

• 论著-临床研究 •  
肿瘤

# 谷氨酰胺酶和基质金属蛋白酶-2、9 在前列腺癌组织的表达及临床意义\*

郭涛<sup>1</sup> 高磊<sup>1</sup> 伍依依<sup>1</sup> 潘铁军<sup>1</sup> 王演<sup>1</sup> 李超圣<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨谷氨酰胺酶(GLS1)、基质金属蛋白酶-2、9(MMP-2、MMP-9)在前列腺癌中的表达程度及表达相关性与前列腺癌疾病进展的关系。**方法:**收集 40 例前列腺癌组织与 40 例前列腺增生组织,行免疫组织化学染色检测组织中 GLS1、MMP-2、MMP-9 的表达,对 2 组间上述蛋白的表达差异进行分析,并将其表达程度与相应的前列腺癌组织的临床病理特征进行分析;比较上述蛋白表达的相关性与前列腺癌的相关性。统计学方法采用 *t* 检验、 $\chi^2$  检验、Spearman 相关分析等。**结果:**前列腺癌组织中 GLS1 显著高于前列腺增生组织( $\chi^2 = 65.777, P < 0.01$ )。前列腺癌组织中 MMP-2 显著高于前列腺增生组织( $\chi^2 = 20.652, P < 0.01$ )。前列腺癌组织中 MMP-9 显著高于前列腺增生组织( $\chi^2 = 51.551, P < 0.01$ )。MMP-2 在分期为 I~II、III~IV 期的前列腺癌组织的表达差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.862, P < 0.05$ )。MMP-9 在分期为 I~II、III~IV 期的前列腺癌组织的表达差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.379, P < 0.05$ ),在 Gleason 评分 $\leq 7$  分组和  $> 7$  分组的组织中的表达差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.327, P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果提示 MMP-2 与 MMP-9 在前列腺癌病理标本中的表达呈正相关( $r = 0.432, P < 0.01$ ),MMP-2 与 GLS1 在前列腺癌病理标本中的表达呈正相关( $r = 0.410, P < 0.01$ ),MMP-9 与 GLS1 在前列腺癌病理标本中的表达呈正相关( $r = 0.365, P < 0.05$ ),前列腺癌 TNM 分期与 MMP-2 ( $r = 0.369, P < 0.05$ )、MMP-9 ( $r = 0.429, P < 0.01$ ) 的表达呈正相关。**结论:**前列腺癌组织中具有 GLS1、MMP-2、MMP-9 的高表达,且上述蛋白在前列腺癌细胞中的表达呈正相关。

**[关键词]** 前列腺癌;谷氨酰胺酶;基质金属蛋白酶-2;基质金属蛋白酶-9

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.08.001

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Expression and clinical significance of glutaminase and matrix metalloproteinase-2, 9 in prostate cancer tissue

GUO Tao GAO Lei WU Yiyi PAN Tiejun WANG Yan LI Chaosheng

(Department of Urology, General Hospital of the Central Theater of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan, 430064, China)

Corresponding author: PAN Tiejun, E-mail: mnwkptj@aliyun.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression of glutaminase(GLS1), matrix metalloproteinase-2(MMP-2), matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in prostate cancer and the relationship between their expression and the progression of prostate cancer. **Methods:** Forty cases of prostate cancer tissues and 40 cases of benign prostatic hyperplasia tissues were collected, and the expressions of GLS1, MMP-2 and MMP-9 in the tissues were detected by immunohistochemical staining. The degree of expression and the clinicopathological characteristics of the corresponding prostate cancer tissues were analyzed, and the correlation among the expression of several proteins and the correlation with prostate cancer were compared. Statistical methods including *t* test,  $\chi^2$  test, Spearman correlation analysis and so on were used. **Results:** GLS1 in prostate cancer tissue was significantly higher than that in benign prostatic hyperplasia tissue ( $\chi^2 = 65.777, P < 0.01$ ). MMP-2 in prostate cancer tissue was significantly higher than that in benign prostatic hyperplasia tissue ( $\chi^2 = 20.652, P < 0.01$ ). MMP-9 in prostate cancer tissue was significantly higher than that in benign prostatic hyperplasia ( $\chi^2 = 51.551, P < 0.01$ ). There was significant difference in the expression of MMP-2 in prostate cancer tissues of stages I-II and III-IV ( $\chi^2 = 4.862, P <$

\*基金项目:湖北省卫生健康委科研联合项目(No:WJ2019H095)

