DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.06.001

论 著

肝癌、癌旁肝组织IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ受体及CSF-1受体/c-fms癌基因产物的表达△

杨冬华 刘为纹 顾健人* 刘尚廉** 万大方* 马安卿* 蒋惠秋* 李岱宗* 李宏年*
（第三军医大学西南医院 消化科） 630038

提 要 本文采用免疫组织化学（ABC）法、Western印迹法和Northern印迹法从细胞、蛋白及转录水平观察17例肝癌及癌旁肝组织中IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ受体和CSF-1受体/c-fms癌基因产物的表达。结果表明，肝癌组织中3种基因产物的表达水平显著高于正常肝组织；癌旁肝组织中IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ受体的表达水平显著高于肝癌组织，肝癌及癌旁肝组织IGF-Ⅱ基因呈胚胎型表达特点。但是，肝癌组织中CSF-1受体基因表达则显著高于癌旁肝组织。由此提示3种基因产物异常的过量表达与肝癌细胞自分泌生长刺激机制有关。

关键词 肝癌；IGF-Ⅰ；IGF-Ⅱ受体；CSF-1受体；自分泌生长

恶性细胞无限制地自主性生长的生物学特征与癌细胞自分泌生长因子和(或)合成释放激活的生长因子受体有关。编码生长因子和(或)受体的癌基因(onc)异常激活，导致癌细胞自分泌生长刺激的形成，引起表达产物的质、量和释放速率的改变，在肿瘤的发生机制上具有重要意义[1-2]。

类胰岛素生长因子Ⅱ（Insulin-like growth factor-Ⅱ，IGF-Ⅱ）是肝癌细胞自分泌生长因子之一，它与IGF-Ⅱ受体（IGF-Ⅱ-R）有高度特异性亲和力[3]。集落刺激因子1受体（Colony stimulating factor 1 receptor，CSF-1-R）是c-fms原癌基因编码产物，具有酪氨酸激酶活性。一旦c-fms癌基因发生点突变，CSF-1-R可通过自分泌机制引起细胞的生长、分化异常及恶性转化[4]。为了研究3种基因产物的表达与肝癌发生之间的关系，本文以新鲜的人肝癌和癌旁肝组织为材料，采用Northern印迹法、Western印迹法和ABC法，分别从转录、蛋白及细胞的不同水平观察IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ-R和CSF-1-R基因产物的表达状况，旨在探讨它们在肝癌发生、发展中的作用。目前，尚未见类同报道。

1 材料与方法

1.1 标本

肝细胞癌（HCC）17例，男14例，女3例，平均年龄44岁。胎肝2例，正常肝组织2例。手术切除的新鲜标本，置液氮速冻，-70℃保存。标本来源于我院肝胆外科、重庆市肿瘤研究所和上海肿瘤研究所。

1.2 诊断标准

HCC分级参考Edmondson等标准[5]；肝炎和肝硬化诊断参照1984年南宁会议和WHO推荐标准；肝细胞不典型增生形态学指标和分级参考Cohen等标准略修改[6]。

△国家“七·五”攻关课题

*上海肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室
**上海医科大学附属肿瘤医院病理科

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

1.3 抗基因蛋白产物多克隆抗体的制备

人IGF-Ⅰ、IGF-Ⅰ-R和CSF-1-R cDNA经Microgenie微机处理系统（Beckman USA）分析其氨基酸顺序的亲水性和空间结构，选择IGF-Ⅰ的67个氨基酸、IGF-Ⅰ-R第2105～2127位和CSF-1-R第386～408位氨基酸间的亲水性密集片断，用430型多肽合成仪以固相法进行全合成。样品经高压液相纯化及氨基酸组成成份分析，与理论值相符合。用合成的各基因多肽免疫新西兰大白兔制备抗血清[7]。

