·研究简报·

VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及其与 COX-2 表达的相关性

Expression of vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer and its relationship with COX-2 expression

薛　群,沈振亚,章臣楠,许一鸣
(南通大学第二附属医院,南通市第一人民医院心胸外科,南通 226001)

[关键词] 血管内皮生长因子;环氧化酶 2;非小细胞癌,肺
[中图分类号] R 734.2　　[文献标识码] B　　[文章编号] 0258-879X(2006)04-0453-02

以往研究[1]发现根据肺癌的发病环节寻找肺癌防治的有效靶点是降低肺癌的发病率、死亡率及提高其生存率的重要途径之一。本研究应用免疫组织化学方法观察非小细胞肺癌(NSCLC)中 VEGF 的表达,探讨它在 NSCLC 发生发展中的意义。

1　材料和方法

1.1　标本来源　收集自 1999 年 1 月至 2000 年 10 月间我院病理科存档的肺癌手术标本蜡块,共 60 例,其中肺癌组织、癌旁组织(距癌灶边缘 3 cm)各 60 例,正常肺组织 20 例。本组病例中男性 42 例,女性 18 例,年龄 32～74 岁,平均年龄(58.5±12.3)岁。所有标本经病理证实均为非小细胞肺癌,按 WHO《肺肿瘤组织学分型》(1981)标准分类:鳞癌 36 例,腺癌 24 例;肿瘤组织分化程度:高分化 15 例,中分化 24 例,低分化 21 例;按 1997 年国际抗癌联盟标准进行 PTNM 分期:Ⅰ期 16 例,Ⅱ期 31 例,$Ⅲ_A$期 13 例;有淋巴结转移者 44 例,无淋巴结转移者 16 例。

1.2　试剂　VEGF、COX-2 多克隆抗体(兔抗)及链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶免疫组化染色试剂盒均为美国 Santa Cruz 公司产品,购自北京中山生物技术有限公司。

1.3　免疫组织化学染色　采用微波修复 S-P 染色技术,进行 VEGF 和 COX-2 在 NSCLC 组织、癌旁组织及正常肺组织的免疫组化的标记,三者的方法、步骤及结果判定标准是一致的,免疫组织化学染色技术的具体操作步骤严格按照试剂盒要求进行。

1.4　结果判定　每批染色设定阴性空白对照(以 PBS 代替一抗),同时用已知阳性标本作为阳性对照;VEGF 和 COX-2 蛋白主要位于细胞质中,细胞质显示棕黄色颗粒为阳性表达;阳性强度判断:(－)为无显色,(＋)为＜20%癌细胞阳性,(卄)为 20%～50%癌细胞阳性,(卅)为＞50%癌细胞阳性。

1.5　统计学处理　采用 STATA(7.0 版)进行 χ^2 检验;应用 Spearman 等级相关分析软件处理 VEGF 和 COX-2 两指标间的相关性。

2　结　果

2.1　VEGF 的表达　VEGF 阳性染色定位于癌细胞质中,不同区域的染色程度差异不明显,阳性产物呈弥散或散在的棕黄色颗粒。VEGF 在 NSCLC 组织中阳性表达率为 78.33%(47/60),明显高于 VEGF 在癌旁组织的阳性表达率 23.33%(14/60),而正常对照的肺组织中 VEGF 表达呈阴性或弱阳性表达,阳性表达率仅为 10%(2/20),三者之间具有显著统计学意义($P<0.001$)。

VEGF 在 NSCLC 中的表达与临床分期、淋巴结转移的关系密切,随着肿瘤分期期次的升高和淋巴结的转移,VEGF 的阳性率明显上升($P<0.01$);与组织分化程度、组织学分型以及肿瘤大小无关(详见表 1)。

表 1　VEGF 表达 NSCLC 病理特征的关系

指　标	PTNM 分期			组织分化			淋巴结转移		组织学分型		肿瘤大小	
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	高分化	中分化	低分化	无	有	鳞癌	腺癌	≥3 cm	＞3 cm
－	10	2	1	5	6	2	10	3	7	6	8	5
＋	4	0	0	3	1	1	0	4	2	2	2	2
卄	2	21	1	7	12	5	4	20	14	8	7	17
卅	0	8	11	0	6	13	2	17	13	8	7	12
阳性合计	6	29	12	10	18	19	6	41	29	18	16	31
阳性率(%)	37.5	93.55	92.3	66.67	75	90.48	37.5	93.18	80.55	75	66.67	86.11
χ^2	21.442 6			3.184 5			21.434 3		0.261 9		3.207 9	
P	0.000 0			0.203			0.000		0.609		0.073	
确切概率	0.000 0			0.196			0.000		0.420		0.072	