<sup>1</sup>解放军中部战区总医院泌尿外科(武汉,430064)

通信作者:潘铁军,E-mail:mnwkptj@aliyun.com

0.05)。The expression difference of MMP-9 in prostate cancer tissues of stages I-II and III-IV was statistically significant ( $\chi^2=8.379, P<0.05$ ), and the expression of MMP-9 in the tissues of Gleason score  $\leq 7$  group and  $> 7$  group was significantly different ( $\chi^2=6.327, P<0.05$ ). The results of Spearman correlation analysis showed that the expressions of MMP-2 and MMP-9 in prostate cancer pathological specimens were positively correlated ( $r=0.432, P<0.01$ ), and the expressions of MMP-2 and GLS1 in prostate cancer pathological specimens were positively correlated ( $r=0.410, P<0.01$ ). The expression of MMP-9 and GLS1 in prostate cancer pathological specimens were positively correlated ( $r=0.365, P<0.05$ ), and the TNM staging of prostate cancer was positively correlated with MMP-2 ( $r=0.369, P<0.05$ ) and MMP-9 ( $r=0.429, P<0.01$ ). **Conclusion:** Prostate cancer tissue has high expression of GLS1, MMP-2, MMP-9, and the expression of several proteins in prostate cancer cells is positively correlated.

**Key words** prostate cancer; glutaminase; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9

肿瘤细胞的新陈代谢与其来源组织的新陈代谢明显不同<sup>[1]</sup>。研究发现癌细胞中的糖酵解和谷氨酰胺分解途径都得到显著增强,而谷氨酰胺是继葡萄糖之后,许多培养的人类癌细胞消耗最快的营养物质<sup>[2-3]</sup>。在前列腺癌中也观察到了这种共性,包括糖酵解基因过表达和谷氨酰胺酶(GLS)活性升高<sup>[4]</sup>。GLS是人体细胞内调节谷氨酰胺分解代谢的限速酶,其表达升高与肿瘤进展相关<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞除了具有高代谢特征,其转移过程中还需要通过产生相关酶降解周围基质以达到解除细胞间黏附,从而进行局部侵袭。基质金属蛋白酶(MMP)降解细胞外基质成分,如间质胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖<sup>[6]</sup>。MMPs家族包括MMP-2和MMP-9,在肿瘤侵袭过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。本研究采用免疫组织化学染色技术分别检测GLS1、MMP-2、MMP-9在前列腺癌组织中的表达以及前列腺癌组织中GLS1表达与MMP-2、MMP-9表达的相关性,分析其与前列腺癌的关系以及其中的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2019年4月—2021年2月我院前列腺癌根治术组织标本40例为前列腺癌组,年龄48~87岁,平均(70.23±6.96)岁;平均BMI(23.28±2.83);行穿刺活检前血清前列腺特异性抗原(PSA)1.02~149.38 ng/mL,中位19.61 ng/mL;Gleason评分 $\leq 7$ 分20例, $> 7$ 分20例。取行前列腺电切术患者的良性前列腺增生组织40例作为前列腺增生组,年龄54~80岁,平均(68.43±7.07)岁;平均BMI(24.07±3.24)。以上入组患者术前均未行放疗及内分泌治疗,所纳入患者组织标本均来自我院临床病理科,且所有组织均经病理医师诊断,符合相关诊断标准。2组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 试剂来源

GLS1、MMP-2、MMP-9抗体购自武汉博士德公司,第二抗体、抗体稀释液均购自福州迈新公司。

### 1.3 免疫组化检测

按照患者信息中的病历号找到患者相应组织

蜡块,以P504S(+)为入选标准选择蜡块,随后行蜡块切片,采用两步法免疫组化方法,切片二甲苯脱蜡,乙醇水化;高温高压抗原修复,以3%过氧化氢抑制内源性过氧化物酶;高温高压行EDTA或酸性抗原修复2 min;滴加第一抗体GLS1(1:100稀释)或MMP-2(1:400稀释)或MMP-9(1:200稀释),室温孵育2 h;PBS清洗;滴加第二抗体酶复合物室温孵育30 min;PBS清洗切片,滴加二氨基联苯胺(DAB)显色;水洗终止显色;苏木精复染细,分化水洗、返蓝水洗、脱水透明、封固。

