

大肠癌E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义

顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 郑爱民, 黄蓉蓉, 胡益云

顾国利, 魏学明, 王石林, 郑爱民, 黄蓉蓉, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100036

任力, 胡益云, 中国人民解放军空军总医院病理科 北京市 100036

顾国利, 硕士, 主治医师, 讲师, 主要从事普外科临床肿瘤学的研究。

通讯作者: 魏学明, 100036, 北京市中国人民解放军空军总医院普通外科. kzxwm@163.com

电话: 010-68410099-6302

收稿日期: 2006-11-03 接受日期: 2006-11-28

Expression of E-cadherin, β -catenin, matrix metalloproteinase-7 and their significances in colorectal carcinoma

Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Shi-Lin Wang, Li Ren, Ai-Min Zheng, Rong-Rong Huang, Yi-Yun Hu

Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Shi-Lin Wang, Ai-Min Zheng, Rong-Rong Huang, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA Air force, 100036 Beijing, China

Li Ren, Yi-Yun Hu, Department of Pathology, General Hospital of Chinese PLA Air force, 100036 Beijing, China

Correspondence to: Xue-Ming Wei, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA Air force, 100036 Beijing, China. kzxwm@163.com

Received: 2006-11-03 Accepted: 2006-11-28

Abstract

AIM: To detect expression of E-cadherin, β -catenin and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) as well as their correlations in colorectal carcinoma (CRC).

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of E-cadherin, β -catenin and MMP-7 protein in 60 specimens of CRC and 8 specimens of normal colorectal tissues. The corresponding clinical data were analyzed retrospectively.

RESULTS: The positive rates of E-cadherin, normal β -catenin, abnormal β -catenin and MMP-7 expression in CRC were 73.3%, 66.7%, 63.3% and 73.3%, respectively, which were significantly correlated with the depth of invasion and lymph node metastasis, but not with the age, sex and

tumor size or position and differentiation of the patients'. The normal expression of β -catenin was positively correlated with E-cadherin expression ($r = 0.359$, $P = 0.005$) in CRC, but negatively correlated with the abnormal expression of β -catenin ($r = -0.324$, $P = 0.012$). There existed positive correlation between the expression of MMP-7 and the abnormal expression of β -catenin ($r = 0.487$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: The expression of E-cadherin, β -catenin and MMP-7 are closely correlated with the invasion/metastasis and prognosis of CRC, and they may serve as effective markers in the judgement CRC prognosis.

Key Words: Colorectal carcinoma; E-cadherin; β -catenin; Matrix Metalloproteinase-7; Histopathology; Immunohistochemistry

Gu GL, Wei XM, Wang SL, Ren L, Zheng AM, Huang RR, Hu YY. Expression of E-cadherin, β -catenin, matrix metalloproteinase-7 and their significances in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(4):375-380

摘要

目的: 探讨大肠癌(CRC)中上皮钙黏附蛋白(E-cad)、 β -连接素(β -cat)和基质金属蛋白酶-7 (MMP-7)的表达水平, 并分析三者的相互关系。

方法: 应用免疫组化方法检测60例CRC肿瘤组织标本和8例正常大肠组织标本中E-cad, β -cat和MMP-7的表达水平, 分析E-cad, β -cat和MMP-7在二者中表达的差异, 并结合其临床病理资料进行综合分析。

结果: E-cad、正常 β -cat、异常 β -cat和MMP-7在CRC中的阳性表达率分别为73.3%(44/60), 66.7%(40/60), 63.3%(38/60)和73.3%(44/60)。E-cad, β -cat和MMP-7的阳性表达率与患者的年龄、性别和肿瘤的大小、部位及分化类型均无关。而与肿瘤的侵犯深度和转移与否密切相关。E-cad和 β -cat正常表达之间呈明显正相关($r = 0.359$, $P = 0.005$)。 β -cat正常表达和 β -cat

