DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.038
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001

文章编号:1000-5404(2001)06-0707-03

论著

人胃癌细胞 c-Met 表达及其在胃癌转移中的意义

秦 荣[1],何振平[1],赵景宏[2],王军平[3] (第三军医大学:[1]附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038;[2]附属新桥医院肾内科,重庆 400037;[3]预防医学系防原医学教研室、全军复合伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨胃癌细胞 c-Met 表达与胃癌转移之间的相关性。方法 通过免疫组化方法对52例胃癌石蜡标本进行检测。结果 40例有淋巴结转移者,共有25例为阳性;20例发生了同时或异时性肝转移的胃癌标本中,有15例阳性表达;10例无淋巴结转移者只1例为阳性。有无淋巴结转移及有无肝转移各组组间差异有显著性($P<0.05$)。结论 胃癌组织 c-Met 表达可能与胃癌转移行为相关。

关键词:胃癌;淋巴结转移;肝转移;肝细胞生长因子受体
中图法分类号:R394.2;R73-37;R735.2 文献标识码:A

c-Met expression in gastric carcinoma and its relation to metastasis

QIN Rong, HE Zhen-ping, ZHAO Jing-hong, WANG Jun-ping (Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between c-Met expression and metastatic behavior of gastric carcinoma. Methods Immunohistochemical method was used to detect the c-Met expression in 52 clinical specimens including two cases of liver metastatic foci. Results Fifty-two were positive expression out of 40 cases of gastric carcinoma with lymph node metastases, 15 were positive expression out of 20 cases of gastric carcinoma with liver metastases. There was significant difference between liver metastastic group and non-liver metastatic group as weel as lymph node metastasis and non-lymph node metastasis($P<0.05$). Conclusion c-Met expression is correlated with metastatic behavior of gastric carcinoma.

Key words: gastric carcinoma; lymph node metastasis; liver metastasis; c-Met

c-Met 是肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)的受体,HGF 是一种多功能的细胞因子,对上皮细胞及许多肿瘤细胞有促进分裂及促进移动的作用[1~3]。c-Met 通过与 HGF 结合参与了肿瘤细胞增殖与移动的信号转导过程。有报道胃癌组织中可存在c-Met的过度表达[4],但 c-Met 表达对胃癌转移,尤其是对肝转移形成的影响还有待进一步研究。

本研究应用免疫组化方法,检测胃癌石蜡标本c-Met表达,探讨了其与胃癌转移的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

标本52例,含2例胃癌肝转移灶标本,取自附属新桥医院和乌鲁木齐总医院男性患者,其余50例取自附属新桥医院及西南医院1993—1999年胃癌镜检及手术切除标本。其中男性32例,女性18例,平均年龄56岁(24~79岁)。患者术前均未接受放疗、化疗,标本经10%福尔马林固定,石蜡包埋,5~6 μm连续切片,每例标本取一张作 HE 染色,以资对照。

1.2 免疫组化染色方法

c-Met 即用型抗体、复合消化液及 DAB 显色试剂购自博士德公司,S-P 试剂盒购自北京中山公司。切片经二甲苯脱蜡后,梯度酒精至水,3% H_2O_2 消除内源性过氧化物酶,滴加抗原修复液作用5~15 min,血清封闭20 min,滴加一抗4 ℃过夜,二抗、三抗在室温下各1 h,上述各步骤间以 PBS 漂洗,最后 DAB 显色,苏木精复染,脱水、透明、封片。以 PBS 代替一抗为阴性对照,以已知阳性的肝组织为阳性对照。判定标准:阳性细胞大于肿瘤细胞的5%。

1.3 统计学处理

采用 χ^2 检验。

2 结果

阳性染色:在肿瘤细胞中阳性细胞为胞膜、胞浆着色,见图1。c-Met 可以在肿瘤组织周围的胃粘膜细胞中表达,血管平滑肌及血管内皮细胞中也多表现为较强的阳性着色。两例肝转移灶中的胃癌细胞 c-Met 表达阳性,见图2,转移灶周围的肝细胞多为阳性着色。

c-Met 表达与胃癌分化程度、淋巴结转移、肝转移的相关关系,见表1。50例胃癌组织中,c-Met 阳性率为52%(26/50),有淋巴结转移者其阳性率为62.5%(25/40),其中有同时或异时性肝转移的胃癌病灶中 c-Met 阳性率为75%(15/20),没有转移者 c-Met 阳性率为10%(1/10)。

表1 C-Met 在人胃癌组织中的表达

Tab 1 c-Met overexpression in human gastric carcinomas

Variables	*n*	No. overexpressed(%)	*P* value
Differentiation			
Well	1	1(100)	
Moderate	16	10(62.5)	
Poor	33	15(45.5)	NS
Lymph node metastasis			
Present	40	25(62.5)	
Absent	10	1(10.0)	<0.05
Liver metastasis			
Present	20	15(75.0)	
Absent	30	11(36.7)	<0.05

