

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.023
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0115-05

MSI、HGF 与大肠癌患者预后关系的初步研究

付英, 周皓岚, 朱秀娟

(四川省巴中市中医医院 病理科, 四川 巴中 636000)

摘要: 目的 探讨微卫星不稳定性 (MSI) 和肝细胞生长因子 (HGF) 对大肠癌患者预后的影响。**方法** 选取 2011 年 4 月-2014 年 7 月四川省巴中市中医医院收治的大肠癌患者 80 例, 记录 MSI 患者和 HGF 阳性患者的生存率, 对患者的临床资料进行单因素和 COX 回归分析。**结果** MSI 患者 14 例, 1、3 和 5 年生存率分别为 92.86%、85.71% 和 71.43%; 非 MSI 患者 14 例, 1、3 和 5 年生存率分别为 92.42%、74.24% 和 56.06%。HGF 阳性患者 14 例, 1、3 和 5 年生存率分别为 89.47%、73.68% 和 54.39%; HGF 阴性患者 14 例, 1、3 和 5 年生存率分别为 100.00%、82.61% 和 73.91%。不同大体类型、TNM 分期、分化程度、是否淋巴结转移、辅助化疗、MSI、HGF 阳性和阴性患者的 5 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TNM 分期 III、IV, 以及淋巴结转移、HGF 阳性是影响大肠癌患者生存状况的独立危险因素, 辅助化疗和 MSI 是患者生存的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** MSI、HGF 与大肠癌患者预后密切相关, 其中 MSI 患者比非 MSI 患者预后佳, 而 HGF 阳性患者预后较阴性患者差。

关键词: 微卫星不稳定性; 肝细胞生长因子; 大肠癌; 预后

中图分类号: R735.34

文献标识码: A

Influences of microsatellite instability and hepatocyte growth factor on prognosis of patients with colorectal cancer

Ying Fu, Hao-lan Zhou, Xiu-juan Zhu

(Department of Pathology, Bazhong Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Bazhong, Sichuan 636000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of microsatellite instability (MSI) and hepatocyte growth factor (HGF) on the prognosis of patients with colorectal cancer. **Methods** Eighty patients with colorectal cancer in our hospital from April 2011 to July 2014 were selected. The survival rates of the patients with MSI and the HGF-positive patients were recorded. The clinical data of the patients were analyzed with univariate and COX regression analyses. **Results** In the 14 cases of MSI patients, 1-, 3- and 5-year survival rates were 92.86%, 85.71% and 71.43% respectively; in the 66 cases of the non-MSI patients, 1-, 3-, 5-year survival rates were 92.42%, 74.24% and 56.06% respectively. In the 57 cases of HGF-positive patients, 1-, 3- and 5-year survival rates were 89.47%, 73.68% and 54.39% respectively; while in the 23 cases of HGF-negative patients, 1-, 3- and 5-year survival rates were 100.00%, 82.61% and 73.91% respectively. There were significant differences in the 5-year survival rates of the patients with different pathological types, TNM stages, differentiation degree, lymph node metastasis, adjuvant chemotherapy, MSI and HGF expressions ($P < 0.05$). TNM stage III and IV, lymph node metastasis and HGF positivity were the independent risk factors influencing the survival status of the colorectal cancer patients. Adjuvant chemotherapy and MSI were the protective factors for the survival of the patients ($P < 0.05$). **Conclusions** MSI and HGF are the main factors influencing the prognosis of the patients with colorectal cancer. MSI patients have a better prognosis than non-

MSI patients, whereas HGF-positive patients have a worse prognosis than HGF-negative patients.

Keywords: microsatellite instability; hepatocyte growth factor; colorectal cancer; prognosis

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤,包括直肠癌和结肠癌,该病的发生与慢性炎症、遗传和环境因素等密切相关^[1-2]。目前,临床上尚无特异性指标用于大肠癌患者远期预后的预测,不利于诊疗的进行。因此,寻找一种能够准确评估患者预后的指标成为疾病治疗的重中之重。随着研究的不断深入,临床上对大肠癌的发病机制研究已深入到分子水平,其中公认的分子机制为基因的不稳定性。MSI是指由错配修复基因缺陷引起的DNA复制错配,从而产生微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)表型。赵喜连等^[3]认为,MSI与结直肠癌的临床病理特征关系密切,参与结直肠癌的发生、发展。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种重要的抗纤维化因子,具有修复受损组织器官、刺激肾小管形态发生的作用,已被证实广泛参与肿瘤的发展、转移^[4-5]。本研究对2011年4月-2014年7月四川省巴中市中医医院收治的80例大肠癌患者进行长达5年的随访,旨在明确MSI和HGF对患者生存状况的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2011年4月-2014年7月本院收治的大肠癌患者80例。其中,男性45例,女性35例;年龄28~75岁,平均(53.6±6.8)岁。直肠癌24例,结肠癌56例,其中高分化27例,中分化43例,低分化10例。

