

● 论著 ●

VEGF-C 与 p27 在子宫内膜癌中的表达及其相关性研究

陈灿 梁艳芳

(广东省东莞市第五人民医院病理科 东莞 523905)

摘要:目的:探讨 VEGF-C 和 p27 在子宫内膜癌和增生性子宫内膜中的表达及其相关性,并分析其临床意义。方法:采用免疫组织化学检测 51 例子宫内膜癌和 45 例增生性子宫内膜组织中 VEGF-C 和 p27 的表达,并结合临床病理特征进行相关性分析。结果:子宫内膜癌中 VEGF-C 阳性表达率明显高于增生性子宫内膜及正常子宫内膜组织($\chi^2=4.571, \chi^2=0.235, P<0.01$),差异有统计学意义;子宫内膜癌中 p27 阳性表达率明显低于增生性子宫内膜及正常子宫内膜组织($\chi^2=10.227, \chi^2=2.113, P<0.05$),差异有统计学意义。在对子宫内膜癌组织的分析中,VEGF-C 的阳性表达率与子宫内膜癌的病理分级呈正相关,与肿瘤分化、肌层浸润程度和临床分期有关($P<0.05$);p27 表达与肿瘤分化及临床分期有关($P<0.05$),与肌层浸润深度无关($P>0.05$)。VEGF-C 表达率与 p27 表达率呈明显负相关。结论:VEGF-C 与 p27 基因在子宫内膜不同组织中存在差异表达,并且两者具有相关性,提示两者在子宫内膜癌发生、发展及侵袭浸润中起重要作用,有可能成为判断预后的重要指标之一,具有一定的临床参考意义。

关键词:子宫内膜癌;增生性子宫内膜;VEGF-C;p27;免疫组化

Expression and Correlation of VEGF-C and p27 in Endometrial Carcinoma

CHEN Can, LIANG Yan-fang

(1The Fifth People's Hospital of Dongguan, Guangdong523905)

Abstract: Objective: To study the expression and correlation of VEGF-C and p27 in proliferative endometrium and endometrial carcinoma. Methods: The expression of VEGF-C and p27 were detected by immunohistochemistry in 51 cases of endometrial carcinoma and 45 cases of endometrial hyperplasia tissues. The correlation was analyzed in the context of clinical pathological characteristics. Results: The positive expression of VEGF-C was significantly higher than that of proliferative endometrium and normal endometrium rate of endometrial carcinoma ($\chi^2=4.571, \chi^2=0.235, P<0.01$), the difference being statistically significant; the positive expression of p27 was lower than that of hyperplastic endometrial carcinoma and normal endometrial tissue rate of endometrial carcinoma ($\chi^2=10.227, \chi^2=2.113, P<0.05$), the difference also being statistically significant. According to the analysis of endometrial cancer tissue, pathological grading and VEGF-C positive expression rate were positively related with endometrial carcinoma, tumor differentiation, the degree of myometrial invasion and clinical stage ($P<0.05$); the expression of p27 was associated with tumor differentiation and clinical stage ($P<0.05$), and was independent of the depth of myometrial invasion ($P>0.05$). The expression rate of VEGF-C and p27 expression rate witnessed significantly negative correlation. Conclusion: VEGF-C and p27 gene expression in different tissue differs in endometrium and there is a correlation between them. This suggests that the two factors in endometrial cancer occurrence and development and that they play an important role in the invasion and therefore have the potential to become one of the important indicators of prognosis as they have certain clinical significance.

