

# 血管内皮生长因子在人脑胶质瘤侵袭中的作用

蔡 强,叶应湖,王国安,张华平,胡克琦

**摘 要:**目的 研究血管内皮生长因子(Vascularendothelial growthfactor,VEGF)在脑胶质细胞瘤中的表达情况,探讨其表达与肿瘤的恶性程度、肿瘤侵袭及预后的关系。方法 采用免疫组织化学染色检测 52 例脑胶质瘤标本,4 例垂体腺瘤,5 例正常脑组织的 VEGF 表达水平。结果 在正常脑组织中未见 VEGF 免疫组化染色阳性细胞,垂体腺瘤偶有表达,脑胶质瘤组织中均有 VEGF 表达( $P<0.05$ )。随着脑胶质瘤恶性程度的增加,VEGF 的表达增高( $P<0.01$ )。生存期  $<3$  年者 VEGF 的表达显著高于生存期  $>3$  年者( $P<0.01$ )。结论 VEGF 的表达与胶质瘤的恶性程度和侵袭性等有关,并对其预后有一定的意义。

**关键词:**胶质瘤;血管内皮生长因子;免疫组化;肿瘤侵袭

**中图分类号:** R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2002)06-0447-03

## Expression of vascular endothelial growth factor in human glioma

CAI Qian g, YE Y in g-hu, WANG Guo -an, et al

Department of Neurosurgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract:** **Objective** To study the expression of vascular endothelial growth factor in human glioma, and explore the relationship between VEGF and neoplasia invasion, malignant degree and prognosis. **Methods** An immunohistochemical method was used to detect the level of VEGF in 52 cases of glioma, 4 cases of pituitary adenoma, 5 cases of normal brain tissue. Their relation to clinic data was also comparatively analyzed. **Results** All gliomas expressed VEGF protein, but no VEGF positive staining cell was found in normal brain tissue. The level of VEGF protein was higher than accompanied with the malignant degree of glioma. The level of VEGF in tumor tissue of patients whose survival period were less than 3 years was significantly higher than counterparts ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The expression of VEGF was associated with the malignant degree and invasion of glioma, and it may be a objective indicator for judging the prognosis of glioma.

**Keywords:** Glioma; Vascular endothelial growth factor; Immunohistochemical; Neoplasia invasion

胶质瘤是一种富含血管的恶性肿瘤,血管的生成有利于肿瘤的生长、侵袭和转移。随着胶质瘤病理分级的升高其恶性程度也随之增高,其侵袭性也逐渐增强。胶质瘤的侵袭性与多种因素有关,而肿瘤的血管生成和细胞外基质的降解在其中起到十分重要的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知最强的促血管生成因子,在肿瘤的血管生成中起到了关键性作用。

本实验采用免疫组织化学方法研究 VEGF 在颅内胶质瘤中的表达,分析其在胶质瘤恶性程度和肿瘤侵袭中的作用,并探讨 VEGF 表达对预后的影响。

### 1 材料和方法

#### 1.1 临床资料

选取我院病理科 1996 年 1 月~1998 年 5 月存

档的脑胶质瘤石蜡标本 52 例,参照 1995 年 WHO 脑肿瘤分类、分级标准,低级别胶质瘤(LGG, I、II 级) 21 例;高级别胶质瘤(HGG, III、IV 级) 31 例,包括胶质母细胞瘤 13 例,髓母细胞瘤 4 例,间变型星形细胞瘤 14 例。所有病例术前均未接受放疗或化疗,均为首次行胶质瘤切除术。男 29 例,女 23 例,年龄 2~69 岁(平均 41 岁)。对所有的病例均进行随访 3 年以上。对照组为 4 例垂体腺瘤和减压得到的正常脑组织 5 例。每例标本均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋。作 5 $\mu$ m 连续切片,1 张作 HE 染色用于重新确认病理结果,其余切片作免疫组化染色。

#### 1.2 主要试剂

VEGF 兔抗人多克隆抗体、SP 试剂盒及 DAB 显色剂购自武汉亚法试剂公司,其它试剂取自武汉大学医学院病理科。

#### 1.3 免疫组化染色

采用 SP 法,其中第一抗体采用兔抗人 VEGF 多克隆抗体。阴性对照组以 PBS 代替一抗。

收稿日期:2001-10-10;修回日期:2001-12-13

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科



1.4 结果评定

随机选择 5 个高倍视野(×400)的瘤组织进行计数定量,每个高倍视野数取 100 个细胞,对阳性细胞进行计数,求其平均值。

1.5 统计分析

各组数据采用均数 ±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用 *t* 检验,不同组间比较用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 VEGF 染色显微镜下结果

