

文章编号:1000-5404(2014)17-1785-05

论著

## GLP-1受体激动剂艾塞那肽对肿瘤细胞增殖、迁移的影响

张瑞,刘羞菲,王慧,王小翠,童强,郑宏庭 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

**[摘要]** **目的** 通过体外细胞实验观察胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂艾塞那肽对乳腺癌、结肠癌、胰腺癌3种肿瘤细胞增殖、迁移的影响。**方法** 选取乳腺癌MDA-MB-231细胞、结肠癌HCT116细胞、胰腺癌HS766T细胞作为研究对象,每种细胞分为对照组、二甲双胍组、艾塞那肽组。利用CCK-8分别检测3种肿瘤细胞艾塞那肽干预72 h后的增殖能力;利用Transwell小室法观察培养12 h后3种肿瘤细胞的迁移能力。**结果** 艾塞那肽组与对照组相比,MDA-MB-231细胞、HCT116细胞的增殖受到明显抑制( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),而HS766T细胞增殖无影响( $P > 0.05$ )。Transwell体外细胞迁移实验结果显示,艾塞那肽组与对照组相比,MDA-MB-231细胞、HCT116细胞迁移受到明显抑制( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),但HS766T细胞迁移却显著增加( $P < 0.01$ )。**结论** GLP-1受体激动剂艾塞那肽可以抑制乳腺癌、结肠癌细胞的增殖与迁移,不影响胰腺癌细胞增殖,却促进其迁移,其对不同肿瘤细胞的影响具有差异性。

**[关键词]** 艾塞那肽;乳腺肿瘤;结肠肿瘤;胰腺肿瘤;肿瘤细胞,培养的

**[中图分类号]** R73-37; R730.23; R977.15

**[文献标志码]** A

## GLP-1 agonist exenatide inhibits migration and proliferation in tumor cells

Zhang Rui, Liu Xiufei, Wang Hui, Wang Xiaocui, Tong Qiang, Zheng Hongting (Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist exenatide on the proliferation and migration in breast cancer, colon cancer, and pancreatic cancer cells *in vitro*. **Methods** Breast cancer cell line MDA-MB-231, colon cancer cell line HCT116 and pancreatic cell line HS766T were selected as experimental subjects. Each type of cells was divided into control group, metformin group and exenatide group. After administration of metformin and exenatide respectively, CCK-8 assay was used for the proliferation detection in each group in 72 h after treatment, and the migration of tumor cells was observed using Transwell chamber assay in 12 h after treatment. **Results** Compared with the control group, the proliferation of MDA-MB-231 cells in exenatide group was significantly inhibited ( $P < 0.01$ ), the proliferation of HCT116 cells were inhibited ( $P < 0.05$ ), and the proliferation of HS766T was not affected ( $P > 0.05$ ). Transwell migration assay showed that MDA-MB-231 cell migration was significantly inhibited by exenatide ( $P < 0.01$ ), HCT116 cell migration was also inhibited ( $P < 0.05$ ), but cell migration in HS766T group was significantly increased by exenatide ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Exenatide inhibits the proliferation and migration in breast cancer cells and colon cancer cells. It has no effect on the proliferation, but promotes the migration in pancreatic cancer cells. Exenatide exerts different effects on different tumor cells.

**[Key words]** exenatide; breast neoplasms; colon neoplasms; pancreatic neoplasms; tumor cells, cultured

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81270893), the Cooperation Program With Overseas, Hong Kong and Macao Scholars of National Natural Science Foundation of China (81228023), the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjB10023), the Starting Fund of Personnel Returning From Overseas of Third Military Medical University (2011XHG07), the Preferred Project of Science and Technology Research of Personnel Returning From Overseas of Chongqing (20120003), and the Starting Fund of Personnel Returning From Overseas of Ministry of Education (2013A387). Corresponding author: Zheng Hongting, E-mail: fnf7703@hotmail.com

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81270893);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金(81228023);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2012jjB10023);第三军医大学留学回国人员科研启动基金(2011XHG07);重庆市留学人员科技项目择优资助(渝助20120003);教育部留学归国科研启动基金(2013A387)

**[通信作者]** 郑宏庭, E-mail: fnf7703@hotmail.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140710.0904.006.html> (2014-07-10)

