

[文章编号] 1000-2200(2005)05-0383-03

·基础医学·

MMP-2、Ki67 在食管癌中的表达及与肿瘤增殖、转移的关系

于东红, 周 蕾, 郭冰沁, 承泽农, 王 萍

[摘要] 目的: 探讨食管癌组织 MMP-2 表达与肿瘤细胞增殖以及肿瘤侵袭、转移的关系。方法: 用免疫组织化学 S-P 法, 检测 75 例食管癌、30 例对照组(食管切缘正常组织) MMP-2、Ki67 的表达, 分析 MMP-2 表达与临床病理因素的关系。结果: 食管癌 MMP-2 和 Ki67 表达率分别为 82.7% 和 78.7% (均高于正常食管组织, $P < 0.005$), 两者均表达 51 例, 符合率为 74.7%, 两者差异无显著性 ($P > 0.05$); MMP-2 表达与癌细胞的血管侵袭、侵袭深度、食管旁淋巴结转移有一定的关系 ($P < 0.05 \sim P < 0.005$), 而与患者的年龄、性别和肿瘤大小均无明显关系 ($P > 0.05$)。结论: 食管癌的 MMP-2 表达与肿瘤细胞的增殖以及肿瘤侵袭、转移相关, 在食管癌的发展过程中起重要作用。MMP-2 可作为评价食管癌恶性潜能的生物学标志物。

[关键词] 食管肿瘤; 基质金属蛋白酶类; Ki67; 肿瘤转移

[中国图书资料分类法分类号] R 735.1 [文献标识码] A

Expression of MMP-2, Ki67 and its correlation with tumor proliferative and tumor metastasis in human esophageal carcinoma

YU Dong-hong, ZHOU Lei, GUO Bing-qin, CHENG Ze-nong, WANG Ping

(Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and its correlation with expression of Ki67 and proliferative, invasiveness and metastasis in human esophageal carcinoma (EC). **Methods:** The expressions of MMP-2 and Ki67 were detected in 75 cases of EC and 30 cases of controls by immunohistochemical stain (S-P method) and their relationship with the clinicopathologic factors was analyzed. **Results:** The positive rates of MMP-2 and Ki67 were 82.7% and 78.7% respectively in EC group. The positive rates of MMP-2 and Ki67 in EC group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The expressions of MMP-2 and Ki67 were detected in 51 cases, and the accord rate of was 74.7% ($P > 0.05$). The expression of MMP-2 in EC group was correlated with vessel invasion, depth of invasion, and metastasis to the paraesophageal lymph nodes except age, sex and tumor size ($P < 0.05 \sim P < 0.005$). **Conclusions:** The expression of MMP-2 in EC is closely related with proliferative, invasiveness and metastasis of tumor cell. Expression of MMP-2 might play an important role in the development of EC, and MMP-2 become a biological marker for evaluating the malignant potential of EC.

[Key words] esophageal neoplasms; matrix metalloproteinases; Ki67; neoplasm metastasis

转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征, 在此过程中, 肿瘤细胞需产生和诱导某些蛋白酶类以降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 才能穿越组织屏障, 向周围侵袭和转移。近年发现, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是人体内降解 ECM 的主要酶类, 可降解细胞外基质和基膜, 促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移^[1~4]。MMP-2 是 MMPs 的一员, 能促进细胞外基质和基膜的降解, 在肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用^[1~4]。Ki67 是增殖细胞核抗原, 能反映细胞群体增殖活性^[5]。MMP-2、Ki67 在食管癌中的表达及两者的关系以及 MMP-2 与肿瘤侵袭、转移的关系目前报道较少, 本研究通过免疫组织化学 (免疫组化) 染色技术, 对 75 例食管癌手术标本进行 MMP-2 和 Ki67 蛋白检测,

旨在探讨食管癌组织 MMP-2 表达与肿瘤细胞增殖、转移的关系。

1 材料与方法

1.1 标本及切片 收集我室外检档案中近 3 年来食管癌手术标本 75 例 (均为原发性鳞癌), 术前未经任何抗癌治疗。男 52 例, 女 23 例; 年龄 40~78 岁。在该组病例中随机选择 30 例食管癌切除段的两端切缘组织为正常对照组, 该组标本均经组织学确认为正常组织。所有标本经 10% 甲醛溶液固定, 4 μ m 连续切片, 分别进行苏木精-伊红 (HE) 染色和免疫组化染色。

1.2 方法 免疫组化采用 S-P 法染色, 抗 MMP-2 单克隆抗体、抗 Ki67 单克隆抗体, 购自北京中山生物技术有限公司, 工作浓度均为 1:50; S-P 试剂盒购自北京中山公司。按试剂盒说明书操作, 微波抗原修复, 用已知的阳性切片同时同一条条件下染色作为阳性对照, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

[收稿日期] 2005-02-25

[基金项目] 安徽省卫生厅自然科学基金资助项目 (No. 2002B075)

