胃癌 HIF-1α 表达及其与胃癌术后复发的相关性研究

高树全,仲婷婷,催大鹏 (北方学院附属第一医院肝胆外科,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探究 HIF-1α 在胃癌患者血清中表达以及术后复发的相关性,明确 HIF-1α 在胃癌术后复发预后中的意义。**方法** 选取于我院行胃癌根治术后复发的患者 80 例为观察组,术后 5 年及 5 年以上无复发患者 50 例为对照组。对比 2 组患者 HIF-1α 的免疫组化情况、VEGF 表达情况,分析 HIF-1α 与 VEGF 和胃癌复发的相关性。**结果** 观察组胃组织中 HIF-1α、VEGF 表达阳性率分别为 77.50%、73.75%,显著高于对照组 12.00%、10.00%。经单因素分析可知,胃癌的癌症相关性指标与 VEGF 以及 HIF-1α 具有相关性。Spearman 分析法进行分析,发现肿瘤复发性与 VEGF、HIF-1α 呈正相关($r=0.458$,$P=0.000$);HIF-1α 阳性组 1 年生存率为 45.16%,平均生存时间为(8.62±2.32)个月,显著低于阴性组 1 年生存率 77.77% 及平均生存时间(18.96±3.14)个月。Cox 分析法对胃癌进行风险模型分析发现 VEGF 与 HIF-1α 的表达是本病复发的高危因素。**结论** HIF-1α 与 VEGF 在胃组织中的表达与胃癌复发有着非常密切的关系,可以作为评价胃癌复发的相关指标。

[关键词] 胃癌复发;HIF-1α 表达;VEGF

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0287-03

HIF-1α expression in gastric cancer and its correlation with gastric cancer recurrence

GAO Shu-quan, ZHONG Ting-ting, CUI Da-peng (Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To study the expression of HIF-1α and and its correlation with gastric cancer recurrence, and to identify its prognosis evaluation in gastric cancer recurrence. **Methods** 80 patients with gastric cancer recurrence after radical surgery were selected as the observation group, and 50 patients without gastric cancer recurrence 5 or more than 5 years after surgery were selected as the control group. The immunohistochemical situation and expression of VEGF of the two groups were compared, and the correlation of HIF-1α and VEGF and gastric cancer recurrence were analyzed. **Results** The positive expression rate of HIF-1α and VEGF were 77.50% and 73.75% respectively in the observation group, which were significantly higher than 12.00% and 10.00% in the control group. Univariate analysis showed that the related indices such as degree of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, vascular invasion, and TNM clinical stage were associated with VEGF expression and positive expression of HIF-1α. The Spearman correlation analysis showed that HIF-1α and VEGF was positively correlated ($r=0.458$, $P=0.000$). 1 -year survival rate of HIF-1α-positive group was 45.16%, and the average survival time was (8.62±2.32) months, which was significantly lower than 77.77% and (18.96±3.14) months respectively in the negative group. Cox risk model analysis showed that HIF-1α and VEGF expression were high risk factors for gastric cancer recurrence. **Conclusion** HIF-1α and VEGF expression have a very colse correlation with gastric cancer recurrence, and it can be used as evaluation of gastric cancer recurrence and prognosis.

Keywords: gastric cancer recurrence; HIF-1α expression; VEGF

胃癌是消化系统中最常见的恶性肿瘤,目前能够从根本上治愈胃癌的方法即胃癌根治术[1]。虽然胃癌根治术能够使胃癌患者的生活质量提高,但治疗后患者易复发,加之患者曾经行胃癌切除手术的经历将使

doi:10.11659/jjssx.06E014318

[收稿日期] 2014-10-18 [修回日期] 2014-11-10

[4] 胡启翔,郝朝辉,高东宁. 美容缝合法在小儿疝手术中的应用[J]. 中国美容医学,2013,22(4):440-442.

[5] 廖 滔. 改良式剖宫产腹壁横切口皮肤美容缝合方法探讨[J]. 华夏医学,2012,25(1):92-93.

[6] 王成志,赵雪峰,韦 剑. 改良式小切口甲状腺瘤切除+美容缝合 66 例体会[J]. 当代医学,2010,16(32): 78.

[7] 段惠静,胡艳波,苏晓华,等. 美容切除颜面部皮肤色素痣的临床分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2008,29(14):1733.

