

结直肠癌患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平与临床特征及预后的关系研究

武鸿彪 袁旦平 曹跃鹏 庞洪双 刘东方 傅超 陶勇

【摘要】 目的 探讨血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)、钙黏附蛋白 E (E-cadherin) 水平与结直肠癌患者临床特征及预后的关系。方法 选取行手术切除治疗并经病理学检查证实结直肠癌的患者 102 例, 采用 ELISA 法检测术前血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平。通过绘制 ROC 曲线计算 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平预测预后(随访 5 年生存或死亡)的最佳截点, 以此将患者分为高 MMP-9 组与低 MMP-9 组、高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组、高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组, 比较患者临床特征、无复发生存情况与总生存情况, 分析结直肠癌患者预后的影响因素。结果 血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平预测预后的最佳截点分别为 190、145、73ng/ml, 以截点值为界的高与低 MMP-9 组、TIMP-1 组、E-cadherin 组患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 肿瘤 TNM 分期、肿瘤 T 期比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高 MMP-9 组与低 MMP-9 组、高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组患者肿瘤 N 期比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高 MMP-9 组患者 5 年无复发生存率、总生存率均低于低 MMP-9 组患者(24.49% vs 61.61%、24.24% vs 59.73%, 均 $P < 0.05$)。高 TIMP-1 组患者 5 年无复发生存率、总生存率均低于低 TIMP-1 组患者(22.53% vs 61.16%、17.69% vs 50.17%, $P < 0.05$)。高 E-cadherin 组患者 5 年总生存率高于低 E-cadherin 组(51.87% vs 25.91%, $P < 0.05$), 而高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者 5 年无复发生存率比较差异无统计学意义(19.09% vs 25.31%, $P > 0.05$)。结直肠癌患者肿瘤 TNM 分期晚、淋巴结转移阳性及高 TIMP-1 水平均是影响患者无复发生存和总生存预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平对结直肠癌患者预后有良好的预测价值, 高血清 MMP-9、TIMP-1 及低 E-cadherin 水平患者提示预后不良。

【关键词】 MMP-9 TIMP-1 E-cadherin 结直肠癌 预后

Association of serum MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin protein levels with clinical features and prognosis in human colorectal cancer WU Hongbiao, YUAN Danping, CAO Yuepeng, et al. Department of Colorectal Surgery, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship of serum MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin levels with clinical features and prognosis in human colorectal cancer. **Methods** One hundred and two patients with colorectal cancer who underwent surgical resection were enrolled. The serum levels of MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The cut-off values for predicting the 5 year-survival were determined by the receiver operating characteristic curve (ROC), and the patients were divided into high MMP-9 group and low MMP-9 group, high TIMP-1 group and low TIMP-1 group, high E-cadherin group and low E-cadherin group accordingly. The clinical characteristics, recurrence-free survival and overall survival were compared among different groups, and the prognostic factors of colorectal cancer patients were analyzed. **Results** According to ROC curve the cut off values of serum MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin in prediction of overall survival were 190ng/ml, 145ng/ml and 73ng/ml, respectively. The serum MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin levels were not correlated with age, sex and tumor size of colorectal cancer patients ($P > 0.05$). However, they were significantly associated with tumor stage (TNM) and infiltration depth (all $P < 0.05$). Furthermore, there were significant differences in the N stage between the high MMP-9 group and the low MMP-9 group, the high TIMP-1 group and the low TIMP-1 group ($P < 0.05$). The 5-year recurrence-free survival rate and overall survival rate were lower in the high MMP-9 group than those in

