

# Podoplanin 和血管内皮生长因子-C 在结肠癌中的表达及与淋巴结转移的关系

彭亦良<sup>1</sup>,梁后杰<sup>1</sup>,刘丽梅<sup>2</sup>,杨景<sup>2</sup>,段光杰<sup>2</sup>

The Expression of Podoplanin/ VEGF-C and Lymph Node Metastasis in Human Colon Carcinoma

PENG Yi-liang<sup>1</sup>, LIANG Hour-jie<sup>1</sup>, LIU Li-mei<sup>2</sup>, YANG Jing<sup>2</sup>, DUANG Guang-jie<sup>2</sup>

1. Department of Oncology, Southwest Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, China, 2. Department of Pathology

**Abstract:** **Objective** This study was designed to investigate the relationship between Podoplanin and VEGF-C in human colon carcinomas and discuss the significance of Podoplanin, VEGF-C in lymph node metastasis. **Methods** The expression of Podoplanin and VEGF-C in forty-eight colon carcinoma tissues and ten adjacent noncancerous specimens was evaluated by immunohistochemical analysis. **Results** (1) Podoplanin was overexpressed in 27 of 48 carcinoma tissues (56.3%) and VEGF-C was overexpressed in 31 of 48 (64.6%), which were significantly higher than those in noncancerous tissues ( $P < 0.01$ ). (2) The expression of both Podoplanin and VEGF-C was correlated with depth of invasion, lymph node metastasis and TNM classification ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). However, it was not related to histological type and distant metastasis ( $P > 0.05$ ). (3) There was positive correlation between the expression of Podoplanin and VEGF-C ( $r = 0.425, P < 0.01$ ). **Conclusion** Podoplanin overexpression is significantly associated with elevated VEGF-C. The co-expression of Podoplanin and VEGF-C may play an important role in lymphatic spread of colon carcinoma.

**Key words:** Colon neoplasm; Podoplanin; Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C); Lymph node metastasis

**摘要:** **目的** 探讨结肠癌组织中 Podoplanin、血管内皮生长因子-C (VEGF-C) 表达的相互关系及其在淋巴结转移过程中的作用和可能机制。 **方法** 应用免疫组化法检测 48 例结肠癌组织和 10 例癌旁组织中 Podoplanin 及 VEGF-C 的表达水平。 **结果** (1) 结肠癌组织中 Podoplanin、VEGF-C 阳性表达率分别为 56.3%、64.6%，显著高于癌旁非癌组织的 10% ( $P < 0.05$ )。 (2) Podoplanin、VEGF-C 的表达与结肠癌的浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期相关 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )，与结肠癌的分化程度、远处转移无关 ( $P > 0.05$ )。 (3) Podoplanin、VEGF-C 之间表达呈正相关 ( $r = 0.425, P < 0.01$ )。 **结论** 结肠癌组织中 Podoplanin、VEGF-C 表达均增高且呈正相关，两者在结肠癌淋巴结转移中有协同效应，共同促进结肠癌的淋巴转移。

**关键词:** 结肠肿瘤; Podoplanin; 血管内皮生长因子-C; 淋巴结转移

中图分类号: R735.3<sup>+</sup>5 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)08-0581-02

## 0 引言

Podoplanin 是新近发现的一个淋巴管内皮细胞特异性标志物<sup>[1,2]</sup>，但目前国内外关于 Podoplanin 与肿瘤淋巴结转移之间关系的研究报道少见，也未见有关 Podoplanin、VEGF-C 表达的相互关系及与结肠癌淋巴结转移的相关研究。本研究着重探讨 Podoplanin、VEGF-C 表达在结肠癌淋巴结转移过

程中的作用和可能机制及其临床意义。

## 1 资料和方法

1.1 标本 收集本院 2004 年 1 月~2004 年 12 月间资料完整的手术切除的结肠癌标本 48 例，癌旁非癌组织 10 例。其中男性 36 例，女性 12 例。年龄 28~72 岁，中位年龄 58.7 岁。

1.2 主要试剂 兔抗人 Podoplanin 多克隆抗体 (Santa Cruz, USA) 工作浓度为 1:50，兔抗人 VEGF-C 多克隆抗体 (Zymed, USA) 工作浓度为 1:25。SP 试剂盒购于北京中山生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色 按试剂盒说明操作。

收稿日期: 2005-08-09; 修回日期: 2005-11-02

作者单位: 1. 400038 重庆, 第三军医大学西南医院肿瘤科, 2. 病理科

作者简介: 彭亦良 (1964-), 男, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤淋巴道转移的基础和临床研究

