

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

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 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 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	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

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: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892

传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

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)

订购 全国各地邮电局

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

本刊已被国内外

检索系统收录

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(PJ)》

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)

特别声明

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。

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

基质金属蛋白酶-7表达与胃癌临床病理生物学行为的关系

孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌

孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室 辽宁省沈阳市 110001

孙晋民, 女, 1954年生, 辽宁省开原市人, 汉族, 1979年毕业于辽宁大学化学系, 1992年中国医科大学生物化学硕士毕业, 现于中国医科大学附属第一医院攻读肿瘤学博士研究生, 教授。

项目负责人: 孙晋民, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室 sun_jinmin@hotmail.com

电话: 086-24-23256666-6351 传真: 086-24-23253443

收稿日期: 2002-11-19 接受日期: 2002-11-28

Relationship between expression of matrix metalloproteinase-7 and clinicopathobiological behaviors of gastric cancer

Ji-Min Sun, Hua-Chuan Zheng, Xue-Fei Yang, Yan Xin, Yin-Chang Zhang

Ji-Min Sun, Hua-Chuan Zheng, Xue-fei Yang, Yan Xin, Yin-Chang Zhang, Cancer Institute, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Nanjing North Street 155, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Correspondence to: Ji-Min Sun, Cancer Institute, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Nanjing North Street 155, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. sun-jinmin@hotmail.com
Received: 2002-11-19 Accepted: 2002-11-28

Abstract

AIM: To investigate the role of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression in carcinogenesis and progression of gastric cancer.

METHODS: We studied MMP-7 expression and microvessel density (MVD) in primary foci of 113 cases of gastric cancer by streptavidin-biotin-immunoperoxidase method with anti-MMP-7 and anti-CD34 antibodies. MMP-7 expression and mean MVD in primary foci were compared with clinicopathological features of tumors, and the relationship between MMP-7 expression and mean microvessel densities (MVD) in gastric cancer was concerned as well.

RESULTS: MMP-7 showed positive expression in 29.2 % (33/113) of adjacent mucosa of gastric cancer was less than that in its primary foci (69.0 %, 78/113) of gastric cancer. MMP-7 expression in primary foci was closely correlated with tumor size, invasive depth, metastasis and TNM staging of gastric cancer ($P < 0.05$) despite no significant relationship between its expression and differentiation or growth pattern ($P > 0.05$). Positive correlation of mean MVD with tumor size, depth of invasion, metastasis and TNM staging was found ($P < 0.05$), but no relationship was found between mean MVD or differentiation of gastric cancer ($P > 0.05$). Especially, mean MVD was dependent on MMP-7 expression in gastric cancer ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MMP-7 is an effective marker to reveal the biological behaviors of gastric cancer and plays an important

role in carcinogenesis and progression of gastric cancer by participating in growth, invasion, metastasis and angiogenesis.

Sun JM, Zheng HC, Yang XF, Xin Y, Zhang YC. Relationship between expression of matrix metalloproteinase-7 and clinicopathobiological behaviors of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(9): 1310-1313

摘要

目的: 研究基质金属蛋白酶-7(MMP-7)表达在胃癌发生和演进中的作用。

方法: 采用S-P免疫组化方法利用抗MMP-7、抗CD34抗体研究113例胃癌原发灶中MMP-7表达和微血管密度(MVD), 比较MMP-7表达和MVD与胃癌临床病理特征的关系, 分析胃癌组织中MMP-7表达与MVD的关系。

结果: MMP-7在胃癌旁黏膜中阳性表达率为29.2 % (33/113), 低于胃癌组织的阳性率69.0 % (78/113); MMP-7表达与胃癌肿块大小、浸润深度、转移和TNM分期密切相关($P < 0.05$), 而与胃癌的生长方式和分化程度无显著相关性($P > 0.05$); 胃癌组织中MVD与肿块大小、浸润深度、转移和TNM分期关系密切($P < 0.05$), 但与胃癌的组织分化和生长方式无显著相关性($P > 0.05$); 特别是MVD的大小依赖于胃癌组织中MMP-7表达($P < 0.05$)。

结论: MMP-7在胃癌中表达上调, 可作为揭示胃癌生物学行为的客观指标, 其可能通过参与胃癌的生长、浸润、转移和血管形成而在胃癌的发生和演进中起到重要作用。

孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌. 基质金属蛋白酶-7表达与胃癌临床病理生物学行为的关系. *世界华人消化杂志* 2003;11(9):1310-1313
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1310.asp>

