

心医疗费用贵。产生问题的主要原因:一是相关疾病和手术知识缺乏,二是看到(听到)相关应激事件的发生的事件,三是缺乏自信,四是未知或不掌握相关手术的风险。因此,护理人员须掌握患者的心理状态和发生原因,才能做到有针对性地开展心理疏导和护理工作,以保证患者有良好情绪。

3.2 通过本组患者的护理总结,笔者有如下体会:

(1)焦虑心理的护理体会。指导对这类患者关键是及时帮助调整心态,可采取自我放松训练方法,如听听音乐,散散步等以缓解心理压力;术前据患者的要求由麻醉医师、手术医师对麻醉及手术效果作出暗示性的答复^[3]。(2)抑郁症的心理护理体会。首先指导患者学会自我释放压力,加强与其他患者交流,参加适当的户外运动等^[4]。其次是帮助恢复自信,护士在耐心倾听患者诉求,了解其心理状态发生因素的基础上,进行有针对性的心理疏导^[5]。(3)恐惧症的心理护理体会。护士要与患者交心,多关心、多体贴、多帮助,增加患者对医院和医护人员的信任感^[6]。(4)悲观的心理护理体会。对这类患者要动

员其亲属、医护人员以及病友的共同支持和配合,唤起患者对治疗和康复的信心,同时通过介绍一些典型的事例来鼓励患者战胜疾病^[7,8]。

参考文献

- 1 赵文书,费小英,解秀明.心理护理在围手术期整体护理中的应用[J].中国误诊学杂志,2008,8(5):1125-1126.
- 2 殷俊先,曾会群.阶段式目标健康教育在精神分裂症患者中的应用研究[J].中国实用护理杂志,2008,24(1A):53-54.
- 3 廖宁宁.术前特别心理干预对全麻患者麻醉效果的影响观察[J].中国临床新医学,2012,5(5):465-467.
- 4 黄建敏.观察心理护理干预对肺癌患者焦虑、抑郁负性情绪的改善情况[J].中国实用医药,2013,8(4):221-222.
- 5 王巧霞.腰椎骨折合并截瘫患者的负性心理分析及护理[J].中国临床新医学,2012,5(8):787-788.
- 6 龙智君.对腹部手术患者实施舒适护理的效果观察[J].中国医药指南,2010,8(20):148-149.
- 7 秦筱红.优质护理在围术期患者的应用[J].河南职工医学院学报,2012,24(4):498-499.
- 8 崔连凤.胸外科患者心理护理分析[J].大家健康(学术版),2013,7(1):169.

[收稿日期 2013-11-27][本文编辑 刘京虹 韦颖]

新进展综述

血清可溶性基质金属蛋白酶与肿瘤关系的研究进展

夏莉莉(综述), 黄华艺(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院检验科

作者简介: 夏莉莉(1964-),女,大学专科,主管技师,研究方向:医学检验。E-mail:1257880774@qq.com

通讯作者: 黄华艺(1964-),男,医学博士,主任医师,研究方向:医学检验。E-mail:Huayi.Huang@Roswellpark.org

[摘要] 基质金属蛋白酶(MMPs)是一组含锌的细胞内蛋白酶家族,它们享有一些共同的结构域,但有不同的底物特异性、细胞来源和诱导性。MMPs的主要功能是降解和重塑细胞外基质的各个组分。目前已经发现的MMPs已达20多种,按它们的底物亲和性不同可把它们分为白明胶酶类(MMP-2和MMP-9)、间质胶原酶类(MMP-1、MMP-8和MMP-13)、广谱特异性间质溶解素(MMP-7和MMP-13)和其他类。MMPs活性与各种细胞的增殖、迁移和分化有关。MMPs降解细胞外基质,使肿瘤细胞向周围组织侵犯然后向远处转移。多种肿瘤组织中出现MMPs的过表达,血清中的MMPs浓度与组织中的表达呈平行关系并与患者的病程、预后和化疗药物敏感性有关。因此,测定血清/血浆中的MMPs含量具有方便、创伤小和花费低等优点,因而具有重要的临床意义。

