

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.039

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201105.1138.002.html\(2020-11-06\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201105.1138.002.html(2020-11-06))

## 肝细胞生长因子与肝硬化及肝癌的研究进展\*

胥峰综述,何松<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

**[摘要]** 肝细胞生长因子(HGF)是由 $\alpha$ 链和 $\beta$ 链组成的多功能细胞因子。HGF和c-MET之间具有“一对一”的关系,并通过HGF/MET信号通路发挥多种多样的作用,尤其在细胞增殖分化,组织纤维化,肿瘤发生、转移、耐药等方面起着重要作用。以往对于肝硬化的无创性诊断缺乏有效的血清标志物,血清HGF有望成为理想的诊断指标。肝细胞癌(HCC)是最具破坏性的癌症之一,并具有易复发、易转移的特点,临床预后极差。传统的治疗方法主要是手术切除,介入治疗或肝移植,近年来对于HGF/MET信号通路的研究证实HGF与c-MET在靶向治疗方面具有很大的探索空间。

**[关键词]** 肝细胞生长因子;肝硬化;肝肿瘤;研究进展**[中图法分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4217-05

## Study progress in hepatocyte growth factor with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma\*

XU Feng, HE Song<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

**[Abstract]** Hepatocyte growth factor (HGF) is a multifunctional cytokine composed of  $\alpha$  chain and  $\beta$  chain. The relationship between HGF and c-MET is considered biunique, while both of them play a variety of roles through HGF/MET signal pathway, especially in the aspects of cell proliferation and differentiation, tissue fibrosis, tumor growth and metastasis, drug resistance and so on. The previous noninvasive diagnosis of liver cirrhosis is lack of effective serum marker, serum HGF is expected to become an ideal diagnostic indicator. Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most destructive cancers, which is easy to recur and metastasize, its clinical prognosis is extremely poor. The traditional treatment methods are mainly operation excision, interventional treatment or liver implantation. In recent years, the study of HGF/MET signal pathway confirmed that HGF and c-MET have a great exploration space in targeted therapy.

**[Key words]** hepatocyte growth factor; liver cirrhosis; liver neoplasms; research progress

肝细胞生长因子(HGF)的发现源于20世纪对肝脏再生能力的探索。研究人员发现在动物实验部分肝切除术后,残余肝组织迅速再生,并在后续研究中从肝脏部分切除动物的血液中纯化分离获得了一种蛋白质,即HGF,它的发现迄今已有近40年之久。在1991年HGF的受体被确定为一种酪氨酸激酶家族的新成员c-MET<sup>[1]</sup>,HGF通过这唯一的受体以内分泌或旁分泌的方式起作用。在早前的研究及报道

中,HGF/MET通路可激活多种细胞反应,主要作用于胚胎发育、伤口愈合、组织再生、血管生成、肿瘤侵袭和形态分化<sup>[2-3]</sup>。本文主要对HGF在肝硬化及肝癌进程中的作用进行综述。

## 1 HGF与c-MET

HGF是目前已知的一种多功能细胞因子,是通过二硫键连接 $\alpha$ 链( $69 \times 10^3$ )和 $\beta$ 链( $34 \times 10^3$ )组成的异二聚体,其编码基因全长为71 433 kb,包含18个

\* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研计划重点项目(2013-1-019)。 作者简介:胥峰(1992-),医师,硕士,主要从事工作消化系统肿瘤方向研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:578673595@qq.com。

外显子和 17 个内含子,定位于 7 号染色体的 q21.1。

c-MET 是 MET 基因编码的跨膜多肽异二聚体,主要表达在上皮细胞,由  $50 \times 10^3$  的  $\alpha$  链在细胞外通过二硫键与  $145 \times 10^3$  的  $\beta$  链连接形成,其中  $\beta$  链 C 末端具有酪氨酸激酶活性和若干调节其活性的自身磷酸化功能。

HGF/MET 通路的正常生理作用。HGF 和 c-MET 之间具有“一对一”的关系。HGF 与 c-MET 结合会触发多种细胞内信号级联,从而在多种细胞中表现出多种不同的生物活性。在正常的生理活动中,c-MET 和 HGF 短暂结合发挥正常的生理效应。此时的 HGF 并非是自分泌的,而是以旁分泌的方式发挥作用,主要由间充质细胞分泌非活性前体 (pro-HGF),再通过蛋白水解的方式产生成熟的 HGF,与 c-MET 结合后发挥作用,主要在胚胎发育中维持早期阶段干细胞增殖和调节之后的细胞分化。该过程的核心是诱导上皮间充质转换(EMT),这意味着器官发生过程中多能干细胞获得迁移能力。类似地,HGF/MET 通路同样参与组织的再生和修复。

