

• 临床检验研究论著 •

VEGF 与 uPA 系统在胃癌病情发展的相关性研究

卢庆乐, 田玫玲, 赵贞香

(山东大学附属省立医院检验科, 山东济南 250022)

摘要:目的 研究血管内皮生长因子(VEGF)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)系统与胃癌病情发展的相关性,为提高胃癌的临床疗效提供理论依据。方法 选取该院胃肠外科行胃癌手术治疗,病理检查确定为胃癌的 158 份标本为观察组,选取同期正常的胃黏膜组织标本 48 份为对照组,检测对比两组标本的 VEGF、尿激酶型纤溶酶原激活物以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体的表达情况,并和胃癌的病理特征进行相关性分析。结果 观察组三项指标的阳性率均明显高于对照组($P<0.05$);而肿瘤的浸润程度越高、分化程度越低、伴淋巴转移以及临床病理分期(TNM)越高,其指标的阳性率越高($P<0.05$)。观察组标本的 VEGF 和尿激酶型纤溶酶原激活物表达呈正相关关系($r=0.413, P=0.008$);尿激酶型纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物受体表达呈正相关关系($r=0.404, P=0.012$)。结论 VEGF 与 uPA 系统的表达与胃癌病情的发展关系密切,其对胃癌的诊断以及预后的评估均有参考价值。同时,也能够作为新的治疗靶点,为临床治疗胃癌提供一条新的策略。

关键词:内皮生长因子; 尿纤溶酶原激活物; 胃肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)17-2261-02

Correlation between VEGF, uPA system and gastric cancer progression

Lu Qingle, Tian Meiling, Zhao Zhenxiang

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Provincial Hospital to Shandong University, Jinan, Shandong 250022, China)

Abstract: Objective To study the correlation of vascular endothelial growth factor(VEGF) and urokinase plasminogen activator(uPA) system with the progression of gastric cancer, and provide a theoretical basis for treating gastric cancer. **Methods** Selected 158 specimens of gastric cancer identified by pathological examination, were selected as observation group, and 48 normal gastric mucosa specimens as control group. The expression of VEGF, uPA and uPAR were compared. And analyzed the relationship between pathological features of gastric cancer and their expressions. **Results** The positive rate of the three indicators of the observation group were significantly higher than the control group($P<0.05$). And the degree of tumor infiltration of the higher, less differentiated, with lymphatic metastasis and TNM stage of higher and higher, the positive rates of the index was higher($P<0.05$). The VEGF and the uPA in the observation group was positively correlated($r=0.413, P=0.008$), and the expression of uPA and uPAR was positively correlated($r=0.404, P=0.012$). **Conclusion** VEGF and uPA system can significant impact the progression of gastric cancer. The detection of the indicators can provide an useful clue for gastric cancer diagnosis and prognostic evaluation. It also can be used as a new therapeutic targets and provided a new strategy for the treatment of gastric cancer.

Key words: endothelial growth factors; urinary plasminogen activator; stomach neoplasms

恶性肿瘤的浸润生长及转移是导致其难愈的重要原因^[1]。研究显示,恶性肿瘤的发生、生长、对周围组织的侵袭以及肿瘤的转移过程中,肿瘤供血血管的生成及其基底膜的破坏起关键性作用^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)能够促进血管内皮细胞进行有丝分裂,从而诱导血管生成,与恶性肿瘤的发生密切相关。尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)系统在肿瘤细胞的脱落、转移以及侵袭中起重要影响^[3]。为了研究 VEGF 以及 uPA 系统和胃癌的疾病进展之间的关系,笔者对本院 158 份胃癌标本进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2010 年 1 月到 2012 年 12 月在本院胃肠外科行胃癌手术治疗,并于术后病理检查确定诊断为胃癌的 158 份标本作为观察组。其中男 93 例,女 65 例,年龄 41~80 岁,平均年龄(60.37±10.03)岁,所有患者在手术治疗前均没有接受放疗或者化疗。观察组病理检查结果均为腺癌,其中 54 例为高分化癌,47 例为中分化癌,57 例为低分化癌。有 24 例患者为 TNM 分期 I 期,33 例为 II 期患者,40 例为 III 期患

