

# HGF、c-MET 及 VEGF 在非小细胞肺癌中的表达和意义

李胜 梁环宇 祝敬燕 邱国辉 姜婷婷 曹乃芹 侯懿芸

山东省潍坊市中医院, 山东 潍坊 261000

**【摘要】** 目的 研究肝细胞生长因子(HGF)、肝细胞生长因子受体(c-MET)及血管内皮生长因子(VEGF)在非小细胞肺癌中的表达和意义。方法 选择我院 2019 年 1 月—2021 年 1 月期间收入的原发性非小细胞肺癌患者 150 例作为研究组,并选择我院同期健康对照组 65 例作为对照组,观察两组入选者 HGF、c-MET 和 VEGF 阳性率,在不同组织学、病理分期、分化程度 HGF、c-MET 和 VEGF 阳性率。结果 鳞癌与腺癌患者 HGF、VEGF 阳性率之间无差异,Ⅰ—Ⅱ期与患者 HGF 阳性率之间无差异,不同分化程度下患者 HGF 阳性率之间无差异, $P>0.05$ ;研究组 HGF、c-MET、VEGF 阳性率高于对照组,腺癌 c-MET 阳性率高于鳞癌,Ⅲ—Ⅳ期患者 c-MET、VEGF 阳性率高于Ⅰ—Ⅱ期,低分化/未分化患者 c-MET 阳性率高于高分化、中分化组,中分化、低分化/未分化组 VEGF 阳性率高于高分化组,差异有统计学意义, $P<0.05$ 。结论 HGF、c-MET 和 VEGF 对非小细胞肺癌的发生与发展提供了重要意义,其中 c-MET 和 VEGF 可作为预测非小细胞肺癌预后的重要标志物,对患者诊断治疗起到一定帮助,值得应用。

**【关键词】** HGF;c-MET;VEGF;非小细胞肺癌;表达

肺腺癌同肺鳞癌共同属于非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC),一般较晚发生淋巴结转移,已经成为全球发病率最高的恶性肿瘤,其中 $>90\%$ 的患者被诊断为非小细胞肺癌,预后不佳,5 年生存率较低<sup>[1]</sup>。多数患者就诊时已处于中晚期阶段,侵袭和转移是临床治疗失败的重要因素,早期诊断对患者治疗具有重要意义<sup>[2]</sup>。其中肝细胞生长因子(HGF)是一段由间质细胞分泌的,且具有粗分裂分化、血管生成作用的多肽,已经证实在肿瘤发生发展中发挥了重要作用<sup>[3]</sup>。与受体 c-MET 蛋白结合后,HGF 能够发挥生理病理作用。血管内皮生长因子(VEGF)能够引发血管内皮细胞的迁移,在功能上与 HGF 及 c-MET 蛋白在功能上类似<sup>[4]</sup>。本文将 HGF、c-MET、VEGF 纳入非小细胞肺癌中进行检测,分析三者表达程度与疾病之间的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将我院 2019 年 1 月—2021 年 1 月期间收入的 150 例原发性非小细胞肺癌患者作为研究组,并选择我院同期健康对照组 65 例作为对照组。

纳入标准<sup>[5]</sup>:①研究组符合我院《2020 年 CSCO 小

细胞肺癌诊疗指南》诊断标准;②经过病理科诊断确诊;③未接受过放疗、化疗;④符合我院伦理委员会认可。

排除标准:①既往确诊复发患者;②患免疫系统疾病。研究组:女 89 例,男 61 例,年龄为 26~84 岁,平均为 $(45.85\pm 4.14)$ 岁;病理分期:Ⅰ—Ⅱ期 72 例,Ⅲ—Ⅳ期 78 例。对照组:女 82 例,男 68 例,年龄为 26~83 岁,平均为 $(45.21\pm 4.22)$ 岁。两组性别、年龄资料上无差异, $P>0.05$ ,可研究。

**1.2 方法** 免疫组化染色结果判断标准:所有标本常规石蜡包埋,4 $\mu$ m 厚连续切片,60 $^{\circ}$ C 温箱烘烤 90 min。使用 EnVision 二步法,实验过程严格按照试剂盒说明书操作,高温高压抗原修复,DAB 显色,PBS 代替一抗为阴性对照,已知阳性的肺组织为阳性对照。HGF、c-MET 和 VEGF 阳性定位于细胞质。免疫组化判断标准:HGF 和 VEGF 主要分布于肿瘤细胞胞质,在间质细胞有少量分布,部分血管内皮细胞也可见着色;c-MET 仅分布于肿瘤细胞胞质和胞膜中,只有少数正常肺组织组化可见少量着色,400 倍镜下记阳性细胞较多的 5 个视野的阳性细胞数, $<5\%$ 或无着色为阴性, $\geq 5\%$ 为阳性。