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233003

[作者简介] 于东红 (1955-), 女, 河北平泉县人, 教授。

1.3 结果判定 MMP-2 表达阳性为细胞质(少数胞膜)着棕黄色细颗粒, Ki67 表达阳性为细胞核着棕黄色细颗粒, 以每例切片中阳性的癌细胞或阳性的上皮细胞占全部细胞的比例计算, 完全阴性或阳性率 $< 10\%$ 者为(-); $> 10\%$ 为阳性, $< 10\% \sim 50\%$ 者为弱阳性; $> 50\%$ 者为强阳性。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 食管癌中 MMP-2、Ki67 的表达及相互关系 食管癌组织中 MMP-2 表达阳性率和 Ki67 表达阳性率均高于正常组 ($P < 0.05$), 但两者差异无显著性, 且具有较好的符合率 (74.7%) ($P > 0.05$) (见表 1、2)。MMP-2 表达阳性较多见于癌细胞浸润的前缘, 浸润至小血管内的癌细胞亦多呈阳性反应。在正常组织 MMP-2 阳性表达主要位于鳞状上皮的下 1/3。

表 1 不同组织 MMP-2 和 Ki67 的表达及相互关系 (n)

分组	n	MMP-2			Ki67		
		+	-	阳性率(%)	+	-	阳性率(%)
食管癌组	75	62	13	82.7	59	16	78.7
正常组	30	14	16	46.7	5	25	16.7
合计	105	76	29	72.4	64	41	61.0
χ^2	-	13.89			34.61		
P	-	< 0.005			< 0.005		

表 2 食管癌 MMP-2 表达与 Ki67 表达的关系 (n)

MMP-2 表达	Ki67 表达		合计	χ^2	P
	+	-			
+	51	11	62	0.21	> 0.05
-	8	5	13		
合计	59	16	75		

2.2 食管癌 MMP-2 表达与临床病理因素之间的关系 食管癌 MMP-2 表达阳性率在患者的年龄、性别和肿瘤大小之间差异均无显著性 ($P > 0.05$), 但癌细胞侵袭血管和外膜者的 MMP-2 表达阳性率均高于未侵袭者 ($P < 0.005$); 发生食管旁淋巴结转移者高于无转移者 ($P < 0.05$); 而远处淋巴结转移者的 MMP-2 表达阳性率与无转移者的 MMP-2 表达阳性率之间差异无显著性 ($P > 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

肿瘤侵袭和转移是癌细胞自原发灶脱落, 进入血管、淋巴管或体腔继而到达远处靶组织, 并形成新的继发灶的过程, 这一过程必须首先破坏其周围基质及脉管基膜成分 (ECM)^[6,7]。有研究表明,

MMPs 对 ECM 有广泛的降解作用, 是调节 ECM 动态平衡最重要的一大酶系^[1~4]。MMP-2 作为 MMPs 家族中重要成员, 是降解基底膜成分 IV 型胶原纤维的主要酶, 在癌细胞侵袭、转移中起重要作用^[1,6]。Ki67 是由分子量为 345 kDa 和 395 kDa 的两条多肽链组成的核蛋白。Ki67 的表达出现于除 G₀、G₁ 早期以外的细胞周期中, 并且有丝分裂后期迅速降解或失去抗原决定簇, 优于目前常用的增殖细胞核抗原 (PCNA), 因此, 被认为是能可靠、全面地反映细胞群体增殖活性的客观指标^[5,8]。在本实验中, 食管癌的 Ki67 表达明显高于正常对照组, 食管癌的 MMP-2 表达与 Ki67 表达的阳性率具有一致性 ($P > 0.05$), 说明食管癌的 MMP-2 表达与癌细胞的增殖活性相关, 同时提示处于高增殖状态的癌细胞存在着较大的分泌基质降解酶的能力。大量分泌的 MMP-2, 能降解细胞外基质与基底膜, 使得原本均匀、稳定的基底膜和细胞外基质结构被破坏, 为癌细胞穿出原发灶、侵入微血管、再突入靶器官形成转移灶开辟了道路^[9]。因此癌细胞 MMP-2 的大量分泌是肿瘤细胞具有较强侵袭和转移潜能的重要标志。

表 3 食管癌的临床病理因素与 MMP-2 表达的关系 [n ; 阳性率(%)]

病理因素	n	MMP-2 (+)	χ^2	P
年龄(岁)				
< 50	12	9(75.0)	0.00	> 0.05
≥ 50	63	53(84.1)		
性别				
女	23	18(78.3)	0.16	> 0.05
男	52	44(84.6)		
肿瘤大小				
< 3 cm	32	27(84.4)	0.11	> 0.05
≥ 3 cm	43	35(81.4)		
侵袭血管				
(+)	66	59(89.4)	17.37	< 0.005
(-)	9	3(3/9)		
侵袭深度				
侵袭外膜	34	33(97.1)	8.99	< 0.005
未侵及外膜	41	29(70.7)		
食管旁淋巴结转移				
(+)	32	30(93.8)	4.78	< 0.05
(-)	43	32(74.4)		
远处淋巴结转移				
(+)	25	24(96.0)	3.36	> 0.05
(-)	50	38(76.0)		

