

[文章编号] 1007-385X(2007)02-0115-005

· 论 著 ·

人脂联素重组体体外对乳腺癌细胞侵袭和转移的抑制

潘 兵, 路 璐, 陈 仲, 顾金龙, 赵明辉, 张春明, 韩佩珍(中国医学科学院 中国协和医科大学 放射医学研究所, 天津 300192)

[摘 要] **目的:** 研究人脂联素重组体对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞体外侵袭能力的影响。**方法:** 将 MDA-MB-231 细胞分设对照组和脂联素重组体加药(2.5、5.0、10、20、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)组, 药物作用一定时间后, 分别以 MTT 法、Transwell 小室实验, Chamber 小室实验, 黏附实验检测脂联素重组体对乳腺癌细胞增殖、侵袭、迁移和黏附能力的影响, 以明胶酶谱法检测其对肿瘤细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 的影响。**结果:** 脂联素重组体质量浓度高于 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 对 MDA-MB-231 细胞生长具有明显的抑制作用($P < 0.01$); 能明显地降低肿瘤细胞体外侵袭能力($P < 0.01$), 侵袭抑制率随脂联素重组体质量浓度的升高而增加, 介于 22.64% ~ 77.84% 之间; 脂联素重组体质量浓度高于 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 明显地抑制肿瘤细胞的迁移能力($P < 0.01$); 脂联素重组体对 ECM 和 FN 黏附能力影响的程度不同, 对 FN 的敏感性大于 ECM; 脂联素重组体质量浓度大于 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 明显抑制肿瘤细胞 MMP-2 和 MMP-9 的分泌($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 后者的分泌量随质量浓度的升高而下降。**结论:** 脂联素重组体在大于 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 可能通过保护基底膜不受破坏而抑制人乳腺癌细胞的侵袭能力。

[关键词] 脂联素; 乳腺癌细胞; 侵袭; 黏附; 转移

[中图分类号] R730 **[文献标志码]** A

Inhibitory effect of recombinant human adiponectin on invasion and metastasis of breast cancer cells *in vitro*

PAN Bing, LU Lu, CHEN Zhong, GU Jin-long, ZHAO Ming-hui, ZHANG Chun-ming, HAN Pei-zhen (Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of recombinant adiponectin (RA) on the invasive ability of human breast cancer cell line MDA-MB-231. **Methods:** MDA-MB-231 cells were divided into control group and RA(2.5, 5.0, 10, 20, and 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$) treatment groups. The effect of RA on proliferation of MDA-MB-231 cells was measured by MTT assay; the invasive and migration abilities of MDA-MB-231 cell were assayed in Transwell cell culture chamber; cell adhesion assay was carried out in a microculture well precoated with fibronectin. Gelatinolytic activities of both MMP-2 and MMP-9 secreted by cancer cells were measured by zymography analysis. **Results:** The growth and invasive ability of MDA-MB-231 cells were obviously inhibited when the concentration of RA was higher than 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($P < 0.01$); the inhibition of migration was in a concentration-dependent manner, with the inhibitory rate ranging from 22.64% -77.84%. When the concentration of RA was higher than 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, the migration of tumor and the secretion of MMP-2 and MMP-9 were obviously inhibited ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the secretion of MMP-9 decreased with the increase of RA concentration. RA was more sensitive to FN and than to ECM. **Conclusion:** These results indicate that adiponectin is effective in suppressing tumor cell invasion when its concentration is $> 2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$; the mechanism might be the down-regulation of MMPs.

[Key words] adiponectin; breast cancer cell; invasion; adhesion; metastasis

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(2): 115-119]

在全世界女性人群中乳腺癌是发病率和致死率最高的恶性肿瘤之一, 而且其发病率和病死率呈逐年上升的趋势。侵袭和转移是乳腺癌患者治疗失败的主要原因, 它主要涉及肿瘤细胞、宿主细胞及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间一系列复杂的相互作用, 即癌细胞与正常 ECM 间的黏附、ECM 和基底膜(base membrane, BM)的降解以及癌细胞的

移动^[1]。其中 ECM 和 BM 的降解是一个极其重要的环节, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30500135)

