

论著·临床研究

血清 P53、MMP-7、MMP-9 在膀胱癌患者中的表达及意义*

钟 鹏, 杨 川[△]

(汉川市人民医院/武汉大学人民医院汉川医院泌尿外科, 湖北汉川 431600)

摘 要:目的 探讨血清 P53、基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在膀胱癌患者中的表达及意义。方法 回顾分析 2015 年 3 月至 2017 年 3 月该院收治的 104 例膀胱癌患者的临床资料,并将同期 52 例膀胱良性病变患者纳入研究作为对照组。按照病情的严重程度将膀胱癌患者分为Ⅰ~Ⅱ期组和Ⅲ~Ⅳ期组。比较三组间血清 P53 抗体指数和吸收率、血清 MMP-7、MMP-9 及尿液 MMP-7、MMP-9 水平。结果 Ⅰ~Ⅱ期组和Ⅲ~Ⅳ期组患者的血清 P53 抗体指数和吸收率均高于对照组($P<0.05$),Ⅲ~Ⅳ期组患者均高于Ⅰ~Ⅱ期组($P<0.05$);Ⅰ~Ⅱ期组和Ⅲ~Ⅳ期组患者血清 MMP-7、MMP-9 水平均高于对照组($P<0.05$),Ⅲ~Ⅳ期组患者高于Ⅰ~Ⅱ期组($P<0.05$);Ⅰ~Ⅱ期组和Ⅲ~Ⅳ期组患者尿液 MMP-7、MMP-9 水平均高于对照组($P<0.05$),Ⅲ~Ⅳ期组患者均高于Ⅰ~Ⅱ期组($P<0.05$)。结论 膀胱癌患者血清 P53 抗体指数、MMP-7、MMP-9 及尿液 MMP-7、MMP-9 水平均有异常,而且膀胱癌分期越高则上述指标表达水平更高,上述指标有助于膀胱癌的早期诊断。

关键词:膀胱癌; P53 抗体; 基质金属蛋白酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.008

中图法分类号:R446.61

文章编号:1673-4130(2018)09-1052-04

文献标识码:A

The expression and significance of serum P53, MMP-7 and MMP-9 in patients with bladder cancer*

ZHONG Peng, YANG Chuan[△]

(Department of Urology, Hanchuan People's Hospital, Hanchuan Hospital, Wuhan University, Hanchuan, Hubei 431600, China)

Abstract: **Objective** To study the expression and significance of serum P53, MMP-7 and MMP-9 in patients with bladder cancer. **Methods** From March 2015 to March 2017, 104 cases of bladder cancer in our hospital were analyzed retrospectively, and 52 patients with benign bladder diseases were selected at the same time. According to the severity of the disease, the patients with bladder cancer were divided into the stageⅠ-Ⅱ and stageⅢ-Ⅳ, and 52 patients with benign lesions were served as the control group. Serum P53 antibody index and absorption rate, serum matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and urine MMP-7 and MMP-9 levels were compared between the three groups. **Results** The antibody level and absorption rate of serum P53 in patients with stageⅠ-Ⅱ group and stageⅢ-Ⅳ group were higher than those of control group($P<0.05$). The index of patients in stageⅢ-Ⅳ group is higher than that of stageⅠ-Ⅱ group($P<0.05$). The serum levels of MMP-7 and MMP-9 in patients with stageⅠ-Ⅱ and stageⅢ-Ⅳ were higher than those of the control group($P<0.05$). The index of patients in stageⅢ-Ⅳ group is higher than that of stageⅠ-Ⅱ group($P<0.05$). The urine MMP-7 and MMP-9 water in patients with stageⅠ-Ⅱ group and stageⅢ-Ⅳ group were higher than those of the control group($P<0.05$). The indexes of the patients in stageⅢ-Ⅳ group were higher than those in stageⅠ-Ⅱ group($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum P53 antibody index, MMP-7, MMP-9 and urine MMP-7 and MMP-9 were abnormal in bladder cancer patients. Moreover, the higher the stage of bladder cancer, the higher the expression level of these indicators, which are helpful in the early diagnosis of bladder cancer.

