MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达与胃癌淋巴结转移及生存时间的关系

周红艳[1],刁路明[1],陈　莹[2],邓　昊[2],刘丽江[3*]

Relationship of the Expression of MMP-2、MMP-9、TIMP-1 with Lymph Node Metastasis and Survival Time in Gastric Adenocarcinoma

ZHOU Hong-yan[1], DIAO Lu-ming[1], CHEN Ying[2], DENG Hao[2], LIU Li-jiang[3*]

1. *The Medical College of Wuhan University, Wuhan* 430071, *China*; 2. *Medical and life Science College, Jianghan University*; 3. *Institute of Cancer research, Jianghan University* (* *Corresponding Author*)

Abstract: Objective To study the expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in gastric adenocarcinoma. **Methods** Tissue microarray of 136 gastric adenocarcinoma was constructed by using a microarrayer. The expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 was detected on the section of tissue microarray by immunohistochemistry. **Results** The positive rate of the expression of MMP-9 was 76 % in gastric adenocarcinoma and was related to the magnitude of lymph node metastasis. N staging is related to survival time of gastric adenocarcinoma. **Conclusion** Overexpression of MMP-9 is likely to a marker of lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma. N staging is a pathological parameter in survival time of gastric adenocarcinoma.

Key words: Gastric adenocarcinoma; MMP-2; MMP-9; TIMP-1; Lymph node metastasis; Survival time

摘　要:**目的**　研究胃癌细胞 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达与淋巴结转移及生存时间的关系。**方法**　用免疫组织化学方法检测 136 例胃腺癌组织微阵列中 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达。**结果**　MMP-9 在淋巴结有转移病例中阳性率为 76 %,与淋巴结转移程度相关($P = 0.0228$);N 分期和胃癌病人术后生存时间相关($P < 0.0001$)。**结论**　胃癌细胞中 MMP-9 阳性可作为预测胃癌淋巴结转移程度的分子标志物,N 分期是预测胃癌病人术后生存时间的病理学指标。

关键词:胃腺癌;MMP-2;MMP-9;TIMP-1;淋巴结转移;生存时间

中图分类号:R735.2　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-8578(2005)05-0274-02

0　引言

胃癌淋巴结转移以及转移程度是影响胃癌预后的最重要因素之一[1]。近期的研究显示,手术前的影像学检查对判定肿瘤有无淋巴结转移有价值[2],但胃癌转移淋巴结以小淋巴结为主(≤5mm)的特点决定了术前影像学检查的难度[3]。本文通过研究胃癌细胞 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达,了解其与淋巴结转移及生存时间的关系,寻找预测胃癌淋巴结转移的分子标志物。

1　材料和方法

1.1　材料

收集江汉大学附属医院有完整随访资料的胃腺癌手术切除标本 136 例。淋巴结分期按 UICC 标准,分为 N 0～N 3期。

1.2　方法

经溶脂法获取全数切除淋巴结。所有淋巴结均经连续间断切片、常规 HE 染色和免疫组织化学染色,以确定有无淋巴结转移和微转移[3]。

利用组织微阵列仪(Beecher Instruments Inc)依次从 136 例供体蜡块标记区抽取直径为0.6mm 的组织芯头插入受体蜡块,制作组织微阵列蜡块。组织微阵列切片分别进行常规 HE 和免疫组织化学染色, MMP-2、MMP-9、TIMP-1 即用型一抗均为 NeoMarker 公司产品,SP 法试剂盒购自福州迈新公司。

1.3　结果判断

MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 阳性标准:阳性染色为在胃癌细胞膜或/和胞浆有棕黄色颗粒沉着。将胃癌细胞基本不着色、着色淡和着色深分别记为 0～2 分,着色细胞百分率 < 5 %、5 %～25 %、26 %～50 %、> 50 %分别记为 0～3 分;上述两者相乘为其

收稿日期:2005-01-11;**修回日期**:2005-03-21

基金项目:武汉市科技局科技攻关计划引导项目(20025007170)

作者单位:1. 430071 武汉大学医学院;2. 江汉大学医学与生命科学学院;3. 江汉大学肿瘤研究所(*通讯作者)

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

最后得分。0～1 分为阴性、2 分及以上为阳性。

1.4 统计学处理

全部数据经 SAS 8.1 及 SPSS 12.0 统计学软件处理。MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达在有无淋巴结转移之间的差异用 χ^2 检验,MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达与生存时间的关系用 Kaplan-Meier 生存分析,$P < 0.05$有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理学特征

136 例胃癌组织微阵列免疫组织化学染色后除去不可分析病例[4],MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 组织微阵列可利用率分别为 70 %(95 例)、85 %(116 例)和 83 %(113 例)。