[作者简介] 潘 兵(1973-), 男, 重庆市人, 博士, 主要从事肿瘤防治的基础研究

[通讯作者] 韩佩珍, E-mail: peggyhan_5@hotmail.com

MMPs)在该过程中起重要作用,尤其 MMP-2 和 MMP-9,降低它们的分泌和活性可以抑制肿瘤细胞的侵袭转移^[2]。

脂联素是由脂肪细胞特异分泌的一种生物活性分子。先前的研究^[3]表明,脂联素与肥胖、胰岛素抵抗等多种代谢性疾病相关。近年的流行病学调查指出,脂联素与乳腺癌^[4]、子宫内膜癌^[5]、前列腺癌^[6]等几种恶性肿瘤发生发展相关。目前关于人脂联素重组体抑制肿瘤细胞侵袭和转移的研究尚未见到报道。人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞是一株高转移细胞系,高表达 MMP-2 和 MMP-9。本课题利用该细胞系进行人脂联素重组体(recombinant adiponectin, RA)抗肿瘤侵袭转移的研究,以期对肿瘤抑制药物的研发提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 细胞系和试剂

MDA-MB-231 细胞购自中国医学科学院基础医学研究所,RPMI 1640 购自 Invitrogen 公司,胎牛血清购自 Biowhittaker 公司,人重组体脂联素购自 Phoenix Biotech 公司,胶原和基质胶购自 Collaborative Biomedical 公司,Fibronetin 购自 B. D. Phrmingen 公司,Transwell 侵袭小室购自 Coming Costar 公司。

1.2 MTT 法检测脂联素重组体对肿瘤细胞增殖活性的影响

选取对数生长期人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,调整细胞密度 $1 \times 10^5/\text{ml}$,接种于 96 孔板,每孔细胞数为 2×10^4 ,培养过夜。加入不同浓度脂联素重组体,终体积为 200 μl ,继续培养 48 h。实验分为空白对照组和 5 个质量浓度梯度(2.5、5、10、20 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)脂联素重组体组,每组做 3 个平行孔。培养结束前 4 h,每孔加入 20 μl 质量浓度为 5 mg/ml 的 MTT,继续培养 4 h。弃上清,每孔加入 100 μl 的 DMSO,震荡 10 min,492 nm 测定光密度值(D_{492})。每次每种条件做 3 个平行孔,重复 3 次。

1.3 以 Transwell 小室实验观察脂联素重组体对肿瘤细胞侵袭能力的影响

利用 Transwell 小室进行细胞侵袭重建基底膜实验。在 Transwell 小室滤膜(8 μm 孔径)的上、下表面分别铺以 10 μg 的 ECM 胶和 5 μg 的纤黏连蛋白(FN),ECM 胶用 50 μl 培养液重建 1 h 后备用。MDA-MB-231 细胞经 2.5、5、10、20 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 脂联素重组体分别处理 24 h,重悬于含 0.1% BSA 的 RPMI 1640 培养液中,每小室中加入 2.5×10^5 细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 10 h。H-E 染色,统计侵袭细胞数目。实

验重复 3 次,计算药物对肿瘤细胞侵袭抑制率。

抑制率(%) = (对照组侵袭细胞数 - 给药组侵袭细胞数) / 对照组侵袭细胞数 $\times 100\%$

1.4 以 Chamber 小室实验^[7]观察脂联素重组体对肿瘤细胞迁移能力的影响

分别用 2.5、5、10、20 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 脂联素重组体处理 MDA-MB-231 细胞 24 h,重悬于含 0.1% BSA 的 RPMI 1640 培养液中,每小室中加入 2.5×10^5 细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 10 h。H-E 染色,统计迁移细胞数目,实验重复 3 次。

1.5 以黏附实验检测脂联素重组体对肿瘤细胞黏附能力的影响

96 孔板每孔中分别铺上 FN 或 ECM 胶各 2 μg ,室温干燥。加入 2% BSA 20 $\mu\text{l}/\text{孔}$,置 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 细胞培养箱中包被 1 h,PBS 冲洗并弃去。以含 0.1% BSA 的 DMEM 无血清培养液悬浮经 2.5、5、10、20 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 脂联素重组体分别处理 24 h 的 MDA-MB-231 细胞,每孔加入 8×10^4 个细胞,孵育 1 h。弃去培养液,加入 200 $\mu\text{l}/\text{孔}$ PBS,抽吸吹打 10 次,共洗 3 遍。弃去 PBS,加入 MTT,孵箱孵育 4 h。弃去 MTT,纸巾吸尽痕量残留,加入 100 μl DMSO。酶标仪于 546 nm 处测定光密度值。每次每种条件做 3 个平行孔,重复 3 次。

