

# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)**



**14/2005**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (总第142期)

述 评	1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来 1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿
胃 癌	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众
肝 癌	1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓 1663 肝癌组织中TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1R II和NF- $\kappa$ B的表达 缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春 1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达 吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛 1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义 吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛 1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林 1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达 丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌
病毒性肝炎	1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因 张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠 1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛 1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕 1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳
基础研究	1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用 路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚 1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进 1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成 1721 $^{103}$ Pd诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响 何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯
文献综述	1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建 1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐 1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣 1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建 1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华 1747 聚乙二醇 $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江 1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣
研究快报	1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏 1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓 1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周 1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋 1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定 温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿 1773 阿霉素对胃癌细胞内游离Ca $^{2+}$ 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛 1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致 谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 <a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm">http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm</a>
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005  American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005  ISGCON 2005 November 11-15, 2005 <a href="mailto:isgcon2005@yahoo.co.in">isgcon2005@yahoo.co.in</a> <a href="http://isgcon2005.com">isgcon2005.com</a>  Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 <a href="http://www.asge.org/education">www.asge.org/education</a>  II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 <a href="mailto:gec@stradini.lv">gec@stradini.lv</a> <a href="http://www.gastroenterologs.lv">www.gastroenterologs.lv</a>  2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 <a href="mailto:c.chase@imedex.com">c.chase@imedex.com</a> <a href="http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm">www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm</a>  10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 <a href="mailto:isde@sapmea.asn.au">isde@sapmea.asn.au</a> <a href="http://www.isde.net">www.isde.net</a>

<div><div>世界华人消化杂志</div><div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div><div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊)  创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div></div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div><div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号</div><div>出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: <a href="mailto:wcjd@wjgnet.com">wcjd@wjgnet.com</a> <a href="http://www.wjgnet.com">http://www.wjgnet.com</a> 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div><div>印刷 北京科信印刷厂</div><div>发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱)</div><div>订购 全国各地邮电局</div><div>邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市2345信箱) 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div></div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
---	--	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1R II 和 NF- $\kappa$ B 的表达

缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春

缪林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春, 南京医科大学第二附属医院消化科 江苏省南京市 210011  
张锁林, 江苏省丹阳市人民医院消化科 江苏省丹阳市 212300  
缪林, 男, 1966-04-22 生, 1989 年南京医科大学, 医学硕士, 副教授, 主要从事消化道肿瘤和消化内镜基础与临床研究。  
江苏省教育厅自然科学基金资助, No. 02KJD320023  
通讯作者: 缪林, 210011, 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院消化科, miaofrest@yahoo.com.cn  
电话: 025-83062836  
收稿日期: 2005-04-11 接受日期: 2005-04-27

## Expression of TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1RII and NF- $\kappa$ B in hepatocellular carcinoma

Lin Miao, Suo-Lin Zhang, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Zheng Liu, Ping Zhang, Chun Yang

Lin Miao, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Zheng Liu, Ping Zhang, Chun Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China  
Suo-Lin Zhang, Department of Gastroenterology, Danyang People's Hospital, Zhenjiang 212300, Jiangsu Province, China  
Supported by Natural Science Foundation the Department of Education of Jiangsu Province, No.02KJD320023  
Correspondence to: Lin Miao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. miaofrest@yahoo.com.cn  
Received: 2005-04-11 Accepted: 2005-04-27

## Abstract

**AIM:** To explore the expression of TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1RII and NF- $\kappa$ B in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues.

**METHODS:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1RII and NF- $\kappa$ B protein in 30 HCC and the corresponding cancer-adjacent tissues. The expression of TGF- $\beta$ 1 mRNA was determined in 30 HCC and the corresponding cancer-adjacent tissues by *in situ* hybridization. Vascular endothelial cells were labeled with CD34 to observe the microvessel density (MVD). Then the relationships between TGF- $\beta$ 1 protein and MVD, TGF- $\beta$ 1RII protein and MVD, NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 protein as well as between TGF- $\beta$ 1 protein and mRNA were analyzed.