[关键词] 血清; 基质金属蛋白酶; 细胞外基质; 肿瘤; 转移

[中图分类号] R 730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)05-0469-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.05.30

Serum soluble matrix metalloproteinase and cancer XIA Li-li, Huang Hua-yi. Department of Clinical Laboratories, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of zinc dependent extracellular protease family. MMPs share a common domain structure with different substrate specificity, different cellular origin and inducibility. The major function of MMPs is to degrade and remodel the extracellular components. There are more than 20 MMPs members have been confirmed so far. The MMPs can be categorized into gelatinase (MMP-2 and MMP-9), interstitial collagenase (MMP-1, MMP-8, and MMP-13), and other types based on their substrate specificity. Studies have demonstrated that the activity of MMPs is associated with cancer cell proliferation, migration, and differentiation. The degradation of extracellular matrix by MMPs results in the invasion, migration, and metastasis of cancer cells. Over expression of MMPs have been found in various types of tumors. Studies also showed that serum MMPs level is correlated with their tissue expression and associated with cancer progression, prognosis, and response to chemotherapy. Serum or plasma MMPs analysis is a simple, fast with low cost method, thus, it is very helpful in cancer diagnosis and prognosis prediction.

[Key words] Serum; Matrix metalloproteinase (MMPs); Extra cellular matrix; Cancer; Metastasis

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组含锌的细胞内蛋白酶家族,它们享有一些共同的结构域,但有不同的底物特异性、细胞来源和诱导性。MMPs的主要功能是降解和重塑细胞外基质的各个组分。目前已经发现的MMPs已达20多种,按它们的底物亲和性不同可把它们分为白明胶酶类(MMP-2和MMP-9)、间质胶原酶类(MMP-1、MMP-8和MMP-13)、广谱特异性间质溶解素(MMP-7和MMP-13)和其他类。MMPs的底物包括细胞外基质组分、纤维状胶原、弹性蛋白以及基质蛋白多糖核心蛋白等。MMPs首先在细胞内被合成为无活性的前体,然后在胞外被蛋白切割作用而激活,这种激活是在一些炎症性调节物,包括细胞因子、趋化因子、自由基和甾体激素等的调节下进行的。此外,一些MMPs能够激活其他的MMPs,例如MMP-12能够激活MMP-2和MMP-3,因此导致蛋白溶解过程的加速。作为蛋白溶解酶,MMPs在发育和生理过程中起重要作用^[1]。MMPs表达和活性的调节机制很复杂,包括翻译后和表观遗传学修饰、各种生长因子对基因转录的调节、细胞因子和趋化因子等。其中基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1、2、3和4)对MMPs的调节起重要作用^[2]。研究发现,MMPs活性与各种细胞的增殖、迁移和分化有关。单核细胞和肿瘤细胞等侵袭性细胞的前沿部分有蛋白水解酶活性,恶性肿瘤的侵袭需要MMPs的参与^[3]。自从人的MMPs被发现及其在癌细胞的侵袭和转移中所起的作用的研究得到广泛地关注后,探讨其在癌组织中的表达和在血清/血浆中的含量与肿瘤的发展、预后的关系成为研究重点。本文就血清MMPs含量与各系统恶性肿瘤的关系研究进展作一综述。

