

论著·临床研究

# 趋化因子受体 4 和血管内皮生长因子与卵巢癌的相关性研究

祁娟

(南京医科大学附属妇产医院检验科, 江苏南京 210004)

**摘要:**目的 探究趋化因子受体 4(CXCR4)和血管内皮生长因子(VEGF)与卵巢癌的相关性。方法 选取 2014 年 2 月至 2015 年 4 月该院妇产科实施卵巢切除术的患者 59 例,根据病理结果将其分为卵巢癌组(A 组)32 例和良性肿瘤组(B 组)27 例。另取 35 例行非卵巢手术患者作为对照组(C 组)。检测各组卵巢组织中 CXCR4 及 VEGF 的表达,分析其与卵巢癌的相关性。结果 3 组中 CXCR4 和 VEGF 的表达程度由高到低依次为 A 组、B 组和 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。VEGF 在低分化癌组织中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );VEGF 在临床分期Ⅲ、Ⅳ期的癌组织中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CXCR4 及 VEGF 在存在腹膜转移或淋巴结转移的卵巢癌中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。卵巢癌组织中 CXCR4 的表达与 VEGF 的表达呈正相关关系( $P<0.05$ )。结论 在卵巢癌组织中, CXCR4 及 VEGF 均呈高表达,二者参与了肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程。

**关键词:**卵巢癌; 趋化因子受体 4; 血管内皮生长因子; 免疫组化

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.026 **中图法分类号:**R737.31

**文章编号:**1673-4130(2018)10-1251-05 **文献标识码:**A

## Expression of chemokine receptor and vascular endothelial growth factor in ovarian cancer

QI Juan

(Department of Clinical Laboratory, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation between chemokine receptor 4 (CXCR4) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and ovarian cancer. **Methods** 59 cases of oophorectomy were selected from February 2014 to April 2015. According to the pathological results, the patients were divided into ovarian cancer group (group A) with 32 cases and benign tumor group (group B) with 27 cases. Another 35 patients undergoing non ovarian surgery were selected as control group (group C). The expressions of CXCR4 and VEGF in ovarian tissues of each group were detected, and the correlation with ovarian cancer was analyzed. **Results** The expression levels of CXCR4 and VEGF in the three groups were in the turn of A, B and C, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive rate of VEGF was higher in low differentiation cancer tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the positive rate of VEGF was relatively high in the cancer tissues of clinical stage III and IV, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the positive rates of CXCR4 and VEGF were higher in ovarian cancer with peritoneal metastasis or lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression of CXCR4 in ovarian cancer tissues was positively correlated with the expression of VEGF ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CXCR4 and VEGF were highly expressed in ovarian cancer tissues, and the two involved in the development, invasion and metastasis of tumors.

**Key words:** ovarian cancer; chemokine receptor 4; vascular endothelial growth factor; immunohistochemistry

卵巢癌的发生、发展受到多种细胞因子的调控,明确其中关系可以为卵巢癌的预防和治疗提供较大帮助<sup>[1]</sup>。目前已有研究证实,趋化因子受体 4 (CXCR4)及其配体基质细胞衍生因子-1(SDF-1)对肿瘤的侵袭转移息息相关<sup>[2]</sup>,血管内皮生长因子(VEGF)也是肿瘤血管生长的促进因素。本研究通过

检测卵巢组织中 CXCR4 及 VEGF 水平,探究它们与卵巢癌发生的相关性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 报本院伦理委员会批准后,选取 2014 年 2 月至 2015 年 4 月本院接受手术治疗的临床及病理资料完整的患者 59 例作为研究对象,其中确

作者简介:祁娟,女,副主任技师,主要从事生化检验方面的研究。

本文引用格式:祁娟.趋化因子受体 4 和血管内皮生长因子与卵巢癌的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1251-1255.

