

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.07.0370

·论著·

肝癌衍生生长因子在胃腺癌组织中的表达及意义

李惠芬, 马桂芳, 宋祥和

(盐城卫生职业技术学院, 江苏 盐城 224001)

【摘要】目的 探讨肝癌衍生生长因子(HDGF)在胃腺癌发生、发展及转移中的作用。**方法** 运用免疫组织化学 S-P 方法检测 32 例正常胃上皮组织、60 例胃腺癌组织中 HDGF 的表达, 同时检测血管内皮生长因子(VEGF)在胃腺癌组织中的表达。采用 χ^2 检验比较 HGDF 在两种组织中的表达, 分析 HDGF 表达与胃腺癌临床病理学因素和 VEGF 的关系。**结果** 胃腺癌组织中 HDGF 的阳性表达率为 68.3%, 正常胃上皮组织中 HDGF 的阳性表达率为 25.0%, 两者差异有统计学意义($\chi^2=15.752, P<0.01$); HDGF 表达与胃腺癌组织的浸润程度($\chi^2=6.459, P=0.011$)和淋巴结转移有关($\chi^2=5.844, P=0.016$); HDGF 与 VEGF 表达呈正相关。**结论** HDGF 在胃腺癌组织中的表达显著高于在正常胃上皮组织中的表达, 与胃腺癌浸润程度和淋巴结转移密切相关, 与 VEGF 表达呈正相关, 提示 HDGF 在胃腺癌的发生、发展及转移中具有重要作用。

【关键词】胃腺癌; HDGF; VEGF

【中图分类号】R735 【文献标识码】A 【文章编号】1003—6350(2014)07—0953—03

Expression and significance of hepatoma-derived growth factor in gastric adenocarcinoma. LI Hui-fen, MA Gui-fang, SONG Xiang-he. Yancheng Institute of Health Sciences, Yancheng 224001, Jiangsu, CHINA

[Abstract] **Objective** To explore the effect of on occurrence, development, and metastasis of gastric adenocarcinoma. **Methods** Based on immunohistochemical S-P method, the expression of HDGF in gastric adenocarcinoma tissues of 60 cases and normal gastric epithelial tissues of 32 cases were detected, as with vascular endothelial growth factor(VEGF) in gastric adenocarcinoma tissues. Compared the expression of HDGF in both tissues and analyzed the relationship between HDGF and clinical pathology, VEGF. **Results** The positive rate of HDGF in gastric adenocarcinoma tissues was 68.3%, significantly higher than 25.0% in normal gastric epithelial tissues ($\chi^2=15.752, P<0.01$). The expression of HDGF was significantly correlated to immersion degree ($\chi^2=6.459, P=0.011$) and lymph node metastasis ($\chi^2=5.844, P=0.016$). HDGF was positively correlated to VEGF. **Conclusion** HDGF in gastric adenocarcinoma tissues was greater than normal gastric epithelial tissues, as well as it was closely correlated to immersion degree, lymph

