维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)06-0789-03

肝细胞生长因子及其受体在子宫内膜癌组织中的表达及其意义

肖 琳,唐良萄

(重庆医科大学临床学院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究肝细胞生长因子 HGF 及其受体 c-Met 在子宫内膜癌组织中的表达及其与子宫内膜癌手术病理分期、病理分级的关系。方法:采用免疫组织化学 S-P 法,检测 52 例子宫内膜腺癌、12 例正常子宫内膜组织中 HGF 及其受体 c-Met 的表达,并结合肿瘤的手术病理分期、病理分级,对结果进行 χ^2 检验、Fisher 精确概率法等统计分析,从而判断其价值 结果:子宫内膜癌组织中 HGF 及 c-Met 表达较正常子宫内膜组织明显增高;子宫内膜癌的期别越晚、分化越差、c-Met 表达越强。结论:HGF、c-Met 的过度表达与子宫内膜癌的发生发展有关;c-Met 与子宫内膜癌的手术病理分期、病理分级密切相关。

【关键词】子宫内膜癌;肝细胞生长因子;免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R329.2+7;R737 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-03-15

The expression and significance of hepatocyte growth factor and c-Met receptor in endometrial carcinoma

XIAO Lin, et al

(*Department of Gynecology and Obstetrics, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression and significance of hepatocyte growth factor (HGF) and c-Met, receptor (c-Met) in endometrial carcimoma. *Methods*: Using S-P immunohistochemistry method, the expression of HGF and c-Met in the specimens of 52 cases with endometrial catcmoma and 16 cases with normal endometrium was examined. Then the correlation was analyzed between the two factors and the stage and differentiation of EC. *Results*: The expressions of HGF and c-Met in endometrial carcinoma were significantly higher than in normal endometrium. The expression of c-Met was closely associated with the stage and differentiation of endometrial carcinoma. *Conclusion*: Overexpression of HGF and c-Met facilitates the malignant progress of endometrium, c-Met is associated with the prognosis of EC.

【Key words】Endometrial carcinoma (EC); Hepatocyte growth factor (HGF); Immunohistochemistry

子宫内膜癌(endometrial carcinoma,EC)是女性生殖道常见三大恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势。EC 的发病率已接近甚至超过宫颈癌,但其确切发病机制及预后因素尚不明确。近年来发现子宫内膜癌组织合成的一些生长因子如血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、肝细胞生长因子、表皮生长因子、转化生长因子-β、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子等与子宫内膜癌的发展、转移及预后密切相关。肝细胞生长因子(hepatic growth factor,HGF)是一种多功能的细胞因子,其生物学活性由单一受体 c-Met(c-metprotoncogene product)介导。研究表明,在许多人体组织包括子宫内膜组织中,HGF 与受体 Met 的相互作用可以调节细胞增殖与运动。HGF/c-Met 系统的信号转导异常还与许多肿瘤的发生发展有关,如乳腺癌、结肠癌、肝细胞癌、膀胱移行细胞癌、卵巢癌等。目前有关子宫内膜癌组织中 HGF 与受体 c-Met 的表达及意义研究尚少。本实验随机选择 52 例子宫内膜癌患者,以 16 例正常子宫内膜作对照,采用免疫组化 S-P 法检测子宫内膜 HGF、c-Met 的表达,进而探讨子宫内膜癌组织中 HGF、c-Met 与手术病理分期、病理分级的相互关系。

作者介绍:肖 琳(1973-),女,住院医师,硕士,主要研究方向:妇科肿瘤。

1 资料和方法

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.1 研究对象

随机选择子宫内膜癌患者 52 例,年龄 48～59 岁,平均 53.6 岁,均为已婚已产,患者均行广泛或次广泛全子宫切除术(少数行盆腔淋巴结清扫),术前未经放化疗或激素治疗。16 例正常子宫内膜取自因卵巢肿瘤而切除子宫者,年龄 42～58 岁,平均 52.9 岁,均为已婚已产。将子宫内膜组织用福尔马林固定后石蜡包埋,切片厚 5μm,所有标本均常规 HE 染色,经病理科医师组织学证实。

1.2 免 疫组化染色法(S-P 法)

采用生物素标记的第二抗体与链霉素抗生物素蛋白连接的过氧化物酶及基质色素混合液来测定细胞和组织中的抗原。

1.3 试剂

通用型 SP 试剂盒,Mouse Monoclonal Anti-c-Met 工作液购自北京中山生物有限公司、Mouse Monoclonal Anti-HGF(1:200 稀释)购自武汉博士德公司。