[8] 陈 亮,毋巨龙,李世荣. 小耳畸形再造术的局部解剖学带教[J]. 局解手术学杂志,2012,21(6):692.

[9] 范启江,韦 星,戴骏骏,等. 鼻翼软骨解剖学观测的临床意义[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(50):9846-9849.

[10] 陈 东,王珮华,石润杰,等. 97 例开放性鼻外伤的功能和形态重建[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2010,16(5):366-369.

(编辑:左艳芳)

胃癌复发的概率上升,这也是我们探索胃癌复发与转移机制的原因。目前胃癌的复发与转移已经成为胃癌治疗研究的新方向[2]。有文献[3]报道缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)与血管内皮生长因子(VEGF)能够促进血管的生成。在正常人体内,这 2 种因子的含量非常低,但胃癌患者体内,这种因子的含量异常升高,我们推测这 2 种因子的含量与胃癌肿瘤的发展呈相关性。本文使用免疫组织化学法测定胃癌组织中 HIF-1α、VEGF 的具体分布情况,结合测定结果分析 HIF-1α、VEGF 与胃癌复发以及转移之间的线性关系,为临床胃癌的研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 6 月至 2014 年 6 月在我院进行过胃癌根治切除手术的患者资料,术后胃癌复发患者 80 例为观察组,其中男 37 例,女 43 例,年龄 35 ~ 65 岁,平均(58.5 ± 5.7)岁;选取在我院行胃癌根治切除术,随访 5 年及以上无复发病的患者 50 例为对照组,其中男 28 例,女 22 例,年龄为 38 ~ 63 岁,平均(57.5 ± 7.4)岁;对患者进行超声,CT 等检测,排除第 2 次原发胃癌患者,保证研究对象的所有临床病理资料的完整性、准确性以及实时性。患者签署知情同意书,由医院伦理委员会全程跟踪。

1.2 方法

经胃镜(GIF-XP20 型)对病变部位采取组织活检,诊断标准参照病理诊断《全国胃癌协作组制定的诊断标准》[4]执行。对 HIF-1α、VEGF 水平检测采取免疫组化方法。操作步骤:用 EDTA 对 HIF-1α 进行热修复 20 min,对 VEGF 热修复 2 min,修复后使用冷水、PBS 缓冲液冲洗。苏木精染色后,脱水,成片。阴性对照参照代替一抗样本的 PBS1 缓冲液。对样本参数的免疫组织进行判断参考以下原则:①若 HIF-1α 表达为阳性,我们则可以在细胞核内见到棕黄色或黄色颗粒。VEGF 表达阳性则体现为黄色或棕黄色颗粒。②放大倍数 100 倍,镜下观察细胞着色水平,将着色不同水平分成 0 ~ 3 级,随机选取样本中的 3 个有效区域,使用放大倍数为 400 倍,镜下对细胞进行计数,以 500 为一个计数单位,阳性细胞的比率在 10% 以下为1 级,在 10% ~ 50% 为 2 级,大于 50% 的为 3 级;③级数计算:将着色不同水平分级与阳性细胞比率分级所测得结果相乘,0 级为阴性,1 ~ 3 级为弱阳性,4 ~ 6 级为中度阳性、6 级以上为重度阳性。

1.3 统计学分析

实验数据使用 SPSS 19.0 软件包统计分析肿瘤发展因素与 HIF-1α 与 VEGF 的含量之间的关系,Spearman 分析法分析 2 组患者的相关性,Cox 分析法对胃癌进行风险模型分析,以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 VEGF 与 HIF-1α 表达情况

Spearman 法进行相关分析后,得出 HIF-1α 与 VEGF 呈正相关($r = 0.458$, $P = 0.000$)。观察各组胃组织中 VEGF、HIF-1α 阳性表达明显高于对照组(表 1、2),染色结果见图 1。

表 1 各组胃组织中 VEGF 表达情况

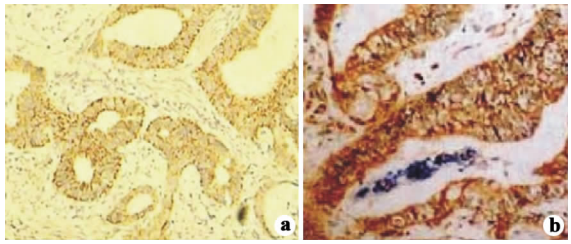
分组	n	VEGF 表达[例(%)]				阳性率(%)
		−	+	++	+++	
观察组	80	21(26.25)	28(35.00)	24(30.00)	7(8.75)	73.75*
对照组	50	45(90.00)	3(6.00)	2(4.00)	0(0)	10.00