基金项目:潍坊市科技发展计划项目(2020YX017)

作者简介:李胜,女,(1974—),山东潍坊人,本科,副主任医师,研究方向:呼吸系统疾病

**1.3 观察指标** 记录两组入选者 HGF、c-MET 和 VEGF 阳性情况,以及在不同组织学、不同病理分期、分化程度下 HGF、c-MET 和 VEGF 阳性率<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学处理** 本研究采用 SPSS 18.0 统计软件对本文数据进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组 HGF、c-MET 和 VEGF 表达** 研究组 HGF、c-MET、VEGF 阳性率高于对照组,差异有统计学意义,  $P < 0.05$ , 见表 1。

表 1 两组 HGF、c-MET 和 VEGF 表达(%)

组别	HGF	c-MET	VEGF
研究组(n=150)	78(52.00)	81(54.00)	72(48.00)
对照组(n=65)	6(9.23)	8(12.31)	7(10.77)
$\chi^2$	34.846	32.493	27.045
P	0.000	0.000	0.000

**2.2 肺癌不同组织学在 HGF、c-MET 及 VEGF 表达** 鳞癌与腺癌患者 HGF、VEGF 阳性率之间无差异,  $P > 0.05$ ; 腺癌 c-MET 阳性率高于鳞癌, 差异显著,  $P < 0.05$ , 见表 2。

表 2 HGF、c-MET 及 VEGF 表达在肺癌不同组织学的表达(%)

组织学类型	HGF	c-MET	VEGF
鳞癌(n=68)	31(45.59)	23(33.82)	32(47.06)
腺癌(n=82)	37(45.12)	60(75.00)	40(48.78)
$\chi^2$	0.003	23.286	0.044
P	0.954	0.000	0.834

**2.3 肺癌不同病理分期 HGF、c-MET 及 VEGF 表达** I—II 期与患者 HGF 阳性率之间无差异, III—IV 期患者 c-MET、VEGF 阳性率高于 I—II 期, 差异显著,  $P < 0.05$ , 见表 3。

表 3 肺癌不同病理分期 HGF、c-MET 及 VEGF 表达(%)

组织学类型	HGF	c-MET	VEGF
I—II 期(n=72)	35(48.61)	32(44.44)	21(29.17)
III—IV 期(n=78)	34(43.59)	57(73.08)	38(48.72)
$\chi^2$	0.380	12.720	5.996
P	0.538	0.000	0.014

**2.4 肺癌不同分化程度 HGF、c-MET 及 VEGF 表达** 不同分化程度下患者 HGF 阳性率之间无差异, 低分化/未分化患者 c-MET 阳性率高于高分化、中分化组, 中分化、低分化/未分化组 VEGF 阳性率高于高分化组, 差异显著,  $P < 0.05$ , 见表 4。

表 4 肺癌不同分化程度 HGF、c-MET 及 VEGF 表达(%)

分化程度	HGF	c-MET	VEGF
高分化(n=81)	33(40.74)	29(35.80)	28(34.57)
中分化(n=43)	18(41.86)	28(65.12)	24(55.81)
低分化/未分化(n=26)	11(41.31)	25(96.15)	14(53.85)
$\chi^2$	0.027	31.583	6.383
P	0.987	0.000	0.041

## 3 讨 论

肺癌已经成为临床恶性肿瘤中发病最高且死亡率最高的癌症, 临床病理类型中主要类型有 2 类, 即腺癌和鳞癌, 常规化疗方式仅能暂时缓解患者痛苦, 但预后较差, 近 5 年生存率较低。临床普遍认为肿瘤新生血管生成是肿瘤生长与发展的基础, 新生血管生成由多种因素综合长期影响的结果<sup>[7]</sup>。

