

# TIMP-1、CDw75 表达 与胃癌侵袭转移关系的研究

李海霞,沈志祥,谭诗云

**摘要:**目的 探讨 TIMP-1、CDw75 在胃癌组织中的表达及其与胃癌浸润、转移和临床分期的关系。方法 用免疫组化法检测 TIMP-1、CDw75 抗原在 54 例胃癌组织及其相应正常胃粘膜中的表达。结果 胃癌组织中 TIMP-1、CDw75 抗原的表达均显著高于相应的正常胃粘膜组织 ( $P < 0.05$ ),且 TIMP-1 表达与肿瘤浸润深度 ( $\chi^2 = 13.410, P < 0.05$ )、胃癌 TNM 分期 ( $\chi^2 = 30.000, P < 0.01$ ) 显著相关。CDw75 抗原表达与肿瘤浸润深度 ( $\chi^2 = 9.314, P < 0.05$ )、临床 TNM 分期 ( $\chi^2 = 10.029, P < 0.05$ ) 及淋巴结转移 ( $\chi^2 = 9.610, P < 0.01$ ) 显著相关。结论 胃癌组织中 TIMP-1、CDw75 的表达能较好的反映肿瘤的生物进展,联合检测 TIMP-1、CDw75 可以帮助判断肿瘤的浸润、转移及患者的预后。

**关键词:** TIMP-1;CDw75; 胃癌;肿瘤转移

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578 (2002) 04-0288-03

## The correlation between TIMP -1 and CDw 75 and the invasion and metastasis of gastric carcinoma

LI Hai-xia, SHEN Zhi-xiang, TAN Shi-yun

Department of Digestive, RenMin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract:** **Objective** To study the expression of TIMP-1 and CDw75 in gastric carcinoma and their relationship between the expression and the infiltration and the stage of the cancer. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression of TIMP-1 and CDw75 in 54 cases of gastric carcinoma and normal gastric mucosa. **Results** The expression level of TIMP-1 and CDw75 in tumor tissue were significantly higher than that in corresponding normal mucosa ( $P < 0.05$ ), and TIMP-1 expression was correlated with invasive depth ( $\chi^2 = 13.410, P < 0.05$ ) and TNM stage ( $\chi^2 = 30.000, P < 0.01$ ). The expression of CDw75 antigen was also correlated with invasive depth ( $\chi^2 = 9.314, P < 0.05$ ), TNM stage ( $\chi^2 = 10.029, P < 0.05$ ) and lymph node metastasis ( $\chi^2 = 9.610, P < 0.01$ ). **Conclusion** These findings suggest that the expression of TIMP-1 and CDw75 in tumor tissue are good indicators of progression of gastric carcinoma, and the detection of them simultaneously can help to determine the biological aggressiveness of tumor and the prognosis of patients with gastric carcinoma.

**Keywords:** TIMP-1; CDw75; Gastric carcinoma; Metastasis

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其浸润转移是多步骤的复杂过程,是多因素综合作用的结果,其机制尚未完全明了。有研究表明<sup>[1,2]</sup>,基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)、CDw75 与胃癌的关系密切,可能在胃癌进展中起重要作用。本实验采用免疫组化法对胃癌、正常胃粘膜中 TIMP-1、CDw75 抗原的表达水平进行

了研究,以探讨 TIMP-1、CDw75 在胃癌浸润、转移及临床分期中的意义。

### 1 材料与方

1.1 材料 随机选取 1995 年 12 月至 1999 年 6 月间在我院普外科行胃大部切除术的 54 例胃癌的石蜡包埋组织标本,每例取原发癌组织、癌旁组织及正常粘膜,制备成 4 $\mu$ m 石蜡切片备用。病人年龄 38~72 岁,中位年龄为 59.5 岁,其中男 32 例,女 22 例,其他临床及病理资料见表 1,所有病例的诊断均经病理学证实。

1.2 方法 采用免疫组化 SP 法,抗 TIMP-1、CDw75 鼠抗人单克隆抗体购自 NeoMarkers 公司,SP

收稿日期:2002-01-31;修回日期:2002-06-04

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

试剂盒由福州迈新公司提供。TIMP-1、CDw75 抗的工作浓度均为 1:100, 按试剂盒所提供的说明书进行实验, 并以 PBS 液代替 抗作为阴性对照。

1.3 计算机图像分析 将免疫组化片用图像分析仪分析, 每片选择 4 个不重复的高倍视野, 计算阳性表达细胞数占全部细胞总数的百分率, 即阳性表达百分率。染色结果按如下分类: -, 组织标本未染色; +, <25% 的肿瘤细胞染色; ++, 25% ~ 50% 的肿瘤细胞染色; +++, 50% ~ 75% 的肿瘤细胞染色; ++++, >75% 的肿瘤细胞染色。