近年来,随着糖尿病合并肿瘤患者增多,其所选降糖药对肿瘤的影响引起了广泛关注<sup>[1]</sup>。有研究发现胰岛素可以通过 IGF-1 受体促进细胞增殖,这可能导致恶性肿瘤发生<sup>[2]</sup>;同时也有研究发现不同降糖药还与某些特定肿瘤有关,如甘精胰岛素增加肝癌等恶性肿瘤发生风险<sup>[3-4]</sup>,吡咯列酮增加膀胱癌发生风险<sup>[5-6]</sup>,然而二甲双胍对子宫内膜癌、乳腺癌却有抑制作用等<sup>[7-8]</sup>。

目前,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂艾塞那肽逐渐被广泛用于糖尿病患者血糖控制,但其是否影响肿瘤发生和发展的临床应用安全性也备受关注。有研究表明 GLP-1 受体广泛分布于多种组织,包括脑、心、肺、胃、肠、胰腺等<sup>[9-10]</sup>,激活该受体可以直接促进细胞增殖和提高细胞生存能力<sup>[11]</sup>。Simonsen 等<sup>[12]</sup>研究发现 GLP-1 受体激动剂能够对胃肠道施加类似生长因子的作用, GLP-1 受体的持续激活,可导致糖尿病患者结肠癌发生<sup>[13]</sup>。也有研究报道啮齿类动物使用艾塞那肽和利拉鲁肽可诱发甲状腺 C 细胞增生及甲状腺癌<sup>[14-15]</sup>。且 Meta 分析证实 GLP-1 受体激动剂并不增加急性胰腺炎及胰腺癌发生率<sup>[16]</sup>。

鉴于研究 GLP-1 受体激动剂对肿瘤细胞的生物学性状影响可能对指导糖尿病合并肿瘤患者用药有着重要意义。我们选取了糖尿病合并肿瘤发生率最多的 3 种肿瘤——乳腺癌、结肠癌、胰腺癌作为研究对象,其目的是通过体外细胞实验观察 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、人结肠癌细胞 HCT116 和人胰腺癌细胞 HS766T 增殖与迁移能力的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料及试剂

人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、人结肠癌细胞 HCT116、人胰腺癌细胞 HS766T 购自中科院上海细胞库。胎牛血清购自 Gibco 公司, DMEM(高糖)培养基购自 Hyclone 公司, 0.25% 胰酶、CCK-8 购自碧云天公司,二甲双胍购自成都川力公司,艾塞

那肽购自阿斯利康公司。

### 1.2 细胞培养及传代

人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、人结肠癌细胞 HCT116、人胰腺癌细胞 HS766T 培养于含有 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基,在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养,显微镜下观察细胞生长至 70% ~ 80% 时,常规用 0.25% 胰酶消化传代。实验所用细胞均处于对数生长期。

### 1.3 CCK-8 法检测细胞增殖

实验分组( $n=3$ ):①空白对照组,②二甲双胍组(20 mmol/L),③艾塞那肽组(50 nmol/L)。PBS、20 mmol/L 二甲双胍、50 nmol/L 艾塞那肽按组别分别作用 0、24、48、72 h。按 CCK-8 试剂说明书操作,每组设 3 个复孔,同时再设 3 个复孔只加细胞培养液以及 CCK-8 调零。以酶标仪测量波长 450 nm 处光密度值 $[D(450)]$ 。实验重复 3 次,以 X 轴为时间、Y 轴为  $D(450)$  值制作细胞增殖曲线。

### 1.4 细胞迁移功能检测

实验分组( $n=3$ ):①空白对照组;②二甲双胍组(20 mmol/L);③艾塞那肽组(50 nmol/L)。使用含 0.1% BSA 的无血清培养基混悬、稀释,然后细胞计数,调整细胞数为  $1 \times 10^5$ ,分别吸取 100  $\mu$ L 细胞悬液加入 Transwell 小室的上室,同时上室加入 PBS、20 mmol/L 二甲双胍、50 nmol/L 艾塞那肽,下室中加入含 10% FBS 的 DMEM 高糖培养基。37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养 12 h,取出上室,自然风干,多聚甲醛固定 15 min, PBS 溶液清洗 2 min, 0.1% 结晶紫染色,在光镜下(100 $\times$ )观察,随机选取 10 个视野的细胞进行计数,结果取均值。实验重复 3 次。

