

肿瘤机制研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002935

MMP-19 在胃腺癌中的表达及与神经型钙黏素的相关性

刘爱东¹, 张 爽², 王丹琳³, 侯思竹², 邵智慧³

(1. 天津市天津医院病理科, 天津 300211; 华北理工大学附属医院 2. 病理科; 3. 肿瘤外科, 唐山 063000)

【摘要】目的:检测胃腺癌组织中基质金属蛋白酶-19(matrix metalloproteinase-19, MMP-19)的表达,探讨其与神经型钙黏素(N-cadherin, N-cad)的关联性,分析其预后价值。**方法:**收集在华北理工大学附属医院确诊为胃腺癌并行根治性手术治疗的患者 64 例作为研究对象,留取肿瘤组织作为观察组,留取正常胃黏膜组织作为对照组。采用免疫组化法检测 2 组中 MMP-19、胃腺癌中 N-cad 的表达,采用 Western blot 检测 2 组中 MMP-19 蛋白的半定量表达情况。选择胃癌 MGC803 细胞系,建立 siMMP-19 组、空载体转染组和空白对照组,应用 Western blot 检测 N-cad 的表达。**结果:**免疫组化结果显示,MMP-19 在胃腺癌组织中表达的阳性率明显高于正常胃黏膜组织(57.8% vs. 23.4%, $\chi^2=15.68$, $P=0.001$)。MMP-19 在不同浸润深度(57.8% vs. 37.9%, $\chi^2=8.59$, $P=0.001$)、有无癌栓(83.3% vs. 47.80%, $\chi^2=6.69$, $P=0.010$)、淋巴结转移分组(27.7% vs. 47.6%, $\chi^2=5.21$, $P=0.023$)中的表达差别有统计学意义。生存分析显示 MMP-19 的表达与生存时间有关($P=0.020$)。Pearson 相关分析显示 MMP-19 与 N-cad 正相关($r=0.62$, $P=0.013$)。Western blot 结果显示观察组中 MMP-19 的半定量表达明显高于对照组(1.68 ± 0.23 vs. 1.10 ± 0.24 , $\chi^2=5.32$, $P=0.020$)。siMMP-19 组中 N-cad 的表达明显低于空载体转染组及空白对照组。**结论:**MMP-19 在胃腺癌组织中表达升高,参与肿瘤的形成和进展。胃腺癌组织中 MMP-19 与 N-cad 正相关。检测 MMP-19 的表达可能对判断胃腺癌的预后有一定价值。

【关键词】胃腺癌;基质金属蛋白酶-19;神经型钙黏素;预后

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-28

Expression of MMP-19 and its correlation with N-cadherin in gastric adenocarcinoma

Liu Aidong¹, Zhang Shuang², Wang Danlin³, Hou Sizhu², Tai Zhihui³

(1. Department of Pathology, Tianjin Hospital; 2. Department of Pathology; 3. Department of Oncology Surgery, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of matrix metalloproteinase-19 (MMP-19) in gastric adenocarcinoma, explore its correlation with N-cadherin (N-cad), and analyze its prognostic significance. **Methods:** In our study, 64 patients with gastric adenocarcinoma of operation were collected as the study objects in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology. Tumor tissue was taken as the observation group and normal gastric mucosa tissue was taken as the control group. The expression of MMP-19 was detected by immunohistochemistry method in two groups. The expression of N-cad was detected by immunohistochemistry method in observation group. Semi quantitative expression of MMP-19 was detected by Western blot in two groups. Gastric cancer cell line MGC803 was selected. We established siMMP-19 group, empty vector transfection group and blank control group. The expression of N-cad was detected by Western blot. **Results:** The positive rate of MMP-19 was higher in gastric adenocarcinoma than that in normal gastric mucosa (57.8% vs. 23.4%, $\chi^2=15.68$, $P=0.001$) by immunohistochemistry method. The expression of MMP-19 had statistical significance in infiltration depth (57.8% vs. 37.9%, $\chi^2=8.59$, $P=0.001$), tumor thrombus (83.3% vs. 47.80%, $\chi^2=6.69$, $P=0.010$) and lymph node metastasis (27.7% vs. 47.6%, $\chi^2=5.21$, $P=0.023$). Expression of MMP-19 was related to survival time by survival analysis ($P=0.020$). Positive correlation was found between MMP-19 and N-cad ($r=0.62$, $P=0.013$) by Pearson correlation analysis. Semi quantitative expression of MMP-19 was significantly higher in the observation group than that in the control group by

