

文章编号:1005-6947(2007)09-0864-03

· 基础研究 ·

环氧化酶-2和血管内皮生长因子在胃肠道间质瘤中的表达及其意义

苗瑞政, 李乐平, 于晓波, 李建峰, 刘乃青, 姜言明

(山东省立医院 胃肠外科, 山东 济南 250021)

摘要:目的 探讨环氧化酶-2(COX-2)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达与胃肠道间质瘤(GIST)的性质、恶性程度及预后的关系。方法 采用免疫组织化学S-P法检测54例GIST中的COX-2及VEGF表达情况,并分析它们与GIST临床病理特征的关系及其对预后的影响。结果 COX-2在良性、潜在恶性和恶性中的阳性表达率分别为53.3%、83.3%和96.3%;VEGF则分别为53.3%、75.0%和92.6%;COX-2和VEGF在恶性GIST中的表达明显高于潜在恶性及良性GIST($P < 0.05$);COX-2与VEGF表达呈显著正相关($r = 0.6667$);COX-2、VEGF的表达与肿瘤良、恶性的生长方式、肿瘤大小、肿瘤中心有无坏死有明显关系($P < 0.05$);COX-2、VEGF高表达者5年生存率明显低于低表达者($P < 0.01$)。结论 COX-2和VEGF表达与GIST生长、浸润转移关系密切;联合检测可以互补并作为判断GIST性质、恶性程度、转移及预后的客观指标。

[中国普通外科杂志,2007,16(9):864-866]

关键词: 胃肠道间质瘤; 环氧化酶-2; 血管内皮生长因子

中图分类号:R 735.2

文献标识码:A

Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastrointestinal stromal tumor and its clinical significance

MIAO Rui-zheng, LI Yue-ping, YU Xiao-bo, LI Jian-feng, LIU Nai-qing, JIANG Yan-ming
(Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, China, 250021)

Abstract: Objective To investigate the relationship of expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) with the growth pattern, malignant degree, metastasis and prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** The expression of COX-2 and VEGF was examined with immunohistochemistry from paraffin-embedded tissue sections of 54 patients with GIST, and special attention was given to analyze the relationship between COX-2, VEGF expressions and clinicopathologic factors of the neoplasm. **Results** The expression of COX-2 and VEGF was significantly higher in malignant GIST than in benign and potentially malignant GIST ($P < 0.05$). A significant positive correlation was found between COX-2 and VEGF ($r = 0.6667$). Meantime, the expression of COX-2 and VEGF was significantly associated with pattern of tumor growth, tumor size and central necrosis ($P < 0.05$). Furthermore, the 5-year post-operative survival rates of patients with high expressions of COX-2 and VEGF were significantly lower than those of patients with low expressions of the two markers ($P < 0.01$). **Conclusions** Expression of COX-2 and VEGF in GIST is closely related to tumor growth, invasion and metastasis. COX-2 and VEGF can be used as objective parameters to judge the characteristics, malignant degree, metastasis and prognosis of GIST.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(9): 864-866]

Key words: Gastrointestinal stromal tumors; Cyclooxygenase-2; Vascular endothelial growth factor

CLC number: R 735.2

Document code: A

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor,

GIST) 是起源于胃肠肌壁间质 Cajal 细胞的间叶性肿瘤,临床上较少见。瘤外科方面的研究。对 GIST 的病理诊断、鉴别诊断、恶性程度、转移和预后判断较为困难^[1-2]。笔者应用(免疫组织化学) S-P 法检测 GIST 组织中的环氧化酶-2 (COX-2) 和

收稿日期:2007-06-01; 修订日期:2007-09-10。

作者简介:苗瑞政,男,山东莱芜人,山东省立医院教授,主要从事胃肠道恶性肿瘤

通讯作者:苗瑞政 E-mail:miaoruizheng123@sina.com

血管内皮生长因子(VEGF)的表达情况,并结合临床病理和预后指标进行综合分析,以探讨其在鉴别GIST良恶性、恶性程度及判断预后等方面的意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料及试剂

收集本院普通外科1985—2000年6月经手术切除的GIST标本54例;诊断明确、资料完整。男27例,女27例;年龄15~72(平均53.6)岁。肿瘤发生于胃34例,小肠12例,结直肠8例。根据Demetri等^[3]的判断标准分良性15例,潜在恶性12例,恶性27例。根据大体病理及组织学特征分为:肿瘤直径<2cm组8例,2~5cm组12例,>5cm组34例;肿瘤中心坏死组30例,无坏死组24例;肿瘤核分裂数 $\leq 5/10\text{HP}$ 组20例,>5/10HP组34例。本组54例GIST中,除2例死于其他原因外,其余52例,随访资料完整,随访时间10~216(平均52)个月。

兔抗人VEGF单克隆抗体,鼠抗人COX-2单克隆抗体及SP免疫组化染色试剂盒均购自北京中杉生物技术开发公司。

1.2 实验方法

采用免疫组化S-P法,操作按试剂盒说明书进行。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照,用已知结肠癌阳性作阳性对照。

