

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.019

## 基质金属蛋白酶与肿瘤上皮间质转化的研究进展

### Matrix metalloproteinases and epithelial-mesenchymal transition in tumor: An advance

程先硕<sup>1</sup>, 杨之斌<sup>1</sup>, 殷正丰<sup>2</sup> (1. 云南省肿瘤医院 大肠癌临床研究中心, 云南 昆明 650118; 2. 第二军医大学 东方肝胆外科医院 分子肿瘤实验室, 上海 200438)

**[摘要]** 越来越多的研究表明, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)与肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的关系密切。MMPs是间质细胞表型的特有蛋白之一, 既可以作为EMT发生的一个重要标志物, 又可以诱发EMT。MMPs诱导肿瘤细胞发生EMT的机制是一个复杂的网络, 可能涉及多个信号通路, 如介导Rac1b激活ROS释放通路、活化TGF- $\beta$ 通路、降解E-cadherin促使 $\beta$ -catenin入核通路等。鉴于MMPs是诱导EMT促进肿瘤转移的一个关键因素, 靶向MMPs已成为临床防治肿瘤的一个新策略。因此MMPs抑制剂则是当前研究热点, 目前, 多达50多种MMPs抑制剂被列入临床治疗肿瘤的候选药物, 但其中大部分的疗效并未得到肯定。缺乏特异性则是其主要原因, 故靶向MMP-EMT途径的肿瘤治疗仍然面临着很大的挑战, 不仅需要鉴定出涉及肿瘤进展、促进EMT的主要或单一MMP, 而且需要开发出具有高度特异性、选择性的MMPs抑制剂。

**[关键词]** 基质金属蛋白酶; 上皮间质转化; 肿瘤转移

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)04-0437-04

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个由上皮细胞向间质细胞转变从而形成间充质细胞(如成肌纤维细胞)的暂时性和可逆性过程, 这个过程被广泛定义为从上皮形态向间质形态转变时不同标志物表达的改变, 以及细胞获得迁移或者侵袭力增强的功能性改变<sup>[1]</sup>。在这个过程中, 上皮细胞表型标志物如E钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、细胞角蛋白(cytokeratin)等表达缺失; 间质细胞表型标志物如波形蛋白(vimentin)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)等表达上调; 核转录因子如Snail、Slug、Twist等表达上调, 细胞丧失极性和细胞间连接, 黏附力降低, 获得间质细胞形态, 并且细胞的迁移、侵袭能力增强。依据EMT发生的特定生物学环境、不同功能及调节机制, 可分为3种类型<sup>[3]</sup>: I型EMT与植入、胚胎发生和器官形成相关; II型EMT与组织再生和器官纤维化相关; III型EMT与肿瘤发生、发展和转移相关, 且III型EMT被视为肿瘤发生、转移的一个重要步骤<sup>[2-3]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种由肿瘤细胞或间质细胞分泌的、可以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白酶家族, 在胚胎发育、分化、肿瘤血管发生、肿瘤侵袭和转移等生理病理过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。最近的研究<sup>[5]</sup>表明, MMPs与EMT关系密切, MMPs既可以作为EMT的标志物, 又可以作为EMT的诱发因素。本文综述MMPs诱导EMT机制的研究进展, 并

讨论靶向MMP-EMT途径的肿瘤治疗新策略。

### 1 MMPs是EMT的一个重要标志物

MMPs是间质细胞的特有标志蛋白之一, 也是EMT发生的一个重要标志物<sup>[1,6]</sup>。Borthwick等<sup>[7]</sup>在研究气道重塑时, 分别用转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及TGF- $\beta$ 1和TNF- $\alpha$ 联合刺激原代气道上皮细胞, 发现TGF- $\beta$ 1单独刺激细胞时角蛋白表达下降程度以及波形蛋白、纤黏连蛋白表达升高程度均强于TNF- $\alpha$ 单独刺激; 且联合刺激比单独刺激更明显, 可诱发典型的EMT现象, 并且MMP9的表达也伴随着EMT而增高。Taki等<sup>[8]</sup>研究证明, TGF- $\beta$ 1可以诱导鳞状上皮癌细胞(squamous carcinoma cells, SCC)发生EMT, 并且伴随MMP2表达增高。在此基础上, 通过载体质粒将Snail、SIP1等基因转入SCC细胞, 发现细胞发生了EMT, 具有很强的侵袭能力, 并且Ets-1和MMP2表达也明显增高。但是将Ets-1基因导入