本研究结果还表明, MMP-2 在食管癌中的阳性表达率明显高于正常食管上皮 ($P < 0.005$), 尤其是

[文章编号] 1000-2200(2005)05-0385-03

大鼠高眼压视网膜缺血再灌注损伤形态学改变

代应辉¹, 李寿玲², 朱美玲², 陈 遯²

[摘要] 目的: 通过光镜及电镜观察大鼠高眼压视网膜缺血再灌注不同时间点的组织病理学改变。方法: 采用前房灌注生理盐水的方法制作实验性视网膜缺血再灌注模型, 分别在再灌注不同时间点取材, 通过光镜和电镜观察视网膜组织形态学及超微结构改变。结果: 缺血再灌注组早期主要表现为内核层水肿增厚, 晚期表现为视网膜萎缩变薄, 视神经节细胞减少。视网膜组织细胞凋亡见于缺血再灌注 12 h、24 h 及 48 h 组, 凋亡细胞主要位于内核层及神经节细胞层。结论: 高眼压视网膜缺血再灌注可造成视网膜结构严重损害。

[关键词] 视网膜病变; 缺血再灌注损伤; 凋亡; 大鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 774.12; R 619.9 [文献标识码] A

Study on the morphological change of retinal ischemia-reperfusion injury in experimental ocular hypertension rats

DAI Ying-hui¹, LI Shou-ling², ZHU Mei-ling², CHEN Ti²

(1. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004; 2. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the morphological changes of retinal injury in ischemia-reperfusion rats by microscopy and transmission electron microscopy. **Methods** The model of experimental ischemia-reperfusion injury was created by increasing the intraocular pressure of the rats. The retinal histopathologic and ultrastructural morphological changes were observed with the microscope and the transmission electron microscope at different times. **Results** The inner retinal layer swelled evidently in the early period and became atrophy; and the account of retinal ganglion cells decreased. The apoptotic cells could be seen at 12, 24 and 48 hour after ischemia, which mainly occurred in the retinal ganglion cells and the inner nuclear layer. **Conclusions** Retinal ischemia-reperfusion may cause serious damage to histopathology and ultrastructure of the retina.

[Key words] retinal diseases; ischemia-reperfusion injury; apoptosis; rats

[收稿日期] 2005-03-07

[作者单位] 1. 蚌埠医学院附属医院眼科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 安徽医科大学第一附属医院眼科, 安徽 合肥 230032

[作者简介] 代应辉(1969—), 男, 安徽寿县人, 硕士, 主治医师。

缺血性视网膜损伤是眼科常见的一种临床表现, 其病因种类繁多, 最常见的原因主要有视网膜血管阻塞性疾病、高眼压及影响视网膜血流量的眼科手术等。视网膜具有极其精细的解剖结构和复杂的

较多表达于癌细胞浸润的前缘, 浸润至小血管内的癌细胞亦多呈阳性反应, 说明 MMP-2 表达与食管癌有一定的关系, 且与癌细胞侵袭的生物学特性相符合。分析 MMP-2 表达与食管癌临床病理因素的关系, 发现 MMP-2 表达与癌细胞的血管侵袭、侵袭深度、食管旁淋巴结转移等恶性生物学行为亦均有一定关系, 这进一步证明 MMP-2 可促进食管癌的侵袭和转移, 在食管癌的进展过程中起重要作用。由此可见, MMP-2 不仅可成为评价食管癌恶性潜能的生物学标志物, 而且还可通过抑制 MMP-2 的表达和其活性来控制肿瘤进展, 成为抗肿瘤治疗的一个重要靶点和新策略。

[参 考 文 献]

[1] Jones JL, Walker RA. Control of matrix metalloproteinase activity in cancer [J]. *J Pathol*, 1997, 183(4): 377~379.
[2] 俞 岚, 汪万英, 王朝夫, 等. 卵巢肿瘤 MMP-2、MMP-9 及 TIMP-2 和细菌 L 型检测的意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2005, 30(3): 198~201.

[3] 王 璐, 张丽红, 李玉林, 等. 基质金属蛋白酶-9 及其 mRNA 在胃癌中的表达与血管新生的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(9): 782~786.
[4] Parsons SL, Watson SA, Collins HM, et al. Gelatinase (MMP-2 and -9) expression in gastrointestinal malignancy [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(11): 1495~1502.
[5] 靳玉兰, 张 伟, 刘伯齐, 等. 食管癌前病变及原位癌组织中 Ki67、P53、iNOS 的异常表达 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2001, 23(2): 129~131.
[6] 林秋雄, 曾仁海, 蔡秀玲, 等. 基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 在食管癌组织中的表达意义 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(3): 271~272.
[7] 周彩云, 姚济芬, 陈晓瑞. 基质金属蛋白酶 MMP-2、9 及其抑制因子 TIMP-1、2 在子宫颈鳞癌中表达的研究 [J]. *癌症*, 2002, 21(7): 735~739.
[8] Igarashi N, Takahashi M, Ohkubo H, et al. Predictive value of Ki-67, p53 protein, and DNA content in the diagnosis of gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 86(8): 1449~1454.
[9] 王爱东, 吕光成. 胃癌组织中 MMP-9 表达、微血管生成与胃癌侵袭和转移 [J]. *肿瘤杂志*, 2002, 22(1): 57~59.