

uPA 和 VEGF 在脑星形细胞瘤侵袭中的作用及其相关性的研究

蔡强¹, 罗智刚¹, 谭丽¹, 刘庆华², 陈谦学¹, 叶应湖¹, 王国安¹

Role of Urokinase-type Plasminogen Activator and Vascular Endothelial Growth Factor and the Correlation in Human Astrocytomas Invasion

CAIQian¹, LUOZhi-gang¹, TANLi¹, LIUQin-g-hua², CHENQian-xue¹, YEYin-g-hu¹, WANGGuo-an¹

1. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Xiantao City

Abstract: Objective To investigate the expression features and clinical significance of urokinase-type plasminogen activator and vascular endothelial growth factor (uPA) in human astrocytomas. **Methods** We retrospectively studied the presence and distribution of uPA and VEGF protein by immunohistochemical method in 64 cases of human brain astrocytomas, 4 cases of pituitary adenoma, 5 cases of normal brain tissue. Their relation to clinical data was also compared and analyzed. **Results** All astrocytomas expressed uPA and VEGF protein, the level increased with malignancy. The level of uPA and VEGF protein was low degree in pituitary adenoma and was not seen in normal brain tissue. The expression of uPA and VEGF in human astrocytomas tissues was positive correlation. **Conclusion** High expression of uPA and VEGF protein is associated with the malignant progression of astrocytomas. The expression of uPA was in coordination with the VEGF protein.

Keywords: Astrocytoma; Urokinase-type plasminogen activator; Vascular endothelial growth factor

摘要:目的 探讨尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)在人脑星形细胞瘤中的表达特征及意义。方法 用免疫组化的方法检测 uPA 和 VEGF 在 64 例星形细胞瘤、4 例垂体腺瘤、5 例正常脑组织中的表达情况。结果 64 例星形细胞瘤中均有 uPA 和 VEGF 的表达,且随恶性程度的升高,其表达也随之升高。在垂体腺瘤中低度表达,在正常脑组织中无表达。uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤中的表达呈正相关($r = 0.92$)。结论 uPA 和 VEGF 的表达与星形细胞瘤的侵袭性和血管的生成等有关。uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤中的表达具有协同性。

关键词:星形细胞瘤;尿激酶型纤溶酶原激活剂;血管内皮细胞生长因子

中图分类号:R739.41 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)09-0540-02

0 引言

星形细胞瘤是颅内发病率最高的恶性肿瘤,手术难以将肿瘤细胞切除干净,病人生存期短,复发率高。星形细胞瘤的侵袭特性是患者治疗失败和死亡的主要原因。

恶性肿瘤侵袭并破坏周围组织的特性,需要肿瘤细胞具有识别和粘附到周围组织的能力,并且需要蛋白水解酶降解细胞外基质或基底膜成分,然后才可进入周围组织中。在这个过程中,尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)和血管内皮生长因子(VEGF)被认为是起着十分重要作用的。

1 材料和方法

1.1 材料

选取我院病理科 1996 年 1 月~2000 年 3 月存档的脑星形细胞瘤石蜡标本 64 例,低级别星形细胞瘤(Ⅰ、Ⅱ级)26 例;高级别星形细胞瘤(Ⅲ、Ⅳ级)38 例。所有病例术前均未接受放疗或化疗,首次接受星形细胞瘤切除术。男 41 例,女 23 例,年龄 2~71 岁(平均 42 岁)。对照组有 4 例垂体腺瘤和内减压得到的正常脑组织 5 例。

1.2 试剂与方法

uPA 鼠抗人单克隆抗体购自美国 NeoMarkers 公司,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。采用 SP(链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶)法,其中第一抗体采用 anti-uPA 单克隆抗体和 anti-VEGF 多克隆抗体。

1.3 结果评定与统计分析

随机选择 5 个高倍视野($\times 400$)的瘤组织进行记数,每个高倍视野数取 200 个细胞,对阳性细胞进行记数,求其平均值。

收稿日期:2004-02-02;修回日期:2004-03-16

作者单位:1.430060 武汉大学人民医院神经外科;2. 仙桃市人民医院神经外科

各组数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 uPA 与 VEGF 染色显微镜下特征

各病理组 uPA 和 VEGF 的免疫组化染色从完全不染色到广泛深染均可见。uPA 和 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 VEGF 着色。uPA 和 VEGF 的染色程度与肿瘤的恶性程度有关, 星形细胞瘤恶性级别越高, 细胞阳性比例越高, 染色越深。uPA 阳性染色的细胞在星形细胞瘤组织内分布并不均匀, 在肿瘤细胞增殖密集区, uPA 阳性的肿瘤细胞比例较低, 而在肿瘤细胞生长较稀疏的区域阳性细胞比例较高。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。各组间比较见表 1。

