·临床研究·

高通量测序解析肿瘤患者*MET*突变谱及靶向用药免疫组化筛查的价值

杨飞城[1]，蒋丽霞[2]，刘若冰[3]，杨　凯[3]，李业伟[3]，熊　艺[3]，邓　浩[3]，胡　洁[2]
(1. 湖南省人民医院//湖南师范大学附属第一医院病理科，湖南 长沙 410001；2. 桂林市人民医院病理科，广西 桂林 541002；3. 湖南师范大学医学部，湖南 长沙 410013)

摘　要：【目的】研究*MET*基因在肿瘤患者中的突变状态，重点分析其在肺癌组织中的表达情况及对患者预后的影响，为肿瘤的精准诊疗提供理论依据和潜在靶点。【方法】收集2021年1月至2025年9月期间的1 627例肿瘤患者样本，运用高通量测序技术对筛选出的137例存在MET突变的肿瘤患者进行DNA水平的基因检测。分析突变位点在外显子和内含子的分布情况，以及MET基因扩增和基因融合的发生频率，重点关注各外显子的突变频率及高频变异类型。采用免疫组化方法，对137例患者肿瘤组织中的c-MET蛋白表达水平进行染色分析，针对9例MET基因14号外显子跳跃突变患者的肿瘤组织进行免疫组化分析，以研究c-MET蛋白表达与该特定突变类型之间的关联。利用GEPIA2数据库和TCGA数据库中肺癌的RNA测序结果、免疫组化染色数据及随访预后等信息进行综合分析，探讨MET基因在肿瘤组织中的表达与患者预后之间的潜在联系。【结果】在1 627例肿瘤患者中共筛选出137例*MET*突变患者，男性93例，平均年龄(66.85±9.61)岁，女性44例，平均年龄(59.43±11.08)岁。肿瘤类型以肺癌居多(117例)。*MET*基因在乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤等肿瘤中表达低于正常组织，在肺癌、肠癌中则相反。生存分析显示，肺腺癌中*MET*基因高表达患者整体生存时间低于低表达患者。利用二代测序共检测到961条突变信息，其中外显子突变547条，内含子突变374条，*MET*基因扩增13例，基因融合27例。2号外显子突变频率最高，其次为5号、4号、19号外显子等。高频变异类型包括exon4上的c.2890C>A(p.L964M)、exon5上的c.3028G>T(p.D1010Y)等。c-MET蛋白表达与基因突变类型相关，错义突变多使c-MET蛋白呈阳性或强阳性表达，无义突变则多表现为c-MET蛋白表达较弱或缺失。在9例*MET*基因14号外显子跳跃突变患者中，c-MET蛋白表达评分多为0~1分，仅1例为2分。117例肺癌患者中，男性发病率高于女性，Ⅲ~Ⅳ期患者多于Ⅰ~Ⅱ期。41例患者选择手术+靶向药物(谷美替尼、赛沃替尼)治疗，随访发现8例复发或转移。【结论】*MET*基因突变在不同肿瘤类型中呈现出特异性的突变特征，其表达水平在多种肿瘤组织与正常组织间存在显著差异，并且与肺腺癌患者的不良预后密切相关。c-MET蛋白表达与*MET*基因突变类型紧密相关，尤其在*MET*基因14号外显子跳跃突变患者中呈现出特征性表达模式，这为临床利用免疫组化进行初步筛选提供了重要依据。

关键词：肿瘤；*MET*基因突变；肺癌；临床病理特征；14号外显子跳跃突变
中图分类号：R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-3554(2026)01-0172-10
DOI：10.11714/jsysu.med.YX20250161

High-throughput Sequencing of *MET* Mutational Landscape in Cancer Patients and the Value of IHC Screening for Targeted Therapy

YANG Feicheng[1], JIANG Lixia[2], LIU Ruobing[3], YANG Kai[3], LI Yewei[3], XIONG Yi[3], DENG Hao[3], HU Jie[2]
(1. Department of Pathology, Hunan Provincial People's Hospital The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410001, China; 2. Department of Pathology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, China; 3. Medical College, Hunan Normal University, Changsha 410013, China)
Correspondence to: HU Jie; E-mail: 214736697@qq.com

收稿日期：2025-11-04　　**录用日期：**2025-12-22
基金项目：湖南省自然科学基金(2025JJ60591)；湖南省人民医院青年博士基金(暨2023年国自培育项目；BSJJ202218)；广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2020112)。
作者简介：杨飞城，第一作者，研究方向：肿瘤基因组学、肿瘤靶向研究，E-mail：sarah_yang@hunnu.edu.cn；胡洁，通信作者，副主任医师，E-mail：214736697@qq.com

