

肝细胞生长因子在肿瘤疾病中的作用研究进展

福建医科大学附属第二医院东海院区手术室（泉州 362018） 蔡小云 综述 林 群¹ 审校

【关键词】肝细胞生长因子；受体酪氨酸激酶；生物标志物；肿瘤

【中图分类号】R34 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)01-0134-03

肿瘤是全球范围内的主要死亡原因。受体酪氨酸激酶（c-MET）及其配体肝细胞生长因子（HGF）是肿瘤相关信号传导网络中一对重要的受体-配体，此信号轴（HGF/c-MET）参与并介导了肿瘤发生发展进程，HGF/c-MET 途径已成为许多实体瘤中重要的可操作靶标。因此，为了指导临床干预和患者分层，朝着个性化医学发展的目的，生物标志物的发现变得至关重要。同时，HGF/c-MET 途径在肿瘤的发展中很活跃，表明抑制 HGF/c-MET 信号传导可能具有治疗潜力。本文就 HGF 的结构和功能、HGF 在肿瘤疾病中的诊断和预后价值、HGF/c-MET 作为肿瘤治疗靶点的情况作一简要综述。

1 HGF 的结构和功能特点

HGF 是一种多功能细胞因子，其基因定位于人类第 7 号染色体的长臂（7q21.1）上，由 18 个外显子和 17 个内含子组成。具有生物活性的 HGF 是由 697 或 692 个氨基酸组成的蛋白质，是由 69 kDa 的 α 链和 34 kDa 的 β 链经二硫键链接而成的异二聚体分子。HGF 的所有生物学活性均通过高亲和力细胞表面受体 c-MET（c-MET 原癌基因编码）介导。HGF 与 c-MET 的结合诱导了受体激酶的催化活性，从而触发了酪氨酸（Tyr）1234 和 Tyr 1235 的转磷酸化，并参与了各种信号传导作用，继而激活多种细胞内信号通路，包括胞内磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）、JAK 激酶/信号传导及转录激活蛋白（JAK/STAT3）、丝裂原活化蛋白激酶/胞外调节蛋白激酶（MAPK/ERK）等信号通路，下游信号通路参与多种细胞反应，如增殖、存活、运动、侵袭和刺激血管生成等。

2 HGF 作为肿瘤诊断、预后和预测的生物标志物

有些研究者报道了循环中 HGF 水平的预后价值，发现 HGF 水平与不同类型癌症患者的生存期呈负相关，然而，这种联系并没有在所有的研究中得到证实。除了作为一种预后生物标志物，HGF 还有可能通过区分癌症患者和健康个体而作为一种诊断生物标志物，以及作为一种对治疗反应的预测因子。Jang 等^[1]进行的一项队列研究发现，随着 HGF 水平升高胃癌风险依次升高，还发现与高 HGF 水平相关的胃癌风险显著增加，甚至在癌症诊断前 6 年或更早就已测出，这一发现表明 HGF 可作为预测胃癌风险的有用生物标志物，基于包括 HGF 在内的有用生物标记物评估胃癌风险的进一步研究可能有助于胃癌的一级预防。为了鉴定非小细胞肺癌（NSCLC）患者血清中的生物标志物，Cai 等^[2]通过

新型抗体阵列方法测量了 274 种细胞因子的表达，并通过 ELISA 验证了阵列结果，其中发现 HGF 在患者血清中的显著升高，抗体阵列的结果表明，该因子可能是 NSCLC 诊断和预后的新型辅助生物标志物。最近的一项 Meta 分析结合了 9 项研究的结果，调查了 HGF 与结直肠癌患者预后和生存的相关性。结果表明，无论总生存期还是无病生存期，HGF 过表达均与预后不良相关^[3]。在其他肿瘤疾病中也观察到相似的结果。

3 HGF/c-MET 肿瘤治疗靶点

HGF/c-MET 信号通路在肿瘤的发展中很活跃，表明抑制 HGF/c-MET 信号传导可能具有治疗潜力。HGF/c-MET 信号通路已成为抗癌药物开发的热点。各种 HGF/c-MET 信号抑制剂，包括抑制酪氨酸激酶活性的小分子、核糖酶、小干扰 RNA（siRNA）、中和单克隆抗体、可溶性 Met 受体和拮抗剂在 HGF 中选定的结构域已经被证明有效，而 c-MET 抑制剂已经在临床试验中进行了测试。

