

肝细胞生长因子/c-Met 与妇产科疾病的关系

岳艳,孔丽娜

皖南医学院附属弋矶山医院妇产科, 芜湖 241000, 安徽

摘要 肝细胞生长因子(HGF)通过与受体 c-Met 结合,参与了多种妇产科疾病如妇科肿瘤、子宫内膜异位症及妊娠期高血压疾病的发生发展,本文综述了 HGF 在这些妇产科疾病中的表达及可能的作用机制。

关键词 肝细胞生长因子;c-Met;妇产科疾病

中图分类号: R71

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2008)04-0475-06

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种具有多种生物学功能的细胞因子,与其受体 c-Met 特异性结合,促进细胞分裂、迁徙以及形态的发生,是形成、维持和重塑多种细胞组织结构的重要血管营养因子。近年来研究发现 HGF/c-Met 通过丝裂原活化的蛋白激酶-磷脂酰肌醇 3 激酶(MAPK-PI3K)等信号传导通路,调控特定基因的转录和表达,促进细胞的异常增殖;破坏细胞之间的连接,刺激癌细胞向外浸润;抑制细胞凋亡;诱发血管内皮细胞的增殖和迁移,诱导新生血管的形成等,在子宫内膜异位症(EMs)、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌的发生中起着重要作用。还通过影响胎盘血管重铸过程参与妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HD-CP)的发生。本文现就 HGF/c-Met 的结构功能、与

妇产科疾病的关系作一综述。

1 HGF 及其受体 c-Met 的结构和表达

1.1 HGF 的结构和表达 HGF 由 α 链和 β 链构成, α 链 N 末端有 4 个 Kringle 域(KI-4)与丝氨酸蛋白酶同源区域(SP),其功能为结合 Met 受体,激活靶细胞的 Met 受体并定位于 Met 受体的结合点。其中 KI、K2、K4 具有对抗活性,而 N 和 SP 则无对抗活性^[1]。新近研究表明 β 链与丝氨酸蛋白酶原的催化区有高度同源性,由于激活部位缺乏两种关键的氨基酸,所以无蛋白溶解活性,但 β 链也是与 c-Met 的结合位点^[2],缺乏 β 链将丧失其生物学活性^[3]。HGF 主要由间质细胞,如血管平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生。研究发现 EMs 患者的腹膜巨噬细胞 CD68⁺ 和腹膜纤维母细胞也可以产生 HGF,HGF 表达于这些细胞的细胞浆中。

1.2 c-Met 受体的结构和表达 c-Met 由 α 亚基和 β 亚基构成,包括胞外区、跨膜区和胞内区三个功能区域。 α 亚基和 β 亚基的胞外区作为配体识别部位识别并结合 HGF,而胞内区具有酪氨酸激酶活性。c-Met 在人的肝、脑、乳腺等组织中均有表达。

2 HGF/c-Met 与 EMs 的关系

EMs 是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体外部位。HGF 参与降低细胞间黏附分子的表达(如 E-钙粘蛋白、整合素等),使细胞与细胞间的紧密连接松弛,子宫内膜细胞易于脱落,在月经期逆流进入盆腔,为 EMs 的发生提供了前提条件。Ishimaru^[4] 的研究证实了 HGF 作为血管生成因子参与了 EMs 的发生和发展。体外研究发

2008-03-02 收稿 2008-04-18 修回

岳艳,女,在读硕士研究生,研究方向:子宫内膜异位症。

Tel: 13956197640 E-mail: happyheather7778@yahoo.com.cn

孔丽娜,通讯作者,女,本科,主任医师,副教授,研究方向:子宫内膜异位症。

Tel: 13956202252

现 HGF 能刺激内皮细胞增殖、迁移以及形成毛细血管样小管,进一步证实了 HGF 的促血管生成作用。Gao M^[5] 等发现 HGF 可降低细胞对 Fas-FasL 配体系统的敏感性,抑制细胞凋亡,使异位的子宫内膜细胞存活时间延长,凋亡细胞数目减少。HGF 通过上调介导细胞-细胞外基质黏附的蛋白聚糖和蛋白分子如整合素及 CD44 的功能活性来促进异位内膜细胞与细胞间以及细胞与异位组织基质间的紧密连接。HGF 还能促进异位的子宫内膜上皮细胞的增生、转移以及形态形成,从而促进 EMs 的发生。

