·临床研究·

MTA1 蛋白在肝癌组织中的表达及意义

杨建伟
（重庆市綦江县人民医院 401421）

摘 要：目的 研究 MTA1 蛋白在肝癌组织中的表达及意义。**方法** 用 Western Blot 法检测 57 例肝癌组织及 23 例肝硬化组织的 MTA1 蛋白表达水平，并结合相关指标进行分析。**结果** MTA1 蛋白在有转移肝癌组织中的表达明显高于无转移肝癌组织和肝硬化组织（$P<0.01$）。MTA1 蛋白在肝癌组织中的表达与 Edmondson 分级不相关（$P>0.01$）。**结论** MTA1 蛋白在肝癌组织中的表达与肝癌细胞的转移相关。

关键词：肝肿瘤；MTA1 蛋白；转移
doi：10.3969/j.issn.1671-8348.2012.03.021 **文献标识码：**A **文章编号：**1671-8348(2012)03-0264-02

Expression and significance of MTA1 in liver cancer

Yang Jianwei
(*People's Hospital of Qijang County, Chongqing* 401421, *China*)

Abstract: Objective To study the expression and significance of MTA 1 protein in liver cancer. **Methods** The Western Blot was carried out to detect the level of MTA1 protein from 57 lever cancer and 23 cirrhosis. The significance was analyzed between such data and related clinical and pathological factors. **Results** Higher expression of MTA1 protein was found in liver cancer tissues of metastasis, compared to that in not metastasis and cirrhosis tissues ($P<0.01$). The level of MTA1 protein expression in different pathological types were not significantly correlated to Edmondson stages of liver cancer ($P>0.01$). **Conclusion** The higher expression of MTA1 protein may be correlated to the metastasis of liver cancer.

Key words: liver neoplasms; MTA1 protein; metastasis

肿瘤细胞的侵袭与转移极为复杂，其全过程受到多种基因表达的调控。研究有关基因表达变化与其生物学现象的关系是肿瘤学领域的重要课题。转移相关基因 1（metastasis associated genl 1，MTA1）蛋白是近年来有关肿瘤侵袭、转移研究的热点之一。现将采用 Western Blot 法测定 MTA1 蛋白在肝癌组织及肝硬化组织中的表达结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 57 例肝癌组织和 23 例肝硬化组织均取自本院及重庆医科大学附属第一医院手术标本，肝癌组织为其肿瘤边缘组织，肝硬化样本采自肝癌组织边缘 5 cm 外质地坚硬组织，转移性肝癌为有肝内或肝周围淋巴结转移者，以上样本均经病理检查确定。肝癌患者年龄 32～67 岁，平均（43±6.5）岁。按 Edmondson 法进行分级，根据肿瘤形态、功能和分化程度分为Ⅰ～Ⅳ级，其中 20 例有转移，37 例无转移。

1.2 试剂与仪器 鼠抗人 MTA1 蛋白抗体（美国 Santa cruz 公司）、电泳试剂盒（武汉博士得公司）、发光试剂盒（美国 GE 公司）、蛋白提取液（武汉博士得公司）、Transwell 侵袭小室（美国 Costar 公司）、图像分析系统（美国 BID-RAD 公司）等。

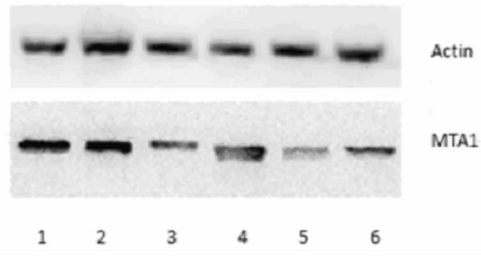
1.3 组织蛋白提取 用电子分析天平秤取组织，将该组织置玻璃匀浆管内，按 1 mg∶15 μL 比例加蛋白提取液，按蛋白提取液说明书进行操作。用分光光度法测定蛋白提取液中蛋白含量，并调节蛋白含量均为 2 mg/μL。

