

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

GPNMB、ERK、MMP3和MMP9在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达及相关性分析

翟建坡, 刘宁, 王海, 王海东, 满立波

引用本文:

翟建坡, 刘宁, 王海, 等. GPNMB、ERK、MMP3和MMP9在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达及相关性分析[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(05): 367–371.

ZHAI Jianpo, LIU Ning, WANG Hai, et al. Expression of GPNMB, ERK, MMP3 and MMP9 in Primary Lesion and Bone Metastasis of Renal Cell Carcinoma and Their Correlation[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(05): 367–371.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1273>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与结直肠癌临床病理特征的关系](#)

Relation Between Metabolic Parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer Patients
肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1006–1012 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0665>

[驱动基因在肺癌骨转移中的研究进展](#)

Advances of Driving Genes in Bone Metastases from Lung Cancer
肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 650–653 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1819>

[KIF3A在不同病变胃组织及淋巴结转移灶中的表达及其与胃腺癌转移和预后的关系](#)

Expression of KIF3A in Different Gastric Mucosal Lesions, Metastatic Lymph Nodes and Its Relationship with Metastasis and Prognosis of Gastric Adenocarcinoma
肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 985–990 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0627>

[Gab2通过调节EMT促进胃癌的侵袭转移](#)

Gab2 Promotes Invasion and Metastasis of Gastric Cancer via Regulating EMT
肿瘤防治研究. 2018, 45(06): 381–385 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0881>

[BCYRN1对乳腺癌细胞MCF7和小鼠移植瘤增殖和转移的影响](#)

Influence of BCYRN1 on Proliferation and Migration of Breast Cancer Cell Line MCF7 and Tumor-bearing Mice
肿瘤防治研究. 2018, 45(04): 205–209 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0691>



杂志官网



微信公众号

GPNMB、ERK、MMP3和MMP9在肾癌 原发灶和骨转移灶中的表达及相关性分析

翟建坡, 刘宁, 王海, 王海东, 满立波

Expression of GPNMB, ERK, MMP3 and MMP9 in Primary Lesion and Bone Metastasis
of Renal Cell Carcinoma and Their Correlation

ZHAI Jianpo, LIU Ning, WANG Hai, WANG Haidong, MAN Libo

Department of Urology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100096, China

Corresponding Author: MAN Libo, E-mail: jstmnwk@126.com

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of GPNMB, ERK, MMP3 and MMP9 in primary lesion and bone metastasis of renal cell carcinoma, and to analyze their correlation. **Methods** The expression of GPNMB, ERK, MMP3 and MMP9 in primary lesion and bone metastases of renal cell carcinoma were detected by immunohistochemistry. The correlation of GPNMB expression with the clinical pathological features of renal cell carcinoma patients with bone metastasis was analyzed. **Results** GPNMB expression in primary tumor and bone metastasis were 3.65 ± 1.87 and 5.91 ± 3.68 . There were 4, 1 and 3 cases of axial, appendicular and both axial and appendicular bone metastasis in the high GPNMB expression group, while there were 10, 5 and 0 cases in low expression group, respectively ($P=0.035$). The expression of ERK, MMP3 and MMP9 between the high and low GPNMB expression groups in primary tumor were 7.25 ± 2.55 vs. 2.47 ± 0.64 , 5.25 ± 1.91 vs. 2.33 ± 0.49 and 7.00 ± 2.98 vs. 2.27 ± 0.46 ; while they were 7.45 ± 3.67 vs. 3.75 ± 1.66 , 6.45 ± 2.62 vs. 3.25 ± 0.75 and 7.27 ± 3.66 vs. 3.42 ± 0.67 between the high and low GPNMB expression groups in bone metastasis (all $P<0.05$). **Conclusion** The expression of GPNMB in the primary lesion of renal cell carcinoma could predict the extent of bone metastasis. The high expression of GPNMB in primary lesion and bone metastases of renal cell carcinoma is associated with high expression of ERK, MMP3 and MMP9.

