

胶质瘤 VEGF、VEGF-C 和 VEGFR-3 表达对间质血管生成及肿瘤细胞增殖的影响

陈素琴 何永静 于士柱 宋杨 安同岭 孙翠云 王虔

【摘要】 目的 探讨胶质瘤血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)和血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)表达变化,以及对肿瘤细胞增殖和间质血管生成的影响。方法 收集 2000-2009 年手术切除 WHO I ~ II 级、III 级和 IV 级胶质瘤标本各 20 例,采用组织微阵列技术及免疫组织化学染色(SPAB 法)观察不同级别胶质瘤组织中 VEGF、VEGF-C、VEGFR-3 和 Ki-67 抗原的表达及 CD31 阳性血管密度。结果 60 例胶质瘤组织中肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF、VEGF-C 和 VEGFR-3 阳性表达率分别为 88.33%(53/60)和 100%(60/60)、100%(60/60)和 16.67%(10/60)、100%(60/60)和 21.67%(13/60),不同级别组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。I ~ II 级、III 级及 IV 级组的 VEGF 阳性肿瘤细胞密度分别为 (17.65 ± 9.00) 、 (37.30 ± 18.54) 和 (83.40 ± 22.98) 个/ 0.05 mm^2 ; VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度为 (38.00 ± 17.82) 、 (79.30 ± 5.23) 和 (102.00 ± 13.07) 个/ 0.05 mm^2 ; VEGFR-3 阳性血管密度 (3.65 ± 2.01) 、 (10.50 ± 3.98) 和 (14.60 ± 7.29) 血管数/4 HF; Ki-67 抗原阳性肿瘤细胞密度 (9.30 ± 3.48) 、 (31.15 ± 9.44) 和 (60.15 ± 13.60) 个/ 0.05 mm^2 ; CD31 阳性血管密度 (6.75 ± 2.24) 、 (10.35 ± 2.98) 和 (14.30 ± 3.51) 血管数/4 HF,各组之间以上 5 种指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且彼此间均呈显著性正相关关系($r = 0.663 \sim 0.910$, $P < 0.01$)。结论 胶质瘤细胞普遍过表达 VEGF 和 VEGF-C,而胶质瘤间质血管内皮细胞则普遍过表达 VEGFR-3,三者表达水平均随着肿瘤级别的升高而相应增加;由此形成的旁分泌环通过诱导间质血管生成促进肿瘤细胞增殖,在胶质瘤的发生、发展过程中起着重要作用。

【关键词】 血管内皮生长因子类; 神经胶质瘤; 新生血管化,病理性; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.04.017

Effects of expressions of VEGF, VEGF-C, VEGFR-3 on interstitial angiogenesis and tumor cell proliferation in human gliomas CHEN Su-qin, HE Yong-jing, YU Shi-zhu, SONG Yang, AN Tong-ling, SUN Cui-yun, WANG Qian. Department of Neuropathology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Neurology Institute, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YU Shi-zhu (Email: tjyushizhu@yahoo.com)

【Abstract】 Objective To explore the changes of vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) expression and their impacts on tumor cell proliferation and interstitial angiogenesis in gliomas.

Methods The specimens of 20 cases of WHO grade I - II, 20 cases of grade III and 20 cases of grade IV gliomas were collected from Department of Neurosurgery in Tianjin Medical University General Hospital during the period from 2000 to 2009. The expressions of VEGF, VEGF-C, VEGFR-3 and Ki-67 as well as the density of CD31 positive vessels were detected in 60 gliomas with different grades of malignancy by means of tissue microarray and immunohistochemistry. **Results** In the tumor cells and vascular endothelial cells of 60 patients with gliomas, the positive rate of VEGF, VEGF - C and VEGFR - 3 was 88.33% (53/60) and 100% (60/60), 100% (60/60) and 16.67% (10/60),

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(项目编号:013616411);天津市科技支撑计划重点项目(项目编号:07ZCKFSF00800);天津市高等学校科技发展基金计划项目(项目编号:20060202)

