维普资讯 http://www.cqvip.com



文章编号:0253-3626(2004)06-0772-02

# VEGF 在乳腺癌组织的表达及其临床意义

孙治君[1], 周 鑫[1], 姚榛祥[1], 管小琴[2], 李圆圆[2]

(1.重庆医科大学临床学院普外科,重庆 400016;2.重庆医科大学基础医学院病理教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究乳腺癌组织 VEGF 变化规律,探讨 VEGF 与乳腺癌预后的关系。方法:应用免疫组化检测 63 例良恶性乳腺组织中 VEGF 的表达,并比较其阳性表达率和程度的差异。结果:复发乳腺癌、无复发乳腺癌和多原发乳腺癌组织 VEGF 阳性表达率均较乳腺纤维腺瘤组织高,复发乳腺癌 VEGF 阳性表达程度高于无复发乳腺癌和多原发乳腺癌。结论:VEGF 可反映癌细胞侵袭转移活性,VEGF 过表达预测乳腺癌复发具有一定价值。

【关键词】乳腺癌;血管内皮生长因子;预后

【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-02-16

## Expression and significance of VEGF in primary breast carcinoma tissues

*SUN ZhiJun, et al*

(*Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the expression of VEGF in primary breast carcinoma tissues and to evaluate the predictive significance in recurrence of the primary breast carcinoma. *Methods*: Expression of VEGF in 63 benign and malignant breast paraffin-embedded specimens was determined and the difference in the positive rate and the intensity of positive reaction of VEGF were compared. *Results*: The positive rate of VEGF was significantly increased in malignant breast tissues compared with benign breast tissues. While the positive intensity of VEGF was significantly increased in tissues with recurrence of the primary breast carcinoma compared with the tissues of no recurrence of breast carcinoma and multiple breast carcinoma. *Conclusion*: The expression of VEGF may indicate the proliferating activity of carcinoma cell. The positive intensity of expression of VEGF may be valuable in prediction of the recurrence of primary breast carcinoma.

【Key words】Primary breast carcinoma; VEGF; Prognosis

新生血管生成在恶性实体肿瘤的发生、发展和转移与复发中具有重要作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成因子中促进血管生成作用的重要因子。我们对比分析了乳腺良、恶性病变组织 VEGF 的表达,探讨其与乳腺癌的预后关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

53 例乳腺癌石腊包理组织标本,分为无复发乳腺癌组,复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组。无复发乳腺癌组 18 例,取自治疗后已随访 3~5 年无复发转移的乳腺癌病人。临床分期 8 例为Ⅱa 期,10 例为Ⅱb 期。年龄 32~70 岁,平均 51 岁。复发乳腺癌组 29 例,取自治疗后随访 3 年内出现胸壁复发或锁骨上淋巴结或骨、肺、肝、脑脏器转移的乳腺癌病人。临床分期Ⅱ期 20 例(4 例为Ⅱa 期,16 例为Ⅱb 期),Ⅲ期 9 例(3 例为Ⅲa 期,6 例为Ⅲb 期)。年龄 35~71 岁,平均 53 岁。多原发乳腺癌组 6 例,取自曾治疗的乳腺癌病人手术切除的乳腺癌组织。其中 4 例为双侧原发乳腺癌。1 例为乳腺癌与恶性神经鞘瘤。1 例为乳腺癌与甲状腺癌。临床分期Ⅱa 期 4 例,Ⅱb 期 2 例。年龄 35~69 岁,平均 50 岁。53 例乳腺癌病理组织学及核分级和雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)检测结果见表 1。10 例乳腺纤维腺瘤石腊包理组织标本。病人年龄 28~52 岁,平均 40 岁,所有病人均为女性。

### 1.2 诊断标准

乳腺癌和乳腺纤维腺瘤的病理诊断参照肿瘤病理学[1]的标准。乳腺癌临床分期根据国际抗癌联盟(UICC)恶性肿瘤 TNM 分类分期(1997 年版)[2]为标准。与 T-原发肿瘤,N-区域淋巴结,M-远处转移 3 个指标相关。乳腺癌组织学及核分级(Scarff-Bloom-Richardson, SBR 分类)标准参

作者介绍:孙治君(1962- ),男,主任医师,博士,主要研究方向:乳腺、甲状腺、胰腺外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com



照肿瘤病理学[1]，与腺管形成的程度，细胞核多形性，核分裂计数 3 个指标相关。多原发癌根据第 1、2 原发癌病理形态不同为标准。双侧乳腺癌病理形态相同时，根据术前的临床检查和术后切除标本无区域淋巴结和远隔器官转移为双侧原发乳腺癌标准[3]。术前临床检查和术后切除标本有区域淋巴结和远隔器官转移为双侧转移乳腺癌。

