

Invasion and Metastasis Significance of Serum MMP-9 in Lung Cancer Patients

Li-jing ZHU, Cheng LIU, Ning Sun, Pan-fei HOU

Rushan people Hospital of Shandong Province, Rushan Shandong, China

Received: Dec 19, 2016

Accepted: Dec 28, 2016

Published: Jan 10, 2017

DOI:10.14725/gapr.v4n1a1662

URL:<http://dx.doi.org/10.14725/gapr.v4n1a1662>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Objective To investigate the expression of metastasis value of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) and its' relationship with invasion and metastasis in lung cancer. **Methods** The levels of MMP-9 in serum were tested by ELISA in 70 patients with lung cancer and 60 healthy people. **Results** The serum levels of MMP-9 were higher than that in healthy control group significantly ($p<0.05$). The level of MMP-9 significantly increased with lymphnode metastasis. The level of MMP-9 were not related with age and pathological type ($p>0.05$). **Conclusion** MMP-9 is a good marker in prediction of lung cancer invasion and metastas stages.

Key Words

Matrix metalloproteinases-9; Lung cancer; Invasion; Metastasis

血清 MMP-9 对肺癌侵袭和转移的意义*

祝丽晶¹, 刘成², 孙宁³, 侯盼飞²

¹乳山市人民医院呼吸科, 山东乳山, 中国

²乳山市人民医院检验科, 山东乳山, 中国

³乳山市人民医院手术室, 山东乳山, 中国

通讯作者: 侯盼飞, E-mail: panfeihou@163.com

*基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2013WS0066), 山东省自然科学基金项目(ZR2014HP061)

【摘要】目的 研究基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)在肺癌患者侵袭和转移的意义。方法 收集肺癌患者血清 70 例, 健康体检者血清 60 例, 通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测鳞癌、腺癌、小细胞肺癌患者和不同年龄健康者血清样本中 MMP-9 的表达水平, 进行统计学分析。结果 MMP-9 在肺癌患者血清中的含量明显高于健康人群; 且伴有淋巴结转移组血清 MMP-9 水平显著高于无淋巴结转移组; 在鳞癌组、腺癌、小细胞肺癌组间差异无统计学意义; 在不同年龄的健康组中差异无统计学意义。结论 MMP-9 可以作为临床判断肺癌侵袭和转移的生物学指标。

【关键词】基质金属蛋白酶-9; 肺癌; 侵袭; 转移

肺癌的发病率居恶性肿瘤第一位, 70%以上患者被确诊时已为中晚期。因此, 肺癌的早期诊断、提前干预以及预后评估已成为刻不容缓的问题。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 在恶性肿瘤的浸润和转移中扮演重要角色, 本文通过对血清中 MMP-9 的检测来探讨其能否作为临床判断肺癌侵袭及转移的生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月—2015 年 12 月乳山市人民医院 70 例肺癌患者，所有患者均经支气管镜或肺肿块病理活检确诊，并排除其他恶性肿瘤。其中男 37 例，女 33 例；年龄 34~90 岁，平均(62.2±18.3)岁；按照病理类型分：鳞癌 34 例、腺癌 26 例、小细胞肺癌 10 例；按照淋巴结转移情况分：没有淋巴结转移(N0) 27 例，有淋巴结转移患者(N1-N3) 43 例；所有入组患者依据国际抗癌联盟(UICC)肺癌分期规范第七版进行分期，其中 I 期 9 例，II 期患者 26 例，III 期 18 例，IV 期 17 例。另外，选择 60 例健康体检者为对照组。其中男 33 例，女 27 例；年龄为 18~90 岁，平均(58.7±17.9)岁。按年龄分为 5 组：31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁、61~70 岁、71~80 岁各 10 例；肺癌组与健康对照组在性别比例、平均年龄和平均体重之间差异，无显著性意义(均 $p>0.05$)。所有参与实验者均知晓本实验的目的并同意采集实验标本。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 均在晨起时，采集受试者空腹静脉血 5ml (不含有抗凝剂)，即刻送实验室离心分离血清，置于-80℃低温下保存，待检。