作者单位:300052 天津医科大学总医院,天津市神经病学研究所神经病理研究室,天津市神经损伤变异与再生重点实验室,教育部中枢创伤修复与再生重点实验室

通信作者:于士柱(Email:tjyushizhu@yahoo.com)

and 16.67% (10/60), 100% (60/60) and 16.67% (10/60), 100% (60/60) and 21.67% (13/60), different grades group differences were not statistically significant ($P > 0.05$). I ~ II grade, III grade and IV grade group VEGF positive tumor cell density were respectively (17.65 ± 9.00) , (37.30 ± 18.54) and (83.40 ± 22.98) cells/ 0.05 mm^2 ; VEGF-C positive tumor cell density was (38.00 ± 17.82) , (79.30 ± 5.23) and (102.00 ± 13.07) cells/ 0.05 mm^2 ; VEGFR-3 positive vessel density (3.65 ± 2.01) , (10.50 ± 3.98) and (14.60 ± 7.29) vessels/4 HF; Ki-67 antigen positive tumor cell density (9.30 ± 3.48) , (31.15 ± 9.44) and (60.15 ± 13.60) cells/ 0.05 mm^2 ; CD31 positive vessel density (6.75 ± 2.24) , (10.35 ± 2.98) and (14.30 ± 3.51) vessels/4 HF, between groups above 5 indicators comparison differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and each other inter were significantly positive correlation ($r = 0.663 \sim 0.910$, $P < 0.01$). Conclusion Glioma cells generally overexpress VEGF and VEGF-C, while glioma interstitial vascular endothelial cells generally overexpress VEGFR-3, the expression level of the three increased with the increase of tumor grade; the paracrine ring formed by the three promotes tumor cell proliferation by inducing interstitial angiogenesis, playing an important role in the occurrence and development of glioma.

and 100% (60/60) and 21.67% (13/60) of tumor cells, respectively. No significant differences were seen among groups in different grades ($P > 0.05$, for all). In grade I - II, grade III and grade IV gliomas, the density of VEGF positive tumor cells was (17.65 ± 9.00), (37.30 ± 18.54) and (83.40 ± 22.98) positive cell number/ 0.05 mm^2 , the density of VEGF-C positive tumor cells was (38.00 ± 17.82), (79.30 ± 5.23) and (102.00 ± 13.07) positive cell number/ 0.05 mm^2 , the density of VEGFR-3 positive vessels was (3.65 ± 2.01), (10.50 ± 3.98) and (14.60 ± 7.29) positive vessel number/4 HF, the density of Ki-67 positive tumor cells was (9.30 ± 3.48), (31.15 ± 9.44) and (60.15 ± 13.60) positive cell number/ 0.05 mm^2 , and CD31 positive microvessels was (6.75 ± 2.24), (10.35 ± 2.98) and (14.30 ± 3.51) positive vessel number/4 HF, respectively. The differences of each parameter mentioned above were all significant among the groups in different grades ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and they were positively correlated with each other ($r = 0.663-0.910$, $P < 0.01$). **Conclusion** Over-expression of VEGF and VEGF-C was seen in glioma cells, and VEGFR-3 was also over-expressed in interstitial vascular endothelial cells. Their expression levels increased along with the grade of malignancy. The paracrine loops composed by them can induce interstitial angiogenesis and tumor cell proliferation, and thereby play a crucial role in the occurrence and progression of gliomas.

【Key words】 Vascular endothelial growth factors; Glioma; Neovascularization, pathologic; Immunohistochemistry

随着肿瘤间质血管生成研究的不断深入,肿瘤的抗血管生成治疗日益受到重视^[1],而且以血管内皮生长因子(VEGF)及其受体为靶位的抗血管生成治疗已经成为恶性肿瘤治疗的研究热点^[2]。胶质瘤在浸润性生长过程中是以间质血管生成为先导和基础的,而VEGF在此过程中发挥着至关重要的作用^[3]。在本研究中,我们采用组织微阵列技术及免疫组织化学染色对60例胶质瘤组织标本进行观察,旨在探讨胶质瘤间质血管生成的机制及其对肿瘤细胞增殖的影响。

材料与方 法

一、标本来源

收集2000-2009年天津医科大学总医院神经外科手术切除的胶质瘤标本60例,经石蜡包埋,切片,常规HE染色明确诊断,按照世界卫生组织(WHO)2007年中枢神经系统肿瘤分类标准^[4]进行组织学分类和良恶性分级,其中WHO I~II级20例(毛细细胞型星形细胞瘤2例、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤1例、纤维型星形细胞瘤9例、原浆型星形细胞瘤3例、肥胖细胞型星形细胞瘤1例、星形-少突胶质细胞瘤2例、少突胶质细胞瘤1例和室管膜瘤1例);III级20例(间变性星形细胞瘤10例、间变性少突胶质细胞瘤7例、间变性星形-少突胶质细胞瘤1例、间变性室管膜瘤1例和间变性星形-室管膜瘤1例);IV级20例(均为胶质母细胞瘤)。男36例,女24例,年龄12~74岁,平均(40.67 ± 15.55)岁。

