

# 非小细胞肺癌中 VEGF-C 的表达及其与淋巴血道转移和预后之间的关系

张林,孟龙,王磊,杜贾军,彭忠民,陈景寒

The Expression of VEGF-C in Non-small-cell-lung Cancer and Its Relationship with Lymph Node Metastasis, Hematogenous Metastasis and Prognosis

ZHANG Lin, MENG Long, WANG Lei, DU Jia-jun, PENG Zhong-min, CHEN Jing-han

Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China

**Abstract :Objective** The objective of this study is to detect the expression of VEGF-C in Non-Small Cell Lung Cancer, and to explore their association with invasion lymph metastasis hemagenous metastasis and prognosis. **Methods** A rapid immunohistochemical method(streptoavidin-peroxidase SP) was used to detect VEGF-C proteins expression in 43 cases of Non-Small Cell Lung Carcinoma, these cases were not treated radiotherapy or chemotherapy before operation. **Results** The expression rates of VEGF-C in lung squamous cell carcinoma and lung adenocarcinoma were 54.16%, 84.21% respectively. The positive expression of VEGF-C were significantly correlated with lymph node metastasis, TNM stage and postoperative hematogenous metastasis ( $P=0.01$ ). The 3-year, 5-year survival rates of VEGF-C positive groups were 24.43%, 18.75%, The 3-year 5-year survival rates of VEGF-C negative expression groups were 64.71%, 58.82%, There were significant difference of survival time between VEGF-C positive expression and VEGF-C negative expression groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** VEGF-C may play a role in invasion, lymph node metastasis, postoperative hematogenous metastasis and prognosis.

**Key words** :Lung cancer; Vascular endothelial growth factor-C; Immunohistochemical; Method; Metastasis prognosis

**摘要:目的** 探讨血管内皮生长因子-C在肺癌组织中的表达及其与肺癌淋巴血道转移和预后的关系。**方法** 回顾性分析43例术前未进行化疗和放疗的肺癌病人的切除标本,采用免疫组化SP法检测肺癌组织中的VEGF-C的表达。**结果** 肺鳞癌中VEGF-C的阳性表达率62.5%(15/24),腺癌中VEGF-C的阳性表达率为68.24%(13/19);VEGF-C的阳性表达与淋巴结的转移,肺癌的病理分期以及手术后血性转移显著相关( $P=0.01$ ),VEGF-C阳性表达的3年生存率为23.43%,5年生存率为18.75%,阴性表达的3年生存率为60.71%,5年生存率为59.82%,两者之间差异显著( $P<0.05$ )。**结论** VEGF-C对于肺癌的侵袭、淋巴结转移、手术后血性转移以及预后有一定作用。

**关键词**:肺肿瘤;血管内皮生长因子-C;免疫组织化学;转移;预后

**中图分类号**:R734.2 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-8578(2005)11-0705-03

## 0 引言

研究表明血管内皮生长因子-C主要作用为介导淋巴管内皮细胞的趋化性和淋巴管的增生,包括管径的增大和数量的增加,有的学者称之为淋巴生长因子。为此,本研究利用免疫组织化学方法检测肺癌组织中VEGF-C基因蛋白的表达情况,探讨VEGF-C与肺癌生物学行为,特别是与肺癌浸润、转移及预后之间的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

我科1996年1月~1999年12月间手术切除的肺癌标本43例,所有病例术前未做任何化疗和放疗,43例患者中,其中男性25例,女性18例,年龄为35~72岁,中位年龄为54.5岁;肺鳞癌24例,腺癌19例,按照UICC分期标准,期(A+B)17例,(A+B)期12例,期(+ )14例。所有患者接受了肺叶切除或全肺切除和淋巴结清扫,其中肺叶切除29例,全肺切除14例。所有患者术后均严格随访,无一例失访。43例患者中31例死亡,存活12例,5年生存率为27.91%。死亡的患者中有21例发生血行转移,其中21例血行转移患者中有脑转移3例,肝转移8例,骨骼和脊柱转移6例,肾上腺转移1例,肺转移3例。

