

VEGF、MMP-9 和 E-cadherin 在非小细胞肺癌中的表达及其关系

付伟¹,高杨¹,刘爱东²,张志勇³,周立君¹

关键词:非小细胞肺癌;血管内皮生长因子;基质金属蛋白酶 9;上皮型黏附素;预后
中图分类号:R734. 2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2010)02-0226-03

0 引言

恶性肿瘤的血管生成、细胞间黏附作用改变及细胞外基质的降解是其生长、侵袭和转移等重要的生物学特征。我们应用免疫组织化学技术检测 64 例非小细胞肺癌(NSCLC)中 VEGF、MMP-9 和 E-cadherin 的表达情况,探讨三者在非小细胞肺癌发生发展中的作用以及对预后的影响,为非小细胞肺癌生物学行为的研究提供理论支持。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集唐山市工人医院 1988 年 6 月~2007 年 12 月非小细胞肺癌手术切除后的标本 64 例,年龄为 36~78 岁,中位年龄 51 岁,其中男 42 例,女 22 例,有淋巴结转移的 33 例,无淋巴结转移的 31 例,术前均未进行放化疗,同时选取病理证实正常肺组织 18 例作为对照。

1.2 免疫组织化学方法

采用 SP 法,鼠抗人血管内皮生长因子(VEGF)、上皮型黏附素(E-cadherin)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)单克隆抗体均购自北京中彬金桥生物技术有限公司,实验过程严格按照说明书进行,并设用 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定:VEGF 以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性,MMP-9 以细胞膜和(或)细胞质呈棕黄色颗粒为阳性,根据染色强度和染色细胞百分率进行评分:基本不着色为 0 分,着色淡者为 1 分,着色深者为 2 分;着色细胞占计数细胞百分率<5%为 0 分,≥5%~25%为 1 分,≥25%~50%为 2 分,≥50%为 3 分。将每张切片的着色强度得分和着色细胞百分率得分相

乘,为其最后得分。0~1 分为阴性(-),≥2 分为阳性^[1]。E-cadherin 以细胞膜连续性着色为阳性细胞,<25%为阴性,≥25%为阳性^[2]。

1.3 统计学方法

本实验应用 SAS 统计软件进行分析,应用卡方检验及相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF、MMP-9、E-cadherin 在非小细胞肺癌、正常肺组织的表达

非小细胞肺癌中 VEGF 和 MMP-9 的阳性率明显高于正常肺组织,E-cadherin 的阳性率明显低于正常肺组织,见图 1,表 1。

表 1 VEGF、MMP-9 及 E-cadherin 在非小细胞肺癌和正常肺组织的表达
Table 1 The expression of VEGF, MMP-9 and E-cadherin in NSCLC

Group	n	VEGF			MMP-9			E-cadherin		
		+	-	P	+	-	P	+	-	P
NSCLC	64	41	23	0.006	42	22	0.014	27	37	0.008
Normal	18	5	13		6	12		14	4	

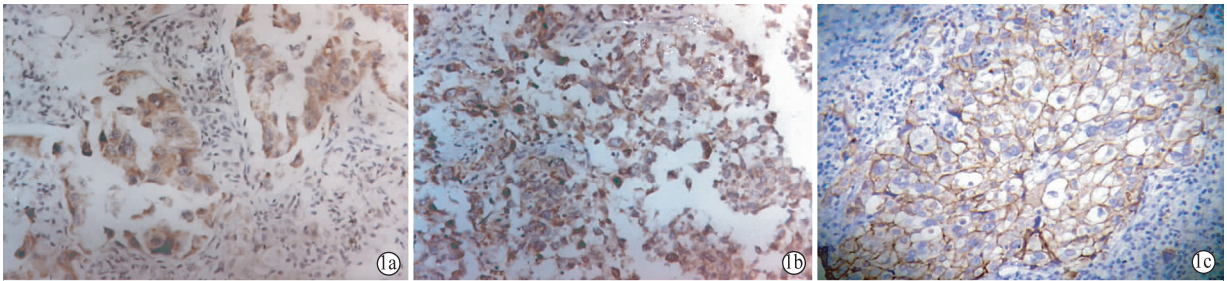
2.2 VEGF、MMP-9 和 E-cadherin 的表达与非小细胞肺癌临床病理特征的关系

