

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.05.010

❖ 临床医学研究 ❖

CXCR1、CXCL8 及 VEGF 在前列腺癌中的表达及意义

赵建芳, 石芳, 马端端, 贺薇冉

(延安市中医医院病理科, 陕西 延安 716000)

【摘要】目的: 分析 CXC 趋化因子受体 1 (CXCR1)、CXC 趋化因子配体 8 (CXCL8) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 在前列腺癌中的表达及意义。**方法:** 选取 95 例前列腺癌患者为研究对象, 采集根治性切除手术中留存的癌组织和癌旁组织样本, 采用免疫组化检测各组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况。分析其表达情况与肿瘤临床病理的关系, 术后随访 2 年, 比较不同预后患者癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况, 采用 Kaplan-Meier 法分析各蛋白表达与预后的关系。**结果:** 癌组织和死亡组 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达率均分别高于癌旁组织和存活组 ($P < 0.05$); 癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达率与分化程度、浸润深度和 TNM 分期均有相关性 ($P < 0.05$); 术后 2 年, 癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 阳性表达患者平均总生存期低于阴性表达患者 ($P < 0.05$) **结论:** CXCR1、CXCL8 及 VEGF 阳性表达与前列腺癌发生和预后相关, 可用于前列腺癌诊断和预后评估。

【关键词】 前列腺癌; CXC 趋化因子受体 1; CXC 趋化因子配体 8; 血管内皮生长因子; 阳性表达

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A

Expressions and significances of CXCR1, CXCL8 and VEGF in prostate cancer

ZHAO Jian-fang, SHI Fang, MA Duan-duan, HE Wei-ran

(Department of Pathology, Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the expressions and significances of CXC chemokine receptor 1 (CXCR1), CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in prostate cancer. **Methods:** 95 patients with prostate cancer were enrolled. The cancer tissue and adjacent tissue samples were retained during radical resection. Immunohistochemistry was used to detect and compare the protein expressions of CXCR1, CXCL8 and VEGF in tissues, and the relationship between the expressions and tumor clinicopathology was analyzed. At 2 years of follow-up after surgery, the protein expressions of CXCR1, CXCL8 and VEGF in cancer tissues were compared among patients with different prognosis conditions. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between each protein expression and prognosis. **Results:** The protein positive expression rates of CXCR1, CXCL8 and VEGF in cancer tissues and death group were higher than those in adjacent tissues and survival group ($P < 0.05$), respectively. The positive expression rates of CXCR1, CXCL8 and VEGF proteins in cancer tissues were correlated with differentiation degree, depth of invasion and TNM staging ($P < 0.05$). At 2 years after surgery, the average overall survival time of patients with positive expressions of CXCR1, CXCL8 and VEGF in cancer tissues was lower than that of patients with negative expressions ($P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expressions of CXCR1, CXCL8 and VEGF are related to the occurrence and prognosis of prostate cancer, and they can be used for the diagnosis and prognosis evaluation of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; CXC chemokine receptor 1; CXC chemokine ligand 8; Vascular endothelial growth factor; Positive expressions

前列腺癌为全球范围内高发病率和死亡率的生殖系统恶性肿瘤之一, 多发于中老年男性人群。据统计, 我国 2022 年前列腺癌发病率占男性恶性肿瘤疾病的 5.30%, 死亡率占 2.92%, 且具有地域性^[1]。前列腺癌的进展是一个复杂的多步骤过程, 涉及多种分子和信号通路的改变, 随着近年对肿瘤微环境

研究的深入, 发现在肿瘤发生发展中, 趋化因子及其受体发挥着重要作用^[2]。趋化因子是小分子蛋白质, 主要通过与其受体结合, 调控细胞的趋化性和浸润能力, CXC 趋化因子受体 1 (CXC-chemokine receptor 1, CXCR1) 和 CXC 趋化因子配体 8 (CXC chemokine ligand 8, CXCL8) 是趋化家族的重要成员,

基金项目: 陕西省科技计划项目 (A2280SJ001)

