

patients with undiagnosed diabete [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 978-982.

- [16] De Aguilar-Nascimento JE, Perrone F, de Assuncao Prado LI. Preoperative fasting of 8 hours or 2 hours: what does evidence reveal? [J]. Rev Col Bras Cir, 2009, 36(4): 350-352.
- [17] Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism [J]. J Anesth, 2010, 24(3): 426-431.
- [18] Donatelli F, Vavassori A, Bonfanti S, et al. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only [J]. Anesth Analg, 2007, 104(6): 1587-1593.
- [19] Kanno H, Kiyama T, Fujita I, et al. Laparoscopic surgery improves blood glucose homeostasis and insulin resistance

following distal gastrectomy for cancer [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(6): 686-690.

- [20] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [21] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU [J]. N Engl J Med, 2006, 354(5): 449-461.
- [22] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297.

(收稿日期: 2012-05-23 修回日期: 2012-07-19)

· 综 述 ·

MMP-9 及其相关因子与宫颈癌*

李婵玉 综述, 李力[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科中心, 重庆 400042)

关键词: 基质金属蛋白酶 9; 宫颈肿瘤; 肿瘤浸润; 肿瘤转移
doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3545-03

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一, 其占女性新增癌症患者的 9% (529 800), 癌症死亡总数的 8% (275 100)^[1]。宫颈癌晚期死亡的主要原因之一就是癌细胞的浸润和转移。肿瘤细胞侵袭和转移的步骤之一是对细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解, 而 ECM 降解的关键酶是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)。MMPs 家族, 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 在肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用^[2]。No 等^[3]通过对多种妇科恶性肿瘤组织中 MMPs 的研究, 发现 MMP-9 与宫颈癌的关系最为密切, 其参与了 ECM 的降解过程, 从而促进宫颈癌的浸润和转移。近些年来宫颈癌方面的研究不再集中于对 MMP-9 的单独研究, 而是研究某分子对 MMP-9 的调控作用, 从而为宫颈癌的诊断提供更好的分子生物学指标, 也为宫颈癌的靶向治疗展示更广阔的前景。

1 MMPs 的生物学特征

MMPs 是一类钙离子和锌离子依赖性蛋白酶家族, 可降解多种 ECM 成分。它在胚胎发育、机体结缔组织的降解和重建、创伤修复、炎性反应以及肿瘤扩散转移等过程中都发挥着重要的作用。目前发现的 MMPs 有 23 种^[4], 根据其结构和特异性底物的不同可分为膜型 MMPs 和分泌型 MMPs。

MMPs 是一种几乎能降解所有 ECM 成分的蛋白水解酶, 包括血管基底膜。在活体组织中, MMPs 的活性可被基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMPs) 抑制。几乎所有人类恶性肿瘤内部和周围组织中都有 MMPs 的活性增强或表达增高。

MMP-9 又称明胶酶 B, 是由多种细胞分泌的糖化蛋白, 在

MMPs 家族中相对分子质量最大。其基因位于染色体 20q12-q13 上, 由 13 个外显子和 9 个内含子组成。MMP-9 蛋白结构的 N 端是缩氨酸^[5], 结合辅助因子锌离子的催化部位在蛋白质中部, 该部位被前缩氨酸区域控制。MMP-9 首先以酶原 (proenzyme) 的形式在细胞内合成并被分泌到细胞外, 然后经过一系列复杂的过程被激活, 最终产生各种生物学效应。其中 MMP-9 之所以能保持酶的原型是由富含半胱氨酸酶原的前缩氨酸区域来控制的。

