

· 临床研究 ·

肺癌患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 检测的临床意义

王小军¹, 火云霞², 刘 华³, 李伟华⁴, 潘 辉³, 蔡曦光^{3△}

(1. 宁夏医科大学呼吸内科, 银川 750004; 2. 甘肃省兰州市第二人民医院外二科 730000;

3. 甘肃省人民医院呼吸科, 兰州 730000; 4. 甘肃省人民医院中心实验室, 兰州 730000)

摘要:目的 研究基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)在肺癌患者和健康人血清中的含量,及其与分期、肿瘤分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移状态、远处转移等病理特征的相关性。方法 通过酶联免疫吸附测定(ELISA)分别检测肺癌患者和健康对照者的血清样本中的 MMP-9、TIMP-1 的浓度,进行统计学分析。结果 MMP-9 和 TIMP-1 在肺癌患者血清中的含量明显高于健康人群,差异有统计学意义($P < 0.01$);并与分期、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移呈正相关($P < 0.05$),与分化程度呈负相关($P < 0.05$);而与年龄、性别、吸烟史、肿瘤的病理类型无关($P > 0.05$)。结论 MMP-9 和 TIMP-1 参与肺癌的发生、发展、侵袭转移过程,可作为临床监测病情发展的指标。

关键词: 肺肿瘤;基质金属蛋白酶 9;酶联免疫吸附测定;组织金属蛋白酶抑制剂-1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)10-1111-03

The clinical significance of the measurement of serum MMP-9 and TIMP-1 in patients with lung cancer

Wang Xiaojun¹, Huo Yunxia², Liu Hua³, Li Weihua⁴, Pan Hui³, Cai Xiguang^{3△}

(1. Department of Respiratory Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China;

2. the Second Surgical Department, the Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou, Gansu 730000, China;

3. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Gansu, Lanzhou, Gansu 730000, China;

4. Central Laboratory, the People's Hospital of Gansu, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum expression of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1(TIMP-1) in lung cancer patients and healthy people, and its relationship with clinical pathological features, including staging, the degree of tumor differentiation, the size of tumor, the lymph node metastasis status and distant metastasis, etc. **Methods** The serum expression of MMP-9 and TIMP-1 in lung cancer patients and healthy people were tested by ELISA and analyzed statistically. **Results** The serum expression of MMP-9 and TIMP-1 in lung cancer patients were significantly higher than that of healthy people ($P < 0.01$), and the levels of MMP-9 and TIMP-1 was positively related with staging, tumor size, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.05$), and they were negatively related with the degree of differentiation ($P < 0.05$). The levels of MMP-9 and TIMP-1 were not related with age, gender, smoking history and pathological type ($P > 0.05$). **Conclusion** MMP-9 and TIMP-1 may take part in the progress of lung cancer, and could be used as clinical indicators to monitor the development of disease.

Key words: lung neoplasms; matrix metalloproteinase9; enzyme-linked immunosorbent assay; tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1

肺癌已成为世界范围内最主要的肿瘤死亡原因,由于其早期症状和临床检测指标无明显的特异性,大多数患者就诊时多已为中晚期,尽管采取了许多治疗手段,包括手术切除、化疗、放疗治疗,但目前肺癌患者的5年生存率只有15%左右。导致患者生存率低下的主要原因是肿瘤的浸润和转移。因此深入研究肺癌的发生、发展、浸润和转移机制是十分必要的。

目前有研究证实,肿瘤的浸润和转移首先要通过细胞外基质(ECM)和血管基底膜(BM)构成的屏障。参与细胞外基质和血管基底膜降解的主要酶类为基质金属蛋白酶(MMPs)、丝氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶^[1]。目前研究较多的主要为MMPs和其特异性的内源性抑制剂: MMPs组织抑制因子(TIMPs)。其中MMP-2、MMP-9参与细胞外基质的IV型胶原纤维的降解, TIMP-1是MMP-9的特异性抑制剂。

