

免脾脏撕裂出血,一旦发生脾脏撕裂出血可根据具体情况采用明胶海绵贴敷、高频电刀无血电凝、网兜式缝合、部分脾血管结扎致脾脏局部梗死、部分脾脏切除、脾脏切除等方法处理,多数情况下可有效止血^[4]。我们在使用托出式脾门淋巴清扫的过程中也曾发生脾脏撕裂而最终切脾的情况,但主要发生在手术早期,随着手术数量的增加,则很少再发生切脾情况。因此总体而言,本组患者术后并发症及平均住院时间都得到较好控制。总之,三阶段全胃切除+D2淋巴清扫的手术方法为一种简洁快捷的胃癌手术方法,对符合该适应证的手术患者有助于安全快速有效的手术治疗,具有较好的推广价值。

参考文献

- 1 林锋,吴伍林. 进展期胃癌的外科治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011,14(2): 81-83
- 2 Xu YY, Huang BJ, Sun Z, *et al.* Risk factors for lymph node metastasis and evaluation of reasonable surgery for early gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2007,13(38): 5133-5138
- 3 张俊华. 进展期近端胃癌 297 例不同术式的预后分析[J]. 交通医学, 2010,24(2): 182-184
- 4 万相斌,任莹坤,韩广森,等. 逆行腹膜后入路托出式脾门淋巴清扫在胃癌根治术中应用价值[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(10): 839-841
- 5 Carol EHSLD. 手术解剖学[M]. 西安:世界图书出版公司. 2008: 261-262
- 6 武治铭,武爱文,李子禹,等. 157 例早期胃癌淋巴结转移特点及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009,12(4): 350-353
- 7 Biffi R, Botteri E, Cenciarelli S, *et al.* Impact on survival of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative gastric cancer submitted to extended lymph node dissection[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011,37(4): 305-311
- 8 Nzengue JC, Zhan WH, Wang JP, *et al.* Metastasis rates of lymph nodes and distribution in advanced gastric cancer and its clinical significance[J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2006,9(6): 506-509
- 9 王晓娜,倪姗姗,梁寒. 淋巴结转移率对胃癌患者预后的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2008,23(6): 411-415
- 10 阙永丰,李世拥,郑毅,等. 胃癌的广泛性淋巴结清除术 10 年经验总结[J]. 中华普通外科杂志, 2005,20(2): 89-91
- 11 Tentes AA, Korakianitis O, Kyziridis D, *et al.* Long-term results following potentially curative gastrectomy for gastric cancer[J]. *J BUON*, 2010,15(3): 504-508
- 12 Meyer L, Steinert R, Nowak L, *et al.* Prospective multicenter trial of gastric cancer surgery - a contribution to clinical research on quality control[J]. *Zentralbl Chir*, 2005,130(2): 97-105
- 13 高桥孝. 大肠癌根治术[M]. 北京:人民卫生出版社; 2003:156-157
- 14 季巧金. 左手操作技术在胃癌淋巴结清扫术中的应用[J]. 杭州师范学院学报(医学版), 2006,26(1): 8-10
- 15 Yuzhou Z Guangsen H, Yingkun R, *et al.* Clinical research of superior mesenteric vascular intrathral approach in right hemicolectomy[J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2010,9(11): 633-636
- 16 赵玉洲,韩广森,任莹坤,等. 血管控制技术在胰十二指肠切除术中的应用[J]. 医药论坛杂志, 2011,32(1): 4-6
- 17 赵玉洲,韩广森,任莹坤,等. 逆行胰门间隙分离技术在胰十二指肠切除术中的应用[J]. 山东医药, 2010,50(50): 51-52

(收稿:2011-04-22)

(修回:2011-05-03)