VEGF 和 MMP-9 在低分化组的表达明显高于高、中分化组的表达,在有淋巴结转移组的表达明显高于无淋巴结转移组;E-cadherin 在低分化组的表达明显低于高、中分化组的表达,在有淋巴结转移组的表达明显低于无淋巴结转移组的表达,见表 2。三种蛋白在不同年龄、性别、肿瘤组织学分类及大小的表达中差异无统计学意义。

2.3 非小细胞肺癌中 VEGF、MMP-9 与 E-cadherin 表达的关系

将非小细胞肺癌中 VEGF、MMP-9 和 E-cadherin 表达水平进行线性相关分析,结果显示 VEGF 与 MMP-9 的表达呈正相关($r=0.30, P=0.01$),

收稿日期:2008-12-01;修回日期:2009-08-05
作者单位:1. 063000 唐山市工人医院胸外科;2. 唐山市职业技术学院病理教研室;3. 唐山市工人医院病理科
通信作者:张志勇, E-mail: zhiyongzhang1@hotmail.com
作者简介:付伟(1964-),男,硕士,副主任医师,主要从事肺肿瘤的临床与基础研究



1a: The expression of VEGF in NSCLC; 1b: The expression of MMP-9 in NSCLC; 1c: The expression of E-cadherin in NSCLC

图 1 VEGF、MMP-9、E-cadherin 在非小细胞肺癌中的表达

Figure 1 The expression of VEGF, MMP-9 and E-cadherin in NSCLC

表 2 非小细胞肺癌中 VEGF、MMP-9 及 E-cadherin 的表达与临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between the expression of VEGF, MMP-9, E-cadherin and clinicopathological features in NSCLC

Clinicopathological features	n	VEGF		P	MMP-9		P	E-cadherin		P
		+	-		+	-		+	-	
Histologic type										
Squamous cancer	30	17	13	>0.05	18	12	>0.05	13	17	>0.05
Adenocarcinoma	27	17	10		16	11		11	16	
Others	7	4	3		4	3		3	4	
Differentiation										
Well + Moderately	40	19	21	<0.01	22	18	<0.05	23	17	<0.01
Poorly	24	22	2		20	4		4	20	
Lymph node metastasis										
No	31	13	18	<0.01	16	15	<0.05	19	12	<0.01
Yes	33	28	5		26	7		8	25	
TNM stage										
I + II	38	20	18	<0.05	22	16	<0.05	18	20	<0.05
III + IV	26	21	5		20	6		9	17	
Survival										
≤3 years	40	33	7	<0.05	32	8	<0.05	13	27	<0.05
>3 years	24	8	16		10	11		14	10	

MMP-9 和 E-cadherin 表达呈负相关($r = -0.48, P = 0.02$)。

3 讨论

血管内皮生长因子是重要的刺激血管生成因子,具有促血管增生和增加血管通透性的作用。E-cadherin 在细胞间的黏附作用明显,其表达减弱或缺失是肿瘤浸润和转移过程中的关键事件[3]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可激活形成Ⅳ型胶原酶,在细胞外基质的降解和再塑造中发挥作用。VEGF 与 MMP-9 的表达均与鼻咽癌的 N 分期、淋巴结转移、临床分期密切相关。VEGF 表达与 MMP-9 表达呈正相关,且两者的表达与发生远处转移的时间呈负相关。VEGF 和 MMP-9 是鼻咽癌发生远处转移的独立影响因素。而且 E-cadherin 功能的修复通过 MMP-9 与细胞基质作用后来实现,因此 MMP-9 是肿瘤转移播散的机制之一[4]。在肿瘤的浸润生长和转移过程中,黏附和降解既是同步进行又是相互影

响的。E-cadherin 的低表达与阴茎癌淋巴结转移密切相关,MMP-9 的高表达与术后复发密切相关[5]。MMP-9/ E- cadherin 可作为肿瘤独立的预后因子[6]。

