



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.023
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3966.shtml

· 简要论著 ·

c-met 蛋白在结直肠癌肝转移癌中的表达及意义

侯雷¹, 赵明明², 孙宝明³, 邢会军¹

(河北承德医学院附属医院 1. 外三科 2. 手术部, 河北承德 067000; 3. 河北省承德市隆化县唐三营中心卫生院 普外科, 河北承德 067000)

摘要

目的: 探讨结直肠癌肝转移癌组织中 c-met 蛋白表达情况及其与微血管密度值 (MVD) 的关系。

方法: 选取自 2010 年 8 月—2013 年 8 月手术切除病理证实的发生肝转移癌的肝癌组织 50 例, 同时切取同一患者的结直肠癌组织、癌旁组织及正常黏膜组织。采用免疫组化法分别检测这 4 种组织内的 c-met 蛋白的表达情况及 CD34 标记的 MVD。

结果: 结直肠癌肝转移癌组织中 c-met 蛋白阳性率为 90%, 明显高于癌旁组织与正常黏膜组织 ($P < 0.05$), 但与结直肠癌组织的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结直肠癌肝转移癌组织中 MVD 值明显高于癌旁组织与正常黏膜组织, 但与结直肠癌组织比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 结直肠癌肝转移癌中 c-met 蛋白表达阳性的癌组织中 MVD 值明显高于 c-met 蛋白阴性的癌组织 ($P < 0.05$)。

结论: 结直肠癌肝转移癌组织 c-met 蛋白表达升高, 且其表达与 MVD 有关, 从而可能促进了结直肠癌肝转移的发生。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(7):980-982]

关键词

肝肿瘤 / 继发性; 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 原癌基因蛋白质 c-met

中图分类号: R735.7

临床上多数研究认为, 结直肠癌的发生和转移与 c-met 蛋白存在密切的关系^[1]。c-met 蛋白是一种肝细胞生长因子受体, 是由 c-met 原癌基因编码的具有酪氨酸激酶活性的蛋白产物, 不仅在细胞信息的传导中起到一定作用, 还能调控细胞骨架的重排, 在细胞增殖、分化和运动中起着重要的作用。有研究^[2]认为, c-met 蛋白与结直肠癌肝转移癌的基因产物和调节蛋白相关。本研究分析结直肠癌肝转移癌组织、癌旁组织及正常组织中 c-met 蛋白的表达情况及微血管密度 (MVD) 值, 旨在探究 c-met 蛋白对结直肠癌肝转移癌的预测作用及其与 MVD 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取自 2010 年 8 月—2013 年 8 月我院病理

科经手术切除病理证实的发生肝转移癌的肝癌组织 50 例, 同时切取 (同一患者) 的结直肠癌组织、癌旁组织及正常黏膜组织。50 例患者中男 27 例, 女 23 例; 年龄 45~78 岁, 平均为 (61.5 ± 3.9) 岁。所有肝癌患者术前均未采取放疗或化疗, 且标本均经病理证实^[3]。

1.2 方法

采用 SP 法检测, 按照 SP 试剂盒说明书进行染色, 连续切出 4 μm 切片, 经脱蜡、水化后, 放入 3% H₂O₂ 室温内孵育 20 min, 再放入 PBS 中浸泡, 浸泡时间为 5 min, 再经枸橼酸盐缓冲液 (0.01 mol/L, pH6.4) 进行 20 min 的孵化 (100 ℃), 使抗原决定簇暴露出来, 然后封闭血清, 加入一抗, 过夜 (4 ℃) 后加入二抗、三抗, 依次进行 DAB 染色、苏木青复染、脱水、封片等操作后, 检测各标本中 C-Met 和 CD34 的表达情况。实验中设立阴性和阳性对照, 采用 PBS 代替一抗用于阴性对照。

1.3 观察指标

检测 4 种组织中 c-met 蛋白表达情况和 MVD 值, 并进行比较, 比较 c-met 蛋白表达阳性和阴性组织的 MVD 表达情况。c-met 蛋白表达阳性为