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2018-3122

作者单位: 315000 宁波市第一医院肛肠外科

通信作者: 曹跃鹏, E-mail: doctorcaoy@126.com

the low MMP-9 group (24.49% vs. 61.61%, 24.24% vs. 59.73%, both $P < 0.05$). The 5-year recurrence-free survival rate and overall survival rate were lower in the high TIMP-1 group than those in the low TIMP-1 group (22.53% vs. 61.16%, 17.69% vs. 50.17%, both $P < 0.05$). The 5-year overall survival rate was higher in the high E-cadherin group than that in the low E-cadherin group (51.87% vs. 25.91%, $P < 0.05$). There was no significant difference in 5-year recurrence-free survival rate between the high E-cadherin group and the low E-cadherin group (19.09% vs. 25.31%, $P > 0.05$). Tumor stage, lymph node metastasis and high TIMP-1 in colorectal cancer patients were independent risk factors for recurrence-free survival and overall survival ($P < 0.05$).

Conclusion Serum MMP-9, TIMP-1 and E-cadherin levels have good predictive value for prognosis in patients with colorectal cancer. Patients with high serum MMP-9, TIMP-1, and low E-cadherin levels suggest a poor prognosis.

【Key words】MMP-9 TIMP-1 E-cadherin Colorectal cancer Prognosis

结直肠癌是目前临床最常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内发病率居恶性肿瘤第3位,且死亡率逐年上升^[1]。近年来,尽管结直肠癌的手术方式、放化疗及靶向药物治疗等研究均取得了较大进展,但患者预后依然欠佳。因此,进一步分析影响结直肠癌患者预后的相关因素,寻找有助于临床诊治的指标、标志物或新靶点是目前临床研究的热点与难点^[2]。结直肠癌的发生、侵袭、转移涉及基因突变、内环境改变、细胞信号通路异常、免疫系统失调等多个复杂的病理生理过程,相应血清标志物亦能监测其变化^[3]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)属于基质金属蛋白酶(MMP)家族成员,在肿瘤发生、发展过程中可促使肿瘤细胞沿基底膜向周围组织浸润,加速肿瘤形成或扩散^[4]。同时基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)为组织金属蛋白酶抑制剂家族的一员,由巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞合成,可通过与活化的MMP-9或与MMP-9潜酶结合等方式,阻断其过度活化,是MMP-9的天然抑制剂^[5]。钙黏附蛋白E(E-cadherin)参与降低肿瘤细胞间的粘连,促进肿瘤转移。基于此,本研究采用ELISA法检测结直肠癌患者血清MMP-9、TIMP-1、E-cadherin水平,分析其与患者临床特征及预后的关系,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2010年1月至2013年1月本院肛肠外科收治的行手术切除治疗并经病理学检查证实结直肠癌患者102例。其中男71例,女31例;年龄45~80(62.11 ± 14.27)岁;结肠癌70例,直肠癌32例。患者术后按照美国癌症联合委员会(AJCC)结直肠癌TNM分期,Ⅰ期14例,Ⅱ期29例,Ⅲ期39例,Ⅳ期20例。所有患者均排除心、肝、肾等重要器官疾病,无合并严重内科疾病,无其他部位原发肿瘤及转移瘤。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清MMP-9、TIMP-1、E-cadherin水平检测 采集患者术前空腹静脉血4 ml于专用血清采集管中,室温静置1 h后离心(4°C , $1\ 600\ \text{g}$, $10\ \text{min}$),吸取上清液于 -80°C 保存,使用前置于冰上溶解。MMP-9、TIMP-1及E-cadherin ELISA检测试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,按说明书指导加入标本稀释液与定量标准品,样品孔每孔加入50 μl 样品稀释液及50 μl 标本,然后分别加入50 μl 人抗MMP-9、TIMP-1及E-cadherin抗体。酶标仪(美国BioTech公司)检测各孔标本吸光度值,绘制标准曲线,并计算各标本MMP-9、TIMP-1、E-cadherin水平。

1.2.2 临床特征收集 记录患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤分级、肿瘤TNM分期等临床特征资料。