作者简介: 赵建芳 (1979 -), 女, 副主任医师。E-mail: zj202410@126.com

通讯作者: 石芳。E-mail: shif202430@126.com

CXCL8 可趋化并激活如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞等不同的免疫细胞, CXCR1 为其受体之一, 与 CXCL8 结合后可激活多种信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, CXCL8/CXCR1 轴的表达也与肿瘤的进展和预后密切相关, 还能够调节肿瘤微环境, 增强肿瘤的血管生成能力^[3]。而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是调节机体血管发生的重要因子之一, 对内皮细胞、肿瘤细胞等均有促分裂、抗凋亡效果, 诱导血管内皮细胞及新血管发生, 从而促进肿瘤快速增殖与迁移^[4]。已有研究探讨了 CXCL8、CXCR1、VEGF 在多种肿瘤发生与生存预后中的作用, 但针对三者在前列腺癌中表达及相互关系的综合研究仍然较为缺乏。本研究旨在探讨 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 在前列腺癌中的阳性表达情况及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 9 月延安市中医医院收治的 95 例前列腺癌患者为研究对象。纳入标准:(1)参照前列腺癌诊断标准^[5], 经体格检查、影像学及实验室检查, 确诊为前列腺癌;(2)首次确诊, 未实施过相关药物治疗与放化疗;(3)临床分期为 cT1~2 期或局部进展 cT3a、cT3b~T4N0、Gleason 评分 <7 分、尚无淋巴结转移、前列腺特异抗原 <10 μg/L;(4)有根治性切除指征, 行手术切除成功, 且术中均留存癌组织和癌旁组织;(5)知情同意。排除标准:(1)合并泌尿系统其他部位癌症或器质性疾病;(2)心、肝、肾等脏器功能异常、体征不稳定;(3)合并患有血液系统、免疫系统疾病或传染性疾病;(4)合并有脑血管、脑神经系统疾病;(5)不能配合完成随访。本研究获医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

资料收集:记录入组患者年龄和病理资料(TNM 分期、分化程度、浸润深度)。

组织学检测:入组患者均行根治性切除手术, 术中留存癌组织和癌旁组织(距病灶 >10 cm)样本,

使用 10% 甲醛溶液(湖南尔康制药股份有限公司)固定 24 h, 连续切片 3 张, 厚度均为 4 μm。采用免疫组化染色检测癌组织和癌旁组织中 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况, 光镜下行单盲病理学复查, 后由两位资深病理科医师阅片。以 100 个细胞为 1 视野, 至少观察 5 个视野, 细胞质不着色为阴性(-);胞质浅黄色着色、数量低于 10% 为弱阳性;胞质着色为棕黄色或棕褐色、数量超 10% 为阳性或强阳性。阳性与强阳性表达记录为阳性表达(+), 阴性与弱阳性均视为阴性(-)。

术后化疗与随访:术后均接受辅助放化疗, 3 周期后使用电话与电子病历随访患者 2 年内生存情况。最终存活组纳入 73 例, 死亡组纳入 22 例。

1.3 观察指标

比较癌组织与癌旁组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达情况;分析阳性表达与肿瘤临床病理的关系;比较不同预后患者癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况;采用 Kaplan-Meier 法分析各蛋白表达与预后的关系。

1.4 统计学分析

结果分析通过 SPSS 27.0 与 GraphPad Prism 9.0 软件进行。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料表示以[n(%)]表示, 两组间行独立样本 χ^2 检验;Kaplan-Meier 生存分析法分析并绘制两年内的生存曲线并使用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况比较

癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达率均高于癌旁组织($P < 0.05$)。见表 1 及图 1。

表 1 癌组织和癌旁组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达情况比较[n(%)]

组别	CXCR1 阳性表达	CXCL8 阳性表达	VEGF 阳性表达
癌组织(n=95)	61(64.21)	68(71.58)	66(69.47)
癌旁组织(n=95)	15(15.79)	18(18.95)	26(27.37)
χ^2 值	46.404	53.108	33.718
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

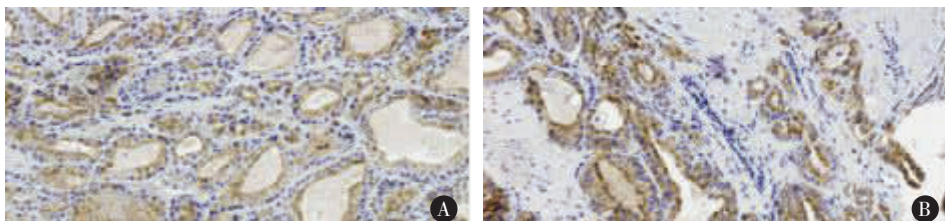


图 1 VEGF 蛋白在癌组织中的阳性表达情况

A. VEGF 在前列腺癌组织中的阳性表达;B. VEGF 在肿瘤细胞质中的阳性表达。

2.2 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达与临床病理资料的关系

率与分化程度、浸润深度和 TNM 分期均相关 ($P < 0.05$), 与年龄无关 ($P > 0.05$)。见表 2。

癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达

表 2 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达与临床病理资料 [$n(\%)$]

