

[文章编号] 1007-0893(2024)13-0077-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.13.023

# 胃癌组织中 VEGF、IGF-1、HER-2 表达情况 及其与临床病理特征的关系探析

彭旭 杨静

(驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000)

**[摘要]** 目的: 探讨胃癌组织中血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素样生长因子 (IGF-1)、人类表皮生长因子受体-2 (HER-2) 表达情况及其与临床病理特征间的关系。方法: 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月驻马店市中心医院收治的 86 例胃癌患者作为研究对象, 均采集病理组织及癌旁正常组织送检, 检测 VEGF、IGF-1、HER-2 表达情况; 比较病理组织与癌旁正常组织内 VEGF、IGF-1、HER-2 表达情况, 并分析 VEGF、IGF-1、HER-2 的表达与患者年龄、性别、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度、肿瘤最大径等病理特征间的关系。结果: 86 例患者中, 病理组织的 VEGF、IGF-1、HER-2 阳性率均较癌旁正常组织更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); VEGF、IGF-1、HER-2 的阳性表达均与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度及肿瘤最大径有关, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 胃癌组织内 VEGF、IGF-1、HER-2 处于高表达状态, 该状态与肿瘤分期、淋巴结转移等关系密切, 此或可为疾病治疗提供新的方向, 提高胃癌患者整体预后。

**[关键词]** 胃癌; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子; 人类表皮生长因子受体-2

**[中图分类号]** R 735.2; R 365 **[文献标识码]** B

胃癌属于消化系统常见恶性肿瘤, 具有发病率高、病死率高特点, 该病早期症状不具典型性, 易与胃部良性肿瘤混淆, 一旦治疗不及时, 则易进展至中晚期, 使患者死亡风险升高<sup>[1-2]</sup>。目前, 早期胃癌经过手术切除即可获得良好疗效, 但对于中晚期患者, 多丧失手术机会, 即使经过放化疗、靶向治疗等综合治疗, 复发转移风险仍较高, 导致整体预后欠佳。因此, 还需深入探索在胃癌发生及发展过程中存在重要作用的相关生物学指标, 以便于指导临床完善治疗方案, 更好改善患者预后<sup>[3-4]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 均是近年来在恶性肿瘤内发现的生物标志物, 其在恶性肿瘤内存在不同程度表达, 或与肿瘤的侵袭、转移存在密切关系<sup>[5-6]</sup>。但关于上述标志物与胃癌患者临床病理特征间的关系尚不明确。鉴于此, 本研究旨在分析 VEGF、IGF-1、HER-2 在胃癌组织中的表达情况及与临床病理特征的关系, 详情报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月驻马店市中心医院

收治的 86 例胃癌患者作为研究对象, 其中男 46 例, 女 40 例; 年龄 42~68 岁, 平均年龄 ( $56.58 \pm 7.12$ ) 岁; 体质质量指数 (body mass index, BMI)  $18 \sim 26 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 平均 BMI ( $22.65 \pm 2.17$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ; 70 例有饮酒史, 55 例有吸烟史, 47 例有淋巴结转移; 肿瘤 TNM 分期: I 期 10 例, II 期 39 例, III 期 37 例。本研究经医学伦理委员会批准 (2021-12-KY004)。纳入标准: 均经病理检查确诊; 均为原发性胃癌; 均行手术治疗; 精神正常; 对本研究知情同意。排除标准: 肝肾功能不全; 凝血异常; 存在重症感染。

### 1.2 方法

所有患者均行手术治疗, 术中在切除病理组织的同时需切除癌旁正常组织于术后一并送检。VEGF、IGF-1、HER-2 表达经免疫组化检测: 10% 甲醛溶液固定后, 包埋常规石蜡, 连续切片, 每片厚度为  $4 \mu\text{m}$ ; 烘烤后, 在压片机上进行脱蜡处理, 再进行二甲苯处理; 将 2 mL 的 30% 过氧化氢与蒸馏水混合后, 室温下将内源性过氧化物酶阻断 20 min, 然后洗涤; 然后用高压锅进行抗原修复, 迅速冷却后, 用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 冲洗 3 次, 加入正常血清,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育 30 min, 丢弃多余血清, 加入特异性抗体, 置于  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  环境中过夜; 再次以 PBS 冲洗, 滴加二抗,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育

