DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.052

论著

文章编号:1000-5404(2001)05-0596-02

大肠癌及转移癌组织的微血管计数及 VEGF 表达的意义

王亚旭[1],李增鹏[2] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:[1]普通外科;[2]病理科;重庆 400042)

提 要:目的 研究大肠癌与转移癌组织的血管生成情况,探讨血管生成与肿瘤转移和预后的关系。方法 应用免疫组化法,研究了15例有淋巴结和肝转移的大肠癌、20例无转移的大肠癌和正常结肠粘膜的石蜡包埋组织的微血管计数(MVD值)和血管内皮生长因子(VEGF)表达。结果 大肠癌和转移癌组织的MVD值明显高于正常粘膜,发生转移的大肠癌组织的MVD值明显高于未发生转移的大肠癌组织;发生转移的大肠癌及其转移癌组织中VEGF阳性组值明显高于VEGF阴性组。结论 大肠癌的MVD值和VEGF表达可以作为判断肿瘤转移和预后的参考指标。

关键词:大肠癌;微血管密度;血管内皮生长因子;转移;预后
中图法分类号:R322.13;R735.35;R735.37 文献标识码:A

Microvessel quantitation and VEGF expression in colorectal carcinoma and metastatic tissues

WANG Ya-xu, LI Zeng-peng (Department of General Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between angiogenesis and tumor metastasis and prognosis by studying the angiogenesis in colorectal carcinoma tissues and metastasized tissues. Methods The microvessel density (MVD) and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) were studied with immunohistochemical assays in 15 samples of colorectal carcinoma with lymph node and liver metastasis, 20 specimens of colorectal carcinoma without metastasis. Normal rectal mocosal tissues were taken from 10 cases of colorectal carcinoma with metastasis and 10 without. Results The MVD was obviously higher in the cases of colorectal carcinoma with or without metastasis than in normal rectal tissues, and that in those with metastasis was higher than that of those without. The MVD was significantly higher in those positive to VEGF staining than those negative in colorectal carcinoma tissues and metastasized tumors. Conclusion The MVD and VEGF expression can be regarded as indexes for tumor metastasis and prognosis in colorectal carcinoma.

Key words: colorectal carcinoma; microvessel density; vascular endothelial growth factor; metastasis; prognosis

血管生成是恶性肿瘤发展过程中的重要步骤,我们收集了15例经病理切片证实有淋巴结和肝转移的大肠癌,20例经2年以上随访无转移的大肠癌与正常粘膜组织比较,应用免疫组化法检测了组织中的微血管密度(Microvessel density,MVD值)和血管内皮生长因子(VEGF)表达,探讨MVD值和VEGF表达与肿瘤转移和预后的关系。

1 材料和方法

1.1 标本

1.1.1 大肠癌根治术加肝转移瘤切除(同期或不同期)15例。男性9例,女性6例,平均年龄46.5岁,其中高分化腺癌6例,中分化腺癌4例,低分化(包括未分化粘液腺癌)腺癌5例。转移淋巴结共56枚,肝转移瘤直径1~4 cm。

1.1.2 无转移大肠癌根治术(均随访2年以上)20例。男性12例,女性8例,平均年龄50.2岁。其中高分化腺癌14例,低分化腺癌和粘液腺癌6例。

1.1.3 正常结肠粘膜组织取自肿瘤近端10 cm处结肠粘膜组织,转移组和无转移组各10例。标本均为我院病理科保存的石蜡切片。

1.2 免疫组化染色

使用抗CD31单抗及VEGF多抗,应用免疫组化ABC法检测MVD值和VEGF表达,试剂均购自北京中山生物技术公司。

1.3 MVD计数

血管内皮细胞染色后呈棕色,凡单个内皮细胞和多个内皮细胞紧密排列均计数为1个血管,有管腔者其内红细胞数少于8个方计数,同一标本计数3次。

1.4 统计学处理

MVD值用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 大肠癌及转移瘤的MVD值

56枚淋巴结有10枚未见血管生成,其余46枚均有血管生成,15例肝转移瘤均有血管生成,不论是淋巴结或是肝转移瘤,其外周的MVD值均高于中央,不论有无转移,大肠癌组织和转移瘤与正常粘膜比较,其MVD值差异具有非常显著意义($P<0.01$),有转移的与无转移的大肠癌组织比较,MVD值差异也具有非常显著意义($P<0.01$),见表1。

2.2 MVD值与VEGF表达的关系

发生转移的大肠癌组织及其转移瘤与未发生转移的大肠癌组织的VEGF阳性组与阴性组MVD值,见表2。

作者简介:王亚旭(1967-),男,重庆市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事胃肠道肿瘤方面的研究,发表论文10篇。电话:(023)68757008
收稿日期:2001-01-19;修回日期:2001-03-20

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

表 1　大肠癌组织、转移瘤和结肠粘膜的 **MVD** 值($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　MVD in colorectal carcinoma, metastasized tumor and colorectal mucosa($\bar{x}\pm s$)

Type of tissue	*n*	MVD
Normol mucosa	20	21.36±5.20
Colorectal carcinoma (with metastasis)	15	90.27±7.16 ##
Lymph node (metasized)	15	83.64±6.38 ##
Metastatic tumor in liver	15	94.26±10.46 ##
Colorectal carcinoma (without metastasis)	20	56.17±8.31 ##**

##: $P<0.01$ vs normal mucosa;

**: $P<0.01$ *vs* colorectal carcinoma with metastais

表 2　大肠癌及转移瘤 **VEGF** 表达与 **MVD** 值的关系($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Relationships between VEGF and MVD in colorectal carcinoma and metastasized tumor($\bar{x}\pm s$)