### 1.4 试验结果分析

表达程度以镜下阳性细胞百分比和染色强度给以评分:着色细胞占细胞计数百分率 $< 5\%$ 为0分, $5\% \sim 25\%$ 为1分, $26\% \sim 50\%$ 为2分, $51\% \sim 75\%$ 为3分, $> 75\%$ 为4分;阳性着色强度:无染色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;两者计分相乘即为阳性等级:0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为阳性(++),9~12分为强阳性(+++)(或以两积分相加之和0~1分为阴性,2~7分为阳性)。

### 1.5 统计学方法

所得数据均应用IBM SPSS 26.0统计学软件进行分析。符合正态分布的定量资料(基线资料)采用 $\bar{X} \pm S$ 进行描述;不符合正态分布的定量资料(基线资料)采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并利用SPSS统计学软件进行两两比较。对于定性资料,MMP-2、MMP-9、GLS表达阳性率的分析采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,相关性采用Spearman等级相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 前列腺癌组与前列腺增生组患者一般资料比较

2组患者年龄及BMI经统计学软件分析,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。2组患者前列腺体积大小差异有统计学意义。见表1。

### 2.2 GLS1、MMP-2、MMP-9在前列腺癌组织及前列腺增生组织中的表达

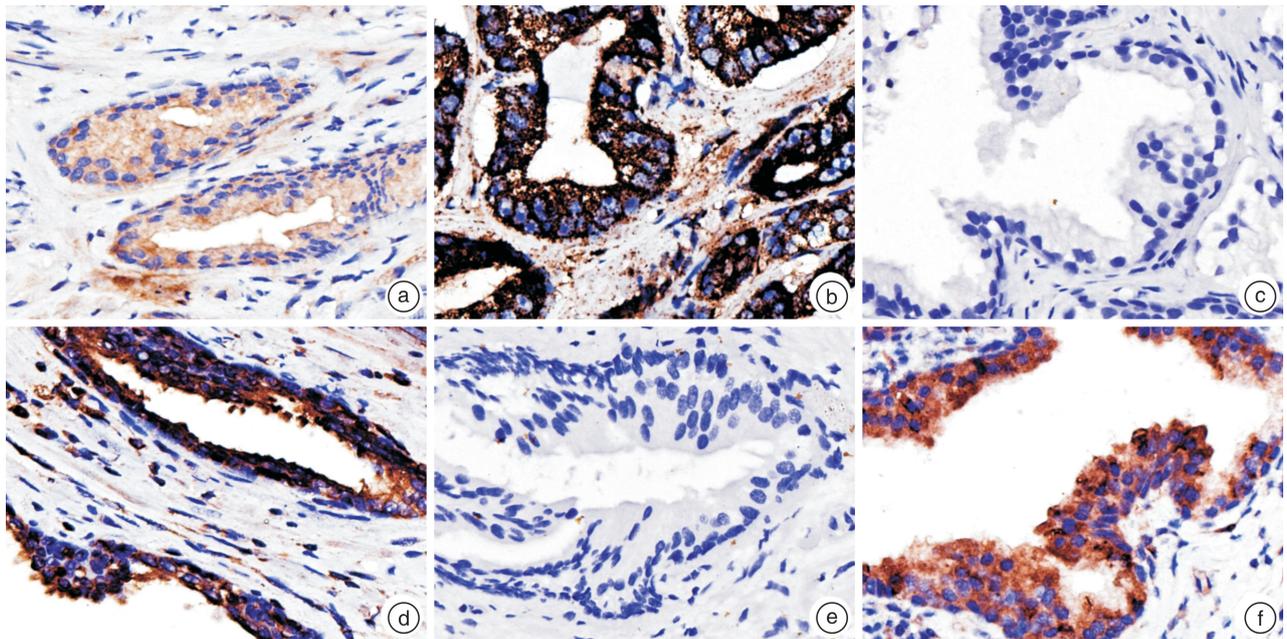
GLS1、MMP-2、MMP-9在前列腺增生组织及

前列腺癌组织中的表达均定位于细胞的胞质,染色阳性表现为棕黄色,见图 1。2 组患者 MMP-2 比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.652, P < 0.01$ )。2 组患者 MMP-9 比较,差异有统计学意义( $\chi^2 =$

