

VEGF IL-6 在宫颈癌中的表达及其二者的相互关系

孙兰颖 李治田 武志钦 刘秀荣 高辉 高香宏
唐山职业技术学院临床医学系 (河北省唐山市 063000)

摘要 目的: 对不同类型的宫颈癌组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial grown factor, VEGF)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的表达进行定量分析, 以进一步探讨 VEGF、IL-6 在宫颈癌发病中的作用。方法: 选取宫颈癌石蜡组织标本 50 例和 10 例正常宫颈组织作对照, 通过流式细胞检测方法测定 VEGF、IL-6 的相对含量。结果: VEGF 在鳞癌、腺癌中的表达明显高于正常宫颈组织($P < 0.01$, $P < 0.01$), 且 VEGF 在腺癌中的表达明显高于在鳞癌中的表达($P < 0.05$); VEGF 在晚期癌中的表达明显高于早期癌中的表达($P < 0.01$)。IL-6 在淋巴结转移者的表达明显高于无淋巴结转移者($P < 0.05$), 在中低分化组的表达明显高于高分化组的表达($P < 0.01$), < 40 岁者分别与 40~59 岁者、60 岁者比较随年龄增加 IL-6 增高, 统计学上有显著意义($P < 0.01$, $P < 0.01$)。结论: VEGF、IL-6 与宫颈癌的发生有关, 并可作为判断宫颈癌恶性程度和评价预后的指标。

关键词 宫颈癌 血管内皮生长因子 白细胞介素-6 定量分析

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1000-8179(2005)22-1287-03

The Expression of VEGF and IL-6 in Cervical Cancer and the Relationship between the Two

Sun Lanying Li Zhitian Wu Zhiqin et al

Department of Clinical Medicine, Tangshan Institute of Vocational Technology, Tangshan

Abstract Objective: To explore the important role of VEGF and/or IL-6 in pathogenesis of the cervical cancer and to analyze the expression of VEGF and IL-6 using the quantitative analysis in variant cervical cancer. Methods: The expression of VEGF and IL-6 was detected by FCM in the tumorous tissues from 50 cervical cancer subjects and 10 normal cervical tissues. Results: The expression of VEGF was significantly higher in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma than that in normal cervical tissues ($P < 0.01$, $P < 0.01$). Moreover, the expression of VEGF in adenocarcinoma and stage II was markedly higher than that in squamous cell carcinoma and stage I ($P < 0.05$, $P < 0.01$), respectively. However, the expression of IL-6 was markedly increased in lymph node metastasis group and low histological differentiation group, compared to the lymph node non-metastasis group and high histological differentiation group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), respectively. The expression was higher in the group of patients younger than 40, compared to the patients group with the age of 40 to 59 and over 60 respectively, which was also age-dependent ($P < 0.01$, $P < 0.01$). Conclusions: Both VEGF and IL-6 are involved in the pathogenesis of cervical cancer, and measurement of expression of VEGF and IL-6 may be developed as a means to evaluate the malignant degree and prognosis of cervical cancer.

Key words Cervical cancer VEGF IL-6 Quantitative Analysis

本文通过检测宫颈癌及正常宫颈组织中 VEGF、IL-6 的表达, 按组织类型、患者年龄、肿瘤大小、分期、分化程度、淋巴结转移分类进行数据分析, 进一步探讨宫颈癌的发病因素, 为其预防及治疗提

供依据。

1 材料与方

1.1 临床资料

选取 2000 年 3 月~2004 年 3 月唐山市工人医院和唐山市妇幼保健院病理科存档的宫颈癌石蜡组织标本 50 例和 10 例正常宫颈组织作对照。50 例宫颈癌患者中, 年龄 26~70 岁, 平均年龄 48.2 岁, 且手术前患者均未接受过放疗和化疗。其中鳞癌 37 例, 腺癌 13 例; 期 30 例, 期 20 例; 有淋巴结转移 23 例, 无淋巴结转移 27 例; 中低分化 24 例, 高分化 26 例; <40 岁者 13 例, 40~59 岁者 22 例, 60 岁者 15 例; <4cm 肿瘤 22 例, 4cm 肿瘤 28 例。

1.2 样品制备

切取 40 μm 厚的石蜡包埋组织, 经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化后, 用搓网法制备单细胞悬液样品。采用间接免疫荧光标记法, 将细胞悬液洗涤, 离心弃上清, 加入鼠抗人 VEGF 单克隆抗体、兔抗人 IL-6 多克隆抗体温育洗涤, 离心弃上清, 再分别加入二抗工作液, 以除去未结合的多余荧光抗体。在免疫荧光检测时, 同时设阴性和阳性对照品。