**RESULTS:** The expression of TGF- $\beta$ 1 protein and mRNA in HCC tissues were significantly higher than those in the cancer-adjacent tissues (Mean optical density:  $0.0725 \pm 0.0102$  vs  $0.0442 \pm 0.0103$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.1043 \pm 0.0350$  vs  $0.0620 \pm 0.0225$ ,  $P < 0.01$ ). The MVD in HCC tissues was also markedly higher than that in the cancer-adjacent tissues ( $31.23 \pm 9.25$  vs  $4.24 \pm 2.10$ ,  $P < 0.01$ ). The

level of NF- $\kappa$ B expression was significantly higher than that in the cancer-adjacent tissues ( $0.0723 \pm 0.0210$  vs  $0.0305 \pm 0.0116$ ,  $P < 0.01$ ), while the level of TGF- $\beta$ 1RII was lower ( $0.0402 \pm 0.0113$  vs  $0.0669 \pm 0.0157$ ,  $P < 0.01$ ). Obviously positive relationships existed between TGF- $\beta$ 1 protein and MVD ( $t = 3.25$ ,  $P < 0.01$ ), TGF- $\beta$ 1 mRNA and TGF- $\beta$ 1 protein ( $\chi^2 = 8.21$ ,  $P < 0.01$ ) as well as between NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 protein ( $\chi^2 = 9.075$ ,  $P < 0.01$ ), but the expression of TGF- $\beta$ 1RII protein was negatively related to MVD.

**CONCLUSION:** TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1RII and NF- $\kappa$ B protein is abnormally expressed in HCC tissues and they are significantly related to MVD. They may play important roles in the angiogenesis of hepatocellular carcinoma. NF- $\kappa$ B may mediate the activation and production of TGF- $\beta$ 1.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; TGF- $\beta$ 1; TGF- $\beta$ 1RII; NF- $\kappa$ B

Miao L, Zhang SL, Ji GZ, Fan ZN, Liu Z, Zhang P, Yang C. Expression of TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1RII and NF- $\kappa$ B in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(14):1663-1666

## 摘要

**目的:** 探讨转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、转化生长因子  $\beta$ 1 II 型受体(TGF- $\beta$ 1R II)、核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)在肝细胞癌(HCC)中表达。

**方法:** 在 30 例肝癌组织和癌旁肝组织中, 用免疫组化技术, 分别检测 TGF- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1R II 及 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达;用原位杂交方法检测 TGF- $\beta$ 1mRNA 的表达, 以 CD34 标记血管内皮细胞, 观察 TGF- $\beta$ 1 及 TGF- $\beta$ 1R II 蛋白与微血管密度(MVD)、TGF- $\beta$ 1 蛋白与 TGF- $\beta$ 1mRNA、NF- $\kappa$ B 与 TGF- $\beta$ 1 的关系。

**结果:** 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1mRNA 平均光密度明显高于癌旁组织( $0.1043 \pm 0.035$  vs  $0.0620 \pm 0.0225$ ,  $P < 0.01$ )、TGF- $\beta$ 1 蛋白平均光密度表达明显高于癌旁组织( $0.0725 \pm 0.0102$  vs  $0.0442 \pm 0.0103$ ,  $P < 0.01$ );肝癌组织 TGF- $\beta$ 1R II 蛋白平均光密度表达明显低于癌旁组织( $0.0402 \pm 0.0113$  vs  $0.0669 \pm 0.0157$ ,  $P < 0.01$ );肝癌组织 NF- $\kappa$ B 蛋白表达均明显高于癌旁组织( $0.0723 \pm 0.0210$  vs  $0.0305 \pm 0.0116$ ,  $P < 0.01$ ), 肝癌组织 MVD 明显高于癌旁组织( $31.23 \pm 9.25$  vs  $4.24 \pm 2.10$ ,  $P < 0.01$ ), 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1 蛋白阳性表达与 MVD 呈正相关( $t = 3.25$ ,  $P < 0.01$ );TGF- $\beta$ 1 mRNA 与 TGF- $\beta$ 1

蛋白呈正相关( $\chi^2 = 8.21, P < 0.01$ ); NF- $\kappa$ B 蛋白阳性表达与 TGF- $\beta$ 1 蛋白阳性表达呈正相关( $\chi^2 = 9.075, P < 0.01$ ); 而 TGF- $\beta$ R II 蛋白与 MVD 呈负相关。

**结论:** 肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 基因的变化发生在多个水平, 肝癌细胞中 TGF- $\beta$ 1R II、NF- $\kappa$ B 蛋白表达异常, 并与 MVD 相关, 提示他们在肝细胞癌血管形成中发挥重要作用, NF- $\kappa$ B 可能在介导 TGF- $\beta$ 1 的活化或产生中发挥一定的作用。

