维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)03-0328-03

肿瘤转移抑制基因 RECK

张潜英 综述,陈鸿雁 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R730.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-19

在人类探索肿瘤的曲折道路中,肿瘤转移抑制基因是一大研究热点,其在恶性肿瘤发生、发展和侵袭转移中的作用受到广泛重视。肿瘤的侵袭及远处转移是一个非常复杂的病理过程,涉及肿瘤细胞穿破细胞外基质(extracellular matrix, ECM)屏障、血管壁基膜及进入宿主微环境等过程。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases,MMPs)是一类能降解血管基底膜及其他基质成分的重要蛋白酶类,具有促进肿瘤侵袭及血管形成的作用。RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs)基因是近年来发现的新型 MMP 抑制剂,可在转录后水平抑制多种 MMP 的表达,从而抑制肿瘤的侵袭及转移。

1 RECK 结构及表达物

RECK 是 1998 年日本学者 Takahashi 等[1]将 v-Ki-ras 基因转染到小鼠的纤维原细胞(NIH3T3)而克隆到的 cDNA 表达中分离出的新基因。RECK 基因定位于人染色体 9p12~13,整个基因的长度约 87kb, 其中包含 21 个外显子,20 个内含子,共有 13 个单核苷酸多态性(SNP),其中 4 个位于基因编码区域 (外显子 1,9,13,15), 而另外 9 个位于内含子区域 (含子 5,8,10,12,15,17), 其转录子大小为 4.6kb。RECK cDNA 编码 971 个氨基酸的膜锚定糖蛋白, 相对分子质量为 110Kd。其中蛋白有着共同的序列结构:①富含丝氨酸,NH_2-和 COOH- 端有 2 个疏水区,COOH- 端为糖基化锚定信号点,通过 GPI(glycosylphosphatidylinositol)将 RECK 固定于细胞膜上;②含有 3 个丝氨酸蛋白水解酶抑制结构,一个完全符合 Kazal 模体;③有 2 个表皮生长因子样重复结构,在 NH_2 一端具有 5 个半胱氨酸结重复与 5 个潜在糖基化位点;④ RECK 富含丝氨酸(9.2%)暗示了它有复杂的二级结构。

RECK 基因的表达受多种癌基因的调控。Takahashi 等[1]研究发现,鼠内源性 RECK 基因在未转染的 NIH3T3 细胞中表达,而在 ras 转染的细胞株中表达下降。ras 在转录水平调节 RECK。RECK 上游 52 一碱基区域具有启动子活性,该区域有 2 个 Spl 结合位点,1 个 CEBP 结合基元和一个 CAAT 盒。虽然这 2 个 Spl 位点既可以结合 Spl 又可以结合 Sp3 转录因子。但只有一个与 ras 相互作用。ras 通过调节 Spl/Sp3 转录因子的转录活性从而下调 RECK 的表达。活化的 ras 会使 RECK 的 Spl 位点磷酸化(P)或糖基化(G)而抑制其转录活性,从而抑制 RECK 的表达。ras 还可以通过 Spl/Sp3 转录后修饰,磷酸化或糖基化(P/G)来调节 Spl/Sp3 与它们的调节蛋白相互作用而抑制 RECK 的表达[2]。另有研究表明[3]RAS 可通过组蛋白脱乙酰基作用及 DNA 甲基化来抑制 RECK 表达。此外,在其他癌基因(v-fos,c-myc,v-src,v-fes,v-mos)转染的细胞株中,RECK 基因的表达量明显下降[1]。这些结果表明,RECK 基因是许多癌基因共同的负向调控基因。研究表明,在 9 号染色体短臂上,特别是 RECK 基因定位的 $9p^{12-13}$ 区域上的基因,与许多肿瘤的发生、发展密切相关。

