

基质金属蛋白酶和消化道肿瘤的相关性

范玉晶, 韩明子

范玉晶, 韩明子, 哈尔滨医科大学附属二院消化科
黑龙江省哈尔滨市 150086
项目负责人: 韩明子, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院消化科. hanmingzi@medmail.com.cn
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2004-03-16 接受日期: 2004-04-20

摘要

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一种依赖金属锌离子并以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分为水解底物的蛋白水解酶, 主要由肿瘤细胞和肿瘤细胞周边间质细胞产生, 几乎能降解细胞外基质的所有成分, 通过对细胞外基质的改造而促进肿瘤新生血管的生成, 从而实现肿瘤的侵袭和转移. 近年来大量研究发现: 不同类型基质金属蛋白酶在人类的各种消化道肿瘤中都有表达, 其表达量与肿瘤的进展程度, 浸润与转移以及预后都密切相关. 提示人们可以通过阻断基质金属蛋白酶的作用来抑制消化道肿瘤的侵袭和转移, 从而达到控制和治疗肿瘤的目的, 为将来的抗癌治疗提供新的目标与方向.

范玉晶, 韩明子. 基质金属蛋白酶和消化道肿瘤的相关性. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2174-2176
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2174.asp>

0 引言

消化道肿瘤的发生、发展、侵袭与转移是一个多因素参与的较为复杂的过程. 近年来, 肿瘤细胞与细胞外基质之间的相互影响在肿瘤转移过程中所起的作用日益引起人们的重视. 基质金属蛋白酶家族(MMPs)是一类作用于细胞外基质的肽链内切酶, 是6类细胞外基质降解酶(脯氨酸酶, 丝氨酸蛋白酶, 半胱氨酸蛋白酶, 天冬氨酸蛋白酶, 糖苷酶, 基质金属蛋白酶)中最重要的一种, 几乎能降解ECM的所有成分. 近年来, 金属蛋白酶在肿瘤侵袭和转移过程中的作用越来越受到关注, 大量证据表明: MMPs表达的增加与人类多种消化道肿瘤的侵袭、转移及预后密切相关. 现就目前的研究进展作一简要综述.

1 概述

基质金属蛋白酶是一组锌离子依赖性肽链内切酶^[1-2]. 主要由肿瘤细胞和肿瘤细胞周边间质细胞产生, 通过降解绝大多数的细胞外基质而对肿瘤的生长, 浸润和转移产生重要作用^[3-7]. 随着消化道肿瘤发病率的提高, MMPs与肿瘤的关系日益成为医学研究的热点^[8]. MMPs

是一个大家族, 自从1962年Jorone Gross和Charles Loperie首次发现MMP-1以来, 已报道有23个家族成员. 其分子质量28-98 ku, 降解产物也不尽相同. 依据各成员降解底物的特异性, MMPs家族被分为5个亚类: (1)胶原酶(MMP-1, MMP-8, MMP-13)主要作用为降解间质胶原和蛋白多糖的核心蛋白; (2)基质溶解素(MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11)功能为降解基质蛋白酶和蛋白多糖的核心蛋白; (3)明胶酶, 即IV型胶原酶(MMP-2, MMP-9)主要降解明胶和基底膜胶原; (4)膜型基质金属蛋白酶-MT-MMP(MMP-14-MMP17)不仅能降解ECM, 还能活化其他类型的基质金属蛋白酶, 如分子量最小的MMP-7等; (5)其他成员(MMP-12, MMP-18, MMP-19等)其作用机制还不十分清楚^[9-11].

MMPs家族拥有至少3个相同的结构域: (1)前肽区, 含有一个保守的半胱氨酸残基; (2)催化活性区, 含106-119个残基, 含有保守的金属结合位点; (3)锌结合活化位点区, 有52-58个残基, 高度保守^[12-14]. 此外, 除了MMP-17, 所有MMPs成员均含有一个信号肽区; 除MMP-7外, 所有MMPs又均含一个与血凝酶同源的C末端结构域. MMPs家族在相关的调节因子(如肿瘤坏死因子, 白介素等)的作用下发挥着重要的病理生理作用, 如胚胎发育、创伤修复、血管再生、结缔组织病、牙周病及肿瘤的浸润和转移过程等^[15-19].