Type of tissue	*n*	MVD			
		n	VEGF positive	*n*	VEGF negative
Colorectal carcinoma (with metastasis)	15	13	95.38±10.10	2	71.91±8.14△△
Metartactic tumor	30	25	90.49±8.37	5	69.01±5.50△△
Colorectal carcinoma (without metastasis)	20	7	60.45±5.57	13	54.08±6.40

△△: $P<0.01$ *vs* VEGF positive

3　讨论

3.1　大肠癌 MVD 值检测的意义

大肠癌转移的主要途径是经肠系膜淋巴结入门静脉系统到达肝脏, 有时癌细胞不在淋巴结内停留, 跳跃式地直接转移至肝脏。Folkman 等[1]认为, 实体瘤的生长可分为无血管的侵袭前期和血管化的侵袭生长期, 在侵袭前期, 肿瘤细胞主要靠扩散取得营养; 当实体瘤直径超过 2 mm 时, 肿瘤的生长就需要有血管来提供氧和营养物质, 否则, 其中心部位将发生缺血、坏死。进入淋巴结或远处脏器的癌细胞可能以休眠状态存活, 即无血管生长, 称为微转移, 微转移可被机体杀灭。而微转移一旦有持续和广泛的血管生成, 获得足够的血液供应, 即可无限制地侵袭性生长, 形成实体瘤[2]。Holmgren[3] 研究认为, 无血管期肿瘤的瘤细胞其凋亡速率与增殖速率相平衡, 而血管期时由于获得充足的血供, 瘤细胞增殖速率超过凋亡速率, 肿瘤即长大。结果提示, 抗血管生成疗法可以通过抑制微转移灶的血管生成, 使其生长停滞, 无限期地处于休眠状态。对已形成的转移瘤可能因缺乏血供而停止生长, 甚至发生坏死、缩小, 所以, 抗血管生成疗法有望成为一种抗肿瘤转移的有效措施。

Weidner[4] 报告, 在 200 倍视野内, MVD> 100 的 15 例侵袭性乳腺导管癌, 9 例侵袭性前列腺癌均发生了转移, 而 MVD<33 的 7 例乳腺癌和 23 例前列腺癌发生转移者低于 20%, MVD 值在 34 ~ 100 的转移率约 30% ~70%, 由此看来, MVD 值可作为判断肿瘤转移的指标, 发生转移的肿瘤, 不管是原发瘤或是转移瘤, 其 MVD 值均很高, 肿瘤的进展速率与 MVD 值密切相关。本实验结果显示: ①癌组织和转移瘤的 MVD 值明显高于正常粘膜; ②发生转移的癌组织的 MVD 值明显高于未发生转移的癌组织。说明 MVD 值的高低可以作为反映肿瘤转移和预后的指标, 大肠癌组织的 MVD 值可以作为一个常规检测指标, 一旦较高, 可调整治疗方案, 如加大化疗剂量、安置肝血管药泵等, 而且即使术中未发现转移, 也一定要注意随访。

3.2　VEGF 检测的意义

VEGF 是一种选择性促内皮细胞有丝分裂原, 是重要的血管生成因子之一, 其调节肿瘤血管生成的作用已得到证实。它可以促进血管形成和诱导血管通透性增加, 进而导致血管的形成, 有利于肿瘤的生长。人体肿瘤活检显示, 恶性肿瘤细胞表达 VEGF mRNA, 邻近的内皮细胞表达 VEGF 受体 mRNA, 抗 VEGF 单抗能够抑制裸鼠体内人体肿瘤的生长, 但不能抑制体外培养的同种肿瘤细胞的生长, 说明与 VEGF 相关的肿瘤的生长是以旁分泌机制刺激有关。Maeda 等[5] 研究报告, VEGF 表达是胃癌患者较敏感的预后指标, 与胃癌的复发转移有关: 85.7%肝转移者 VEGF 表达为阳性, VEGF 阳性组有 53.8%发生淋巴结转移, VEGF 阴性组仅 26.5%有淋巴结转移。大肠癌尚无类似统计报告, 本组结果显示发生转移的大肠癌组织及其转移瘤中 VEGF 阳性组与阴性组间 MVD 值差异非常显著($P<0.01$), 前者明显高于后者, 而未发生转移的大肠癌组织 VEGF 阳性组与阴性组间 MVD 值相差非常显著($P<0.01$), 在 VEGF 阳性组, 发生转移的大肠癌及其转移瘤的 MVD 值亦明显高于未发生转移的大肠癌组织 MVD 值($P<0.01$), 而在 VEGF 阴性组, 却未发生类似差异。表明大肠癌组织中 VEGF 状态与 MVD 值密切相关, 且与大肠癌的预后有关, VEGF 阴性组和低 MVD 值的大肠癌患者有较好的预后。但 Paola 等[6] 认为, MVD 值与大肠癌的预后无关, 而且现有的研究结果还不能说明良性大肠肿瘤中高 MVD 值和 VEGF 阳性者与恶变有关, 尚需进一步研究证明。

参考文献:

[1] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis[J]. J Biol Chem, 1992, 267(11): 10 931－10 934.

[2] 高　进 主编. 肿瘤学基础及实验[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993. 232－235.

[3] Holmgren L. Antiangiogenesis restricted tumor dormancy[J]. Cancer Metastasis Rev, 1996, 15(2): 241－245.

[4] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 9－15.

[5] Maeda K, Chung Y S. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma[J]. Cancer, 1996, 77(4): 858－863.

[6] Paola B, Giuseppe V, Arthur K, *et al*. Angiogensis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinoma with clinicopathological correlations[J]. Cancer Res, 1995, 55(12): 5 049－5 053.

（编辑　王　红）

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