0 引言

恶性肿瘤的浸润和转移是多步骤、多因素和多阶段的病理过程。基底膜和细胞外基质是阻碍肿瘤浸润和转移的天然屏障, 他们的降解是恶性肿瘤发生浸润和转移的关键环节, 基质金属蛋白酶-7 (MMP-7)的底物是细胞外基质。大量研究发现MMP-7可以降解细胞外基质和刺激血管内皮细胞DNA合成来促进血管形成^[1-4], 同时参与Fas配体和肿瘤坏死因子的释放^[5, 6]。各种肿瘤均表达MMP-7, 如胰腺癌、肝癌、结肠癌、胃癌、口腔鳞癌和子宫内膜癌等, 可见MMP-7表达参与肿瘤发生和演进过程^[2, 7-11]。一些研究表明肿瘤内的微血管密度

与肿瘤的大小、浸润深度、局部或远处转移密切相关^[12,13]。胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一^[14-17]，在中国发病率也居恶性肿瘤的榜首，而大部分胃癌患者最终死于浸润和转移^[18-24]，因此研究胃癌演进的分子机制是非常必要的。我们观察了 MMP-7 在胃癌癌旁黏膜和原发灶中的表达，比较其在原发灶中表达与胃癌临床病理特征的关系，探讨 MMP-7 在胃癌演进中的浸润、转移和血管形成中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国医科大学附属第二医院 1997-09/2001-02 手术治疗胃癌标本 113 例，其中伴有淋巴结或远隔脏器转移 38 例，所有患者手术前均未经过放化疗。所有病例的癌旁黏膜和原发灶均经 4 g/L 甲醛固定，用石蜡包埋，并制作成 4 μ m 的切片。将切片进行 HE 染色，并由两位病理医师来确定其病理诊断和组织学特征。S-P 试剂盒购于中山生物技术公司，抗 MMP-7 多抗和抗 CD34 单克隆抗体分别购于博士德生物技术公司和中山生物技术公司。

1.2 方法 胃癌癌旁黏膜和原发灶连续切片用于 S-P 免疫组织化学染色。MMP-7 染色定位在细胞质内。由两位观察者随机选择 5 个有代表性的视野计数 100 个细胞，采用盲法确定 MMP-7 的染色强度。MMP-7 在组织中的表达强度分级如下：阳性细胞小于或等于 5 % 为阴性(-)；5-25 % 为弱阳性(+); 25-50 % 为阳性(++); 大于或等于 50 % 为强阳性(+++)。另外，利用改良的 Weidner 法计数微血管密度，具体操作：肿瘤中分布的微血管为血管计数热点，任何棕色的内皮细胞或内皮细胞簇被认为是一个可计数的微血管。观察者在高倍镜下选定 5 个高倍视野计数 (物镜: 40 \times ; 目镜 10 \times ，每个视野的面积为 0.1885 mm²)，所有病例的微血管密度均由两位研究人员确定并取得一致。

统计学处理 率的比较采用 χ^2 检验，利用 Spearman 检验分析等级相关性，方差分析区分不同组的均值。P < 0.05 视为有统计学意义，所用数据均利用 SPSS 10.0 统计软件进行处理。

2 结果

MMP-7 阳性染色定位在细胞质中，在癌旁黏膜上皮细胞中显示低弱表达(29.2 %，33/113)，而在间质和基底膜上不见 MMP-7 染色。研究发现在 69.0 % 胃癌组织中显示强表达(图 1)，其阳性率显著高于胃癌旁黏膜(P < 0.05， $\chi^2=35.852$)。胃癌原发灶中 MMP-7 表达与胃癌肿块大小、浸润深度、转移和 TNM 分期密切相关(P < 0.05)，而与胃癌的组织分化程度无显著相关性(P > 0.05)。虽然团块型胃癌中 MMP-7 表达低于巢型或弥漫型胃癌，但 MMP-7 表达与胃癌的生长方式无显著相关性(P > 0.05，表 1)。抗原 CD34 定位在细胞质或细胞膜上(图 2)。胃癌中 MVD 均值与肿块的大小相关(P < 0.05)，肿块大的肿瘤

MVD 值高。即使未分化型胃癌中 MVD 高于分化型(P > 0.05)，MVD 均值与胃癌的分化无显著相关性。伴有转移的胃癌中 MVD 高于未发生转移的胃癌(P < 0.05)。此外，MVD 随着胃癌的 TNM 分期升高而增大(P < 0.05)。特别值得注意的是 MVD 的大小依赖于 MMP-7 的表达(P < 0.05，表 2)。