1.4 统计学分析 采用 *t* 检验、 $\chi^2$  检验及秩和检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TIMP-1、CDw75 在正常胃粘膜及胃癌组织中的表达

正常胃粘膜中 TIMP-1 无表达或仅见微弱表达,

表 1 胃癌临床病理参数与 TIMP-1、CDw75 表达的关系

临床病理指标	总例数	TIMP-1 染色结果				CDw75 染色结果		
		阴性	弱阳性	强阳性	<i>P</i>	阴性	阳性	<i>P</i>
肿瘤浸润深度								
T1	6	1	5	0		5	1	
T2	13	1	8	4		10	3	
T3	24	0	10	14	<0.05	10	14	<0.05
T4	11	0	3	8		3	8	
淋巴结转移								
转移组	32	0	13	19		11	21	
无转移组	22	2	13	7	>0.05	17	5	<0.01
远处转移								
M0	42	2	21	19		23	19	
M1	12	0	5	7	>0.05	5	7	>0.05
TNM 分期								
	18	1	17	0		14	4	
	6	1	2	3		4	2	
	15	0	4	11	<0.01	6	9	<0.05
	15	0	3	12		4	11	

注:TIMP-1 染色结果:(+、++) 为弱阳性;(+++、++++ ) 为强阳性

TIMP-1 在肿瘤组织中的表达与肿瘤浸润深度 ( $\chi^2=13.410, P < 0.05$ )、TNM 分期 ( $\chi^2=30.000, P < 0.01$ ) 呈显著相关。秩和检验结果显示, 按照 TNM 分期, TIMP-1 阳性表达 + 期与 期 ( $P < 0.01$ )、+ 期与 期 ( $P < 0.01$ ) 之间比较均有显著性差异, 期与 期之间比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。CDw75 抗原的表达与肿瘤浸润深度 ( $\chi^2=9.314, P < 0.05$ )、TNM 分期 ( $\chi^2=10.029, P < 0.05$ ) 及淋巴结转移 ( $\chi^2=9.610, P < 0.01$ ) 显著相关。按照 TNM 分期, CDw75 抗原表达 + 期与 期 ( $P < 0.05$ )、+ 期与 期 ( $P < 0.01$ ) 之间比较均有

而在 54 例胃癌组织中有 52 例 (96.3%) 呈阳性表达, 两者有显著差异 ( $P < 0.05$ )。染色结果如下: -, 2 例 (3.7%); +, 14 例 (25.9%); ++, 12 例 (22.2%); +++, 19 例 (35.2%); +++++, 7 例 (13.0%)。TIMP-1 阳性表达主要定位于肿瘤细胞的胞浆, 此外, 在癌巢周围的间质细胞中也可见有表达。在正常胃粘膜中 CDw75 抗原表达恒为阴性, 而在 54 例胃癌组织中 26 例 (48.1%) 呈阳性表达, 两者有显著差异 ( $P < 0.05$ )。其中: -, 28 例 (51.9%); +, 7 例 (13.0%); ++, 10 例 (18.5%); +++, 6 例 (11.1%); +++++, 3 例 (5.6%)。在胃癌组织中, CDw75 主要表达于肿瘤细胞的胞膜, 在其周围浸润的淋巴细胞、血细胞中也可见有 CDw75 的表达。

2.2 TIMP-1、CDw75 与胃癌浸润及转移的相关性分析, 见表 1

显著性差异, 期与 期之间比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。浸润程度较深 (T3+T4) 的肿瘤组织中 CDw75 表达 (22/35, 62.9%) 明显高于局限于粘膜及肌层 (T1+T2) 的病例 (4/19, 21.1%) ( $P < 0.01$ )。淋巴结转移组 CDw75 阳性表达率 (65.6%) 明显高于无淋巴结转移组 (22.7%) ( $P < 0.01$ )。TIMP-1、CDw75 表达均与患者性别、年龄及病理分型无明显相关。