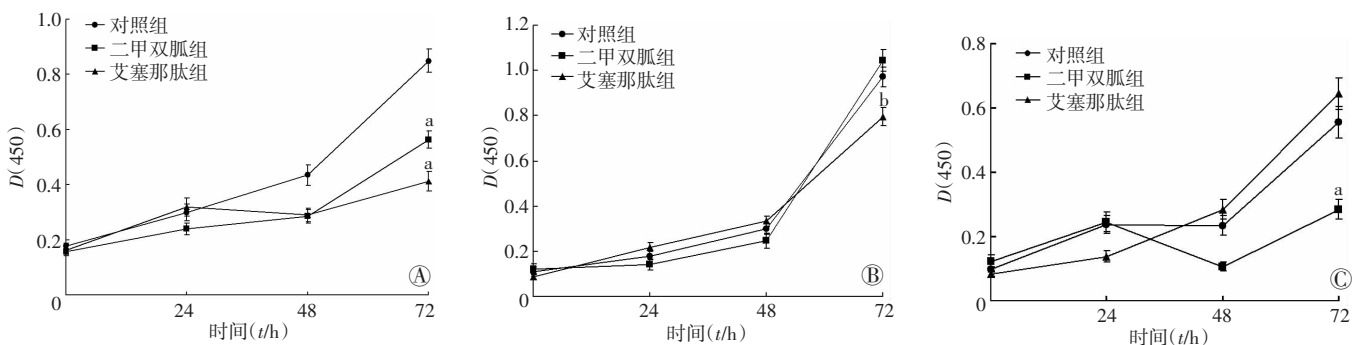
### 1.5 统计学分析

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,2 组数据均值比较采用独立样本  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 艾塞那肽对 MDA-MB-231、HCT116、HS766T 细胞增殖的影响

与对照组比较,艾塞那肽干预 72 h 后,MDA-MB-231 细胞、HCT116 细胞增殖受到明显抑制( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );HS766T 细胞增殖不明显( $P > 0.05$ ,图 1)。二甲双胍组与对照组比较,MDA-MB-231 细胞、HS766T 细胞增殖受到明显抑制( $P < 0.01$ ),而 HCT116 细胞增殖无影响( $P > 0.05$ )。



A: MDA-MB-231 细胞; B: HCT116 细胞; C: HS766T 细胞 a:  $P < 0.01$ , b:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

