

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.017
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0085-04

MASP-2 在大肠癌患者血清及组织中的表达及其意义*

刘雪晴, 石永威, 李志江, 刘坤, 贾天军

(河北北方学院医学检验学院 临床检验教研室, 河北 张家口 075000)

摘要: 目的 研究人甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶2 (MASP-2) 在大肠癌患者外周血中的变化及组织中的表达, 为临床诊断和治疗提供参考。**方法** 采用酶联免疫吸附法检测 MASP-2 含量并结合临床资料进行分析, 免疫组织化学法检测癌组织和癌旁组织的表达情况。**结果** 癌症组患者血清 MASP-2 浓度低于对照组 ($P < 0.05$), 低分化人群 MASP-2 浓度高于高-中分化人群 ($P < 0.05$)。癌症组不同年龄、性别、TNM 分期、淋巴结转移及癌症类型患者 MASP-2 比较无差异 ($P > 0.05$)。癌症组患者 MASP-2 阳性率高于对照组患者 ($P < 0.05$)。**结论** MASP-2 在早期大肠癌患者外周血中的浓度发生了变化, 同时 MASP-2 在肿瘤组织中高表达, 可能在其肿瘤的发生发展中起到一定作用。

关键词: MASP-2; 大肠癌; 免疫组织化学

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

Expression of MASP-2 in serum and tissues of patients with colorectal cancer and its significance*

Xue-qing Liu, Yong-wei Shi, Zhi-jiang Li, Kun Liu, Tian-jun Jia

(Department of Clinical Examination, College of Laboratory Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the content changes of human mannan-binding lectin associated serine protease 2 (MASP-2) in peripheral blood and tissues in patients with colorectal cancer and provide reference information for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The content of MASP-2 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay and its expression in colorectal carcinoma tissues and the adjacent tissues was detected by immunohistochemical method. Moreover, combined with the clinical data of the patients, all the results were analyzed at a later stage. **Results** The content of MASP-2 in serum of the patients with colorectal cancer was significantly lower than that of healthy people ($P < 0.05$). In addition, the concentration of MASP-2 in the group of patients with poorly-differentiated cancer was higher than that in the group of patients with moderate- or well-differentiated cancer. But there was no obvious difference in the concentration of MASP-2 between the cancer patients with different age, genders, TNM stages, lymphatic metastasis or cancer types ($P > 0.05$). The positive rate of MASP-2 in the patients with colorectal cancer was higher than that in the normal people ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum expression of MASP-2 was obviously changed in the patients with early-stage colorectal cancer. In addition, it was higher in the cancer tissues than in the paracancerous normal tissue. Collectively, the results showed that MASP-2 maybe play an important role in the oncogenesis and progression of colorectal cancer.

Keywords: MASP-2; colorectal cancer; immunohistochemical method

收稿日期: 2016-11-22

* 基金项目: 河北省高等学校科学技术研究项目 (No: ZC2016015)

[通信作者] 贾天军, E-mail: tjia1968@163.com

有研究发现人甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2 (mannan-binding lectin associated serine protease, MASP-2) 在患者血清中的浓度的变化与某些疾病, 如慢性感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病等存在一定的相关性^[1]。近几年来, 随着饮食结构的改变和人民生活水平的提高, 大肠癌的发病率逐年增高, 成为临床上常见的恶性肿瘤, 严重危害了人类的健康。由于在总体治疗效果和预后等方面不尽人意, 人们迫切寻求一种新的、综合性的及有效的治疗方法来改变这一现象。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 -2016 年 7 月于河北北方学院附属第一医院胃肠外科诊断为大肠癌的患者 52 例作为癌症组。患者均未进行过放化疗, 每位患者取癌旁正常组织 1 例。另选取本院体检中心年龄、性别结构相类似的 80 例健康人群外周血标本作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 MASP-2 浓度测定 将所有血清标本和试剂盒提前取出, 平衡至室温, 1 : 10 倍稀释, 严格按照试剂盒的操作说明书进行操作。

1.2.2 免疫组织化学法 标本固定、脱水、透明、浸蜡、包埋及切片, 二甲苯脱蜡, 酒精水化, 室温孵育, 抗原微波修复。滴加一抗, 4℃冰箱过夜。滴加二抗。滴加链亲合素标记的辣根过氧化物酶, 37℃, 30 min。显色液显色, 显微镜下观察显色情况, 及时终止。自来水下充分冲洗, 苏木素复染。中性树胶封片。在显微镜下观察结果。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率表示, 比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 MASP-2 比较

