doi:10.11659/jjssx.02E019009

·基础研究·

胃癌组织中 SIRT-1、VEGF 的表达及临床意义

赵静雅[1],李明辉[2],田云霄[1],冯运章[2] (1.邯郸市中心医院病理科,河北 邯郸 056000;2.邯郸市中心医院普外二科,河北 邯郸 056000)

[摘 要] **目的** 探讨胃癌组织中沉默信息调节因子1(SIRT-1)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达及临床意义。**方法** 选取2016年6月至2018年6月本院胃癌患者120例,均接受胃癌手术切除术。采用免疫组化检测胃癌组织及其癌旁正常组织中SIRT-1、VEGF的表达。**结果** 胃癌组织SIRT-1、VEGF表达阳性率明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$);胃癌组织SIRT-1、VEGF的表达与TNM分期、浸润深度、浆膜受侵、淋巴结转移有关($P<0.05$),与性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、肿瘤直径无关($P>0.05$);胃癌组织SIRT-1与VEGF表达呈正相关($P<0.05$)。**结论** 胃癌组织中SIRT-1、VEGF呈高表达状态,且与胃癌的发生发展有关,可能共同促进了胃癌的生长、侵袭、转移等生物学行为。

[关键词] 胃癌;沉默信息调节因子1;血管内皮生长因子;表达
[中图分类号] R656.6+1;R34 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-02-04

Expression of SIRT-1 and VEGF in gastric cancer and its clinical significance

ZHAO Jing-ya[1], LI Ming-hui[2], TIAN Yun-xiao[1], FENG Yun-zhang[2] (1. Department of Pathology, Handan Central Hospital, Handan Hebei 056000, China; 2. Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan Hebei 056000, China)

Abstract: Objective To discuss the expression and clinical significance of silent information regulator 1 (SIRT-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in gastric cancer. **Methods** The gastric cancer tissues were obtained from 120 patients with gastric cancer who were treated with gastrectomy in our hospital from June 2016 to June 2018. The expression of SIRT-1 and VEGF in gastric cancer tissues and its adjacent normal tissues were detected by immunohistochemistry. **Results** The positive rates of SIRT-1 and VEGF expression in gastric cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expressions of SIRT-1 and VEGF in gastric cancer tissues were related to the TNM stage, invasion depth, serosal invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$), but they were not related to the gender, age, tumor location, differentiation degree and tumor diameter ($P>0.05$). The expression of SIRT-1 was positively correlated with the expression of VEGF in gastric cancer ($P<0.05$). **Conclusion** SIRT-1 and VEGF are highly expressed in gastric cancer tissues, and the SIRT-1 and VEGF are related to the occurrence and development of gastric cancer, they may promote the growth, invasion and metastasis of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; silent information regulator 1; vascular endothelial growth factor; expression

[基金项目] 河北省科技厅计划项目(162777224)
[通信作者] 李明辉,E-mail:276427201@163.com

[12] 孙克华, 卢亦成, 傅 华. 颅内迷走神经血管压迫和减压对血压影响的实验和临床研究[J]. 中华神经外科杂志,2006,22(3):154-157. doi:10.3760/j.issn:1001-2346.2006.03.008.
[13] 孙克华,卢亦成,胡国汉,等. 副神经血管减压、肌肉切断和肉毒素治疗痉挛性斜颈的比较[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(1):21-24. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.01.006.
[14] 于炎冰,张 黎,马延山,等. 改良 Foester-Dandy 手术治疗痉挛性斜颈[J]. 中华神经外科杂志,2005,21(2):88-90. doi:10.3760/j.issn:1001-2346.2005.02.007.
[15] 蒋美智,刘炳臣. 小脑动脉的观察与测量[J]. 解剖学报,1982,13(2):134-139. doi:10.16098/j.issn.0529-1356.1982.02.004.
[16] 尹乾坤,刘相名,朴明学,等. 小脑后下动脉动脉瘤的显微外科手术治疗[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(8):807-810. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.08.012.
[17] Weir B. Aneurysms affecting the nervous system[M]. Baltimore: Williams Wilkins,1987:489-491.
[18] Horowitz M, Kopitnik T, Landreneau F. Posteroinferior cerebellar artery aneurysms: surgical results for 38 patients[J]. Neurosurgery,1998,43:1026-1032. doi:I10.1227/01.NEU.0000126874.08468.89.
[19] Rhoton AL. The cerebellar arteries[J]. Neurosurgery,2004,47(13):529. doi:10.1097/00006123-200009001-00010.
[20] 曾司鲁,李旭光. 国人脑动脉系统的研究[J]. 解剖学报,1981,12(2):113-119. doi:10.16098/j.issn.0529-1356.1981.02.001.