1 血清基质金属蛋白酶与女性生殖系统恶性肿瘤的关系

1.1 乳腺癌 乳腺癌是妇女中肿瘤发生率最高的恶性肿瘤,血清MMPs与乳腺癌的关系得到广泛的研究。有报道,乳腺癌患者血清MMP-2水平明显高于乳腺纤维瘤患者。原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性的患者比HER-2阴性的患者血清MMP-2高。早期的血清MMP-2水平与血液微转移显著相关,其高水平可能是乳腺癌产生转移的一个重要因素^[4]。Sung等对303例乳腺癌患者术前和74名健康对照者血清MMP-2和MMP-9进行了测定并对MMP-9水平与无疾病生存率的关系进行了分析,结果发现,虽然患者组和对照组间血清MMP-9水平没有显著差别,但血清MMP-9水平升高的患者无疾病存活率差。术前MMP-2水平也与患者预后呈负相关关系^[5,6]。Stankovic等^[7]观察乳腺癌患者血清前MMP-2和前MMP-9活性并与TNM阶段、肿瘤大小、淋巴结侵犯、肿瘤分化级别以及类固醇激素和HER2/neu受体状态之间的关系,52例患者血清前MMP-2和前MMP-9的活性在病程进展的患者中明显升高,且两者活性与肿瘤大小有正相关关系,有淋巴结侵犯的患者前MMP-2和前MMP-9比无淋巴结侵犯的高。前MMP-2和前MMP-9活性与HER2/neu受体表达无关,但是有HER2/neu过表达(3+)的患者前MMP-2活性升高。血清前MMP-2和前MMP-9活性的升高与肿瘤大小和淋巴结侵犯状态间的关系提示这些酶在乳腺癌患者病程阶段评判中有价值。Motovali-Bashi等^[8]也发现,乳腺癌患者MMP-9活性明显高于健康对照者,并与肿瘤的阶段和大小有关,提示血清MMP-9水平是一个潜在的预

测乳腺癌发生和发展的诊断标志物。另一组资料显示,有肿瘤转移的患者血清 MMP-2 和 MMP-9 活性也比无转移的高^[9]。

1.2 卵巢癌 卵巢癌是妇女中一种常见的恶性肿瘤,一个重要特征是侵袭和转移。因此,大多数卵巢癌患者得到诊断时已是病程晚期,治疗过程中常因耐药而出现复发。Kaimal 等^[10]观察了 92 例卵巢癌患者血清 MMP-14 的含量,结果发现,恶性卵巢癌妇女血清中的 MMP-14 升高。而抗 MMP-14 单克隆抗体能抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭特性。在腹膜晚期卵巢癌模型中,腹腔内注射抗 MMP-14 单克隆抗体能有效地抑制了 MMP-14 依赖的肿瘤细胞侵袭和转移。另一组资料显示,卵巢癌患者血清 MMP-9 水平明显高于良性肿瘤和健康对照组。血清 MMP-9 水平与腹腔转移高度相关,与卵巢癌的恶性侵袭和进展有关。因此,MMP-9 是一个潜在的卵巢癌预后判断因素^[11,12]。

2 血清基质金属蛋白酶与消化系统肿瘤的关系

2.1 结直肠癌 结直肠癌(CRC)是发达国家中病死率最高的一种癌症,其中一个原因是缺乏肿瘤特异性的诊断和预后判断生物标志物。因此,血液肿瘤生物标志物测定可能是潜在的疾病筛查手段。而炎症反应被认为是促进 CRC 肿瘤生长和侵袭的因素。Biasi 等^[13]通过观察血清 IL-8、IL-6、VEGF 和 MMPs 等标志物浓度的变化趋势评估结直肠肿瘤从良性到恶变的病理过程。CRC 腺癌患者的血清 IL-8 和 MMP-9 水平从 II 期开始就升高,且两者有明显相关性。血清 IL-8、MMP-9 和 C-反应蛋白(CRP)的联合定量测定对炎症相关的 CRC 病变发展中是可靠和先进的指征,从 II 期起的 CRC 患者血清中就持续升高。Wilson 等^[14]评估了无症状人群血清 MMP-9 测定在 CRC 诊断中的准确性。他们对一组年龄 50~69 岁有下消化道症状的人群进行血清 MMP-9 测定,结果证实血清 MMP-9 水平与 CRC 有显著关系。癌症患者和高危腺瘤患者血清 MMP-9 水平升高,当血清 MMP-9 与别的肿瘤标志物一起联合使用时效果更好。Mroczko 等^[15]比较血清 MMP-9 与基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)在 CRC 患者诊断上的应用价值以鉴别结直肠腺瘤与癌。他们对 75 例 CRC 患者、35 例结直肠腺瘤患者和 70 例健康人血清 MMP-9 和 TIMP-1 进行了测定,并对癌胚抗原(CEA)和肿瘤相关糖类抗原(CA19-9)进行联合检测。CRC 患者中上述所有蛋白质水平均明显高于健康对照者。此外,CRC 患者血清 TIMP-1 也明显

