文章编号:1000-5404(2008)08-0761-02

短篇论著

MMP-7, E-cadherin 与贲门癌生物学行为的关系

吕　钢,王亚晖,匡　毅,周　鑫,郑晓东　　(重庆市肿瘤研究所外科,重庆 400030)

摘　要: 目的　探讨 MMP-7、E-cadherin 的表达及其与贲门癌和幽门癌生物学行为差异的关系。**方法**　采用免疫组化方法对 86 例贲门癌和幽门癌标本中 MMP-7、E-cadherin 的蛋白表达进行了检测。**结果**　MMP-7 在贲门癌和胃窦癌的阳性率分别为 75.6% 和 53.3%;二者表达差异有统计学意义($P<0.05$)。MMP-7 和 E-cadherin 二者之间呈现显著的负相关($r=-0.82$, $P<0.01$);在贲门癌中 MMP-7 表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关($P<0.05$),E-cadherin 表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、临床分期、生长方式有关($P<0.05$);MMP-7 阳性、阴性 5 年生存率分别为 19.35%、40.0%,二组间存在显著性差异($P<0.05$)。**结论**　MMP-7、E-cadherin 与胃癌的生物学行为密切相关,并且 MMP-7 成为判断贲门癌预后的指标。

关键词: 贲门癌;MMP-7, 预后
中图法分类号: R730.23;R735.2　　**文献标识码**: B

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,肿瘤的浸润和转移是一个多步骤复杂的肿瘤细胞与宿主细胞相互作用的过程[1]。应用免疫组化检测 86 例胃癌组织中 MMP-7, E-cadherin 的表达,旨在探讨它们的表达与胃癌侵袭转移的关系及它们的协同作用及其预后关系。

1　资料与方法

1.1　材料

全部胃癌标本均为本院肿瘤外科 1998 年 9 月至 1999 年 12 月间手术切除的胃癌标本,贲门癌 41 例,中位年龄 50.2 岁。胃窦癌 45 例,中位年龄 56.62 岁。同时选取贲门和胃窦的胃镜活检正常的胃黏膜标本各 5 例。

鼠抗人 MMP-7 单克隆抗体购于福州迈新生物技术有限公司,鼠抗人 E-cadherin 单克隆抗体购于 Santa Cruz。

1.2　方法

1.2.1　免疫组化　　标本用中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,制成 4 μm 切片,经脱蜡,脱苯,水化后,采用链菌素抗生物素蛋白-过氧化物酶免疫组化法(S-P 法)检测 MMP-7、E-cadherin 蛋白表达,以 PBS 代替一抗作为阴性对照,E-cadherin 以正常胃组织为阳性对照,MMP-7 以胃癌组织为阳性对照。结果判定:以细胞质和/或细胞膜有明显的棕黄色染色为阳性细胞。在高倍镜(×400)下对每张切片随机选择 5 个视野,每个视野计数 200 个细胞,共计 1 000 个以计算阳性细胞占镜下细胞的百分比。MMP-7(－):阳性细胞 < 25,(＋):阳性细胞 ≥ 25;E-cadherin(＋):细胞阳性数 ≥90% 者为正常表达,(－):细胞阳性数 <90% 者为异常表达。

1.3　统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计分析软件进行数据处理,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,Log-rank 检验生存率的显著性差异。

作者简介:吕　钢,男,辽宁省阜新市人,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤外科临床诊治方面的研究。电话:(023)65428557

收稿日期:2008-01-20;修回日期:2008-03-19

2　结果

MMP-7 在贲门癌和胃窦癌的阳性率分别为 75.6%(31/41)和 53.3%(24/45);二者表达差异显著性($P<0.05$)。MMP-7 和 E-cadherin 表达二者之间呈现显著的负相关($r=-0.82$, $P<0.01$);在贲门癌中 MMP-7、E-cadherin 表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关($P<0.05$),并且与表达和生长方式有关($P<0.05$)(表 1,2)。41 例贲门癌患者中 39 例随访期限满 5 年,其中 MMP-7 阳性表达者中位生存时间 11 个月,MMP-7 表达阴性者中位生存时间均数 32 个月,二者 5 年生存率分别为 19.35%、40.0%,二组间存在显著性差异($P=0.038\ 5$)。E-cadherin 未见表达与术后生存时间有关。