**关键词:** 转化生长因子  $\beta$ 1; 转化生长因子  $\beta$ 1 II 型受体; 核转录因子- $\kappa$ B; 肝细胞癌

缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春. 肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1R II 和 NF- $\kappa$ B 的表达. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1663-1666  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1663.asp

## 0 引言

转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 是 TGF- $\beta$  超家族的主要成员, 能抑制肝细胞、内皮细胞、上皮细胞的增生, 诱导细胞外基质的形成<sup>[1-3]</sup>. 其受体有 3 种, 即 TGF- $\beta$ RI、TGF- $\beta$ RII、TGF- $\beta$ RIII. 研究表明他们在多种肿瘤中存在异常<sup>[4-6]</sup>. 转化生长因子的合成是由核转录因子(如 NF- $\kappa$ B) 来调控的. 有关其在肝细胞癌中表达情况目前报道不多. 我们研究 TGF- $\beta$ 1 及 TGF- $\beta$  RII、NF- $\kappa$ B 在肝癌组织的表达, 并研究其与微血管密度(MVD)的关系; 同时研究 NF- $\kappa$ B 蛋白与 TGF- $\beta$ 1 蛋白阳性表达之间的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 原发性肝细胞癌标本 30 例, 来自本院病理科存档石蜡包埋标本, 蜡块连续切片, 厚度为 4  $\mu$ m, CD34 抗体为即用型, 购自北京中山生物技术有限公司. TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII、NF- $\kappa$ B 抗体(浓缩型)为 Santa Cruz 公司产品(北京中山生物技术有限公司).

**1.2 方法** TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII、NF- $\kappa$ B 蛋白表达及 MVD 的测定: 采用链霉素亲生物素—过氧化物酶法(SP 法). MVD 采用 CD34 抗体标记法, 稀释滴度均为 1:100. 步骤如下: 石蜡切片常规二甲苯脱蜡至水; 3%  $H_2O_2$  室温孵育 10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性; PBS 冲洗; 分别滴加 CD34 抗体、TGF- $\beta$ 1 抗体、TGF- $\beta$ 1RII

抗体、NF- $\kappa$ B 抗体(一抗), 室温下过夜; PBS 冲洗; 滴加生物素标记的二抗, 37℃ 孵育 30 min; PBS 冲洗; 滴加辣根酶标记链霉卵白素, 37℃ 孵育 30 min; PBS 冲洗; DAB 显色, 封片观察. 对 30 例原发性肝细胞癌及癌周标本进行原位杂交染色. 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 按试剂盒说明书操作. 免疫组化以细胞核或胞质着色棕黄色颗粒为阳性细胞, 原位杂交以细胞核或胞质着色紫兰色颗粒为阳性细胞. CD34 染色深褐色条索状细胞簇为微血管。

微血管密度(MVD)按 Weidner 方法进行<sup>[7]</sup>: CD34 抗原染色后, 在低倍镜下( $\times 100$ )找出微血管最密集区, 再在高倍镜下( $\times 400$ )计算 5 个视野被染成棕色的血管数目, 取其平均值作为微血管密度. TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII、NF- $\kappa$ B 免疫组织化学结果: 全部切片在显微镜下观察, 阳性判断标准为: 上皮细胞或癌细胞胞核或胞质染色呈棕黄色或棕褐色颗粒, 阴性: 胞核或胞质不着色. 对所有 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII、NF- $\kappa$ B 蛋白阳性切片进行图像分析, 每张切片放大 200 倍, 随机选取 5 个视野, 测量窗面积为 430 205  $\mu$ m<sup>2</sup>, 分别测量阳性细胞面积比(Na%) (阳性反应面积/测量窗面积)和阳性细胞平均吸光度(A). 对所有 TGF- $\beta$ 1 mRNA 阳性切片进行图像分析, 方法同免疫组化. 资料分析采用瑞医 RY2000 病理图文分析系统。

**统计学处理** 采用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII 蛋白的表达** 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1 蛋白明显高于癌旁组织, 经统计学处理二者差异均有显著性( $P < 0.01$ ); 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1RII 蛋白明显低于癌旁组织, 经统计学处理二者差异均有显著性( $P < 0.01$ ) (表 1, 图 1A)。

