

鼻咽癌的 CT 显像与 VEGF 和 p53 蛋白表达的相关性研究

陈志刚^{1,2} 雷明军² 丁梓华¹ 阳煜¹ 刘小明¹

(1 湖南省株洲市攸县人民医院放射科 湖南 攸县 412300 2 中南大学湘雅附一医院肿瘤科 湖南 长沙 410078)

摘要 目的 探讨鼻咽癌患者 CT 表现与血管内皮细胞生长因子以及 p53 蛋白表达的相关性。方法 选择经病理确诊的鼻咽癌患者 36 例,行螺旋 CT 扫描并采用免疫组化法检测肿瘤组织中 VEGF 和 p53 蛋白的表达,分析影像学特征与 VEGF 及 p53 蛋白表达的相关性。结果 鼻咽癌患者肿瘤组织中 VEGF 的表达与 CT 征象中的侵犯后鼻孔、颅底骨质破坏及颈部淋巴结转移正相关, p53 蛋白的表达与颈部淋巴结转移正相关。结论 肿瘤组织中 VEGF 和 p53 蛋白表达与鼻咽癌的部分 CT 影像学特征相关,可作为评价鼻咽癌 CT 表现恶性程度及预后的指标。

关键词 鼻咽癌;CT;VEGF;p53

中图分类号 R739.6 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)22-4294-04

The Relationship between CT Imaging and VEGF/p53 Protein Expression in Nasopharyngeal Carcinoma

CHEN Zhi-gang^{1,2}, LEI Ming-jun², DING Zi-hua¹, YANG Yu¹, LIU Xiao-ming¹

(1 Radiology Department of People's Hospital of You County, You County Hunan, 412300;

2 Oncology Department of the First Xiangya Hospital, Central South University, Changsha Hunan, 410078, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between CT image features and vascular endothelial growth factor and p53 protein expression of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods:** 36 pathologically confirmed NPC patients were included in this study. All patients were scanned by spiral CT and the expression of VEGF/p53 protein in tumor tissue was detected by immunohistochemical method. The relationship between the imaging features and the expression of VEGF/p53 was analyzed. **Results:** The expression of VEGF is positively related with CT signs of invasion and choanal destruction of skull base and cervical lymph node metastasis. The expression of p53 protein is positively related with CT signs of cervical lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients. **Conclusion:** The VEGF/p53 protein expression is related with the CT images characteristics in nasopharyngeal carcinoma. This could be a potential evaluation index of CT manifestations and prognosis.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; CT; VEGF; P53

Chinese Library Classification(CLC): R739.6 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)22-4294-04

前言

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是常见的头颈部恶性肿瘤,其发病率在五官肿瘤中占据首位^[1]。随着生活环境等因素的改变,在全世界范围内鼻咽癌的发病率也呈逐渐上升趋势^[2]。鼻咽癌的早期症状往往缺失或很轻微,而且其发生位置隐蔽,不容易被手术所完整切除,因此该病的早期诊断以及癌组织整体形态的确定主要依据 CT 检查的结果^[3,4]。鼻咽癌所表现出来的影像学特征,如浅层受累、深部蔓延颅底骨质破坏及颈部淋巴结转移等往往又是由肿瘤的组织病理学特性及生物学行为所决定的,并与肿瘤的浸润和转移进程密切相关^[5-7]。因此,分析鼻咽癌影像学表现与癌组织组织病理学特性的相关性,探索其分子病理学基础将有助于认识肿瘤分化转移征象与肿瘤组织特性的关系,可为临床提供更为有效的诊治信息以及预后评估。本研究拟通过分析鼻咽癌患者 CT 不同征象与血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)以及

p53 蛋白表达的相互关系,揭示鼻咽癌 CT 恶性征象产生的分子生物学基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 1 月至 2011 年 6 月在我院就诊的鼻咽癌患者 36 例,其中男性 24 例,女性 12 例,年龄范围 29~75 岁,平均 56.5 岁。所有患者均接受 CT 检查并通过病理活检确诊,其中低分化鳞癌 32 例,高分化鳞癌 4 例。

1.2 研究方法

1.2.1 螺旋 CT 扫描 扫描设备为飞利浦 16 排螺旋 CT 机,患者取常规仰卧位,所有患者均行横断位扫描,层厚及间距均为 3mm,冠状面扫描的前界为上颌窦后壁,后界为外耳孔后缘。必要时同时做冠状位扫描和增强扫描,增强扫描使用碘对比剂,方法和范围同轴位平扫相同。