(编辑:刘 艺)

胃癌是一种临床上最常见的消化系统恶性肿瘤，因其早期体征不明显，胃镜常规检查普及不足，多数患者确诊时已处于中晚期阶段。近年来随着人们生活饮食方式的改变，其发病率呈逐年上升的趋势。尽管治疗手段不断改善，但其预后水平往往较差，因此如何有效评估胃癌患者的病情具有重要的临床意义[1-2]。沉默信息调节因子1(silence information regulator，SIRT-1)是一种蛋白脱乙酰化酶，与肿瘤细胞的代谢、衰老、增殖、凋亡等有关[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)是一种具有促进血管新生作用的细胞因子，与肿瘤的血管生成有关[4]。目前，关于二者在胃癌中的作用报道较少。本研究通过检测胃癌组织及其癌旁正常组织中SIRT-1、VEGF的表达，探讨其在胃癌发生发展中的作用，以期为胃癌病情的临床评估提供参考，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入2016年6月至2018年6月在本院接受手术治疗的胃癌患者120例。其中男70例，女50例；年龄30～82岁，平均(62.71±6.52)岁；肿瘤直径2～8 cm，平均(4.16±0.64) cm；胃窦32例，胃体68例，贲门20例；低分化46例，中分化32例，高分化42例；淋巴结转移50例；浸润深度T1～T2者68例，T3～T4者52例；浆膜受侵64例；TNM分期分为Ⅰ期52例，Ⅱ期38例，Ⅲ期22例，Ⅳ期8例。纳入标准：①年龄在18岁以上；②女性非妊娠期、哺乳期；③无精神病病史；④接受手术切除治疗并经病理学检查为胃癌[4]。排除标准：①有血液、免疫、神经等系统疾病；②检查前有免疫、化疗、放疗、抗氧化等治疗史；③有心、肝、肾等严重性疾病；④有其他原发性癌症。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

主要试剂：鼠抗人SIRT-1、VEGF抗体购自上海领潮生物科技有限公司，免疫组织化学法试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒购自北京中杉金桥有限公司。免疫组化法检测：所有患者均于术后取胃癌组织及其癌旁正常组织，常规10%甲醛固定、石蜡包埋、5 μm厚度连续切片。玻片水化、抗原修复、过氧化氢去杂质后，加入1∶200的SIRT-1或VEGF一抗，4 ℃过夜，磷酸盐缓冲液(PBS)洗片后，加SIRT-1或VEGF二抗封闭40 min、DAB显色、苏木素复染3 min、脱水、封固。以PBS代替一抗为阴性对照，以已知SIRT-1、VEGF阳性表达的胃癌组织切片为阳性对照。

SIRT-1、VEGF表达评估：由2名病理科医师对切片染色结果行独立阅片，每张切片均在高倍显微镜下随机选择10个视野观察100个细胞，其中SIRT-1阳性信号(黄色或棕黄色颗粒)主要表达于细胞核及细胞质、VEGF阳性信号主要表达于细胞膜及细胞质，按阳性细胞百分率(小于5%为0分、5%～25%为1分、26%～50%为2分、51%～75%为3分、大于75%为4分)、染色强度(无色为0分、淡黄色为1分、黄色为2分、棕黄色为3分)评估，两项相加在4分及以上为阳性、3分及以下为阴性[3-4]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析，计数资料以率(%)表示，采用χ^2检验，等级资料采用秩和Z检验，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，符合正态分布的采用独立样本t检验，同组间差异采用配对t检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