■背景资料

大肠癌(CRC)是我国的常见消化道恶性肿瘤, 在CRC的侵袭转移过程中MMP-7的作用比其他MMP成员更重要。目前国内研究MMP-7在大肠癌中表达的文献较少, 综合研究E-cad, β -cat和MMP-7三者在CRC病变中表达的报道很少, 而三者在CRC中相互关系的研究尚未见报道。

■创新盘点

本文通过对所经治CRC病例的临床病理资料总结和免疫组化染色,配合国内外文献的学习,探讨E-cad, β -cat, MMP-7表达与CRC临床病理之间的关系,对临床医生提高E-cad, β -cat, MMP-7在CRC中表达意义的认识、制订更合理的治疗方案、提高大肠癌综合治疗的疗效有一定参考价值。

异常表达之间呈明显负相关($r = -0.324, P = 0.012$). β -cat异常表达和MMP-7之间呈明显正相关($r = 0.487, P = 0.000$).

结论: E-cad, β -cat和MMP-7的表达与CRC的侵袭转移和预后密切相关,可作为判定CRC预后的有效指标.

关键词: 大肠癌; 基质金属蛋白酶-7; 上皮钙黏附蛋白; β -连接素; 组织病理; 免疫组化

顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 郑爱民, 黄蓉蓉, 胡益云. 大肠癌 E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2007;15(4):375-380

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/375.asp>

0 引言

大肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是常见消化道恶性肿瘤,随着我国人口老龄化、生活习惯、饮食结构以及环境的改变, CRC的发病率呈上升趋势^[1]. 影响CRC预后的主要因素是肿瘤的侵袭转移^[2-4]. 研究发现, 上皮钙黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)、 β -连接素(β -catenin, β -cat)和基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)与肿瘤的侵袭、转移密切相关^[3-10]. E-cad是一种 Ca^{2+} 依赖性细胞黏附分子, 介导上皮细胞黏附, 保持肿瘤组织的完整性, 阻止肿瘤细胞脱离原发灶, 从而抑制肿瘤转移. E-cad需与 β -cat结合才能发挥上述生物作用. β -cat除了参与细胞间黏附外, 也是Wnt/ β -cat信号通路的关键因子. MMP-7则是Wnt/ β -cat信号通路的下游靶基因产物, 其直接参与分解基底膜和细胞外基质造成肿瘤侵袭、转移^[8-12]. 因此, E-cad, β -cat和MMP-7的突变或表达异常直接影响肿瘤的侵袭、转移, 并与生存和预后密切相关. 目前, 综合研究3者在CRC病变中表达的报道不多, 而且3者在CRC中相互关系的研究尚未见报道. 我们通过观察CRC中E-cad, β -cat和MMP-7的表达水平, 分析其与CRC临床病理以及3者间的相互关系. 探讨其在CRC生长分化及侵袭转移中的作用和意义.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取1996-04/2006-04我院经手术切除的60例CRC患者肿瘤组织和8例正常大肠组织的石蜡固定标本. 60例CRC患者中, 男36例, 女24例. 年龄34-83(中位年龄58.6)岁. 肿瘤部位: 右半结肠22例、左半结肠20例、直肠18例. 肿瘤长径2-10(平均 4.5 ± 1.6)cm. 病理类型:

高分化腺癌16例、中分化腺癌24例、低分化腺癌10例、黏液腺癌10例. Dukes分期: A期4例(6.7%), B期32例(53.3%), C期20例(33.3%), D期4例(6.7%). E-cad鼠抗人mAb(ZM-0092)、 β -cat鼠抗人mAb(ZM-0442)、MMP-7鼠抗人mAb(ZM-0334)、SP试剂盒、DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物公司.