1.2.3 预后观察 患者术后随访由专门的随访小组通过电话、信函及门诊等方式进行,记录患者肿瘤复发转移和死亡时间,随访截止至2018年1月,观察并记录患者无复发生存情况与总生存情况。无复发生存时间是指手术之日起至第1次出现肿瘤局部或区域复发转移、随访终止的时间;总生存时间是指手术之日起至患者死亡、随访终止的时间。

1.3 观察指标 (1)观察患者血清MMP-9、TIMP-1、E-cadherin水平预测预后的最佳截点:通过绘制ROC曲线计算患者血清MMP-9、TIMP-1、E-cadherin水平预测预后(随访5年生存或死亡)的最佳截点,并以此将患者分为高($\geq$ 截点)与低($<$ 截点)MMP-9组、TIMP-1组、E-cadherin组。(2)比较高MMP-9组与低MMP-9组、高TIMP-1组与低TIMP-1组、高E-cadherin组与低E-cadherin组患者临床特征、无复发生存情况与总生存情况。(3)分析结直肠癌患者预后的影响因素。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件;计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,两组患者生存率的比较采用log-rank检验;单因素与多因素分析采用Cox比例风险模型; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平预测

预后的最佳截点 以随访 5 年患者是否生存为结果,绘制患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平预测预后的 ROC 曲线,见图 1-3。

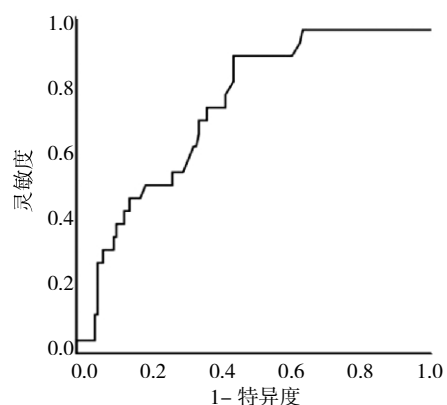


图 1 结直肠癌患者血清 MMP-9 水平预测预后的 ROC 曲线

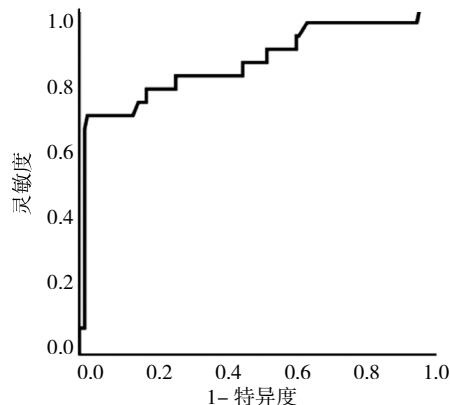


图 2 结直肠癌患者血清 TIMP-1 水平预测预后的 ROC 曲线

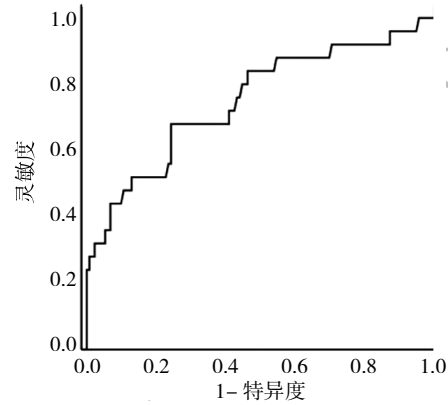


图 3 结直肠癌患者血清 E-cadherin 水平预测预后的 ROC 曲线

由图 1-3 可见, 患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平预测预后的 AUC 分别为 0.677、0.714、0.654, 根据 AUC 及相应约登指数计算出最佳截点分别为 190、145、73 ng/ml。

2.2 高与低 MMP-9 组、TIMP-1 组、E-cadherin 组患者临床特征比较 见表 1。

表 1 高与低 MMP-9 组、TIMP-1 组、E-cadherin 组患者临床特征比较[例(%)]