高于结直肠腺瘤患者。TIMP-1 浓度与肿瘤分期、淋巴结转移、远处转移、患者存活和肿瘤可切除性有关。TIMP-1 的诊断敏感性比其他生物标志物都高。TIMP-1 与 MMP-9 或 CEA 联合检测则提高阳性率。Dragutinović 等^[16]观察血清 MMP-9 升高的 CRC 患者其肿瘤组织中 MMP-9 的表达情况,试图建立手术前血清 MMP-2、MMP-9 与 CEA、CA19-9 的关联性。CRC 患者血清中的 MMP-2 和 MMP-9 水平比正常对照组高。I 和 II 阶段肿瘤的患者 MMPs 水平与 III 和 IV 阶段的患者 MMPs 水平间有明显的相关性。血清 CEA、CA19-9 与 MMP-2 和 MMP-9 之间无关联性。85% 血清 MMP-9 阳性的 CRC 患者有组织 MMP-9 表达。测定血清 MMP-2 和 MMP-9 对鉴别高危 CRC 复发患者是一个潜在的有用指征。

2.2 食管癌 研究发现,MMP-2 和 TIMP-2 在食管癌(EC)组织中出现过表达,且其表达与癌症阶段、肿瘤的临床病理特征和患者的生存状况有关。但是,关于 EC 患者血清中这些蛋白质水平的变化未见报道。Groblewska 等^[17]探讨血清 MMP-2 和基质金属蛋白酶抑制剂-2(TIMP-2)水平对 EC 患者的诊断意义以及与肿瘤的临床病理特征的关系。他们对 53 例 EC 患者和 92 名健康对照者进行了观察。血清 MMP-2、TIMP-2 和 CEA、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)也进行了联合检测。结果发现,EC 患者血清 MMP-2 和 TIMP-2 水平显著降低,而 CEA 和 SCC 则明显高于对照组。MMP-2 的诊断灵敏度比别的肿瘤标志物高,如果与 SCC 联合使用则灵敏度更高。

2.3 口腔鳞状细胞癌 Tadbir 等^[18]测定口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者血清中 MMP-3 水平,探讨它们与临床病理特征的关系。他们对 45 例 OSCC 患者和 45 名健康对照者血清 MMP-3 水平进行了测定。OSCC 患者血清 MMP-3 水平明显高于正常对照组,尤其是女性和老年患者。但是,血清 MMP-3 水平与临床病理特征,如肿瘤位置、阶段、肿瘤大小、淋巴结转移状况、远处转移、组织学级别和吸烟无明显关系。研究者认为,测定血清 MMP-3 水平可能对 OSCC 的诊断有帮助,但对预后判断无意义。在另一组报道中,Chang 等^[19]对 46 例白斑病患者、151 例未治疗的 OSCC 和 111 名健康对照者血清中 9 种与炎症有关的标志物进行了调查,包括 MMP-2、MMP-9、CRP 和 E-选择素(E-selectin)等。患者组中的这些蛋白质含量显著升高。在跟踪阶段,25 例 OSCC 患者发生了复发或第二肿瘤。所有这些标志物在治疗后无复发的患者中降低了。这些结果提示炎症在