研究^[6]发现 HGF 参与正常子宫内膜的修复与重建,并通过自分泌和旁分泌的途径刺激子宫内膜和异位子宫内膜基质细胞的侵袭,但对其在月经周期中的表达结论不一致。Khan KN^[7] 等认为 HGF 的表达在月经周期的分泌期表现出高浓度,而 Zong LL 等^[8] 的研究则认为 HGF 的表达与月经周期无明显关系,HGF 在不同月经周期的表达水平有待于进一步研究。

EMs 患者的在位内膜和异位内膜细胞表达 HGF 及受体 c-Met 的阳性率显著增高。HGF/c-Met 表达的阳性率相近,但异位内膜组织阳性细胞的数量及表达浓度均高于在位内膜组织^[9]。国内的研究表明^[10-11],内异症组 HGF、c-Met 表达强度均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),无论是内膜异位症组还是对照组,HGF 与 c-Met 的表达强度均存在正相关。EMs 患者腹腔液中 HGF 的表达(1451.8 ± 90.7) pg/mL 明显高于非 EMs 者(1120.5 ± 77.3) pg/mL,差异有统计学意义。盆腔红色腹膜病变为主的 EMs 患者血清和腹腔液中 HGF 表达高于以其他颜色病变为主及巧囊组织的患者。Khan 等^[8,12] 发现红色病灶中 HGF 的浓度显著高于其他颜色病变组织及无 EMs 者,两者结论一致,均提示高活动性的红色异位内膜中 HGF 含量较高。进一步研究发现红色病变中的息肉样组织以及瘀点、瘀斑等非透明组织中 HGF 的表达水平明显高于囊泡状或丘疹样透明组织和黑色病变。可见,HGF 在 EMs 不同颜色病变患者血清及腹腔中表达的差异,可用来预测盆腔 EMs 病变的活动度,能否用来指导临床和判断预后有待于进一步的研究。

研究^[12]发现腹腔液中 HGF 的表达水平在 I、

II 期最高,在 、 期表达水平相对较低,对照组表达最低,说明早期病变中异位内膜侵袭能力和活性更强。而 ELISA^[8] 研究指出,EMs 患者腹腔液和血清中 HGF 的表达 / 期和 / 期均高于正常对照组, / 期的表达远高于 / 期的表达,两者结论不一致。国内研究^[13]显示 EMs 患者腹腔液中 HGF 表达水平高于对照组,但与分期并无明显关系,且分泌期与增殖期表达无差异。另两项研究^[9,11]均发现 I/II 期与 III/IV 期 HGF 的表达无差异,即 HGF/c-Met 的表达并不随着分期的增加而升高。可见,对 HGF/c-Met 的表达与 r-AFS 分期的关系的研究需继续深入。

用特异性抗体标记 HGF 和活化的巨噬细胞后进行活检发现^[4],细胞由正常的扁平形转变为立方体或柱状细胞,靠近红色病灶的立方体细胞或扁平细胞中 HGF 的免疫反应较黑色病灶周围明显增强,巨噬细胞的浓度也较高。这种组织学的改变说明 EMs 患者的立方体细胞或柱状细胞具有更的地分泌 HGF 的能力,可作为日后组织学研究的一个方向。实验发现雌激素、IL-6、TNF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、前列腺素 G、外源性脂多糖等均可刺激 HGF 分泌增加。HGF 还能上调血管内皮生长因子(VEGF)、MMP(-2、-9)等细胞因子的表达,协同促进 EMs 的发生。