Key words: bladder cancer; P53 antibody; matrix metalloproteinase

* 基金项目:湖北省科技计划项目(WJ2017F034)。

作者简介:钟鹏,男,主治医师,主要从事泌尿系统疾病临床诊治的研究。 [△] 通信作者, E-mail:caills@163.com。

本文引用格式:钟鹏,杨川. 血清 P53、MMP-7、MMP-9 在膀胱癌患者中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9):1052-1055.

膀胱癌属于泌尿系肿瘤中最为常见的一种,主要表现为无痛性、间歇性血尿,该病症的发病属于多因素、多基因及多步骤共同作用的过程^[1]。相关研究显示,约 50%膀胱癌患者进行膀胱切除术后发生转移,且预后不良,而膀胱癌的转移和复发与临床分期具有密切关联,不同分期的患者膀胱癌生物学差异较大,因此找到高效的分子生物学诊断标志物尤为重要^[2]。基质金属蛋白酶(MMP)属于蛋白水解酶超家族,迄今为止已发现 20 余种,有学者指出,MMP-7、MMP-9 的检测在膀胱癌组织中具有一定反应性^[3]。P53 在抑癌基因中的突变率最高,该基因的突变对人类肿瘤的生物学特征及预后均具有较大影响^[4]。近年来,恶性肿瘤中 MMP-7 等检测指标的研究较多报道,但在膀胱癌患者中的研究却相对较少,且膀胱癌患者血清、尿液中同一个的指标的变化可能有所差异,有较多的探讨空间^[5]。本研究对膀胱癌患者血清 P53 抗体指数、MMP-7、MMP-9 及尿液 MMP-7、MMP-9 进行了检测并探讨了上述指标对膀胱癌患者诊断及预后的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2017 年 3 月本院收治的 104 例膀胱癌患者,所有患者均经膀胱镜检查或术后病理分析证实为膀胱移行性细胞癌,同时选取同期 52 例膀胱良性病变患者作为对照组。按照病情的严重程度将膀胱癌患者分为 I~II 期组和 III~IV 期组,各 52 例,将 52 例良性病变患者作为对照组。I~II 期组中,男 34 例、女 18 例;年龄 33~68 岁,平均(52.16±2.11)岁;病灶部位:后壁 12 例,侧壁 31 例,其他位置 9 例。III~IV 期组中男 31 例、女 21 例;年龄 32~68 岁,平均(52.78±2.46)岁;病灶部位:后壁 14 例,侧壁 30 例,其他位置 8 例。对照组中男 30 例、女 22 例;年龄 32~67 岁,平均(51.79±2.48)岁。三组患者在性别、年龄等基本情况比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法 于治疗前取所有患者 4 mL 早晨空腹静脉血及中段尿 5 mL 进行检测,同时取患者在治疗中的组织标本送检,采用半径为 15 cm 的离心机以 5 000 r/min 的速度进行 15 min 处理,取血清作为标本^[6]。血清和尿液 MMP-7、MMP-9 及血清 P53 抗体指数采用酶联免疫法进行定量检测(试剂盒由杭州联科生物科技股份有限公司提供)。将三组患者的上述指标均进行检测和比较,同时比较分析不同分期患者的血清和尿液 MMP-7、MMP-9 及血清 P53 抗体指数水平。

1.3 统计学处理 数据用 SPSS18.0 软件包处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 P53 抗体指数的比较 I~II 期组、III~IV 期组和对照组患者的血清 P53 抗体指数和吸收率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。I~II 期组和 III~IV 期组患者的血清 P53 水平的抗体指数和吸收率均高于对照组,且 III~IV 期组患者的血清 P53 水平高于 I~II 期组(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 各组患者血清 P53 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	P53 抗体指数	吸收率
I~II 期组	52	0.31±0.11*△	1.41±0.61*△
III~IV 期组	52	3.03±0.90*	3.93±8.25*
对照组	52	0.20±0.13	1.21±0.13
<i>F</i>		477.836	5.237
<i>P</i>		0.000	0.006

