜中的Ⅳ型胶原蛋白,在卵巢癌的侵袭及转移中发挥着重要的作用^[5]。本研究通过检测卵巢癌、卵巢良性肿瘤、正常卵巢组织中 *EZH2*、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白表达情况并进行比较,分析其相关性,从而探讨 *EZH2* 在卵巢癌增殖及侵袭转移过程中的作用,为判断预后提供一定临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集河北省迁安市人民医院 2007 年 5 月至 2009 年 12 月手术切除并病理确诊卵巢癌 85 例,全部患者术前均未接受过化学治疗或放射治疗,年龄 43~75 岁,平均年龄 (56.9±10.6) 岁;浆液性腺癌 51 例、黏液性腺癌 19 例、子宫内膜样腺癌 15 例;FIGO 分期:Ⅰ~Ⅱ期 29 例,Ⅲ~Ⅳ期 56 例;组织学分级:高、中分化 55 例,低分化 30 例;有淋巴结转移者 55 例,无淋巴结转移者 30 例;有脉管瘤栓者 21 例,无脉管瘤栓者 64 例。另取我院同期良性卵巢肿瘤 30 例 (浆液性囊腺瘤 19 例、黏液性囊腺瘤 11 例) 及因子宫病变切除的正常卵巢组织 30 例作为对照组。所有卵巢癌患者均随访,随访内容包括盆腹腔超声检查、CA125 测定及盆腔检查;随访截止于 2014 年 10 月。本研究符合医院伦理委员会规定。

1.2 方法

1.2.1 试剂

兔/鼠抗人 *EZH2*、Cyclin D1 及 MMP-9 单克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 公司,SP 免疫组化试剂盒、DAB 染色液试剂盒均购自北京中杉生物公司。

1.2.2 检测及结果判断标准

组织切片厚度为 4μm,常规脱蜡。免疫组织化学染色采用 SP 法,操作方法按试剂盒说明进行染色。切片进行抗原修复后 PBS 漂洗、血清封闭,按操作说明依次滴加一抗、二抗,DAB 显色,脱水、透明、封片、镜检。用已知阳性片作阳性对照,PBS 代替一抗作空白对照。以细胞浆和/或细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性细胞。判定方法:先在显微镜下 (×100) 对全片整体观察,然后在显微镜下 (×400) 随机选取 10 个视野进行观察,每个视野计数 100 个细胞,阳性细胞数 ≥ 10% 为阳性,无阳性细胞或阳性细胞数 < 10% 为阴性。

1.3 随访

随访采用信函随访、电话随访及病历跟踪的方式,生存时间的计算从手术日期到死亡的日期或随访截止日期为止。

1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计,各项指标间差别检验均应用 χ^2 检验,组间相关性分析采用 Spearman 检验,Kaplan-Meier 法进行生存分析,按 $\alpha=0.05$ 水平, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *EZH2*、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白在卵巢组织中的表达

EZH2 的阳性部位主要在细胞核,细胞质也有少量表达。*EZH2* 在卵巢癌组的阳性表达率为 72.9% (62/85),明显高于良性肿瘤组 20.0% (6/30) 和对照组 10.0% (3/30),差异具有统计学意义 ($\chi^2=25.7, P<0.001$; $\chi^2=35.7, P<0.001$); Cyclin D1 蛋白在细胞胞浆、胞核均有表达,以染成棕黄色为阳性,其在卵巢癌组的阳性表达率 60.0% (51/85),显著高于良性肿瘤组 13.3% (4/30) 及对照组 10.0% (3/30),差异具有统计学意义 ($\chi^2=19.4, P<0.001$; $\chi^2=22.3, P<0.001$);

MMP-9 主要在胞浆中表达,其在卵巢癌组的阳性表达率为 90.6%(77/85),明显高于良性肿瘤组 23.3%(7/30)和对照组 6.7%(2/30),差异具有统计学意义 ($\chi^2=50.9, P<0.001$; $\chi^2=72.6, P<0.001$)(Table 1)。