各病理组 VEGF 的免疫组化染色从完全不染色到广泛深染均可见。VEGF 阳性的细胞主要是肿瘤细胞胞浆,呈棕黄色,血管内皮细胞胞浆也有部分着色。VEGF 的染色程度与肿瘤的恶性程度有关,胶质瘤恶性级别越高,细胞阳性比例越高,染色越深(图 1、图 2)。垂体腺瘤阳性者均为少量血管内皮细胞染色呈弱阳性,而无阳性肿瘤细胞。正常脑组织 5 例全部阴性。各组间比较,高级别胶质瘤组与低级别胶质瘤组间比较有显著的差异性( $P < 0.01$ ); 级胶质瘤与 级胶质瘤组间比较其差异性也有显著性( $P < 0.01$ ); 级胶质瘤与 级胶质瘤组间比较其差异性无显著性( $P > 0.05$ );低级别组与正常脑组织组间比较差异也有显著性( $P < 0.01$ )(表 1)。VEGF 表达值与肿瘤病理分级( $r = 0.92$ ,  $P < 0.01$ )有相关性。

表 1 VEGF 在胶质瘤、垂体腺瘤和正常脑组织中的表达

组别	病理分级	n	VEGF 阳性表达率( $\bar{x} \pm s$ )
A	胶质瘤 级	10	21.96 ±6.63
B	胶质瘤 级	11	28.58 ±7.34 *
C	胶质瘤 级	14	61.60 ±8.52 **
D	胶质瘤 级	17	81.15 ±9.90 ***
E	垂体腺瘤	4	0.25 ±0.34 #
F	正常脑组织	5	0.00 ±0.00

注:与 A 组比较,\*  $P > 0.05$ ; 与 B 组比较,\*\*  $P < 0.01$ ; 与 C 组比较,\*\*\*  $P < 0.01$ ; 与 A 组比较,#  $P < 0.01$ ; 与 A 组比较,  $P < 0.01$

2.2 VEGF 与病人的预后

对 52 例胶质瘤病人均进行随访,其中 6 例失访,得到 46 例完整的数据。生存期 <3 年者共 27 例,生存期 >3 年有 19 例。前者平均 uPA 阳性表达率为 72.46,后者为 25.44。两者的差异性有显著性( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 VEGF 与病人的预后

组别	n	VEGF 阳性表达率( $\bar{x} \pm s$ )
生存期 <3 年	27	72.46 ±9.29
生存期 >3 年	19	25.44 ±7.01

两组间比较  $t = 15.35$ ,  $P < 0.01$ , 差异有显著性

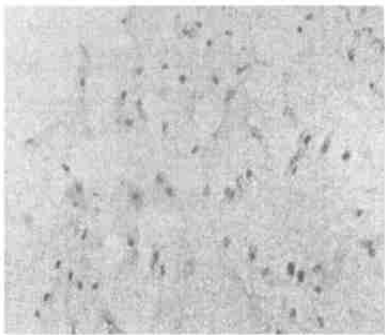


图 1 星形细胞瘤 级,VEGF 免疫组化染色,部分肿瘤细胞呈阳性反应,×400

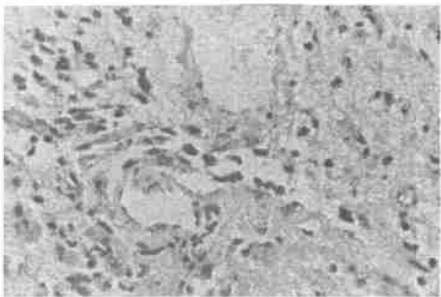


图 2 多形性胶质母细胞瘤,VEGF 免疫组化阳性反应呈棕黄色,位于肿瘤细胞胞浆,×400

3 讨论

VEGF 是分子量为 34 ~ 46KD 的二聚体糖蛋白,为血小板源性生长因子超家族成员之一。VEGF 通过与细胞膜上的受体结合,介导细胞内酪氨酸激酶磷酸化而发挥一系列的生理功能,它通过与其特异性的受体结合而发挥其多种生物学效应:a. 特异性地促进内皮细胞(endotheliumcell,EC)分裂增殖;b. 增强血管通透性,促进血管内液体及血浆蛋白渗出;c. 改变 EC 的基因表达方式,诱导其合成大量的蛋白水解酶。

多项研究结果提示 VEGF 能促进胶质瘤的血管生成<sup>[1]</sup>。在肿瘤血管的生成过程中肿瘤也完成了扩展、侵袭和转移,故血管生成与肿瘤生长、侵袭和转移等特性密切相关<sup>[2]</sup>。恶性胶质瘤是一类富含血管并能诱发大量病理血管生成的肿瘤,这些血管有可能成为瘤细胞扩散的引导结构。临床和动物实验观察到脑胶质瘤最常见的侵袭途径是沿血管基底膜侵袭。另一方面,VEGF 不仅是星形细胞的促有丝分裂剂而且能促进血管内皮细胞产生 uPA 蛋白<sup>[3]</sup>,后者能够降解细胞外基质,在肿瘤侵袭中具有重要作用。提示 VEGF 是通过多种途径参与肿瘤侵袭的。本研究结果表明 VEGF 表达阳性率随胶质瘤的恶性程度增加而升高,VEGF 表达值与肿瘤病理分级( $r = 0.92$ ,  $P < 0.01$ )呈正相关性,表明 VEGF 在胶质瘤侵袭过程中起重要作用。

VEGF 在肿瘤组织中的表达水平比肿瘤组织周



围的正常组织要高,并且与肿瘤的微血管密度、转移密切相关,提示其可以作为判断肿瘤分级、预后的指标。这一现象在胃癌、肺癌等多种肿瘤中得以证实<sup>[4,5]</sup>。本研究结果表明生存期 <3 年者 VEGF 的表达显著高于生存期 >3 年者 ( $P < 0.01$ ),提示 VEGF 能够作为胶质瘤预后判断的一项指标。

参考文献:

[1] Schmidt NO, West phal M, Ha gel C, et al. Levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor and basic fibroblast growth factor in human gliomas and their relation to angiogenesis[J]. Int J Cancer, 1999, 19;84 (1) : 10-18.