[收稿日期] 2024-05-01

[作者简介] 彭旭, 男, 主治医师, 主要研究方向是消化系统恶性肿瘤。

30 min, 再以 PBS 冲洗 3 次; 加入 PAP 抗体, 37 °C 孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次, 之后行显色、复染, 并封片观察。结果判断: 阳性表达以染色强度及阳性细胞比例综合判断, 其中染色强度: 0 分为无色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色; 阳性细胞比: 0 分为 < 5 %, 1 分为 5 % ~ 25 %, 2 分为 26 % ~ 50 %, 3 分为 51 % ~ 75 %, 4 分为 > 75 %, 两者乘积 > 3 分为阳性, 反之为阴性。

### 1.3 观察指标

(1) 比较病理组织与癌旁正常组织内 VEGF、IGF-1、HER-2 表达情况。(2) 分析 VEGF、IGF-1、HER-2 的表达与患者年龄、性别、肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、

分化程度、肿瘤最大径等病理特征间的关系。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VEGF、IGF-1、HER-2 表达与临床病理特征间的关系

VEGF、IGF-1、HER-2 的阳性表达均与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度及肿瘤最大径有关, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 VEGF、IGF-1、HER-2 表达与临床病理特征间的关系 [n(%)]

指 标	n	结果	年龄		性别		肿瘤 TNM 分期	
			≥ 60 岁	< 60 岁	男	女	I ~ II	III
VEGF	31	阴性	13(41.94)	18(58.06)	14(45.16)	17(54.84)	24(77.42)	7(22.58)
	55	阳性	26(47.27)	29(52.73)	32(58.18)	23(41.82)	25(45.45) <sup>a</sup>	30(54.55) <sup>a</sup>
IGF-1	32	阴性	14(43.75)	18(56.25)	16(50.00)	16(50.00)	26(81.25)	6(18.75)
	54	阳性	25(46.30)	29(53.70)	30(55.56)	24(44.44)	23(42.59) <sup>a</sup>	31(57.41) <sup>a</sup>
HER-2	41	阴性	19(46.34)	22(53.66)	20(48.78)	21(51.22)	34(82.93)	7(17.07)
	45	阳性	20(44.44)	25(55.56)	26(57.78)	19(42.22)	15(33.33) <sup>a</sup>	30(66.67) <sup>a</sup>

  

指 标	n	结果	淋巴结转移情况		分化程度		肿瘤最大径	
			有	无	高中分化	低分化	≥ 5 cm	< 5 cm
VEGF	31	阴性	7(22.58)	24(77.42)	25(80.65)	6(19.35)	9(29.03)	22(70.97)
	55	阳性	40(72.73) <sup>a</sup>	15(27.27) <sup>a</sup>	25(45.45) <sup>a</sup>	30(54.55) <sup>a</sup>	33(60.00) <sup>a</sup>	22(40.00) <sup>a</sup>
IGF-1	32	阴性	8(25.00)	24(75.00)	27(84.38)	5(15.63)	10(31.25)	22(68.75)
	54	阳性	39(72.22) <sup>a</sup>	15(27.78) <sup>a</sup>	23(42.59) <sup>a</sup>	31(57.41) <sup>a</sup>	32(59.26) <sup>a</sup>	22(40.74) <sup>a</sup>
HER-2	41	阴性	15(36.59)	26(63.41)	25(60.98)	16(39.02)	11(26.83)	30(73.17)
	45	阳性	32(71.11) <sup>a</sup>	13(28.89) <sup>a</sup>	15(33.33) <sup>a</sup>	30(66.67) <sup>a</sup>	31(68.89) <sup>a</sup>	14(31.11) <sup>a</sup>

注: VEGF 一血管内皮生长因子; IGF-1 一胰岛素样生长因子; HER-2 一人类表皮生长因子受体 -2。与同指标阴性比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 VEGF、IGF-1、HER-2 在不同组织中的表达情况比较

