

## 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的关系

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海

### ■背景资料

结肠腺癌是临床常见的肿瘤, 肿瘤周边淋巴管生成较多, 近年也有研究显示肿瘤中也可以有少量淋巴管生成, 而血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D是重要的淋巴管生成因子, 其高表达可以引起淋巴管新生, 但是促进淋巴管生成的因素目前研究较少。有研究认为T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene, Tiam1)、C-met对血管生成起一定促进作用, 笔者在研究过程中, 也发现二者可能对淋巴管生成因子VEGF-D起促进作用, 因此本研究重点关注Tiam1、C-met促淋巴管生成因子的作用。

### ■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海, 河南省南阳市中心医院肿瘤内科 河南省南阳市 473000

马慧利, 主治医师, 主要从事肿瘤内科的临床研究。

作者贡献分布: 马慧利、李明林及李长生负责设计与实验; 李明林、李长生、张敬伟及任中海负责具体实施。

通讯作者: 马慧利, 主治医师, 473000, 河南省南阳市市宛城区工农路312号, 中心医院肿瘤内科, xielihuaertan@126.com

收稿日期: 2013-11-13 修回日期: 2013-12-16

接受日期: 2014-02-19 在线出版日期: 2014-04-28

### Expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in colorectal carcinoma

Hui-Li Ma, Ming-Lin Li, Chang-Sheng Li, Jing-Wei Zhang, Zhong-Hai Ren

Hui-Li Ma, Ming-Lin Li, Chang-Sheng Li, Jing-Wei Zhang, Zhong-Hai Ren, Oncology Department, Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, He'nan Province, China  
Correspondence to: Hui-Li Ma, Attending Physician, Oncology Department, Central Hospital of Nanyang City, 312 Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473000, He'nan Province, China. xielihuaertan@126.com

Received: 2013-11-13 Revised: 2013-12-16

Accepted: 2014-02-19 Published online: 2014-04-28

### Abstract

**AIM:** To detect the expression of Tiam1, C-met and vascular endothelial growth factor (VEGF)-D in colorectal carcinoma and to assess their clinical significance.

**METHODS:** One hundred and two colorectal carcinoma specimens, 80 intraepithelial neoplasia specimens, and 80 normal colorectal tissues were included in this study. The expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in the above specimens was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** The expressions of Tiam1, C-met and VEGF-D differed significantly among colorectal carcinoma, intraepithelial neoplasia and normal colorectal tissues. The expression of Tiam1, C-met and VEGF-D was associated with tumor invasion, differentiation, vascular invasion and Dukes stage. There were positive correlations between Tiam1, C-met and VEGF-D expression in primary tumors.

**CONCLUSION:** Overexpression of Tiam1,

C-met and VEGF-D might be related to the development of colorectal carcinoma. Tiam1 and C-met can promote the expression of VEGF-D, which can in turn induce lymphangiogenesis in colorectal carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal carcinoma; Tiam1; C-met; VEGF-D; Immunohistochemistry

Ma HL, Li ML, Li CS, Zhang JW, Ren ZH. Expression of Tiam1, C-met and VEGF-D in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1760>

### 摘要

**目的:** 检测结肠腺癌中T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)、肝细胞生长因子受体C-met和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D的表达, 探讨其关系及临床意义。

**方法:** 选择102例结肠腺癌术后留取的蜡块及患者的临床资料作为观察组, 选择80例经病理学证实为结肠上皮内瘤变的病例作为对照组, 选择80例经病理学证实为正常结肠黏膜的组织作为正常对照组, 应用免疫组织化学方法检测3组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达。

**结果:** 正常对照组、对照组和观察组中Tiam1(15.00%、0.00% vs 78.43%)、C-met(8.64%、25.00% vs 74.51%)和VEGF-D(5.00%、25.00% vs 66.67%)表达的阳性率依次增高, 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度、分化程度、脉管浸润和Dukes分期密切相关( $P < 0.05$ )。相关分析显示观察组中Tiam1和VEGF-D( $r = 0.49, P = 0.0309$ )、C-met和VEGF-D( $r = 0.48, P = 0.0142$ )的表达呈正相关性。

**结论:** 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D高

表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 结肠腺癌; Tiam1; C-met; VEGF-D; 免疫组织化学

**核心提示:** 结肠腺癌中T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)、肝细胞生长因子受体C-met和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D高表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成. 此机制可以为后续的研究提供帮助, 也可以为进行针对淋巴管生成的靶向治疗提供依据.