NS: not significant

作者简介:秦 荣(1969—),男,河北省兴隆县人,博士研究生,主治医师,主要从事晚期胃癌转移机制与治疗方面的研究。电话:(023)68752931

收稿日期:2000-06-16;修回日期:2001-02-01

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

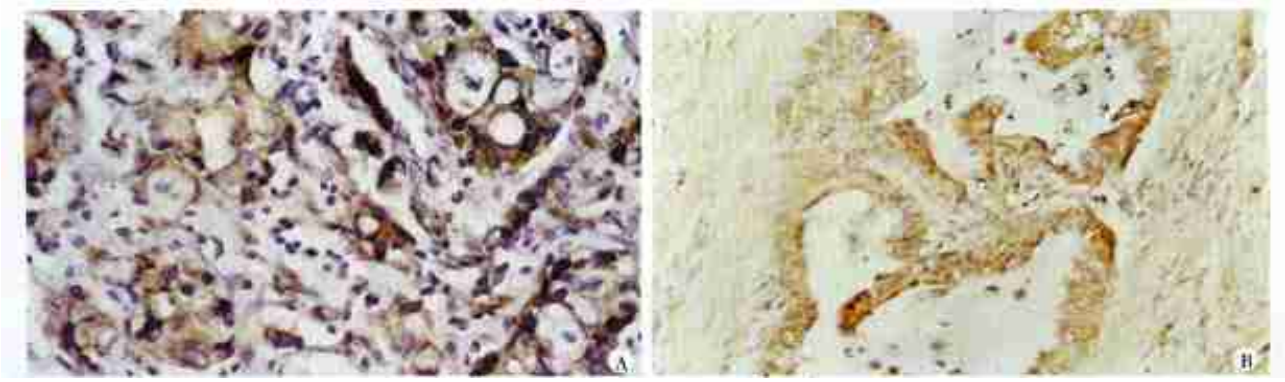


图1 c-Met 在胃癌组织中呈阳性表达 (S-P×200)
A: 肿瘤位于粘膜下层; B: 肿瘤位于肌层

Fig 1 Expression of c-Met in gastric carcinoma (S-P× 200)
A: In submucosa; B: In muscularis layer



图2 c-Met 在胃癌肝转移灶中呈阳性表达 (S-P×200)
A: 低分化腺癌; B: 中分化腺癌

Fig 2 c-Met postive expression in liver metastatic focus of gastric carcinorma (S-P× 200)
A: Poorly differentiated adenocarcinoma; B: Moderately differentiated adenocarcinoma

3 讨论

实验表明: 胃癌组织中 c-Met 表达与胃癌的淋巴结转移及肝转移相关, 并且同单纯的淋巴结转移组相比, 肝转移组 c-Met 阳性率更高。

c-Met 是 c-met 原癌基因的产物, 后者同时也是一种转移的候选基因, 转染 c-met cDNA 则可以增加某些肿瘤的转移行为, 应用核酶及反义核酸降低细胞内 c-met mRNA 的表达则细胞在脑内转移灶不能形成[5]。对胃癌细胞系和胃癌组织的研究已表明: 胃癌细胞系中的 c-Met 可因基因重排而被激活[6], 胃癌组织中有 c-Met 的过度表达。c-Met 表达与胃癌淋巴结转移相关, 已见于文献报道, 我们观察到有转移的胃癌组织中 c-Met 的阳性率为 62.5%, 稍高于报道[7]。由于 c-Met 激活后可以通过 ras 通路导致细胞增殖, 同时可以激活参与基质降解的 uPA (尿激酶型纤溶酶原激活物), 并能促进肿瘤新生血管的生成[5], 所有这些因素都有利于表达 c-Met 的胃癌细胞脱离原发灶并在转移部位增殖。

具有同时或异时性肝转移的胃癌原发灶中更易表达 c-Met, 这可能表明 c-Met 表达对肝转移灶的形成具有更为重要的意义。肝脏中有许多细胞如: 枯否细胞、内皮细胞、成纤维细胞、贮脂细胞等都可以产生肝细胞生长因子[8], 进入血循环中的肝细胞生长因子也需要在肝脏中代谢[9], 而且研究表明: 肝细胞生长因子可以与肝窦内皮细胞下基底膜成分硫酸类肝素蛋白聚糖相结合[10], 从而在肝窦局部形成高浓度, 这样具有肝细胞生长因子受体的胃癌细胞有可能通过 HGF 与 c-Met 的结合而易在肝脏组织中定植、移动及增殖, 推测这可能与进入血循环的 c-Met 阳性胃癌细胞更容易形成肝转移灶有关。胃癌肝转移灶标本取材困难, 我们检测的两例, 都明确观察到转移灶中的胃癌细胞有 c-Met 的阳性表达。

研究 c-Met 与胃癌肝转移关系的潜在意义在于: 肝脏在损伤状态下会出现 HGF 的高分泌, 而此时肝细胞以外的其它细胞会通过下调 c-Met 表达而不致过度

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

增殖,但肿瘤细胞 c-Met 表达却不受影响[8]。这可能会影响到 c-Met 阳性表达的胃癌肝转移的预防策略及肝转移形成后对转移灶手术处理的态度。

c-Met 表达对胃癌肝转移形成的影响还有待进一步研究,如检测肝转移灶形成时 HGF 的表达水平;肝脏损伤状态下的胃癌肝转移动物模型表明肝脏损伤初期肝转移率最高[11],而此时 HGF 正处于高峰,故也可利用该模型进行深入研究。