本研究结果显示非小细胞肺癌中 VEGF 和 MMP-9 的表达明显增高,E- cadherin 的表达明显降低,且均与分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期相关。提示,三者在非小细胞肺癌发生发展中起一定的作用。经线性相关分析,在非小细胞肺癌中 VEGF 与 MMP-9 的表达呈正相关,MMP-9 和 E-cadherin 的表达呈负相关,提示在非小细胞肺癌浸润生长和转移过程中,MMP-9 可能促进肿瘤血管生成,且血管生成过程中 VEGF 又可能加强细胞外基质的降解作用,同时,同质性黏附作用的下降与细胞外基质的降解可以形成恶性循环、互相促进。本实验中 VEGF、MMP-9 的高表达、E-cadherin 的低表达与患者的生存期缩短有关,说明 VEGF、MMP-9 和 E-cadherin 的表达可作为判断患者预后的生物

学指标,为研究三种蛋白在非小细胞肺癌中的联合作用提供了一定的理论基础。

参考文献:

[1] 周红艳,刁路明,陈莹,等. MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达与胃癌淋巴结转移及生存时间的关系[J]. 肿瘤防治研究[J]. 2005,32(5): 274-275.

[2] 汪泳,刘昕,朱任之,等. E-钙黏附素和基质金属蛋白酶-2 的表达变化及与胃癌侵袭和转移的关系[J]. 肿瘤防治杂志,2003,10(3): 280-282.

[3] 吴泽宇,罗中仁,万进,等. 中下段直肠癌 E-cadherin、MMP-2 和 VEGF 表达与肿瘤侵袭转移的关系[J]. 中国普通外科杂

志,2007,16(4): 387-389.

[4] Symowicz J,Adley BP,Gleason KJ,et al. Engagement of collagen-binding integrins promotes matrix metalloproteinase-9-dependent E-cadherin ectodomain shedding in ovarian carcinoma cells[J]. Cancer Res,2007,67(5): 2030-2039.

[5] Campos RS,Lopes A,Guimaraes GC,et al. E-cadherin,MMP-2 and MMP-9 as prognostic markers in penile cancer;analysis of 125 patients[J]. Urol,2006,67(4): 797-802.

[6] Herrera CA,Xu L,Bucana CD,et al. Expression of metastasis-related genes in human epithelial ovarian tumors[J]. Int J Oncol,2002,20(1): 5-13.

[编辑:周永红;校对:贺文]

(上接第 225 页)

蒜、大豆等;改变食物的保存方法,减少罐装食品,增加冷冻食品;戒烟、忌大量饮酒,忌食烟熏重盐饮食、避免幽门螺杆菌感染等以及早诊断,早治疗,进行胃癌知识的宣传教育等可减少胃癌的发病率和死亡率。

参考文献:

[1] Parkin MD,Bray F,Ferlay J,et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin,2005,55(2): 74-108.

[2] 贺宇彤,侯浚,陈志峰,等. 食管癌高发区贲门癌流行趋势分析[J]. 中国公共卫生,2006,22(12): 1434-1435.

[3] 侯浚,张海,贺宇彤,等. 河北省 21 市县 1990-1992 年恶性肿瘤死亡调查研究[J]. 河北医药,1995,17(5): 29-31.

[4] 游伟程,李吉友,张联,等. 中国山东临朐县胃癌病因学和预防研究[J]. 中华医学信息导报,2004,19(21): 4.

[5] 张忠,韩春丽,车欣,等. 胃癌危险因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生,2005,21(1): 7-8.

[6] Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence[J]. J Gastroenterol,2000,35(suppl12): 84-89.

[7] Mizoue T,Tokui N,Nishisaka K,et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region[J]. J Epidemiol,2000,29(2): 232-237.

[8] 孙为豪,俞谦,曹大中,等. 幽门螺杆菌感染和环氧合酶 22 表达在胃癌发生中的作用[J]. 肿瘤,2004,24(1): 38-41.

[9] 丁建华,李苏平,吴建中,等. 幽门螺杆菌与其它危险因素交互作用致胃癌关系的研究[J]. 中国肿瘤,2002,11(5): 267-269.

[10] 刘新民,王庆生,马俊,等. 胃癌危险因素的病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2001,9(1): 10-11,39.

[11] 许国强,倪晓莹,顾秀珍. 1554 例胃癌的临床分析[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(7): 481-483.

[编辑:刘红武;校对:安凤]