1.2 方法

采集入组患者的组织标本,用4%甲醛固定后常规包埋。采用免疫组织化学法测定MSI和HGF水平,肿瘤组织的细胞核呈棕黄色视为MSI,细胞膜或细胞质呈棕黄色为HGF阳性。收集入组患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤部位、大体类型、TNM分期、分化程度、淋巴结转移、辅助化疗等。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计学软件,生存分析用Kaplan-Meier法计算,Log-rank检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验,差异有统计学意义的相关因素进行COX回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MSI与非MSI患者的生存状况比较

MSI患者14例,1、3和5年生存率分别为92.86%、85.71%和71.43%;非MSI患者14例,1、3和5年生存率分别为92.42%、74.24%和56.06%,差异有统计学意义($\chi^2=7.724, P=0.008$)。见图1、2。

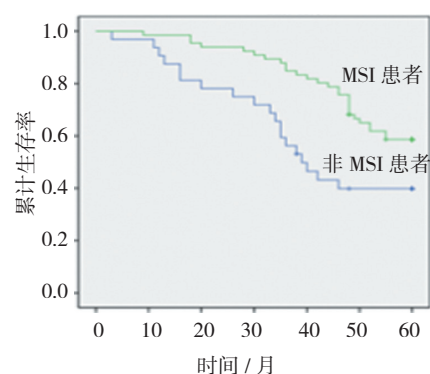
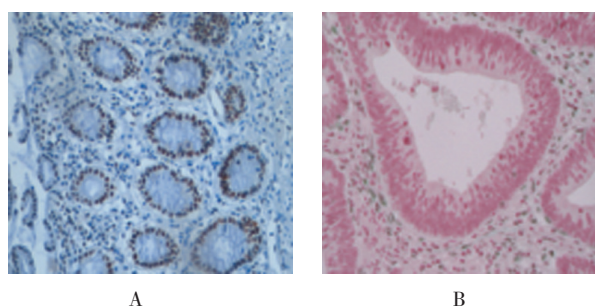


图1 MSI与非MSI患者的生存状况分析



A: 正常组织; B: 癌组织缺失(MSI)

图2 错配修复基因在大肠癌组织中的表达 (×400)

2.2 HGF阳性与阴性患者的生存状况比较

HGF阳性患者14例,1、3和5年生存率分别为89.47%、73.68%和54.39%;HGF阴性患者14例,1、3和5年生存率分别为100.00%、82.61%和73.91%,差异有统计学意义($\chi^2=5.628, P=0.019$)。见图3、4。

2.3 影响大肠癌患者生存状况的单因素分析

不同大体类型、TNM分期、分化程度、是否淋巴结转移、辅助化疗、MSI、HGF阳性和阴性患者的5年生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.4 影响大肠癌患者生存状况的COX回归分析

以是否死亡为因变量,其他指标为自变量,其中浸润癌、TNM分期Ⅲ、Ⅳ,以及低分化、淋巴结转移、

辅助化疗、MSI、HGF 阳性赋值为 1。TNM 分期 III、IV, 以及淋巴结转移、HGF 阳性是影响大肠癌患者生

存状况的独立危险因素, 辅助化疗和 MSI 是患者生存的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 影响大肠癌患者生存状况的单因素分析

因素	例数	5 年生存率例 (%)	χ^2 值	P 值	因素	例数	5 年生存率例 (%)	χ^2 值	P 值
年龄					分化程度				
≤ 65 岁	44	27 (61.36)	1.39	0.225	高分化	27	18 (66.67)	4.57	0.031
>65 岁	36	21 (58.33)			中分化	43	26 (60.47)		
性别					淋巴结转移				
男	45	28 (62.22)	0.52	0.396	是	32	14 (43.75)	4.27	0.039
女	35	20 (57.14)			否	48	34 (70.83)		
肿瘤部位					辅助化疗				
直肠	24	14 (58.33)	3.60	0.062	有	50	33 (66.00)	3.86	0.049
结肠	56	34 (60.71)			无	30	15 (50.00)		
大体类型					MSI				
隆起	58	44 (75.86)	6.34	0.013	是	14	10 (71.43)	3.91	0.041
浸润	4	1 (25.00)			否	66	37 (56.06)		
溃疡	8	3 (37.50)			HGF				
TNM 分期					阳性	57	31 (54.39)	5.17	0.023
I、II	39	29 (74.36)	阴性	23	17 (73.91)				
III、IV	41	19 (46.34)	5.36	0.020					