1.2.2 试剂 MMP-9 试剂盒为上海信帆生物科技有限公司产品，采用酶联免疫吸附(ELISA)法，严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 统计软件进行分析，以 $p<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-9 表达量 由表 1 显示，肺癌组 MMP-9 表达量明显高于健康对照组，差异有统计学意义($p<0.05$)。

2.2 血清 MMP-9 与肺癌临床病理特征的关系 由表 2 显示，70 例肺癌患者血清，MMP-9 的表达与淋巴结转移显著相关($p<0.05$)，有淋巴结转移组明显高于无淋巴结转移组。MMP-9 的表达量在鳞癌、腺癌、小细胞肺癌组间无统计学差异($p>0.05$)。

2.3 健康组中不同年龄者的 MMP-9 表达，无统计学差异($p>0.05$)，见图 1。

表 1 血清 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum MMP-9 level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)
肺癌组	70	981.23±326.54
对照组	60	201.32±7.23

注： $p<0.05$ ，差异有统计学意义

表 2 血清 MMP-9 与肺癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Relationship between serum mmp-2 and clinicopathological characteristics of lung cancer ($\bar{x} \pm s$)

组织分型	例数 (n)	MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	p
鳞癌	34	898.97±249.67	
腺癌	26	1024.25±214.22	>0.05
小细胞肺癌	10	1032.35±208.63	
淋巴结转移(有)	43	1251.23±243.34	
淋巴结转移(无)	27	723.54±315.32	<0.05

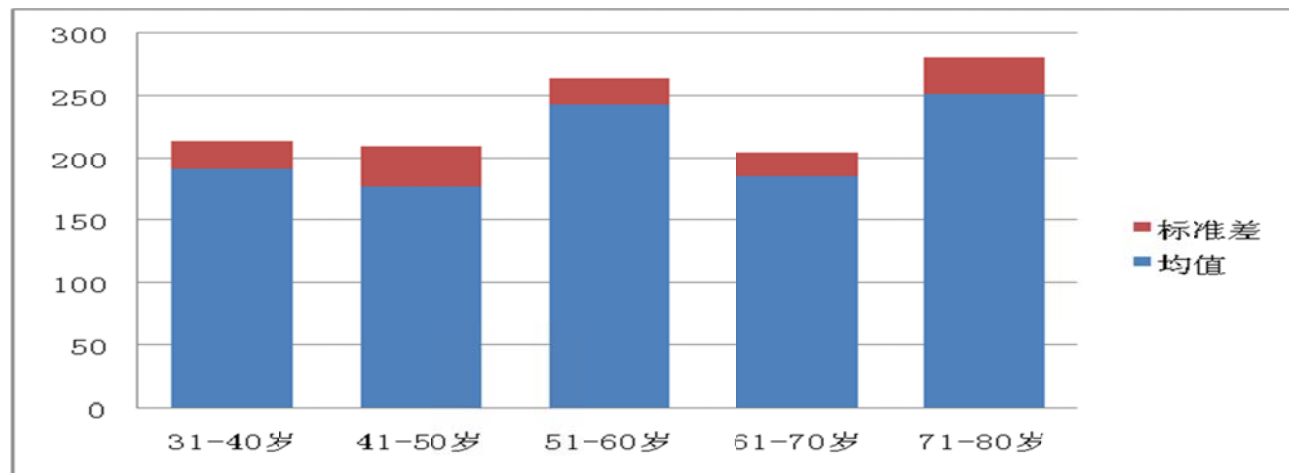


图1 健康组不同年龄者的血清 MMP-9 水平 (μg/L) 比较

Fig. 1 comparison of serum MMP - 9 levels (μg / l) in different groups of age

3 讨论

预计到 2025 年,我国每年肺癌新发病例数将超过 100 万,成为世界第一肺癌大国^[1]。肺癌的发生率急剧上升,但更令人担忧的是肺癌的死亡率更高居癌症之首。肺癌致死的主要因素是肺癌的侵袭与转移^[2],因此,寻找预测肺癌侵袭、转移以及判断预后的指标,是当前肺癌研究的热点。

