

血清 MMP-9 在肺癌侵袭和转移中的意义

Significance of Serum MMP-9 Level on Invasion and Metastasis in Patients with Lung Cancer
WANG Xin, SUN Zhen, LIU Cheng, et al.

王欣¹, 孙贞¹, 刘成¹, 孙宁¹, 祝丽晶¹, 陈小颖²

(1. 乳山市人民医院, 山东乳山 264500; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

摘要: [目的] 研究基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)在肺癌患者侵袭和转移中的意义。[方法] 收集肺癌患者血清 70 例, 健康体检者血清 60 例, 通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清样本中 MMP-9 的表达水平。[结果] MMP-9 在肺癌患者血清中的含量明显高于健康人群; 且有淋巴结转移组血清 MMP-9 水平显著性高于无淋巴结转移组; 在不同病理类型肺癌组间 MMP-9 水平差异无统计学意义。[结论] MMP-9 可以作为临床判断肺癌侵袭和转移的生物学指标。

关键词: 基质金属蛋白酶-9; 肺癌; 侵袭; 转移

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0821-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B017

近年来肺癌的发病率及死亡率明显增高, 70% 以上患者被确诊时已为中晚期。肺癌的发生发展及侵袭转移机制是近年来研究的热点问题。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)在恶性肿瘤的浸润和转移中扮演重要角色。本文通过对血清 MMP-9 的检测来探讨其能否作为临床判断肺癌侵袭及转移的生物学指标的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2015 年 12 月乳山市人民医院 70 例肺癌患者, 所有患者均经支气管镜或肺肿块病理活检确诊, 并排除其他恶性肿瘤。其中男性 37 例, 女性 33 例; 年龄 34~90 岁, 平均年龄 62.2 ± 18.3 岁; 按照病理类型分: 鳞癌 34 例, 腺癌 26 例, 小细胞肺癌 10 例; 按照淋巴结转移情况分: 无淋巴结转移(N_0) 27 例, 有淋巴结转移($N_1 \sim N_3$) 43 例。依据国际抗癌联盟肺癌分期规范第七版进行分期^[1], 其中 I 期 9 例, II 期 26 例, III 期 18 例, IV 期 17 例。另选取 60 例健康体检者为对照组, 其中男性 33 例, 女性 27 例; 年龄 18~90 岁, 平均年龄 58.7 ± 17.9 岁。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2013WS0066); 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201440435)

通讯作者: 陈小颖, 主管技师, 硕士; 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海市浦东新区东方路 1630 号(200127); E-mail: 470538393@qq.com

收稿日期: 2017-02-20; **修回日期:** 2017-03-27

癌组与对照组在性别比例、平均年龄和平均体重之间差异无统计学意义(Table 1)。参与实验者均知晓本实验的目的并同意采集实验标本。

1.2 方法

标本采集: 晨起时采集受试者空腹静脉血 5ml (不含有抗凝剂), 即刻送实验室离心分离血清, 置于 -80°C 低温下保存待检。

检测: MMP-9 试剂盒为上海信帆生物科技有限公司产品, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法, 严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 计量资料用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

肺癌组血清中 MMP-9 表达量($981.23 \pm 326.54 \mu\text{g/L}$) 显著性高于对照组($201.32 \pm 7.23 \mu\text{g/L}$), 差异有统计学意义($P < 0.05$)(Table 1)。

Table 1 Clinical features and level of MMP-9 between lung cancer group and control group

Group	Lung cancer group	Control group	P
Gender(Male/Female)	37/33	33/27	>0.05
Average age(Year)	62.2 ± 18.3	58.7 ± 17.9	>0.05
Average weight(kg)	56.5 ± 10.5	58.3 ± 12.7	>0.05
MMP-9($\mu\text{g/L}$)	981.23 ± 326.54	201.32 ± 7.23	<0.05

70 例肺癌患者血清中 MMP-9 的表达量与淋巴结转移显著性相关($P<0.05$),有淋巴结转移组 MMP-9 明显高于无淋巴结转移组。MMP-9 表达量与性别、年龄、病理类型差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。

Table 2 Relationship between MMP-9 and clinical features in lung cancer

Factors	N	MMP-9(μg/L)	P
Gender			
Male	37	983.79±248.17	>0.05
Female	33	992.20±310.19	
Age(years old)			
31~	8	836.32±92.31	>0.05
41~	13	1045.73±153.22	
51~	27	910.40±148.56	
61~	15	856.81±170.99	
71~	6	995.68±201.34	
81~90	2	1011.28±189.33	
Pathological type			
Squamous carcinoma	34	898.97±249.67	>0.05
Adenocarcinoma	26	1024.25±214.22	
Small-cell cancer	10	1032.35±208.63	
Lymph node metastasis			
Yes	43	1251.23±243.34	<0.05
No	27	723.54±315.32	