CXCR4 和 MMP-9 在胃癌组织中表达及其意义

徐 斌 韩绍伟 周笑珍 蒋 平 李利义

摘 要 目的 探讨趋化因子受体 4(CXCR4)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在胃癌中的表达和临床意义。方法 应用 S-P 免疫组织化学方法检测 CXCR4 和 MMP-9 在 76 例胃癌组织及癌旁正常胃组织中的表达水平,并分析其与胃癌临床病理因素之间的相关性。结果 CXCR4 在癌旁正常胃组织中无阳性表达,在胃癌组织中的阳性表达率为 55.26%;CXCR4 在伴有淋巴结转移与无淋巴结转移的胃癌组织中阳性表达率分别为 73.91% 和 36.37%,差异有统计学意义($P=0.000$);CXCR4 在伴有腹膜转移的胃癌组织中阳性表达率为 100%,显著高于无腹膜转移组(39.28%, $P=0.000$),且同肿瘤的分化程度及浸润深度关系密切(P 分别为 0.000、0.001)。MMP-9 在胃癌组织中阳性表达率(67.11%)明显高于癌旁正常胃组织(15.79%)($P<0.000$);MMP-9 的在胃癌中的阳性表达与肿瘤组织分化程度、浸润深度、伴淋巴结转移及腹膜转移有关(P 分别为 0.002、0.013、0.002、0.000)。CXCR4 与 MMP-9 的阳性表达呈正相关($r=0.406$, $P=0.000$)。结论 CXCR4 和 MMP-9 表达强度与胃癌的恶性程度密切相关。

关键词 胃癌 趋化因子受体 4 基质金属蛋白酶 9 临床病理因素

基金项目:温州市科技计划基金资助项目(Y20090061);温州市瓯海区科技计划项目(20090137)

作者单位:325027 温州市瓯海区人民医院(徐斌、周笑珍);325027 温州医学院附属第二医院外科(韩绍伟、蒋平、李利义)

通讯作者:李利义,电子邮箱:bassini1113@sina.com

Expression of CXCR4 and MMP-9 in Gastric Cancer and Its Significance. Xu Bin, Han Shaowei, Zhou Xiaozhen, Jiang Ping, Li Liyi.

District People's Hospital of Wenzhou Ouhai, ZheJiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the relationship between the expression of CXCR4 and MMP-9 in gastric cancer and several clinicopathological factors. **Methods** A total of 76 cases of gastric cancer were enrolled in this study. Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of CXCR4 and MMP-9 in gastric cancer. And statistical analysis technique was used to investigate the relationship between CXCR4 and MMP-9 expressions and the clinicopathological factors. **Results** The total positive rate of CXCR4 expression in these samples was 55.26%, but there was no positive expression in the normal stomach tissue. The positive expression of CXCR4 was higher in these cases with lymphnode metastasis than that of patients without lymphnode metastasis (73.91% vs 36.37%, $P = 0.000$). The positive rate of CXCR4 expression in these cases with peritoneal metastasis was higher than that of patients without peritoneal metastasis (100% vs 39.28%, $P < 0.000$). Meanwhile, the positive rate of MMP-9 expression in normal stomach tissue and gastric cancer tissues were 15.79% and 67.11%, respectively. The positive expression of MMP-9 was higher in these cases with lymph node metastasis than that of patients without lymph node metastasis (80.43% vs 46.67%, $P = 0.002$). Furthermore, the positive expression of MMP-9 with peritoneal transfer group was higher than that of patients without peritoneal transfer group (100% vs 55.36%, $P = 0.000$). The expression level of CXCR4 and MMP-9 were closely correlated with histological cellular differentiation, invasion depth ($P = 0.000, 0.001, 0.002, 0.013$), and the positive expression of CXCR4 was consistent with the positive expression of MMP-9 ($r = 0.406, P = 0.000$). **Conclusion** Expressions of CXCR4 and MMP-9 are closely related to the degree of malignancy of gastric cancer, which may provide an evidence for diagnosis and assessment of prognosis in gastric cancer.

Key words Gastric cancer; CXCR4; MMP-9; Clinicopathological factors

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均居我国消化道恶性肿瘤的首位。淋巴及腹膜转移是其最常见的转移方式,与胃癌的复发及预后关系密切^[1]。研究证实,趋化因子受体 4 (CXCR4) 与其配体 CXCL12 间的相互作用在包括胃癌在内的多种肿瘤的发生、发展和转移中发挥着重要的作用^[2]。肿瘤的发展和转移过程中必然破坏细胞外基膜 (ECM), 而基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一种能降解 ECM 及其他基质成分的重要蛋白酶,在促进肿瘤侵袭和转移过程中发挥重要作用。本研究采用免疫组织化学的方法研究胃癌组织中趋化因子受体 CXCR4 和 MMP-9 的表达情况,并探讨其与胃癌临床病例分期的关系及两者的相关性。

