

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.011

❖ 临床研究 ❖

VEGF与Ki-67在NSCLC中的表达及其临床意义

李健¹, 王超¹, 贾旺², 丁家宝¹, 梁华刚¹, 高鲲¹, 贾瑞¹

(1. 秦皇岛市第一医院胸外科; 2. 秦皇岛市妇幼保健院麻醉科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】目的:探讨血管内皮生长因子(VEGF)与核增殖抗原(Ki-67)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及临床意义。**方法:**选取150例NSCLC患者为研究对象,分为死亡组($n=38$)和存活组($n=112$)。分别取每例患者的癌组织及癌旁组织各1份,采用SP法检测VEGF及Ki-67水平。比较死亡组与存活组、癌组织与癌旁组织VEGF及Ki-67阳性表达水平;分析VEGF和Ki-67阳性表达与NSCLC临床病理特征的关系及癌组织VEGF与Ki-67阳性表达的相关性。**结果:**死亡组患者癌组织VEGF和Ki-67阳性表达率高于存活组($P<0.05$);癌组织VEGF和Ki-67阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$);相关性分析显示,VEGF阳性表达与肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及临床分期相关($P<0.05$),Ki-67阳性表达与淋巴结转移相关($P<0.05$);回归分析显示,癌组织VEGF与Ki-67阳性表达呈正相关($P<0.05$)。**结论:**NSCLC患者中,癌组织中VEGF与Ki-67表达水平较高,且与患者临床病理学特征相关,可作为早期诊断及判断预后的重要依据。

【关键词】非小细胞肺癌;血管内皮生长因子;核增殖抗原;临床病理特征

【中图分类号】R655 **【文献标志码】**A

Expression of VEGF and Ki-67 in lung tissues of NSCLC and its clinical significance

LI Jian¹, WANG Chao¹, JIA Wang², DING Jia-bao¹, LIANG Hua-gang¹, GAO Kun¹, JIA Rui¹

(1. Department of Thoracic Surgery, First Hospital of Qinhuangdao; 2. Department of Anesthesiology, Maternity and Child Care Center of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of Vascular endothelial growth factor (VEGF) and Nuclear proliferative antigen Ki-67 in lung tissue of non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical significance. **Methods:** 150 patients with NSCLC were divided into death group ($n=38$) and survival group ($n=112$). One piece of lung tissue and one piece of paracancerous tissue were taken from each patient, the levels of VEGF and Ki-67 were detected by SP immunohistochemistry. The positive expression levels of VEGF and Ki-67 in death group and survival group, lung tissue and paracancerous tissue were compared. The relationship between the expression of VEGF and Ki-67 and the clinicopathological features of NSCLC and the correlation between the expression of VEGF and Ki-67 were analyzed. **Results:** The positive expression rates of VEGF and Ki-67 in cancer tissue of death group were significantly higher than those in survival group ($P<0.05$). The positive expression rates of VEGF and Ki-67 in lung tissue were higher than those in paracancerous tissue ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the positive expression of VEGF was significantly correlated with tumor diameter, lymph node metastasis, distant metastasis and clinical stage in NSCLC patients ($P<0.05$). The positive expression of Ki-67 was significantly correlated with lymph node metastasis ($P<0.05$). Regression analysis showed that there was a positive correlation between VEGF and Ki-67 ($P<0.05$). **Conclusion:** VEGF and Ki-67 are highly expressed in lung tissues of NSCLC, and are related to the clinicopathological characteristics of patients, which can be used as an important basis for early clinical diagnosis and treatment of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Vascular endothelial growth factor; Nuclear proliferation antigen; Characteristics of clinical cases

近年来,肺癌的患病率呈升高趋势,其中约80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),一经发现即已进展至中晚期,治疗后5年生存率在恶性肿瘤中最低,3年生存率也处于较低

水平,严重威胁患者的生命安全^[1-2]。尽早诊断,能为临床治疗提供更好的机遇,延长患者的生存时间。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为目前特异性最强的促血管生长因子,

基金项目:河北省秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(202004A103)

作者简介:李健(1984-),男,硕士,主治医师。E-mail:lijianqinhuangdao@163.com

通讯作者:贾瑞,博士。E-mail:jarui156@163.com

其阳性表达率水平与患者预后密切相关;核增殖抗原(Ki-67)为一种常见的细胞增殖标记物,在NSCLC肺组织中的表达显著。本研究旨在探讨VEGF、Ki-67在NSCLC中的表达及其临床意义,为临床早期诊断及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月至2019年12月秦皇岛市第一医院就诊的150例NSCLC患者作为研究对象,其中男性95例,女性55例;年龄44~75岁,平均(60.21±6.35)岁;鳞癌64例,腺癌86例。将患者分为死亡组($n=38$)和存活组($n=112$),并取每例患者癌组织及癌旁组织各1份。入选标准:(1)均经术后病理学确诊为NSCLC^[3];(2)临床资料完整;(3)术前未接受放疗或化疗治疗;(4)患者或家属对本研究方案知情、同意。排除标准:(1)NSCLC以外的其他类型的肺部恶性肿瘤患者;(2)合并其他种类的癌症者。本研究经院伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 VEGF及Ki-67水平检测 采用SP法,SP试剂盒、鼠抗人VEGF及Ki-67单克隆抗体均购于上海哈灵生物科技有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。一抗由PBS液替代,作为阴性对照,已知的恶性肿瘤VEGF阳性切片为阳性对照。