1.2 方法 上述标本均经HE染色确诊. 试验由LAB vision Autostainer360自动染色仪系统(福建迈新公司)程控完成、镜下图像以Olympus Dp70图像采集分析仪进行采集、分析. 实验按产品说明书操作. 切片常规脱蜡至水, E-cad和 β -cat组微波修复5 min, MMP-7组不需抗原修复. 30 mL/L H_2O_2 孵育10 min, 蒸馏水冲洗, PBS浸泡5 min, 滴加正常兔血清工作液, 孵育10 min后倾去, 不洗; 滴加一抗37℃孵育2 h, PBS冲洗3 min \times 3次. 滴加二抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min \times 3次. 滴加三抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min \times 3次, DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片. PBS代替一抗作阴性对照, 正常大肠黏膜上皮表达情况作阳性对照. 计数每个点阵全部正常黏膜或癌细胞. E-cad表达定位于细胞膜; 胞膜阳性细胞数 $\geq 70\%$ 记为E-cad阳性, $\geq 90\%$ 记为E-cad强阳性. 从细胞膜、细胞质两方面观察 β -cat的表达^[2]. β -cat在胞膜阳性细胞数 $\geq 70\%$ 记为 β -cat正常表达, β -cat在胞膜阳性细胞数 $<70\%$ 或胞质阳性细胞数 $>30\%$ 记为 β -cat表达异常. MMP-7定位于细胞质. 依据染色强度和阳性细胞率综合计算评分. 染色强度: 0为无染色; 1为染色弱; 2为中等染色强度; 3为染色强. 阳性细胞率: 0为 $<5\%$; 1为 $<25\%$; 2为 $<50\%$; 3为 $<75\%$; 4为 $\geq 75\%$. 以染色强度与阳性细胞率之和计算评分, 0-2分为阴性(-), 3-5分为阳性(+), 6-7分为强阳性(++). 两名高年资病理科医生双盲法读片.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件统计分析. 数据用mean \pm SD表示, 计数资料采用两个或多个样本率的比较(即: 四格表或 $R \times C$ 表的 χ^2 检验), 免疫组化表达积分采用Spearman等级相关分析, 检验水准为 $P < 0.05$.

2 结果

2.1 E-cad, β -cat, MMP-7蛋白在CRC中的表达 E-cad和 β -cat呈棕黄色细颗粒状主要表达于上皮细胞-细胞接触侧的胞膜上(图1A, C), β -cat也可在胞质异常表达; 肿瘤间质不染色或浅染(图1B, D). MMP-7主要表达在细胞质(图1E), 呈棕黄

