doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.28.005

DKK-1 和 MMP-14 在口腔鳞癌中的表达及其意义 *

李祥彬 王 鹏 尹学敏 王思思 余少壮 尹晓东△

(哈尔滨医科大学附属口腔医院口腔颌面外科二科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要 目的:研究 DKK-1 蛋白和 MMP-14 蛋白在口腔鳞状细胞癌组织中的表达和临床意义。**方法:**选择口腔鳞癌石蜡标本 62 例作为实验组,25 例正常口腔黏膜组织作为对照组。应用免疫组织化学法检测其 DKK-1 和 MMP-14 蛋白的表达,并分析二者与口腔鳞癌患者临床病理特征之间的关系及二者表达的相关性。**结果:**实验组 DKK-1 的阳性表达率为 40.32 %,明显低于对照组中(68 %),而 MMP-14 的阳性表达率(72.58 %)明显高于对照组(24 %)(P<0.05)。DKK-1 和 MMP-14 的表达水平与口腔鳞癌的分期、淋巴结转移及分化程度有显著相关(P<0.05)。口腔鳞癌组织中 DKK-1 和 MMP-14 蛋白的表达呈显著负相关(r=-0.600,P＜0.05)。**结论:**口腔鳞状细胞癌组织中 DKK-1 的表达下调,MMP-14 的表达上调,二者可能参与了 OSCC 的发生和发展过程,并有望用于口腔鳞状细胞癌的病情和预后评估。

关键词:DKK-1;MMP-14;口腔鳞癌

中图分类号:R739.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)28-5421-04

Expressions and Significances of DKK-1 and MMP-14 in the Oral Squamous Cell Carcinoma*

LI Xiang-bin, WANG Peng, YIN Xue-min, WANG Si-si, YU Shao-zhuang, YIN Xiao-dong△

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To observe and analyze the expressions of DKK-1 and MMP-14 in the oral squamous cell carcinoma (OSCC) and their clinical significances. **Methods:** 62 cases of paraffin specimens of OSCC was selected as the case group and 25 cases of paraffin specimens of normal oral mucosa was selected as the the control group. The positive expressions of DKK-1 and MMP-14 were detected via the immunohistochemistry method The relationship between the expressions of DKK-1, MMP-14 and the clinicopathological features of patients with OSCC were analyzed. **Results:** The positive expression rate of DKK-1 in case group (40.32 %) was significantly lower than that of the control group (68 %), while the positive expression rate of MMP-14 (72.58 %) was significantly higher than that of the control group (24 %)(P<0.05). Both the expressions of DKK-1 and MMP-14 were significantly associated with the malignant degree, lymph node metastasis and differentiation degree of OSCC(P<0.05). The DKK-1 protein expression in OSCC tissue was negatively correlated with the MMP-14 protein expression (r=-0.600,P＜0.05). **Conclusions:** The expression of DKK-1 was down-regulated and the expression of MMP-14 was up-regulated in the OSCC, which might be involved in the development and progression of the OSCC and were expected to be used in the assessment of the condition and prognosis assessment of OSCC.

Key words: DKK-1; MMP-14; OSCC

Chinese Library Classification(CLC): R739.8 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)28-5421-04

前言

口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma,OSCC)是发生于口腔颌面部的恶性肿瘤中最常见的一种,且罹患人数在逐年增加。OSCC 的局部侵袭性较高,在肿瘤发生的早期特别容易发生颈部的淋巴结转移。外科的手术和放化疗是目前治疗 OSCC 的主要手段,但治疗效果却不尽人意[1,2]。尽早诊断 OSCC 对改善其预后尤为重要。WNT 拮抗剂蛋白 -1(Dickkopf-1, DKK-1)是近几年发现的一种分泌型蛋白,是 Wnt 信号通路上关键的拮抗因子[3,4],还具有抑癌基因的作用[5,6],通过抑制 Wnt 信号通路,使胞浆中的β-catenin 蛋白的积聚减少,继而抑制下游靶基因的转录, 使基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达降低。MMP-14 可以通过对细胞胞外基质 (Extra Cellular Matrix, ECM)和基膜的降解参与肿瘤的转移[7]。目前,关于 DKK-1 和 MMP-14 在 OSCC 中的研究鲜有报道。本研究采用免疫组织化学方法测定 DKK-1 和 MMP-14 在 OSCC 中的表达,分析其与