目前,研究多局限于肿瘤组织中相关因子的表达研究,对于患者血清中相关因子研究较少,因此本实验应用酶联免疫吸附测定(ELISA)分别检测肺癌患者和健康对照者的血清样本

中的MMP-9、TIMP-1的浓度,分析其与临床病理特征间的关系,拟探讨MMP-9和TIMP-1与肺癌发生、发展、浸润和转移的关系及其潜在的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2011年3月至2012年3月甘肃省人民医院住院的63例肺癌患者的血清标本,所有患者均经电子气管镜或经皮肺穿刺活检组织病理确诊,收集标本时患者均未接受其他治疗。其中男33例,女30例;年龄38~78岁,平均59岁;小于45岁16例,45~65岁22例,大于65岁25例;按照病理类型分:非小细胞肺癌(NSCLC)34例(其中鳞癌14例、腺癌17例、细支气管肺泡癌3例),小细胞肺癌(SCLC)29例;按照TNM分期分: I+II期17例, III期20例, IV期26例;按照淋巴结转移情况分: N1+N2期37例, N3期26例;按照有无远处转移情况分:有远处转移者26例,无远处转移者37例;按照分化程度分:低分化24例,中分化15例,高分化24例;按照肿瘤大小范围:小于3 cm 18例, 3~5 cm 25例,大于5 cm 20例;

按照吸烟情况分:吸烟者 39 例,无吸烟者 24 例。参与试验患者排除标准:(1)已经使用放化疗治疗的肿瘤患者;(2)慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、肺心病、肺间质纤维化患者;(3)有明确的结缔组织疾病的患者;(4)冠心病、糖尿病病史。另外选择 43 例健康人作为对照组,其中男 23 例,女 20 例;年龄为 39~80 岁,平均 57 岁;按年龄分为 3 组:小于 45 岁 11 例,45~65 岁 14 例,大于 65 岁 18 例;按照吸烟情况分为 2 组:吸烟者 21 例,无吸烟者 22 例。对照组在性别、年龄、吸烟史差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有参与实验者均告知实验的目的和相关要求,并征得同意后采集实验标本。

1.2 方法 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 MMP-9 和 TIMP-1,试剂盒由 Bio Mart 公司(中国上海)生产。实验操作严格按照试剂盒说明书进行。所有的血液标本均为治疗前空腹静脉血 5 mL(不含有抗凝剂),在采集后室温放置 30 min,高速(2 000 r/min)离心 10 min,用移液器小心吸取分离的血清至 EP 离心管中,编号密封放置于 -80 ℃ 冰箱中保存待测。检测中每个样本检测 2 次,实验过程重复 2 遍。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据在统计处理前均经正态分布和方差齐性检验,符合 t 检验的条件。组间采用独立样本的 t 检验,组内不同程度比较采用单因素 ANOVA 的 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 MMP-9 和 TIMP-1 在对照组和肺癌患者中的表达

2.1.1 总体肺癌组和对照组血清浓度对比 肺癌组 MMP-9、TIMP-1 浓度分别为 (598.42 ± 21.84) pg/mL、(600.05 ± 3.58) pg/mL;对照组为 (548.56 ± 19.87) pg/mL、(359.82 ± 5.00) pg/mL。肺癌组血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);而在肺癌患者中 SCLC 组和 NSCLC 组间,NSCLC MMP-9、TIMP-1 浓度为 (598.6 ± 19.76) pg/mL、(600.01 ± 2.98) pg/mL,SCLC 为 (601.84 ± 21.08) pg/mL、(598.81 ± 5.76) pg/mL,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1、2。