1.4 免疫组化结果判断

HGF 表达:HGF 表达主要定位于子宫内膜上皮细胞浆及间质细胞,呈棕黄色染色者为 HGF 表达阳性细胞。阳性细胞<10%或未染色为"-";阳性细胞≥10%及<50%为"+";阳性细胞≥50%为"++"。c-Met 表达:C-Met 表达主要定位于子宫内膜上皮细胞浆,判断方法同 HGF。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件,根据资料性质分别采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法进行统计学分析。显著性水平 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 HGF 在正常子宫内膜和子宫内膜癌中的表达

HGF 在正常子宫内膜和子宫内膜癌组织中的表达见表 1,经 χ^2 检验子宫内膜癌与正常内膜 HGF 表达有显著性差异。

表 1 HGF 在正常子宫内膜和子宫内膜癌中的表达

组别	HGF			P
	-	+	++	
正常内膜	8	6	2	$P=0.021$
子宫内膜腺癌	9	23	20	

表 2 c-Met 在正常子宫内膜和子宫内膜癌的表达

组别	c-Met			P
	-	+	++	
正常内膜	9	5	2	$P=0.002$
子宫内膜腺癌	7	23	22	

2.2 c-Met 在正常子宫内膜、不典型增生子宫内膜和子宫内膜癌组织中的表达

c-Met 在正常子宫内膜和子宫内膜癌组织中的表达见表 2,经 χ^2 检验子宫内膜癌与正常内膜 c-Met 表达有显著性差异。

2.3 HGF、c-Met 表达与子宫内膜癌手术病理分期、病理分级(FIGO,1988)的相互关系

HGF、c-Met 与手术病理分期、病理分级之间的相关分析见表 30 子宫内膜癌组织 HGF 与临床分期、病理分级无关($P>0.05$)。c-Met 与手术病理分期、病理分级有关($P<0.05$),肿瘤期别越晚、分化程度越低,c-Met 表达越强。进一步经 Spearman 相关分析显示,c-Met 与子宫内膜癌的手术病理分期($r=0.736$, $P<0.01$ 以及病理分级($r=0.612$, $P<0.05$)呈正相关。

表 3 HGF、c-Met 与手术病理分期、病理分级之间的关系

观察指标	例数	HGF			P	c-Met			P
		-	+	++		-	+	++	
分期	52	9	23	20		7	23	22	
Ⅰ	32	5	16	11		4	16	12	
Ⅱ	13	3	5	5		2	5	6	
Ⅲ	7	1	2	4	0.854	1	2	4	0.041
病理分级	52	9	23	20		7	23	22	
高分化	18	3	7	8		5	9	4	
中分化	21	4	10	7		1	12	8	
低分化	13	2	6	5	0.967	1	2	10	0.010

3 讨 论

3.1 HGF/c-Met 的结构与功能

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)又名分散因子(scatter factor, SF),它最早从部分肝切除的大鼠血清中分离得到,可强烈促进肝细胞的增殖。HGF 是一种多功能的细胞因子,其生物学活性由单一受体 c-Met 介导。c-Met 受体是原癌基因 c-met 编码的蛋白,是一类具有自主磷酸化活性的跨膜受体,是细胞内信息传导的重要组成成分。HGF 与 c-Met 结合后,激活了受体的酪氨酸蛋白激酶活性,并与胞质中的效应分子如 PI_3 激酶、磷酯酶 Cγ、Src 相关酪氨酸激酶、生长因子受体结合蛋白-1 等与由 β 链的多功能锚定位点结合并磷酸化,进而引起细胞内一系列信号转导途径的级联激活,从而调节细胞的增殖、分化、运动和血管生成等[1]。

3.2 HGF/c-Met 与肿瘤

HGF/c-Met 信号传导通路广泛存在于各种组织细胞中,发挥有丝分裂原、运动因子、成形素等生

维普资讯 http://www.cqvip.c

理功能。但当细胞过表达 HGF、c－Met 时或 HGF/c－Met 系统信号转导失调时，常导致肿瘤的发生发展。在结肠癌、肝癌、甲状腺癌、乳腺癌等肿瘤中，HGF 和/或 c－Met 高表达与肿瘤的相关关系已被证实[2]。

HGF/c－Met 在肿瘤的侵袭转移过程中也发挥重要作用。HGF 能破坏细胞之间的连接，使细胞间粘附性减弱，还可以增加细胞中基质金属蛋白酶－2(MMP－2)、尿激酶型纤溶酶原激活因子(uPA)的表达，促使降解细胞外基质(ECM)降解，从而刺激癌细胞的迁徙和转移[3,4]。

