



GOLPH3和VEGF在宫颈癌组织中的表达及临床意义

苏文芳

引用本文:

苏文芳. GOLPH3和VEGF在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 169–172.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

水通道蛋白1和血管内皮生长因子在宫颈鳞状上皮癌组织中的表达及相关性

Expressions of AQP1 and VEGF in cervical squamous cell carcinoma tissue and their correlations

蚌埠医学院学报. 2016, 41(3): 314–316,319 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.03.011>

HDGF、VEGF与肝肿瘤组织MVD水平的关系及对肝癌病人预后的影响

The relationship between the levels of HDGF, VEGF and MVD in hepatocellular carcinoma, and its effect on the prognosis of patients

蚌埠医学院学报. 2018, 43(2): 178–180,184 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.02.011>

宫颈癌组织中microRNA-506表达及临床病理意义

The expression of microRNA-506 in cervical cancer and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2016, 41(3): 325–328 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.03.015>

幽门螺杆菌感染病人胃癌组织中MMP-7、VEGF的表达及相关性研究

Study on the correlation between the expression levels of MMP-7 and VEGF in gastric cancer tissues of patients with *Helicobacter pylori* infection

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 739–741 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.010>

宫颈癌病人外周血调节性T细胞的表达水平及其临床意义

The expression level of regulatory T cells in peripheral blood of patients with cervical cancer, and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2018, 43(3): 329–331 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.014>

GOLPH3 和 VEGF 在宫颈癌组织中的表达及临床意义

苏文芳

[摘要] **目的:**通过检测宫颈癌组织中高尔基体磷酸化蛋白 3(GOLPH3)与血管内皮生长因子(VEGF)表达水平,探讨二者在宫颈癌组织中浸润、转移的相互关系。**方法:**通过免疫组织化学 SP 法检测 43 例手术切除的宫颈癌组织及宫颈癌旁组织中 GOLPH3 和 VEGF 蛋白表达情况。GOLPH3 与 VEGF 在宫颈癌组织表达的相关性用 Pearson 相关性分析。**结果:**GOLPH3 和 VEGF 在宫颈癌组织中的阳性表达率为 72.1%、74.42%,显著高于宫颈癌旁组织的 37.21%、32.56% ($P < 0.01$)。GOLPH3、VEGF 在宫颈癌组织中的表达与病人的肿瘤大小、分化程度、手术病理分期、淋巴结转移有显著相关性 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),与病人年龄、病理类型无明显相关性 ($P > 0.05$)。免疫组织化学结果显示,在 GOLPH3 阳性表达组的宫颈癌组织中 VEGF 阳性表达率为 83.87%,明显高于 GOLPH3 阴性表达组的 33.33% ($P < 0.01$),宫颈癌组织中 GOLPH3 表达与 VEGF 的表达呈正相关性 ($r = 0.494, P < 0.01$)。**结论:**GOLPH3 过表达通过上调 VEGF 的表达促进宫颈癌的癌组织中血管生成,从而促进了宫颈癌的浸润和转移。

[关键词] 宫颈肿瘤;高尔基体磷酸化蛋白 3;血管内皮生长因子

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.008

Expression level and clinical significance of GOLPH3 and VEGF in cervical cancer

SU Wen-fang

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] **Objective:**To detect the expression levels of Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in cervical cancer tissues, and explore their relationship in invasion and metastasis of cervical cancer. **Methods:**The expression levels of GOLPH3 and VEGF proteins in cervical carcinoma tissues and para-cervical cancer tissues of 43 patients were detected using immunohistochemical SP method. The correlations of GOLPH3 and VEGF levels in cervical cancer tissues were analyzed using Pearson correlation analysis. **Results:**The positive expression rates of GOLPH3 and VEGF in cervicer cancer tissues were 72.1% and 74.42%, respectively, which were significantly higher than those in para-cervical cancer tissues (37.21% and 32.56%) ($P < 0.01$). The expression levels of GOLPH3 and VEGF in cervical cancer tissue were significantly correlated with the tumor size, differentiation, surgical and pathological stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and not significantly correlated with the age and pathological type of patients ($P > 0.05$). The results of immunohistochemistry showed that the positive expression rate of VEGF in cervical cancer tissues with positive GOLPH3 expression group (83.87%) was significantly higher than that in negative GOLPH3 expression group (33.33%) ($P < 0.01$). The expression rate of GOLPH3 was positively correlated with VEGF expression in cervical cancer tissues ($r = 0.494, P < 0.01$). **Conclusions:**The overexpression of GOLPH3 promotes the angiogenesis in cervical cancer tissues by upregulating the expression of VEGF, which leads to the invasion and metastasis of cervical cancer.

