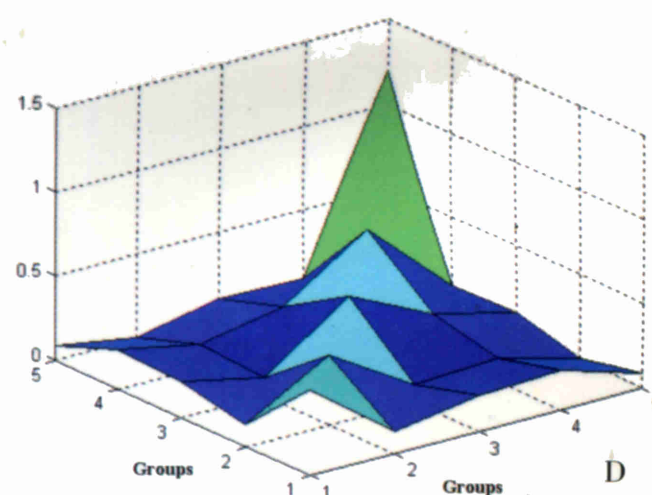
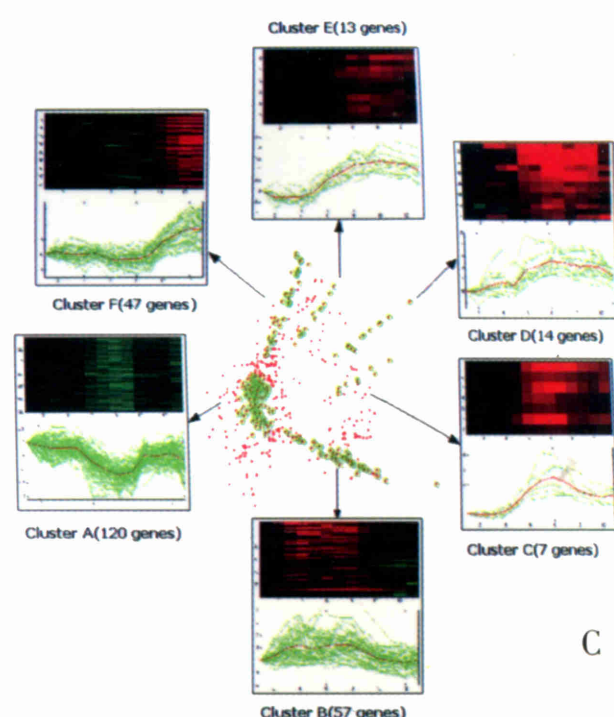


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)

述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF- κ B 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (月刊)</div> <div>创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2003-10-15 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>总顾问 陈可冀 张金哲 黄象谦 张学庸 黄志强 赵东海 黎介寿 周殿元 刘耕陶 社长总编辑 马连生 裘法祖 中文编辑 潘伯荣 汤钊猷 王瑾晖 王宝恩 英文编辑 朱丽虹 危北海 排 版 李少华 吴孟超 校 对 李天华 吴咸中</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街 77 号 E-mail: wcjd@wjgnet.com</div> <div>出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市 2345 信箱 E-mail: wcjd @ wjgnet.com http://www.wjgnet.com 电话: 010-85381892 传真: 010-85381893</div> <div>印刷 北京科信印刷厂</div> <div>发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京 399 信箱)</div> <div>订购 全国各地邮电局</div> <div>邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市 2345 信箱) 电话: 010-85381892 传真: 010-85381893 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>	<div>本刊已被国内外 检索系统收录</div> <div>美国《化学文摘(CA)》 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》 俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》 中国科技论文统计与分析 中国学术期刊文摘 中国中医药信息服务网 中国生物医学文献光盘数据库 《中文科技资料目录(医药卫生)》 中国生物医学期刊目次数据库 中国医学文摘外科学分册(英文版) 中国医学文摘内科学分册(英文版)</div> <div>特别声明</div> <div>本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div>
---	---	--