作者介绍: 刘爱东, Email: liuaidong303@163.com,

研究方向: 胃肠道肿瘤分子病理学。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211206.1504.010.html>

(2021-12-07)

Western blot (1.68 ± 0.23 vs. 1.10 ± 0.24 , $\chi^2=5.32$, $P=0.020$).

Expression of MMP-19 was lower in siMMP-19 group than that in empty vector transfection group and blank control group.

Conclusion: MMP-19 is highly expressed in gastric adeno-

carcinoma, and it's involved in tumor formation and development. In gastric adenocarcinoma, MMP-19 is positively correlated with N-cad. Detection of the expression of MMP-19 in gastric adenocarcinoma may be of certain value in predicting the prognosis.

[Key words] gastric adenocarcinoma; matrix metalloproteinase-19; N-cadherin; prognosis

胃腺癌是临床常见的恶性肿瘤,具有较高的侵袭和转移能力,预后较差。在肿瘤发生发展进程中,基底膜(basement membrane, BM)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构破坏及被降解是肿瘤进展的重要标志之一^[1]。研究显示基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMP)、乙酰肝素酶(heparinase, HPA)、纤溶酶等可以对 BM 和 ECM 的结构进行破坏^[2]。基质金属蛋白酶-19(matrix metalloproteinase-19, MMP-19)是 MMP 中新发现的 MMP 成员^[3],参与软骨细胞外基质若干大分子的变性,调节细胞黏附的改变。MMP-19 促进肿瘤进展的作用可能与对肿瘤细胞间黏附的调节有关^[4]。本研究基于胃腺癌进行研究,观察 MMP-19 的表达特点,分析预后价值,探讨其与神经型钙黏素(N-cadherin, N-cad)的关联性,以期对胃腺癌的发生发展提供实验参考数据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取华北理工大学附属医院 2015 年 1 月至 2016 年 9 月确诊为胃腺癌,并行根治性手术治疗的 64 例患者作为研究对象。纳入标准:①经病理医师复核切片后明确诊断,并符合 WHO 中胃腺癌的病理诊断标准;②临床随访资料完整。排除标准:①既往胃部手术史;②术前有放、化疗史;③患者营养状况较差或者心肺功能弱;④患者或家属不同意观察。本组中男性患者 39 例,女性 25 例,年龄 36~83 岁,中位年龄 61 岁。留取肿瘤组织作为观察组,留取距肿物边缘>5 cm 的非肿瘤性胃黏膜组织(正常胃黏膜组织)作为对照组。

1.2 样本量估计

应用率比较的统计学方法行样本量评估,公式 $n_1=n_2=2[(u_\alpha+u_\beta)/\delta/\sigma]^2+1/4u_\alpha^2$,参考预实验数据,肿瘤中的阳性率估计为 70%,对照样本的阳性率估计为 40%,如果 $\sigma=30$, $\delta/\sigma=0.45$, α 取 0.05,计算 $n_1=n_2\approx 61$ 例,拟定失访患者约 5%,综合评估纳入患者 64 例。

1.3 材料

选择胃癌细胞株 MGC803(中科院上海细胞库),细胞培

养条件为 DMEM 培养基+10%胎牛血清,培养环境为 37℃、5%CO₂ 的湿润培养箱。细胞均呈贴壁生长状态。构建 MMP-19 的小干扰 RNA 质粒(生工生物工程上海有限公司合成),选择 pcDNA3.1 载体行细胞转染(siMMP-19),同时建立转染 pcDNA3.1 的空载体转染组,并设空白对照组。