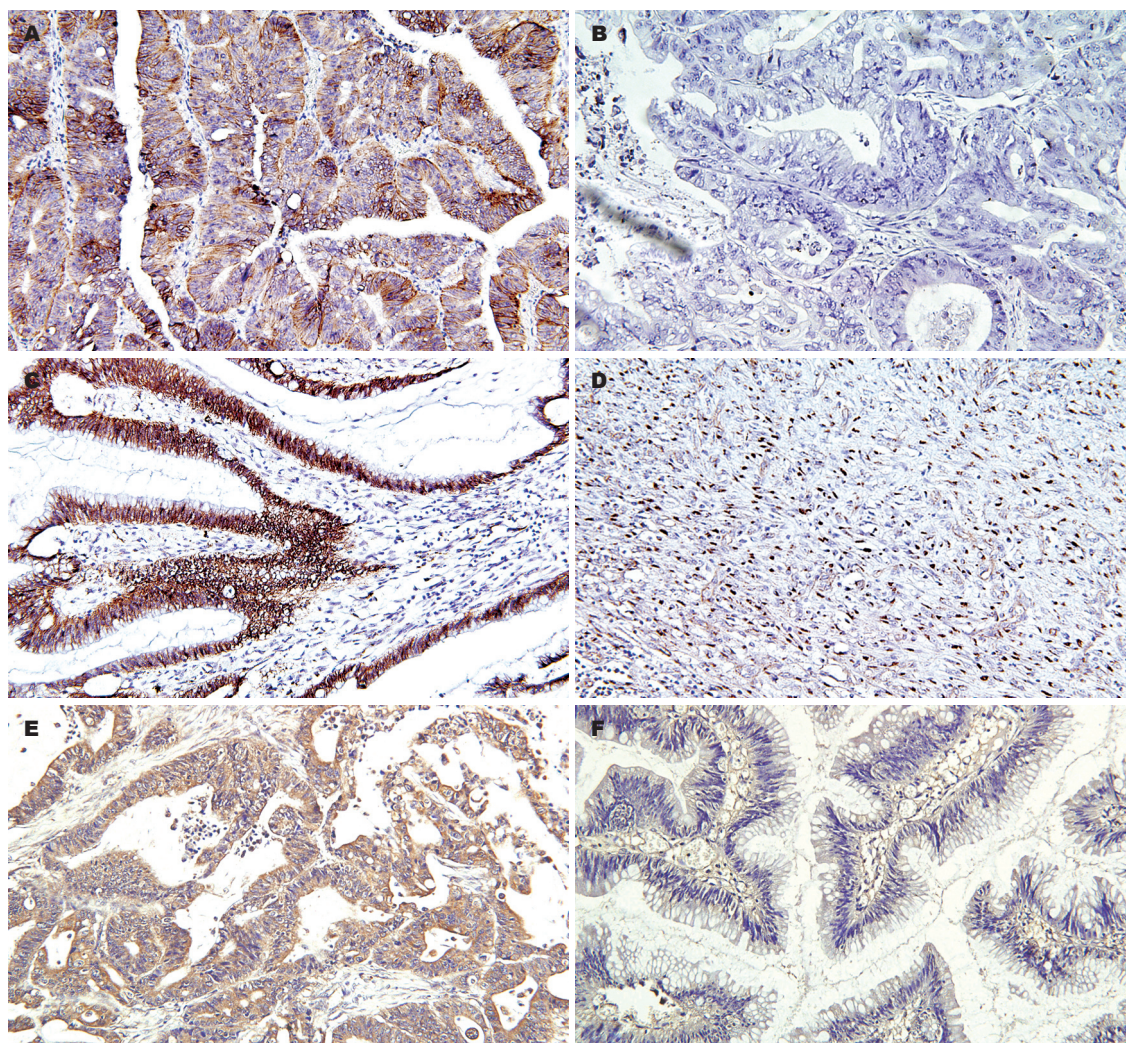


图1 E-cad, β -cat和MMP-7在大肠癌中的表达(SP, $\times 200$). A: E-cad染色阳性; B: E-cad染色阴性; C: β -cat染色阳性; D: β -cat染色阴性; E: MMP-7染色阳性; F: MMP-7染色阴性.

■应用要点

本文结果提示 E-cad, β -cat 和 MMP-7 的表达与大肠癌的侵袭转移密切相关. E-cad 和正常表达的 β -cat 可能是 CRC 侵袭转移的抑制因素, 而异常表达的 β -cat 和 MMP-7 则是 CRC 侵袭转移的促进因素. 三者之间的相关关系明显. 这在评估 CRC 预后方面具有一定的临床价值. 本文结果也对开始进入临床的 β -cat 抑制剂和 MMP 抑制剂的应用提供了一个有益的理论参考.

色颗粒状, 部分胞膜染色. 肿瘤间质不染色或浅染. 在CRC中E-cad阳性表达率为73.3%(44/60), 其中36.7%(22/60)强阳性表达. β -cat的正常表达率为66.7%(40/60), 异常表达率为63.3%(38/60). MMP-7阳性表达率为73.3%(44/60), 其中40.0%(24/60)强阳性表达. 在8例正常大肠黏膜组织中E-cad和 β -cat均为胞膜(强)阳性表达, 胞质阴性或弱阳性表达. 而MMP-7均为阴性表达(图1F). 两组中E-cad、异常 β -cat和MMP-7表达差异显著($P < 0.05$); 正常 β -cat的表达无显著性差异($P > 0.05$, 表1).