诊为卵巢浆液性或黏液性囊腺瘤 25 例、卵巢癌盆腔腹膜转移灶 7 例、浆液性囊腺瘤 15 例和黏液性囊腺瘤 12 例。入选标准:(1)卵巢癌及良性肿瘤的诊断均符合国际妇产科联盟(FIGO)修订的分期标准并经病理证实。(2)心肺功能良好,耐受手术。(3)患者对本研究知情并同意。排除标准:(1)患者存在其他部位肿瘤、肝炎或其他严重慢性疾病史。(2)有家族遗传病史。(3)术前接受过化疗等治疗。卵巢浆液性或黏液性囊腺瘤 25 例、卵巢癌盆腔腹膜转移灶 7 例分为卵巢癌组(A 组)32 例,年龄 51~71 岁,平均(65.37±6.15)岁,26 例已绝经,其中早期(FIGO I~II)卵巢癌 14 例,晚期(FIGO III~IV)卵巢癌 18 例;浆液性囊腺瘤 15 例和黏液性囊腺瘤 12 例为良性肿瘤组(B 组)27 例,年龄 49~68 岁,平均(64.31±7.12)岁,20 例已绝经。另取 35 例行非卵巢手术患者作为对照组(C 组),夹取其微量正常卵巢组织,年龄 46~67 岁,平均(63.14±5.73)岁,28 例已绝经。3 组年龄、病理类型和绝经情况差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** (1)奥林巴斯 CX23 显微镜(日本奥林巴斯株式会社);(2)SP 免疫组化试剂盒(博士德公司);(3)鼠抗人 CXCR4 单克隆抗体(美国 R&D 公司);(4)VEGF 兔抗人单克隆抗体(中杉金桥公司)。

**1.3 方法** 采用免疫组织化学法检测卵巢组织 CXCR4 和 VEGF 表达,具体步骤:将卵巢组织制成石蜡切片,切片脱蜡,3%过氧化氢阻断,高温高压下行抗原修复后,滴加 5%BSA 封闭液清空背景颜色,分别

滴加浓度 1:100 的鼠抗人 CXCR4 单克隆抗体及浓度 1:100 的 VEGF 兔抗人单克隆抗体,低温保存过夜,滴加生物素标记二抗,滴加 SABC,DAB 显色,苏木精核复染后 75%乙醇脱水封片,镜下观察。用卵巢癌作 CXCR4 和 VEGF 的阳性对照,PBS 代替一抗作阴性对照。

**1.4 评价标准** 参考邹萍等<sup>[3]</sup>研究中对 DAB 染色 CXCR4 和 VEGF 阳性细胞的检测标准,定义细胞膜或胞浆染色呈棕黄色为阳性,呈褐色为强阳性。表达阳性情况以阳性细胞百分比和染色强度综合评价:阳性细胞数目小于 10%计 0 分;阳性细胞数目在 10%~40%计 1 分;阳性细胞数目在 40%~70%计 2 分;阳性细胞数目大于 70%计 3 分。染色程度:无染色计 0 分;低倍镜(×200)下阴性但高倍镜(×400)下阳性计 1 分;低倍镜下阳性计 2 分;低倍镜下强阳性计 3 分。每个视野将两项评分相乘,每张片子取 5 个视野,求平均值。最后平均值结果中,<3 分为(-),4~5 分为(+),6~8 分为(++),9 分为(+++)。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计学软件进行处理、分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验,Spearman 法进行相关性分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组患者卵巢组织切片中 CXCR4 及 VEGF 的表达** 3 组中 CXCR4 和 VEGF 的表达程度由高到低依次为 A 组、B 组和 C 组,组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1、图 1~2。

表 1 3 组卵巢组织中 CXCR4 和 VEGF 表达程度比较[n(%)]

组别	n	CXCR4				VEGF			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
A 组	32	15(46.9)	7(21.9)	5(15.6)	5(15.6)	5(15.6)	15(46.9)	7(21.9)	5(15.6)
B 组	27	19(70.4)	5(18.5)	3(11.1)	0(0)	10(37.0)	12(44.4)	4(14.8)	1(3.7)
C 组	35	30(85.7)	5(14.3)	0(0)	0(0)	29(82.9)	6(17.1)	0(0)	0(0)
Z			15.62				14.28		
P			<0.05				<0.05		