2 RECK 抑制肿瘤侵袭转移机制

2.1 RECK 与 MMPS

研究表明 RECK 可以抑制基质金属蛋白酶 (MMPs),从而抑制肿瘤的侵袭和转移[1]。MMPs 由 20 多个锌依赖性内肽酶组成,是影响肿瘤侵袭和转移的关键酶。在正常稳定状态下,组织中 MMP 的表达量极少,而在炎性细胞因子、激素、生长因子刺激和细胞转化过程中其表达量明显升高。此过程涉及人体多种生理及病理过程,如炎症、胚胎发生、血管形成、肿瘤侵袭转移等。其中 MMP 在肿瘤侵袭转移中作用机制的研究较多[4],一般认为,其主要作用包括:①肿瘤的发生。MMP 分解健康组织的基质成分,使肿瘤增殖;②肿瘤的侵袭及转移,MMP 导致组织结构松弛,使癌细胞转移。组织的自我分解也促使 MMP 释放, 从而进一步引起肿瘤增殖; ③血管生成。在 ECM 降解的同时,MMP 有助于为新生血管的生长提供空间。MMPs 在肿瘤细胞与细胞外基质之间相互作用,可以降解基底膜和细胞外基质,促使细胞侵袭周边结缔组织进入脉管系统,最后到达继发组织器官扩展性生长。MMPs 对原发肿瘤和继发肿瘤的生长有促进作用。

研究发现 [1],RECK 能至少在转录后水平调节 3 种基质金属蛋(MMP):MMP-2、MMP-9 和 MTI-MMP(MMP-14),其中 MMP-2 和 MMP-9 是肿瘤侵润转移过程中涉及到的主要

作者介绍:张潜英(1979-)女,硕士,
主要研究方向:头颈部肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

蛋白水解酶。在 HT1080 纤维肉瘤细胞株转染恢复 RECK 基因表达后，可发现在细胞培养上清液中，pro-MMP-9 以及活性 MMP-2 的释放量明显降低。其主要机制是：RECK 一方面通过抑制 Pro-MMP-9 从细胞内释放，另一方面可直接抑制 MMP-9 与 MT1-MMP 酶的活性。MMP-2 的激活包括 2 步：①pro-MMP-2 形成 MT1-MMP、TIMP-2、pro-MMP-2 的复合物，在特定的位点蛋白水解激活 MMP-2；②激活后的 MMP-2 又可正反馈作用于 MMP-2 的中间体，进一步激活 MMP-2。在这一过程中，RECK 通过抑制 MT1-MMP 以及激活 MMP-2 的酶活性来终止 MMP-2 被激活。研究表明，RECK 基因的纯化重组可抑制 MMP-2 和 MT1-MMP 的蛋白水解酶活性，但是，pro-MMP-9 表达降低的原理尚未阐明。表达 RECK 基因的细胞株与控制组相比，其 MMP-9 mRNA 的表达水平无明显差异。Takahashi 等体外实验证明[1]，RECK 基因结合 pro-MMP-9 的活性较弱，而 pro-MMP-9 的生成很可能在其翻译和分泌过程中某一点被中止。实际上，RECK 基因可调控在多种恶性肿瘤组织中表达明显上调的三种 MMP，而 RECK 对其他各种 MMP 的调节作用目前尚不明。

2.2 RECK 与血管形成

研究表明，RECK 基因可调节正常的血管形成。在无 RECK 基因表达的情况下，MMP 的过表达可导致 ECM 过度降解，血管及周围组织完整性降低，促进新生血管形成；相反，RECK 基因的高表达可抑制新生血管的形成。因此，RECK 基因及 MMP 的相互调节对于肿瘤新生血管形成起着重要作用。Oh 等[5]把空载体（对照组）和 RECK 表达（实验组）载体转染的 HT1080 细胞接种到裸鼠体内，经比较发现：两组肿瘤的大小在各间期没有显著的不同，但是有 RECK 表达肿瘤的实验动物比空载体转染肿瘤的实验动物存活时间长。在对照组中，血管密度在肿瘤长大后保持不变，具有窄刺状分枝；然而在 RECK 表达肿瘤中血管密度降低，血管出芽受到抑制，血管腔增大。缺乏血管的细胞间隙在小的 RECK 表达肿瘤中即能找到，随着肿瘤的增长此类区域的比例增加；在较大的肿瘤中，血管形成受限成为少数几个大血管，只有围绕在这些血管周围的细胞才存活下来，大多数在血管缺如部分的细胞则死亡。

