

基质金属蛋白酶-2, -9 及铁蛋白对鉴别良恶性腹水的意义

韩明子, 范玉晶, 王双双

韩明子, 范玉晶, 王双双, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 韩明子, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. hanmingzi@medmail.com.cn

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2005-02-28 接受日期: 2005-03-22

摘要

目的: 检测良恶性腹水中 MMP-2, MMP-9 及 SF 的含量, 为鉴别良恶性腹水提供科学依据。

方法: 收集腹水患者 37 例, 其中肝硬化腹水 12 例, 结核性腹膜炎腹水 13 例, 消化系统恶性肿瘤腹水 12 例. 采用 ELISA 法分别检测腹水中 MMP-2, MMP-9 及 SF 的含量。

结果: 消化系统恶性肿瘤组中 MMP-2, SF 含量依次为 $(161.85 \pm 85.88) \mu\text{g/L}$, $(458.47 \pm 47.05) \mu\text{g/L}$, 明显高于肝硬化组 $[(93.00 \pm 31.69) \mu\text{g/L}, (188.80 \pm 148.35) \mu\text{g/L}]$ 和结核性腹膜炎组 $[(107.11 \pm 38.70) \mu\text{g/L}, (218.16 \pm 30.88) \mu\text{g/L}]$, ($P < 0.05$, $P < 0.001$). MMP-9 在肝硬化腹水、消化系统恶性肿瘤腹水、结核性腹膜炎腹水中依次升高, 分别为 $(9.02 \pm 2.18) \mu\text{g/L}$, $(18.36 \pm 8.26) \mu\text{g/L}$, $(48.90 \pm 16.37) \mu\text{g/L}$ 。

结论: MMP-2, SF 在恶性腹水中的表达量明显高于良性腹水组, MMP-9 在结核性腹膜炎腹水中明显升高. 因此 MMP-2, MMP-9 及 SF 可作为良恶性腹水的鉴别指标。

韩明子, 范玉晶, 王双双. 基质金属蛋白酶-2, -9 及铁蛋白对鉴别良恶性腹水的意义. 世界华人消化杂志 2005;13(7):927-928
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/927.asp>

0 引言

临床上由消化系统肿瘤引起的恶性腹水较常见, 但其与良性腹水的鉴别往往十分困难. 在腹水中查找癌细胞是鉴别良恶性腹水特异性最好的方法, 但其阳性率较低并且检查为阴性者也不能完全排除肿瘤诊断的可能性. 因此寻找一种可靠的腹水检测方法来鉴别良恶性腹水十分必要. 我们测定 37 例患者腹水中基质金属蛋白酶-2, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9, MMP-2) 及铁蛋白 (SF) 的含量, 并进行统计学分

析, 以期为临床良恶性腹水的鉴别提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择 2004-07/2004-12 哈尔滨医科大学附属第二医院住院患者腹水标本 37 例, 其中男性患者 30 例, 女性患者 7 例, 年龄平均为 45 ± 6 周岁. 分为三组: (1) 消化系统恶性肿瘤组 12 例, 其中胆囊癌 1 例, 原发性腹膜癌 4 例, 恶性间皮瘤 2 例, 食管癌 1 例, 直肠癌 1 例, 原发性肝癌 2 例, 胰头癌 1 例. 均经过 B 超、CT、MRI 及术后病理确诊. (2) 结核性腹膜炎腹水组 13 例, 该组患者依据结核中毒症状, 腹腔镜检查及抗痨治疗后腹水消失等综合指标做出诊断. (3) 肝硬化腹水组 12 例, 均为乙型肝炎后肝硬化, 经临床确诊排除各系统肿瘤并通过腹水常规除外自发性腹膜炎者。

1.2 方法 常规行腹腔穿刺术抽取腹水 5 mL, 3 000 r/min 离心 20 min, 取上清液. 按每次用量 1 mL 分装后置于 -80°C 冰箱冻存待测. 分别用 ELISA 法检测腹水中 MMP-2, MMP-9 及 SF 含量. 严格按照试剂盒要求进行操作. 采用 *t* 检验对检测结果进行统计学分析。

2 结果

各组腹水检测指标结果见表 1. MMP-2 在消化系统恶性腹水组中的水平明显高于肝硬化和结核性腹膜炎组 ($P < 0.05$), 而在结核性腹膜炎及肝硬化组间无显著差异 ($P > 0.05$); MMP-9 在 3 组腹水中均有显著差异 ($P < 0.001$), 且在肝硬化组、消化系统肿瘤组、结核性腹膜炎组中依次升高; SF 在肝硬化组、结核性腹膜炎组、消化系统肿瘤组中依次升高, 3 组均有显著差异 ($P < 0.001$).

3 讨论

基质金属蛋白酶是一种肽链内切酶, 对肿瘤的侵袭和转移产生重要作用^[1-3]. 大量文献表明: 基质金属蛋白酶特别是 MMP-2 及 MMP-9 与恶性肿瘤侵袭和转移的关系较为密

表 1 各组腹水 MMP-2, MMP-9, SF 含量 (mean \pm SD, $\mu\text{g/L}$)

组别	n	MMP-2	MMP-9	SF
消化系统肿瘤组	12	161.85 ± 85.88^a	18.36 ± 8.26^b	458.47 ± 47.05^b
结核性腹膜炎组	13	107.11 ± 38.70	48.90 ± 16.37^d	218.16 ± 30.88^d
肝硬化组	12	93.00 ± 31.69	9.02 ± 2.18	188.80 ± 148.35

^a $P < 0.05$ vs 肝硬化组, 结核性腹膜炎组; ^b $P < 0.001$ vs 结核性腹膜炎组, 肝硬化组; ^d $P < 0.001$ vs 肝硬化组.