1.4 ABC法

标记方法采用HSu等三步法[8]（Avidin-Biotin-Peroxidase）。ABC试剂盒为美国Vector公司产品，DAB显色剂为瑞士Fluka公司产品。一抗工作浓度分别为IGF-Ⅰ 1∶20，IGF-Ⅰ-R 1∶20，CSF-1-R 1∶25，经苏木素复染、盐化、脱水、透明，中性树胶封片。每例用正常兔血清代替一抗作替代对照；用PB^S液代替一抗作空白对照；用已知的阳性切片作阳性对照；用常规HE染色作组织学对照。阳性细胞以棕黄色显色为标准。阳性细胞数按随机平均视野的百分率计算，≤10%为+，11%～30%为++，31%～49%为+++，≥50%为++++。阳性强度以显色深度和颗粒粗细、数量分为3级。显色略高于背景，阳性颗粒细、少为弱阳性（+），显色明显，阳性颗粒粗、多为强阳性（+++），介于二者之间为中度阳性（++）。

1.5 Western印迹法

选择ABC法标记阳性的10例肝癌及癌旁肝组织经蛋白抽提定量[9]，取等量样品经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后转移至硝酸纤维素滤膜上，经5%脱脂奶粉、0.5%BSA预结合1h，加入一抗，振荡3h，1×PBS-0.1% NP40和1×PBS液各洗涤3次，加入^{125}I-ProteinA结合过夜，PBS液再洗3次，流水漂洗2h，待滤膜干燥后行放射自显影。

1.6 癌基因探针制备及标记[10]

IGF-Ⅰ、IGF-Ⅰ-R和CSF-1-R基因重组体DNA用$CaCl_2$法转化入E·Coli HB_{101}菌株，含重组体质粒菌株扩增后，分离、回收及纯化DNA片断，探针标记用^{32}P-a-dATP（dTTP、dCTP、dGTP Amersham>400Ci/mmol）按缺口翻译法（Nick translation）进行标记，IGF-Ⅰ、IGF-Ⅰ-R和CSF-1-R DNA标记比活性分别为4.2×10^7cpm，5.6×10^7cpm，4.9×10^7cpm。

1.7 mRNA提取[10]

选择8例配对的肝癌及癌旁肝组织进行自身对照研究。提取的组织总RNA通过经平衡的Oligo(dT)-cellulose柱3次，用0.5mol KCl、0.1mol Tris-HCl pH7.6洗涤，除去未吸附的rRNA、tRNA及DNA后，用0.01mol Tris-HCl洗脱出Poly $(A)^+$-mRNA。

1.8 mRNA电泳、Northern印迹和分子杂交[10]

将mRNA溶于10mmol Tris-HCl pH7.6、1mmol EDTA液中，配制2.2mol甲醛-50%甲酰胺、20mmol柠檬酸钠溶液，样品经55℃变性15min，加溴酚蓝3μl，离心12 000rpm/10min，点样于1%琼脂糖凝胶中电泳（100V、24mA、3h）。按Maniatis法将电泳区带转移到尼龙膜上，在50%去离子甲酰胺、1mol NaCl、0.1%焦磷酸钠、1%SDS、0.05mol Tris-HCl pH7.5，10×Denhardt's，100μg/ml变性鱼精蛋白DNA液中，经42℃、24h预杂交后，将IGF-Ⅰ、IGF-Ⅰ-R和CSF-1-R DNA探针分别加入各自的预杂交液中，42℃杂交48h。2×SSC和2×SSC/0.1% SDS液洗涤膜片，干燥后放射自显影。

2 结　果

2.1 IGF-Ⅱ基因产物的阳性分布及表达

IGF-Ⅱ基因产物主要位于胞浆，呈弥漫性分布。正常肝组织阴性，胎肝组织呈强阳性。肝癌组织IGF-Ⅱ阳性细胞为64.70%（11/17例），癌旁肝组织为88.24%（15/17例）。癌旁肝组织表达水平显著高于肝癌组织（图1、2）。

Western印迹显示10例肝癌及癌旁肝组织的阳性反应带位于33kd处，条带清晰，感光度强，与胎肝阳性条带位置相同。正常肝组织则呈阴性。阻断实验（用已知的基因多肽合成产物结合相应的抗血清后参与