*:与对照组比较,$P < 0.05$

表 2 各组胃组织中 HIF-1α 表达情况

分组	n	HIF-1α 表达[例(%)]				阳性率(%)
		−	+	++	+++	
观察组	80	18(22.5)	24(30.0)	24(30.0)	14(17.5)	77.50*
对照组	50	44(88.0)	4(8.0)	2(4.0)	0(0)	12.00

*:与对照组比较,$P < 0.05$



a:缺氧诱导因子-1α;b:血管内皮生长因子

图 1 HIF-1α 和 VEGF 在胃癌组织中阳性表达

2.2 胃癌高风险因素分析

复发组中胃癌 HIF-1α 阳性率与临床病理因素的相关性分析结果提示(表 3):HIF-1α 阳性率与胃癌分化程度、淋巴结转移与否、TNM 临床分期及 VEGF 表达密切相关。而胃癌 1 年生存率和平均生存时间 HIF-1α 阴性表达患者明显高于阳性表达患者,差异有统计学意义(表 4)。通过 Cox 法进行风险模型分析,HIF-1α($OR = 3.145$, 95% CI:1.665 ~ 4.027)与 VEGF($OR = 3.012$, 95% CI:1.244 ~ 3.886)是引起胃癌复发的重要因素。

表 3 胃癌复发组 HIF-1α 阳性率与临床病理特征的相关性分析[例(%)]

病理特征	年龄		分化程度		淋巴移结转		TNM 临床分期		VEGF	
	>60	≤60	未分化或低分化	中、高分化	有	无	I、II 期	III、IV 期	阴性	阳性
HIF-1α 阳性率	29(76.31)	33(78.57)	32(68.08)	30(90.91)	36(94.74)	26(61.90)	20(54.05)	42(97.67)	10(47.62)	52(88.13)
χ^2	0.058		5.792		12.333		21.701		14.580	
P 值	0.809		0.016		0.000		0.000		0.000	

表 4 患者 1 年生存率和平均生存时间比较

分组	n	1 年生存率(%)	平均生存时间(月)
HIF-1α 阳性	62	28(45.16)	8.62 ±2.32
HIF-1α 阴性	18	14(77.77)	18.96 ±3.14
χ^2/t 值		8.225	7.265
P 值		0.000	0.000

3 讨论

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,胃癌根治术为治疗本病的常用方法,能明显提高患者的生活质量,减少痛苦[5-6],但治疗后部分胃癌患者容易复发。胃癌的早期症状不易表现出来,大多数患者发现胃癌且接受根治手术治疗时,胃癌已经到了进展期[7]。在这一阶段,虽然对患者进行了根治手术治疗,但是胃癌复发的概率仍然较高。而如果在胃癌早期对胃癌患者进行根治手术治疗,并且在之后对其进行观测随访,结果表明,胃癌前期治愈后的胃癌复发率为胃癌进展期复发率的13%[8]。在胃癌进展期进行根治手术治疗后复发病率高达75%[9]。所以为了提高胃癌患者手术之后的生存率,延长生存时间,我们对诱发胃癌患者根治手术治疗之后复发率的相关因素进行了系统的分析。

根据目前的研究表明,HIF-1α、VEGF 的共同作用是导致胃癌根治手术之后复发的主要原因,其中促进肿瘤血管生成是促进胃癌肿瘤发展的前提条件[10]。在肿瘤患者的体细胞中,癌细胞的抑制因子与癌细胞的促进因子之间的平衡被打破,癌细胞的促进因子活跃度十分高,癌细胞的抑制因子的活跃度很低。VEGF 因子在细胞中的主要作用就是促进血管的生产,在对正常人与肿瘤患者的检查中发现,正常人 VEGF 的含量非常低,但是患有肿瘤的患者 VEGF 的含量往往较高[11]。除此之外,VEGF 还有其他的功能,比如加速淋巴管内皮细胞的形成与增殖,促进淋巴管的形成,而且还可以增加淋巴血管之间的通透性,加速淋巴血管转移,所以肿瘤恶性程度与 VEGF 含量有着紧密的联系。VEGF 可使体内出现免疫识别障碍,机体认定肿瘤组织为正常组织,从而产生正常的新陈代谢,促进 HIF-1α 生成,可强化肿瘤因子的转录,进一步增加 VEGF 的生成量,从而进一步促进肿瘤组织的发展[12]。

