

文章编号:1005-6947(2004)01-0057-03

· 简要论著 ·

# Her-2/neu 和 MMP2 在胰腺癌中的表达及其意义

花瞻<sup>1</sup>, 孙百顺<sup>2</sup>, 张远春<sup>3</sup>, 张震生<sup>4</sup>, 贾振庚<sup>3</sup>

(1. 中国协和医科大学中日友好临床医学研究所, 北京 100039; 2. 清华大学玉泉医院 普外科, 北京 100039; 3. 卫生部中日友好医院 普外科, 北京 100029; 4. 海南省人民医院 肝胆外科, 海南 海口 570311)

**摘要:**笔者应用免疫组织化学法检测 Her-2/neu 和 MMP2 基因在 34 例胰腺癌、5 例胰腺囊腺瘤、5 例胰腺囊肿和 2 例正常胰腺组织中的表达水平。结果示胰腺癌中 Her-2/neu 和 MMP2 表达明显高于胰腺正常组织和良性病变 ( $P < 0.05$ )。Her-2/neu 的表达在有淋巴结转移的胰腺癌中明显低于无淋巴结转移的胰腺癌 ( $P < 0.05$ ); 随 TNM 分期增高, 其表达阳性率显著降低。MMP2 表达在肿瘤直径大于 4.5 cm 及有淋巴结转移的胰腺癌中均明显高于肿瘤直径小于 4.5 cm 及无淋巴结转移者 ( $P < 0.05$ ); 随 TNM 分期增高, 其表达阳性率也增高。MMP2 在预后不良组中表达水平较生存组高, 但差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。提示 Her-2/neu 和 MMP2 过度表达可能与胰腺癌的发生发展有关; Her-2/neu 可能在胰腺癌发生转移之前发挥作用, 而 MMP2 与胰腺癌的侵袭、转移密切相关。检测二者表达水平对指导临床治疗和评估预后可能有较重要价值。

**关键词:**胰腺肿瘤/遗传学; 基因表达; 基因 MMP2; 基因 Her-2/neu

**中图分类号:**R735.9; Q343.1

**文献标识码:**B

胰腺癌是预后最差的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。近几年的研究<sup>[2,3]</sup>表明, Her-2/neu 和 MMP2 基因扩增及过度表达与肿瘤的发生、发展及预后有关。本研究应用免疫组化技术检测二者在胰腺癌中的表达水平, 探讨二者在胰腺癌的发生、分化、侵袭以及转移中的意义。

## 1 材料与方 法

### 1.1 标本来源

34 例胰腺癌标本均系中日友好医院病理科存档蜡块, 为 1984 ~ 2000 年住院病例手术获得。其中男 23 例, 女 12 例。年龄 30 ~ 75 (平均  $55.18 \pm 11.29$ ) 岁。所有病例均有完整的临床病理资料。病理组织学分级参照 Klöppel 的标准<sup>[4]</sup>, 其中导管腺癌 27 例, 黏液腺癌 4 例, 囊腺癌 3 例。另外收集 5 例胰腺囊腺瘤, 5 例胰腺囊肿, 2 例正常胰腺组织标本

作为对照。临床病理分期按照国际抗癌联盟 (UICC) 联合制定的 TNM 分期方案进行<sup>[5]</sup>。

### 1.2 方 法

所有标本均经 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋, 5  $\mu\text{m}$  厚连续切片。免疫组化采用 SP 法。主要试剂为兔抗人 c-erbB-2 (Her-2/neu) 多克隆抗体 (DAKO 公司产品)、鼠抗人 MMP2 单克隆抗体 (Maxim Biotech 公司产品) 和 SP 免疫组化试剂盒 (北京中山生物技术公司产品)。每组染色均以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照。

### 1.3 结果判定

Her-2/neu 蛋白阳性表达为细胞浆和/或细胞膜内出现明显的棕黄色颗粒; MMP2 蛋白阳性表达为胞浆和胞膜均出现明显的棕黄色颗粒。高倍镜下选择 10 个有代表性的视野计数, 每个视野计 100 个肿瘤细胞, 阳性细胞数  $\geq 5\%$  为阳性表达,  $< 5\%$  为阴性表达。

### 1.4 统计学分析

各组间表达阳性率的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法; 生存期统计分析应用 log-rank 法进行显著性检验; 基因表达间的相互关系采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  表明有差异显著性。

