

MMP-2 蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及意义

吴清泉¹, 吴 健², 陈 亮^{3*}

(¹南京医科大学附属淮安第一人民医院胸外科, ²病理科, 江苏 淮安 223300; ³南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:检测基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)在食管鳞状细胞癌组织中的表达情况,并探讨其与食管癌临床病理特征的关系。方法:采用免疫组织化学方法检测 MMP-2 蛋白在 106 例食管鳞癌和 50 例癌旁正常食管上皮组织中的表达情况。结果:MMP-2 蛋白在食管鳞癌组织中的阳性表达率为 80.2%,与正常食管上皮组织相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);MMP-2 蛋白表达阳性率在食管鳞癌不同分化程度、浸润深度、淋巴结有无转移和不同临床分期中的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:MMP-2 蛋白在食管鳞癌组织中呈高表达,对其检测在食管鳞癌浸润、转移的预后判断上有重要临床意义。

[关键词] 食管鳞状细胞癌;基质金属蛋白酶-2;浸润;转移

[中图分类号] R735.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)09-1229-03

Expression and significance of MMP-2 protein in esophageal squamous cell carcinoma

WU Qing-quan¹, WU Jian², CHEN Liang^{3*}

(¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of Pathology, Huai'an First People's Hospital Affiliated to NJMU, Huai'an 223300; ³Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of MMP-2 protein in esophageal squamous carcinoma and its clinicopathologic significance. **Methods:** Immunohistochemical method was used to detect the expression of MMP-2 in 106 cases of squamous esophageal cancer tissues and 50 normal subjects. **Results:** The positive expression rate of MMP-2 in the squamous esophageal cancer tissues was 80.2% and there were significant difference comparing with normal subjects ($P < 0.05$). The positive rate of MMP-2 was significantly correlated with invasion, clinical stage, lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of MMP-2 in esophageal squamous carcinoma tissues was high, which suggested that it could be of important clinical value to evaluate invasion, metastasis and prognosis of esophageal squamous carcinoma.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma; MMP-2 protein; invasion; metastasis

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(9): 1229-1231]

食管癌是一种发病率较高,生存率较低的恶性肿瘤,我国又是世界上食管癌发病率和病死率最高的国家之一,而食管癌的浸润和转移是影响患者早期诊断和治疗的主要因素^[1-2]。国内外大量实验研究表明,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)在肿瘤的侵袭、转移中发挥重要作用^[3-4]。本实验采用免疫组化技术检测食管鳞癌及癌旁正常食管上皮组织中 MMP-2 蛋白的表达,旨在探讨 MMP-2 的表达与食管癌临床病理特

征的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学附属淮安第一人民医院病理科存档的 2010 年 1 月~2011 年 6 月手术切除的食管癌石蜡标本 106 例,所有病例均经病理组织学证明为鳞状上皮细胞癌。男 70 例,女 36 例;年龄 37~74 岁,平均 58.3 岁。分化程度:高、中、低分化分别为 19、39、48 例。按 1998 年国际抗癌联盟(UICC)修订的食管癌分级分期标准进行分级分期: I 期 19 例,

[基金项目] 淮安市科技发展基金(HAS2011031)

*通讯作者, E-mail: clbright0909@hotmail.com

Ⅱ期 45 例,Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 11 例。伴淋巴结转移 39 例,无淋巴结转移 67 例。另 50 例取自食管切除标本,距肿瘤 5 cm 以上食管组织,HE 染色确定为正常食管鳞状上皮组织作对照分析。本研究中 106 例患者术前均未进行化疗和放疗。所有标本均经过 10% 福尔马林溶液固定,常规脱水、透明、浸蜡,然后石蜡包埋。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测人 MMP-2

鼠抗人 MMP-2 单克隆抗体和免疫组化试剂盒均购于南京建成生物技术有限公司。采用免疫组织化学 SP 法染色,各操作步骤严格按试剂盒说明书进行。用已知的肺鳞癌阳性切片作为阳性对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 结果判定