### 1.2 免疫组化组织标本

收稿日期:2004-12-07;修回日期:2005-03-07

作者单位:250021 济南,山东省立医院胸外科

所有标本切取肿瘤蜡块。

1.3 试剂

鼠抗人 VEGF-C 单克隆抗体,即用型 SP 试剂盒, DAB 二氨基联苯胺显色剂试剂盒,以上试剂均购自福州迈新公司产品。

1.4 免疫组化染色方法(SP法)

1.5 结果判断

VEGF-C 结果判断:阳性染色为肿瘤细胞浆内出现棕色颗粒。在高倍镜下(×200)计数以胞浆胞膜呈清晰棕色者为阳性表达,依据染色强度分为:深棕色强阳性(+++)阳性细胞大于50%,浅棕色为阳性(++)阳性细胞为25%~50%,阳性细胞少于25%为(+)着色很弱或未着色为阴性(-)。

1.6 统计学分析

采用<sup>2</sup>检验,精确概率法和Kaplan-Meier log-rank方法进行生存分析。P值以0.05为标准。

2 结果

2.1 VEGF-C 与非小细胞肺癌中的表达

VEGF-C 在肺癌中高表达,阳性呈棕黄色颗粒状,位于胞浆内,见图1、2。在鳞状细胞癌 VEGF-C 的阳性表达率54.16%(13/24),在腺癌中的阳性表达率为84.21%(16/19)。两组相比有显著性差异(P=0.037),男性患者肺癌组织中的 VEGF-C 阳性表达率为51.8%,女性患者阳性表达率为50%,性别之间的差别不显著(P=0.907),见表1。

表1 43例非小细胞肺癌中 VEGF-C 的表达及与病理特征的关系

病理特征	例数	VEGF-C 表达		阳性率 (%)	χ <sup>2</sup>	P
		阴性	阳性			
病理类型						
鳞癌	24	11	13	54.16		
腺癌	19	3	16	84.21	4.35	0.037
期别						
N0	18	12	6	33.33		
N1 + N2	25	2	23	92.00	16.404	0.000
+	17	10	7	41.17		
+	26	4	22	84.61	8.833	0.003
血行转移						
血行转移组	21	3	18	85.71		
无血行转移组	22	11	11	50.00	6.241	0.012
性别						
男性	27	14	17	62.96		
女性	16	4	12	75.00	1.815	0.178
病理分级						
高分化	15	8	10	66.67		
中分化	9	5	7	77.78		
低分化	19	10	12	63.16	0.046	0.977

2.2 VEGF-C 在肺癌不同病理分级及临床分期中

的表达

本组病例中,依据病理分级,分为高中低三分级法,三组之间进行检验, VEGF-C 和病理分级无显著性差别(P=0.989)。但是随着分期的升高,肺癌组织中的 VEGF-C 的表达明显增多,本组 期和 + 组的 VEGF-C 的表达有显著性差异(P=0.003),见表1。

2.3 淋巴结转移及淋巴结无转移肺癌间 VEGF-C 表达关系

淋巴结无转移组的 VEGF-C 的阳性率为33.33%,淋巴结转移组的 VEGF-C 的阳性率为92.00%,两组相比较有显著性差异(P=0.000),见表1。

2.4 手术后血道转移组及无血道转移组肺癌间 VEGF-C 表达关系。

手术后随访患者发生转移组的 VEGF-C 的阳性率为85.71%,未发生转移组的 VEGF-C 的阳性率为50.00%。两组之间发生转移组的阳性表达显著高于未转移组(P=0.012),见表1。

2.5 VEGF-C 的表达与术后预后的关系

如 VEGF-C 的生存曲线所示 VEGF-C 阴性表达组患者的3、5年的生存率为60.71%和59.82%。而 VEGF-C 阳性组患者的3、5年生存率为23.43%和18.75%,明显低于阴性表达组(P=0.008),见图3。