Key words: Endometrial carcinoma; Proliferative endometrium; VEGF-C; p27; Immunohistochemistry

中图分类号:R737.33

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.01.001

越来越多的研究认为,肿瘤的发生与细胞调控机制紊乱有关,是一个长时间、多因素、多步骤和多基因改变的漫长过程。血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 是血管内皮生长因子 (VEGF) 的一种新同源物,可刺激受体 FLt4 (即 VEGFR-3) 酪氨酸磷酸化^[1]。VEGF-C 可通过刺激血管内皮细胞增生、移动和增加血管通透性在肿瘤发生、发展、浸润和转移中发挥重要作用。p27 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 (CDKI) 家族的一个重要成员。可非特异性抑制多种 Cyclin-CDK 复合物的活性,促进细胞分化、介导细胞间黏附和诱导细胞凋亡等功能。新近研究表明,该两种基因的异常表达与多种肿瘤癌变关系密切。本研究采用免疫组化方法检测子宫内膜

癌及增生性子宫内膜组织中两者的表达情况,试探讨其在子宫内膜癌发生、发展中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择东莞市第五人民医院 2000~2011 年手术切除的子宫内膜癌标本 51 例,子宫内膜增生 45 例及正常子宫内膜组织 22 例。所有子宫内膜癌组织均经病理学诊断,按 FIGO 进行手术-病理分期: I 期 30 例, II~IV 期 21 例;组织学分级: G1 级 22 例, G2~G3 级 29 例;无肌层浸润 26 例,有肌层浸润 25 例。患者年龄 34~64 岁,平均年龄 53.40 岁。以上标本均经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片。

1.2 实验试剂 VEGF-C 和 p27 鼠抗人单克隆抗

体、免疫组化试剂盒和 DAB 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。染色步骤按试剂盒要求进行。用 PBS 液代替一抗作阴性对照, 已知结肠癌和乳腺癌阳性切片作为阳性对照。

1.3 结果判定 VEGF-C 阳性染色为位于细胞浆或细胞核的棕黄色颗粒^[2], p27 阳性染色为细胞核中出现棕黄色颗粒^[3]。采用双盲法随机选取 10 个高倍视野($\times 400$), 每个高倍视野计数 100 个肿瘤细胞。观察阳性细胞所占的百分数及染色强度。对所占的百分数计分, 阳性细胞: $<5\%=0$ 分, $5\%\sim 25\%=1$ 分, $26\%\sim 50\%=2$ 分, $51\%\sim 75\%=3$ 分, $>75\%=4$ 分; 染色强度: 无色 = 0 分, 淡黄色 = 1 分, 棕黄色 = 2 分, 深棕色 = 3 分。累积评分, 累积: 0 分为 (-), 1~2 分为

(+), 3~4 分为(++), 5~6 分为(+++)。

1.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS15.0 统计软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Spearman 等级相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF-C 和 p27 在子宫内膜癌中的表达 VEGF-C 在子宫内膜癌中的表达率为 70.6%, 明显高于正常子宫内膜组的 9.1% ($\chi^2=4.571, P<0.01$) 和子宫内膜增生组的 28.9% ($\chi^2=0.235, P<0.01$), 差异有统计学意义; p27 在子宫内膜癌中的表达率为 37.2%, 明显低于正常子宫内膜组的 86.4% ($\chi^2=10.227, P<0.01$) 和子宫内膜增生组的 57.8% ($\chi^2=2.113, P<0.05$), 差异有统计学意义。见表 1。

表 1 增生性子宫内膜和子宫内膜癌中 VEGF-C 和 p27 的表达

类别	n	VEGF-C				阳性率(%)	p27				阳性率(%)
		-(例)	+(例)	++(例)	+++ (例)		-(例)	+(例)	++(例)	+++ (例)	
正常子宫内膜	22	20	2	0	0	9.1	3	5	8	6	86.4
子宫内膜增生	45	32	11	2	0	28.9	19	9	10	7	57.8
子宫内膜癌	51	15	13	16	7	70.6	32	8	6	5	37.3

2.2 VEGF-C 和 p27 在子宫内膜癌患者不同病理分化、临床分期和肌层浸润中的表达 子宫内膜癌组织中, VEGF-C 的阳性表达率与子宫内膜癌的病理分级呈正相关, 随着子宫内膜癌病理分级增加而显著增加, $\chi^2=4.79, P<0.05$; 随临床分期的进展表达增强, $\chi^2=3.93, P<0.05$, 差异有统计学意义。VEGF-C 阳性表达与子宫内膜癌肌层