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学研究基金项目(11521187)

作者简介:李祥彬(1989-),男,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:口腔颌面外科的临床治疗,电话:0451-85553927,E-mail: lixiangbintz@163.com

△ 通讯作者:尹晓东,男,副教授,博士,副主任医师,主要研究方向:口腔颌面部肿瘤的发病机制与治疗,E-mail: yinxiaodong117@126.com

(收稿日期:2017-02-12 接受日期:2017-03-10)

OSCC 患者临床病理特征的关系，以期为 OSCC 的诊治提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 组织标本

选择 62 例 2009 年至 2012 年就诊于哈尔滨医科大学附属口腔医院的口腔鳞癌的患者的石蜡标本作为实验组：男性患者 38 例，女性患者 24 例，年龄 38～78 岁，高分化的病例 34 例，中低等分化的病例 28 例，在手术治疗之前都未进行相关抗癌治疗。对照组为 25 例正常口腔黏膜组织。

1.2 试剂

兔抗人多克隆 DKK-1 抗体 (bs-2162R) 及兔抗人多克隆 MMP-14 抗体(bs-0414R)，购自北京市博奥森生物技术有限公司。SP 试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 实验方法

石蜡标本常规脱蜡、切片，HE 染色观察组织病理学变化。按照免疫组化试剂盒中说明书的步骤检测 DKK-1 蛋白以及 MMP-14 蛋白的表达，PBS 代替一抗做阴性对照。免疫组织化学方法是 SP 法。

1.4 结果判定

正常的阳性表达的 DKK-1 和 MMP-14 均主要在胞质中可见，为棕黄(褐)色的颗粒物。判定标准参照 VOLM 双评分法[8]中的要求，5 个放大 200 倍的高倍镜下随机抽取观察，镜下视野中的细胞大于 500 个。然后依据 VOLM 双评分法及结合阳性细胞比率及显示颜色的轻重来计分：(1)阳性细胞所占的比率在 25 %以内是 1 分；介于 25 %与 50 %是 2 分；在 50 %以上是 3 分；记做 M (2)当显示颜色不可见时是 0 分、显示的颜色为浅黄色时是 1 分、显示的颜色为棕黄色时是 2 分、棕显示的颜色是褐色时是 3 分；记做 N。M 与 N 的和再记分：0 分是阴性(-)；介于 1 分与 2 分间是弱阳性(+)；介于 3 分与 4 分间是中度阳性(++)；介于 5 分与 6 分间是强阳性(+++)。切片的观察是由两位病理专家采用双盲法独立完成。

1.5 统计学分析

所有的数据分析均使用 SPSS22.0 软件，计数资料之间的比较使用 x^2 检验，以 P<0.05 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 OSCC 组织和正常口腔黏膜中 DKK-1 和 MMP-14 表达的比较

DKK-1 的阳性表达主要定位于胞质中，呈棕黄(褐)色的颗粒物。DKK-1 在口腔鳞癌中的阳性表达率[40.32 % (25/62)]明显低于正常口腔黏膜[68 % (17/25)]，差异有统计学意义(P<0.05)。MMP-14 的阳性表达主要定位于胞浆内，OSCC 中 MMP-14 的阳性表达率显著高于对照组[72.58 % (45/62) VS 24 % (6/25)(P<0.05)](表 1)。

表 1 DKK-1 蛋白以及 MMP-14 蛋白的表达情况

Table 1 The expressions of DKK-1 and MMP-14 protein in normal oral mucosa and OSCC

Group	DKK-1			x^2	P	MMP-14			x^2	P
	+	-	Total			+	-	Total		
OSCC	25	37	62	5.466	0.019	45	17	62	17.334	0.001
NOM	17	8	25			6	19	25		
Total	42	45	87			51	36	87		