者,61 例为 IV 期患者。142 例患者有肿瘤转移,其中 104 例为局部淋巴结转移,38 例为远道转移。另外选取同期在本院胃肠外科行手术治疗的消化道溃疡患者,术后的病理检查结果排除重度不典型增生胃黏膜组织的病理学标本 48 份作为对照组。其中男 32 例,女 16 例,年龄 42~79 岁,平均年龄(59.81±10.05)岁。两组患者在年龄、性别上比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 杭州纽龙生物科技有限公司提供兔抗人 VEGF 抗体,上海研卉生物科技有限公司提供 SP 免疫组化检测试剂盒,二氨基联苯氨显色系统,上海西宝生物科技有限公司提供尿激酶型纤溶酶原激活物兔抗人抗克隆抗体以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体兔抗人单克隆抗体等。

1.3 检测方法 采用苏木精-伊红染色将两组病理标本进行染色,然后通过 S-P 免疫组化法对两组病理标本的 VEGF、尿激酶型纤溶酶原激活物以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体的表达情况进行检测。阳性对照组采用已知阳性的结肠癌病理切片。阴性对照组采用 PBS 缓冲液。通过运用显微镜对

VEGF、尿激酶型纤溶酶原激活物以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体染色较为密集的区域中的 5 个视野进行观察,以对结果进行判读。同时对比两组标本的 VEGF、尿激酶型纤溶酶原激活物以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体的表达阳性率,并观察以上 3 个指标与胃癌标本的病理特征指标的关系以及三大指标表达的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件数据包进行录入并分析,计数资料采用卡方检验,VEGF、尿激酶型纤溶酶原激活物以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体各指标的相关性采用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组标本三大指标的阳性表达情况 见表 1。

表 1 两组标本检测指标的阳性率[n(%)]				
组别	<i>n</i>	VEGF	尿激酶型纤溶酶原激活物	尿激酶型纤溶酶原激活物受体
观察组	158	105(66.46)	116(73.42)	119(75.32)
对照组	48	6(12.50)	10(20.83)	9(18.75)
χ^2		21.679	16.027	14.615
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 检测指标的病理特征比较 肿瘤的浸润程度越高、分化程度越低、伴淋巴转移以及 TNM 分期越高,其指标的阳性率越高,差异有统计学意义($P<0.05$);而肿瘤的远道转移与指标的阳性率的关系不明显($P>0.05$)。见表 2。

表 2 检测指标的病理特征比较[n(%)]				
标本病理特征	<i>n</i>	VEGF 阳性	尿激酶型纤溶酶原激活物阳性	尿激酶型纤溶酶原激活物受体阳性
浸润程度				
T1+T2	51	23(45.10)	27(52.94)	28(54.90)
T3+T4	107	76(71.03)	89(83.18)	90(84.11)
分化程度				
高分化	54	28(51.58)	28(51.85)	29(53.70)
中分化	47	41(87.23)	37(78.72)	36(76.60)
低分化	57	54(94.74)	53(92.98)	55(96.49)
淋巴结转移				
无	54	23(42.59)	25(46.30)	33(61.11)
有	104	94(90.38)	91(87.50)	85(81.73)
TNM 分期				
I+II	57	33(57.89)	25(43.86)	31(54.39)
III+IV	101	84(83.17)	88(87.13)	88(87.13)
远道转移				
无	120	88(73.33)	92(76.67)	89(74.17)
有	38	28(73.68)	28(73.68)	29(76.32)

2.3 三大指标表达相关性 观察组标本的 VEGF 和尿激酶型纤溶酶原激活物表达呈正相关($r=0.413, P=0.008$);尿激酶型纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物受体表达呈正相关($r=0.404, P=0.012$)。

