

血管内皮生长因子、雌激素受体在甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状腺瘤组织中的表达及其意义

瓮生彬¹, 张建波¹, 张淑艳¹, 郑超¹, 白杰¹, 徐德龙²

[摘要] **目的:** 研究血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 雌激素受体(estrogen receptor, ER) 在甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状腺瘤及癌旁正常甲状腺组织中表达及意义, 探讨两者对甲状腺乳头状癌治疗方案的制定和预后估计的临床意义。**方法:** 对 30 例甲状腺乳头状癌, 30 例甲状腺滤泡状腺瘤和 30 例癌旁正常甲状腺组织, 采用免疫组织化学 S-P 法, 检测 VEGF、ER 表达。**结果:** VEGF、ER 在甲状腺乳头状癌及甲状腺滤泡状腺瘤组织中的表达均有统计学意义($P < 0.05$), 均高于癌旁正常甲状腺组织($P < 0.05$)。两者在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率呈负相关关系($P < 0.05$)。**结论:** VEGF、ER 的表达可作为甲状腺乳头状癌的协助诊断指标, 是评价甲状腺乳头状癌和滤泡状腺瘤生物特性的重要指标, 对临床治疗和预后判断具有重要的指导意义。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 乳头状癌; 血管内皮生长因子; 雌激素受体; 免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 736.1; R 730.261 **[文献标识码]** A

The significance of expressions of vascular endothelial growth factor and estrogen receptor in papillary thyroid carcinomas and thyroid adenomas

WENG Sheng-bin¹, ZHANG Jian-bo¹, ZHANG Shu-yan¹, ZHENG Chao¹, BAI Jie¹, XU De-long²

(1. Department of Immersion Surgery, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding Hebei 071000;

2. Department of General Surgery, The Third Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the significance of vascular endothelial growth factor (VEGF) and estrogen receptor (ER) expressions in papillary thyroid carcinoma, thyroid follicular adenoma and adjacent normal tissues, further to study the clinical significance of these two markers in treatment strategies of thyroid carcinoma and estimating prognosis. **Methods:** Thirty papillary thyroid carcinomas tissues, 30 thyroid follicular adenomas tissues and 30 adjacent normal tissues were collected. Immunohistochemical S-P method was used to detect the expressions of VEGF and ER. **Results:** The expressions of VEGF and ER in papillary thyroid carcinoma and thyroid follicular adenoma both had significant differences, and both of them were higher than that in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). The positive rate of VEGF and ER expressions in papillary thyroid carcinoma had the negative correlation ($P < 0.05$). **Conclusions:** The expressions of VEGF and ER could be as diagnostic indexes for papillary thyroid carcinoma. They also could be as the important indexes for evaluating the biological characteristics of papillary thyroid carcinoma and thyroid follicular adenoma and had the significant guiding role for clinical treatment and prognostic analysis.

[Key words] thyroid neoplasms; papillary carcinoma; vascular endothelial growth factor; estrogen receptor; immunohistochemistry

甲状腺癌是头颈部最常见的恶性肿瘤。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)一直被认为是最重要的血管生成刺激蛋白, 因其对血管内皮细胞具有强力的促有丝分裂活性而倍受关注。雌激素受体(estrogen receptor, ER)在甲状腺疾病中研究逐渐增多。本文应用免疫组织化学 S-P 法染色 DAB 显色法, 观察研究 VEGF、ER 在 30 例甲状腺乳头状癌及 30 例甲状腺滤泡状腺瘤组织的阳性表达及其相关性。从而探讨 VEGF、ER 在甲状腺癌中表达的差异性和关联性。

1 材料与方法

1.1 材料 本课题收集河北大学附属医院外科 2001 ~ 2002 年住院治疗的 30 例甲状腺乳头状癌和 30 例甲状腺滤泡状腺瘤的临床、病理及随访 5 年的完整病历资料作为研究对象。甲状腺乳头状癌男 7 例, 女 23 例; 年龄 23 ~ 72 岁 (< 45 岁 16 例, ≥ 45 岁 14 例)。有淋巴结转移 12 例, 无淋巴结转移 18 例。甲状腺乳头状癌按 UICC1997 年颁布的分期标准进行分期: I 期 18 例, II 期 7 例, III 期 5 例。随访 5 年, 存活 22 例, 病死 8 例(男: 女 = 1: 7)。甲状腺滤泡状腺瘤男 11 例, 女 19 例; 年龄 23 ~ 67 岁。

1.2 方法 标本经甲醛固定, 石蜡包埋, 5 μm 连续切片 5 张。分别用 HE 染色和 S-P 法, 进行 VEGF、ER 免疫组织化学染色, 1 张备用。用已知阳

