

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.02.026

## • 研究简报 •

## MMP-3、Vimentin 联合检测与乳腺癌侵袭转移的关系

刘志容, 吴诚义

关键词: 乳腺癌; MMP-3; Vimentin; 侵袭转移

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2012)02-0222-03

## 0 引言

临床上 90% 的肿瘤患者死于肿瘤的转移, 故对转移的研究一直是肿瘤研究的热点。近年来乳腺癌发病率呈直线上升趋势。因此筛选高危患者, 预测其术后远处转移并合理治疗, 提高患者术后生存质量和生存率, 成为乳腺癌治疗的重要课题。本研究采用免疫组织化学 SP 法, 联合检测 Vimentin 和 MMP-3 在 80 例原发性乳腺癌患者癌组织中的表达, 研究其与患者临床病理特征的关系, 并探讨其与腋窝淋巴结转移及癌基因(CerbB-2)等的关系, 以寻求更有效、更合理的乳腺癌预后的判断指标。

## 1 资料与方法

## 1.1 资料

收集重庆医科大学病理科 2009 年—2010 年 80 例女性乳腺癌改良根治术后乳腺癌石蜡块标本。根据 WHO 乳腺癌分类和组织学分级方法, 均选取非特殊性浸润性导管癌, I 级 20 例、II 级 40 例、III 级 20 例, 患者年龄 34~84 岁, 平均 54 岁。

## 1.2 主要试剂和方法

1.2.1 试剂 兔抗人 Vimentin、MMP-3 多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司, 链霉素亲和素-过氧化酶复合物法(SP 法)免疫组织化学试剂盒、DAB 显色试剂盒购自北京中杉生物技术公司。

1.2.2 方法 免疫组织化学检测 Vimentin、MMP-3 的表达: 手术标本经 5  $\mu$ m 厚连续切片 3 张, 1 张行 HE 染色用, 其余 2 张分别作 Vimentin、MMP-3 免疫组织化学 SP 法染色。Vimentin、MMP-3 抗体工作液浓度为 1:100, 染色程序按试剂盒操作步骤, PBS 代替一抗做阴性对照, 均以已知阳性组织切片作为阳性对照。

## 1.3 结果判定

蛋白免疫组织化学 MMP-3 阳性信号以胞质/

膜出现棕黄色染色为阳性细胞, 以胞质染色为主。阳性细胞数  $\geq 10\%$  为阳性、 $< 10\%$  为阴性。Vimentin 以肿瘤细胞质出现棕黄色为阳性,  $\leq 20\%$  的肿瘤细胞染色被认为 Vimentin 低表达,  $> 20\%$  的肿瘤细胞染色被定义为 Vimentin 的高表达<sup>[1]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据采用 SPSS17.0 统计软件进行  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。表达相关性采用 Spearman 等级相关分析。

## 2 结果

## 2.1 Vimentin 和 MMP-3 在乳腺癌中的表达及相关性

实验检测 Vimentin 阳性染色 48 例, 阳性率 60% (48/80); MMP-3 阳性染色 52 例, 阳性率 65% (52/80)。其中 29 例 Vimentin (+)/MMP-3 (+), 而 Vimentin (-)/MMP-3 (-) 表达 9 例, 见图 1。Vimentin 和 MMP-3 两个因子的相关性分析发现, 两者在乳腺癌组织中的表达无相关性 ( $r = -0.118$ ,  $P > 0.05$ ), 见表 1。表明乳腺癌中 Vimentin 和 MMP-3 表达呈相对独立的因素。

表 1 乳腺癌中 Vimentin 和 MMP-3 表达的相互关系 (n, %)  
Table 1 The relationship among the expression of Vimentin and MMP-3 in breast cancer (n, %)

| Expression of Vimentin | n  | Expression of MMP-3 |          | r      | P     |
|------------------------|----|---------------------|----------|--------|-------|
|                        |    | Positive            | Negative |        |       |
| Vimentin (+)           | 48 | 29                  | 19       |        |       |
| Vimentin (-)           | 32 | 23                  | 9        | -0.118 | 0.298 |

## 2.2 Vimentin、MMP-3 联合检测与乳腺癌腋窝淋巴结转移情况及与癌基因 CerbB-2 的关系

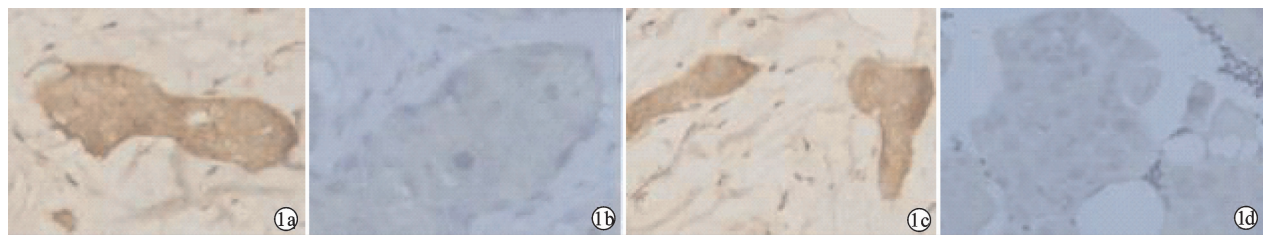
Vimentin (+) / MMP-3 (+) 组淋巴结转移率为 82.8% (24/29), CerbB-2 阳性表达率为 79.3% (23/29), Vimentin (-) / MMP-3 (-) 组淋巴结转移率为 33.3% (3/9), CerbB-2 阳性表达率为 22.2% (2/9); 两者间淋巴结转移率及 CerbB-2 (+) 表达率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。表明联合检测 Vimentin (+) / MMP-3 (+) 组乳腺癌患者可能有较高的腋窝淋巴结转移率且患者术后存在远处转移的危险性。