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

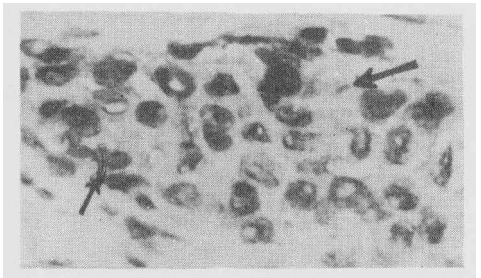


图1 肝癌细胞IGF-Ⅱ阳性 ABC×250

Fig.1 Hepatic cancer cells IGF-Ⅱ positive ABC×250

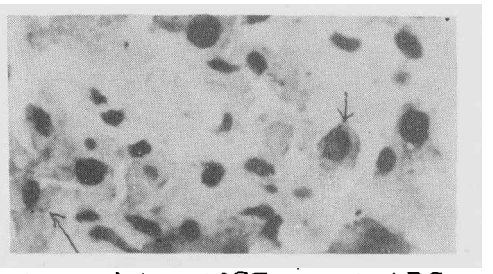


图2 癌旁肝细胞IGF-Ⅱ阳性 ABC×250

Fig.2 Cancer-surrounding liver cells IGF-Ⅱ positive ABC×250

反应）证明，阳性条带感光度减弱或消失（图3）。

Northern印迹和分子杂交结果8例肝癌组织中，4例过量表达，4例轻度表达，条带位于5.0kb处。8例癌旁肝组织均有过量表达，7例条带位于5.0kb处，1例与胎肝反应条带的位置相同，位于5.0kb和.0kb处。癌旁肝组织的杂交信号比肝癌组织明显增强。正常肝组织未检出杂交条带（图4）。

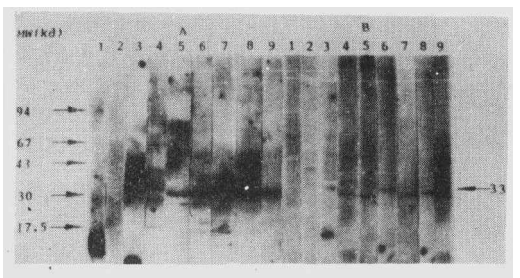


图3 肝癌、癌旁肝组织IGF-Ⅱ基因产物表达

A：IGF-Ⅰ抗体检测肝癌及癌旁肝组织
B：IGF-Ⅰ抗体免疫吸附后检测肝癌及癌旁肝组织
1. IGF-Ⅰ阳性对照，2. 正常人肝组织，
3. 胎肝组织，4～6. 肝癌组织，7～9. 癌旁肝组织

Fig.3 Expression of the gene product of IGF-Ⅱ in hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue

A. Hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue detected with IGF-Ⅰ antibody
B. Hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue detected with antibody of pre-incubated with IGF-Ⅰ product
1. IGF-Ⅰ positive control
2. Normal liver tissue
3. Fetal liver
4～6. Hepatocellular carcinoma
7～9. Tumor-surrounding liver tissue

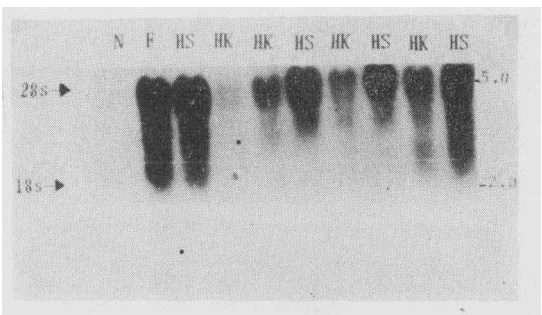


图4 肝癌(HK)、癌旁肝组织(HS)、正常肝组织(N)、胎肝组织(F) poly(A)$^+$-mRNA (15μg)，经甲醛-琼脂糖凝胶电泳，Northern印迹转移后与^{32}P-标记的人IGF-Ⅱ探针杂交，放射自显影。

Fig.4 The poly $(A)_+$-mRNA (15μg) translation of the IGF-Ⅱ gene in hepatic cancer tissue (HK), cancer-surrounding liver tissue (HS), normal liver tissue (N) and fetal liver tissue (F) were analysed by RNA gel electrophoresis, Northern transfer and hybridization with human IGF-Ⅱ DNA probe labeled with ^{32}P by nick translation and radioautography.