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No. 30960455)。Project support by the National Natural Science Foundation of China(No. 30960455)

**[作者简介]** 程先硕(1986-), 男, 汉族, 江西省余干人, 硕士, 主要从事大肠癌的基础和临床研究。E-mail: chengxianshuo@sina.com

**[通信作者]** 杨之斌(YANG Zhi-bin, Corresponding author)。E-mail: yzblbab@vip.sina.com

SCC 细胞诱导其高表达后, 虽然发现 MMP2 表达增高, 而细胞并没有发生 EMT。因此认为, TGF- $\beta$ 1 诱导 SCC 细胞发生 EMT 会导致 Ets-1 表达增高, 从而诱导 MMP2 表达增高。

另外, EMT 的一个显著的功能是形成间充质样的成纤维细胞, 形成的成纤维细胞能够产生更多的 MMPs。Gilles 等<sup>[9]</sup>采用 I 型胶原诱导人类乳腺癌 Scp2 细胞发生 EMT, 形成成纤维细胞, 并且检测到活化 MMP2 的表达。随后通过对 I 型胶原处理前、后细胞中 4 种 MT-MMP mRNA 的比较分析后发现, MT1-MMP (MMP14、MMP2 的活化剂) 在 EMT 形成的成纤维细胞中表达增高。因此, I 型胶原诱导人乳腺癌 Scp2 细胞发生 EMT 后形成的成纤维细胞可通过 MT1-MMP 增高 MMP2 的表达。是合成 MMPs 以及其他 ECM 降解酶的关键细胞, 可促进肿瘤进展, 它们甚至可以是 EMT 的产物, 这也是 EMT 的一个特殊方式<sup>[10]</sup>, 如 TGF- $\beta$ 1 可以诱导原代肺泡上皮细胞  $\alpha$ -SMA 表达增高, 发生 EMT, 形成成肌纤维细胞<sup>[11-12]</sup>。

## 2 MMPs 可以诱导 EMT 的发生

目前认为, 在肿瘤的发生、发展和休眠期肿瘤细胞的活化、转移过程中, 肿瘤微环境是一个最有力的“致癌剂”。在肿瘤微环境中异常表达的各种细胞因子, 如 TGF- $\beta$ 、EGF、HGF 可通过上调 SMADs、Twist、slug 等核转录因子, 从而减少 E-cad 的表达, 最终诱导肿瘤细胞发生 EMT, 促进肿瘤细胞转移。肿瘤微环境中异常表达的 MMPs 同样可以诱导 EMT 的发生。Yin 等<sup>[13]</sup>在幽门螺杆菌与胃癌的相关研究中, 分别用致病和不致病的幽门螺杆菌与 3 个不同的胃癌上皮细胞株 AGS、MGLVA1、ST16 共培养, 发现核转录因子 Snail、Slug 以及波形蛋白表达均有不同程度的升高, 细胞发生了 EMT。采用 siRNA 技术分别干扰胃泌素和 MMP7 的表达, 发现幽门螺杆菌是通过促进胃泌素上调 MMP7 的表达, 从而抑制 HB-EGF 的分泌, 并诱发 EMT。Cheng 等<sup>[14]</sup>研究发现, TGF- $\beta$ 1 可以诱导鼠肾小管上皮细胞 NRK-52e 发生 EMT, 并且 MMP2 和 MT1-MMP 表达增高, 同时也证明了仅 MMP2 也可以诱导该细胞发生 EMT。此外, MMP3<sup>[15]</sup>、MMP9<sup>[5, 15-17]</sup>、MMP28<sup>[18]</sup>等也可诱导 EMT 的发生。