1.3 免疫组化

5μm 连续切片用于 H.E 染色及免疫组化染色，采用 SP 法作 VEGF 染色，各批处理均设阳性对照和阴性对照。试剂为福州迈新生物技术公司购买。SP 染色基本步骤：石腊切片脱蜡至水；加过氧化酶阻断溶液（试剂 A）；加非免疫性动物血清（试剂 B）；加抗 VEGF 抗体；加生物素标记第二抗体（试剂 C）：加链霉菌素抗生物素蛋白一过氧化物酶溶液（试剂 D）：加 DAB 溶液，苏木素复染，中性树胶封固。每步骤间 PBS 冲洗 3 次。

1.4 判断标准

细胞核和细胞膜棕黄色染色为 VEGF 阳性表达，无阳性细胞记为（－），阳性细胞数在 100 个瘤细胞＜25% 记为（＋）；25%～50% 为（＋＋）；＞50% 为（＋＋＋）。

1.5 统计学处理

采用 $\chi^2$ 检验比较各组 VEGF 阳性表达率及与临床分期、组织学分级、激素受体相关性。$t$ 检验比较阳性染色细胞半定量值。$P<0.05$ 为有显著性差异。

**表 1 53 例乳腺癌组织学及核分级和雌、孕激素受体情况***

| | 无复发乳腺癌组（$n=18$） | 复发乳腺癌组（$n=29$） | 多原发乳腺组（$n=6$） |
|---|---|---|---|
| 组织学及核分级（SBR） | | | |
| Ⅰ | 9 | 1 | 1 |
| Ⅱ | 6 | 15 | 4 |
| Ⅲ | 3 | 13 | 1 |
| 激素受体 | | | |
| ER（＋）PR（＋） | 8 | 7 | 1 |
| ER（＋）PR（－） | 4 | 5 | 2 |
| ER（－）PR（＋） | 4 | 5 | 2 |
| ER（－）PR（－） | 2 | 12 | 1 |

*ER：雌激素受体；PR：孕激素受体。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ：组织学分级Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级。

**表 2 各组良恶性乳腺病变组织 VEGF 表达**

| | 例数 | VEGF | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | － | ＋ | ＋＋ | ＋＋＋ | 阳性率 |
| 乳腺纤维腺瘤组 | 10 | 9 | 1 | | | 10 |
| 复发乳腺癌组 | 29 | 6 | 6 | 9 | 8 | 79 |
| 无复发乳腺癌组 | 18 | 5 | 9 | 4 | | 72 |
| 多原发乳腺癌组 | 6 | 2 | 3 | 1 | | 67 |

## 2 结 果

### 2.1 VEGF 表达

VEGF 免疫组化染色结果见表 2。复发乳腺癌组 VEGF 阳性表达率（79%），无复发乳腺癌组阳性表达率（72%）和多原发乳腺癌组阳性表达率（67%）与乳腺纤维腺瘤组（10%）比较，$P<0.05$。复发乳腺癌组 VEGF 阳性表达程度较无复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组 VEGF 阳性表达程度高，$t=2.41$，$P<0.05$；$t=2.11$，$P<0.05$。多原发乳腺癌组与无复发乳腺癌组 VEGF 表达程度无显著差异，$P>0.05$。

### 2.2 VEGF 表达与临床分期、组织学分级和激素受体的相关性

复发乳腺癌组 VEGF 表达与临床分期正相关，$\chi^2=14.9$，$P<0.01$，列联系数 $P=0.45$；但与组织学分级和激素受体无相关性，$P>0.05$。无复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组 VEGF 表达与临床分期、组织学分级、激素受体无相关性，$P>0.05$。

## 3 讨 论

肿瘤的发生发展与血管生成密切相关。新生血管生成是肿瘤生长的必要条件，当实体肿瘤生长达到或超过 1mm 时，就需要新生血管的营养支持[4]。血管生成对肿瘤的侵袭转移也至关重要。血管生成是一个多步骤的连续过程，由血管生成相关因子调控。血管生成相关因子包括两类：一类是促进血管生成的因子，包括血管内皮生长因子，成纤维细胞生长因子等；另一类是血管生成抑制因子，包括凝血栓蛋白，γ－干扰素等。

在刺激血管生成因子中 VEGF 是最重要的一种因子。VEGF 是一种内皮细胞特异性有丝分裂原，当与其酪氨酸蛋白激酶型膜受体结合，能刺激血管内皮细胞的分裂增殖，促进血管生成[5]。VEGF 还能诱导血管渗漏，从而导致血管外纤维蛋白胶的形成，后者是内皮细胞和肿瘤细胞生长的支持物。本实验复发乳腺癌组，无复发乳腺癌组，多原发乳腺癌组 VEGF 阳性表达率均高于乳腺纤维腺瘤组，有显著差异，表明 VEGF 的表达与乳腺癌的生长有关。