肝细胞生长因子(HGF)是目前已知的生物学活性最广泛的细胞因子, 是由间质源性细胞如成纤维细胞、平滑肌细胞等产生的多效生长因子。HGF 能够激活 c-MET/HGF 受体酪氨酸激酶, 在肿瘤发展中具有一定增殖、侵袭的生物学效应<sup>[8]</sup>。而 c-MET 作为其唯一酪氨酸激酶受体, 参与诱导多种上皮细胞有丝分裂, 运动能力增强, 在上皮生长、组织分化、损伤修复等过程中发挥了重要调控作用<sup>[9]</sup>。目前已经有诸多恶性肿瘤患者伴有 c-MET 基因的扩增与过度表达<sup>[10]</sup>。VEGF 是一种血管生成促进因子, 可促进内皮细胞增殖, 诱导肿瘤血管生成, 在肿瘤细胞的浸润、转移中发挥着重要作用, 当前已经有 VEGF 为靶点的抗血管生成, 药贝伐珠单抗用于晚期肺癌的治疗<sup>[11]</sup>。本文通过将三者纳入非小细胞肺癌患者中, 结果显示与正常组织相比, 肺癌患者 HGF、c-MET、VEGF 阳性率更高, 证实了三者可用于非小细胞肺癌的诊断。腺癌 c-MET(75.00%) 阳性率高于鳞癌 33.82%, III—IV 期患者 c-MET(73.08%)、VEGF 阳性率(48.72%) 高于 I—II 期 44.44%、29.17%, 低分化/未分化组 c-MET 阳性率达到 96.

15%,明显高于高分化、中分化组。分级分期越晚,分化越差,阳性率存在升高的趋势<sup>[12]</sup>。VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,在机体诱导血管新生,是主要的血管生成调节因子之一,能够直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,与肿瘤转移、侵袭以及肿瘤血管生成密切相关<sup>[13]</sup>。范伟等<sup>[14]</sup>学者证实了 VEGF 在非小细胞肺癌诊断的价值。高分化患者 VEGF 阳性率达到 34.57%,分级越低阳性率越高。

综上所述,HGF、c-MET、VEGF 可能共同参与了非小细胞肺癌的发生和发展,其中 c-MET、VEGF 可作为了解非小细胞肺癌患者预后的标记物,判断患者病情及治疗方向。

#### 参考文献

- [1] 丁薇,黄佳茹,刘明,等.支气管肺泡灌洗液及血清中 HGF、TGF- $\beta$ 1 水平对早期非小细胞肺癌的诊断价值[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2019,26(5):435-438.
- [2] 郑琪,廖子君,马婕群,等.吉西他滨靶向 HGF/cMET 通路对非小细胞肺癌 A549 细胞迁移和侵袭的影响[J].山西医科大学学报,2020,51(4):275-282.
- [3] 陈恒屹,何勇.肝细胞生长因子/间质上皮转化因子信号通路与非小细胞肺癌靶向治疗耐药的关系及机制研究进展[J].中国医学科学院学报,2021,43(2):259-264.
- [4] 姜丽真,尹涛,石庆芳,等.临床病理学因素、c-MET 对 IB 期非小细胞肺癌切除术患者预后的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(32):44-50.
- [5] 张新.《2020 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南》解读[J].临床内科杂志,2020,37(11):820-822.
- [6] 杨谦,张军,杜少杰,等.银杏叶总黄酮通过抑制 c-Met 介导的上皮-间充质转化对人肺癌细胞迁移和侵袭的影响[J].中国药师,2020,23(9):1710-1714.
- [7] 李丽娜,徐瑞,王玉珍,等.EGFR 基因敏感突变晚期非小细胞肺癌患者血清 c-MET 基因表达变化及其意义[J].山东医药,2018,58(43):27-30.
- [8] 黄晖,李丽华,万敏娜,等.非小细胞肺癌化疗敏感性与 EML4-ALK、EGFR、KRAS、c-MET 基因状态的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(5):59-64.
- [9] 沈波,张浩,毛爽,等.柴胡皂苷 D 调控 VEGF/VEGFR2 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移及侵袭[J].中国医学创新,2021,18(8):22-27.
- [10] 成龙,曾强林,杜国波,等.VEGF 抑制剂联合酪氨酸激酶抑制剂一线治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J].现代肿瘤医学,2022,30(6):1011-1016.
- [11] 韩松岩,赵楠,李丹.非小细胞肺癌动态增强磁共振成像参数与血清 PCNA、Survivin 及 VEGF 表达的相关性研究[J].中国医学装备,2022,19(2):72-76.
- [12] 路璐,潘峰,赵成,等.缺氧诱导因子-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子与非小细胞肺癌中临床病理特征和预后关系的研究[J].临床肺科杂志,2021,26(3):411-417.
- [13] 曹鹏飞,李美君.康莱特在 III 期~IV 期非小细胞肺癌化疗患者中的应用及其血清 CYFRA21-1、CEA 与 VEGF 的影响[J].吉林医学,2021,42(3):580-582.
- [14] 范伟,孙振宇,孟祥宽,等.血清 CEA、CYFRA21-1、VEGF、STK1 及 SF 联合检测在非小细胞肺癌患者诊断中的价值分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(3):480-483,507.