材料与方法

1. 材料:76 例胃癌组织标本取自 2009 年 1 月~2010 年 12 月在笔者医院普外科行手术切除术患者,其中男性 52 例,女性 24 例,年龄 26~79 岁,平均年龄 57.0 ± 1.8 岁。所有病例均术前及术后经病理学证实,术前均未行放疗化疗。肿瘤分期按照 2002 年国际抗癌联盟 (UICC) 颁布的胃癌 TNM 分期方案。术后 10min 内每份标本取材于肿瘤组织,癌旁正常胃组织 (距肿瘤组织边缘 >5cm,做正常对照),全部标本取材后迅速置于 10% 中性甲醛中固定,备用。

2. 试剂:鼠抗人 CXCR4 抗体购至美国 Sigma 公司,兔抗人 MMP-9 抗体购自美国 Epitomics 公司,免疫组化 S-P 试剂盒购自德国宝灵曼公司。

3. 方法:(1) CXCR4 和 MMP-9 蛋白表达的检测:采用 S

-P 法进行免疫组织化学染色。具体步骤:所有标本经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋后制备 5 μ m 厚连续切片。常规脱蜡、水化,0.3% 的 H₂O₂ 去离子水孵育 15min 灭活内源性过氧化物酶活性。组织抗原修复 10min (用 pH 6.0 的 0.01mol/L 柠檬酸缓冲液,于微波炉中 94℃ 加热,每次 5min,共 2 次),正常羊血清封闭,分别加入 CXCR4 (工作浓度 1:50) 和 MMP-9 (工作浓度为 1:150),37℃ 孵育 2~3h, PBS 充分洗涤 (5min $\times$ 3 次);滴加生物素标记的二抗,室温 37℃ 孵育 30min, PBS 再次冲洗 (5min $\times$ 3 次);滴加辣根酶标记的链霉卵白素,室温 37℃ 孵育 30min, PBS 漂洗后 DAB 显色;苏木精复染、脱水、透明、封片。操作过程中严格质控。用已知阳性的胃癌切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗,作为阴性对照。

(2) 结果判断: CXCR4 和 MMP-9 均为胞膜或胞质表达,以细胞膜和 (或) 细胞质呈棕黄或棕褐色者为阳性细胞,随机计数 10 个高倍视野 ($\times 400$),每个视野读取 200 个细胞计数阳性细胞数,计算阳性率,并取平均值。所有切片均用盲法计数。阳性表达判断参照 Mattern 等^[3]的计数方法,按染色强度及阳性细胞率来计算评分。染色强度:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,浅棕色为 2 分,深棕色为 3 分;阳性细胞率:阳性率 < 1% 为 0 分,阳性细胞率 < 25% 为 1 分,阳性细胞率 25%~50% 为 2 分,阳性细胞率 > 50% 为 3 分。染色强度及阳性细胞率评分之和即为最后得分:0~1 分为阴性 (-), 2~3 分弱阳性 (+); 4~5 分为阳性 (++) ; > 5 分为强阳性 (+++)。

4. 统计学方法:应用 SPSS 15.0 统计软件对实验数据进行分析。采用 Fisher 确切概率法分析 CXCR4 和 MMP-9 表达与患者临床病理特征之间的相关性; CXCR4 与 MMP-9 相关性检验采用 Spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CXCR4 和 MMP-9 在不同胃组织中的表达情况: CXCR4 在癌旁正常胃组织中无阳性表达, 在 76 例胃癌组织中有 42 例表达阳性, 表达率为 55.26% (图 1)。MMP-9 在癌旁正常胃组织阳性表达率为 15.79% (12/76), 在胃癌组织中阳性表达率为 67.11%, 差异有统计学意义 ($P < 0.000$) (图 2)。各

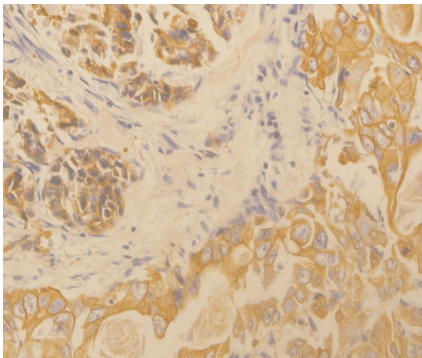


图 1 CXCR4 在胃癌组织中的表达 (×400)