Abstract:【Objective】To investigate the mutation status of the *MET* gene in tumor patients, with a focus on its expression in lung cancer tissues and its impact on patient prognosis, providing theoretical basis and potential targets for precise diagnosis and treatment of the tumors.【Methods】A total of 1, 627 tumor patient samples were collected from January 2021 to September 2025. High-throughput sequencing technology was used to conduct DNA-level gene detection on 137 tumor patients with *MET* mutations. The distribution of mutation sites in exons and introns, as well as the occurrence frequencies of *MET* gene amplification and gene fusion were analyzed, with particular attention paid to the mutation frequencies of each exon and the high-frequency variant types. Immunohistochemical staining was performed to analyze the expression levels of c-MET protein in tumor tissues of the 137 patients. Immunohistochemical analysis was conducted on tumor tissues of 9 patients with *MET* gene exon 14 skipping mutations to study the association between c-MET protein expression and this specific mutation type. RNA sequencing results, immunohistochemical staining data, and follow-up prognosis of lung cancer from the GEPIA2 database and TCGA database were comprehensively analyzed to explore the potential relationship between *MET* gene expression in tumor tissues and patient prognosis.【Results】Among 1,627 tumor patients, 137 *MET* mutation patients were detected, including 93 males with an average age of (66.85±9.61) years and 44 females with an average age of (59.43±11.08) years. Lung cancer was the most common tumor type (117 cases). *MET* gene expression was lower in breast cancer and glioblastoma multiforme, but higher in lung cancer and colorectal cancer as compared with the expression in normal tissues. Survival analysis showed that patients with high *MET* gene expression in lung adenocarcinoma had a shorter overall survival time than those with low expression. A total of 961 mutations were detected by next-generation sequencing, including 547 exon mutations and 374 intron mutations. *MET* gene amplification was found in 13 cases and gene fusion in 27 cases. The highest mutation frequency was in exon 2, followed by exon 5, exon 4, and exon 19. High-frequency variant types included c.2890C>A (p.L964M) on exon 4 and c.3028G>T (p.D1010Y) on exon 5. The c-MET protein expression was closely related to the type of gene mutation. Missense mutations often led to positive or strongly positive c-MET protein expression, while nonsense mutations often resulted in weak or absent c-MET protein expression. Among the 9 patients with *MET* gene exon 14 skipping mutations, the c-MET protein expression score was mostly 0 - 1, with only 1 case scoring 2. Among the 117 lung cancer patients, the incidence rate was higher in males than in females, and more common among stage Ⅲ-Ⅳ patients than among stage Ⅰ-Ⅱ patients. Out of the 41 patients treated with surgery + targeted drugs (gutemitinib, savolitinib), 8 cases of recurrence or metastasis were found during follow-up.【Conclusion】*MET* gene mutations exhibit specific mutation characteristics in different tumor types, and its expression levels show significant differences between various tumor tissues and normal tissues. It is closely related to the poor prognosis of lung adenocarcinoma patients. We found that c-MET protein expression is closely related to the type of *MET* gene mutation, especially in patients with *MET* gene exon 14 skipping mutations, which presents a characteristic expression pattern. This provides an important basis for the preliminary screening using immunohistochemistry in clinical practice.

Key words: tumor; *MET* mutation; lung cancer; clinical pathological features; 14th exon skipping mutation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2026,47(1):172-181]

间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal - epithelial transition factor, *MET*)是一种原癌基因,位于人类第7号染色体上,长度约125 kb,由21个外显子与20个内含子共同组成,其编码的蛋白为c-MET或肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR),为跨膜受体酪氨酸激酶[1]。当HGF与c-MET蛋白结合可诱导c-MET蛋白发生二聚化,引起自身磷酸化并激活下游信号通路,包括*MAPK*、*PI3K/Akt*和*STAT3*等,从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成,尤其是在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)中,*MET*是非常重要的驱动基因[2-3]。随着精准医疗的推进,*MET*基因已成为肿瘤靶向治疗的重要靶点,然而其在肿瘤中的突变特征、表达规律及临床转化价值仍需系统研究[4]。因此,明确*MET*基因在肿瘤中的突变特征与临床意义,可以为优化肿瘤诊断策略、制定个体化治疗方案及改善患者预后提供科学依据,推动*MET*靶向治疗在临床实践中的规范应用。

1　材料与方法

1.1　临床资料

收集湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)2021年1月至2025年9月1 627例完成高通

量测序的肿瘤患者病例,筛选出137例有*MET*突变的肿瘤患者,部分患者同时存在多种*MET*基因突变,共筛选获得961条突变信息,其中突变位于外显子上,可能引起蛋白编码差异的突变有547条。分析患者的临床、病理资料和分子遗传学特征,包括*MET*基因突变检出的频率,突变位于外显子不同位置,和突变后蛋白表达的情况。以2025年10月30日为截止随访日期,通过电话随访结合病历系统检索收集患者术后复发或转移情况以确定无进展生存期(progression free survival,PFS)。

纳入标准:肿瘤患者行根治性或姑息性手术切除治疗,肿瘤组织标本病理诊断明确,术前无放化疗及免疫治疗等治疗史,基因检测显示*MET*突变。

排除标准:患者失访,临床病理资料不完整者。本研究通过湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)伦理委员会审核批准(ky2024-279),所有患者已签署知情同意书。

1.2 生物信息学分析

采用基因表达谱交互分析数据库2(Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2,GEPIA2;http://gepia2.cancer-pku.cn)分析多种肿瘤样本与正常组织样本中*MET*基因mRNA表达情况。在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)数据库(https://portal.gdc. cancer.gov)中共检索到111例肺腺癌肿瘤样本及癌旁组织样本测序数据,102例肺鳞癌样本和癌旁组织样本测序数据,相应的临床信息完整。分析肿瘤样本与正常组织中*MET*基因表达的差异;按基因表达水平的标准化指标——每百万转录本中的转录本数(transcripts per million,TPM)从高到低排序,前25%的样本归为高表达组,后25%的样本归为低表达组,绘制生存曲线分析*MET*基因与肺癌患者预后的关系[5]。

1.3 基因突变的检测方法

选用恺硕生物科技(厦门)股份有限公司生产的一步式提取型(FFPE基因组DNA高灵敏度)试剂盒(货号RC1102),从肿瘤组织块中/组织切片提取总DNA。使用dsDNA定量试剂盒(货号25591,南京世和)评估提取DNA的质量。使用泛癌种463基因检测试剂盒(货号25041401,南京世和基因生物技术股份有限公司)进行文库构建和杂交捕获。使用Nextseq550Dx测序仪(illumina,美国)进行检测。使用fastp等开源软件进行质量控制、参考序列比对、比对后处理,利用varscan等开源软件进行变异分析[6]。