临床特征	n	MMP-9				TIMP-1				E-cadherin			
		低 MMP-9 组	高 MMP-9 组	χ^2 值	P 值	低 TIMP-1 组	高 TIMP-1 组	χ^2 值	P 值	低 E-cadherin 组	高 E-cadherin 组	χ^2 值	P 值
性别													
男	71	39(54.93)	32(45.07)	1.458	0.227	35(49.30)	36(50.70)	1.246	0.264	28(39.44)	43(60.56)	0.292	0.589
女	31	13(41.94)	18(58.06)			19(61.29)	12(38.71)			14(45.16)	17(54.84)		
年龄													
<65 岁	35	19(54.29)	16(45.71)	0.233	0.629	23(65.71)	12(34.29)	1.527	0.217	15(42.86)	20(57.14)	0.062	0.803
≥65 岁	67	33(49.25)	34(50.75)			31(46.27)	36(53.73)			27(40.30)	40(59.70)		
肿瘤大小													
<5cm	77	41(53.25)	36(46.75)	0.646	0.422	41(53.25)	36(36.75)	0.185	0.667	29(37.66)	48(62.33)	1.602	0.206
≥5cm	25	11(44.00)	14(56.00)			13(52.00)	12(48.00)			13(52.00)	12(48.00)		
肿瘤位置													
结肠	70	30(42.86)	40(57.14)	2.889	0.089	40(57.14)	30(42.86)	1.581	0.209	32(45.71)	38(54.29)	1.897	0.168
直肠	32	22(68.75)	10(31.25)			14(43.75)	18(56.25)			10(31.25)	22(68.75)		
肿瘤分级													
G ₁₋₂	78	46(58.97)	32(41.03)	8.477	0.004	44(56.41)	34(43.59)	1.601	0.206	27(34.62)	51(65.38)	5.892	0.015
G ₃₋₄	24	6(25.00)	18(75.00)			10(41.67)	14(58.33)			15(62.50)	9(37.50)		
肿瘤 TNM 分期													
I~II 期	43	30(69.77)	13(30.23)	10.499	0.001	28(65.11)	15(34.89)	4.423	0.035	12(27.90)	31(72.09)	5.404	0.020
III~IV 期	59	22(37.29)	37(62.71)			26(44.07)	33(55.93)			30(50.84)	29(49.16)		
肿瘤 T 期													
T ₁₋₂ 期	29	20(68.97)	9(31.03)	6.451	0.011	21(72.41)	8(27.59)	6.167	0.013	5(17.24)	24(82.76)	9.584	0.002
T ₃₋₄ 期	73	30(41.10)	43(58.90)			33(45.21)	40(54.79)			37(50.68)	36(49.32)		
肿瘤 N 期													
N ₀ 期	71	29(40.85)	42(59.15)	9.603	0.002	44(61.97)	27(38.03)	8.644	0.003	25(35.21)	46(64.79)	3.432	0.064
N ₊ 期	31	23(74.19)	8(25.81)			9(29.03)	21(70.97)			17(54.84)	14(45.16)		

由表 1 可见,高 MMP-9 组与低 MMP-9 组、高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组、高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),肿瘤 TNM 分期、肿瘤 T 期比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高 MMP-9

组与低 MMP-9 组、高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组患者肿瘤 N 期比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 高与低 MMP-9 组、TIMP-1 组、E-cadherin 组患者无复发生存情况与总生存情况比较 见图 4-9。

