

# MMP-7 和 MMP-9 对葡萄胎恶变的预 测价值研究

戴淑真<sup>1</sup>/王灵芝<sup>1</sup>/李玉军<sup>2</sup>

(1. 青岛大学医学院附属医院妇科 2. 青岛大学  
医学院附属医院病理科, 青岛 266003)

## Predictive Values of MMP-7 and MMP-9 in Malignant Transformation of Hydatidiform Mole

DAI Shu-zhen, WANG Ling-zhi, LI Yu-jun  
(The Hospital Affiliated to Medical College of  
Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**【摘要】**背景与目的: 探讨基质金属蛋白酶-7(MMP-7)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在预测葡萄胎恶变中的作用。材料与方法: 采用免疫组织化学 PV-6000 法测定 49 例葡萄胎(其中 8 例恶变,列为葡萄胎恶变组)和 18 例正常绒毛组织中的 MMP-7 和 MMP-9 蛋白表达量。采用化学发光法测定了 49 例葡萄胎患者的 308 次血人绒毛膜促性腺激素(HCG)。结果: MMP-7、MMP-9 蛋白表达量在葡萄胎恶变组中的表达分别高于正常绒毛组和葡萄胎未恶变组 ( $P < 0.05$ ), 在正常绒毛组和葡萄胎未恶变组的表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 例血 HCG 持续阳性和 5 例血 HCG 降而复升的患者恶变为侵蚀性葡萄胎。结论: MMP-7 和 MMP-9 可能与滋养细胞的侵袭过程及程度有关,检测葡萄胎患者组织中 MMP-7 和 MMP-9 的蛋白表达,可以预测其恶变,并为临床预防性化疗提供依据。

**【关键词】**基质金属蛋白酶-7; 基质金属蛋白酶-9; 葡萄胎

中图分类号: R71

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2007)02-0110-03

**【ABSTRACT】** BACKGROUND & AIM: To explore the predictive values of MMP-7 and MMP-9 in malignant transformation of hydatidiform mole. MATERIALS AND METHODS: The protein expressions of MMP-7 and MMP-9 were evaluated by immunohistochemistry in 18 normal villi, 49 hydatidiform moles, in which 8 were malignantly transformed moles. The chemiluminescent immunoassay was used to measure the level of HCG in 49 hydatidiform moles. RESULTS: The protein expressions of MMP-7 and MMP-9 were significantly higher in malignantly transformed moles than that in normal villi and nonmalignantly transformed moles ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference between normal villi and nonmalignantly transformed mole ( $P > 0.05$ ). 8 hydatidiform mole cases which 3 cases persist positive and 5 cases up and down malignant into invasive mole. CONCLUSION: MMP-7 and MMP-9 may be involved in the invasion of the cytotrophoblast cells. Examining the expressions of MMP-7 and MMP-9 could be useful indexes for prediction of gestational trophoblastic disease and offer basis for clinical therapy.

**【KEY WORDS】** matrix metalloproteinase-7; matrix metalloproteinase-9; hydatidiform mole

葡萄胎是一种来源于胎盘绒毛滋养细胞的疾病,属良性病变,大多数可以经清宫治愈,但是它具有生长活跃及潜在恶变的特点,能恶变为侵蚀性葡萄胎和绒癌。由于该恶性肿瘤破坏能力强,很早即可通过血行转移而到全身,所以早期预防葡萄胎的恶变是葡萄胎处理的一项重要任务。预防性化疗虽有一定的预防作用,但由于

化疗药物均为选择性不强的细胞毒药物,都有一定毒性,且由于药物毒性及副反应处理不当导致死亡的报道不罕见。目前普遍认为不应将预防性化疗作为常规应用于所有葡萄胎患者,而只对有恶变倾向的葡萄胎患者给予预防性化疗,因此需要一种理想的指标来预测葡萄胎的恶变以指导临床预防性化疗。基质金属蛋白酶(matrix