3.1 HGF/c-MET 信号抑制剂与肿瘤：在世界范围内，原发性肝癌（HCC）是导致肿瘤相关死亡的主要原因。常规化疗效果一般，晚期 HCC 5 年生存率不高。索拉非尼是一种多激酶抑制剂，是目前唯一公认的晚期 HCC 标准治疗药物。尽管它具有增加 HCC 患者生存率的能力，但由于通过多种机制产生抗性细胞，其长期成功率仍然很低，所以需要开发新的有效治疗方案。c-MET 作为一种肝细胞有丝分裂生长因子，在 HCC 中转录和蛋白水平表达增强，已经有研究表明 HGF/c-MET 信号可促进肝细胞增殖和组织重塑。c-MET 抑制剂和多激酶抑制剂已被研究用于治疗 HCC。

替波替尼是一种具有高选择性 ATP 竞争性的 c-MET 抑制剂，目前已在晚期实体肿瘤患者中进行 I 期临床实验^[4]，该药物可以在体内抑制 HCC 肿瘤的生长。另一种非 ATP 竞争性选择性小分子抑制剂是替万替尼（ARQ197），它不仅靶向 c-MET，而且还可抑制 c-MET 和 MDR（多药耐药性）相关基因的表达，此外该药治疗还可增强 HCC 细胞对索拉非尼的敏感性^[5]。在前期使用索拉非尼治疗的高 c-MET 表达肝细胞癌患者的随机 II 期研究中，与安慰剂相比，选择性口服 c-MET 抑制剂替万替尼（ARQ197）改善了总生存期和无进展生存期。但 Rimassa 等^[6]对此进行的 III 期研究显示不同结果：与安慰剂对比，替万替尼组的中位总生存期为 8 个月，并且发生了更严重的不良反应（肝衰竭）。结果认为与安慰剂相比，在先前接受索拉非尼治疗的 c-MET

1 福建医科大学附属第一医院麻醉科

高级别晚期肝细胞癌患者中,替万替尼并不能改善总体生存率。

在胃癌中,几种 c-MET 抑制剂已被开发成为胃癌治疗的抗癌药物。有一项 I/II 期研究评估替万替尼+奥沙利铂(FOLFOX)化疗联合治疗对未治疗的食管远端、胃食管交界处或胃的转移性腺癌的安全性和有效性,49 例患者入组(I 期 15 例,II 期 34 例),对 32 例 II 期患者进行了 8 个周期的中位治疗(范围为 1~38),总有效率(RR)为 38%。中位无进展生存期(PFS)为 6.1 个月,中位进展时间为 7.0 个月,中位总生存期为 9.6 个月。与单纯 FOLFOX 化疗对比,联合治疗晚期胃食管癌患者显示更好的疗效和更长的 PFS,但与治疗有关的毒性包括中性粒细胞减少、疲劳、腹泻、恶心和周围神经病仍不容忽视^[7]。

另一种 c-MET 抑制剂(SAR125844)在一项 I 期试验中应用,纳入胃癌患者用于研究,发现该药物具有适度的抗肿瘤活性,但是不良事件仍然多见^[8]。与 HCC 治疗的临床情况相似,由于不良事件和 c-MET 阳性的局限性,大多数 c-MET 抑制剂对肿瘤治疗的益处有限。越来越多的 c-MET 抑制剂被发现在胃癌中具有抗肿瘤活性,但许多药物研究仅仅停留在体外研究阶段。HGF/c-MET 信号抑制剂在其他肿瘤也得到证实,但仍需要关注药物不良反应及其在临床中应用的安全性。

3.2 HGF/c-MET 的单克隆抗体与肿瘤:由于 HGF/c-MET 参与肿瘤发生发展,研究人员开发了多种针对 HGF 和 c-MET 胞外结合的抗 HGF 和抗 c-MET 单克隆抗体用于肿瘤治疗。利洛单抗 Rilotumumab (AMG 102) 是一种人源化的 IgG2 单克隆抗体,可选择性地与 HGF 结合。在利洛单抗单独治疗晚期实体瘤或与顺铂、卡培他滨联合使用的研究中发现,与卡培他滨联合使用,利洛单抗在日本 MET 阳性胃/胃食管连接癌患者中表现出耐受性并显示抗肿瘤活性^[9]。但是一些研究显示出相反的结果,在一项随机、开放标签、三臂 II 期试验中发现在 mFOLFOX6 (氟尿嘧啶、亮氨酸和奥沙利铂) 一线化疗中加入帕尼单抗或利洛单抗治疗晚期胃食管腺癌没有任何益处^[10]。

奥那妥珠单抗 (Onartuzumab) 是一种可与 c-MET 细胞外结构域结合的人源化单克隆抗体,在体外动物模型中与 COX-2 或 FGFR 药理抑制剂联合使用,显著抑制肿瘤细胞生长^[11],但在临床实验观察中发现结果不容乐观,一项随机 II 期研究中,奥那妥珠单抗与 mFOLFOX6 联合应用于胃癌,在整体研究人群或免疫组化筛选的 MET 阳性人群中并没有提高疗效^[12]。