1.3 结果判定

COX-2和VEGF均以细胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性。光镜下分析,阳性强度判断采用结合两种记分标准的方法。按切片中细胞有无染色及深浅记分:0分为细胞无染色;1分为细胞着浅黄色;2分为着棕黄色;3分为细胞着棕褐色。按切片中显色细胞所占的比例评分:0分为细胞无阳性着色细胞;1分为着色细胞占细胞总数的30%以下;2分为30%~70%的细胞着色;3分为70%以上细胞着色。每例肿瘤细胞积分为两记分标准的乘积。阳性表达强度按积分高低分为4级:-(-)积分为0;(+)弱阳性,积分为1~3分;(++)阳性,积分为4~6分;(+++)为强阳性,积分为7~9分。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件进行数据处理。计数资料用 χ^2 检验。应用Spearman等级相关分析处理COX-2和VEGF的相关性。患者生存率分析采用Logrank检验。

2 结果

2.1 COX-2和VEGF在GIST中的表达

COX-2表达主要位于细胞浆中,其在良性、潜在恶性和恶性表达阳性率见表1,良性和恶性之间差异有显著性($P < 0.05$)。VEGF的表达亦主要位于细胞浆中,其在良性、潜在恶性和恶性表达的阳性率见表1,良、恶性之间差异亦有显著性($P < 0.05$)。两者共同表达在良性、潜在恶性和恶性分别为58.0%,86.0%和90.3%,良、恶性之间差异有显著性($P < 0.05$)(图1-2)。COX-2和VEGF表达呈中度正相关(表2)。

表1 COX-2、VEGF与GIST临床病理特征的关系

临床病理参数	例数	COX-2		VEGF	
		(+) 例(%)	(-) 例(%)	(+) 例(%)	(-) 例(%)
生长方式					
良性	15	8(53.3)	7(46.7)	8(53.3)	7(46.7)
潜在恶性	12	10(83.3)	2(16.7)	9(75.0)	3(25.0)
恶性	27	26(96.3) ¹⁾	1(3.7)	25(92.6) ¹⁾	2(7.4)
转移浸润					
无	22	14(63.6) ²⁾	8(36.7)	15(68.2) ²⁾	7(31.8)
有	32	29(90.6)	3(9.4)	31(96.8)	1(3.2)
肿瘤直径(cm)					
<2	8	3(37.5) ³⁾	5(62.5)	2(25.0) ³⁾	6(75.0)
2~5	12	10(83.3) ⁴⁾	2(16.7)	9(75.0) ⁴⁾	3(25.0)
>5	34	32(94.1)	2(5.9)	31(91.2)	3(8.8)
核分裂数(/10HP)					
≤ 5	20	15(75.0) ⁵⁾	5(25.0)	13(65.0) ⁵⁾	7(35.0)
>5	34	32(94.1)	2(5.9)	31(91.2)	3(8.8)
中心坏死					
无	24	15(62.5)	9(37.5)	14(58.3)	10(41.7)
有	30	29(96.7) ⁶⁾	1(3.3)	28(93.3) ⁶⁾	2(6.7)
5年生存率	54	25(46.3) ⁷⁾	43(79.6)	28(51.9) ⁷⁾	46(85.1)

注:1)与良性相比, $P < 0.05$;2)与有转移组相比, $P < 0.05$;3)与>5cm组相比, $P < 0.05$;4)与<2cm组相比, $P < 0.05$;5)与>5/10HP组相比, $P < 0.05$;6)与无中心坏死组相比, $P < 0.05$;7)与阴性组相比较, $P < 0.01$

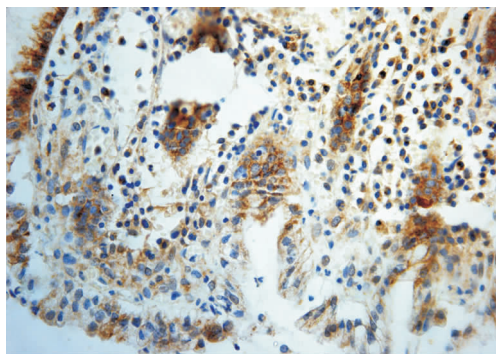


图1 COX-2在GIST中的阳性表达(S-P×400)

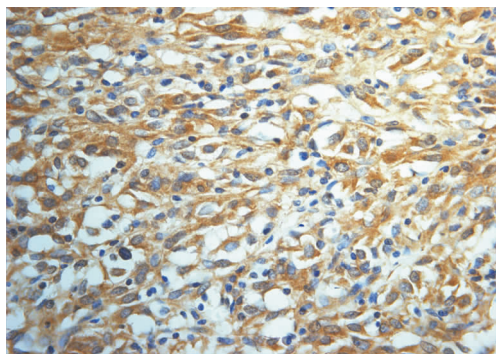


图2 VEGF在GIST中的阳性表达(S-P×400)

表2 COX-2 和 VEGF 的相互关系[†]