## 3 MMPs 诱导 EMT 的机制

MMPs 诱导 EMT 的机制是一个复杂的网络, 根据现有的研究资料可归纳出以下 3 种介导 EMT 发

生的信号途径(图 1)。

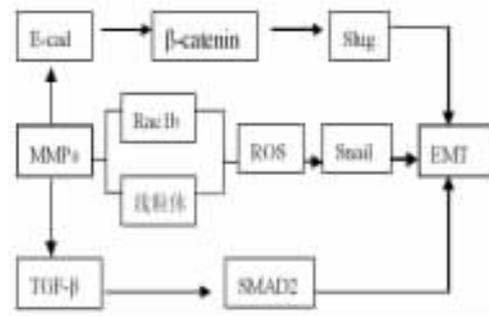


图 1 MMP 诱导 EMT 的机制

### 3.1 Rac1b 和 ROS 途径

早在 1997 年, Lochter 等<sup>[19]</sup>将 MMP3 基因导入人上皮样乳腺癌细胞株 Scp2 后, 发现 MMP3 表达导致细胞 E-cad 表达降低, 上皮细胞形态发生向间质细胞形态的转变, 但具体机制并不清楚。直到 2005 年, Radisky 等<sup>[13]</sup>研究发现, MMP3 处理 SCp2 细胞可以使细胞骨架发生明显改变, 并且 Rac1 (Rho GTP 酶家族成员之一) 尤其是 Rac1b 表达明显增高, 但其他 Rho GTP 酶 (如 RhoA、Cdc4 等) 表达均未发生变化。随后应用 RNA 干扰技术证明, MMP3 通过 Rac1/Rac1b 诱导 EMT 发生。DCFDA 荧光分析证明, MMP3/Rac1b 可以诱导活性氧分子 (reactive oxygen species, ROS) 从线粒体中释放, 后者通过诱导 Snail 的表达, 介导 EMT 的发生。

### 3.2 TGF- $\beta$ 途径

Illman 等<sup>[18]</sup>分别用野生型 MMP28 (Epi) 和无活性突变型 MMP28 (Epi-E/A) 转染人肺腺癌细胞系 A459 细胞, 培养 48 h 后观察到 Epi 细胞形态的变化较 Epi-E/A 细胞明显, Epi 细胞变为成纤维状, 且 E-cad 表达明显减弱, 细胞上清中活化的 TGF- $\beta$  是 Epi-E/A 细胞的 1.8 倍。然而应用 MMP28 抑制剂 GM6001 或者 TGF- $\beta$  中和抗体处理后, 却均未能观察到上述改变。同时还发现, E-cad 着色较强细胞的细胞核内 P-SMAD2 着色较浅, E-cad 表达较浅的细胞核内 P-SMAD2 着色较深。因此, MMP28 是通过活化的 TGF- $\beta$  导致 P-SMAD2 增加, 从而诱导 A459 细胞发生 EMT。随后, 作者还证实了 MMP28 主要通过血液结合素区域与细胞发生作用, 从而诱导 EMT 的发生。Walsh 等<sup>[20]</sup>研究表明, 高表达的 IGF-1 可以活化 MMPs, 活化的 MMPs 通过增加 TGF- $\beta$ 1 表达, 最终诱导乳腺癌细胞 MCF-7 发生 EMT。