二、研究方法

1. 人胶质瘤组织微阵列制备 于光学显微镜下

找出肿瘤组织切片中具有代表性的区域,并在相应石蜡包埋组织切面上进行标记。由天津市肿瘤医院肿瘤芯片研究中心制备组织微阵列,采用140点阵列,0.60 mm组织穿刺针在每一标本的两点分别采集样本,而后将其依次排列于模具内预融的石蜡中构成组织微阵列蜡块,待石蜡凝固后切制5 μm 组织微阵列切片,室温保存备用。

2. 免疫组织化学染色 (1)试剂:免疫试剂中I抗[为小鼠抗人VEGF蛋白(1:80)、CD31蛋白(1:25)、Ki-67抗原蛋白单克隆抗体(1:40)及兔抗人血管内皮生长因子-C(VEGF-C)蛋白和血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)蛋白多克隆抗体],SPAB检测试剂盒[含生物素标记的马抗小鼠IgG(1:150)、山羊抗兔IgG(1:300)和辣根过氧化物酶标记链霉菌卵白素(1:100)],以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均购自美国Santa Cruz公司,每种免疫组织化学染色均设阳性和阴性对照。(2)染色方法:组织微阵列切片常规脱蜡入水,小鼠抗人单克隆抗体SPAB法分别标记VEGF、CD31和Ki-67,兔抗人多克隆抗体SPAB法分别标记VEGF-C(工作液)和VEGFR-3(工作液)。

3. 阳性结果判定 在装有目镜网格测微尺($80 \mu\text{m} \times 80 \mu\text{m}$)的400倍视野下,计数微阵列中每例胶质瘤组织切片中8个网格面积内的VEGF、VEGF-C及Ki-67阳性肿瘤细胞数目,即为阳性肿瘤细胞密度(个/ 0.05 mm^2);计数微阵列中每例胶质瘤组织切片中的4个高倍视野($\times 400$)面积内的VEGF、VEGFR-3及CD31阳性血管数目,即为阳性血管密度(血管数/4 HF)。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据计算与分析。计数资料以阳性率 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析及两两比较 q 检验行显著性检验; VEGF 阳性肿瘤细胞密度、VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度、VEGFR-3 阳性血管密度、CD31 阳性血管密度及 Ki-67 阳性肿瘤细胞密度, 彼此之间的关系进行直线相关分析。统计推断的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、不同级别胶质瘤 VEGF 表达的观察结果

60 例胶质瘤组织标本中 53 例 (88.33%) 可见

VEGF 阳性肿瘤细胞, 各组肿瘤细胞 VEGF 阳性表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); VEGF 阳性肿瘤细胞密度随胶质瘤级别升高而相应增加, 3 组间 VEGF 阳性肿瘤细胞密度的差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 1)。本组所有胶质瘤组织标本均可见间质血管内皮细胞表达 VEGF (100%), VEGF 阳性血管密度亦随胶质瘤级别升高而相应增加, 除 I ~ II 级组与 III 级组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余各组之间 VEGF 阳性血管密度的差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 1)。VEGF 阳性肿瘤细胞和阳性间质血管内皮细胞胞质均呈棕黄色 (图 1)。

二、不同级别胶质瘤 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达

表 1 不同级别胶质瘤组肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF 表达水平的比较

组别	样本例数	肿瘤细胞		间质血管内皮细胞	
		阳性率例数 (%)	阳性细胞密度 ($\bar{x} \pm s$, 个/0.05 mm ²)	阳性率例数 (%)	阳性血管密度 ($\bar{x} \pm s$, 血管数/4 HF)
I ~ II 级组	20	17 (85.00)	17.65 \pm 9.00	20 (100.00)	4.40 \pm 2.30 [▲]
III 级组	20	17 (85.00)	37.30 \pm 18.54	20 (100.00)	6.10 \pm 2.99 [▲]
IV 级组	20	19 (95.00)	83.40 \pm 22.98	20 (100.00)	9.50 \pm 3.22
χ^2 或 F 值		1.294	71.710 [*]	—	16.440
P 值		> 0.05	< 0.01	—	< 0.01