MMP-2 蛋白免疫组化阳性信号为黄色或棕黄色颗粒,定位于细胞核。每张切片随机选择 5 个高倍视野($\times 200$),计算阳性细胞占肿瘤细胞的百分率。阴性:阳性细胞数 $< 10\%$;阳性:阳性细胞数 $\geq 10\%$ 。由 2 名有经验的病理科医生分别进行盲法判读。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件包进行统计分析。数据分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-2 在食管癌和正常食管黏膜中的表达

MMP-2 阳性染色主要定位于细胞核。106 例食管鳞癌中 85 例呈阳性表达,阳性率为 80.2% (图 1)。50 例对照组中仅有 4 例为阳性表达,两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

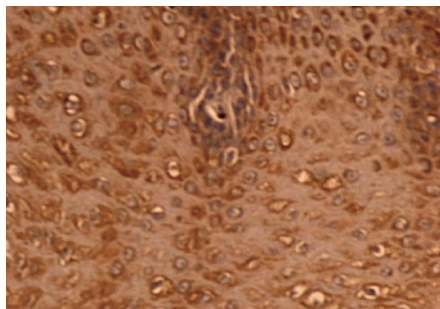


图 1 食管鳞癌组织中 MMP-2 阳性表达(SP $\times 200$)

Figure 1 The positive expression of MMP-2 in the squamous esophageal cancer tissues

2.2 MMP-2 表达与食管鳞癌临床病理特征的关系

MMP-2 表达阳性率在食管鳞癌的不同分化程度、浸润程度、淋巴结转移情况和临床分期中的差异有统计学意义($P < 0.05$),但在患者年龄、性别中无明显差异(表 1)。

表 1 MMP-2 表达与食管鳞癌的临床病理特征关系
Table 1 The relationship between the expression of MMP-2 and clinicopathologic characteristics in the squamous esophageal cancer

组别	n	MMP-2 表达		P
		阳性	阴性	
性别				
男	70	59	11	> 0.05
女	36	26	10	
年龄(岁)				
≥ 60	56	44	12	> 0.05
< 60	50	41	9	
分化程度				
低	48	32	16	< 0.05
中、高	58	53	5	
淋巴结转移				
无	67	46	21	< 0.05
有	39	39	0	
浸润食管壁全层				
无	48	27	21	< 0.05
有	58	58	0	
TNM 分期				
I + II	64	43	21	< 0.05
III + IV	42	42	0	

3 讨论

我国是食管癌高发国家之一,其病死率位居各种恶性肿瘤第 4 位^[5]。在世界范围内,食管癌也是最常见恶性肿瘤之一,其发生率居各种恶性肿瘤的第 8 位^[6]。然而临床上最常见的食管鳞状细胞癌不易早期诊治,其浸润、转移、复发又是一个动态的、复杂的、多步骤的过程,包括肿瘤细胞从原发点脱落,穿透细胞外基质及基底膜,浸润淋巴-血管通道。1991 年 Liotta 等^[7]对癌浸润基底膜的过程提出三阶段假说:即癌细胞接近基底膜、分解局部蛋白质、癌细胞游走。可见细胞外基质是癌细胞转移的首遇障碍,是防止恶性肿瘤局部侵袭、远处转移的重要生理屏障。对于降解细胞外基质和基底膜有重要作用的基质金属蛋白酶(MMPs)必然在肿瘤的浸润和转移中发挥重要作用^[8]。

MMP 为一组 Zn^{2+} 依赖性内肽酶,几乎能降解细胞外基质的所有成分。MMP 按其作用的特异性底物可分为 4 大类,即胶原酶、明胶酶(MMP-2、MMP-9)、

基质溶解酶和膜型 MMP。前三者为可溶性 MMP,而膜型 MMP 则附着于细胞膜表面。其中 MMP-2 在肿瘤的侵袭、转移以及血管生成中发挥的重要作用越来越受到重视。MMP-2 可特异性降解基底膜主要成分 4 型胶原独特的螺旋结构,使基底膜丧失完整性,这对瘤细胞穿越基底膜结构和血管内皮细胞侵袭血管周围基质、肿瘤新生血管都非常重要^[2,9]。目前认为, MMP 至少通过两个途径来参与促血管生成作用:一是降解细胞外基质为新生血管的生长提供空间,同时可把储存在基质中与血管生成有关的因子释放出来,使其能发挥作用;二是可促进合成和释放许多调节血管生长的因子,如血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子受体-1、表皮生长因子等。众多学者通过对食管癌的研究发现, MMP-2 在促进血管生成,以及肿瘤的生长、浸润和转移等恶性生物学行为中起重要作用^[10-12]。

