

IGF-1R 和 VEGFR2 蛋白在结直肠癌组织中的表达及其临床意义^Δ

张靖宇^{1*}, 朱明珍¹, 孙志超², 吴艳¹, 徐海燕¹(1. 连云港市第二人民医院肿瘤化疗科, 江苏连云港 222023; 2. 连云港市第二人民医院病理科, 江苏连云港 222023)

中图分类号 R735.3⁵; R735.3⁷ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4901-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.02

摘要 目的: 观察胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)和血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)蛋白在结直肠癌组织中的表达, 并探讨其临床意义。方法: 选择2011年1月—2012年12月在我院行手术治疗的结直肠癌患者98例, 收集其肿瘤组织和癌旁组织, 采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测其IGF-1R和VEGFR2蛋白的表达水平, 采用逆转录聚合酶链反应法检测两者mRNA的表达水平; 考察IGF-1R和VEGFR2蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的相关性, 以及其对术后辅助化疗患者4年无疾病生存率的影响。结果: 结直肠癌患者肿瘤组织中IGF-1R和VEGFR2蛋白的阳性表达率分别为66.3%和60.2%, 而癌旁组织中均未见其表达, 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤组织中IGF-1R mRNA和VEGFR2 mRNA的相对表达量均显著高于癌旁组织, 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且两者mRNA在肿瘤组织中的表达水平呈正相关($r = 0.729, P < 0.05$)。IGF-1R蛋白的表达与患者的性别、年龄、肿瘤部位、有无脉管癌栓形成无关($P > 0.05$), 而与肿瘤组织学分级、浸润深度和有无淋巴结转移有关($P < 0.05$); VEGFR2蛋白的表达与患者的性别、年龄无关($P > 0.05$), 而与肿瘤部位、组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移和脉管癌栓形成有关($P < 0.05$)。98例结直肠癌患者中, 14例患者术后未行化疗; 其余84例患者4年无疾病生存率为76.2%(64/84), 其中IGF-1R蛋白阴性表达、VEGFR2蛋白阴性表达患者的4年无疾病生存率(82.8%、78.8%)均显著高于其阳性表达者(72.7%、74.5%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。采用多因素Logistic回归分析对性别、年龄、组织学分级、肿瘤部位、浸润深度、有无淋巴结转移和脉管癌栓形成等因素进行校正后, IGF-1R和VEGFR2蛋白的表达仍与患者4年无疾病生存率相关[校正比值比(OR)分别为2.31、2.15, 95%置信区间分别为(0.57, 4.15)、(0.45, 4.03), $P < 0.05$]。结论: 结直肠癌患者肿瘤组织中IGF-1R和VEGFR2蛋白及mRNA的表达明显增强, 且蛋白的表达与肿瘤组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移等因素以及术后辅助化疗患者的预后有关。两者的联合检测可为结直肠癌患者的靶向治疗提供参考。

关键词 结直肠癌; 胰岛素样生长因子1受体; 血管内皮细胞生长因子受体2; 蛋白; mRNA; 表达水平

Expression and Clinical Significance of IGF-1R and VEGFR2 Protein in Colorectal Cancer Tissue

ZHANG Jingyu¹, ZHU Mingzhen¹, SUN Zhichao², WU Yan¹, XU Haiyan¹ (1. Dept. of Tumor Chemotherapy, Lianyungang Second People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222023, China; 2. Dept. of Pathology, Lianyungang Second People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222023, China)

- J Cancer Res*, 2013, 25(6):689-694.
- [9] 梁会营. 吉西他滨联合铂类与其它三代含铂双药方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和毒性反应比较[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [10] Li L, Schaid DJ, Fridley BL, et al. Gemcitabine metabolic pathway genetic polymorphisms and response in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(2):105-116.
- [11] 张璇. 核糖核苷酸还原酶(RRM1)37位点基因多态性与晚期非小细胞肺癌患者GP化疗敏感性关系的研究[D]. 锦州: 辽宁医学院, 2012.
- [12] Pereira S, Fernandes PA, Ramos MJ. Mechanism for ribonucleotide reductase in activation by the anticancer drug gemcitabine[J]. *J Comput Chem*, 2004, 25(10):1286-1294.
- [13] 信文. RRM1基因多态性与进展期胰腺癌患者吉西他滨化疗敏感性及毒副作用的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [14] Bepler G, Sharm S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2004, 22(10):1878-1885.
- [15] 张静. DNA损伤修复基因多态与苯作业工人遗传损伤易感性关系的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [16] Mazzoni F, Cecere FL, Meoni G, et al. Phase II trial of customized first line chemotherapy according to ERCC1 and RRM1 SNPs in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2):288-293.
- [17] Bepler G, Zheng Z, Gautam A, et al. Ribonucleotide reductase M1 gene promoter activity, polymorphisms, population frequencies, and clinical relevance[J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(2):183-192.
- [18] 林莉, 刘晓晴, 宋三泰, 等. 肺癌患者RRM1(-37)位点基因多态性及其与临床相关性的研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(6):784-788.