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

胃癌组织 CD₄₄v9 和 MMP-2 基因的表达

张翠萍, 田字彬, 赵清喜, 武 军, 梁永信

张翠萍, 田字彬, 赵清喜, 武军, 梁永信, 青岛大学医学院附属医院消化科 山东省青岛市 266003
张翠萍, 女, 1962-12-16 生, 山东省鄄城县人, 汉族, 1983 年青岛医学院本科毕业, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病的临床研究. 曾获青岛市科技进步二等奖, 山东省卫生厅科技进步一、三等奖.
山东省自然科学基金资助项目, No.1999CA1CKB3
项目负责人: 张翠萍, 266003, 山东省青岛市江苏路 16 号, 青岛大学医学院附属医院消化科. tianzbsun@public.qd.sd.cn
电话: 0532-2911304
收稿日期: 2002-03-20 接受日期: 2002-08-29

Relation between CD₄₄v9, MMP-2 and tumor invasion and metastasis in gastric cancer

Cui-Ping Zhang, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Jun Wu, Yong-Xin Liang

Cui-Ping Zhang, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Jun Wu, Yong-Xin Liang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao, 266003, Shandong Province, China Supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province, No.1999CA1CKB3
Correspondence to: Dr. Cui-Ping Zhang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao, 266003, Shandong Province, China. tianzbsun@public.qd.sd.cn
Received: 2002-03-20 Accepted: 2002-08-29

Abstract

AIM: To study the expression of matrix metalloproteinase CD₄₄v9, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in gastric cancer and the corresponding adjacent normal tissues, to investigate the possible mechanism of tumor invasion and metastasis in gastric cancer.

METHODS: Tumor tissues and adjacent normal tissues in 40 cases of gastric cancer were detected by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the expression of CD₄₄v9, MMP-2.

RESULTS: The expression of CD₄₄v9, MMP-2 in tumor tissues were higher than that in adjacent normal tissues, respectively ($\chi^2=12.929$, $\chi^2=10.769$, $P \leq 0.001$). The expression was related to tumor size, degree of differentiation, clinical staging. The expression of CD₄₄v9, MMP-2 mRNA in 17 gastric cancers with lymph node metastasis were higher than that in gastric cancer without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The expression of CD₄₄v9, MMP-2 correlated highly with gastric cancer ($r = 0.6$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: CD₄₄v9, MMP-2 were related to tumor invasion and metastasis in gastric cancer, and could be used as important indexes to predict invasion and metastasis of gastric cancer.

Zhang CP, Tian ZB, Zhao QX, Wu J, Liang YX. Relation between CD₄₄v9, MMP-2 and tumor invasion and metastasis in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(10):1531-1534

摘要

目的: 研究 CD₄₄v9 和 MMP-2 在胃癌和癌旁组织中的表达, 探讨胃癌侵袭与转移的可能机制.

方法: 采用 RT-PCR 方法分别检测 40 例胃癌及癌旁组织 CD₄₄v9 及 MMP-2 的阳性表达情况.

结果: 40 例胃癌组织中 CD₄₄v9 和 MMP-2 的阳性表达率分别为 75 % 和 82.5 %, 明显高于癌旁组织的 35 % 和 48.5 %, 二者比较差异均有显著性 ($\chi^2=12.929$; $\chi^2=10.769$, $P \leq 0.001$). CD₄₄v9 和 MMP-2 表达与肿瘤的大小、分化高低、浸润深度及临床分期有关, 合并有淋巴结转移的 17 例胃癌患者 CD₄₄v9 和 MMP-2 表达率明显高于不伴有淋巴结转移的胃癌患者 ($P < 0.05$), CD₄₄v9 和 MMP-2 的表达与胃癌有相关性 ($r = 0.6$, $P < 0.001$).

结论: CD₄₄v9 和 MMP-2 与胃癌侵袭和转移性有关, 可作为预测肿瘤转移潜能的指标.