## 2 HGF 在肝硬化中的作用及预测价值

肝硬化是肝脏在慢性损伤过程中由于肝细胞丢失而形成瘢痕的不可逆转的最终结果,并与高病死率有关。由于长期慢性的肝脏损伤引起包括白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和前列腺素 E2(PGE2)在内的炎性介质局部增加,促使 HGF 基因的表达,导致血清 HGF 水平升高。与无肝硬化的对照组和酗酒者相比,肝硬化患者的 HGF 水平更高;Child-C 级肝硬化患者的 HGF 水平明显高于 Child-A 级肝硬化患者。此外,HGF 水平能够有效地区分肝硬化和轻度纤维化。

### 2.1 HGF 具有抗纤维化的作用

在持续性肝损伤的背景下,转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )通过将产生 HGF 的成纤维细胞转化为产生细胞外基质(ECM)的肌成纤维细胞(MyoFBs),在组织纤维化中起着关键作用,并通过抑制 HGF 基因表达,降低 HGF 的产生促使肝脏纤维化进一步发展。然而,在 MyoFBs 的体外培养实验中发现 HGF 可以经 TGF- $\beta$  上游信号通路抑制其激活,以达到保护肝脏,延缓肝脏纤维化的结果。

此外,HGF 还能抑制其他成纤维细胞因子的功能,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)。

### 2.2 HGF 可以作为判断肝硬化的血清标志物

以往诊断肝脏纤维化的金标准是肝脏活检,然

而,由于费用高昂、操作代练的创伤及患者对手术在接受程度差,导致临床上肝脏活检术的应用受到较大限制。另一方面,作为肝脏活检替代方案的影像学检查及直接或间接的血清标志物测量对诊断的帮助不能令人完全满意<sup>[4]</sup>。例如,超声检查可以提示肝硬化的存在,但它的灵敏度及特异性较差,仅在肝硬化晚期,当门静脉高压明显时才能明显观察到。虽然 CT 和磁共振检查对诊断帮助更大,但缺点是费用高昂且不同的放射科技人员和不同评价者之间的差异性较大。此外,CT 检查存在放射风险<sup>[5]</sup>。而肝脏瞬时弹性纤维成像,除了需要昂贵的设备外,对于肥胖患者的准确性较差,并可能导致过度估计肝炎活动期患者的肝脏纤维化程度。

有报道称,将胎盘生长因子(PIGF)、HGF 和生长分化因子 15(GDF15)联合使用,对于肝脏纤维化程度 F2 期及以上的患者的灵敏度和特异性分别为 84% 和 72%<sup>[6]</sup>。此外,这种方法可以有效地识别出 50% 被瞬时弹性成像检查所遗漏的患者。

## 3 在肝细胞癌(HCC)中 HGF/MET 通路的作用

HGF/MET 信号通路涉及许多肿瘤发生、发展的调控机制,包括细胞增殖,原发灶的血管生成,促进转移和形态分化等<sup>[3]</sup>,HGF 和 c-MET 在肿瘤组织中高表达会形成正反馈,导致 HGF/MET 通路的过度激活促进各种类型肿瘤的发生和进展。HGF 和 c-MET 同时高表达的肿瘤恶性程度高,预后不良。此处主要探讨 HGF/MET 通路在 HCC 中的作用。

HCC 是世界范围内最具破坏性的癌症之一,是全球癌症相关病死率全球的第二大原因<sup>[7-9]</sup>。它可以先于肝硬化,乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染引起的慢性炎症。由于频繁复发和转移导致患者预后极差,肝癌患者的 5 年生存率低于 5%。迄今为止,肝癌最有效的治疗方式是手术切除,介入治疗或肝移植<sup>[10]</sup>。然而,由于临床体征和症状出现得较晚或者难与其他疾病加以区分,只有极少数患者有机会接受治疗。近年来对于肝癌的靶向治疗越来越受研究人员关注。