1.4 c-MET蛋白表达的检测方法

采用免疫组织化学染色EnVision法检测c-MET(抗体克隆号:SP44)的表达。设置阴性、阳性对照。已知抗体阳性的切片作为阳性对照。所有一抗均为即用型抗体,购于迈新生物技术有限公司;二抗为即用型HRP鼠/兔通用二抗试剂盒,购于Sigma-Aldrich (Merck)生物技术有限公司。操作步骤严格按照试剂说明书进行。其中c-MET以细胞膜呈棕色为阳性染色,0(未染色),1+(阳性细胞占比<10%,且细胞膜边缘呈弱棕色),2+(阳性细胞占比11%~50%,细胞膜及胞质呈棕色),3+(阳性细胞占比≥10%且细胞膜及胞质呈完整、均匀、强着色)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料数据用中位数和四分位数描述,格式为$M(P_{25}\sim P_{75})$计数资料用频次和百分数表示,组间比较采用χ^2检验、连续校正的χ^2检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。

2 结 果

2.1 MET基因在肿瘤患者中的突变状态

2021年1月至2025年9月共计1 627例肿瘤患者完成高通量测序,筛选出137例有*MET*突变的肿瘤患者,部分患者同时存在多种*MET*基因突变,共筛选获得961条突变信息。在137例*MET*基因突变患者中,男性患者93例,平均年龄(66.85±9.61)岁[最小年龄为40岁,最大年龄为93岁;66.5(64~75)岁]。女性患者44例,平均年龄(59.43±11.08)岁,[最小年龄30岁,最大年龄78岁;69(55.5~69.5)岁],提示女性的平均发病年龄较男性患者更年轻。其中肺癌117例,肠癌9例,肝癌5例,另有子宫和乳腺肿瘤各2例,食管和胆囊肿瘤各1人。TNM分期为Ⅰ~Ⅱ期肿瘤患者40人,Ⅲ~Ⅳ期肿瘤患者97人(表1)。

2.2 数据库分析*MET*基因在肿瘤组织中的表达情况及患者预后情况

利用GEPIA2数据库中的数据比对肿瘤样本和正常样本中*MET*基因的表达情况,结果显示在乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、前列腺癌、肉瘤等肿瘤中*MET*基因的表达水平显著低于正常组织,其

表1　检出*MET*基因突变的泛癌患者基本信息

Table 1　Basic information of pan-cancer patients with detected *MET* gene mutations

Item	*MET* mutant type（n = 137）	*MET* wild-type（n = 1 490）	χ^2	P
Age/year			1.01	0.315
＞60	84	848		
≤60	53	642		
Gender			30	<0.001
Female	44	841		
Male	93	649		
Tumor types	137	1 490	427.69	<0.001
Liver	5			
Gallbladder	1			
Esophagus	1			
Intestinal tract	9			
Uterus	2			
Breast	2			
Lung cancer	117			
TNM			5.83	0.016
Ⅰ+Ⅱ	40	557		
Ⅲ+Ⅳ	97	933		

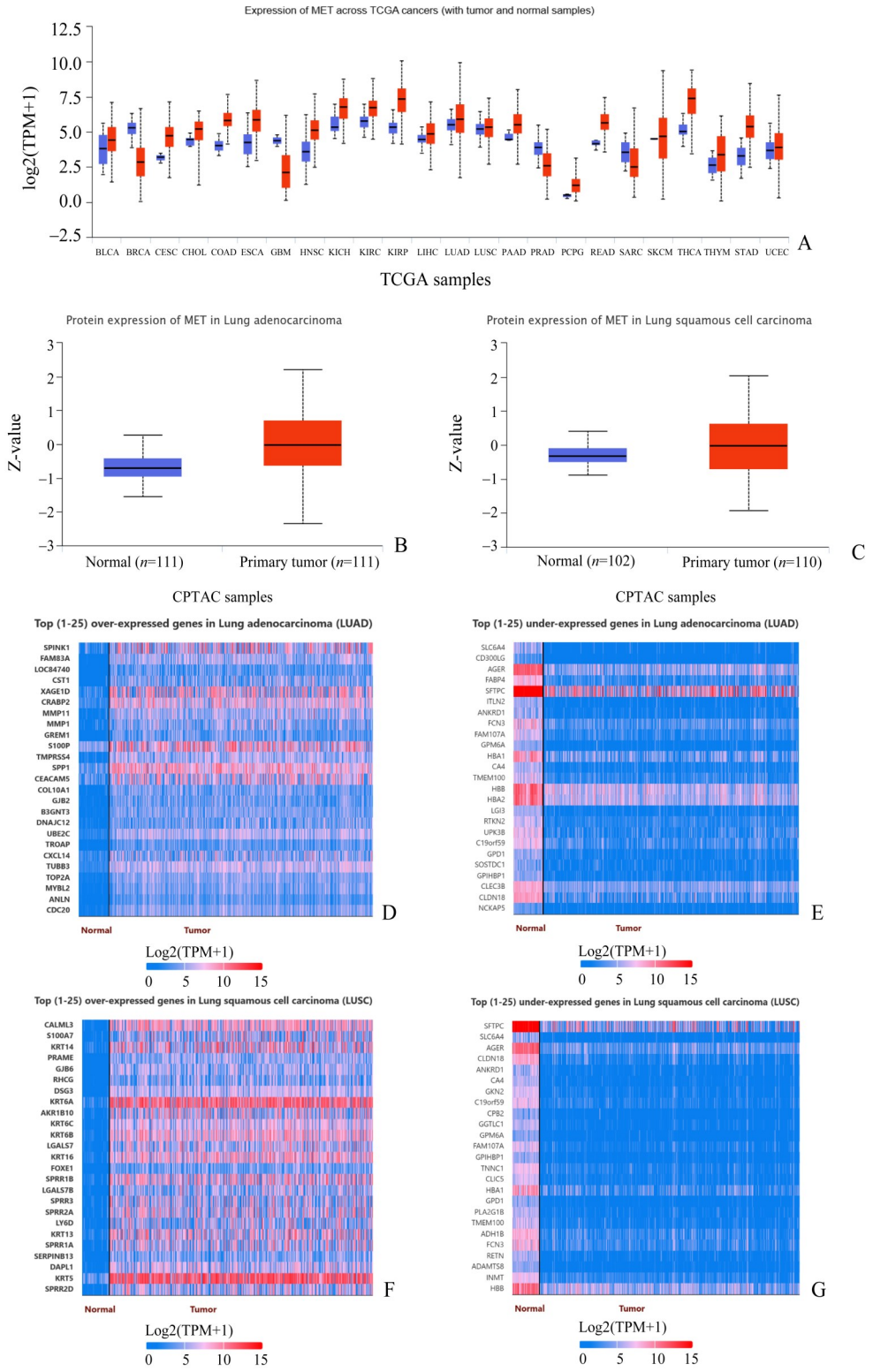
他类型的组织，如肺癌、肠癌中的基因表达水平则为肿瘤组织高于正常组织（图1A）。分析TCGA数据库中824例*MET*基因的RNA测序结果、免疫组化染色及随访预后等统计数据，在蛋白水平，无论是肺腺癌或者肺鳞癌，*MET*基因在肿瘤组织中的表达均高于正常组织（图1B，C）。mRNA水平显示*MET*基因高表达的肺腺癌组织中表达上调的基因有*SPINK1*、*FAMM83A*、*LOC84740*、*CST1*、*CXCL14*和*TUBB3*，表达下调的基因有*SLC6A4*、*CD300LG*、*AGER*和*FABP4*，在*MET*基因高表达的肺鳞癌中表达上调的基因有*CALML3*、*S100A7*、*KRT14*、*PRAME*、*GJB6*、*RHCG*和*DSG3*，表达下调的基因有*SFTPC*、*SLC6A4*、*AGER*、*CLDN18*、*ANKRD1*和*CA4*（图1D-G）。