2.2 DKK-1 和 MMP-14 的表达与口腔鳞癌患者临床病理特征的关系

如表 2 所示，DKK-1 和 MMP-14 在 OSCC 中的表达和肿瘤的临床分期、区域性的淋巴结转移与否和肿瘤的分化程度存在显著相关性(P<0.05)，但与患者的性别、患者的年龄、患者是否有抽烟的习惯无显著相关性(P>0.05)。

2.3 OSCC 组织中 DKK-1 和 MMP-14 表达的相关性

62 例 OSCC 中，阳性表达的 DKK-1 有 25 例(MMP-14 阳性 10 例，阴性 15 例)；阴性表达的 DKK-1 有 37 例(MMP-14 阳性 35 例，阴性 2 例)。口腔鳞癌组织中 DKK-1 和 MMP-14 的表达呈明显负相关(r=-0.600，P＜0.05)。

3 讨论

口腔癌是世界第六位最常见的恶性肿瘤，并且临床上以鳞状细胞癌为主，占 90 %以上[9]。DKK-1 是近年来新发现的基因，定位于 10 号染色体 10q11 之上[10]，分子量介于 35～45 kU 之间[11]，编码由 266 个氨基酸组成的 DKK-1 蛋白质，其包含六个二级结构(两个 α 螺旋，四个β- 折叠)以及两个高度保守的富含半胱氨酸的结构域(CRD-1 和 CRD-2)。其中，CRD-2 结构域可以抑制经典的 WNT /β-catenin 信号通路的异常活化[12]。齐丽等[13]研究发现 DKK-1 在结肠癌的发展过程中可以抑制肿瘤细胞上皮间充质的转化，在一定程度上发挥抗癌作用。YI 等[14]通过 RNA 干扰技术使 DKK-1 基因沉默表达，宫颈癌细胞的侵袭转移能力明显增强，这提示 DKK-1 在宫颈癌的侵袭，转移过程中有重要作用。同时，在成神经管细胞瘤[15]、直肠腺癌[16]、乳腺癌[17]等肿瘤中，DKK-1 的表达亦呈下降趋势，一定程度上抑制瘤细胞的转移。但在肝细胞癌中，DKK-1 的表达却是升高的[18]。此外，研究显示 DKK-1 在骨代谢中亦有着重要作用，实验中敲除 DKK-1 后，小鼠的骨质形成出现明显的异常[19]。目前，在 OSCC 中，与 DKK-1 有关的研究较少。

本实验研究结果显示 OSCC 组织中 DKK-1 的阳性表达率较正常口腔黏膜明显降低，这提示 DKK-1 在口腔癌的发展中具有潜在的作用。进一步对 DKK-1 与口腔癌临床病理之间的关系进行研究，结果显示 DKK-1 的表达与肿瘤的 TNM 分期、

表 2 DKK-1、MMP-14 的表达与口腔鳞癌临床生物学行为的关系

Table 2 The correlation of DKK-1 and MMP-14 expressions with the clinicopathological characteristics of OSCC

Project		DKK-1		x^2	P	MMP-14		x^2	P
		+	−			+	−		
Gender									
Male	38	15	23	0.029	0.864	28	10	0.061	0.806
Female	24	10	14			17	7		
Age									
≤ 60	27	11	16	0.028	0.953	20	7	0.054	0.817
＞60	35	14	21			25	10		
Smoke									
Yes	24	10	14	0.029	0.864	16	8	0.688	0.407
No	38	15	23			29	9		
Differentiation									
Well	35	20	15	9.449	0.002	19	16	13.517	0.001
Moderate/Poor	27	5	22			26	1		
Lymphatic Metastasis									
No	37	21	16	10.299	0.001	21	16	11.545	0.001
Yes	25	4	21			24	1		
Clinical Stage									
Ⅰ-Ⅱ	36	20	16	8.278	0.004	21	15	8.756	0.003
Ⅲ-Ⅳ	26	5	21			24	2		