[Key words] cervical neoplsms; Golgi phosphoprotein3; vascular endothelial growth factor

[收稿日期] 2019-10-21 [修回日期] 2020-05-10

[基金项目] 蚌埠医学院科技发展基金 (BYKF17110)

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 妇产科,安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 苏文芳(1973-),女,副主任医师。

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤。全世界每年大约有 53 万宫颈癌新发病例和 27 万死亡病例,约 85% 死亡病例发生在发展中国家^[1]。宫颈癌发病逐年呈年轻化、上升趋势。尽管宫颈癌现在治疗方

[9] VIDMAR J, BLINC A, KRALJ E, *et al.* An MRI study of the differences in the rate of thrombolysis between red blood cell-rich and platelet-rich components of venous thrombi *ex vivo* [J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(5):1184.

[10] SABOVIC M, LIJNEN HR, KEBER D, *et al.* Effect of retraction on the lysis of human clots with fibrin specific and non-fibrin specific plasminogen activators [J]. Thromb Haemost, 1989, 62(4):1083.

[11] SABOVIC M, BLINC A. Biochemical and biophysical conditions

for blood clot lysis [J]. Pflugers Arch, 2000, 440(5 Suppl):134.

[12] 余德君. 磁敏感加权成像诊断脑梗死颅内动脉血栓的临床应用价值 [J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(11):1546.

[13] SCHELLINGER PD, CHALELA JA, KANG DW, *et al.* Diagnostic and prognostic value of early MR Imaging vessel signs in hyperacute stroke patients imaged < 3 hours and treated with recombinant tissue plasminogen activator [J]. AJNR, 2005, 26(3):618.

法上有手术治疗、化疗、放疗、靶向治疗等多种治疗方式,但宫颈癌发生浸润、转移率仍较高。因此有必要对宫颈癌进行深入研究。明确宫颈癌的浸润、转移发生机制,并采取恰当的治疗措施对宫颈癌病人的治疗有着重要意义。

高尔基体磷酸化蛋白(Golgi phosphoprotein3, GOLPH3)最初在小鼠的高尔基体蛋白质分析时发现,被称为 GMx33、GPP34 和 MIDAS,与酵母 Vps74 同源。后来经研究^[2]发现,它可以调节高尔基体蛋白磷酸化,又命名为高尔基磷酸化蛋白 3。GOLPH3 是一种高尔基基质蛋白,相对分子量约 34 000,该蛋白由 5p13 基因编码,从酵母到人类高度保守^[3]。GOLPH3 基因是新发现的致癌基因。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种可通过旁分泌方式作用于血管内皮细胞的糖蛋白,可以通过诱导血管内皮细胞的分化和成熟,促进新生血管的形成,增加血管的通透性,从而促进癌细胞通过血管进行转移^[4],还可促进淋巴管内皮细胞增生,在多种肿瘤的生长、转移中具有重要作用^[5]。目前针对 GOLPH3 和 VEGF 两者在宫颈癌中的表达关系国内鲜见报道。本研究通过免疫组织化学的方法检测宫颈癌组织中 GOLPH3 和 VEGF 蛋白表达情况,探讨两者在宫颈癌组织中表达的相关性,从而为宫颈癌发生、发展、浸润、转移、治疗提供理论依据和新的思路。

1 资料与方法

1.1 病理资料 随机选取 2018 年 3 月至 2019 年 8 月蚌埠医学院第二附属医院妇产科宫颈癌病人行改良广泛全子宫切除术/广泛行全子宫切除术 + 盆腔淋巴结清扫术病人术后病理标本 43 例。所有病人术前均未进行化疗和放疗,术前、术后均行病理检查,术后病理报告证实肿瘤大小、病理类型、分化程度、手术病理分期、淋巴结是否转移。43 例病人年龄 36 ~ 68 岁;其中鳞癌 40 例,腺癌 3 例;病理分级:高、中分化 20 例,低分化 23 例。临床分期:IA2 期 ~ IB2 期 27 例,IIA1 期 ~ IIA2 期 16 例,术后经病理证实淋巴结转移 31 例,无淋巴结转移 12 例。临床病理分期根据 2009 年国际妇产科联盟(FIGO)分期。病人临床病理资料均完整。