收稿日期: 2011-05-10; 修回日期: 2011-08-02

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院内分泌外科

通信作者: 吴诚义, E-mail: NFMWK1192@hospitalcqmu.com

作者简介: 刘志容 (1984-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事乳腺癌的基础与临床研究



1a:the positive expression of Vimentin in breast cancer;1b,the negative expression of Vimentin in breast cancer;  
1c,the positive expression of MMP-3 in breast cancer;1d,the negative expression of MMP-3 in breast cancer

图 1 免疫组织化学检测 Vimentin 和 MMP-3 在乳腺癌的表达( ×400)

Figure 1 Immune staining detected the expression of Vimentin and MMP-3 in breast cancer( ×400)

表 2 乳腺癌中联合检测 Vimentin 和 MMP-3 与淋巴结转移及 CerbB-2(+)表达的关系

Table 2 The relationship among the lymph node metastases and expression of Vimentin and MMP-3 in breast cancer

| Expression of<br>Vimentin/MMP-3 | n  | Lymph node<br>metastases(n) |     | Metastases<br>rate(%) | P      | Expression of<br>CerbB-2 |     | Positive rate<br>of CerbB-2(%) | P       |
|---------------------------------|----|-----------------------------|-----|-----------------------|--------|--------------------------|-----|--------------------------------|---------|
|                                 |    | (+)                         | (-) |                       |        | (+)                      | (-) |                                |         |
| Vimentin(+)/MMP-3(+)            | 29 | 24                          | 5   | 82.8                  | 0.009* | 23                       | 6   | 79.3                           | 0.003** |
| Vimentin(+)/MMP-3(-)            | 19 | 10                          | 9   | 52.6                  |        | 12                       | 7   | 63.2                           |         |
| Vimentin(-)/MMP-3(+)            | 23 | 13                          | 10  | 56.6                  |        | 15                       | 8   | 65.2                           |         |
| Vimentin(-)/MMP-3(-)            | 9  | 3                           | 6   | 33.3                  |        | 2                        | 7   | 22.2                           |         |

Note: \* :Vimentin(+) / MMP-3(+) lymph node metastases compared with Vimentin(-)/MMP-3(-)lymph node metastases, $\chi^2=8.158,P=0.009$ ;comparison between the other groups, $P>0.05$ ; \*\* :Vimentin(+) / MMP-3(+)group CerbB-2 expression compared with Vimentin(-)/MMP-3(-)group CerbB-2 expression, $\chi^2=9.946,P=0.003$ ;comparison between the other groups, $P>0.05$ .

2.3 Vimentin 和 MMP-3 的表达及与乳腺癌临床病理特征的关系

Vimentin、MMP-3 在乳腺癌中与病理分级、淋

巴结转移、Ki-67 阳性有关,上述三项指标分组间差异有显著性( $P<0.05$ ),而与年龄、肿瘤大小、ER 及 PR 无明显关系( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 Vimentin、MMP-3 的表达及与乳腺癌临床病理特征的关系

Table 3 Relationships between expressions of Vimentin、MMP-3 and the clinicopathological features in breast cancer

| Clinicopathological features | <i>n</i> | Expressions of Vimentin |       | <i>P</i> | Expressions of MMP-3 |       | <i>P</i> |
|------------------------------|----------|-------------------------|-------|----------|----------------------|-------|----------|
|                              |          | ( + )                   | ( - ) |          | ( + )                | ( - ) |          |
| Age(years)                   |          |                         |       |          |                      |       |          |
| <50                          | 37       | 19                      | 18    | 0.173    | 24                   | 13    | 0.812    |
| ≥50                          | 43       | 29                      | 14    |          | 28                   | 15    |          |
| Tumor sizes(cm)              |          |                         |       |          |                      |       |          |
| <3                           | 38       | 21                      | 17    | 0.495    | 23                   | 15    | 0.486    |
| ≥3                           | 42       | 27                      | 15    |          | 29                   | 13    |          |
| Histological grade           |          |                         |       |          |                      |       |          |
| I                            | 20       | 7                       | 13    | 0.005    | 8                    | 12    | 0.025    |
| II                           | 40       | 24                      | 16    |          | 27                   | 13    |          |
| III                          | 20       | 17                      | 3     |          | 16                   | 4     |          |
| Lymph node metastases        |          |                         |       |          |                      |       |          |
| Negative                     | 30       | 13                      | 17    | 0.033    | 14                   | 16    | 0.015    |
| Positive                     | 50       | 35                      | 15    |          | 38                   | 12    |          |
| ER                           |          |                         |       |          |                      |       |          |
| ( + )                        | 43       | 25                      | 18    | 0.820    | 27                   | 16    | 0.815    |
| ( - )                        | 37       | 23                      | 14    |          | 25                   | 12    |          |
| PR                           |          |                         |       |          |                      |       |          |
| ( + )                        | 39       | 22                      | 17    | 0.356    | 23                   | 16    | 0.350    |
| ( - )                        | 41       | 28                      | 13    |          | 29                   | 12    |          |
| Ki-67                        |          |                         |       |          |                      |       |          |
| ( + )                        | 44       | 19                      | 25    | 0.001    | 20                   | 24    | 0.000    |
| ( - )                        | 36       | 29                      | 7     |          | 32                   | 4     |          |