图 1 CCK-8 法检测各组 MDA-MB-231、HCT116、HS766T 细胞增殖

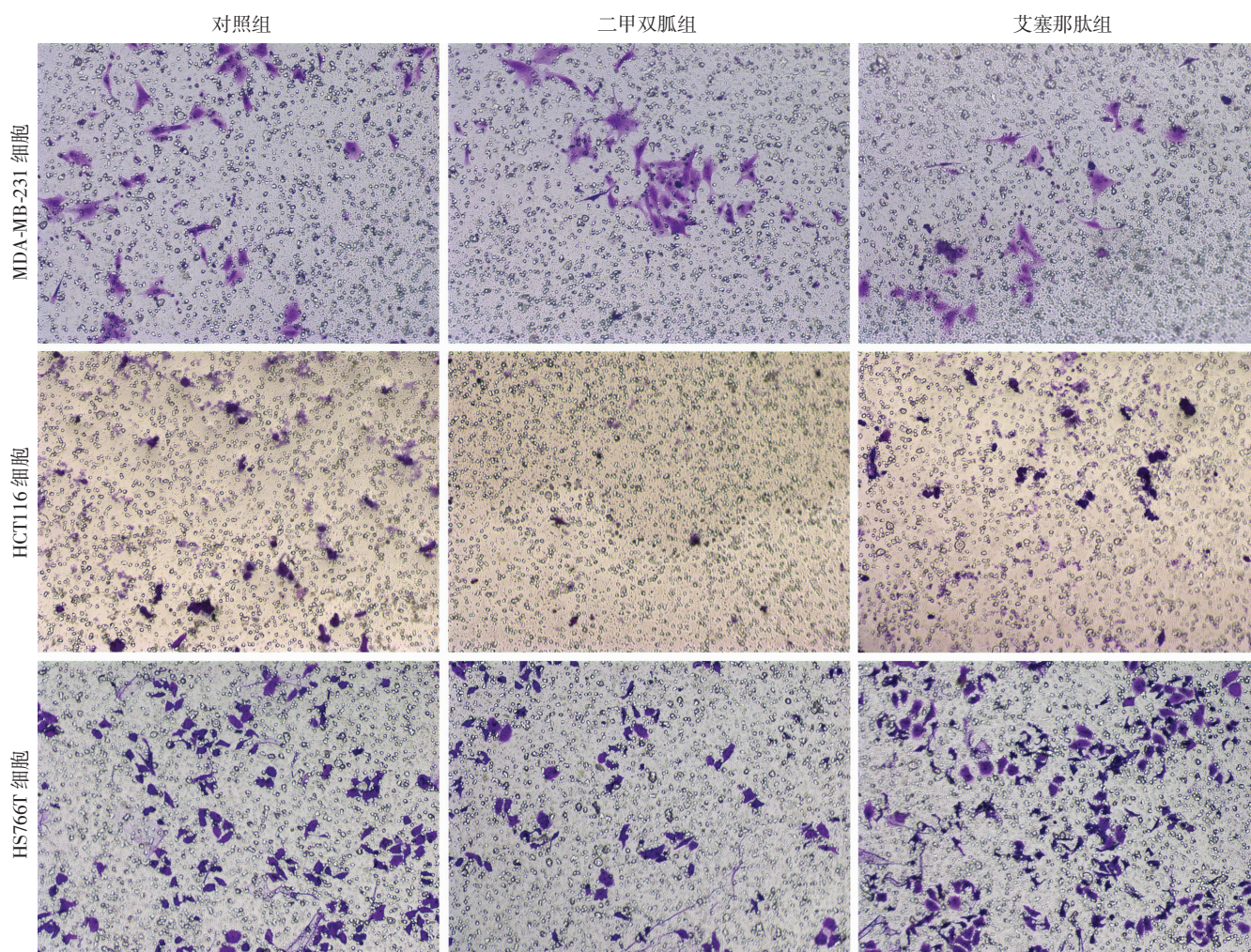


图2 结晶紫染色观察各组MDA-MB-231、HCT116、HS766T细胞迁移能力(×100)

## 2.2 艾塞那肽对MDA-MB-231、HCT116、HS766T细胞迁移功能的影响

Transwell体外细胞迁移实验结果(图2、表1)显示,与对照组比较,艾塞那肽抑制MDA-MB-231细胞迁移能力( $P < 0.01$ ),对HCT116细胞迁移能力也有抑制作用( $P < 0.05$ ),并增加HS766T细胞迁移能力( $P < 0.01$ )。与对照组比较,二甲双胍组HCT116细胞迁移能力被抑制( $P < 0.01$ ),二甲双胍对MDA-MB-231细胞、HS766T细胞迁移能力无影响( $P > 0.05$ )。

表1 各组MDA-MB-231、HCT116、HS766T细胞迁移数  
( $n = 3, \bar{x} \pm s$ )

组别	MDA-MB-231	HCT116	HS766T
对照组	36.40 ± 8.82	26.20 ± 6.68	102.30 ± 10.66
二甲双胍组	28.90 ± 7.82	13.20 ± 6.09 <sup>a</sup>	126.70 ± 9.62
艾塞那肽组	18.10 ± 5.82 <sup>a</sup>	21.20 ± 5.35 <sup>a</sup>	165.40 ± 21.66 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.01$ , 与对照组比较

## 3 讨论

自1910年Maynard提出糖尿病与肿瘤相关以来,已经证实糖尿病与肿瘤具有高胰岛素血症、炎症细胞因子、IGF-1等共同生物学发病机制,与此同时,有大量队列研究、观察性研究等临床流行病学研究已经证实糖尿病能增加多种肿瘤发生率,尤其是乳腺癌、结肠癌、胰腺癌<sup>[17-18]</sup>。然而,不同的降糖药可能通过降低细胞周期蛋白表达、激活P53基因诱导细胞凋亡、调控肿瘤因子的表达等机制影响肿瘤细胞的发生与发展。因此,随着糖尿病合并肿瘤的患者逐渐增多,这类患者的降糖方案选择引起重视。作为2005年上市的新降糖药,GLP-1激动剂艾塞那肽对肿瘤生物学性状相关研究影响成为近年来大家关注的研究热点。

本实验发现二甲双胍可以显著抑制MDA-MB-231

细胞、HS766T 细胞增殖,其对上述两种细胞迁移无影响。而二甲双胍对 HCT116 细胞增殖虽无影响,却对该细胞的迁移能力有抑制作用。Ben-Sahra 等<sup>[19]</sup>研究发现二甲双胍可以通过激活 AMPK,抑制下游细胞周期蛋白的表达,从而抑制细胞增殖。而 Hwang 等<sup>[20]</sup>研究证明二甲双胍抑制肿瘤细胞的转移可能是通过降低 MMP-9 表达来实现。

