

大肠腺癌组织中 MMP-2 和 TIMP-2 的表达及临床意义

朱振龙¹, 张 钰², 杨艳红¹, 王政民¹, 焦晓青¹, 张瑞华¹

关键词: MMP-2; TIMP-2; 大肠腺癌; 免疫组化

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)03-0212-03

0 引言

近年来, 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 及基质金属蛋白酶抑制因子-2 (tissue inhibitor of MMP-2, TIMP-2) 在恶性肿瘤浸润和转移中的作用已成为目前肿瘤研究领域的一个热点, MMP-2 通过降解细胞外基质参与肿瘤的浸润和转移, 相反 TIMP-2 则可通过抑制 MMP-2 的活性起到抑制肿瘤浸润转移的作用^[1]。本研究通过免疫组化 ABC 法对大肠腺癌组织中的 MMP-2 和 TIMP-2 的表达进行检测, 并初步探讨其临床病理意义。

1 资料与方法

1.1 资料

收集河北医科大学第一医院病理科 2002 年 1 月~2006 年 1 月间各项临床资料较完整的大肠腺癌手术切除标本 96 例, 基本临床资料见表 1。所有标本均经病理证实为大肠腺癌。同时随机选取手术切除标本肿瘤远侧断端的正常大肠粘膜组织 20 例作为对照。

1.2 试剂与方法

石蜡包埋组织均作 5 μm 连续切片, 常规 HE 染色和免疫组织化学 ABC 法染色, 一抗 MMP-2 (CA-4001) 和 TIMP-2 (T2-NIC3) 购自 Do Ko 公司, 一抗的稀释度均为 1:50, 二抗和三抗购自福州迈新生物技术开发有限公司。用已知的乳腺癌阳性切片做阳性对照, 用 PBS 代替一抗作阴性对照

1.3 染色结果判断

MMP-2 和 TIMP-2 均主要在细胞质内表达, 镜

下观察肿瘤细胞胞质内出现棕黄色或褐色颗粒为阳性细胞, 根据阳性细胞百分率及显色深浅采用半定量积分法进行分级^[2]: 阳性细胞百分率积分: 未见明显阳性细胞者为 0 分; < 25% 为 1 分; 25%~75% 者为 2 分; > 75% 者为 3 分; 显色深浅积分: 不显色或显色不清者为 0 分; 浅黄色为 1 分; 棕黄色为 2 分; 棕褐色为 3 分。以上两项相加进行总积分计算, 为了便于统计学分析, 分阴性和阳性两大组; 阴性 (-): 0~3 分; 阳性 4 分。

1.4 统计学方法

用 χ^2 检验进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-2 和 TIMP-2 在正常大肠粘膜组织中的表达

MMP-2 和 TIMP-2 在正常大肠粘膜组织中主要定位于正常腺上皮的细胞质, 镜下腺上皮的细胞质内出现棕黄色颗粒, 见图 1, 2。本组 20 例正常大肠粘膜组织中 MMP-2 和 TIMP-2 的阳性表达率分别为 25% (5/20) 和 30% (6/20), 两者相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 MMP-2 和 TIMP-2 在大肠腺癌组织中的表达

在大肠腺癌组织中, MMP-2 和 TIMP-2 均主要定位于癌细胞的细胞质中, 呈棕黄色颗粒 (图 3, 4)。本组 96 例大肠腺癌组织中, MMP-2 和 TIMP-2 的阳性表达率分别为 68.75% (66/96) 和 31.25% (30/96), 两者相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 MMP-2 和 TIMP-2 的表达与患者临床病理特征的关系, 见表 1。

3 讨论

MMPs 是一组 Zn^{2+} 依赖性蛋白酶, 对细胞外基

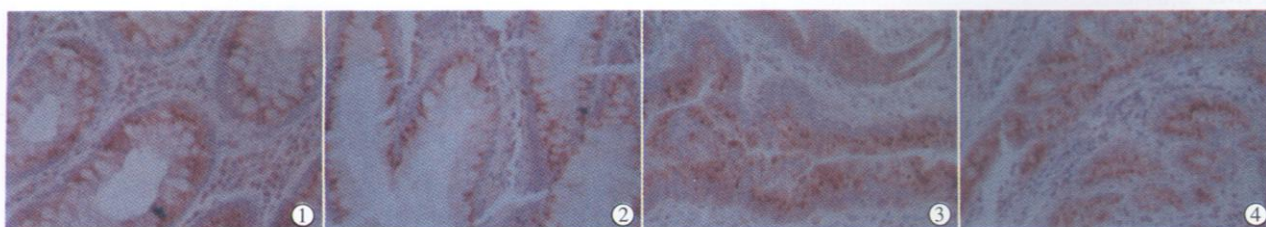
收稿日期: 2007-04-03; 修回日期: 2007-06-04

作者单位: 1. 050031 石家庄, 河北医科大学第一医院病理科; 2. 河北医科大学临床学院

作者简介: 朱振龙 (1966-), 男, 硕士, 教授, 主要从事临床肿瘤病理研究

表 1 MMP-2 和 TIMP-2 的表达与大肠腺癌患者临床病理特征的关系

组别	n	MMP-2 表达			TIMP-2 表达	
		阳性(例)	阳性率(%)	P	阳性(例)	阳性率(%)
性别						
男	52	36	69.23	> 0.05	18	34.62
女	44	28	63.64		14	31.82
年龄						
50	42	25	59.52	> 0.05	16	38.09
> 50	54	38	70.37		22	40.74
组织学分级						
	46	26	56.52	> 0.05	18	39.13
	20	12	60.00		8	40.00
	30	19	63.33		12	40.00
肿瘤位置						
结肠	40	28	70.00	> 0.05	14	35.00
直肠	56	42	75.00		21	37.50
Dukes 分期						
早期(A、B 期)	42	17	40.48	< 0.05	21	50.00
晚期(C、D 期)	54	44	81.48		8	14.82
淋巴结转移						
有	56	44	78.57	< 0.05	11	19.64
无	40	14	35.00		28	70.00