收稿日期: 2006-11-09; 修订日期: 2006-12-15

作者简介: 戴淑真(1951-),女,山东聊城人,硕士,主任医师,研究方向: 妇科肿瘤。 E-mail: wlzqingdao@163.com

metalloproteinase, MMPs) 能降解基底膜的主要成分——IV型胶原,可促进肿瘤的侵袭及转移。而由于葡萄胎恶变过程需溶解子宫内层基质成分,所以其侵袭能力的指标备受关注。本研究通过检测 MMP-7, MMP-9 的蛋白在滋养细胞中的表达水平,探讨它们在预测葡萄胎恶变中的价值,为临床预防性化疗提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 收集青岛大学医学院附属医院病理科 1995 年 1 月~2003 年 1 月葡萄胎存档组织蜡块 49 例。查阅病例发现,随访期间 49 例葡萄胎中有 1 例部分性葡萄胎恶变为侵蚀性葡萄胎,7 例完全性葡萄胎恶变为侵蚀性葡萄胎,这 8 例列为葡萄胎恶变组。所有病例均有完整的临床病理资料,清宫前均未进行化疗,年龄为 20~54 岁,中位年龄为 27 岁,平均孕周 12 周。同时选取 18 例健康妇女人工流产的早孕绒毛作为对照,随访后未发生滋养细胞疾病或持续性血 HCG 升高,年龄为 23~36 岁,中位年龄为 28 岁,平均孕周为 12 周。

**1.2 实验方法** 采用免疫组织化学 PV-6000 法,

MMP-7, MMP-9 单克隆抗体及 PV-6000 试剂盒均购自北京中山公司,用已知的乳腺癌组织作为阳性对照, PBS 代替一抗作为阴性对照,实验步骤按照试剂盒说明进行。采用化学发光法测定血人绒毛膜促性腺激素(HCG),用罗氏电化学发光仪 Elecsys 2010 检测,血 HCG 正常范围为 0~10 IU/L。

**1.3 表达结果的判断标准** 免疫组织化学染色结果采用德国欧博同图像分析系统进行量化,以滋养细胞胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性,用平均光密度来衡量其表达强度,每个标本随机选取 5 个高倍镜视野(400 倍)进行分析,取其平均值作为该标本的表达水平。

**1.4 统计学方法** 所有数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用 SPSS11.5 统计软件,多组间资料比较采用 One-way ANOVA 单因素方差分析,两组间比较运用 LSD 法,相关分析采用 Pearson 法。

## 2 结果

**2.1 MMP-7 及 MMP-9 的组织定位** 如图 1~4,正常绒毛组织,葡萄胎组织的细胞滋养细胞和合体滋养



图 1 MMP-9 在恶变葡萄胎中的表达( $\times 200$ ) 图 2 MMP-7 在恶变葡萄胎中的表达( $\times 200$ ) 图 3 MMP-9 在未恶变葡萄胎中的表达( $\times 200$ )  
图 4 MMP-7 在未恶变葡萄胎中的表达( $\times 200$ )  
Figure 1 Expression of MMP-9 in malignant transformed mole( $\times 200$ ) Figure 2 Expression of MMP-7 in malignant transformed( $\times 200$ )  
Figure 3 Expression of MMP-9 In hydatidiform( $\times 200$ ) Figure 4 Expression of MMP-7 In hydatidiform mole( $\times 200$ )

细胞胞浆中均有 MMP-7, MMP-9 蛋白表达。

**2.2 MMP-7 及 MMP-9 在各组织中的表达** 见表 1。

**2.3 MMP-7, MMP-9 的相关性分析** 经 Pearson 相关性分析发现, MMP-9 与 MMP-7 蛋白在滋养细胞中表达存在正相关,  $r = 0.782, P = 0.000$ 。

表 1 MMP-7 与 MMP-9 蛋白在正常绒毛及妊娠滋养细胞疾病中的相对表达量的比较

Table 1 The expression of MMP-7 and MMP-9 in normal villi and gestational trophoblastic disease