$51.551, P < 0.01$ )。2 组患者 GLS1 比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 65.777, P < 0.01$ ),其中前列腺癌组中普遍表现为阳性及以上水平表达。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	总体(n=80)	前列腺癌组(n=40)	前列腺增生组(n=40)	t/Z	P
年龄/岁	69.33±7.03	70.23±6.96	68.43±7.07	1.147	0.255
BMI	23.67±3.05	23.28±2.83	24.07±3.24	-1.160	0.249
体积/cm <sup>3</sup>	47.6(36.4,68.6)	41.85(35.18,63.75)	54.2(42.88,72.65)	-2.314	0.021



a:前列腺增生组织中 GLS1 的表达;b:前列腺癌组织中 GLS1 的表达;c:前列腺增生组织中 MMP-2 的表达;d:前列腺癌组织中 MMP-2 的表达;e:前列腺增生组织中 MMP-9 的表达;f:前列腺癌组织中 MMP-9 的表达。

图 1 GLS1、MMP-2、MMP-9 免疫组化染色结果(SP×400)

表 2 MMP-2、MMP-9 在前列腺癌和前列腺增生组织中的表达阳性率比较

组织学类型	例	GLS1				P	MMP-2				P	MMP-9				P
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
前列腺癌	40	0	11	8	21	<0.001	13	3	9	15	<0.001	0	17	16	7	<0.001
前列腺增生	40	3	27	10	0		21	10	9	0		24	12	4	0	

2.3 MMP-2、MMP-9 在前列腺癌组织中的表达阳性率与前列腺癌相关临床病理特征的关系

将前列腺癌组患者按照 TNM 分期分为 I ~ II、III ~ IV 期 2 组、Gleason 评分 ≤ 7 分组和 > 7 分组 2 组、PSA ≤ 20 ng/mL 及 > 20 ng/mL 2 组, MMP-2 在分期为 I ~ II、III ~ IV 期的前列腺癌组织的表达中差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.862, P < 0.05$ ),在 Gleason 评分 ≤ 7 分组和 > 7 分组的表达中差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.849, P > 0.05$ ),在 PSA ≤ 20 ng/mL 组及 > 20 ng/mL 组的表达中差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.631, P > 0.05$ )。MMP-9

在分期为 I ~ II、III ~ IV 期的前列腺癌组织的表达中差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.379, P < 0.05$ ),在 Gleason 评分 ≤ 7 分组和 > 7 分组的表达中差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.327, P < 0.05$ ),在 PSA ≤ 20 ng/mL 组及 > 20 ng/mL 组的表达中差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.449, P > 0.05$ ),见表 3。

2.4 GLS1 在前列腺癌中的表达与前列腺癌临床病理特征的关系

GLS1 在分期为 I ~ II、III ~ IV 期的前列腺癌组织的表达差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.456, P > 0.05$ ),在 Gleason 评分 ≤ 7 分组和 > 7 分组的组织

中的表达差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.967, P > 0.05$ ), 在 PSA  $\leq 20$  ng/mL 组及  $> 20$  ng/mL 组的表达差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.952, P > 0.05$ ). 见表 4。

### 2.5 相关性分析

MMP-2、MMP-9、GLS1 在前列腺癌组织中的表达例数详见表 2, 以此数据进行 Spearman 相关分析, 相关性分析的结果提示 MMP-2 与 MMP-9 在前列腺癌组织中的表达呈正相关 ( $r = 0.432,$

$P < 0.01$ ), MMP-2 与 GLS1 在前列腺癌组织中的表达呈正相关 ( $r = 0.410, P < 0.01$ ), MMP-9 与 GLS1 在前列腺癌组织中的表达呈正相关 ( $r = 0.365, P < 0.05$ ), Gleason 评分与血清 PSA ( $r = 0.538, P < 0.01$ )、TNM 分期 ( $r = 0.597, P < 0.01$ ) 均呈显著正相关, TNM 与 MMP-2 ( $r = 0.369, P < 0.05$ )、MMP-9 ( $r = 0.429, P < 0.01$ ) 的表达呈正相关, GLS1 的表达与血清 PSA ( $r = 0.354, P < 0.05$ ) 呈正相关。

表 3 MMP-2、MMP-9 在前列腺癌中的表达与前列腺癌临床病理特征的关系

例

临床病理特征	例数	MMP-2		P	MMP-9				P
		阴性	阳性		阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
TNM 分期				0.027					0.015
I ~ II	24	11	13		0	13	10	1	
III ~ IV	16	2	14		0	4	6	6	
Gleason 评分/分				0.091					0.042
$\leq 7$	20	9	11		0	8	11	1	
$> 7$	20	4	16		0	9	5	6	
PSA/(ng · mL <sup>-1</sup> )				0.427					0.108
$\leq 20$	21	8	13		0	12	7	2	
$> 20$	19	5	14		0	5	9	5	