1.4 测定 MTA1 蛋白表达 将上述蛋白组织液经 100 g/L SDS-聚丙稀酰胺凝胶电泳，电转于 PVDS 膜，用 50 g/L 脱脂奶粉的 TBST 溶液封闭，经孵育一抗及二抗后，化学发光法显色，图像分析系统拍摄并用 Quantity One 软件将特异条带灰度数字化。MTA1 表达水平的相对值（MTA1 蛋白表达系数）为 MTA1 蛋白条带灰度与内参蛋白（β Actin 蛋白）条带灰度比值。MTA1 蛋白表达系数＝MTA1 蛋白积分光密度/β Actin 蛋白积分光密度。

1.5 统计学处理 应用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理，结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTA1 蛋白的表达 MTA1 蛋白在 20 例有转移及 37 例无转移肝癌组织和 23 例肝硬化组织中的表达系数分别为 1.33±0.21、0.51±0.18、0.21±0.10。MTA1 蛋白在有转移的肝癌组织中的表达量明显高于无转移肝癌组织及肝硬化组织中的表达，三者比较差异有统计学意义（$P<0.01$）；Western Blot 法检测有转移肝癌组织、无转移肝癌组织和肝硬化组织中 MTA1 蛋白表达的部分结果见图 1。



1、2：有转移的肝癌组织；2、3：无转移的肝癌组织；5、6：肝硬化组织。

图 1 MTA1 蛋白表达情况

2.2 MTA1 蛋白表达与肝癌病理分级的关系 57 例肝癌组织中 MTA1 蛋白的表达与肿瘤的病理分级的关系见表 1。不同病理级别在无转移组之间比较 MTA1 蛋白的表达差异无统计学意义（$P>0.01$），在有转移肝癌组织之间比较差异也无统

计学意义($P>0.01$)。提示 MTA1 蛋白表达与肝癌组织有、无转移相关,而与病理分级不相关。

表 1　MTA1 蛋白表达与肝癌病理分级和有、无转移的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MTA1 蛋白表达系数
Ⅰ级		
无转移	5	$0.49\pm0.16^{\triangle\triangle}$
Ⅱ级		
有转移	4	$1.29\pm0.20^{\text{00}}$
无转移	12	0.50 ± 0.17
Ⅲ级		
有转移	10	1.34 ± 0.22
无转移	19	0.51 ± 0.18
Ⅳ级		
有转移	6	1.25 ± 0.20
无转移	1	0.52

$^{\triangle\triangle}$:$P>0.01$,与Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级无转移比较;$^{\text{00}}$:$P>0.01$,与Ⅲ、Ⅳ级有转移比较。

3　讨　论

MTA1 是由 Pencil 等[1]于 1993 年在鼠乳腺癌细胞 13762 中发现,随后由 Toh 等[2]在人乳腺癌细胞株中找到相对应的同源基因。其编码蛋白质含 715 个氨基酸残基,相对分子质量为 82 kD[3]。MTA1 蛋白能与组蛋白去乙酰化酶(histone deacethlases,HDACs)结合,募集 HDACs 到目标基因的启动子区域,通过去除组蛋白的乙酰基,重塑染色质结构而不利于转录[4],从而直接或间接下调某些抑制肿瘤浸润和转移的基因转录。还可以改变细胞角蛋白丝的组装及细胞骨架蛋白的定位,使细胞更具侵袭与转移的表型[5]。

本研究通过测定肝癌及肝硬化组织中 MTA1 蛋白的表达发现,MTA1 蛋白在有转移的肝癌组织中表达明显高于无转移肝癌及肝硬化组织,但与病理分级无显著相关,这可能与本实验样本数不够大有关,有待进一步加大样本量进行研究。本研究结果显示,MTA1 蛋白在肝癌组织中的高表达与肝癌细胞转移密切相关。国内外亦有文献报道,MTA1 蛋白在肝癌及其他肿瘤组织中表达增高,与肿瘤细胞转移相关。Moon 等[6]研究发现,肝癌中 MTAl 基因的表达可促进微血管的形成。蒋璐岑等[7]证实,MTA1 蛋白在高转移潜能肝癌细胞株的表达明显高于低转移潜能肝癌细胞株。MTA1 能促进食管癌细胞的侵袭、黏附和运动[8]。MTA1 mRNA 表达上调与胃腺癌细胞的浸润及淋巴结转移相关[9]。Lguchi 等[10]证实,在胰腺癌组织中 MTA1 mRNA 的过表达者,淋巴结转移率高。在卵巢癌组织中有淋巴结转移则 MTA1 mRNA 表达亦高[11]。MTA1 mRNA 在有淋巴结转移的喉癌组织中明显高于无转移者,提示 MTA1 是喉癌细胞转移的关键因素[12-14]。