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 III~IV 期组比较,△ $P<0.05$

2.2 各组患者血清 MMP-7、MMP-9 水平比较 I~II 期组、III~IV 期组和对照组患者的血清 MMP-7、MMP-9 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);I~II 期组和 III~IV 期组患者血清 MMP-7、MMP-9 水平均高于对照组,且 III~IV 期组患者上述指标水平均高于 I~II 期组(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者血清 MMP-7、MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	MMP-7($\mu\text{g/L}$)	MMP-9(ng/mL)
I~II 期组	52	4.51±0.66*△	133.23±13.45*△
III~IV 期组	52	9.79±0.83*	347.85±23.98*
对照组	52	2.06±0.34	66.14±5.99
<i>F</i>		1 963.131	4 266.114
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与对照组相比,* $P<0.05$,与 III~IV 期组相比,△ $P<0.05$

2.3 各组患者尿液 MMP-7、MMP-9 水平比较 I~II 期组、III~IV 期组和对照组患者的尿液 MMP-7、MMP-9 水平经 F 检验差异较大,具有统计学意义($P<0.05$),I~II 期组和 III~IV 期组患者尿液 MMP-7、MMP-9 水平均高于对照组,且 III~IV 期组患者上述指标水平均高于 I~II 期组($P<0.05$)。

表 3 各组患者尿液 MMP-7、MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	MMP-7($\mu\text{g/L}$)	MMP-9(ng/mL)
I~II 期组	52	6.14±0.78*△	168.83±21.54*△
III~IV 期组	52	12.35±1.25*	464.88±26.61*
对照组	52	1.95±0.36	46.21±6.02
<i>F</i>		1 856.677	5 981.203
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 III~IV 期组比较,△ $P<0.05$

3 讨 论

膀胱癌是发生在膀胱黏膜上的一种恶性肿瘤,在泌尿系统中最为常见,同时也属于全身十大常见肿瘤之一^[7]。膀胱癌发病率较高,据统计,我国泌尿生殖系统发病率中膀胱癌占据首位,其中最为常见的属于膀胱尿路上皮癌,又被称为膀胱移行细胞癌^[8]。该病症病因复杂,有遗传因素也有环境因素的影响,吸烟是导致膀胱癌的危险因素,可增加膀胱癌的危险率高达 2~6 倍。相关研究发现,近 90% 的膀胱癌患者最初的表现肉眼可见血尿,也有患者为镜下血尿,而血尿与肿瘤大小、分期及数目等均不一定呈正比,患者肉眼发现血尿时,可能其病症已属于晚期,也有可能患者出现大量血尿,其肿瘤却很小^[9]。较多报道称,膀胱癌具有非常高的复发率,虽然医学技术不断发展,但复发率依旧高居不下,因此对膀胱癌进行早期诊断并及时控制尤为重要^[10]。相关研究表明,MMP 可通过对细胞外基质、基底膜进行有效降解,从而在肿瘤的浸润、转移中起到关键性作用,而血清 P53 基因的差异对于肿瘤的生物特征、预后均具有非常重要的影响^[11]。

MMP-7 是 MMP 家族中的重要成员,因其没有和血红素结构蛋白同源序列的条件,故在 MMPs 中是最小的成员,可有效降解 IV 型胶原、I 型明胶及可溶性弹性蛋白等,而基质中的糖蛋白、蛋白多糖是其主要作用底物^[12]。MMP-7 不仅蛋白溶解能力强,还具有广泛的底物特异性。相关研究显示,MMP-7 的表达与膀胱癌的分化程度具有较为密切的关系,随着肿瘤浸润深度的不断增加,浸及浆膜处的膀胱癌 MMP-7 水平和肌层相比更高,同时通过观片,可明显发现癌组织侵袭的前沿的水平更高^[13]。张劲峰等^[14]研究认为 MMP-7 反义寡核苷酸水平与膀胱癌的分期关系密切,从而根据基因水平证实了膀胱癌组织侵袭、转移等 MMP-7 均有所参与。本研究中,膀胱癌患者的血清 MMP-7 及尿液 MMP-7 均高于膀胱癌良性病变患者,且 III~IV 期的患者上述指标高于 I~II 期,该结果与上述观点一致,提示 MMP-7 的表达情况与膀胱癌的浸润情况、临床分期等关系密切,这可能是因为肿瘤组织内形成的特殊环境造成各种对于肿瘤的进展有利的因子如 MMPs 家族等的异常表达,从而使环境更适合癌组织的生长。