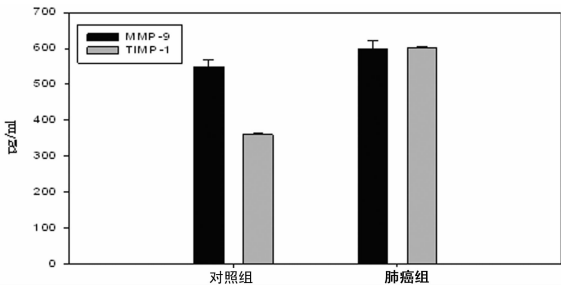


图 1 两组血清 MMP-9 和 TIMP-1 的表达水平

2.1.2 不同的年龄段血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量 肺癌组血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量在不同的年龄段显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.1.3 按是否吸烟对比两组血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量 肺癌组血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 肺癌患者血清中 MMP-9 和 TIMP-1 与临床病理特征的关系 结果显示,肺癌血清中 MMP-9 和 TIMP-1 的含量与肿瘤的大小、分化程度、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期密切相关,即肿瘤体积增大,血清中 MMP-9 和 TIMP-1 含量明显增

高,差异有统计学意义($P<0.05$),淋巴结转移 N3 期血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量明显高于 N1+N2 期,尤以 TIMP-1 为甚,差异有统计学意义($P<0.05$);发生远处转移组含量明显高于无远处转移组,以 MMP-9 明显;Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量明显高于 I、II 期肺癌,差异有统计学意义($P<0.05$),低分化组患者血清中血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量明显高于中分化和高分化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而与性别、年龄、吸烟史、肺癌的病理类型无关,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组不同年龄段血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

年龄	肺癌组(n=63)		对照组(n=43)	
	TIMP-1	MMP-9	TIMP-1	MMP-9
>65 岁	591.97±22.81		601.23±3.42	
45~65 岁	602.79±20.23	598.54±5.85	331.26±19.24	521.18±4.26
<45 岁	98.70±27.87	598.54±5.85	354.54±18.94	498.34±8.67

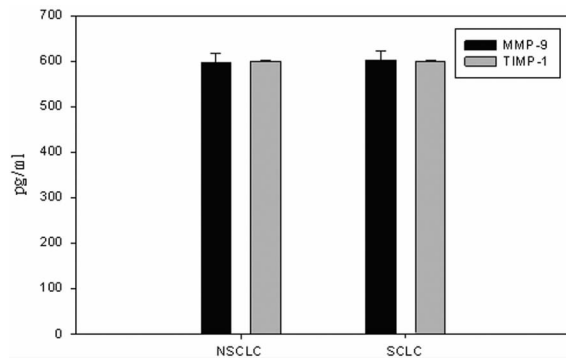


图 2 血清 MMP-9 和 TIMP-1 在 NSCLC 和 SCLC 患者中的表达水平

表 2 两组按是否吸烟患者血清 MMP-9 和 TIMP-1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

是否吸烟	肺癌组(n=63)		对照组(n=43)	
	TIMP-1	MMP-9	TIMP-1	MMP-9
有	601.21±16.12	599.50±3.92	378.28±18.02	509.06±4.81
无	595.39±6.43	599.07±24.30	395.36±8.93	498.37±18.67

表 3 肺癌患者血清中 MMP-9 和 TIMP-1 与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

临床因素	TIMP-1	P	MMP-9	P
年龄(岁)				
>65(n=25)	591.97±22.81	0.165 ^a	601.23±3.42	0.136 ^a
45~65(n=22)	602.79±20.23	0.178 ^b	598.54±5.85	0.158 ^b
<45(n=16)	598.70±27.87	0.124 ^c	597.76±6.61	0.163 ^d
性别				
男(n=33)	595.01±28.97	0.254	597.10±4.07	0.284
女(n=30)	601.08±14.77		602.79±5.73	
吸烟史				
有(n=39)	601.21±16.12		599.50±3.92	

续表 3 肺癌患者血清中 MMP-9 和 TIMP-1 与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