2.2 E-cad, β -cat, MMP-7蛋白表达与CRC临床病理参数之间的关系 E-cad, β -cat, MMP-7的阳性表达率与患者的性别、年龄及肿瘤的大小、部位和分化类型均无明显关系($P > 0.05$), 而与肿瘤的侵犯深度和淋巴结转移密切相关. 即: E-cad, β -cat, MMP-7的表达与CRC的Dukes分期密切相

关. 其中 β -cat异常表达和MMP-7在侵犯浆膜外组织和有转移者的阳性表达率明显高于侵犯限于浆膜内和无转移者($P < 0.05$). 而E-cad和 β -cat正常表达在侵犯限于浆膜内和无转移者中的阳性率明显高于侵犯浆膜外组织和有转移者($P < 0.05$, 表2).

2.3 CRC中E-cad, β -cat, MMP-7表达的相关性 Spearman等级相关分析显示, E-cad和 β -cat正常表达之间呈明显正相关($r = 0.359$, $P = 0.005$). β -cat正常表达和 β -cat异常表达之间呈明显负相关($r = -0.324$, $P = 0.012$). β -cat异常表达和MMP-7之间呈明显正相关($r = 0.487$, $P = 0.000$)(表3).

3 讨论

Wnt/ β -cat信息通路在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移中起着非常重要的作用^[12-15]. 其关键分

■同行评价

本文研究了大肠癌E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义, 文章的科学性、创新性和可读性较好, 可以反映我国结肠癌的临床和基础研究的先进水平。

表 1 E-cad, β -cat, MMP-7在正常大肠黏膜和大肠癌中的表达

分组	n	E-cad表达			β -cat正常表达		β -cat异常表达		MMP-7表达		
		(++)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)
正常大肠黏膜	8	7	1	0	8	0	0	8	0	0	8
大肠癌	60 ^a	22 ^a	22 ^a	16 ^a	40	20	38 ^b	22 ^b	24 ^b	20 ^b	16 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常大肠黏膜。