### 3.3 $\beta$ -catenin 途径

在肾小管上皮纤维化的研究中, Zheng 等<sup>[21]</sup>发

现, MMP3 可诱导鼠肾小管上皮细胞 NRK52e 的形态从立方形转变成纺锤状, 细胞之间也由紧密连接变得较分散, 并且伴随 E-cad 表达的下降,  $\alpha$ -SMA 表达升高,  $\beta$ -catenin 表达聚集于核内等 EMT 的典型改变; 但是 MMP3 抑制剂 GM6001 处理后的细胞在 MMP3 刺激下再未出现上述变化。有意思的是, MMP3 刺激后的细胞上清中检测到 E-cad 胞外功能区( sE-cad )增加, 但是在 GM6001 处理后 MMP3 刺激则不能使培养上清中 sE-cad 增加; 再用 E-cad 抗体拮抗细胞膜上的 E-cad, 同样发现细胞发生上述 EMT 的改变, 且 sE-cad 增加。因此认为, MMP3 可以通过降解细胞膜上 E-cad, 从而诱导细胞发生 EMT。将 E-cad 启动子与  $\beta$ -catenin 基因共同转染至肾上皮细胞 NRK52e 中, 发现单独转染 E-cad 启动子相比,  $\beta$ -catenin 共转染可明显减弱 E-cad 启动子的活性, 因此,  $\beta$ -catenin 可降低 E-cad 启动子活性, 使 E-cad 表达下降。作者进一步运用 Slug 基因沉默技术验证了  $\beta$ -catenin 主要通过 Slug 抑制 E-cad 表达。因此, MMP3 可通过降解 E-cad 促进  $\beta$ -catenin 入核, 调控 Slug 的表达, 进而抑制 E-cad 的表达, 诱导 EMT 的发生。同时 MMP9 也可以通过上述途径诱导上皮细胞发生 EMT。这些研究成果为研究 MMPs 诱导肿瘤细胞发生 EMT 的机制提供了新的视角。

#### 4 靶向 MMP-EMT 途径的肿瘤治疗新策略

EMT 被认为是肿瘤细胞播散导致肿瘤远处转移的起始步骤, 而 E-cad 降解是 EMT 发生的核心。因此, 通过抑制 E-cad 降解来阻断 EMT 将成为临床预防或治疗肿瘤转移的一个新方向。E-cad 表达的抑制因子大多是核转录因子, 如 Snail、Slug 等。由于 RNA 干扰、基因敲除等技术应用于临床还有待于解决其稳定性、靶向性等问题, 这些因子目前难以成为阻断 EMT 的靶点<sup>[22]</sup>。因此, 抑制诱导 EMT 的因子或阻断其细胞膜受体将成为肿瘤临床防治的新方向。如临床上已经应用西妥昔单抗拮抗 EGFR, 埃罗替尼和吉非替尼拮抗 EGFR 激酶治疗进展期肿瘤<sup>[23-25]</sup>, 并且能有效恢复 E-cad 表达<sup>[26]</sup>。鉴于 MMPs 是诱导 EMT 的一个关键因素, MMPs 抑制剂则被认为可以有效阻断肿瘤细胞发生 EMT。因此, MMPs 抑制剂首当其冲地成为一个研究热点。

已用于临床试验的部分 MMPs 抑制剂在体外细胞实验中能阻断细胞发生 EMT, 在体内动物实验中也能有效抑制肿瘤的进展。然而, 在进展期肿瘤患者的 III 期临床试验中, MMPs 抑制剂对延长肿瘤患者生存期未见明显的效果<sup>[27-28]</sup>。第一、二代小分子

MMPs 抑制剂的临床试验结果令人失望, 如马立马司他、普利司他、CMT-3 等<sup>[29]</sup>。尽管普利司他在非小细胞肺癌、结直肠癌、神经胶质瘤等体外细胞实验及体内动物实验中具有较为明显的疗效, 然而 II/III 期的临床试验效果并未得到证实。也有报道发现马立马司他、卡托普利、法安明联合化疗用于进展期的肾癌治疗有一定的疗效<sup>[30]</sup>。MMPs 抑制剂临床疗效不确定的很大一部分原因是由于这些抑制剂为广谱 MMPs 抑制剂, 缺乏特异性。而且, 有些 MMPs 具有抑制肿瘤生长的功能, 当其受到抑制时反而会促进肿瘤进展。例如 MMP8 不仅增强肿瘤细胞与 ECM 的黏附, 降低细胞的侵袭能力<sup>[31]</sup>, 也可以抑制乳腺癌远处转移<sup>[32]</sup>。另一个很重要的原因则是 MMPs 抑制剂具有很强的骨骼肌毒性, 以致于达不到有效的血清治疗浓度<sup>[33]</sup>。