Key words: Renal cell carcinoma; Bone metastasis; GPNMB; ERK; MMP3; MMP9

摘要: 目的 探讨GPNMB、ERK、MMP3和MMP9在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达及意义并分析其表达的相关性。方法 免疫组织化学法检测肾癌原发灶和骨转移灶中GPNMB、ERK、MMP3和MMP9的表达,并分析其结果与患者的临床指标之间的关系。结果 GPNMB在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达量分别为 3.65 ± 1.87 和 5.91 ± 3.68 。GPNMB高表达组患者中发生中轴骨转移、四肢骨转移、中轴骨和四肢骨均转移的例数分别是4例、1例、3例,低表达组患者中的例数分别为10例、5例、0例($P=0.035$)。ERK、MMP3和MMP9在GPNMB原发灶高表达组和低表达组中的表达量分别是 7.25 ± 2.55 vs. 2.47 ± 0.64 、 5.25 ± 1.91 vs. 2.33 ± 0.49 和 7.00 ± 2.98 vs. 2.27 ± 0.46 (均 $P<0.05$)。在GPNMB骨转移灶高表达组和低表达组中的表达量分别是 7.45 ± 3.67 vs. 3.75 ± 1.66 、 6.45 ± 2.62 vs. 3.25 ± 0.75 和 7.27 ± 3.66 vs. 3.42 ± 0.67 (均 $P<0.05$)。结论 肾癌原发灶中GPNMB的表达可在一定程度上预测肾癌骨转移的范围,肾癌原发灶和骨转移灶中GPNMB的高表达与ERK、MMP3和MMP9高表达相关。

关键词: 肾癌; 骨转移; 非转移性黑色素瘤糖蛋白B; ERK; MMP3; MMP9

中图分类号: R737.11

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

转移性肾癌中骨转移的发生率约为24%~32%。

骨转移为肾癌第二大常见转移部位^[1]。非转移性黑色素瘤糖蛋白B(glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB)是近期发现的和多种恶性肿瘤骨转移相关的一个蛋白^[2-4],其是由GPNMB基因编码的蛋白,该基因位于7q15,编码I型跨膜蛋白。GPNMB与肾癌骨转移发生的时间、骨转移的范围、骨转移的数目、肾癌原发灶和骨转移灶病理分级之间的关系是本研究的目的,并探讨了GPNMB骨转移的发生机制。

收稿日期: 2019-10-14; 修回日期: 2020-03-03

基金项目: 北京市医院管理局“青苗”计划专项(QML20170405); 北京积水潭医院“学科新星”计划专项(XKXX201616)

作者单位: 100096 北京, 北京积水潭医院泌尿外科

通信作者: 满立波(1962-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事泌尿系肿瘤诊治及基础研究, E-mail: jstmnwk@126.com

作者简介: 翟建坡(1983-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事泌尿系肿瘤诊治及基础研究

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2009年—2018年北京积水潭医院泌尿外科、骨肿瘤科、脊柱外科收治的初诊为肾癌骨转移的患者临床病理资料23例。纳入标准：（1）初诊为肾癌骨转移患者；（2）全身骨扫描或PET-CT明确诊断为骨转移者；（3）肾癌原发灶和骨转移灶均行手术治疗，且有明确病理标本者。排除标准：（1）非透明细胞癌者；（2）骨转移灶行放疗者；（3）已行靶向药物治疗者。分析指标包括：患者的性别、年龄、骨转移发生的时间、骨转移的部位、骨转移的数目、有无合并内脏转移以及肾癌原发灶和骨转移灶的病理分级。肾癌原发灶和骨转移灶分别切取病理切片作免疫组织化学分析。

1.2 主要试剂及来源

GPNMB抗体、ERK抗体、MMP3抗体和MMP9抗体均购自美国Abcam公司。即用型二抗试剂及酶底物显色剂DAB等试剂购自中杉金桥生物有限公司。GPNMB、ERK、MMP3和MMP9的工作浓度分别是1:500、1:300、1:300和1:1 000，用磷酸盐缓冲液（PBS）代替一抗作为阴性对照。