3 讨 论

恶性肿瘤是当今人类健康的重大威胁,也一直是医学界需要攻克的重大难题之一。浸润性生长、肿瘤细胞容易出现脱落

以及转移是恶性肿瘤疾病的特征性表现。而对于恶性肿瘤这些方面的研究一直是医学界的热点研究问题之一。相关研究已经表明,VEGF 在恶性肿瘤的生长以及转移中起到了十分重要的作用^[4]。

VEGF 在人体中受到了诸如细胞因子、激素、生长因子等多个因素的影响^[5]。VEGF 的高表达,有利于肿瘤供血血管的生成和生长,从而为肿瘤提供足够的氧和营养物质,这为肿瘤的进展提供了极为有利的条件。本组研究的结果表明,肿瘤浸润越深、分化程度越低、发生淋巴结转移以及 TNM 分期越高,血管内皮因子的表达阳性率越高,正说明 VEGF 的表达对肿瘤疾病的进程起到重要的促进作用。由于 VEGF 能够促进血管内皮细胞的有丝分裂,使血管内皮细胞出现旺盛的增殖,同时能够使血管的通透性增加,这些都与 VEGF 促进肿瘤的发展有关^[6-7]。

尿激酶型纤溶酶原激活物是一种蛋白水解酶,其前体是尿激酶原。尿激酶原本身没有生物活性,但是尿激酶原能够和肿瘤细胞表面的尿激酶型纤溶酶原激活物受体产生特异性的结合。结合后,尿激酶原被激活而成为尿激酶型纤溶酶原激活物,并发挥广泛的作用,例如参与修复组织、生成血管等^[8]。更为重要的是,尿激酶型纤溶酶原激活物能够降解糖蛋白以及蛋白多糖,帮助肿瘤细胞发生脱落,在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中,发挥关键的作用。相关的基础研究显示,胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中,均可以见到尿激酶型纤溶酶原激活物的高表达^[9-10],同时,尿激酶型纤溶酶原激活物的高表达对肿瘤血管的产生以及病情的发展均有促进作用^[11]。在本组研究中,分化程度越低的胃癌,其尿激酶型纤溶酶原激活物阳性率越高。因此,低分化癌的侵袭力更强、更容易发生转移与尿激酶型纤溶酶原激活物的作用密不可分。同时,肿瘤的临床分期与尿激酶型纤溶酶原激活物的表达呈正相关关系,肿瘤的浸润程度与尿激酶型纤溶酶原激活物的表达也呈正相关关系,这进一步说明了 uPA 系统在肿瘤的浸润以及转移过程中起到了关键性的促进作用。这与覃捷等的研究结果基本一致^[12]。

综上所述,VEGF 与 uPA 系统的表达与胃癌病情的发展关系密切,通过对 VEGF 以及 uPA 系统的检测,能够为临床对胃癌的诊断以及对疾病预后的评估提供有价值的参考。同时,VEGF 以及 uPA 系统可以作为新的靶点,为临床治疗胃癌提供一条新的策略。

参 考 文 献

[1] 洪伦,沈守荣. 上皮-间质转化及相关 microRNA 分子与肿瘤的恶性行为的研究进展[J]. 中国癌症杂志,2011,21(9):725-730.

[2] 杨君伶,姚登福. 细胞间黏附分子-1 异常表达与肝癌的侵袭生长和转移[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(2):158-160.

[3] 寇有为,王强. VEGF、uPA 及 uPAR 与胃癌侵袭和转移的相关性[J]. 山东医药,2012,52(7):7-9.

[4] Wang L,Zhang D,Chen XR,et al. Expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) and VEGF-C in serum and tissue of Wilms tumor[J]. Chin Med J(Engl),2011,124(22):3716-3720.

[5] 尤程程,黄利鸣. VEGF 及其调控因素的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2011,27(12):1344-1346.