3 讨论

肺癌在我国其发病率居高不下,2015 年发病例数达 73 万。预计到 2025 年,我国每年肺癌新发病例数将超过 100 万^[1]。肺癌的诊断方法有影像学、支气管镜、细胞学检查等,无特异性检验指标,因而多数患者确诊时已是中晚期阶段,侵袭与转移是肺癌致死的主要原因^[2],因此,寻找预测肺癌侵袭、转移以及判断预后的指标具有重要意义。

研究表明,肺癌的转移扩散是一个复杂的过程,但有些细胞在特定的发展规律进程中会发生相应的变化,肺癌的转移主要是由于肿瘤细胞突破了细胞外基质(extracellular matrix,ECM)及基底膜,这一过程主要依赖于蛋白水解酶。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)是一大类锌离子依赖的细胞外蛋白水解酶,是降解细胞外基质不可缺少的酶,其中 MMP-9 又称明胶酶 B,是分子量最大、作用最强的酶,可降解 ECM 及基底膜的主要结构蛋白 IV 型胶原,从而在肿瘤转移中发挥重要作用^[3,4]。还有研究表明 MMP-9 具有抑制肿瘤细胞凋亡以及释

放血管内皮生长因子的功能,通过肿瘤血管的新生,使肿瘤细胞的浸润和转移成为可能。本研究发现 MMP-9 在肺癌组中的表达明显高于对照组,且有淋巴结转移组 MMP-9 表达量明显增高,预示肺癌细胞具有较强的侵袭和转移能力,与其他研究结果一致^[5,6]。

不同年龄、不同性别、不同病理类型肺癌患者 MMP-9 水平差异无统计学意义,进一步表明该指标与性别、年龄、病理类型无关,与刘云云等^[7]的研究基本一致,进一步证实 MMP-9 可作为判断肺癌侵袭、转移的指标。

综上所述,测定血清 MMP-9 表达水平,标本取材容易,操作简单,实验结果多次论证充足^[8],可以作为临床判断肺癌侵袭转移以及预后监测的指标。然而肺癌的侵袭和转移是一个非常复杂的过程,MMP-9 在肺癌发生发展方面的具体作用机制尚需进一步的研究。

参考文献:

- Jemal A,Siggel R,Ward E,et al. Cancer statistics,2008 [J]. CA Cancer J Clin,2008,58(2):71-96.
- Zhang N,Ying LS,Su D,et al. Progress on low dose spiral CT scanning in early screening of lung cancer [J]. Journal of Chinese Oncology,2017,23(1):1-5.[张楠,应莉莎,苏丹,等.低剂量螺旋 CT 在肺癌早期筛查中的应用与进展 [J]. 肿瘤学杂志,2017,23(1):1-5.]
- Groblewska M,Mroczo B,Szmitkowski M. The role of selected matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer development[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2010,64:22-30.
- Tengfei W,Jun Z,Yangh,et al. Increased expression of immunosuppressive molecules on intratumoral and circulating regulatory T cells in non-small-cell lung cancer patients [J]. Am J Cancer Res,2015,5(7):2190-2201.
- Schveigert D,Cicenas S,Bruzas S,et al. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival[J]. Adv Med Sci,2013,58(1):73-82.
- Shao W,Wang W,Xiong XG,et al. Prognostic impact of MMP-2 and MMP-9 expression in pathologic stage IA non-small cell lung cancer[J]. J Surg Oncol,2011,104(7):841-846.
- Liu YY,Wang BJ,Qi Z. Expression and clinical significance of E-cadherin and MMP-9 in lung squamous carcinoma and adenocarcinoma [J]. Hebei Medical Journal, 2016,38(24):3690-3695.[刘云云,王保军,齐战.肺鳞癌和腺癌中 E-钙黏附素和基质金属蛋白酶-9 的病理意义 [J].河北医药,2016,38(24):3690-3695.]
- Chang Y,Hyo S,Seokkee L,et al. Prognostic effect of matrix metalloproteinase-9 in patients with resected non small cell lung cancer[J]. J Cardiothorac Surg,2015,10 (44):1-8.