注: q 检验, *3 组间差异均有统计学意义 $P < 0.01$; [▲] 与 IV 级组间差异有统计学意义 $P < 0.01$

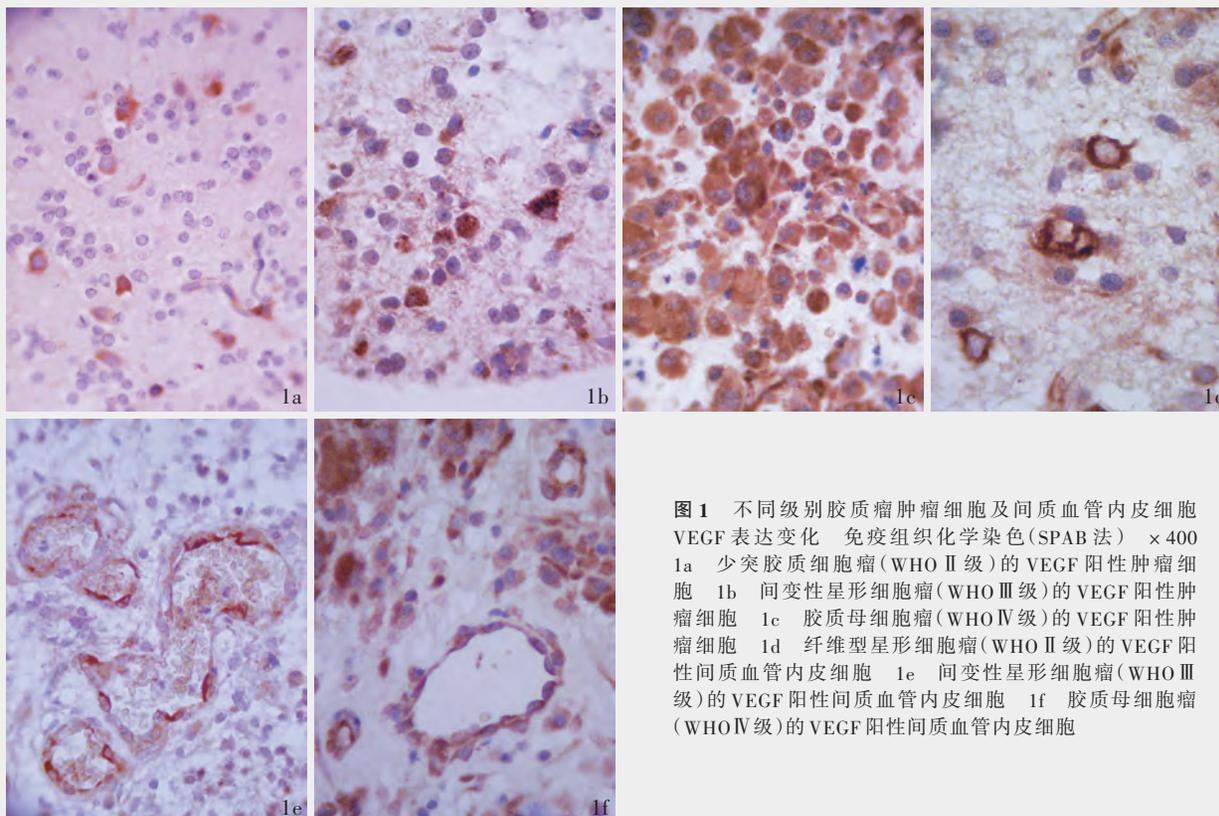


图 1 不同级别胶质瘤肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF 表达变化 免疫组织化学染色 (SPAB 法) $\times 400$
 1a 少突胶质细胞瘤 (WHO II 级) 的 VEGF 阳性肿瘤细胞 1b 间变性星形细胞瘤 (WHO III 级) 的 VEGF 阳性肿瘤细胞 1c 胶质母细胞瘤 (WHO IV 级) 的 VEGF 阳性肿瘤细胞 1d 纤维型星形细胞瘤 (WHO II 级) 的 VEGF 阳性间质血管内皮细胞 1e 间变性星形细胞瘤 (WHO III 级) 的 VEGF 阳性间质血管内皮细胞 1f 胶质母细胞瘤 (WHO IV 级) 的 VEGF 阳性间质血管内皮细胞

表2 不同级别胶质瘤肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF-C 表达水平的比较

组别	样本例数	肿瘤细胞		内皮细胞阳性率例数(%)
		阳性率例数(%)	阳性细胞密度($\bar{x} \pm s$, 个/0.05 mm ²)	
I ~ II 级组	20	20(100.00)	38.00 ± 17.82	2(10.00)
III 级组	20	20(100.00)	79.30 ± 5.23	4(20.00)
IV 级组	20	20(100.00)	102.00 ± 13.07	4(20.00)
F 或 χ^2 值		—	185.790*	0.223
P 值		—	<0.01	>0.05