2.3　高通量测序技术分析DNA水平*MET*基因的突变类型

*MET*基因位于第7号染色体的长臂上，第3区第1条带的第2亚带的位置，编码肝细胞生长因子受体蛋白（c-MET受体），编码区由21个外显子组成。通过二代测序技术检测137例患者*MET*基因DNA水平的突变情况，发现同一患者可以同时存在多条*MET*基因的突变，共检测到961条突变信息，位于外显子上的突变547条，位于内含子位置的突变374条，另外检测到13例*MET*基因扩增、27例*MET*与其他基因的融合。其中2号外显子突变频率最高，共检出205条突变，5号外显子共检出52条突变，4号外显子共检出34条突变，19号外显子共检出30条突变（图2A），此外11、14、15、19、21号外显子也是突变高发的位置（表2）。我们进一步分析了高频检出的变异类型，exon4上的c.2890C>A（p.L964M），共检出23个人，exon5上的c.3028G>T（p.D1010Y），共检出20人，及exon11上的c.3682G>T（p.D1228Y）（表3），这些高频变异信息的分布展示在外显子坐标上（图2B）。

2.4　免疫组化分析*MET*基因突变后肿瘤组织c-MET蛋白的表达情况

通过免疫组化分析表137例患者肿瘤组织c-MET蛋白的表达水平，免疫组化染色按0-3评分（评分标准见材料与方法4，免疫组化染色及评分）。结果发现c-MET蛋白的表达并不依赖于



A: Comparison of *MET* gene expression levels between tumor samples and normal samples in the GEPIA2 database. B: Comparison of MET gene expression levels between tumor tissues and normal tissues in 111 lung adenocarcinoma patients from the TCGA database. C: Comparison of *MET* gene expression levels between tumor tissues and normal tissues in lung squamous cell carcinoma patients from the TCGA database. D: Up-regulated gene set in *MET*-mutated lung adenocarcinoma tissues at the mRNA level. E: Down-regulated gene set in *MET*-mutated lung adenocarcinoma tissues at the mRNA level. F: Up-regulated gene set in *MET*-mutated lung squamous cell carcinoma tissues at the mRNA level. G: Down-regulated gene set in *MET*-mutated lung squamous cell carcinoma tissues at the mRNA level.

图1 肺癌中 *MET* 基因表达谱及相关基因集分析

Fig. 1 Expression profiles of *MET* gene and related gene sets in lung cancer

表2　*MET*基因突变在不同外显子上的突变频率

Table 2　Mutation frequencies of *MET* gene mutations in different exons

Exons	Detection frequency/*n*	Percentage/%
exon2	205	37.48
exon3	19	3.47
exon4	34	6.22
exon5	52	9.51
exon6	17	3.11
exon7	3	0.55
exon8	13	2.38
exon9	6	1.10
exon10	7	1.28
exon11	27	4.94
exon12	19	3.47
exon13	16	2.93
exon14	17	3.11
exon15	25	4.57
exon16	3	0.55
exon17	11	2.01
exon18	7	1.28
exon19	30	5.48
exon20	16	2.93
exon21	20	3.66

*MET*基因的突变位点，而是与基因突变的类型有关，其中错义突变多不会引起c-MET蛋白的表达缺失，免疫组化染色按0~3评分多评分为2~3分，即c-MET蛋白呈现阳性或强阳性表达，且强阳性表达的肿瘤组织其分化程度较低。无义突变的类型则多表现为c-MET蛋白表达水平较弱或表达完全缺失，评分多为0~1分（图3）。