2.2 IGF-Ⅱ-R基因产物的阳性分布及表达

IGF-Ⅰ-R基因产物主要位于胞浆、近核区域和细胞膜表面。正常肝组织阴性，胎肝组织呈强阳性。肝癌组织IGF-Ⅰ-R阳性细胞为70.59%(12/17例)，癌旁肝组织为88.24% (15/17例)，癌旁肝组织表达水平显著高于肝癌组织（图5、6）。

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

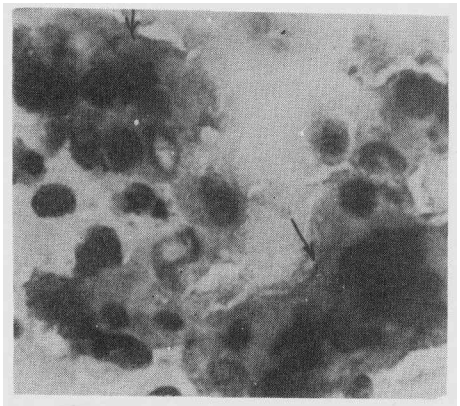


图5 肝癌细胞IGF-Ⅱ-R阳性 ABC×250

Fig.5 Hepatic cancer cells IGF-Ⅱ-R receptor positive ABC×250

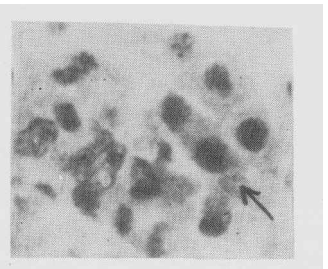


图6 癌旁肝细胞IGF-Ⅱ-R阳性 ABC×250

Fig.6 Cancer-surrounding liver cells IGF-Ⅱ receptor positive ABC×250

Western印迹显示10例肝癌及癌旁肝组织的阳性反应条带位于230kd和260kd处。经阻断实验后，IGF-Ⅰ-R条带完全消失（图7）。

Northern印迹和分子杂交结果8例肝癌及癌旁肝组织表达条带位于5.6kb处。肝癌组织中有4例过量表达，2例轻度表达，2例无表达。癌旁肝组织中，5例过量表达，3例轻度表达。癌旁肝组织杂交信号较肝癌组织明显增强。胎肝组织条带位于2.4kb处，正常肝组织未检出杂交条带（图8）。

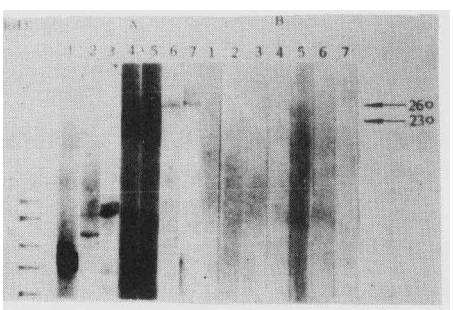


图7 肝癌、癌旁肝组织 IGF-Ⅱ受体基因产物表达

A：IGF-Ⅰ受体抗体检测肝癌及癌旁肝组织

B：IGF-Ⅰ受体抗体免疫吸附后检测肝癌及癌旁肝组织

1. IGF-Ⅰ受体阳性对照； 2. 正常人肝组织；3. 胎肝组织； 4～5. 肝癌组织； 6～7. 癌旁肝组织

Fig.7 Expression of the gene product of IGF-Ⅱ-receptor in hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue

A. Hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissuie detected with IGF-Ⅰ-R antibody

B. Hepatocellular carcinoma and tumor-surroundng liver tissue detected with antibody of pre-incubated with IGF-Ⅰ-R product

1. IGF-Ⅰ-R positive control; 2. Normal liver tissue; 3. Fetal liver; 4～5. Hepatocellular carcinoma; 6～7. Tumor-surrounding liver tissue