癌症组患者血清 MASP-2 浓度为 (303.22 ± 125.76) ng/ml, 对照组患者为 (482.24 ± 201.24) ng/ml, 两组比较, 差异有统计学意义 ($t = 5.766$, $P = 0.001$),

癌症组低于对照组。

2.2 癌症组患者不同临床病理因素与 MASP-2 表达的关系

癌症组不同年龄、性别、TNM 分期、淋巴结转移及癌症类型患者的 MASP-2 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 癌症组低分化患者与高 - 中分化患者的 MASP-2 浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见附表。

2.3 两组患者 MASP-2 阳性率比较

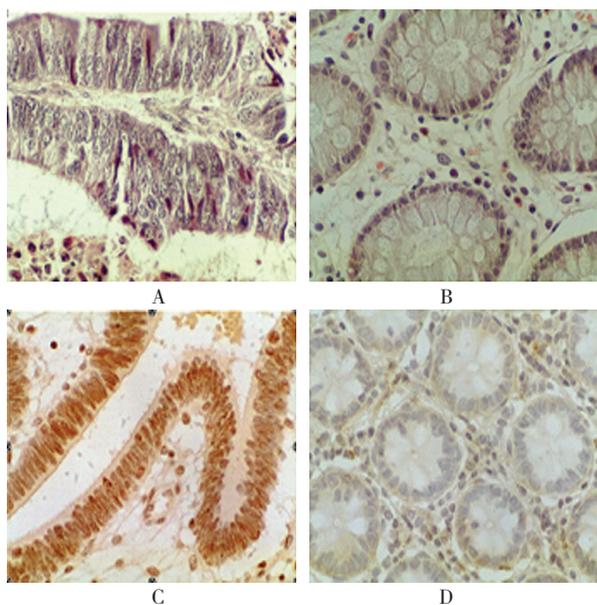
癌症组患者 MASP-2 阳性率为 57.69% (30/52), 对照组患者为 28.85% (15/52), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.814$, $P = 0.003$)。

2.4 大肠癌组织和癌旁正常组织中 MASP-2 的表达

表达部位在细胞核, 呈棕黄色, 在癌旁组织中阳性表达少, 偶见细胞核呈淡黄色。见附图。

附表 癌症组患者不同临床病理因素与 MASP-2 的关系

因素	例数	MASP-2/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
年龄				
<60 岁	12	354.43 ± 162.42	1.670	0.096
≥ 60 岁	40	278.67 ± 102.63		
性别				
男	31	308.06 ± 130.68	0.526	0.602
女	21	289.52 ± 123.32		
组织学分级				
低分化	14	411.51 ± 113.59	3.463	0.001
高 - 中分化	38	266.83 ± 142.21		
TNM 分期				
I、II 期	32	312.28 ± 133.26	1.064	0.293
III、IV 期	20	272.45 ± 125.75		
淋巴结转移				
有	25	272.35 ± 126.32	1.192	0.239
无	27	313.89 ± 128.86		
癌症类型				
直肠癌	32	295.83 ± 130.57	0.273	0.786
结肠癌	20	303.62 ± 119.45		



A: 大肠癌组织 (HE); B: 癌旁正常组织 (HE); C: 大肠癌组织 (SP); D: 癌旁正常组织 (SP)

附图 大肠癌组织和癌旁正常组织中 MASP-2 的表达
($\times 200$)

3 讨论

国外有文献报道显示大肠癌患者术前血清 MASP-2 蛋白的浓度和活性高于对照组^[2]。甲状腺乳头状癌患者血清中 MASP-2 的浓度高于甲状腺瘤和正常人群^[3]。MASP-2 可能通过恶化炎症和促进增殖而引起肿瘤的侵袭和转移, 提示血清中 MASP-2 浓度可作为预测大肠癌复发和存在时间的独立指标^[4-5]。然而关于两者的相关性, 不同研究小组得出的结论存在差异^[6]。石燕萍等^[7]报道甲状腺肿瘤患者与健康对照组相比 MASP-2 浓度增高, 但未进一步分析 MASP-2 浓度与疾病转归的影响, 也未对其升高具体机制进行阐明。