## 3 讨论

基质金属蛋白酶 (MMPs) 是降解细胞外基质的

重要酶类, TIMPs 是 MMPs 的特异性抑制剂。最近在侵袭转移的分子机制方面的进展揭示了多种 MMPs 的重要作用, 在胃癌, MMP-2, MMP-7, MMP-9 及 MT-mmp-1 与肿瘤侵袭联系在一起。然而 MMPs 一旦被激活, TIMPs 就被诱导产生以对抗蛋白酶活性。在所有的 TIMPs 中, TIMP-1 作用最强, 无论肿瘤为何种类型, 它都可被诱导产生以对抗各种类型的 MMPs。鉴于上述理论基础, 有学者认为, TIMP-1 为 MMPs 的抑制因子, 对细胞外基质的降解过程起负性调控作用, 从而可抑制肿瘤细胞的侵袭转移<sup>[3]</sup>。然而在另外一些研究中出现了与之矛盾的结果, TIMP-1 尚可作为一种生长因子, 促进肿瘤细胞的生长增殖和转移<sup>[4]</sup>。Yoshikawa 等<sup>[5]</sup> 研究发现胃癌组织中 TIMP-1 的表达与肿瘤的侵袭转移呈正相关。我们的实验结果与后一种结论一致, TIMP-1 在胃癌组织中的表达明显高于正常粘膜, 且 TIMP-1 的表达与肿瘤浸润深度呈显著相关, 结合临床病理资料可见 TIMP-1 表达增高的胃癌, 向周围组织直接浸润的能力增强。在与胃癌临床分期的相关性研究中, TIMP-1 在 I、II 期肿瘤组织比正常粘膜稍高, 而在 III、IV 期中明显增高, 有显著性差异, 说明 TIMP-1 随胃癌的进展而表达增高。

在恶性转化中细胞表面糖蛋白和糖脂的组成和结构发生变化, 多为大范围的糖链化合物被涎酸化, 而涎酸化糖链化合物的肿瘤相关表达与恶性细胞的侵袭行为和转移潜能密切相关<sup>[6]</sup>。胃癌中多种涎酸化糖链化合物在检测肿瘤细胞的侵袭行为和反映疾病预后上已显示出了有用的临床价值<sup>[7]</sup>。CDw75 是由  $\alpha$ -半乳糖基-2,6-涎酸转移酶 (Sial T1) 产生的一类涎酸化糖抗原决定簇, 在研究 CDw75 与胃癌的关系时, Elpek 等<sup>[2]</sup> 发现 CDw75 抗原的表达可以作为胃上皮细胞恶性转化和胃癌生物侵袭行为的标志物。本研究结果显示, 非肿瘤胃粘膜中 CDw75 表达恒定阴性, 而在胃癌组织中有 26 例 (48.1%) 呈阳性表达。此外, 我们着力研究了 CDw75 抗原的免疫组化表达与胃癌的临床病理特征之间的关系, 结果表明 CDw75 抗原的表达与肿瘤浸润深度、TNM 分期及淋巴结转

移显著相关。肿瘤浸润较深 (T3、T4) 或伴有淋巴结转移的病例 CDw75 表达明显高于那些局限于粘膜、粘膜下层或肌层 (T1、T2), 不伴有淋巴结转移的病例。且 CDw75 随胃癌的进展而表达增加, 其在 I、II 期病例中的表达明显高于 III、IV 期。所有这些结果均说明 CDw75 在胃癌细胞向周围组织浸润以及突破基底膜向周围淋巴结转移过程中起着重要的作用, 或许可作为胃癌生物学行为的标志物。

综上所述, TIMP-1、CDw75 在胃癌组织中的表达明显高于正常粘膜, 且与一系列影响肿瘤进展水平和患者预后的临床病理因素显著相关。可以看出, TIMP-1、CDw75 的表达是评价胃癌生物恶性度的有用指标, 联合检测 TIMP-1、CDw75 可以帮助判断肿瘤的浸润、转移及患者的预后。

#### 参考文献:

- [1] Yoshikawa T, Saitoh M, Tsubura ya A, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the plasma of patients with gastric carcinoma. A possible marker for serosal invasion and metastasis [J]. *Cancer*, 1999, 86 (10): 1929-1935.
- [2] Elpek GO, Gelen T, Kar puzoglu G, et al. Clinicopathologic evaluation of CDw75 antigen expression in patients with gastric carcinoma [J]. *J Pathol*, 2001, 193 (2): 169-174.
- [3] Watanabe M, Takahashi Y, Ohta T, et al. Inhibition of metastasis in human gastric cancer cell lines transfected with tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene in nude mice [J]. *Cancer*, 1996, 77 (8 suppl): 1676-1680.
- [4] Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, et al. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) for a wider range of cells [J]. A possible new growth factor in serum. *FEBS Lett*, 1992, 298 (1): 29-32.
- [5] Yoshikawa T, Tsubura ya A, Kobayashi O, et al. Intratumoral concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91 (9): 1739-1744.
- [6] Kijima S, Suda I, Miyamoto Y, Toyoshima S, et al. Inhibition of experimental pulmonary metastasis of mouse colon carcinoma 26 subline by sialic acid nucleoside conjugate having sialyltransferase inhibitory activity [J]. *Cancer Res*, 1986, 46 (2): 858-862.
- [7] Ura H, Denno R, Hirata K, et al. Close correlation between increased sialyl Lewis X expression and metastasis in human gastric carcinoma [J]. *World J Surg*, 1997, 21 (7): 773-776.

(熊 静校对)