

文章编号:1005-6947(2007)01-0093-04

· 简要论著 ·

uPA 及 VEGF 在乳腺癌中的表达及意义

肖继平¹, 张莉², 齐云¹, 龚攀¹

(1. 湖北省黄石市肿瘤医院 肿瘤外 2 科, 湖北黄石 435001; 2. 湖北省黄石市二医院 内科, 湖北黄石 435001)

摘要:笔者应用免疫组化方法检测 110 例原发性乳腺癌患者中 uPA 及 VEGF 的表达,并结合临床、病理及随访资料进行分析。结果显示,110 例中,uPA 高表达者 59 例,占 53.6%;低表达者 51 例,占 46.4%。VEGF 高表达者 65 例,占 59.1%;低表达者 45 例,占 40.9%。uPA 表达与肿瘤大小、淋巴转移及 TNM 分期有关,VEGF 表达与 TNM 分期有关;uPA 和 VEGF 的表达与年龄、月经状况、激素受体状况无关;uPA 和 VEGF 高表达者的无病生存期和总生存期均相应低于低表达者的生存期。多因素分析显示,uPA 和 VEGF 均是影响无病生存期和总生存期的独立预后因子。提示 uPA 和 VEGF 与乳腺癌的侵袭转移行为密切相关,两者均可能是预测乳腺癌患者预后的独立预后因子。

[中国普通外科杂志,2007,16(1):93-96]

关键词:乳腺肿瘤/病理学; uPA; VEGF; 预后

中图分类号:R737.9

文献标识码:B

乳腺癌是女性最常见肿瘤之一,侵袭、转移是其治疗失败的主要原因。研究表明,肿瘤侵袭转移有赖于细胞外基质和基底膜的破坏,以及新生血管形成提供营养支持。uPA 介导的纤维蛋白降解作用以及 VEGF 介导的血管形成作用都能促进乳腺癌的发生、发展及播散,特别是两者含量高者,其侵袭、转移能力更强^[1-2]。为此,笔者通过免疫组化 SABC 法,并结合临床随访资料,研究 uPA 和 VEGF 在乳腺癌中的表达,探讨其生物学行为及其与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集我科 1987~1996 年间收治的女性原发性乳腺癌 110 例,年龄 19~74(平均年龄 46)岁,全组病例均行乳腺癌根治术或改良根治术,并经病理确诊。术后 62 例患者辅以化疗,41 例接受放疗,86 例激素受体阳性病人给予 TAM 治疗。全组病例

均有完整的临床病理及随访资料,随访期为 42~130 个月(中位随访时间 84 个月)。在随访期间内,36 例患者复发或出现远处转移,其中 31 例死亡。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组化检测 将存档的石蜡标本重新制备 4 μm 厚切片进行免疫组化 SABC 染色观察。具体操作技术按说明书进行。切片置 0.01 mol/L 柠檬酸钠溶液(pH 6.0)中微波处理。uPA 与 VEGF 单克隆抗体工作浓度为 1:100,一抗及 SABC 试剂盒等均购自武汉博士德生物工程公司。每批染色均用已知阳性片做阳性对照,并用 TBS 取代一抗做阴性对照。

1.2.2 结果判定标准 uPA 结果判断标准参考笔者以前的标准进行^[3]。VEGF 的判断标准参考 Toi 等^[4]的标准进行,按照染色强度分为(-),(±),(+),(++)4 级,并将(-),(±)定为低表达,(+),(++)定为高表达。

1.3 统计学分析

VEGF 及 uPA 的表达与临床病理指标的关系用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法分析生存率,并经 Log-rank 检验。Cox 模型用于预后单因素及多因素分析。所有统计分析均应用 SPSS10.0 软件进行。

收稿日期:2006-05-30; **修订日期:**2006-06-30。

作者简介:肖继平,男,湖北大冶人,湖北省黄石市肿瘤医院副主任医师,主要从事乳腺癌和腹部肿瘤的基础与临床方面的研究。

通讯作者:肖继平 E-mail:hssyyxjp@yahoo.com.cn。

2 结果

2.1 uPA 及 VEGF 染色结果

两者染色均主要位于癌细胞胞浆中。110 例乳腺癌中, uPA 高表达者 59 例, 占 53.6%; 低表达者 51 例, 占 46.4%。VEGF 高表达者 65 例, 占 59.1%, 低表达者 45 例, 占 40.9%。