马慧利, 李明林, 李长生, 张敬伟, 任中海. 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(12): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i12.1760>

## 0 引言

结肠腺癌临床常见, 进展较快, 淋巴管生成及淋巴结转移是肿瘤进展的重要因素. T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1(T-lymphom invasion and metastasis gene 1, Tiam1)作为一种鸟苷酸转换因子, 可以激活机体的多种途径, 调节Rac信号通路, 促进肿瘤的生长和转移. 近年相关研究认为Tiam1可以促进肿瘤淋巴管内皮细胞的生成, 对肿瘤淋巴管生成和淋巴结转移有一定促进作用<sup>[1]</sup>. 肝细胞生长因子受体C-met可以介导肿瘤细胞的增殖和运动, 调节肿瘤侵袭和进展过程<sup>[2]</sup>. 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D是新发现的淋巴管生成因子, 其高表达时可以引起肿瘤间质淋巴管的生成, 为肿瘤转移提供最便捷的通路<sup>[3]</sup>. 本文关注结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的表达, 探讨其临床意义及相关性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2012-01/2013-08在我院行手术根治的结肠腺癌患者作为观察组, 纳入均符合WHO中关于结肠腺癌的诊断标准, 同时再次经病理医师阅片复诊. 共选择102例, 其中男性60例, 女性42例, 年龄51-79岁, 平均66.8岁±7.7

岁, 其中高分化55例, 中分化27例, 低分化20例. 有淋巴结转移42例, 无淋巴结转移60例. 选择80例经病理医师证实为结肠上皮内瘤变的患者作为对照组, 其中男性40例, 女性40例, 年龄53-75岁, 平均66.6岁±7.8岁. 选择80例经病理医师证实为正常结肠黏膜的组织作为正常对照组, 其中男性40例, 女性40例, 年龄50-73岁, 平均66.1岁±7.4岁. 3组在一般临床资料的比较中无明显差别.

### 1.2 方法

**1.2.1 Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的检测:** Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白的试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司, 依不同比例进行稀释后进行预实验, 选择最理想的配比浓度进行正式实验. 蛋白的检测应用二步法, 操作均由同一病理主管技师完成, 严格按说明书操作, 严格质量控制, 减少人为误差.

**1.2.2 结果判定标准:** Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白表达的阳性部位为细胞浆, 以细胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 选择肿瘤细胞集中区域的高倍视野共5个(400倍), 计数阳性细胞的百分率, 以阳性细胞≥25%为阳性, 以<25%为阴性.

**统计学处理** 采用SAS6.12进行分析, 数据应用卡方检验或相关分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 Tiam1、C-met和VEGF-D在3组中表达阳性率的比较** Tiam1、C-met和VEGF-D在正常对照组、对照组和观察组中表达的阳性率差别有统计学意义(表1).

**2.2 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达在不同临床病理特征中的关系** 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度、分化程度、脉管浸润和Dukes分期密切相关(表2).

**2.3 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D表达的相关性分析** 对观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达进行线性相关分析, 结果显示Tiam1和VEGF-D( $r = 0.49$ ,  $P = 0.0309$ )、C-met和VEGF-D( $r = 0.48$ ,  $P = 0.0142$ )的表达具有正相关性.

## 3 讨论

大肠癌临床常见, 尤其是在中老年人. 病变进展时多种基因和蛋白异常表达, 且对病变发生和进展有明显的作用. 淋巴道转移是结肠癌发展过程

### ■研发前沿

本文的重点内容是讨论Tiam1、C-met对VEGF-D的促进作用, 同时分析三者与临床病理特征的关系. 而文献中关于三者的关系研究较少, 因此也为本研究重点关注的內容.

### ■创新盘点

以往文章多关注淋巴管生成因子VEGF-C、VEGF-D的淋巴管促进作用, 而很少关注其他因子对二者的影响. 同时以往研究重点关注Tiam1、C-met对血管生成的影响. 本研究重点将Tiam1、C-met和淋巴管生成因子联系起来一起阐述, 具有新颖性.

## ■应用要点

本文重点关注VEGF-D的影响因素,由于VEGF-D是促淋巴生成的因子,因此Tiam1、C-met促进其表达或分泌的作用可能为后续的研究依据,也可以为针对淋巴管的治疗提供靶点。

表 1 Tiam1、C-met和VEGF-D在3组中表达阳性率的比较  $n(\%)$ 

分组	$n$	Tiam1		$\chi^2$	$P$ 值	C-met		$\chi^2$	$P$ 值	VEGF-D		$\chi^2$	$P$ 值
		+	-			+	-			+	-		
观察组	102	80	22	82.6286	<0.0001	76	26	91.8923	<0.0001	68	34	72.0410	<0.0001
		(78.43)	(21.57)			(74.51)	(25.49)			(66.67)	(33.33)		
对照组	80	24	56			20	60			20	60		
		(30.00)	(70.00)			(25.00)	(75.00)			(25.00)	(75.00)		
正常对照	80	12	68			7	74			4	76		
组		(15.00)	(85.00)			(8.64)	(91.36)			(5.00)	(95.00)		

Tiam1: T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1; VEGF-D: 血管内皮细胞生长因子-D.

