

MMP-7, MVD 与乳腺癌生物学特性的关系

杨琳¹, 宋旭东², 郭宝文¹, 吴瑜¹, 姜海仙¹, 倪国颖³ (¹河北医科大学附属唐山市工人医院外科, ²华北煤炭医学院病理教研室, ³唐山市卫生监督所, 河北唐山 063000)

【关键词】乳腺癌; 免疫组化; 基质溶解素; 微血管密度

【中图分类号】R739.7 【文献标识码】B

0 引言 本文通过研究基质溶解素(MMP-7)、微血管密度(MVD)在乳腺癌中的表达, 探讨 MMP-7, MVD 对乳腺癌生物学特性的影响, 同时分析评判 MMP-7, MVD 的临床实用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 所有乳腺癌标本均源自唐山市工人医院外科 2003-07/2004-07 手术切除标本共 50 例, 患者均为女性, 年龄 28~80 岁, 术前均未接受任何抗肿瘤治疗。

1.2 方法 所取标本按年龄、瘤体大小、组织学类型、有无淋巴结转移及乳腺癌常规免疫组化检测指标(ER, PR, PCNA, p53 及 C-erbB-2)共分 9 组。结果判定: ① MMP-7 判定标准。通过双盲计数法, 随机选取 5 个高倍视野($\times 400$), 并计算其中所有肿瘤细胞的阳性表达率, 然后根据阳性表达率对该标本进行评判。棕黄色细胞数 $\leq 30\%$ 者为阴性标本, 棕黄色细胞数 $> 30\%$ 判定为阳性。② MVD 判定标准。先在低倍镜下寻找新生血管最密集区, 然后在高倍镜下观察染成棕色的单个细胞和细胞丛, 并以此作为一个血管, 计数结果以 5 个高倍视野中的血管均数表示。

2 结果 MMP-7 的表达部位主要在癌细胞胞质中, 呈棕褐色颗粒状(表 1)。

2.1 MVD 观察结果 本实验通过血管内皮细胞 CD34 的阳性表达, 间接反应乳腺癌间质中的微血管密度。CD34 表达于细胞质, 呈棕黄色颗粒(表 1)。

2.2 MMP-7 对乳腺癌 MVD 的影响 MVD 在 MMP-7 阳性和 MMP-7 阴性乳腺癌组织中分别为(33.6 ± 7.4)和(27.9 ± 9.4)。MMP-7 阳性组显著高于 MMP-7 阴性组($P < 0.05$)。

3 讨论 有研究证实, MMP-7 在中性 pH 环境中能降解结缔组织, 分解细胞外基质中所有大分子蛋白, 所以它的活性与肿瘤的侵袭和转移关系密切^[1]。本组实验发现, MMP-7 的表达与患者的年龄、肿瘤组织类型, ER, PR 无显著相关($P > 0.05$), 但与瘤体直径, 有无淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。

收稿日期 2005-07-12; 接受日期 2006-01-09

作者简介: 杨琳, 硕士, 主治医师。Tel: (0315)2689288 Email: tjngw@heut.edu.cn

表 1 不同乳腺癌中 MMP-7 和 MVD 的表达

组别	n	MMP-7		阳性率 (%)	MVD($\bar{x} \pm s$, 个/高倍镜)	
		+	-			
年龄(岁)	≤ 50	21	12	9	57.1	29.8 \pm 9.0
	> 50	29	19	10	65.5	32.1 \pm 8.5
肿瘤大小(cm)	直径 ≤ 2	22	7	15	31.8	28.6 \pm 9.8
	直径 > 2	28	22	6	78.6 ^a	34.6 \pm 7.0 ^a
淋巴结转移	+	27	20	7	74.1	34.4 \pm 7.5
	-	23	9	14	39.1 ^a	27.5 \pm 8.7 ^a
组织学类型	浸润性导管癌	40	25	15	62.5	31.5 \pm 9.0
	浸润性小叶癌	10	4	6	40.0	29.2 \pm 7.9
ER	+	28	13	15	46.4	29.9 \pm 9.2
	-	22	15	7	68.2	32.6 \pm 8.1
PR	+	24	16	8	66.7	32.4 \pm 8.7
	-	26	11	15	42.3	30.9 \pm 8.9
PCNA	+	34	24	10	70.6	33.2 \pm 8.4
	-	16	6	10	37.5 ^a	26.9 \pm 7.9 ^a
p53	+	29	20	9	69.0	33.3 \pm 8.9
	-	21	8	13	38.1 ^a	21.7 \pm 7.6 ^a
C-erbB-2	+	31	23	8	74.2	33.6 \pm 8.6
	-	19	6	13	31.6 ^a	27.4 \pm 7.7 ^a

^a $P < 0.05$ 与相应组别比较。

目前 PCNA, p53 与 C-erbB-2 已成为评判乳腺癌预后的三大常用指标。本实验中, 以上三项指标的阳性与阴性组间统计分析均有差异($P < 0.05$)。Impola 等^[2]在对口腔鳞癌的研究中发现, 缺乏 MMP-7 表达的癌细胞分化程度较高, 且较少转移。Watanabe 等^[3]用人口腔癌 NA 和 HSC-4 细胞做实验, 显示增高的 MMP-7 可以加速癌细胞的增殖速度。对比本实验结果, 表明 MMP-7 阳性表达的乳腺癌组织, 其癌细胞的增殖能力强、恶性程度高、临床预后差, 但 MMP-7 能否继 PCNA, p53 与 C-erbB-2 之后成为一项有效的临床评价指标, 还有待于大样本的跟踪随访。MMP-7 促进肿瘤血管生成的机制, 目前认为有以下两点: ① MMP-7 降解 ECM, 为新生血管的生长提供空间。此外, 在降解 ECM 同时, 还可产生一些小分子片段, 这些小分子片段可与血管内皮细胞表面受体相结合, 进而发挥一定诱导和促进作用。② 促进调节血管生长因子的合成与释放, 如 FGF-1, α -TNF, EGF。但是 MMP-7 对肿瘤血管生成的促进作用究竟有多大? 在肿瘤生长的哪个阶段发挥作用? 到目前为止所得实验数据尚少, 结论也很不明确, 因此有必要进一步研究 MMP-7 和肿瘤血管生成之间的关系。

【参考文献】

[1] Nabeshima K, Inoue T, Shimao Y, et al. Front-cell-specific expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and gelatinase A during cohort migration of colon carcinoma cells induced by hepatocyte growth factor/scatter factor[J]. Cancer Res, 2000, 60(13): 3364-3369.

[2] Impola U, Uitto VJ, Hietanen J, et al. Differential expression of matrixlysin-1(MMP-7), 92 kD gelatinase(MMP-9), and metalloelastase(MMP-12) in oral verrucous and squamous cell cancer[J]. J Pathol, 2004, 202(1): 14-22.

[3] Watanabe H, Lwase M, Ohashi M, et al. Role of interleukin-8 secreted from human oral squamous cell carcinoma cell lines[J]. Oral Oncol, 2002, 38(7): 670-679.

编辑 何扬举