### 3.1 HGF/c-MET 的下游信号通路

HGF 与 c-MET 受体结合后,导致受体二聚化和 Tyr1234、Tyr1235 这两个酪氨酸残基被磷酸化<sup>[11-12]</sup>,随后对接位点处的 Tyr1349 和 Tyr1356 残基被磷酸化,从而募集了多种细胞内信号转导蛋白和效应蛋白网络,例如生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)、Grb2 相关结果蛋白 1(Gab1)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)及转录激活因子(STAT)3。GrB2 与 c-MET 的 Tyr1356

残基相互作用,将 HGF 信号转导到细胞质中,是 HGF/MET 通路中的关键蛋白。GaB1 与活化的 c-MET 在 Tyr1349 和 Tyr1356 残基上发生特异性相互作用,参与许多信号转导途径,包括 PI3K/AKT、STAT3、SRC/FAK 和 MAPK/ERK 途径<sup>[13-14]</sup>。这些途径的激活增强了肿瘤细胞的多种特性,如细胞增殖、存活、抑制凋亡、侵袭和迁移<sup>[12,14-16]</sup>。

### 3.2 HGF 在肿瘤微环境中的作用

肿瘤微环境在肿瘤的发生和进展中起着关键作用。微环境是由 ECM 和基质细胞组成的。HGF/MET 通路调控 ECM 的分解及伴随而来的细胞迁移、分裂增殖和形态分化,并借此影响组织结构的构建,肿瘤细胞借此用于迁移和侵袭。在以往的临床研究中,血浆 HGF 水平与肝癌的转移呈正相关,说明 HGF 在肝癌的进展中起着至关重要的作用。而基质细胞(如内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞)能够增加相关基因表达和释放趋化因子、细胞因子、蛋白酶和生长因子,其中包括 HGF。在近年的报道中,肿瘤相关的基质细胞已被证明以 HGF 依赖的方式促进肿瘤细胞的生长、存活和迁移。

肿瘤微环境不仅参与癌症转移,而且还参与了针对分子靶向药物的耐药性。基质细胞影响了对抗癌药物的敏感性,蛋白质组学分析表明,基质细胞分泌的 HGF 是赋予对 RAF 抑制剂等分子靶向药物耐药性的主要因素<sup>[17]</sup>。成纤维细胞通过 HGF 诱导的 EMT 和激活肿瘤细胞中的促存活信号通路,如 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK,赋予其对抗癌药物的耐药性。正是因为 HGF/MET 通路诱导 EMT 的能力,以及随之而来的癌基因和蛋白质表达表型的变化,使得肿瘤细胞的恶性程度和侵害性大大提高。此外, MET 基因的高表达与 HCC 早期复发密切相关。综上所述, HGF/MET 通路在肿瘤发生中的起到主导作用,并在肿瘤进展和耐药性方面有重要影响。

### 3.3 HGF 对肝癌切除及肝移植术后肝脏再生的作用

肝脏的再生潜力是惊人的,这一过程涉及多种因素的交叉作用,使得被切除后的残余肝脏的正常生理功能得以准确、及时的恢复。有研究数据表示,术后恢复的时间为 5~7 d<sup>[18]</sup>。

#### 3.3.1 HGF 可能有助于预测肝切除后的再生能力

手术切除肝癌组织导致的肝衰竭,即肝切除术后肝衰竭(PHLF)被定义为在术后第 5 天或之后,是肝脏切除后的严重并发症,其发病率为 1.2%~32.0%<sup>[19-20]</sup>。以往缺乏用于预测肝脏切除后组织再

生和功能恢复的血清标志物的大量证据。最近的研究提示,围术期监测的一些血清标志物可能有助于判断肝脏切除术后再生的情况,其中有希望的候选标志物之一是 HGF。这可能帮助手术医生判断患者术后的恢复情况,但是仍需要进行大规模、多中心的前瞻性临床试验进行确认<sup>[18]</sup>。

#### 3.3.2 HGF 促进肝脏再生的过程

肝脏切除后,在细胞水平上的再生包括代偿性肥大和剩余肝细胞的增生。主要分为 3 个不同阶段:起始阶段(切除后 0~5 h),增殖阶段(5~144 h)和终止阶段。肝切除造成的损伤触发了一个信号级联,该级联动员免疫细胞去除坏死组织,改变代谢过程,并在肝切除后的前 5 h 内诱导由细胞因子和生长因子同时介导的组织再生。