收稿日期:2002-12-23; 修订日期:2003-09-17。

**作者简介:**花瞻 (1973-), 男, 山西偏关人, 中国协和医科大学中日友好临床医学研究所博士研究生, 主要从事消化系统肿瘤临床和基础研究方面的研究。

## 2 结果

### 2.1 Her-2/neu 和 MMP2 的表达

胰腺癌中 Her-2/neu 和 MMP2 阳性表达水平 (47.1%, 52.9%) 明显高于胰腺正常组织和良性病变 (8.3%, 0%) ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

### 2.2 Her-2/neu 和 MMP2 表达水平与各临床病理指标的关系

有淋巴结转移的胰腺癌其 Her-2/neu 阳性表达水平明显低于无淋巴结转移的胰腺癌 ( $P < 0.05$ ); 随 TNM 分期增高, Her-2/neu 表达阳性率显著降低。MMP2 阳性表达水平在肿瘤直径大于 4.5 cm 和有淋巴结转移的胰腺癌中均明显高于肿瘤直径小于 4.5 cm 和无淋巴结转移的胰腺癌 ( $P < 0.05$ ); 且随 TNM 分期增高, MMP2 表达阳性率增高。体尾部胰腺癌 MMP2 表达水平较胰头部胰腺癌有增高趋势, 但二者间无显著性差异 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

表 1 Her-2/neu 和 MMP2 表达与各临床病理指标的关系

病理指标	例数	Her-2/neu 表达		MMP2 表达	
		阳性例数 (%)	$P$	阳性例数 (%)	$P$
年龄(岁)					
≥60	17	8(47.1)		10(58.8)	
≥45 <60	11	5(45.5)	>0.05	4(36.4)	>0.05
<45	6	3(50.0)		4(66.7)	
性别					
男	22	10(45.5)		12(54.5)	
女	12	6(50.0)	>0.05	6(50.0)	>0.05
病理分级					
高/中分化	27	15(55.6)		12(44.4)	
低分化	7	1(14.3)	>0.05	6(85.7)	>0.05
肿物大小					
≤4.5cm	19	11(57.9)		7(36.8)	
>4.5cm	15	5(33.3)	>0.05	11(73.3)	<0.05
肿瘤部位					
胰头	24	12(50.0)		10(41.7)	
体尾	10	4(40.0)	>0.05	8(80.0)	>0.05
淋巴结转移					
无	20	13(65.0)		7(35.0)	
有	14	3(21.4)	<0.05	11(78.6)	<0.05
TNM 临床分期					
I	7	6(85.7)		2(28.6)	
II	11	5(54.5)		4(36.4)	
III	11	4(36.4)	<0.05	7(63.6)	<0.05
IV	5	0(00.0)		5(100.0)	

### 2.3 生存期分析

Her-2/neu 表达对生存期无明显影响 ( $P > 0.05$ )。MMP2 在预后不良组中表达水平较生存组高, 但无差异显著性 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2 Her-2/neu 和 MMP2 表达的生存期分析

项目	表达	例数	中位生存期 (d)	$P$
Her-2/neu	阳性	16	423.00 ± 70.04	>0.05
	阴性	18	228.00 ± 22.64	
MMP2	阳性	18	239.00 ± 53.00	>0.05
	阴性	16	406.00 ± 93.21	

### 2.4 Her-2/neu 及 MMP2 表达关系

Her-2/neu 及 MMP2 表达采用 Pearson 相关分析 ( $r = 0.044$ ,  $P > 0.05$ ), 无明显相关性。

## 3 讨论

Her-2/neu 基因位于染色体 17q21 上, 所编码的蛋白产物 p185 在结构与功能上与上皮生长因子受体 (EGFR) 相似, 主要定位于细胞膜, 为一具有酪氨酸激酶活性的细胞膜受体, 在某些肿瘤细胞间的信号传递中起着重要作用<sup>[6]</sup>。本研究显示, Her-2/neu 基因在胰腺癌中的表达率显著高于胰腺正常组织和良性病变, 表明 Her-2/neu 基因的过度表达与胰腺癌的发生有密切关系。其阳性表达率随 TNM 分期的增高而显著降低, 提示 Her-2/neu 基因可能在胰腺癌发生转移之前发挥作用。Her-2/neu 只在癌组织中呈强表达, 而在正常胰腺组织的一些腺泡和导管细胞的胞浆中和/或表面呈微弱表达, 说明它 Her-2/neu 存在于正常组织细胞中并发挥一定的生理作用, 只有被激活后才能导致癌的发生<sup>[2]</sup>。目前对 Her-2/neu 基因的具体功能尚不清楚, 可能是过度表达增加了胰腺癌细胞对正常生长因子的敏感性, 或是在没有生长因子作用时, 该受体水平增加产生一个在结构上被激活的受体级联。通过这两种机制选择性地促发胰腺癌细胞增生, 使之获得选择性生长的优势<sup>[7]</sup>。