虽然临床前研究表明一些抗 c-MET 单克隆抗体对实体瘤具有抗肿瘤作用,但其药效学 and 安全性需要在未来的临床试验中得到进一步的验证。因此,开发抗 HGF 和抗 c-MET 单克隆抗体仍是肿瘤治疗的一项艰巨的任务。

3.3 HGF/c-MET 与 MicroRNAs 在肿瘤中的应用:尽管使用小分子抑制剂拮抗 HGF/c-MET 途径的技术不断进步和改进,但由于临床研究中的耐药性,许多肿瘤对这些抑制剂没有反应,甚至不良反应多。因此,需要开发新的方法来治疗肿瘤。由于 HGF/c-MET 的激活与人类肿瘤之间存在很强的相关性,因此,通过非编码 RNA (miRNAs) 靶向

HGF/c-MET 可能是一种很有前途的肿瘤治疗方法。体外实验表明,miR-101 通过靶向 HGF/c-MET 轴来抑制 HCC 细胞的迁移和增殖,而体内研究表明,过表达的 miR-101 可以显著抑制肿瘤的生长^[13]。Ghosh 等^[14]发现 miR-199a-3p 可以减弱 HGF/c-MET 信号,能够抑制 HCC 的转移、侵袭和血管生成。这些报道提示靶向 miRNA-HGF 轴可能是治疗 HCC 的潜在治疗手段。Liu 等^[15]在 miR-194-5p 模拟物转染成肾母细胞瘤细胞后,发现细胞迁移和侵袭能力显著下降,结果显示 miR-194-5p 可能是 WT (威尔姆斯肿瘤) 中的潜在靶标,特别是对于预防转移和 EMT 而言。miR-198 也被用于抑制非小细胞癌细胞增殖并诱导放射治疗后凋亡,从而提供了改善非小细胞癌放射治疗反应的新靶标^[16]。相关报道都揭示了 miRNA-c-MET 轴在肿瘤疾病治疗中的重要作用。miRNA-HGF/c-MET 轴在多种人类肿瘤中的作用也得到了探索,包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌和其他癌症,因此靶向 miRNA-HGF/c-MET 轴值得开发用于多种癌症治疗。

4 展望

虽然 HGF/c-MET 生物标志物的预后价值已被广泛接受,但其诊断价值仍是一个有潜力的新领域,关于其作为生物标志物预测靶向治疗反应的作用仍有许多问题有待解决。在许多实体肿瘤中,HGF/c-MET 通路正在成为多种肿瘤的治疗相关靶点,生物标志物的发现已成为指导该领域临床干预的关键。c-MET 抑制剂的发现和开发逐渐增多,包括非选择性抑制剂和选择性抑制剂,但其安全性和有效性已成为临床分期研究的主要问题。c-MET 抑制剂的新药物开发为更好的肿瘤治疗提供了潜力。此外,miRNA 生物学治疗具有很大潜力,对 miRNA-HGF/c-MET 的进一步研究可能为治疗人类肿瘤提供有效和有前途的治疗方法。沿着这条路走下去,将为个性化医疗铺平道路。

参考文献

- [1] Jang J, Ma S H, Ko K P, et al. Hepatocyte growth factor in blood and gastric cancer risk: a nested case-control study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29 (2): 470-476.
- [2] Cai D, Xu Y, Ding R, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with non-small-cell lung carcinoma [J]. Cytokine, 2020, 126: 154868.
- [3] Huang C Y, Zhou Q Y, Hu Y, et al. Hepatocyte growth factor is a prognostic marker in patients with colorectal cancer: a meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (14): 23459-23469.
- [4] Falchook G S, Kurzrock R, Amin H M, et al. First-in-man phase I trial of the selective met inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (6): 1237-1246.
- [5] Gao X, Chen H, Huang X, et al. ARQ-197 enhances the anti-tumor effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells via decelerating its intracellular clearance [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 1629-1640.
- [6] Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, ran-