张翠萍, 田字彬, 赵清喜, 武军, 梁永信. 胃癌组织 CD₄₄v9 和 MMP-2 基因的表达. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1531-1534
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1531.asp>

0 引言

消化道肿瘤侵袭和转移是肿瘤治疗失败的主要原因, 是多因素综合作用的结果. 已有研究资料表明细胞表面黏附分子 CD₄₄ 能降解细胞外基质蛋白的 IV 型胶原酶 (MMP) 可能在肿瘤的侵袭转移过程中起重要作用^[1-9]. 但有关 CD₄₄v9、MMP-2 联合检测在胃癌发生、转移和预后中的作用及二者相关性的未见报道. 我们采用 RT-PCR 方法观察 CD₄₄v9 和 MMP-2 在胃癌组织和癌旁组织中的表达以及与各临床病理指标之间的关系, 以探讨其阳性表达与胃癌侵袭转移及预后的关系及二者表达的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌及癌旁组织标本 40 例均取自于本院 2000-06/2001-06 因胃癌行胃大部切除并经病理证实为胃癌的患者. 男 29 例, 女 11 例, 年龄 28-80 (平均 59 ± 13) 岁. 胃窦 17 例, 胃体 11 例, 胃底及贲门 8 例, 残胃及幽门管各 2 例. 高分化 8 例, 中低分化 32 例. 临床早期 9 例, 中晚期 31 例. 有淋巴结转移 17 例, 无淋巴结转移 23 例, 4 例并远处广泛转移. 术中取无菌标本, 放入经消毒处理的小瓶内, -80 °C 储存备用. DEPC (焦

碳酸二乙酯) Sigma公司产品; 十二烷基磺酸钠(SDS) BIB 公司产品; TRIZOL 试剂 GIBCO 公司产品. 微量移液器 (法国 Gilson 公司产品); 高速低温台式离心机 3K30 型 (德国); DNA 扩增仪 480 型 (美国 PE 公司产品); 紫外分光光度计(日本岛津公司产品); Ultrascan XL 型激光密度扫描仪 (瑞典 LKB 公司).

1.2 方法 用 D-Hanks 液清洗组织标本, 然后用无菌眼科剪剪碎至直径约 1 mm 组织小块. 加胰蛋白酶和胶原酶消化. 将肿瘤组织和癌旁组织制成单细胞悬液, 用 Trizol 试剂进一步提取细胞总 RNA. 紫外分光光度计定量. CD₄₄v9 和 MMP-2 的检测采用 RT-PCR 方法. 取细胞总 RNA 1 μg, 采用逆转录试剂盒要求的标准条件进行 RNA 逆转录反应, 所获 cDNA 用作 PCR 反应的模板. CD₄₄v9 MMP-2 和内参照 β-actin 基因引物分别参照文献[10]设计, 引物序列如下: CD₄₄v9 引物上游为: 5' - GCA GAG TAA TTC TCA GAG CTT CTC TAC AT-3', 下游为 5' - TTG ATG TCA GAG TAG AAG TTG TTG GAT GG-3', MMP-2 引物上游为: 5' - ACA AAG AGT GGC AGT GCA A-3', 下游为 5' - CAC GAG CAA AGG CAT CC-3', β-actin 引物上游为 5' - CTG TCT GGC GGC ACC ACC AT-3', 下游为 5' - GCA ACT AAG TCA TAG CCG C-3', 上述引物扩增片段长度分别为 302 bp, 365 bp, 476 bp 和 254 bp, 由上海生工技术服务有限公司合成. 对 PCR 反应条件进行优化确定最适浓度和其他各反应成分浓度, 全部实验按最佳优化条件进行, 在同一反应体系对 MMP-2 和 β-actin, CD₄₄v9 和 β-actin 两对基因分别同时扩增, 扩增条件为 95 °C 变性 30 s, 57 °C 复性 30 s, 72 °C 延伸 1 min 共 33 个循环, 最后 72 °C 延伸 2 min. 取扩增产物 10 μL 于含 EB (0.5 mg/L) 的 20 g/L 的琼脂糖凝胶中电泳, 80 V, 1 h, 紫外透射仪下观察结果并照相. 在激光密度扫描仪上扫描底片, 若观察到特异性扩增条带者, 表明 CD₄₄v9 或 MMP 基因阳性表达, 若无特异性扩增条带则视为无 CD₄₄v9 或 MMP 基因表达.