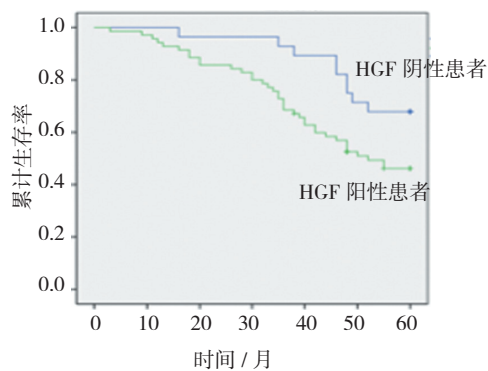
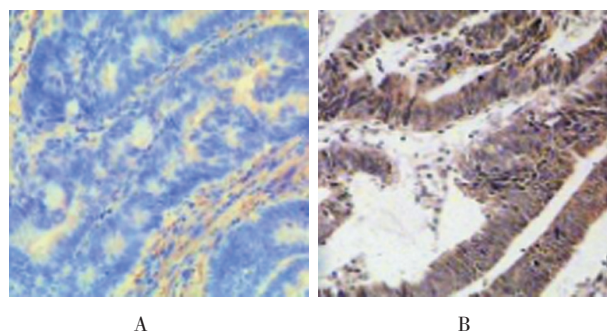


图 3 HGF 阳性与阴性患者的生存状况分析



A: HGF 阴性; B: HGF 阳性

图 4 HGF 在大肠癌组织中的表达 (× 400)

表 2 影响大肠癌患者生存状况的 COX 回归分析

因素	b	S _e	Wald χ^2	P 值	RR	95%CI	
						下限	上限
浸润癌	0.352	0.239	2.179	0.14	1.422	0.891	2.269
TNM 分期 III、IV	1.087	0.518	4.394	0.036	2.964	1.073	8.186
低分化	1.091	0.722	2.283	0.131	2.978	0.723	12.266
淋巴结转移	0.68	0.261	6.8	0.009	1.974	1.184	3.291
辅助化疗	-1.284	0.500	6.597	0.010	0.277	0.104	0.738
MSI	-0.681	0.311	4.795	0.029	0.506	0.275	0.931
HGF 阳性	0.833	0.38	4.814	0.028	2.301	1.093	4.844

3 讨论

大肠癌是一种消化道肿瘤,具有发病率和致死率高的特点,早期大肠癌并无明显的临床症状,患者主要表现为消化不良、大便潜血等,随着病情的不断发展,患者大便习惯改变,出现腹痛、腹部包块、便血、肠梗阻等症状,部分患者伴有贫血、消瘦等临床表现^[6]。大肠癌的发生、发展是由多基因参与的阶段性过程,目前国际上公认的大肠癌发生的分子机制主要包括 2 种,第一种是由 APC、P53 及 KRAS 参与的染色体不稳定性和抑癌基因突变,另一种是 DNA 错配修复功能障碍引起的 MSI。HGF 是一种多肽生长因子,具有促进细胞生长、迁移的作用,同时对各类肿瘤的转移均具有一定的诱导作用^[7]。目前,MSI 与大肠癌患者生存状况的关系仍是一个具有争议的问题,ZIADI 等^[8]认为 MSI 表型患者相对于微卫星稳定患者具有更好的预后,但仍有部分学者认为 MSI 意味着大肠癌患者生存状况不佳。本研究结果显示,MSI 和非 MSI 患者的 1 年生存率并无差异,但 MSI 患者的 3 年、5 年生存率高于非 MSI 患者。笔者认为,MSI 癌细胞的攻击性大大降低,但在激发机体免疫反馈方面仍具有明显作用,因此 MSI 患者的远期生存率更高。

HGF 可以由人体正常细胞生成,在生理状态下,HGF 可以与受体结合,发挥促进细胞组织再生和胚胎发育的过程,但是在肿瘤组织和癌旁组织中,HGF 往往呈现高表达状态。有研究证实,HGF 能够通过降低癌细胞间的黏附作用促进癌细胞运动,刺激肿瘤血管形成,从而对癌细胞的转移起到正面刺激作用。本研究结果显示,HGF 阳性患者的 5 年生存率仅为 54.39%,低于 HGF 阴性患者(73.91%),提示 HGF 过度表达不利于患者预后。这是因为,人体正常细胞和肿瘤细胞都能够表达 HGF 受体,但是正常细胞的 HGF 受体表达增加后段时间内可恢复至正常水平,而肿瘤细胞则持续表达 HGF 受体,从而提高癌细胞能动性,促进肿瘤扩散,这可能是 HGF 阳性患者生存状况不佳的主要原因^[9-10]。除促进癌细胞增生外,HGF 还能够通过诱发新血管床来刺激血管生成,并通过自分泌刺激环增加肿瘤的恶性程度,从而影响患者预后。吴宇辰等^[11]认为 MSI 状态对结直肠癌患者的化疗敏感性和预后具有重要意义,是影响患者无病进展时间的独立危险因素。杨光等^[12]的研究结果显示,MSI 患者的远期生存率低于微卫星稳定患者,是影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。彭俊玲等^[13]在研究中