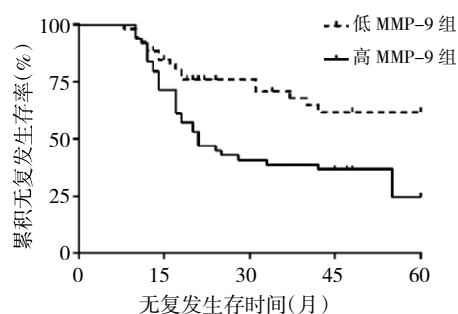


图 4 高 MMP-9 组与低 MMP-9 组患者无复发生存曲线比较

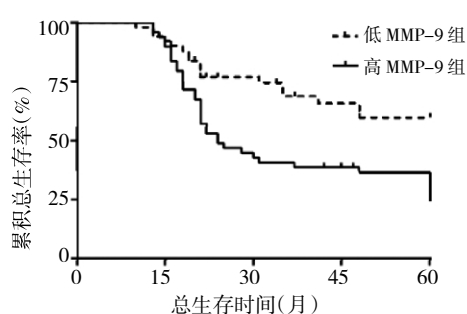


图 5 高 MMP-9 组与低 MMP-9 组患者总生存曲线比较

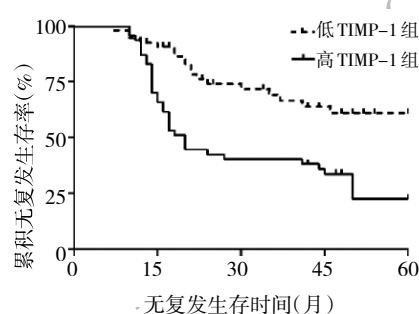


图 6 高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组患者无复发生存曲线比较

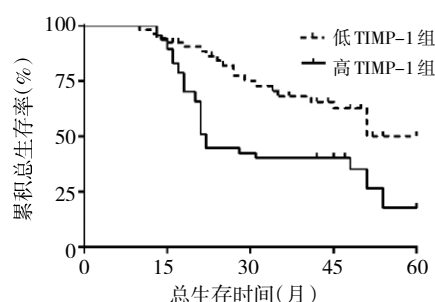


图 7 高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组患者总生存曲线比较

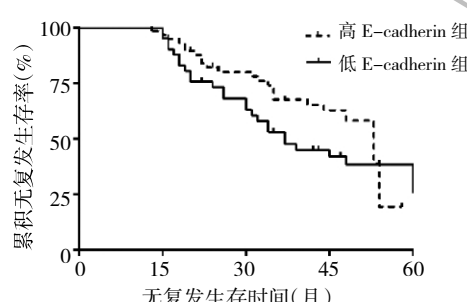


图 8 高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者无复发生存曲线比较

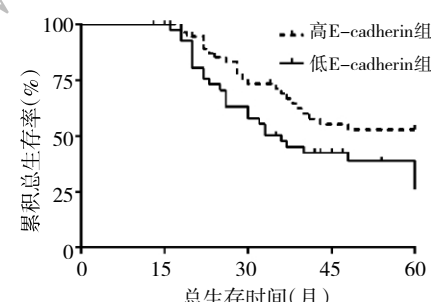


图 9 高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者总生存曲线比较

由图 4-9 可见,患者随访 15~60(中位数 43)个月,其中失访 6 例(其中包括非肿瘤相关死亡)。高 MMP-9 组与低 MMP-9 组、高 TIMP-1 组与低 TIMP-1 组、高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者 5 年无复发生存率分别为 24.49%与 61.61%、22.53%与 61.16%、19.09%与 25.31%,5 年总生存率分别为 24.24%与 59.73%、17.69%与 50.17%、51.87%与 25.91%。高 MMP-9 组患者 5 年无复发生存率与 5 年总生存率均低于低 MMP-9 组患者(均 $P < 0.05$)。高 TIMP-1 组患者 5 年无复发生存率与 5 年总生存率均低于低 TIMP-1 组患者(均 $P < 0.05$)。高 E-cadherin 组患者 5 年总生存率高于低 E-cadherin 组($P < 0.05$),高 E-cadherin 组与低 E-cadherin 组患者 5 年无复发生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 结直肠癌患者预后的影响因素分析 以随访 5 年患者是否无复发生存、是否生存为结果,分析影响结直肠癌患者预后的因素 见表 2、3。