我们实验发现 GLP-1 激动剂艾塞那肽干预 72 h 后可以显著抑制乳腺癌细胞以及结肠癌细胞增殖,但是对于胰腺癌细胞增殖无明显影响。GLP-1 激动剂主要通过 GLP-1 受体发挥作用,Ligumsky 等<sup>[21]</sup>研究发现乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有选择性 GLP-1 受体, GLP-1 激动剂艾塞那肽可以通过激活 cAMP 抑制乳腺癌细胞增殖,同时艾塞那肽还可以激活 P38。然而已证实 P38 参与抑制细胞增殖和促进细胞凋亡<sup>[22]</sup>,正好解释了艾塞那肽抑制乳腺癌细胞的增殖的现象。Koehler 等<sup>[23]</sup>研究证实小鼠来源结肠癌细胞 CT26 表达有 GLP-1 受体,但结肠癌细胞 SW480、HT29 却没有 GLP-1 受体表达,因此,艾塞那肽可以通过其受体抑制 GSK3 的合成,从而抑制 CT26 细胞增殖诱导其凋亡。我们的实验推测其抑制结肠癌细胞 HCT116 增殖可能系激活 GLP-1 受体起作用。Quoyer 等<sup>[24]</sup>研究显示 GLP-1 激动剂激活 GLP-1 受体后影响其下游 PKA 介导的 Erk1/2 信号通路促进胰腺  $\beta$  细胞增殖,抑制其凋亡,其长期使用对胰腺潜在致癌性已经引起大家关注。Elashoff 等<sup>[14]</sup>研究发现 GLP-1 激动剂艾塞那肽相对其他降糖药物可以增加无症状慢性胰腺炎风险,而慢性胰腺炎可以导致细胞炎症因子、活性氧水平等改变,使其成为胰腺癌的高危因素。Koehler 等<sup>[25]</sup>体外实验研究证实 HS766T 中有 GLP-1 受体表达,但 GLP-1 激动剂并没有通过 GLP-1 受体调节胰腺肿瘤细胞增殖、凋亡。

近年来关于 GLP-1 激动剂艾塞那肽的体外实验多局限于对肿瘤细胞增殖影响,其对肿瘤细胞迁移能力影响却未证实,且机制不明确。我们实验发现 GLP-1 激动剂艾塞那肽抑制乳腺癌细胞、结肠癌细胞增殖同时,并对其迁移能力也有显著抑制作用。艾塞那肽虽然对胰腺癌细胞增殖没有明显影响,但我们却惊奇发现其可以促进 HS766T 细胞迁移。然而,自从 Liotta 第一次报道以来,很多研究证明肿瘤细胞的侵袭迁移必须突破细胞外基质,基质金属蛋白酶 MMPs 是降解细胞外基质最重要的蛋白水解酶之一,已有研究证实

MMPs 家族中的 MMP-2、MMP-9 与结肠癌、胰腺癌等消化系统肿瘤转移关系最为密切<sup>[26-28]</sup>。Radenkovic 等<sup>[29]</sup>研究也认为 MMP-2、MMP-9 可以对乳腺癌的诊断提供临床参考,并认为 MMP-2、MMP-9 阳性是乳腺癌患者的独立预后因素。最近,Heo 等<sup>[30]</sup>研究证实发生乳腺癌转移的患者 MMP-2、MMP-9 血清水平较没有乳腺癌转移的患者血清水平高,这提示 MMP-2、MMP-9 可能参与了乳腺癌转移。Lai 等<sup>[31]</sup>研究认为增加 MMP-2 和 MMP-9 表达水平可以增加肿瘤细胞迁移能力, MMP-2 和 MMP-9 除了提高肿瘤细胞迁移能力以外,还能为肿瘤细胞的扩散生长创造必需的微环境。因此,我们推测 GLP-1 激动剂艾塞那肽影响乳腺癌、结肠癌、胰腺癌细胞迁移能力,可能通过调节 MMP-2 和 MMP-9 表达水平实现。

综上所述, GLP-1 激动剂艾塞那肽可以抑制结肠癌、乳腺癌细胞的增殖与迁移,虽不能促进胰腺癌细胞增殖,但是可以促进其迁移。从目前结果可见 GLP-1 激动剂艾塞那肽可以用于糖尿病合并乳腺癌、结肠癌患者,但不推荐糖尿病合并胰腺癌患者使用。我们推测 GLP-1 激动剂艾塞那肽可以影响肿瘤细胞的生物学性状,且对不同肿瘤的影响具有差异性,但本实验只是初步研究,还需要进一步研究 GLP-1 激动剂艾塞那肽影响上述肿瘤细胞增殖与迁移的机制,以期明确降糖药 GLP-1 激动剂艾塞那肽与肿瘤的关系提供更多重要依据。总之,系统评价研究不同的降糖药物对不同肿瘤细胞生物学性状的影响具有现实意义。