通讯作者: 李惠芬。E-mail: 437835649@qq.com

-
- pathological parameters [J]. Br J Cancer, 2007, 96(3): 477-84.
- [7] Cilloni D, Messa F, Rosso V, et al. Increase sensitivity to chemotherapeutic agents and cytoplasmatic interaction between NPM leukemic mutant and NF-kappaB in AML carrying NPM1 mutations [J]. Leukemia, 2008, 22(6): 1234-1240.
- [8] Jeong EG, Lee SH, Yoo NJ, et al. Absence of nucleophosmin 1 (NPM1) gene mutations in common solid cancers [J]. APMIS, 2007, 115(4): 341-346.
- [9] Wong JC, Hasan MR, Rahman M, et al. Nucleophosmin 1, upregulated in adenomas and cancers of the colon, inhibits p53-mediated cellular senescence [J]. Int J Cancer, 2013, 133(7): 1567-77.
- [10] Feuerstein N, Chan PK, Mond JJ. Identification of numatrin, the nuclear matrix protein associated with induction of mitogenesis, as the nucleolar protein B23. Implication for the role of the nucleolus in early transduction of mitogenic signals [J]. J Biol Chem, 1988, 263 (22): 10608-10612.
- [11] Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biological and clinical features [J]. Blood, 2007, 109(3): 874-885.
- [12] Hingorani K, Szebeni A, Olson MO. Mapping the Functional Domains of Nucleolar Protein B23 [J]. J Biol Chem, 2000, 275(32): 24451-24457.
- [13] Cazzaniga G, Dell'Oro MG, Mecucci C, et al. Nucleophosmin mutations in childhood acute myelogenous leukemia with normal karyotype [J]. Blood, 2005, 106(4): 1419-1422.
- [14] Falini B, Martelli MP, Bolli N, et al. Immunohistochemistry predicts nucleophosmin (NPM) mutations in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2006, 108(6): 1999-2005.
- [15] Quentmeier H, Martelli MP, Dirks WG, et al. Cell line OCI/AML3 bears exon-12 NPM gene mutation-A and cytoplasmic expression of nucleophosmin [J]. Leukemia, 2005, 19(10): 1760-1767.
- [16] Nakagawa M, Kameoka Y, Suzuki R. Nucleophosmin in acute myelogenous leukemia [J]. N Engl J Med, 2005, 352: 1819-1820.
- [17] Kasprzycka M, Marzec M, Liu X, et al. Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase (NPM/ALK) oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(26): 9964-9969.

(收稿日期: 2013-12-30)

node metastasis and VEGF. HDGF may have great effect on occurrence, development, and metastasis of gastric adenocarcinoma.

【Key words】 Gastric adenocarcinoma; Hepatoma-derived growth factor (HDGF); Vascular endothelial growth factor (VEGF)

在我国,胃癌的死亡率居常见恶性肿瘤之首^[1],而胃腺癌是胃癌最常见的一种,发生率占胃癌的95%^[2],死亡率占胃癌的14%,居各类癌症死亡率首位^[3]。Nakamura等于1994年从人肝癌细胞系HuH-7培养液中成功分离出一种新的生长因子并命名为肝癌衍生生长因子(Hepatoma-derived growth factor,HDGF),国内外一系列研究结果显示HDGF可能是一个普遍的肿瘤相关因子,在多种肿瘤组织如肝癌、非小细胞肺癌、结肠癌中高表达,研究认为HDGF具有促进细胞增殖和组织分化的作用,进而促进新生血管形成,与肿瘤的发生、发展以及转移等密切相关^[4-5]。然而目前对于HDGF的研究仍处于初级阶段,本研究拟通过分析HDGF在胃腺癌组织和正常胃上皮组织中的表达、胃腺癌组织中HDGF表达与临床病理学特征的关系、胃腺癌组织中HDGF和VEGF表达的关系来探讨HDGF在胃腺癌发生、发展及转移中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年3月至2013年9月盐城市第一人民医院病理科胃腺癌标本60例,所有标本均为手术切除,术前未经放疗、化疗,取同期正常胃上皮组织标本32例作为对照,并获取患者的年龄、性别、临床病理学相关指标。60例胃腺癌标本中男性41例,年龄39~78岁,女性19例,年龄41~77岁,其中未侵入浆膜24例,侵入浆膜36例;29例伴有淋巴结转移。

1.2 试剂 (1)兔抗HDGF:稀释度1:100,北京博奥森生物技术有限公司产品;(2)鼠抗HDGF:稀释度1:1000,福州迈新生物技术公司产品;(3)SP免疫组化试剂盒,福州迈新生物技术公司;(4)PBS磷酸盐缓冲液,福州迈新生物技术公司;(5)DAB显色液,福州迈新生物技术公司。