切^[4-8]. MMP-2, MMP-9 不仅可以降解细胞外基质成分, 还能够降解IV型胶原, 从而直接导致基底膜的破坏^[9-11], 使肿瘤细胞释放入血. 许多恶性肿瘤患者外周血中MMP-2, MMP-9 的含量均有明显升高^[14-17], 但在腹水中检测基质金属蛋白酶, 国内外还少有研究.

MMP-2, MMP-9 主要由肿瘤细胞及肿瘤周边间质细胞产生并释放入血, 因而我们推测肿瘤细胞发生腹膜转移时也可将MMP-2, MMP-9 释放入腹水, 使恶性腹水中可以检测出MMP-2及MMP-9. 我们的实验结果证明: MMP-2, MMP-9 在肝硬化腹水组、消化系恶性肿瘤腹水组、结核性腹膜炎腹水组均有表达, 且均有显著差异. 而且在结核性腹膜炎组中MMP-9的平均值高于消化系肿瘤组的平均值, 因此我们认为, 腹水中MMP-9可能主要来源于宿主的炎症细胞和基质细胞, 而不是肿瘤本身. 另外, 恶性肿瘤和结核性腹水中的MMP-9高于漏出液, 这充分说明MMP-9不仅可以参与恶性腹水的生成, 也与良性腹水的形成密切相关, 考虑其机制与MMP-9降解基底膜而导致毛细血管壁的通透性增强有关. 本组研究显示: MMP-9在结核性腹膜炎腹水中的含量明显高与消化系肿瘤组, 而消化系肿瘤组又明显高于肝硬化腹水组; 同时MMP-2在恶性腹水中有较高表达, 且与其他两组比较具有显著差异, 所以我们认为MMP-2, MMP-9对良恶性腹水鉴别具有重要意义.

铁蛋白是一种含铁蛋白质复合物, 广泛存在于肝、脾、骨髓中. 正常人血清中可含少量铁蛋白. 肿瘤细胞具有较强的合成铁蛋白异构体的能力. 当机体患恶性肿瘤时, 血清铁蛋白升高^[18-20], 同时肿瘤组织也可将合成的铁蛋白直接释放入腹水, 造成癌性腹水中铁蛋白含量明显升高. 我们的实验结果显示: 癌性腹水中SF含量显著高于良性腹水组, 而肝硬化组又显著低于结核性腹膜炎组. 因此, 可以认为SF不仅可以用来鉴别良恶性腹水的性质, 还可以用来鉴别结核与非结核性腹水.

总之, MMP-2, MMP-9 及 SF 对鉴别良恶性腹水的性质具有重要意义, 如联合检测将大大提高恶性腹水的检测率.

4 参考文献

- 1 Liu HL, Li XH, Wang DY, Yang SP. Matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in fibro tic rat liver. *World J Gastroenterol* 2000;6:881-884
- 2 Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinase:molecular aspects of their roles in tumor invasion and metastasis. *Eur J*

- 3 *Cancer* 2000;36:1621-1630
- 3 Wassa ET, Lomme RM, DeGroot J, Wobbes T, Hendriks T. Tissue levels of active matrix metalloproteinase-2 and -9 in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1876-1883
- 4 Wang ZN, Xu HM. Relationship between collagen IV expression and biological behavior of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2000;6:438-439
- 5 He YD, Zhao YW, Kong LF, Yin PZ. Activity alternating of matrix metalloproteinase-2 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:925-953
- 6 Zhu ZY, Du Z, Wang YJ, Zhang W, Sun BC. Examination of Ecadherin and matrix metalloproteinase and its significance in primary HCC. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:839-840
- 7 Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002;295:2387-2392
- 8 Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:161-174
- 9 Stracke JO, Hutton M, Stewar M, Pendas AM, Smith B, Lopezotín C, Murphy G, Knauper V. Biochemical characterization of the catalytic domain of human matrix metalloproteinase 19. Evidence for a role as a potent basement membrane degrading enzyme. *J Biol Chem* 2000;275: 14809-14816
- 10 Uria JA, Lopez-Otin C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res* 2000;60:4745-4751
- 11 Stock UA, Wiederschain D, Kilroy SM, Shum-Tim D, Khalil PN, Vacanti JP, Mayer Jr JE, Moses MA. Dynamics of extracellular matrix production and turnover in tissue engineered cardiovascular structures. *J Cell Biochem* 2001;81:220-228
- 12 Lauer-Fields JL, Tuzinski KA, Shimokawa K, Nagase H, Fields GB. Hydrolysis of triple-helical collagen peptide models by matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 2000;275:13282-13290
- 13 Fan YJ, Han MZ. The relation of matrix metalloproteinase and digestive tumor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12:2174-2176
- 14 Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43(Suppl): S42-51
- 15 Ji F, Wang WL, Yang ZL, Li YM, Huang HD, Chen WD. Study on the expression of matrix metalloproteinase-2 mRNA in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 1999;5:455-457
- 16 Jiang ZS, Gao Y. Biological feature of matrix metalloproteinase and its action in metastasis of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1403-1404
- 17 Ellenrieder V, Alber B, Lacher U, Hendler SF, Menke A, BoeckW, Wagner M, Wilda M, Friess H, Buchler M, Adler G, Gress TM. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int J Cancer* 2000;85:14-20
- 18 Filie JD, Buckler CE, Kozak CA. Genetic mapping of the mouse ferritin light chain gene and 11 pseudogenes on 11 mouse chromosomes. *Mamm Genome* 1998;9:111-113
- 19 Juan SH, Aust SD. The effect of putative nucleation sites on the loading and stability of iron in ferritin. *Arch Biochem Biophys* 1998;350:259-265
- 20 Powell AK. Ferritin. Its mineralization. *Met Ions Biol Syst* 1998; 35:515-561