1.4 方法

1.4.1 免疫组化法 应用免疫组化 EnVision 法检测 MMP-19(北京友谊中联生物科技有限公司,阳性对照是胎盘组织)、N-cad(上海碧云天生物技术有限公司,阳性对照是肝细胞癌组织)的表达。先行预实验,选择浓缩液的试剂中显色最理想的浓度(均为 1:100)用于正式实验。术后组织常规取材,福尔马林固定、脱水、石蜡包埋后,切取 4 μ m 切片进行脱蜡,将提前处理好的石蜡切片浸于二甲苯 I 溶液 5 min,浸于二甲苯 II 溶液 5 min;随后梯度乙醇(100%乙醇、90%乙醇、80%乙醇、70%乙醇)替换切片中二甲苯浸润各 3 min;随后清水冲洗 3 min, PBS 冲洗 3 min/3 次。分别行修复、封闭、孵育一抗、孵育二抗、显色、复染、脱水、封片。

结果判定方法:结果由 2 位病理主治医师双盲阅片判定。MMP-19 主要表达在组织上皮细胞的细胞质,染成淡黄、棕黄或棕褐色视为阳性。每个切片均选取 5 个高倍视野(400 倍),结果的判定结合组织细胞阳性率和着色强度 2 个方面。阳性率: $\leq 25\%$ 记为 1 分,26%~50% 记为 2 分,51%~75% 记为 3 分,76%~100% 记为 4 分。着色强度:无着色记 0 分,淡黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分。最终得分为两者乘积,分值范围为 0~12 分,<5 分记为阴性,5 分记为阳性。N-cad 主要表达在肿瘤细胞的细胞膜和(或)细胞质,以切片出现棕黄色和棕褐色视为阳性。每个切片均选取 5 个热点区的高倍视野(400 倍),计算阳性率,以<25%为阴性,以 $\geq 25\%$ 为阳性。

1.4.2 Western blot 基于术后新鲜冻存肿瘤组织(术后 30 min 内病理医师切取肿瘤组织和正常胃黏膜组织,并立即置于-80℃冰箱中冻存),应用 Western blot 检测 MMP-19 的表达;检测 siMMP-19 组、空载体转染组及空白对照组检测 N-cad 的表达。行蛋白提取、蛋白浓度测定、蛋白变性、加样、电泳、电转、免疫杂交后取出膜加入超敏发光液后,发光 2 min;将膜取出放入 X 胶片盒中曝光 3 min,其后显影 20 s。采用 Image J 行灰度分析,以目的蛋白与内参(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的比值作为半定量结果进行分析。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 17.0 进行数据分析。一般正态计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较应用 t 检验,多组间比较应用方差分析,并应用 SNK- q 法行两两比较。计数资料用率、构成比表达,组间比较采用卡方检验,应用 Kaplan-Meier 生存分析及 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 胃腺癌和正常胃黏膜中 MMP-19 阳性率比较

免疫组化结果显示,MMP-19 在胃腺癌组织表达阳性率为 57.8%,在正常胃黏膜组织中表达阳性率为 23.4%,统计学分析显示差别有统计学意义,即在胃腺癌中高表达(表 1、图 1)。

表 1 胃腺癌和正常胃黏膜中 MMP-19 阳性率比较 (n, %)

分组	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
胃腺癌 (n=64)	37 (57.8)	27 (42.2)	15.68	0.001
正常胃黏膜组织 (n=64)	15 (23.4)	49 (76.6)		