[2] Liotta LA, Steeg PS, Stetler - Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation[J]. Cell, 1991, 64 (2) : 327-336.

[3] Chen Z, Fisher RJ, Riggs CW, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor - induced endothelial cell migration by ETS1 antisense oligonucleotides[J]. Cancer Res, 1997, 57 (10) : 2013-2019.

[4] Maeda K, Chung YS, Otagawa Y, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma[J]. Cancer, 1996, 77 (5) : 858-863.

[5] 田辉, 曹丙振, 王善政. VEGF 在非小细胞肺癌中表达的意义[J]. 实用癌症杂志, 1998, 13 (3) : 206-207.

(贺文校对)

多发性皮肤鳞状细胞癌 1 例

张鲜英<sup>1</sup>, 马举斌<sup>2</sup>, 刘毅<sup>1</sup>, 张诚<sup>1</sup>

关键词: 皮肤; 鳞状细胞癌; 多发性

中图分类号: R739.5 文献标识码: D

文章编号: 1000-8578 (2002) 06-0449-01

皮肤恶性肿瘤中, 鳞状细胞癌的发生率较高, 而同时或相继发生两个或两个以上彼此无关联的鳞癌, 在国内尚未见报道。我科于 2001 年 9 月收治了 1 例胸部先后发生三处皮肤鳞状细胞癌的患者。报告如下。

1 病例报告

男性, 61 岁, 因胸部皮肤肿瘤于 2001 年 9 月收住入院。3 年前胸骨前皮肤无明显诱因出现绿豆大小的红斑样皮损, 伴鳞样脱屑和痂皮形成, 高出皮肤表面, 因局部瘙痒而先后自涂“皮炎平霜”、中药糊剂等, 于入院前 4 个月病灶开始糜烂, 伴有渗血、渗液; 后糜烂面自行愈合结痂, 但不久痂皮脱落而再现糜烂面, 如此反复使糜烂面逐渐扩大, 至入院前增至

6.0cm × 11.0cm, 外观呈菜花状, 基底高低不平, 边缘有略隆起的溃疡, 质脆。于入院前 6 月 (即胸部皮损糜烂、出血前 2 月) 双季肋部 (距胸部肿瘤约 18cm, 20cm) 几乎同时重现上述病变, 形态与前胸部初起时病变相似, 大小分别为 3.0cm × 2.0cm, 2.0cm × 1.0cm, 病灶增大不明显。耳前、耳后、颈部淋巴结未触及肿大。入院诊断: 皮肤肿瘤。治疗: 经术前准备, 于前胸部距病灶边缘 4.0cm 作切口, 于深筋膜浅面完整切除, 中厚皮片移植; 双侧季肋区距病灶边缘约 3.0cm 作切口, 皮肤、皮下组织直接拉拢缝合。术后 10 天伤口愈合后行放射治疗。病理检查示: 细胞呈圆形、多边形, 核大深染, 胞浆丰富, 呈片状、巢状分布, 其中单个细胞角化及角化珠形成; 切缘未见癌细胞。病理诊断: 鳞状细胞癌

级, 伴早期浸润。

2 结果与讨论

多发性癌又称重复癌, 是指机体同时或相继发生的两个或两个以上彼此无关系的癌肿, 可以发生在同一器官或同一系统的不同部位, 也可发生在不同器官或不同系统, 包括同时癌 (两个癌肿同时发生或在六个月内相继发现) 和异时癌 (超过六个月再发现另一癌肿)。本组病例既有同时癌 (双侧季肋区癌肿间), 又有异时癌 (胸部癌肿与双侧季肋区癌肿间)。多发性癌发生率国外报告为 1.6% ~ 10.7%, 国内报告为 0.35% ~ 2.4%。但皮肤同时或相继发生两个或两个以上彼此无关系的鳞癌, 在国内尚未见报道。

手术治疗仍为目前治疗此类皮肤癌的首选方法。手术切口选择应根据肿瘤的范围, 距病灶边缘 3.0cm ~ 5.0cm 作切口, 同时根据肿瘤浸润的深度, 在较深层面完整切除肿瘤。本例患者经扩大切除游离皮片移植与直接缝合后, 皮片 100% 成活, 伤口一期愈合。术后放疗是巩固疗效、降低术后复发的良好辅助手段, 该患者经术后半年随访, 局部外形与功能良好, 未见肿瘤复发。

(周永红校对)

收稿日期: 2002-01-31; 修回日期: 2002-02-26

作者单位: 1. 730050 兰州军区兰州总医院烧伤整形科;

2. 甘肃省宁夏中医院外科