统计学处理 采用 χ^2 及 Spearman 等级相关分析检验.

2 结果

2.1 胃癌组织 CD₄₄v9, MMP-2 的阳性表达 40 例胃癌组织中 CD₄₄v9 和 MMP-2 的阳性表达率分别为 82.5 %、75 %, 明显高于癌旁组织的 48.5 % 和 35 %, 二者比较差异均有显著性($\chi^2=12.929$; $\chi^2=10.769$. P 均 ≤ 0.001). CD₄₄v9 和 MMP-2 阳性表达率与肿瘤的大小、分化高低、临床分期、浸润深度(MMP-2 除外)及有无淋巴结转移有关, 合并有淋巴结转移的 17 例胃癌患者 CD₄₄v9, MMP-2 表达率明显高于不伴有淋巴结转移的胃癌患者 ($P < 0.05$). 在肿瘤较大、临床分期较晚、浸润较深、及伴有淋巴结转移者, MMP-2 及 CD₄₄v9 阳性表达率明显高于肿瘤较小、临床分期较早、浸润较浅及无淋巴结转移者($P < 0.05-0.01$), 表 1.

表 1 胃癌组织 CD₄₄v9 和 MMP-2 与临床病理的关系

临床病理	<i>n</i>	CD ₄₄ v9	MMP-2
肿瘤直径			
大于 5 cm	16	9	10
大于或等于 5 cm	24	21 ^a	23 ^b
分化程度			
高分化	8	3	4
中低分化	32	27 ^b	29 ^b
临床分期			
I、II	15	7	9
III、IV	25	23 ^b	24 ^b
浸润深度			
T ₁ 、T ₂	21	13	15
T ₃ 、T ₄	19	17 ^a	18
淋巴结转移			
有	17	16	17
无	23	14 ^a	16 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs 同一病理指标相同基因之间的比较.

2.2 CD₄₄v9 与 MMP-2 表达的相关性 有 MMP-2 阳性表达的 33 例胃癌患者组织中 CD₄₄v9 阳性表达者 29 例, 阴性表达者 4 例, 而在 MMP-2 阴性表达的 7 例胃癌患者组织中, CD₄₄v9 阴性表达 6 例. 经 Spearman 等级相关分析检验, 胃癌中 MMP-2 与 CD₄₄v9 表达呈正相关($r=0.6$, $P < 0.001$). 在比较胃癌淋巴结转移情况时发现在 MMP-2 和 CD₄₄v9 均阳性表达的 29 例患者中术中发现淋巴结转移 15 例, 淋巴结转移率为 51.7 %; 而在 MMP-2 和 CD₄₄v9 均阴性表达的 8 例患者中术中发现淋巴结转移 1 例, 淋巴结转移率为 12.5 %, 二者比较有显著性差异($\chi^2=3.93$, $P < 0.05$).