- domised, placebo-controlled study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 682-693.
- [7] Pant S, Patel M, Kurkjian C, et al. A phase II study of the c-Met inhibitor tivantinib in combination with FOLFOX for the treatment of patients with previously untreated metastatic adenocarcinoma of the distal esophagus, gastroesophageal junction, or stomach [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35 (7): 463-472.
- [8] Shitara K, Kim T M, Yokota T, et al. Phase I dose-escalation study of the c-Met tyrosine kinase inhibitor SAR125844 in Asian patients with advanced solid tumors, including patients with MET-amplified gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (45): 79546-79555.
- [9] Doi T, Yamaguchi K, Komatsu Y, et al. A Phase 1/1b tolerability study of rilotumumab alone or in combination with cisplatin and capecitabine in Japanese patients with gastric cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47 (11): 1002-1009.
- [10] Malka D, Francois E, Penault-Llorca F, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 115: 97-106.
- [11] Cruickshanks N, Zhang Y, Hine S, et al. Discovery and therapeutic exploitation of mechanisms of resistance to MET inhibitors in glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2): 663-673.
- [12] Shah M A, Cho J Y, Tan I B, et al. A randomized phase II study of FOLFOX with or without the MET inhibitor onartuzumab in advanced adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction [J]. *Oncologist*, 2016, 21 (9): 1085-1090.
- [13] Liu Y, Tan J, Ou S, et al. MicroRNA-101-3p suppresses proliferation and migration in hepatocellular carcinoma by targeting the HGF/c-Met pathway [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38 (1): 60-69.
- [14] Ghosh A, Dasgupta D, Ghosh A, et al. MiRNA199a-3p suppresses tumor growth, migration, invasion and angiogenesis in hepatocellular carcinoma by targeting VEGFA, VEGFR1, VEGFR2, HGF and MMP2 [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (3): e2706.
- [15] Liu H, Ren S Y, Qu Y, et al. MiR-194-5p inhibited metastasis and EMT of nephroblastoma cells through targeting Crk [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36 (4): 265-273.
- [16] Zhu L, Xue F, Xu X, et al. MicroRNA-198 inhibition of HGF/c-MET signaling pathway overcomes resistance to radiotherapy and induces apoptosis in human non-small-cell lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (9): 7873-7886.

• 综述与讲座 •

老年骨质疏松患者髌部骨折发生及死亡危险因素分析

福建医科大学附属第二医院 (泉州 362000) 许 昊 综述 王培文 审校

【关键词】骨质疏松症；髌部骨折；危险因素

【中图分类号】R473.6 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)01-0136-04

老年骨质疏松症以骨骼矿物质含量减少、骨微结构发生改变、骨骼强度下降为特点，患者易出现低能量创伤骨折，即骨质疏松性骨折。女性约 50% 以上、男性的 33% 都有患该种疾病的可能^[1]，其中，髌部骨折是发病率极高的一种，基本呈现逐年增长趋势。该部位骨折手术风险性较高，术后的死亡率以及致残率也不容小觑^[2]。据国外研究统计，患者在发生髌部骨折后的一年内死亡率达 30%，残疾率大概占 50%^[3]；同时，国内研究也发现髌部骨折患者一年内死亡率为 12%~20%，50% 的患者需要终生看护，且无患者可在术后恢复到原来正常状态^[4]。对于老年人来说，骨质疏松性髌部骨折已严重威胁其身心健康，大大降低了老年人的生活质量，并且带来了巨大的医疗资源支出。本文就老年骨质疏松患者髌部骨折发生及死亡危险因素作一综述。

1 髌部骨折的发病率

伴随着人口老龄化进程的发展，老年人髌部骨折的发生率呈现逐年递增的趋势^[5]。据相关数据统计，65 岁以上老年人群中约 75% 有患髌部骨折的风险，其中男性约占 1/4，女性约占 3/4^[6]。据报道，预计到 2050 年，全球将有高达

630 多万的髌部骨折患者，亚洲的患病人群将占据总患病数的 50% 以上^[7]。2000 年以来我国就已步入老龄化社会，根据 WHO 制定的年龄 ≥ 65 岁为老年人的标准，我国的老年人口在 2000 年占总人口的 7.13%，预估截止到 2020 年，老年人口数将占到 11.83%^[8]。另外，我国髌部骨折的发病率呈现明显增加的趋势，从 2002 到 2006 年，每年的增长速度已经达到了 10%。总患病人口中，男性占 129/10 万，女性占 229/10 万^[9]。

2 发病的危险因素

2.1 年龄因素：骨质疏松性骨折一个独立的危险因素是年龄。美国的一项研究发现，大约 1/3 的 80 岁以上老人都患有骨质疏松性疾病，而 60~64 岁人群的骨质疏松占比为 18.5%^[10]。人的骨量会伴随年龄逐渐增长，高峰期为 20~30 岁；而后随年龄增长，骨吸收速率逐渐高于骨形成速率，出现骨量丢失，骨强度降低，骨折发生率升高^[11]。研究发现，男性骨密度在 60~69 岁转入到快速丢失期，女性在 50~70 岁进入到了骨量的快速丢失期，发生时间早于男性，且持续时间更长^[12]。与此同时，老年人会出现听觉以及视觉