2.2 胃腺癌不同临床病理特征中 MMP-19 阳性率比较

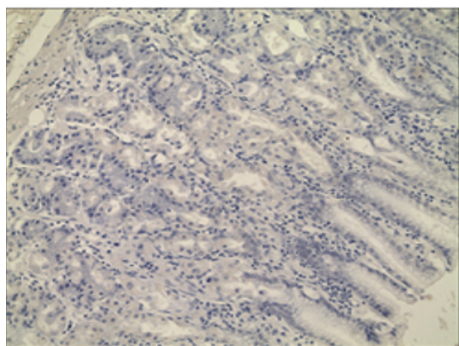
MMP-19 阳性率在不同淋巴结转移、浸润深度、脉管癌栓的分组中,表达差异有统计学意义 ($P<0.05$),而在不同年龄、性别、分化程度、肿瘤最大径、癌结节分组的表达差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

2.3 胃腺癌中 MMP-19 与 N-cad 的相关性

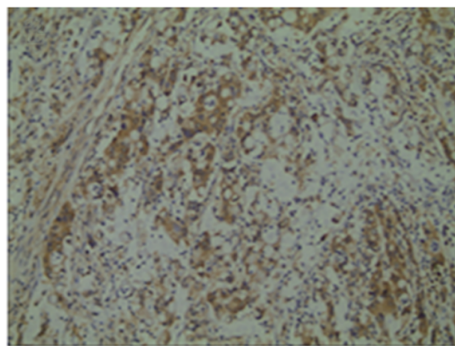
免疫组化检测 N-cad 阳性率的范围是 15%~80%,平均为 46.7%,相关分析显示观察组中 MMP-19 与 N-cad 正相关 ($r=0.62, P=0.013$)(图 2~图 4)。

2.4 胃腺癌中 MMP-19 表达水平与患者生存时间的关系

随访术后 3 年患者的生存情况,终点时间为 2019 年 8 月



A. MMP-19 在正常胃黏膜中阴性表达



B. MMP-19 在胃腺癌组织中阳性表达

图 1 MMP-19 的表达 (200 $\times$)

表 2 胃腺癌不同特征临床病理特征中 MMP-19 阳性率的比较 (n, %)

因素	特征	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
性别	男 (n=39)	20 (51.3)	19 (48.7)	1.75	0.186
	女 (n=25)	17 (68.0)	8 (32.0)		
年龄/岁	<60 (n=29)	16 (55.2)	13 (44.8)	0.15	0.697
	60 (n=35)	21 (60.0)	14 (40.0)		
分化程度	高 (n=9)	9 (100.0)	0 (0.0)	3.26	0.070
	中 (n=11)	4 (36.4)	7 (63.6)		
	低 (n=44)	24 (54.6)	20 (45.4)		
脉管癌栓	有 (n=18)	15 (83.3)	3 (16.7)	6.69	0.010
	无 (n=46)	22 (47.8)	24 (52.2)		
癌结节	有 (n=14)	9 (64.3)	5 (35.7)	0.30	0.579
	无 (n=50)	28 (56.0)	22 (44.0)		
肿瘤最大径/cm	<5 (n=33)	18 (54.6)	15 (45.4)	0.30	0.585
	5 (n=31)	19 (61.3)	12 (38.7)		
淋巴结转移	有 (n=22)	17 (72.7)	5 (22.7)	5.21	0.023
	无 (n=42)	20 (47.6)	22 (52.4)		
浸润深度	未及浆膜 (n=29)	11 (37.9)	18 (62.1)	8.59	0.003
	浆膜及以外 (n=35)	26 (57.8)	9 (25.7)		

31日。随访患者术后的生存时间为3~36个月。终点时存活28例,死亡32例(其中1例因车祸死亡,计为删失值),失访4例(按删失值处理)。生存分析显示 MMP-19 的表达水平与患者生存时间有关(以5分为临界值, $\chi^2=5.45$, $P=0.020$)(图5),即 MMP-19 高表达患者生存时间短,预后差。

