DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.24.009
第26卷第24期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 24
2004年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2004

文章编号:1000-5404(2004)24-2197-03

论著

VEGFR-3在食管鳞癌中的表达及意义

马惠文,梁 后杰 (第三军医大学西南医院肿瘤科,重庆 400038)

提 要:目的 研究VEGFR-3在食管鳞癌中的表达特点及预后。方法 用免疫组织化学染色方法技术检测156例食管鳞癌组织中VEGFR-3的蛋白表达,结合临床资料分析随访3年的47例病例。结果 有淋巴结转移的病例中VEGFR-3的表达明显高于无淋巴结转移组,VEGFR-3的表达与临床病理分期有相关性。47例随访3年的病例分析也表明VEGFR-3的表达与淋巴结转移有明显相关性($P<0.05$)。结论 VEGFR-3的表达与食管鳞癌的临床病理特点及预后有相关性。

关键词:食管鳞癌;免疫组化;VEGFR-3;预后
中图法分类号:R392.3;R394.2;R735.1 文献标识码:A

VEGFR-3 expression in esophageal carcinoma and its significance

MA Hui-wen, LIANG Hou-jie (Department of Oncology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate of the expression of vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3) and its relationship with the prognosis of esophageal carcinoma. **Methods** VEGFR-3 in 156 cases of esophageal carcinoma tissues was detected by immunohistochemistry. The follow-up data for 3 years in 47 cases were analyzed. **Results** The VEGFR-3 expression in esophageal carcinoma tissues with lymph node metastasis was higher than that in those without lymph node metastasis. VEGFR-3 expression was associated with the clinicopathological stages. Analysis of the follow-up data also showed that there was a statistically positive correlation between VEGFR-3 expression and lymph node metastasis in primary tumors ($P<0.05$). **Conclusion** VEGFR-3 expression is closely associated with the clinicopathological characteristics and prognosis of esophageal carcinoma.

Key words: esophageal carcinoma; immunohistochemistry; VEGFR-3; prognosis

VEGFR-3即血管内皮生长因子受体3,在早期胚胎血管中广泛表达,但在胚胎后期和出生后仅在淋巴管内皮细胞表达[1,2]。由VEGF-C和VEFR-D引起的VEGFR-3的激活可以诱导淋巴管内皮细胞的增生,而VEGF-C被认为是引起淋巴管生成的主要因子之一。目前食管鳞癌的发病机制不完全清楚,部分患者在中晚期才被发现,并由于淋巴转移,治疗效果不佳。肿瘤的淋巴转移是影响许多实体肿瘤预后的一个重要因素。本研究应用免疫组化法检测VEGFR-3在食道癌中的表达,并通过回顾性分析47例随访3年的病例探讨其表达的临床意义。

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集西南医院及新桥医院1998—2003年接受手术治疗的食管鳞癌病例156例,其中男性132例,女性24例,患者年龄37~72岁,平均59.2岁。按照UICC(1997)分期标准:Ⅰ期74例,Ⅱ期69例,Ⅲ期13例。总结临床表现及治疗方式,通过门诊随访或电话随访的方式了解其生存情况,评估食管鳞癌的预后。

1.2 试剂与方法

10%甲醛固定标本,常规石蜡包埋,厚3 μm连续切片,HE染色及EnVision™法免疫组化染色。兔抗人VEGFR-3多克隆抗体(武汉博士德公司,产品编号为BA0488,工作浓度为1∶200)。兔抗人Podoplanin多克隆抗体(武汉博士德公司,产品编号为BA1689,工作浓度为1∶200),免疫组化试剂盒为北京中山公司S-P 9003。切片脱蜡至水,放入新配制的3% H_2O_2 中10 min,灭活内源性酶,微波修复,蒸馏水与0.01% PBS(pH 7.4)浸洗3次,将切片置入湿盒中,依次滴入封闭液和一抗(VEGFR-3抗体),37 ℃孵育3 h,PBS缓冲液冲洗切片3次,每次3 min;再依次滴入生物素化二抗工作液(IgG/Bio)和生物素标记链霉素卵蛋白素工作液(S-A/HRP),37 ℃孵育15 min;0.06% DAB-0.03% H_2O_2 室温显微镜下控制显色2~10 min;水洗,苏木精对比染色,常规脱水,透明,封固。实验中以连续切片并用兔抗人Podoplanin多克隆抗体染色确定为淋巴管内皮细胞,PBS代替一抗的染色切片作为阴性对照。