临床因素	TIMP-1	P	MMP-9	P
无(n=24)	595.39±6.43	0.274	599.07±24.30	0.265
肺癌的病理类型				
小细胞肺癌(n=29)	597.21±25.69	0.178	597.76 ±4.92	0.164
非小细胞肺癌(n=34)	602.32±15.75		598.21±25.69	
病理分化程度				
低分化(n=24)	607.32±19.73	0.032 ^d	603.43±4.39	0.026 ^d
中分化(n=15)	589.53±21.65	0.027 ^e	589.53±21.65	0.015 ^e
高分化(n=24)	596.14±7.85	0.013 ^f	564.14±18.95	0.018 ^f
肿瘤体积大小(cm)				
<3(n=18)	574.45±25.69	0.014 ^g	592.11±3.59	0.018 ^g
3~5(n=25)	606.87±20.77	0.008 ^h	597.36±8.39	0.005 ^h
>5(n=20)	618.78±4.65	0.006 ⁱ	615.33±23.21	0.025 ⁱ
TNM分期(临床分期)				
I+II(n=17)	566.69±19.70	0.035	573.76±5.01	0.028
III+IV(n=46)	614.93±19.60		609.17±6.14	
淋巴结转移(N)				
N1+N2(n=37)	541.20±23.80	0.023	588.21±5.44	0.027
N3(n=26)	640.23±19.54		592.12±3.61	
远处转移(M)				
M0(n=26)	578.70±18.71	0.007	587.78±4.48	0.005
M1(n=37)	600.62±19.54		606.77±4.12	

a: $P > 0.05$, 与 45~65 岁比较; b: $P > 0.05$, 与小于 45 岁比较; c: $P > 0.05$, 与大于 65 岁比较; d: $P < 0.05$, 与中分化比较; e: $P < 0.05$, 与高分化比较; f: $P < 0.05$, 与低分化比较; g: $P < 0.05$, 与 3~5 cm 比较; h: $P < 0.05$, 与大于 5 cm 比较; i: $P < 0.05$, 与小于 3 cm 比较。

3 讨论

肺癌是中国导致患者死亡的主要肿瘤之一,其发病率和病死率逐年上升。世界范围内确诊因肺癌而死亡的患者在男性中位于第一位,女性中已高于乳腺癌^[2]。肺癌由于缺乏特异性的检验指标和相关的临床症状,大多数患者就诊时已经为中晚期,已经发生局部侵袭和远处转移。侵袭和转移是导致肺癌患者致死或致残的主要病理机制。肺癌的发生、发展、浸润和转移机制目前尚未完全明确,目前逐渐认识到肺癌的发病过程是一个多因素和多步骤的相关协同、相互作用的过程。

MMPs 是一组锌离子依赖的蛋白酶家族,目前在人类基因中发现有 23 种。MMPs 是参与细胞外基质和血管基底膜降解的主要酶类之一。在 ECM 中以 IV 型胶原为主要成分基膜构成一道阻滞屏障,是基底膜降解成为肿瘤细胞侵袭转移的关键步骤。肿瘤分泌 MMPs 降解 ECM,破坏周围间质成分和重整细胞之间黏附关系,促进新生血管形成,进而肿瘤细胞沿着破坏的 ECM 向周围组织浸润、侵袭和转移。越来越多的研究表明,几乎所有恶性表型和侵袭转移表型的肿瘤均不同程度高表达 MMPs。此外,MMPs 可调节细胞之间黏附,ECM 多数成分都是 MMPs 的天然底物,同时又是细胞表面整合素的天然配体,MMPs 活化将加强整合素与其配体的结合,而活化整

合素除可以直接调节细胞迁徙外还能同时增强 MMPs 的表达和功能,从而改变细胞与细胞之间、细胞与 ECM 之间的黏附功能。其中,由于明胶酶(MMP-2, MMP-9)能够裂解 IV 型胶原(构成基底膜的主要成分),因此在肿瘤侵袭机制中的作用研究日益成为研究的热点^[3]。近来有研究发现,MMP-9 在侵袭性口腔癌、妇科肿瘤中明显升高,并与侵袭和转移呈正相关^[4-6]。Yang 等^[6]发现 MMP-9 mRNA 水平与胃癌患者的预后相关。本试验通过 ELISA 检测发现 MMP-9 在肺癌患者血清中明显升高,并与肿瘤体积大小、淋巴结转移、远处转移、分期呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关。而与肿瘤的病理类型、年龄、性别无明显差异性($P > 0.05$)。结合文献提示 MMP-9 在肺癌的发生、发展、浸润转移的过程中可能发挥着重要的作用,而可能与肿瘤的病理类型无关。