1.6 以明胶酶谱法检测脂联素重组体对肿瘤细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 的影响

将 $2 \times 10^5/\text{ml}$ 人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞接种于 6 孔板,含血清 RPMI 1640 中培养 24 h 后,再分别用含 2.5、5、10、20 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 脂联素重组体的无血清 RPMI 1640 培养,同时设空白及培养液对照组,继续培养 24 h。收集对照组和试验组上清液,4 $^{\circ}\text{C}$ 下加明胶 SDS-PAGE。电泳完毕用去离子水漂洗 2 次,移入 2.5% Triton-100 洗脱,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 16 h。用去离子水洗胶 2 遍,考马斯亮蓝染色 1 h,脱色 2 h,可见白色明胶酶条带

1.7 统计学处理

应用统计学软件 Prism 4.0 对数据进行分析作图,采用 t 检验。

2 结果

2.1 脂联素重组体对肿瘤细胞增殖活性的影响

用质量浓度为 2.5 ~ 30.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的脂联素重组体处理 MDA-MB-231 肿瘤细胞 48 h,测得脂联素重组体对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生长的抑制率介于 11.61% ~ 49.59% 之间。各实验组与对照组相比较,当浓度大于 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,具有显著性差异,

明显地抑制肿瘤细胞生长的作用($P < 0.01$, 图 1)。

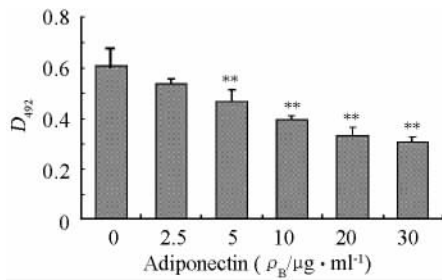


图 1 脂素重组体对 MDA-MB-231 细胞增殖活性的影响

Fig.1 Effects of adiponectin on MDA-MB-231 cell proliferation

** $P < 0.01$ vs adiponectin 0 μg/ml group

2.2 脂联素重组体对肿瘤细胞侵袭能力的影响

用质量浓度为 2.5 ~ 30.0 μg/ml 的脂联素重组体处理 MDA-MB-231 肿瘤细胞 24 h, 观察到侵袭抑制率随脂联素重组体质量浓度的升高而增加, 抑制率介于 22.64% ~ 77.84% 之间(图 2)。大于 5.0 μg/ml 的各质量浓度脂联素, 均具有明显的抑制肿瘤细胞侵袭的作用。各实验组与对照组相比, 差异均有显著性($P < 0.01$)。

2.3 脂联素重组体对肿瘤细胞迁移能力的影响

用质量浓度为 2.5 ~ 30.0 μg/ml 的脂联素重组体处理 MDA-MB-231 细胞 24 h, 观察到过膜细胞数随浓度的增加而减少。在脂联素重组体质量浓度大于 2.5 μg/ml 时, 能明显地抑制肿瘤细胞迁移能力, 与对照组相比, 差异均有显著性($P < 0.01$, 图 3), 说明脂联素重组体在高质量浓度时明显地抑制肿瘤细胞的迁移能力。

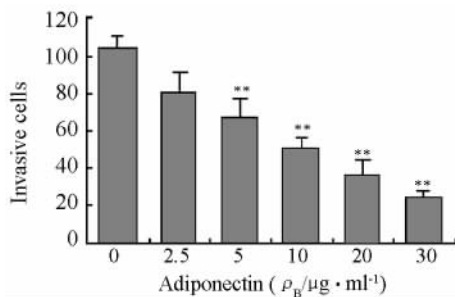


图 2 脂联素重组体对 MDA-MB-231 细胞侵袭能力的影响

Fig.2 Effects of adiponectin on the invasive ability of MDA-MB-231 cells

** $P < 0.01$ vs adiponectin 0 μg/ml group

2.4 脂联素重组体对肿瘤细胞黏附能力的影响

用质量浓度为 2.5 ~ 30.0 μg/ml 的脂联素重组体处理 MDA-MB-231 细胞 24 h, 可以观察到脂联素重组体能够抑制 MDA-MB-231 细胞对 FN 和 ECM 的黏附能力, D_{546} 值分别介于 0.234 ~ 0.134 和 0.280 ~ 0.142 之间(图 4)。图中还可以看出, 脂联素重组体在 5.0 μg/ml 时, 就能明显地抑制肿瘤细胞对 FN 的黏附能力, 而对 ECM 则在大于 10 μg/ml 时才有明显的抑制作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

