维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0467－03

膀胱癌组织中 MMP9、MMP2 与 PCNA 及临床指标的研究

彭东涛，苟　欣，何梓铭

(重庆医科大学临床学院泌尿外科，重庆　400016)

【摘　要】目的：探讨基质金属蛋白酶(MMP9、MMP2)在膀胱癌组织中的表达及意义。方法：采用免疫组织化学 S－P 法检测 64 例人膀胱移行细胞癌(TCCB)石蜡切片中 MMP9、MMP2 的表达。结果：64 例 TCCB 组织中，MMP9、MMP2 的阳性表达率分别为 60.93%(39/64)、42.19%(27/64)；且 MMP9 的阳性表达率与肿瘤的病理分级和分期，以及肿瘤的大小及 PCNA 的阳性表达率相关；与年龄、性别、肿瘤数目无关。结论：MMP9 的表达可以作为估计 TCCB 的预后及术后综合治疗的生物学指标。

【关键词】膀胱肿瘤；基质金属蛋白酶；免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R737.14　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－09－02

Expression significance of MMP9, MMP2 and PCNA in transitional cell carcinoma of bladder

PENG Dongtao, et al

(*Department of Urology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the expression and clinical significance of matrix metalloproteinase(MMP9, MMP2) in transitional cell carcinoma of bladder(TCCB). *Methods*: Applying S－P immunohistochemical technique, expression of MMP9 and MMP2 was studied in 64 TCCB. *Results*: There was 60.93%(39/64) with MMP9 and 42.19%(27/64) with MMP2 expression. There was a significant correlation between MMP9 expression and PCNA, pathological grade, clinical stage, tumor size. However, the relationship had not been found with patient age, sex as well as the number of tumor. *Conclusion*: MMP9 appears to be an independent biological marker for predicting prognosis and comprehensive treatment of TCCB.

【Key words】Bladder neoplasms; Matrix metalloproteinase; Immunohistochemistry

膀胱癌患者的预后与癌细胞的增殖，浸润、转移有密切关系。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是降解细胞外基质的主要蛋白水解酶，能够促进肿瘤细胞对周围组织的浸润。而 PCNA 的表达状况与肿瘤细胞增殖活性和肿瘤生物学行为密切相关。我们用免疫组化 S－P 法，研究 MMP9、MMP2 在 64 例膀胱移行细胞癌中的表达情况，探讨其在临床诊断、治疗中的意义。

1　材料和方法

1.1　组织标本

随机选取重庆医科大学病理教研室 1994～1999 年的 TCCB 存档石蜡标本 64 例。其中男性 55 例，女性 9 例，年龄 31 至 92 岁，平均 60.4 岁。均经病理学证实。肿瘤病理分级按 WHO 分级标准，其中 G1 18 例，G2 25 例，G3 21 例。临床分期按 UICC－TNM 标准，根据临床及病理资料确定，其中 Tis－T_1 35 例，T_2－T_4 29 例。另取 5 例非肿瘤患者正常膀胱石腊标本作对照。

1.2　试剂和实验方法

小鼠抗人 MMP9、MMP2、PCNA 单克隆抗体及 S－P 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司。采用免疫组化 S－P 法，按说明书操作。用已知阳性切片作阳性对照，用磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.3　染色结果判断

MMP9、MMP2 以细胞膜或细胞浆出现棕黄色为阳性细胞信号，PCNA 以细胞核发现棕黄色为阳性信号。借助医学真彩色计算机图像分析系统，每张切片连续观察 10 个视野，计算出各自的阳性细胞百分比。阳性细胞数＜10%为阴性，阳性细胞数≥10%为阳性。

作者介绍：彭东涛(1968－　)，男，主治医师，硕士，主要研究方向：泌尿系统肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 64 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与 PCNA 及临床指标的关系

临床指标	例数	MMP9 阳性表达		χ^2	P	MMP2 阳性表达		χ^2	P
		例数	阳性率(%)			例数	阳性率(%)		
PCNA									
−	28	10	35.71	13.304	0.001	8	28.57	3.784	0.052
+	36	29	80.56			19	52.78		
性别									
男	55	34	61.82	0.127	0.721	23	41.82	0.022	0.882
女	9	5	55.56			4	44.44		
年龄									
<60	19	12	63.16	0.056	0.813	6	31.58	1.247	0.264
≥60	45	27	60			21	46.67		
肿瘤情况									
单个	36	19	52.78	0.000	0.990	14	38.89	0.367	0.545
≥2 个	28	20	71.43			13	46.43		
<2cm	26	11	42.30	6.385	0.012	9	34.62	1.029	0.310
≥2cm	38	28	73.68			18	47.37		

表 2 64 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与病理分级和临床分期的关系

组 别	例数	MMP9 阳性表达		χ^2	P	MMP2 阳性表达		χ^2	P
		例数	阳性率(%)			例数	阳性率(%)		
病理分级									
G1	18	5	27.78	16.022	0.001	5	27.78	3.507	0.173
G2	25	15	60.00			10	40.00		
G3	21	19	90.48			12	57.14		
临床分期									
Tis－T1	35	15	42.86	10.608	0.001	13	37.14	0.806	0.369
T2－T4	29	24	82.76			14	48.28		

表 3 35 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与患者三年存活的关系

三年存活	例数	MMP9 阳性表达		χ^2	P	MMP2 阳性表达		χ^2	P
		例数	阳性率(%)			例数	阳性率(%)		
存活	29	12	41.38	9.752	<0.05	11	37.93	1.124	>0.05
死亡	6	5	83.33			3	50.00		

1.4 统计学处理

采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 64 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与 PCNA 及临床指标的关系