**2.2 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1 mRNA、NF- $\kappa$ B 蛋白、MVD 的表达** 30 例原发性肝细胞癌及癌周标本 TGF- $\beta$ 1 mRNA 阳性例数分别为 17 例和 15 例, 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1 mRNA 明显高于癌旁组织, 肝癌组织中 NF- $\kappa$ B 蛋白明显高于癌旁组织, 肝癌组织中微血管密度明显高于癌旁组织, 统计学处理二者差异均有极显著性(表 2, 图 1B-C)。

表 1 肝癌组织 TGF- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1R II 蛋白的表达(mean $\pm$ SD)

	<i>n</i>	TGF- $\beta$ 1 蛋白		<i>n</i>	TGF- $\beta$ 1R II 蛋白	
		A	Na%		A	Na%
肝癌	20	0.0 725 $\pm$ 0.0 102 <sup>b</sup>	62.45 $\pm$ 11.56 <sup>b</sup>	16	0.0 402 $\pm$ 0.0 113 <sup>b</sup>	30.21 $\pm$ 14.24 <sup>b</sup>
癌旁	20	0.0 442 $\pm$ 0.0 103	23.26 $\pm$ 15.35	16	0.0 669 $\pm$ 0.0 157	58.33 $\pm$ 13.85

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 癌旁组织。

表2 肝癌组织 TGF-β1 mRNA、NF-κB 蛋白、MVD 的表达的表达(mean±SD)

	n	TGF-β1 mRNA		n	NF-κB 蛋白		微血管密度	
		A	Na%		A	Na%	n	MVD
肝癌	17	0.1 043 ± 0.035 <sup>b</sup>	52.20 ± 10.46 <sup>b</sup>	20	0.0 723 ± 0.0 210 <sup>b</sup>	60.25 ± 12.04 <sup>b</sup>	30	31.23 ± 9.25
癌旁	15	0.0 620 ± 0.0 225	32.54 ± 11.21	17	0.0 305 ± 0.0 116	28.11 ± 10.45	30	4.24 ± 2.10

<sup>b</sup>P<0.01 vs癌旁组织.

2.3 肝癌组织中 TGF-β1 蛋白表达的相关性 肝癌组织 TGF-β1 蛋白阳性表达组微血管密度明显高于 TGF-β1 蛋白阴性表达组, 统计学处理二者差异有显著性 ( $P<0.01$ ) (表 3); 肝癌组织 TGF-β1 蛋白、TGF-β1 mRNA 表达均阳性者占 50.0% (15/30), TGF-β1 蛋白、TGF-β1 mRNA 表达均阴性者占 26.7% (8/30), 二者表达一致率达 76.7% (23/30), 统计学处理二者呈显著相关 ( $\chi^2 = 8.21$ ,  $P<0.01$ ); 肝癌组织 TGF-β1 蛋白、NF-κB 蛋白表达均阳性者占 56.7% (17/30), TGF-β1 蛋白、NF-κB 蛋白表达均阴性者占 23.3% (7/30), 二者表达一致率达 80.0% (24/30), 统计学处理二者呈显著相关 ( $\chi^2 = 9.075$ ,  $P<0.01$ ) (表 4).

表3 肝癌组织中 TGF-β1 蛋白的表达与微血管密度的关系(mean±SD)

		n	微血管密度(MVD)
TGF-β1 蛋白	+	20	35.65 ± 12.87
	-	10	25.12 ± 4.68

$t = 3.25$ ,  $P<0.01$ .

表4 肝癌组织中 TGF-β1 蛋白与 TGF-β1 mRNA、NF-κB 蛋白之间的关系

		TGF-β1 mRNA			NF-κB 蛋白		
		+	-	合计	+	-	合计
TGF-β1 蛋白	+	15	5	20	17	3	20
	-	2	8	10	3	7	10
合计		17	13	30	20	10	30