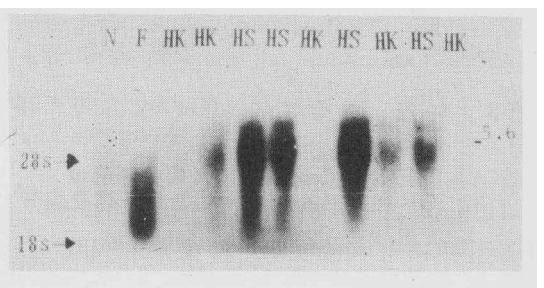


图8 肝癌(HK)、癌旁肝组织(HS)、正常肝组织(N)、胎肝组织(F) poly(A)⁺-mRNA (15μg)，经甲醛-琼脂糖凝胶电泳，Northern印迹转移后与^{32}P-标记的人IGF-Ⅱ受体探针杂交，放射自显影。

Fig.8 The poly(A)⁺-mRNA (15μg) translation of the IGF-Ⅱ receptor gene in hepatic cancer tissue (HK), cancer-surrounding liver tissue (HS), normal liver tissue (N) and fetal liver tissue(F) were analysed by RNA gel electrophoresis, Northern transfer and hybridization with human IGF-Ⅱ receptor DNA probe labeled with ^{32}P by nick translation and radioautography.

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

2.3 CSF-1-R基因产物的阳性分布及表达

CSF-1-R基因产物主要位于胞浆和胞膜。正常肝组织阴性，胎肝组织呈强阳性。肝癌组织中，CSF-1-R阳性细胞为82.35%（14/17例）显著高于癌旁肝组织41.18%（7/17例）（图9、10）。

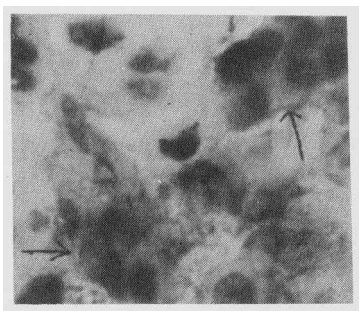


图9 肝癌细胞CSF-1-R阳性，ABC×250
Fig. 9 Hepatic cancer cells CSF-1 receptor positive ABC×250

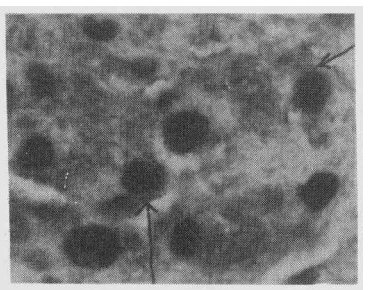


图10 癌旁肝CFS-1-R阳性ABC×250
Fig. 10 Cancer-surrounding liver cells CSF-1 receptor positive ABC×250

Western印迹显示10例肝癌及癌旁肝组织位于122、139和180kd处可见3条阳性条带。正常肝组织和胎肝组织阳性条带位于43kd处。阻断实验后，CSF-1-R阳性反应带完全消失（图11）。

Northern印迹和分子杂交结果8例肝癌组织中有6例过量表达，2例轻度表达。癌旁肝组织中4例过量表达，3例轻度表达，1例无表达。条带位于5.3kb处。胎肝组织轻度表达，正常肝组织未检出杂交条带（图12）。

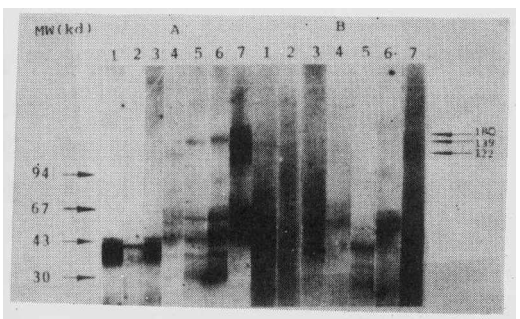


图11 肝癌、癌旁肝组织CSF-1受体基因产物表达
A：CSF-1受体抗体检测肝癌及癌旁肝组织
B：CSF-1受体抗体免疫吸附后检测肝癌及癌旁肝组织
1. CSF-1受体阳性对照；2. 正常人肝组织；3. 胎肝组织；4～5. 肝癌组织；6～7. 癌旁肝组织；