RECK 对于血管的正常发育也是必不可少的，血管周围 RECK 依赖的胞外基质（ECM）的维护对于血管的成熟和稳定来说是需要的。在 RECK-/- 小鼠胚中，RECK 在血管或周围组织中没有表达，在这种情况下，血管开始形成、但是却不能正常发育成熟：血管内皮细胞不形成像野生型胚胎所具有的紧密而薄的管状结构。虽然在突变体胚胎和卵黄囊脉管网络已经形成，但它们的形态类似初级的血丛。这提示缺陷存在于血管的成熟过程而不是血管生成过程一个简单的模型能够解释这些发现：在 RECK 表达缺乏的情况下，过度的 MMP 活性 ECM 过多的降解，引起血管结构完整性减弱；这样反过来又延缓早期脉管网络的成熟。在有 RECK 表达时，MMP 的活性减弱到一定程度。ECM 重塑减弱，先期发生的血管形成毛细血管萌芽和产生新血管的能力被抑制[6]。因此，RECK 和 MMP 活性的大小和空间模式对于正常血管形成是致关重要的。RECK 抑制肿瘤血管生成在一些临床相关性研究中也得到证实。研究发现，肿瘤组织微血管密度与 RECK 的表达水平有负相关性。这种负相关只有在血管内皮生长因子（VEGF）强表达时才发生，即在 VEGF 表达水平较高的肿瘤，RECK 的影响也增强，这提示 RECK 可以抑制 VEGF 诱导的血管生成。

3 RECK 在临床中的研究

3.1 RECK 与消化系统肿瘤

韩国学者 SONG 等对胃癌进行研究[7]，用 Western blot 法测定胃癌组织和细胞系中的 RECK 和活化的 MMP-7，明胶酶谱发分析 MMP-2 及 MMP-9。发现 102 例胃癌组织和 11 种胃癌细胞系中分别有 52%，81.8% 的 RECK 表达缺失。并发现 RECK 的表达同肿瘤的大小，分期和淋巴官淋巴结的转移，和 MMP-9 成负相关。张勇等[8]采用逆转录 - 聚合酶链反应（RT-PCR），检测 47 例胃癌患者的肿瘤组织和正常胃组织中 RECK 基因及 MMP-9mRNA 的表达。47 例胃癌患者的正常组织中 RECK mRNA 的表达量为 0.793 ± 0.012，肿瘤组织中的表达量为 0.312 ± 0.076，两者差异有统计学意义，$P=0.00752$；正常组织中 MMP-9 mRNA 的表达量 0.425 ± 0.107，肿瘤组织中的表达量为 0.663 ± 0.098，两者表达差异有统计学意义，$P=0.03171$，胃癌组织中 RECK 基因 mRNA 的表达与 MMP-9 mRNA 的表达呈正相关 $r=0.55$，$P<0.05$；RECK 的表达与肿瘤浸润深度和周围脏器侵犯密切相关，$P<0.05$；RECK 表达水平高于 0.314 的患者的 2 年生存率要显著高于 RECK 表达水平低者 $P=0.043$。有学者将真核表达载体 pcDNA3-RECK，采用脂质体介导将重组质粒导入体外培养的 HepG2 细胞，Western blot 法检测转染前、后 HepG2 细胞中 RECK 蛋白的表达。明胶酶谱试验检测转染前、后 MMP-9 的表达。转染后 RECK 基因稳定高表达，具有生物活性的 MMP-9 的表达显著降低。转染前、后 HepG2 细胞的增殖能力无明显改变，但其侵袭能力明显下降[9]。另有文献报到 RECK 在直肠癌、肝癌、胰腺癌等消化到肿瘤中表达下降[10-12]。由此可推测 RECK 基因低表达的肿瘤具有更强的侵袭能力，其表达与癌症患者的预后密切相关。RECK 基因可能成为判断癌癌患者预后新的指标及肿瘤治疗的新的靶位点。

3.2 RECK 与泌尿系统肿瘤

Rabien 等[13]用定量 RT-PCR 方法测定 15 例前列腺癌及其对照组织中 RECK mRNA。发现在前列腺癌组织中 RECKmRNA 的表达比癌旁正常组织及良性前列腺增生低 24%，RECK 蛋白的表达也降低。并发现肿瘤的分期分级越高 RECK 的表达越低，COX 多元分析示 RECK 的不表达提示前列腺癌复发的高风险性。鄢阳等采用 RT-PCR 方法检测 RECK 及基质金属蛋白酶 2（MMP-2）、基质金属蛋白酶 9