表 2 E-cad, β -cat, MMP-7表达与大肠癌临床病理参数之间的关系

	n	E-cad表达			P值	β -cat正常表达		P值	β -cat异常表达		P值	MMP-7表达			P值
		(++)	(+)	(-)		(+)	(-)		(+)	(-)		(++)	(+)	(-)	
性别															
男	36	10	16	10	>0.05	26	10	>0.05	22	14	>0.05	14	10	12	>0.05
		(27.8)	(44.4)	(27.8)		(72.2)	(27.8)		(61.1)	(38.9)		(38.9)	(27.8)	(33.3)	
女	24	12	6	6		14	10		16	8		10	10	4	
		(50.0)	(25.0)	(25.0)		(58.3)	(41.7)		(66.7)	(33.3)		(41.7)	(41.7)	(16.7)	
年龄(岁)															
≥60	30	10	14	6	>0.05	20	10	>0.05	18	12	>0.05	10	10	10	>0.05
		(33.3)	(46.7)	(20.0)		(66.7)	(33.3)		(60.0)	(40.0)		(33.3)	(33.3)	(33.3)	
<60	30	12	8	10		20	10		20	10		14	10	6	
		(40.0)	(26.7)	(33.3)		(66.7)	(33.3)		(66.7)	(33.3)		(46.7)	(33.3)	(20.0)	
肿瘤长径(cm)															
<4	24	8	8	8	>0.05	16	8	>0.05	12	12	>0.05	8	8	8	>0.05
		(33.3)	(33.3)	(33.3)		(66.7)	(33.3)		(50.0)	(50.0)		(33.3)	(33.3)	(33.3)	
≥4	36	14	14	8		24	12		26	10		16	12	8	
		(38.9)	(38.9)	(22.2)		(66.7)	(33.3)		(72.2)	(27.8)		(44.4)	(33.3)	(22.2)	
肿瘤部位															
右半	22	6	8	8	>0.05	15	7	>0.05	14	8	>0.05	12	6	4	>0.05
		(27.3)	(36.4)	(36.4)		(68.2)	(31.8)		(63.6)	(36.4)		(54.5)	(27.3)	(18.2)	
左半	20	10	6	4		15	5		14	6		8	7	5	
		(50.0)	(30.0)	(20.0)		(75.0)	(25.0)		(70.0)	(30.0)		(40.0)	(35.0)	(25.0)	
直肠	18	6	8	4		10	8		10	8		4	7	7	
		(33.3)	(44.4)	(22.2)		(55.6)	(44.4)		(55.6)	(44.4)		(22.2)	(38.9)	(38.9)	
肿瘤分化															
好-中等	40	16	14	10	>0.05	28	12	>0.05	24	16	>0.05	15	13	12	>0.05
		(40.0)	(35.0)	(25.0)		(70.0)	(30.0)		(60.0)	(40.0)		(37.5)	(32.5)	(30.0)	
差	20	6	8	6		12	8		14	6		9	7	4	
		(30.0)	(40.0)	(30.0)		(60.0)	(40.0)		(70.0)	(30.0)		(45.0)	(35.0)	(20.0)	
侵袭深度															
浆膜内	32	10	17	5	<0.05	25	7	<0.05	16	16	<0.05	8	12	12	<0.05
		(31.3)	(53.1)	(15.6)		(78.1)	(21.9)		(50.0)	(50.0)		(25.0)	(37.5)	(37.5)	
浆膜外	28	12	5	11		15	13		22	6		16	8	4	
		(42.9)	(17.9)	(39.3)		(53.6)	(46.4)		(78.6)	(21.4)		(57.1)	(28.6)	(14.3)	
淋巴结转移															
无	36	12	18	6	<0.05	28	8	<0.05	19	17	<0.05	9	13	14	<0.05
		(33.3)	(50.0)	(16.7)		(77.8)	(22.2)		(52.8)	(47.2)		(25.0)	(36.1)	(38.9)	
有	24	10	4	10		12	12		19	5		15	7	2	
		(41.7)	(16.7)	(41.7)		(50.0)	(50.0)		(79.2)	(20.8)		(62.5)	(29.2)	(8.3)	

子 β -cat在胞膜、胞质和胞核均可表达。胞膜上的 β -cat与E-cad等构成连接复合体^[16-18], 介导同

表 3 大肠癌中E-cad, β -cat, MMP-7表达的相关性

		E-cad表达			β -cat正常表达		β -cat异常表达	
		(++)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
β -cat正常表达	(+)	12	20	8				
	(-)	10	2	8				
		$r = 0.359, P = 0.005$						
β -cat异常表达	(+)	16	14	8	24	14		
	(-)	6	8	8	16	6		
		$r = 0.034, P = 0.797$			$r = -0.324, P = 0.012$			
MMP-7表达	(++)	12	8	4	20	4	20	4
	(+)	6	8	6	10	10	14	6
	(-)	4	6	6	10	6	4	12
		$r = 0.152, P = 0.247$			$r = 0.104, P = 0.428$		$r = 0.487, P = 0.000$	

型细胞相互黏附。 β -cat的丝/苏氨酸磷酸化促进E-cad与 β -cat的结合;而表皮生长因子等生长因子及其受体使 β -cat的酪氨酸磷酸化,促使 β -cat从复合体中解离而进入细胞质。胞质中的 β -cat与APC等形成“破坏复合体”,经蛋白酶体水解作用而降解。未被降解的 β -cat进入细胞核,调节相关靶基因的转录。在大肠癌细胞,该通路主要的基因APC, β -cat的突变或缺失将使Wnt/ β -cat通路在无Wnt信号刺激时仍保持持续激活状态。研究发现,70%-80%的大肠癌存在APC缺失或突变^[19-21]。本研究检测了E-cad和 β -cat在正常大肠组织和CRC中的表达;其中 β -cat在胞核中的异常表达情况较少,考虑为样本量较少所致,因 β -cat胞核表达与胞质表达意义基本相同,故未作胞核表达的统计分析。本研究发现,E-cad在CRC中的表达较正常组织减少;且随肿瘤侵袭深度加深、出现淋巴结转移而E-cad和 β -cat正常表达明显降低, β -cat异常表达升高,差异显著。这说明E-cad表达较少和 β -cat的异常表达不但参与了CRC的侵袭、转移,而且还影响到CRC的早期发生。目前认为,肿瘤的发生、发展、侵袭、转移属于肿瘤整个生物学进程的不同阶段,从基因突变意义上可以认为在肿瘤的起源阶段已决定了肿瘤的转移性状^[22]。本研究结果显示,E-cad和 β -cat蛋白表达异常贯穿了CRC从早期发生直至晚期转移的全过程,与这一理论相吻合。