2.5　免疫组化分析*MET*基因14号外显子跳跃突变的肺癌患者中c-MET蛋白的表达情况

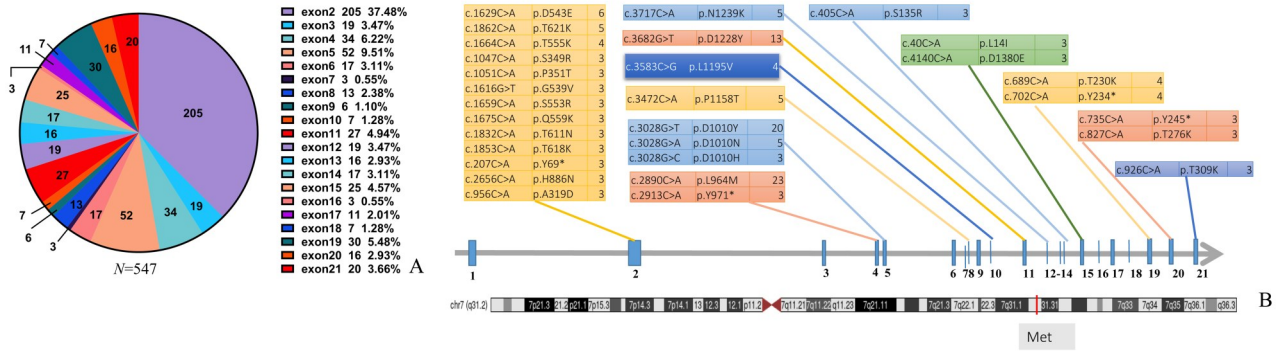
临床上针对*MET*基因14号外显子跳跃突变已经有靶向药物可应用，如赛沃替尼、谷美替尼、卡马替尼等，但要使用这一类靶向药需依赖二代测序结果判读是否存在*MET*基因14号外显子跳跃突变，该检测技术成本较为昂贵，检测周期约为1周，研究者期望通过免疫组化技术筛选出潜在的突变患者，将在一定程度上节约成本和缩短诊断周期。因

表3　高频突变信息列表

Table 3　List of high-frequency mutations information

Exons	Nucleotide mutation	Amino acid alteration	Mutation frequency/*n*
exon4	c.2890C>A	p.L964M	23
exon5	c.3028G>T	p.D1010Y	20
exon11	c.3682G>T	p.D1228Y	13
exon2	c.1629C>A	p.D543E	6
exon2	c.1862C>A	p.T621K	5
exon5	c.3028G>A	p.D1010N	5
exon8	c.3472C>A	p.P1158T	5
exon12	c.3717C>A	p.N1239K	5
exon2	c.1664C>A	p.T555K	4
exon10	c.3583C>G	p.L1195V	4
exon19	c.689C>A	p.T230K	4
exon19	c.702C>A	p.Y234*	4
exon2	c.1047C>A	p.S349R	3
exon2	c.1051C>A	p.P351T	3
exon2	c.1616G>T	p.G539V	3
exon2	c.1659C>A	p.S553R	3
exon2	c.1675C>A	p.Q559K	3
exon2	c.1832C>A	p.T611N	3
exon2	c.1853C>A	p.T618K	3
exon2	c.207C>A	p.Y69*	3
exon2	c.2656C>A	p.H886N	3
exon2	c.956C>A	p.A319D	3
exon20	c.735C>A	p.Y245*	3
exon20	c.827C>A	p.T276K	3
exon21	c.926C>A	p.T309K	3
exon4	c.2913C>A	p.Y971*	3
exon5	c.3028G>C	p.D1010H	3
exon14	c.405C>A	p.S135R	3
exon15	c.40C>A	p.L14I	3
exon15	c.4140C>A	p.D1380E	3

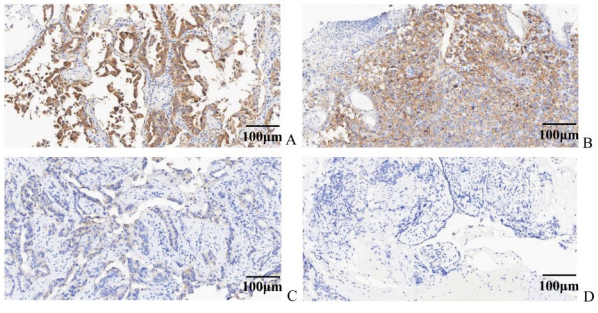
此研究者进一步针对其中9例*MET*基因14号外显子跳跃突变患者的肿瘤组织进行免疫组化分析，发现这类患者c-MET蛋白的表达评分多为0~1分，仅1名患者的表达为2分（如图4）。因此研究者认为，要筛选*MET*基因14号外显子跳跃突变的患者可以利用免疫组化进行初筛，c-MET蛋白强阳性表达者



A: Distribution of MET gene mutations at different exons; B: Position information of frequent mutations.

图2 *MET* 基因外显子突变分布及突变位点的基因组定位分析

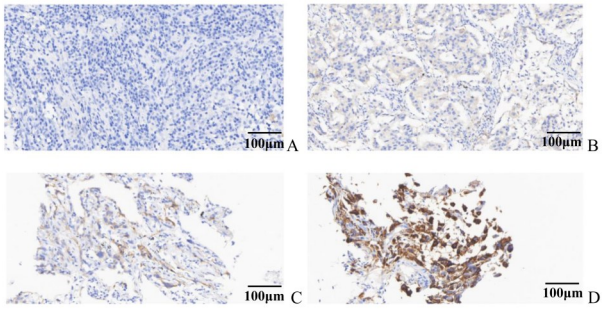
Fig. 2 Mutation distribution across *MET* exons and genomic localization of mutant sites



A: The expression score of c-MET protein is 3 points. B: The expression score of c-MET protein is 2 points. C: The expression score of c-MET protein is 1 point. D: The expression score of c-MET protein is 1 point. 200×.