维普资讯 http://www.cqvip.com

(MMP-9)基因在 43 例膀胱癌(TCC)组织标本中的表达[14]。发现 43 例膀胱癌组织、癌旁组织中,RECK 表达阳性 19 例和 40 例 (44%VS93%);MMP-2 表达阳性 33 例和 9 例(77%VS21%),MMP-9 表达阳性 23 例和 11 例(53%VS26%)。癌旁组织 RECK 表达水平高于癌组织,但表达水平和患者性别、年龄以及肿瘤分级分期无相关性($P>0.05$)。癌组织中 MMP-2、MMP-9 基因表达与患者年龄、性别无相关性 ($P>0.05$)。T2 -T4 癌组织 MMP-2、MMP-9 基因表达水平均高于 T1-T2 组织,差异有统计学意义($P<0.001$)。高分级(G3)肿瘤组织 MMP-2、MMP-9 基因表达水平显著高于低分级(G1、G2)肿瘤。

3.3 RECK 与呼吸系统肿瘤

Takenaka 等[15,16] 研究发现 RECK 的表达对病理分期为 T_3N_2 的非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer,NSCLC) 118 例病理标本进行研究,发现 RECK 的强弱表达分别为 44.9%、55.1%,强表达的患者中 5 年生存率为 42.9%而 RECK 弱表达的患者 5 年生存率为 23.1%(P=0.017)。在 171 例非小细胞性肺癌患者中,RECK 的表达水平与肿瘤血管生成密切相关。RECK 的表达与癌组织微毛细血管计数呈负相关,高表达患者肿瘤组织中微毛细血管计数为 157.1,低于 RECK 不表达患者的 194.5。且这种负相关仅见于血管内皮生长因子高表达时,提示 RECK 抑制血管新生作用可能通过血管内皮生长因子作用实现。同时 RECK 高表达患者 5 年生存率为 75.8%,低表达患者仅为 54.3%。统计学多元分析示 RECK 的低表达是肿瘤预后差的一个独立而显著的影响因素。

3.4 RECK 与头颈部肿瘤

Kumamoto 等[17]对 10 例牙胚瘤、40 例良性成釉细胞瘤、5 例恶性成釉细胞瘤进行研究。免疫组织化学方法分别测定 MT1-MMP,RECK,EMMPRIN 的表达,发现在良性和恶性成釉细胞瘤中 MT1-MMP 表达轻微高于牙胚瘤,然而 RECK 的表达低于在牙胚瘤。在成釉细胞瘤中恶性成度越高 RECK 表达越低,RECK 的表达与肿瘤期分级成负相关。张壮等[18]对 80 例口腔鳞癌进行研究得出 MMP-2 的表达与肿瘤的侵袭转移有相关性。

另外,在头颈部发病较高的鼻咽癌和喉癌中关于 MMP 研究表明,MMP-9 的表达与肿瘤的侵袭、转移能力成正相关。

4 结 语

肿瘤转移抑制基因 RECK 的作用已在多种肿瘤中被证实。大多实验表 RECK 是通过抑制 MMP 的表达和肿瘤血管的形成来抑制肿瘤的侵袭及转移。有研究[19,20]表明许多药物(如非甾体类抗炎药,曲古抑菌素 A 等)能上调体外培养的人类肿瘤细胞系的 RECK 的表达,并且能抑制 MMP 的活性。对于 RECK 不表达的人类肿瘤可以诱导表达为下一步治疗打下基础,并对新药的开发、研究,为人类肿瘤的治疗提供新的方向与指导。

参 考 文 献

[1] Takahashi C,Sheng Z,Horan TP,et al.Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK [J].Proc Natl Acad Sci USA, 1998;95(22):13221-13226.

[2] Sasahara RM,Takahashi C,Noda M.Involvement of the Splsite in ras-mediated downregulation of the RECK metastasis suppressor gene[J].Biochem Biophys Res Commun,1999;264(3):668-675.