注: q 检验, *3 组间差异均有统计学意义 $P < 0.01$

表3 不同级别胶质瘤肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGFR-3 表达水平的比较

组别	样本例数	间质血管内皮细胞		肿瘤细胞阳性率例数(%)
		阳性率例数(%)	阳性血管密度($\bar{x} \pm s$, 血管数/4 HF)	
I ~ II 级组	20	20(100.00)	3.65 ± 2.01	4(20.00)
III 级组	20	20(100.00)	10.50 ± 3.98	5(25.00)
IV 级组	20	20(100.00)	14.60 ± 7.29	4(20.00)
F 或 χ^2 值		—	27.480*	0.196
P 值		—	<0.01	>0.05

注: q 检验, *3 组间差异均有统计学意义 $P < 0.01$

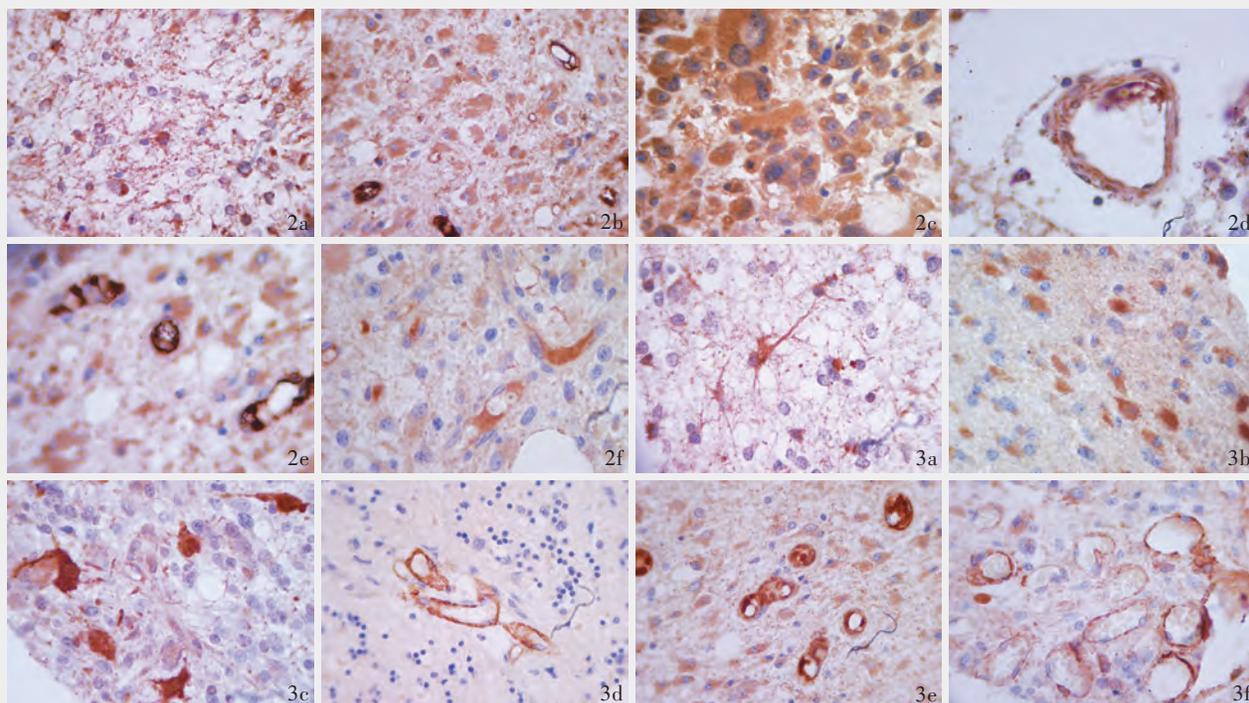


图2 不同级别胶质瘤肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF-C 表达变化 免疫组织化学染色(SPAB法) ×400 2a 原浆型星形细胞瘤(WHO II级)的 VEGF-C 阳性肿瘤细胞 2b 间变性星形细胞瘤(WHO III级)的 VEGF-C 阳性肿瘤细胞 2c 胶质母细胞瘤(WHO IV级)的 VEGF-C 阳性肿瘤细胞 2d 纤维型星形细胞瘤(WHO II级)的 VEGF-C 阳性间质血管内皮细胞 2e 间变性星形细胞瘤(WHO III级)的 VEGF-C 阳性间质血管内皮细胞 2f 胶质母细胞瘤(WHO IV级)的 VEGF-C 阳性间质血管内皮细胞 **图3** 不同级别胶质瘤肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGFR-3 表达变化 免疫组织化学染色(SPAB法) ×400 3a 纤维型星形细胞瘤(WHO II级)的 VEGFR-3 阳性肿瘤细胞 3b 间变性星形细胞瘤(WHO III级)的 VEGFR-3 阳性肿瘤细胞 3c 胶质母细胞瘤(WHO IV级)的 VEGFR-3 阳性肿瘤细胞 3d 混合型星形-少突胶质细胞瘤(WHO II级)的 VEGFR-3 阳性间质血管内皮细胞 3e 间变性星形细胞瘤(WHO III级)的 VEGFR-3 阳性间质血管内皮细胞 3f 胶质母细胞瘤(WHO IV级)的 VEGFR-3 阳性间质血管内皮细胞