1.3 免疫组织化学分析及结果判定

组织切片脱蜡、水化后，0.01 mol/L枸橼酸缓冲液（pH 6.0）抗原修复，3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶，正常山羊血清封闭30 min。滴加一抗后4℃湿盒中孵育过夜。加酶标二抗室温20 min，DAB显色3 min，Harris苏木精对比染色、脱水、封片。用奥林巴斯BX53型生物显微镜观察，细胞质或细胞核中出现棕黄色为阳性细胞。由两名经验丰富的病理科医师采用双盲法判断结果。结果均采用双评分半定量法进行评分，依据阳性细胞比例评分：细胞阳性率<5%为1分，5%~50%为2分，≥50%为3分；依据染色强度评分：不着色为1分，淡黄色为2分，黄色为3分，棕黄色为4分。最终得分为阳性细胞比例和染色强度评分之积。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件处理数据。计数资料以数量及百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。计量资料以平均值±标准差表示，原发灶与骨转移灶蛋白表达量差异的组间比较采用配对样本 t 检验。其余两组间比较采用独立样本 t 检验，相关性分析采用Spearman秩相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理资料

收集到初诊为肾癌骨转移的患者23例，见表1。其中男女患者的比例是1.87:1。患者中年龄最小的为38岁，年龄最大的为75岁，平均年龄 58.6 ± 9.5 岁。12例患者原发灶Fuhrman分级为Ⅱ级者，其骨转移灶Ⅱ级8例、Ⅲ级4例；9例患者原发灶Fuhrman分级为Ⅲ级者，其骨转移灶Ⅲ级7例、Ⅳ级2例；2例患者原发灶和骨转移灶均为Ⅳ级。在内脏转移中，最常见的脏器转移为肺转移有5例，其次为肾上腺转移有2例，另有腹膜后淋巴结转移和肝脏转移者各有1例。

表1 肾癌骨转移患者的基本情况

Table 1 Clinicopathological features of renal cell carcinoma patients with bone metastasis

Clinicopathological feature	n(%)
Gender	
Male	15(65.2)
Female	8(34.8)
Time of bone metastasis	
Synchronously	16(69.6)
Metachronously	7(30.4)
Number of bone metastasis	
Single	11(47.8)
Multiple	12(52.2)
Range of bone metastasis	
Only axial	14(60.9)
Only appendicular	6(26.1)
Both axial and appendicular	3(13.0)
Visceral metastasis	
Yes	8(34.8)
No	15(65.2)
Fuhrman grade of primary tumor	
Ⅱ	12(52.2)
Ⅲ	9(39.1)
Ⅳ	2(8.7)
Fuhrman grade of bone metastasis	
Ⅱ	8(34.8)
Ⅲ	11(47.8)
Ⅳ	4(17.4)

2.2 GPNMB、ERK、MMP3和MMP9在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达

GPNMB在肾癌原发灶和骨转移灶中的表达量分别是 3.65 ± 1.87 和 5.91 ± 3.68 ，两组之间差异有统计学意义（ $P=0.001$ ）；ERK表达量分别是 3.96 ± 1.36 和 5.52 ± 3.15 ，两组之间差异有统计学意义（ $P=0.016$ ）；MMP3的表达量分别是 3.13 ± 1.74 和 4.78 ± 2.29 ，两组之间差异有统计学意义（ $P=0.036$ ）；MMP9的表达量分别是 3.91 ± 1.76 和 5.26 ± 2.98 ，两组之间差异有统计学意义（ $P=0.023$ ）。

2.3 肾癌原发灶和骨转移灶GPNMB的表达与临床病理特征的关系

依据肾癌原发灶中GPNMB表达情况分为GPNMB高表达组（8例）和GPNMB低表达组（15例）。患者的性别、骨转移时间和内脏转移在两组之间比较，差异无统计学意义。GPNMB高表达组中，7例患者的骨转移灶≥2处；而GPNMB低表达组患者中，只有5例患者骨转移灶≥2处；两组之间差异有统计学意义（ $P=0.027$ ）。GPNMB高表达组与低表达组患者中发生中轴骨转移、四肢骨转移、中轴骨和四肢骨均转移的例数组间比较差异有统计学意义（ $P=0.035$ ）。Fuhrman分级为Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级的患者在GPNMB高表达组和低表达组中例数比较，差异有统计学意义（ $P=0.01$ ）。ERK、MMP3和MMP9在GPNMB高表达组和低表达组中的表达量组间比较，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ），见图1、表2。

依据骨转移灶中GPNMB的表达分为：GPNMB高表达组（11例）和GPNMB低表达组（12例），见表3。患者的性别、骨转移时间、骨转移数目、骨转移范围、内脏转移和Fuhrman分级在两组之间的差异无统计学意义。ERK、MMP3和MMP9在GPNMB高表达组和低表达组中的表达量组间比较，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。