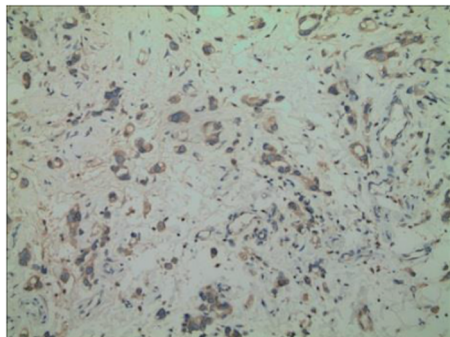


图2 胃腺癌 N-cad 的阳性表达 (200 ×)

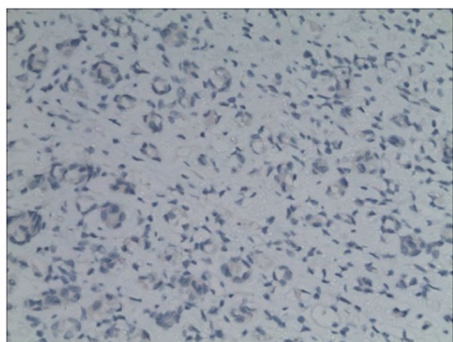


图3 胃腺癌 N-cad 的阴性表达 (200 ×)

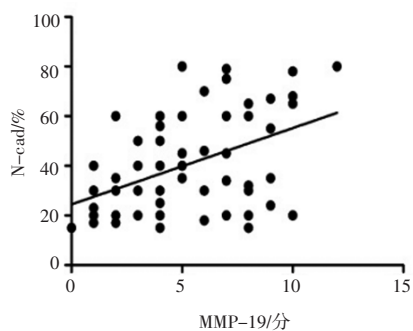


图4 胃腺癌中 MMP-19 与 N-cad 表达的关系

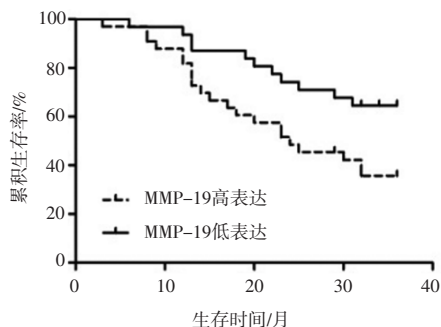
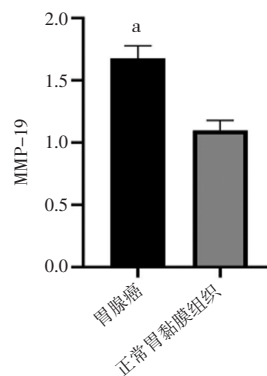


图5 胃腺癌中 MMP-19 表达与生存时间的关系

2.5 Western blot 检测胃腺癌和正常胃黏膜组织中 MMP-19 半定量表达的比较

MMP-19 在胃腺癌组织中(1.68 ± 0.23)的相对表达量明显高于癌旁正常胃黏膜组织(1.10 ± 0.24),差异有统计学意义($t=5.32$, $P=0.020$)(图6)。



注:a, $P<0.05$

图6 Western blot 检测 MMP-19 在胃腺癌及癌旁正常胃黏膜组织中的表达

2.6 不同组别细胞系中 N-cad 的表达

Western blot 检测不同组别细胞系中 N-cad 的表达,结果显示 siMMP-19 组中 N-cad 的表达明显低于空载体转染组及空白对照组(图7)。

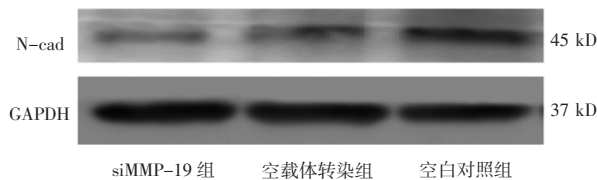


图7 不同组别细胞系中 N-cad 的表达

3 讨论

肿瘤的侵袭指肿瘤细胞离开原发灶向周围组织蔓延的过程;肿瘤的转移是肿瘤细胞向远处器官播散的过程。胃癌进展中时常伴有基底膜和细胞外基质降解、血管生成等,常表现为相关蛋白的变化,其中 MMP 在病变进展中有重要意义。MMP 具有降解各种细胞外蛋白的能力,与肿瘤转移、进展和不良预后有关。虽然大多数研究发现 MMP 的高表达与预后不良相关,但也有少数研究发现某些 MMP 在某些情况下能抑制肿瘤生长,而不是促进肿瘤生长,这表明不同的 MMP 有不同的作用。本实验重点关注的因子为 MMP-19,是肿瘤形成和进展的促进