表 2 观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达在不同临床病理特征中的关系  $n(\%)$ 

临床病理特征	$n$	Tiam1		$\chi^2$	$P$ 值	C-met		$\chi^2$	$P$ 值	VEGF-D		$\chi^2$	$P$ 值
		+	-			+	-			+	-		
浸润深度				5.308	0.021			6.818	0.009			7.846	0.005
未及浆膜	52	36	16			33	19			28	24		
		(69.23)	(30.77)			(63.46)	(36.54)			(53.85)	(46.15)		
浆膜及以上	50	44	6			43	7			40	10		
		(88.00)	(12.00)			(86.00)	(14.00)			(80.00)	(20.00)		
脉管浸润				5.206	0.023			8.314	0.004			5.265	0.022
无	62	44	18			40	22			36	26		
		(70.97)	(29.03)			(64.52)	(35.48)			(58.06)	(41.94)		
有	40	36	4			36	4			32	8		
		(90.00)	(10.00)			(90.00)	(10.00)			(80.00)	(20.00)		
分化程度				11.728	0.001			13.972	0.000			28.589	<0.0001
高	46	29	17			25	21			18	28		
		(63.04)	(36.96)			(53.19)	(46.81)			(39.13)	(60.97)		
中+低	56	51	5			51	5			50	6		
		(91.07)	(8.93)			(90.00)	(10.00)			(89.29)	(10.71)		
Dukes分期				7.653	0.006			8.766	0.003			6.442	0.011
A+B	57	39	18			36	21			32	25		
		(68.42)	(31.58)			(63.16)	(36.84)			(56.14)	(43.86)		
C+D	45	41	4			40	5			36	9		
		(91.11)	(8.89)			(88.89)	(11.11)			(80.00)	(20.00)		

Tiam1: T淋巴瘤侵袭转移诱导基因1; VEGF-D: 血管内皮细胞生长因子-D.

最重要的生物学行为, 研究显示肿瘤细胞进入淋巴管与肿瘤自身的淋巴管内皮细胞的增殖和淋巴管生成有关<sup>[4-6]</sup>. 因此促进肿瘤淋巴管生成的基因和蛋白对转移有明显促进作用, 可以为肿瘤淋巴道转移提供便捷的通路. VEGF-D是新发现的淋巴管生成因子, 不仅可以促进肿瘤淋巴管的生成, 还可以促进肿瘤细胞进入淋巴管, 引起细胞的迁移, 促进转移的发生<sup>[7-9]</sup>. *C-met*是从NIH3T3细胞中克隆出来的一种原癌基因, 属于酪氨酸激酶家族的成员, 目前研究显示*C-met*是HGF的重要受体, 当二者结合后, 引起磷酸化, 并促进肿瘤的发生和发展, 同时该研究认为

*C-met*可以引起肿瘤的失控性增生和分化障碍, 并加速肿瘤脉管的生成<sup>[10-12]</sup>. *Tiam1*作为Rho蛋白家族的成员, 可以引起底物分子中GDP/GTP的转换, 加速GDP的释放后, 激活Rac1, 引起细胞骨架结构的重组, 减少肿瘤细胞在迁移过程中的障碍. 也有研究认为肿瘤中*Tiam1*高表达能使细胞间的黏附作用减弱, 使细胞较易离开原发灶, 加速肿瘤细胞运动, 引起远隔器官播散<sup>[13,14]</sup>.