2.2 uPA 与 VEGF 表达与其它临床病理指标的关系

uPA 与肿瘤大小、淋巴结状况、TNM 分期有关 ($P < 0.05$); VEGF 表达与肿瘤大小无关 ($P > 0.05$), 但与 TNM 分期及远处复发转移有关 ($P < 0.05$), 也与淋巴转移有接近有关 ($P = 0.077$)。两者表达与年龄、月经状况、PR 状况及 ER 状况无关 ($P > 0.05$) (表 1)。在 VEGF 低表达 45 例中, uPA 低表达者 28 例, 占 62.2%; 在 VEGF 高表达者 65 例中, uPA 高表达者 42 例, 占 64.6%, VEGF 表达高低与 uPA 表达高低有关, 而且两者的表达有高度一致性, 总的一致性率约 63.6% (表 2)。

2.3 uPA 和 VEGF 表达与预后的关系

在所有患者中, 有复发转移者的 uPA 和 VEGF 表达均明显增强, 其差异有极其显著性 ($P < 0.01$)。uPA 和 VEGF 高表达者有容易出现复发转移的趋势。而且, uPA 和 VEGF 高表达者的无病生存期均比低表达者的无病生存期显著缩短 (图 1-2), 差异有极显著性 (分别为 $\chi^2 = 14.38, P = 0.0001$; $\chi^2 = 8.01, P = 0.005$)。uPA 和 VEGF 高表达者的总生存期亦比低表达者明显缩短, 其差异有极显著性 ($P < 0.01$) (图 3-4)。

2.4 Cox 模型单因素和多因素分析

单因素分析结果表明, uPA, VEGF, TNM, ER, PR 及淋巴转移等均与预后有关, 是影响无病生存期和总生存期的因子, 而年龄、月经状况、肿瘤大小均与无病生存期和总生存期无关 ($P > 0.05$) (表 3)。多因素分析结果表明, uPA 和 VEGF 是影响乳腺癌生存时间的重要因素, 也是影响无病生存期和总生存期的独立预后因子 ($P < 0.05$)

(表 4)。而且, 两者系数为正值, 说明它们都是危险因子, 其表达越强, 预后越差, 生存期越短。

表 1 VEGF 表达与其它临床病理指标的关系

指标	例数	VEGF 高表达例数	χ^2	P
年龄(岁)				
<50	73	42	0.22	0.641
≥50	37	23		
月经状况				
绝经前	69	39	0.51	0.477
绝经后	41	26		
肿瘤大小(cm)				
≤2	20	8	3.96	0.137
2.1-5.0	68	42		
>5	22	15		
淋巴转移				
(+)	60	40	3.13	0.077
(-)	50	25		
TNM 分期				
I	10	3	12.93	0.005
II	41	19		
III	53	37		
IV	6	6		
ER 状况				
(+)	71	38	2.57	0.109
(-)	39	27		
PR 状况				
(+)	48	27	1.48	0.223
(-)	62	38		
复发转移				
有	36	28	7.73	0.005
无	74	37		

表 2 uPA 与 VEGF 表达的关系

指标	例数	uPA 表达		χ^2	P
		高	低		
VEGF 表达					
高	65	42	23	7.70	0.006
低	45	17	28		

表3 Cox 模型单因素分析结果

因素	无病生存期			无病生存期		
	回归系数	χ^2	<i>P</i>	回归系数	χ^2	<i>P</i>
uPA	1.441	12.198	0.000	1.619	12.467	0.000
TNM	1.279	23.388	0.000	1.460	25.263	0.000
肿瘤大小	0.477	2.742	0.098	0.567	3.337	0.068
年龄	-0.163	0.202	0.653	-0.076	0.039	0.844
月经状况	-0.064	0.034	0.853	-0.046	0.015	0.901
ER	-0.865	6.703	0.010	-0.882	5.96	0.015
PR	-0.950	6.494	0.011	-0.997	5.882	0.015
VEGF	1.146	8.133	0.004	1.156	7.183	0.007
淋巴结	1.041	4.865	0.005	1.120	7.409	0.006

表4 Cox 模型多因素分析结果

因素	无病生存期				无病生存期			
	回归系数	标准误	χ^2	<i>P</i>	回归系数	标准误	χ^2	<i>P</i>
TNM	0.946	0.345	7.054	0.006	1.253	0.403	9.649	0.002
uPA	1.031	0.449	5.271	0.022	1.166	0.506	5.299	0.021
VEGF	1.089	0.471	5.338	0.021	1.238	0.523	5.594	0.018

