

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

肝癌組織中生長激素和 somatostatin 接受體分布之研究

計畫類別： 個別型計畫          整合型計畫

計畫編號：NSC 89 - 2314 - B - 002 - 424 -

執行期間：89 年 8 月 1 日至 90 年 7 月 31 日

計畫主持人：胡瑞恆

共同主持人：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：台大醫院外科

中 華 民 國 90 年 12 月 29 日

## 一 中文摘要

本時驗收集 60 位肝癌患者手術前及手術後血液及腹腔引流液之標本。分析其中肝細胞生長因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、以及胰島素生長因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF) 之濃度。並將這些生長因子之濃度與病人之臨床變數作相關變數之分析。本實驗發現：在手術前肝癌患者血液中之 HGF 和 VEGF 濃度較正常人為高。在手術後 HGF 和 VEGF 有明顯的升高。腹腔引流液中之 HGF 和 VEGF 也有相同的變化，而且倍術更為明顯。至於 IGF 則不論在手術前後或是血液或腹腔引流液中均無明顯的變化。

關鍵字：

肝癌，肝細胞生長因子，血管內皮生長因子，胰島素生長因子-1

## ABSTRACT

In this study, we collected and measured the concentrations of hepatocyte growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and insulin-like growth factor-1 (IGF) in the blood and peritoneal drainage fluid before and after operation. The preoperative concentrations of HGF and VEGF of patients with hepatocellular carcinoma were significantly higher than those of normal control. HGF and VEGF showed postoperative surge after hepatectomy. The change of these concentrations were more significant in the drainage fluid than that of blood levels. There was no fluctuations of IGF before or after operations. There was no difference between blood and drainage fluid concentrations either.

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1

## 二 緣由與目的

腫瘤的生長一直是臨床醫師想要了解的重要課題之一。尤其是肝臟的腫瘤以及一些轉移至肝臟的其它癌症，它們的主要治療方式是手術切除。然而最近的研究發現：在肝臟部份切除之後，會有許多種類的急性反應蛋白產生。同時，也有許多的生長因子被大量的合成。這些物質都直接或間接的和肝臟的再生有關。但是，在注意到肝臟再生的同時，我們也應該考慮到這些物質對剩餘之微量癌細胞之影響。

最近有人發現：在鼠門靜脈中注入之腫瘤細胞在有接受部份肝切除的鼠會長的比較快。間接證明在部份肝切除後所分泌的物質對腫瘤的生長也有刺激作用。另外，最近的一些報告顯示使用 somatostatin 可以有效的抑制肝癌細胞的生長 (非殺死肝癌細胞)，因此我們大概可以推測肝癌細胞直接或間接的和 somatostatin 之作用有關。然而在肝癌細胞內 somatostatin 及其它生長因子之接受體表現及分布之情形目前還沒有這樣的報告，因此本實驗目地在探討肝癌組織內 somatostatin 及其它生長因子之接受體表現及分布之情形。

本實驗利用外科手術所收集的肝癌標本，使用免疫組織染色直接觀察肝癌組織內數種生長因子及 somatostatin 接受體分布的狀況。以及利用 Western blot analysis 之方法半定量各所測接受體之數量。

有了這些資料我們可以進一步利用在臨床上肝癌的治療及復發的預防。

## 三 實驗方法

本實驗原本計畫使用 sandostatin 接受體之抗體來偵測肝癌組織中 sandostatin 接受體之分布情形。但是因為 sandostatin 接受體抗體無法取得，而且最近對於 thalidomide 之作用機轉稍有瞭解：認為是 thalidomide 有抑制血管新生之作用而達到抑制腫瘤增生之目的。因此本實驗轉向肝癌病人有關血管增生

相關因子之研究。

本實驗收集 50 位肝癌病人手術前後血液及腹水引流液以監測手術前後這些血管增生有關生長因子之濃度變化。我們在手術前、及手術後第 1、3、5 日收集血液標本。并在手術後 1、3、5 日收集腹水引流液，離心分裝後存於-80 冰箱冰存。至收集一定標本後以 ELISA 測其中 HGF、VEGF、及 IGF-1 之濃度。並將這些資料和病人之臨床變數做相關變數之分析。

#### 四 結果

##### (一) HGF 之濃度

手術前之血液中之 HGF 濃度為  $1311\pm 680$ pg/ml，手術後第一日為  $2358\pm 1097$ pg/ml，手術後第三日為  $2105\pm 833$ pg/ml。術後之 HGF 濃度較之手術前有明顯之升高。致於手術後腹腔引流液中 HGF 濃度第一日為  $15411\pm 7080$ pg/ml 及  $11708\pm 5091$ pg/ml。其變動趨勢與血中濃度之變化有明顯的相關。

