

- [3] 谢延红, 肖志荣, 陈岚, 等. 腰麻硬膜外联合麻醉与硬膜外麻醉对剖宫产患者血流动力学的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(31): 6132-6135.
- [4] 段崇珍, 鲁晓红. 不同浓度七氟醚全麻诱导对剖宫产围术期产妇和新生儿的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(4): 443-446.
- [5] 张娜娜, 高艳平, 郭文静, 等. 全身麻醉双管型喉罩通气在肩关节镜手术中的应用 [J]. 江苏医药, 2016, 42(20): 2259-2260.
- [6] 杨晓瑞, 葛静, 周迪兰, 等. 七氟醚或丙泊酚复合瑞芬太尼麻醉在腹腔镜子宫切除术中的应用及对患者应激反应的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(5): 423-426.
- [7] 李清霞, 王琴, 方昕, 等. 新生儿窒息新法复苏技术的复苏效果及对预后的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(8): 105-107.

(收稿日期: 2018-02-04)

## 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子在宫颈鳞状细胞癌患者中的表达及相关性分析

孙小英<sup>1</sup> 李敬芳<sup>2</sup>

(1. 廊坊市人民医院 病理科 河北 廊坊 065000; 2. 廊坊市卫生职业学校 妇科教研室 河北 廊坊 065000)

**【摘要】** 目的 分析缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 在宫颈鳞状细胞癌患者中的表达及相关性分析。方法 选取 2017 年 1—12 月廊坊市人民医院 115 例接受宫颈活体组织检查的患者为研究对象, 根据病理检查结果分组, 宫颈鳞状细胞癌组 42 例、宫颈上皮内瘤样病变 (CIN) 组 39 例, 正常宫颈组织组 34 例。检测所有宫颈标本组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达情况, 并分析其与宫颈鳞状细胞癌的相关性。结果 宫颈鳞状细胞癌组 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白阳性率均高于 CIN 组、正常宫颈组织组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。经 Spearman 检验, HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达与宫颈鳞状细胞癌呈正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 VEGF、HIF-1 $\alpha$  与宫颈鳞状细胞癌有关, 且在宫颈鳞状细胞癌组织中呈高表达。

**【关键词】** 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 血管内皮生长因子; 宫颈鳞状细胞癌

**【中图分类号】** R 365 doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2018.21.018

宫颈鳞状细胞癌占宫颈癌的 75%~80%, 是最常见的宫颈癌组织病理学类型, 与性行为、人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染、免疫功能低下等因素有关, 病因机制复杂多样, 且早期宫颈外观正常, 多无明显症状体征, 因此容易误诊、漏诊<sup>[1]</sup>。子宫颈组织活检诊断准确率虽较高, 但属于有创检查, 给患者带来一定损伤和痛苦, 部分患者难以接受。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 有促使血管内皮细胞增殖及微血管形成等作用。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 广泛存在于人体及动物细胞中, 在缺氧环境下可调控维持细胞能量代谢、诱导微血管形成等。本研究旨在探析 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达情况, 并分析其与宫颈鳞状细胞癌的相关性, 以期能为宫颈鳞状细胞癌的诊治提供更多依据。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2017 年 1—12 月廊坊市人民医院 115 例接受宫颈活体组织检查的患者为研究对象, 根据病理检查结果分组, 宫颈鳞状细胞癌组 42 例、宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 组 39 例, 正常宫颈组织组 34 例。所有患者术前

均未接受药物及放射治疗。宫颈鳞状细胞癌组患者年龄 34~68 岁, 平均 (51.23 ± 10.87) 岁; 浅肌层浸润 18 例, 深肌层浸润 24 例; 发生淋巴结转移 21 例; 低分化 9 例, 中分化 13 例, 高分化 20 例; 临床分期 I 期 16 例, II 期 11 例, III 期 9 例, IV 期 6 例。CIN 组患者年龄 33~67 岁, 平均 (50.93 ± 9.97) 岁; I 级 9 例, II 级 12 例, III 级 18 例。正常宫颈组织组患者年龄 35~69 岁, 平均 (51.43 ± 10.52) 岁。3 组患者年龄相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经廊坊市人民医院医学伦理委员会审批通过。

**1.2 检测宫颈组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达方法** 将石蜡标本切片, 用二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱水, 磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 清洗, 修复抗原, 用体积分数为 3% 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物酶, PBS 缓冲液清洗, 用山羊血清封存, 加入 1:50 的一抗工作液, 室温下孵育 10 min, 放入湿盒中, 置入 4 °C 环境中 12 h, PBS 缓冲液清洗, 加入用生物素标记过的二抗工作液, PBS 缓冲液清洗, 加入辣根过氧化物酶标记链霉卵白素, PBS 缓冲液清洗, 用 3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐显色, 苏木精复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明化, 中性树胶封片。

**1.3 结果判定标准** 组织细胞质中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF

蛋白呈棕黄色颗粒样。在 400 倍显微镜下随机抽取 5 个视野(每个观察视野细胞个数  $\geq 200$  个),按细胞着色强度及阳性细胞所占比例进行判定。着色强度评分:棕黄色 3 分,黄色 2 分,浅黄色 1 分,无着色 0 分。阳性细胞所占比例评分:阳性细胞占比  $\geq 75\%$  为 4 分,阳性细胞占比  $51\% \sim 74\%$  为 3 分,阳性细胞占比  $11\% \sim 50\%$  为 2 分,阳性细胞占比  $\leq 10\%$  为 1 分,阴性为 0 分。当细胞着色强度及阳性细胞所占比例两项乘积积分  $\geq 3$  分时则为阳性。