1.3 流式测量方法

采用美国 Becton Dickinson 公司生产的流式细胞仪 FACS420 型, 对 VEGF、IL-6 进行单参数测量, 以对数方式采集数据, 测量数据和图形输入 HP-300 Consort 30 计算机, 应用相应的程序软件进行资料处理。按照 Morkve 等提出的荧光指数(FI)表示各参数表达的相对含量。FI 等于样品细胞表达的平均荧光强度减去对照样品的平均荧光强度的差值除以正常宫颈组织表达的平均荧光强度。

1.4 统计学处理

本结果采用方差分析、q 检验、t 检验、直线相关分析, 数据使用 SAS 软件 proc 过程进行统计学处理。

2 结果

2.1 VEGF 在宫颈癌及正常宫颈组织中的表达

宫颈癌组织中 VEGF 表达的 FI 值 (1.31 ± 0.30) 明显高于正常宫颈组织的 VEGF 表达的 FI 值 (1.00 ± 0.15), P<0.01。

VEGF 在不同组织类型及不同分期中表达明显不同, 见表 1。

2.2 IL-6 在宫颈癌及正常宫颈组织中的表达

宫颈癌组织中 IL-6 表达的 FI 值 (1.06 ± 0.17) 与正常宫颈组织 IL-6 表达的 FI 值 (1.00 ± 0.12) 比较无明显差异, P>0.05。

IL-6 在淋巴结转移组和低分化组明显增高, 且年龄增加, IL-6 表达增高, 见表 2。

2.3 VEGF、IL-6 的关系

对 VEGF、IL-6 进行直线相关分析, 发现 VEGF 与 IL-6 的表达在鳞癌中呈现正相关 (r=0.333), 而在腺癌中无明显相关性。

表1 VEGF 在不同临床病理指标中的表达

| 项目 | 例数 | x ± s | P |
|----------|----|-------------|----------|
| 年龄(岁) | | | |
| <40 | 13 | 1.21 ± 0.23 | >0.05 |
| 40~59 | 22 | 1.27 ± 0.31 | |
| 60 | 15 | 1.33 ± 0.25 | |
| 肿瘤大小(cm) | | | |
| <4 | 22 | 1.26 ± 0.31 | >0.05 |
| 4 | 28 | 1.29 ± 0.26 | |
| 病理分型 | | | |
| 鳞癌 | 37 | 1.25 ± 0.27 | <0.05*** |
| 腺癌 | 13 | 1.48 ± 0.31 | <0.01** |
| 正常 | 10 | 1.00 ± 0.15 | <0.01* |
| 分化程度 | | | |
| 中低分化 | 24 | 1.34 ± 0.35 | >0.05 |
| 高分化 | 26 | 1.28 ± 0.24 | |
| 分期 | | | |
| | 30 | 1.19 ± 0.17 | <0.01 |
| | 20 | 1.43 ± 0.26 | |
| 淋巴结转移 | | | |
| 有 | 23 | 1.33 ± 0.33 | >0.05 |
| 无 | 27 | 1.29 ± 0.31 | 无 |

*** 鳞癌与腺癌比较,** 腺癌与正常比较,* 鳞癌与正常比较

表2 IL-6 在不同临床病理指标中的表达

| 项目 | 例数 | x ± s | P |
|----------|----|-------------|----------|
| 年龄(岁) | | | |
| <40 | 13 | 0.93 ± 0.18 | <0.01*** |
| 40~59 | 22 | 1.12 ± 0.16 | >0.05** |
| 60 | 15 | 1.19 ± 0.24 | <0.01* |
| 肿瘤大小(cm) | | | |
| <4 | 22 | 1.08 ± 0.20 | >0.05 |
| 4 | 28 | 1.09 ± 0.24 | |
| 病理分型 | | | |
| 鳞癌 | 37 | 1.06 ± 0.19 | >0.05 |
| 腺癌 | 13 | 1.07 ± 0.11 | |
| 正常 | 10 | 1.00 ± 0.12 | |
| 分化程度 | | | |
| 中低分化 | 24 | 1.14 ± 0.16 | <0.01 |
| 高分化 | 26 | 0.99 ± 0.15 | |
| 分期 | | | |
| | 30 | 1.08 ± 0.15 | >0.05 |
| | 20 | 1.03 ± 0.19 | |
| 淋巴结转移 | | | |
| 有 | 23 | 1.17 ± 0.16 | <0.05 |
| 无 | 27 | 1.05 ± 0.17 | |