3 讨论

本研究表明 CD₄₄v9 在胃癌组织中的阳性表达率显著高于其癌旁组织, 这与其他研究报道结果相一致^[11-15]. 提示 CD₄₄v9 可能与胃癌的发生发展、临床分期及转移有关, 伴有侵袭和转移的胃癌 CD₄₄v9 的表达明显增高, 但与病理类型、肿瘤的大小及组织学类型无明显相关性. 变异型 CD₄₄ 作为一种透明质酸的受体, 分子的 NH₂ 末端功能区能连接细胞外间质及基底膜的透明质酸盐调节细胞的运动和形态, 同时“锚”定在宿主细胞外间质及基底膜上, CD₄₄ 阳性细胞更易与毛细血管后小静脉中的高柱状内皮细胞结合, 使肿瘤细胞更易进入淋巴系统和循环系统, 同时透明质酸降解产物还能启动血管的发生, 为侵袭转移奠定基础, 并且, CD₄₄v9 具有介导淋巴细胞与血管内皮结合, 使淋巴细胞穿过血管壁返回淋巴组织的功能, 所以又称“归巢”受体, CD₄₄v9 可使癌细胞获得转移能力, 通过与远隔血管和淋巴管内某些

配体结合, 使转移至那里的癌细胞更稳定的寄宿, 形成转移癌灶. 这些因素均能使 CD₄₄v9 阳性肿瘤细胞获得更强的侵袭和转移能力.

大量研究显示基质金属蛋白酶尤其是 MMP-2 是细胞外基质成分分解代谢的关键酶, 能降解结缔组织分解细胞外基质(细胞间基质和基底膜)所有的大分子蛋白, 所以他们的活性与肿瘤的侵袭和转移有密切关系^[16-25]. 我们采用先进的 RT-PCR 方法对胃癌及癌旁组织中 MMP-2 进行定性表达, 结果显示, 在胃癌组织中 MMP-2 的阳性表达率均较癌旁组织为高, 有癌旁组织表达的基本见于分化差且临床分期较高的胃癌病例. 分化好或早期胃癌, 癌组织及癌旁组织阳性表达者较少. 从而提示基质金属蛋白酶在胃癌的发生发展中可能起到某些重要的作用, 其活性的阳性检出率可作为胃癌的诊断指标之一. 癌旁组织虽较癌组织中表达率低, 但仍有一定的表达能力, 提示肿瘤细胞可以通过可溶递质或膜黏合分子与间质细胞进行信息交换, 协同产生和调节 MMP, 这在肿瘤细胞侵袭和转移机制中可能具有重大意义.

肿瘤组织中 MMP-2 或 CD₄₄v9 与临床病理因素和预后的关系, 我们发现胃癌组织中 MMP-2 或 CD₄₄v9 的表达与肿瘤的大小有关, 这可能是由于瘤体增大时, 瘤体的血供相对不足, 从而使与癌细胞侵袭相关的功能基因表达增加, 以便逃离血供不足的环境而向远处血供丰富的地方侵犯, 而 MMP-2 是重要的与侵袭相关的功能基因, 因此其表达随着胃癌瘤体的增大而增加^[8]. 这点有助于胃癌的早期诊断及早期治疗. MMP-2 的过度表达与转移性肿瘤细胞的局部浸润和扩散之间具有很密切的关系^[9], 中晚期胃癌 MMP-2 的表达量明显高于早期胃癌, 有淋巴结转移和远处转移者明显高于非转移的胃癌患者, 提示 MMP 系列不仅在胃癌侵袭及转移过程中发挥重要的作用且与胃癌的预后密切相关. 单一 MMP-2 或 CD₄₄v9 与原发肝癌、乳腺癌、结肠癌等^[26-31]的侵袭和转移性的关系已有报道, 但有关 MMP-2 和 CD₄₄v9 同时与胃癌侵袭和转移性的关系比较研究未见报道, 我们发现 MMP-2 表达与 CD₄₄v9 表达呈正相关, 并且 MMP-2 和 CD₄₄v9 均阳性表达的胃癌患者发生淋巴结转移的可能性大, 尤其当癌组织 MMP-2 表达高于癌旁组织时, 再加 CD₄₄v9 表达明显升高, 提示肿瘤转移. 有人认为肿瘤细胞首先通过已存在的或新形成的结合位点与细胞外基质黏附、结合, 进而溶解细胞外基质, 最后经细胞外基质的缺损处向外侵袭和转移^[32-35].