1.2 主要试剂 兔抗人 GOLPH3 多克隆抗体、兔抗人 VEGF 单克隆抗体购自 proteintech 公司,生物素标记的羊抗兔 IgG 抗体,链霉素抗生物素蛋白 - 过氧化物酶免疫组织化学试剂盒、二氨基联苯显色

剂购自北京中杉金桥生物有限公司。

1.3 实验方法 所有标本术后均经 10% 甲醛液固定,石蜡包埋,连续切片,切片厚度 4 μm ,切片经脱蜡、脱水、水化、热抗原修复,阻断内抗原性过氧化物酶活性,滴加非免疫动物血清、一抗、二抗、链霉素抗生物素蛋白 - 过氧化物酶溶液,经 DAB 溶液染色、苏木精复染乙醇脱水干燥后,后经二甲苯透明、中性树脂胶封片,在显微镜下观察结果。

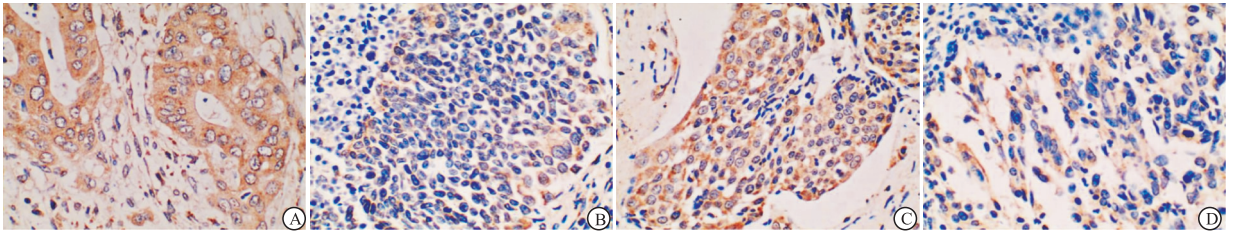
1.4 染色结果判断 由 2 名经验丰富的病理医生在双盲的情况下,对每张病理切片进行染色和细胞阳性率评分。在 400 倍镜下每张切片随机选取 5 个视野进行观察,计数至少 500 个肿瘤细胞中阳性细胞的表达率。GOLPH3、VEGF 阳性蛋白表达在细胞质或细胞核染色,评分标准:不着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕色为 3 分。阳性细胞比例:不着色为 0 分, < 10% 为 1 分, 10% ~ 35% 为 2 分, 36% ~ 70% 为 3 分, 70% 为 4 分,两者得分相乘 > 4 分为阳性表达, ≤ 4 分为阴性表达。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验和 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 宫颈癌组织及癌旁组织中 GOLPH3 和 VEGF 的表达情况 GOLPH3 主要定位于细胞质呈棕黄色颗粒(见图 1A),在宫颈癌组织中阳性表达率 72.09%,明显高于宫颈癌旁组织的 37.21% ($P < 0.01$)。VEGF 主要定位于细胞质,呈棕黄色颗粒(见图 1C),在宫颈癌组织中阳性表达 74.42%,明显高于宫颈癌旁组织中阳性表达率 32.56% ($P < 0.01$)(见表 1)。

2.2 GOLPH3、VEGF 表达分别与宫颈癌各临床病理特征之间的关系 宫颈癌组织中 GOLPH3 和 VEGF 的表达与病人的年龄、肿瘤病理类型无相关性($P > 0.05$),与宫颈癌病人的肿瘤大小、分化程度、手术病理分期、淋巴结转移有相关性($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。GOLPH3、VEGF 在肿瘤直径 > 4 cm 阳性表达率明显高于肿瘤直径 ≤ 4 cm ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),GOLPH3、VEGF 在低分化宫颈癌组织中阳性表达率高于高、中分化宫颈癌组织 ($P < 0.05$);GOLPH3、VEGF 在宫颈癌 II A1 期 ~ II A2 期中的阳性表达率高于宫颈癌 I A2 期 ~ I B2 期 ($P < 0.05$);GOLPH3、VEGF 在有淋巴结转移组的阳性表达率明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2)。



A:GOLPH3在宫颈癌组织中阳性表达;B:GOLPH3在宫颈癌组织中阴性表达;C:VEGF在宫颈癌组织中阳性表达;D:VEGF在宫颈癌组织中阴性表达

图1 GOLPH3、VEGF在宫颈癌中的表达情况(SP)

表 1 GOLPH3、VEGF 在子宫颈癌及癌旁组织中的表达情况 (n)