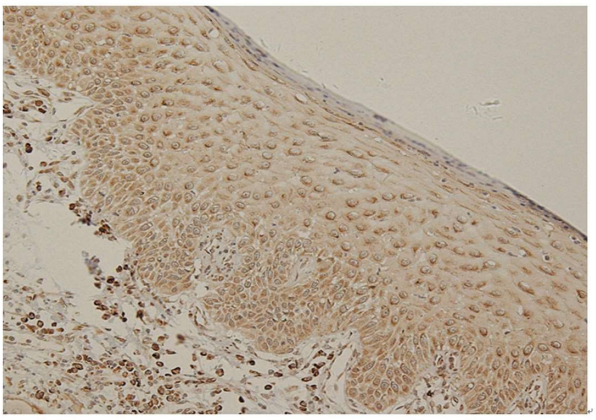

图 1 正常的口腔黏膜组织中 DKK-1 蛋白的表达(× 200)

Fig.1 Expression of DKK-1 in the normal oral mucosa

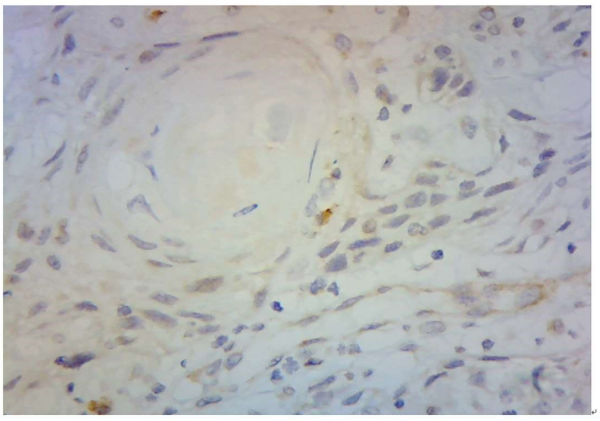

图 2 口腔鳞状细胞癌组织中 DKK-1 蛋白的表达(× 200)

Fig.2 Expression of DKK-1 in the OSCC

分化程度及区域性淋巴结转移均有相关性(P<0.05)。高分化口腔鳞癌中 DKK-1 的阳性表达率 80 %(20/25) 较中低分化组的 20 %(5/25)明显增高(P<0.05)。这些结果提示 DKK-1 的缺失表达与 OSCC 的侵袭与转移紧密相关。在正常静息细胞内,仅有少量非结合的 β-catenin 存在。随着 OSCC 的发生发展,DKK-1 缺失表达,失去了对 Wnt/β-catenin 通路拮抗作用,从而导致该通路的异常活化。当其异常活化后,β-catenin 被去磷酸化和稳定化,之后在细胞核内积累,继而与 T 细胞因子 / 淋巴细胞增强因子(TCF / LEF)家族的转录因子结合刺激下游 MMPs、血管内皮生长因子(VEGF)、G1/S- 特异性周期蛋白 -D1(cyclin D1)等靶基因的表达,从而导致正常细胞异常增殖,上皮间质异常转化及血管新生[20]。

MMP-14 属于膜型 MMP，又名 I 型膜性基质金属蛋白酶(MTI-MMP),是 MMPs 家族中一员,是参与细胞蛋白水解和运动的最重要的酶[21],可以通过穿破基底膜和降解 ECM[22]的途径间接实现肿瘤细胞的侵袭转移。此外,MMP-14 对于肿瘤当中新生血管形成亦有着重要的诱导作用 [23]。大量研究表明 MMP-14 的表达在绝大多数人类癌症(肺癌[24]、宫颈癌[25]、食管鳞癌[26]、甲状腺乳头状癌[27],胰腺癌[28]等)中明显增多,并且其表达随肿瘤分化程度降低而升高。本研究中,OSCC 组织

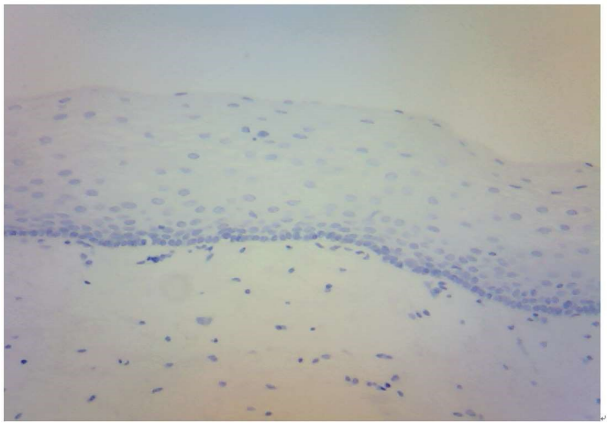

图 3 正常的口腔黏膜组织中 MMP-14 蛋白的表达(× 200)