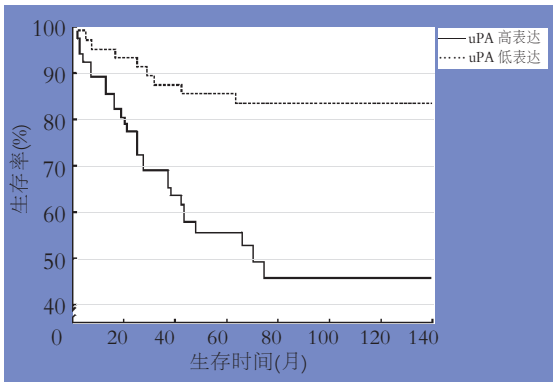


图1 uPA 表达的无病生存期曲线图

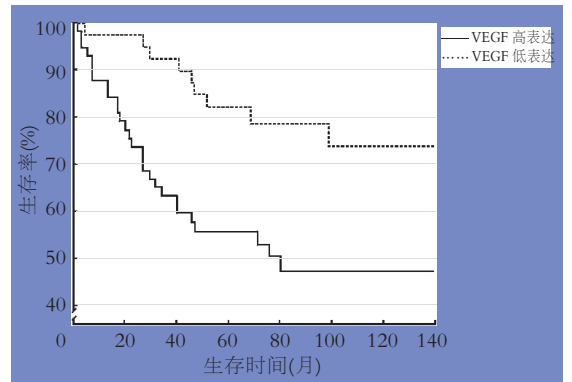


图2 VEGF 表达的无病生存期曲线图

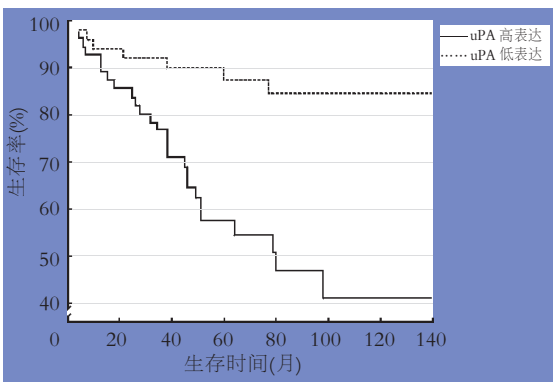


图3 uPA 表达的总生存期曲线图

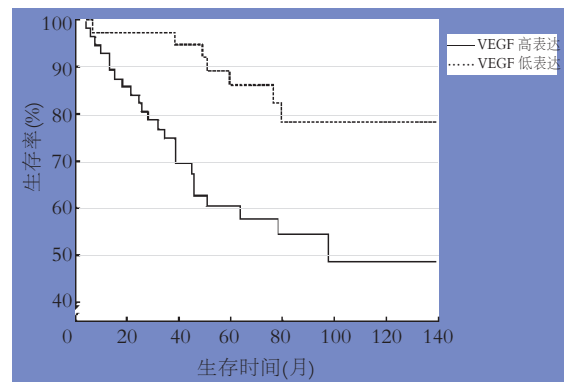


图4 VEGF 表达的总生存期曲线图

3 讨论

uPA 是一种丝氨酸蛋白酶,它能诱发整个细胞外基质和基底膜的降解破坏,从而促使肿瘤发生侵袭和转移^[1]。VEGF 是重要的血管生成因子之一,它能刺激内皮细胞增长及血管形成,使肿瘤生长呈不可控性,同时,新生血管结构的不完整性和 VEGF 增加血管通透作用使细胞间隙增宽,而使癌细胞更易于通过这些增宽的细胞间隙进入血液循环发生远处转移。因此,uPA 和 VEGF 水平的高低也就直接影响着乳腺癌患者的预后^[3,5-9]。