资料	CXCR1 阳性($n=61$)	χ^2 值	P 值	CXCL8 阳性($n=68$)	χ^2 值	P 值	VEGF 阳性($n=66$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)		2.066	0.151		1.162	0.281		2.456	0.117
<60($n=54$)	38(70.37)			41(75.93)			41(75.93)		
≥ 60 ($n=41$)	23(56.10)			27(65.85)			25(60.98)		
分化程度		17.626	<0.001		13.118	0.001		12.862	0.002
高($n=57$)	27(47.37)			33(57.89)			32(56.14)		
中($n=26$)	23(88.46)			24(92.31)			22(84.62)		
低($n=12$)	11(91.67)			11(91.67)			12(100.00)		
浸润深度		14.171	<0.001		9.335	0.002		4.671	0.031
<深肌层($n=40$)	17(42.50)			22(55.00)			23(57.50)		
\geq 深肌层($n=55$)	44(80.00)			46(83.64)			43(78.18)		
TNM 分期		9.690	0.002		8.778	0.003		8.612	0.003
1~2($n=44$)	21(47.73)			25(56.82)			24(54.55)		
3~4($n=51$)	40(78.43)			43(84.31)			42(82.35)		

2.3 不同预后患者癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达情况

术后随访 2 年,死亡组 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达率均高于存活组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达与预后的关系

术后 2 年内,癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 阳性表达患者平均总生存期低于阴性表达患者 ($P < 0.05$)。见表 4 及图 2。

表 3 不同预后患者癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性表达情况 [$n(\%)$]

组别	CXCR1 阳性表达	CXCL8 阳性表达	VEGF 阳性表达
存活组($n=73$)	42(57.53)	47(64.38)	46(63.01)
死亡组($n=22$)	19(86.36)	21(95.45)	20(90.91)
χ^2 值	6.114	8.022	6.203
P 值	0.013	0.005	0.013

表 4 癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白阳性与阴性表达总生存期比较 ($\bar{x} \pm s$, 月)

项目	CXCR1		CXCL8		VEGF	
	+	-	+	-	+	-
总生存期	21.39 \pm 4.58	23.38 \pm 2.31	21.53 \pm 4.41	23.55 \pm 2.31	21.50 \pm 4.47	23.48 \pm 2.28
Log-rank χ^2 值	5.968		7.342		5.904	
P 值	0.015		0.007		0.015	

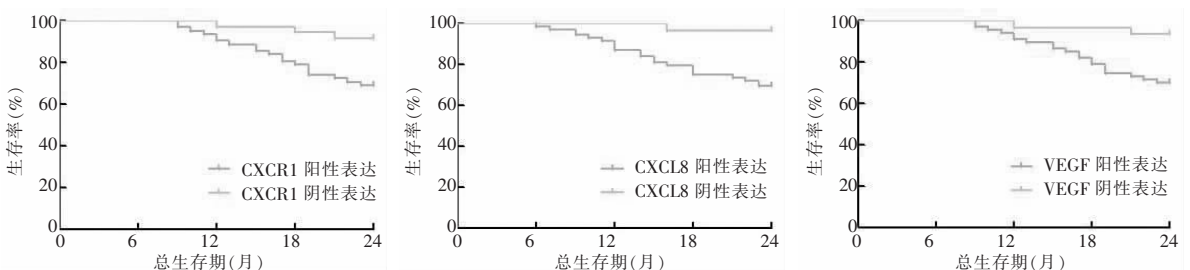


图 2 Kaplan-Meier 生存分析法分析癌组织 CXCR1、CXCL8 及 VEGF 蛋白表达与预后的关系

3 讨论

近年来,前列腺癌在早期诊断和治疗方面取得了显著进展,但治疗后仍然面临着癌症复发和扩散的挑战,从而影响生存预后^[6]。探索前列腺癌的分子病理过程,发掘潜在的诊断和治疗靶点,对于提高前列腺癌患者的生存率至关重要。

