

牙龈鳞癌中 p65 和 VEGF 的表达及意义

姜艳娥¹, 李奇志², 毛永荣³

Expression and Significance of p65 and Vascular Endothelial Growth Factor in Squamous Cell Carcinomas of Gingiva

Jiang Yan-er¹, Li Qi-zhi², Mao Yong-rong³

1. Department of Stomatology, Tongcheng People's Hospital, Tongcheng 437400, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Hubei Cancer Hospital, 3. Department of Pathology

Abstract : **Objective** To investigate the expression of p65 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in squamous cell carcinomas of gingiva (GSCC). **Methods** SP immunohistochemistry was used to determine the expression of p65 and VEGF in 46 GSCC tissues. **Results** The positive rate of p65 in GSCC was 63.04%, while the positive rate of VEGF was 56.52%. p65 was not correlated with pathological stage and lymphatic metastasis, but VEGF was correlated with that p65 was closely correlated with clinical stage ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the expression of p65 and VEGF in GSCC tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** p65 is associated with VEGF in GSCC, and can serve as a biomarker for the potentialities of invasion and metastasis of GSCC.

Key words : Squamous cell carcinomas of gingiva (GSCC); Immunohistochemistry; p65; Vascular endothelial growth factor (VEGF)

摘要 : **目的** 研究 p65 和 VEGF 在牙龈癌组织中的表达及意义。 **方法** 应用免疫组化 SP 法检测 46 例牙龈鳞癌组织中 p65 和 VEGF 的表达, 并与临床病理指标结合进行分析。 **结果** 牙龈鳞癌组织中 p65 与 VEGF 阳性率分别为 63.04% 与 56.52%。 p65 的表达与牙龈鳞癌的病理分级、淋巴结转移无相关性, 与临床分期明显相关 ($P < 0.05$)。 VEGF 的表达与牙龈鳞癌的病理分级、淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$)。 p65 与 VEGF 在牙龈鳞癌的表达呈正相关。 **结论** p65 和 VEGF 参与牙龈鳞癌的发生发展过程, 可作为评估牙龈鳞癌生物学行为的一项指标, 用于识别高危转移和不良预后者。

关键词 : 牙龈癌; 免疫组织化学; p65; VEGF

中图分类号 : R739.8 **文献标识码 :** A **文章编号 :** 1000-8578 (2007) 10-0753-03

0 前言

NF- κ B (p65) 是具有多向性转录调节作用的序列特异性 DNA 结合蛋白, 调控多种基因的表达, 参与细胞增殖、凋亡及细胞因子的产生, 在肿瘤的发生发展中起重要作用。血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 是从粘液细胞或神经母细胞瘤中提取的较强的血管生成因子, 能特异性地结合血管内皮细胞, 促进内皮细胞生长, 增强血管通透性, 从而协助肿瘤细胞进入脉管系统, 加速肿瘤的扩散与转移, 影响患者的预后, 本实验拟探讨牙龈癌组织中 p65 和 VEGF 的表达及其相互关系。

1 资料和方法

1.1 病例选择

所有检测标本为湖北省肿瘤医院 1995 年 1 月 ~ 2005 年 11 月间牙龈癌手术后病人的病理存档蜡块, 筛选病例, 要求所有患者术前未接受放疗或化疗。共收集 46 例标本, 其中男性 19 例, 女性 27 例, 年龄 29 ~ 71 岁, 平均年龄 52.36 岁。病理分级, 其中高分化 24 例, 中分化 22 例。切片后 HE 染色, 并经病理科医师重新阅片后确诊。8 例正常口腔粘膜的石蜡标本作为对照, 对照标本来自湖北省肿瘤医院切除舌下腺和舌部良性肿块时切取的周围正常口腔粘膜。

1.2 试剂和方法

p65 和 VEGF 单克隆抗体及 SP 试剂均购于福州迈新生物技术开发公司。石蜡包埋标本制成 4 ~ 5 μ m 的连续切片, 脱蜡, 脱水, 采用 SP 染色 (按照说明书进行操作), 分别对 p65 和 VEGF 进行染色。用已知阳性切片作阳性对照, 以 PBS 代替一抗作阴

收稿日期: 2006-12-12; 修回日期: 2007-03-29

作者单位: 1. 437400 湖北省通城县人民医院口腔科; 2. 湖北省肿瘤医院头颈外科; 3. 病理科

作者简介: 姜艳娥 (1972-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事口腔医学研究

性对照。

1.3 结果判断

p65 的阳性表达为细胞浆及部分细胞核出现棕黄色颗粒, VEGF 的阳性表达为细胞浆出现棕黄色颗粒。高倍镜下取 5 个不同视野, 各计数 200 个细胞, 按阳性细胞所占的百分率分为阴性 ~ 阳性。阳性细胞 < 10 % 为阴性, 阳性细胞 ≥ 10 % 为阳性。实验时, 均设立阳性及阴性对照。