Fig.3 Expression of MMP-14 in the normal oral mucosa

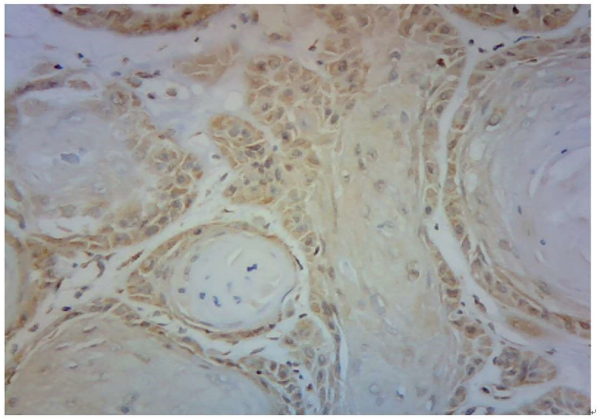

图 4 口腔鳞状细胞癌组织中 MMP-14 蛋白的表达(× 200)

Fig.4 Expression of MMP-14 in the OSCC

MMP-14 的阳性表达率 72.58 %(45/62) 显著高于正常口腔黏膜,并且其表达随着肿瘤的恶性程度增高而逐渐增强。这与 LI 等[29]研究结果具有一致性,提示 MMP-14 可作为评价 OSCC 恶性程度及预后的参考指标。

进一步研究显示 OCSS 中 DKK-1 和 MMP-14 的表达呈明显的负相关,可能共同参与了 OSCC 的发展。YI 等[14]在宫颈癌中通过 RNA 沉默 DKK-1 基因的表达后,β-catenin 和 MMP-14 的表达明显升高,肿瘤细胞的侵袭转移能力明显增强。Tamanini S 等[30]研究显示 DKK-1 负反馈调控 Wnt/β-catenin 信号通路。DKK-1 的减少致使胞浆中的 β－catenin 蛋白的表达增加,随之进入细胞核之中,与相关转录因子 LEF /TCF 结合,激活下游的靶基因,使 MMPs 的表达增多,ECM 的降解加速,促使新生血管形成,间接使肿瘤细胞转移和侵袭加速。

综上所述,口腔鳞癌中 DKK-1 蛋白表达的减少和 MMP-14 蛋白表达的增多,且与口腔鳞状细胞癌的分化程度、临床分期和转移情况显著相关,二者可能相互负向调控,共同参与口腔鳞癌的发生、发展,有望用于口腔鳞状细胞癌的病情和预后评估。关于 DKK-1/Wnt/β-catenin/MMP-14 通路的具体机制将是我们下一步研究的重点。

参 考 文 献(References)

[1] Zhang Shao-kai, Zheng Rong-shou, Chen Qiong, et al. Oral cancer incidence and mortality in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 44-51

[2] Kawakita A, Yanamoto S, Yamada S, et al. MicroRNA-21 promotes oral cancer invasion via the Wnt/β-catenin pathway by targeting DKK2[J]. Pathol Oncol Res, 2014, 20(2): 253-261

[3] Liu FZ, Wang JS, Zhu HQ, et al. Research Progress on DKK1 Gene in Leukemia [J]. Journal Of Experimental Hematology, 2015, 23 (4): 1190-1192

[4] Zhou SJ, Zhuo SR, Yang XQ, et al. Serum Dickkopf-1 expressionlevel positively correlates with a poor prognosis in breastcancer [J]. Diagn Pathol, 2014, 9(1): 161-164

[5] Rachner TD, Thiele S, Gobel A, et al. High serum levels of Dickkopf-1 are associated with a poor prognosis in prostatecancer patients [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 649-654