在肝切除后的最初几个小时(起始阶段),HGF 的增加源自存在于正常肝组织中的 Kupffer 细胞和内皮细胞的 HGF 基因现有转录本。然后在增殖阶段,由 IL-6 和 TNF- $\alpha$  激活常驻免疫细胞,如 Kupffer 细胞,促进损伤后快速反应<sup>[21]</sup>。之后的 HGF 由内皮细胞和肝星状细胞重新合成。此外,在肝脏被切除后,其他器官(包括肺、肾、脾脏)的间充质细胞中的 HGF 基因表达也被上调。有研究数据表明,敲除 MET 基因的小鼠,肝脏切除后出现肝坏死和黄疸,且病死率高。在小鼠中使用外源性 HGF 作为肝脏再生激活剂的实验表明,与对照组相比,激活剂组的肝脏再生率明显更高。

此外,关于 HGF 在活体供体肝移植的背景下进行的研究提示,供体部分肝切除术后第 1~3 天 HGF 水平处于高水平,此外还发现 HGF 水平在术后的第 1、7、14 天显著升高,并与受体肝脏在第 14 天时的体积相关<sup>[22-24]</sup>。

#### 3.4 HGF/MET 通路具有靶向治疗的潜在价值

事实上, MET 基因过表达在实体肿瘤中非常普遍,并且有大量实验和临床证据表明其在介导对常规抗肿瘤疗法的耐药性中发挥重要作用,因此, HGF/MET 通路成为非常有吸引力的药物治疗靶标<sup>[25]</sup>。 MET 基因过度表达也提示不良预后,因为它对细胞周期,细胞迁移、侵袭, EMT 和血管生成具有重要影响。近年来由于新型免疫治疗药物在临床上的应用及治疗意义,研究人员愈来愈关注 HGF/MET 通路在肿瘤免疫治疗中的作用<sup>[26]</sup>。

针对 HGF 与 c-MET 的靶向疗法可分为以下几类:(1)与受体的活性域(磷酸化)结合的选择性 I 型抑制剂;(2)非选择性 c-MET 激酶抑制剂,例如 II 型

和Ⅲ型抑制剂,分别与受体的非活性非磷酸化构象和变构位点结合;(3)抗 c-MET 单克隆抗体;(4)HGF 抗体<sup>[25,27-29]</sup>。

有研究表明,HGF/MET 信号通路与细胞自噬有望成为有价值的靶向标志,并强调了治疗肝癌的可能。然而越来越多的证据表明,细胞自噬本身对癌症的发展具有相互矛盾的作用,例如,自噬可能会抑制肿瘤发生,但会促进转移<sup>[30]</sup>。以往的研究及报道中,对于 HGF/MET 通路在肿瘤免疫治疗方面的相关数据,在某些情况下也非常矛盾。例如,吡哆胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)上调似乎有利于肿瘤生长,而 MET 本身可以充当肿瘤相关抗原(TAA)的事实可能会增强针对肿瘤的免疫系统<sup>[26]</sup>。尽管在临床试验中,已证明许多靶向 HGF 或 c-MET 的抗体具有潜在应用价值,但目前尚无足够的证据显示其对人体的安全性。且遗憾的是,除去非卡妥珠单抗外,尚无一研究证明这些抗体对患者有明显的临床效果<sup>[27]</sup>。

针对 MET 的靶向治疗可能导致 HGF/MET 信号通路调节的免疫反应失去平衡,因此需要更进一步的临床评估。由于 c-MET 在大量正常细胞中均有表达,表明这些疗法还可能对除肿瘤细胞外的大多数正常细胞的生理活动造成影响。因此,亟须进一步的研究以量化这些疗法的脱靶效应。

#### 4 总结与展望

HGF 是一种多功能细胞因子,在细胞增殖与分化,组织再生,肿瘤发生、发展等方面起着重要作用。HGF 不仅在肝硬化进程中发挥抑制作用,且有可能成为新的血清标志物。HGF/MET 通路是肝癌中最重要的促癌和促转移信号之一,然而它在肝癌切除术或肝移植术后对肝脏生理功能的恢复及组织再生亦有重要作用。此外,未来探索 HGF 与 c-MET 在靶向治疗机制上仍有很大的空间,研究人员仍需投入更多的精力来验证其有效性及安全性。

#### 参考文献

[1] NAKAMURA T, SAKAI K, NAKAMURA T, et al. Hepatocyte growth factor twenty years on: much more than a growth factor, hepatocyte growth factor [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 (Suppl 1): 188-202.