MMP2 基因位于人类染色体 16q21, 所编码蛋白被认为可能是肿瘤侵袭转移过程中主要蛋白水解酶, 在肿瘤细胞介导的细胞外基质降解中起关键

作用<sup>[8]</sup>。本研究显示,胰腺癌中的 MMP2 表达水平明显高于胰腺正常组织和良性病变,且其表达阳性率随 TNM 分期增高而显著增高;有淋巴结转移的胰腺癌 MMP2 表达水平明显高于无淋巴结转移者。表明 MMP2 与胰腺癌的发生发展关系密切,特别是与胰腺癌的侵袭、转移密切相关。这可能与肿瘤细胞合成并分泌的 MMP2 能降解基底膜胶原、纤连蛋白、弹性蛋白,破坏基底膜有关。因为在组织学上,基底膜完整性的破坏被认为是恶性肿瘤侵袭开始的标志。另外,本研究中直径大于 4.5 cm 的胰腺癌 MMP2 的表达明显高于直径小于 4.5 cm 者,提示胰腺癌的浸润性生长与 MMP2 的过度表达密切相关,特别是在肿瘤后期。大多数体尾部癌患者就诊时已有腰背部疼痛,表明癌块已侵及腹腔丛,这可能是其预后不良的重要原因之一<sup>[9]</sup>。本研究显示体尾部胰癌 MMP2 表达水平较胰头癌有增高趋势,生存期分析显示 MMP2 在预后不良组中表达水平较生存组高,但均未达到统计学差异。

有文献<sup>[10]</sup>表明,转染了 Her-2/neu 和 C-ras 的细胞能诱导 MMP2 产生更强的侵袭力,这提示 Her-2/neu 和 MMP2 二者间可能存在某种关联<sup>[10]</sup>。但本研究结果并未显示二者间明显的相关性。这可能与样本量较小有关,若进行更大样本的研究或许能发现 Her-2/neu 与 MMP2 以及 MMP2 与预后间更为深在的联系。

#### 参考文献:

[1] Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, *et al.* Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer, and inci-

dence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study [J]. *Br J Surg*, 1995, 82(1):111-115.

[2] Kapitanovic S, Radošević S, Kapitanovic M, *et al.* The expression of P185HER-2/neu correlation with the stage of disease and survival in colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(4):1103-1113.

[3] Davies B, Waxman J, Wasan H, *et al.* Levels of matrix metalloproteinase in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(22):5365-5369.

[4] Klöppel G. Pancreatic non-endocrine tumors. In: G. Pancreatic Pathology [M]. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1984. 79-113.

[5] Hermanek P, Sobin LH. UICC TNM classification of Malignant Tumors [M]. 4th ed. 2nd revision, Berlin: Springer-Verlag, 1992. 71-73.

[6] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235(4785):177-182.

[7] Reese DM, Slamon DJ. HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer [J]. *Stem Cells*, 1997, 15(1):1-8.

[8] Huhtala P, Chow LT, Tryggvason K. Structure of the human type IV collagenase gene [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(19):1107-1108.

[9] Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades [J]. *Br J Surg*, 1992, 79(1):8-20.

[10] Giunciuglio D, Duly M, Fassina G, *et al.* Invasive phenotype of MCF10A cells overexpressing c-Ha-ras and c-erbB-2 oncogenes [J]. *Int J Cancer*, 1995, 63(6):815-822.

## 敬告读者(2):本刊为《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”期刊

为适应我国信息化建设需要,扩大作者学术交流渠道,本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”。作者著作权使用费将在本刊稿酬中一次性给付。如作者不同意将文章编入该数据库,请在来稿时声明或另投它刊。

中国期刊网(www.chinajournal.net.cn)是中国知识基础设施工程网站(CNKI)的重要组成部分。CNKI集成整合和优化利用我国知识信息资源,向国内外读者提供动态信息服务,欢迎广大作者、读者浏览。