MMP9 阳性表达主要位于癌细胞胞浆中,64 例 TCCB 组织中,MMP9 的阳性表达率为 60.93%(39/64);MMP2 的阳性表达位于癌细胞胞膜、胞浆和部分癌组织间质,MMP2 的阳性表达率为 42.19%(27/64);PCNA 阳性表达主要位于癌细胞胞核中,其阳性表达率 56.25%(36/64)。MMP9、MMP2 的阳性表达,与患者的年龄、性别、肿瘤数目无显著性差异,P 值均大于 0.05。MMP9 的阳性表达与 PCNA 的阳性表达率及肿瘤的大小有显著性差异,P 值均小于 0.05;而 MMP2 的阳性表达则与之无显著性差异,P 值均大于 0.05。结果见表 1。

2.2 64 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与病理分级和临床分期的关系

见表 2。

3.3 35 例膀胱癌中 MMP9、MMP2 的表达与患者 3 年存活的关系

本组 35 例获得了 3 年的随访,见表 3。

3 讨 论

基质金属蛋白酶是降解细胞外基质的重要蛋白水解酶。MMP9 和 MMP2 是其中尤为突出的两种,它们又被称为胶原酶 B 和 A,能够降解细胞外基质

维普资讯 http://www.cqvip.com

和基底膜的主要成分 IV 胶原,从而参与肿瘤的浸润和转移过程,因而与肿瘤的关系更为密切。研究表明,在乳腺良性增生性疾病、大肠良性息肉等非肿瘤病变,以及正常的胃肠粘膜中,MMP2 呈低水平表达或阴性反应;而几乎所有的浸润性胃肠肿瘤均呈阳性表达[1]。Furukawa A 等[2]研究发现,MMPs 在正常膀胱组织中和膀胱癌细胞中均有表达,但表达量存在差异。MMPs 在动物的膀胱癌细胞株中有表达,并与体内转移能力相关[3]。Davies 等[4]分别用原位杂交方法和定量 Zymography 法对膀胱移行细胞癌进行研究,发现肿瘤组织中的 MMP2、MMP9 明显高于正常对照组,且浸润性肿瘤组明显高于浅表性肿瘤组,并与肿瘤的病理分级相关。采用免疫组化 S-P 法检测了 64 例 TCCB,结果显示,MMP9 表达阳性率与肿瘤的病理分级及临床分期相关。MMP2 的表达阳性率也随肿瘤的病理分级和临床分期的增高而相应升高,但差别没有显著性。与宋波等[5]报道的结果不一致。导致这一差异的可能原因是①采用的的方法和各种方法检测的阈值不同;②所用抗体的特异性不同[6]。本组获随访病例,死亡与存活者 MMP9、MMP2 阳性表达率比较,死亡病例均高于存活病例,MMP9 差别有显著性意义,而 MMP2 差别无显著性意义。MMP9 表达明显高于 MMP2,与 Ozdmir 等[7]报告的结果一致。说明 MMP9 的表达与 TCCB 的预后呈正相关,提示 MMP9 阳性表达可作为判断 TCCB 预后的指标。

PCNA 是一种衡量肿瘤细胞增殖动力和恶性程度的可靠指标。关于膀胱癌中 PCNA 的研究,国内外学者都作了大量的工作,发现其表达和肿瘤病理分级、临床分期关系密切,有浸润、转移的膀胱癌较表浅性膀胱癌的 PCNA 表达明显增强;分化程度越低,PCNA 的表达也越强。认为 PCNA 表达是判断膀胱癌患者预后的一个较好指标[8]。

本研究结果发现,MMP9,MMP2 的阳性表达率与膀胱移行细胞癌患者的年龄、性别以及肿瘤数目无关,但 MMP9 的阳性表达与肿瘤的大小及 PCNA 的阳性表达率相关(P 值均小于 0.05)。推测 MMP9 的释放可能与细胞增值活跃有一定相关性,在肿瘤细胞增殖分化的调控及浸润与转移等方面,两者可能起到协同作用。因此,联合检测 MMP9 和 PCNA 的表达可以更准确预测膀胱移行细胞癌患者的预后,及早采取合理的治疗措施,提高患者的生存率。

参 考 文 献

[1] Grigioni WF, D'Errico A, Fortunato C, et al. Prognosis of gastric carcinoma revealed by interactions between tumor cells and basement membrane[J]. Mod Pathol, 1994; 7(2): 220-225.

[2] Furukawa A, Tsuji M, Nishitani M, et al. Role of the matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases families in noninvasive and invasive tumors transplanted in mice with severe combined immunodeficiency[J]. Urology, 1998; 51: 849-853.

[3] Jouanneau J, Moens G, Bourgeois Y, et al. A minority of carcinoma cells producing acidic fibroblast growth factor induces a community effect for tumor progression[J]. Proc Natl Acad Sci, 1994; 91: 286-291.

[4] Davies B, Waxman J, Wasan H, et al. Levels of matrix metallo-proteases in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion[J]. Cancer Res, 1993; 53(22): 5365-5369.

[5] 宋 波,金锡御,潘进洪,等. MMP2 及 MMP9 在膀胱癌中的表达及在侵袭转移中的作用[J]. 中华泌尿外科杂志, 1999; 20(7): 400-402.

[6] Strongin AY, Collier I, Bannikov G, et al. Mechanism of cell surface activation membrane metalloproteinase[J]. J Biol Chem, 1995; 270: 5331-5338.

[7] Ozdemir E, Kakehi Y, Okuno H, et al. Role of matrix metallo-proteinase-9 in the basement membrane destruction of superficial urothelial carcinomas[J]. J Urol, 1999; 161(4): 1359-1363.

[8] Lipponen PK, Eskelinen MJ. Cell proliferation of transional cell bladder tumour determined by PCNA/cyclin immumostaining and its prognostic value[J]. Br J Career, 1992; 66: 171-174.