[收稿日期] 2009-01-16

[作者单位] 1. 河北大学附属医院 急诊外科, 河北 保定 071000;

2. 河北医科大学附属三院 普外科, 河北 石家庄 050051

[作者简介] 瓮生彬(1965 -), 男, 硕士, 副主任医师。

性切片做阳性对照。小鼠抗人 VEGF、ER 单克隆抗体、一抗、二抗、三抗、DAB 显色剂,购自北京中山生物技术有限公司(美国 ZYMED 公司生产的试剂盒)。以多数细胞呈现的染色特征为观察对象,具体标准为阴性(-):整个切片未见阳性着色;轻度阳性(+):阳性细胞 < 25%;中度阳性(++):阳性细胞占 25% ~ 50%;强阳性(+++):阳性细胞 > 50%。每标本切片中选 400 高倍视野 5 个,以该视野内阳性细胞百分数的均值作为该标本的阳性细胞百分

率。阴性:阳性率 < 25%;阳性:阳性率 ≥ 25%。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验、四格表确切概率法和等级相关分析。

2 结果

2.1 VEGF、ER 免疫表型 VEGF 阳性染色定位于细胞质,ER 阳性染色定位于细胞核,均呈棕黄色颗粒(见图 1、2)。



图 1 VEGF染色表达情况,棕黄色胞质细胞为阳性(S-P ×400)

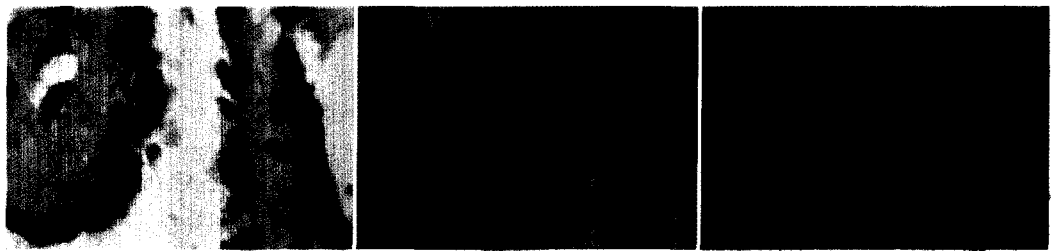


图 2 ER染色表达情况,棕黄色核染细胞为阳性(S-P ×400)

2.2 甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状腺瘤及癌旁正常甲状腺组织 VEGF、ER 的表达 甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状腺瘤 VEGF 与 ER 表达差异均有统计学意义($P < 0.05$)。甲状腺滤泡状腺瘤及癌旁正常甲状腺组织 VEGF、ER 的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

乳头状癌的表达率为 93.75%, ≥ 45 岁者为 57.14%, 差异有统计学意义($P = 0.031$)(见表 2)。

表 1 甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状腺瘤及癌旁正常甲状腺组织中 VEGF、ER 的表达(n)

表 2 甲状腺乳头状癌在不同年龄和性别组 ER、VEGF 的表达(n)

病理类型	n	ER 表达		VEGF 表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
乳头状癌	30	23	7	24	6
滤泡状腺瘤	30	6	24*	7	23*
癌旁正常组织	30	3	27*	3	27*
合计	90	32	58	34	56
χ^2	—	33.85		35.26	
P	—	<0.01		<0.01	

分组	n	ER 表达		VEGF 表达	
		阳性	阳性率(%)	阳性	阳性率(%)
年龄(岁)					
<45	16	15	93.8	12	75.0
≥45	14	8	57.1	12	85.7
合计	30	23	76.7	24	80.0
P	—	0.031		0.657	
性别					
男	7	5	5/7	6	6/7
女	23	18	78.3	18	78.3
合计	30	23	76.7	24	80.00
P	—	1.000		1.000	

表达率的两两比较 * $P < 0.05$

2.3 甲状腺乳头状癌在不同年龄、性别组 VEGF、ER 的表达 VEGF、ER 的表达在性别上差异均无统计学意义($P > 0.05$);ER 在年龄 < 45 岁的甲状腺

2.4 甲状腺乳头状癌临床分期的 VEGF、ER 表达 甲状腺乳头状癌 I 期的 VEGF 为 13/18, ER 为 15/18; II 期 VEGF 为 5/7, ER 为 5/7; III 期 VEGF 为

5/5, ER 为 3/5。VEGF、ER I、II、III 期之间差异均无统计学意义(VEGF: $H_c = 1.77$, ER: $H_c = 1.29$, $P > 0.05$)。