表 2 CXCR4 及 VEGF 的表达与各因素的关系[n(%)]

临床、病理因素		n	CXCR4				VEGF			
			阳性	阴性	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P
病理分型	浆液性肿瘤	19	11(57.9)	8(42.1)	0.42	>0.05	13(68.4)	6(31.6)	0.16	>0.05
	黏液性肿瘤	13	6(46.2)	7(53.8)			5(38.5)	8(61.5)	5(38.5)	
分化程度	中、高	20	12(60.0)	8(40.0)	1.01	>0.05	10(50.0)	10(50.0)	5.77	<0.05
	低	12	5(41.7)	7(58.3)			1(8.3)	11(91.7)	1(8.3)	
临床分期	I、II	14	5(35.7)	9(64.3)	3.02	>0.05	6(42.9)	8(57.1)	5.72	<0.05
	III、IV	18	12(66.7)	6(33.3)			3(16.7)	15(83.3)	3(16.7)	
腹膜转移	是	8	7(87.5)	1(12.5)	5.06	<0.05	8(100.0)	0(0)	5.59	<0.05

续表 2 CXCR4 及 VEGF 的表达与各因素的关系[n(%)]

临床、病理因素	n	CXCR4				VEGF			
		阳性	阴性	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P
淋巴结转移	否	24	10(41.7)	14(58.3)	8.71	<0.05	11(46.8)	13(54.2)	11(45.8)
	是	13	11(84.6)	2(15.4)			12(92.3)	1(7.7)	6.91
	否	19	6(31.6)	13(68.4)			10(52.6)	9(47.4)	10(52.6)

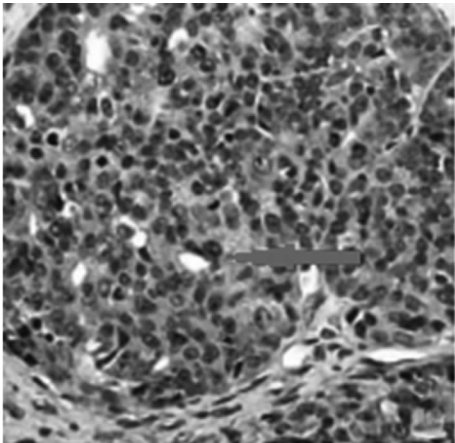


图 1 CXCR4 在卵巢癌组织中的表达 (×400,箭头处为阳性表达)

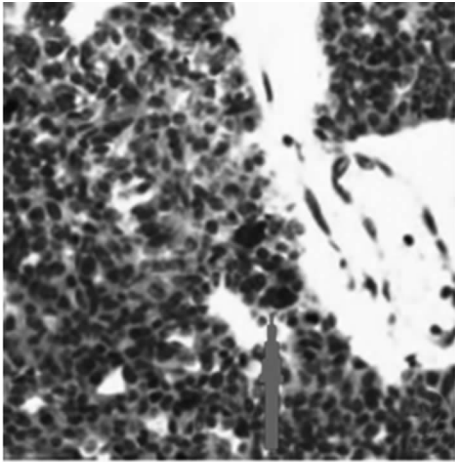


图 2 VEGF 在卵巢癌组织中的表达 (×400,箭头处为阳性表达)

表 3 卵巢癌组织中 CXCR4 和 VEGF 的表达相关性(n)

VEGF	CXCR4		合计
	+	-	
+	13	8	21
-	4	7	11
合计	17	15	32

2.2 CXCR4 及 VEGF 的表达与卵巢癌患者病理分期、转移等因素的关系 VEGF 在低分化癌组织中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );VEGF 在临床分期Ⅲ、Ⅳ期的癌组织中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CXCR4 及 VEGF 在有腹膜转移