由表 2、3 可见,结直肠癌患者肿瘤 TNM 分期晚、淋

巴结转移阳性及高 TIMP-1 水平均是影响患者无复发生存和总生存预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤的浸润、转移是其主要生物学特征,影响患者治疗效果和预后。浸润、转移是一个复杂、多步骤的肿瘤细胞与机体间互相作用的连续过程。有学者提出了肿瘤细胞浸润、转移机制的三步学说,即黏附、降解和移动,不仅从理论上阐明了浸润的可能步骤,而且涉及肿瘤细胞穿过细胞外基质屏障、基底膜、血管壁及穿出血管壁进入机体微环境的过程^[6]。MMP 系统、黏附分子及其它生物因子对此过程起重要调控作用,已成为目前临床肿瘤转移机制研究的热点之一。研究发现,上皮细胞来源的肿瘤细胞与正常细胞之间存在某种特殊联系机制。Patil 等^[7]研究非转化上皮细胞和转化癌细胞的共培养系统,发现癌细胞分泌 MMP-9,剪切细胞原癌基因蛋白 E-cadherin,进而证实癌细胞可诱导肿瘤上皮-间质

表 2 结直肠癌患者无复发生存预后的影响因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
性别(男/女)	0.91	0.44~1.98	0.205	-	-	-
年龄(<65 岁/≥65 岁)	1.44	0.98~2.11	0.166	-	-	-
肿瘤大小(<5 cm/≥5 cm)	1.04	0.733~1.89	0.310	-	-	-
肿瘤位置(结肠/直肠)	1.78	0.85~2.15	0.211	-	-	-
肿瘤分级(G ₁₋₂ /G ₃₋₄)	1.21	1.03~2.74	0.079	-	-	-
肿瘤 TNM 分期(I~II/III~IV)	4.79	2.01~7.31	0.000	4.11	1.92~5.03	0.000
肿瘤 T 期(T ₁₋₂ /T ₃₋₄)	1.55	1.04~3.41	0.002	1.39	1.03~2.88	0.021
肿瘤 N 期(N ₀ /N ₊)	3.15	2.01~5.34	0.001	1.51	1.02~3.49	0.019
MMP-9(低/高)	1.72	1.17~2.52	0.005	1.38	0.87~1.92	0.092
TIMP-1(低/高)	1.88	1.02~2.55	0.011	1.57	1.09~2.45	0.005
E-cadherin(高/低)	1.36	1.12~2.07	0.018	1.14	0.76~1.89	0.121

表 3 结直肠癌患者总生存预后的影响因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
性别(男/女)	0.78	0.22~1.34	0.315	-	-	-
年龄(<65 岁/≥65 岁)	1.12	0.77~1.87	0.211	-	-	-
肿瘤大小(<5 cm/≥5 cm)	1.99	1.23~3.78	0.010	1.86	1.14~3.03	0.031
肿瘤位置(结肠/直肠)	1.45	0.91~2.28	0.106	-	-	-
肿瘤分级(G ₁₋₂ /G ₃₋₄)	1.98	1.21~3.88	0.024	1.53	0.92~2.52	0.100
肿瘤 TNM 分期(I~II/III~IV)	5.22	2.74~9.35	0.000	3.85	1.99~6.37	0.000
肿瘤 T 期(T ₁₋₂ /T ₃₋₄)	1.62	1.23~2.62	0.003	1.22	0.93~1.67	0.121
肿瘤 N 期(N ₀ /N ₊)	3.77	2.34~5.97	0.000	1.78	1.22~2.43	0.012
MMP-9(低/高)	1.94	1.31~3.53	0.012	1.42	1.02~2.07	0.051
TIMP-1(低/高)	1.84	1.24~2.64	0.002	1.44	1.01~2.75	0.011
E-cadherin(高/低)	1.56	1.04~2.12	0.021	1.21	0.87~1.98	0.022

转化。同时,MMP 可通过降解细胞外基质成分,调节血管生成和上皮-间质转化,参与肿瘤细胞转移过程。TIMP-1 通过与作为重要调节剂的 MMP 结合起作用,并且可以抑制 MMP 的蛋白水解活性^[8]。这种平衡遭到打破可能导致早期肿瘤发展、转移。本研究通过检测结直肠癌患者血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平,旨在分析其与患者临床特征及预后的关系。