3 讨论

肿瘤的生长、侵袭及转移依赖于血管生成, 肿瘤不仅通过肿瘤血管获得丰富的营养物质, 而且还通过肿瘤血管向外输出肿瘤细胞, 导致肿瘤不断生长和转移. 肿瘤的微血管密度是反映肿瘤血管生成的有效指标, 在活体, Chen *et al*<sup>[8]</sup>报道可采用动态螺旋 CT 增强扫描来反映肝癌微血管密度. 在离体标本中, 目前常采用标记血管内皮的方法来检测肿瘤的微血管密度, 而 CD34 和 VIII 因子是常采用的标记方法. 而 CD34 和 VIII 因子是常采用的标记方法. Poon *et al*<sup>[9]</sup>报道肝癌组织中 MVD 明显高于癌旁组织, 且肝癌组织中 MVD 与肝癌预后相关, MVD 高, 预后差. 本研究结果同样显示, 肝癌组织中 MVD 明显高于癌旁组织, 进一步说明了肿瘤血管生成在肿瘤发生发展中的重要作用. TGF-β 是细胞生长、分化重要调控因子, 其有 5 个亚型: TGF-β<sub>1-5</sub>, 在哺乳动物只有 TGF-β<sub>1</sub>, 2, 3, 三者的生物学作用相似, 序列同源性 70-80%, 其中 TGF-β<sub>1</sub> 含量最高, 有代表性. TGF-β 受体有 3 种, 即 TGF-βRI、TGF-βRII、TGF-βRIII. 他们相对分子质量分别为  $65 \times 10^3$ ,  $85-110 \times 10^3$  和  $6 \times 10^5$ . 起信号转导作用的是 I 型和 II 型受体. I、II 型受体都是单次跨膜的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体. 胞膜外区较短, 胞质区较长. 胞膜外区富含半胱氨酸. 胞质区含有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构域, 具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的活性. 与 II 型受体相比, I 型受体的胞外区和胞质区均较短. TGF-β<sub>1</sub> 首先与 TGF-βRII 结合形成二聚体, 而后 TGF-βRI 加入形成三聚体, 参与信号转导. TGF-β<sub>1</sub>

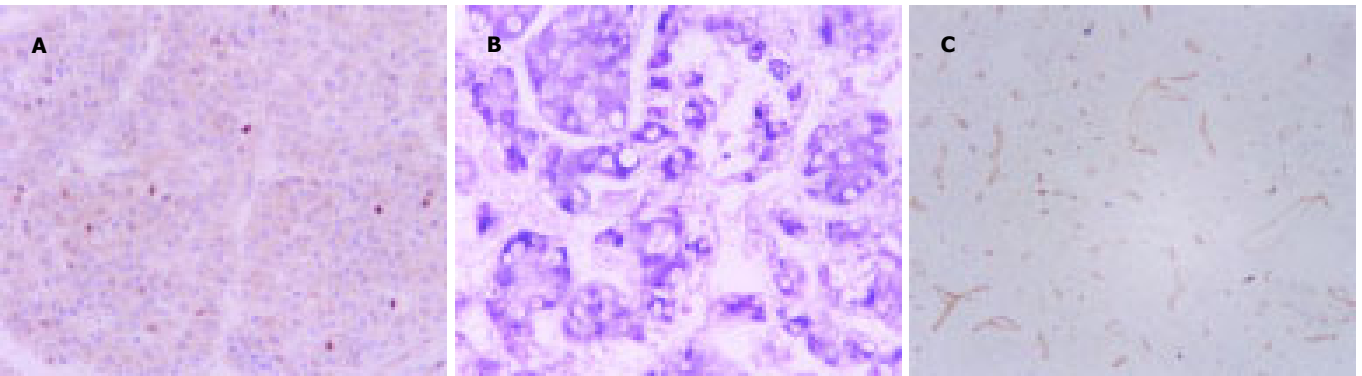


图1 肝癌组织中 TGF-β1 蛋白、TGF-β1mRNA 及 MVD 的表达(x 200). A: TGF-β1 蛋白; B:TGF-β1mRNA; C: MVD.



对肝细胞增殖具有强烈的抑制作用. 例如在肝大部切除肝再生后期, 正是由于肝组织中 TGF- $\beta$ 1 的大量表达, 才导致肝再生的自然终止. 另外, TGF- $\beta$ 1 在很低浓度 ( $<20$  pmol/L = 即可诱导肝细胞凋亡<sup>[10]</sup>, Kim *et al*<sup>[11]</sup>亦同样证实 TGF- $\beta$ 1 诱导肝细胞凋亡. 因此, TGF- $\beta$ 1 对肝细胞的生长调控至关重要. Bedossa *et al*<sup>[12]</sup>研究发现, 肝癌组织表达 TGF- $\beta$ 1, 正常肝脏、肝硬化不表达 TGF- $\beta$ 1; 正常肝细胞膜周可表达 TGF- $\beta$ 1RII, 而肝癌组织细胞膜周不表达 TGF- $\beta$ 1RII, 但部分肝癌细胞核周可见到 TGF- $\beta$ 1RII 聚集. 本研究结果显示, 在肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 表达增强, TGF- $\beta$ 1RII 表达减弱, 而癌旁组织相反. 说明二者在肝癌发生中起重要作用. TGF- $\beta$ 1 能抑制血管增殖, 促进肝细胞凋亡, 但由于肝癌组织 TGF- $\beta$ 1RII 表达减弱, 使肝癌细胞逃逸了 TGF- $\beta$ 1 的抑制作用<sup>[13]</sup>, 从而导致了肝癌的发生发展. 本研究结果还显示, 肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 mRNA 存在异常, 说明肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 基因存在多个水平异常. 且 TGF- $\beta$ 1 蛋白与 TGF- $\beta$ 1 mRNA 呈正相关, 由于蛋白表达的检测简单易行, 而原位杂交条件要求较高, 因此前者更适合广大医务工作者开展.