MMP-9 的活性受转录水平的基因表达、酶原分泌和酶原激活及抑制剂抑制 3 个水平的调控。一旦调节不平衡, 就可能导致肿瘤细胞侵袭、转移^[6]。

2 MMP-9 与宫颈癌

肿瘤的侵袭转移是一个主动的过程, 在宫颈癌中也不例外。MMP-9 酶原被激活后形成 IV 型胶原酶, 有降解、破坏邻近肿瘤表面的细胞外基质和血管壁基底膜的作用, 同时通过促进血管内皮细胞的出芽导致毛细血管新生, 二者共同促进肿瘤侵袭和转移^[7]。肿瘤的发生、浸润和转移, 必须要有 2 个或 2 个以上功能不同的癌基因同时被异常激活, 并且在时间和空间上相互配合^[8]。

大量研究表明, MMPs 对肿瘤的侵袭和转移起着非常重要的作用, MMP-9 的主要作用是降解基底膜的 IV 型胶原, 同时还可以促进肿瘤的生长, 减少凋亡, 促进肿瘤血管的生成^[9]。在肿瘤血管生成过程中, MMPs 是一个重要的正调控因子, 尤其是 MMP-9、MMP-2 具有直接的促血管生成作用, 同时还可以和其他肿瘤因子共同作用, 如一氧化碳合酶、血管内皮生长

因子等均可增加 MMPs 的表达^[10]。新近的研究发现 MMP-9 在 A431-III 肿瘤亚系(人皮肤鳞癌细胞亚系)的过度表达可能直接诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[11]。上皮间质转化是以上皮细胞极性的丧失和间质特性的表达为特征,此为肿瘤侵袭转移的重要机制之一。可以说 MMP-9 在宫颈癌的侵袭转移中起相当重要的作用,也是宫颈癌转移的根本所在。

Yu 等^[12]研究发现在宫颈癌患者, MMP-9 表达明显增强且在淋巴结转移的肿瘤中表达高于无淋巴结转移的肿瘤,并且随着肿瘤浸润程度的增加, MMP-9 的阳性表达率也明显增加,即 MMP-9 的表达与癌的转移密切相关。有研究显示在 MMP-9 表达阳性的宫颈癌组织中,微血管密度(microvascular density, MVD)明显高于 MMP-9 表达阴性者^[13],说明癌变的宫颈细胞 MMP-9 的合成和分泌增加,其血管生成能力也显著增强,即 MMP-9 参与了宫颈癌血管生成的正性调节。但关于 MMP-9 与宫颈癌临床分期及不同组织学分级的关系尚存在争议,有些研究显示它们之间有相关性,但有些研究并不支持此观点,具体机制有待进一步研究。

3 MMP-9 及其相关因子与宫颈癌

目前有很多研究都是基于某分子对 MMP-9 的调控,从而为宫颈癌的治疗开辟更广阔的前景,同时也为其诊断提供更多的标志物。

TIMP-2 是 MMP-9 的天然抑制剂,其以非共价键 1:1 的形式与 MMP-9 结合成复合体,从而抑制 MMP-9 的活性^[14]。在正常情况下,二者保持动态平衡,如果这种平衡关系被打破,则会导致肿瘤的侵袭和转移。Moon 等^[15]发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族能间接促进 MMP-9 产生并增强其活性,从而加强基质的降解,提高肿瘤的穿透力,影响肿瘤浸润和转移。肿瘤细胞产生的 MMP-9 有降解 ECM 和参与肿瘤血管生成的作用^[16]。Kang 等^[17]的实验证明,亮氨酸拉链蛋白(human leucine zipper protein, sLZIP)是一个新发现的 MMP-9 的调控因子, sLZIP 的过度表达增加了 MMP-9 mRNA 和蛋白质的表达,用 siRNA 将 sLZIP 沉默, MMP-9 的活性降低,此结果显示通过抑制 sLZIP 的活性,也可抑制 MMP-9 的活性,从而控制肿瘤侵袭和转移。鉴于 sLZIP 有阻断肿瘤细胞转移的调控作用,其有望成为宫颈癌治疗的潜在靶点之一。Yu 等^[18]为了明确 MMP-9 在水飞蓟素抑制作用下肿瘤细胞的迁移和侵袭状况,用蛋白质印迹分析比较水飞蓟素治疗组和对照组 C33A 细胞(宫颈鳞癌细胞)中 MMP-9 的表达水平。结果表明:水飞蓟素治疗组, MMP-9 表达被显著抑制,水飞蓟素浓度越高, MMP-9 表达越少。Sun 等^[19]在宫颈癌细胞体外研究中发现自噬相关基因 Beclin1 可以抑制宫颈癌细胞的侵袭和转移,上调 Beclin1 的水平,血管内皮生长因子和 MMP-9 的表达降低,表明三者之间存在相关性。Murakami 等^[20]用免疫组织化学的方法对羧基还原酶进行体外研究,发现抑制其表达时,癌细胞的侵袭力增加,同时 MMP-2、9 的分泌也增加,对于有淋巴结转移的子宫鳞状细胞癌患者,羧基还原酶表达减少,将预示肿瘤预后差。由此可见 MMP-9 的表达增强,驱动了宫颈癌的侵袭、转移。Lin 等^[21]发现与 BRCA1 相互作用的转录抑制物 ZBRK1 的表达水平在 HeLa 细胞株(宫颈鳞癌细胞)显著降低,同时体内外的实验表明增加 ZBRK1 的表达能阻止肿瘤的生长和转移,其中机制是