86 例患者中, 病理组织的 VEGF、IGF-1、HER-2 阳性率均较癌旁正常组织更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 VEGF、IGF-1、HER-2 在不同组织中的表达情况比较 [n = 86, n(%)]

部 位	VEGF 阳性	IGF-1 阳性	HER-2 阳性
癌旁正常组织	19(22.09)	12(13.95)	9(10.47)
病理组织	55(63.95) <sup>b</sup>	54(62.79) <sup>b</sup>	45(52.33) <sup>b</sup>

注: VEGF 一血管内皮生长因子; IGF-1 一胰岛素样生长因子; HER-2 一人类表皮生长因子受体 -2。与癌旁正常组织比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

胃癌病因复杂, 临床认为可涉及不良饮食、幽门螺杆菌感染、遗传等多方面因素, 多因素刺激下胃黏膜细胞可出现癌变, 并伴有不可控增殖现象, 最终过度增殖,

形成肿瘤组织<sup>[7]</sup>。而胃癌恶性程度高, 一旦治疗不及时, 肿瘤细胞可快速扩散或转移, 若累及其他器官组织, 则会增加治疗难度, 导致患者病死率升高。目前, 早期明确病情后多开展以手术为主的综合治疗方案, 多数患者可获得良好预后, 但仍有部分患者远期出现复发或转移现象, 且在晚期胃癌的治疗方面尚缺乏有效治疗手段, 即使进行综合治疗后生存率仍较低<sup>[8-9]</sup>。因此, 还需积极探索与胃癌发生及发展相关的分子标志物, 以便于更好掌握胃癌病情, 为临床分子靶点治疗的发展提供参考。

本研究的结果显示, 86 例患者中, 病理组织的 VEGF、IGF-1、HER-2 阳性率均较癌旁正常组织更高, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); VEGF、IGF-1、HER-2 的阳性表达均与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度及肿瘤最大径有关, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 提示 VEGF、IGF-1、HER-2 在胃癌组织内存在高表达, 可促进肿瘤进展及转移, 故需临床高度重视。血管生成与胃癌关系密切, 临床认为肿瘤生长及

转移均依赖于血液供应,若处于血液供应丰富状态下,则肿瘤生长快、侵袭性转移能力强。VEGF 则是具有高度特异性的促血管生长因子,在多种血管生成依赖性疾病中均具有较高表达。VEGF 对血管内皮细胞诱导作用强,当其处于高表达状态时,可促进血管内皮细胞生长,加速新生毛细血管形成,使得肿瘤内部供血增加,为肿瘤生长及转移提供充足营养物质,且 VEGF 可增加血管通透性,有利于肿瘤细胞的转移,故 VEGF 表达越高则肿瘤进展风险越高,易进展至晚期,并出现淋巴结转移<sup>[10-12]</sup>。IGF-1 为多功能细胞因子,有降血糖、参与物质代谢等作用,亦可参与细胞增殖、抗凋亡过程。临床认为,在恶性肿瘤中,IGF-1 发挥类似于癌基因的作用,可通过调节某些特定的信号通路来促进肿瘤增殖,并可抑制肿瘤凋亡,故其表达越高则越有利于肿瘤的生长<sup>[13]</sup>。HER2 蛋白基因定位于人染色体 17q21,是存在络氨酸激酶活性的跨膜受体样蛋白,正常情况下其处于休眠状态,一旦受到内外因素的刺激后可被激活,从而呈现出过度表达的状态,且能够获得肿瘤转化活性<sup>[14-15]</sup>。当 HER2 蛋白处于高表达状态时,可促进肿瘤细胞的增殖,并抑制肿瘤的凋亡,使得肿瘤可持续增殖及扩散,最终增强肿瘤增殖、侵袭能力。上述分子标志物均与胃癌存在密切关系,高表达状态下均可促进肿瘤迅速增殖,使得病情愈发严重,降低患者预后效果,故临床可以此为靶点,完善胃癌的针对性治疗,提高整体存活率。