有文献指出,在乳腺癌、胰腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤中,MMP-9 呈高表达,其具有降解蛋白聚糖、层粘连蛋白等的作用^[9]。本研究从临床表型入手,以更大的样本量通过 ELISA 法分析血清 MMP-9 水平,结果显示在结直肠癌患者中呈高表达,与上述研究结果一致。MMP-9 参与恶性肿瘤发生、发展的机制主要包括以下几个方面:破坏基质降解平衡,诱导肿瘤细胞穿过细胞外基质等构成的屏障,重整细胞之间的黏附关系并向周围组织浸润、侵袭,与血管内皮生长因子发挥协同作用,促使新生血管生成^[10]。一项 Meta 分析显示,伴淋巴结转移阳性

及高 TNM 分期的结直肠癌患者血清 MMP-9 存在高表达水平,进一步说明其可通过降解细胞外基质,促进结直肠肿瘤细胞向肠壁深层浸润、发生淋巴结转移及侵袭^[11]。本研究结果显示,血清 MMP-9 水平与肿瘤自身属性比如肿瘤分期、浸润深度及淋巴结转移阳性等有关。生存分析发现,不同血清 MMP-9 水平患者 5 年无复发生存率与总生存率均存在差异,提示 MMP-9 具有较好的临床预测预后价值。也有学者研究发现,与无肝转移的结直肠癌患者相比,结直肠癌伴肝转移的患者血清 MMP-9 水平明显升高^[12]。

TIMP 是一组抑制 MMP 活性的低分子量蛋白,尤其是 TIMP-1,可通过活化的间质胶原酶、活化的间质溶解素和 MMP-9 以 1:1 非共价键形成复合物,在肿瘤的浸润和转移过程中起抗浸润和抗转移的作用^[13]。肿瘤恶变时 MMP-9 增高,反应性地调节升高 TIMP-1,提示肿瘤生长、浸润不单需要降解周围基质,而且还需要依靠 MMP-9/TIMP-1 系统重建微环境和调节微血管形成^[14]。

TIMP-1 可抑制肿瘤组织的血管生成,有效地抑制肿瘤的生长和转移^[15]。TIMP-1 与 MMP-9 系统失衡会直接影响肿瘤的发展、侵袭、预后。本研究结果显示血清 TIMP-1 水平与 TNM 分期、淋巴结转移及浸润深度有关,说明 TIMP-1 参与结直肠癌的发生、发展。多因素分析显示, TIMP-1、肿瘤分期及淋巴结转移阳性是结直肠癌患者预后不良的独立危险因素。换言之,结直肠癌患者血清 TIMP-1 水平升高可能提示患者预后不良。

除此之外,本研究也探讨了 E-cadherin 在结直肠癌患者中表达水平与预后的关系。研究发现 E-cadherin 是一个抑癌基因,其功能异常与许多肿瘤的发生、发展有关^[16]。Palaghia 等^[17]通过对结直肠肿瘤的研究发现,随着肿瘤细胞分化程度的降低、肿瘤直径的增大、浸润深度加深、淋巴结转移及肿瘤分期进展,E-cadherin 的阳性表达率会随之降低。E-cadherin 表达缺失并可转变为神经组织钙黏蛋白 N-cadherin,而后的重新表达被视为结直肠癌中上皮间质转化的明确特征^[18]。N-cadherin 还与间质成纤维细胞、内皮细胞和神经细胞相互作用,利于肿瘤细胞浸润和转移^[19]。本研究结果显示,血清 E-cadherin 水平与肿瘤分期及浸润深度密切相关,而多因素分析显示 E-cadherin 并非是预后的独立危险因素,E-cadherin 水平与结直肠癌患者 5 年总生存率有关。因此,通过检测血清 E-cadherin 水平,及时对预后较差的结直肠癌患者进行有效的治疗,可延长患者的生存期。