[6] 陈传贵,唐鹏,于振涛,等. 高迁移率蛋白 B1 对食管鳞癌细胞增殖及血管内皮生长因子 C 表达的影响[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(8):566-570.

[7] 喻晓兵,戴虹,龙力,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Ranibizumab 治疗视网膜静脉阻塞继发(下转第 2264 页)

阳性和抗-IgG,C3d 阳性,9 例单独主侧出现凝集的原因分别为不规则抗体阳性 1 例、冷凝集素和抗-IgG,C3d 同时阳性 1 例、冷凝集素凝集 4 例、缗钱状假凝集 2 例、不明原因的凝集 1 例。

表 2 104 例标本中盐水法、MP 法和抗人球蛋白法交叉配血不合的比较[n(%)]

交叉配血方法	n	单主侧凝集	单次侧凝集	主、次侧同凝集
盐水法	13	9(69.23)	1(7.69)	3(23.08)
MP 法	34	21(61.76)	9(26.47)	4(11.76)
抗人球蛋白法	44	19(43.18)	15(34.09)	10(22.73)
合计	91	49(53.85)	25(27.47)	17(18.68)

2.3 104 例标本中 34 例 MP 法交叉配血不合及情况分析 见表 2。MP 法交叉配血出现凝集 34 例,其中 2 例主、次侧同出现凝集、13 例单独主侧凝集和 2 例单独次侧凝集的原因为不规则抗体阳性和抗-IgG,C3d 阳性,1 例主、次侧同出现凝集和 2 例单独主侧凝集的原因分别为不规则抗体阳性,1 例主、次侧同出现凝集、2 例单独主侧出现凝集和 7 例单独次侧出现凝集的原因分别为抗-IgG,C3d 阳性;另有 4 例单独主侧出现凝集的原因不明,不规则抗体阴性和抗-IgG,C3d 阴性。

2.4 104 例标本中 44 例抗人球蛋白法交叉配血不合及情况分析 见表 2。抗人球蛋白法交叉配血出现凝集 44 例,其中 6 例主、次侧同出现凝集和 8 例单独主侧出现凝集的原因为不规则抗体和抗-IgG,C3d 同时阳性,3 例单独主侧出现凝集的原因为不规则抗体阳性,3 例主、次侧同出现凝集、5 例单独主侧出现凝集和 11 例单独次侧出现凝集的原因为抗-IgG,C3d 阳性;另有 1 例主、次侧同出现凝集、3 例单独主侧出现凝集和 4 例单独次侧出现凝集的原因不明,不规则抗体和抗-IgG,C3d 均为阴性。

2.5 104 例标本中 29 例自身对照出现凝集及情况分析 单独盐水法出现凝集 4 例(13.79%);单独 MP 法出现凝集 1 例(3.45%);单独抗人球蛋白法出现凝集 5 例(17.24%);盐水法和抗人球蛋白法同出现凝集 3 例(10.35%);MP 法和抗人球蛋白法同出现凝集 10 例(34.48%);盐水法、MP 法和抗人球蛋白法同出现凝集 6 例(20.69%)。其中不规则抗体阳性出现自身凝集 1 例(3.45%),抗-IgG,C3d 阳性出现自身凝集 9 例(31.03%),不规则抗体和抗-IgG,C3d 均阳性出现自身凝集 16 例(55.17%),冷凝集素和抗-IgG,C3d 均阳性出现自身凝集 1 例(3.45%),冷凝集素凝集引起自身凝集 2 例(6.90%)。

3 讨 论

不规则抗体是指抗-A 和抗-B 以外的血型抗体,多在输血、妊娠等免疫刺激的情况下产生,可引起临床配血不合,导致严

重输血反应的主要原因^[3]。本研究中,104 例临床患者标本不规则抗体阳性检出率为 26.92%(28/104),远高于健康人群中的检出率(0.3%~2.0%)^[4]。对于不规则抗体阳性需要输血的临床患者,本实验室通过盲筛,选取 ABO 血型 and Rh(D)血型相同、不含相对应抗原的供血者血液进行交叉配血,交叉配血相合后予以提供临床输注。