3 HGF/c-Met 与 HDCP

3.1 HGF 与 HDCP HDCP 患者胎盘滋养细胞功能障碍导致生理性血管重铸障碍和绒毛数量减少。HGF 主要由胎盘绒毛间质细胞分泌,作用于胎盘滋养细胞、胎盘血管内皮细胞、间质细胞,能够刺激滋养细胞的增殖分化、提高滋养细胞侵蚀能力、保护滋养细胞凋亡、调节胎盘形态发生、重铸生理性血管、促进血管的发生及血管网的建立,在滋养细胞功能的调节中发挥着关键作用。HGF 可通过抑制 Fas/FasL 系统,上调 FADD 样白介素 1 转换酶抑制蛋白(FADD-like interleukin-1beta-converting enzyme (FLICE)-like inhibitory protein, FLIP)的表达阻断 Caspase-8,从级联反应的开端抑制凋亡发生。HDCP 时胎盘的“浅着床”与局部 HGF 合成减少,细胞滋养层细胞侵袭能力下降有关^[14]。HGF 主要通过激活其受体 c-Met 发挥作

用,实验证实 HGF 受体的磷酸化程度与细胞的增殖与侵袭能力呈正相关。

正常妊娠时 HGF mRNA 随孕周增加而升高,孕中期达最高,之后渐降。而 HDCP 患者胎盘中 HGF mRNA 水平显著下降,并随疾病严重程度增加,HGF mRNA 水平相应降低。Moon^[15-16] 培养正常产妇及 HDCP 产妇胎盘绒毛 24 h,发现 HDCP 胎盘分泌 HGF 量较正常组低 25%。国内研究显示,重度 HDCP 组胎盘 HGF 较正常晚孕组显著降低,c-Met 显著升高,胎盘绒毛血管密度随 HDCP 病情加重明显降低,提示 HGF/c-Met 可通过促进绒毛血管的发生来参与胎盘血管网络的构建。因此,HGF 表达下降使血管重铸障碍,在一定程度上促进了 HDCP 的发生。

研究发现^[17] 胎盘间质细胞 HGF 表达程度与脐血流阻力指标 S/D(子宫动脉收缩期末最大血流速度与舒张期末最大血流速度之比)、血流搏动指数(PD)值呈负相关,推测 HDCP 患者 HGF 分泌减少可能是引起胎盘生理性重铸障碍的原因之一。HGF 的减少可降低滋养细胞的侵蚀能力、减弱胎盘的形态调节能力、促进滋养细胞发生凋亡。对妊娠中期血浆进行的研究表明^[18],HGF 的改变对妊高征高危患者并无预测价值,提示妊高征时循环中 HGF 的减少可能与各器官组织(包括胎盘)功能降低、合成减少有关,而 c-Met 增高可能是胎盘缺氧引起的滋养细胞代偿性增生引起。

3.2 HGF 与子痫前期、子痫 HGF 是首个被提出可用于子痫前期、子痫干预治疗的候选因子。子痫前期、子痫患者滋养细胞功能异常引起胎盘生理性血管重铸障碍,滋养细胞仅浸润子宫螺旋动脉的蜕膜段,未达子宫螺旋动脉的子宫肌段,绒毛数目减少,绒毛血管网形成减少,这些病理改变均涉及 HGF 的生物学功能。另外,滋养细胞的过度凋亡也被认为是子痫前期的致病因素之一。

Furugori K 等^[19] 分析了相同孕周的正常及子痫前期、子痫孕妇组妊娠晚期胎盘提取液中 HGF mRNA 及 c-Met 蛋白的表达,发现子痫前期、子痫患者胎盘 HGF mRNA 及蛋白的表达量均显著低于对照组,且子痫前期、子痫患者 HGF 合成、分泌减少发生于转录水平。HGF mRNA 表达减少,可能影响细胞滋养细胞向浸润表型转换,导致滋养细胞增殖和浸润能力降低,对子宫螺旋动脉浸润