分组	n	GOLPH3		χ^2	P	VEGF		χ^2	P
		+	-			+	-		
宫颈癌组织	43	31	12			32	11		
宫颈癌旁组织	43	16	27	10.56	<0.01	14	29	15.14	<0.01
合计	86	47	39			46	40		

表 3 GOLPH3、VEGF 在子宫颈癌组织中表达的相关性

GOLPH3	n	VEGF		χ^2	P
		+	-		
+	31	26	5		
-	12	4	8	8.22*	<0.01
合计	43	30	13		

* 示校正 χ^2 值

表 2 GOLPH3 和 VEGF 与宫颈癌各临床病理因素的关系

临床病理因素	n	GOLPH3		χ^2	P	VEGF		χ^2	P
		+	-			+	-		
年龄/岁									
≥40	33	25	8	0.23*	>0.05	23	10	0.03	>0.05
40	10	6	4			8	2		
病理类型									
鳞癌	40	25	15	0.23*	>0.05	26	14	0.54#	>0.05
腺癌	3	2	1			3	0		
肿瘤大小/cm									
≤4	19	9	10	10.34	<0.01	10	9	4.74	<0.05
>4	24	22	2			20	4		
病理分期									
I A2 ~ I B2	27	15	12	4.67	<0.05	12	15	5.59	<0.05
II A1 ~ II A2	16	14	2			12	3		
分化程度									
中、高级	20	11	9	5.43	<0.05	11	9	3.87	<0.05
低级	23	20	3			19	4		
淋巴转移									
有	31	26	5	5.71*	<0.05	25	6	6.80*	<0.01
无	12	5	7			4	8		

* 示校正 χ^2 值;#示确切概率法

2.3 GOLPH3、VEGF 在宫颈癌组织中表达的相关性 免疫组织化学法显示,在 GOLPH3 阳性表达组的宫颈癌组织中 VEGF 阳性表达率为 83.87% (26/31),明显高于 GOLPH3 阴性表达组 33.33% (4/12) ($P < 0.01$)。Pearson 相关性分析显示,GOLPH3 蛋白的表达与 VEGF 的表达呈正相关性($r = 0.494$, $P < 0.01$)(见表 3)

3 讨论

SCOTT 等^[6]对多种实体肿瘤的 5p13 基因拷贝数增加进行系统分析,并通过基因敲除实验发现 GOLPH3 是新的致癌基因,具有影响肿瘤细胞分化、增殖的作用,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡的作用。GOLPH3 通过参与高尔基体囊泡的转运、蛋白质的糖基化等参与肿瘤的形成。研究^[7-9]表明 GOLPH3 在正常组织中无表达或低表达,而在宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌中呈高表达。其高表达与相关恶性肿瘤的肿瘤大小、病理分级、临床分期、淋巴结转移有关。SCOTT 等^[6]研究亦发现 GOLPH3 过表达时肿瘤体积变大、细胞周期缩短,基因敲除降低 GOLPH3 表达时,肿瘤体积缩小。抑制 GOLPH3 表达,可降低细胞的增殖活力和迁移能力。证实 GOLPH3 具有促进肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡的作用。正常细胞失去凋亡功能,会导致细胞异常增殖,从而导致肿瘤的发生、发展、浸润、转移。本研究结果显示,GOLPH3 在宫颈癌组织中阳性表达率 72.09%,明显高于宫颈癌旁组织 37.21%,GOLPH3 的高表达与宫颈癌的肿瘤大小、分化程度、手术病理分期、淋巴结转移呈正相关性。

VEGF 是已知的在肿瘤血管生成中作用最强的血管生成诱导因子。VEGF 是一种通过旁分泌方式作用于血管内皮细胞的糖蛋白,可促进血管内皮细胞的增殖、迁移、血管生长,并促进淋巴管内皮细胞增殖和淋巴管增生,在多种恶性肿瘤的生长、转移中具有重要作用^[4-5]。VEGF 受多种因素的调控,缺氧是导致 VEGF 分泌的重要因素^[10]。宫颈癌细胞

的增殖、生长会消耗大量的氧气与营养,从而导致缺氧和供血不足,宫颈癌血管组织紊乱,导致缺氧微环境形成,宫颈癌细胞在缺氧环境时,会引起缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的释放,使 HIF-1 α 高表达,引起其下游靶基因 VEGF 的表达增加,促进宫颈癌新生血管生成、增加血管通透性,侵袭能力增强,造成宫颈癌的侵袭、转移。本研究结果显示,VEGF 的表达在宫颈癌组织的阳性表达率明显高于宫颈癌旁组织的阳性表达率,VEGF 的高表达与宫颈癌病人的肿瘤大小、病理分级、手术病理分期、淋巴结转移有关,VEGF 的高表达促进了宫颈癌的浸润、转移。

