

# STAT3 与 VEGF 蛋白在结肠癌中的表达 及对血管生成的影响

伍婧, 邓伟英, 胡斌, 林秀强, 林奔, 王巍  
佛山市第一人民医院胃肠肿瘤内科, 广东 佛山 528000

**摘要:** **目的** 观察信号传导和转录激活因子 3(STAT3)与血管内皮生长因子(VEGF)在结肠癌中的表达及对血管生成的影响。**方法** 收集 2013 年 2 月至 2014 年 2 月佛山市第一人民医院手术切除的 65 例结肠癌组织标本及相应癌旁组织,免疫组织化学染色法检测标本中 STAT3 和 VEGF 阳性表达。微血管计数法检测标本血管数量。比较两组 STAT3 和 VEGF 阳性表达。分析 STAT3、VEGF 阳性表达与微血管计数的相关性。**结果** 65 例结肠癌组织中 50 例(76.92%)呈 STAT3 蛋白阳性表达,65 例癌旁组织中仅 4 例(6.15%)呈 STAT3 蛋白阳性表达,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。65 例结肠癌组织中 46 例(70.77%)呈 VEGF 蛋白阳性表达,65 例癌旁组织中仅 3 例(4.62%)呈 VEGF 蛋白阳性表达,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结肠癌组织中 STAT3 和 VEGF 阳性率在高微血管计数( $> 29$  条)的表达明显高于低微血管计数( $\leq 29$  条)( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 结肠癌组织中 STAT3 和 VEGF 蛋白表达明显增加,且与血管生成密切相关。

**关键词:** 结肠癌; 信号传导和转录激活因子 3; 血管内皮生长因子; 血管生成

**中图分类号:** R 735.35 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0208-03

结肠癌是一种实体瘤,组织成分包括肿瘤细胞和间质,其中间质成分主要有血管、结缔组织、淋巴管及细胞外基质等<sup>[1]</sup>。瘤灶内的新生血管对肿瘤细胞起到营养、支持作用,在结肠癌瘤灶的生长、侵袭和转移中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。肿瘤的血管生成由多种血管生成因子调节<sup>[3-5]</sup>,如已知被证实有成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)、血管生成素(angiogenin,ANG)以及表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、转化生长因子(transforming growth factor,TGF)等。本研究应用免疫组织化学法检测 STAT3 和 VEGF 在结肠癌组织中的表达,并分析两者与结肠癌患者血管生成的关系,现总结报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 2 月至 2014 年 2 月我院手术切除的 65 例结肠癌组织标本及相应癌旁组织,所有标本以 4% 多聚甲醛固定,经病理组织学确诊。其中男性 48 例,女性 17 例;年龄 50~72(61.05

$\pm 8.86$ )岁。结肠癌诊断标准:根据《中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)》<sup>[6]</sup>拟定。纳入标准:(1)符合结肠癌及相关诊断标准者;(2)年龄 40~75 岁;(3)预测生存期超过 3 个月者;(4)所有患者签署知情同意书。排除标准:(1)伴有其他脏器严重功能障碍者;(2)合并其他类型肿瘤者;(3)术前接受过抗肿瘤治疗者;(4)临床资料不全者。

## 1.2 方法

**1.2.1 STAT3 和 VEGF 免疫组织化学染色** 组织处理:将标本放入 4% 多聚甲醛中固定 48 h,梯度蔗糖溶液脱水,OCT 包埋,冰冻切片机切片,收入 PBS 液中待测。组织染色:采取链霉菌抗生物素-过氧化物酶方法,每次染色以 PBS 替代一抗为阴性对照,以癌旁结肠组织染色为对照组。

**1.2.2 微血管计数法** 先在低倍镜下确定结肠癌瘤灶内最高微血管密度区,计 3 个高倍镜视野下的微血管数,以最高值为该病病例的微血管计数。

**1.2.3 STAT3 和 VEGF 阳性结果判断**<sup>[7]</sup> 光学显微镜下任取 5 个不同视野:(1)按阳性细胞数计分, $< 5\%$  为 0 分, $6\% \sim 25\%$  为 1 分, $26\% \sim 50\%$  为 2 分, $51\% \sim 75\%$  为 3 分, $> 75\%$  为 4 分;(2)按染色强度评分,不着色为 0 分,浅棕黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。综合(1)(2)判断结果:0~1 分为(-),阴性;2~4 分为(+),弱阳性;5~8 分为(++),9~12 分为(+++),强阳性。由 2 名经验丰富

的病理医师采用双盲法独立阅片。

1.3 分析指标 (1)比较两组 STAT3 和 VEGF 阳性表达。(2)STAT3、VEGF 阳性表达与微血管计数的相关性:将微血管计数分为高微血管计数(>29 条)和低微血管计数( $\leq 29$  条)两组,分析 STAT3 和 VEGF 阳性表达在高和低微血管计数组的表达情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包分析本研究资料,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间用  $t$  检验,计数资料用  $\chi^2$  检验和校正  $\chi^2$  检验,采用 Spearman 法行相关性分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 STAT3 和 VEGF 在结肠癌和癌旁组织中的表达