Fig. 11 Expression of the gene product of CSF-1 receptor in hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue
A. Hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue detected with CSF-1 receptor antibody
B. Hepatocellular carcinoma and tumor-surrounding liver tissue detected with antibody of pre-incubated with CSF-1 receptor produet
1. CSF-1 receptor positive control
2. Normal liver tissue
3. Fetal liver
4～5. Hepatocellular carcinoma
6～7. Tumor-surrounding liver tissue

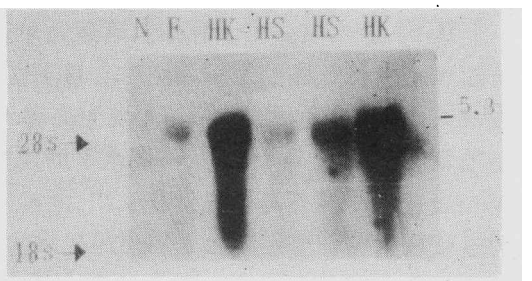


图12 肝癌（HK）、癌旁肝组织（HS）、正常肝组织（N）、胎肝组织(F) poly(A)$^+$-mRNA(15μg)，经甲醛-琼脂糖凝胶电泳，Northern印迹转移后与^{32}P-标记的人CSF-1受体(c-fms)探针杂交，放射自显影。

Fig. 12 The poly (A)$^+$-mRNA(15μg) translation of the CSF-1 receptor gene in hepatic cancer tissue (HK), cancer-surrounding liver tissue(HS), normal liver tissue(N)and fetal liver tissue (F) were analysed by RNA gel electrophoresis, Northern transfer and hybridization with human CSF-1 receptor DNA probe labeled with ^{32}P by nick translation and radioautography.

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

3 讨　论

3.1 IGF-Ⅱ基因产物的表达及意义

IGF-Ⅱ是机体生长发育的主要调节性多肽，肝脏是其重要来源器官之一。IGF-Ⅱ基因位于人染色体短臂$^{11}P^{15}$。研究证明，IGF-Ⅱ是肝癌细胞或瘤株维持自身生长的自分泌生长因子之一，由于第11号染色体短臂的缺失或重排，失去对IGF-Ⅱ基因的抑制性调控，导致IGF-Ⅱ呈持续性表达，可能是肝癌的致癌机制之一[11]。本文结果表明，肝癌及癌旁肝组织阳性细胞率和表达水平明显高于正常肝组织，而胎肝组织则呈强阳性反应和高水平表达。提示IGF-Ⅱ是人体或某些哺乳动物正常胚胎生长、发育必需的生长因子之一，它在肝癌组织中的过量表达与肝癌的形成和发展关系密切，可能涉及癌细胞自分泌生长机制[11]。癌旁肝组织阳性细胞率、染色强度及表达水平显著高于肝癌组织，提示癌旁肝组织已不属于正常肝组织，并存在原癌基因的过量表达，反映了肝细胞的增生状态[2]。IGF-Ⅱ呈胚胎型表达的特点，并经阻断实验证明，该带为IGF-Ⅱ基因产物的特异性表达条带。同时，在Northern印迹及分子杂交结果中也发现存在胚胎型杂交条带。结合细胞、蛋白和转录水平结果分析，癌旁肝组织中，IGF-Ⅱ呈胚胎型过量表达并明显高于肝癌组织，提示IGF-Ⅱ的过量表达与癌前肝细胞的分化、增殖有关，反映IGF-Ⅱ基因表达调控发生异常，这些改变可能引起肝细胞呈持续性增殖状态，导致肝细胞的恶性转化及肝癌的发生。

