

# 鼻咽癌尿激酶型纤溶酶原激活物及 VEGF 表达与侵袭转移关系

李杰恩, 徐志文, 陈显新, 黄光武, 蓝新海

**摘要:** 目的 探讨鼻咽癌(NPC)组织尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)及血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达与癌生物学行为的关系。方法 采用免疫组织化学方法检测了45例NPC组织中的uPA及VEGF表达。结果 NPC有淋巴结转移组uPA及VEGF的阳性率较无淋巴结转移组高,复发或远处转移组与无复发组之间有显著性差异;uPA与VEGF表达有相关性( $P < 0.05$ )。结论 uPA与VEGF与鼻咽癌的浸润及转移密切相关,在鼻咽癌的发生、发展和转移过程中可能起促进作用。

**关键词:** 鼻咽肿瘤; 尿激酶; 血管内皮细胞生长因子

**中图分类号:** R739.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2001)05-0359-02

## Expression of uPA and VEGF: Association with Invasion and Metastasis in Nasopharyngeal Carcinoma

L I Jie-en, XU Zhi-wen, CHEN Xian-xin, et al

Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital,

Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between expression of uPA (urokinase-type plasminogen activator, uPA) and VEGF (Vascular endothelial growth factor, VEGF) and invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Expression of uPA and VEGF using immunohistochemical LA SB staining, Paraffin embedded specimens of 45 patients with NPC were detected. All patients were followed-up 3 years. **Results** The positive rate of uPA and VEGF were significantly higher in cases with recurrence (R-NPC) and in cases with lymph node involvement (LN+) than those without recurrence (NR-NPC) or lymph node involvement (LN-); expressions of uPA had positive correlated with VEGF. **Conclusion** uPA and VEGF are closely correlated with invasion and metastasis of NPC, which may contribute to tumor development, invasion and metastasis.

**Key words:** Nasopharyngeal neoplasms; Urokinase-type plasminogen activator (uPA); Vascular endothelial growth factor (VEGF)

肿瘤的生长、浸润及转移过程中,必然降解一系列天然屏障,包括细胞外基质和基底膜。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)由肿瘤细胞或上皮细胞分泌, uPA所产生的纤溶酶主要参与对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,从而促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[1]</sup>。同样,肿瘤诱导的血管生成反应亦与其生物学

行为密切相关,血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是作用最强、特异性最高的血管生成调控因子。本研究采用免疫组织化学方法对45例NPC组织的uPA及VEGF表达水平进行检测,探讨其与癌生物学行为的关系。

### 1 材料和方法

1.1 材料选择 选取资料完整的我院病理科1996~1997年存档的45例NPC患者的石蜡包埋标本为研究材料,男29例,女16例,年龄25~63岁,平均43岁。其中低分化鳞癌41例,泡状核细胞癌3例,腺癌1例。临床分期II期5例,III期26例,IV期

收稿日期: 2000-07-05; 修回日期: 2001-04-17

基金项目: 广西区科技厅资助项目(桂科自981103)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科

14 例, 随访 3 年以上, 复发或远处转移 14 例。免抗人 VEGF 抗体, uPA 单抗为 American Diagnostic Inc 公司产品。

1.2 检测方法 采用免疫组化 SP 法, uPA 及 VEGF 的工作浓度分别为 1: 500 和 1: 50。用 PBS 代替每一种一抗处理切片以作为阴性对照, 以已知的阳性切片作为阳性对照。

1.3 数据处理 采用 PEMS (华西医科大学统计学教研室) 统计软件包进行统计学处理。

### 2 结果

uPA 在肿瘤细胞的细胞膜和细胞浆出现棕黄色颗粒为阳性; VEGF 阳性细胞的细胞浆被染成棕黄色。VEGF 计数时每张切片在 400 × 视野下连续计数 100 个肿瘤细胞, 以组织中阳性细胞数比值, 将其分为四级: 阴性: 无阳性细胞; I 级: 阳性细胞数为 1% ~ 60%; II 级 61% ~ 80%; III 级: > 80%。uPA 和 VEGF 的表达见表 1。NPC 有淋巴结转移组的 uPA 及 VEGF 的阳性率较无淋巴转移组高; 复发或远处转移组与无复发组之间有显著性差异 (见表 1)。NPC 组织 uPA 与 VEGF 的直线相关分析 (*t* 检验), 二者表达有相关性 ( $P < 0.05$ )。