因子。MMP-19 分子保留了可溶性 MMP 家族的共同域结构,即 N-末端前肽结构域、C-末端血凝乳酶样结构域、催化结构域及膜型基质金属蛋白酶(membrane-type matrix metalloproteinases, MT-MMP)在 C-末端的疏水跨膜结构域^[5]。此外, MMP-19 结构也有其独特的特点,包括在催化领域插入 1 个独特的半胱氨酸,改变延时开关;在铰链区和 C-末端尾巴特异性插入谷氨酸寡糖。正常生理状况下, MMP-19 与基质金属蛋白酶的抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)保持平衡,依据其独特的结构特征发挥作用。MMP-19 作为酶参与降解除多糖外的几乎所有细胞外基质,以此调节人体伤口的愈合、心血管变化、新生血管及胚胎形成等多项活动^[6]。

研究结果显示胃腺癌组织 MMP-19 表达阳性率明显高于正常胃黏膜组织, Western blot 检测 MMP-19 蛋白的半定量表达有力地证实了上述结论,推测 MMP-19 具有癌基因样作用, MMP-19 高表达对胃腺癌发生发展具有促进作用。MMP-19 对肿瘤发生发展的作用主要从以下几方面进行: ①MMP-19 可能对调节肿瘤细胞增殖有一定价值。研究结果表明,癌细胞相比于正常细胞具有很强的增殖能力,而 MMP-19 可以增强癌细胞对增殖信号的敏感性,使肿瘤体积增大^[7]。②MMP-19 促进肿瘤间质新生血管形成。有学者认为,癌组织中 MMP-19 影响肿瘤间质新生血管生成,促进肿瘤细胞增殖。课题组前期的研究发现结直肠癌中 MMP-19 高表达,其作为癌基因对结肠腺上皮起源肿瘤细胞的增殖有调控作用,对间质脉管生成有促进作用,这与本研究的结论具有相似性^[8]。也有学者认为, MMP-19 可通过对酶的诱导,以此引发肿瘤间质发生一系列炎症反应,从而调节肿瘤细胞的增殖和迁移等活性^[9]。

研究结果显示 MMP-19 的表达在不同浸润深度的分组中存在统计学差异,提示 MMP-19 高表达与肿瘤的侵袭性生长有关,即 MMP-19 高表达预示着肿瘤侵袭性强。MMP-19 通过降解细胞外基质以及改变细胞黏附性,导致肿瘤细胞像蟹足样向周围组织侵袭。本研究结果显示 MMP-19 在不同淋巴结转移的病变分组中差异有统计学意义,提示 MMP-19 参与肿瘤细胞的淋巴道播散,也提示 MMP-19 高表达预示肿瘤有淋巴结转移风险。研究显示 MMP-19 的阳性率在有无脉管癌栓的组间存在统计学差异,提示 MMP-19 高表达对局部的脉管侵袭有重要