胃癌复发组 HIF-1α 与临床病理特征的相关性分析显示[8],对胃癌复发性具有影响的因子包括胃癌分化程度、胃癌淋巴结转移与否、胃癌浸润程度、胃癌 TNM 分期与 VEGF 的表达等。张磊等[13]对 53 例胃癌复发患者组织中的 HIF-1α 表达进行了测定,发现阳性表达率与胃癌肿瘤大小以及与肝转移情况有直接关系。文献报道[14]检测 HIF-1α 在胃癌组织中的表达能够推测胃癌的远端转移,进而推测胃癌的复发与 HIF-1α 关系密切。刘勇等[15-16]对胃癌手术患者的预后情况进行分析,发现己糖激酶-Ⅱ与 HIF-1α 关系着胃癌分化、胃癌肿瘤的大小以及胃癌的临床分期。可作为对胃癌术后患者复发的影响因素。本研究结果表明肿瘤发展速度与细胞体内的 HIF-1α 含量有着明显的线性关系,HIF-1α在肿瘤的发展的过程中起到了重要的促进作用。本组实验结果表明:与对照组相比,观察组中 HIF-1α 的阳性表达明显更多,提示胃癌患者的 HIF-1α 的变化与病情状况有关;2 组 VEGF 阳性表达中,观察组明显多于对照组,提示胃癌患者的 VEGF 表达与病情状况有关。因此,可以认为检测胃癌患者 VEGF 和HIF-1α情况,对于胃癌患者复发的预测具有重要意义。

[参考文献]

[1] 张 艳,季 峰,黄立江,等. 内镜黏膜下剥离术在高龄早期胃癌患者中的治疗价值[J]. 中华消化杂志,2014,34(1):52 -55.

[2] 韩 静,余江流,凌志强. 早期胃癌特征性 miRNA 筛选[J]. 中华胃肠外科杂志,2014,17(2):175 -179.

[3] 邹小农,孙喜斌,陈万青. 2003 -2007 年中国胃癌发病与死亡情况分析[J]. 肿瘤,2012,32(2):109 -114.

[4] 胡建昆,陈心足. 进展期胃癌治疗方式合理选择及评价[J]. 中国实用外科杂志,2011,31(8):720 -722.

[5] 余佩武. 腹腔镜胃癌手术的进展与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志,2011,18(2):105 -109.

[6] 李 佑,臧 潞,胡伟国,等. 腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌的临床对照研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,(12):899 -902.

[7] 杜建军,双剑博,郑建勇,等. 完全腹腔镜与腹腔镜辅助胃癌根治术的比较[J]. 中华普通外科杂志,2011,26(1):1 -4.

[8] 蒋晓东,戴 鹏,宋大安,等. HIF-1α,VEGF,VEGFR2 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2011,16(3):386 -388.

[9] 王洪海,李连宏,毛 俊,等. 乳腺癌中干细胞标志物 ALDHl 及 VHL/HIF-1α 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(6):598 -602.

[10] 李国元,赵久达,王 成,等. HIF-1α 和 VEGF 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 中国癌症杂志,2010,20(8):602 -606.

[11] 梁雅静,郝金成,王洪远,等. 胃癌组织中 Survivin 和 HIF-1α 的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(6):1194 -1196.

[12] 刘长兵,吴继锋. 胃癌中 TGF-β1,HIF-1α,VEGF 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(7):733 -736.

[13] 张 磊,孙雪竹,孙景洲,等. 胃癌中 HIF-1α,EZH2 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(12):1364 -1366.

[14] 吴 军,张志广,李 熳,等. 胃癌组织中 HIF-1α,Bax,Bcl-2 的表达及意义[J]. 天津医科大学学报,2010,16(2):226 -228.

[15] 刘 勇,路名芝,袁 晟,等. 胃癌组织中 P53 和泛素对缺氧诱导因子-1α 表达的影响[J]. 中华胃肠外科杂志,2004,7(1):61 -64.

[16] 蔡刁龙,朱光辉,翁杰锋. 缺氧对人胃癌细胞的细胞周期调控及己糖激酶Ⅱ表达的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(3):17 -18.

(编辑:周小林)