TIMPs 是一组抑制 MMPs 活性的低分子量蛋白,在体内分布广泛,N-末端的大三环结构,是抑制 MMPs 的主要活性部位。正常情况下,MMPs 与 TIMPs 在体内保持着相对平衡的状态,他们的平衡决定着 ECM 的降解,从而在组织的修复与重塑、胚胎的植入、肿瘤的侵袭与转移中发挥着重要的意义。目前已确定 4 个成员,其中 TIMP-1 特异性的抑制 MMP-9 的表达。许多研究证实 TIMP-1 除具有天然抑制 MMP-9 酶活性外,还可促进肿瘤细胞生长、抗凋亡作用^[7]。在一项乳腺癌患者研究中发现肿瘤组织中 TIMP-1 高表达患者预后明显不良^[8]。有研究发现 TIMP-1 可预测化疗效果,血清或肿瘤细胞高表达者其化疗效果差^[9-11]。Birgisson 等^[13]研究发现结直肠癌血清 TIMP-1 含量与预后明显相关。作者发现肺癌患者血清中 TIMP-1 含量与肿瘤淋巴结转移状态、远处转移状态、肿瘤 TNM 分期呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关。上述结果证实 TIMP-1 在肺癌的发生、发展、浸润转移的过程发挥着重要作用。

综上所述,肺癌患者血清中 TIMP-1 和 MMP-9 含量与淋巴结转移状态明显相关,N3 期明显高于 N1+N2 期;发生远处转移者含量明显高于未发生转移者;低分化组的含量高于中、高分化组;与 TNM 分期明显相关,IV 期明显高于 III、I+II 期。由于通过外周静脉血检测相关肿瘤生长和促进因子是一种非侵入性的检测手段,较手术或局部组织活检的方式更为患者及家属接受,开展肺癌患者血清中 TIMP-1 和 MMP-9 含量的检测,评估病情具有可行性,但由于本次试验的样本量较少,因此仍需进一步的大样本和深入研究探索。

参考文献:

- [1] Hong Q, Jun T, Lei J, et al. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and its inhibitor TIMP-2 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Hard Tissue Biol*, 2006, 15(2): 54-60.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2012[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] Massad SL, Markwell S, Cejtin HE, et al. Risk of high-grade cervical in trapezoid neoplasia among young women with abnormal screening cytology[J]. *Low Genit tract Dis*, 2005, 9(4): 225-229.
- [4] Singh RD, Haridas N, Patel JB. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors: Correlation with Invasion and Metastasis in Oral Cancer[J]. *Ind J Clin Biochem*, 2010, 25(3): 250-259.

(下转第 1116 页)

TACE 术后,可能由于影响肝脏血供模式,致正常肝脏实质和复发肿瘤动脉期强化模式改变,肝癌动脉期影像学诊断重要征象将受到干扰,值得注意,本组研究中 TACE 术前组病灶大于术后组,可能也是血供模式不一致的原因。Guan 等^[8]认为,肝癌病灶的供血可分为动脉供血型、门静脉供血型、混合型 and 低血供型 4 种模式,本研究结果提示 TACE 因素的加入则进一步使得肝癌病灶供血模式趋于复杂。

本研究样本量仍然偏小,肝癌 TACE 治疗时间没有进行控制,以及 TACE 术前及术后组患者并不一一对应,可能影响到本组研究结果应用的范围,需要今后大样本研究的证实。

总之,根据本研究的造影剂注射方案和研究结果,发现 TACE 治疗后将降低肝脏实质动脉期的强化,但是对肝脏静脉期和延迟期的强化没有影响;TACE 术后病灶动脉期强化可以高于术前的强化。对腹主动脉和门静脉的各期强化也没有统计学意义上的影响。

参考文献:

[1] Takayasu K. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma over three decades: current progress and perspective [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(4): 1.