表 1 MMP-7 表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	MMP-7 表达					相关系数 P 值	
		-	+	++	+++	阳性率 (%)		
大小 小于 4 cm	47	21	12	11	3	55.3	0.276	0.003
大于或等于 4 cm	66	14	18	21	13	78.7		
浸润 黏膜下层以上	26	17	6	3	0	34.6	0.347	0.000
肌层	34	5	13	12	4	85.2		
浆膜下层以下	53	13	11	17	12	75.4		
转移 阴性	75	28	21	19	7	62.6	0.253	0.007
阳性	38	7	9	13	9	81.5		
TNM O	18	11	5	2	0	38.8	0.318	0.007
I	28	8	10	8	2	71.4		
II	40	12	7	12	9	70.0		
III	17	3	5	4	5	82.3		
IV	10	1	3	6	0	90.0		
生长 团块型	23	7	6	7	3	69.5	0.369	0.000
巢型	30	5	9	8	8	83.3		
弥漫型	34	6	9	14	5	81.8		
分型 分化型	53	16	18	12	7	69.8	0.061	0.523
未分化型	60	19	12	20	9	68.3		

表 2 MVD 与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	MVD(均值 \pm 标准差)	F 值	P 值
大小 小于 4 cm	47	40.30 \pm 24.70	5.682	0.019
大于或等于 4 cm	66	51.20 \pm 23.44		
浸润 黏膜下层以上	26	31.01 \pm 20.23	9.686	0.000
肌层	34	45.72 \pm 23.65		
浆膜下层以下	53	54.95 \pm 23.34		
转移 阴性	75	41.52 \pm 23.06	10.717	0.001
阳性	38	56.82 \pm 24.26		
TNM O	18	30.95 \pm 21.32	6.250	0.000
I	28	37.51 \pm 22.69		
II	40	50.93 \pm 21.75		
III	17	62.07 \pm 25.26		
IV	10	46.67 \pm 24.47		
生长 团块型	23	50.05 \pm 21.27	5.182	0.002
巢型	30	52.70 \pm 24.84		
弥漫型	34	51.02 \pm 24.98		
分型 分化型	53	45.46 \pm 24.00	0.173	0.678
未分化型	60	47.57 \pm 25.04		
MMP-7 -	35	31.83 \pm 19.72	14.740	0.000
+	30	40.50 \pm 23.46		
++	32	60.01 \pm 17.95		
+++	16	63.99 \pm 23.84		

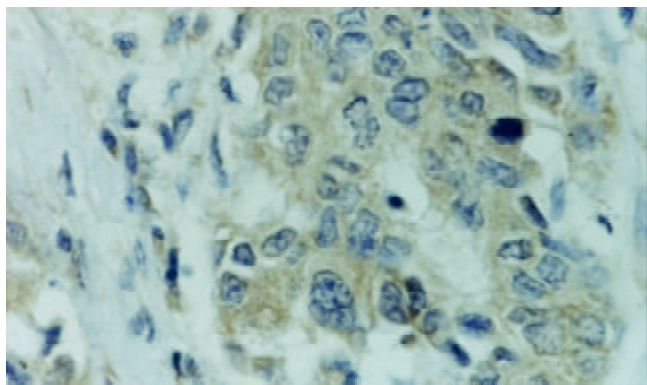


图1 胃癌细胞中 MMP-7 表达呈强阳性, 间质和基底膜中呈阴性 S-P 法 $\times 400$.

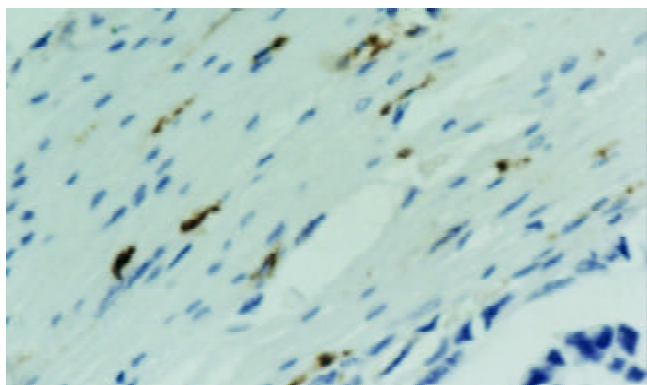


图2 CD34 定位在血管内皮细胞的细胞膜和细胞质中 S-P 法 $\times 400$.

3 讨论

MMP-7 是一种 19 kd 基质裂解素(matrilysin), 为间质溶解素家族成员之一, 其分解底物主要有纤维连接蛋白、IV 胶原、层连蛋白和钙粘素等. MMP-7 除参与胚胎发育、创伤修复、和器官形态发生等组织再生过程, 而且可通过降解细胞外基质和促进毛细血管的增生在肿瘤的浸润和转移等演进过程中重要作用^[25].