2.5 VEGF、ER 表达与预后关系 对 30 例甲状腺乳头状癌患者随访 5 年以上, 存活 22 例, 病死 8 例。病死病例中 VEGF 均阳性表达, ER 阳性表达 5/8。存活的 22 例中 VEGF 阳性表达 16 例, ER 阳性表达 18 例, 差异无统计学意义($P = 0.155$ 和 $P = 0.345$, $P > 0.05$)。

2.6 VEGF 与 ER 表达的关系 在甲状腺乳头状癌中, VEGF 表达随着临床分期的增加百分率逐渐升高, ER 百分率则相对下降, 两者表达呈负相关关系($r = -0.60$, $P < 0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤的发生、发展涉及多个基因水平的分子。VEGF 一直被认为是最重要的血管生成刺激蛋白^[1]。VEGF 通过两种机制促使肿瘤血管的形成, 即直接促进血管内皮细胞增殖, 增加血管的通透性。研究证实, 甲状腺癌组织中 VEGF 的表达显著高于甲状腺滤泡状腺瘤及癌旁正常甲状腺组织。有资料^[2]表明, VEGF 在甲状腺乳头状癌中高表达, 有远处转移的分化型甲状腺癌患者, 血清 VEGF 水平明显增高, 因此, 无论是血清、还是癌组织中, 高水平的 VEGF 表达, 预示高侵袭性和易转移性^[3]。但本研究结果未发现不同临床分期的甲状腺癌 VEGF 表达差异有统计学意义。

ER 作为重要的肿瘤标志物, 为乳腺癌的内分泌治疗提供重要依据。动物实验证明, 雌激素能够诱发甲状腺肿瘤的机制: (1) 直接致癌作用。雌二醇通过 ER 介导可特异性刺激细胞增生; (2) 间接致癌作用。甲状腺癌的发病与垂体促甲状腺激素(TSH)分泌紊乱有关, 同时雌激素能够增加甲状腺组织对

TSH 的敏感性, 甲状腺组织的增生主要受 TSH 调控^[3-4]。研究结果证实, ER 在甲状腺癌组织中有显著高表达, 并在癌旁正常甲状腺组织中也有表达, 表明 ER 的高表达与甲状腺癌的发生、发展密切相关。ER 的高表达可能是甲状腺乳头状癌致癌因素之一。

ER 在甲状腺滤泡状腺瘤组织中也有较高表达, 表明甲状腺滤泡状腺瘤与甲状腺癌在 ER 高表达方面具有相同或相似的免疫表型, 说明甲状腺滤泡状腺瘤具有激素依赖性, 易发生癌变, 可能是具有恶性潜能的癌前病变^[5]。

VEGF 和 ER 在甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状腺瘤和癌旁正常甲状腺组织中的表达具有差异性和相关性。检测甲状腺组织中 VEGF、ER 的表达可协助诊断甲状腺乳头状癌。VEGF、ER 在甲状腺乳头状癌中的表达与其临床病理学特性有关。检测组织中 VEGF、ER 的表达对判断甲状腺乳头状癌的生物特性和临床治疗及预后具有重要的指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] Leung DW, Cachianes G, Kuang WT, *et al.* Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen[J]. *Science*, 1989, 246(4935): 1306 - 1309.
- [2] Giordagze TA, Baloch ZW, Pasha T, *et al.* Lymphatic and blood vessel density in the follicular patterned lesions of thyroid[J]. *Modern Pathology*, 2005, 18(11): 1424 - 1431.
- [3] Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short term TSH Stimulation[J]. *Clin endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1737 - 1738.
- [4] van Hoeven KH, Menendez-Botet CJ, Strong EW, *et al.* Estrogen and progesterone receptor content was in human thyroid disease[J]. *Am J Clin Pathol*, 1993, 99(2): 175 - 185.
- [5] Lee ML, Chen GG, Vlantis AC, *et al.* Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-x[J]. *Cancer J*, 2005, 11(2): 104 - 105.

医学论文常见量名称正误析

医学论文中经常出现量名称, 但在应用时常存在一些错误。现枚举如下(括号内为正确用法):

X 是无量纲的比例常数(X 是量纲一的比例常数); 95% (wt) [95% (质量分数)];

X 代表晶化天数(X 代表晶化时间); 比热理论(比热容理论); 导磁率(磁导率); 电流强度(电流); 分子量(相对分子质量); 分子量为 20 kD [分子质量为 20 ku, 相对分子质量为 20 000 (或 2 万)]; 摩擦系数(摩擦因数); 浓度为 41.3 mg/L (质量浓度为 41.3 mg/L);

相对百分含量(质量分数或体积分数); 总黄酮含量(%)(总黄酮质量分数/%)。