

Ki67与MMP-9在胆囊癌中的表达

吴彩虹

吴彩虹, 青海省人民医院病理科 青海省西宁市 810007
通讯作者: 吴彩虹, 810007, 青海省西宁市, 青海省人民医院病理科. wch1974006@126.com
电话: 0971-8066214
收稿日期: 2008-01-16 修回日期: 2008-03-11

Expression of Ki67 and MMP-9 in gallbladder carcinoma

Cai-Hong Wu

Cai-Hong Wu, Department of Pathology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Cai-Hong Wu, Department of Pathology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. wch1974006@126.com

Received: 2008-01-16 Revised: 2008-03-11

Abstract

AIM: To investigate the characteristic expression of Ki67 and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in gallbladder carcinoma.

METHODS: Forty-eight samples were collected from gallbladder carcinoma cases admitted to our hospital from May 1994 to September 2007. The levels of Ki67 and MMP-9 expression were detected using immunohistochemical technique.

RESULTS: There were significant differences in Ki67 and MMP-9 expression between gallbladder carcinoma and benign lesions ($\chi^2 = 8.649, P = 0.003$; $\chi^2 = 12.083, P = 0.01$). Ki67 expression was positively correlated with MMP-9 expression in gallbladder carcinoma ($\chi^2 = 5.270, P = 0.022$). The expression levels of Ki67 and MMP-9 were closely correlated with the pathologic differentiation (Ki67: $\chi^2 = 4.55, P = 0.033$; MMP-9: $\chi^2 = 5.289, P = 0.021$) and clinic stages (Ki67: $\chi^2 = 7.361, P = 0.007$; MMP-9: $\chi^2 = 4.516, P = 0.034$).

CONCLUSION: Ki67 and MMP-9 expression have a close relationship with the cell proliferation and invasion of gallbladder carcinoma. Combined detection of Ki67 and MMP-9 expression is helpful for the evaluation of tumor biological behavior and prognosis in patients with gallbladder carcinoma.

Key Words: Gallbladder carcinoma; Ki67; Matrix metalloproteinase 9; Clinicopathology; Immunohistochemical technique

Wu CH. Expression of Ki67 and MMP-9 in gallbladder carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(14): 1585-1587

摘要

目的: 研究Ki67及MMP-9与胆囊癌临床病理特征的关系。

方法: 收集1994-05/2003-09青海省人民医院手术切除后病理诊断的胆囊癌标本48例, 免疫组化检测胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达。

结果: Ki67与MMP-9在胆囊炎及胆囊癌中的表达差异显著($\chi^2 = 8.649, P = 0.003$; $\chi^2 = 12.083, P = 0.01$), 胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达呈正相关($\chi^2 = 5.270, P = 0.022$), 且他们的阳性表达与胆囊癌的分化程度(Ki67: $\chi^2 = 4.55, P = 0.033$; MMP-9: $\chi^2 = 5.289, P = 0.021$)及临床分期密切相关(Ki67: $\chi^2 = 7.361, P = 0.007$; MMP-9: $\chi^2 = 4.516, P = 0.034$)。

结论: Ki67与MMP-9与胆囊癌的增殖和侵袭有关, 联合检测胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达, 有利于判定胆囊癌的生物行为学和预后。

关键词: 胆囊癌; Ki67; 基质金属蛋白酶-9; 临床病理; 免疫组化

吴彩虹. Ki67与MMP-9在胆囊癌中的表达. 世界华人消化杂志 2008; 16(14): 1585-1587

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1585.asp>

0 引言

原发性胆囊癌恶性程度与肿瘤细胞的增殖及浸润能力密切相关, Ki67抗原是能反映细胞群体增殖活性的客观指标, 而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)在肿瘤细胞外基质的降解过程中起重要作用^[1-2]。本研究对48例胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达进行研究, 以探讨他们与胆囊癌临床病理特征的关系。

■背景资料

原发性胆囊癌恶性程度与肿瘤细胞的增殖及浸润能力密切相关, Ki67抗原是能反映细胞群体增殖活性的客观指标, 而基质金属蛋白酶(MMPs)在肿瘤细胞外基质的降解过程中起重要作用。

■同行评议者

邱宝安, 主任医师, 中国人民解放军海军总医院肝胆外科

■ 研究前沿

原发性胆囊癌的发病原因及早期诊断的研究是目前研究的重点及热点,尤其是胆囊癌与胆囊良性病变的影像学鉴别诊断需要进一步研究探讨。

表 1 胆囊炎及胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达(n, %)