本研究结果显示 GOLPH3 和 VEGF 与宫颈癌的肿瘤大小、分化程度、手术病理分期、淋巴结转移有关,二者在宫颈癌的浸润、转移中有协同作用。经相关性分析 GOLPH3、VEGF 在宫颈癌中呈正相关性。其机制 GOLPH3 通过调节 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路,促进了 VEGF 表达。PI3K/AKT/mTOR 信号通路是细胞调节增殖、侵袭的关键信号通路,宫颈癌病情进展过程中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的过度激活能改变多种增殖侵袭基因的表达,进而促进癌细胞的增殖、侵袭^[11]。细胞外基质的水解是促进癌细胞侵袭的基本环节,细胞外基质的水解及细胞运动均需要肿瘤新生血管来提供营养及能量。GOLPH3 有促进细胞增殖,抑制细胞凋亡的作用。细胞异常增殖,凋亡减少时会发生癌变,宫颈癌细胞生长时会消耗氧气与营养,从而导致缺氧和供血不足,缺氧时会刺激 HIF-1 α 的表达,HIF-1 α 在氧浓度低于 6% 时才表达,HIF-1 α 在肿瘤缺氧环境中促进 VEGF 对肿瘤内环境稳态的调节,刺激肿瘤血管生长,促进肿瘤细胞大量生长与增殖^[12] 造成宫颈癌细胞的浸润、转移。

综上所述,宫颈癌组织中 GOLPH3、VEGF 的阳性表达与宫颈癌的浸润、转移密切相关,提示二者在宫颈癌的浸润、转移中有协同作用,在宫颈癌组织中过表达的 GOLPH3 能上调 VEGF 的表达,从而促进宫颈癌组织中新生血管形成,促进宫颈癌的浸润、转移。中断肿瘤血管的血供、阻止血管形成可导致肿

瘤细胞的坏死、抑制肿瘤细胞生长。VEGF 现被认为是肿瘤治疗的抗血管治疗靶点。VEGF 拮抗剂如:伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼、阿帕替尼已在临床应用,并对治疗肿瘤的浸润、转移取得了较好的治疗效果。因此,联合检测 GOLPH3 和 VEGF 的表达,对明确宫颈癌浸润、转移机理,临床预后的判断及丰富宫颈癌的靶向治疗有一定的临床指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] WRDAK S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer [J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 2016, 68(1): 73.
- [2] SNYDER CM, MARDONES GA, LADINSKY MS, *et al.* GMx33 associates with the trans-Golgi matrix in a dynamic manner and sorts within tubules exiting the Golgi [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(1): 511.
- [3] MARSH BJ, HOWELL KE. The mammalian Golgi--complex debates [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(10): 789.
- [4] 任志, 马振增, 王启之, 等. 幽门螺杆菌感染病人胃癌组织中 MMP-7、VEGF 的表达及相关性研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(6): 739.
- [5] YANG GL, LI LY. Counterbalance: modulation of VEGF/VEGFR activities by TNFSF15 [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 21.
- [6] SCOTT KL, KABBARALL O, LIANG MC, *et al.* GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer [J]. *Nature*, 2009, 459(7250): 1085.
- [7] 王莉, 孙云燕, 李冬冬, 等. GOLPH3 通过 PI3k/Akt 信号通路调控上皮性卵巢癌细胞增殖与凋亡的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(9): 648.
- [8] 于莉娜, 田燕, 赵佩佩, 等. GOLPH3 在 6 种肿瘤中的表达特点 [J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(5): 530.
- [9] 王镇南, 黄海丽, 黄颢, 等. GOLPH3 基因对宫颈癌细胞 Hela 迁移和侵袭能力的影响 [J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(2): 136.
- [10] 张诗武, 孙保存, 张丹芳, 等. 不同微环境对黑色素瘤细胞侵袭能力和局部微循环模式形成的影响 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(12): 832.
- [11] 陈凤霞. 宫颈癌病情进展过程中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的变化及靶基因的探究 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(19): 1757.
- [12] 夏一丹, 谢兰, 何文静, 等. HIF-1 α 和 VEGF 在宫颈癌变过程中的表达及临床意义 [J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(1): 18.

(本文编辑 刘璐)