本研究显示食管鳞癌浸润食管壁越深,肿瘤分化程度越低,癌组织中 MMP-2 蛋白表达水平越高 ($P < 0.05$);有淋巴结转移患者癌组织中 MMP-2 表达水平明显高于非转移患者 ($P < 0.05$);TNM 临床分期越晚,癌组织中 MMP-2 表达亦越高 ($P < 0.05$),提示 MMP-2 与食管癌的浸润和转移密切相关,然而在不同年龄、性别间的差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$),与王晓峰等^[13]研究结果相一致。李任等^[14]进一步深入研究发现, MMP-2 也可作为食管癌放疗预后的一个评价指标。

本研究通过研究 MMP-2 在食管鳞癌和正常食管黏膜组织中的表达,及 MMP-2 与食管鳞癌的临床病理特征之间的关系,发现 MMP-2 的表达越强,临床分期越晚,肿瘤外侵袭明显,淋巴结转移率越高,表明 MMP-2 在食管鳞癌侵袭、扩散转移中发挥重要作用。Shen 等^[15]通过基因干预的方法,发现抑制 MMP-2 的表达可以显著降低食管癌细胞系的侵袭与转移作用,因此, MMP-2 抑制剂是否可以在治疗食管癌中发挥作用,值得进一步探讨。

然而本研究是一个回顾性非随机化的观察研究,而且是单一食管鳞癌患者的研究,患者数量相对较少,要进一步深入研究尚需多中心合作,采用前瞻性、标准化数据收集研究,以提高对食管癌病因的认识,以及诊治和预防。

[参考文献]

- [1] 杜雅冰, 樊青霞. CXCR4、MMP-2 在食管鳞癌中的表达及其与淋巴结转移的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(22): 2322-2326
- [2] 孙晓宏, 庞作良, 罗洞波. MMP-2 及 MMP-7 在食管癌及癌旁组织中的表达 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2010, 48(7): 102-104
- [3] 黄绮国, 倪仰鹏, 刘祖宏, 等. MMP2 及 TIMP2 的表达与食管癌淋巴结转移的关系 [J]. 当代医学, 2011, 17(13): 3-4
- [4] Cheung WY, Liu G. Genetic variations in esophageal cancer risk and prognosis [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2009, 38(1): 75-91
- [5] 曹秀峰, 李苏卿. 微小 RNA 在食管癌诊断预后及治疗中的作用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3): 161-164
- [6] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108
- [7] Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation [J]. Cell, 1991, 64(2): 327-336
- [8] 赵林, 韩彪, 刘健, 等. 基质金属蛋白酶-2 在食管癌中的表达与血管生成 [J]. 医学信息, 2010, 5(7): 1747-1748
- [9] 茅磊, 王汉东. 基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 在中枢神经系统中的作用 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(9): 992-995
- [10] 亓民, 李建生, 李印. RECK 基因和基质金属蛋白酶在食管鳞癌中的表达及其临床病理意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(4): 283-285
- [11] Mukherjee S, Roth MJ, Dawsey SM, et al. Increased matrix metalloproteinase activation in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Transl Med, 2010, 8(1): 91-97
- [12] Li Y, Ma J, Guo Q, et al. Overexpression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2009, 22(8): 664-667
- [13] 王晓峰, 薛梅, 倪毓辉, 等. VEGF、CD44v6、MMP-2 在食管癌中的表达及与淋巴结转移的关系 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2008, 28(1): 110-112
- [14] 李任, 沈文斌, 祝淑钗, 等. 基质金属蛋白酶 2 的表达在中晚期食管癌放射治疗中的临床意义 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(3): 163-165
- [15] Shen YG, Xu YJ, Shi ZL, et al. Effects of RNAi-mediated matrix metalloproteinase-2 gene silencing on the invasiveness and adhesion of esophageal carcinoma cells, KYSE150 [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(1): 32-37

[收稿日期] 2012-04-23