免疫组织化学染色法见癌细胞的细胞膜和细胞质被染成淡黄色至棕黄色

组肿瘤组织切片经 PBS 代替特异性一抗作为空白对照, 肿瘤组织镜下均无阳性表达。

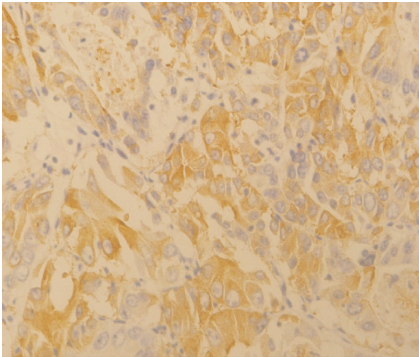


图 2 MMP-9 在胃癌组织中的表达 (×400)

免疫组织化学染色法见癌细胞的细胞质被染成呈棕黄、棕褐色

3. CXCR4 和 MMP-9 表达与胃癌临床病理因素的关系: CXCR4 和 MMP-9 的阳性表达水平与胃癌的组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移密切相关 ($P < 0.05$), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位无关 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 CXCR4、MMP-9 蛋白表达与胃癌的临床病例参数的关系

临床特征	n	CXCR4		χ^2	P	MMP-9		χ^2	P
		-	+			-	+		
性别				0.017	0.896			1.561	0.212
男性	52	23	29			17	27		
女性	24	11	13			8	24		
年龄 (岁)				0.001	0.970			0.004	0.952
≥60	27	12	15			9	18		
<60	49	22	27			16	33		
肿瘤大小 (cm)				0.04	0.951			0.354	0.552
≥5	31	14	17			9	22		
<5	45	20	25			16	29		
肿瘤部位				0.046	9.997			0.640	0.887
胃窦	36	16	20			11	25		
胃体	14	6	8			5	9		
胃底	15	7	8			6	9		
全胃	11	5	6			3	8		
分化程度				13.643	0.000			9.479	0.002
高、中分化组	45	28	17			21	24		
低及无分化组	31	6	25			4	27		
浸润深度				11.200	0.001			6.160	0.013
T ₁ 、T ₂	25	18	7			13	12		
T ₃ 、T ₄	51	16	35			12	39		
淋巴转移				16.39	0.000			9.380	0.002
无	30	22	8			16	14		
有	46	12	34			9	37		
腹膜转移				21.973	0.000			13.305	0.000
无	56	34	22			25	31		
有	20	0	20			0	20		

3. 胃癌组织中 CXCR4 与 MMP-9 表达的关系: 胃癌组织 CXCR4 的阳性表达水平与 MMP-9 的阳性

表达水平呈正相关 ($r = 0.406, P = 0.000$) (表 2)。

表 2 胃癌中 CXCR4 与 MMP-9 表达的关系

CXCR4	MMP-9				合计
	-	+	++	+++	
-	18	6	5	5	34
+	3	5	4	2	14
++	2	4	5	6	17
+++	2	0	4	5	11
合计	25	15	18	18	76

讨 论

侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特性,是肿瘤患者致死的主要原因,亦是判断患者预后和确定治疗方案的重要依据。趋化因子是可受化学诱导物及细胞因子调节、并能刺激细胞趋化运动的一类低分子蛋白质。在正常和病理状态下细胞沿着趋化因子浓度增加的信号向趋化因子源处的迁徙。研究表明,不同肿瘤细胞高表达特异的趋化因子配体,而一些靶器官则相应的高表达其趋化因子受体,肿瘤细胞沿着趋化因子信号向相应的靶器官转移,凭借趋化因子配体和受体的特异性结合,最终完成特异性转移可能与肿瘤的浸润和转移有关^[4]。