ZBRK1 可以直接下调 MMP-9 的表达。这些发现将为肿瘤的治疗提供更多的途径。

4 HPV、MMP-9 与宫颈癌

HPV 感染是宫颈癌发生的主要致病因素,持续感染高危型 HPV 病毒的妇女发生宫颈上皮内瘤变的风险增加约 250 倍,90% 以上的宫颈癌患者伴有 HPV 感染^[22-23]。目前关于 HPV 与宫颈癌的文献很多,但是 HPV 与 MMP 家族的研究甚少,大多数的研究都集中在以上的描述中。也有研究显示与 HPV 阴性的宫颈癌患者相比, MMP-9 在 HPV 阳性患者的表达增高^[24],可以认为 MMP-9 表达增高可为宫颈癌的诊断提供依据。最新研究显示,在表达 HPV 癌基因的人类角细胞蛋白中 MMP-9 活性是上调的,其机制可能是由于 MMP-9 的生理性抑制因子 TIMP-2 的低表达引起^[25]。研究还发现 HPV 感染的细胞能够直接影响 MMP-9 的活性,在宫颈癌的发生和转移中发挥作用。HPV 感染与 MMP 家族之间可能关系十分密切,对于宫颈癌前病变及宫颈癌的诊断可能提供帮助,具体机制尚需进一步研究。

5 展 望

目前,肿瘤的治疗是一个很棘手的问题,如何判断肿瘤的生物学特性也是一个非常重要的问题。MMP-9 在宫颈癌的浸润、转移中起重要作用,很多研究都集中在对其的调控上,这有可能为其靶向治疗提供更多的途径。HPV 是宫颈癌的主要致病因素,通过对 MMP-9 和 HPV 关系的研究,人们不仅可以增加对肿瘤侵袭、转移的认识,同时也可能对宫颈癌的诊断和治疗手段提供更多的帮助,但这方面的研究甚少,随着研究的深入,可能会有新的成果。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Back M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(5): 410-428.
- [3] No JH, Jo H, Kim SH, et al. Expression of MMP-2, MMP-9, and urokinase-type plasminogen activator in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171(1): 100-104.
- [4] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry[J]. Circ Res, 2003, 92(8): 827-839.
- [5] Gutierrez FR, Lalu MM, Mariano FS, et al. Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the acute phase of experimental Trypanosoma cruzi infection[J]. J Infect Dis, 2008, 197(10): 1468-1471.
- [6] Tapia A, Salamonsen LA, Manuelpillai U, et al. Leukemia inhibitory factor promotes human first trimester extravillous trophoblast adhesion to extracellular matrix and secretion of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2[J]. Hum Reprod, 2008, 23(8): 1724-1732.
- [7] Nair A, Venkatraman M, Maliekal TT, et al. NF-kappaB

is constitutively activated in high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the human uterine cervix[J]. *Oncogene*, 2003, 22(1): 50-58.