的观察结果

60 例胶质瘤组织标本中, 肿瘤细胞及间质血管内皮细胞 VEGF-C 阳性表达率分别为 100% (60/60) 和 16.67% (10/60), 3 组之间二者阳性表达率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度随胶质瘤级别升高而相应增加, 3 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 2)。60 例胶质瘤组织标本中, 间质血管内皮细胞和肿瘤细胞的 VEGFR-3 阳性表达率分别为 100% (60/60) 和

21.67% (13/60), 3 组间二者阳性表达率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。VEGFR-3 阳性血管密度随着胶质瘤级别的升高而相应增加, 3 组之间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, 表 3)。VEGF-C 和 VEGFR-3 阳性肿瘤细胞及阳性间质血管内皮细胞的胞质均呈棕黄色(图 2, 3)。

三、不同级别胶质瘤 CD31 及 Ki-67 表达的观察

60 例胶质瘤组织标本中, 间质血管内皮细胞 CD31 及肿瘤细胞 Ki-67 阳性表达率均为 100%。

表 4 不同级别胶质瘤组 CD31 阳性血管密度及 Ki-67 阳性肿瘤细胞密度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本例数	CD31 阳性血管密度 (血管数/4 HF)	Ki-67 阳性肿瘤细胞 密度(个/0.05 mm ²)
I ~ II 级组	20	6.75 ± 2.24	9.30 ± 3.48
III 级组	20	10.35 ± 2.98	31.15 ± 9.44
IV 级组	20	14.30 ± 3.51	60.15 ± 13.60
F 值		53.590*	136.430*
P 值		<0.01	<0.01

注:q 检验,*3 组间差异均有统计学意义 $P < 0.01$

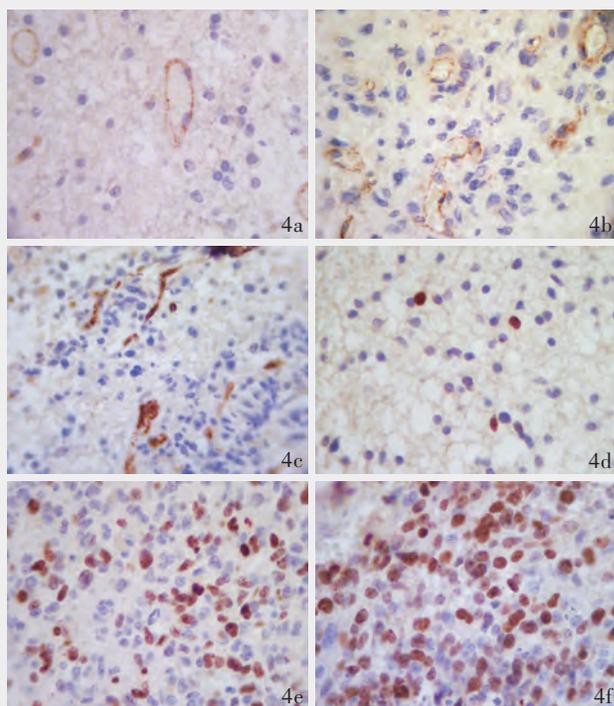


图 4 不同级别胶质瘤间质血管内皮细胞 CD31 及肿瘤细胞 Ki-67 表达变化 免疫组织化学染色(SPAB法) ×400 4a 纤维型星形细胞瘤(WHO II 级)的 CD31 阳性间质血管内皮细胞 4b 间变性星形细胞瘤(WHO III 级)的 CD31 阳性间质血管内皮细胞 4c 胶质母细胞瘤(WHO IV 级)的 CD31 阳性间质血管内皮细胞 4d 纤维型星形细胞瘤(WHO II 级)的 Ki-67 阳性肿瘤细胞 4e 间变性星形细胞瘤(WHO III 级)的 Ki-67 阳性肿瘤细胞 4f 胶质母细胞瘤(WHO IV 级)的 Ki-67 阳性肿瘤细胞