图3 免疫组化染色阳性评分

Fig. 3 Positive score for immunohistochemical staining



A: Protein expression situation of patients with MET gene exon 14 skipping mutation with an immunohistochemical score of 0; B: Protein expression situation of patients with MET gene exon 14 skipping mutation with an immunohistochemical score of 1; C: Protein expression situation of patients with MET gene exon 14 skipping mutation with an immunohistochemical score of 2; D: Reference for strong positive protein expression. 200×.

图4 *MET* 基因 14 号外显子跳跃突变患者肿瘤组织中 c-MET 蛋白的免疫组化表达评分分布

Fig. 4 Immunohistochemical expression score distribution of c-MET protein in tumor tissues of patients with *MET* exon 14 skipping mutation

基因水平为14号外显子跳跃突变的概率较小,若c-MET蛋白呈弱阳性表达或表达完全缺失者可以进一步利用二代测序技术明确基因突变。

2.6 *MET*基因突变的肺癌患者临床特征、治疗方式及预后

进一步对117例肺癌患者进行分析,发现*MET*突变的肺癌多以腺癌为主,诊断为腺癌的患者有88例,鳞癌仅29例,肿瘤多位于左侧,有65例,右侧52例,男性患者(75例)发病率高于女性(42例)患者,60岁以上人群有74例。肿瘤分期3~4期的患者有76例,突变率高于1~2期患者(41例),有淋巴结转移的患者19例,血管侵犯的患者15例(表4)。此外,在治疗方式的选择上,41例患者选择手术+靶向药物治疗,治疗药物以谷美替尼、赛沃替尼为主(表5)。因随访时间较短,自2021年至今,随访发现复发或者转移的患者有8例。研究者进一步分析了TCGA数据库中824例MET基因突变患者的随访预后情况,通过生存分析发现在肺腺癌中,*MET*基因高表达患者与*MET*基因低表达患者的整体生存时间差异不明显(虽然两者生存曲线有差异但差异统计的*P*值未小于0.05;图5A),而在肺鳞癌中,生存时间无明显差异(图5B)。

3 讨 论

本研究基于1 627例肿瘤患者的高通量测序数据、多数据库分析及免疫组化结果,筛选出137例*MET*基因突变的肿瘤患者,针对突变状态、表达特

表4　*MET*基因突变的肺癌患者临床病理特征

Table 4　Clinical and pathological characteristics of lung cancer patients with MET gene mutations

Tumor characteristics	Number	Percentage/%
Lung squamous cell carcinoma	29	24.79
Lung adenocarcinoma	88	75.21
Left side	65	55.56
Right side	52	44.44
Gender		
Male	75	64.10
Female	42	35.90
Age/year		
＞60	74	63.25
≤60	43	36.75
TNM		
Ⅰ+Ⅱ	41	35.04
Ⅲ+Ⅳ	76	64.96
Vascular invasion		
Lymph node metastasis	19	16.24
Vascular invasion	15	12.82
Prognosis		
Recurrence/metastasis	8	6.84

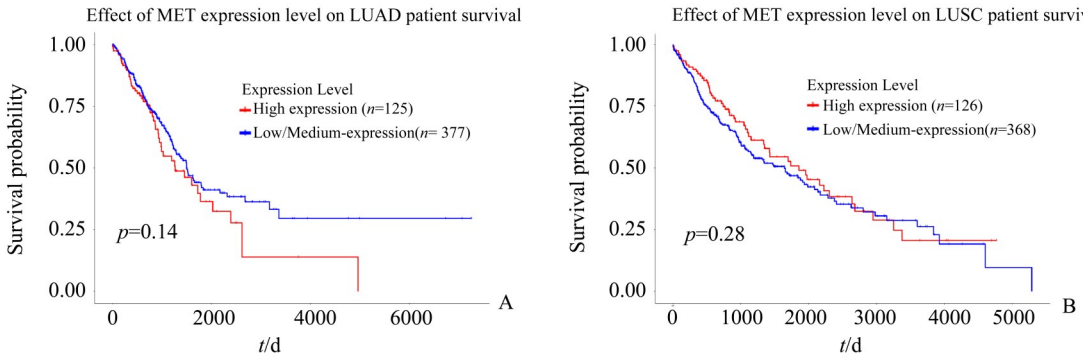
表5　*MET*基因突变的肺癌患者临床病理特征

Table 5　Clinical and pathological characteristics of lung cancer patients with MET gene mutations

Treatment method	Number	Percentage/%
Surgery	27	23.08
Surgery + radiotherapy and chemotherapy	29	24.79
Radiotherapy and chemotherapy	4	3.42
Surgery + drug treatment		
Surgery + targeted drugs	41	35.04
Surgery + immunotherapy	16	13.68