表 1 NPC 组织 uPA 和 VEGF 表达的比较

组别	n	VEGF 等级				uPA		P
		阴性	I	II	III	+	-	
未复发组	31	11	13	5	2	11	20	
复发转移组	14	1	2	3	8	12	2	< 0.01
LN <sup>+</sup>	21	3	4	6	8	17	4	
LN <sup>-</sup>	24	8	11	3	2	10	14	< 0.01

### 3 讨论

近来研究表明, 瘤细胞侵袭转移能力与其产生或诱导产生降解 ECM 或基底膜的蛋白酶的能力有关。血浆蛋白溶酶原激活物 (plasminogen activator, PA) 有两种类型: uPA 和组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type PA, tPA), 目前认为与肿瘤的浸润转移过程相关的是 uPA, uPA 水解纤溶酶原的激活是肿瘤生长、浸润和转移的关键步骤<sup>[2]</sup>。本研究显示, 在 NPC 患者中, 有淋巴结转移组的 uPA 阳性率较无淋巴转移组高; 复发或远处转移组与无复发组之间有显著性差异。这表明 uPA 在 NPC 的浸润转移过程中起着重要作用, 并与患者的预后有关。

VEGF 是诱导肿瘤血管发生的重要调节因素, 在血管的发生中起着重要作用, 与肿瘤的侵袭转移有关<sup>[3-6]</sup>。本研究结果显示, VEGF 在有淋巴结转移或复发转移者明显升高, 表明当 NPC 快速增殖生长

时, 肿瘤血管形成相对迟缓, 局部组织缺氧引起癌细胞分泌 VEGF 增加, 刺激血管发生以改善局部血供, 由于这种新生血管结构及功能异常, 且血管基质不完善, 瘤细胞易渗透到血管内而顺血流到远隔部位形成微小转移。

VEGF 可以诱导内皮细胞表达血浆蛋白溶酶原激活物 (PA) 及血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 以及诱导组织因子、基质胶原酶等在内皮细胞的表达<sup>[7,8]</sup>。一般认为, VEGF 改变了内皮细胞基因的活化形成, 上调了 u-PA 的表达, 诱导内皮细胞表达蛋白水解酶、间质胶原酶和组织因子, 从而改变细胞外基质, 诱导血管形成。uPA 系统与肿瘤的血管生成有关, uPA 在肿瘤转移中的作用可能部分由于其对血管生成的作用。本组资料表明, NPC 组织 uPA 与 VEGF 在 NPC 的血管生成中可能起着协同作用, 它们在 NPC 的发生发展和浸润转移过程中起着重要作用。因此, 采用 uPA 拮抗剂及血管生成抑制剂有可能抑制 NPC 浸润和转移。

### 参考文献:

- [1] Libtta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation[J]. Cell, 1991, 64(2): 327-336
- [2] Shapiro RL, Duguette JG, Roses DF, et al. Induction of primary cutaneous melanocytic neoplasms in urokinase-type plasminogen activator (uPA)-deficient and wild-type mice: cellular blue nevi invade but not progress to malignant melanoma in uPA-deficient animals[J]. Cancer Res, 1996, 56(15): 3597-3604
- [3] Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent[J]? J Natl Cancer Inst, 1990, 82(1): 4-6
- [4] Koch AE, Harlow LA, Haines GK, et al. Vascular endothelial growth factor, a cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis[J]. J Immunol, 1994, 152(8): 4149-4156
- [5] Maeda K, Chumg Y, Ogawa Y, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma[J]. Cancer, 1996, 77(5): 858-863
- [6] Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis[J]. J Clin Invest, 1989, 85(5): 1470-1478
- [7] Finkenzeller G, Mame D, Weich HA, et al. Platelet-derived growth factor-induced transcription of the vascular endothelial growth factor gene mediated by protein kinase[J]. Cancer Res, 1992, 52(17): 4821-4823
- [8] Schewiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis Nature, 1992, 359(6398): 843-845.

(贺文校对)