过浅,影响胎盘血管重铸,致使胎盘缺血、缺氧引起子痫前期、子痫的发生。而 Tjoaa ML^[18] 研究了 350 例妊娠 14~21 周的妇女,显示孕中期子痫前期患者血浆 HGF 水平与正常孕妇相比无明显差异,子痫前期组与未发生子痫前期组外周血浆 HGF 浓度无明显差异。是否不同孕周 HGF/c-Met 的表达水平有差异值得继续研究。Nasu K 等^[20] 研究表明:子痫前期间质 HGF 含量明显减少或者没有表达,而其受体的表达与对照组相比没有明显的变化,表明可能是绒毛间质传出信号受阻,导致与滋养细胞浸润失败,从而导致子痫前期。国内的研究表明^[21-22]:HGF 的表达在重度子痫前期高于对照组,轻度子痫前期与对照组无差异,并发现 HDCP 患者胎盘绒毛血管密度均较对照组减少。另一项研究指出,轻度、中度子痫前期、子痫 HGF mRNA 的表达显著降低,且随病情加重,HGF mRNA 的表达强度降低,并且 HGF 与 Fas 的表达呈负相关,胎盘间质细胞表达的 HGF 具有抑制由 Fas 介导的滋养细胞凋亡作用。子痫前期 HGF 减少可能与血管紧张素 II、转化生长因子、一氧化氮及前列腺素 E1 有关。

4 HGF/c-Met 与妇科肿瘤

异常增加的 HGF 与其受体 c-Met 蛋白特异性结合,诱导受体构象改变,导致多种底物蛋白的酪氨酸磷酸化,通过 MAPK-PI3K 等信号传导通路,调控特定基因的转录和表达,从而促进细胞的异常增殖;破坏肿瘤细胞之间的连接,使细胞间黏附性减弱,并刺激癌细胞向外浸润;诱发血管内皮细胞的增殖和迁移,诱导肿瘤新生血管的形成;以及增加细胞外基质金属蛋白酶、尿激酶型纤溶酶原激活因子(uPA)的表达,促使细胞外基质的降解,与肿瘤的发生,尤其是侵袭和转移密切相关。间质及肿瘤细胞的低氧微环境也可以激活 HGF/c-Met 信号通路,增强了肿瘤的侵袭能力^[23]。

4.1 子宫内膜癌 WanaLsuma S^[24] 等的研究表明子宫内膜癌组织中 HGF、c-Met 表达明显高于正常子宫内膜;不同分期和组织学分级的子宫内膜癌组织中,HGF 的表达无明显差异($P > 0.05$);而 c-Met 的表达与子宫内膜癌的手术分期(III、IV)、病理分级、淋巴结转移、患者生存期短有相关性。多因素分析表明,手术分期 III-IV 期、组织分级 3、子

宫肌层侵犯超过 1/2 及高微血管密度在子宫内膜癌患者的预后中是独立的指标。Uchida D^[25] 在半定量分析中发现 HGF 的表达与手术分期 III、IV 期相关,与 WanaLsuma S^[24] 结论相一致。Yoshida S 等^[26] 研究发现,HGF 基因在原发子宫内膜癌间质细胞的表达是正常子宫内膜间质细胞的 6.4 倍。Bae-Jump V 等^[27] 采用 RT-PCR 和免疫印迹法检测 HGF/c-Met 在子宫内膜癌手术标本和子宫内膜癌细胞株 (KIE, HEC-1A, HEC-1B, RL-95) 的表达,发现所有子宫内膜癌组织标本表达 c-Met mRNA,并有一半表达 HGF mRNA,子宫内膜癌细胞株均表达 c-Met mRNA。HGF 能够刺激细胞株 KIE 和 HEC-1A 通过胶原外包膜发生侵袭生长,并且呈剂量依赖关系。该研究表明,HGF 刺激了体外子宫内膜癌细胞的侵袭,HGF/Met 通道在子宫内膜癌进展中起着一定作用。研究证实^[28] 子宫内膜癌组织中 HGF、微血管密度 (micro vessel density, MVD) 较正常子宫内膜组织明显增高,且 MVD 表达水平随着 HGF 表达增强而升高,说明 HGF 可促进肿瘤血管生成,HGF 的过度表达与子宫内膜癌发生发展有关。