1.2.2 VEGF 和 p53 蛋白表达检测 采用免疫组化 SP 法(过氧化酶标记的链酶卵白素)检测肿瘤组织中 VEGF 和 p53 蛋白的表达,VEGF 和 p53 单克隆抗体为美国 R&D 公司产品,操作步骤按试剂盒要求进行。同时使用已知的肝细胞癌病理切片作为阳

作者简介:陈志刚,男,主治医师,研究方向:影像诊断与治疗研究, E-mail: abcczg1976@sina.com

(收稿日期:2012-01-30 接受日期:2012-02-20)

性对照,应用磷酸盐缓冲液(PBS)替代一抗作为空白对照。所有切片染色结果同时被两名经验丰富的病理医师采用双盲法分别观察和评估,少数有分歧的样本再由第三位病理医师评估后,共同讨论决定。每张切片在低倍(10× 10)显微镜下计数至少3个不同视野,每个视野至少计数100个细胞,计算阳性细胞数以及阳性细胞百分率。VEGF检测结果分为5级:1级阳性细胞百分率为0~20%,2级阳性细胞百分率为21%~40%,3级阳性细胞百分率为41%~60%,4级阳性细胞百分率为61%~80%,5级阳性细胞百分率为81%~100%。p53检测结果以阳性细胞<10%为阴性(-),阳性细胞≥10%为阳性(+).

1.3 统计学分析

用SPSS12.0软件处理数据,所得计量资料数据采用均

数± 标准差($\bar{X} \pm S$)表示,计数资料采用卡方检验和秩和检验,取P<0.05时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CT扫描结果

依据螺旋CT扫描结果,所有患者根据相应影像特征的分组情况如下:鼻咽腔单侧壁肿块13例,鼻咽腔多侧壁肿块23例;有茎突旁软组织肿块26例,无茎突旁软组织肿块10例;肿瘤侵及后鼻孔25例,肿瘤未侵及后鼻孔11例;有颅底骨质破坏22例,无颅底骨质破坏14例;有颈部淋巴结转移31例,无颈部淋巴结转移5例。

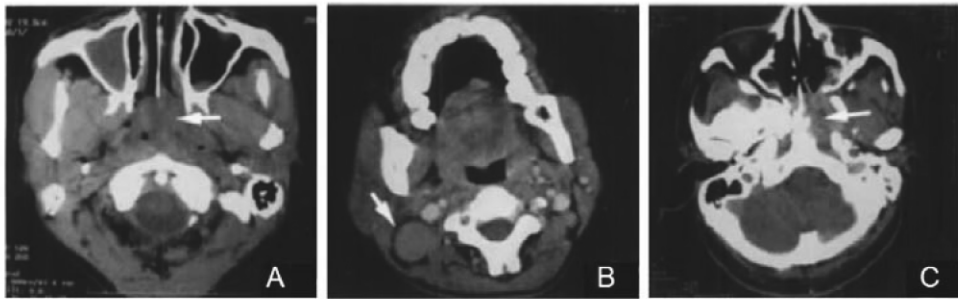


图1 鼻咽癌CT表现。A:侵及后鼻孔;B:颈部淋巴结转移;C:颅底骨质破坏

Fig.1 CT manifestations of nasopharyngeal carcinoma. A: invading to posterior naris; B: cervical lymph node metastases; C: destruction of the basicranial

2.2 鼻咽癌CT表现与VEGF表达的关系

鼻咽癌CT表现与VEGF表达的关系见表1,其中VEGF

的表达与CT征象中的侵及后鼻孔、颅底骨质破坏及颈部淋巴结转移正相关。

表1 鼻咽癌CT表现与VEGF表达的关系

Table 1 The relationship between CT manifestations of nasopharyngeal carcinoma and VEGF expression

CT manifestations	N	VEGF expression			P
		± (1)	+(2~3)	+++ (4~5)	
鼻咽腔肿块 Cavum nasopharyngeum tumor					
单侧壁 Single side	3	3	4	6	0.386
多侧壁 Multilateral lateral	23	4	8	11	
茎突旁软组织肿块 Soft tissue tumor adjacency belemnoid					
有 Exist	26	5	15	6	0.689
无 Nothing	10	3	5	2	
侵及后鼻孔 Transfer postnaris					
有 Exist	25	2	14	9	0.001*
无 Nothing	11	3	6	2	
颅底骨质破坏 Basis cranii damage					
有 Exist	22	1	12	9	0.000*
无 Nothing	14	3	8	2	
颈部淋巴结转移 cervical lymph node					
有 Exist	31	3	15	13	0.000*
无 Nothing	5	2	3	0	