***<40 与 40~59 岁比较;**40~59 岁与 60 岁比较;

*<40 与 60 岁比较

3 讨论

VEGF 在一些恶性肿瘤中的表达已有报道, Obermair 等^[1]发现 VEGF 在乳腺癌比正常乳腺组织明显增高, Guide 等^[2]也发现肿瘤细胞强烈表达 VEGF mRNA, 在宫颈癌中的表达也有报道^[3], 但根据组织类型、分期、年龄、淋巴结转移、分化程度、肿瘤大小对 VEGF 进行研究, 国内外报道很少。Tokumo 等^[4]发现 VEGF 在腺癌比鳞癌中的表达明显增强, 也有报道 VEGF 在不同组织类型中的表达没有明显不同。本实验表明在宫颈癌组织中 VEGF 不但高于正常宫颈组织, 且在腺癌中的表达明显增高, 可以推测 VEGF 在宫颈癌中依靠组织细胞类型通过不同的方式刺激肿瘤血管的发生, 根据 VEGF 在宫颈癌的表达, 可预测宫颈癌的组织类型。

宫颈癌出现盆腔淋巴结转移是最重要的诊断因素, 且是制定治疗计划的关键^[5], VEGF 高表达可能诱发肿瘤浸润和淋巴结转移。本文结果示证了 VEGF 在 期中的表达明显高于在 期中的表达; VEGF 在淋巴结转移肿瘤和低分化肿瘤的表达分别与无淋巴结转移肿瘤和高分化肿瘤比较有增高趋势, 但无统计学意义, 提示 VEGF 的表达能显示局部浸润活性和宫颈癌的转移能力, 表明 VEGF 可能与宫颈癌恶性度、预后有关。本实验 VEGF 与肿瘤大小无关, 与 Yoshiji 等^[6]报道的基本一致。

IL-6 主要通过调动机体免疫机制发挥抗肿瘤效应, 亦能直接抑制肿瘤细胞增殖, 但在一定条件下能促进某些恶性肿瘤细胞增殖^[7,8]。有学者认为 IL-6 在鳞癌中高表达, 在腺癌中低表达, 在低分化的细胞中有较高的 IL-6 受体存在, 且在该肿瘤位点 IL-6 信号增强^[9], 本实验结果提示 IL-6 与组织类型无明显关系, 故 IL-6 有助于区分宫颈鳞癌和腺癌的观点尚不能定论。本实验中低分化癌高于高分化癌, IL-6 在有淋巴结转移者高于无淋巴结转移者, 这些结果提示 IL-6 可能有助于间接推断宫颈癌的恶性程度和预后。

体外研究表明 IL-6 通过诱导神经胶质瘤细胞和骨骼肌细胞 VEGF 的表达而起作用, 是间接的促血管生长因子^[10]。国外有学者通过体外细胞系制造高 IL-6 环境发现 VEGF 也升高, 因而认为 IL-6 有上调 VEGF 的作用, 本实验结果提示在鳞癌中 VEGF 和 IL-6 呈正相关, 表明在宫颈鳞癌中, 使肿瘤血管生成起主导作用的 VEGF 升高, 是在高 IL-6 环境下而形成的, 低 IL-6 则抑制了 VEGF 的形成, 使 VEGF 水平下降, 而 IL-6 在宫颈腺癌中无此现

象, IL-6 高低与宫颈癌的病理类型相关。本实验为高 IL-6 可诱导 VEGF 产生调节肿瘤血管发生从而促进宫颈癌的发展提供了又一理论依据。在临床中可通过抑制 IL-6, 从而抑制 VEGF 再生, 为宫颈癌的临床治疗提供了一个新途径。

本文实验结果表明, VEGF、IL-6 均与宫颈癌的发生发展有关, 临床根据 VEGF 可协助诊断宫颈癌的类型, VEGF、IL-6 对宫颈癌血管形成和发展的协同作用与宫颈癌的类型有关, VEGF、IL-6 的表达可能有助于推断宫颈癌的恶性度和预后, 并为宫颈癌的临床治疗提供治疗靶点。

参考文献

- Obermair A, Kucera E, Mayerhofer K, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: Correlation with disease-free survival [J]. *Int J Cancer*, 1997, 74(4):455-458
- Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(16):1237-1245
- Kodama J, Seki N, Tokumo K, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(3):485-489
- Tokumo K, Kodama J, Seki N, et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68(1):38-44
- Lin HH, Cheng WF, Chan KW, et al. Risk factors for recurrence in patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 88(2):274-279
- Yoshiji H, Harris SR, Thorgeirsson UP. Vascular endothelial growth factor is essential for initial but not continued in vivo growth of human breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(18):3924-3928
- Castrilli G, Tatone D, Diodoro MG, et al. Interleukin-1-alpha and Interleukin-6 promote the in vitro growth of both normal and neoplastic human cervical epithelial cells [J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(6):855-859
- Iglesias M, Plowman GD, Woodworth CD. Interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor regulate proliferation of normal, human papillomavirus-immortalized, and carcinoma-derived cervical cells in vitro [J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(4):944-952
- Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. Interleukin-6 in Cervical Cancer: The Relationship with VEGF [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(1):49-56
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, et al. Interleukin-6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(2):736-741

(2005-03-21 收稿)

(2005-06-28 修回)

(杨红欣校对)