表 1　MMP-7、E-cadherin 与贲门癌临床病理特征的关系[例数(%)]

临床特征	例数	MMP-7 表达	P 值	E-cadherin 表达	P 值
肿块(cm)					
<5.0	15	10(66.7)	>0.05	8(53.3)	>0.05
≥5.0	26	21(80.8)		8(0.8)	
浸润					
T1 + T2	21	12(57.1)	<0.05	12(57.1)	<0.05
T3 + T4	20	19(95.0)		4(20.0)	
淋巴结转移					
无	16	9(56.3)	<0.05	11(68.8)	<0.05
有	25	22(88.0)		5(20.0)	
分期					
Ⅰ + Ⅱ	23	14(60.7)	<0.05	13(56.5)	<0.05
Ⅲ + Ⅳ	18	17(94.4)		3(16.7)	
生长方式					
团块 + 巢状	20	15(75.0)	>0.05	11(55.0)	<0.05
弥漫型	21	16(76.2)		5(23.8)	
分化程度					
分化型	16	13(81.3)	>0.05	9(56.3)	>0.05
未分化型	25	18(72.0)		7(28.0)	
大体分型					
B1 + B2	17	14(82.4)	>0.05	8(47.1)	>0.05
B3 + B4	24	17(70.8)		8(33.3)	

表 2 MMP-7、E-cadherin 与胃窦癌临床病理特征的关系[例数(%)]

临床特征	例数	MMP-7 表达	*P* 值	E-cadherin 表达	*P* 值
肿块(cm)					
<5.0	25	15(60.0)	>0.05	10(40.0)	>0.05
≥5.0	20	9(45.0)		4(20.0)	
浸润					
T1 + T2	28	11(39.3)	<0.05	12(42.9)	<0.05
T3 + T4	17	13(76.5)		2(11.8)	
淋巴结转移					
无	28	11(39.3)	<0.05	13(46.4)	<0.05
有	17	13(76.5)		1(5.9)	
分期					
Ⅰ + Ⅱ	30	11(40.7)	<0.05	13(43.3)	<0.05
Ⅲ + Ⅳ	15	13(72.2)		1(6.7)	
生长方式					
团块状 + 巢状	24	13(54.2)	>0.05	11(45.8)	<0.05
弥漫型	21	11(52.4)		3(14.3)	
分化程度					
分化型	19	11(68.4)	>0.05	8(42.1)	>0.05
未分化型	26	13(53.8)		6(23.1)	
大体分型					
B1 + B2	18	10(55.6)	>0.05	7(38.9)	>0.05
B3 + B4	27	14(51.2)		7(25.9)	

3 讨论

胃癌的浸润和转移是多步骤、多阶段的复杂过程，涉及肿瘤血管形成、肿瘤细胞穿过细胞外基质屏障、血管的基底膜及穿出血管壁进入宿主微环境的过程。胃癌细胞浸润和转移首先需对其周边细胞外基质和基底膜降解，形成肿瘤细胞转移的通道，MMPs 在此过程中起重要作用。本研究表明在贲门癌和胃窦癌中，MMP-7 的表达都与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、临床分期有关($P<0.05$)，与 Senota 等[2]报道 MMP-7 mRNA 的水平仅与胃壁的肿瘤浸润深度有关不同。Yamashita 等[3]报道，MMP-7 在肠型胃癌表达阳性率明显高于弥漫型胃癌，但我们的研究数据显示在胃癌中 MMP-7 表达与生长方式无关，与文献[4]报道相同。我们发现 MMP-7 在胃癌中的表达主要在深部的癌巢尤其在浸润的前端，其在浸润前沿的表达更能准确代表肿瘤的浸润活性。无论在贲门癌还是胃窦癌中，MMP-7 表达水平都随浸润深度增加而增加，MMP-7 表达明显高于侵及肌层以内的，说明 MMP-7 表达可代表肿瘤的浸润特征，其表达增高可促进胃癌的进展；另外，MMP-7 表达在淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组，表明 MMP-7 表达水平与肿瘤转移密切相关。MMP-7 在Ⅲ、Ⅳ期的表达水平显著高于Ⅰ、Ⅱ期贲门癌，这些结果说明 MMP-7 的表达与肿瘤的 TNM 分期密切相关，与 Liu 等[4]研究相符合。MMP-7 的浸润转移能力主要通过降解细胞外基质(肿瘤侵入的自然屏障)来完成的。总之，MMP-7 在胃癌的恶性演变中表现的增强表达是胃癌细胞恶性进展的标志，可能直接或间接影响着肿瘤的生物学行为。