收稿日期: 2014-03-16; 修订日期: 2014-06-09。

作者简介: 侯雷, 河北承德医学院附属医院主治医师, 主要从事胃肠肿瘤外科方面的研究。

通信作者: 邢会军, Email: xinghuijun1212@163.com

胞膜或胞浆呈黄色或褐色,阳性细胞比率与显色度积分总分均为3分^[4],其中无阳性细胞,记为0分;阳性细胞<33%,记为1分;阳性细胞在33%~66%之间,记为2分;阳性细胞>66%,记为3分;浅黄色、棕黄色、棕褐色分别记为1分、2分、3分。表达阳性情况为两项计分总数,总分为0分,即阴性(-),1~2分即为弱阳性(+),3~4分即为阳性(++),5~6分即为强阳性(+++)。“+”、“++”、“+++”均为阳性表达。

1.4 统计学处理

应用SPSS 15.0软件进行统计学分析,多组间计数资料采用 χ^2 检验,多组间计量资料采取方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组织中 c-met 蛋白表达情况

结直肠癌肝转移癌组织中 c-met 蛋白主要呈阳性表达,阴性表达率最低,明显低于癌旁组织、正常黏膜组织,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),c-met 阴性表达率由低到高依次为结直肠癌肝转移癌组织、结直肠癌组织、癌旁组织、正常黏膜组织;结直肠癌肝转移癌组织与结直肠癌组织的 c-met 蛋白阴性率比较差异无统计学意义($P>0.05$) (表1)。

表1 各组织中 c-met 蛋白表达情况 [$n=50, n(\%)$]

组别	阳性表达			阴性表达
	(+)	(++)	(+++)	- (0分)
肝转移癌组织	7 (14.0)	20 (40.0)	18 (36.0)	5 (10.0)
结直肠癌组织	9 (18.0)	22 (44.0)	11 (22.0)	8 (16.0)
癌旁组织	5 (10.0)	3 (6.0)	0	42 (84.0)
正常黏膜组织	4 (8.00)	0	0	46 (92.0)
χ^2				67.27
P				<0.01

2.2 各种组织中 MVD 表达情况

结直肠癌肝转移癌组织中 MVD 值最高,明显高于癌旁组织、正常黏膜组织,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),结直肠癌肝转移癌组织中 MVD 值稍高于结直肠癌组织,但差异无统计学意义($P>0.05$) (表2)。

表2 各组织中 MVD 表达情况 [$n=50$]

组织	MVD
肝转移癌组织	36.6 ± 9.8
结直肠癌组织	35.3 ± 8.4
癌旁组织	28.2 ± 7.2
正常黏膜组织	13.4 ± 4.7
F	12.576
P	<0.01

2.3 结直肠癌肝转移癌中 c-met 蛋白表达阳性和阴性患者的 MVD 值情况

结直肠癌肝转移癌中 c-met 蛋白表达阳性的癌组织中 MVD 值明显高于 c-met 蛋白阴性的癌组织,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$) (表3)。

表3 结直肠癌肝转移癌中 c-met 蛋白表达阳性和阴性患者的 MVD 值情况

组别	n	MVD
c-met 蛋白阳性	45	35.5 ± 9.6
c-met 蛋白阴性	5	30.4 ± 7.7
t		4.256
P		<0.05

3 讨论

结直肠癌患者术后易出现肝转移,一旦出现肝转移后,患者的生存期将明显缩短,故及早诊断出结直肠癌肝转移十分重要^[5]。目前,临床上正寻找有效的预测结直肠癌肝转移的指标,有助于指导临床治疗。大多数研究认为 c-met 蛋白在多种癌的发生、发展及转移中起着重要的作用。c-met 蛋白作为一种肝细胞生长因子受体,与肝细胞生长因子可进行短暂的结合,从而发挥生理效应。吴君辉等^[6]的研究中发现 c-met 蛋白在大肠癌患者中表达的阳性率较高,明显高于大肠腺瘤和正常黏膜组织,此结果提示 c-met 可作为预测大肠癌的指标。有研究认为, c-met 蛋白与结直肠癌的淋巴结转移、肝转移均存在密切关系, Zeng 等^[7]的报道显示,结直肠癌肝转移癌组织中 c-met 蛋白表达阳性率明显高于结直肠癌,表明结直肠癌肝转移与 c-met 密切相关, c-met 可作为预测结直肠癌肝转移的指标。c-met 蛋白在结直肠癌肝转移中的作用机制为降低了肿瘤细胞间的黏附、增加了肿瘤细胞对细胞外基质的降解、增强了肿瘤细胞转运能力,同时还进一步促进了肿瘤新血管形成,这种作用机制下导致了结直肠癌的浸润、扩散,从而发生淋巴结转移或肝