[6] 吴红波, 柳家荣, 赵艳秋, 等.DKK1 蛋白表达与食管鳞癌临床病理特征及预后的关系[J].解放军医学杂志, 2015, 40(6): 467-471
Wu Hong-bo, Liu Jia-rong, Zhao Yan-qiu, et al. Relationship between the DKK1expression and clinicopathological features and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Med J Chin PLA, 2015, 40(6): 467-471

[7] Maacha S, Anezo O, Foy M, et al. Protein Tyrosine Phosphatase 4A3 (PTP4A3) Promotes Human Uveal Melanoma Aggressiveness Through Membrane Accumulation of Matrix Metalloproteinase 14 (MMP14)[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(4): 1982-1990

[8] Volm M, Koomägi R, Mattern J, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer[J]. Int Cancer, 1997, 74(1): 64-68

[9] Su CW, Su BF, Chiang WL, et al. Plasma levels of the tissue inhibitor matrix metalloproteinas- e-3 as a potential biomarker in oral cancer progression[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(1): 37-44

[10] Pang H, Ma N, Jiao M, et al. The Biological Effects of Dickkopf1 on Small Cell Lung Cancer Cells and Bone Metastasis [J]. Oncol Res, 2017, 25(1): 35-42

[11] Mikheev AM,Mikheeva SA,Rostomily R, et al. Dickkopf -1 activates cell death in MDA-MB435 melanoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 352(3): 675-680

[12] Mé lody M, Delphine M, Madeleine C. et al. Modulating Dickkopf-1: A Strategy to Monitor or Treat Cancer? [J]. Cancers, 2016, 8(7): 62-70

[13] 齐丽莎, 刘志勇, 孙保存, 等. Dickkopf-1 对结肠癌组织血管生成拟态形成的抑制作用及相关机制研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42 (20): 1007-1011
Qi Li-sha, Liu Zhi-yong, Sun Bao-cun, et al. Dickkopf-1 inhibits vasculogenic mimicry formation of colon cancer and relevant mechanism[J]. Chin J Clin Oncol, 2015, 42(20): 1007-1011

[14] Yi N, Liao QP, Li ZH, et al. RNA interference-mediated targeting of DKK1 gene expression in Ishikawa endometrial carcinoma cells causes increased tumor cell invasion and migration [J]. Oncol ett, 2013, 6(3): 756-762

[15] Wang KP, Bai Y, Wang J. et al. Morphine protects SH-SY5Y human neuroblastoma cells against Dickkopf1-induced apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 1174-1180

(下转第 5431 页)

R338-R346

[38] Zhang M, Kelley AE. Enhanced intake of high-fat food following striatal muopioid stimulation: microinjection mapping and fos expression[J]. Neuroscience, 2000, 99(2): 267-277

[39] Olney JJ, Navarro M, Thiele TE. The Role of Orexin Signaling in the Ventral Tegmental Area and Central Amygdala in Modulating Binge-Like Ethanol Drinking Behavior [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2017, 41 (3): 551-561

[40] Carus-Cadavieco M, Gorbati M, Ye L, et al. Gamma oscillations organize top-down signalling to hypothalamus and enable food seeking[J]. Nature, 2017, 542(7640): 232-236

[41] Wickham RJ, Solecki WB, Nunes EJ, et al. Distinct effects of ventral tegmental area NMDA and acetylcholine receptor blockade on conditioned reinforcement produced by food-associated cues [J]. Neuroscience, 2015, 301(4): 384-394

[42] Quirt JS, Nanji S, Wei X, et al. et al. Is there a sex effect in colon cancer? Disease characteristics, management, and outcomes in routine clinical practice[J]. Curr Oncol, 2017, 24(1): e15-e23

[43] Terrill SJ, Hyde KM, Kay KE, et al. Ventral tegmental area orexin 1 receptors promote palatable food intake and oppose postingestive negative feedback[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 311(3): R592-R599

[44] Liu X, Pfaff DW, Calderon DP, et al. Development of Electrophysiological Properties of Nucleus Gigantocellularis Neurons Correlated with Increased CNS Arousal [J]. Dev Neurosci, 2016, 38 (4): 295-310