研究表明 E-cadherin 异常表达随浸润深度、淋巴结转移、临床分期的增加而增加；在弥漫型中 E-cadherin 异常表达明显高于团块状和巢状，说明它们与胃癌的浸润转移密切相关。本研究结果提示 MMP-7 和 E-cadherin 表达之间呈现显著的负相关($r=-0.82$，$P<0.01$)，MMP-7 与 E-cadherin 的相互作用增强肿瘤细胞的浸润和转移能力。这些结果表明胃癌组织中 E-cadherin 的表达同 MMP-7 一样是判断其浸润转移的重要生物学标记，可能直接或间接影响着胃癌的生物学行为。

Christian 等[5]报道 APC，E-cadherin，β-catenin 在近端胃癌和远端胃癌的表达显著性差异。本研究结果提示 E-cadherin 在贲门癌和胃窦癌中都是低表达，但无明显差异。MMP-7 在贲门癌中的阳性率为 75.6% 同在胃窦癌中的阳性率 53.3% 比较，明显增高并有显著性差异($P<0.05$)；前面证实 MMP-7 的表达与肿瘤的浸润深度淋巴结转移，TNM 分期密切相关，而本项研究也证明贲门癌的淋巴结转移明显高于胃窦癌，我们可以解释由于贲门癌和胃窦癌的淋巴结转移的差异而导致了 MMP-7 在贲门癌中的表达明显高于胃窦癌，也就是贲门癌和胃窦癌的这种生物学行为的差异与 MMP-7 密切相关的。

MMP-7 的主要功能是降解细胞外基质和基底膜，有人认为浸润转移能力主要通过降解细胞外基质(肿瘤侵入的自然屏障)来完成的，另外，它可以通过灭活 α1-抗胰蛋白酶，来激活 MMPs 自身[6]，增强降解细胞外基质和基底膜的能力，也可能 MMP-7 在贲门癌和胃窦癌中的明显表达差异导致了二者的淋巴结转移率的显著性差异，MMP-7 直接或间接影响贲门癌的生物学行为，是贲门癌变进程中的最重要的基因之一。MMP-7 的发现对寻找新的治疗途径的人们是一个机会，MMP-7 可以是干涉治疗的一个潜在的靶子。应用人工合成的广谱 MMP-7 抑制剂是一项可能的策略。

参考文献：

[1] Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, *et al*. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia[J]. Cancer, 2000, 88 (11): 2520 – 2528.

[2] Senota A, Itoh F, Yamamoto H, *et al*. Relation of matrilysin messenger RNA expression with invasive activity in human gastric cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 1998, 16(4): 313 – 321.

[3] Yamashita K, Azumano I, Mai M, *et al*. Expression and tissue localization of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human gastric carcinomas. Implications for vessel invasion and metastasis[J]. Int J Cancer, 1998, 79(2): 187 – 194.

[4] Liu X P, Kawauchi S, Oga A, *et al*. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(3): 291 – 295.

[5] Gulmann C, Grace A, Leader M, *et al*. Adenomatous polyposis coli gene, beta – catenin, and E-cadherin expression in proximal and distal gastric cancers and precursor lesions: an immunohistochemical study using tissue microarrays[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2003, 11(3): 230 – 237.

[6] Varro A, Kenny S, Hemers E, *et al*. Increased gastric expression of MMP-7 in hypergastrinemia and significance for epithelial – mesenchymal signaling[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292 (4): G1133 – G1140.

(编辑 栾 嘉)