

子宫内膜癌中 MMP-7、E-CAD 的表达及意义

关小倩¹, 王志坚²

Expression and Clinical Significance of Matrix Metalloproteinase 7 and E-cadherin in Carcinoma of Endometrium

GUAN Xiao-qian¹, WANG Zhi-jian²

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, The 202 Hospital of PLA

Abstract: Objective To study the expression and clinical significance of Matrix metalloproteinase 7 (MMP-7) and E-cadherin (E-CAD) in carcinoma of endometrium tissue. **Methods** Tissue specimens of the endometrium were respectively collected from 72 patients with carcinoma of endometrium, 64 patients with precancerous tissue and 80 normal women. Immunohistochemical analysis was employed to detect the expression of MMP-7 and E-CAD in these specimens. **Results** The expression rate of MMP-7 was significantly higher in carcinoma of endometrium group and precancerous tissue group than those in normal group. In normal group and precancerous tissue group, the expression rate of E-CAD was significantly higher than those in carcinoma of endometrium group. MMP-7 expression amplified significantly when clinical disease period raised, tissue classification decreased and lymph node transferred. The expression of E-CAD was found antithesis in these situation and had inverse correlation with MMP-7. **Conclusion** MMP-7 plays an important role in carcinoma of endometrium beginning. MMP-7 increment and E-CAD abatement are the important promoting factors in the infiltration and transition of carcinoma of endometrium.

Keywords: Carcinoma of endometrium; Matrix metalloproteinase 7; E-cadherin

摘要:目的 探讨 MMP-7、E-CAD 在子宫内膜癌组织中的表达及意义。方法 利用免疫组化方法观察 72 例内膜癌组织、64 例癌前病变组织和 80 例正常子宫内膜中 MMP-7 及 E-CAD 的表达情况。结果 内膜癌组、癌前病变组 MMP-7 的阳性表达明显高于正常内膜组 ($P < 0.01$), 而前两组之间无显著差异。内膜癌组 E-CAD 的阳性表达明显低于正常内膜组和癌前病变组 ($P < 0.05$), 后两组之间无显著差异。随临床分期增高、组织分化程度降低、淋巴结转移, MMP-7 表达明显增强, E-CAD 表达明显下降 ($P < 0.01$)。E-CAD 与 MMP-7 表达之间存在负相关 ($r = -0.360$, $P < 0.001$)。结论 MMP-7 在内膜癌发生过程中起了重要作用, MMP-7 表达增强和 E-CAD 表达减少, 是内膜癌浸润和转移的重要促进因素。

关键词: 子宫内膜癌; 基质金属蛋白酶 7; E-钙粘素

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)04-0226-03

0 引言

基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类与肿瘤浸润和转移密切相关的生物酶, 它可以通过降解细胞外基质、调节细胞凋亡、增加细胞黏附能力、促进新血管生成来促进肿瘤细胞的生长、浸润和转移^[1], 基质金属蛋白酶 7 (MMP-7) 就是其中重要的一种。研究表明, MMP-7 与许多上皮性肿瘤的转移能力有关^[2]。E-钙粘素 (E-cadherin, E-CAD) 是钙粘素族的一员, 广泛分布于上皮类细胞中, 在上皮细胞维持极性和完整性方面起重

要作用, 其表达的缺失则导致细胞黏附能力下降, 分散能力加强。为了解 MMP-7 及 E-CAD 与子宫内膜癌发生、发展的关系, 我们利用免疫组化方法研究了子宫内膜癌病变组织中 MMP-7 及 E-CAD 的表达情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 1995 年 1 月至 2003 年 1 月在我院手术并经病理诊断为子宫内膜癌患者 72 例为研究对象, 平均年龄 59.4 岁, 临床分期: I 期 28 例, II 期 20 例, III 期 18 例, IV 期 6 例; 组织学分类: G₁ 30 例, G₂ 24 例, G₃ 28 例。所有患者术前均未行放疗、化疗及激素治疗。选取同期手术的子宫内膜复杂增生及不典型增生患者 64 例为对照组 1, 平均年

收稿日期: 2003-05-26; 修回日期: 2003-09-27

作者单位: 1. 116011 辽宁大连医科大学附属第一医院肿瘤科; 2. 中国人民解放军第 202 医院妇产科

龄58.6岁,子宫内膜正常的良性疾病患者80例为对照组2,平均年龄56.8岁。各组患者年龄无显著差异。

1.2 方法 全部标本来自我院病理科诊断存档组织蜡块,蜡块切片5μm,免疫组化染色(SP法)。鼠抗人MMP-7单抗、鼠抗人E-CAD单抗及免疫组化染色SPTM试剂盒由福州迈新公司提供。用200倍和400倍镜观察各组样本腺上皮细胞染色情况。