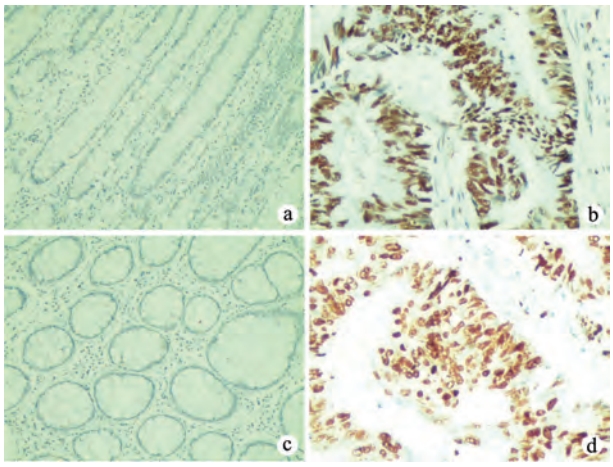
2 结果

2.1 胃癌组织及其癌旁正常组织SIRT-1、VEGF的表达

胃癌组织SIRT-1、VEGF阳性表达率明显高于癌旁正常组织，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1、图1。

表1 胃癌组织及其癌旁正常组织SIRT-1、VEGF表达比较[n=120，例(%)]

项目	SIRT-1		VEGF	
	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁正常组织	24(20.00)	96(80.00)	26(21.67)	94(88.33)
胃癌组织	84(70.00)	36(30.00)	96(80.00)	24(20.00)
χ^2	60.606		78.551	
P	<0.001		<0.001	



a：癌旁组织SIRT-1阴性；b：癌组织SIRT-1阳性；c：癌旁组织VEGF阴性；d：癌组织VEGF阳性

图1 SIRT-1和VEGF表达(×200)

2.2 胃癌组织中SIRT-1、VEGF表达与病理特征的关系

胃癌组织SIRT-1、VEGF表达与TNM分期、浸润深度、浆膜受侵、淋巴结转移有关($P<0.05$)，与性别、年龄、

肿瘤位置、分化程度、肿瘤直径无关($P>0.05$),见表2。

表2 胃癌组织中SIRT-1、VEGF表达与病理特征的关系(例)

病理特征		n	SIRT-1阳性($n=84$)	χ^2/Z	P	VEGF阳性($n=96$)	χ^2/Z	P
性别	男	70	50	0.163	0.686	58	0.857	0.355
	女	50	34			38		
年龄	<60岁	58	40	0.057	0.811	46	0.041	0.840
	≥60岁	62	44			50		
肿瘤直径	<5 cm	66	48	0.519	0.471	54	0.303	0.582
	≥5 cm	54	36			42		
肿瘤位置	胃窦	32	20	0.891	0.314	24	0.756	0.404
	胃体	68	52			56		
	贲门	20	12			16		
分化程度	高	42	28	0.921	0.267	32	0.850	0.364
	中	32	22			26		
	低	46	34			38		
淋巴结转移	是	50	44	13.224	0.000	48	13.714	0.000
	否	70	40			48		
浸润深度	T1~T2	68	42	9.334	0.002	48	6.023	0.014
	T3~T4	52	42			48		
浆膜受侵	是	64	58	27.781	0.000	62	24.408	0.000
	否	56	26			34		
TNM分期	Ⅰ	52	28	22.417	0.000	32	26.341	0.000
	Ⅱ	38	32			36		
	Ⅲ	22	16			20		
	Ⅳ	8	8			8		

2.3 胃癌组织SIRT-1与VEGF表达的关系

胃癌组织SIRT-1与VEGF的表达呈正相关($\chi^2=5.042$,$P=0.025$),见表3、图2。

表3 胃癌组织SIRT-1与VEGF表达的关系[例(%)]