MMP-9 最早是于中性粒细胞中提出的蛋白酶,可有效将细胞外基质中 IV、V 型胶原和明胶进行有效降解,可促进肿瘤的周围组织侵袭和远处的转移^[15]。有研究报道,MMP-9 的异常增高与膀胱癌进展和预后不良均具有密切关联^[16]。本次研究中,膀胱癌患者的血清 MMP-9 及尿液 MMP-9 均高于膀胱癌良性病变患者,且 III~IV 期的患者上述指标高于 I~II 期,

该结果与上述观点一致,这可能是因为 MMP-9 在膀胱癌的进展及肿瘤转移中起到一定作用。膀胱癌在发展过程中,首先遇到的是基底膜这个组织屏障,而 MMP-9 对基底膜具有一定破坏、降解作用,给肿瘤的浸润和转移奠定了一定基础。陈久顺等研究表明 MMP-9 在肿瘤中呈异常表达,与一些生长因子的作用有关,转化生长因子- β 对 MMP-9 的转录具有促进作用^[17]。相关研究发现,间质细胞中所产生的 MMP-9 提示肿瘤细胞和间质细胞经旁分泌作用协同促进 MMP-9 的生产,对癌细胞穿透血管壁具有一定的促进作用,而形成新毛细血管需要将原血管基底膜进行有效降解,而 MMP-9 对血管生长具有一定优势^[18]。

血清 P53 是目前为止发现的与人类恶性肿瘤关系最密切的基因之一,该基因是非常重要的细胞生长调节因子,同时参与了细胞凋亡的一系列过程^[19]。P53 基因被分为野生型和突变型,突变型可有效阻止野生型 P53 基因抑制肿瘤形成的功能,可造成细胞发生转化、癌变等,同时还有可能激活其他癌基因^[20]。本研究中,膀胱癌患者的血清 P53 高于膀胱癌良性病变患者,且 III~IV 期的患者上述指标高于 I~II 期,该结果提示 P53 基因突变在膀胱癌细胞增殖过程中的抑制作用降低,提高了癌细胞的分化和浸润能力。

综上所述,膀胱癌组织中血清 P53、MMP-7、MMP-9 及尿液 MMP-7、MMP-9 均呈现异常表达,且膀胱癌分期越高则上述指标表达水平更高,在早期对膀胱癌进行诊断方面具有重要作用。

参考文献

- [1] 平秦榕,颜汝平,王剑松.膀胱癌早期诊断方法的临床价值[J].医学与哲学,2015,36(6):66-68.
- [2] XIONG Y, WANG L, LI Y, et al. The long Non-Coding RNA XIST interacted with MiR-124 to modulate bladder cancer growth, invasion and migration by targeting androgen receptor[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 405-418.
- [3] 田丰,郭世龙,郭珊,等.血细胞炎性因子在膀胱癌感染患者中的表达水平研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(24):5653-5655.
- [4] CIMPEAN A M, TARLUI V, CUMPANAS A A, et al. Critical overview of HER2 assesment in bladder cancer: what is missing for a better therapeutic approach[J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 4935-4942.
- [5] 孙玉朝.膀胱癌组织中 P53、血管内皮生长因子、环氧合酶-2 和表皮生长因子受体的表达[J].中国老年学杂志, 2014, 34(17): 4732-4734.
- [6] BROWNE C, DAVIS N F, NOLAN W J, et al. Neoadjuvant Platinum-Based chemotherapy is an Independent predictor for preoperative thromboembolic events in bladder

