

# VEGF 在大肠癌中的表达及意义 \*

罗小江 曾庆黎 刘勇

(江西省人民医院 南昌 330008)

**摘要:**目的:探讨常见组织学类型大肠癌中血管内皮生长因子(VEGF)的表达及意义。方法:应用组织芯片技术及免疫组织化学方法探测 80 例大肠癌及 30 例正常结肠黏膜中 VEGF 的表达情况。结果:此 80 例大肠癌和 30 例正常结肠黏膜中检测 VEGF 阳性率分别为 68.8%和 3.3%,两者比较差异显著( $P < 0.01$ );在不同组织学类型的大肠癌中,VEGF 的表达无显著差异;在不同浸润程度的大肠癌中,VEGF 的表达有显著差异 ( $P < 0.01$ );在淋巴结转移为阳性及阴性的 2 组大肠癌中 VEGF 表达有显著差异 ( $P < 0.01$ )。结论:VEGF 在大肠癌的发生、发展中起着重要作用。

**关键词:**大肠癌;血管内皮生长因子;VEGF;组织芯片;免疫组织化学

**Abstract:** Objective: To study the expression and significance of VEGF in the common histological types of colorectal carcinoma. Methods: Using tissue chip technique and immunohistochemical methods, 80 specimens of colorectal carcinoma patients and 30 specimens of normal colorectal mucosa were studied for detecting VEGF. Results: The positive rates of VEGF in colorectal carcinoma and in normal colorectal mucosa specimens were 68.8% and 3.3% respectively ( $P < 0.01$ ). The expression of VEGF were not related to histological types, but related to the infiltration degrees. The positive rates of VEGF in lymph nodal positive and negative were 84.9% and 37.0% respectively ( $P < 0.01$ ). Conclusion: The over expression of VEGF may play an important role in oncogenesis of colorectal carcinoma.

**Key words:** Colorectal carcinoma; vascular endothelial growth factor; tissue chip; immunohistochemistry

中图分类号: R 735.3<sup>4</sup>

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)06-0007-02

肿瘤的生长和转移依赖于血管生成。肿瘤的形成和发展大致可分为 2 个阶段,即肿瘤细胞的克隆性增生阶段和血管形成促进肿瘤持续性生长阶段。实体肿瘤的生长和转移需要新生血管生成,而肿瘤血管形成受肿瘤细胞分泌的血管生长因子调节。血管内皮生长因子(VEGF)也称血管通透性因子(VPF),是作用最强、最直接、特异性最高的血管内皮细胞分裂素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选自 2000 年 1 月~2002 年 11 月间,江西省人民医院外科手术切除大肠癌组织标本 80 例,其中男 52 例,女 28 例;年龄 32~71 岁,平均 61.4 岁;组织学类型:管状腺癌 62 例,黏液腺癌 13 例,乳头状腺癌 5 例;浸润程度:黏膜及黏膜下层 4 例,肌层 28 例,浆膜层 36 例。另取该组大肠癌病例中标本 30 例,切取肿瘤近端 10cm 处正常大肠黏膜(病理证实)作为对照。

## 1.2 方法

**1.2.1 组织芯片设计和制备** 将原蜡块放在 45℃温箱中烘 5~10min,然后用打孔针从组织块选定部位逐个取出组织芯,随即投入预先设计的阵列模块中,排成组织芯片。最后,将制成的组织芯片面朝下放在铜板上,于 55℃放置 30min,轻压模块使组织柱在模块中排平。对组织芯片蜡块切片,切下的组织平整地粘贴于载玻片上。一个组织芯片蜡块一般可切 4~5 $\mu$ m 的连续切片 100 张左右。

**1.2.2 免疫组织化学染色** 采用 Elivision 二步法。免疫组化 Elivision 试剂盒(KIT-9802),即用型,购自福州迈新生物技术公司;兔抗人多克隆抗 HIF-1 $\alpha$  抗体,工作浓度 1:100,购