1.2.2 结果判定 (1)VEGF表达情况采用半定量计分法判定。阳性着色评分:无色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色3分;阳性细胞所占比例评分: $\leq 10\%$ 为0分,11%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,76%~100%为4分;阳性着色评分×阳性细胞所占比例 ≥ 4 分为阳性, < 4 分为阴性。(2)Ki-67表达情况采用核染色法判定。400×显微镜下,随机抽取5个视野,对Ki-67阳性细胞百分比进行计数,核着色细胞 $\geq 10\%$ 为阳性, $< 10\%$ 为阴性。见图1和图2。

1.3 观察指标

(1)存活组与死亡组癌组织VEGF与Ki-67阳性表达率;(2)癌组织与癌旁组织VEGF与Ki-67阳性表达率;(3)VEGF和Ki-67的阳性表达与临床病理特征的关系;(4)VEGF与Ki-67阳性表达的相关性。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据分析分析与处理。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;相关性分析采用Pearman或Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

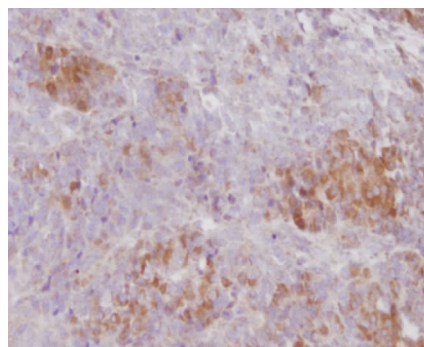


图1 VEGF染色

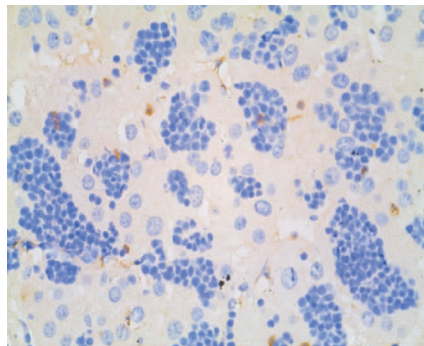


图2 Ki-67染色图

2 结果

2.1 死亡组与存活组患者癌组织VEGF与Ki-67阳性表达率比较

死亡组患者癌组织VEGF与Ki-67阳性表达率高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 死亡组与存活组患者癌组织VEGF与Ki-67阳性表达率比较 $[n(\%)]$

组别	VEGF	Ki-67
存活组($n=112$)	79(70.56)	57(50.89)
死亡组($n=38$)	36(94.74)	32(84.21)
χ^2 值	5.335	6.721
P 值	0.027	0.022

2.2 癌组织与癌旁组织VEGF与Ki-67阳性表达率比较

癌组织VEGF与Ki-67阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 肺组织与癌旁组织VEGF与Ki-67阳性表达率比较 $[n(\%)]$

组别	VEGF	Ki-67
癌旁肺组织($n=150$)	5(3.33)	4(2.67)
癌组织($n=150$)	115(76.67)	89(59.33)
χ^2 值	26.325	28.508
P 值	< 0.001	< 0.001

2.3 VEGF及Ki-67阳性表达与临床病理特征的关系

Pearman分析显示,VEGF阳性表达与肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及临床分期相关($P < 0.05$);Ki-67阳性表达与淋巴结转移相关($P <$

0.05)。见表3。

2.4 癌组织 VEGF 与 Ki-67 阳性表达的相关性

VEGF 阳性 115 例,阳性率 76.67% (115/150), Ki-67 阳例数 89 例,阳性率 59.33% (89/150), Logistic 回归分析显示,癌组织 VEGF 与 Ki-67 阳性表达呈正相关性($r=0.627, P=0.032$)。

表3 VEGF 及 Ki-67 与 NSCLC 临床病理特征之间的关系[n(%)]

临床病理特征	例数	VEGF	Ki-67
性别			
男	95	73 (76.84)	56 (58.98)
女	55	42 (76.36)	33 (60.00)
年龄(岁)			
<60	62	47 (75.81)	38 (61.29)
≥60	88	68 (77.27)	51 (57.95)
吸烟史			
有	82	63 (76.83)	50 (60.98)
无	68	52 (76.47)	39 (57.35)
肿瘤直径(cm)			
<5	55	29 (52.73)	34 (61.82)
≥5	95	86 (90.53)	55 (57.89)
淋巴结转移			
有	87	71 (81.61)	72 (82.76)
无	63	44 (69.84)	17 (26.98)
远处转移			
有	45	42 (93.33)	28 (62.22)
无	105	73 (69.52)	61 (58.10)
临床分期			
LD	82	48 (58.54)	49 (59.76)
ED	68	67 (98.53)	40 (58.82)