在本研究中，正常子宫内膜及子宫内膜癌腺上皮细胞中 HGF 表达阳性。这表明，在体内上皮细胞也可分泌 HGF；在肿瘤组织中，存在着 HGF/c－Met 自分泌环促进恶性肿瘤的发生发展。本研究还发现，HGF 及其受体 c－Met 在子宫内膜癌组织中的表达均显著高于正常子宫内膜。在子宫内膜癌组织中，有 41 例同时阳性或强阳性表达 HGF 与 c－Met，二者的表达呈平行趋势：HGF 表达越强，c－Met 亦越强；反之亦然。这说明 HGF/c－Met 自分泌环在子宫内膜癌的发生发展过程中可能发挥一定作用。在乳腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤的研究中也有类似发现[5]。此外，本研究提示，c－Met 与子宫内膜癌的手术病理分期、病理分级有密切关系，肿瘤的期别越晚、分化越低，c－Met 表达越强，在乳腺癌、胰腺癌、肝细胞癌等恶性肿瘤中也有类似发现。通过相关分析，我们得到 c－Met 与内膜癌的手术病理分期、病理分级呈正相关。恶性肿瘤的分期和分级通常是临床判断预后的重要因素，因此，我们推测，c－Met 亦与子宫内膜癌的预后有关，可作为判断内膜癌的预后因素之一。

3.3 HGF/c－Met 在肿瘤治疗中的应用价值

HGF 及其受体 c－Met 在肿瘤发生发展、侵袭转移中的具有重要作用，阻断 HGF/c－Met 系统的表达或信号转导可作为抗肿瘤的策略。1997 年，Date 等[7]通过对重组人 HGF 进行消化裂解发现了 HGF 拮抗剂——NK4，NK4 可抑制 HGF 所诱导的结肠癌、宫颈癌、乳腺癌、胰腺癌等肿瘤细胞的运动和侵袭[8,9]。此外，在体内合成 HGF 的过程中，需要一些因子如 HGF 的激动剂(HGFA)的激活，从而使单链 HGF 前体转化为有活性的双链 HGF。Kataoka 等[10]研究结肠癌组织发现，HGF 及 HGFA 的活性都明显增强，而 HGFA 的抑制因子 HAI－I 在拮抗肿瘤的过程中发挥着重要作用，这为肿瘤的治疗提供了新的途径。

参 考 文 献

[1] Maulik G, Shrikhandc A, Kijima T, et al. Role of the hepatocyte growth factor receptor, c－Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002; 13(1): 41－59.

[2] To CT, Tsao MS. The role ofhepatocyte growth factor/scatter factor and met receptor in human crow, ers[J]. Oncol Rep, 1998; 5(5): 1013－1024.

[3] Yano H, Hara A, Murase S, et al. Expression of hepatocyte growth factor and matrix metalloproteinase－2 in human glioma[J]. Bram Tumor Pathol, 2001; 18(1): 7－12.

[4] Okusa Y, Ichikura T, Mochizuki H, et al. Urokinase type plasminogen activator and its receptor regulate the invasive potential of gastric cancer cell lines[J]. Int J Oncol, 2000; 17(5): 1001－1005.

[5] Jin L, Fuchs A, Schnitt SJ, et al. Expression of Scatter Factor and c－met Receptor in Benign and Malignant Breast Tissue[J]. Cancer, 1997; 79(4): 749－760.

[6] Wagatsuma S, Konno R, Sato S, et al. Tumor Angiogenesis, Hepatocyte Growth Factor, and c－Met Eepression in Endometrial Carcinoma[J]. Cancer, 1998; 82(3): 520－529.

[7] Date K, Matstumoto K, Shimura H, et al. HGF/NK4 hepatocyte growth factor[J]. FEBS Lett, 1997; 420(1): 1－6.

[8] Hiscox S, Parr C, Nakamura T, et al. Inhibition of HGF/SF－induced breast cancer cell motility and invasion by the HGF/SF variant, NK4[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000; 59(3): 245－254.

[9] Parr C, Davies G, Nakamura T, et al. The HGF/SF－mduced phosphorylation of paxillin, matrix adhesion, and invasion of prostate cancer cells were suppressed by NK4, an HGF/SF variant[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001; 285(5): 1330－1337.

[10] Kataoka H, Hamasuna R. Pericellular activation of hepatocyte growth factor/scatter factor(HGF/SF) in colorectal carcinomas: roles of HGF activator(HGFA) and HGFA inhibitor type 1(HAI－1)[J]. Hum Cell, 2001; 14(1): 83－93.