CXCR4 是一个编码 352 个氨基酸且高度保守的 G 蛋白偶联 7 次跨膜受体,CXCL12 又称基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1,SDF-1),属于 CXC 族趋化因子成员。趋化因子 CXCL12 与其特异性受体 CXCR4 所构成的 CXCL12/CXCR4 生物学轴(CXCL12/CXCR4 biological axis)在多种肿瘤的浸润与转移中发挥重要作用^[5]。有研究表明,人乳腺癌细胞系和乳腺癌组织中高表达趋化因子受体 CXCR4,而在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝等则高表达其配体 CXCL12,并且来自这些组织的蛋白提取物对乳腺癌细胞有明显的趋化作用^[6]。这一现象在非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌中亦得到证实^[7-9]。Yasumoto 等^[10]发现胃癌组织中 CXCR4 的表达增高,提示 CXCR4 参与了肿瘤的发生和发展。本研究显示,CXCR4 在胃癌组织中的阳性表达明显高于正常胃组织,提示 CXCR4 在胃癌的发生和发展中可能起重要作用。本研究还发现,CXCR4 的阳性表达与胃癌的组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移及腹膜转移密切相关,提示 CXCR4 阳性表达与胃癌组织的恶性程度、浸润、转移关系密切。说明 CXCR4 表达高的癌细胞更容易侵入淋巴管,形成淋巴结转移;CXCR4 表达高的癌细胞可以藉趋化因子配体与受体间相互作用,促进其浸润性生长和转移。

细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的降解和基膜的破坏是肿瘤浸润和转移的先决条件。基质金属蛋白酶(MMP-s)能降解 ECM,破坏基膜,促进肿瘤血管新生,在恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用^[11]。MMP-9 是 MMP 家族重要成员之一,可降解细胞外多种基质成分,如Ⅳ型胶原、蛋白多糖、层黏蛋白及纤维连接蛋白等,并通过降解、破坏肿瘤的细胞外基质和基膜、促进新生血管生成,从而促进肿瘤细胞侵犯邻近器官的组织、淋巴管和小血管向远处转移^[12]。研究显示,MMP-9 在胃黏膜的表达是胃癌发生的晚期事件,是胃黏膜上皮细胞发生恶变的标志^[13]。MMP-9 的过度表达对胃癌的发生、发展起重要作用,其表达与肿瘤的浸润和转移密切相关^[14,15]。在本研究结果现显示,MMP-9 在人胃癌组织的阳性表达率明显高于正常胃组织,且与胃癌的组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移有关。说明 MMP-9 表达较高的肿瘤组织具有较强的侵袭和转移能力;肿瘤的侵袭伴随基膜的破坏;MMP-9 可以用来反映胃癌恶性程度的高低,并且能够成为评估胃癌预后的一个指标。

分析 CXCR4 和 MMP-9 在胃癌组织中表达的相关性,实验结果提示 CXCR4 的阳性表达同 MMP-9 的阳性表达呈正相关。因此笔者推测两者在胃癌的发生、发展中存在协同作用。其可能的机制如下:① CXCR4 介导 MMP-9 分泌,而 MMP-9 进一步降解Ⅳ型胶原纤维而破坏基膜和诱发新生血管形成,从而促进肿瘤细胞侵袭和转移;Samara 等发现 CXCR4 可通过诱导细胞内钙离子动员,活化细胞外信号调节激酶(ERK-1/2),介导 MMP-9 的分泌;② CXCR4 通过激活 MMP-9 活性促进肿瘤侵袭、转移;Brand 等等对结直肠癌细胞的研究发现 CXCL12 与 CXCR4 通过相互作用激活 ERK-1/2、SAPK/JNK,Akt 和 MMP-9,进一步介导肌动蛋白细胞骨架的重组,最终促进肿瘤的侵袭和转移;③ CXCR4 和 MMP-9 存在共同的信号通路;Helbig 等研究发现细胞外信号激活转录因子 NF-κB 可直接上调 CXCR4 的表达,Farina 等发现 NF-κB 也可以促进 MMP-9 酶原的分泌,因此,二者可能存在共同的信号通路,通过共同的信号通路促进肿瘤的发生和发展。

综上所述,CXCR4 和 MMP-9 的阳性表达同胃癌分化程度,肿瘤浸润深度,淋巴结转移和腹膜转移之间的密切相关。CXCR4 的阳性表达和 MMP-9 的阳性表达呈正相关,二者在促进胃癌的发展过程中具