MMP-7在MMP家族中分子量最小,而且是唯一在肿瘤细胞表达、不在肿瘤间质表达的MMP。因MMP-7分子结构中缺乏与金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)相互作用的C末端区域,

使其具有强大的基质降解功能和广泛的底物特异性,同时受TIMP的负调节作用较小。因此,在CRC的侵袭转移过程中MMP-7的作用比其他MMP成员更重要^[23-25]。本研究显示,MMP-7在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织;并且随着肿瘤侵袭转移MMP-7表达明显增高,这说明在CRC侵袭、转移过程中MMP-7起促进作用。

肿瘤的发生、发展过程存在着多种基因结构或功能改变,先发生改变的上游基因可能是其下游基因改变的原因。因此,上游基因在肿瘤的发生、发展中可能起着更关键的作用。研究显示, β -cat在CRC中可能是一个上游基因,其突变失活直接影响Wnt/ β -cat通路中信息的传递,并可影响MMP-7等下游基因的表达^[26-28]。本研究显示,在CRC中 β -cat的异常表达与MMP-7呈正相关,与 β -cat的正常表达呈负相关。提示 β -cat表达异常与MMP-7表达改变有密切关系,因此也影响CRC的侵袭转移。

总之,E-cad, β -cat, MMP-7的表达与CRC肿瘤的侵袭转移密切相关,因此,检测E-cad, β -cat, MMP-7在评估CRC预后方面具有一定的临床价值。目前化学合成的 β -cat抑制剂和MMP抑制剂已开始进入临床并成为肿瘤治疗领域的热点^[29-30]。我们的研究结果为临床应用选择性 β -cat抑制剂和MMP抑制剂治疗CRC的侵袭转移提供了一个有益的参考。

4 参考文献

- 王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. 世界华人消化杂志 2005; 13: 534-536
- Behrens P, Mathiak M, Mangold E, Kirdorf S, Wellmann A, Fogt F, Rothe M, Florin A, Wernert N. Stromal expression of invasion-promoting, matrix-

