

MMP-9, 2, 7 及其抑制剂 TIMP-1, 2, 3 在卵巢肿瘤组织中的表达及临床意义

胡晓霞, 李力, 黎丹戎, 张玮, 陈心秋, 张洁清, 唐步坚

Expression of Matrix Metalloproteinases-9, 2, 7, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1, 2, 3 mRNA in Ovarian Tumors and Their Clinical Significance

HU Xiao-Xia, LI Li, LI Dan-Rong, ZHANG Wei, CHENG Xin-Qiu, ZHANG Jie-Qing, TANG Bu-Jian

广西医科大学附属肿瘤医院
妇瘤科,
广西南宁 530021

Department of Gynecology Oncology,
Affiliated Tumor Hospital,
Guangxi Medical University,
Nanning, Guangxi, 530021,
P. R. China

通讯作者: 李力

Correspondence to: LI Li

Tel: 86 - 771 - 5330968

Fax: 86 - 771 - 5312000

E-mail: lili_temp@hotmail

基金项目: 广西科学基金项目
(No. 0144006)

Grant: Science Foundation of
Guangxi Province (No. 0144006)

收稿日期: 2004-01-18

修回日期: 2004-04-02

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Matrix metalloproteinases (MMPs) play an important role in cancer cell invasion, and metastasis by degrading the extracellular matrix (ECM). The activities of MMPs are regulated by tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). This study was to detect mRNA expression of MMP-9, 2, 7, and TIMP-1, 2, 3 in ovarian tumor tissues, and explore their correlations with clinicopathologic characteristics, and prognosis of patients with ovarian cancer. METHODS: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to assay the positive rates, and half-quantity values of MMP-9, 2, 7, and TIMP-1, 2, 3 mRNA in 48 cases of malignant ovarian tumor tissues, 21 cases of benign ovarian tumor tissues, and 22 cases of normal ovarian tissues. RESULTS: The positive rate of MMP-9 mRNA, and the half-quantity values of MMP-9, MMP-2 were significantly higher in malignant tumor tissues than those in normal ovarian tissues ($P < 0.05$). The positive rates and half-quantity values of TIMP-2, MMP-7, TIMP-3 mRNA were significantly higher in malignant and benign ovarian tumor tissues than those in normal ovarian tissues ($P < 0.05$). The ratio of MMP-9/TIMP-1 was higher in malignant ovarian tumor tissues (0.91 ± 0.67) than that in normal ovarian tissues (0.14 ± 0.33) ($P < 0.05$). The expression level of MMP-9 mRNA was higher in ovarian cancer tissues of stage III-IV (1.13 ± 0.66) than those of stage I-II (0.60 ± 0.54) ($P < 0.05$). The mean survival time of MMP-9 positive patients was (43.00 ± 17.12) months, and cumulate survival rate was 47.37%, significantly lower than that of MMP-9 negative patients (100%). CONCLUSIONS: MMP-9, MMP-2, MMP-7, TIMP-2, TIMP-3 are over-expressed in ovarian malignant tissues. The over-expression of MMP-9, and the imbalance between MMP-9 and TIMP-1 play important roles in the progress of advanced ovarian cancer. MMP-9 may be a useful prognostic marker for patients with advanced ovarian cancer.

KEYWORDS: Ovarian neoplasms; Matrix metalloproteinase; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)

【摘要】背景与目的: 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)通过降解细胞外基质在肿瘤的侵袭与转移中起着重要作用, MMPs活性又受到其抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMPs)的调节。本研究通过检测 MMP-9、MMP-2、MMP-7 及 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 mRNA 在卵巢肿瘤组织中的表达, 探讨其与卵巢癌临床病理特征和预后的关系。方法: 应用 RT-PCR 方法检测 48 例卵巢癌、21 例良性肿瘤及 22 例正常卵巢组织中 MMP-9、MMP-2、MMP-7 及 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 mRNA 的表达。结果: MMP-9 阳性率和 MMP-9、MMP-2 半定量值在卵巢癌组织中明显高于正常卵巢组织($P < 0.05$)。TIMP-2、MMP-7、TIMP-3 在卵巢恶性及良性肿瘤组织中的阳性率及半定量值明显高于正常卵巢组织。MMP-9/TIMP-1 在卵巢