促进作用。脉管浸润与多种生物学作用有关,包括 MMP-19 与 VEGF 交互作用促进肿瘤血管形成及肿瘤微环境的改变等。多数学者认为这与 MMP 溶解细胞外基质功能有关^[10]。肿瘤细胞在癌基因的调节作用下,形成多向调控作用,不断破坏细胞外基质及基底膜,加速肿瘤细胞进入脉管系统,促进肿瘤的转移过程。有学者在乳腺癌组织中研究发现 MMP-9 在不同临床病理特征中的表达有差异^[11],也有学者发现 MMP-9 在有无脉管癌栓的肿瘤中的表达有差别^[12],这与本研究的结论具有一致性。因此 MMP-19 对肿瘤脉管癌栓形成的促进作用是明确的。研究显示 MMP-19 在高分化和中分化肿瘤中的阳性率为 100%,提示其可能对标记肿瘤的分化有一定价值。胃腺癌多数为中低分化肿瘤^[13],低分化肿瘤细胞常伴有幼稚状态,侵袭性强,异型性明显,患者预后较差。本实验也显示出肿瘤细胞由幼稚到成熟阶段过程中的细胞 MMP-19 表达不同。一般认为,随着癌细胞分化程度降低,细胞恶化程度更高,肿瘤发生转移的可能性也更高;与此同时,包括 MMP-19 在内的 MMP 家族阳性表达率也发生改变,认为这与 MMP-19 通过降解细胞外基质等改变癌细胞浸润能力相关。也有学者发现 MMP-19 在低分化胃癌中的表达升高^[14],这与本研究结论相反。因此 MMP-19 与胃癌细胞分化的关系尚需要后续进行大样本的实验进一步明确。

本研究结果显示 MMP-19 与 N-cad 正相关,在转染 siMMP-19 的 MGC803 胃癌细胞株中显示 N-cad 表达下调,提示 MMP-19 与 N-cad 具有相互协同作用。多数研究指出, MMP-19 对肿瘤细胞与宿主间的黏附起调节作用。由于黏附与肿瘤细胞的迁移有关,肿瘤进展过程中同质性黏附下降,异质性黏附增强,使肿瘤细胞易离开原发灶,发生细胞迁移。N-cad 作为细胞黏附分子之一,主要介导细胞动态黏附作用^[15]。在肿瘤进展中 N-cad 含量上升,以此激活 MAPK 信号转导通路,随之激活包括 MMP-19 在内的一系列 MMP 家族,参与肿瘤的转移进程^[16],这些均提示 N-cad 和 MMP-19 在肿瘤进展中具有相互协同作用,但尚需要在后续实验中行双荧光素酶报告基因实验证实。研究结果显示 MMP-19 的表达与生存时间有关,提示对术后组织检测 MMP-19 的表达对判断预后具有重要价值,即 MMP-19 高表达患者预后差,低表达患者预后较好。相关研究报道指出, MMP-2、MMP-9 对胃癌患者生存时间有影响,主要表现为高表达者患者预后差、生存时间短,

即两者存在负向关联性^[17],这与本研究结论相似。MMP 家族的其他成员也表现出相似的结果,如 MMP-26 在肺癌组织中表现为高表达,导致癌细胞侵袭力增强,从而促进肿瘤细胞转移,MMP-26 高表达患者生存时间较短,预后较差^[18]。可见关注 MMP-19 在肿瘤组织中表达的情况,对于预测肿瘤患者预后具有客观意义。但是由于本实验研究较为局限,后续进行大样本、多中心、多因素分析,为客观阐明 MMP-19 对预后判断的价值有重要意义。

总之,MMP-19 在胃腺癌组织中表达升高,参与肿瘤的形成和进展。胃腺癌组织中 MMP-19 与 N-cad 正相关。检测 MMP-19 的表达可能对判断胃腺癌的预后有一定价值。