自福州迈新生物技术开发公司。

**1.2.3 判断标准** HIF-1 $\alpha$  染色阳性信号呈棕黄色粗大颗粒,定位于细胞核,计算组织芯片中阳性细胞数,按阳性细胞率判断:阳性细胞 <10%为阴性,11%~50%为阳性,>50%为强阳性。

**1.3 统计处理** 本组资料采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 VEGF 在大肠癌组织与对照组中表达情况** 免疫组化标记显示 VEGF 阳性信号均位于细胞质和细胞膜,呈现粗大棕黄色颗粒。80 例大肠癌中 VEGF 强阳性表达 21 例,阳性表达 34 例,阳性率 68.8%;30 例正常大肠癌黏膜标本中 VEGF 阳性表达 1 例,强阳性表达 0 例,阳性率为 3.3%:两者有显著差异( $\chi^2=37.36, P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 大肠癌和对照组中 VEGF 表达情况 例

组别	n	VEGF			阳性率(%)
		阴性	阳性	强阳性	
大肠癌组	80	25	34	21	68.8
对照组	30	29	1	0	3.3

**2.2 大肠癌中 VEGF 表达与临床病理关系** VEGF 在不同组织学类型大肠癌中表达情况无显著差异( $P > 0.05$ ),在不同浸润程度的大肠癌中表达浸润至肌层与浸润至浆膜层的大肠癌中 VEGF 的表达有显著差异, $\chi^2=5.34, P < 0.05$ ;浸润至黏膜及黏膜下层、肌层与浸润至浆膜层、浆膜外的大肠癌中 VEGF 的表达有显著性差异, $\chi^2=6.06, P < 0.025$ 。而在淋巴结转移组中,VEGF 阳性率为 84.9%(45/53);在无淋巴结转移组中 VEGF 阳性率为 37.0%(10/27):两者有显著性差异( $P < 0.01$ ),见表 2。

\* 江西省卫生厅科研资助项目(编号:20043007)

表 2 癌组织中 VEGF 表达与临床病理特征的关系 例

病理特征	n	VEGF 表达				P
		阴性	阳性	强阳性	阳性率(%)	
组织学类型						
管状腺癌	62	16	30	16	74.2	>0.05
粘液腺癌	13	5	3	5	61.5	
乳头状腺癌	5	4	1	0	20.0	
浸润程度						
粘膜及粘膜下层	4	2	1	1	50.0	<0.01
肌层	28	13	10	5	56.3	
浆膜层	36	7	19	10	80.6	
浆膜外层	12	3	4	5	75.5	
淋巴结转移						
阳性	53	8	25	20	84.9	<0.01
阴性	27	17	9	1	37.0	

3 讨论

VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子,分子量约 4.3KD,可直接作用于血管内皮细胞,刺激其有丝分裂的发生,从而促进新生血管的生成;也可通过增加血管通透性,使包括许多基质形成重要因子的血浆蛋白外渗,为血管内皮细胞的迁移及肿瘤细胞的转移提供基质<sup>[1]</sup>。已发现多种恶性肿瘤中 VEGF 表达增高,并认为其与肿瘤的生长,血管的新生有关<sup>[2]</sup>。

VEGF 基因的表达受各种细胞的因子、瘤基因、抑瘤基因产物及缺氧等因素的调控。不同的细胞因子诱导 VEGF 表达的信号通路与特定的转录因子有关。这些转录因子的结合位点位于 VEGF 启动子附近的区域。这些细胞因子包括:血小板源性生长因子 (PDGF),碱性成纤维细胞生长因子 (BFGF),胰岛素样生长因子,角化细胞生长因子,表皮生长因子,肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等。瘤基因和抑瘤基因产物对 VEGF 基因的表达调控作用是通过直接或间接作用于

VEGF 基因的启动子来实现的。瘤基因包括 v-ras、v-raf、src 等,其基因产物可激活 VEGF 的启动子,诱导 VEGF 基因的表达。抑瘤基因,包括 P53、VHL 等,其基因产物通过抑制 VEGF 的启动子的活性,使 VEGF 的表达水平下降。缺氧上调 VEGF 基因表达的作用与一种缺氧诱导的特异性 DNA 结合蛋白——缺氧诱导因子 -1 (HIF-1) 有关<sup>[3]</sup>。