Group	n	MMP-7( $\bar{x} \pm s$ )	MMP-9( $\bar{x} \pm s$ )
Normal villi	18	0.194 $\pm$ 0.011	0.196 $\pm$ 0.018
Hydatidiform mole	49		
Nonmalignant	41	0.204 $\pm$ 0.017 <sup>▲</sup>	0.206 $\pm$ 0.011 <sup>▲</sup>
Malignant	8	0.256 $\pm$ 0.034 <sup>#</sup>	0.276 $\pm$ 0.036 <sup>#</sup>

Compared with normal villi and nonmalignant, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; compared with normal villi, <sup>▲</sup> $P > 0.05$

**2.4 葡萄胎患者血 HCG 水平测定结果** 对 49 例葡萄胎患者清宫后进行了 308 次血 HCG 测定,整理结果发现,44 例患者 7 周内血 HCG 降至正常范围,其中 5 例 10 周后测定血 HCG  $> 100$  IU/L,5 例患者葡萄胎排除后 14 周血 HCG  $> 50$  IU/L,再次清宫后,2 例降至正常范围,所有病例随访后,3 例血 HCG 持续阳性和 5 例血 HCG 降而复升的患者发展为侵蚀性葡萄胎。

## 3 讨论

葡萄胎的恶变与滋养细胞的过度侵袭有关,滋养细胞具有取代血管内皮的特点,因此,恶性滋养细胞肿瘤极早就可以发生血道转移。MMPs 几乎可降解细胞外基质中除多糖以外的所有成分,是调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)动态平衡的最重要的酶系。

研究表明<sup>[1]</sup>,在植入过程中, MMPs 基因活化,滋养



层细胞分泌和表达 MMP-1、MMP-2、MMP-9,而纯化的多克隆抗 MMP-9 抗体可以阻断滋养层细胞对基质的浸润,表明 MMP-9 在滋养层细胞植入中起重要作用。滋养层细胞在胎盘形成时期(妊娠头 3 个月)表达及分泌较多的 MMPs,其中 MMP-9 分泌最多,是侵入过程的限速酶。MMP-7 又称基质溶解素,主要在上皮细胞中表达,与淋巴转移有关,对它的研究主要集中在胃肠肿瘤<sup>[2]</sup>。有关 MMP-7 在人滋养细胞中的作用尚未见报道,只有部分学者在动物体内研究了它在胚胎植入中的作用<sup>[3]</sup>。

本研究结果显示,MMP-7 蛋白在正常绒毛和葡萄胎组织的滋养细胞胞浆中均有表达,这从蛋白水平证实了 MMP-7 不仅仅是在上皮细胞中表达,在滋养细胞中也有表达。同时,MMP-7、MMP-9 蛋白表达在恶变葡萄胎组中的表达分别高于正常绒毛和未恶变葡萄胎组( $P < 0.05$ ),提示 MMP-7、MMP-9 蛋白表达在有恶性倾向的葡萄胎阶段即升高,因此,可以将有恶变倾向的葡萄胎列为恶性滋养细胞疾病,对其早期干预,防止其恶变。