##### (二) VEGF 之濃度

手術前之血液中之 VEGF 濃度為  $225\pm 369$ pg/ml，手術後第一日為  $191\pm 221$ pg/ml，手術後第三日為  $247\pm 245$ pg/ml。術後之 VEGF 濃度較之手術前沒有明顯之升高。致於手術後腹腔引流液中 VEGF 濃度第一日為  $1548\pm 1110$ pg/ml 及  $2656\pm 1923$ pg/ml。其變動趨勢與血中濃度之變化有明顯的相關。

##### (三) IGF-1 之濃度

手術前之血液中之 IGF-1 濃度為  $76.6\pm 36.2$ pg/ml，手術後第一日為  $63.6\pm 33.7$ pg/ml，手術後第三日為  $60.0\pm 30.0$ pg/ml。術後之 IGF-1 濃度較之手術前沒有明顯之升高。致於手術後腹腔引流液中 IGF-1 濃度第一日為  $55.9\pm 34.1$ g/ml 及  $63.9\pm 42.7$ pg/ml。其變動趨勢與血中濃度之變化沒有明顯的相關。

(四) HGF 與 VEGF 在手術前後有明顯之變化。腹腔引流液中之濃度亦明顯的較血中濃度為高。其濃度也與某些臨床變數有明顯的相關。(此處暫保留) IGF-1 則在手術前後沒有明顯的變化。腹腔引流液中之濃度與血中濃度相同。

(五) 致於肝癌組織中 HGF，VEGF，以及 IGF-1 之分布則尚在進行中。

#### 五 討論

##### (一) HGF

在本人以前發表之論文顯示肝癌病人其血中 HGF 之濃度較正常人為高，手術後會有一明顯的高峰。本實驗也有相同之結果。本實驗的新發現是在術後之腹腔引流液中有較血液中濃度高 5-6 倍高之 HGF 濃度。其來源以及臨床意義有待進一步的探討。

##### (二) VEGF

本實驗發現手術前後血中之 VEGF 濃度沒有明顯的變化。但在術後腹腔引流液中卻有血中約 7-11 倍高濃度之 VEGF。此 VEGF 從何而來以及臨床意義有待進一步探討。

##### (三) IGF-1

本實驗發現肝癌病人手術前後不論是血液或腹腔引流液中之 IGF-1 均沒有明顯的變化。顯示 IGF-1 對於肝癌之存在以及肝切除後之肝臟再生可能不扮有重要的角色。

#### 六 參考資料

- (1) Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of phase II trials in Italy. Italian Study Group for the Di Bella
2. Multitherapy Trails [see comments]. BMJ. 318(7178):224-8, 1999 Jan 23.

- Boros LG. Brandes JL. Yusuf FI. Cascante M. Williams RD. Schirmer WJ. Inhibition of the oxidative and nonoxidative pentose phosphate pathways by somatostatin: a possible mechanism of antitumor action. *Medical Hypotheses*. 50(6):501-6, 1998
3. Reubi JC. Laissue JA. Multiple actions of somatostatin in neoplastic disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 16(3):110-5, 1995
  4. Reubi JC. Horisberger U. Laissue J. High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: role in tumor-host interaction?. *International Journal of Cancer*. 56(5):681-8, 1994
  5. Weckbecker G. Raulf F. Stolz B. Bruns C. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 60(2):245-64, 1993
  6. Inaba T. Saito H. Inoue T. Han I. Furukawa S. Matsuda T. Ikeda S. Muto T. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy. *Journal of Hepatology*. 31(2):271-6, 1999
  7. Shimada M. Matsumata T. Yamamoto K. Taketomi A. Shirabe K. Takenaka K.
  8. Sugimachi K. The role of growth hormone, somatostatin and glucagon in hepatic resection. *Hepato-Gastroenterology*. 45(19):178-83, 1998
  9. Baruch Y. Amit T. Hertz P. Enat R. Shoshany G. Youdim MB. Hochberg Z. Growth hormone-binding protein in partially hepatectomized rats. *Hormone Research*. 40(5-6):173-7, 1993
  10. Asakawa K. Hizuka N. Takano K. Horikawa R. Sukegawa I. Toyoda C. Shizume K. Human growth hormone stimulates liver regeneration in rats. *Journal of Endocrinological Investigation*. 12(5):343-7, 1989
  11. Raderer M. Hejna MH. Kurtaran A. Kornek GV. Valencak JB. Oberhuber G.
  12. Vorbeck F. Virgolini I. Scheithauer W. Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide. *American Journal of Gastroenterology*. 94(1):278-9, 1999
  13. Chou CK. Ho LT. Ting LP. Hu CP. Su TS. Chang WC. Suen CS. Huang MY. Chang
  14. CM. Selective suppression of insulin-induced proliferation of cultured human
  15. hepatoma cells by somatostatin. *Journal of Clinical Investigation*. 79(1):175-8, 1987