总之, 到目前为止, 了解肿瘤有无侵袭和转移, 除了手术观察和有无淋巴结及远处转移外, 还没有其他更可靠的预后因子, 因此, 可将 MMP-2 和 CD₄₄v9 作为胃癌侵袭转移性的标志物, 这将为研究使用肿瘤侵袭转移的抑制剂打下理论基础.

4 参考文献

- 1 Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, Varro A. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression. *Biochem J* 2002;365(Pt 3):873-879
- 2 Wang C, Tang C. Inhibition of human gastric cancer metastasis by ocreotide in vitro and in vivo. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002;82:19-22
- 3 Kabashima A, Maehara Y, Koga T, Kakeji Y, Sugimachi K. The biologic features of intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery* 2002;131(Suppl 1):S71-77
- 4 Matsuoka T, Yashiro M, Sawada T, Ishikawa T, Ohira M, Hirakawa K, Chung YS. Effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on a lymph node metastatic model of gastric cancer cells passaged by orthotopic implantation. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:213-218
- 5 Yonemura Y, Endo Y, Takino T, Sakamoto K, Bandou E, Kinoshita K, Fushida S, Miwa K, Sasaki T. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase enhances lymph node metastasis of gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2000;18:321-327
- 6 Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, Baba H, Koga T, Sugimachi K. Clinicopathological features and overexpression of matrix metalloproteinases in intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Clin Cancer Res* 2000;6:3581-3584
- 7 Tahara E. Molecular aspects of invasion and metastasis of stomach cancer. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2000;84:43-49
- 8 Yamamichi K, Uehara Y, Kitamura N, Nakane Y, Hioki K. Increased expression of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and poor prognosis in gastric cancer. *Int J Cancer* 1998;79:256-262
- 9 Xiao CZ, Dai YM, Yu HY, Wang JJ, Ni CR. Relationship between expression of CD44v6 and nm23-H1 and tumor invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998;4:412-414
- 10 Hofmann M, Rudy W, Zoller M. CD₄₄ splice variants confer metastatic behavior in rats: Homologous sequences are expressed in human tumor cell line. *Cancer Res* 1991;51:5292
- 11 Koyama S, Maruyama T, Adachi S. Expression of epidermal growth factor receptor and CD44 splicing variants sharing exons 6 and 9 on gastric and esophageal carcinomas: a two-color flow-cytometric analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:47-54
- 12 Yasui W, Kudo Y, Naka K, Fujimoto J, Ue T, Yokozaki H, Tahara E. Expression of CD44 containing variant exon 9 (CD44v9) in gastric adenomas and adenocarcinomas: relation to the proliferation and progression. *Int J Oncol* 1998;12:1253-1258
- 13 Ue T, Yokozaki H, Kitadai Y, Yamamoto S, Yasui W, Ishikawa T, Tahara E. Co-expression of osteopontin and CD44v9 in gastric cancer. *Int J Cancer* 1998;79:127-132
- 14 Xin Y, Li XL, Wang YP, Zhang SM, Zheng HC, Wu DY, Zhang YC. Relationship between phenotypes of cell-function differentiation and pathobiological behavior of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001;7:53-59
- 15 李泽民, 樊剑芳, 方建萍. CD44v6 基因变异体在胃癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2000;8(特刊 8):21
- 16 Kazuki N, Teruhiko I, Yoshiya S. Front-cells-specific expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and gelatinase A during migration of colon carcinoma cells induced by hepatocyte growth factor/scatter factor. *Cancer Res* 2000;60:3364-3369
- 17 Monig SP, Baldus SE, Hennecken JK, Spiecker DB, Grass G, Schneider PM, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2001;39:597-602
- 18 Feng G, Tan Y. Expression and significance of MMP(2) and type IV collagen in gastric cancer. *Zhonghua Waike Zazhi* 2000;38:775-777