4.2 卵巢癌 Baykal C 等^[29] 应用 ELISA 方法检测 24 例上皮性卵巢癌和 34 例卵巢良性肿瘤患者瘤内液体时发现,在卵巢癌瘤内液中 HGF 水平显著高于良性囊肿,说明 HGF 在上皮性卵巢癌的形成和发展中起着重要作用。用 HGF 刺激卵巢上皮细胞 20 h,可增加 DNA 的合成,说明 HGF 促进卵巢上皮细胞的增殖。Di Renzo MF 等^[30] 证明 c-Met 蛋白在正常卵巢上皮细胞有表达,在卵巢癌表达显著升高,卵巢良性肿瘤表达无变化,且 c-Met 的变化仅局限于蛋白的变化,基因表达无改变,说明 c-Met 仅在卵巢癌组织中呈现高表达。Wong AS 等^[31] 研究遗传性卵巢癌综合征患者的卵巢上皮细胞发现,癌基因 c-Met 持续高表达于卵巢癌上皮细胞,PI3K 通路的激活,HGF/c-Met 异常的自分泌作用环和传导通路的激活与卵巢癌发生相关。酶联免疫吸附试验发现^[32] 卵巢恶性上皮性肿瘤组术前 HGF 水平显著高于良性上皮性肿瘤组和正常对照组,且与临床分期、分化程度、淋巴结转移、术后残存灶的大小有关,而与肿瘤组织学类型无关。c-Met 的表达与组织学类型、临床分期无关,与分化程度及淋巴结转移有关。HGF 可

用于恶性卵巢肿瘤诊断和术后随访的肿瘤标记物。

HGF 可以促进高表达 c-Met 的卵巢癌细胞的移动,对无 c-Met 表达的细胞无作用。在体外,HGF 促进 Ron 和 c-Met 癌基因共同表达的卵巢癌细胞移动和侵袭,HGF/c-Met 通过 ras 调节的 MAPK 和 PI3 通路调节卵巢癌的运动和侵袭,用 ras 反义基因的腺病毒转染癌细胞,MAPK 和 PI3 通路调节卵巢癌的运动和侵袭被阻断,说明在卵巢癌 HGF 通过 Ras-MAPK 和 Ras-PI3 通路调节细胞的运动和侵袭^[33-34]。Rasola A 等^[35] 研究体外培养的卵巢癌细胞发现外源 HGF 抑制卵巢癌细胞的凋亡,在 c-Met 表达阳性细胞,HGF 可以增强卡铂等一线化疗药物的致细胞凋亡作用。可见,HGF-c-Met 对卵巢癌治疗具有双重作用。

4.3 宫颈癌 研究发现 c-Met 的表达与肿瘤的浸润、转移和预后密切相关。Baykal C 等^[36] 发现宫颈 IB 期浸润癌中存在 c-Met 的高表达,c-Met 的表达与宫颈 IB 期浸润癌患者的年龄、组织分化程度、肿瘤大小、基质浸润深度、淋巴结转移等无相关性,但与复发显著相关。Maulik G 等^[37] 证实了 c-Met 过表达是宫颈早期浸润癌预后、复发、生存的一个重要参考因素。HGF、c-Met 与宫颈癌的关系以及对疾病的发展、预后、复发的机制有待于进一步研究。

综上所述,HGF 与 c-Met 结合,通过多种途径参与了 EMs、HDCP、子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌的发生发展,在妇产科疾病的发生发展中起着重要作用,关于其机制的研究有待于进一步深入。目前已经发现并制备出了多种能抑制 HGF、c-Met 功能,阻断 HGF/c-Met 途径的物质,对于 HGF 及 c-Met 抑制剂、阻断剂的研究正在逐步深入,为临床上多途径多环节治疗这些疾病提供了新的理论基础。