浸润深度有关, $\chi^2=7.18, P<0.01$; p27 的阳性表达率与子宫内膜癌的病理分级呈负相关, 随着内膜癌病理分级的增加而显著降低, $\chi^2=4.95, P<0.05$, 随临床分期的进展表达减低, $\chi^2=8.04, P<0.01$, 差异有统计学意义。p27 蛋白阳性过表达率与内膜癌肌层浸润深度无关, $\chi^2=0.16, P>0.05$ 。见表 2。

表 2 VEGF-C 和 p27 在子宫内膜癌患者不同病理分化、临床分期和肌层浸润中的表达

类别	n	VEGF-C				χ^2	P	p27				χ^2	P		
		-(例)	+(例)	++(例)	+++ (例)			阳性率(%)	-(例)	+(例)	++(例)			+++ (例)	阳性率(%)
病理分化 G1	22	10	4	6	2	54.5	4.79	<0.05	10	5	4	3	54.5	4.95	<0.05
G2-G3	29	5	9	10	5	82.8			22	3	2	2	24.1		
FIGO 临床分期 I	30	12	10	5	3	60.0	3.93	<0.05	14	7	5	4	53.3	8.04	<0.01
II~IV	21	3	3	11	4	85.7			18	1	1	1	14.3		
肌层浸润 无	26	12	5	6	3	53.8	7.18	<0.01	17	4	3	2	34.6	0.16	>0.05
有	25	3	8	10	4	88.0			15	4	3	3	40.0		

2.3 VEGF-C 和 p27 表达相关性分析 子宫内膜癌组织中, 36 例 VEGF-C 染色阳性组织中 p27 染色阳性率为 16.7% (6/36), 15 例 VEGF-C 染色阴性中 p27 染色阳性率为 73.3% (11/15)。VEGF-C 与 p27 呈负相关, $P<0.05$ 。

3 讨论

子宫内膜癌 (Endometrial carcinoma) 是妇科肿瘤中的常见病、多发病, 近年来全球发病率有升高的趋势。由于子宫内膜癌缺乏特异的临床表现, 漏诊率较高, 且子宫内膜癌的预后与肿瘤生物学恶性程度的多种因素相关, 因此, 如何早期诊断以及正确判

断预后成为目前子宫内膜癌临床研究的热点之一。近年来研究发现, 细胞周期失控是癌变的重要原因, 细胞正常的生长和发育平衡被打破后, 细胞就会发生增值失控而导致癌变。p27 作为一个重要的候选抑癌基因, 是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白家族的重要成员, 能阻止细胞通过 G/S 转换关卡而抑制细胞增殖。p27 表达降低后, 使其对细胞周期调控、诱导细胞凋亡和促细胞间粘附作用等能力降低, 导致肿瘤细胞跨过 G/S 检查点从而诱导细胞恶性增殖。p27 低表达被认为与肿瘤不良预后及高侵袭性密切相关^[4]。Bamberger 等^[5]发现 p27 可调控正常

子宫内膜增生,其低或缺失表达可能是子宫内膜癌发生的重要步骤。本研究结果表明,p27 表达水平随着子宫内膜癌恶性程度的增加而下降,并与病理分化和临床分期相关。

VEGF 是目前发现的最重要的促血管形成因子,可通过与内皮细胞表面 VEGF 受体结合,刺激内皮细胞增殖、增加微血管通透性和促进血浆纤维蛋白外渗,为血管形成提供一个纤维网络。多数研究证实,VEGF 表达与肿瘤微血管密度有明显相关性^[6]。VEGF-C 又称为 VEGF 相关蛋白 (VRP),于 1996 年在前列腺癌细胞中发现,具有与 VEGF-D 相似的氨基末端和羧基末端,其前体蛋白包括 1 个 N 端信号肽、1 个 VEGF 同源区和 1 个 C 端前肽,C 端前肽包括 4 个重复的富含半胱氨酸的结构。大多数分泌的 VEGF-C 通过蛋白分解作用形成前肽,VEGF-C 在胚胎及成熟组织中都有表达,在肿瘤细胞中高表达。本研究也表明,VEGF-C 表达水平随着肿瘤恶性程度的增加而增加,并与病理分化和临床分期相关。早年国内也有相关研究报道了肿瘤中 VEGF 与 p27 表达与肿瘤发生发展的关系,认为原发性肝癌组织中 VEGF 表达随着病理分级、临床分期的增高而增高,p27 表达随着病理分级和临床分