CD31 阳性间质血管密度(显示肿瘤微血管密度)及 Ki-67 阳性肿瘤细胞密度(反映肿瘤增殖活性)均随胶质瘤级别升高而相应增加,3 组间比较两项指标的差异均有统计学意义($P < 0.01$,表 4)。CD31 阳性间质血管内皮细胞胞质呈棕黄色(图 4a ~ 4c),Ki-67 阳性肿瘤细胞胞核呈棕黄色,而且不均匀散在分布(图 4d ~ 4f)。

四、相关分析

经直线相关分析证实,VEGF 阳性肿瘤细胞密

度、VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度、VEGFR-3 阳性血管密度、CD31 阳性血管密度及 Ki-67 阳性肿瘤细胞密度,彼此之间均呈显著性正相关($r = 0.633 \sim 0.910, P < 0.01$)。

讨 论

间质血管是肿瘤细胞获取营养并赖以生存的必需通道,故间质血管生成是恶性肿瘤细胞增殖、肿瘤生长、侵袭和转移必备的先决条件^[5]。因此,如能有效地抑制其间质血管的生成即可达到抑制恶性肿瘤生长和防止其转移的目的。而阐明恶性肿瘤间质血管生成机制是实现该目标亟待解决的问题。已知有多种颅外恶性肿瘤细胞过表达 VEGF,并以旁分泌方式促进其间质血管生成,而且阻断该旁分泌环可以发挥有效的抑瘤作用^[6]。本研究结果显示,胶质瘤细胞普遍有 VEGF 过表达,VEGF 阳性肿瘤细胞密度随着胶质瘤级别的升高而相应增加,不同级别组之间 VEGF 阳性肿瘤细胞密度均有显著性差异。虽然胶质瘤间质血管内皮细胞 VEGF 阳性检出率达 100%,且 I ~ II 级组和 III 级组肿瘤细胞 VEGF 阳性血管密度均低于 IV 级组,差异亦有统计学意义,但其阳性血管密度较低。以上结果表明胶质瘤产生的 VEGF 主要来自肿瘤细胞^[7]。

VEGFR-3 是 VEGF-C 的相对特异性受体,在成人组织中 VEGFR-3 主要表达于淋巴管内皮细胞^[8]。已有研究表明,颅外恶性肿瘤的淋巴管内皮细胞过表达 VEGFR-3,可促进间质淋巴管生成及肿瘤细胞经淋巴管转移^[9]。然而,中枢神经系统无淋巴管,其血管内皮细胞是否兼有血管和淋巴管内皮细胞之双重特性,并表达 VEGFR-3,此前尚不清楚。胶质瘤细胞及其间质血管内皮细胞是否产生 VEGF-C,并通过 VEGFR-3 促进肿瘤间质血管生成,也不清楚。本研究结果显示,胶质瘤细胞普遍有 VEGF-C 过表达,VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度随胶质瘤级别的升高而相应增加,不同级别组之间 VEGF-C 阳性肿瘤细胞密度的差异均有统计学意义;胶质瘤间质血管内皮细胞 VEGF-C 阳性检出率仅为 16.67%(10/60),不同级别组间差异无统计学意义。胶质瘤间质血管内皮细胞普遍有 VEGFR-3 过表达,VEGFR-3 阳性血管密度随胶质瘤级别的升高而相应增加,不同级别组间差异均有统计学意义;胶质瘤细胞 VEGFR-3 阳性检出率仅为

21.67% (13/60), 且阳性细胞数目很少, 不同级别组间差异无统计学意义。此结果说明胶质瘤产生的 VEGF-C 主要是来自肿瘤细胞, VEGFR-3 主要来自间质血管内皮细胞。

CD31 是血管内皮细胞特异性标志物^[10], 用作免疫组织化学标记可清晰而准确地显示胶质瘤间质微血管密度。Ki-67 抗原是增殖期细胞特异性标志物, 其阳性细胞密度是衡量肿瘤细胞增殖活性的客观指标^[11]。本组 60 例胶质瘤标本的检测结果显示, CD31 阳性微血管密度及 Ki-67 阳性肿瘤细胞密度均随胶质瘤级别的升高而相应增加, 不同级别组之间两项指标的差异均有统计学意义。经直线相关分析证实, VEGF、VEGF-C 和 Ki-67 抗原阳性肿瘤细胞密度, 以及 VEGFR-3 和 CD31 阳性血管密度, 彼此间均呈显著性正相关。综合分析以上结果, 提示肿瘤细胞是胶质瘤中 VEGF 和 VEGF-C 的主要来源, 并以旁分泌方式与其间质血管内皮细胞高表达的 VEGFR-3 结合, 在促进胶质瘤间质血管生成方面起重要作用, 并通过诱导间质血管生成间接促进肿瘤细胞增殖; 间质血管内皮细胞的 VEGF、VEGF-C 和 VEGFR-3 自分泌信号传导通路活性微弱, 不是促进胶质瘤间质血管生成的主要因素。

参 考 文 献

[1] Chi AS, Sorensen AG, Jain RK, et al. Angiogenesis as a therapeutic target in malignant gliomas. *Oncologist*, 2009, 14:

621-636.