1.3 结果判断

淋巴管内皮细胞胞浆呈清晰棕黄色着色为阳性标准。

1.4 统计学分析

用SPSS 10.0统计软件进行χ^2检验。

作者简介:马惠文(1973—),女,安徽省蚌埠市人,硕士研究生,医师,主要从事食管鳞癌中VEGF-C/VEGFR-3的表达及其与淋巴管转移的关系方面的研究。电话:(023)66702595

收稿日期:2004-03-19;修回日期:2004-11-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 结果

2.1 VEGFR-3在食管鳞癌中的表达

Podoplanin在淋巴管内皮细胞的胞浆中表达，通过与Podoplanin染色对比发现VEGR-3免疫组织化学染色与Podoplanin染色一致，也在淋巴管内皮细胞胞浆中表达。

2.2 食管鳞癌组织中VEGFR-3表达与TNM分期的关系

156例食管鳞癌中，Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级分化例数分别为70、67和19例，各占总例数的44.9%、42.9%和12.2%，分化程度与VEGFR-3阳性率无显著性差异（$P>0.05$），但与临床病理分期有显著性差异。见表1和图1。

表1 食管鳞癌组织中**VEGFR-3**的表达与临床分期的关系

Tab 1 Relationship between VEGFR-3 protein expression and clinical stages of esophageal carcinoma

Item	n	Expression of VEGFR-3 protein		χ^2	P
		+	−		
Grading					
Grade Ⅰ	70	34	36		
Grade Ⅱ	67	41	26		
Grade Ⅲ	19	7	12	4.332	>0.05
Clinical stage					
Stage Ⅰ	74	24	50		
Stage Ⅱ	69	61	8		
Stage Ⅲ	13	10	3	48.508	<0.01

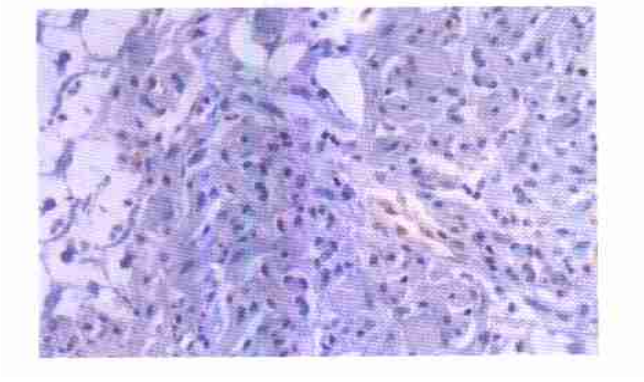


图1 食管鳞癌组织中**VEGFR-3**蛋白质胞浆阳性 （EnVison™×200）

Fig 1 Positive VEGFR-3 expression in the cytoplasm of esophageal carcinoma tissues （EnVison™×200）

2.3 食管鳞癌组织中VEGFR-3表达与淋巴结转移的关系

有淋巴结转移的68例食管鳞癌中VEGFR-3表达阳性率83.8%，无淋巴结转移的88例食管鳞癌中VEGFR-3表达阳性率19.1%，结果说明食管鳞癌组织中VEGFR-3表达阳性，其淋巴结转移率明显高于表达阴性者，二者有显著性差异，见表2。

表2 食管鳞癌组织中**VEGFR-3**的表达与淋巴结转移的关系

Tab 2 Relationship between VEGFR-3 expression in esophageal carcinoma tissues and lymph node metastasis

