维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)02 - 0263 - 03

基质金属蛋白酶 - 3 与儿童常见实体肿瘤的相关性

华 燚,魏光辉

(重庆医科大学儿科学院泌尿外科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨儿童肿瘤组织中基质金属蛋白酶(MMPs)的表达与肿瘤恶性程度、浸润转移的相关性。方法:采用免疫组织化学 SABC 法测定 MMP - 3 在各儿童常见肿瘤组织中表达的强度。结果:MMP - 3 的表达强度在恶性肿瘤转移组、恶性肿瘤未转移组、良性肿瘤组之间均存在统计学差异($P<0.05$)。结论:在儿童常见实体肿瘤中,MMP - 3 表达与肿瘤恶性程度相关,MMP - 3 表达越强,肿瘤恶性程度越高,浸润转移可能性也越大。提示 MMP - 3 可作为预测儿童实体瘤转移与预后的一个临床指标。

【关键词】基质金属蛋白酶;肿瘤;转移;儿童

【中国图书分类法分类号】R73 - 37 【文献标识码】A 【收稿日期】2004 - 10 - 14

Correlation study on matrix metalloproteinase - 3 and tumors in children

HUA Yi, et al

(*Department of Urology, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the relationship between MMPs and the metastasis and the malignant degree of tumors in children. *Methods*: The expression of MMPs in different tumor groups was measured by means of immuno - histochemistry. *Results*: The expressions of MMP - 3 in cytoplasm of tumor cells were observed. There was significant difference($P<0.05$) among the groups. *Conclusion*: In solid tumors of children, the expression of MMP - 3 has close relationship with degree of malignancy. The stronger the expression of MMP - 3 is, the higher the degree of malignancy is and the more probable the metastasis. It suggests that MMP - 3 could be a marker to forecast the metastasis of tumors and to estimate the prognosis of tumors.

【Key words】MMPs; Tumor; Metastasis; Children

儿童恶性肿瘤已经成为儿童第二大死亡原因,其临床表现隐匿且较早发生浸润转移,直接导致其预后不良。因此,探寻肿瘤转移的关键机制,对制订有效的治疗方案及早期预测转归有重要意义。近年的研究表明,基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)对肿瘤细胞的浸润、转移以及刺激新生血管生成起关键作用[1],但有关 MMPs 在儿童恶性肿瘤中表达情况的报道很少见。本研究通过对 48 例儿童常见实体肿瘤病例进行回顾性分析,并采用免疫组织化学 SABC 法检测 MMP - 3 在肿瘤细胞中的表达情况,探讨 MMPs 表达与儿童肿瘤恶性程度及与肿瘤浸润转移的相关性,为判断儿童肿瘤的恶性程度、转归及预后提供更多依据。

作者简介:华 燚(1979 -),男,硕士,主要研究方向:小儿泌尿系统疾病。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选择重庆医科大学附属儿童医院 2000 年 8 月至 2003 年 12 月住院诊断为各种实体肿瘤病例 48 例,其中男 36 例,女 12 例,年龄 2 月 ~ 14(5/12)岁,平均 4(3/12)岁。所有病例临床资料完整,均进行肿瘤组织病理学检查证实其临床诊断。其中,肾母细胞瘤 13 例,神经母细胞瘤 7 例,卵黄囊瘤 10 例,淋巴瘤 6 例,纤维瘤 4 例,畸胎瘤 2 例,横纹肌肉瘤 3 例,肝胚胎性未分化肉瘤、葡萄状肉瘤、髓母细胞瘤各 1 例。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组织化学检查

按 SABC 法常规操作。其中 I 抗为 MMP - 3 多克隆抗体(C - 19)、II 抗为兔抗羊 IgG,均购于美国 Santa Cruz Biotechnology 公司。

1.2.2 染色评分方法

参照 Shimizu[2]方法,对每张切片阳性细胞的阳性强度

维普资讯 http://www.cqvip.com

按无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别打分 0、1、2、3 分；每张切片随机选取 10 个视野，共计数 500 个细胞着色，按五色、着色<1/3、1/3～7/3、>7/3 分别打分 0、1、2、3 分。两个指标表达相加 6 分为高度表达，4～5 分为中度表达，2～3 分为轻度，0～1 分为阴性。

1.2.3 肿瘤的分类方法

根据肿瘤病理性质及转移情况将所有肿瘤分为良性肿瘤组、恶性肿瘤未转移组以及恶性肿瘤转移组，各组肿瘤组织学分型见表 1。

表 1 各组肿瘤组织学分型(单位:例)