1.4 统计学处理

所有数据在 SPSS 11.0 for WINDOWS 统计软件下进行分析。统计学方法采用 χ^2 检验和相关分析。

2 结果

2.1 p65 和 VEGF 蛋白在牙龈癌组织中的表达

牙龈癌组织中 p65 蛋白呈阳性表达者 29 例, 阳性率为 63.04 %, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。VEGF 蛋白呈阳性表达者 26 例, 阳性率为 56.52 %, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 p65 和 VEGF 在实验组和对照组中的表达(例, %)

组别	例数	p65 阳性表达	P	VEGF 阳性表达	P
实验组	46	29 (63.04)		26 (56.52)	
对照组	8	2 (25.00)	0.0446	1 (12.50)	0.0215

2.2 牙龈癌组织中 p65 和 VEGF 蛋白表达与临床病理参数之间的关系

本实验中 p65 的表达与临床分期明显相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。VEGF 蛋白表达与组织学分级、临床分期明显相关 ($P < 0.05$)。有淋巴结转移者 VEGF 阳性表达率明显高于无淋巴结转移者。两者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 p65 和 VEGF 与牙龈癌临床病理特征的关系(例, %)

临床病理特征	例数	p65 阳性表达	P	VEGF 阳性表达	P
性别					
男性	27	17 (62.96)		15 (55.55)	
女性	19	12 (63.16)	>0.05	11 (57.89)	>0.05
年龄					
≥ 50	31	20 (64.52)		17 (54.84)	
< 50	15	9 (60.00)	>0.05	9 (60.00)	>0.05
临床分期					
I、II 期	29	14 (48.28)		13 (44.83)	
III、IV 期	17	15 (88.24)	<0.05	13 (76.47)	<0.05
组织类型					
高分化	24	15 (62.50)		10 (42.67)	
中低分化	22	14 (63.63)	>0.05	16 (72.72)	<0.05
淋巴结转移					
无	21	13 (61.90)		7 (33.33)	
有	25	16 (64.00)	>0.05	19 (76.00)	<0.05

2.3 牙龈癌组织中 p65 和 VEGF 表达间的相互关

系

29 例 p65 表达阳性的牙龈癌中, 有 22 例 VEGF 呈阳性表达, 阳性率为 75.86 %, 而 17 例 p65 表达阴性者, VEGF 呈阳性表达为 7 例, 阳性率为 41.18 %, 两者比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 核因子 B (Nuclear factor of kappa B, NF- κ B) 最早由 Sen 和 Baltimore 于 1986 年发现, 是一类具有多向性转录调节作用的核蛋白因子, 通常由 p50 和 p65 组成异源二聚体。有研究证明 p65 在卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、咽部鳞癌等恶性肿瘤中表达增加^[1]。本实验结果表明: p65 在牙龈癌组织中的表达显著高于正常口腔粘膜的表达, 其表达上调提示细胞增生旺盛及癌变可能, 推测是通过转录凋亡调控基因和转录增生相关基因, 参与细胞增生和凋亡的调控, 在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用^[2]。本实验发现 p65 在临床分期中 I、II 期的表达明显高于 III、IV 期, 与 Aggarwal 等^[3] 研究相符。其机制可能是通过阻断头颈部鳞癌细胞 p65 信号传导通路, 抑制基质金属蛋白酶-9 等基因的表达, 从而抑制了癌细胞的生长和转移。肿瘤组织中 p65 异常高表达及核移位可增加促转移因子的表达, 影响肿瘤的区域淋巴结转移及其对周围组织的侵袭, 促进肿瘤发生转移, 成为预后不良的因素。

3.2 VEGF 是 1989 年由 Ferrara 等在牛垂体滤泡星状细胞培养物中纯化分离到的一种肝素结合因子, 人类 VEGF 基因位于染色体的 6p 21.3, 全长 28 kb, 由 8 个外显子和 7 个内含子构成, 是一种同型二聚体。VEGF 对血管内皮细胞具有强烈的促分裂和趋化作用, 在体内可刺激血管的发生和生长, 同时促进血管内物质的渗漏, 为血管内皮细胞的迁移及肿瘤细胞的转移提供基质^[4]。本研究发现 VEGF 在牙龈癌中的表达率为 56.52 %, 提示在肿瘤发生、发展的整个过程都可能存在 VEGF 的分泌。王禹等^[5] 用 ELISA 法检测 36 例乳腺癌患者、22 例乳腺纤维腺瘤及乳腺囊性增生患者和 35 例正常健康女性血清 VEGF 含量结果显示, VEGF 水平乳腺癌组与良性病变组和正常对照组比较差异有统计学意义。本研究发现 VEGF 在 I、II 期的表达明显高于 III、IV 期, 这与郭翔等^[6] 的研究一致, 其将血清 VEGF 的表达与组织 VEGF 的表达结合起来分析鼻咽癌患者预后, 结果表明鼻咽癌组织及血清中 VEGF 蛋白检测均可用于判断鼻咽癌患者远处转移风险, 两者联合检测可提高预测患者出现远处转移的能力。本组实验发现 VEGF 表达与颈淋巴结转移具有正相