肿瘤细胞的分化程度是指肿瘤细胞与其相应的正常细胞的相似程度。高分化癌与正常的组织类似, 成熟度较高, 恶性程度低。低分化癌成熟度较差, 恶性程度高。MASP-2 在恶性程度高的低分化肿瘤中的浓度高于恶性程度低的高-中分化肿瘤, 提示恶性程度越高, 表达量越低。大肠癌患者血清中 MASP-2 浓度较健康人群偏低的结果与国外报道有所出入, 这种差异有可能与不同地区、不同种族有关, 也有可能与实验人群年龄分布有关, 还有可能与样本量较少有关。

国内最新报道, 在胃癌组织中, MASP-2 为低表达, 而在癌旁组织中高表达^[8]。石燕萍等^[9]报道 MASP-2 在甲状腺乳头状癌组织中升高, 但在癌旁正常甲状腺组织中无表达, 且与其他临床资料无明显相关性。SWIERZKO 等^[10]报道 MASP2 在卵巢癌中的表达量高于正常卵巢和良性卵巢肿瘤。VERMA 等^[11]运用免疫组织化学法检测了食管鳞状细胞癌患者在不同阶段 MASP-2 的表达, 结果显示 MASP-2 主要是在癌症晚期和转移的过程中表达, 其表达与疾病的进展和肿瘤侵袭性密切相关。有文章报道在卵巢癌中 MASP-2 的基因表达高于健康对照组, 表明 MASP-2 可能通过补体激活的凝集素途径参与了卵巢癌的疾病过程^[12]。本研究证实 MASP-2 阳性率在癌症组中的表达量高于对照组, 这与血清中 MASP-2 浓度检测结果有所出入, 还需进一步研究。总之 MASP-2 参与了肿瘤的发生和发展。

本研究为深入研究大肠癌的发生、发展奠定了实验基础。但关于 MASP-2 在大肠癌侵袭及转移之间的机制还有待于更进一步的研究。

参考文献:

- [1] VARGA L, SZEPLAKI G, LAKI J, et al. Depressed activation of the lectin pathway of complement in hereditary angioedema[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153(1): 68-74.
- [2] YTTING H, CHRISTENAEN I J, THIEL S, et al. Pre-and postoperative levels in serum of mannose-binding lectin associated serine protease-2-a prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(7): 414-420.
- [3] SHI Y, LIU G, ZHANG H, et al. Expressions and clinical significances of mannose-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease 2 (MASP -2) in patients with thyroid neoplasm[J]. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2013, 12(13): 106-108.
- [4] KOCSIS J, MESZAROS I, MADARAS B, et al. High levels of acute phase proteins and soluble 70 KDa heat shock proteins are independent and additive risk factors for mortality in colorectal cancer[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2011, 16(1): 49-55.
- [5] 张海燕. MASP2 与肿瘤相关性的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(9): 812-815.
- [6] YTTING H, CHRISTENAEN I J, STEFFENSEN R, et al. Mannose-binding lectin (MBL) and MBL-Associated serine protease-2 (MASP-2) genotypes in colorectal cancer[J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(2): 122-127.
- [7] 石燕萍, 刘阁玲, 张慧芹, 等. MASP-2 甲状腺肿瘤患者血清

- MBL 和 MASP-2 的表达及意义 [J]. 广东医学, 2012, 33(2): 229-230.
- [8] 段廷旺, 周永宁. MBL/MASP-2/P53 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况 [J]. 中国社区医师, 2015, 31(4): 112-113.
- [9] 石燕萍, 刘阁玲, 张慧芹, 等. MASP-2 在甲状腺肿瘤中的表达及其临床意义 [J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(10): 4-6.
- [10] SWIERZKO A S, SZALAA A, SAWICKI S, et al. Mannose-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(11): 1129-1140.
- [11] VERMA A, MATTA A, SHUKLA N K, et al. Clinical significance of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2006, 118(12): 2930-2935.
- [12] SWIERZKO A S, SZALAA A, SAWICKI S, et al. Mannose-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) in women with malignant and benign ovarian tumours[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2014, 63(11): 1129-1140.

(李科 编辑)