有协同作用。联合检测 CXCR4 和 MMP-9 可能对判断胃癌的预后具有重要参考价值。

参考文献

- 1 吴亮亮,梁寒,王晓娜,等. 胃癌根治术后复发转移临床相关因素分析[J]. 中华消化杂志,2011,31(1):17-20
- 2 Kucia M, Reca R, Miekus K, *et al.* Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis [J]. *Stem Cells*, 2005, 23(7):879-894
- 3 Mattern J, Koomagi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(7):931-934
- 4 Balkwill F. Chemokine biology in cancer [J]. *Semin Immunol*, 2003, 15(1):49-55
- 5 吕明,赵文华. CXCL12-CXCR4 生物学轴在肿瘤侵袭与转移中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志,2008, 35(2):90-92
- 6 Muller A, Homey B, Soto H, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824):50-56
- 7 Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, *et al.* The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12):1676-1686
- 8 Marchesi F, Monti P, Leone BE, *et al.* Increased survival, proliferation,

- and migration in metastatic human pancreatic tumor cells expressing functional CXCR4 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22):8420-8427
- 9 Wang Z, Ma Q, Liu Q, *et al.* Blockade of SDF-1/CXCR4 signalling inhibits pancreatic cancer progression in vitro via inactivation of canonical Wnt pathway [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(10):1695-1703
 - 10 Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, *et al.* Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer [J]. *Cancer Res*. 2006, 66(4):2181-2187
 - 11 Khasigov PZ, Podobed OV, Gracheva TS, *et al.* Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor invasion and metastasis [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2003, 68(7):711-717
 - 12 Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, *et al.* Distinct patterns of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in normal human cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(3):821-826
 - 13 姬瑞,周永宁,任涛文,等. MMP-9 在胃癌及其淋巴结组织中表达的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2010,37(7):377-380
 - 14 Davies B, Waxman J, Wasan H, *et al.* Levels of matrix metalloproteinases in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(22):5365-5369
 - 15 霍志军,陈道瑾,李小荣,等. 乳腺癌和纤维瘤中 RECK-mRNA 和 MMP9-mRNA 的表达差异及意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2007,16(1):69-72

(收稿:2011-05-30)

(修回:2011-06-13)

骨形态发生蛋白-7 调节肾病鼠 Wnt1/ β -catenin 信号通路

余 健 聂国明 齐曼丽 邹敏书 李 琳 罗莉漫 徐洪涛 丁冬胜

摘 要 目的 观察骨形态发生蛋白-7(BMP-7)对嘌呤霉素氨基酸核苷酸肾病(PAN)鼠肾小球 Wnt/ β -catenin 表达的影响,探讨 BMP-7 的肾保护作用及可能机制。**方法** 20 只嘌呤霉素氨基酸核苷酸诱导的大鼠随机分为 PAN 组和 PAN+BMP-7 组(BMP-7 组),每组各 10 只。BMP-7 组每周 2 次腹腔注射人重组 BMP-7 30 微克/(千克·次)。另设正常对照组(NC, $n=10$)。第 12 周检测尿液红细胞(UE)、24h 尿蛋白(24h UP),血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cys C)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)。处死大鼠,反转录-聚合酶链反应检测 Wnt1 和 β -catenin mRNA 表达水平。Western blotting 检测 Wnt1 和 β -catenin 蛋白表达水平。**结果** 与 NC 组相比,PAN 组 UE、24h UP、Cys C、MIC、肾小球 Wnt1 和 β -catenin mRNA 和蛋白质的表达水平均显著升高,差异具有显著的统计学意义(P 均 <0.01)。BMP-6 组 UE、24h UP、Cys C、MIF、肾小球 Wnt1 和 β -catenin mRNA 和蛋白质的表达较 PAN 组降低,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** BMP-7 减轻尿液红细胞及尿蛋白的排泄,降低血清 Cys C、MIC 水平,下调肾小球 Wnt1/ β -catenin 信号通路的表达,减轻肾损伤。

关键词 骨形态发生蛋白-7 蛋白尿 catenin

Bone Morphogenetic Protein-7 Regulates Wnt1/ β -catenin Signaling Pathway in Nephrotic Rats. Yu Jian, Nie Guoming, Qi Manli, Zou Minshu, Li Lin, Luo Liman, Xu Hongtao, Ding Dongsheng. Department of Pediatrics, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command of PLA, Hubei 430070, China

作者单位:430070 广州军区武汉总医院儿科(余健、聂国明、邹敏书、李琳、罗莉漫、徐洪涛、丁冬胜);病理科(齐曼丽)