2.2 卵巢癌组织中 EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白的表达与临床病理特征的关系

EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白随着组织分化程度的降低、临床分期的增加而降低,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白在有淋巴结转移组的表达明显高于无淋巴结转移组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。EZH2、Cyclin D1 及 MMP-9 蛋白在有脉管瘤栓组的表达明显高于无脉管瘤栓组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$) (Table 2)。

2.3 EZH2 和 Cyclin D1、MMP-9 蛋白在卵巢癌组织中表达的相关性

相关性分析结果显示,卵巢癌组织中 EZH2 蛋白表达和 Cyclin D1 蛋白表达呈正相关 ($r=0.314, P<0.01$); EZH2 蛋白表达和 MMP-9 蛋白表达呈正相关 ($r=0.298, P<0.01$)(Table 3)。

2.3 EZH2 蛋白在卵巢癌组织中的表达与患者生存率关系分析

Kaplan-Meier 生存分析表明, EZH2 蛋白高表达患者的生存时间短,中位生存时间是 24 个月; EZH2 低表达或阴性的患者生存时间长,中位生存时间是 40 个月,两者差异有统计学意义 ($P=0.035$)(Figure 1)。

3 讨 论

卵巢癌是女性生殖器常见的三大恶性肿瘤之一,其病情隐匿常无明显症状,导致确诊病情时多数患者已进入中晚期,且卵巢癌病灶位于卵巢的表面,肿瘤细胞易脱落、种植于肠管表面和网膜,形成腹腔广泛转移。由于其转移较早、术后易复发的原因,死

Table 1 Expressions of EZH2, Cyclin D1 and MMP-9 proteins in ovarian tissues

Groups	N	EZH2		Cyclin D1		MMP-9	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Ovarian carcinoma	85	62	23	51	34	77	8
Benign tumor	30	6	24	4	26	7	23
Control	30	3	27	3	27	2	28

Note: Ovarian carcinoma vs benign tumor and control group, all with $P<0.05$; Benign tumor vs control group, $P>0.05$.

Table 2 Relationship of EZH2, Cyclin D1 and MMP-9 proteins with clinicopathologic features of patients with ovarian carcinoma

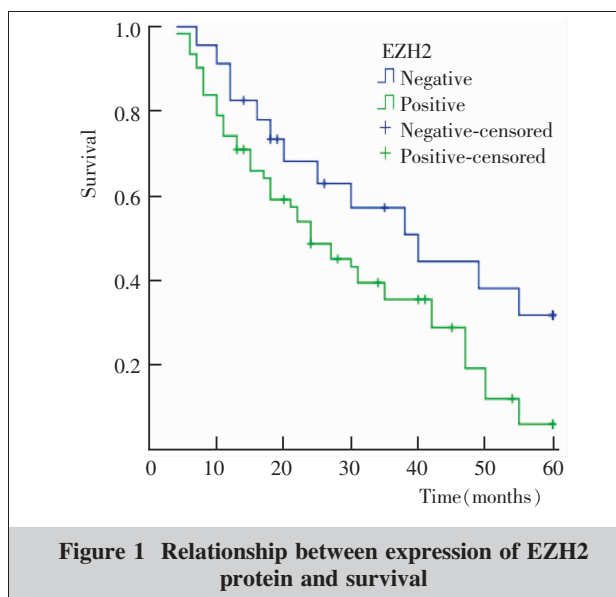
Clinicopathological Characteristics	N	EZH2		Cyclin D1		MMP-9	
		Positive	P	Positive	P	Positive	P
Histological type							
Serous	51	35		30		47	
Mucinous	19	17	0.182	15	0.068	17	0.800
Endometrial	15	10		6		13	
Histologic grade							
Low	30	26	0.020	24	0.005	30	0.025
Moderate/high	55	35		27		47	
FIGO stage							
I / II	29	16	0.009	13	0.035	23	0.017
III / IV	56	46		38		54	
Lymph node metastasis							
Yes	55	47	0.001	39	0.005	54	0.002
No	30	15		12		23	
Vascular embolus							
Yes	21	19	0.030	17	0.020	20	0.043
No	64	43		34		47	