总之, 靶向 MMP-EMT 途径的肿瘤治疗仍然面临着很大的挑战, 不仅需要鉴定出涉及肿瘤进展、促进 EMT 的主要或单一 MMP, 而且需要开发出具有高度特异性、选择性的 MMPs 抑制剂<sup>[34]</sup>。人体自身也会形成一种特殊的 MMPs 抑制剂——金属蛋白酶组织抑制剂( tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs ), 通过基因工程技术生产的 TIMPs 同样可以成为靶向药物用于治疗那些由于 MMPs 的失调而引起的肿瘤<sup>[35]</sup>。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Bonnomet A, Brysse A, Tachsidis A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transitions and circulating tumor cells [ J ]. *J Mammary Gland Biol*, 2010, 15( 2 ): 261-273.
- [ 2 ] Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells [ J ]. *J Cell Biol*, 1982, 95( 1 ): 333-339.
- [ 3 ] Raghu K, Robert A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [ J ]. *J Clin Invest*, 2009, 119( 6 ): 1420-1428.
- [ 4 ] Sun HZ. Clinicopathological significance of stromal variables angiogenesis, lymphangiogenesis, inflammatory infiltration, MMP and PINCH in colorectal carcinomas [ J ]. *Mol Cancer*, 2006, 5( 43 ): 1-20.
- [ 5 ] Orlichenko LS, Radisky DC. Matrix metalloproteinases stimulate epithelial-mesenchymal transition during tumor development [ J ]. *Clin Exp Metastas*, 2008, 25( 6 ): 593-600.
- [ 6 ] McConkey DJ, Choi W, Marquis L, et al. Role of epithelial-to-mesenchymal transition ( EMT ) in drug sensitivity and metastasis in bladder cancer [ J ]. *Cancer Metast Rev*, 2009, 28( 3/4 ): 335-344.
- [ 7 ] Borthwick LA, Parker SM, Brougham KA, et al. Epithelial to mesenchymal transition ( EMT ) and airway remodelling after human lung transplantation [ J ]. *Thorax*, 2009, 64( 9 ): 770-777.