表 4 GLS1 在前列腺癌中的表达与前列腺癌临床病理特征的关系

例

临床病理特征	例数	GLS				P
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
TNM 分期						0.710
I ~ II	24	0	1	12	11	
III ~ IV	16	0	0	6	10	
Gleason 评分/分						0.205
$\leq 7$	20	0	1	11	8	
$> 7$	20	0	0	7	13	
PSA/(ng · mL <sup>-1</sup> )						0.112
$\leq 20$	21	0	1	12	8	
$> 20$	19	0	0	6	13	

### 3 讨论

前列腺癌是男性泌尿生殖系中最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 其发病率居男性恶性肿瘤中第 2 位, 仅次于肺癌<sup>[8]</sup>。PCa 也是美国男性癌症相关死亡的第 2 大原因<sup>[9]</sup>。2019 年美国癌症协会 (ACS) 的报告表明, 美国预计新增 174 650 例前列腺癌患者和 31 620 例死亡病例, 仅次于肺癌<sup>[10]</sup>。根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy, RP) 是治疗局限性和局部进展期前列腺癌的有效手段, 手术需要完整地切除前列腺及精囊腺, 一项多元荟萃分析表明局限性高危前列腺癌行根治术后 7 年肿瘤特异性生存率可达到 93.0%<sup>[11]</sup>。所以对于局限性和局部进展期的前列腺癌, 经过积极的局部治疗通常能使预期寿命高于 10 年的患者获得较好的

临床受益。对于部分患者比如严重的心血管疾病、呼吸系统疾病或凝血功能严重异常的患者常不能耐受手术, 而对于前列腺癌伴较广泛的骨骼转移或器官转移的患者则是根治术的禁忌证。当前列腺癌出现转移后, 则患者的预后较非转移患者变差。虽然目前对于转移性前列腺癌的治疗有多种方式, 雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是转移性前列腺癌的基础治疗手段, 但几乎所有患者在接收 18~24 个月的内分泌治疗后都会进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), ADT 治疗可能诱导肿瘤细胞逆向分化, 因此 CRPC 可能与肿瘤干细胞相关<sup>[12]</sup>。癌细胞的转移依赖于一系列复杂的步骤, 包括与周围间质接触、穿透血管壁、承受血液循环

过程中的剪应力、适应转移灶局部的微环境等,通过这些步骤,癌细胞转移至原发灶以外的区域。在肿瘤转移过程中,多种细胞通路及蛋白参与其中,与肿瘤细胞的高代谢状态及癌周微环境共同参与肿瘤的转移。对于前列腺癌发生发展过程中相关物质的研究对于前列腺癌的诊断及治疗有重要的意义,所以癌症研究方向也主要集中在与癌细胞存活和增殖相关的过表达分子。

MMPs 是  $Zn^{2+}$  依赖的内肽酶家族,有 20 余种不同的类型,其中有很多类型的具体功能还尚不清楚,但是从本质上讲,MMP 家族的所有类型都与疾病的发展有关,尤其是肿瘤的转移、局部或全身慢性炎症以及与其伴随的组织损伤和神经系统损伤有关。在已经知晓的众多 MMP 中,明胶酶,尤其是 MMP-2(明胶酶 A)和 MMP-9(明胶酶 B)被认为在 IV 型胶原蛋白和明胶的降解中起关键作用。作为研究较多的 MMP 之一,MMP-9 是人体内一种重要的蛋白酶,在细胞外环境中具有蛋白水解活性,参与人体内多种生物学过程,这些生物过程包括但不限于细胞外基质(ECM)的水解降解、细胞-细胞和细胞-细胞外基质相互作用的改变、细胞表面蛋白的裂解和细胞外环境中蛋白质的裂解、调节 ECM 的重塑,并且在多种不同的恶性肿瘤中均有不同程度的表达。MMP-9 的作用促进基底膜中胶原的降解,主要是 IV 型胶原,在肿瘤的进展过程中,基底膜的破坏是重要环节。在大多数情况下 MMP-9 对于癌症的发展和进展起促进作用<sup>[13]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 都是 MMP 家族的一种类型,2 种蛋白所作用的底物有一定的相似性,在许多生物学过程中都发挥着重要作用。国内一项研究表明 MMP-2 的低表达可通过抑制 EMT 过程以及促进肿瘤细胞凋亡,从而减弱胃肿瘤细胞迁移、侵袭能力和增殖能力,最终可抑制胃癌的进展。