[45] Kukkonen JP. OX2 orexin/hypocretin receptor signal transduction in recombinant Chinese hamster ovary cells[J]. Cell Signal, 2016, 28(2): 51-60

[46] Buvinger E, Rosenblum K, Miller AL, et al. Observed infant food cue responsivity: Associations with maternal report of infant eating behavior, breastfeeding, and infant weight gain [J]. Appetite, 2017, 112(3): 219-226

[47] Nijs IM, Muris P, Euser AS, et al. Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety [J]. Appetite, 2010, 54 (2): 243-254

[48] Rothemund Y, Preuschhof C, Bohner G, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals[J]. Neuroimage, 2007, 37(2): 410-421

[49] Stice E, Yokum S, Burger KS, et al. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food [J]. J. Neurosci, 2008, 31(12): 4360-4366

[50] Haase L, Green E, Murphy C. Males and females show differential brain activation to taste when hungry and sated in gustatory and reward areas[J]. Appetite, 2011, 57(2): 421-434

（上接第 5424 页）

[16] Liu Z, Sun B, Qi L. et al. Dickkopf-1 expression is down-regulated during the colorectal adenoma-carcinoma sequence and correlates with reduced microvessel density and VEGF expression [J]. Histopathology, 2015, 67(2): 158-166

[17] Li M, Cai H, Yang Y. et al. Perichondrium mesenchymal stem cells inhibit the growth of breast cancer cells via the DKK-1/Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 936-944

[18] Essa ES, Montaser BA, Badawy MT, et al. DKK1 in relation to HCV induced liver cirrhosis and HCV induced HCC curative resection.[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2016, 79(3): 309-313

[19] Holguin N, Brodt MD. Silva Activation of Wnt Signaling by Mechanical Loading Is Impaired in the Bone of Old Mice [J]. Bone Miner Res, 2016, 31(12): 2215-2226

[20] Taketo MM. Shutting down WNT signal-activated cancer [J]. Nat Genet, 2004, 36(4): 320-322

[21] Stawowczyk M, Wellenstein MD, Lee SB, et al. Matrix Metalloproteinase 14 promotes lung cancer by cleavage of Heparin-Binding EGF-like Growth Factor[J]. Neoplasia, 2017, 19(2): 55-64

[22] Daubon T, Spuul P, Alonso F, et al. VEGF-A stimulates podosome-mediated collagen-IV proteolysis in microvascular endothelial cells [J]. Cell Sci, 2016, 129(13): 2586-2598

[23] Borrirukwanit K, Lafleur MA, Mercuri FA, et al. The type I collagen induction of MT1- -MMP-mediated MMP-2 activation is repressed by alphaVbeta3 integrin in human breast cancer cells [J]. Matrix Biol, 2007, 26(4): 291-305

[24] Hu XS, Wen SM, Zou XY, et al. Expression and Its Relationship with Prognosis of MMP14 in Non-small Cell Lung Cancer.[J] Life Science Research, 2012, 16(4): 329-332

[25] Guo YE, Yang YH. Expression and Clinical Significance of MMP -14 Protein in Squamo- us Cell Carcinoma of Cervix [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2012, 31(2): 223-226

[26] Zhang X, Zhang HC,Guo JW, et al. Association of Axin and MMP-14 expression with infiltr- ation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Academic Jou rnal of Second Mi-litary MedicalUniversity, 2008, 29(11): 1409-1411

[27] Zhang CY, Chen CY. Expressions of MMP-14 and TIMP-2 and their clinical significances in thyroid papillary carcinoma[J]. For all Health, 2015, 9(3): 58-59

[28] Zhang ZH, Wen DD, Fu X, et al. Study on the Expression and Clinical Significance of Survi- vin and MMP14 in Pancreatic Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(16): 3022-3027

[29] Li YY, Zhou CX, Gao Y. et al. Moesin regulates the motility of oral cancer cells via MT1- -MMP and E-cadherin/p120-catenin adhesion complex[J]. Oral Oncol, 2015, 51(10): 935-943

[30] Tamanini S, Idolazzi L, Gatti D, et al. Insight into the WNT system and its drug related response[J]. Reumatismo, 2013, 65(5): 219-301