项目	SIRT-1阳性	SIRT-1阴性	合计
VEGF阳性	78(92.86)	18(50.00)	96(80.00)
VEGF阴性	6(7.14)	18(50.00)	24(20.00)
合计	84(70.00)	36(30.00)	120(100)

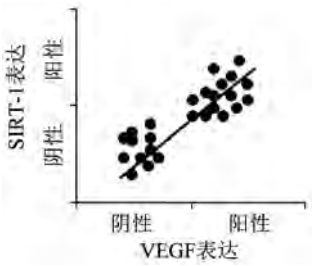


图2 SIRT-1与VEGF表达的关系

3 讨论

胃癌在我国发病率较高,其病因尚未明确,可能与遗传、生活、饮食、环境等有关,早期无明显症状或特异性症状,表现为恶心、呕吐、腹胀等常见消化道症状,晚期可导致贫血、消瘦、恶病质等[5-6]。目前,手术、化疗、放疗是治疗胃癌的常用方法,可有效缓解患者的临床症状,改善患者的生存状况,但因胃癌早期无特异性表现,多数患者被发现时已处于中晚期阶段,癌细胞的异常增殖、侵袭、转移等生物学行为导致疗效及预后较差,因此如何有效评估胃癌的病情进展情况对指导临床诊治具有重要的意义[7-8]。有研究显示,SIRT-1是一种蛋白去乙酰化酶,为Sirtuins家族成员之一,具有蛋白去乙酰化活性的作用,可依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸而参与细胞的能量代谢、增殖、凋亡等过程[9-10]。VEGF是目前诱导新血管生成最强的物质,可通过促进淋巴管内皮细胞分裂、增殖而使组织内部及其周围新生血管形成,从而维持组织生长发育所需的供血供氧[11-12]。本研究结果显示,胃癌组织中SIRT-1、VEGF阳性表达率较癌旁正常组织高,此结果与李明辉等[3]、张英辉等[4]的研究一致,表明SIRT-1、VEGF与胃癌的发生有关。这可能是由于在实体肿瘤的发生发展过程中,SIRT-1的高表达可调节肿瘤细胞的凋亡,尤其是影响与细胞凋亡及增殖相关的多种蛋白活性而抑制肿瘤细胞的凋亡,从而维持肿瘤的异常增殖、侵袭、转移等生物学行为[13-14]。VEGF在多种肿瘤中均呈高表达状态,其可能参与了肿瘤血管的形成,使肿瘤在发生发展中可持续获得充足的供血供氧[15-16]。因此,在胃癌的发生过程中,VEGF可能通过刺激SIRT-1的高表达而调节自身细胞的能量代谢、增殖、凋亡等过程,抑制胃细胞凋亡而使胃细胞能够快速生长,并尽可能地延缓胃细胞的凋亡,使胃细胞失去正常的生长死亡历程而趋向于癌变[17-18]。同时,胃癌肿瘤组织为维持其快速生长所需的大量血氧和营养物质,可能介导了VEGF等血管新生因子的高表达而促使肿瘤新生血管的形成,使新生血管能够持续为胃癌肿瘤组织的快速生长提供充足的血氧和营养物质,从而使肿瘤组织维持快速的生长状态,进一步加快了胃细胞的癌变进程[19-20]。

本研究中,TNM分期高、浸润程度深、浆膜受侵、淋巴结转移的胃癌组织SIRT-1、VEGF的阳性表达率较高,此结果与Li等[10]、沈源等[11]的研究一致,提示SIRT-1、VEGF与胃癌的生长、侵袭、转移等有关。这可能是由于在胃癌组织中,SIRT-1能抑制胃癌细胞凋亡,加快胃细胞的癌变进程,使肿瘤的生长加剧,从而使胃癌细胞随病情的快速进展而易出现侵袭、转移等生物学行为[21-22]。同时,VEGF阳性表达会刺激大量VEGF等血管新生因子合成,更显著地促使了肿瘤周围血管的新生,使胃癌组织能够获得更充足的血氧和营养物质以维持其快速生长,甚至侵袭、转移[23-24]。本研究还发现,胃癌组织SIRT-1与VEGF表达呈正相关,提示SIRT-1和VEGF可能在胃癌的发生发展中共同促进了胃癌的生长、侵袭、转移等生物学行为,但二