[2] 陈光斌, 邹文远, 张桂华, 等. 多层螺旋 CT 灌注成像对肝癌 TACE 前后血供变化初步探讨[J]. *医学影像学杂志*, 2008, 18(6): 626-629.

[3] Tschugunow A, Puesken M, Juergens KU, et al. Optimization of scan delay for routine abdominal 64-slice CT with body weight-adapted application of contrast material [J]. *Rofo*, 2009, 181(7): 683-690.

[4] Laghi A. Multidetector CT (64 Slices) of the liver: examination techniques[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(3): 675-683.

[5] Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. MDCT of the liver and hypervascular hepatocellular carcinomas: optimi-

zing scan delays for bolus-tracking techniques of hepatic arterial and portal venous phases [J]. *Am J Roentgenol*, 2006, 187(1): W25-32.

[6] Sultana S, Awai K, Nakayama Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinomas: bolus tracking with a 40-detector CT scanner to time arterial phase imaging[J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 140-147.

[7] Matoba M, Kitadate M, Kondou T, et al. Depiction of hypervascular hepatocellular carcinoma with 64-MDCT: comparison of moderate and high-concentration contrast material with and without saline flush[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3): 738-744.

[8] Guan YS, Hu Y, Liu Y. Multidetector-row computed tomography in the management of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial chemoembolization [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 941-946.

[9] 汤日杰, 石春燕, 何丽珍, 等. CT 灌注成像评价肝癌 TACE 后血流动力学改变的临床研究[J]. *吉林医学*, 2008, 29(15): 1247-1249.

[10] 郑加贺, 郭启勇, 卢再鸣, 等. CT 灌注成像评价肝细胞癌 TACE 前后血供的初步经验[J]. *中国医学影像学杂志*, 2007, 15(1): 5-8.

[11] 邹文远, 张自力, 石思李. 多层螺旋 CT 灌注成像对肝癌 TACE 前后血供变化的价值探讨[J]. *医学影像学杂志*, 2010, 20(7): 1003-1005.

[12] Yoon JH, Kim HC, Chung JW, et al. CT findings of completely regressed hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis after transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Korean J Radiol*, 2010, 11(1): 69-74.

(收稿日期: 2012-10-08 修回日期: 2012-12-26)

(上接第 1113 页)

[5] Schröpfer A, Kammerer U, Kapp M, et al. Expression pattern of matrix metalloproteinases in human gynecological cancer cell lines. [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 553.

[6] Yang Q, Ye ZY, Zhang JX, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 mRNA and vascular endothelial growth factor protein in gastric carcinoma and its relationship to its pathological features and prognosis [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2010, 293(12): 2012-2019.

[7] Chirco R, Liu XW, Jung KK, et al. Novel functions of TIMPs in cell signaling[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(1): 99-113.

[8] Schroh AS, Meijer-van Gelder ME, Holten-Andersen MN, et al. Primary tumor levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are predictive of resistance to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(23): 7054-7058.

[9] Willemoe GL, Hertel PB, Bartels A, et al. Lack of TIMP-1 tumour cell immunoreactivity predicts effect of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients (n = 647) with primary breast cancer. A Danish Breast Cancer Co-

operative Group Study [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(14): 2528-2536.

[10] Wu ZS, Wu Q, Yang JH, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(9): 2050-2056.

[11] Wurtz SO, Moller S, Mouridsen H, et al. Plasma and serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are associated with prognosis in node-negative breast cancer: a prospective study [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7(2): 424-430.

[12] Tsai HP, Chen SC, Chien HT, et al. Relationships between serum HER2 ECD, TIMP-1 and clinical outcomes in Taiwanese breast cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 42.

[13] Birgisson H, Nielsen HJ, Christensen IJ, et al. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: A prospective validation study [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3323-3331.

(收稿日期: 2012-10-08 修回日期: 2012-11-29)