参考文献

- [1] Holmes O, Pillozzi S, Deakin JA, et al. Insights into the structure/function of hepatocyte growth factor/scatter factor from studies with individual domains[J]. Mol Biol, 2007, 367(2):395-408.
- [2] Stamos J, Lazarus R A, Yao X, et al. Crystal structure of the HGF beta-chain in complex with the Sema domain of the Met receptor[J]. EMBO J, 2004, 23(12):2325-

- 2335.
- [3] Kirchofer D, Lipari MT, Santell L, et al. Utilizing the activation mechanism of serine proteases to engineer hepatocyte growth factor into a Met antagonist [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(13):5306 - 5311.
- [4] Ishimaru T, Khan KN, Fujishita A, et al. Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(Suppl 1):810 - 818.
- [5] Gao M, Fan S, Goldberg D, et al. Hepatocyte growth factor/Scatter Factor blocks the mitochondrial pathway of apoptosis signaling in breast cancer cells[J]. *Biol Chem*, 2001, 276(50):47257 - 47265.
- [6] Yoshida S, Harada T, Mitsunari M, et al. Hepatocyte growth factor/Met system promotes endometrial and endometriotic stromal cell invasion via autocrine and paracrine pathways[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):823 - 832.
- [7] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Association of interleukin-6 and estradiol with hepatocyte growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(8):764 - 771.
- [8] Zong LL, Li YL, Ha XQ. Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis [J]. *First Mil Med Univ*, 2003, 23(8):757 - 760.
- [9] Zong LL, Li YL, Song ST, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-met gene in the endometrium of women with endometriosis [J]. *First Mil Med Univ*, 2004, 24(6):619 - 622.
- [10] 陈玉英, 杨金华, 刘玉琼, 等. HGF, c-Met 及 MMP-2 在子宫内膜异位症在位内膜的表达及意义 [J]. *武汉大学学报:医学版*, 2006, 1(27):54 - 56.
- [11] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85(4):458 - 466.
- [12] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Immunorexpression of hepatocyte growth factor and c-Met receptor in the eutopic endometrium predicts the activity of ectopic endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(1):173 - 181.
- [13] 魏颖颖, 方小玲. 子宫内膜异位症患者腹腔液肝细胞生长因子和血管内皮生长因子水平的检测 [J]. *医学临床研究*, 2007, 24(7):1104 - 1108.
- [14] Kauma SW, Bae-Jump V, Walsh SW. Hepatocyte growth factor stimulates trophoblast invasion: a potential mechanism for abnormal placentation in preeclampsia[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11):4092 - 4096.
- [15] Moon HB, Ahn Hy, Shin JC, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor in the placental basal plate in pre-eclamptic pregnancies[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 83(2):203 - 206.
- [16] 吕敬媛, 张丹凤, 卢北燕, 等. HGF 及其受体的表达与妊娠期高血压疾病的关系 [J]. *黑龙江医药大学学报*, 2007, 30(3):15.
- [17] 侯磊, 张曦. 妊娠高血压综合征患者胎盘肝细胞生长因子表达与脐动脉血流测定 [J]. *郑州大学学报*, 2004, 39(2):263 - 265.
- [18] Tjoaa ML, Mulders MA, Blankenstein MA, et al. Plasma hepatocyte growth factor as a marker for small-gestational age fetuses[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 110(1):20 - 25.
- [19] Furugori K, Kurauchi O, Itakura A, et al. Levels of hepatocyte growth factor and its messenger ribonucleic acid in uncomplicated pregnancies and those complicated by preeclampsia[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(8):2726 - 2730.
- [20] Nasu K, Zhou Y, McMaster MT, et al. Upregulation of human cytotrophoblast invasion by hepatocyte growth factor [J]. *Reprod Fertil Suppl*, 2000, 55:73 - 80.
- [21] 张延丽, 张建华, 江朵. 胎盘中 HGF 和 IGF-1 的表达及与妊娠期高血压疾病发病的关系 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(1):25 - 27.
- [22] 欧阳珊, 乔福元. 妊娠期高血压疾病胎盘肝细胞生长因子表达与滋养细胞凋亡 [J]. *中华围产医学杂志*, 2006, 9(4):233 - 235.
- [23] Murai M, Shen X, Huang L, et al. Overexpression of c-met in oral SCC promotes hepatocyte growth factor-induced disruption of cadherin junctions and invasion [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(12):2750 - 2759.
- [24] Wana L, Suma S, Konno R, et al. Tumor Angiogenesis, Hepatocyte Growth Factor, and c-Met expression in endometrial carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 82(3):520 - 530.
- [25] Uchida D, Kawamata H, Omotehara F, et al. Role of HGF/c-met system in invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma cells *in vitro* and its clinical significance[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(4):489 - 496.
- [26] Yoshida S, Harada T, Iwabe T, et al. Induction of hepatocyte growth factor in stromal cell by tumor-derived basic fibroblast growth factor enhances growth and invasion of endometrial cancer[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5):2376 - 2383.
- [27] Bae-Jump V, Segreti EM, Vandemolen D, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) induces invasion of endometrial carcinoma cell lines *in vitro* [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 73(2):265 - 272.
- [28] 肖琳, 唐良替. 52 例 HGF 在子宫内膜癌组织中的表达及其与血管生成的临床分析 [J]. *重庆医学*, 2005,