2 肿瘤的浸润和转移

肿瘤细胞与其依赖的环境之间所发生的一系列复杂的, 多步骤的相互作用, 可以导致细胞外基质代谢平衡的失调, 从而引发肿瘤的浸润和转移. 一般认为, 肿瘤的浸润和转移过程可以用三个连续而同步的步骤来概括: (1)肿瘤细胞与ECM黏附、释放或诱导释放蛋白水解酶来降解细胞外基质及基底膜; (2)肿瘤细胞在降解区受趋化因子的引导而发生迁移; (3)肿瘤细胞随血液或淋巴循环到达远处组织, 增生形成转移灶. 可见肿瘤浸润和转移的基本条件是ECM的降解, 从而使细胞基底膜的完整性受到破坏. 在组织学上, 细胞基底膜完整性的破坏则被认为是恶性肿瘤浸润开始的一个标志. 因此, 作为能降解细胞外基质和基底膜的基质金属蛋白酶在肿瘤的浸润及转移中发挥着至关重要的作用.

该作用主要可以概括为: 破坏局部的组织结构, 促进肿瘤生长, 破坏基底膜屏障, 通过对细胞外基质的改造而促进肿瘤新生血管的生成, 从而实现肿瘤的侵袭

和转移. 现有研究发现: 不同类型的MMPs在人类的各种消化道肿瘤中都有表达, 其表达量与肿瘤的进展程度, 浸润与转移以及预后都密切相关.

3 MMPs与消化道肿瘤

3.1 MMPs与原发性肝癌(HCC) 正常人的肝脏中MMP-3, MMP-11, MMP-1, MMP-2, MMP-9均有表达, 在HCC患者中MMPs的表达类型与正常肝脏区别不大, 但在表达量上却存在着较大不同: 除MMP-11无明显改变外, MMP-3, MMP-10, MMP-2, MMP-9, MMP-1表达均有所增强. 其中以MMP-2及MMP-9的增强显得尤为突出. 大量研究表明, 肝癌细胞分泌的MMPs在降解细胞外基质, 促进肿瘤的生长, 浸润和转移中起关键作用^[20-21]. Kuyvenhoven *et al*^[22]用ELISA法检测了91例肝病患者的血浆MMP-2水平, 同正常对照相比, MMP-2含量在肝癌中明显升高, 并随Child-Pugh分级增加而增高, Yamamoto *et al*^[23]用酶谱法配对分析了30例肝癌和非肝癌组织中MMPs的活性, 并和临床病理学的特征进行了比较, 发现MMP-2和MMP-7的活化与HCC浸润、肝内转移和术后复发密切相关; Bu *et al*^[24]也利用酶谱法测定了32例HCC患者的癌组织及癌旁组织中MMP-2的活性, 发现MMP-2在癌组织和癌旁组织中存在较大的差异性, 其中有56%的HCC表现为癌组织中的MMP-2表达高于癌旁组织, 在有癌栓形成的原发性肝癌患者中MMP-2的表达比无癌栓形成者高4倍; 而Arii *et al*^[25]利用DNA探针和免疫组化法检测了23例原发性肝癌的肝切除标本的癌组织, 发现有16份检出MMP-9的表达, 其中15份为强阳性, 有18份检出MMP-2 mRNA的表达, 其中有8份癌组织中的含量高于癌旁组织; 而且应用免疫组化法还发现: 癌细胞尤其在肿瘤的边缘部分, MMP-9的免疫活性最强. 因此可以认为MMP-2及MMP-9的升高有助于癌栓的形成, 进而造成肝癌的侵袭和转移. Hayasaka *et al*^[26]进一步以酶免疫分析法检测了100例肝癌患者和138名健康人的血清中MMP-9浓度, 结果发现肝癌患者MMP-9水平明显高于健康人; 而且MMP-9的表达水平与门静脉浸润的程度成正相关. 但门静脉的浸润及癌栓形成是原发性肝癌侵袭转移性最可靠的指标之一, 以此可以利用检测癌及癌旁组织中的MMP-2或MMP-9的表达水平来帮助预防HCC的侵袭和转移及判断原发性肝癌的复发.

3.2 MMPs与结直肠癌 结直肠癌是近年来较为常见的恶性肿瘤之一, 其死亡患者均已发生了癌的转移, 因此, 结直肠癌早期浸润的判定已成为亟待解决的问题. Levy *et al*^[27]采用Northern印记分析技术, 发现72%的结直肠癌患者外周血中MMP-2mRNA的水平异常增高, 提示MMP-2对于结直肠癌的转移性可能有着指示作用; Poul-son采用原位杂交技术进一步证实结肠肿瘤间质细胞能合成大量的MMP-2, MMP-2还能和肿瘤细