3.2 IGF-Ⅱ-R基因产物的表达及意义

IGF-Ⅱ-R是分布于肝细胞胞浆高尔基器、跨膜区域和膜表面的糖蛋白[12]，在胎肝和肝癌这类生长旺盛的组织细胞中含量丰富，快速分裂的肝癌细胞表面受体数目多，生长速度快，分裂周期短，能与IGF-Ⅱ发生高水平特异性结合反应，以提供肝细胞持续性生长、增殖的刺激信号[13]。本文从不同水平的观察结果表明，肝癌及癌旁肝组织IGF-Ⅱ-R阳性细胞率和表达水平显著高于正常肝组织，而癌旁肝组织则显著高于肝癌组织。由此提示IGF-Ⅱ-R的过量表达与肝癌细胞合成和加速受体的释放有关。IGF-Ⅱ-R的合成包括IGF-Ⅱ-R前体即分子量为232kd和245kd的不成熟形式和分子量为260kd的成熟形式的功能性受体[14]。这与本文Western印迹检出的肝癌及癌旁肝组织中IGF-Ⅱ-R阳性条带的结果基本一致。经阻断实验亦证明，该带为IGF-Ⅱ-R基因产物的特异性表达条带。值得注意的是，IGF-Ⅱ-R基因产物的阳性细胞率、染色强度和表达水平与IGF-Ⅱ极为相似，提示二者的特异性结合反应在肝癌的发生、发展中可能起到“自产自销”的调节作用。IGF-Ⅱ的阳性标记主要位于胞浆，IGF-Ⅱ-R则位于胞浆近核区域和膜表面，两者是否还存在胞浆内自身结合的自分泌循环短路，从而加速或放大肝癌细胞生长刺激信号的机制，尚待探索。

3.3 CSF-1-R基因产物的表达及意义

CSF-1-R是c-fms原癌基因的编码产物，具有内源性酪氨酸激酶活性，参与人体胚胎发育和单核-巨噬细胞系的生长与分化调节。c-fms原癌基因位于人染色体长臂5 $q^{33\ 3}$处，由于病毒整合或化学致癌剂作用，使c-fms原癌基因发生点突变或染色体易位，导致其编码产物异常的过量表达，通过自分泌生长刺激机制，引起细胞持续性生长和恶性转化[4]。Choudhury等报道，CSF-1-R的酪氨酸激酶活性异常升高，可使c-raf-1原癌基因活化，从而使其编码产物丝氨酸/苏氨酸激酶活性升高，加速细胞内CSF-1-R生长刺激信号的转导，产生生物学放大效应[15]。研究证明，c-raf-1原癌基因的活化可作为肝细胞损害的标志，它与肝癌的发生

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

关系密切[15][16]。本文从3个水平的观察结果表明，肝癌组织中CSF-1-R的阳性细胞率、染色强度及表达水平均显著高于癌旁肝组织和正常肝组织，提示CSF-1-R的过量表达可扩大肝癌细胞接受更多的生长因子持续性刺激信号，以维持肝癌细胞的恶性表型[2]。c-fms原癌基因由于逆病毒整合而转化为具有致癌活性的病毒癌基因（v-fms）。受体分子在胞浆内质网(ER)首先合成180kd的多聚糖蛋白($gp^{180\ v\text{-}fms}$)，经信号肽酶裂解产生糖基化，形成不成熟的120kd的糖蛋白($gp^{120\ v\text{-}fms}$)，经寡糖链修饰后产生成熟形式的140kd的糖蛋白($gp^{140\ v\text{-}fms}$)，由高尔基器分泌至胞浆定位于膜表面[4]。这与本文Western印迹发现的、并经阻断实验证实的3条阳性反应带结果一致。因CSF-1-R具有酪氨酸激酶活性，$gp^{120\ v\text{-}fms}$和$gp^{140\ v\text{-}fms}$能在缺乏配体(CSF-1)的刺激作用下专一地对酪氨酸残基产生自体磷酸化反应，模拟配体诱导的构象变化，引起激酶活性持续性升高，刺激细胞呈持续性生长、增殖，最终导致癌变[4]。因此，CSF-1-R异常的过量表达与肝癌的发生、发展关系密切。