1.3 方法 采用免疫组化S-P法。步骤如下:石蜡切片60°温箱烘烤5 min;二甲苯脱蜡2次,每次10 min,梯度酒精脱水;PSB冲洗3次,每次3 min;内源性过氧化酶阻断10 min;高压组织抗原修复;滴加一抗,4℃孵育过夜;二抗室温孵育45 min;链霉菌抗生素蛋白过氧化物酶室温孵育45 min;DAB显色5~10 min;苏木素复染;脱水、透明、封固后光镜下观察。

1.4 结果判定 采用双盲法由两名病理科医生判定。参阅相关文献^[6],若胞核内出现棕黄色颗粒,为HDGF表达阳性染色,高倍镜下(×400)观察,每

张均切片随机选择50个视野,每个视野下读取200个细胞,将≥90%的肿瘤细胞的胞浆和胞核染色均强于或等于血管内皮细胞则判断为阳性表达,否则为阴性表达。参阅相关文献^[7],若胞浆内出现棕黄色颗粒,为VEGF表达阳性染色,高倍镜下(×400)观察,每一张切片均随机选择5个视野,每个视野下读取200个细胞,阳性细胞占比高于25%为阳性表达,否则为阴性表达。

1.5 统计学方法 应用SPSS13.0软件进行数据统计分析,采用 χ^2 检验分析HDGF在两种组织中表达的比较、HDGF与胃腺癌临床病理学特征的关系、胃腺癌组织中HDGF与VEGF表达的关系,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃腺癌组织和正常胃上皮组织中HDGF的表达 60例胃腺癌组织中,HDGF阳性表达41例,阴性表达19例,阳性表达率为68.3%,而32例正常胃上皮组织中阳性表达8例,阴性表达24例,阳性表达率为25.0%,两者差异有统计学意义($\chi^2=15.752, P<0.01$)。

2.2 胃腺癌组织中HDGF表达与临床病理学因素的关系 胃腺癌组织中,HDGF表达与浸润程度($\chi^2=6.459, P=0.011$)和淋巴结转移相关($\chi^2=5.844, P=0.016$),浸润程度越高HDGF阳性表达率越高,有淋巴结转移者HDGF阳性表达率高于无淋巴结转移者,而与性别、年龄、肿瘤部位及分化程度均无关($P>0.05$),见表1。

表1 胃腺癌组织HDGF表达与临床病理学因素的关系(例)

因素	类别	例数	阳性表达	阴性表达	χ^2 值	P值
性别	男性	41	25	16	0.026	0.872
	女性	19	12	7		
年龄(岁)	≥60	42	26	16	1.429	0.232
	<60	18	14	4		
肿瘤部位	胃底贲门	28	16	12	1.405	0.495
	胃体	16	12	4		
	胃窦	16	10	6		
分化程度	高分化	18	14	4	1.667	0.435
	中分化	15	10	5		
	低或未分化	27	16	11		
淋巴结转移	有	29	25	4	5.844	0.016
	无	31	18	13		
浸润程度	未及浆膜	24	11	13	6.459	0.011
	侵及浆膜	36	28	8		

2.3 胃腺癌组织中 HDGF 与 VEGF 表达的关系 HDGF 阳性表达的 41 例中,有 33 例 VEGF 为阳性表达($\chi^2=11.130, P<0.01$),列联系数 C=0.396,HDGF 与 VEGF 表达呈正相关。