谷氨酰胺代谢增强是癌症的一个标志,被认为是癌细胞的关键代谢变化。谷氨酰胺代谢,在细胞的正常代谢和为快速增殖的细胞和组织提供能量方面起着极其重要的作用。谷氨酸是血液循环中含量最丰富的氨基酸,谷氨酰胺通过其代谢产物谷氨酸和  $\alpha$ -酮戊二酸直接或间接地作为核酸、脂肪酸和蛋白质生物合成的碳源和氮源。部分癌症高度依赖谷氨酰胺,一些体外培养的肿瘤细胞在缺乏外源性补给的情况下甚至无法存活,因为在许多癌细胞中,谷氨酰胺是线粒体的主要底物,是维持线粒体膜电位和完整性所必需的成分,也是支持氧化还原反应、胞内各类大分子物质合成所需 NADPH 产生所必需的原材料<sup>[14]</sup>。基于以上文献,对于 GLS 和 MMP-2、MMP-9 在前列腺癌中的表达及其意义的研究是有必要的。

本研究显示在前列腺癌组织和前列腺增生组

织中,GLS、MMP-2、MMP-9 的表达水平均差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),3 种蛋白在前列腺增生组中均为阳性及以下水平表达而无强阳性表达,说明在前列腺癌组织中 3 种蛋白的表达浓度显著高于前列腺增生组织。汤国辉等<sup>[15]</sup>检测结肠癌组织中 MMP-2 的表达显示,结肠癌中期表达显著高于癌旁正常黏膜组织,且其表达水平与肿瘤分期、淋巴结转移以及患者的预后相关。Radenkovic 等<sup>[16]</sup>通过测量乳腺癌患者肿瘤和正常组织中 MMP-2、MMP-9 的活性,发现肿瘤组的 2 种蛋白活性显著高于正常组织,且有淋巴结转移、肿瘤体积更大的其活性越高。有研究显示,与癌旁正常组织比较,GLS 在胃癌组织中的表达明显升高,而且 GLS 表达水平越高,患者的预后越差,研究者认为 GLS 可作为胃癌临床预后评估的指标之一<sup>[17]</sup>。一项多元荟萃分析结果证明 MMP-9 的表达与前列腺癌的风险有关,MMP-9 在前列腺癌中呈过表达,在正常组织和良性前列腺组织中均呈低表达,因此 MMP-9 可能是一种重要的前列腺肿瘤标志物<sup>[18]</sup>。Karmakar 等<sup>[19]</sup>的研究表明,与前列腺增生相比,前列腺癌组织中 MMP-2、MMP-9 的表达水平显著升高。结合国内外的相关研究本研究的相关结果与有关研究是相一致的。

按照 TNM 分期将前列腺癌组分为 I ~ II、III ~ IV 期 2 组,按 Gleason 评分分为  $\leq 7$  分组和  $> 7$  分组,按 PSA 水平分为  $\leq 20$  ng/mL 组及  $> 20$  ng/mL 组,分别进行组间比较,分析数据显示 MMP-2、MMP-9 在不同 TNM 分期的组织中表达有差异( $P < 0.05$ ),其表达与 TNM 分期相关,且肿瘤的 TNM 分期越高,2 种蛋白的表达水平也越高,提示 2 种蛋白的表达可能与肿瘤的进展、转移有一定关系。在 Gleason 评分  $\leq 7$  分组和  $> 7$  分组的前列腺癌组织中的表达差异也有统计学意义( $P < 0.05$ )。Reis 等<sup>[20]</sup>研究发现高级别前列腺癌(Gleason  $\geq 7$  分)与低级别前列腺癌(Gleason  $< 7$  分)之间的 MMP-2 表达存在差异,MMP-2 在前列腺癌中的过表达与较高 Gleason 评分有关。曾汉青等<sup>[21]</sup>研究显示 MMP-2、MMP-9 在前列腺癌中表达水平与其临床分期关系密切,且伴有转移浸润的癌组织表达水平远高于无浸润转移的癌组织。结合具体的数据分析认为可能是由于样本量过小导致 MMP-2 在 Gleason 评分  $\leq 7$  分组和  $> 7$  分组的前列腺癌组织中的表达差异无意义,需要加大样本量后进一步验证。关于 MMP-9 在前列腺癌中表达与 Gleason 评分的关系,暂未见相关文献描述。MMP-2、MMP-9 在前列腺癌中的表达在不同血清 PSA 水平分组间的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),血清 PSA 指标主要用于前列腺癌的筛查、前列腺癌根治术后/转移性前列腺癌 ADT 治