OSCC 的病理过程中起重要作用。因此,通过观察炎症相关标志物,医师可以潜在地鉴别患者是否存在癌症转换或复发的可能性。

2.4 胃癌 胃癌是一种胃肠道系统侵袭性很强的恶性肿瘤,具有早期侵袭和转移能力的特性,MMPs 在这个病理过程中起重要作用。Kim 等^[20]对胃癌患者血清 MMP-1、MMP-3 和 MMP-12 等进行了观察,结果发现,120 例患者中只有 MMP-1 明显升高。MMP-1 对胃癌患者的诊断敏感度和特异性均为 62.5%。血清 MMP-1 高的患者比血清 MMP-1 低的患者预后差。因此,MMP-1 是胃癌术后一个潜在的预后判断生物标志物。Mroczo 等^[21]发现,胃癌患者血清 MMP-2 和 TIMP-2 水平明显低于正常对照组。况且,TIMP-2 和 CEA 水平与胃癌的胃壁侵犯相关,而 CA19-9 水平与胃壁侵犯和淋巴结转移相关。但这些标志物都不能作为胃癌患者存活判断的独立因素。Kemik 等^[22]对 100 例进行胃切除的胃癌患者和 50 名健康对照者的血清 MMP-1 和 TIMP-1 水平进行了测定,结果患者组的血清 MMP-1 和 TIMP-1 水平明显高于对照组,且血清 MMP-1 和 TIMP-1 水平与形态学外观、肿瘤大小、胃壁侵袭深度、淋巴结转移、肝转移、嗜神经侵袭和病理阶段有正相关关系,而与年龄、性别、肿瘤位置和组织学类型无关。

2.5 胰腺癌 胰腺癌的预后仍然很差,因此,在高危人群中能够早期检测胰腺癌对改善预后及延长生存期很重要。胰腺导管腺癌(PDAC)占胰腺癌的 95%。Park 等^[23]研究了组织蛋白酶 D(Cathepsin D)、MMPs 和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)在临床上作为 PDAC 患者的筛查可行性。他们对 248 例 PDAC 和 216 名正常对照者进行了观察,测定血清 Cathepsin D、TIMPs(-1、-3 和 -4)和 MMPs(-1、-7、-8 和 -9)。结果显示 PDAC 患者血清中的 Cathepsin D 和 MMP-7 水平明显高于正常对照组,PDAC 患者的 CA19-9、Cathepsin D 和 MMP-7 对疾病的诊断敏感度升高到 88%。提示血清 CA19-9、Cathepsin D 和 MMP-7 联合检测可能是当前对 PDAC 筛查的最有效指标。

2.6 肝癌 血清 MMP-9/MMP-2 比值与慢性乙肝患者血中的甲胎蛋白(AFP)水平高度相关。Yeh 等^[24]评估了 MMP-9/MMP-2 比值在乙型肝炎相关肝癌(HCC)中作为一个生物标志物在临床上使用的可靠性。181 例慢性乙肝患者(其中 52 例健康携带者、47 例慢性肝炎患者、50 例肝硬化患者和 32 例

HCC 患者)血清中的 MMP-9/MMP-2 比值得到了检测。HCC 患者血清 MMP-9/MMP-2 比值明显高于健康携带者、慢性肝炎患者和肝硬变的患者。灵敏度和特异性分别为 69.7% 和 73.4%。晚期不能进行手术的 HCC 患者中的 MMP-9/MMP-2 比值明显高于早期 HCC 患者。这两组患者中的甲胎蛋白无明显区别。血清 MMP-9/MMP-2 比值可被用来作为乙型肝炎相关性 HCC 的一种辅助诊断标志物。此外,此比值对鉴别 HCC 早期和晚期患者有价值。Leelawat^[25]探讨血清 MMP-7 水平是否对肝胆管癌诊断有潜在价值。他们观察了 187 例有黄疸的患者血清 MMP-7 浓度并与 CA19-9 进行对比。肝胆管癌患者血清 MMP-7 和 CA19-9 水平均明显升高。血清 MMP-7 和 CA19-9 水平显示对肝胆管癌的诊断是一个有用的生物标志物。