3 讨 论

HDGF 表达在胃腺癌的发生、发展、转移中有重要作用。Hu 等^[8]研究比较 HDGF 在肝癌组织与临近正常肝组织中的表达,结果显示 HDGF 在肝癌组织中的表达水平明显高于正常肝组织。本研究以 60 例胃腺癌组织为研究组,32 例正常胃上皮组织为对照组,采用免疫组化技术检测两种组织中 HDGF 的表达情况,结果显示研究组的阳性表达为 41 例,阳性表达率为 68.3%,显著高于对照组阳性表达为 8 例,阳性表达率为 25.0%,差异有统计学意义($\chi^2=15.752, P<0.01$),表明 HDGF 表达在胃腺癌的发生中可能有重要作用。有学者研究 317 例胃癌组织中 HDGF 的表达,结果发现 HDGF 的表达与胃癌的肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移以及无瘤生存期密切相关^[9]。本研究对胃腺癌组织中 HDGF 的表达与临床病理学特征的关系行卡方检验,结果显示,HDGF 表达与浸润程度和淋巴结转移密切相关,而与性别、年龄、肿瘤部位及分化程度无关,表明 HDGF 表达在胃腺癌的发展、转移中有可能有重要作用。

研究表明 VEGF 主要通过刺激内皮细胞增殖和增加血管通透性的方式,在肿瘤的病理性血管发生和肿瘤的发展、转移中起着重要作用^[10]。Everett 等^[11]的研究结果显示 HDGF 可能是通过诱导 VEGF 促进肿瘤血管的生成,进而促进肿瘤的生长,增加转移的风险。目前已有研究显示,HDGF 与 VEGF 的表达在一些恶性肿瘤组织中呈正相关^[5,12]。本研究结果显示,在胃腺癌组织中 HDGF 与 VEGF 的表达呈正相关,在 HDGF 阳性表达的 41 例中有 33 例出现了 VEGF 的阳性表达,与文献报道一致,提示 HDGF 通过诱导 VEGF 生成的方式可能是其影响胃腺癌发生、发展和转移的

机制之一,但具体的机制还有待进一步研究。

综上所述,HDGF 在胃腺癌组织中的表达显著高于在正常胃上皮组织中的表达,与胃腺癌浸润程度和淋巴结转移密切相关,与 VEGF 表达呈正相关,提示 HDGF 在胃腺癌的发生、发展及转移中具有重要作用。

参 考 文 献

- [1] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:957.
- [2] 邓建国,付 侠,王瑞琼,等. CT 和 MRI 对胃癌的诊断和分期[J].中外医疗,2010,29(13): 183-184.
- [3] 李光会.胃腺癌的探讨与治疗[J].中国现代药物应用,2009,3(17): 192-193.
- [4] 刘海平,胡泽民.肝癌衍生生长因子与肿瘤关系的研究进展[J].中华普通外科学文献(电子版),2012,6(4): 342-345.
- [5] 周世杰,许绍发,张海青,等.Ⅰ期非小细胞肺癌中肝癌衍生生长因子的表达及其临床意义[J].中国肺癌杂志,2007,10(4): 291-295.
- [6] Nakamura H, Izumoto Y, Kambe H, et al. Molecular cloning of complementary DNA for a novel human hepatoma-derived growth factor. Its homology with high mobility group-1 protein [J]. J Biol Chem,1994,269(40): 25143-25149.
- [7] Yano T, Tanikawa S, Fujie T, et al. Vascular endothelial growth factor expression and neovascularisation in non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(5): 601-609.
- [8] Hu TH, Huang CC, Liu LF, et al. Expression of hepatoma-derived growth factor in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2003, 98(7): 1444-1456.
- [9] Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y, et al. Expression of hepatoma-derived growth factor is correlated with lymph node metastasis and prognosis of gastric carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(1): 117-122.
- [10] 卞兆新,侯振江.血管内皮生长因子及其受体在胃癌研究中的进展[J].现代预防医学,2006,33(12): 2330-2331.
- [11] Everett AD, Bushwell J. Hepatoma derived growth factor is a nuclear targeted mitogen [J]. Curr Drug Targets, 2003, 4(5): 367-371.
- [12] Narron JV, Stoops TD, Barrington K, et al. Hepatoma-derived growth factor is expressed after vascular injury in the rat and stimulates smooth muscle cell migration [J]. Pediatr Res, 2006, 59(6): 778-783.

(收稿日期:2013-10-11)