在本实验发现,uPA 与肿瘤大小、淋巴结状况、TNM 分期及远处复发转移密切相关。这与笔者以前的报道一致^[3]。VEGF 虽然与肿瘤大小无明显相关,但有随着肿瘤体积增大表达增强趋势,且与 TNM 分期及远处复发转移有显著相关性,也与淋巴转移有接近相关性,提示 VEGF 可能与 uPA 一样有促进乳腺癌增殖作用,其水平高者,肿瘤有体积较大,容易出现远处复发转移及淋巴转移趋势,TNM 分期较高,病程也较晚,笔者认为这与两者具有促进血管形成以及细胞外基质降解导致肿瘤增殖转移这一生物学行为是相符合的。同时,本研究结果显示,在单因素分析中,uPA 及 VEGF 与肿瘤大小、淋巴结状况及 TNM 分期一样与无病生存期及总生存期相关。在多因素分析中,VEGF 及 uPA 均作为独立指标进入模型,不受其它指标的干扰,综合单因素及多因素分析结果,说明 uPA 及 VEGF 表达增强者,容易出现复发转移。

本实验发现,uPA 与 VEGF 的表达有显著相关性,提示 VEGF 水平升高可能上调 uPA 水平,uPA 水平升高也可能上调 VEGF 水平,两者可能有着互相促进作用。Yu 等^[10]在研究 p38 MAPK (p38 促分裂原活化蛋白激酶)活性与 VEGF 引起的细胞迁移之间的关系时也发现,p38 MAPK 活性需要 VEGF 和非生长因子的双重刺激作用,而应用一个极低量的 p38 MAPK 抑制剂处理 10h 后,就可阻断 VEGF 刺激所引起的细胞迁移,更为有趣的是,VEGF 和 uPA 量的减少是相一致的,说明 VEGF 和 uPA 之间有一种潜在性的联系。以上结果说明,uPA 拮抗剂可能通过降低 VEGF 水平进而影响血管形成,而且,可以预测高水平的 uPA 可能通过上调 VEGF 水平而进一步诱导肿瘤新生血管形成的血管侵袭,高水平的 VEGF 可能通过

上调 uPA 水平而进一步诱导细胞外基质的降解破坏。这样,通过两者各自的作用以及相互促进作用,最终可引起肿瘤进展和出现远处转移。

综上所述,抑制 uPA 和 VEGF 的表达,可以达到抑制乳腺癌侵袭、转移的目的。因此,临床上可参考 uPA 及 VEGF 的表达情况,指导乳腺癌的术后辅助治疗,特别是对那些 uPA 及 VEGF 高表达,考虑其预后不佳,以及常规辅助治疗后可能很快会出现复发转移者,可考虑将 uPA 及 VEGF 作为靶向性治疗,以研制抗 uPA 及抗 VEGF 的药物和拮抗剂,从而达到抑制肿瘤生长的目的。这样可能会为乳腺癌的治疗,特别是在预防乳腺癌的复发、转移治疗上,提供新的途径和策略,并最终达到提高乳腺癌的治疗效果,改善乳腺癌患者生存质量的目的。

参考文献:

- [1] Dano K, Andreason PA, Grondahl-Hansen K, *et al.* Plasminogen activators, tissue degradation and cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 1985, 44 (2): 139 - 266.
- [2] Neufeld G, Tessler S, Weindel K, *et al.* vascular permeability factor and its receptors [J]. *Prog Growth Factor Res*, 1994, 5 (1): 89 - 97.
- [3] 肖继平, 於席芳, 徐翠琼, 等. 腋淋巴结阴性乳腺癌 uPA 表达的临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 61 (3): 188 - 188.
- [4] Toi M, Hoshina S, Takayanagi T, *et al.* Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and with early relapse in breast cancer [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85 (10): 1045 - 1049.
- [5] Manders P, Tjan-Heijnen VC, Span PN, *et al.* The complex between urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) independently predicts response to first-line endocrine therapy in advanced breast cancer [J]. *Thromb Haemost.* 2004, 91 (3): 514 - 521.
- [6] Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy [J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 (1): 39 - 49.
- [7] 吴城义, 陈晋. nm23、整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 和 VEGF 在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12 (10): 739 - 741.
- [8] 吴唯, 吕新生, 唐中华, 等. 乳腺癌组织中 VEGFmRNA 的表达及其临床意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13 (11): 813 - 816.
- [9] 唐金海, 赵建华, 徐甫保, 等. 肿瘤切除和术后复发对乳腺癌患者血管生成平衡的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14 (9): 672 - 675.
- [10] Yu J, Bian D, Mahanivong C, *et al.* p38 Mitogen-activated protein kinase regulation of endothelial cell migration depends on urokinase plasminogen activator expression [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (48): 50446 - 50454.