转移^[8-10]。本研究对结直肠肝转移癌组织、结直肠癌组织、癌旁组织、正常黏膜组织的 c-met 蛋白表达情况及 MVD 值的检测可知, 结直肠肝转移癌标本 c-met 蛋白表达的阴性率较癌旁组织、正常黏膜组织低, 但与结直肠癌组织比较无显著差异, 提示 c-met 原癌基因在结直肠癌发病早期即开始起作用^[11-15]。本研究中四种组织的 MVD 值检测情况可知, 结直肠肝转移癌标本 MVD 值明显高于癌旁组织、正常黏膜组织, 但与结直肠癌组织中的 MVD 值较为相近, 以 CD34 抗体为荧光标记血管内皮细胞来计算 MVD 数值, 结果发现 MVD 在结直肠肝转移癌组织中较癌旁组织、正常黏膜组织明显增加。从表中 c-met 蛋白表达阳性、阴性与微血管密度的关系可知, c-met 表达阳性者 MVD 值越高, 表明 c-met 蛋白表达阳性与 MVD 呈显著的关系。综上所述, 结直肠癌发生肝转移与 c-met 蛋白的表达存在较为重要的关系, 检测 c-met 蛋白和 MVD 值可作为预测结直肠癌是否发生肝转移的指标, 故 c-met 蛋白和 MVD 联合检测对结直肠肝转移癌早期诊断具有较为重要的临床价值。

参考文献

- [1] 孙燕来. HGF/c-met 信号转导通路在结直肠癌同时性肝转移中的作用[D]. 济南: 山东大学, 2013:6-57.
- [2] 鲍敏. c-met 在结直肠癌中的表达及发生发展中的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012:6-58.
- [3] 姚皓. 结直肠癌中 CD151 和 CD31 表达及对肝转移影响的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013:4-49.
- [4] 周逢强, 齐艳美. c-met 蛋白在大肠癌组织的表达及其与肿瘤肝转移的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(10):1727-1728.
- [5] 韦焯, 许剑民, 卢雪一, 等. c-met protooncogene 在结直肠肝转移诊断中的应用[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(12):993-997.
- [6] 吴君辉, 周卫, 刘凯, 等. c-met 蛋白在大肠癌组织中的表达与肿瘤肝转移的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(9):676-677.
- [7] Zeng Z, Weiser MR, D'Alessio M, et al. Immunoblot analysis of c-met expression in human colorectal cancer: overexpression is associated with advanced stage cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2004, 21(5):409-417.
- [8] 张可爽, 孔心涓, 赵清喜, 等. 结直肠癌组织 c-met 表达及与肿瘤血管生成关系[J]. 齐鲁医学杂志, 2010, 25(4):294-296.
- [9] 吴子刚, 贾文婷, 陈东燕, 等. c-met 基因表达与大肠腺瘤演化与癌变过程相关性的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(23):1780-1782.
- [10] 丁洪基. 肿瘤微血管密度检测及其临床病理意义[J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3):241-243.
- [11] Wang H, Keiser JA. Hepatocyte growth factor enhances MMP activity in human endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 272(3):900-905.
- [12] Liu C, Park M, Tsao MS. Overexpression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas [J]. Oncogene, 1992, 7(1):181-185.
- [13] Bauer TW, Fan F, Lin W, et al. Insulinlike growth factor-I-mediated migration and invasion of human colon carcinoma cells requires activation of c-met and urokinase plasminogen activator receptor[J]. Ann Surg, 2005, 241(5):748-756.
- [14] Davies G, Jiang WG, Mason MD, et al. Cell-cell adhesion molecules and signaling intermediates and their role in the invasive potential of prostate cancer cells[J]. J Urol, 2000, 163(3):985-992.
- [15] Fazekas K, Csuka O, Köves I, et al. Experimental and clinicopathologic studies on the function of the HGF receptor in human colon cancer metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2000, 18(8): 639-649.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 侯雷, 赵明明, 孙宝明, 等. c-met 蛋白在结直肠肝转移癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(7):980-982. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.023

Cite this article as: HOU L, ZHAO MM, SUN BM, et al. c-met protein expression in colorectal cancer liver metastases[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(7):980-982. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.023