1.4 结果判断 以胞浆呈现棕黄色为阳性细胞,计算 5 个高倍镜视野中阳性细胞所占的比例,以定位明确、染色明显,平均 20% 以上细胞染色的组织切片视为表达阳性。

1.5 统计学处理 数据用 SPSS 10.0 统计软件包进行处理,以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计分析采用  $\chi^2$  检验及 Spearman 等级相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Podoplanin、VEGF-C 的表达 在癌旁组织中 Podoplanin、VEGF-C 仅在少量上皮细胞中表达,阳性率均为 10% (1/10)。癌组织中 Podoplanin、VEGF-C 阳性表达率分别为 56.3%、64.6% (27/48、31/48),明显高于癌旁非癌组织,差异均有显著性 ( $P < 0.01$ ),见图 1、2。

2.2 结肠癌 Podoplanin、VEGF-C 蛋白的表达与临床病理参数的关系 Spearman 等级相关分析表明: Podoplanin 与淋巴结转移呈正相关 ( $r = 0.396, P < 0.01$ ), VEGF-C 与淋巴结转移亦呈正相关 ( $r = 0.430, P < 0.01$ );而且 Podoplanin 与 VEGF-C 表达之间呈明显的正相关 ( $r = 0.425, P < 0.01$ ),见表 1。

2.3 Podoplanin 蛋白表达与 VEGF-C 蛋白表达的关系 Podoplanin 阳性表达组中 VEGF-C 阳性表达率为 74.1% (20/27), Podoplanin 阴性表达组中 VEGF-C 阳性表达率为 45.6% (5/11),有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。Spearman 等级相关分析表明两者呈正相关 ( $r = 0.425, P < 0.01$ )。

表 1 结肠癌 Podoplanin、VEGF-C 表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	例数	Podoplanin 阳性 (%)	P	VEGF-C 阳性 (%)	P
TNM 分期					
~	15	4(26.7)		5(33.3)	
~	33	20(60.6)	<0.05	23(69.7)	<0.05
分化程度					
高~中	36	13(36.1)		15(41.7)	
低	12	7(58.3)	>0.05	8(66.7)	>0.05
浸润深度					
T1 + T2	12	2(16.7)		3(25.0)	
T3 + T4	36	23(63.9)	<0.01	25(69.4)	<0.01
淋巴结转移					
有	31	21(67.7)		22(71.1)	
无	17	3(17.6)	<0.01	4(23.5)	<0.01
远处转移					
有	9	5(55.6)		6(66.7)	
无	39	14(35.9)	>0.05	15(38.5)	>0.05

## 3 讨论

目前对肿瘤淋巴转移的分子调控机制所知甚

少,本研究结果表明:56.3% 的结肠癌中存在 Podoplanin 蛋白的表达,并且淋巴结转移组 Podoplanin 表达显著高于淋巴结无转移组,两者差异有显著性, Podoplanin 表达与淋巴结转移相关。由于淋巴结转移是影响预后的独立因素, Podoplanin 表达增高常提示预后较差。

文献报道, VEGF-C 与其受体 VEGFR-3 结合后可通过 MEK/ERK 和 PI3/Akt 途径引起发育中的淋巴管内皮细胞增生、迁移及抑制内皮细胞的凋亡,从而发挥促淋巴管新生的作用<sup>[3,4]</sup>。同时, VEGF-C 在很多肿瘤中均有阳性表达,其在肿瘤中的高表达与肿瘤淋巴管新生及淋巴结转移密切相关<sup>[5-7]</sup>。实验也证实了 VEGF-C 高表达与结肠癌淋巴结转移呈正相关,研究还发现,在淋巴结转移组 Podoplanin、VEGF-C 阳性表达率均显著高于淋巴结无转移组,两组之间差异有显著性 ( $P < 0.01$ ),而且, Podoplanin 与 VEGF-C 表达呈正相关,提示两者在结肠癌淋巴结转移中起协同作用,可能在它们的共同作用下,癌细胞的侵袭力及向淋巴管的渗透能力增强,使得癌细胞更容易转移至局部淋巴结并形成转移灶。因此, Podoplanin、VEGF-C 抑制剂的研究将有可能为结肠癌的预防和治疗开辟新的途径。

(本文图见封 3)