指标	COX-2 阳性	COX-2 阴性	$r=0.6667$
VEGF 阳性	41	4	$P<0.05$
VEGF 阴性	5	4	

注:† Spearman 等级相关分析

2.2 COX-2 和 VEGF 的关系及其表达与临床病理参数的关系

随着 GIST 良、恶性的改变及恶性程度的增强,COX-2 和 VEGF 阳性表达依次递增($P<0.05$) (表1)。COX-2 和 VEGF 阳性表达与肿瘤良恶性、生长方式、肿瘤大小、有无浸润、核分裂数、肿瘤中心有无坏死等亦有明显关系($P<0.05$) (表1)。

2.3 COX-2 和 VEGF 表达与 GIST 预后的关系

COX-2 和 VEGF 阳性表达组 5 年生存率分别为 46.3% 和 51.9%, 其阴性表达组 5 年生存率分别为 79.6% 和 85.1%; 阳性组和阴性组之间 5 年生存率差异有显著性($P<0.01$)。

3 讨论

本实验表明,COX-2 在恶性 GIST 中的活性明显高于良性,两者差异有显著性($P<0.01$); COX-2 与肿瘤大小、核分裂数、中心出血坏死密切相关;COX-2 阳、阴性组 5 年生存率前者明显低于后者,差异有显著性($P<0.01$)。提示 COX-2 参与 GIST 进展,是影响患者预后的重要因素。COX-2 促癌机制可能是改变细胞增殖周期、抑制肿瘤细胞凋亡、抑制机体肿瘤免疫、促进肿瘤血管生成和基质金属蛋白酶水解基质和基质膜,从而促进 GIST 生长、浸润和转移^[4-5]。

实验^[6]证明,在许多实体肿瘤中 VEGF 的表达与肿瘤新生血管形成呈高度相关性。VEGF 与肿瘤的生长、转移和预后密切相关,因此,以 VEGF 为靶点,抑制其表达,从而抑制肿瘤血管形成,阻断肿瘤的营养来源和转移通道,达到治疗肿瘤的目的,已成为近年来肿瘤治疗的新策略^[7]。GIST 的特点是血运丰富,以血行转移为主;其与 VEGF 之间可能有内在联系。本研究结果显示,VEGF 在良性 GIST 中阳性表达率(53.3%)显著低于恶性 GIST 中的阳性表达率(92.6%) ($P<0.05$),在潜在恶性和恶性之间表达差异亦有显著性($P<0.05$)。这说明 VEGF 在 GIST 良性向恶性转变过程中呈明显上调表达。VEGF 阳性表达与浸润转移、肿瘤大小、核分裂

数、中心出血坏死呈正相关。VEGF 阴性组 5 年生存率高于 VEGF 阳性表达组($P<0.01$)。提示 VEGF 促进肿瘤血管增加,为肿瘤细胞生长、浸润提供足够的氧和养分;同时水解血管基底膜,引起血管通透性增高,肿瘤细胞在毛细血管静脉端可进入血管,从而促发局部浸润和远处转移。因此,检测 GIST 中的 VEGF 可进一步了解 GIST 的生物学行为,对其预后评估提供科学依据。

COX-2 和 VEGF 是共同参与肿瘤血管形成的两个重要因子。COX-2 可使肿瘤 VEGF 表达上调,抑制 COX-2 则可抑制 VEGF 表达。Fujiwaki 等^[8]研究发现,COX-2 在子宫内膜癌中高表达的同时伴有微血管密度(MVD)增加和 VEGF 表达增加,提示 COX-2 诱导 VEGF 促血管生成因子的表达,促进血管形成。本研究结果显示 COX-2 与 VEGF 在 GIST 中的表达呈显著正相关,提示在 GIST 的发生发展过程中两者关系密切。此结果有助于进一步了解 GIST 的发生机制。COX-2 可能是肿瘤发生的早期,参与了 VEGF 基因的转录调控。故认为,可以用 COX-2 抑制剂干扰 COX-2 的表达,进而抑制 VEGF 的表达,最终抑制恶性 GIST 的发生发展,并促进其凋亡和坏死。

参考文献:

- [1] 李雪兰,胡忠良,郑长怡,等. 胃肠道间质瘤的病理与免疫组化特征:附 20 例报告[J]. 中国普通外科杂志,2005,14(3):221-224.
- [2] 董谦,全志伟,殷敏智. 胃恶性间质瘤的临床诊治[J]. 中国普通外科杂志,2004,13(2):155-156.
- [3] Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med, 2002,347(7):472-480.
- [4] Smith WL, Langenhach R. Why three are too cyclooxygenase isozymes[J]. J Clin Invest, 2001,107(12):1491-1495.
- [5] 王昆,邢宝才,张青云,等. 环氧化酶-2 在肝癌细胞系中表达研究[J]. 中华普通外科杂志,2003;18(2):107-109.
- [6] 周瑞锦,许纯孝. 血管内皮细胞生长因子及肿瘤血管生成[J]. 国外医学泌尿系统分册,1997,17(1):1-3.
- [7] Prewett M, Huber J, Li Y, et al. Antivascular endothelial growth factor receptor monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors[J]. Cancer Res, 1999,59(20):5209-5218.
- [8] Fujiwaki R, Iida K, Kanasaki H, et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase[J]. Hum Pathol, 2004,33(2):213-219.