

# 尿激酶型纤溶酶原激活剂( uPA )和其受体( uPAR ) 在肝细胞癌的表达及其临床和病理意义

周立 芮静安 王少斌 陈曙光 曲强

北京协和医院基本外科( 北京 ,100032 )

【摘要】 目的 研究尿激酶型纤溶酶原激活剂( uPA )和其特异性受体( uPAR )在肝细胞癌( HCC )的表达及其临床和病理意义。 方法 应用免疫组织化学和酶联免疫吸附法( ELISA )检测 uPA 和 uPAR 在 HCC 和非癌组织中的表达 并与临床及病理指标相联系。 结果 HCC 中 uPA 和 uPAR 的阳性表达率分别为 75.0%( 12/16 )和 68.8%( 11/16 )。在进展性和侵袭性肿瘤与非进展性和非侵袭性肿瘤间 uPA 和 uPAR 阳性率无显著性差异(  $P>0.05$  )。阳性染色主要位于癌细胞和基质细胞胞浆且主要位于癌侵犯的边缘。非癌组织仅见少量阳性染色细胞 对照组无特异性阳性染色。在 ELISA 中 ,癌与非癌组织 uPA 抗原水平分别为(  $4.23 \pm 0.57$  )ng/mg 蛋白和(  $1.26 \pm 0.14$  )ng/mg 蛋白 ,uPAR 抗原水平分别为(  $4.25 \pm 0.21$  )ng/mg 蛋白和(  $3.15 \pm 0.23$  )ng/mg 蛋白 ,有显著性差异(  $t = 18.963, P = 0.000$  ; $t = 13.693, P = 0.000$  )。且进展性和侵袭性肿瘤中其抗原水平显著高于非进展性和非侵袭性肿瘤(  $P<0.05$  )。 结论 uPA 和 uPAR 在肝细胞癌表达较高并与其进展和侵袭密切相关。

【关键词】 尿激酶型纤溶酶原激活剂    尿激酶型纤溶酶原激活剂受体    肝细胞癌  
中图分类号 R735.7 R730.21    文献标识 :A    文章编号 :1009 - 6604( 2002 )06 - 0422 - 02

Expression of urokinase - type plasminogen activator( uPA ) and its receptor( uPAR ) in hepatocellular carcinoma and its clinical and pathological significance    Zhou Li , Rui Jingan , Wang Shaobin , et al.    Department of General Surgery ,Peking Union Medical College Hospital ,Beijing 100032 , China

【Abstract】 Objective To investigate expression of urokinase - type plasminogen activator( uPA ) and its receptor( uPAR ) in hepatocellular carcinoma( HCC ) and its clinical and pathological significance. Methods The expression of uPA in cancer and non - cancer samples of 16 cases of hepatocellular carcinoma was detected by immunohistochemistry and ELISA. Clinical and pathological features were associated with experimental data. Results

The rates of positive expression of uPA and uPAR in cancer tissues were 75.0%( 12/16 ) and 68.8%( 11/16 ) respectively. The rates of positive uPA and uPAR between progressive and aggressive tumors and non - progressive and non - aggressive tumors didn 't show significant difference (  $P>0.05$  ). Positive stains were located in cytoplasm of cancer and stromal cells , especially in invasive margin of cancer. Slight positive stains were observed in non - cancer tissues. But in the control samples , there wasn 't specific stain. In ELISA , the uPA antigen levels in cancer and non - cancer tissues were(  $4.23 \pm 0.57$  )ng/mg protein and (  $1.26 \pm 0.14$  )ng/mg protein ; the uPAR antigen levels in cancer and non - cancer tissues were(  $4.25 \pm 0.21$  )ng/mg protein and (  $3.15 \pm 0.23$  )ng/mg protein respectively. Significant difference existed in both uPA and uPAR antigen levels in these two kinds of tissue (  $t = 18.963, P = 0.000$  ; $t = 13.693, P = 0.000$  ). Furthermore , these antigen levels in progressive and aggressive tumors significantly higher than those in non - progressive and non - aggressive tumors(  $P<0.05$  ) Conclusions uPA and uPAR have high expression in HCC tissues and close relations with the progression and aggression of HCC.