分组	n	Ki67阳性	MMP-9阳性
慢性胆囊炎	10	1(10.0)	0
胆囊癌	48	32(66.7) ^a	29(60.4) ^a

^aP<0.05 vs 慢性胆囊炎组。

表 2 Ki67及MMP-9表达与胆囊癌临床病理的关系(n, %)

分组	n	Ki67阳性	MMP-9阳性
分化程度			
高, 中分化	34	19(55.9)	17(50.0)
低分化	14	13(92.6) ^a	12(85.7) ^a
Nevin分期			
I, II期	29	15(51.7)	14(48.3)
≥ III期	19	17(89.5) ^b	15(78.9) ^b

^aP<0.05 vs 低分化组, ^bP<0.05 vs ≥ III期组。

1 材料和方法

1.1 材料 收集1994-05/2003-09手术切除后病理诊断的胆囊癌标本48例, 经40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm切片, 调阅相关临床与病理资料并以Nevin^[3]标准分期。48例患者中男性14例, 女性34例, 男女之比为1:2.43, 年龄为37-76(平均年龄61.5)岁。高分化腺癌15例, 中分化腺癌19例, 低分化腺癌14例; Nevin分期: I期2例, II期27例, III期13例, IV-V期6例。另取慢性胆囊炎标本10例作为对照。

1.2 方法 免疫组化染色使用二步法, 即用型Ki67与MMP-9鼠抗人mAb及非生物素免疫组化EliVisionTM plus检测试剂盒均购自福州迈新公司。Ki67与MMP-9分别显色于胞核和胞质, 呈棕黄色至深棕色。染色结果按细胞染色强度和染色细胞所占面积两者积分之和来判断。染色强度积分为: 不染色=0, 轻度染色=1, 中度染色=2, 强染色=3; 染色面积积分为: 无细胞染色=0, <25%细胞染色=1, 25%-50%细胞染色=2, >50%细胞染色=3。若两种积分之和>2, 则为阳性表达, ≤2则为阴性表达。

统计学处理 统计分析用 χ^2 检验, 使用SPSS11.0统计软件。P≤0.05为差异在统计学上有显著性意义。

2 结果

10例胆囊炎中Ki67有1例阳性表达而MMP-9均为阴性表达, 48例胆囊癌中, Ki67阳性表达32例,

表 3 胆囊癌中Ki67与MMP-9表达间的关系(n, %)

分组	n	Ki67阳性	MMP-9阳性
Ki67阳性	32	23(71.9)	9(28.1)
Ki67阴性	16	6(37.5)	10(62.5) ^a

^aP<0.05 vs Ki67阴性组。

MMP-9阳性表达29例。Ki67与MMP-9在胆囊炎及胆囊癌中的表达差异显著(表1)。低分化胆囊癌中Ki67及MMP-9的阳性表达率均高于高、中分化组, 差异显著。Nevin III期及以上胆囊癌中Ki67与MMP-9的阳性表达率均高于I、II期组, 差异显著(表2)。Ki67阳性表达组中MMP-9的阳性表达率高于Ki67阴性表达组, 差异显著(表3)。

3 讨论

恶性肿瘤的特征是无限增殖, Ki67抗原为细胞核内与细胞分裂增殖相关的蛋白, 由相对分子量345 kDa和395 kDa的两条多肽链组成。其编码基因位于第10号染色体。在细胞周期S、G₁、G₂、M期均有表达, G₀期缺如。由于其半衰期短, 有丝分裂后迅速降解, 故常作为检测肿瘤细胞增殖活性可靠的标记^[4-5]。许多研究表明Ki67增殖指数的高低与胃癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤的分化程度、浸润、转移等生物学行为以及预后密切相关, 是这些恶性肿瘤预后的一个重要的参考指标^[6-9]。同时恶性肿瘤对机体造成危害的主要原因, 在于具有向周围组织浸润性生长及远处转移的能力。基底膜和细胞外基质构成肿瘤细胞侵袭必须克服的首要屏障, MMPs是一类细胞外基质降解过程中重要的蛋白水解酶, 包括许多亚型, 可以分别降解各种胶原及细胞外基质成分, 其中MMP-9是分子质量为92 kDa的明胶酶B, 主要由巨噬细胞、结缔组织细胞和某些肿瘤细胞合成分泌, 他可以降解IV、V、IX、XI型胶原及促进肿瘤组织毛细血管新生^[10-11]。有研究显示MMP-9在胃癌中的表达与肿瘤病理分型、淋巴结转移呈正相关, 显著高于其在正常胃黏膜组织中的表达^[12]。同样其在肺癌、食管癌及宫颈癌中的表达亦与癌组织的分期、分化及淋巴结转移情况相关^[13-15]。张云锋 *et al* 研究显示胆囊良性病变中MMP-9呈弱表达, 与胆囊癌组织相比差异有显著性意义, 且MMP-9的表达与胆囊癌的分化程度、临床分期、淋巴结转移、术后生存率有关^[16]。