2.3 鼻咽癌 CT 表现与 p53 表达的关系

蛋白的表达与 CT 征象中的颈部淋巴结转移正相关。

鼻咽癌 CT 表现与 p53 蛋白表达的关系见表 2, 其中 p53

表 2 鼻咽癌 CT 表现与 p53 蛋白表达的关系

Table 2 The relationship between CT manifestations of nasopharyngeal carcinoma and p53 expression

CT manifestations	N	p53 expression		P
		-	+	
鼻咽腔肿块 Cavum nasopharyngeum tumor				
单侧壁 Single side	13	9	6	0.394
多侧壁 Multilateral lateral	23	10	13	
茎突旁软组织肿块 Soft tissue tumor adjacency belemnoid				
有 Exist	26	11	15	0.072
无 Nothing	10	6	4	
侵及后鼻孔 Transfer postnaris				
有 Exist	25	12	13	0.251
无 Nothing	11	4	7	
颅底骨质破坏 Basis cranii damage				
有 Exist	22	8	14	0.248
无 Nothing	14	10	4	
颈部淋巴结转移 Cervical lymph node				
有 Exist	31	12	19	0.005*
无 Nothing	5	4	1	

3 讨论

肿瘤的 CT 影像征象特点决定于肿瘤组织的病理学特性及生物学行为, 随着现代分子生物学研究的不断深入, 使得在分子水平甚至基因水平探讨肿瘤的生物学特性与影像学特征的联系成为可能^[8,9]。在该领域开展研究不但有助于阐明肿瘤在影像学方面表现多样性和复杂性的原因, 还能深化对肿瘤影像学表现的认识水平, 并为临床疾病诊断、治疗方案选择以及疗效判断和预后评估等提供更为准确和有效的信息^[10]。

在本研究中, 我们分析了鼻咽癌患者的 CT 表现与肿瘤组织中 VEGF 及 p53 蛋白表达的关系, 探索鼻咽癌肿瘤影像学表现的分子病理学基础。VEGF 在肿瘤生长特别是血管生成过程中发挥着核心作用, 其表达在多种实体肿瘤组织中均有上调, 已有的研究证实 VEGF 的高表达可以促进肿瘤的浸润发展和转移^[11]。p53 基因则是一种经典的人类肿瘤抑癌基因, 人类中约 50% 的肿瘤发生与 p53 基因突变有关, 其突变率在头颈部肿瘤中约为 60% 左右, p53 基因突变及其蛋白表达改变与鼻咽癌的早期复发及淋巴结转移、预后等密切相关^[12,13]。本次研究显示, 在 36 例鼻咽癌患者中, 肿瘤组织 VEGF 的表达与 CT 征象中的侵及后鼻孔、颅底骨质破坏及颈部淋巴结转移正相关, 而与鼻咽腔肿块、茎突旁软组织肿块的发生无关。特别是颅底骨质破坏和颈部淋巴结转移两项影像学指标与 VEGF 的表达具有很强的相关性, 这提示我们 VEGF 主要参与肿瘤的侵袭和转移, 其表达程度与相关的影像学表现之间存在明显相关。在肿

瘤的快速侵袭性生长过程中, 肿瘤血管的形成相对迟缓, 造成局部缺氧, 从而促进局部肿瘤细胞 VEGF 的表达增加, 产生的 VEGF 又可促进结构和功能异常的肿瘤血管的形成, 不仅增加了肿瘤细胞进入血液循环的机会, 并且新生血管的基底膜呈裂隙状, 通透性较大, 更易被肿瘤细胞所穿透而发生转移^[14,15]。我们的研究同时显示, 在鼻咽癌患者中 p53 蛋白的表达与大多数 CT 征象特点无关, 仅与颈部淋巴结转移正相关。这提示 p53 蛋白表达与肿瘤的转移可能存在一定联系。p53 基因及其产物主要通过阻滞细胞周期, 促进细胞凋亡, 维持基因组稳定以及抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤的形成和生长^[16,17], 是目前研究的较为清楚的抑癌基因。正常的 p53 蛋白表达应能抑制肿瘤的生长, 我们的结果显示 p53 蛋白表达与颈部淋巴结转移正相关, 可能是突变的 p53 基因表达所致, 其具体机制值得进一步深入研究。