- [2] Alessi P, Leali D, Camozzi M, et al. Anti-FGF2 approaches as a strategy to compensate resistance to anti-VEGF therapy: long-pentraxin 3 as a novel antiangiogenic FGF2 - antagonist. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20:225-234.
- [3] Miletic H, Niclou SP, Johansson M, et al. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13:455-468.
- [4] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007: 8-9.
- [5] Birk DM, Barbato J, Mureebe L, et al. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. *Vasc Endovascular Surg*, 2008, 42:517-530.
- [6] Cavazzola LT, Rosa AR, Schirmer CC, et al. Immunohistochemical evaluation for P53 and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) is not prognostic for long term survival in end stage esophageal adenocarcinoma. *Rev Col Bras Cir*, 2009, 36:24-34.
- [7] Schluesener HJ, Xianglin T. Selection of recombinant phages binding to pathological endothelial and tumor cells of rat glioblastoma by in-vivo display. *J Neurol Sci*, 2004, 224(1/2):77-82.
- [8] Chen YN, Gu Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-D in association with VEGF receptor-3 in lymphatic metastasis of breast cancer. *Ai Zheng*, 2009, 28:1337-1343.
- [9] Cohen B, Addadi Y, Sapoznik S, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor C by oxidative and thermal stress is mediated by lens epithelium - derived growth factor/p75. *Neoplasia*, 2009, 11:921-933.
- [10] Yang S, Zhu X, Cai L, et al. Role of tumor-associated lymphatic endothelial cells in metastasis: a study of epithelial ovarian tumor in vitro. *Cancer Sci*, 2010, 101:679-685.
- [11] Corrêa Mde P, Ferreira AP, Gollner AM, et al. Markers expression of cell proliferation and apoptosis in basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*, 2009, 84:606-614.

(收稿日期:2010-06-21)

世界卒中日

10月29日是“世界卒中日”。脑卒中, 又称急性脑血管病, 俗称“中风”。

最近公布的我国居民第3次死因调查结果显示, 脑血管病已成为国民首位的死因, 其中尤以脑卒中造成的损害为重。我国每年新发脑卒中患者超过200万例, 每年死于脑血管病者约150万例, 且呈逐年上升趋势, 同时发病年龄趋于年轻化。我国现存脑血管病患者700余万例, 其中70%为缺血性卒中, 有相当的比例伴随有多种危险因素, 是复发性脑卒中的高危个体。随着人口老龄化和经济水平的快速发展及生活方式的变化脑卒中发病率、复发率均在快速增长。

实际上, 脑卒中是一种可预防、可治疗的疾病, 只要提前预防和及时治疗, 可以有效地降低脑卒中的发生率和病死率。

为了唤起公众对脑血管病及其危险因素的关注, 世界卒中组织(WSO)从2004年开始, 将每年的10月29日确立为“世界卒中日”。“世界卒中日”每年设定一个主题, 全世界围绕这一主题举办相关活动。今年“世界卒中日”的主题初定为: one in six—it can be you(1/6——你也可能是其中一员)。世界卒中组织由国际卒中协会(ISS)和世界卒中联盟(WSF)在2006年合并成立。世界卒中组织的使命是通过加强对脑卒中的关注、促进脑卒中研究及健康教育来促进世界范围内对脑卒中的防治。具体内容是:(1)促进脑卒中和血管性痴呆患者的预防和人文关怀。(2)促进脑卒中临床治疗标准化的建立。(3)加强公众教育, 可联合其他国际性、公众性和私人团体组织。(4)促进脑卒中临床研究发展。

在“世界卒中日”即将到来之际, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会与世界卒中组织将举办一系列活动来提高公众对脑卒中的认识, 并在10月29日“世界卒中日”当天进行大型患者教育、义诊活动, 并现场演示脑卒中的急救知识。

关于此次活动的详细信息, 请登录中国卒中网(www.chinastroke.com)。