综上所述,MTA1 蛋白表达的上调与包括肝癌在内的肿瘤细胞转移相关,推测 MTA1 蛋白可能成为包括肝癌在内的肿瘤细胞转移的标志物,亦提示 MTA1 蛋白可能成为治疗肿瘤转移的靶点[15]。

参考文献:

[1] Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762NF mammary adenocarcinoma [J]. Breast Cancer Res Treat, 1993, 25(2): 165-174.

[2] Toh Y, Penci SD, Nicolson GL. Anovel candidate metastasis-associated gene, mtal, differentially expressed in highly metastatic mammary adenocarcinoma cell lines. cDNA cloning, expression, and protein analyses[J]. J Biol Chem, 1994, 269(3): 368-371.

[3] Toh Y, Oki E, Oda S, et al. Analysis of the complete sequence of the novel metastasis-associated candidate gene, mtal, differentially expressed in mammary adenocarcinoma and breas cancer cell lines[J]. Gene, 1995, 159(1): 97-104.

[4] Kumar R, Wang RA, Bagheri YR. Emerging roles of MTA1 family members in human cancers[J]. Semin Oncol, 2003, 30(1): 30-37.

[5] Hofer MD, Menke A, Genze F, et al. Expression of MTA1 promotes significantly with tumor grade and angiogenesis in human breast cancer[J]. Cancer Sci, 2004, 90(2): 455-462.

[6] Moon WS, Chang K, Tarnawsk AS. Overexpression of metastatic tulnor antigen l in hep&tocellul carcinoma: Relationship to vascubr invasion and egtrogenceptor alpha[J]. Hum Pathol, 2004, 35(4): 424-429.

[7] 蒋璐岑,杜彬,徐华,等. MTAl 基因在肝癌细胞系 HepG2 及其异质性亚系中表达的差异性[J]. 暨南大学学报:医学版, 2009, 30(2): 148-151.

[8] Qian H, Lu N, Xue I, et al. Reduced MTA1 expression by RNAi inhibits invitro invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma cell line[J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 22(5): 653-662.

[9] 刘海,胡俊波,王志强,等. MTA1 基因表达与人胃癌的浸润和转移[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(34): 3317-3320.

[10] Lguchi H, Imura G, Toh Y, et al. Expression of MTA1, a metastasis-associated gene with histone deacetylase activity in pancreatic cancer[J]. Int J Onol, 2000, 16(6): 1211-1214.

[11] Yi S, Guangqi H, Guoli H. The association of the expression of MTA1, nm23H1 with the invasion, metastasis of ovarian carcinoma[J]. Chin Med Sci J, 2003, 19(1): 87-92.

[12] Hofe MD, Kuefer R, Varambally S, et al. The metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression [J]. Cancer Res, 2004, 64(3): 825-829.

[13] 王会河,黄光武,韦福依,等. 基因 MTA1 在喉癌中的表达和意义[J]. 临床耳鼻喉科杂志, 2006, 20(1): 113-115.

[14] 唐桥裴,季文樾,潘子民,等. 转移相关基因表达与喉鳞状细胞癌淋巴结转移的关系[J]. 中华耳鼻喉科杂志, 2003, 38(3): 213-216.

[15] Hofer MD, Kuefer R, Varambally S, et al. The role of metastasis-associated protein l in prostate cancer progression [J]. Cancer Res, 2004, 64(3): 825-829.

(收稿日期:2011-08-09　修回日期:2011-10-22)