或淋巴结转移的卵巢癌中阳性率较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 卵巢癌组织中 CXCR4 和 VEGF 的表达相关性

A 组卵巢癌组织中 CXCR4 和 VEGF 的表达情况见表 3,经统计学分析,CXCR4 的表达与 VEGF 表达呈正相关( $r=0.647,P<0.05$ )。见表 3。

3 讨 论

CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体,它与其配体基质细胞衍生因子(SDF-1)的特异性应答在胃癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤的发生、发展过程中的作用已得到研究证实<sup>[4]</sup>。研究认为,高表达 CXCR4 的肿瘤细胞,可在 SDF-1 的牵引下,无视浓度梯度转移到生成配体的某些器官,为肿瘤的侵袭或转移提供了条件<sup>[5]</sup>。肿瘤的快速生长有赖于营养与氧气的供给,充足的供给血管则是必要条件。VEGF 为血管内皮生长因子,能刺激血管的生成,为细胞供给能量<sup>[6]</sup>。研究表明,VEGF 能促进血管内皮细胞的增生,诱导形成新的滋养血管,提高血管壁的通透性,使蛋白外渗,致使蛋白水解酶分解细胞外基质,为肿瘤的转移提供了方便<sup>[7-8]</sup>。

从本研究的结果来看:(1)卵巢癌组织中 CXCR4 及 VEGF 的表达阳性率明显高于卵巢良性肿瘤及正常卵巢组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这说明在卵巢癌中,CXCR4 及 VEGF 呈高表达,这可能与 CXCR4、SDF-1 的协同牵引作用及 VEGF 的血管生成作用密切相关。(2)VEGF 在低分化癌组织中阳性率较高;VEGF 在临床分期Ⅲ、Ⅳ期的癌组织中阳性率较高;CXCR4 及 VEGF 在存在腹膜转移或淋巴结转移的卵巢癌中阳性率较高,这说明 CXCR4 与 VEGF 与卵巢肿瘤的恶性程度及转移情况密切相关。肿瘤的侵袭和新生血管的形成是互相联系的两个阶段,相关研究发现,在体内、外试验中,卵巢癌细胞均能自行产生较多的 VEGF,诱导新生血管形成,给肿瘤的转移提供了途径,且这一分泌过程与肿瘤的恶性程度呈正相关关系<sup>[9-10]</sup>。(3)卵巢癌组织中 CXCR4 的表达与 VEGF 的表达呈正相关关系,这说明卵巢癌组织 CXCR4 和 VEGF 的分泌互相关联。在人乳腺癌的相关研究中也发现,VEGF 可以通过某些机制来诱导 CXCR4 的表达,形成信号通路,加快癌细胞向特定的器官运动<sup>[11]</sup>。还有学者认为 CXCR4 及其配体 SDF-1

和 VEGF 之间可形成旁分泌环路,互为协同、影响<sup>[12-13]</sup>。在未来的研究中将 CXCR4 与 VEGF 间的作用机制作为重点,可从多角度对肿瘤的发生、发展进行干预,具有较好的临床意义。

综上所述,在卵巢癌组织中,CXCR4 及 VEGF 均呈高表达,二者参与了肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程。

参考文献

[1] 张巍,孙迎春,陈萍,等. MCP-1 和 VEGF 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2010,30(15): 2104-2105.

[2] 单庆莲,宋华,王瑾. CXC 趋化因子受体 4/基质细胞衍生因子-1 反应轴及血管内皮生长因子与卵巢癌发病的相关性[J]. 中国妇幼保健,2013,28(31):5192-5193.

[3] 邹萍,张佐阳,吴继锋. 胃癌组织中 CXCL12 和 CXCR4 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(3): 265-269.

[4] 马洪星. 趋化因子受体(CXCR4)和血管内皮生长因子(VEGF-C)在食管癌组织中的表达情况分析[J]. 中国校医,2017,31(6):455-457.