本研究中, Ki67与MMP-9在胆囊炎及胆囊

癌中的表达差异显著, 且他们的阳性表达与胆囊癌的分化程度及临床分期密切相关, 在低分化及晚期肿瘤中的表达明显较高, 与上述文献报道基本一致, 显示Ki67与MMP-9可以作为胆囊癌增殖和侵袭能力的判断指标. 此外, 本组分析显示胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达呈正相关, 提示增殖活性越强的肿瘤细胞其浸润与转移能力也越强, 联合检测胆囊癌中Ki67与MMP-9的表达, 有利于胆囊癌生物学行为和预后的判定.

4 参考文献

- 1 全志伟. 胆囊癌相关基因及肿瘤标志物的研究进展. 中国实用外科杂志 2003; 23: 638-640
- 2 赵泽明, 范跃祖. 肿瘤抗侵袭转移研究与胆囊癌. 同济大学学报·医学版 2003; 24: 154-157
- 3 Nervi F, Duarte I, Gómez G, Rodríguez G, Del Pino G, Ferrerio O, Covarrubias C, Valdivieso V, Torres MI, Urzúa A. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1988; 41: 657-660
- 4 Matsumoto M, Komiyama K, Okaue M, Shimoyama Y, Iwakami K, Namaki S, Tanaka H, Moro I, Sato H. Predicting tumor metastasis in patients with oral cancer by means of the proliferation marker Ki67. *J Oral Sci* 1999; 41: 53-56
- 5 刘伟松, 程慧, 贾深汕. 喉癌Ki67抗原表达的初步研究. 黑龙江医学 2003; 27: 108-109
- 6 林静, 项锋钢, 王秀玲. PTTG基因及Ki67抗原在胃癌组织中的表达及意义. 山东医药 2005; 45: 12-14
- 7 任琼珍, 钱志红, 胡建铭. Ki67在卵巢癌中的表达及临床意义. 苏州大学学报医学版 2006; 26: 321-322
- 8 宋志忠, 郝庆英. Ki67 C-erbB-2在乳腺癌组织中的表达及其临床意义. 中国煤炭工业医学杂志 2007; 10: 284-285
- 9 马晓欣, 李晓哈, 李娜, 张淑兰, 陆景明. 细胞核增殖相关抗原Ki67在子宫内膜病变中的表达. 中国肿瘤临床 2005; 10: 1104-1106
- 10 缪应雷, 欧阳钦. 基质金属蛋白酶与肿瘤的相关性. 肿瘤防治研究 2005; 32: 52-55
- 11 孙红, 王浩, 秦天洁, 阮之平, 马瑾璐. PCNA和MMP9在宫颈癌组织中的表达与意义. 第四军医大学学报, 2006; 27: 2060-2062
- 12 梁雨荣, 赵涛, 何尔斯泰. 基质金属蛋白酶MMP9和MMP2与胃癌转移的关系. 中华普通外科杂志 2000; 15: 119
- 13 吴随群, 赵伟. 肺癌MMP2和MMP9、VEGF在非小细胞肺癌中的表达和意义. 肿瘤基础与临床 2007; 20: 12-14
- 14 任秀花, 闫爱华, 常福聚. MMP9和CD44v6在食管癌组织中表达的研究. 医药论坛杂志 2004; 25: 7-8
- 15 陈星, 任虹平, 伊铁忠, 糜若然, 瞿全新, 郑曙民, 郝颜凤, 连进, 连争. VEGF-C MMP9及TIMP-1在宫颈癌组织中的表达及临床意义. 中国肿瘤临床 2007; 34: 381-384
- 16 张云锋, 王作仁, 李恒力, 郑黎明. 胆囊癌中基质金属蛋白酶9表达与淋巴结转移及预后的关系. 陕西肿瘤医学 2002; 10: 164-165

■同行评价

本文对胆囊癌患者的预后判断有一定的意义, 但内容稍显单薄.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang *et al*”的右上角注角码; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣 *et al*^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页. (常务副总编辑: 张海宁 2008-05-18)