参 考 文 献

1. Hermansson M, Nister M, Betsholtz C, et al. Endothelial cell hyperplasia in human glioblastoma: co-expression of mRNA for platelet derived growth factor (PDGF) B chain and PDGF receptor suggests autocrine growth stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85(20):7748～7752
2. Gu JR. Molecular aspects of human hepatic carcinogenesis. Carcinogenesis 1988; 9(5):697～703
3. Cariani E, Seurin D, Lasserre C, et al. Expression of insulin-like growth factor Ⅱ (IGF-Ⅱ) in human primary liver cancer: mRNA and protein analysis. J Hepatology 1990; 11(2):226～231
4. Sherr CJ. The fms oncogene. Biochim Biophysica Acta 1988;948(2):225～243
5. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48 900 necropsies. Cancer 1954; 7(3):462～503
6. Cohen C, Berson SD. Liver cell dysplasia in normal, cirrhotic and hepatocellular carcinoma patients. Cancer 1986;57(8):1535～1538
7. Saenger W. Principles of nucleic acid structure. Springverlag. New York, Berlin 1984: 385～431
8. Hsu SM, Raine L, Fanger H. A comparative study of the peroxidase—antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. Am J Clin Pathol 1981; 75(5):734～738
9. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. Anal Biochem 1976; 72(1):248
10. Sambrook J, Eritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning, A laboratory manual (second edition). Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1989: 1.21～1.51, 1.74～1.82, 5.33～5.56, 6.3～6.8, 6.22～6.34, 7.3～7.52, 10.6～10.11
11. Cariani E, Lasserre C, Seurin D, et al. Differential expression of insulin-like growth factor Ⅱ mRNA in human primary liver cancer, benign liver tumor, and liver cirrhosis. Cancer Res 1988; 48(23):6844～6849
12. Hartshorn MA, Scott CD, Baxter RC. Immunofluorescent localization of type Ⅰ insulin-like growth factor receptor in rat liver and hepatoma cells. J Endocrinol 1989; 121(2):221～227
13. Scott CD, Taylor JE, Baxter RC. Differential regulation of insulin-like growth factor Ⅱ receptor in rat hepatocytes and hepatoma cells. Biochem Biophys Res Commun 1988; 151(2):815～821
14. MacDonald RG, Czech MP. Biosynthesis and processing of the type Ⅰ insulin-like

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

growth factor receptor in H-35 hepatoma cells. J Biol Chem 1985; 260(20):11357～11365
15. Choudhury GG, Sylvia VL, Pfeifer A, et al. Human colony stimulation factor-1 receptor activates the c-raf-1 proto-oncogene kinase. Biochem Biophys Res Commun 1990; 172(1):154～159
16. Pitot HC, Beer DG, Li SE. Gene expression during multistage hepatocarcinogenesis. Scand J Gastroenterol Suppl 1988; 151:52～61

(收稿: 1991-08-27; 修回: 1991-11-25)

Expression of cancer gene products of IGF-Ⅱ, IGF-Ⅱ receptors, CSF-1 receptors in primary hepatic cancer and non-cancerous liver tissue

Yang Donghai, Liu Weiwen, Gu Jianren, et al (Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The expression of cancer gene products of insuline-like growth factor II (IGF-II), IGF-II receptors (IGF-II-R), and colony-stimulating factor 1 receptors (CSF-1-R) /c-fms in 17 cases of human primary hepatic cancer, the non-cancerous liver tissue adjacent to the cancer, and normal liver tissue was studied with immunocytochemistry (ABC), Western blot and Northern blot techniques. It was found that the expression of IGF-II, IGF-II-R and CSF-1-R was significantly higher in the cancers than in normal liver tissues, and the expression of IGF-II and IGF-II-R was higher in the non-cancerous liver tissues than in the cancers. It was noteworthy that the expression of IGF-II in both the cancerous and non-cancerous hepatic tissues was characterized by its fetal type. However the expression of CSF-1-R was distinctly higher in the cancers than in the non-cancerous hepatic tissue.

These findings, the authors believe, imply that the aberrant overexpression of IGF-II, IGF-II-R and CSF-1-R might be related to the mechanism of autocrine-stimulated growtth of the cells of human primary hepatic cancer.

Key words hepatic cancer; insulin-like growth factor II; insulin-like growth factor II receptor; colony-stimulating factor 1 receptor; autocrine-stimuulated growth

Note: This work wass supporteq by the National "Seven Five" Research Fund of China and performed under the cooperation with the National Research Center of Oncogene and Related Genes in Shanghai and the Tumor Hospital of the Shanghai Medical University.

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