肿瘤生长过程中，血管生成相关因子分泌紊乱，VEGF 诱发的新生血管结构异常，排列紊乱，基底膜不完整；其血管壁很薄，易通透，肿瘤（下转第 783 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com



高耐药率说明我院分离出的产 ESBLs 菌株有明显的多重耐药特点，是否与编码 ESBLs 的质粒同时携带了耐多药基因相关，需进一步研究。63 株产酶菌中，对美洛匹林和亚胺培南耐药的各仅有 1 株，中度敏感分别有 3 株、2 株，其余敏感，表明它们对产 ESBLs 菌株仍有良好的抗菌活性，仍是治疗产 ESBLs 菌株的最可靠药物。

PCR 结果表明我院产 ESBLs 肠杆菌科细菌绝大多数产 SHV 型 β－内酰胺酶，而同时携带 2 种或 2 种以上的基因型的菌株也占有较大比例(36.5%，23/63)，原因可能是：①质粒上有 2 种或 2 种以上 ESBLs 的编码基因；②产 ESBLs 菌株同时产 TEM－1、TEM－2 或 SHV－1 型广谱酶。而含 CTX－M 型基因的菌株占 25.4% 的比例，说明 CTX－M 型 ESBL 虽然是近年才发现的 ESBLs 家族中的新成员[7]，但在我院已有流行。但该 CTX－M 型酶属何种类型还需进一步确认。

## 参 考 文 献

[1] Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended－spectrum beta－lactamases in a tertiary－care medical center[J]. J clin Microbiol, 1997; 35: 2061－2067.

[2] Medeires AA. Evolution and dissemination of β－lactamase accelerated by generations of β－lactama antibiotics[J]. Clin Infect Dis, 1997; 24(Suppl): s19.

[3] NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement [J]. 1999; M100－S9, 19(1): 45－50.

[4] 卢圣栋，主编. 现代分子生物学实验技术[M]. 北京：高等教育出版社，1993: 108.

[5] Du Bios SK, Marriatt MS, Amyes SGB. TEM－ and SHV－derived extended－spectrum β－lactamases: relationship between selection, structure and function [J]. J Antimicrob Chemother, 1995; 35: 7－22.

[6] Bush g, Jacoby GA, Medeires AA. A functional classification scheme for β－lactamases and its correlation with molecular structure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995; 39: 1211－1233.

[7] Baraniak A, Fiett J, Sulikowska A, et al. Countrywide spread of CTX－M－3 extended－spectrum β－lactamase－producing microorganisms of the family Enterobacteriaceae in Poland[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002; 46: 151－160.

(上接第 773 页)细胞容易穿透到血管内，给肿瘤转移提供机会[6,7]。肿瘤新生血管这种特殊结构是导致肿瘤转移的重要机制。本实验复发乳腺癌组，无复发乳腺癌组，多原发乳腺癌组 VEGF 阳性表达率间无显著差异。复发乳腺癌组 VEGF 阳性表达程度高于无复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组，有显著差异。无复发乳腺癌组 VEGF 阳性表达程度与多原发乳腺癌组无显著差异。复发乳腺癌组 VEGF 阳性表达与肿瘤分期正相关。而乳腺癌临床分期与肿瘤大小、淋巴结转移状况及有无远处转移等指标相关。故表明 VEGF 阳性表达程度强，乳腺癌瘤大，淋巴结转移多，肿瘤易于复发转移。

## 参 考 文 献

[1] 刘复生，刘彤华. 肿瘤病理学[M]. 第 1 版，北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1997; 1599－1663.

[2] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 第 1 版，北京：科学技术文献出版社，2000; 391－397.

[3] Leis HP Jr. Bilateral breast cancer[J]. Surg Clin N Amer, 1987; 58(4): 833－837.

[4] Bochm－Viswanathan T. Is angiogenesis inhibition the Holy Grail of cancer therapy[J]. Curr Opin Oncol, 2000; 12(1): 89－94.

[5] Giatromanolaki A, Sivridis E, Brekken R, et al. The angiogenic vascular endothelial growth factor/flk－1(KDR) receptor pathy in patients with endometrial carcinoma[J]. Cancer 2001; 92(10): 2569－2577.

[6] Kenneth L, Van Golen, Wu Zhifen, et al. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the in flammatory breast cancer phenotype[J]. Cancer Res, 2000; 60(11): 5832－5838.

[7] Masuya D, Huang CIC, Liu D, et al. The introtumoral expression of vascular endothelial growth factor and interleukin－8 associated with angiogenesis in non－small cell lung carcinoma patients[J]. Cancer, 2001; 92(10): 2628－2638.