癌组织中的比值 (0.91 ± 0.67) 明显高于正常卵巢组织 (0.15 ± 0.34)。MMP-9 表达水平与卵巢癌的手术病理分期及预后有关,在 III ~ IV 期患者中的表达 (1.13 ± 0.66) 显著高于 I ~ II 期患者 (0.60 ± 0.54) ($P < 0.05$);MMP-9 其阳性患者平均生存时间为 (43.00 ± 17.12) 个月,累积生存率为 47.37%,明显低于 MMP-9 阴性者 (100%)。结论: MMP-9、MMP-2、MMP-7、TIMP-2、TIMP-3 基因在卵巢恶性肿瘤组织中的表达增加。MMP-9 的高表达及 MMP-9 与 TIMP-1 的平衡失调在晚期卵巢癌的发展中起重要作用, MMP-9 有可能作为监测晚期卵巢癌患者预后的一个指标。

关键词: 卵巢肿瘤; 基质金属蛋白酶; 金属蛋白酶组织抑制剂; RT-PCR

中图分类号: R737.31 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2004)10-1194-05

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组结构中含 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 的蛋白水解家族,目前已发现至少有 26 个成员,是细胞外基质降解过程中最重要的蛋白水解酶类,参与机体的许多生理和病理过程,特别是与肿瘤的浸润和转移过程密切相关。MMPs 的活性还受到一类内源性抑制剂——组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 的调控。目前发现 4 种 TIMPs,其中 TIMP-1 与 MMP-9、TIMP-2 与 MMP-2、TIMP-3 与 MMP-7 特异性地结合,抑制其活性。卵巢癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,发现时常已发生侵袭转移。以往的一些研究主要探讨了 MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1、TIMP-2 与卵巢肿瘤的关系。本研究旨在探讨这几种 MMPs 和 TIMPs 在卵巢恶性肿瘤中的表达特点及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

手术切除标本取自我院 1998 年 1 月至 2002 年 12 月收治的手术治疗患者。所有标本术后即放入液氮中保存,同时送病理检查确诊。卵巢恶性肿瘤 48 例,包括卵巢上皮性癌 38 例和卵巢恶性生殖细胞肿瘤 10 例。上皮性癌中浆液性癌 19 例,粘液性癌 8 例,未分化癌 11 例。良性肿瘤 21 例,包括浆液性囊腺瘤 10 例、粘液性囊腺瘤 7 例,畸胎瘤 4 例。正常卵巢组织 22 例,取自子宫肌瘤手术的患者。卵巢癌患者年龄 13 ~ 66 岁,中位年龄 45.5 岁。按 FIGO 分期标准分为 I 期 8 例,II 期 12 例,III 期 19 例,IV 期 9 例。卵巢上皮性癌的病理分级 G1 级 8 例, G2 级 10 例, G3 级 20 例。淋巴结转移 20 例。经电话或信件随访 45 例,截止到 2003 年 6 月 30 日,3 例失访,18 例

死于卵巢恶性肿瘤,1 例死于尿毒症。生存期 8 ~ 63 个月。

1.2 方法

应用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 半定量检测 mRNA。采用 Trizol 试剂 (美国 Invitrogen 公司产品) 一步法提取组织总 RNA。利用逆转录试剂盒 (MBI Fermentas 产品) 取 5 μ g 组织总 RNA 合成 cDNA 第一链,操作按说明书进行。取 1 μ l 的 cDNA 产物加入 2.5 U Taq DNA Polymerase (MBI Fermentas 公司产品)、缓冲液及相应的上、下游引物 (各 10 pmol) 于 25 μ l 反应体系内行 PCR 扩增,同时以 β -actin 为内参照。引物由上海基康生物技术有限公司合成,各引物序列见表 1)。反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 94 $^{\circ}$ C 30 s, 67 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 64 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 61 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 94 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 30 个循环;最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,用凝胶成像分析系统分析结果,以各基因片段与 β -actin 片段灰度值的比值作为其相对表达水平数值。