总之, 本次研究发现: 鼻咽癌患者肿瘤组织中 VEGF 的表达与肿瘤转移和侵袭的 CT 影像学特征正相关, 其原因可能与 VEGF 的促血管生成作用有关, VEGF 的表达情况可以协助评价鼻咽癌恶性程度。

参考文献(References)

- [1] 向新颖, 唐红梅, 胡正茂, 等. 鼻咽癌患者糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D 活性及其表达水平的初步研究[J]. 肿瘤药学, 2011, 1(5): 450-456
Xiang Xin-ying, Tang Hong-mei, Hu Zheng-mao, et al. Primary Study on the GPI-PLD activity and its expression in Nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2011, 1(5): 450-456

- [2] Chan, A.T. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Oncol, 2010, 21(7): 308-312
- [3] Abdel Khalek, Abdel Razek, A. A. King. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(1): 11-18
- [4] Cho, K.S., Kang DW, Kim HJ, et al. Differential Diagnosis of Primary Nasopharyngeal Lymphoma and Nasopharyngeal Carcinoma Focusing on CT, MRI, and PET/CT[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(4): 574-578
- [5] Yen Tzu-Chen, Chang Yu-Chen, Chan Sheng-Chieh, et al. Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional nodes[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(5): 541-548
- [6] 韦祝新, 李萍 王仁生, 等. 鼻咽癌组织 ki67 表达与外周血 NK 细胞的关系及意义[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(18): 3531-3533
Wei Zhu-xin, Li Ping, Wang Ren-sheng, et al. Relationship between Expression of Ki-67 Protein and NK Cell of Peripheral Blood [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(18): 3531-3533
- [7] 刘崇梅, 应民政, 于惠芝, 等. 肝细胞生长因子和其受体 c-Met 在鼻咽癌组织中的表达及其意义 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(1): 115-117
Liu Chong-mei, Ying Min-zheng, Yu Hui-zhi, et al. Hepatocyte Growth Factor and c-Met Receptor Expression and Its Significance in Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(1): 115-117
- [8] Goh, J., K. Lim. Imaging of nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(9): 809-816
- [9] Glastonbury, C.M. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up[J]. Top Magn Reson Imaging, 2007, 18(4): 225-235
- [10] Ong, Y.K., Solares CA, Lee S, et al. Endoscopic nasopharyngectomy and its role in managing locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2011, 44(5): 1141-1154
- [11] Kaiser, R., P. Dubovy, P. Haninec. Vascular endothelial growth factor [J]. Cesk Fysiol, 2011, 60(2): 48-51
- [12] Li, Z., Chen X, Li L, et al. EBV encoded miR-BHRF1-1 potentiates viral lytic replication by downregulating host p53 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(2): 275-279
- [13] Yoshizaki, T., Ito M, Murono S, et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma [J]. Auris Nasus Larynx, 2012, 39(2): 137-144
- [14] Takahashi, S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(12): 1785-1788
- [15] Zechmeister, I., R. Winkler, P. Mad. Artificial total disc replacement versus fusion for the cervical spine: a systematic review[J]. Eur Spine J, 2011, 20(2): 177-184
- [16] Biegging, K.T., L.D. Attardi. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression[J]. Trends Cell Biol, 2012, 22(2): 97-106
- [17] Wang, P.Y., J. Zhuang, P.M. Hwang. p53: exercise capacity and metabolism[J]. Curr Opin Oncol, 2012, 24(1): 76-82
- (上接第 4283 页)
- [18] Kovftos M, Zyengar S, Muqeql, et al. Psychiatric disorder and metabolic control among youths with IDDM [J]. Diabetes Care, 1996, 16: 1167-1178
- [19] 陈珏. 糖尿病患者心理健康水平及影响因素 [J]. 常州实用医学, 2011, 27(1):34-36
Chen Jue. Diabetic patients' mental health level and its influencing factors[J]. Changzhou Practical Medicine, 2011, 27(1):34-36
- [20] 吕萍, 王玉梅. 健康教育对糖尿病病人的影响及对策[J]. 吉林医学, 2005, 26(3):241-242
Lv Ping, Wang Yu-mei. Health education for patients with diabetes mellitus influence and countermeasure[J]. Jilin Medical Journal, 2005, 26(3):241-242
- [21] 谢纳新, 张凌云. 健康教育对糖尿病患者心理状况和生活质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2011, 8(11):129-130
Xie Na-xin, Zhang Ling-yun. The influence of health education on psychological status and the quality of life in patients with diabetes [J]. Nursing Practice and Research, 2011, 8(11):129-130