【Key words】 Urokinase - type plasminogen activator( uPA )    Urokinase - type plasminogen activator receptor( uPAR )    Hepatocellular carcinoma

纤溶酶原激活系统在恶性肿瘤进展过程中的重要作用已有报道<sup>[1,2]</sup> ,其主要作用机制为参与基底膜的破坏和细胞外基质的降解<sup>[3]</sup> ,但对肝细胞癌研究较少。本研究探讨肝细胞癌中尿激酶型纤溶酶原激活剂( urokinase - type plasminogen activator , uPA )和其特异性受体( urokinase - type plasminogen activator receptor , uPAR )的表达 ,并分析其临床和病理意义。

## 材料和方法

1. 标本 :16 例肝细胞癌的 16 块癌组织和 14 块非癌组织标本。其中男 14 例 ,女 2 例。年龄 15 岁 ~ 69 岁 ,中位年龄 46 岁。标本以液氮速冻并转存于 - 80℃ 冰箱 ,实验前制成 5μm 冰冻切片。癌组织标本经常规病理学检查确认为肝细胞癌。另以 4 例肝转移癌之非癌肝组织作为免疫组织化学染色的正

常对照。

2. 免疫组织化学 :鼠抗人 uPA 和 uPAR 的单克隆抗体购自美国 American Diagnostica 公司。免疫组化染色试剂盒为丹麦 Dako 公司产品 ,单抗工作浓度 1 50。胞浆内出现棕黄色颗粒型染色为阳性细胞 ,阳性细胞大于 10% 则判为本例阳性。

3. 酶联免疫吸附( ELISA ) :14 例标本用于 uPA 和 uPAR 抗原水平的 ELISA 法测定。ELISA 试剂盒分别购自瑞典 Biopool 公司和美国 American Diagnostica 公司 ,按说明书进行操作。

4. 统计学 :免疫组织化学结果用  $\chi^2$  检验 ,ELISA 结果用  $t$  检验。  $P$  值小于 0.05 和 0.01 被认为有显著性和极显著性差异。

结 果

1. 免疫组织化学 :癌组织中 uPA 和 uPAR 的阳性率分别为 75.0%( 12/16 )和 68.8%( 11/16 )。进展性和侵袭性肿瘤(  $\geq 5\text{cm}$  ,无包膜或包膜不完整和伴门静脉系统浸润 )与非进展性和非侵袭性肿瘤(  $< 5\text{cm}$  ,包膜完整和不伴门静脉系统浸润 )间 uPA 和 uPAR 阳性率无显著性差异(  $P > 0.05$  ) (见表 1 )

表 1 肝癌组织肿瘤生物学行为与 uPA 和 uPAR 染色阳性率比较

	n	uPA		$\chi^2$ 值	$P$ 值	uPAR		$\chi^2$ 值	$P$ 值
		+	-			+	-		
$\geq 5\text{cm}$	8	7	1	0.333	0.564	6	2	0.000	1.000
$< 5\text{cm}$	8	5	3			5	3		
包膜不完全	9	7	2			6	3		
包膜完全	7	5	2			5	2		
门脉受侵	9	8	1			7	2		
门脉未受侵	7	4	3	0.762	0.383	4	3	0.115	0.734

2. 酶联免疫吸附( ELISA ) :uPA 和 uPAR 的抗原浓度水平在癌与非癌组织间存在极显著性差异 ,其中 uPA 为(  $4.23 \pm 0.57$  )ng/mg 蛋白( 癌组织 )和(  $1.26 \pm 0.14$  )ng/mg 蛋白( 非癌组织 ) (  $t = 18.963$  ,  $P = 0.000$  ) ,uPAR 为(  $4.25 \pm 0.21$  )ng/mg 蛋白( 癌组织 )和(  $3.15 \pm 0.23$  )ng/mg 蛋白( 非癌组织 ) (  $t = 13.693$  ,  $P = 0.000$  )。进展性和侵袭性肿瘤中其抗原水平显著高于非进展性和侵袭性肿瘤(  $P < 0.05$  ) (见表 2 )。