参 考 文 献

- [1] 张 博,曹亚娟,吴建春,等. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤侵袭转移中的作用及其中药调控述评[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(4): 757-762.
- [2] Zhang B, Cao YJ, Wu JC, et al. Overview of tumor-associated macrophages in inhibiting tumor invasion and metastasis and their regulation by Chinese medicine[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(4): 757-762.
- [3] 蒋文英,谈珂岚,吴 丹,等. 乳腺癌术后局部复发生存素、基质金属蛋白酶-9 的表达[J]. 中国老年学杂志,2020,40(6): 1183-1185.
- [4] Jiang WY, Tan KL, Wu D, et al. Expression of survivin and MMP-9 in breast cancer after operation[J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(6): 1183-1185.
- [5] Tian G, Wang SW, Song M, et al. microRNA-16 inhibits the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung carcinoma cells by down-regulating matrix metalloproteinase-19 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12): 5260-5269.
- [6] 周 为,马新福,戈 锐. 胃腺癌中基质金属蛋白酶-19 和上皮型黏附素表达特征[J]. 中国老年学杂志,2016,36(18): 4513-4515.
- [7] Zhou W, Ma XF, Ge R. Expression characteristics of MMP-19 and E-cadherin in gastric adenocarcinoma[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(18): 4513-4515.
- [8] Sun GG, Ding X, Bi N, et al. Molecular predictors of brain metastasis-related microRNAs in lung adenocarcinoma[J]. PLoS Genet, 2019, 15(2): e1007888.
- [9] Luo QS, Luo HC, Chen XP, et al. The expression of MMP19 and its clinical significance in glioma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(11): 5407-5412.
- [10] Chen ZP, Wu GY, Ye FB, et al. High expression of MMP19 is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 448.
- [11] 刘时飞,刘爱东,唐 慧,等. 结直肠癌腺癌中 MMP-19 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(12): 1374-1376.
- [12] Liu SF, Liu AD, Tang H, et al. Expression and significance of MMP-19 in colorectal adenocarcinoma[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2018, 34(12): 1374-1376.
- [13] 吴桂清,王亚红,刘 刚. 基质金属蛋白酶在肺纤维化的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2020,25(7): 1096-1099, 1113.
- [14] Wu GQ, Wang YH, Liu G. Research progress of matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis[J]. J Clin Pulm Med, 2020, 25(7): 1096-1099, 1113.
- [15] Zhai LL, Wu Y, Cai CY, et al. High-level expression and prognostic significance of matrix metalloproteinase-19 and matrix metalloproteinase-20 in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pancreas, 2016, 45(7): 1067-1072.
- [16] 侯欣喜,耿文静,吴又明. MMP-9 和 MTDH 在乳腺癌中的表达及其临床病理学特征的关系[J]. 诊断病理学杂志,2019,26(11): 728-730, 759.
- [17] Hou XX, Geng WJ, Wu YM. Expression and clinicopathological features of MMP-9 and MTDH in breast cancer[J]. Chin J Diagn Pathol, 2019, 26(11): 728-730, 759.
- [18] Chirco KR, Hazlewood RJ, Miller K, et al. MMP19 expression in the human optic nerve[J]. Mol Vis, 2016, 22: 1429-1436.
- [19] 杜 阳,李 良,周成友. ARPC4 在胃癌患者中的表达及其临床意义[J]. 诊断病理学杂志,2020,27(3): 199-201, 205.
- [20] Du Y, Li L, Zhou CY. Expression and clinical significance of ARPC4 in patients with gastric cancer[J]. Chin J Diagn Pathol, 2020, 27(3): 199-201, 205.
- [21] Stojic J, Hagemann C, Haas S, et al. Expression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-11 and MMP-19 is correlated with the WHO-grading of human malignant gliomas[J]. Neurosci Res, 2008, 60(1): 40-49.
- [22] Blaschuk OW. N-cadherin antagonists as oncology therapeutics[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2015, 370(1661): 20140039.
- [23] Choi JY, Cho SJ, Park JH, et al. Elevated cerebrospinal fluid and plasma N-cadherin in Alzheimer disease[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2020, 79(5): 484-492.
- [24] Schumann-Gillet A, Mark AE, Deplazes E, et al. A potential new, stable state of the E-cadherin strand-swapped dimer in solution[J]. Eur Biophys J, 2018, 47(1): 59-67.
- [25] Carvalho NS, Moron AF, Witkin SS, et al. Histological response and expression of collagen, metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2 in fetal membranes following open intrauterine surgery: an experimental study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 15: 1-9.

(责任编辑:唐秋姗)