- [ 8 ] Taki M, Verschuere K, Yokoyama K, et al. Involvement of Ets-1 transcription factor in inducing matrix metalloproteinase-2 expression by epithelial-mesenchymal transition in human squamous carcinoma cells [ J ]. *Int J Oncol*, 2006, 28( 2 ): 487-496.
- [ 9 ] Gilles C, Polette M, Seiki M, et al. Implication of collagen type I-induced membrane-type 1-matrix metalloproteinase expression and matrix metalloproteinase-2 activation in the metastatic progression of breast carcinoma [ J ]. *Lab Invest*, 1997, 76( 5 ): 651-660.
- [ 10 ] Radisky DC, Kenny PA, Bissell MJ. Fibrosis and cancer: do myofibroblasts come also from epithelial cells via EMT [ J ]? *J Cell Biochem*, 2007, 101( 4 ): 830-839.
- [ 11 ] Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103( 35 ): 13180-13185.
- [ 12 ] Willis BC, duBois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung [ J ]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3( 4 ): 377-382.
- [ 13 ] Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, et al. Helicobacter pylori potentiates epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer: Links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7 [ J ]. *Gut*, 2010, 59( 8 ): 1037-1045.
- [ 14 ] Cheng S, Lovett DH. Gelatinase A ( MMP-2 ) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation [ J ]. *Am J Pathol*, 2003, 162( 6 ): 1937-1949.
- [ 15 ] Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability [ J ]. *Nature*, 2005, 436( 7047 ): 123-127.
- [ 16 ] Tan TK, Zheng G, Hsu TT, et al. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells [ J ]. *Am J Pathol*, 2010, 176( 3 ): 1256-1270.
- [ 17 ] Lin CY, Tsai PH, Kandaswami CC, et al. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition [ J ]. *Cancer Sci*, 2011, 102( 4 ): 815-827.
- [ 18 ] Illman SA, Lehti K, Keski-Oja J, et al. Epilysin ( MMP-28 ) induces TGF-beta mediated epithelial to mesenchymal transition in lung carcinoma cells [ J ]. *J Cell Sci*, 2006, 119( Pt 18 ): 3856-3865.
- [ 19 ] Lochter A, Galosy S, Muschler J, et al. Matrix metalloproteinase stromelysin-1 triggers a cascade of molecular alterations that leads to stable epithelial-to-mesenchymal conversion and a premalignant phenotype in mammary epithelial cells [ J ]. *J Cell Biochem*, 1997, 139( 7 ): 1861-1872.
- [ 20 ] Walsh LA, Damjanovski S. IGF-1 increases invasive potential of MCF 7 breast cancer cells and induces activation of latent TGF- $\beta$  1 resulting in epithelial to mesenchymal transition [ J ]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9( 1 ): 10.
- [ 21 ] Zheng G, Lyons JG, Tan TK, et al. Disruption of E-cadherin by matrix metalloproteinase directly mediates epithelial-mesenchymal transition downstream of transforming growth factor-beta1 in renal tubular epithelial cells [ J ]. *Am J Pathol*, 2009, 175( 2 ): 580-591.
- [ 22 ] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [ J ]. *Cell*, 2009, 139( 5 ): 871-890.
- [ 23 ] Frederick BA, Helfrich BA, Coldren CD, et al. Epithelial to mesenchymal transition predicts gefitinib resistance in cell lines of head and neck squamous cell carcinoma and non-small cell lung carcinoma [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6( 6 ): 1683-1691.
- [ 24 ] Thomson S, Buck E, Petti F, et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 20 ): 9455-9462.
- [ 25 ] Yauch RL, Januario T, Eberhard DA, et al. Epithelial versus mesenchymal phenotype determines *in vitro* sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11( 24Pt1 ): 8686-8698.
- [ 26 ] Witt SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al. Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 2 ): 944-950.
- [ 27 ] Peterson JT. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors [ J ]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69( 3 ): 677-687.
- [ 28 ] Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases ( MMPs ) in colorectal cancer [ J ]. *Cancer and Metast Rev*, 2004, 23( 1/2 ): 101-117.
- [ 29 ] Fujita Y, Abe R, Shimizu H. Clinical approaches toward tumor angiogenesis: Past, present and future [ J ]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14( 36 ): 3820-3834.
- [ 30 ] Jones PH, Christodoulos K, Dobbs N, et al. Combination antiangiogenesis therapy with marimastat, captopril and fragmin in patients with advanced cancer [ J ]. *Br J Cancer*, 2004, 91( 1 ): 30-36.
- [ 31 ] Gutierrez-Fernandez A, Fueyo A, Folgueras AR, et al. Matrix metalloproteinase-8 functions as a metastasis suppressor through modulation of tumor cell adhesion and invasion [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 8 ): 2755-2763.
- [ 32 ] Montel V, Kleeman J, Agarwal D, et al. Altered metastatic behavior of human breast cancer cells after experimental manipulation of matrix metalloproteinase 8 gene expression [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 5 ): 1687-1694.
- [ 33 ] Fingleton B. MMPs as therapeutic targets-still a viable option [ J ]? *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19( 1 ): 61-68.
- [ 34 ] Radisky ES, Radisky DC. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer [ J ]. *J Mammary Gland Biol*, 2010, 15( 2 ): 201-212.
- [ 35 ] Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases ( TIMPs ): An ancient family with structural and functional diversity [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803( 1 ): 55-71.

[ 收稿日期 ] 2011-04-25

[ 修回日期 ] 2011-06-18

[ 本文编辑 ] 王莹