参考文献:

[1] To C T, Tsao M S. The role of hepatocyte growth factor/scatter factor and met receptor in human cancers[J]. Oncol Rep, 1998, 5(5): 1 013—1 024.
[2] Niemann C, Brinkmann V, Birchmeier W. Hepatocyte growth factor and neurogulin in mammary gland cell morphogenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2000, 480: 9—18.
[3] Kurumiya Y, Nimura Y, Takeuchi E, *et al*. Active form of human hepatocyte growth factor is excreted into bile after hepatobiliary resection[J]. J Hepatol, 1999, 30(1): 22—28.
[4] Taniguchi K, Yonemura Y, Nojima N, *et al*. The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor[J]. Cancer, 1998, 82(1): 2 112—2 122.
[5] Abounader R, Ranganathan S, Lal B, *et al*. Reversion of human glioblastoma malignancy by U1 small nuclear RNA/ribozyme targeting of scatter factor/hepatocyte growth factor and c-met expression[J]. J Nat Cancer Inst, 1999, 91(18): 1 548—1 556.
[6] Ponzetto C, Giordano S, Peverali F, *et al*. c-met is amplified but not mutated in a cell line with an activated met tyrosine kinase[J]. Oncogene, 1991, 6(4): 553—559.
[7] Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, *et al*. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas[J]. Cancer, 1999, 85(9): 1 894—1 902.
[8] Jiang W G, Hallett M B, Puntis M C. Hepatocyte growth factor/scatter factor, liver regeneration and cancer metastasis[J]. Br J Surg, 1993, 80(11): 1 368—1 373.
[9] Kato M, Kato L Y, Nakamura T, *et al*. Efficient extraction by the liver governs overall elimination of hepatocyte growth factor in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 290(1): 373—379.
[10] Hartmann G, Prospero T, Brinkmann V, *et al*. Engineered mutants of HGF/SF with reduced binding to heparan sulphate proteoglycans, decreased clearance and enhanced activity *in vivo*[J]. Curr Biol, 1998, 8(3): 125—134.
[11] Sawada H, Nakatani K, Miyagi N, *et al*. Enhanced liver metastatic potential of alpha-fetoprotein-producing human gastric carcinoma after carbon tetrachloride-induced liver damage in nude mice[J]. Jpn J Cancer Res, 1989, 80(4): 341—347.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2001)06-0709-01

个案与短篇

钢珠弹致绵羊胸腹部损伤

Pulmonary and abdominal injury caused by bomb containing stell ball

张良潮[1],李兵仓[1],陈志强[1],张进军[1],樊亚文[1],刘 江[2],孙忠良[2],徐国鑫[2],阎伟东[2],孙 伟[2] ([1]第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第六研究室,重庆 400042;[2]中国白城兵器试验中心 108 信箱,吉林 白城 137001)

由于现代战争钢珠弹等面杀伤性武器使用越来越多,因而胸腹部弹片伤的发生率呈逐渐增加趋势,虽然高速小破片造成的伤口多而小,盲管伤多,伤道弯曲复杂,损伤严重[1],但除某些战伤调查外[2],至今尚未见专门的实验报道。本实验采用现场静爆的方法,观察了某型钢珠弹对绵羊胸腹部的致伤特点,旨在为该类伤员的临床救治提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物和致伤方法

采用东北健康绵羊 30 只,体重(29.73±7.49)kg,某型钢珠弹 3 发,电引信起爆,钢珠弹离地面 0.8 m 高,动物均未麻醉,固定于致伤架,右侧朝向爆心。

1.2 观察指标

伤前平均体温 39.7 ℃,心率 88 次/min,呼吸 38 次/min,伤后 3~6 h 测一次生命体征,动物伤后观察 48~72 h 后,以颈动脉放血方式活杀。所有动物均做病理解剖。其中以胸腹膜为界限分为穿透伤和非穿透伤,胸腹膜壁层未受到破坏的穿入伤称非穿透伤;腹膜壁层的完整性受到破坏的穿入伤为穿透伤[3]。

2 结果

2.1 体表损伤及胸腹部不同损伤的发生率

30 只动物共受伤 69 处,平均每只动物受伤 2.3 处。随着距离的增加和能量逐渐下降,绵羊腹部表面受伤的机率呈下降趋势,见表 1。根据解剖得出:非穿透伤 19 处(19/30),穿透伤 50 处(50/69)。无论是非穿透伤,还是穿透伤,均以盲管伤发生率最高。

表 1 30 只绵羊体表损伤与距离、能量的关系

距离(m)	*n*	能量(J)	伤口数(处)	平均伤口数(处/只)
4	6	177.6	30	5.0
6	7	158.3	20	2.9
8	5	141.4	8	1.6
10	6	126.0	6	1.0
12	6	112.4	5	0.8

作者简介:张良潮(1966—),男,四川省合江县人,实验师。电话:(023)68757466

收稿日期:2000-05-15;修回日期:2000-09-25

(下转 712 页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net