3 讨论

NSCLC 扩散速度较慢,生物学行为(疾病发生、进展与侵袭等方面)与肿瘤细胞异常增殖存关联性^[4-5]。随着生物学技术水平不断提升,从分子水平对肿瘤发病机理的认识逐渐深入,肿瘤标志物在肺癌患者肺组织中的变化与临床病理学特征相关性的研究也随之成为重点。

VEGF 作为最早于肿瘤细胞分离的多亚型多家族蛋白质,是一种有高度特异性的促血管内皮细胞生长因子。临床研究^[6]证实,正常组织中 VEGF 阳性表达率极低,但在肿瘤,尤其是恶性肿瘤细胞中表达率极高。本研究结果显示,死亡组患者癌组织 VEGF 阳性表达率高于存活组($P<0.05$),癌组织高于癌旁组织($P<0.05$),且与肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移以及临床分期有相关性($P<0.05$),与 Zhan 等^[7]的研究相符。这提示 VEGF 不仅参与了肿瘤的发生、发展、侵袭转移等过程,其阳性表达水平还与患者的预后密切相关,可作为 NSCLC 复发及评判预后的预测因子。其可能的机制为:VEGF 与 VEGF 受体相结合后,可刺激血管内皮细胞的增殖及迁移过程,提高微血管通透性,并通过调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM),加快恶性肿瘤新生血管的生成,加速淋巴管内皮细胞增殖分裂速度^[8]。

Ki-67 为一种细胞核抗原,标记指数与肿瘤增殖及患者预后呈正相关。本研究结果显示,死亡组患

者癌组织 Ki-67 阳性表达率高于存活组($P<0.05$),癌组织高于癌旁组织($P<0.05$),提示 Ki-67 阳性表达与肿瘤增值及预后有关,癌组织中 Ki-67 阳性表达可作为肿瘤增值及判断预后的预测因子^[9-10]。相关性分析显示, Ki-67 阳性表达与淋巴结转移有相关性($P<0.05$),与宋作庆等^[11]的研究存在差异,可能与样本量较小有关。

本研究还显示, VEGF 阳性表达者,其 Ki-67 阳性表达水平会升高,提示 VEGF 能够加快 NSCLC 新生血管形成与肿瘤细胞增殖速度,与国外相关研究^[12]一致。因此, VEGF 阳性表达率高的肿瘤,侵袭转移水平更高,预后不佳。此外,回归分析显示, VEGF 与 Ki-67 阳性表达呈正相关,提示两项指标在预测 NSCLC 的发生、侵袭转移及预后中有较好的协同效果。

综上所述,在 NSCLC 患者中,癌组织 VEGF 与 Ki-67 的表达水平较高,且与患者临床病理学相关特征相关,可作为临床早期诊断及判断预后的重要依据。

参考文献

- [1] 张洁,廖慧芳,郭禹标.巨噬细胞移动抑制因子在非小细胞肺癌患者血清及组织中的表达及意义[J].中山大学学报(医学科学版),2017,38(2):243-249.
- [2] 张坤宁,路军,赵宏颖,等.表皮生长因子受体、人类表皮生长因子受体2、人类表皮生长因子受体3表达与非小细胞肺癌预后的关系[J].肿瘤研究与临床,2016,28(2):73-77,89.
- [3] 张莉萍,侯立坤,谢惠康,等.p63、p40、CK5/6 在小细胞肺癌中的表达及其意义[J].中华病理学杂志,2015,27(9):644-647.
- [4] Schilsky JB, Ni A, Ahn L, et al. Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas [J]. Lung Cancer, 2017, 108:205-211.
- [5] 方黎.非小细胞肺癌组织中 TTF-1 和 Ki67 的表达及意义[D].郑州:郑州大学,2012.
- [6] 袁梦,门玉,惠周光. NSCLC 放疗联合免疫治疗研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2018,27(5):533-537.
- [7] Zhan P, Wang J, Lv XJ, et al. Prognostic value of Vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9):1094-1103.
- [8] 张坤宁,路军,赵宏颖,等.表皮生长因子受体、人类表皮生长因子受体2、人类表皮生长因子受体3表达与非小细胞肺癌预后的关系[J].肿瘤研究与临床,2016,28(2):73-77,89.
- [9] 刘明东,余宗阳,赵忠全,等.PD-L1、Ki67 预测非小细胞肺癌术后进展的研究[J].现代肿瘤医学,2017,25(6):885-889.
- [10] 王广丽,史浩,张成琪,等.非小细胞肺癌 MVD 及 Ki-67 表达与 CT 能谱成像的相关性研究[J].医学影像学杂志,2017,27(3):461-464.
- [11] 宋作庆,徐萧洪,韦森,等.肝素酶及 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J].中国肺癌杂志,2009,12(7):785-788.
- [12] Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis [J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(2):148-156.

(收稿日期:2020-12-30)

修回日期:2021-02-06)