肿瘤类型	恶性肿瘤转移组	恶性肿瘤未转移组	良性肿瘤组
肾母细胞瘤	6	7	
神经母细胞瘤		7	
淋巴瘤	1	2	
畸胎瘤	4	5	
卵黄囊瘤	1	6	
横纹肌肉瘤		2	
肝胚胎性未分化肉瘤		1	
葡萄状肉瘤		1	
髓母细胞瘤		1	
纤维瘤			4

注：肿瘤转移标准为临床或病理学检查确定肿瘤原发脏器以外的其他脏器受肿瘤浸润或肿瘤远处播散。

1.2.4 统计学处理

所有计数指标采用百分率(%)表示，采用 SPSS12.0 数据软件进行分析处理，其差异采用 χ^2 检验，检验水平 $\alpha=0.05$。

2 结 果

本实验观察到绝大多数恶性肿瘤中均有 MMP－3 蛋白表达，主要表现为在肿瘤细胞胞浆内出现淡黄色至棕褐色不同程度的阳性着色，见图 1、图 2、图 3。

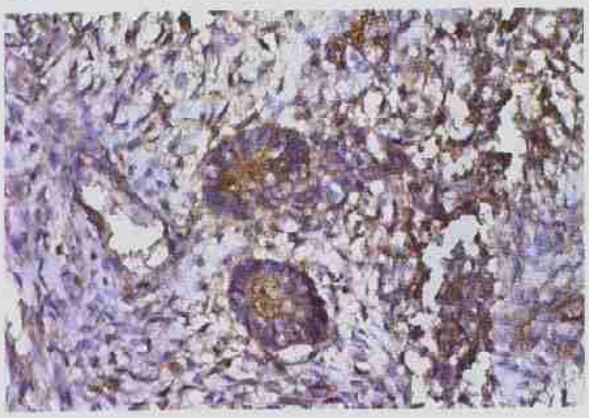


图 1 恶性肿瘤转移组中 WT 组织内 MMP－3 高度表达 (DAB 染色×400)

12 例恶性肿瘤转移组均有 MMP－3 蛋白表达，其中轻度表达 2 例，中度表达 9 例，高度表达 1 例。32 例恶性肿瘤未转移组中，28 例有 MMP－3 蛋白表达，其中轻度表达 16 例，中度表达 12 例。而 4 例良性肿瘤组中，仅 1 例有 MMP－3 表达，且仅为轻度表达，见表 2。

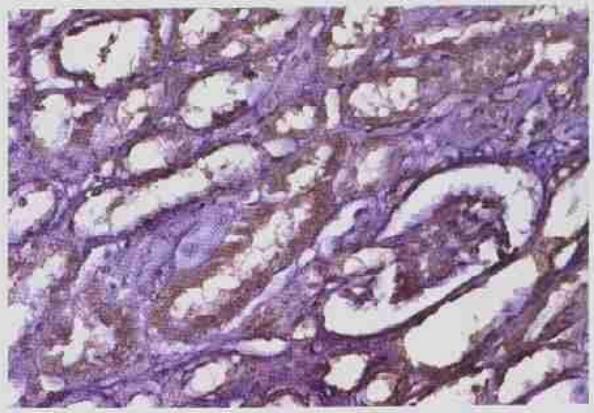


图 2 恶性肿瘤未转移组中 WT 组织内 MMP－3 中度表达 (DAB 染色×400)

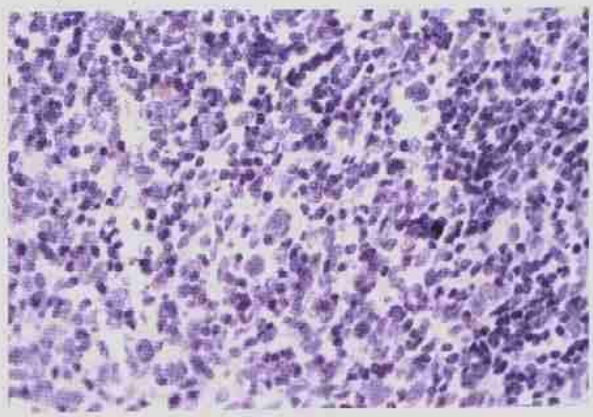


图 3 良性肿瘤组中纤维瘤组织细胞内 MMP－3 阴性表达 (DAB 染色×400)

表 2 不同肿瘤组间 MMP－3 表达情况

肿瘤分组	例数	阴性率(%)	轻度表达率(%)	中度表达率(%)	高度表达率(%)
恶性转移组	12	0	16.7	75	8.33
恶性未转移组	32	12.5	50	37.5	0
良性组	4	75	25	0	0

注：三组间 MMP－3 表达存在显著性差异($P<0.05$)