表 1 PCR 各引物序列及片段大小

Primers	Sequences	Length of fragment(bp)
MMP-9	Up 5'-CTCCAAGAAGCTTTTCTTCTCG-3', Down 5'-CTAGTCTCAGGGCACTGCAGGAT-3'.	400
MMP-2	Up 5'-ACCTGGATGCCCTCTGGAC-3', Down 5'-TGTGGCAGCACCAGGGCAGC-3'.	447
MMP-7	Up 5'-AAACTCCCGCTCATAGAAT-3', Down 5'-TCCCTAGACTGCTACCATCCG-3'.	394
TIMP-1	Up 5'-ATCTGTGTGTGCTGTGGCTG-3', Down 5'-GACTGGAAGCCCTTTTCAGAG-3'.	520
TIMP-2	Up 5'-TGCAGCTGCTCCCGGTGCAC-3', Down 5'-GCCTGCTTATGGGTCTCTCGAT-3'.	590
TIMP-3	Up 5'-TGCACATGCTCGCCAGCC-3', Down 5'-AGGGTCTGGCCTCAGGGGTCT-3'.	557
β -actin	Up 5'-AACTCCATCATGAAGTGTGA-3', Down 5'-ACTCCTGCTGTGATCCAC-3'.	247

MMP: matrix metalloproteinase; TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase.

1.3 统计学方法

用 SPSS10.0 软件包进行 χ^2 检验、方差分析、生存分析。利用寿命表法进行累积生存率分析;用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 法进行生存率比较;将有关影响卵巢恶性肿瘤预后的因素进行 Cox 回归模型分析。半定量值用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 MMP-9, 2, 7 及 TIMP-1, 2, 3 mRNA 在良恶性卵巢肿瘤及正常卵巢组织中的表达

MMP-9、MMP-2 在卵巢癌组织中的阳性率及半定量表达值明显高于正常组织, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。TIMP-2 在卵巢良恶性肿瘤组织中的阳性率及半定量表达值均高于正常卵巢组织 ($P < 0.05$)。MMP-7 及 TIMP-3 在正常组织中分别仅有 2 例及 1 例阳性, 明显低于卵巢良恶性肿瘤组织, 半定量值也明显低于后两者 ($P < 0.001$) (见表 2)。MMP-9/TIMP-1 的比值在卵巢癌、良性肿瘤和正常卵巢组织中分别为

0.91 ± 0.67 、 0.69 ± 0.90 、 0.15 ± 0.34 , 在卵巢癌组织中的比值明显高于正常卵巢组织 ($P < 0.01$)。

2.2 MMP-9, 2, 7 及 TIMP-1, 2, 3 mRNA 在卵巢癌中的表达与临床病理特征的关系

MMP-9 的表达仅与临床分期有关, 而与组织学类型、病理分级、腹水、淋巴结转移无关。MMP-9 在 III ~ IV 期卵巢癌组织中的阳性率为 96.42%, 在 I ~ II 期为 70.00%, 前者的半定量表达值也明显高于后者, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。TIMP-3 在非上皮性癌组织中的表达高于上皮性癌 ($P < 0.05$)。MMP-2、MMP-7、TIMP-1 和 TIMP-2 的表达与临床病理特征无关 (见表 3)。

表 2 MMP-9, 2, 7 及 TIMP-1, 2, 3 mRNA 在恶性、良性肿瘤及正常卵巢组织中的表达

Table 2 Expressions of mRNA of MMP-9, 2, 7, and TIMP-1, 2, 3 in malignant, benign, normal ovarian tissues

Groups	n	MMP-9		TIMP-1		MMP-2		TIMP-2		MMP-7		TIMP-3	
		positive rate(%)	relative value	positive rate(%)	relative value	positive rate(%)	relative value	positive rate(%)	relative value	positive rate(%)	relative value	positive rate(%)	relative value
Malignant	48	85.4 ^a	0.95 ± 0.69^a	87.5	1.02 ± 0.54	72.9	0.93 ± 0.80^a	75.0 ^a	0.78 ± 0.65^a	83.3 ^b	0.87 ± 0.52^a	68.7 ^b	0.86 ± 0.77^b
Benign	21	55.0	0.72 ± 0.91	90.0	1.12 ± 0.67	66.7	0.67 ± 0.62	76.2 ^a	0.77 ± 0.64^b	66.7 ^b	0.67 ± 0.64^b	81.0 ^b	0.85 ± 0.75^b
Normal	22	27.2	0.33 ± 0.78	77.2	0.92 ± 0.51	50.0	0.53 ± 0.58	45.5	0.38 ± 0.63	9.1	0.14 ± 0.38	4.5	0.13 ± 0.46

Compare with normal ovarian tissues, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.000$.