65 例结肠癌组织中 50 例(76.92%)呈 STAT3 蛋白阳性表达,65 例癌旁组织中仅 4 例(6.15%)呈 STAT3 蛋白阳性表达,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。65 例结肠癌组织中 46 例(70.77%)呈 VEGF 蛋白阳性表达,65 例癌旁组织中仅 3 例(4.62%)呈 VEGF 蛋白阳性表达,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 结肠癌中 STAT3 阳性表达与微血管计数的关系 结肠癌组织中 STAT3 阳性率在高微血管计数(>29 条)的表达明显高于低微血管计数( $\leq 29$  条)( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 结肠癌中 VEGF 阳性表达与微血管计数的关系

结肠癌组织中 VEGF 阳性率在高微血管计数(>29 条)的表达明显高于低微血管计数( $\leq 29$  条)( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组 STAT3 和 VEGF 阳性表达比较 例(%)

组别	例数	STAT3 阳性表达	VEGF 阳性表达
癌旁组	65	4(6.15)	3(4.62)
结肠癌组	65	50(76.92)	46(70.77)
$\chi^2$ 值		67.027	60.562
$P$ 值		<0.01	<0.01

表 2 结肠癌中 STAT3 阳性表达与微血管计数的关系 例(%)

STAT3 表达	例数	微血管计数 (>29)	微血管计数 ( $\leq 29$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
阴性	15	6(40.00)	9(60.00)	5.957	<0.05
阳性	50	37(74.00)	13(26.00)		

表 3 结肠癌中 VEGF 阳性表达与微血管计数的关系 例(%)

VEGF 表达	例数	微血管计数 (>29)	微血管计数 ( $\leq 29$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
阴性	19	7(36.84)	12(63.16)	5.999	<0.05
阳性	46	32(69.57)	14(30.43)		

## 3 讨论

结肠癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,据统计其发病率和病死率位居整个消化道恶性肿瘤的第 2 位<sup>[8]</sup>,但其发病原因和机制目前尚未完全阐明。侵袭、转移是结肠癌患者死亡的主因,也是影响结肠癌预后的关键<sup>[9]</sup>。研究表明,影响结肠癌肿瘤的侵袭、转移的因素较多,涉及到多个信号转导通路,其中结肠癌组织内血管的生成是肿瘤发生的必要条件,在瘤灶的生长、浸润及转移等方面均发挥重要作用<sup>[10]</sup>。因此,探讨结肠癌瘤灶内血管生成对结肠癌的发生发展及临床诊疗具有重要临床价值。

结肠癌瘤灶内血管的生成与微环境中血管形成因子 VEGF 的联系密切。VEGF 作为新生血管形成的关键调控因子,广泛表达于内皮细胞、肿瘤细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞等,其中以肿瘤细胞和内皮细胞为主,VEGF 可特异性结合血管内皮细胞生长因子受体,经旁分泌过程促进结肠癌组织内的血管内皮细胞增殖、迁移及新生血管形成,同时 VEGF 也能够增强血管通透性,促进成纤维细胞及内皮细胞等的浸润,利于形成肿瘤基质,以促进肿瘤转移<sup>[11-12]</sup>。本组观察显示,65 例结肠癌组织中 46 例呈 VEGF 蛋白阳性表达,占 70.77%,65 例癌旁组织中仅 3 例呈 VEGF 蛋白表达,占 4.62%,差异有统计学意义。结肠癌组织中 VEGF 阳性率在高微血管计数(>29 条)的表达明显高于低微血管计数( $\leq 29$  条)。提示 VEGF 与结肠癌瘤灶内血管生成密切相关。

STAT3 的基因位于 17q21.1,被认为是原癌基因的一种,磷酸化的 STAT3(p-STAT3)进入细胞核直接与 DNA 结合,从而诱导下游基因表达。STAT3 可直接活化 HIF-1 $\alpha$ ,在肿瘤血管生成中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,STAT3 也能够促进 VEGF 基因转录、翻译,介导肿瘤血管生成<sup>[14]</sup>。本文结果显示,65 例结肠癌组织中 50 例呈 STAT3 蛋白阳性表达,占 76.92%,65 例癌旁组织中仅 4 例呈 STAT3 蛋白表达,占 6.15%,差异有统计学意义。结肠癌组织中 STAT3 阳性率在高微血管计数(>29 条)的表达明显高于低微血管计数( $\leq 29$  条)。提示 STAT3 与结肠癌瘤灶内血管生成联系密切。