3 血清基质金属蛋白酶与肺癌的关系

研究结果显示,MMP-9 在数种癌症包括肺癌中被认为与肿瘤发展和恶化有关,它对肺组织有降解和重塑作用。况且,在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,血清和呼吸道里的 MMP-9 升高很常见。Carpagnano 等^[26]探讨 MMP-9 在患者呼出气冷凝液里的含量。对 40 例 NSCLC 和对照组 40 例有胸腔渗出患者的呼出气冷凝液、全血和胸腔渗液里中 MMP-9 进行了测定。NSCLC 患者的呼出气冷凝液、全血和胸腔渗液中 MMP-9 水平均明显高于对照组。MMP-9 与呼出气冷凝液、吸烟和肿瘤阶段有正相关性。因此,呼出气中的 MMP-9 可作为肺癌的无创性监测手段。Li 等^[27]对 170 例肺癌患者和 70 名健康对照者血浆 MMP-1 浓度进行了分析。结果发现,肺癌患者血浆 MMP-1 水平明显高于健康对照者。高血浆 MMP-1 水平与疾病的高阶段相关,患者的总生存率也明显降低。统计分析显示 MMP-1 蛋白水平是患者生存的独立影响因素。MMP-1 水平在血液中和肿瘤组织中都升高,后者可能作为肺癌患者生存的独立预测因素。因而血浆/血清 MMP-1 蛋白水平代表肺癌患者预后的一个潜在和临床相关生物标志物。Ertan 等^[28]探讨了 NSCLC 患者化疗后血清 MMP-9 水平的改变以及血清 MMP-9 水平与晚期 NSCLC 化疗敏感性的关系。他们对 28 例 NSCLC 化疗患者和 24 名健康对照者进行了观察。晚期 NSCLC 患者的治疗前血清 MMP-9 水平明显高于对照组,而治疗后明显下降。对化疗有效的患者其血清 MMP-9 水平下降比只有部分反应或无反应的明显。且有治疗反应的患者其血清 MMP-9 在治疗后

明显比治疗前低,对化疗治疗无反应的患者血清 MMP-9 无显著改变。研究者认为,血清 MMP-9 水平下降是否能作为化疗反应的标志物值得进一步观察。

4 血清可溶性基质金属蛋白酶与泌尿系统肿瘤的关系

4.1 肾癌 Di Carlo 等^[29]对 16 例透明细胞肾癌(ccRCC),4 例大嗜酸性细胞瘤和 16 例对照患者的血清和尿液进行了 MMP-2 和 MMP-9 测定。ccRCC 患者血清 MMP-9 活性比大嗜酸性细胞瘤的稍高,而血清 MMP-2 活性与 MMP-9 的相似。2 例大嗜酸性细胞瘤患者和 3 例 ccRCC 患者尿中显示胶原酶活性。而健康对照组尿中检测不到 MMPs 活性。但没有发现检测结果与疾病类型、阶段、级别有任何联系。因而研究者认为,血清和尿 MMP-2 和-9 活性在肾癌中可能不是一个很有用的生物标志物。

4.2 膀胱癌 Szarvas 等^[30]探讨了 MMP-7 在膀胱癌的预后判断中的相关性。他们对 79 例患者和 19 名健康对照者血清 MMP-7 水平进行了测定,其结果与临床随访数据进行比较。结果显示,有转移的患者其组织和血清中的 MMP-7 均显著升高。多因素分析显示,组织 MMP-7 的高表达和血清 MMP-7 浓度升高是无转移和疾病特异生存的阶段和级别的独立预测因素。因此认为,MMP-7 是一个用于检测是否存在转移或可能转移的预测指标。血清 MMP-7 分析提供了术前转移的危险信息,这个信息可能可以帮助优化治疗措施。

4.3 前列腺癌 前列腺癌是北美男性中最常见的癌症。血清 MMP-7 浓度的升高提示与癌症的进展和转移有关。Szarvas 等^[31]测定了 93 例无转移的前列腺癌患者、13 例有远处骨转移患者和 19 名健康对照者血清 MMP-7 浓度,没有发现患者组和对照组血清 MMP-7 间有明显区别,远处转移的患者血清 MMP-7 浓度明显升高。血清 MMP-7 是鉴定前列腺癌转移的一种潜在的标志物。在无转移的患者中,MMP-7 可提供独立的预后信息,因此帮助优化治疗措施。