3 讨论

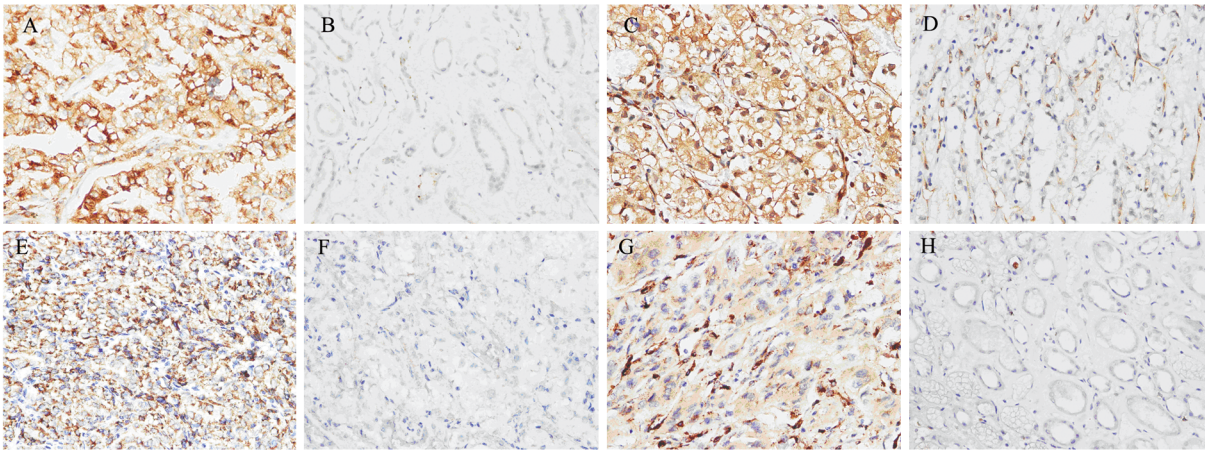
多项研究发现GPNMB可以促进各种肿瘤的发生、发展和转移，其中包括黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌和肾癌等^[5-7]。肿瘤原发灶中的GPNMB表达与疾病的预后相关。Rose的研究发现GPNMB是

表2 原发灶GPNMB的表达与肾癌骨转移临床病理特征的关系

Table 2 Correlation of GPNMB expression in primary tumor with clinicopathological features of renal cell carcinoma patients with bone metastasis

Factors	GPNMB expression		<i>P</i>
	High	Low	
Gender			0.657
Male	6	9	
Female	2	6	
Time of bone metastasis			1.000
Synchronously	6	10	
Metachronously	2	5	
Number of bone metastasis			0.027
Single	1	10	
Multiple	7	5	
Range of bone metastasis			0.035
Only axial	4	10	
Only appendicular	1	5	
Both axial and appendicular	3	0	
Visceral metastasis			0.371
Yes	4	4	
No	4	11	
Fuhrman grade of primary tumor			0.010
Ⅱ	1	11	
Ⅲ	5	4	
Ⅳ	2	0	
ERK	7.25±2.55	2.47±0.64	0.003
MMP3	5.25±1.91	2.33±0.49	0.015
MMP9	7.00±2.98	2.27±0.46	0.013

乳腺癌预后不良的因素，GPNMB高表达的乳腺癌患者疾病复发时间短，患者总体生存率低^[8]。赫崇军等研究了GPNMB在肾癌原发灶和骨转移灶中表达及其意义，发现GPNMB在肾癌原发灶中的表达水平低于转移灶，并且GPNMB高表达是患者预后不良的指标^[9]。Qin也研究了GPNMB与肾癌患者的预后，发现GPNMB高表达和低表达肾癌患者的中



A-B: high and low GPNMB expression; C-D: high and low ERK expression; E-F: high and low MMP3 expression; G-H: high and low MMP9 expression.