综上所述,STAT3 和 VEGF 在结肠癌组织中表达明显升高,可能与其血管生成联系密切,有待于进一步探讨。

## 参考文献

[1] 李宏义,陈鹏程,陈雪飞,等.低聚异麦芽糖抗人肝癌 HepG2 细

- 胞裸鼠移植瘤的作用及其对肿瘤血管生成的影响[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(17): 2071-2076.
- [2] 刘亮, 李康, 邱明星. TGF- $\beta$ 1 对 VEGF 在膀胱肿瘤血管生成中的调节作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3): 464-466.
- [3] 韦忠红, 汪思亮, 盛晓波, 等. 出芽式肿瘤血管生成的分子调控机制[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1196-1200.
- [4] 李彩虹, 李涛, 张群洲, 等. 鼻咽癌肿瘤干细胞分化过程中促血管生成相关因子的表达及其对血管生成细胞的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(7): 629-634.
- [5] Goncalves KA, 胡国富. 血管生成素在造血系统恶性肿瘤中的作用及机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(12): 1267-1275.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799.
- [7] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231.
- [8] 张瑜, 李馨, 骆雯, 等. 联合检测血清肿瘤标志物对结肠癌根治术后患者复发转移的预测价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(26): 3616-3617, 3621.
- [9] 李素艳, 谭林, 覃蒙斌, 等. 人结肠癌组织中 NIBP、VEGF 及 ICAM-1 的表达及其意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(14): 2315-2318.
- [10] 张子杰. 结肠癌组织 VEGF 表达与树突状细胞浸润的临床意义及与血清 VEGF 浓度及其活化水平的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1257-1261.
- [11] Tie J, Desai J. Antiangiogenic therapies targeting the vascular endothelial growth factor signaling system[J]. Crit Rev Oncog, 2012, 17(1): 51-67.
- [12] Eichmann A, Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond[J]. Curr Opin Cell Biol, 2012, 24(2): 188-193.
- [13] 刘彬, 蒋晓东. STAT3 表达与肿瘤血管生成及放射敏感性关系的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(10): 535-539.
- [14] Shin J, Lee HJ, Jung DB, et al. Suppression of STAT3 and HIF-1 $\alpha$  mediates anti-angiogenic activity of betulinic acid in hypoxic PC-3 prostate cancer cells[J]. PLoS ONE, 2011, 6(6): e21492.

收稿日期: 2016-10-16 修回日期: 2016-11-25 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

## 胸腹腔镜联合快速康复外科治疗食管癌的研究

刘运仲, 潘松利, 闫庆峰

海南医学院附属医院心胸外科, 海南海口 570102

**摘要:** **目的** 探讨在胸腹腔镜联合快速康复外科(FTS)在食管癌治疗中的应用。**方法** 选取 2012 年 4 月至 2014 年 6 月收治的 86 例食管癌作为研究对象, 按照患者的意愿和实际情况把患者分为 A 组(46 例)和 B 组(40 例), A 组行胸腹腔镜联合 FTS, 而 B 组行传统开胸腹手术联合传统护理。比较两组的手术情况、应激指标、免疫功能指标、不良情绪和生活质量。**结果** A 组的术中出血量、置管时间、引流量、并发症发生率和住院时间均明显少于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ ); 在术后第 1 天、术后第 3 天和术后第 7 天, A 组的 C 反应蛋白、空腹血糖、白介素-6 和血浆皮质醇水平均明显低于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ ); 在术后第 7 天, A 组 IgA、IgG、IgM 水平, CD3、CD4 和 CD4/CD8 值均明显高于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ ); A 组术后 HAMA 评分和 HAMD 评分均明显低于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ ); 在术后 3 个月、术后 6 个月、术后 1 年和术后 2 年, A 组 Karnofsky 评分均明显高于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 胸腹腔镜联合 FTS 治疗食管癌可缩短住院时间, 减少并发症, 减轻应激反应, 对患者的免疫功能影响小, 并可改善患者的不良情绪和术后生活质量。

**关键词:** 食管癌; 胸腔镜; 腹腔镜; 快速康复外科; 并发症; 应激反应; 免疫功能; 生活质量

**中图分类号:** R 735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0210-04

全世界每年确诊的食管癌日益增多<sup>[1]</sup>, 而中国是世界上食管癌发病和死亡最高的国家, 全世界每年确诊的病例约 50% 来自我国<sup>[2]</sup>。迄今为止, 手术仍是治疗中早期食管癌的主要方法, 但传统食管癌手术创伤大, 术后并发症多, 如何有效减轻手术创伤、促进患者早日康复已成为食管癌外科治疗的研究热

点<sup>[3]</sup>。鉴于胸腹腔镜手术具有微创等特点和快速康复外科(fast track surgery, FTS)能很好控制围术期的应激反应和术后并发症发生的风险<sup>[2-4]</sup>, 本科室把胸腹腔镜联合 FTS 运用到食管癌治疗中, 取得良好的效果, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 研究对象为 2012 年 4 月至 2014 年 6 月在我院接受手术治疗的食管癌患者 86 例。纳入