胞一起参与浸润癌的组织重塑和基底膜的降解过程; 而且, MMP-7在85%的结肠癌患者外周血中均有表达. 一般认为MMP-7具有特异的上皮源性(即: 只有上皮来源的肿瘤细胞才能分泌), 这一特点使MMP-7与大肠癌的浸润与转移的关系越发的密切, Itoh *et al*^[28]通过体外侵袭分析法发现: MMP-7的分泌与活性在大肠上皮细胞的恶性转变过程中被上调, 证实了MMP-7能促进大肠癌细胞侵袭性的学说. 同时说明: MMP-7mRNA表达水平与大肠癌的Dukes分期有关; 在发生肝转移的大肠癌中MMP-7的表达量比无肝转移的大肠癌显著增高, MMP-7的异常表达在大肠癌中具有明显的肿瘤细胞特异性, 而且在大肠癌的早期就已出现, 因此, MMP-7可望成为诊断大肠癌的一个敏感性的指标. 利用外周血中基质金属蛋白酶的表达量还可以判断大肠癌的预后情况. 大量研究表明MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12在结肠癌患者的外周血中明显升高, 而且除MMP-12外, 其余MMPs的含量均与结肠癌患者的预后呈负相关, 即MMPs含量愈高, 其预后就愈差. Bodey *et al*^[29]在针对19例结肠癌组织的研究中发现, 结肠癌组织中均有MMP-10强阳性表达, 尤其在基底膜黏附的血管处表达更明显, 因此认为, MMP-10与结肠癌的进展有密切关系.

3.3 MMPs与胰腺癌 MMPs与胰腺癌浸润及转移的关系是近年来开展的新课题, Bramhall *et al*^[30]检测了27例胰腺癌、12例壶腹癌及3例胆管癌中MMP-2的表达, 发现胰腺癌和壶腹癌中MMP-2的水平明显高于其他组织中的表达, 而且其恶性上皮细胞的免疫反应性明显高于基质组织中的表达. 其中MMP-2免疫性的增强与肿瘤细胞的分化程度成正相关. Roshiba *et al*^[31]利用明胶酶谱法及Western blot分析进一步证实MMP-2在PT3期肿瘤中的激活率显著高于PT1期肿瘤, 在有淋巴结转移和远处转移的组织中MMP-2表达量明显高于没有发生转移的患者. 虽然Kansyasar认为MMP-2的水平与胰腺癌的浸润、转移及与预后关系密切. 但也有研究表明MMP-2mRNA的表达量与预后无显著性意义. 虽然不同学者就不同的研究方法得出的结论不尽相同, 但有一点是可以肯定的, 即MMPs影响着胰腺癌的浸润和转移的过程.

总之, MMPs, 特别是MMP-2及MMP-9在消化道肿瘤中的过度表达与肿瘤的侵袭能力密切相关. MMPs是一类与恶性肿瘤的浸润和转移关系密切的水解酶. 目前研究结果也提示人们可以通过阻断MMPs的作用来抑制肿瘤的侵袭和转移, 从而达到控制和治疗肿瘤的目的. 对MMPs家族成员的进一步研究将有助于增加对消化道肿瘤侵袭转移机制的进一步认识, 从而为将来的抗癌治疗提供新的目标与方向.

4 参考文献

- 1 Liu HL, Li XH, Wang DY, Yang SP. Matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in fibrotic rat liver. *World J Gastroenterol* 2000;6:881-884