提到,MSI 结直肠癌的转移风险较低,患者预后优于非 MSI 患者。申高飞等^[14]则认为,MSI 状态患者与微卫星稳定患者相比,表现出更好的预后。上述研究结果表明,MSI 患者的临床获益率是否有所提高尚无定论。本研究的单因素和 COX 回归分析结果显示,HGF 阳性是影响大肠癌患者生存状况的独立危险因素,而 MSI 是患者生存的保护因素。MSI 对大肠癌患者预后的影响在不同的研究报道中存在差异,可能由样本容量和样本采集方法不同引起,同时,现有的有关 MSI 与大肠癌患者生存状况关系的研究未对辅助化疗进行分层比较和回归校正,可能对结果造成一定影响。本研究在纳入辅助化疗比较的情况下,发现 MSI 大肠癌患者的生存状况仍优于非 MSI 患者。此外,与以往的研究相比,本研究在单因素分析中纳入更多的临床指标,多因素分析结果更为全面、可靠。

综上所述,MSI 和 HGF 是影响大肠癌患者生存状况的主要因素,其中 MSI 患者比非 MSI 患者预后佳,而 HGF 阳性患者预后较阴性患者差。值得提醒的是,本研究并未对 MSI 影响患者预后的确切机制进行深入探讨,猜测与患者的病理组织学表现有关,期待更严谨的实验研究,为明确 MSI 与 HGF 对大肠癌患者生存状况的影响提供科学的参考依据。

参 考 文 献:

- [1] 单宝珍,李胜保,王强,等. 大肠癌及其癌前组织中 EGFR 蛋白的表达及意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(11): 63-66.
- [2] YAN Z, YIN H, WANG R, et al. Overexpression of integrin-linked kinase (ILK) promotes migration and invasion of colorectal cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via NF- κ B signaling[J]. Acta Histochemica: Zeitschrift fur Histologische Topochemie, 2014, 116(3): 527-533.
- [3] 赵喜连, 郗彦凤, 白文启, 等. 错配修复蛋白和 p53 蛋白表达与结直肠癌的临床病理关系及其相关性 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(4): 370-374.
- [4] 孙燕来, 李增军, 徐忠法, 等. 肝细胞生长因子及其受体 c-Met 表达与结直肠癌同时性肝转移的相关性研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6): 598-601.
- [5] 阮柏, 王德盛, 刘杰, 等. HGF/Met 通路对肝癌细胞株 MHCC97-H 干细胞样表型的影响 [J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(5): 352-357.
- [6] DAMANIA D, SUBRAMANIAN H, BACKMAN V, et al. Network signatures of nuclear and cytoplasmic density alterations in a model of pre and postmetastatic colorectal cancer[J]. Journal of biomedical optics, 2014, 19(1): 1-11.
- [7] YONESAKA K, SATOH T, UEDA S, et al. Circulating hepatocyte growth factor is correlated with resistance to cetuximab in

- metastatic colorectal cancer[J]. *Anticancer Research: International Journal of Cancer Research and Treatment*, 2015, 35(3): 1683-1689.
- [8] ZIADI S, KSIAA F, GACEM R B, et al. Clinicopathologic characteristics of colorectal cancer with microsatellite instability[J]. *Pathology Research and Practice*, 2014, 210(2): 98-104.
- [9] 聂琳, 徐玉清. 非小细胞肺癌中 HGF/c-Met 信号通路及 EGFR-TKI 获得性耐药的关系 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(9): 703-705.
- [10] 孙燕来, 李增军. 肝细胞生长因子及其受体 c-Met 表达与胃癌肝转移的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(16): 2634-2637.
- [11] 吴宇辰, 张长胜, 梁斐, 等. 微卫星不稳定状态对 IV 期结直肠癌患者化疗反应性和预后的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 522-528.
- [12] 杨光, 郑绘霞, 武丽娜, 等. 结直肠癌中微卫星不稳定性与肝细胞生长因子表达的关系及预后因素 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(4): 283-288.
- [13] 彭俊玲, 汤涛, 叶祖禄, 等. 散发性结直肠癌微卫星不稳定状态与错配修复蛋白表达缺失及临床病理特征的相关性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 479-483.
- [14] 申高飞, 李进晶, 汪鑫, 等. 肿瘤分子分型在当代结直肠癌中的应用 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10): 1994-1997.

(张西倩 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要 (具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站 (www.zgxdyx.com) 查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语 (此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片 (黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向 (上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者·文题·刊名, 年, 卷 (期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者·书名·版次·出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制 [J]. <i>中国医学工程</i> , 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. <i>Orv Hetil</i> , 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全 (每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明 (参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。