全组病例共检查 8615 枚淋巴结,平均63.35 ± 4.53枚(17～157 枚),淋巴结有转移的病例居多,占 101 例。胃癌有无淋巴结转移与肿块浸润深度有关($P < 0.0001$),与性别、年龄、肿块大小和组织学类型无关。

2.2 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达和淋巴结转移的关系

MMP-9 在淋巴结有转移的病例中阳性率为 76 %,与淋巴结转移程度有关,随着淋巴结转移程度增加而增高($P = 0.0228$)。MMP-2 和 TIMP-1 在淋巴结有转移和无转移病例中阳性率有降低的趋势,但此差异无统计学意义。MMP-2 和 TIMP-1 阳性表达与淋巴结转移程度无关。

2.3 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达和生存时间的关系

本组胃癌病例 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 表达与生存时间无明确关系($P = 0.4645$, $P = 0.7430$, $P = 0.8636$)。

2.4 N 分期与生存时间的关系

136 例胃癌病人中,N 0- N 3期的病例数分别为 35、35、30、36 例,平均生存时间分别为(134 ±22)月、(53 ±20)月、(46 ±16)月、(19 ±8)月,随着 N 分期增高,生存时间缩短($P < 0.0001$)。但 N 1期和 N2期病人生存时间差异无统计学意义。

3 讨论

本组胃癌资料研究结果显示,MMP-2 与 MMP-9 阳性表达与胃癌有无淋巴结转移无关。但对于淋巴结有转移的病例,MMP-9 的阳性表达与淋巴结转移程度相关,随着淋巴结转移程度增加表达率增高。这提示 MMP-9 的表达与胃癌进展和淋巴结转移程度有关,与 Kabashima 等[5]研究结果相同,MMP-9 是更重要的浸润和转移的因子。

MMPs/ TIMPs 对于维持细胞外基质动态平衡起到重要作用,MMPs/ TIMPs 表达失衡有利于恶性肿瘤的浸润和转移。本研究胃癌细胞 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 同时出现高表达率,但是 TIMP-1 高表达率与淋巴结有无转移及转移程度均无关,这与多种 MMPs 抑制剂临床治疗效果不佳相一致。肿瘤转移中有众多的因子参与,彼此之间形成错综复杂的调控网络,本研究中胃癌细胞 TIMP-1 的高表达率是否受其他因素的影响还需进一步研究。

我们通过对 136 例胃癌标本 8615 枚淋巴结的详细检查,结果表明胃癌病人术后生存时间与淋巴结有无转移及转移程度均有关,随着淋巴结转移程度增加生存时间缩短,与日本大宗胃癌病例研究结果相同[1]。但是 N 1期和 N 2期病人生存时间并无差别,也即淋巴结转移个数在 1～15 个之间的病人,术后生存时间没有差异。这可能与本组病例数较少有关,需进一步扩大样本研究。因此获得胃癌手术切除标本的全部淋巴结并进行详细检查得出准确 N 分期,对于预测胃癌病人术后生存时间有重要意义。

本项研究采用高通量高标准化的组织微阵列技术,对有详细精确淋巴结转移数据的 136 例胃癌的研究发现,胃癌细胞中 MMP-9 阳性可作为预测胃癌淋巴结转移程度的分子标志物。胃癌病人术后生存时间和淋巴结有无转移及转移程度均有关,N 分期是预测胃癌病人术后生存时间的病理学指标。

参考文献:

[1] Yamamura Y, Nakajima T, Ohta K, et al. Determining prognostic factors for gastric cancer using the regression tree method[J]. Gastric Cancer, 2002, 5(4): 201-207.

[2] Koler AJ, Lilly MC, Arregui ME. Suprapancreatic and periportal lymph nodes are normally larger than 1 cm by laparoscopic ultrasound evaluation[J]. Surg Endosc 2004, 18(4): 646-649.

[3] 刘丽江,镇鸿燕,舒细记,等. 胃癌转移与微转移淋巴结的临床病理学研究[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(9): 1082.

[4] Kang J Y, Dolled-Filhart M, Ocal IT, et al. Tissue microarray analysis of hepatocyte growth factor/ met pathway components reveals a role for met, matriptase, and hepatocyte growth factor activator inhibitor 1 in the progression of node-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63(5): 1101-1105.

[5] Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, et al. Clinicopathological Features and Overexpression of Matrix Metalloproteinases in Intramucosal Gastric Carcinoma with Lymph Node Metastasis[J]. Clinical Cancer Research, 2000, 6(9): 3581-3584.

[编辑:张 麟;校对:刘红武]

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net