临床患者存在自身抗体(冷凝集素、抗-IgG、抗-IgG,C3d)也是导致交叉配血困难的重要原因。健康人血清中仅含有少量的冷凝集素,对交叉配血不会产生明显的影响^[5-6]。本研究中,检测出 5 例临床患者标本中由冷凝集素凝集引起交叉配血不合;检测出 32 例自身抗体阳性(单一抗-IgG 阳性、抗-IgG 和抗-C3d 均阳性)引起交叉配血不合;检测出 11 例抗-C3d 阳性引起交叉配血不合。对于自身抗体阳性输血采取的方法则是用多个供血者同时与患者交叉,进行盲筛,取交叉配血相合或相对于自身对照凝集较弱的血液红细胞给予洗涤后供受血者输注。

本实验室交叉配血采用盐水介质法、聚凝胺法和抗人球蛋白法,使用上述方法对临床送检的 104 例临床患者标本进行交叉配血检测,结果有 77 例患者标本交叉配血不合。77 例交叉配血不合的临床患者标本中,其中只有 1 例因血型错误引起,其余 76 例交叉配血不合由不规则抗体阳性、自身抗体阳性(冷凝集素凝集、单一抗-IgG 阳性、抗-IgG 和抗-C3d 均阳性)和抗-C3d 阳性引起,不规则抗体、自身抗体和抗-C3d 抗体是导致医院出现交叉配血困难的主要原因,占了 98.70%(76/77)。

综上所述,对于预输血患者必须提前进行血型、不规则抗体和自身抗体的检测,疑难交叉配血试验应同时进行盐水法、聚凝胺法和抗人球蛋白法检测,以便能及时的为患者选择合适的血液成分,以保证临床输血的有效和安全。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:262-264.
[2] 中华人民共和国卫生部. 中国输血技术操作规程(血站部分)[M]. 天津:科学技术出版社,1997:71-75.
[3] 邓丹菲,俞勇,毛宁舜. 30 例临床疑难配血原因分析[J]. 临床血液学杂志,2010,23(6):348-349.
[4] 吕鹏. 最新输血技术学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:194-195.
[5] 郝繁运,刘品,董振芳. 1 例高效价冷凝集素致配血不合及单一主侧管配血不合简析[J]. 中国输血杂志,2003,16(4):283-284.
[6] 梅海燕,杨波. 110 例交叉配血不合原因分析[J]. 福建中医药杂志,2007,38(3):26.

(收稿日期:2013-01-08)

(上接第 2262 页)

黄斑水肿[J]. 中华眼底病杂志,2008,24(3):219-220.
[8] Bekes EM, Deryugina EI, Kupriyanova TA, et al. Activation of pro-uPA is critical for initial escape from the primary tumor and hematogenous dissemination of human carcinoma cells[J]. Neoplasia,2011,13(9):806-821.
[9] 贾富鑫,刘江伟,张东,等. S100A4 和 uPA 的表达及其与胰腺癌预后关系的研究[J]. 国际肿瘤学杂志,2011,38(11):868-872.
[10] Andres SA, Edwards AB, Wittliff JL. Expression of urokinase-type plasminogen activator(uPA), its receptor(uPAR), and in-

hibitor(PAI-1) in human breast carcinomas and their clinical relevance[J]. J Clin Lab Anal,2012,26(2):93-103.
[11] 董波,舒晓燕. 尿激酶型纤溶酶原激活物对乳腺癌转移的影响[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(8):1619.
[12] 覃捷,李力,张玮,等. 卵巢肿瘤患者血清尿激酶型纤溶酶原激活物及其抑制物 1 含量检测的临床意义[J]. 实用妇产科杂志,2010,26(7):503-506.

(收稿日期:2013-04-08)