- 19 Kabashima A, Yao T, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Relationship between biologic behavior and phenotypic expression in intramucosal gastric carcinomas. *Hum Pathol* 2002;33:80-86
- 20 Mizutani K, Kofuji K, Shirouzu K. The significance of MMP-1 and MMP-2 in peritoneal disseminated metastasis of gastric cancer. *Surg Today* 2000;30:614-621
- 21 Matsuoka T, Yashiro M, Sawada T, Ishikawa T, Ohira M, Chang KH. Inhibition of invasion and lymph node metastasis of gastrointestinal cancer cells by R-94138, a matrix metalloproteinase inhibitor. *Anticancer Res* 2000;20:4331-4338
- 22 Chen PS, Zhai WR, Zhou XM, Zhang JS, Zhang YE, Ling YQ, Gu YH. Effects of hypoxia, hyperoxia on the regulation of expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2001;7:647-651
- 23 Sundblad A, Ricci L. MMP-2 expression (type IV collagenase) in gastric cancer. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998;28:287-290
- 24 蒋泽生, 方石岗, 高毅, 汪爽, 陈建锋. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝细胞癌发生过程中基质金属蛋白酶动态变化. *世界华人消化杂志* 2001;9:759-762
- 25 Kohaku K, Shujiro Y, Kiyotsugu Y, Konda Y, Nakajima M, Chiba T, Takahashi R. Activation of fibroblast-derived matrix metalloproteinase-2 by colon-cancer cells in non-contact co-cultures. *Int J Cancer* 2000;87:165-171
- 26 谢玉梅, 聂青和, 周永兴, 程勇前, 康文臻. 地高辛素标记探针原位杂交技术检测肝硬化组织中 TIMPs mRNA. *世界华人消化杂志* 2001;9:251-254
- 27 Guo WJ, Li J, Ling WL, Bai YR, Zhang WZ, Cheng YF, Gu WH, Zhuang JY. Influence of hepatic arterial blockage on blood perfusion and VEGF, MMP-1 expression of implanted liver cancer in rats. *World J Gastroenterol* 2002;8:476-479
- 28 Hou L, Li Y, Jia YH, Wang B, Xin Y, Ling MY, Lü S. Molecular mechanism about lymphogenous metastasis of hepatocarcinoma cells in mice. *World J Gastroenterol* 2001;7:532-536
- 29 Jiang YF, Yang ZH, Hu JQ. Recurrence or metastasis of HCC: predictors, early detection and experimental antiangiogenic therapy. *World J Gastroenterol* 2000;6:61-65
- 30 洪照友, 俞金龙, 张云生, 高毅. 基质金属蛋白酶-9, CD34 的表达与肝癌侵袭转移的关系. *世界华人消化杂志* 2001;9: 170-174
- 31 Yang CQ, Wang JY, Fang JT, Liu JJ, Guo JS. A comparison between intravenous and peritoneal route on liver targeted uptake and expression of plasmid delivered by Glyco-poly-L-lysine. *World J Gastroenterol* 2000;6:508-512
- 32 Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:385-392
- 33 Zhang H, Morisaki T, Matsunaga H, Sato N, Uchiyama A, Hashizume K, Nagumo F, Tadano J, Katano M. Protein-bound polysaccharide PSK inhibits tumor invasiveness by down-regulation of TGF-beta1 and MMPs. *Clin Exp Metastasis* 2000;18:343-352
- 34 Spina D, Vindigni C, Presenti L, Schurfeld K, Stumpo M, Tosi P. Cell proliferation, cell death, E-cadherin, metalloproteinase expression and angiogenesis in gastric cancer precursors and early cancer of the intestinal type. *Int J Oncol* 2001;18:1251-1258
- 35 Lee JH, Koh JT, Shin BA, Ahn KY, Roh JH, Kim YJ, Kim KK. Comparative study of angiostatic and anti-invasive gene expressions as prognostic factors in gastric cancer. *Int J Oncol* 2001;18:355-361



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