- 2 Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinase: molecular aspects of their roles in tumor invasion and metastasis. *Eur J Cancer* 2000;36:1621-1630
- 3 Waas ET, Lomme RM, DeGroot J, Wobbes T, Hendriks T. Tissue levels of active matrix metalloproteinase-2 and -9 in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1876-1883
- 4 Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43(Suppl):S42-51
- 5 Ji F, Wang WL, Yang ZL, Li YM, Huang HD, Chen WD. Study on the expression of matrix metalloproteinase-2 mRNA in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 1999;5:455-457
- 6 蒋泽生, 高毅. 基质金属蛋白酶的生物学特性及其在肝癌浸润转移中的作用. 世界华人消化杂志 2000;8:1403-1404
- 7 Ellenrieder V, Alber B, Lacher U, Hendler SF, Menke A, Boeck W, Wagner M, Wilda M, Friess H, Buchler M, Adler G, Gress TM. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int J Cancer* 2000;85:14-20
- 8 Hazan RB, Phillips GR, Qiao RF, Norton L, Aaronson SA. Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis. *J Cell Biol* 2000;148:779-790
- 9 Selmi C, Zuin M, Meda F, Podda M, Biondi ML, Cecchini F. Common variants of the matrix metalloproteinase-3 (stromelysin) gene promoter in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;122:247-248
- 10 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
- 11 Giannelli G, Bergamini C, Marinosci F, Fransvea E, Quaranta M, Lupo L, Schiraldi O, Antonaci S. Clinical role of MMP-2/TIMP-2 imbalance in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2002;97:425-431
- 12 Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002;295:2387-2392
- 13 Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1260-1270
- 14 Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:161-174
- 15 高毅, 黄宇琦, 王宇, 方石岗, 杨继震. 逆转录定量PCR检测实验性肝纤维化组织中金属蛋白酶抑制因子-1的表达. 世界华人消化杂志 1999;7:993
- 16 李楠, 徐采朴, 宋波, 刘为纹, 王鑫, 张朝山, 徐元基, 冯东晓. 金属蛋白酶抑制剂TIMP2基因转染对胃癌细胞体内外生长侵袭与细胞外基质的相关性. 华人消化杂志 1998;6:663-666
- 17 铁国栋, 曹宇静, 赵兴绪, 段恩奎. 纤粘连蛋白-整合素相互作用启动胚胎中基质金属蛋白酶活性. 科学通报 2000;45:475-479
- 18 黄宇琦, 高毅, 杨继震, 方石岗, 王宇. 大鼠肝纤维化基质金属蛋白酶及其抑制因子的表达. 世界华人消化杂志 1999;7:795-796
- 19 向德栋, 李奇芬, 王宇明, 王雅凡. 维生素E乳剂对肝脏星状细胞III型前胶原和MMP1 mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 1999;7:1085
- 20 Maatta M, Soini Y, Liakka A, Autio-Harmainen H. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:2726-2734
- 21 Sakamoto Y, Mafune K, Mori M, Shiraishi T, Imamura H, Mori M, Takayama T, Makuuchi M. Overexpression of MMP-9 correlates with growth of small hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2000;17:237-243
- 22 Kuyvenhoven JP, van Hoek B, Blom E, van Duijn W, Hanemaaijer R, Verheijen JH, Lamers CB, Verspaget HW. Assessment of the clinical significance of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in patients with various chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Thromb Haemost* 2003;89:718-725
- 23 Yamamoto H, Itoh F, Adachi Y, Sakamoto H, Adachi M, Hinoda Y, Imai K. Relation of enhanced secretion of active matrix metalloproteinases with tumor spread in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1997;112:1290-1296
- 24 Bu W, Huang X, Tang Z. The role of MMP-2 in the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC). *Zhonghua Yixue Zazhi* 1997;77:661-664
- 25 Arii S, Mise M, Harada T, Furutana M, Ishigami S, Niwano M, Mizumoto M, Fukumoto M, Imamura M. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 gene in hepatocellular carcinoma with invasive potential. *Hepatology* 1996;24:316-322
- 26 Hayasaka A, Suzuki N, Fujimoto N, Iwama S, Fukuyama E, Kanda Y, Saisho H. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 (92-kd type IV collagenase/gelatinase B) in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996;24:1058-1062
- 27 Levy AT, Cioce V, Sobel ME, Garbisa S, Grigioni WE, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Increased expression of the MR 72 000 type IV collagenase in human colonic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1991;51:439-444
- 28 Itoh F, Yamamoto H, Hinoda Y, Imai K. Enhanced secretion and activation of its relationship with invasive potential of colon cancer cells. *Cancer* 1996;77(Suppl 8):1712-1721
- 29 Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. Matrix metalloproteinase in neoplasm-induced extracellular matrix remodeling in breast carcinomas. *Anticancer Res* 2001;21:2021-2028
- 30 Bramhall SR, Stamp GW, Dunn J, Lemoine NR, Neoptolemos JP. Expression of collagenase (MMP-2), stromelysin (MMP-3) and tissue inhibitor of the metalloproteinases (TIMP-1) in pancreatic and ampullary disease. *Br J Cancer* 1996;73:972-978
- 31 Koshiba T, Hosotani R, Wada M, Miyamoto Y, Fujimoto K, Lee JU, Doi R, Arii S, Imamura M. Involvement of matrix metalloproteinase-2 activity in invasion and metastasis of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1998;82:642-650

World Journal of Gastroenterology 点击和下载次数

《World Journal of Gastroenterology, WJG》从2003年第4-9期电子版, 实现了动态网页制做, 记录每篇论文的点击和下载次数。4-9期共发表论文322篇, 其中265篇有点击和下载次数的记录, 占82.29%, 无点击和下载次数记录的为57篇(17.70%)。2003-04-15/2003-10-13, 265篇论文的点击次数为35745, 平均每篇论文点击次数为134.89, 最高点击次数为1918, 最低点击次数为11。其中每篇论文点击次数100次以上为131篇(49.43%); 30-99次为123篇(46.41%); 11-29次为11篇(4.15%)。最高下载次数1087, 最低下载次数10。例如, 2003年第8期刊出的第四军医大学唐都医院感染科王全楚等撰写的“RNA interference: Antiviral weapon and beyond. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1657-1661”一文的点击次数为1918, 下载次数为1087。