5 血清可溶性基质金属蛋白酶与其他恶性肿瘤的关系

5.1 骨肉瘤 骨肉瘤是一种具有高侵袭和高转移能力的恶性肿瘤。鉴定骨肉瘤的预后因素有助于对有指征的患者采取更强的治疗手段。Kushlinsky 等^[32]对 54 例治疗前骨肿瘤患者和 26 名健康对照者血清 MMP-2、7、9 和 TIMP-1 进行了测定。在患者

组中,MMP-9 水平比对照组显著降低,而 MMP-2 和 MMP-7 水平无改变。血清 MMPs 和 TIMP-1 水平与性别、年龄、原发肿瘤部位和肿瘤大小无关。但血清 MMP-9 低于中位水平的经典中央骨肉瘤患者 3 年总体存活率比 MMP-9 水平等于或高于中位水平的高。

5.2 脑胶质瘤 Iwamoto 等^[33]试图评估血清 MMP-9 与成年人脑胶质瘤疾病状态或生存率的关系。对血清 MMP-9 水平与放射线分析结果、生存率进行关联分析。41 例低级的脑胶质瘤患者、105 例间变性脑胶质瘤和 197 例胶质母细胞瘤共 1684 份血清样品得到了观察。在低级脑胶质瘤、间变性脑胶质瘤和胶质母细胞瘤中,血清 MMP-9 与放射线结果无明显统计学差异。在胶质母细胞瘤中,MMP-9 的增加与存活率缩短有轻微关系。血清 MMP-9 的变化与间变性脑胶质瘤疾病组的生存率无关系。研究者认为,血清 MMP-9 显示对脑胶质瘤疾病状态无意义,对生存预后判断也无意义。

6 结语

MMPs 是一组含锌的细胞内蛋白酶家族,多种肿瘤组织中出现 MMPs 的过表达,血清中的 MMPs 浓度与组织中的表达呈平行关系并与患者的病程、预后和化疗药物敏感性有关。

参考文献

- 1 Könnecke H, Bechmann I. The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 914104
- 2 Mizoguchi H, Yamada K. Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Targets in Epileptogenesis and Seizures[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(2): 45-52.
- 3 Seizer P, May AE. Platelets and matrix metalloproteinases [J]. Thromb Haemost, 2013, 110(5): 903-90.
- 4 Zhang JL, Yao Q, Chen JH, et al. Serum level of MMP-2 in early breast cancer and its correlation with circulating tumor cells [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(16): 1104-1106.
- 5 Sung H, Choi JY, Lee SA, et al. The association between the preoperative serum levels of lipocalin-2 and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and prognosis of breast cancer [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 193.
- 6 Song N, Sung H, Choi JY, et al. Preoperative serum levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and survival of breast cancer among Korean women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(8): 1371-1380.
- 7 Stankovic S, Konjevic G, Gopcevic K, et al. Activity of MMP-2 and MMP-9 in sera of breast cancer patients [J]. Pathol Res Pract, 2010, 206(4): 241-247.
- 8 Motovali-Bashi M, Sadeghi M, Hemmati S. Serum MMP-9 level associated with initiation and progression steps of breast cancer in the Ira-