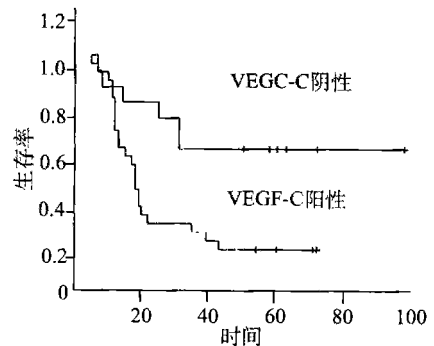


图3 VEGF-C 阳性及阴性表达组生存曲线

3 讨论

VEGF-C 为第一个被发现的淋巴管生成因子,属于 VEGF 家族中的一员,其受体为 VEGFR-2 和 VEGFR-3, VEGF-C 有调节淋巴内皮细胞的独特功能,可以诱导淋巴内皮的增殖和迁徙,促进淋巴管的形成。在人的不同器官肿瘤的研究中均发现肿瘤组织表达 VEGF-C,并和肿瘤的淋巴结转移及预后有关<sup>[1,2]</sup>。本研究中发现淋巴结转移组的 VEGF-C 的表达明显高于没有淋巴结转移组(P=0.000)。充分证明了 VEGF-C 的表达促进了肿瘤细胞的淋巴道转移,在本组病例中发现腺癌组织中 VEGF-C 的表达明显高于鳞癌(P=0.037),说明腺癌比鳞癌更易

# survivin 基因在乳腺癌组织中的表达及其与 HER-2、p53 的关系

熊慧华,于世英,夏曙,庄亮

## The Expression of survivin and Its Relationship with The Expression of Mutant p53, HER-2 in Breast Carcinoma

XIONG Hui-hua, YU Shi-ying, XIA Shu, ZHUANG Liang

Department of Oncology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract :Objective** To investigate the expression of survivin in breast carcinoma and to explore its relationship with the expression of mutant p53, HER-2. **Methods** We examined the expression of survivin, mutant p53, HER-2 in 62 cases of breast carcinoma by immunohistochemical method. **Results** The expression of survivin was 67.7% and was independent of patient's clinicopathological factors. Although survivin expression was independent of the expression of mutant p53, it was positively correlated with HER-2 over-expression ( $P=0.013$ ). **Conclusion** The expression of survivin in breast carcinoma was independent of the expression of mutant p53, but dependent of the over-expression of HER-2. It suggested that there was some regulatory relationship between HER-2 gene and survivin gene.

**Key words**: survivin; Breast carcinoma; HER-2

**摘要**:目的 研究 survivin 基因在乳腺癌中的表达及其与 HER-2、突变型 p53 的关系。方法 应用免疫组化法检测 62 例乳腺癌组织中 survivin、HER-2、p53 的表达。结果 62 例乳腺癌组织中 survivin、p53 阳性率分别为 67.7%、35.5%; HER-2 过度表达率 37.1%。survivin 表达水平与患者临床病理特征

收稿日期:2004-11-25;修回日期:2005-04-29

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属  
同济医院肿瘤中心

于淋巴结转移,而且在肺癌的发生发展过程中,本组病例表明,在肺癌的早期,肿瘤组中 VEGF-C 的表达明显低于分期高的患者,说明早期患者肿瘤细胞分泌 VEGF-C 较少,随着病程的发展,肿瘤细胞中 VEGF-C 含量的增加促进了肿瘤的淋巴道转移,出现了淋巴结的转移。虽然 VEGF-C 被称为淋巴管生成因子,但 Hamada 等<sup>[3]</sup>研究证明 VEGF-C 血管发生和造血有关,Cao 等<sup>[4]</sup>研究发现 VEGF-C 可在大鼠角膜和发育的鸡胚绒毛膜中促进血管生成,Valtola 等<sup>[5]</sup>研究表明 VEGF-C 与乳腺癌的血道转移有关。关于肺癌血道转移与 VEGF-C 的关系的研究尚未见报道,将本组患者分成术后随访发生血道转移组及术后未发生血道转移组,发现血道转移组肺癌组织中 VEGF-C 的表达显著性的高于未发生血道转移组肺癌组织中的 VEGF-C 的表达。由于 VEGF-C 从淋巴道转移及血道转移两个方面促进肺癌的发生发展,所以影响了术后的预后情况。本组患者中,早期的肺癌患者组织中 VEGF-C 的表达较低,术后的生存情况明显高于 VEGF-C 阳性表达组。

总之,VEGF-C 是肺癌患者影响预后的重要指标,检测肺癌的 VEGF-C 的表达,可以帮助判断预后指导综合治疗。

(本文图 1、2 见封 2)

### 参考文献:

- [1] Schoppmann SF, Birner P, Stovkl J, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis [J]. Am J Pathol, 2002, 16(3):947-946.
- [2] Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues [J]. Br J Cancer, 2000, 83(7):887-891.
- [3] Hamada K, Oike Y, Takakura N, et al. VEGF-C signaling pathways through VEGFR-2 and VEGFR-3 in vasculoangiogenesis and hematopoiesis [J]. Blood, 2000, 96(12):3793-3800.
- [4] Cao Y, Linden P, Farnebo J, et al. Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(24):14389-14394.
- [5] Valtola R, Salven P, Heikkila P, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer [J]. American Journal of pathology, 1999, 154(5):1381-1390.