综上所述,胃癌组织内 VEGF、IGF-1、HER-2 处于高表达状态,该状态与肿瘤分期、淋巴结转移等关系密切,此或可为疾病治疗提供新的方向,提高胃癌患者整体预后。但本研究仍可能存在一定局限性,考虑与纳入的胃癌患者数量有限有关,较小的样本量可能无法充分反映这些生物标志物在不同胃癌亚型和不同临床阶段中的真实表达情况,从而影响研究结论的普遍性和可靠性,且本研究仅在单个医疗中心进行,患者群体的特征具有一定的局限性,不能完全代表更广泛的胃癌患者人群,不同地区、不同医疗环境下的胃癌患者可能存在差异,这可能限制了研究结果的外推性。此外,在探讨这些生物标志物与临床病理特征的关系时,未能获取患者的长期随访数据,如生存率、复发率等,这使得本研究无法深入分析这些生物标志物对胃癌患者预后的预测价值。笔者将在进一步的研究中着力解决上述问题。

#### [参考文献]

[1] KOEMANS W J, VAN D, VAN S. Reply to Correspondence to "Treatment of PERitoneal dissemination in Stomach

Cancer patients with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): first results of the PERISCOPE I study" [J]. *British Journal of Surgery*, 2021, 108 (2): e94.

- [2] 王宁,付立业,隋承光,等.胃癌患者血清中 IGF-1 与 CEA、CA125、CA199、CA724 水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25 (2): 194-197.
- [3] 赵荣荣,张倩.胃癌血清标志物与人表皮生长因子受体 2、Ki-67 表达及临床病理特征的关系 [J]. *安徽医药*, 2021, 25 (12): 2449-2453.
- [4] 谈理,杨洪光,郑波,等.HER-2、PGII 及 Sema4 D 蛋白在胃癌中的表达及与病情、预后的关系 [J]. *临床误诊误治*, 2022, 35 (5): 48-51.
- [5] 张磊,汪景坤,李洵,等.血清 PECAM-1、IGF-1 水平与进展期胃癌患者临床病理特征的相关性 [J]. *皖南医学院学报*, 2021, 40 (5): 438-441.
- [6] 王锐,宋征宇,孙剑经,等.血管内皮生长因子、上皮型黏附素和胸苷激酶 1 在胃癌和胃癌前病变组织中的表达及临床意义 [J]. *中国医刊*, 2021, 56 (2): 184-187.
- [7] WU C, HAN R, YANG S, et al. A case-control study of microRNA polymorphisms in gastric cancer screening by SNP chip combined with time of flight mass spectrometry [J]. *Biomarkers in Medicine*, 2020, 14 (16): 1563-1572.
- [8] 朱柠,陈佳琦,杨梦园,等.早期肿瘤退缩和肿瘤反应深度与曲妥珠单抗联合化疗一线治疗人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌患者疗效及预后的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42 (10): 869-875.
- [9] SUNDAR R, LIU D, HUTCHINS G, et al. Spatial profiling of gastric cancer patient-matched primary and locoregional metastases reveals principles of tumour dissemination [J]. *Gut*, 2021, 70 (10): 1823-1832.
- [10] 任志,马振增,王启之.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): 739-741.
- [11] 许丽芳,任鸿昌,黄志君,等.微小 RNA-146a 和血管内皮生长因子在幽门螺杆菌相关性胃癌组织中的表达情况及临床意义 [J]. *癌症进展*, 2020, 18 (7): 739-743.
- [12] 颜艺超,沈超,宁宁,等.血管生成抑制因子 1 和血管内皮生长因子 A 在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36 (8): 612-615.
- [13] 李国胜,王红岩,赵晓丹,等.IGF-1、Twist2、VEGF 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31 (1): 9-11.
- [14] 王青,杨觅,陈敏敏,等.人表皮生长因子 2、血管内皮生长因子和生长抑素受体在中老年进展期胃癌组织中的表达及意义 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43 (3): 299-303.
- [15] 许柯青,程云,段秋琴,等.Hp 感染与胃癌组织中 MLK1 和 HER-2 及 Ki-67 表达及肿瘤局部浸润的相关性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31 (19): 2969-2972.