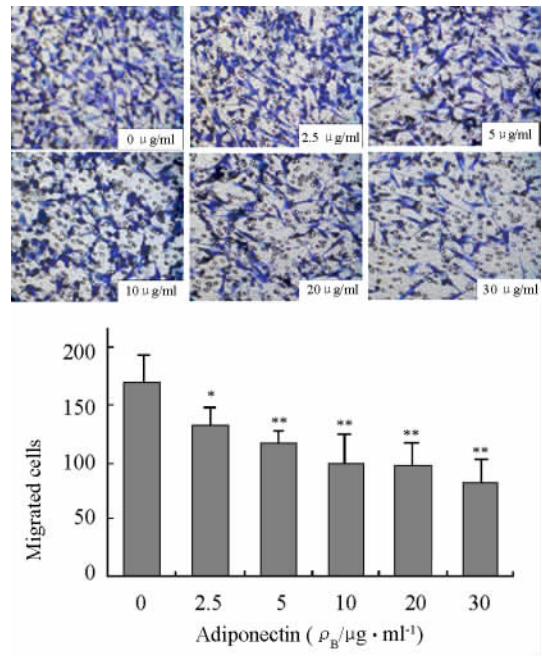


图 3 脂联素重组体对 MDA-MB-231 细胞迁移能力的影响

Fig.3 Effects of adiponectin on the migration of MDA-MB-231 cells (×400)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs adiponectin 0 μg/ml group

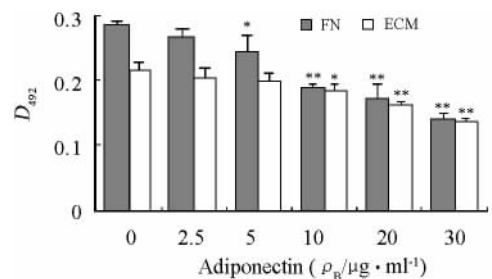


图 4 脂联素重组体对 MDA-MB-231 细胞与 ECM 和 FN 黏附能力的影响

Fig.4 Effects of adiponectin on the adhesion between MDA-MB-231 cells with ECM and FN

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs adiponectin 0 μg/ml group

2.5 脂联素重组体对 MDA-MB-231 细胞分泌明胶酶活性的影响

用质量浓度为 2.5 ~ 30 μg/ml 的脂联素重组体

处理 MDA-MB-231 肿瘤细胞 24 h, 取上清测定 MMP-2 和 MMP-9 活性形式的表达量。在脂联素重组体的质量浓度大于 $2.5 \mu\text{g/ml}$ 时, 测得 MMP-2 和 MMP-9 活性形式的表达量均随质量浓度的升高而下降。将加脂联素重组体组与对照相比较, 均有明显的差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 5)。

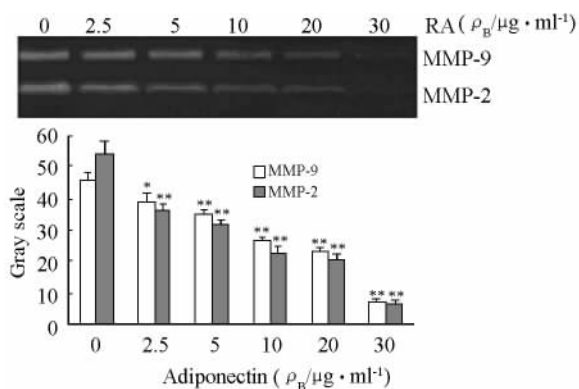


图 5 脂联素重组体对 MDA-MB-231 细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 的影响