Lymph node metastasis	n	Expression of VEGFR-3		χ^2	P
		+	−		
Metastasis	68	57	11		
Non-metastasis	88	13	75	73.936	<0.01

2.4 食管鳞癌组织中VEGFR-3的表达与临床预后的关系

在47例无淋巴结转移的食管鳞癌手术患者中，VEGFR-3阳性32例（68.1%），VEGFR-3阴性15例（31.9%）。3年后通过临床和病理检查随访发现淋巴结转移有33例（70.2%），与VEGFR-3的表达有显著性差异（$P<0.05$），见表3。

表3 食管鳞癌组织中**VEGFR-3**的表达与预后的关系

Tab 3 Relationship between VEGFR-3 expression in esophageal carcinoma tissues and the prognosis

Item	n	Expression of VEGFR-3		χ^2	P
		+	−		
Metastasis	33	26	7		
Non-metastasis	14	6	8	5.840	<0.05

2.5 VEGFR-3表达与3年生存率分析

70例VEGFR-3表达阳性食管鳞癌的3年生存率为5.7%；86例表达阴性的3年生存率为32.6%。结果表明，VEGFR-3表达阳性与表达阴性之间的3年生存率相比存在显著性差异（$P<0.05$）。

3 讨论

VEGF-C目前被认为是引起淋巴生成的主要因子之一，VEGF-C作为淋巴生成因子通过激活VEGFR-3刺激淋巴管内皮细胞的有丝分裂[3]，因此，VEGFR-3作为VEGF-C的受体之一与淋巴生成有关[4]。

在鸟绒毛膜[5]和VEGF-C转基因小鼠[6]实验中已经证实VEGF-C可以导致淋巴管的增生，人类重组体VEGF-C在鸟绒毛膜可诱导淋巴管过度增生，当受角蛋白-14启动子驱动的VEGF-C在转基因小鼠的皮肤中过度表达时，它可诱导真皮中淋巴管增生、扩张[6]。由此，VEGF-C/VEGFR-3信号通路在淋巴生成中起重要作用。在胚胎期内皮细胞通过VEGF-C/VEGFR-2信号通路增生，但是在淋巴管出现前VEGFR-3对心血管系统的形成起到及其重要的作用，在VEGFR-3表达阳性的中肾管静脉和前心静脉的静脉囊中，内皮细胞以出芽方式生长形成胚胎期淋巴管，在成人组织中淋巴管生成仅在炎症和肿瘤中出现[7]。

本研究通过免疫组织化学方法观察到VEGFR-3与淋巴管内皮细胞特异性抗体Podoplanin一样都表达在淋巴管内皮细胞的胞浆上，呈棕黄色。VEGFR-C在食管鳞癌组织中的表达与临床分期有显著性差异，临床分期愈晚，组织中VEGFR-3的阳性淋巴管的表达率愈高；VEGFR-3表达愈高，临床上淋巴结转移率愈高。同时根据随访结果也表明，无淋巴结转移的VEGFR-C表达阳性的患者发生淋巴结转移的几率明显高于VEGFR-3表达阴性的患者，并且3年生存率也降低。VEGFR-3促进食管鳞癌的淋巴转移，可以作为检测食

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

管鳞癌淋巴结转移的分子标志物。

本研究表明,食管鳞癌中 VEGFR-3 的阳性表达与 TNM 分期及淋巴结转移和预后密切相关,VEGFR-3 在食管鳞癌的生长和转移过程中发挥重要作用。综上所述,肿瘤细胞产生的 VEGF-C 通过激活淋巴管内皮细胞上的 VEGFR-3 诱导淋巴生成。随后,肿瘤细胞与扩增的淋巴管接触并侵入淋巴管导致淋巴转移。

参考文献:

[1] Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, *et al*. Current biology of VEGF-B and VEGF-C[J]. Curr Opin Biotechnol, 1999, 10(6): 528—535.