表 3 卵巢癌患者 MMP-9, 2, 7 和 TIMP-1, 2, 3 mRNA 的相对表达值与临床病理特征的关系

Table 3 Correlation of MMP-9, 2, 7 and TIMP-1, 2, 3 mRNA relative expression to clinicopathologic features of ovarian cancer patients

Group	n	MMP-9	TIMP-1	MMP-2	TIMP-2	MMP-7	TIMP-3
Epithelial ovarian cancer							
Serous	19	1.12 ± 0.62	0.92 ± 0.52	0.97 ± 0.89	0.86 ± 0.82	0.74 ± 0.54	0.59 ± 0.63
Mucinous	8	0.85 ± 0.52	0.78 ± 0.74	0.57 ± 0.65	0.32 ± 0.46	0.82 ± 0.26	0.77 ± 0.33
Undifferentiated	11	0.88 ± 0.69	1.08 ± 0.51	1.07 ± 0.93	0.57 ± 0.38	0.98 ± 0.46	0.81 ± 0.91
Non-epithelial malignancies	10	0.66 ± 0.71	1.39 ± 0.23	0.94 ± 0.36	1.04 ± 0.24	0.76 ± 0.51	1.56 ± 0.56^c
FIGO stage							
I - II	20	0.60 ± 0.54	0.97 ± 0.66	0.85 ± 0.70	0.81 ± 0.54	1.00 ± 0.44	0.97 ± 0.85
III - IV	28	1.13 ± 0.66^b	1.02 ± 0.44	0.95 ± 0.85	0.73 ± 0.74	0.80 ± 0.56	0.84 ± 0.74
Grading ^a							
G1-G2	18	1.00 ± 0.69	0.96 ± 0.60	0.85 ± 0.85	0.57 ± 0.58	0.67 ± 0.63	0.51 ± 0.74
G3	20	0.99 ± 0.58	0.94 ± 0.51	1.00 ± 0.84	0.84 ± 0.77	0.73 ± 0.48	0.60 ± 0.73
Ascites volume							
< 500 ml	30	0.87 ± 0.66	0.95 ± 0.63	0.87 ± 0.83	0.75 ± 0.61	0.76 ± 0.53	0.84 ± 0.83
≥ 500 ml	18	0.99 ± 0.67	1.08 ± 0.36	0.98 ± 0.72	0.78 ± 0.74	0.63 ± 0.56	0.61 ± 0.81
Lymph node metastasis							
Negative	29	0.94 ± 0.69	1.04 ± 0.55	0.89 ± 0.77	0.78 ± 0.65	0.64 ± 0.55	0.78 ± 0.85
Positive	19	0.83 ± 0.57	0.88 ± 0.53	0.98 ± 0.85	0.71 ± 0.70	0.86 ± 0.53	0.77 ± 0.78
Residual tumor							
< 2 cm	30	0.90 ± 0.70	0.98 ± 0.60	0.84 ± 0.70	0.71 ± 0.12	0.64 ± 0.53	0.72 ± 0.90
≥ 2 cm	18	1.05 ± 0.47	1.05 ± 0.34	1.26 ± 0.97	0.47 ± 0.15	0.83 ± 0.50	0.87 ± 0.70

^aOnly in epithelial ovarian cancer; ^b Compare with stage I - II, $P < 0.05$; ^c Compare with epithelial ovarian cancer, $P < 0.05$.