1.3 结果判定标准 阳性细胞胞浆内有棕黄色颗粒沉着,染色明显高于背景。阳性表达:(+)阳性细胞10%;(++)阳性细胞10%~60%;(+++)阳性细胞>60%。

1.4 统计学方法 样本阳性百分率的比较采用²检验,指标相关性采用Spearman相关分析。用SPSS 11.0软件完成。

2 结果

2.1 MMP-7、E-CAD在各组子宫内膜组织中的阳性表达

MMP-7蛋白阳性产物定位于腺上皮胞浆,部分

定位于胞膜,间质细胞中无表达。结果显示,内膜癌组、癌前病变组MMP-7的阳性表达明显高于正常内膜组($P < 0.01$),前两组之间无显著差异。E-CAD定位于腺上皮胞膜,部分细胞存在胞浆染色,但强度较弱。内膜癌组E-CAD的阳性表达明显低于正常内膜组和癌前病变组($P < 0.05$),后两组之间无显著差异,见表1。

2.2 子宫内膜癌MMP-7、E-CAD表达与临床病理之间的关系

随临床分期增高、组织分化程度降低和淋巴结转移,MMP-7表达增强,E-CAD表达减弱:MMP-7在临床期、~期的表达明显高于I期($P < 0.05$),E-CAD在~期的表达明显低于I期($P < 0.05$)。G₃组中MMP-7阳性率明显高于G₁组和G₂组($P < 0.05$),E-CAD在G₃组中表达则明显低于G₁组和G₂组($P < 0.05$)。有淋巴结转移的7例组织中MMP-7阳性率100%,且有6例为强阳性表达,明显高于无淋巴结转移组($P < 0.01$)。E-CAD在淋巴结转移组的表达明显低于无淋巴结转移组($P < 0.001$),见表2。

表1 MMP-7、E-CAD在子宫内膜组织中的阳性表达

组别	总例数	MMP-7				E-CAD			
		+	++	+++	阳性率(%)	+	++	+++	阳性率(%)
内膜癌组	72	18	20	25	87.5 *	18	16	14	66.7 * *
癌前病变组	64	18	14	16	75 *	16	19	18	82.8
正常组	80	20	10	5	43.8	20	28	30	97.5

*与正常对照组比较 $P < 0.01$, **与癌前病变组比较 $P < 0.05$,与正常对照组比较 $P < 0.001$

表2 MMP-7、E-CAD与临床病理之间的关系

临床病理	例数	MMP-7				E-CAD			
		+	++	+++	阳性率(%)	+	++	+++	阳性率(%)
临床分期									
I期	28	6	7	7	71.4	9	8	4	75
期	20	4	6	8	90 *	4	5	4	65
~期	24	3	6	13	91.7 *	6	4	3	54.2 *
组织分化									
G ₁	30	8	8	7	76.7	9	7	7	76.7
G ₂	24	5	8	6	79.2	6	5	5	66.7
G ₃	28	7	9	10	92.9 **	8	4	2	50 **
淋巴结转移									
有	7	0	1	6	100 ***	1	1	0	28.6 ***
无	65	13	18	22	81.5	18	16	9	66.2

*与I期比较 $P < 0.05$, **与G₁和G₂比较 $P < 0.05$, ***与无淋巴结转移组比较 $P < 0.01$

2.3 子宫内膜癌MMP-7与E-CAD表达强度之间相互关系

对内膜癌标本MMP-7和E-CAD进行Spear-

man相关分析,两者之间存在负相关($r = -0.360$, $P < 0.001$),随着MMP-7表达增强,E-CAD表达水平降低。

3 讨论

3.1 MMP-7 与子宫内膜癌发生、发展的关系

Newell 等人证实, MMP-7 的基因表达与结肠癌、直肠癌、乳腺癌等发病有密切关系^[3], MMP-7 转基因大鼠子代发生结直肠癌和乳腺癌的几率明显增高。体外研究发现, 内膜癌细胞株 ishikawa 浸润能力随 MMP-7 增多而增强^[4], 并且具有雌激素受体依赖性。本研究表明, 从正常内膜、癌前病变到内膜癌组织, MMP-7 表达强度逐渐增高, 癌前病变及内膜癌中 MMP-7 表达显著高于正常内膜组织 ($P < 0.01$), 说明 MMP-7 在内膜癌发生过程中起到了重要作用, 在子宫内膜恶变时, 恶变组织分泌 MMP-7 增加, 破坏局部组织结构, 降解基底膜, 从而促进肿瘤生长。