#### 参考文献:

- [1] Mei Z B, Zhang Z J, Liu C Y, *et al.* Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91818.
- [2] Smith U, Gale E A. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1699 - 1708.
- [3] Colhoun H M, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1755 - 1765.
- [4] Jonasson J M, Ljung R, Talback M, *et al.* Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1745 - 1754.
- [5] Lewis J D, Ferrara A, Peng T, *et al.* Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 916 - 922.

- [6] Azoulay L, Yin H, Filion K B, *et al.* The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study[J]. *BMJ* 2012, 344: e3645.
- [7] Cantrell L A, Zhou C, Mendivil A, *et al.* Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation: implications for a novel treatment strategy[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1): 92-98.
- [8] Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, *et al.* Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1304-1308.
- [9] Baggio L L, Drucker D J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131-2157.
- [10] Bullock B P, Heller R S, Habener J F. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(7): 2968-2978.
- [11] Brubaker P L, Drucker D J. Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2653-2659.
- [12] Simonsen L, Pilgaard S, Orskov C, *et al.* Exendin-4, but not dipeptidyl peptidase IV inhibition, increases small intestinal mass in GK rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(1): G288-G295.
- [13] Gallagher E J, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(10): 610-618.
- [14] Elashoff M, Matveyenko A V, Gier B, *et al.* Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 150-156.
- [15] Parks M, Rosenbraugh C. Weighting risks and benefits of liraglutide: the FDA's review of a new antidiabetic therapy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 774-777.
- [16] Alves C, Batel-Marques F, Macedo A F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(2): 271-284.
- [17] Chowdhury T A. Diabetes and cancer[J]. *QJM*, 2010, 103(12): 905-915.
- [18] Giovannucci E, Harlan D M, Archer M C, *et al.* Diabetes and cancer: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1674-1685.
- [19] Ben-Sahra I, Regazzetti C, Robert G, *et al.* Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4366-4372.
- [20] Hwang Y P, Jeong H G. Metformin blocks migration and invasion of tumour cells by inhibition of matrix metalloproteinase-9 activation through a calcium and protein kinase Calpha-dependent pathway: phorbol-12-myristate-13-acetate-induced/extracellular signal-regulated kinase/activator protein-1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5): 1195-1211.
- [21] Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, *et al.* The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2): 449-461.
- [22] Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, *et al.* Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis [J]. *Science*, 1995, 270(5240): 1326-1331.
- [23] Koehler J A, Kain T, Drucker D J. Glucagon-like peptide-1 receptor activation inhibits growth and augments apoptosis in murine CT26 colon cancer cells[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9): 3362-3372.
- [24] Quoyer J, Longuet C, Broca C, *et al.* GLP-1 mediates antiapoptotic effect by phosphorylating Bad through a beta-arrestin 1-mediated ERK1/2 activation in pancreatic beta-cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 1989-2002.
- [25] Koehler J A, Drucker D J. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor signaling does not modify the growth or apoptosis of human pancreatic cancer cells[J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1369-1379.
- [26] Wang P, Zeng Y, Liu T, *et al.* Chloride intracellular channel 1 regulates colon cancer cell migration and invasion through ROS/ERK pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(8): 2071-2078.
- [27] Kostova E, Slaninka-Miceska M, Labacevski N, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases 2, 7 and 9 in patients with colorectal cancer [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2014, 71(1): 52-59.
- [28] Lekstan A, Lampe P, Lewin-Kowalik J, *et al.* Concentrations and activities of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors (TIMPS) in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2012, 63(6): 589-599.
- [29] Radenkovic S, Konjevic G, Jurisic V, *et al.* Values of MMP-2 and MMP-9 in tumor tissue of basal-like breast cancer patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(1): 143-152.
- [30] Heo D S, Choi H, Yeom M Y, *et al.* Serum levels of matrix metalloproteinase-9 predict lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1567-1572.
- [31] Lai W W, Hsu S C, Chueh F S, *et al.* Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF- $\kappa$ B and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways [J]. *Anti-cancer Res*, 2013, 33(5): 1941-1950.

(收稿:2013-12-12;修回:2014-04-03)

(编辑 栾 嘉)