本组资料中 MMP-7 在 29.3 % 的胃癌旁黏膜中呈阳性表达, 但仍然不可忽视, 因为本组病例中的癌旁黏膜大多伴有肠化生和炎症等病理学变化. 有文献报道 IL-2、IL-8 等炎症因子可使上皮细胞中 MMP-7 表达上调^[26]. Crawford et al^[26] 研究发现 MMP-7 和 FasL 在胰腺化生导管上皮细胞中协同表达, 提示 MMP-7 参与胰腺导管化生细胞 FasL 水解, 进而调节导管上皮细胞的凋亡和增生平衡. Yu et al^[27] 研究结果显示 MMP-7 可以和 CD44、EGF 结合而参与上皮细胞的修复过程. 这些研究均提示 MMP-7 在胃黏膜的修复和再生等生理过程中起重要调节作用.

为了观察 MMP-7 在胃癌组织中的表达, 我们比较了 MMP-7 在胃癌旁黏膜和癌组织中的阳性表达率, 结果发现胃癌中 MMP-7 中表达高于癌旁黏膜, 提示 MMP-7 表达上调参与胃癌发生过程. 此外, 本研究显示即使分化型胃癌中 MMP-7 表达低于与未分化胃癌, 但 MMP-7 表达与胃癌的分化程度无显著相关性, 说明

MMP-7 表达上调是胃癌的普遍现象, 不能反映胃癌的分化程度. 我们也发现 MMP-7 阳性表达与胃癌肿块大小、浸润深度、转移和 TNM 分期密切相关, 由此可推测 MMP-7 可能参与胃癌的生长、浸润和转移等过程. Giatromanolaki et al^[28] 研究发现 MMP-7 可以水解介导细胞同质性黏附的关键分子 E-cadherin, 进而提高肿瘤细胞运动性和浸润能力, 使肿瘤细胞更具恶性表型. Adachi et al^[25] 将 MMP-7 cDNA 转染到结肠癌细胞后其浸润和转移能力大大提高. 同时有文献报道 MMP-7 水解其他金属蛋白酶的活化和参与 FasL、肿瘤坏死因子释放^[5, 6]. 因此 MMP-7 可能通过水解细胞外基质、参与免疫逃逸和提高细胞运动能力等方面参与胃癌细胞的演进过程.

血管形成是肿瘤生长、浸润和转移所必需的, 肿瘤和宿主相互作用产生的肿瘤血管形成因子(如血管内皮生长因子和 MMP-7)可刺激肿瘤新生血管形成^[28]. 我们发现胃癌中 MVD 均值与胃癌的肿块大小、浸润深度和转移密切相关, 如文献^[29]报道一致, 提示血管形成在肿瘤的生长、浸润和转移中起到重要作用. 此外, MMP-7 表达越高, MVD 均值越大. 目前, 大量研究表明血管形成分为三个步骤: (1) 血管内皮细胞增生; (2) 细胞外基质降解; (3) 内皮细胞运动^[30]. 而 MMP-7 在新生血管形成的过程中均起到相当的作用, 是肿瘤血管形成得重要促进因子. 本研究结果提示 MMP-7 可能通过参与血管形成而在胃癌生长、浸润和转移等生物学过程中起重要作用.

总之, 我们的结果显示 MMP-7 表达在肿块大、浸润深、发生转移和 TNM 分期高的胃癌中高表达, MVD 均值在肿块大、浸润深、发生转移和 TNM 分期高的胃癌中高, 并且 MDV 均值大小依从于 MMP-7 表达. 因此, 我们建议 MMP-7 是反映胃癌生物学行为的客观指标, 因为其参与胃癌生长、浸润、转移、演进和血管形成过程. 此外, 利用体内实验证明 MMP-7 在促进血管形成过程中遗传学机制和其在肿瘤免疫逃逸机制中的作用是十分必要的.