疗或放疗后的随访,通过该指标的监测观察有无临床复发或出现去势抵抗,但其与前列腺癌病理进展的相关性差,故可能无法准确反映前列腺癌当前进展情况,这可能也是导致本研究得出该结果的原因。GLS1 在不同分组的 TNM 分期、Gleason 评分以及 PSA 中的表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Xu 等<sup>[22]</sup>研究发现前列腺癌雄激素受体可以促进 GLS1 的表达以促进前列腺癌细胞对谷氨酰胺的利用,有利于其存活。且 GLS1 理论上可以促进细胞代谢,其中也包括蛋白质的合成等细胞生物学行为,所以此结果可能是由于本研究所纳入的前列腺癌例数不足样本量过少引起,故需要后期加入更多的样本量进一步验证对比。

同时将 3 种蛋白表达情况的数据行相关性分析提示肿瘤组织中 GLS1 的表达与 MMP-2、MMP-9 的表达均呈正相关性,这可能与这 2 种蛋白作用机制有关,MMP-2、MMP-9 同属 MMP,而 MMP 降解细胞外基质成分如间质胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖等,2 种蛋白在作用机制和结果上具有一定的相似性,可能在作用过程中有彼此促进作用,而 GLS1 主要促进细胞内能量与物质代谢,在一定程度上也起到促进蛋白转录翻译的功能,表明癌细胞在大量转录生成 GLS1 促进代谢的同时也大量转录翻译生成 MMP,换言之,GLS1 促进癌细胞的新陈代谢同时可能促进与癌细胞转移相关蛋白的生成,从而促进肿瘤转移。目前暂未见其他对 3 种蛋白在前列腺癌中的表达相关性的研究及报告。此外,Gleason 评分是影响前列腺癌肿瘤生物学行为以及患者治疗反应的最重要预后因素,在本研究中前列腺癌患者的 Gleason 评分与 PSA、TNM 分期均呈正相关,这与前列腺癌的肿瘤特性是相符的。TNM 分期与 MMP-2、MMP-9 的表达呈正相关,这一结果与前文中所提及的在不同 TNM 分组中 MMP-9 的表达也存在差异是部分一致的,说明前列腺癌的 TNM 分期越高,癌组织所生成的 MMP-9 越多,越有利于肿瘤降解其周围的细胞外基质,以协助癌细胞向远处转移。GLS1 的表达与 PSA 呈正相关,这可能与 GLS1 在细胞内新陈代谢的重要作用有关,癌细胞中高表达的 GLS1 促进胞内各种蛋白的合成代谢,其中可能包括 PSA,这使得癌细胞得以释放更多的 PSA 入血。

综上所述,本研究显示前列腺癌组织中具有 GLS1、MMP-2、MMP-9 的高表达,且 3 种蛋白在前列腺癌细胞中的表达存在正相关,结合其他相关研究,其与肿瘤的代谢转移相关,针对以上 3 种蛋白的检测或抑制可能对于肿瘤的治疗具有一定的帮助,但仍需进一步的研究来进一步明确 GLS1 在协助促进 MMP 在前列腺癌转移过程中的具体机制。此外,在本研究中 GLS1 在不同分组的 TNM

分期、Gleason 评分以及 PSA 中的表达无显著差异,但是 GLS1 的表达与 PSA 呈正相关,推测可能是由于本研究所纳入的前列腺癌组织例数较少有关,有待今后扩大样本量后做进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Tennant DA, Durán RV, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4): 267-277.
- [2] Jain M, Nilsson R, Sharma S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation[J]. *Science*, 2012, 336(6084): 1040-1044.
- [3] Hosios AM, Hecht VC, Danaei LV, et al. Amino Acids Rather than Glucose Account for the Majority of Cell Mass in Proliferating Mammalian Cells[J]. *Dev Cell*, 2016, 36(5): 540-549.
- [4] Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(7239): 762-765.
- [5] Pan T, Gao L, Wu G, et al. Elevated expression of glutaminase confers glucose utilization via glutaminolysis in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 452-458.
- [6] Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(1): 9-34.
- [7] Nagakawa O, Murakami K, Yamaura T, et al. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) on prostate cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2000, 155(2): 173-179.
- [8] Erratum: Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 313.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [11] Lei JH, Liu LR, Wei Q, et al. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7713.
- [12] Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(6 Pt A): 1238-1260.
- [13] 胡梅艳, 孙晓红. 细胞外基质、基质金属蛋白酶与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2016, 6(1): 26-30.
- [14] Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(8): 427-33.