本组实验显示 VEGF 在大肠癌中的表达明显高于正常大肠粘膜组。VEGF 的表达与大肠癌组织学类型无关,浸润至粘膜及粘膜下层、肌层的大肠癌中 VEGF 的表达显著低于浸润至浆膜层、浆膜外的大肠癌。淋巴结转移阳性组大肠癌中 VEGF 的表达显著高于淋巴结转移阴性组。提示:VEGF 与大肠癌的发生、发展、浸润程度及淋巴结转移关系密切,可作为预测病情进展的指标,与文献报道相符<sup>[4]</sup>。干预 VEGF 的生成及其作用环节或破坏其受体可抑制大肠癌肿瘤血管生成,从而抑制大肠癌的生长、转移,为临床治疗本病提供了新思路。

参考文献

[1] 朱巍,张海鹏.缺氧诱导因子[J].国外医学·生理病理学与临床分册,2001,20(2):125~127  
 [2] 朱有法,许敬尧.大肠癌血管内皮生长因子的表达与转移的相关性研究[J].实用肿瘤杂志,2002,17(3):185  
 [3] 陈治,张莉,黄宗海.VEGF 基因表达调控机制的研究进展[J].国外医学·生理病理科学与临床分册,2000,20(3):190  
 [4] Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascular metastasis and proliferation of human colon cancer [J]. Cancer Res, 1995, 55: 3 964-3 968

(收稿日期: 2005-10-27)

## 持续负压吸引在乳癌术后的应用

杨少义 范玉录

(山东省临邑县中医院普外科 临邑 251500)

关键词:乳癌术后;持续负压吸引;切口愈合率

中图分类号:R 737.9

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2005)06-0008-01

我院自 1997~2003 年共行乳癌改良根治术 46 例,于 2000 年后对切口仅行持续负压吸引,胸壁不给予绷带包扎,明显提高了 I 期愈合率。现报告如下:

1 临床资料

1.1 一般资料 本组病人 46 例,全部为女性,年龄 36~65 岁。2000 年以前行乳癌改良根治术 22 例,切口皮瓣坏死及积血,积液感染 8 例,占 36.1%;2000~2003 年行乳癌改良根治术 24 例,切口皮瓣坏死及积血、积液感染 3 例,占 12.5%。

1.2 方法 2000 年以前乳癌改良根治术病人,我们给予一般引流加绷带(或胸带)包扎。而 2000 年后的比例,仅给予持续负压引流,胸壁不给予绷带(或胸带)包扎,时间均为 4~5d,至引流液小于 5mL 时拔除引流管。

1.3 结果 利用持续负压吸引可明显提高乳癌改良根治术后切口 I 期愈合率。

2 讨论

乳癌改良根治术游离皮瓣时,将皮肤与其下方的动脉、

静脉血管直接切割,致使皮瓣血液循环不良。若分离的皮瓣过薄或电灼过甚,皮下脂肪保留过少,破坏过多的血管网,则增加皮瓣坏死率。鉴于上述情况,切口给予一般引流后再给予胸带(或绷带)包扎。这样处理切口,既可加重皮瓣血液循环不良,使皮瓣坏死,又限制呼吸,影响咳嗽排痰,导致肺部感染。另外绷带(或胸带)包扎过紧还可致患侧上肢肿胀、疼痛及麻木。后来我们使用不加绷带(或胸带)的持续负压引流。这种方法既可使皮瓣很好地贴敷胸壁,防止皮下积血、积液,又不影响皮瓣血液循环,同时不会限制呼吸、咳嗽及排痰,也没有出现患侧上肢肿胀、麻木、疼痛的情况。我们一般于腋中线处切一小口,将乳胶引流管置入腋窝处,有时在肋弓上再加 1 根引流管,经三通管与负压吸引器相连,引流管一般于术后 4~5d,引流液小于 5mL 时拔除。经用此法,皮下积血、积液感染的比例数明显下降,切口 I 期愈合率明显提高。

(收稿日期: 2005-09-15)