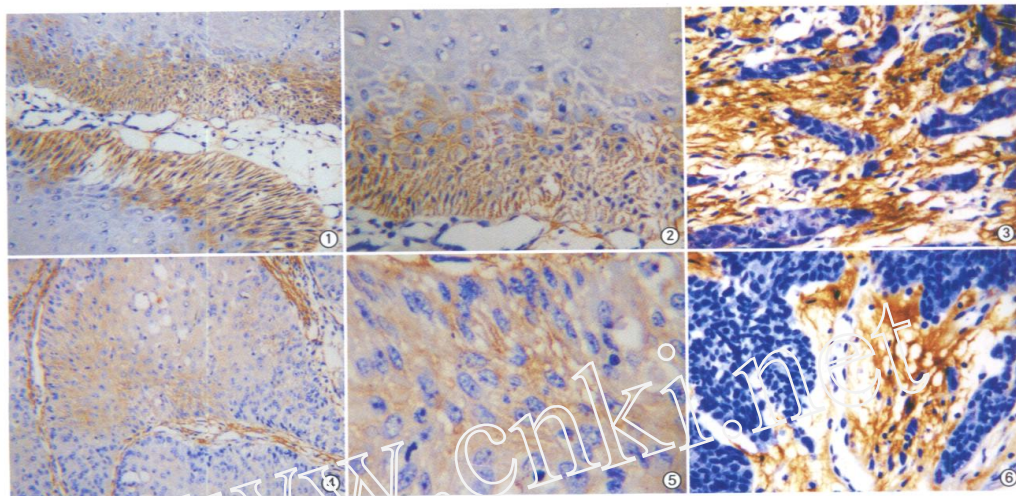
### 参考文献:

- [1] Breiteneder GS, Soleiman A, Kowalski H, et al. Podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium[J]. Am J Pathol, 1999, 154(2): 385-394.
- [2] Schoppmann S, Brirner P, Studer P, et al. Lymphatic microvessel density and lymphovascular invasion assessed by anti-podoplanin immunostaining in human breast cancer[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4A): 2351-2355.
- [3] Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease[J]. Cancer Cell, 2002, 1(3): 219-227.
- [4] Saharinen P, Tuomas T, Marika J, et al. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation[J]. Trends Immunol, 2004, 25(7): 387-395.
- [5] Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al. Vascular endothelial growth factor-C mediated lymphangiogenesis promotes tumor metastasis[J]. EMBO J, 2001, 20(4): 672-682.
- [6] Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis[J]. Nat Med, 2001, 7(2): 192-198.
- [7] Kajita T, Ohta Y, Kimura K, et al. The expression of vascular endothelial growth factor C and its receptors in non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2001, 85(2): 255-260.

[编辑:安 凤]

## 食管鳞状细胞癌中 PINCH 蛋白的表达及意义

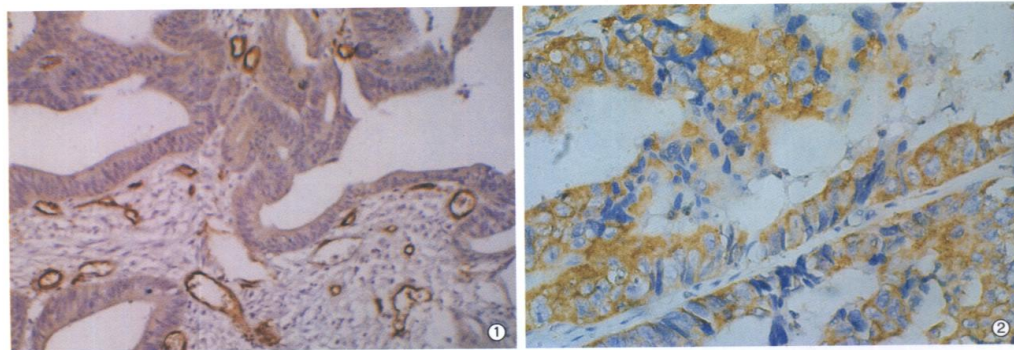
(正文见 555 页)



- 图 1 正常食管粘膜上皮 PINCH 蛋白阳性表达, 相关间质阴性 (ABC × 200)  
图 2 正常食管粘膜上皮细胞间连接处, 特别是棘细胞层细胞间连接处 PINCH 蛋白阳性表达 (ABC × 400)  
图 3 在癌巢周围的肿瘤相关间质中 PINCH 蛋白阳性表达 (ABC × 200)  
图 4 鳞癌细胞的胞浆及胞膜上 PINCH 蛋白弱阳性表达 (ABC × 200)  
图 5 癌细胞的细胞间桥上 PINCH 蛋白阳性表达 (ABC × 400)  
图 6 PINCH 蛋白在肿瘤浸润的边缘间质组织中强阳性表达 (ABC × 200)

## Podoplanin 和血管内皮生长因子-C 在结肠癌中的表达 及与淋巴结转移的关系

(正文见 581 页)



- 图 1 结肠癌 Podoplanin 阳性染色, 胞质和淋巴管呈棕黄色, 低分化腺癌 (× 200)  
图 2 结肠癌 VEGF-C 阳性染色, 胞质呈棕黄色, 中分化腺癌 (× 400)