34(12):1835 - 1836.

- [29] Baykal C, Demirtas E, Al A, et al. Comparison of HGF levels of epithelial ovarian cancer cyst fluids with benign ovarian cysts[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(1):152 - 156.
- [30] Di Renzo MF, Olivero M, Katsaros D, et al. Overexpression of the Met/HGF receptor in ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 1994, 58(5):658 - 662.
- [31] Wong AS, Pelech SL, Woo MM, et al. Coexpression of hepatocyte growth factor-Met: an early step in ovarian carcinogenesis[J]. *Oncogene*, 2001, 20(11):1318 - 1328.
- [32] 张师前, 陈秀娟, 周晓亮. 卵巢癌患者血清及组织 HGF 测定和受体 c-Met 的表达与预后关系的研究[J]. *山东大学学报*, 2006, 44(7):734 - 738.
- [33] Kuhnen C, Muehlberger T, Honsel M, et al. Impact of c-Met expression on angiogenesis in soft tissue sarcomas: correlation to micro vessel-density [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(7):415 - 422.
- [34] Adachi T, Nakashima S, Saji S, et al. Phospholipase D activation in hepatocyte growth factor-stimulated rat hepatocytes mediates the expressions of c-jun and c-fos: Involvement of protein tyrosine kinase, protein kinase C, and Ca^{2+} [J]. *Hepatology*, 1996, 24(5):1274 - 1281.
- [35] Rasola A, Anguissola S, Ferrero N, et al. Hepatocyte growth factor sensitizes human ovarian carcinoma cell lines to paclitaxel and cisplatin [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5):1744 - 1750.
- [36] Baykal C, Ayhan A, Al A, et al. Overexpression of the c-Met/HGF receptor and its prognostic significance in uterine cervix carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(2):123 - 129.
- [37] Maulik G, Shriklande A, Kijima T, et al. Role of the hepatocyte growth factor c-Met in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(1):41 - 59.

Study of HGF/c-Met in gynaecology and obstetric diseases

YUE Yan, KONG Li-na

Department of Gynaecology and Obstetrics, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China

ABSTRACT Hepatocyte growth factor participates in many gynecologic and obstetric diseases such as gynecological tumor, endometriosis and hypertensive disorder complicating pregnancy by combination with its receptor c-Met. This article reviews the expression and

mechanism of HGF in these diseases.

KEY WORDS hepatocyte growth factor; c-Met; gynecologic and obstetric diseases

本文编辑:沈杰