者之间的相互作用机制尚需深入研究了解。因此,本研究认为通过检测胃癌组织中 SIRT-1、VEGF 表达情况对评估胃癌生物学特性及病情转归具有重要的参考作用。对 SIRT-1、VEGF 阳性表达者说明其病情较为严重,且不良生存的风险较高,应加强病情监测,并及时作出相应的治疗方案调整,以改善患者病情转归。同时单一指标检测易受多种因素影响而导致评估误差,故应联合检测[25-26]。

综上所述,胃癌组织中 SIRT-1、VEGF 呈高表达状态,且与胃癌的发生发展有关,可能共同促进了胃癌的生长、侵袭、转移等生物学行为,提示 SIRT-1、VEGF 可作为胃癌诊治的新靶点,值得临床更进一步的研究。本研究也存在一定的局限性,如 SIRT-1、VEGF 在胃癌发生发展中的机制复杂,且本次研究纳入病例数较少,不足以代表所有病患情况,故应进行更大样本、更深入的研究。

[参考文献]

[1] 戴观荣,汤俊华,丁洪亮,等. Gankyrin 在胃癌及癌前病变中的表达及意义[J]. 局解手术学杂志,2016,25(9):651 - 654. doi:10.11659/jjssx.11E015123.

[2] Zheng B, Hao D, Guo H, et al. Correlation between the progression of cancer and the expression of matrix metalloproteinase-9 in metastatic spinal tumor[J]. J BUON,2018,23(5):1534 - 1539.

[3] 李明辉,赵静雅,董永杰,等. 沉默信息调节因子-1 及上皮性钙黏附素在胃癌中的表达及其相关性[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(12):1888 - 1892. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2018.12.021.

[4] 张英辉,闫 伟,乔宝军,等. COX-2、VEGF-C 蛋白在胃癌及癌前病变组织中的表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(10):1040 - 1043. doi:10.3969/j.issn.1671 - 4695.2018.10.011.

[5] 徐勇超,唐礼恭,李 星,等. 微小 RNA-1 对胃癌细胞中血管生成相关因子表达的影响[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(10):1871 - 1873. doi:10.3760/cma.j.issn.1001 - 9030.2018.10.028.

[6] Ma C, Xie J, Luo C, et al. OxLDL promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gastric cancer by upregulating VEGF-C expression and secretion[J]. Int J Oncol,2019,54(2):572 - 584. doi:10.3892/ijo.2018.4648.

[7] 方 瑜,王 琳,李桂梅,等. c-Met、VEGF、EGFR 和 HER-2 在 AFP 阳性胃癌中的表达研究[J]. 中国癌症杂志,2016,26(8):662 - 669. doi:10.19401/j.cnki.1007 - 3639.2016.08.004.

[8] Takahashi S, Murata S, Yoshino Y, et al. Gastric perforation related to concurrent use of nintedanib and ramucirumab[J]. Respirol Case Rep, 2018,7(1):e00383. doi:10.1002/rcr2.383.

[9] 张惠文,马德花,张 磊,等. SIRT-1 在不同宫颈组织中的表达及其临床意义[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(9):697 - 701.

[10] Li Z, Tang Y, Zhu S, et al. Ethanol extract of patrinia scabiosaefolia induces the death of human renal cell carcinoma 786-O cells via SIRT-1 and mTOR signaling-mediated metabolic disruptions[J]. Oncol Rep, 2018,39(2):764 - 772. doi: 10.3892/or.2017.6139.