2.3 MMP-9, 2, 7 及 TIMP-1, 2, 3 mRNA 的表达与卵巢癌预后的关系

利用寿命表法进行生存分析, 48 例卵巢癌患者 5 年累积生存率为 38.88%, 中位生存时间为 44.28 个月。Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 分析 MMP-9、MMP-2、MMP-7 及 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 mRNA 表达与卵巢癌预后的关系, 发现 MMP-9 的表达与预后有关。至随访期止 MMP-9 阳性患者的总生存率为 47.37%, 平均生存时间为 (43.92 ± 17.12) 个月; MMP-9 阴性者总生存率为 100%, 明显高于阳性者 ($P < 0.05$)。而其它基因的表达与预后无关。Cox 多因素分析发现仅 MMP-9、MMP-2、TIMP-2、残余灶大小进入模型, 回归系数分别为 3.81、2.35、-3.06、4.35; P 值分别为 0.007、0.021、0.003、0.012。

3 讨论

3.1 MMP-9、TIMP-1 mRNA 的表达与卵巢肿瘤的关系

本研究结果表明, 卵巢癌中 MMP-9 的阳性率和半定量表达值及 MMP-9 与 TIMP-1 的比值明显高于正常卵巢组织; MMP-9 的表达与卵巢癌患者手术-病理分期有关, MMP-9 的表达在晚期肿瘤中明显增高。与吴小华等^[1]的研究一致。Huang 等^[2]应用免疫组化和原位杂交技术检测了卵巢上皮癌组织中 MMP-9 及 TIMP-1 蛋白和 mRNA 的表达, 也发现 MMP-9 及 TIMP-1 在卵巢癌中的表达明显高于良性肿瘤和正常卵巢组织, 且 mRNA 和蛋白的表达具有相关性。这些研究证实, MMP-9 及 TIMP-1 在卵巢癌的发生发展过程中发挥重要作用, 两者之间的平衡被打破, 导致了肿瘤的侵袭和转移。Lengyel 等^[3]研究了晚期卵巢癌中 MMP-9 表达与预后的关系, 发现高 Pro-MMP-9 表达者的存活时间明显长于低 Pro-MMP-9 表达者, 认为 Pro-MMP-9 可作为晚期卵巢癌的独立预后因素。本研究中, 多因素分析显示卵巢癌组织中 MMP-9 的表达与其预后有关。有报道卵巢癌基质细胞而不是上皮细胞中的 MMP-9 高表达与预后有关^[4]。

3.2 MMP-2、TIMP-2 mRNA 的表达与卵巢肿瘤的关系

Sakata 等^[5]通过免疫组化及 RT-PCR 研究发现, MMP-2 及 TIMP-2 的过表达与卵巢肿瘤的发生发展有关。吴小华等^[6]的研究发现, 仅活化形式的 MMP-2 与卵巢癌的高侵袭性及不良预后有关。蔡威等^[7]通

过免疫组化研究发现, MMP-2 和 TIMP-2 在卵巢癌中的阳性率明显高于良性肿瘤, 且 MMP-2 在 III ~ IV 期、G3 级及有淋巴结转移的卵巢癌组织中的阳性率明显增高, 而 TIMP-2 的表达则相反。本研究发现 MMP-2 在卵巢癌中的表达明显高于正常组织, 但在病理类型、手术病理分期、组织学分级、淋巴结转移、腹水、残留灶及预后等方面比较, 差异均无显著性。推测卵巢癌侵袭转移的特性可能与活化形式的 MMP-2 有关。MMP-2 活化与抑制是一个复杂的过程, 受多种因素和多个环节的调控。TIMP-2 不仅是 MMP-2 特异性抑制物, 同时也是 MMP-2 活化的必需物质。我们的研究发现, TIMP-2 在卵巢癌中的表达也明显高于正常组织, 说明 TIMP-2 的变化与 MMP-2 的变化同步, 可能与肿瘤细胞受刺激后产生更多的 TIMPs 有关。

3.3 MMP-7、TIMP-3 mRNA 表达与卵巢肿瘤的关系

MMP-7 在多种肿瘤均有表达, 尤其在胃肠道肿瘤中的研究较多^[8,9]。Shigemasa 等^[10]报道, 与正常组织相比, 粘液性卵巢肿瘤(包括腺瘤、低度恶性肿瘤、腺癌)中 MMP-7 蛋白及 mRNA 表达水平升高, 提示 MMP-7 与卵巢粘液性肿瘤的进展有关。郭颖等^[11]通过免疫组化研究发现, 正常卵巢组织不表达 MMP-7, 大部分卵巢浆液性肿瘤的胞浆及间质中都有 MMP-7 的表达, MMP-7 在恶性及交界性卵巢浆液性肿瘤间质中的表达远高于良性肿瘤 ($P < 0.05$)。本研究表明, MMP-7 及 TIMP-3 在正常卵巢组织中几乎不表达, 而在卵巢癌及卵巢良性肿瘤中有较高的表达, 且半定量值明显高于正常组织。这一结果提示, MMP-7 及 TIMP-3 可能在卵巢肿瘤的发生发展中起着重要的作用。