Table 3 The correlation between EZH2 and Cyclin D1 or MMP-9 in ovarian carcinoma

EZH2	Cyclin D1		MMP-9	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	43	19	59	2
Negative	8	15	18	5
r	0.314		0.298	
P	0.003		0.006	

亡率居妇科恶性肿瘤首位,严重威胁着妇女的健康和生命。肿瘤细胞侵袭和转移步骤主要包括肿瘤细胞周期失控、增殖失控、外基质降解、迁徙等诸多病理改变。

EZH2 基因定位于人染色体 7q35 区段,含有甲基转移酶的活性的高度保守的 SET 结构域^[6]。近年研究发现^[7,8],在恶性肿瘤如乳腺癌、肝癌、前列腺癌以及膀胱癌等中 EZH2 表达比正常组织明显增高。EZH2 可使上皮细胞恶性转化,参与肿瘤的发生、发展,并与肿瘤增殖、转移、生存时间和不良预后



密切相关。*EZH2* 基因表达增高可使细胞增殖和转移能力增强^[9,10];*EZH2* 表达增高可使发生 G_1 期细胞进入增殖状态;*EZH2* 过度表达明显使乳腺癌细胞的侵袭和转移能力增强^[11,12]。进一步研究发现,*EZH2* 可通过调控 *Stathmin1* 基因促进肝癌细胞的增殖;通过 siRNA 干扰 *EZH2* 的表达后,发现其增殖能力明显下降。饶志跃等^[13]研究发现,在卵巢癌组织中的 *EZH2* mRNA 及蛋白表达水平较正常卵巢组织明显增高,且与 T 分期、N 分期、FIGO 分期密切相关。本研究显示,卵巢癌组织中 *EZH2* 蛋白表达明显增高,与肿瘤组织分化及 FIGO 分期的密切相关,伴有淋巴结转移及脉管瘤栓的存在高表达,因此 *EZH2* 参与卵巢癌的发生发展并与侵袭转移相关。

细胞周期调控失常会导致细胞的恶性增殖,*Cyclin D1* 是细胞周期调控蛋白中重要调控因子之一,相对分子质量为 34 000,其发挥作用关键区包括:*Cyclin D1* 保守序列的 56~114 位氨基酸序列;位于 N-末端与 pRb 蛋白 C-端相结合的序列。细胞周期调控的两个限速点在 G_1/S 和 G_2/M 期。*Cyclin D1* 在多种恶性肿瘤组织中高表达,与肿瘤的发生发展、周期失控、增殖失控、转移及预后关系密切。Sui 等^[14]研究发现,在卵巢癌细胞中 *Cyclin D1* 表达明显增高,与其恶性程度密切相关。研究表明^[15,16],*Cyclin D1* 蛋白表达明显增高提示恶性肿瘤的不良预后结局。Gao 等^[17]研究结果显示,卵巢恶性肿瘤 *Cyclin D1* 蛋白表达明显升高,并与肿瘤的增殖活性及恶性

程度呈正相关^[18,19]。本研究结果显示,卵巢癌组织中 *Cyclin D1* 蛋白表达明显增高,与肿瘤组织分化及 FIGO 分期的密切相关,伴有淋巴结转移及脉管瘤栓的存在高表达,表明 *Cyclin D1* 与卵巢癌的增殖活性及恶性程度密切相关。

基质金属蛋白酶家族(MMPs)可以降解细胞外基质如基底膜、胶原蛋白、纤连蛋白等^[20],细胞外基质是肿瘤转移的重要组织屏障,降解细胞外基质使恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移^[21]。*MMP-9* 属于 IV 型明胶酶,能够降解基底膜中的 IV 型胶原蛋白,因此在恶性肿瘤侵袭及转移中起关键作用。Wang 等^[22]研究发现血小板源生长因子 D 通过上调 *MMP-9* 的表达促进卵巢癌的侵袭、转移。Hu 等^[23]研究测定卵巢癌患者血清中 *MMP-9* 含量,发现 *MMP-9* 的含量比卵巢良性肿瘤及正常卵巢组织明显升高,卵巢癌术后 *MMP-9* 水平较术前明显将低。因此卵巢癌患者血清 *MMP-9* 高表达水平能够预示疾病活性程度及肿瘤术后复发情况。进一步研究发现,siRNA 干扰 *MMP-9* 表达后,卵巢癌细胞侵袭和黏附能力显著降低。Li 等^[24]研究发现卵巢癌中 *MMP-9* 蛋白表达显著高于卵巢非恶性的肿瘤,且与卵巢癌的细胞分化程度、FIGO 分期及淋巴结转移密切相关,与卵巢癌的不良预后密切相关。本研究结果显示,卵巢癌组织中 *MMP-9* 蛋白表达明显增高,与肿瘤组织分化及 FIGO 分期密切相关,伴有淋巴结转移及脉管瘤栓的存在高表达,表明 *MMP-9* 参与卵巢癌的发生发展、恶性转化、浸润和转移。