[3] Chang HC,Cho CY,Hung WC.Silencing of the Metastasis Suppressor RECK by RAS Oncogene Is Mediated by DNA Methyltransferase 3b-Induced Promoter Methylation[J].Cancer Res,2006;66(17): 8413-8420.

[4] Sang-Oh Yoon,Soo-Jin Park,Chang-Hyun Yun,et al. Roles of Matrix Metalloproteinases in Tumor Metastasis and Angiogenesis [J]. Journal of Biochemistry and Molecular Biology,2003;36(1):128-137.

[5] Oh J,Takahashi R,Kondo S.The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis[J].Cell,2001;107(6):789-800.

[6] Makoto Noda,Junseo Oh,Rei Takahashi,et al.RECK:a novel suppressor of malignancy linking oncogenic signaling to extracellular matrix remodeling[J].Cancer Metastasis Rev,2003;22(2-3):167-175.

[7] Song SY,Son HJ,Nam E,et al.Expression of reversion-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK)as a prognostic indicator in gastric cancer[J].Eur J Cancer,2006;42(1):101-108.

[8] 张 勇,郑启昌,卢 昕,等.肿瘤抑制基因 RECK 在胃癌中的表达及临床意义[J].肿瘤防治杂志,2005;12(2):110-113.

[9] 张 勇,郑启昌,卢 昕,等.转染 RECK 基因对肝癌细胞生物学行为的影响[J].中国普外基础与临床杂志,2006;13(2):150-153.

[10] van der Jagt MF,Sweep FC,Waas ET,et al.Correlation of reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs(RECK)and extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN),with MMP-2,MMP-9,and survival in colorectal cancer[J].Cancer Letters, 2006;237(2):289-297.

[11] Masui T,Doi R,Koshiba T,et al.RECK expression in pancreatic cancer:its correlation with lower invasiveness and better prognosis[J].Clin Cancer Res,2003;9(5):1779-1784.

[12] Furumoto K,Arii S,Mori A,et al.RECK gene expression in hepatocellular carcinoma:correlation with invasion-related clinicopathological factors and its clinical significance.Reverse-inducing-cysteine-rich protein with Kazal motifs [J].Hepatology,2001;33 (1):189-195.

[13] Rabien A,Burkhardt M,Jung M,et al.Decreased RECK Expression Indicating Proteolytic Imbalance in Prostate Cancer is Associated with Higher Tumor Aggressiveness and Risk of Prostate-Specific Antigen Relapse after Radical Prostatectomy[J].Eur Urol,2006;

(下转第 333 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

cyclinE complex activation[J].Oncogene,2000;19(29):3225-3234.

[6] Suzuki A,Ito T,Kawano H,et al,Survivin initiates procaspase/P21 complex formation as a result of interaction with CDK4 to resist FAS-mediated cell death[J].Oncogene,2000;19(10):1346-1353.

[7] Wheatley SP,Kandels L,Adams RR,et al.INCENP binds directly to tubulin,and requires dynamic microtubules to target to the cleavage furrow[J].Exp,Cell Res,2001b.262.122-127.

[8] Oconnor DS,Schechner JS,Adida C,et al.Angioptosis during angiogenesis by surviving express in endothelial cell[J].Am J Pathol,2000;156(6):393.

[9] Papapetropoulos A,Fulton D,Mubboubi K,et al.Angiopioetin-1 inhibits endothelial cell[J].J Biol Chem,2000;275(13):9102.

[10] Alticri DC.Validating surviving as a cancer therapeutic target [J].Nat.Rev.Cancer,2003;3:46-54.

[11] O'Connor D S,Schechner J S,Adida C.Control of apoptosis during angiogenesis by Survivin expression in endothelial cells[J].Am J Pathol,2000;156(2):393-398.

[12] Lu CD,Altieri DC.Tanigawa N.Expression of a novel anti-apoptosis gene,Survivin,correlated with tumor cell apoptosis and P53 accumulation in gastric carcinomas [J].Cancer Res,1998;58(9):1808.

[13] Endoh A,Asanuma K,Moriai R,et al.Expression of surviving mRNA in CD34-positive cells[J].Clin Chim AcTa,2001;306:149-151.

[14] Kawasaki H,Altieri DC,LuCD,et al.Unhibition of apoptosis by Survivin predicts Shorter Survivin rates in colorectal cancer[J].Cancer Res,1998;56(22):5071.