### 3 讨论

肿瘤的转移和复发是影响患者生存的主要因素,肿瘤周围基底膜降解是肿瘤细胞向邻近纤维结缔组织浸润和向远处转移过程的最基本步骤。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组锌离子依赖性内肽酶,可以降解不同的细胞外基质<sup>[2]</sup>。MMP-3 是 MMPs 的一员,是人体内降解 ECM 的主要酶类,在肿瘤的侵袭和转移过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。本研究发现,MMP-3 阳性表达多见于癌细胞浸润的前缘,与癌细胞侵袭的生物学特性相符合;同时研究 MMP-3 的阳性表达与乳腺癌临床病理特征的关系还发现 MMP-3(+)可促进乳腺癌恶性细胞的侵袭和转移,在乳腺癌的进展过程中起重要作用。

波形蛋白(Vimentin)是一种细胞骨架蛋白,参与调节细胞的运动和增殖,大量文献表明,多种上皮性肿瘤细胞表达波形蛋白,被认为与肿瘤细胞的侵袭能力密切相关<sup>[4]</sup>。2010 年 Mendez 等<sup>[5]</sup>通过对乳腺癌细胞系 MCF-7 的研究发现:将 vimentin cDNA 植入 MCF-7 细胞系后,原本紧密围绕成团的细胞开始向外围分散,24 小时后仅有 9% 的细胞仍紧密围绕在细胞团块周围,说明 Vimentin 能促进细胞的移行能力。同样,本研究发现,Vimentin(+)的表达会影响恶性细胞的侵袭及远处转移能力。

目前,临床常用肿块大小、TNM 分期、腋窝淋巴结转移等判断乳腺恶性肿瘤的预后。但乳腺癌生物学行为复杂,有些早期病例术后出现转移,临床分期及淋巴结转移并不能完全反映乳腺癌预后,本实验研究就此问题提出了一个思路:联合检测 MMP-3 和 Vimentin 在乳腺癌组织的表达,并同时分析两者与腋淋巴结转移、癌基因 *CerbB-2* 及其

他临床病理特征的关系,寻求更有效、更合理的乳腺癌预后判断的指标。

结果显示 MMP-3 和 Vimentin 在乳腺癌中的表达可能是相对独立的因素。但是,Vimentin(+)/MMP-3(+)组腋窝淋巴结转移率明显高于 Vimentin(-)/MMP-3(-)组;对 *CerbB-2*(+)表达率的观察发现:Vimentin(+)/MMP-3(+)组明显高于 Vimentin(-)/MMP-3(-)组。而淋巴结受累和 *CerbB-2* 过度表达均是目前公认的判断乳腺癌预后的重要指标之一,表明联合 MMP-3 和 Vimentin 的检测可作为筛选乳腺癌高危患者的手段之一,对两者同时表达的乳腺癌患者加以重视,术后给予化疗、放疗、内分泌及靶向等综合治疗,改善患者预后,并可作为乳腺癌预后评估的一个参数。

### 参考文献:

- [1] Baumgart E, Cohen MS, Silva Neto B, et al. Identification and prognostic significance of an epithelial-mesenchymal transition expression profile in human bladder tumors[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(6): 1685-1694.
- [2] Singh B, Berry JA, Shoher A, et al. COX-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells[J]. Int J Oncol, 2005, 26(5): 1393-1399.
- [3] Blavier L, Lazaryev A, Shi XH, et al. Stromelysin-1 (MMP-3) is a target and a regulator of Wnt1-induced epithelial-mesenchymal transition(EMT)[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(2): 198-208.
- [4] Sethi S, Macoska J, Chen W, et al. Molecular signature of epithelial-mesenchymal transition(EMT) in human prostate cancer bone metastasis[J]. Am J Transl Res, 2010, 3(1): 90-99.
- [5] Mendez MG, Kojima S, Goldman RD, et al. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition[J]. FASEB J, 2010, 24(6): 1838-1851.

[编辑:周永红;校对:杨 卉]