4 参考文献

- 1 Davies G, Jiang WG, Mason MD. Matrilysin mediates extracellular cleavage of E-cadherin from prostate cancer cells: a key mechanism in hepatocyte growth factor/scatter factor-induced cell-cell dissociation and in vitro invasion. *Clin Cancer Res* 2001;7:3289-3297
- 2 Bair EL, Massey CP, Tran NL, Borchers AH, Heimark RL, Cress AE, Bowden GT. Integrin- and cadherin-mediated induction of the matrix metalloprotease matrilysin in cocultures of malignant oral squamous cell carcinoma cells and dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 2001;270:259-267
- 3 Nishizuka I, Ichikawa Y, Ishikawa T, Kamiyama M, Hasegawa S, Momiyama N, Miyazaki K, Shimada H. Matrilysin stimulates DNA synthesis of cultured vascular endothelial cells and induces angiogenesis in vivo. *Cancer Lett* 2001;173:175-182
- 4 Huo N, Ichikawa Y, Kamiyama M, Ishikawa T, Hamaguchi Y, Hasegawa S, Nagashima Y, Miyazaki K, Shimada H. MMP-7 (matrilysin) accelerated growth of human umbilical vein endothelial cells. *Cancer Lett* 2002;177:95-100

- 5 Vargo-Gogola T, Crawford HC, Fingleton B, Matrisian LM. Identification of novel matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) cleavage sites in murine and human Fas ligand. *Arch Biochem Biophys* 2002;408:155-161
- 6 Mitsiades N, Yu WH, Poulaki V, Tsokos M, Stamenkovic I. Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity. *Cancer Res* 2001;61:577-581
- 7 Nakamura H, Horita S, Senmaru N, Miyasaka Y, Gohda T, Inoue Y, Fujita M, Meguro T, Morita T, Nagashima K. Association of matrilysin expression with progression and poor prognosis in human pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2002;9:751-755
- 8 Liu XP, Oga A, Suehiro Y, Parks WC. Inverse relationship between matrilysin expression and proliferative activity of cells in advanced gastric carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:741-747
- 9 Zeng ZS, Shu WP, Cohen AM, Guillem JG. Matrix metalloproteinase-7 expression in colorectal cancer liver metastases: evidence for involvement of MMP-7 activation in human cancer metastases. *Clin Cancer Res* 2002;8:144-148
- 10 Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Yotsumoto H, Hara T, Kajihara S, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Involvement of the Ets-1 gene in overexpression of matrilysin in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:6519-6525
- 11 Ueno H, Yamashita K, Azumano I, Inoue M, Okada Y. Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1999;84:470-477
- 12 Tenderenda M, Rutkowski P, Jesionek-Kupnicka D, Kubiak R. Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index. *Pathol Oncol Res* 2001;7:129-134
- 13 Sanz-Ortega J, Steinberg SM, Moro E, Saez M, Lopez JA, Sierra E, Sanz-Esponera J, Mcrino MJ. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2000;15:455-462
- 14 Yin T, Ji XL, Shen MS. Relationship between lymph node sinuses with blood and lymphatic metastasis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:40-43
- 15 Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:35-39
- 16 Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:1005-1008
- 17 Zhang H, Wu J, Meng L, Shou CC. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors KDR and Flt-1 in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:994-998
- 18 Zhou YN, Xu CP, Han B, Li M, Qiao L, Fang DC, Yang JM. Expression of E-cadherin and beta-catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterol* 2002;8:987-993
- 19 Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* 2002;8:787-791
- 20 Song ZJ, Gong P, Wu YE. Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002;8:591-595
- 21 Yao XX, Yin L, Sun ZC. The expression of hTERT mRNA and cellular immunity in gastric cancer and precancerosis. *World J Gastroenterol* 2002;8:586-590
- 22 Niu WX, Qin XY, Liu H, Wang CP. Clinicopathological analysis of patients with gastric cancer in 1200 cases. *World J Gastroenterol* 2001;7:281-284
- 23 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
- 24 Jiang BJ, Sun RX, Lin H, Gao YF. Study on the risk factors of lymphatic metastasis and the indications of less in vasive operations in early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2000;6:553-556
- 25 Adachi Y, Yamamoto H, Itoh F, Arimura Y, Nishi M, Endo T, Imai K. Clinicopathologic and prognostic significance of matrilysin expression at the invasive front in human colorectal cancers. *Int J Cancer* 2001;95:290-294
- 26 Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, Matrisian LM, Leach SD. Matrix metalloproteinase-7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulates acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *J Clin Invest* 2002;109:1437-1444
- 27 Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD, Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev* 2002;16:307-323
- 28 Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Stathopoulos GP, Kapsoritakis A, Paspatis G, Kakolyris S, Sivridis E, Georgoulas V, Harris AL, Gatter KC. Angiogenic interactions of vascular endothelial growth factor, of thymidine phosphorylase, and of p53 protein expression in locally advanced gastric cancer. *Oncol Res* 2000;12:33-41
- 29 Cristofanilli M, Charnsangavej C, Hortobagyi GN. Angiogenesis modulation in cancer research: novel clinical approaches. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:415-426
- 30 Cox G, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinases and cancer. *Anticancer Res* 2001;21:4207-4219



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