肺癌是最常见的肺癌,占肺癌总数的 80%,所以本研究选取肺癌(主要包括鳞癌、腺癌)为研究对象,旨在寻找判断肺癌侵袭、转移的指标。肺癌细胞的侵袭和转移首先要降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及基底膜,这一过程主要依赖于蛋白水解酶。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组锌离子依赖的细胞外蛋白水解酶,是降解细胞外基质不可缺少的酶,其中 MMP-9 是分子量最大、作用最强的酶,几乎可降解 ECM 的所有成份(主要是 IV 型胶原),从而促进癌细胞向周围正常组织侵袭^[3]。本研究发现 MMP-9 在肺癌组中的表达明显高于健康组,且伴有淋巴结转组明显增高,预示肺癌细胞具有较强的侵袭和转移能力,这与国外 Schveigert 等的研究结果一致^[4,5]。本实验选取不同年龄的健康组分别测定血清中 MMP-9 的表达,但结果无统计学差异,表明该指标并不存在增龄性改变,进一步承认其可能作为判断肺癌侵袭、转移的指标。

另外,肺癌的生物学治疗亦是研究的难点。MMPs 的活性受基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)调控。TIMP-1 具有天然抑制 MMP-9 酶活性^[6],TIMP-1 通过与 MMP-9 以 1:1 的比例特异性结合,抑制 MMP-9 活性的表达,MMP-9/TIMP-1 比值失衡,TIMP-1 不足以抑制 MMP-9 的高度表达,从而发生癌细胞的侵袭和转移。如果能利用人工合成 TIMP-1 制剂来抑制 MMP-9 的活性,有望为抗肿瘤药物的研制提供新的思路及研究方向。

总之,血清测定 MMP-9 表达水平,标本取材容易,操作简单,实验结果多次论证充足^[7],可以作为临床判断肺癌侵袭、转移以及评估预后的指标。肺癌细胞的侵袭和转移过程复杂,不是某种单一因素所控制,正如 Sugio K 等^[8]曾提示肺腺癌生长速度及血行转移可能较鳞癌早,但本次研究者的实验结果 MMP-9 在二者之间表达,无统计学差异。所以,肺癌发生以及浸润、转移的微环境需要以后更进一步研究。

【参考文献】

- [1] 李龙芸.多科协作规范肺癌的治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(3):145.
- [2] Jemal A, Siggel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008,58(2):71-96
<https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>, PMID:18287387.

- [3] Groblewska M, Mroczko B, Szmitkowski M. The role of selected matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer development [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2010,64:22-30.
- [4] Schweigert D, Cicenias S, Bruzas S, et al. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival [J]. *AdvMed Sci*, 2013,58(1):73-82. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0066-y>
- [5] Shao W, Wang W, Xiong XG, et al. Prognostic impact of MMP-2 and MMP-9 expression in pathologic stage IA non-small cell lung cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011,104(7):841-846. <https://doi.org/10.1002/jso.22001>, PMID:21721010
- [6] Chirco R, Liu XW, Jung KK, et al. Novel functions of TIMPs in cell signaling [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006,25(1):99-113. <https://doi.org/10.1007/s10555-006-7893-x>, PMID:16680576
- [7] Chang Y, Hyo S, Seokkee L, et al. Prognostic effect of matrix metalloproteinase-9 in patients with resected Non small cell lung cancer [J]. *J cardiothorac Surg*, 2015,10(44):1-8.
- [8] Sugio K, Sugaya M, Hanagiri T, et al. Tumor marker in primary lung cancer. *JUOEH*, 2004,1:473-479.