研究发现^[25,26],*EZH2* 可调控细胞周期,可通过调控介导 G_2/M 转换期的基因,导致细胞增殖;*EZH2* 表达明显增高可以通过降低 *BRCA1* 的表达,导致细胞异常增殖的 *Cdc2-CylinB1* 复合物表达增加并使促进有丝分裂,还能通过抑制细胞周期抑制因子 p16 的转录。表明 *EZH2* 可通过调控细胞周期进展和抑制肿瘤分化促进肿瘤生长。有报道显示,下调前列腺癌和乳腺癌细胞中 *EZH2* 的表达可使其侵袭和迁移能力降低,上调 *EZH2* 的表达则可提高其侵袭和迁移能力^[27]。Fujii 等^[28]发现,通过 RNA 干扰的方法下调胃癌细胞中 *EZH2* 的表达后,细胞的侵袭和转移能力明显减弱。本研究通过 Kaplan-Meier 生存分析表明,卵巢癌组织中 *EZH2* 高表达患者平均生存期明显低于低表达患者。并经相关性分析,发现

EZH2 表达强度与 Cyclin D1 及 MMP-9 表达强度均呈正相关,EZH2 可能通过上调 CyclinD1、MMP-9 的表达,调控卵巢癌增殖程度、侵袭转移性,影响患者的预后。

综上所述,EZH2 蛋白高表达可能在卵巢癌进展中发挥其重要的作用,并且 EZH2 可能通过上调 CyclinD1、MMP-9 参与了卵巢癌的恶性增殖及浸润转移,影响患者的预后。因此 EZH2 有望成为抑制卵巢癌新靶点。

参考文献:

- [1] Hall M,Rustin G. Recurrent ovarian cancer;when and how to treat [J]. *Curr Oncol Rep*,2011,13(6):459-471.
- [2] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J]. *CA Cancer J Clin*,2013,63(1):11-30.
- [3] Chase A,Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer [J]. *Clin Cancer Res*. 2011,17(9):2613-2618.
- [4] Peiro G,Diebold J,Lohrs U. CAS gene expression in ovarian carcinoma;correlation with 20q13.2 copy number and cyclin d1,p53,and rb protein expression [J]. *Am J Clin Pathol*,2002,118(6):922-929.
- [5] Ding X,Fang L,Zhang H,et al. Invasiveness of mouse embryos to human ovarian cancer cells ho8910pm and the role of MMP-9[J]. *Cancer Cell Int*,2012,12(1):23.
- [6] Kirmizis A,Bartley SM,Kuzmichev A,et al. Silencing of human polycomb target genes is associated with methylation of histone H3Lys 27 [J]. *Genes Dev*,2004,18(13):1592-1605.
- [7] Kleer CG,Cao Q,Varambally S,et al. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2003,100(20):11606-11611.
- [8] Weikert S,Christoph F,Kollerlmann J,et al. Expression levels of the EZH2 polycomb transcriptional repressor correlate with aggressiveness and invasive potential of bladder carcinomas[J]. *Int J Mol Med*,2005,16(2):349-353.
- [9] Varambally S,Dhanasekaran SM,Zhou M,et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer[J]. *Nature*,2002,419(6907):624-629.
- [10] Cao Q,Yu J,Dhanasekaran SM,et al. Repression of E-cadherin by the polycomb group protein EZH2 in cancer [J]. *Oncogene*,2008,27(58):7274-7284.
- [11] Aoto T,Saitoh N,Sakamoto Y,et al. Polycomb group protein associated for S phase progression [J]. *J Biol Chem*,2008,283(27):18905-18915.
- [12] Dong GL,Zhang XN,Yuma WQ. Expression of EZH2 and p53 in human breast carcinoma and their clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*,2007,34(16):931-933. [董桂兰,张小楠,袁文棋. EZH2 和 P53 在乳腺癌中的表达及相关性探讨 [J]. *中国肿瘤临床*,2007,34(16):931-933.]
- [13] Rao ZY,Yang GF,Cai MY,et al. Effects and clinicopathologic significance of EZH2 gene in tumorigenesis and progression of ovarian carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*,2010,37(23):1321-1325. [饶志跃,杨国奋,蔡木炎,等. EZH2 基因在卵巢癌发生发展中的作用及其临床病理意义 [J]. *中国肿瘤临床*,2010,37(23):1321-1325.]
- [14] Sui L,Tokuda M,Ohno M,et al. The concurrent expression of p27 and cyclinD1 in epithelial ovarian tumors [J]. *Gynecol Oncol*,1999,79(4):202-204.
- [15] Masuda M,Suzui M,Yasumatu R,et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*,2002,62(12):3351-3355.
- [16] Umekita Y,Ohji Y,Sagara Y,et al. Over expression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients [J]. *Int J Cancer*,2002,98(3):415-418.
- [17] Gao P,Zhou GY,Liu Y,et al. Alteration of cyclinD1 in gastric carcinoma and its clinical pathologic significance [J]. *World J Gastroenterol*,2004,10(20):2936-2939.
- [18] Liang XD,Zeng HX,Zhu HL,et al. Prediction of chemoresistance in epithelial ovarian cancer by clinical factors [J]. *National Medical Journal of China*,2011,91(29):2030-2033. [梁旭东,曾浩霞,祝洪澜,等.通过临床因素预测卵巢上皮癌化疗的耐药 [J]. *中华医学杂志*,2011,91(29):2030-2033.]
- [19] Wang YJ,Wang DH. Expression and significance of PREN,Cyclin in ovarian epithelial tumor[J]. *Maternal and Child Health Care of China*,2011,26(17):2672-2673. [王玉洁,王德华. PREN 与 Cyclin D1 在卵巢上皮性肿瘤的表达式及意义 [J]. *中国妇幼保健*,2011,26(17):2672-2673.]
- [20] Back M,Ketelhuth DF,Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis [J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2010,52(5):410-428.
- [21] Ruan J,Luo RC. Microenvironment of tumor metastasis and its clinical significance[J]. *Translational Medicine Journal*,2012,1(2):111-114. [阮健,罗荣城.肿瘤转移的微环境及其临床意义[J]. *转化医学杂志*,2012,1(2):111-114.]
- [22] Wang Y,Hu C,Dong R,et al. Platelet-derived growth factor D promotes ovarian cancer invasion by regulating matrix metalloproteinases 2 and 9 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2011,12(12):3367-3370.
- [23] Hu XX,Li DR,Zhang W,et al. Matrix metalloproteinases-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2012,286:1537-1543.
- [24] Li L,Zhou X,Gu Y,et al. Prognostic value of MMP-9 in ovarian cancer:a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2013,14:4107-4113.
- [25] Simon JA,Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics[J]. *Mutat Res*,2008,647(1-2):21-29.
- [26] Gonzalez ME,Li X,Toy K,et al. Downregulation of EZH2 decreases growth of estrogen receptor-negative invasive breast carcinoma and requires BRCA1[J]. *Oncogene*,2009,28(6):843-853.
- [27] Bryant RJ,Winder SJ,Cross SS,et al. The polycomb group protein EZH2 regulates actin polymerization in human prostate cancer cells [J]. *Prostate*,2008,68(3):255-263.
- [28] Fujii S,Ochiai A. Enhancer of zeste homolog 2 downregulates E-cadherin by mediating histone H3 methylation in gastric cancer cells[J]. *Cancer Sci*,2008,99(4):738-746.