**1.4 观察指标** ①比较 3 组宫颈组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白阳性情况;②分析 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 与宫颈鳞状细胞癌相关性。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理分析,定性资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,进行 Spearman 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白阳性情况** 宫颈鳞状细胞癌组 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白阳性率高于 CIN、正常宫颈组织组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 蛋白阳性情况比较 [n(%) ]

| 组别       | n  | HIF-1 $\alpha$ 蛋白阳性 | VEGF 蛋白阳性 |
|----------|----|---------------------|-----------|
| 宫颈鳞状细胞癌组 | 42 | 31(73.81)           | 28(66.67) |
| CIN 组    | 39 | 7(17.95)            | 8(20.51)  |
| 正常宫颈组织组  | 34 | 0(0.00)             | 2(5.88)   |
| $\chi^2$ |    | 52.343              | 35.566    |
| P        |    | <0.001              | <0.001    |

**2.2 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 在不同病变组织中表达的相关性分析** 经 Spearman 检验可知,HIF-1 $\alpha$  表达情况在 CIN 组、正常宫颈组织组中无相关性( $r_1 = 0.286, P_1 = 0.085; r_2 = 0.285, P_2 = 0.079$ ),VEGF 在 CIN 组、正常宫颈组织组中亦无相关性( $r_1 = 0.283, P_1 = 0.082; r_2 = 0.287, P_2 = 0.076$ ),HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达与宫颈鳞状细胞癌呈正相关( $r_1 = 0.597, P_1 = 0.024; r_2 = 0.592, P_2 = 0.021$ )。

## 3 讨论

HIF-1 是一种低氧诱导结合蛋白,有 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\beta$  两个亚基构成,有调控能量代谢、平衡细胞内氧供及相关基因转录等作用<sup>[2]</sup>。细胞组织含氧量正常时,HIF-1 $\alpha$  可被连续翻译并由泛素-蛋白酶体迅速降解。在细胞组织缺氧时,HIF-1 $\alpha$  因无法被羟基

化而滞留体内,可与 HIF-1 $\beta$  结合形成活性较强的 HIF 复合物,并和 HIF-1 $\alpha$  结合位点结合,启动 VEGF 靶基因,完成翻译转录等表达,进而调控细胞新陈代谢、生长、凋亡等生物学行为及微血管生成,以维持细胞组织生存,缓解缺氧对机体造成的影响<sup>[3]</sup>。

缺氧是实体瘤常有特征,HIF-1 $\alpha$  在多种恶性肿瘤有所表达。本研究结果显示,宫颈鳞状细胞癌组 HIF-1 $\alpha$  蛋白阳性率高于 CIN、正常宫颈组织组,且 HIF-1 $\alpha$  表达与宫颈鳞状细胞癌呈正相关( $P < 0.05$ ),说明 HIF-1 $\alpha$  与宫颈鳞状细胞癌有关,且在宫颈鳞状细胞癌呈高表达。分析原因认为在缺氧条件下,肿瘤细胞可通过上调 HIF-1 $\alpha$  表达情况,来稳定细胞供氧及能量代谢,以促使新生血管生成,完成侵袭、转移等生物学行为。在某些抑癌基因灭活及癌基因活化等产物影响下,可激活上调 HIF-1 $\alpha$  表达。VEGF 是高度保守的同源二聚体糖蛋白,是目前已知在血管生长过程中最强的促使因子,可通过削弱血管屏障,降解血管内皮细胞基质,加重新生血管缺损情况等作用机制,使大量癌细胞通过渗透作用进入血液循环,在肿瘤的侵袭转移过程中起着重要作用<sup>[4]</sup>。在缺氧条件下,HIF-1 可在多个层面调控 VEGF 表达,如提高 VEGF 的翻译转录活性,加强 VEGF mRNA 的稳定性。本研究结果显示,宫颈鳞状细胞癌组 VEGF 蛋白阳性率高于 CIN、正常宫颈组织组,且 VEGF 表达与宫颈鳞状细胞癌呈正相关( $P < 0.05$ ),提示 VEGF 与宫颈鳞状细胞癌有关,且在宫颈鳞状细胞癌呈高表达。

综上所述,VEGF、HIF-1 $\alpha$  与宫颈鳞状细胞癌有关,且在宫颈鳞状细胞癌呈高表达,其表达对于肿瘤细胞的生长、侵袭、转移评估具有重要意义,可作为恶性肿瘤治疗的新靶点。

### 参考文献

[1] 刘邦,刘钧,蹇顺海,等. Eag1 钾离子通道、HIF-1 $\alpha$  以及 VEGF 在子宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(1): 57-62.

[2] 陈志香,李方,江海峰. 宫颈鳞状细胞癌中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的表达及微血管密度测定[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(26): 4324-4327.

[3] 许冬蕾. HPV16-E6 蛋白、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 在宫颈鳞癌及癌前病变中的表达研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2016.

[4] 郭茂华,郑瑞锋,申培红,等. 乳腺肿瘤组织中 BCSG1、MMP-2、TIMP-2 和 VEGF 蛋白的表达[J]. 郑州大学学报, 2015, 50(3): 439-441.

(收稿日期: 2018-08-02)