- nian population[J]. *Reprod Sci*,2010, 17(6): 585-589.
- 9 Daniele A, Zito AF, Giannelli G, et al. Expression of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in sentinel lymph node and serum of patients with metastatic and non-metastatic breast cancer[J]. *Anticancer Res*,2010, 30(9): 3521-3527.
 - 10 Kaimal R, Aljumaily R, Tressel SL, et al. Selective blockade of matrix metalloproteinase-14 with a monoclonal antibody abrogates invasion, angiogenesis, and tumor growth in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*,2013, 73(8): 2457-2467.
 - 11 Zhang W, Yang HC, Wang Q, et al. Clinical value of combined detection of serum matrix metalloproteinase-9, heparanase, and cathepsin for determining ovarian cancer invasion and metastasis[J]. *Anticancer Res*,2011, 31(10): 3423-3428.
 - 12 Hu X, Li D, Zhang W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2012, 286(6): 1537-1543.
 - 13 Biasi F, Guina T, Maina M, et al. Progressive increase of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-8 serum levels during carcinogenic process in human colorectal tract [J]. *PLoS One*,2012, 7(7): e41839.
 - 14 Wilson S, Damery S, Stocken DD, et al. Serum matrix metalloproteinase 9 and colorectal neoplasia: a community-based evaluation of a potential diagnostic test[J]. *Br J Cancer*,2012, 106(8): 1431-1438.
 - 15 Mroczko B, Groblewska M, Okulczyk B, et al. The diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) determination in the sera of colorectal adenoma and cancer patients [J]. *Int J Colorectal Dis*,2010, 25(10): 1177-1184.
 - 16 Dragutinović VV, Radonjić NV, Petronijević ND, et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) in preoperative serum as independent prognostic markers in patients with colorectal cancer [J]. *Mol Cell Biochem*,2011, 355(1-2): 173-178.
 - 17 Groblewska M, Mroczko B, Kozłowski M, et al. Serum matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 in esophageal cancer patients [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(4): 590-598
 - 18 Tadbir AA, Purshahidi S, Ebrahimi H, et al. Serum level of MMP-3 in patients with oral squamous cell carcinoma—lack of association with clinico-pathological features [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(9): 4545-4548.
 - 19 Chang PY, Kuo YB, Wu TL, et al. Association and prognostic value of serum inflammation markers in patients with leukoplakia and oral cavity cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*,2013, 51(6): 1291-1300.
 - 20 Kim M, Kim HJ, Choi BY, et al. Identification of potential serum biomarkers for gastric cancer by a novel computational method, multiple normal tissues corrected differential analysis [J]. *Clin Chim Acta*,2012, 413(3-4): 428-433.
 - 21 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.
 - 22 Kemik O, Kemik AS, Sümer A, et al. Levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*,2011, 17(16): 2109-2112.
 - 23 Park HD, Kang ES, Kim JW, et al. Serum CA19-9, cathepsin D, and matrix metalloproteinase-7 as a diagnostic panel for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Proteomics*,2012, 12(23-24): 3590-3597.
 - 24 Yeh HC, Lin SM, Chen MF, et al. Evaluation of serum matrix metalloproteinase (MMP)-9 to MMP-2 ratio as a biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*,2010, 57(97): 98-102.
 - 25 Leelawat K, Narong S, Wannaprasert J, et al. Prospective study of MMP7 serum levels in the diagnosis of cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastroenterol*,2010, 16(37): 4697-4703.
 - 26 Carpagnano GE, Palladino GP, Martinelli D, et al. Exhaled matrix metalloproteinase-9 in lung cancer [J]. *Rejuvenation Res*,2012, 15(4): 359-365.
 - 27 Li M, Xiao T, Zhang Y, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-1 levels in peripheral plasma and tumour tissues of lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*,2010, 69(3): 341-347.
 - 28 Ertan E, Soyuncu H, Yazar A, et al. Matrix metalloproteinase-9 decreased after chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Tumori*,2011, 97(3): 286-289.
 - 29 Di Carlo A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in the sera and in the urine of human oncocyoma and renal cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*,2012, 28(3): 1051-1056.
 - 30 Szarvas T, Becker M, vom Dorp F, et al. Matrix metalloproteinase-7 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in bladder cancer [J]. *Cancer Sci*,2010, 101(5): 1300-1308.
 - 31 Szarvas T, Becker M, Vom Dorp F, et al. Elevated serum matrix metalloproteinase 7 levels predict poor prognosis after radical prostatectomy [J]. *Int J Cancer*,2011, 128(6): 1486-1492.
 - 32 Kushlinsky NE, Solovyov YN, Babkina IV, et al. Matrix metalloproteinases 2, 7, 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in the sera of patients with bone tumors [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2010, 149(2): 233-235.
 - 33 Iwamoto FM, Hottinger AF, Karimi S, et al. Longitudinal prospective study of matrix metalloproteinase-9 as a serum marker in gliomas [J]. *J Neurooncol*,2011, 105(3): 607-612.

[收稿日期 2013-12-23][本文编辑 谭毅 黄晓红]