子宫内膜癌的转移方式主要为直接浸润和淋巴转移, 促进其转移的因素目前尚不清楚。本研究显示, 随着内膜癌临床分期的增加、组织分化程度降低和淋巴结的转移, MMP-7 的表达明显增强, 说明 MMP-7 在内膜癌转移中也起到了重要作用。MMP-7 能够降解肿瘤细胞浸润和向淋巴结锚定过程中必需通过的含有胶原的屏障, 这可能是其促进内膜癌细胞不断浸润和淋巴转移的机理。

3.2 E-CAD 与子宫内膜癌转移的关系

Ochiai 等发现, 原位癌的浸润是以单个细胞形式浸润到基质中的, 这些细胞不表达 E-CAD^[5]。说明在一个瘤体内首先是那些不表达 E-CAD 的细胞脱离瘤体, 进而引起转移不断形成。另有研究表明, E-CAD 阴性内膜癌株 NUE-1 比 E-CAD 阳性内膜癌株 HEC-108 浸润能力强, 但经抗 E-CAD 抗体处理后, HEC-108 浸润能力明显增强, 而 NUE-1 的浸润能力不变, 说明 E-CAD 的失表达与内膜癌转移能力关系密切^[6]。本研究显示, 由正常内膜、癌前病变到内膜癌, E-CAD 表达强度逐渐降低, 且内膜癌 E-CAD 水平随临床分期的增高、组织分化程度的降低、淋巴结转移而表达下降, 说明 E-CAD 的低表达是促进内膜癌转移的一个原因。E-CAD 能够通过

细胞间黏附作用抑制正常细胞间的离散, 但随着内膜细胞的恶变, E-CAD 表达下降, 不能起到细胞连接作用, 使细胞脱离瘤体发生转移。

3.3 子宫内膜癌 MMP-7 分泌与 E-CAD 表达的关系

另一项研究表明, 在体外培养的肿瘤细胞中加入 MMP-7, 培养基中出现一种 80KD 的 E-CAD 可溶性片段 (sE-CAD), 并且肿瘤细胞的浸润能力明显加强, 说明 MMP-7 能够降解 E-CAD, 并促进肿瘤细胞浸润^[7]。本研究证实, MMP-7 与 E-CAD 存在明显负相关, MMP-7 可以抑制 E-CAD 表达水平。MMP-7 以 E-CAD 为底物进行降解, 从而破坏细胞之间的正常连接, 导致细胞分散能力和肿瘤浸润能力增强。但其具体作用机制尚不完全清楚, 有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair [J]. Arch Dermatol Res, 1998, 290 (Suppl): S12-23.
- [2] McDonnell S, Navre M, Coffey RJ, et al. Expression and localization of the matrix metalloproteinase MMP-7 in human gastric and colon carcinoma [J]. Mol Cell Oncol, 1991, 4 (6): 527-533.
- [3] Newell KJ, Matrisian LM, Driman DK. Matrix metalloproteinase-7 expression in ulcerative colitis-related tumorigenesis [J]. Mol Cell Oncol, 2002, 34 (2): 59-63.
- [4] Mizumoto H, Saito T, Ashihara K, et al. Acceleration of invasive activity via matrix metalloproteinases by transfection of the estrogen receptor-alpha gene in endometrial carcinoma cells [J]. Int J Cancer, 2002, 100 (4): 401-406.
- [5] Ochiai A, Akimoto S, Shimoyama Y, et al. Frequent loss of EphA2 expression in scirrhous carcinomas with scattered cell growth [J]. Jpn J Cancer Res, 1994, 85 (3): 266-273.
- [6] Okamura N, Mori Y, Endo T, et al. Experimental studies on the cell adhesion molecule E-cadherin and in vitro invasion of endometrial carcinoma cell lines [J]. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1996, 48 (5): 335-342.
- [7] Noe V, Finlayson B, Jacobs K, et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrix metalloproteinase-1 [J]. J Cell Sci, 2001, 114 (1): 111-118.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]