[15] Swana HS,Grossman D,Anthony JN,et al.Tumor content of the anti-apoptosis molecule Survivin and recurrence of bladder cancer[J].N Engl J MED,1999;341:452-453.

[16] ZHANG Xiang-yang,ZENG Qiang,QI Fan,et al.Expression of Survivin protein in prostate cancer and its clinical sign ificance[J].China Journl Of Modern Medicine,2006;16:1060-1062.

[17] Mono M,Rosell R,Felip E,et al.A novel anti-apoptosis gene Rexpression of Survivin messenger RNA as a prognosis marker in nonsmall-cell lung cancers[J].J Clin Oncol,1999;17:2100-2104.

[18] Hou Yan,Hu Qun,Liu Aiguo,Zhang Liuqing,et al.Expression of survivin and its location in cell and clinical significance in pediatric acute leukemia[J].Journal Of China PediaTric Blood And Cancer,2006;1:6-8.

[19] Smith SD,Wheeler MA,Plescia J,et al.Urine detection of Survivin and diagnosis of bladder cancer[J].JAMA,2001;17;285(3):324-328.

[20] Ansell SM,Arendt BK,Grote DM.Inhibition of surviving expression suppresses the growth of aggressive non-hodgkin's lymphoma[J].Leukemia,2004;18(3):616-623.

[21] Fonaro M,Plescia J,Chheng S,et al.Fibronectin protects prostate cancer cells from tumor mecrosisi factor-alpha induced apoptosisi via the AKT/surviving pathw28ay[J].J boil chem,2003;278(50):50402-50411.

[22] Fire A,Xu S,Montgomery MK,et al.Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans[J].Nature,1998;391(6669):806-811.

[23] Kappler M,Bache M,Bartel F,et al.Knockdown of survivin expression by small interfering RNA reduces the clonogenic surviving of human sarcoma cell lines independently of p53 [J].Cancer Gene Ther,2004;11(3):186-193.

[24] Marzia P,Mara B,Micheiandrea DC.Ribozyme-mediated down-regulation of surviving expression sensitizes human melanoma cells to potecan in vitro and in[J].Carcinogenesis,2004;10(5):1093.

[25] Jiangguo W,Xiang L,Dalin P,et al.Molecular Mechanism of inhibition of surviving transcription by the GC-rich sequence-selective DNA binding anti-tumor agent,Hedamycin[J].J Boil Chem,2005;280(10):9745-9751.

(上接第 330 页)

[14] 鄢 阳,黄国华,巢月根,等.金属蛋白酶抑制基因 RECK 和基质金属蛋白酶 2、9 在膀胱癌组织中的表达及意义[J].中华泌尿外科杂志,2006;27(2):140.

[15] Takenaka K,Ishikawa S,Kawano Y,et al.Expression of a novel matrix metalloproteinase regulator,RECK,and its clinical significance in resected non-small cell lung cancer[J].Eur J Cancer,2004;40(10):1617-1623.

[16] Takenaka K,Ishikawa S,Yanagihara K,et al.Prognostic significance of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs expression in resected pathologic stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer[J].Ann Surg Oncol,2005;12(10):817-924.

[17] Kumamoto H,Ooya K.Immunohistochemical detection of MT1-MMP,RECK,and EMMPRIN in ameloblastic tumors[J].J Oral Pathol Med,2006;35(6):345-351.

[18] 张 壮,李宁毅,球万涛,等.口腔鳞癌中血管生成及基质金属蛋白酶 -2 和尿激酶型纤溶酶原激活物的表达[J]. 华西口腔医学杂志,2006;24(3):285-287.

[19] Liu L-T,Chang H-C,Chiang L-C,et al.Histone deacetylase inhibitor up-regulates RECK to inhibit MMP-2 activation and cancer cell invasion[J].Cancer Res,2003;63(12):3069-3072.

[20] Siro Simizu Satoshi Takagi,Yuki Tamura,et al.RECK-Mediated Suppression of Tumor Cell Invasion Is Regulated by Glycosylation in Human Tumor Cell Lines [J].Cancer Res,2005;65 (16):7455-7412.