[11] 沈 源,保丽玲,吴桂霞,等. 淋巴管密度、微血管密度与 VEGF 在胃癌中的生物学意义[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2018,39(3):223 - 228. doi:10.11778/j.jdxb.2018.03.006.

[12] Pang L, Wang J, Fan Y, et al. Correlations of TNM staging and lymph node metastasis of gastric cancer with MRI features and VEGF expression[J]. Cancer Biomark, 2018, 23(1):53 - 59. doi: 10.3233/CBM - 181287.

[13] 支小飞,华如衡,于鹏飞,等. 胃癌组织沉默信息调节因子-1 与上皮型钙粘附素表达及临床意义[J]. 临床军医杂志,2018,46(11):1327 - 1329. doi:10.16680/j.1671 - 3826.2018.11.23.

[14] Edatt L, Haritha K, Sruthi TV, et al. 2-Deoxy glucose regulate MMP-9 in a SIRT-1 dependent and NFkB independent mechanism[J]. Mol Cell Biochem,2016,423(1 - 2):197 - 206.

[15] 樊振军,邹亚君,郑文龙. 进展期胃癌患者的 VEGF-C 蛋白表达情况及其临床意义分析[J]. 癌症进展,2017,15(12):1420 - 1422. doi:10.11877/j.issn.1672 - 1535.2017.15.12.15.

[16] Zhang J, Xu J, Dong Y, et al. Down-regulation of HIF-1α inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6):BSR20180741. doi:10.1042/BSR20180741.

[17] 李 扩,许秋然,刘 欣,等. miR-204 通过下调 Bcl-2 和 Sirt1 表达抑制肝癌细胞生长[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(2):168 - 172.

[18] Ye G, Kan S, Chen J, et al. Puerarin in inducing apoptosis of bladder cancer cells through inhibiting SIRT1/p53 pathway[J]. Oncol Lett, 2019,17(1):195 - 200. doi:10.3892/ol.2018.9600.

[19] 廖 桀,杨新萍. VEGF 在胃癌中的表达与临床病理特征及预后的关系[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(9):25 - 27. doi:10.19347/j.cnki.2096 - 1413.201809012.

[20] Lian L, Li XL, Xu MD, et al. VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer[J]. BMC Cancer,2019,19(1):183. doi:10.1186/s12885 - 019 - 5322 - 0.

[21] 牛静伟,张勤生,王桂菊. 去乙酰化酶 1 在肝癌干细胞更新中的机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2018,27(1):79 - 84. doi:10.3969/j.issn.1006 - 5709.2018.01.018.

[22] Dell′Omo G, Crescenti D, Vantaggiato C, et al. Inhibition of SIRT1 deacetylase and p53 activation uncouples the anti-inflammatory and chemopreventive actions of NSAIDs[J]. Br J Cancer,2019,120(5):537 - 546. doi:10.1038/s41416 - 018 - 0372 - 7.

[23] 张建军,邹建平,马晓雁,等. 胃癌组织中 COX-2、NF-κB 及 VEGF 的表达及与血管生成的关系[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(12):1263 - 1266. doi:10.3969/j.issn.1008 - 8849.2018.12.003.

[24] Fu JD, Yao JJ, Wang H, et al. Effects of EGCG on proliferation and apoptosis of gastric cancer SGC7901 cells via down-regulation of HIF-1α and VEGF under a hypoxic state[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(1):155 - 161. doi:10.26355/eurrev_201901_16759.

[25] 杨云鹏,刘 莉,李 慧. MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 在胃癌患者中的表达及意义[J]. 局解手术学杂志,2016,25(9):625 - 628. doi:10.11659/jjssx.03E016107.

[26] Ye T, Yang M, Huang D, et al. MicroRNA-7 as a potential therapeutic target for aberrant NF-κB-driven distant metastasis of gastric cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):55. doi: 10.1186/s13046 - 019 - 1074 - 6.

(编辑:左艳芳)