- [8] Zaman K, Driscoll R, Hahn D, et al. Monitoring multiple angiogenesis-related molecules in the blood of cancer patients shows a correlation between VEGF-A and MMP-9 levels before treatment and divergent changes after surgical vs. conservative therapy[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(3): 755-764.
- [9] Fang J, Shing Y, Wiederschain D, et al. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(8): 3884-3889.
- [10] Marcet-Palacios M, Graham K, Cass, C, et al. Nitric oxide and cyclic GMP increase the expression of matrix metalloproteinase-9 in vascular smooth muscle[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(1): 429-436.
- [11] 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.
- [12] Yu W, Liu J, Xiong X, et al. Expression of MMP9 and CD147 in invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix and their implication[J]. *Pathol Res Pract*, 2009, 205(10): 709-715.
- [13] 陈廷玉, 卢春风, 张东东, 等. 宫颈癌 COX-2、MMP-9、和 CD105 表达与肿瘤血管生成及侵袭转移的关系[J]. *解剖学研究*, 2008, 30(1): 24-27.
- [14] Zhang S, Li L, Lin JY, et al. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(5): 899-904.
- [15] Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, et al. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? [J]. *Mod Pathol*, 2003, 16(6): 552-557.
- [16] Lubbe WJ, Zhou ZY, Fu W, et al. Tumor epithelial cell matrix metalloproteinase 9 is a target for antimetastatic therapy in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1876-1882.
- [17] Kang H, Jang SW, Ko J, Human leucine zipper protein sLZIP induces migration and invasion of cervical cancer cells via expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42072-42081.
- [18] Yu HC, Chen LJ, Cheng KC, et al. Silymarin inhibits cervical cancer cell through an increase of phosphatase and tensin homolog[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 709-715.
- [19] Sun Y, Liu JH, Sui YX, et al. Beclin1 overexpression inhibits proliferation, invasion and migration of CaSki cervical cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(5): 1269-1273.
- [20] Murakami A, Fukushima C, Yoshidomi K, et al. Suppression of carbonyl reductase expression enhances malignant behaviour in uterine cervical squamous cell carcinoma; carbonyl reductase predicts prognosis and lymph node metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2011, 311(1): 77-84.
- [21] Lin LF, Chuang CH, Li CF, et al. ZBRK1 acts as a metastatic suppressor by directly regulating MMP9 in cervical cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 192-201.
- [22] 李力. 重视 HPV 感染与筛查[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(11): 801-803.
- [23] Zheng XH, Liang PH, Guo JX, et al. Expression and clinical implications of homeobox gene Six1 in cervical cancer cell lines and cervical epithelial tissues[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9): 1587-1592.
- [24] da Silva Cardeal LB, Brohem CA, Correa TC, et al. Higher expression and activity of metalloproteinases in human cervical carcinoma cell lines is associated with HPV presence[J]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(5): 713-719.
- [25] Cardeal LB, Boccardo E, Termini L, et al. HPV16 oncoproteins induce MMPs/RECK-TIMP-2 imbalance in primary keratinocytes: possible implications in cervical carcinogenesis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33585.

(收稿日期: 2012-05-09 修回日期: 2012-08-19)

• 综 述 •

糖尿病周围动脉疾病的诊疗进展

任 宁, 李启富 综述, 程庆丰[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 400042)

关键词: 糖尿病; 周围动脉疾病; ABI 危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3547-03

周围动脉疾病(Peripheral arterial disease, PAD)是一组由于动脉狭窄或闭塞以至肢体供血逐渐减少的疾病。PAD患者

可无症状,也可逐渐发展为间歇性跛行或严重的肢体缺血,后者主要表现为肢体静息痛、缺血所致溃疡或坏疽。糖尿病伴

[△] 通讯作者, Tel: 13628482293; E-mail: cqf19760516@163.com.