本研究应用免疫组织化学技术检测结肠癌中*Tiam1*、*C-met*和VEGF-D的表达特点, 结果显示观察组中*Tiam1*、*C-met*和VEGF-D表达的阳性率明显高于对照组, 提示3种蛋白可以加速

肿瘤细胞的恶变, 其作用类似癌基因的特征. 结果显示观察组中Tiam1、C-met和VEGF-D的表达均与肿瘤的浸润深度有关, 提示3种蛋白均参与肿瘤的浸润过程, 加速肿瘤似蟹足样生长而侵犯周围组织. Tiam1、C-met和VEGF-D与肿瘤的分化程度有关, 提示3种蛋白参与肿瘤的分化, 由于分化过程是细胞由幼稚到成熟演进过程中的重要因素. 因此, Tiam1、C-met和VEGF-D是肿瘤演进和分化中的重要蛋白. 结果显示Tiam1、C-met和VEGF-D的表达与脉管浸润和Dukes分期密切相关, 提示3种蛋白参与肿瘤的进展过程, 由于脉管浸润和分期直接与肿瘤的预后相关, 因此3种蛋白高表达提示预后不良, 也间接提示检测结肠癌中Tiam1、C-met和VEGF-D蛋白高表达时, 提示肿瘤呈进展状态. 实验结果显示Tiam1和VEGF-D、C-met和VEGF-D的表达具有正相关性, 提示Tiam1或C-met与VEGF-D均具有协同正向作用, 由于VEGF-D可以高效的促进肿瘤淋巴管生成. 因此, Tiam1、C-met在促进VEGF-D高表达的过程中, 也间接地促进了肿瘤淋巴管的新生, 为肿瘤淋巴道转移提供最重要的、最便捷的通路. 此时结肠癌间质中新生的淋巴管增多, 肿瘤迁移的途径增多, 肿瘤细胞活动范围增大, 转移的速度加快<sup>[8]</sup>.

总之, 结肠腺癌中Tiam1、C-met和VEGF-D高表达, 对病变发展具有重要促进作用. Tiam1和C-met可以上调VEGF-D的表达, 进而可能诱导肿瘤的淋巴管生成.

#### 4 参考文献

- 1 崔巍, 张勇. Tiam1、Rac1在评估大肠癌远隔脏器转移中的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 346-350
- 2 刘文静, 马杰, 李克, 刘莺, 侯新芳, 王居峰. 大肠癌组织c-Met和VEGF表达及其与微血管密度关系的初步研究. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1159-1161
- 3 常超, 王平, 李琳, 杨慧, 张利斌. 非小细胞肺癌VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3表达与淋巴管生成和淋巴转移关系的研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2009; 29: 1077-1080
- 4 刘爱东, 王献华, 庞久玲. 大肠癌血管内皮生长因子-C及酪氨酸激酶受体-4的表达与淋巴管生成及其转移的关系. 华北煤炭医学院学报 2006; 8: 592-594
- 5 孙希忠. 喉鳞癌中组织蛋白酶D与血管内皮生长因子D对淋巴管生成和转移关系的研究. 中国医学工程 2011; 19: 40-41
- 6 张雪玉, 张咏梅, 杨彩虹, 刘莉莉, 吴蔚. HGF、c-Met和VEGF-C在宫颈癌中的表达. 肿瘤防治研究 2011; 38: 411-415
- 7 范跃祖, 李光明, 黄国平, 李新平. 血管内皮生长因子-C、-D及其受体3在大肠癌淋巴转移和预后中的价值. 中华消化杂志 2006; 26: 739-743
- 8 何杨, 彭玉珍, 郭祖峰, 吉兆宁. KISS-1、Cath-D及VEGF在乳腺癌组织中的表达及相关性. 皖南医学院学报 2009; 28: 402-404
- 9 孙本路, 詹晓东, 蒋成义. 淋巴管形成及组织蛋白酶-D的表达与喉癌转移的关系. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2012; 26: 558-560
- 10 苏会玲, 刘凤玲. HGF/c-MET通路在癌症中的研究进展. 实用癌症杂志 2013; 28: 98-100
- 11 王婧男, 张楠, 赵建强, 高爱琴, 林文俐, 孙玉萍. 乳腺癌中HGF及其受体C-met的表达与淋巴管生成及淋巴道转移的关系. 山东大学学报(医学版) 2010; 48: 90-93
- 12 杨小敏, 徐晓武, 冯国飞, 张品南. 乳腺癌组织中Plexin-B1和c-met的表达与淋巴结转移的关系. 现代实用医学 2012; 24: 889-890, 962
- 13 韦荣干, 黄振录, 周祥祯, 丁志敏, 莫祥兰. Kai-1、Flt-4和Tiam-1在预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移中的价值. 实用医学杂志 2010; 26: 1741-1743
- 14 钟大平, 彭秋平, 边志衡, 周进明, 周琪, 梁后杰. 结肠癌组织中Tiam1的表达与淋巴管生成之间的关系. 中华肿瘤防治杂志 2007; 14: 604-606

#### ■同行评价

本文选题科学合理, 联系临床实际, 研究方法科学, 数据分析得当, 客观, 结论可信. 具有一定指导意义.

编辑 田滢 电编 都珍珍