表 2 肝癌组织肿瘤生物学行为与 uPA 和 uPAR 抗原水平的比较

	n	uPA(		$t$ 值	$P$ 值	uPAR(		$t$ 值	$P$ 值
		ng/mg	蛋白)			ng/mg	蛋白)		
$\geq 5\text{cm}$	8	4.98	$\pm 1.29$	2.439	0.029	4.64	$\pm 0.59$	2.482	0.026
$< 5\text{cm}$	8	3.49	$\pm 1.15$			3.85	$\pm 0.68$		
包膜不完整	9	4.70	$\pm 0.93$			4.57	$\pm 0.55$		
包膜完整	7	3.60	$\pm 0.86$			3.81	$\pm 0.64$		
门脉受侵	9	4.72	$\pm 0.86$			4.58	$\pm 0.56$		
门脉未受侵	7	3.56	$\pm 0.79$	2.771	0.015	3.80	$\pm 0.62$	2.639	0.019

万方数据

讨 论

浸润、转移等恶性行为是恶性肿瘤的特点 ,在肝细胞癌中以浸润性生长和门静脉系统的累及为特征。有报道纤溶酶原激活剂( uPA )介导了基底膜的破坏和细胞外基质的降解<sup>[ 3 ]</sup> ,从而参与肿瘤的转移和浸润。uPA 是肿瘤细胞和基质细胞产生和释放的一种丝氨酸蛋白酶<sup>[ 4 ]</sup> ,它可将纤溶酶原激活为纤溶酶从而加速基底膜的破坏和细胞外基质的降解<sup>[ 3 ]</sup> ,因此有助于癌的浸润和转移。而 uPA 的生物学活性受到其特异性受体( uPAR )的调节。uPAR 结合 uPA ,使其固定于细胞膜上并成为生物活性状态<sup>[ 5 ]</sup>。至今已有相当文献提示在多种癌种中二者的高表达与癌的侵犯及不良预后有关<sup>[ 4-6 ]</sup> ,但在肝细胞癌有关资料相对较少。我们应用免疫组织化学和 ELISA 法检测了 uPA 和 uPAR 在 16 例肝细胞癌患者之癌和非癌组织的中的表达 ,并对其与临床和病理指标的联系进行了探讨。结果表明癌组织中 uPA 和 uPAR 呈高表达 ,且阳性染色主要位于癌侵犯的边缘 ,提示 uPA 和 uPAR 与肝细胞癌的浸润关系密切 ,它们所介导的纤维蛋白溶解过程在肝细胞癌进展中起重要作用 ,这与前述文献相符。ELISA 结果提示癌组织 uPA 和 uPAR 抗原水平显著高于非癌组织 ,而且 ,进展性和侵袭性肿瘤中其抗原水平显著高于非进展性和非侵袭性肿瘤。这进一步说明 uPA 和 uPAR 的高表达在肝细胞癌的进展和侵袭等恶性行为中的重要作用。

综上所述 ,本研究提示尿激酶型纤溶酶原激活剂( uPA )和其特异性受体( uPAR )在肝细胞癌组织表达较高并与其进展和侵袭密切相关。

参 考 文 献

1 Knoop A , Andreassen PA , Andersen JA , et al. Prognostic significance of urokinase - type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor - 1 in primary breast cancer. Br J Cancer , 1998 , 77 :932 - 940.

2 Suzuki S , Hayashi Y , Wang Y , et al. Urokinase type plasminogen activator receptor expression in colorectal neoplasms. Gut , 1998 , 43 :798 - 805.

3 Nakajima M , Chop AM. Tumor invasion and extracellular matrix degradative enzyme : regulation of activity by organ factors. Semin Cancer Biol , 1991 , 2 :115 - 127.

4 Jankun J , Merrick HW , Goldblatt PJ. Expresion and localization of elements of the plasminogen activation system in benign breast disease and breast cancers. Cell Biochem , 1993 , 53 :135 - 144.

5 Ellis V , Behrendt N , Dano K. Plasminogen activation by receptor - bound urokinase : A kinetic study with both cell - associated and isolated receptor. J Biol Chem , 1991 , 266 :12752 - 12758.

6 Miyake H , Hara I , Yamanaka K , et al. Elevation of urokinase - type plasminogen activator and its receptor densities as new predictors of disease progression and prognosis in men with prostate cancer. Int J Oncol , 1999 , 14 :535 - 541.

( 2001 - 02 - 28 收稿 )  
( 2001 - 10 - 15 修回 )