[2] BARANIAK P R, MCDEVITT T C. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration [J]. *Regen Med*, 2010, 5(1): 121-143.

[3] XIANG C, CHEN J, FU P. HGF/Met signaling in cancer invasion: the impact on cytoskeleton remodeling [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5): 44.

[4] BELLAN M, CASTELLO L M, PIRISI M. Candidate biomarkers of liver fibrosis: a concise, pathophysiology-oriented review [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(3): 317-325.

[5] VENKATESH S K, YIN M, TAKAHASHI N, et al. Non-invasive detection of liver fibrosis: MR imaging features vs. MR elastography [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(4): 766-775.

[6] KRAWCZYK M, ZIMMERMANN S, HESS G, et al. Panel of three novel serum markers predicts liver stiffness and fibrosis stages in patients with chronic liver disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173506.

[7] CHEN Q, JIAO D, WANG J, et al. MiR-206 regulates cisplatin resistance and EMT in human lung adenocarcinoma cells partly by targeting MET [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24510-24526.

[8] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[9] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.

[10] LIU C Y, CHEN K F, CHEN P J. Treatment of liver cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(9): a021535.

[11] DUPLAQUET L, KHERROUCHE Z, BALDACCIO S, et al. The multiple paths towards Met receptor addiction in cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(24): 3200-3215.

[12] COMOGLIO P M, TRUSOLINO L, BOCCACCIO C. Known and novel roles of the Met oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(6): 341-358.

[13] VITICCHIÈ G, MULLER P. C-Met and other cell surface molecules: interaction, activation and functional consequences [J]. *Biomedicines*, 2015, 3(1): 46-70.

- [14] YAMAOKA T, KUSUMOTO S, ANDO K, et al. Receptor tyrosine Kinase-Targeted cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3491.
- [15] VAN DER STEEN N, GIOVANNETTI E, PAUWELS P, et al. cMET exon 14 skipping: from the structure to the clinic[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9):1423-1432.
- [16] GIOVANNETTI E, VAN DER BORDEN C L, FRAMPTON A E, et al. Never let it go: stopping key mechanisms underlying metastasis to fight pancreatic cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44(1):43-59.
- [17] MATSUMOTO K, UMITSU M, DE SILVA D M, et al. Hepatocyte growth factor/Met in cancer progression and biomarker discovery [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3):296-307.
- [18] HOFFMANN K, NAGEL A J, TANABE K, et al. Markers of liver regeneration-the role of growth factors and cytokines: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1):31.
- [19] KURAMITSU K, FUKUMOTO T, KOBAYASHI T, et al. The incidence of posthepatectomy liver failure defined by the international study group of liver surgery among living donors[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(4):757-764.
- [20] NARITA M, OUSSOULTZOGLOU E, BACHELLIER P, et al. Post-Hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases [J]. *Surg Today*, 2015, 45(10):1218-1226.
- [21] CORDERO E L, HUCH M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1):85-96.
- [22] SPARRELID E, JOHANSSON H, GILG S, et al. Serial assessment of growth factors associated with liver regeneration in patients operated with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy [J]. *Eur Surg Res*, 2018, 59(1/2):72-82.
- [23] SASTURKAR S V, DAVID P, SHARMA S, et al. Serial changes of cytokines and growth factors in peripheral circulation after right lobe donor hepatectomy [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(3):344-351.
- [24] RAY S, MEHTA N N, GOLHAR A, et al. Post hepatectomy liver failure-A comprehensive review of current concepts and controversies [J]. *Ann Med Surg*, 2018, 34(1):4-10.
- [25] MO H N, LIU P. Targeting MET in cancer therapy [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2017, 3(3):148-153.
- [26] PAPACCIO F, DELLA CORTE C, VISCARDI G, et al. HGF/Met and the immune system: relevance for cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3595.
- [27] KIM K H, KIM H. Progress of antibody-based inhibitors of the HGF-cMET axis in cancer therapy [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(3):e307.
- [28] ROSKOSKIR J R. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 103(1):26-48.
- [29] MOOSAVI F, GIOVANNETTI E, SASO L, et al. HGF/Met pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(8):533-566.
- [30] HUANG X, GAN G, WANG X, et al. The HGF-MET axis coordinates liver cancer metabolism and autophagy for chemotherapeutic resistance [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7):1258-1279.

(收稿日期:2020-03-05 修回日期:2020-08-17)