APC、 β -catenin 和 c-myc 在大肠癌中的表达及其意义

戴文斌,任占平,陈蔚麟,杜娟,石喆,唐德艳

Expression and Significance of APC, β -catenin and c-myc Proteins in Colorectal Carcinoma

DAI Wen-bin, REN Zhan-ping, CHEN Wei-lin, DU Juan, SHI Zhe, TANG De-yan

Department of Pathology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545001, China

Abstract :Objective To investigate the role of APC, β -catenin and c-myc in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma. **Methods** Expression of APC, β -catenin and c-myc proteins was examined immunohistochemically in 30 cases of normal colorectal mucosa, 30 cases of colorectal adenoma, 10 cases of colorectal adenoma carcinogenesis and 50 cases of colorectal carcinoma. **Results** The positive expression rates of APC were 44.0% and 40.0% respectively in colorectal carcinoma and colorectal adenoma carcinogenesis, and both of the rates were significantly lower than that of colorectal adenoma (86.7%) and normal colorectal mucosa (100%) ($P < 0.01$). The cytoplasmic and/or nuclear β -catenin expression rates were 62.0%, 50.0% and 30.0% respectively in colorectal carcinoma, colorectal adenoma carcinogenesis and colorectal adenoma, and all of the rates were significantly higher than that of normal colorectal mucosa (0) ($P < 0.01$). The cytoplasmic and/or nuclear β -catenin expression rate in colorectal carcinoma was significantly higher than that of colorectal adenoma ($P < 0.01$). The positive expression rates of c-myc were 56.0%, 60.0% and 46.7% respectively in colorectal carcinoma, colorectal adenoma carcinogenesis and colorectal adenoma, and all of the rates were significantly higher than that of normal colorectal mucosa (0) ($P < 0.01$). The reduced membranous β -catenin expression rate in colorectal carcinoma was significantly higher than that of colorectal adenoma and normal colorectal mucosa ($P < 0.01$). The reduced membranous β -catenin expression was closely related with the tissue differentiation degree, the depth of invasion, lymph node metastasis and Dukes stage in colorectal carcinoma. The expression of APC was

closely related with the tissue differentiation degree in colorectal carcinoma. The cytoplasmic and/or nuclear β -catenin expression was thus in positive correlation with the expres-

收稿日期:2006-09-11;修回日期:2006-11-24
 基金项目:广西柳州市科技攻关项目(2003自0217)
 作者单位:545001 广西柳州市人民医院病理科
 作者简介:戴文斌(1973-),男,本科,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤研究

关性。这可能与 VEGF 增加微血管特别是毛细血管后静脉和小静脉的渗透性,加之瘤区缺乏有效的淋巴循环,导致瘤内及瘤周间质水肿,使组织间隙变宽和开放,大量组织间液在回流过程中引导瘤细胞向毛细淋巴管方向运动,最后随组织液一起进入到毛细淋巴管,最终导致淋巴道转移。

3.3 本研究结果 p65 和 VEGF 共同表达 22 例,统计学分析两者具有相关性 ($P < 0.05$)。提示 p65 和 VEGF 在牙龈癌生物学行为中可能有内在联系,共同促进牙龈癌的血管形成与远处侵袭转移。VEGF 本身在血管形成中的作用已较清楚,与 p65 之间的密切关系初步得以证实,但两者间相互作用机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] Yu LL, Yu HG, Yu JP, et al. Nuclear factor-kappa B p65 (Re-

1A) transcription factor is constitutively activated in human colorectal carcinoma tissue[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10 (22): 3255-3260.
 [2] Carsten G, Katja S, Andreas RG, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone induces nuclear factor- β activation and inhibits apoptosis in ovarian cancer cells[J]. JCE M, 2000, 85 (10): 3815-3820.
 [3] Aggarwal S, Takada Y, Singh S, et al. Inhibition of growth and survival of human head and neck squamous cell carcinoma cells by curcumin via modulation of nuclear factor-kappa B signaling [J]. Int J Cancer, 2004, 111 (5): 679-692.
 [4] 刘素英. VEGF 系统与卵巢肿瘤[J]. 国外医学·妇产科学分册, 2001, 28 (4): 212-213.
 [5] 王禹, 张颖超, 杨威, 等. 乳腺癌和良性乳腺疾病患者血清中 VEGF 的变化[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005, 31 (1): 133-135.
 [6] 郭翔, 曹素, 洪明晃, 等. VEGF 蛋白检测对预测鼻咽癌远处转移风险的价值[J]. 癌症, 2004, 23 (10): 1171-1175.

[编辑:安凤;校对:周永红]