[2] Veikkola T, Karkkainen M, Ciaesson Welsh L, *et al*. Regulation of angiogenesis *via* vascular endothelial growth factor receptors[J]. Cancer Res, 2000, 60(2): 203—212.

[3] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, *et al*. A novel vascular endothelial growth factor VEGF-C, is a ligand for the Flt4(VEGFR-3) and KDR(VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J]. EMBO J, 1996, 15(7): 1751.

[4] Dumont D J, Jussila L, Taipale J, *et al*. Cardiovascular failure in mouse embryo deficient in VEGF receptor-3[J]. Science, 1998, 282(5390): 946—949.

[5] Oh S J, Jeltsch M M, Birkenhager R, *et al*. VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane[J]. Dev Biol, 1997, 188(1): 96—109.

[6] Terman B I, Dougher-Vermazen M, Carrion M E, *et al*. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 187(3): 1579—1586.

[7] Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana C D, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer[J]. Cancer Res, 1995, 55(18): 3964—3968.

(编辑 陈聪连)

文章编号:1000-5404(2004)24-2199-01

个案与短篇

慢阻肺呼吸衰竭患者呼吸机治疗并发症分析与护理对策

Analysis of the breathing equipment induced complications in respiratory failure in COPD patients and the related nursing countermeasures

徐绍萍 (第三军医大学西南医院呼吸内科,重庆 400038)

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是一种以气道阻塞为主要特征的严重呼吸道疾病,晚期常并发呼吸衰竭,使病情加重,而需要使用呼吸机治疗,在应用呼吸机的过程中,常常会因各种并发症而使上机时间延长、撤机困难,甚至导致治疗失败患者死亡,通过对 1999—2003 年本院 47 个慢阻肺呼吸衰竭患者应用呼吸机中产生并发症的回顾性分析,制定了相应的护理对策,以期减少并发症,提高治疗的成功率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

52 例次(47 人)均有典型 COPD 的病史、体征及 X 线表现、血气分析提示慢性呼吸衰竭,诊断符合 1997 中华医学会呼吸学会关于慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的诊治规范,其中男性 41 例,女性 6 例,年龄 38~81 岁,平均(64±7.4)岁,其中 72 岁男性患者应用呼吸机治疗 5 次。

1.2 方法

用回顾调查方法对 1999—2003 年 52 例次慢阻肺呼吸衰竭患者应用呼吸机的一般资料、相关危险因素(年龄、气管插管时间、基础疾病、呼吸机应用时间等)、细菌培养、常规检查结果(如大便常规、潜血试验等)等进行调查分析。

作者简介:徐绍萍(1964—),女,四川省西昌市人,主管护师,主要从事呼吸系统疾病护理方面的研究,发表论文 8 篇。电话:(023):68765180

收稿日期:2003-11-10;修回日期:2004-09-14

2 结果

本组 52 例次(47 人),使用呼吸机时间最长的为 16 d,最短 3 d,平均 9 d,成功救治患者例数为 44 例,占 84.61%。因经济原因自动出院患者 2 例,占 3.85%。死亡 6 例,占 11.54%,死亡患者中 1 例死于病态窦房结综合征。各种并发症发生及痰培养结果见表 1、2。

表 1 52 例次应用呼吸机发生并发症统计表

并发症	例次(例)	百分率(%)
呼吸机相关性肺炎	9	17.30
腹泻(黑便)	8(5)	15.38(9.62)
气胸	1	1.92
真菌感染	3	5.76
气管导管脱出	6	11.54
声音嘶哑	1	1.92

表 2 呼吸机相关性肺炎细菌学培养结果

病原种类	检出人数	百分率(%)
肺炎克雷氏菌	2	22.23
阴沟肠杆菌	2	22.23
铜绿假单胞菌	3	33.33
白色念珠菌	1	11.11
嗜麦芽黄单胞菌	1	11.11

(下转 2202 页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net