图1 GPNMB、ERK、MMP3和MMP9高表达与低表达

Figure 1 High and low expression of GPNMB, ERK, MMP3 and MMP9

表3 骨转移灶GPNMB的表达与肾癌骨转移临床病理特征的关系

Table 3 Correlation of GPNMB expression in bone metastasis with clinicopathological features of renal cell carcinoma patients with bone metastasis

Factors	GPNMB expression		P
	High	Low	
Gender			0.667
Male	8	7	
Female	3	5	
Time of bone metastasis			0.371
Synchronously	9	7	
Metachronously	2	5	
Number of bone metastasis			0.10
Single	3	8	
Multiple	8	4	
Range of bone metastasis			0.079
Only axial	6	8	
Only peripheral	2	4	
Both axial and appendicular	3	0	
Visceral metastasis			0.40
Yes	5	3	
No	6	9	
Fuhrman grade of bone metastasis			0.07
II	3	5	
III	4	7	
IV	4	0	
ERK	7.45±3.67	3.75±1.66	0.008
MMP3	6.45±2.62	3.25±0.75	0.002
MMP9	7.27±3.66	3.42±0.67	0.006

位总生存期分别是53.5月和69.月 ($P=0.002$)^[10]。本研究发现, GPNMB高表达组患者更容易发生中轴骨和四肢骨的全身转移 ($P=0.035$)。既往研究多探讨GPNMB与疾病预后之间的关系, 而本研究则侧重其与患者骨转移的数目, 骨转移范围等骨转移临床指标的关系, 并且发现肾癌原发灶中GPNMB高表达与肾癌骨转移的临床参数相关。因此肾癌原发灶中GPNMB的表达, 可在一定程度上预测肾癌骨转移的范围。

骨转移灶中GPNMB的表达较肾癌原发灶明显提高。本研究骨转移灶中GPNMB高表达与骨转移的数目和范围、内脏转移等无相关性, 提示肾癌原发灶中表达GPNMB的肿瘤细胞容易发生转移, 而骨转移灶中癌细胞不同于原发灶, 其中GPNMB等相关蛋白在骨转移灶中的表达普遍升高从而降低了其预测骨转移范围和程度的价值。

GPNMB促进肿瘤骨转移的确切机制尚不明确。Ren探讨了胃癌中GPNMB的致病机制, 发现GPNMB被敲除后胃癌细胞的增殖和转移能力降低, 另外GPNMB通过PI3K/AKT/CCL4信号通路, 募集免疫抑制细胞和增加免疫细胞的衰竭, 从而增强胃癌细胞的免疫抑制能力^[11]。另有研究

发现GPNMB能激活细胞内的MAPK-ERK信号通路^[12-14]。ERK信号转导途径被激活后可以促进多种MMP的产生^[15-17], 其中也包括MMP3和MMP9蛋白。MMP蛋白则可以增强肿瘤细胞的浸润和转移能力, 尤其是增强肿瘤细胞骨转移的发生^[18-19]。Fiorentini在前列腺癌的研究中发现, GPNMB通过提高细胞内MMP2和MMP9的活性, 促进了人前列腺癌细胞系DU145和PC3的肿瘤浸润性^[7]。在肾癌骨转移患者中, GPNMB是否也可能通过ERK信号通路的激活来促进肾癌细胞骨转移的发生, 也是本研究探讨的目的。本研究发现, 肾癌原发灶和骨转移灶中GPNMB的高表达与ERK、MMP3和MMP9高表达相关, 提示GPNMB可能通过激活ERK信号通路上调MMP3和MMP9促进肾癌骨转移的发生, 当然这需要细胞分子生物学的实验来进一步验证。

本研究明确了本中心肾癌骨转移患者的基本情况, 并对肾癌原发灶和骨转移灶中GPNMB、ERK、MMP3和MMP9蛋白的表达与骨转移的时间、范围、数目等指标进行了相关性分析, 得出了初步的结论, 但是该研究也存在一定局限性。由于该研究只调查了笔者所在医疗机构的患者, 因此研究存在一定的选择偏倚。研究结论尚需要进行更大规模的前瞻、随机、多中心的研究来证实, 且GPNMB导致骨转移的分子机制也需要进行分子生物学的实验来进一步探讨。

参考文献:

- [1] Bianchi M, Sun M, Jeldres C, *et al.* Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4): 973-980.
- [2] Chen C, Okita Y, Watanabe Y, *et al.* Glycoprotein nmb Is Exposed on the Surface of Dormant Breast Cancer Cells and Induces Stem Cell-like Properties[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(22): 6424-6435.
- [3] Tanaka M, Homme M, Yamazaki Y, *et al.* Modeling Alveolar Soft Part Sarcoma Unveils Novel Mechanisms of Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4): 897-907.
- [4] Furuya M, Hong SB, Tanaka R, *et al.* Distinctive expression patterns of glycoprotein non-metastatic B and folliculin in renal tumors in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(3): 315-323.
- [5] Truong DD, Kratz A, Park JG, *et al.* A Human Organotypic Microfluidic Tumor Model Permits Investigation of the Interplay between Patient-Derived Fibroblasts and Breast Cancer Cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(12): 3139-3151.
- [6] Awolaran O, Brooks SA, Lavender V. Breast cancer osteomimicry and its role in bone specific metastasis: an integrative, systematic review of preclinical evidence[J]. *Breast*, 2016, 30: 156-171.

- [7] Fiorentini C, Bodei S, Bedussi F, *et al.* GPNMB/OA protein increases the invasiveness of human metastatic prostate cancer cell lines DU145 and PC3 through MMP-2 and MMP-9 activity[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(1): 100-111.
- [8] Rose AA, Grosset AA, Dong Z, *et al.* Glycoprotein nonmetastatic B is an independent prognostic indicator of recurrence and a novel therapeutic target in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(7): 2147-2156.
- [9] 赫崇军, 秦彩朋, 徐涛, 等. 肾透明细胞癌中非转移性黑色素瘤糖蛋白B的表达及临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(30): 2455-2458. [He CJ, Qin CP, Xu T, *et al.* Expression of glycoprotein non-metastatic melanoma protein B in clear-cell renal cell carcinoma and clinical implication thereof[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(30): 2455-2458.]
- [10] Qin C, Liu Z, Yuan Y, *et al.* Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B as a predictive prognostic factor in clear-cell renal cell carcinoma following radical nephrectomy[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(3): 851-856.
- [11] Ren F, Zhao Q, Liu B, *et al.* Transcriptome analysis reveals GPNMB as a potential therapeutic target for gastric cancer[J]. *J Cell Phys*, 2020, 235(3): 2738-2752.
- [12] Ono Y, Chiba S, Yano H, *et al.* Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B (GPNMB) promotes the progression of brain glioblastoma via Na⁺/K⁺-ATPase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2): 7-12.
- [13] Sondag GR, Mbimba TS, Moussa FM, *et al.* Osteoactivin inhibition of osteoclastogenesis is mediated through CD44-ERK signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(9): e257.
- [14] Yu B, Sondag GR, Malcuit C, *et al.* Macrophage-Associated Osteoactivin/GPNMB Mediates Mesenchymal Stem Cell Survival, Proliferation, and Migration Via a CD44-Dependent Mechanism[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(7): 1511-1521.
- [15] Maxwell T, Chun SY, Lee KS, *et al.* The anti-metastatic effects of the phytoestrogen arctigenin on human breast cancer cell lines regardless of the status of ER expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 727-735.
- [16] Szabo E, Schneider H, Seystahl K, *et al.* Autocrine VEGFR1 and VEGFR2 signaling promotes survival in human glioblastoma models *in vitro* and *in vivo*[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(9): 1242-1252.
- [17] Weiss MB, Abel EV, Mayberry MM, *et al.* TWIST1 is an ERK1/2 effector that promotes invasion and regulates MMP-1 expression in human melanoma cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24):6382-6392.
- [18] Nannuru KC, Futakuchi M, Varney ML, *et al.* Matrix Metalloproteinase (MMP)-13 Regulates Mammary Tumor-Induced Osteolysis by Activating MMP9 and Transforming Growth Factor- β Signaling at the Tumor-Bone Interface[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3494-3504.
- [19] Sabbota AL, Kim HR, Zhe X, *et al.* Shedding of RANKL by tumor-associated MT1-MMP activates Src-dependent prostate cancer cell migration[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5558-5566.

[编辑校对: 黄园玲]

作者贡献:

翟建坡: 实验数据分析、全文统筹及文章撰写

刘宁、王海: 实验数据分析、全文统筹

王海东: 审核临床病理诊断准确性

满立波: 整体把握实验设计的合理性及文章修改