临床用血 HCG 来随诊葡萄胎,一般认为葡萄胎排出 60~90 d,血 HCG 仍未降至正常范围,或持续不下降甚至上升者,表示葡萄胎有恶变可能<sup>[4]</sup>。本试验 8 例恶变的葡萄胎患者,MMP-7、MMP-9 蛋白表达均高于正常绒毛组织,其中 3 例血 HCG 持续阳性,5 例血 HCG 降而复升。而 41 例良性葡萄胎患者,MMP-7、MMP-9 蛋白表达与正常绒毛组织之间无差异,39 例血 HCG 成对数下降,其中 2 例血 HCG 下降不明显,考虑为残余葡萄胎,再次刮宫后血 HCG 降至正常范围。由此可知,MMP-7、MMP-9 蛋白表达水平与血 HCG 下降规律性均能反应葡萄胎的恶变倾向,但根据血 HCG 下降来判断葡萄胎恶变有一定的滞后性,因此,MMP-7、MMP-9 蛋白表达升高可以更早的反映葡萄胎的恶变倾向。目前普遍将年龄大于 40 岁,清宫前子宫大于妊娠月份,卵巢黄素化囊肿直径大于 6 cm,清宫前血 HCG > 100000 IU/L 列为葡萄胎恶变的高危因素<sup>[5]</sup>,当存在恶变高危因素时,葡萄胎易发生恶变,但由于准确性不高,特异性不强,因此影响到对预防性化疗的评估。本试验结果显示,发生恶变的 8 例葡萄胎中,至少存在一项恶变高危因素有 5 例(占 62.5%),MMP-7、MMP-9 蛋白表达高于正常绒毛组有 7 例(占 88.9%);未恶变的 41 例葡萄胎中,至少存在一项恶变高危因素有 16 例(占 39%),MMP-7、MMP-9 蛋白表达高于正常绒毛组仅有 5 例(占 12.2%),这说明 MMP-7、MMP-9 蛋白表达升高更能准确的反映葡萄胎的恶变倾向,且在葡萄胎清宫时即可预示葡萄胎恶变。

MMP-7 可以激活 MMP-9,许多学者进行了这方面的研究。Dorothea C<sup>[6]</sup>等研究发现,MMP-7 与明胶酶的活性调节有关,它能水解蛋白并激活游离的 pro-MMP-9 和 pro-MMP-9-TIMP-1 复合物。Wang<sup>[7]</sup>等研究 MMP-7 通过激活明胶酶的前体而促进卵巢癌细胞的浸润,MMP-7 能够激活 pro-MMP-2 和 pro-MMP-9,这种作用具有浓度依赖性,MMP-7 分泌到癌细胞的微环境,激活间质细胞分泌的明胶酶的前体而促进 ECM 的降解和癌细胞的转移。MMP-7 活化可能是对细胞外刺激和降解 ECM 的早发事件。这些研究结果充分说明,MMP-7 主要作用可能是部分激活 MMP-9,使 MMP-9 发挥最强大的水解细胞外基质的作用。本研究经相关性分析发现,MMP-7 蛋白表达增多时,MMP-9 蛋白表达也增多,两者之间存在正相关( $r = 0.782, P = 0.000$ )。这从蛋白水平表明了 MMP-7、MMP-9 之间存在正相关,且关系密切,在葡萄胎出现恶变之前就有 MMP-7 及 MMP-9 蛋白联合表达升高可能是葡萄胎恶变的早期表现。因此联合检测葡萄胎患者清宫组织中 MMP-7 和 MMP-9 蛋白的表达水平,有望成为预测葡萄胎恶变的指标,指导临床预防性化疗。

### 参考文献:

- [1] Wang H, Li Q, Shao L, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2, -9, -14 and tissue inhibition of metalloproteinase-1, -2, -3 in the endometrium and placenta of rhesus monkey(Macaco mulatta) during early pregnancy. [J] *Biology of Reproduction* 2001 65(1): 31-44.
- [2] Aihara R, Mochiki E, Kamiyama Y, et al. Matrilysin expression is a useful marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early stage signet ring cell carcinoma of the stomach[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(6): 491-497.
- [3] Rechtman MP, Zhanq J, Salamonsen LA, et al. Effect of inhibition of matrix metalloproteinases on endometrial decidualization and implantation in mated rats[J]. *J Reprod Fertil*, 1999, 117(1): 169-177.
- [4] 宋鸿钊. 滋养细胞肿瘤的诊断和治疗 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93-106.
- [5] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 319-329.
- [6] Dorothea C, Anne E, Eric W, et al. Activation of gelatinase-tissue-inhibitors-of-metalloproteinase complexes by matrilysin[J]. *J Biochem*, 1998, 331(6): 965-972.
- [7] Feng-qiang Wang, John So, Scott Reierstad, et al. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(1): 19-31.