MMP-2 在正常大肠粘膜腺上皮中的表达(+++),ABC ×200 TIMP-2 在正常大肠粘膜腺上皮中的表达(+++),ABC ×200
 MMP-2 在大肠腺癌组织中的表达(+++),ABC ×200 TIMP-2 在大肠腺癌组织中的表达(+++),ABC ×200

图 1~4 大肠腺癌组织中 MMP-2 和 TIMP-2 的表达及临床意义

质(extra cellular matrix, ECM)有一定的降解作用, ECM 的降解重建平衡失调与肿瘤的浸润转移密切相关^[3]。在 MMPs 中,目前研究最热的是 MMP-2, 因为其能有效地降解 I、II 型胶原及层粘连蛋白成分,在肿瘤的浸润转移中起着重要的作用。但是它的活性却受到其组织抑制物 TIMP-2 的影响^[4,5]。

许多文献报道 MMP-2 在人胃癌、大肠癌及乳腺癌中表达增强,并且与肿瘤的浸润转移成正相关^[6,7],本研究结果与之相符。在本组资料中, MMP-2 在大肠腺癌中的阳性表达率(68.75%)明显高于正常大肠粘膜组织(25%) ($P < 0.05$);淋巴结

转移组的 MMP-2 阳性表达率为 78.57%,明显高于无淋巴结转移组 35.00% ($P < 0.05$);而且 MMP-2 的表达在 Dukes C 期和 D 期的阳性表达率(81.48%)亦明显高于 Dukes A 期和 B 期(40.48%) ($P < 0.05$)。同时本研究结果还显示 MMP-2 在大肠腺癌中的表达与患者性别、年龄及肿瘤的位置和分化程度无关($P > 0.05$)。以上结果提示 MMP-2 在大肠腺癌的发生发展及浸润转移中可能起着十分重要的作用。

TIMP-2 在大肠腺癌中的表达情况尚有一定的分歧,有些报道其表达上调,而另一些则认为其表达

下降^[8]。本组资料显示, TIMP-2 在大肠腺癌中的阳性表达率为 31.25%, 在正常大肠粘膜组织中的阳性表达率为 30.00%, 二者相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但 TIMP-2 在有淋巴结转移组的阳性表达率 (19.64%) 明显低于无淋巴结转移组的阳性表达率 (70.00%) ($P < 0.05$); 且在 Dukes C 期和 D 期中的 TIMP-2 的阳性表达率 (14.82%) 亦明显低于 Dukes A 期和 B 期的阳性表达率 (50.00%) ($P < 0.05$)。另外本组资料还显示, TIMP-2 的表达与患者性别、年龄及肿瘤的位置和分化程度也无关 ($P > 0.05$)。该结果表明 TIMP-2 与大肠腺癌的淋巴结转移和临床 Dukes 分期呈负相关, 提示 TIMP-2 具有一定的抑制肿瘤转移的能力。

尽管本组资料结果显示, MMP-2 和 TIMP-2 在正常大肠粘膜组织中的阳性表达率分别为 25% 和 30%, 二者相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但它们在结肠腺癌组织中的阳性表达率 (68.75% Vs 31.25%) 相比, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而且它们的表达呈负相关, 说明 MMP-2 与 TIMP-2 之间的平衡可能在肿瘤的浸润转移中起着重要作用, 推想 MMP-2 与 TIMP-2 的平衡失调在肿瘤浸润转移过程中可能比单纯的 MMP-2 或 TIMP-2 水平的变化有更大意义^[9], MMP-2 高表达的同时, TIMP-2 的低表达可能对大肠腺癌的预后有更重要的意义。

参考文献:

- [1] Kuga H, Morisaki T, Nakamura K, et al. Interferongamma suppresses transforming growth factor-beta-induced invasion of gastric carcinoma cells through cross talk of Smad pathway in a three-dimensional culture model[J]. *Oncogene*, 2003, 22(49): 7838-7847.
- [2] Curran S, Dundas SR, Buxton J, et al. Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8229-8234.
- [3] Roeb E, Matem S. Matrix metalloproteinase and colorectal cancers[J]. *Med Klim(Munich)*, 2003, 98(12): 763-770.
- [4] Baker EA, Bergin FG, Leaper DJ. Matrix metalloproteinase, their tissue inhibitors and colorectal cancers staining[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(9): 1215-1221.
- [5] Papadopoulou S, Scorilas A, Amogianaki N, et al. Expression of gelatinase-A (MMP-2) in human colon cancer and normal colon mucosa [J]. *Tumor Biol*, 2001, 22(6): 383-389.
- [6] Mook OR, Frederiks WM, Van Noorden CJ. The role of gelatinase in colorectal cancer progression and metastasis [J]. *Biochem Biophys Acta*, 2004, 1705(2): 69-89.
- [7] Koyma S. Enhanced cell surface expression of matrix metalloproteinase and their inhibitors, and tumor-induced host response in progression of human gastric carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(10): 1621-1630.
- [8] Morn A, Iniesta P, Garcia-Aranda C, et al. Clinical relevance of MMP-9, MMP-2, TIMP-1 and TIMP-2 in colorectal cancers[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 115-120.
- [9] Davidson B, Givant-Horwite V, Lazarovici P, et al. Matrix metalloproteinase (MMP), EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) and mitogen-activated protein kinases (MAPK): co-expression in metastatic serous ovarian sarcoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(7): 621-631.

[编辑:刘红武;校对:马福元]