Fig. 5 Effects of adiponectin on secretion of MMP-2 and MMP-9 in MDA-MB-231 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs adiponectin $0 \mu\text{g/ml}$ group

3 讨论

研究表明, 脂肪组织不仅是储存和释放脂肪的场所, 也是一个具有内分泌功能的“器官”。在代谢状态改变及受外来刺激时, 脂肪组织可分泌各种生物活性分子, 即脂肪细胞因子。绝大多数脂肪细胞因子与肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、2 型糖尿病及慢性血管疾病相关。其中, 血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、瘦素、肿瘤生长因子- α 、白细胞介素-6 等能促进血管生成, 与多种恶性肿瘤的发生发展正相关; 但脂联素的作用相反, 能抑制血管生成, 与多种恶性肿瘤的发生发展负相关^[8]。

脂联素是 1996 年发现的脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽, 也称为 GBP28、AdipoQ、AC-RP30 或 apM1^[8]。人脂联素基因定位于染色体 3q27, 编码 244 个氨基酸, 相对分子质量为 30 000, 被认为与肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病相关^[8]。脂联素由一个羧基端球状结构域、胶原样纤维结构域及氨基端信号序列 3 部分组成^[9]。脂联素的活性形式主要以球形结构域和全长结构域来区分。脂联素的球形结构域在人血浆中已被发现, 它对肌细胞的药理学活性比全长型脂联素更强; 但只有全长型脂联素能抑制肝细胞糖的异生和葡萄糖释放。脂联素全

长和球形结构域的活性不同归因于脂联素的不同寡聚体形式。脂联素在血清中有 3 种不同的低聚体形式: 三聚体、六聚体和 HMW 的类型。健康成年人血清中脂联素水平一般为 $1.9 \sim 17.0 \mu\text{g/ml}$ 。在肥胖和胰岛素抵抗状态下, 脂联素水平明显减少^[10]。另有报道^[11], 两种脂联素受体, 一种来自骨骼肌的脂联素受体 I, 另一种来自肝脏的脂联素受体 II, 两者都包含 7 个跨膜区, 但并不与 G 蛋白偶联, 表明脂联素受体可能是一类新的受体家族。

循环中脂联素水平与患乳腺癌的风险呈负相关^[4], 而且血清中脂联素水平的降低, 乳腺癌的侵袭性随之明显增强^[12]。Harvie 等^[13]通过流行病学调查发现, 绝经期前后过度肥胖增加绝经期后患乳腺癌的风险。在这一时期控制体重, 可以有效地降低绝经期后患乳腺癌的风险, 这主要得益于血液循环中瘦素、TNF- α 、IL-6 等的减少, 以及脂联素水平的增加。同时, Chen 等^[14]通过病例对照研究发现, 乳腺癌患者血清中脂联素水平相对于正常人明显地降低 ($P = 0.003$), 而瘦素水平明显地升高 ($P = 0.025$); 与对照相比, 瘦素与脂联素的比值 (L/A) 明显地升高 ($P = 0.009$), 而且 L/A 比值与肿瘤大小呈正相关性 ($r = 0.21$, $P = 0.036$); 同时, 体重指数 (body mass index, BMI) 与血清脂联素水平呈负相关, 与瘦素水平呈正相关。为进一步解释以上现象, Kang 等^[15]筛选多种的乳腺癌细胞系, 确定这些乳腺癌细胞的增殖均直接受到脂联素的调控。其中 MDA-MB-231 癌细胞的增殖明显地在脂联素生理水平范围内被抑制。另外, 血管再生为肿瘤发生发展所必需。研究表明, 绝大多数脂肪细胞因子表达量增加会促进乳腺癌血管再生; 仅有脂联素表达量增加却抑制乳腺癌血管再生^[16]。此外, 低脂联素水平还与胃癌^[17]、前列腺癌^[6]、子宫癌^[18-19]、白血病^[20]、结肠直肠癌^[21]等相关。