征及临床进行分析。*MET*基因突变患者中，性别与年龄分布呈现显著差异，男性患者占比67.9%（93/137），平均年龄66.85岁；女性患者占比32.1%（44/137），平均年龄59.43岁，提示女性*MET*突变肿瘤患者发病年龄更年轻。这一结果与文献复习结果一致，即女性非小细胞肺癌患者中*MET*基因14号外显子跳跃突变的发生率虽低于男性，但发病年龄普遍更早，可能与女性激素水平、遗传背景及环境暴露差异相关[7]。从分子机制来看，雌激素可能通过调控*MET*基因启动子区域的雌激素反应元件，影响基因转录活性，进而导致女性患者在较年轻阶段出现*MET*基因突变相关肿瘤[8-9]。在肿瘤类型分布上，肺癌占比最高（85.4%，117/137），其次为肠癌（6.6%，9/137）、肝癌（3.6%，5/137），其他类型肿瘤占比不足3%。这一结果与*MET*基因的肿瘤特异性表达特征相符。*MET*基因在肺组织中生理性表达水平较高，其突变或扩增易导致肺上皮细胞异常增殖，进而引发肺癌；而在肠道、肝脏等组织中，*MET*基因主要参与组织修复与再生，突变发生率相对较低[10]。值得注意的是，本研究中肺癌患者以Ⅲ~Ⅳ期为主（64.9%，76/117），Ⅰ~Ⅱ期占比仅35.1%（41/117），且腺癌（75.2%，88/117）远多于鳞癌（24.8%，29/117），提示*MET*基因突变在肺癌进展中的作用。*MET*异常激活可能促进肿瘤细胞的侵袭与转移，导致患者确诊时多处于晚期[2]。同时，肺腺癌中*MET*基因突变的高发生率，可能与腺癌的分子亚型特征相关，文献提示腺癌中常见的EGFR突变耐药患者，常伴随*MET*基因扩增或14号外显子跳跃突变，提示*MET*基因突变涉及的调控机制可能是腺癌患者重要的耐药机制之一[11]。本研究通过GEPIA2与TCGA数据库分析，揭示了*MET*基因在不同肿瘤中的表达差异及与预后的关联，为临床预后判断提供了分子标志物参考。在基因表达层面，GEPIA2数据显示乳腺癌、多形性胶质母细胞瘤、前列腺癌、肉瘤中*MET*基因表达显著低于正常组织，而肺癌、肠癌中*MET*表达高于正常组织。TCGA数据库进一步验证，在肺腺癌与肺鳞癌中，*MET*基因在蛋白水平的表达均高于正常组织，提示在肺癌（尤其是腺癌）中可能作为预后不良标志物[12]。

本研究通过二代测序技术，在137例MET突变患者中检测到961条突变信息，其中外显子突变547条（56.9%）、内含子突变374条（38.9%），另有13例基因扩增、27例基因融合，且2号外显子（205条）、5号外显子（52条）、4号外显子（34条）、19号外显子（30条）为突变高发区域，高频变异包括4号外显子c.2890C>A（p.L964M）、5号外显子c.3028G>



A: Analyze the overall survival time of lung adenocarcinoma patients with *MET* gene mutations in the TCGA database; B: Analyze the overall survival time of lung squamous cell carcinoma patients with *MET* gene mutations in the TCGA database.

图5 *MET*表达水平对肺腺癌与肺鳞癌患者生存预后的影响

Fig. 5 Impact of *MET* expression level on survival prognosis of LUAD and LUSC patients

T(p. D1010Y)及11号外显子c. 3682G>T(p. D1228Y)。从突变区域功能来看,*MET*基因21个外显子中,2号外显子编码信号肽区域,其高频突变可能影响c-MET蛋白的加工与分泌,4号、5号外显子编码extracellular结构域,参与肝细胞生长因子(HGF)的结合,p.L964M、p.D1010Y突变可能增强HGF与c-MET的结合亲和力,导致受体持续激活[13];11号外显子编码juxtamembrane结构域,该区域存在负性调控序列,p.D1228Y突变可能破坏负性调控位点,导致c-MET自主磷酸化激活[14-19]。19号外显子编码kinase结构域,其突变可能直接影响激酶活性,导致下游通路异常激活。此外,内含子突变虽占比近40%,但其功能意义尚未明确,可能通过影响mRNA剪切(如导致外显子跳跃)或基因转录调控,间接参与*MET*通路激活,需进一步通过RNA测序验证内含子突变对MET基因表达的影响[20]。免疫组化分析结果显示,c-MET蛋白表达与*MET*基因突变类型密切相关,错义突变患者c-MET蛋白多呈阳性/强阳性表达(评分2~3分),且强阳性患者肿瘤分化程度较低,无义突变患者多呈弱阳性/阴性表达(评分0~1分)。这一结果为通过免疫组化快速判断MET突变类型提供了可能,且为肿瘤分化程度的评估提供了分子标志物。针对*MET*基因14号外显子跳跃突变患者的免疫组化分析显示,9例患者中8例c-MET蛋白呈弱阳性/阴性表达(评分0~1分),仅1例呈阳性表达(评分2分)。这一结果具有重要临床意义,目前临床诊断14号外显子跳跃突变依赖二代测序,检测成本高、周期长,而免疫组化具有成本低、速度快的优势。本研究结果提示,可通过免疫组化进行初筛,c-*MET*蛋白强阳性患者为14号外显子跳跃突变的概率较低,无需进一步测序;而弱阳性/阴性患者需通过二代测序明确突变状态,从而降低检测成本、缩短诊断周期[21]。

综上所述,本研究通过多维度分析,明确了*MET*基因在肿瘤中的突变状态、表达特征及临床意义,为肿瘤精准诊疗提供了重要参考。尽管存在一定局限性,但研究结果为后续基础研究与临床转化奠定了基础,未来通过进一步优化检测技术、深入探究分子机制,*MET*基因有望成为肿瘤诊断、治疗及预后判断的关键分子标志物,推动肿瘤精准医疗的发展。

参考文献

[1] 王馨, 姚晶晶, 王媛, 等. 舒芬太尼调节HGF/c-MET信号通路对卵巢癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 解剖科学进展, 2025, 31(4): 570-574.
Wang X, Yao JJ, Wang Y, et al. The effect of sufentanil on regulating the HGF/c-MET signaling pathway and the malignant biological behavior of ovarian cancer cells [J]. Prog Anatom Sci, 2025, 31(4): 570-574.