肿瘤的生长、侵袭和转移离不开肿瘤微环境的调节作用,肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞及细胞外基质等通过复杂的信号通路网络相互作用,共同调节肿瘤的生物学行为,在这些信号分子中,趋化因子及其相应的受体显得尤为关键,CXCL8-CXCR1/2轴在促炎、肿瘤增强和免疫治疗耐药性中发挥着重要的作用^[7]。CXCL8为血管生成的诱导剂,研究^[8]发现,CXCL8是肿瘤代谢和血管生成之间的桥梁,可在蛋氨酸限制环境中通过激活CXCL8促进肿瘤血管系统发育。李丽雨等^[9]研究发现,CXCL8能提升食管癌细胞ECA109的增殖和迁移能力,并上调食管癌细胞CXCR1表达水平,通过干扰CXCR1蛋白表达可影响CXCL8的诱导功能;王文涛等^[10]研究显示,CXCL8和CXCR1在乳腺癌组织中的表达水平较高,在新辅助治疗后表达量明显降低,且CXCL8和CXCR1阴性表达患者Miller-Payne系统分级较阳性表达患者更高,无病生存期明显提升,且CXCL8和CXCR1表达水平分别与无病生存期和Miller-Payne分级有关。武若杰等^[11]研究显示,直肠癌患者在使用帕瑞昔布治疗后康复与下调CXCL8/CXCR1表达有关,均提示了CXCL8与CXCR1在癌细胞增殖与转移中的作用。本研究显示,前列腺癌患者癌组织和癌旁组织中均有CXCL8和CXCR1阳性表达情况,癌组织中和死亡患者中阳性表达率均高于癌旁组织和存活患者,且与分化程度、肠壁浸润深度及TNM分期有关。提示前列腺癌患者癌组织中CXCL8和CXCR1的阳性表达与肿瘤细胞的增殖与侵袭能力有关,与既往研究^[12]结果相似。同时,本研究中CXCL8与CXCR1阳性表达的患者总生存期低于阴性表达患者,提示CXCL8与CXCR1阳性表达情况可用于评估前列腺癌患者的不良预后。

肿瘤的生长浸润涉及异常增殖、血管生成、基质降解等生理过程,与新生血管形成密切相关,VEGF主要在调控血管内皮细胞中发挥作用,可增强血管的通透性并促进新的毛细血管网络生成。已有研究表明^[13-14],VEGF在食管癌等恶性肿瘤癌组织中高表达,且在临床分期越高表达越高,提示VEGF参与了肿瘤的发生、发展和转移。宋永波等^[15]研究显示,VEGF家族蛋白VEGF-A在前列腺癌细胞中表

现出mRNA和蛋白质均高表达,且其阳性表达与临床分期有一定相关性,可通过SUMO1-HSP90AA1轴与小泛素相关修饰物特异性蛋白酶5相互作用促进前列腺癌发展,提升不良预后事件发生风险。Song等^[16]对前列腺癌患者血浆中脑特异性血管生成抑制剂1相关蛋白样2和VEGF表达情况进行了检测,发现前者在前列腺癌组织和细胞中表达量上调,将其敲低后VEGF蛋白失活,前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭被抑制,提示了VEGF在前列腺癌细胞发生与凋亡信号通路中的作用。在前列腺癌治疗中,赵姣等^[17]研究发现,益肾通癥汤可明显降低血清VEGF表达水平,下调肿瘤组织中VEGF蛋白表达水平,推测治疗机制可能通过下调转化生长因子 β 表达而抑制VEGF信号通路,从而调控肿瘤血管生长和肿瘤发展。同时,三氧化二砷和他汀类药物是通过下调前列腺癌细胞系VEGF基因表达,最终实现增加细胞凋亡、抑制细胞和病理性血管增殖的抗肿瘤作用,表明VEGF基因与蛋白在肿瘤疾病发生发展中发挥着重要作用^[18]。本研究中,前列腺癌患者癌组织中和死亡患者中VEGF阳性表达率高于癌旁组织和存活患者,在不同分化程度、肠壁浸润深度及TNM分期中表现出统计学差异,VEGF阳性表达的患者平均总生存期更低,提示VEGF在评估前列腺癌严重程度和不良预后事件中有一定参考价值。

综上,CXCR1、CXCL8及VEGF阳性表达与前列腺癌发生和预后相关,可用于前列腺癌诊断和预后评估。

参考文献

- [1] 李纪宾,王宝华,邹小农,等.前列腺癌的筛查策略现状及中国前列腺癌筛查专家共识[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(4):201-217.
- [2] Geindreau M, Bruchard M, Vegran F. Role of cytokines and chemokines in angiogenesis in a tumor context[J]. Cancers, 2022, 14(10):2446.
- [3] Stępień S, Smycz-Kubańska M, Kruszniewska-Rajs C, et al. Clinical significance of the CXCL8/CXCR1/R2 signalling axis in patients with invasive breast cancer[J]. Oncology Letters, 2024, 27(6):260.
- [4] 田振生,谷阔.米诺环素调节HIF-1 α /VEGF信号通路对前列腺癌细胞增殖、凋亡和血管生成的影响[J].中国性科学,2023,32(12):11-16.
- [5] Rendon RA, Mason RJ, Marzouk K, et al. Canadian Urological Association recommendations on prostate cancer screening and early diagnosis[J]. Canadian Urological Association Journal, 2017, 11(10):298-309.

(下转第637页)