[5] 吴凤,涂亚庭,陈思远. 趋化因子及其受体在肿瘤生长中的作用及抗肿瘤治疗的展望[J]. 实用医院临床杂志, 2013,10(1):18-21.

[6] 杨丽娜,吴娟,赵静,等. Twist 和 VEGF 在上皮性卵巢癌

中的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版),2015,36(3): 341-344.

[7] 孙志强,任洪波,段爱红,等. CD133 与 VEGF 蛋白在卵巢癌中的表达及意义[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(27): 171-173.

[8] 杨娜,陈琦. 血管内皮生长因子及其受体与卵巢癌相关性的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(2):491-493.

[9] 王丽梅,刘晓燕,王树鹤,等. 血管内皮生长因子及其受体在卵巢癌中的表达及与微血管密度的关系[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2012,8(2):179-182.

[10] 李海霞,马晓艳,刘超,等. 卵巢癌患者血清、腹水上清中 VEGF 表达及在卵巢癌诊断中的意义[J]. 中国妇幼保健,2008,23(19):2709-2711.

[11] YANG X J,ZHANG Y,HOSAKA K,et al. VEGF-B promotes cancer metastasis through a VEGF-A-independent mechanism and serves as a marker of poor prognosis for cancer patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112 (22):2900-2903.

[12] CHEN X L,NAM J O,JEAN C,et al. VEGF-induced vascular permeability is mediated by FAK[J]. Dev Cell, 2012,22(1):146-147.

[13] 舒敏,杨英捷,訾聃. CXCR4 及 EMT 相关因子在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(13): 2074-2076.

(收稿日期:2017-10-04 修回日期:2017-11-14)

(上接第 1250 页)

Positive Patients[J]. J Korean Neurosurg Soc,2015,58 (4):309-315.

[3] 孙霄,陶英群,许峰,等. ROSA 辅助治疗高血压脑出血的优越性及可行性研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017,22(2):51-53.

[4] WANG W H,HUNG Y C,HSU S P C,et al. Endoscopic hematoma evacuation in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. J Chin Med Assoc,2015,78(2):101-107.

[5] 白玉兴. 立体定向钻孔引流术与小骨窗开颅术治疗老年高血压丘脑出血对比研究[J]. 中国校医,2017,31(2): 140-140.

[6] 陈劲飞,肖化选,钟素雯,等. 持续颅内压监测联合 NIHSS 量表在高血压脑出血患者的应用[J]. 新医学,2016,47 (6):393-396.

[7] 武涛,邬巍,郭云宝,等. 立体定向颅内血肿穿刺引流术治疗大量高血压脑出血老年患者的疗效[J]. 中国老年学, 2013,33(21):5330-5332.

[8] 蒙钟文. 高血压性脑出血内科保守治疗 111 例临床分析

[J]. 海南医学,2008,19(10):99-100.

[9] 王吉锋. 高血压脑出血行立体定向联合显微手术对神经功能缺损的影响[J]. 中国疗养医学,2017,26(2):175-177.

[10] 谭支强. CT 引导立体定向血肿抽吸术与保守治疗对基底节区高血压性脑出血患者的临床疗效分析[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(5):113-114.

[11] 朱红玉,孟文博,程月飞,等. 立体定向微创治疗少量高血压基底节区脑出血临床研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2017,3(1):7-11.

[12] 张艳华,赵施竹. 蛛网膜下腔出血患者血清基质金属蛋白酶水平与脑水肿和神经功能损害的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2011,14(7):1004-1006.

[13] 杨建权,田学成,赵斌杰,等. 早期微创碎吸术对高血压脑出血患者血清 TNF-α、IL-6 水平及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(13):1456-1458.

[14] 钟淙. 醒脑静注射液对急性脑出血患者血清 TNF-α、IL-6、MMP-9 的影响[J]. 河南中医,2017,37(1):82-84.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-02-02)