2.2　VEGF 和 COX-2 之间的相关性　从本研究结果中发现 VEGF 和 COX-2 的表达存在一定的相关性,COX-2 高表达者其 VEGF 的表达亦增高,而 COX-2 低表达者,VEGF 的表达也下降。应用 Spearman 等级相关分析软件处理 spearman

[作者简介] 薛　群,博士生,副教授、副主任医师.

等级相关系数为 0.7175，经假设检验，相关有统计学意义，$P<0.001$。表明 VEGF 和 COX-2 的表达呈正相关，VEGF 和 COX-2 可能相互作用，共同参与 NSCLC 的发生、发展和淋巴结的转移过程。

3 讨　论

3.1　VEGF 的表达与 NSCLC 的关系　Hanahan 等[2]于 1996 年提出了血管生成的开关平衡假说，认为血管生成受血管生成促进因子和血管生成抑制因子的共同调控，其中 VEGF 作用最强，是目前研究较为广泛的血管生长正调控因子。本研究结果显示，VEGF 在 NSCLC 组织中的表达明显高于癌旁组织，而正常对照的肺组织中 VEGF 表达呈阴性或弱阳性表达。这与国内外文献[3,4]结果基本一致相符，表明 VEGF 与 NSCLC 关系密切。同时，VEGF 阳性表达与肿瘤的临床分期、淋巴结转移均有明显关系。VEGF 阳性表达多见于临床分期晚、伴有区域性淋巴结转移者。随着临床病程的发展，肿瘤不断的侵袭、生长，肿瘤体积随之增大，使瘤细胞和淋巴管的接触增加，肿瘤细胞较易侵入淋巴结，促进淋巴结转移；此外，在具有转移趋向的肿瘤组织中 VEGF 呈高表达，这会导致血管形成加剧，肿瘤血管生成增多，可为肿瘤组织提供生长所需的营养和氧分；而肿瘤新生血管往往结构异常，功能也不成熟，如管壁不完整、缺乏基膜等，使肿瘤细胞极易穿透而进入血管，从而促使肿瘤细胞通过血液转移到远隔器官；VEGF 可进一步增强新生血管的通透性，增加癌细胞远处扩散的几率，提示 VEGF 与 NSCLC 的生长、浸润和转移有密切关系。但 VEGF 的表达与 NSCLC 组织学分型和组织分化程度无关，目前国内外研究结果尚不能统一，这可能是由于影响 NSCLC 病理特征的因素很多以及其本身生物学的复杂性，需要临床进行更加详尽的研究。

3.2　VEGF、COX-2 在 NSCLC 组织中表达的相关性　本研究结果显示，在所有 COX-2 阳性表达者，VEGF 大多呈中度或高表达，而 COX-2 无表达或低表达者，VEGF 表达也随之降低；VEGF 和 COX-2 的表达呈正相关。表明在 NSCLC 的血管生成中，COX-2 和 VEGF 作为两个重要的因子相互作用，共同参与肿瘤血管的形成，COX-2 与 VEGF 具有密切相关性[5,6]。

[参 考 文 献]

[1] Ferreira CG, Huisman C, Giaccone G. Novel approaches to the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 41: 57-77.

[2] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis[J]. Cell, 1996, 86: 353-364.

[3] Toomey D, Smyth G, Condron C, et al. Immune function, telomerase, and angiogenesis in patients with primary, operable nonsmall cell lung carcinoma: tumor size and lymph node status remain the most important prognostic features[J]. Cancer, 2001, 92: 2648-2657.

[4] 陈元香，李远重. 非小细胞肺癌患者肺组织环氧合酶-2 表达的变化及其临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志，2005，19：16-18.

[5] Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage Ⅰ non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 861-867.

[6] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells[J]. Cell, 1998, 293: 705-716.

[收稿日期] 2005-12-06　　**[修回日期]** 2006-03-12

[本文编辑] 贾泽军