综上所述,血清 MMP-9、TIMP-1、E-cadherin 水平对结直肠癌患者预后有良好的预测价值,高血清 MMP-9、TIMP-1 及低 E-cadherin 水平患者提示预后不良。

4 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Yiu AJ, Yiu CY. Biomarkers in Colorectal Cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(3):1093-1102.
- [3] Obuch JC, Ahnen DJ. Colorectal Cancer: Genetics is Changing Everything[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(3):459-476.
- [4] Lima AI, Mota J, Monteiro SA, et al. Legume seeds and colorectal cancer revisited: Protease inhibitors reduce MMP-9 activity and colon cancer cell migration[J]. Food Chemistry, 2016, 197(Pt A): 30-38.
- [5] Tarpgaard LS, Ørum-Madsen MS, Christensen IJ, et al. TIMP-1 is under regulation of the EGF signaling axis and promotes an aggressive phenotype in KRAS-mutated colorectal cancer cells: a potential novel approach to the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(37):59441-59457.
- [6] de Andrea CE, Schalper KA, Sanmamed MF, et al. Immunodivergence in Metastatic Colorectal Cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 34(6): 876-878.
- [7] Patil PU, D'Ambrosio J, Inge LJ, et al. Carcinoma cells induce lumen filling and EMT in epithelial cells through soluble E-cadherin-mediated activation of EGFR[J]. J Cell Sci, 2015, 128(23):4366-4379.
- [8] Camilla Böckelman, Ines Beilmann-Lehtonen, Tuomas Kaprio, et al. Serum MMP-8 and TIMP-1 predict prognosis in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2018;18(1):679.
- [9] Giușcă SE, Cărunțu ID, Amălinei C, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 in liver metastases[J]. Rom J Morphol Embryol, 2015, 56(2):357-364.
- [10] Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances[J]. Sensors (Basel), 2018, 18(10): E3249. DOI: 10.3390/s18103249.
- [11] Liang S, Chang L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis[J]. Biomark Med, 2018, 12(4):393-402.
- [12] Avădanei R, Cărunțu ID, Amălinei C, et al. High variability in MMP2/TIMP2 and MMP9/TIMP1 expression in secondary liver tumors[J]. Rom J Morphol Embryol, 2013, 54(3):479-485.
- [13] Lorenc Z, Waniczek D, Lorenc-Podgórska K, et al. Profile of Expression of Genes Encoding Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9), Matrix Metalloproteinase 28 (MMP28) and TIMP Metalloproteinase Inhibitor 1 (TIMP1) in Colorectal Cancer: Assessment of the Role in Diagnosis and Prognostication[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:1305-1311.
- [14] Chen CM, Lin CL, Chiou HL, et al. Loss of endothelial cell-specific molecule 1 promotes the tumorigenicity and metastasis of prostate cancer cells through regulation of the TIMP-1/MMP-9 expression[J]. Oncotarget, 2017, 8(8):13886-13897.
- [15] Illemann M, Eefsen RH, Bird NC, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 expression in colorectal cancer liver metastases is associated with vascular structures[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(2):193-208.
- [16] Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer[J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(21): 3233-3244.
- [17] Palaghia M, Mihai C, Lozaneanu L, et al. E-cadherin expression in primary colorectal cancer and metastatic lymph nodes [J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(1):205-209.
- [18] Muhammad BA, Almozayn S, Babaei-Jadidi R, et al. FLYWCH1, a Novel Suppressor of Nuclear-Catenin, Regulates Migration and Morphology in Colorectal Cancer[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(12):1977-1990.
- [19] Takahashi H, Nakamura K, Usami A, et al. Possible role of nuclear-catenin in resistance to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Histopathology, 2017, 71(2):227-237.

(收稿日期:2018-12-15)

(本文编辑:李媚)