表 2 提示：MMP－3 的表达强度与肿瘤的性质有关，在恶性肿瘤中的表达阳性率为 91%(40/44)，显著高于良性肿瘤组的 25%(1/4)($P<0.05$)；同时，MMP－3 的表达情况也与恶性肿瘤的浸润转移相关，在未转移组中，MMP－3 的表达率为 88.5%，以轻度表达为主(50%)，而转移组中，MMP－3 表达阳性率为 100%，且绝大部分(75＋8.33%)呈中

维普资讯 http://www.cqvip.com

度以上表达,两组比较有显著性差异($P<0.05$)。

3 讨 论

长期以来,恶性肿瘤严重威胁人类健康,早有研究表明恶性肿瘤发生浸润转移是影响其治疗效果及预后的重要原因之一。肿瘤浸润转移受多种因素调控,既往研究发现,肿瘤转移往往伴有 MMPs 表达上调[3,4],MMPs 在影响肿瘤生长,促进肿瘤转移等方面所起的作用受到更多的关注。

肿瘤浸润转移过程涉及肿瘤细胞穿过细胞外基质屏障、血管壁以及穿出血管壁进入宿主微环境的过程。MMPs 作用于以上各阶段促进肿瘤转移。同时,其作用也受到 TIMPs 的制约[5],二者的平衡影响着肿瘤的进展。研究 MMPs 与肿瘤转移的相关性对于进一步探索肿瘤转移机制、早期预测肿瘤转归,制订有效的治疗方案有着重要的临床意义。

MMP-3 属于 MMPs 家族中的间质溶素亚群,它通过降解 ECM、促进肿瘤新生血管形成等途径促进肿瘤浸润转移。尤其在鳞形细胞癌中高度表达,显示其对肿瘤的进展起重要作用[6]。本研究发现 MMP-3 在绝大多数儿童恶性肿瘤细胞胞浆内不同程度表达,而在良性肿瘤组中表达阳性率及表达程度都大大降低,两者间存在统计学差异。表明 MMP-3 表达与肿瘤性质有关,恶性肿瘤往往有程度较高的表达。同时,恶性肿瘤组中转移组 MMP-3 表达程度明显高于未转移组,表明 MMP-3 的表达程度与肿瘤浸润转移有关,MMP-3 表达越强,肿瘤恶性程度越高,浸润转移可能性越大。提示,检测 MMP-3 表达强度能帮助判断肿瘤恶性程度,预测肿瘤浸润转移。MMP-3 表达可作为儿童肿瘤预后及转归判断的临床检测指标,对临床制定治疗方案有一定指导意义。

参 考 文 献

[1] Sternlicht MD, Bergers G. Matrix metalloproteinases as emerging targets in anti-cancer therapy: status and prospects [J]. Emerging Therapeutics Targets, 2000; 4: 609-633.

[2] Shimiizu M, saitoh Y, Itoh H. Immumnohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues[J]. Hum pathol, 1990; 21: 607.

[3] Bemardo MM, Fridman R. TIMP-2 regulates MMP-2 activity in the extracellular environment after Pro-MMP-2 activation by MT1-MMP[J]. Biochem J. 2003; 374(3): 739-745.

[4] Hyland PL, Traynor PS, Myrillas TT. The effects of cyclosporin on the collagenolytic activity of gingival fibroblasts[J]. J Periodontol, 2003; 74(4): 437-445.

[5] 陶雅军,张英杰,任 新,等. 基质金属蛋白酶-2 及其抑制物与大肠癌恶性生物学行为的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2004; 19(1): 28-31.

[6] McCawley LJ, Crawford HC, King LE Jr, et al. A protective role for matrix metalloproteinase-3 in squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2004; 64(19): 6965-6972.

(上接第 215 页)

[4] Chan KC, Knox WF, Gee JM, et al. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition on epithelial proliferation in normal and premalignant breast[J]. Cancer Res, 2002; 62: 122-128.

[5] Bemis DL, Capodice JL, Desai M, et al. A concentrated aglycone isoflavone preparation(GCP) that demonstrates potent anti-prostate cancer activity in vitro and in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2004; 10: 5282-5292.

[6] Gee JM, Noteborn HP, Polley AC, et al. Increased induction of aberrant crypt foci by 1, 2-dimethylhydrazine in rats fed diets containning purified genistein or genistein-rich soya protein[J]. Carcinogenesis, 2000; 21: 2255-2259.

[7] Tsurimoto T. PCNA, a multifunction ring on DNA[J]. Biochim Biophys Acta, 1998; 26: 1443: 110-116.

[8] Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model(TRAMP) [J]. Mol Cell Endocrinol, 2004; 219: 171-180.