以上研究表明, MMP-9、MMP-2、MMP-7、TIMP-2、TIMP-3 mRNA 在卵巢癌组织中明显增高, MMP-9 的表达与临床分期及预后有关。经多因素回归分析, MMP-9、MMP-2、TIMP-2 可作为卵巢癌的独立预后因素。由于 MMP-7 在正常卵巢组织中几乎不表达, 而在卵巢肿瘤中呈较高的表达, MMP-7 有可能作为一种标志物, 用于卵巢肿瘤的早期诊断并作为卵巢肿瘤治疗的靶点。MMP-9 可作为监测晚期卵巢癌预后的一个指标。如果能通过转染 TIMP-1 基因作基因治疗, 有可能增强卵巢癌组织中 TIMP-1 蛋白的表达及其对 MMP-9 的分泌和活性的抑制作用, 为基因治疗卵巢癌提供参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] 吴小华, 王伟萍, 王利红, 等. 明胶酶及其组织抑制物基因在卵巢癌上皮性肿瘤组织中的表达及意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2003, 18(4): 249 - 250.
- [2] Huang LW, Garrett AP, Bell DA, et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protein and mRNA in epithelial ovarian tumors [J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(3): 369 - 376.
- [3] Lengyel E, Schmalfeldt B, Konik E, et al. Expression of latent matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) predicts survival in advanced ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2001, 82(2): 291 - 298.
- [4] Ozalp S, Tanir HM, Yalcin OT, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase-B) expression in epithelial ovarian tumors [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2003, 24(5): 417 - 420.
- [5] Sakata K, Shigemasa K, Nagai N, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MT1-MMP) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in common epithelial tumors of the ovary [J]. Int J Oncol, 2000, 17(4): 673 - 681.
- [6] 吴小华, 黎海莉, 宋俊芬, 等. 基质金属蛋白酶-2 在卵巢上皮性肿瘤组织中的表达及意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2001, 35(10): 621 - 624.
- [7] 蔡威, 宋今丹. 基质金属蛋白酶及其组织抑制物在卵巢肿瘤中的表达 [J]. 癌症, 2002, 21(1): 91 - 94.
- [8] Huachuan Z, Xiaohan L, Jinmin S, et al. Expression of matrix metalloproteinase-7 involving in growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric cancer [J]. Chin Med Sci J, 2003, 18(2): 80 - 86.
- [9] Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, et al. Matrilysin (MMP-7) as a significant determinant of malignant potential of early invasive colorectal [J]. Br J Cancer, 2001, 84(10): 1317 - 1321.
- [10] Shigemasa K, Tanimoto H, Sakata K, et al. Induction of matrix metalloproteinase-7 is common in mucinous ovarian tumors including early stage disease [J]. Med Oncol, 2000, 17(1): 52 - 58.
- [11] 郭颖, 刘军, 吴静, 等. 基质金属蛋白酶 7 在卵巢浆液性肿瘤中的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(5): 471 - 473.

[编辑:刘玮;校对:张菊]

2005 年《肿瘤》杂志征订启事

《肿瘤》期刊为国内中文科技核心期刊,入选《中文核心期刊要目总览》肿瘤学类核心期刊及中国科技论文统计源,是国家药品监督管理局批准公布的处方药广告专业媒体。为国内众多医学院校指定的博士、硕士生科研论文刊登期刊,深受广大肿瘤研究工作者的厚爱。欢迎订阅,欢迎广大作者投稿。

《肿瘤》邮发代号 4-289,双月刊,大 16 开本,每期 104 页。每期逢单月 25 日出版,每册定价人民币 9.00 元,美元 5.50 元,全年 54.00 元,美元 33.00 元。刊号 CN31-1372/R,ISSN1000-7431。全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可直接到上海市肿瘤研究所《肿瘤》编辑部补订(汇款地址:上海市斜土路 2200 弄 25 号,邮编 200032)。联系电话:021-64047029-1405
E-mail: tumor@sci.shmu.edu.cn。