- degrading proteases MMP-1 and -9 and the Ets 1 transcription factor in HNPCC carcinomas and sporadic colorectal cancers. *Int J Cancer* 2003; 107: 183-188
- 3 Nan KJ, Qin HX, Yang G. Prognostic factors in 165 elderly colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2207-2210
- 4 于雁, 毛银玲, 尚丽华. 大肠癌淋巴结微转移免疫组化检测与预后关系. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2504-2506
- 5 赵晶, 王凤安, 刘津, 闫庆辉, 张杰英, 薛平, 蔡建辉. 上皮钙黏蛋白在大肠癌转移淋巴结癌细胞中的再表达及意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1351-1352
- 6 Schuierer MM, Graf E, Takemaru K, Dietmaier W, Bosserhoff AK. Reduced expression of beta-catenin inhibitor Chibby in colon carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1529-1535
- 7 李霞, 朱允庆, 罗峻, 陶文惠, 黄超, 张金梅. 血管生成素-2与基质金属蛋白酶-7在大肠癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 434-437
- 8 王瑞婷, 申兴斌, 金小东, 于再东. 基质金属蛋白酶-7和组织金属蛋白酶抑制剂-1与大肠癌的关系. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1344-1345
- 9 Brabletz T, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner T. beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999; 155: 1033-1038
- 10 Vogelmann R, Nguyen-Tat MD, Giehl K, Adler G, Wedlich D, Menke A. TGFbeta-induced downregulation of E-cadherin-based cell-cell adhesion depends on PI3-kinase and PTEN. *J Cell Sci* 2005; 118: 4901-4912
- 11 戴文斌. Wnt通路中APC、 β -catenin及c-myc与大肠癌的关系. *广西医学* 2006; 28: 233-235
- 12 李琳娜, 袁守军. Wnt/ β -catenin信号通路与大肠癌的始发和防治策略. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 201-206
- 13 Behrens J, Lustig B. The Wnt connection to tumorigenesis. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 477-487
- 14 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850
- 15 Le Floch N, Rivat C, De Wever O, Bruyneel E, Mareel M, Dale T, Gispach C. The proinvasive activity of Wnt-2 is mediated through a noncanonical Wnt pathway coupled to GSK-3beta and c-Jun/AP-1 signaling. *FASEB J* 2005; 19: 144-146
- 16 Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 2002; 109: 987-991
- 17 Stockinger A, Eger A, Wolf J, Beug H, Foisner R. E-cadherin regulates cell growth by modulating proliferation-dependent beta-catenin transcriptional activity. *J Cell Biol* 2001; 154: 1185-1196
- 18 Wong NA, Pignatelli M. Beta-catenin--a linchpin in colorectal carcinogenesis? *Am J Pathol* 2002; 160: 389-401
- 19 张丽娟. β -catenin、APC及C-myc与大肠癌的关系. *实用癌症杂志* 2006; 21: 93-96
- 20 Miyaki M, Iijima T, Kimura J, Yasuno M, Mori T, Hayashi Y, Koike M, Shitara N, Iwama T, Kuroki T. Frequent mutation of beta-catenin and APC genes in primary colorectal tumors from patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4506-4509
- 21 Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer* 2003; 2: 41
- 22 Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta signaling in cancer-a double-edged sword. *Trends Cell Biol* 2001; 11: S44-51
- 23 沈丹, 邓长生. PPAR γ 、MMP-7和TIMP-1在大肠癌的表达及意义. *中华内科杂志* 2005; 44: 609-610
- 24 Nemoto T, Kubota S, Ishida H, Murata N, Hashimoto D. Ornithine decarboxylase, mitogen-activated protein kinase and matrix metalloproteinase-2 expressions in human colon tumors. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3065-3069
- 25 Li M, Yamamoto H, Adachi Y, Maruyama Y, Shinomura Y. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 20-27
- 26 薛彦萍, 史成章. 以 β -catenin为中心的Wnt信号通路在消化道肿瘤发生中的作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2858-2861
- 27 Li YJ, Wei ZM, Meng YX, Ji XR. Beta-catenin up-regulates the expression of cyclinD1, c-myc and MMP-7 in human pancreatic cancer: relationships with carcinogenesis and metastasis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2117-2123
- 28 Johnson V, Volikos E, Halford SE, Eftekhari Sadat ET, Popat S, Talbot I, Truninger K, Martin J, Jass J, Houlston R, Atkin W, Tomlinson IP, Silver AR. Exon 3 beta-catenin mutations are specifically associated with colorectal carcinomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005; 54: 264-267
- 29 袁云霞, 徐文方, 刘健, 陈明慧, 孟红, 曲显俊. 基质金属蛋白酶抑制剂LY52对人卵巢上皮癌细胞SKOV3中MMP-2, MMP-9表达及其侵袭转移能力的抑制作用. *癌症* 2006; 25: 663-670
- 30 段光杰, 阎晓初, 章容, 卞修武, 王清良, 刘丽梅, 陈春燕. β -catenin和MMP-7表达与大肠癌侵袭转移的关系研究. *第三军医大学学报* 2006; 28: 227-230

电编 张敏 编辑 王晓瑜