[2] 刘媛媛, 武莎斐, 刘笑玎, 等. MET基因第14号外显子跳跃突变伴发MET基因扩增的早期肺腺癌临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(5): 477-481.

Liu YY, Wu SF, Liu XD, et al. Clinicopathological features of early lung adenocarcinoma with MET exon 14 skipping mutation and MET gene amplification [J]. Chin J Pathol, 2025, 54(5): 477-481.

[3] Guo R, Luo J, Chang J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9): 569-587.

[4] 陈军，韩宝惠，胡毅，等. MET异常NSCLC诊疗专家共识（2025版）[J]. 中国肺癌杂志，2025，28(2)：81-94.
Chen J, Han BH, Hu Y, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of MET-altered NSCLC (2025 edition) [J]. Chin J Lung Cancer, 2025, 28(2): 81-94.

[5] 聂刚，亓俊华. GSDMB和GSDMD在皮肤黑色素瘤中的表达及其与预后和免疫浸润的相关性分析[J]. 激光生物学报，2023，32(3)：282-288.
Nie G, Qi JH. Expression of GSDMB and GSDMD in cutaneous melanoma and their correlation with prognosis and immune infiltration [J]. Acta laser biology sinica, 2023, 32(3): 282-288.

[6] 孙楠，于婷，张文新，等. 肿瘤突变负荷位点检测准确性评价[J]. 分子诊断与治疗杂志，2021，13(3)：345-347；+351.
Sun N, Yu T, Zhang WX, et al. Accuracy evaluation of tumor mutation burden site detection [J]. Journal of molecular diagnosis and therapy, 2021, 13(3): 345-347; +351.

[7] Dong Y, Xu J, Sun B, et al. MET-targeted therapies and clinical outcomes: a systematic literature review[J]. Mol Diagn Ther, 2022;26(2): 203-227.

[8] Gallo S, Folco CB, Crepaldi T. The MET oncogene network of interacting cell surface proteins [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13692.

[9] Jabbarzadeh Kaboli P, Roozitalab G, Farghadani R, et al. c-MET and the immunological landscape of cancer: novel therapeutic strategies for enhanced anti-tumor immunity [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1498391.

[10] 阙海涛，陈海生，严爱婷. 肺腺癌组织中c-MET与其肿瘤分期、病理分级、淋巴结转移及术后复发的相关性研究[J]. 诊断病理学杂志，2024，31(12)：1145-1149.
Que HT, Chen HS, Yan AT. Correlation between c-MET in lung adenocarcinoma tissue and its tumor staging, pathological grading, lymph node metastasis, and postoperative recurrenc [J]. Chin J Diagnost Pathol, 2024, 31(12): 1145-1149.

[11] Xia Y, Tian P, Zhou M, et al. Ensartinib for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutations (EMBRACE): a multi-center, single-arm, phase 2 trial[J]. EClinical Medicine, 2025, 81: 103099.

[12] Bouchard N, Daaboul N. Lung cancer: targeted therapy in 2025[J]. Curr Oncol, 2025, 32(3): 146.

[13] 王童舒，周敏，刘慧敏，等. 可利霉素通过抑制AXL/c-Met/c-Myc信号轴调控肝内胆管细胞癌细胞恶性行为的机制[J]. 实用医学杂志，2025，41(15)：2304-2310.
Wang TS, Zhou M, Liu HM, et al. Carrimycin modulates malignant behavior of intrahepatic cholangiocarcinoma cells through inhibition of the AXL/c-Met/c-Myc signaling axis[J]. J Pract Med, 2025, 41(15): 2304-2310.

[14] Febres-Aldana CA, Vojnic M, Odintsov I, et al. Pan-cancer analysis of oncogenic met fusions reveals distinct pathogenomic subsets with differential sensitivity to MET-targeted therapy [J]. Cancer Discov, 2025, 15(6): 1141-1158.

[15] Wang Y, Chen Z, Li R, et al. S-palmitoylation of c-MET by CK2α-mediated zDHHC15 phosphorylation drives glioblastoma stem cell tumorigenicity [J]. Neuro Oncol, 2025, 27(8): 1972-1986.

[16] Owen D, Ben-Shachar R, Feliciano J, et al. Actionable structural variant detection via RNA-NGS and DNA-NGS in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(11): e2442970.

[17] Xia Y, Huang C, Zhong M, et al. Targeting HGF/c-MET signaling to regulate the tumor microenvironment: Implications for counteracting tumor immune evasion[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 46.

[18] 耿晓婷，芦金荣. 基于分子对接的小分子c-Met抑制剂结构特征及其研究进展[J]. 药学进展，2016，40(2)：129-136.
Geng XT, Lu JR. Structural characteristics and research progress of small-molecule c-Met inhibitors based on molecular docking[J]. Prog Pharmaceut Sci, 2016, 40(2): 129-136.

[19] Huang X, Fang R, Pang Y, et al. HHLA2 activates c-Met and identifies patients for targeted therapy in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res. 2025, 44(1): 153.

[20] 彭上，闵静婷，龙赤荣，等. c-Met作为嵌合抗原受体T（CAR-T）细胞治疗结肠癌靶点的生物信息学预测及验证[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2024，40(7)：614-622.
Peng S, Min JT, Long CR, et al. Bioinformatics prediction and verification of c-Met as a target for chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy in colon cancer [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2024, 40(7): 614-622.

[21] 陈师群，吕慧斌，顾春东，等. MET基因突变在非小细胞肺癌中的检测方法与临床意义[J]. 大连医科大学学报，2025，47(1)：66-73；+79.
Chen SQ, Lü HB, Gu CD, et al. Detection methods and clinical significance of MET gene mutations in non-small cell lung cancer [J]. J Dalian Med Univ, 2025, 47(1): 66-73; +79.

（编辑　余　菁）