- cancer patients undergoing radical cystectomy[J]. *Curr Urol*, 2017, 10(3):132-135.
- [7] 孟勇, 柴劲. MMP-2、MMP-9 含量表达与膀胱癌分期及病理分级的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(22): 5563-5564.
 - [8] BATEN E, VAN RENTERGHEM K. The advantages of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated or rising prostate specific antigen, mild or moderate lower urinary tract symptoms, bladder outlet obstruction and negative prostate cancer imaging or prostate biopsies; a prospective analysis in 105 consecutive patients [J]. *Curr Urol*, 2017, 10(3):140-144.
 - [9] 王爱香, 畅继武. 多基因联合检测在判断膀胱癌预后价值中的意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(18):1190-1194.
 - [10] SCHROECK F R, SIROVICH B, SEIGNE J D, et al. Assembling and validating data from multiple sources to study care for Veterans with bladder cancer [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1):78.
 - [11] 高瑞林, 陈祥荣, 李毅宁, 等. 盐酸小檗碱通过 P13K/AKT 信号通路抑制 MMP2 和 MMP9 的表达影响膀胱癌 T24 细胞侵袭性[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2015, 36(6):472-476.
 - [12] SOLANKI A A, MARTIN B, KORPICS M, et al. Bladder-Preserving therapy patterns of care; a survey of US radiation oncologists[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2):383-387.
 - [13] 丁显飞, 豆萌萌, 周学良, 等. 二甲双胍与 2 型糖尿病患者膀胱癌发病风险及治疗疗效的 Meta 分析[J]. *肿瘤*, 2016, 36(6):659-667.
 - [14] 张劲峰, 孙立江, 罗波, 等. Survivin、MMP-9 和 PTEN 在膀胱癌中的表达[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(24):4681-4682.
 - [15] 鄢阳, 郑军华, 许云飞, 等. 膀胱癌组织中 MMP-2、MMP-9、VEGF 和 RECK 基因的表达及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(10):1075-1078.
 - [16] 朱志强, 郑湘予, 朱庆华, 等. CXCR4 和 MMP-9 在膀胱癌组织中的表达及其意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(3):337-340.
 - [17] 陈久顺, 杨为民, 徐友明, 等. MMP-9 和 CyclinE 在膀胱尿路上皮癌中的表达及其临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(10):726-731.
 - [18] 李光, 金宁, 刘明, 等. P53, PTEN, PCNA 基因与膀胱癌恶性度的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3):618-619.
 - [19] 吕磊, 袁敬东, 黄韬, 等. USP22aiRNA 通过 Mdm2-P53 通路抑制膀胱癌耐药细胞株 T24/MMC 的增殖[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(6):597-602.
 - [20] 张萌, 伍季, 夏中友, 等. 膀胱尿路上皮癌组织中 ING4、P53、Ki-67 蛋白的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(45):54-56.
- (收稿日期:2017-11-14 修回日期:2018-02-02)
-
- (上接第 1051 页)
- and biomarkers; recent therapeutic advances[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(5):1745-1755.
- [20] YAMAGISHI H, KURODA H, IMAI Y, et al. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):16-23.
 - [21] WANG Z, ZHANG D, XU N, et al. Phase II study of oxaliplatin combined with S-1 and leucovorin (SOL) for Chinese patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(3):8.
 - [22] 方茜, 曲爱林, 张欣, 等. 血清 miR-210 在结直肠癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(6):77-81.
 - [23] LI W, LI C, ZHENG H, et al. Therapeutic targets of Traditional Chinese Medicine for colorectal cancer[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2):243-349.
 - [24] ABRAHA A M, KETEMA E B. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(8):583-591.
 - [25] ILIC M, ILIC I. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991—2010: an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(10):518-527.
 - [26] ZHOU FF, XIE W, CHEN S Q. SLC38A1 promotes proliferation and migration of human colorectal cancer cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1):30-36.
 - [27] CHRISTOPHER V T, NAUMANN D N, KELLY M, et al. David R Mc Arthur. prophylactic oophorectomy during primary colorectal cancer resection; a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Proc*, 2015, 5(1):167-172.
 - [28] NANGIA-MAKKER P, YU Y, MAJUMDAR A P. Role of cancer stem cells in age-related rise in colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4):86-89.
 - [29] 陈翔, 陆宝华, 袁杰, 等. 老年结直肠癌血清可溶性细胞间黏附分子-1 及炎症因子表达的临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(16):2202-2204.
 - [30] HU Y, YIN Y, LIU H, et al. Glucose deprivation induces chemoresistance in colorectal cancer cells by increasing ATF4 expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(27):6235-6245.
 - [31] FIORENTINI G, SARTI D, ALIBERTI C, et al. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases [J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(3):190-202.
- (收稿日期:2017-09-12 修回日期:2018-01-12)