表 1 uPA、VEGF 在星形细胞瘤、垂体腺瘤和正常脑组织中表达的比较

组别	病理分级	例数	阳性表达率 ($\bar{x} \pm s$)	
			uPA	VEGF
A	星形细胞瘤	11	9.56 ± 2.31	20.77 ± 4.63
B	星形细胞瘤	15	12.48 ± 2.67 *	26.54 ± 6.34 *
C	星形细胞瘤	21	58.17 ± 4.29 **	59.69 ± 7.64 **
D	星形细胞瘤	17	63.21 ± 5.27 ***	82.34 ± 8.90 ***
E	垂体腺瘤	4	0.25 ± 0.34 #	0.65 ± 0.38 #
F	正常脑组织	5	0.00 ± 0.00	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 uPA 与 VEGF 的关系

对 uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤中的表达情况进行横向分析, 结果发现低级别星形细胞瘤中, uPA 和 VEGF 的表达均较低, 而高级别星形细胞瘤中, 情况则相反, uPA 和 VEGF 的表达均较高。且均随着星形细胞瘤的恶性程度增高, 其表达程度也逐渐增高, 两者之间具有很好的正相相关性 ($r = 0.92$)。

3 讨论

Liotta 认为肿瘤的侵袭过程大体分为 3 步: 瘤细胞粘附到细胞外基质; 局部基质被瘤细胞分泌的蛋白酶水解; 瘤细胞伸出伪足向被蛋白酶降解的基质区域运动^[1]。资料显示, uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤侵袭过程中可能起到重要作用。

有人认为 uPA mRNA 阳性表达的肿瘤比阴性

表达的肿瘤细胞更能迅速地进入周围正常组织^[2]。我们的实验结果发现 uPA 蛋白主要分布在胶质母细胞瘤、间变型星形细胞瘤, 低级别星形细胞瘤中较少。垂体腺瘤中仅有少量 uPA 表达, 而正常脑组织无表达。说明 uPA 的表达在不同级别星形细胞瘤中差异有显著性, 星形细胞瘤恶性程度越高, uPA 阳性表达率越高。证明 uPA 在星形细胞瘤的浸润中起着重要的作用。

多项研究结果提示 VEGF 能促进胶质瘤的血管生成^[3]。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^[4]。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。本研究中 64 例星形细胞瘤组织中, VEGF 表达阳性率随星形细胞瘤级别的升高而升高, 低级别星形细胞瘤与高级别星形细胞瘤组间比较 VEGF 表达阳性率有显著的差异性 ($P < 0.01$), 结果提示 VEGF 能促进星形细胞瘤血管生成并与肿瘤的侵袭特性有关。

在脑星形细胞瘤组织中, 发现多种血管生成因子, 包括 FGF、VEGF、PDGF 等, 它们不仅是促细胞分裂原, 而且也是内皮细胞产生 uPA 的潜在诱导剂^[5], 表明 uPA 和 VEGF 等可能具有协同性。本研究显示, uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤中的表达呈正相关, 证明 uPA 和 VEGF 在星形细胞瘤的表达中具有协同性, 提示星形细胞的侵袭性是一种多因素共同作用的结果。

参考文献:

- [1] Liotta LA. Cancer cell invasion and metastasis [J]. Sci Am, 1992, 266 (2): 54 - 62.
- [2] Mohanam S, Chintala SK, Go Y, et al. In vitro inhibition of human glioblastoma cell line invasiveness by urokinase-type plasminogen activator receptor [J]. Oncogene, 1997, 14 (11): 1351 - 1359.
- [3] Schmid NO, Westphal M, Hagemel C, et al. Level 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, 84 (1): 10 - 18.
- [4] 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.
- [5] Mori MT, Abe T, Wakabayashi Y, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor correlates with enhanced invasion activity of human glioma cells mediated by transforming growth factor- α and basic fibroblast growth factor [J]. J Neurooncol, 2000, 46 (2): 115.

[编辑: 贺文; 校对: 安凤]