期的增高而减低,且两者呈负相关^[7]。本研究显示,p27 表达水平随着子宫内膜癌恶性程度的增加而下降,VEGF-C 表达水平随着肿瘤恶性程度的增加而增加,且两者呈负相关。VEGF-C 和 p27 的联合检测可能在子宫内膜过增生癌变的诊断和鉴别中具有重要的临床参考意义。

参考文献

- [1]Joukov V,Pajusola K,Kaipainen A,et al.A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J].EMBO J,1996,15(7):1751
- [2]Mineo TC,Ambrogi V,Baldi A,et al.Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer [J].J Clin Pathol,2004,57(6):591-597
- [3]Loda M,Cukor B,Tam SW,et al.Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas[J].Nat Med,1997,3(2):231-234
- [4]Nycum LR,Smith LM,Farley JH,et al.The role of p27 in endometrial carcinoma[J].Gynecol Oncol,2001,81(2):242-246
- [5]Bamberger AM,Riethdorf L,Milde-Langosch K,et al.Strongly reduced expression of the cell cycle inhibitor p27 in endometrial neoplasia[J].Virchows Arch,1999,434(5):423-428
- [6]Shimanuki Y,Takahashi K,Cui R,et al.Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer[J].Lung,2005,183(1):29-42
- [7]马立新,乔海泉,代文杰.p27-(kip1)、VEGF 在原发性肝癌细胞中的表达及临床意义[J].哈尔滨医科大学学报,2004,38(4):359-361

(收稿日期:2014-08-15)

中西医结合治疗过敏性紫癜的临床疗效

仇东风

(新疆阿克苏地区沙雅县人民医院中医科 沙雅 842200)

关键词:过敏性紫癜;中西医结合疗法;临床疗效

中图分类号:R554.6

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.01.002

过敏性紫癜是由于免疫复合物介导的全身小血管受损而引发的出血性疾病^[1],对患者的身心健康都有严重影响,甚至会导致患者的脏器受到损害。近年来过敏性紫癜的发病率呈不断上升的趋势。本研究针对我院接收的过敏性紫癜患者采用中西医结合的方式进行治疗,取得了较好的临床治疗效果。现在将研究结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2012 年 12 月~2013 年 12 月间接收的 82 例过敏性紫癜患者作为本次研究的观察对象,男 52 例,女 30 例,年龄 4~36 岁,平均年龄(12.9±6.7)岁,病程 3 d~6 个月,平均(22.4±3.6) d,其中 50 例为单纯皮肤型,12 例为关节型,10

例为肾型,3 例为腹型,7 例为复合型。随机分为观察组和对照组各 41 例,两组患者一般资料比较无统计学意义, $P>0.05$,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用纯西医治疗方式,口服息斯敏 10 mg,每天 1 次;维生素 C 0.2 g,每天 3 次;迪巧咀嚼片 2 片,每天 1 次。如果患者年龄在 12 岁以下,所有药物剂量减半。同时将西咪替丁 400 mg 加入 0.9%生理盐水 250 ml 中静脉滴注,每天 1 次,口服醋酸泼尼松 10 mg,每天 1 次,儿童剂量酌减。观察组在对照组基础上加用凉血消斑汤,组成:金银花、生地黄、生槐花、白术、紫草根各 15 g,牡丹皮、天花粉、川牛膝、荆芥、防风、蝉衣各 10 g,白茅根、板蓝根各 30 g,地榆炭 12 g。每天(下转第 18 页)