- pelvimetry in predicting technical difficulty and outcomes of open and minimally invasive total mesorectal excision: a systematic review[J]. *Tech Coloproctol*, 2020, 24(10):991-1000.
- [12] Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy[J]. *Endoscopy*, 1976, 8(1):33-34.
- [13] 祝广峰, 杨帆. 腹腔镜和开放手术膀胱癌根治术的临床效果比较[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(20):42-43.
- [14] 曾蜀雄, 张振声, 宋瑞祥, 等. 腹腔镜下与开放式根治性膀胱切除术后早期并发症的对比研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(5):333-336.
- [15] 夏照明, 土应果, 郭民, 等. 根治性膀胱切除术后 30 d 内并发症的发生情况及危险因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(9):709-712, 720.
- [16] 邢毅飞, 宋亚荣, 汪良, 等. 腹腔镜与开放膀胱根治性切除原位膀胱术并发症和肿瘤控制比较[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(5):406-409.
- [17] Sathianathen NJ, Kalapara A, Frydenberg M, et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Urol*, 2019, 1(4):715-720.
- [18] 戴青松, 陈远志, 孙伟, 等. 肥胖对腹腔镜直肠癌手术的影响[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2021, 26(5):339-342, 346.
- [19] Ogiso S, Yamaguchi T, Hata H, et al. Evaluation of factors affecting the difficulty of laparoscopic anterior resection for rectal cancer: "narrow pelvis" is not a contraindication[J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(6):1907-1912.
- [20] Takehiro S, Tsuruta M, Hasegawa H, et al. Pelvic inlet shape measured by three-dimensional pelvimetry is a predictor of the operative time in the anterior resection of rectal cancer[J]. *Surgery Today*, 2018, 48(1):51-57.
- [21] Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System)[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(3):294-306.
- [22] Zhou XC, Su M, Hu KQ, et al. CT pelvimetry and clinicopathological parameters in evaluation of the technical difficulties in performing open rectal surgery for mid-low rectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1):31-38.
- [23] 周洋. 骨盆影像学测量对腹腔镜中低位直肠癌手术术前决策的影响[D]. 重庆:重庆医科大学, 2018.
- [24] 张海鑫, 苏琪. 术前 CT 下骨盆测量及病理参数对腹腔镜下中低位直肠癌根治术手术难度的预测及预测系统的建立[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2):358-364.
- [25] 宫正. 骨盆径线及多参数对前列腺癌根治术后尖部切缘阳性的影响分析[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- (收稿日期:2022-03-24)

(上接第 574 页)

- [15] 汤国辉, 谢远杰, 刘丽兵, 等. ERK1/2 与 MMP2 在结肠癌中的表达及意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(10):784-788.
- [16] Radenkovic S, Konjevic G, Jurisic V, et al. Values of MMP-2 and MMP-9 in tumor tissue of basal-like breast cancer patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(1):143-152.
- [17] 吴新萍. GLS1 在胃癌患者癌组织的表达水平及其与临床预后的关系[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(2):168-173.
- [18] Ma F, Wang Z, Abdularab A, et al. Matrix metalloproteinase 9 and prostate cancer risk: a meta-analysis of 1059 participants[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2017, 69(4):324-329.
- [19] Karmakar D, Maity J, Mondal P, et al. E2F5 promotes prostate cancer cell migration and invasion through regulation of TFPI2, MMP-2 and MMP-9[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12):1767-1780.
- [20] Reis ST, Antunes AA, Pontes-Junior J, et al. Under-expression of MMP-2 and its regulators, TIMP2, MT1-MMP and IL-8, is associated with prostate cancer[J]. *Int Braz J Urol*, 2012, 38(2):167-174.
- [21] 曾汉青, 肖亚军, 陈勇. 基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 在前列腺癌组织中表达的免疫组织化学研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2002, 17(5):235-236.
- [22] Xu L, Yin Y, Li Y, et al. A glutaminase isoform switch drives therapeutic resistance and disease progression of prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(13):e2012748118.
- (收稿日期:2022-04-23)