TGF- $\beta$ 1 的合成受核转录因子的调控, 目前发现的核转录因子主要有 NF- $\kappa$ B、AP-1 等. NF- $\kappa$ B 是 1986 年 Sen 和 Baltimore 应用凝胶电泳迁移率实验研究发现的 B 细胞核提取物中存在的一种能与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因的增强子  $\kappa$ B 序列特异性结合的蛋白质因子, 他是由 p65 和 p50 组成的二聚体. 正常情况下他存在于胞质, 当受到刺激后, NF- $\kappa$ B 的抑制因子 I $\kappa$ B 从 NF- $\kappa$ B 复合体上脱落, 活化的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核促进靶基因转录. 由于 TGF- $\beta$ 1 活化因子组织转谷氨酰胺酶 (tissue transglutaminase, tTG) 基因的启动子中含有 NF- $\kappa$ B 的结合位点, 因而 NF- $\kappa$ B 能促进 TGF- $\beta$ 1 表达. 本研究结果证实 NF- $\kappa$ B 表达与 TGF- $\beta$ 1 表达呈正相关. 总

之, 肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 基因的变化发生在多个水平, 肝癌细胞中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1RII、NF- $\kappa$ B 蛋白表达异常, 并与 MVD 相关, 提示他们在肝细胞癌血管形成中可能发挥重要作用, NF- $\kappa$ B 可能在介导 TGF- $\beta$ 1 的活化或产生中发挥一定的作用.

#### 4 参考文献

- 1 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d793-807
- 2 Dennler S, Goumans MJ, ten Dijke P. Transforming growth factor beta signal transduction. *J Leukoc Biol* 2002;71:731-740
- 3 Zimmerman CM, Padgett RW. Transforming growth factor beta signaling mediators and modulators. *Gene* 2000;249:17-30
- 4 应月强, 曹晓智, 伍先久, 李希麟. 结直肠癌组织中转化生长因子  $\beta$  表达的意义. *世界华人消化杂志* 2004;12:2184-2185
- 5 张朋彬, 李宜辉, 徐采朴. 转化生长因子  $\beta$ II 型受体在胃癌组织中表达的研究. *世界华人消化杂志* 2004;12:1531-1533
- 6 Woszczyk D, Gola J, Jurzak M, Mazurek U, Mykala-Ciesla J, Wilczok T. Expression of TGF beta1 genes and their receptor types I, II, and III in low-and high-grade malignancy non-Hodgkin's lymphomas. *Med Sci Monit* 2004;10:CR33-37
- 7 Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995;147:9-19
- 8 Chen WX, Min PQ, Song B, Xiao BL, Liu Y, Ge YH. Single-level dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: Correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World J Gastroenterol* 2004;10:67-72
- 9 Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Yang ZF, Fan ST, Wong J. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:1775-1785
- 10 Lin JK, Chou CK. In vitro apoptosis in the human hepatoma cell line induced by transforming growth factor beta 1. *Cancer Res* 1992;52:385-388
- 11 Kim BC, Mamura M, Choi KS, Calabretta B, Kim SJ. Transforming growth factor beta 1 induces apoptosis through cleavage of BAD in a Smad3-dependent mechanism in FaO hepatoma cells. *Mol Cell Biol* 2002;22:1369-1378
- 12 Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Poynard T. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and TGF-beta 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology* 1995;21:760-766
- 13 Ueno T, Hashimoto O, Kimura R, Torimura T, Kawaguchi T, Nakamura T, Sakata R, Koga H, Sata M. Relation of type II transforming growth factor-beta receptor to hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2001;18:49-55

编辑 潘伯荣 审读 张海宁