本研究首次探讨脂联素对肿瘤的体外侵袭和转移的影响。在肿瘤的侵袭和转移过程中, ECM 的降解和 BM 的破坏是癌细胞突破正常细胞基底膜在别处形成转移灶的关键步骤^[22]。MMP-2 和 MMP-9 可以特异性地降解基底膜的主要成分 IV 型胶原^[23], 并且它们在肿瘤转移和侵袭过程中都有表达^[24], 在乳腺癌中也起着重要作用^[25]。本研究中用 $2.5 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ 浓度的脂联素重组体处理乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 24 h, 取培养上清测定 MMP-2 和 MMP-9 活性形式的表达量。在脂联素重组体的浓度大于 $2.5 \mu\text{g/ml}$ 时, 测得 MMP-2 和 MMP-9 活性形式的表达量均随质量浓度的升高而下降。细胞外 MMP-2、

MMP-9 的蛋白活性减低,降低了乳腺癌 MDA-MB-231 细胞对 ECM 和 BM 的降解破坏能力。这种变化在侵袭实验中得到证实,随着脂联素重组体浓度的升高,MDA-MB-231 细胞侵袭过膜细胞数下降。同时还发现脂联素重组体能剂量依赖性地降低 MDA-MB-231 细胞的迁移和黏附能力。由此,可以认为,在体外一定浓度的脂联素重组体能够抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭迁移能力。

脂联素对肿瘤细胞的侵袭和转移的影响,其细胞内信号通路尚不清楚,有待进一步研究。总之,随着作用机制的深入研究,脂联素重组体有可能开发成为抗肿瘤新药。

[参 考 文 献]

- [1] Liotta LA, Tumor invasion and metastases——role of the extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(1): 1-7.
- [2] Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior[J]. *Annu Res Cell Dev Biol*, 2001, 17(1): 463-516.
- [3] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin——journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(2): 167-175.
- [4] Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, *et al.* Adiponectin and breast cancer risk[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1102-1107.
- [5] Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, *et al.* Circulating adiponectin and endometrial cancer risk[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(3): 1160-1163.
- [6] Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, *et al.* Prostate cancer and adiponectin[J]. *Urology*, 2005, 65(6): 1168-1172.
- [7] Wechselberger C, Ebert AD, Bianco C, *et al.* Cripto-1 enhances migration and branching morphogenesis of mouse mammary epithelial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2001, 266(1): 95-105.
- [8] Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, *et al.* Adiponectin: More than just another fat cell hormone[J]? *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2442-2450.
- [9] Tsao TS, Murrey HE, Hug C, *et al.* Oligomerization state-dependent activation of NF- κ B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30kDa(Acrp30)[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33): 29359-29362.
- [10] Wong GW, Wang J, Hug C, *et al.* A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(28): 10302-10307.
- [11] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*, 2003, 423(6941): 762-769.
- [12] Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, *et al.* Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15): 5699-5704.
- [13] Harvie M, Howell A. Energy balance adiposity and breast cancer-energy restriction strategies for breast cancer prevention[J]. *Obes Rev*, 2006, 7(1): 33-47.
- [14] Chen DC, Chung YF, Yeh YT, *et al.* Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2006, 237(1): 109-114.
- [15] Kang JH, Lee YY, Yu BY, *et al.* Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(11): 1263-1269.
- [16] Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer[J]. *Obes Rev*, 2004, 5(3): 153-165.
- [17] Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, *et al.* Plasma adiponectin and gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005(2Pt1), 11: 466-472.
- [18] Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, *et al.* Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: A case-control study in Greece[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3): 993-997.
- [19] Chen HS, Chan TF, Chung YF, *et al.* Aberrant serum adiponectin levels in women with uterine leiomyomas[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2004, 58(3): 160-163.
- [20] Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, *et al.* Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 156-160.
- [21] Wei E, Giovannucci E, Fuchs CS, *et al.* Plasma adiponectin levels and the risk of colorectal cancer in men[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(22): 1688-1694.
- [22] Yoon SO, Park SJ, Yun CH, *et al.* Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(1): 128-137.
- [23] Himelstein BP, Canete-Soler R, Bernhard EJ, *et al.* Metalloproteinases in tumor progression: The contribution of MMP-9[J]. *Invasion Metastasis*, 1994, 14(1-6): 246-258.
- [24] Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion[J]. *FASEB J*, 1999, 13(8): 781-792.
- [25] Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, *et al.* Matrix metalloproteinases: Biologic activity and clinical implications[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(5): 1135-1149.

[收稿日期] 2006 - 12 - 11 [修回日期] 2007 - 01 - 30

[本文编辑] 韩 丹