[编辑:贺文]

## TSG101 基因在肉瘤中表达的初步研究

(正文见 680 页)

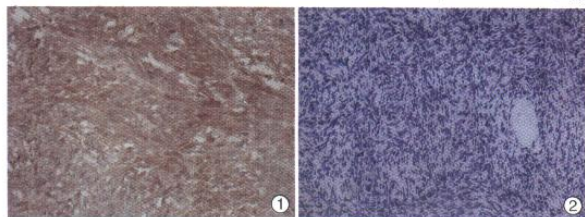


图 1 恶性周围神经鞘膜瘤中 TSG101 蛋白的阳性表达, 主要位于细胞胞浆 ( $\times 200$ )  
图 2 隆突性皮肤纤维肉瘤中 TSG101 蛋白的阴性表达 ( $\times 200$ )

## 非小细胞肺癌中 VEGF-C 的表达及其与淋巴血道转移和预后之间的关系

(正文见 705 页)

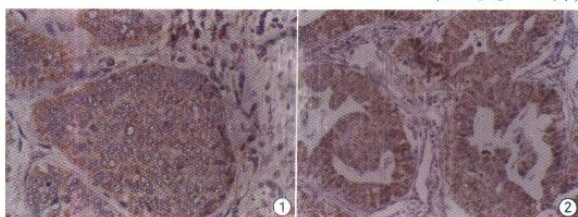


图 1 VEGF-C 在肺鳞癌中的阳性表达 (DAB SP  $\times 200$ )  
图 2 VEGF-C 在肺腺癌中的阳性表达 (DAB SP  $\times 200$ )

## 阿司匹林抑制肺癌细胞增殖的实验研究

(正文见 695 页)

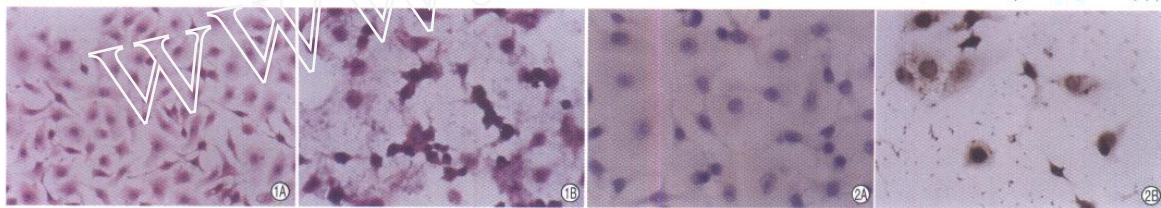


图 1A、B 阿司匹林 5mmol/L、10mmol/L 作用 A549 细胞 48h 后细胞凋亡形态学变化 (HE 染色)  
图 2A、B 阿司匹林 5mmol/L、10mmol/L 作用 A549 细胞 48h 后的凋亡细胞 (TUNEL 染色)

## 新城疫病毒对血管生长的抑制作用

(正文见 682 页)

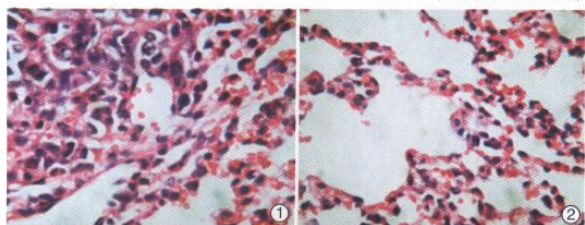


图 1 对照组肺组织切片 (HE  $\times 200$ )  
图 2 NDV 组肺组织切片 (HE  $\times 200$ )  
图 3 新城疫病毒作用 0、12、24、48 小时后 EVC304 细胞细胞核在荧光显微镜下形态 ( $\times 200$ )