Δ 基金项目: 江苏大学医学临床科技发展基金项目(No. JLY20140133)

* 主治医师, 博士。研究方向: 胃肠道肿瘤的个体化治疗。电话: 0518-85775172。E-mail: zjy201510@163.com

(收稿日期: 2017-01-04 修回日期: 2017-10-15)
(编辑: 张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the expression of IGF-1R and VEGFR2 in colorectal cancer tissue, and to explore its clinical significance. METHODS: Totally 98 colorectal cancer patients underwent surgery were selected from our hospital during Jan. 2011-Dec. 2012. The tumor tissue and paracancerous tissue were collected. The expression of IGF-1R and VEGFR2 protein were detected by immunohistochemical SP method. The mRNA expression of both were detected by RT-PCR. The correlation of the expression of IGF-1R and VEGFR2 protein with clinical pathological characteristics of colorectal cancer patients were investigated, and its effects on 4-year disease-free survival rate of postoperative assisted chemotherapy patients were also investigated. RESULTS: The positive rates of IGF-1R and VEGFR2 protein expression in colorectal cancer tissue were 66.3% and 60.2% respectively, but their expression was not found in paracancerous tissue, with statistical significance ($P < 0.05$). Relative expression of IGF-1R mRNA and VEGFR2 mRNA in tumor tissue were significantly higher than paracancerous tissue, with statistical significance ($P < 0.05$). There was positive correlation between their mRNA expression in tumor tissue ($r = 0.729, P < 0.05$). The expression of IGF-1R protein was independent from patient's gender and age, tumor location and formation of vascular tumor thrombus ($P > 0.05$); but it was associated with the histological grading, depth of invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The expression of VEGFR2 protein had nothing to do with patient's gender and age ($P > 0.05$), but it was associated with tumor location, histological grading, depth of invasion, lymph node metastasis, and formation of vascular tumor thrombus ($P < 0.05$). Among 98 colorectal cancer patients, 14 patients didn't undergo chemotherapy after surgery; and 4-year disease-free survival rate of other 84 patients was 76.2% (64/84). Four-year disease-free survival rates of IGF-1R protein negative expression and VEGFR2 protein negative expression patients (82.8%, 78.8%) were significantly higher than those of positive expression patients (72.7%, 74.5%), with statistical significance ($P < 0.05$). The multiple factor Logistic regression analysis was used to correct gender, age, histological grading, tumor location, depth of invasion, lymph node metastasis, and formation of vascular tumor thrombus; the expression of IGF-1R and VEGFR2 protein were still associated with 4-year disease-free survival rate [adjusted OR were 2.31, 2.15; 95% CI were (0.57, 4.15), (0.45, 4.03); $P < 0.05$]. CONCLUSIONS: The expression of IGF-1R, VEGFR2 protein and mRNAs increase significantly in colorectal cancer tissue; the protein expression is associated with histological grading, depth of invasion, lymph node metastasis and the prognosis of postoperative assisted chemotherapy patients. Their examination can provide reference for target therapy for colorectal cancer patients.

KEYWORDS Colorectal cancer; IGF-1R; VEGFR2; Protein; mRNA; Expression

我国结直肠癌的发病率位列所有癌症的第4位,且随着居民饮食习惯的改变,结直肠癌的发病人数逐年增多^[1]。胰岛素样生长因子1受体(Insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)是一种位于细胞膜上的酪氨酸激酶受体,由其配体[包括胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor, IGF)1和2]激活,然后通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein kinase B, PI3K/PKB)途径和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路调控细胞的分化、增殖和凋亡^[2]。近期研究显示,IGF相关信号通路异常与结直肠癌、胃癌和胰腺癌的发生关系密切^[3]。血管内皮生长因子受体2(Vascular endothelial growth factor 2, VEGFR2)是VEGF通路的主要靶点,主要表达于血管内皮细胞和肿瘤细胞表面,在肿瘤的增殖和转移中发挥着重要的作用,且在结直肠癌细胞中呈高表达,与患者肿瘤转移和复发相关^[4]。两个靶点的下游信号通路(PI3K/PKB通路和MAPK通路)相似,具有发挥潜在联合抗肿瘤作用的可能^[5]。本研究收集了2011年1月—2012年12月我院98例结直肠癌患者的组织标本,通过检测其IGF-1R和VEGFR2的表达水平,分析蛋白表达与患者临床病理特征及其预后的相关性,以期为目标治疗寻找合适人群提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年1月—2012年12月在我院行手术治疗的结直肠癌患者98例。纳入标准:(1)经病理证实为结直肠癌;(2)手术前未行放疗;(3)经辅助检查证实无远处转移。排除标准:(1)手术前合并有糖尿病、肠梗阻、贫血等疾病者;(2)合并神经系统疾病者;(3)合并血液系统疾病者;(4)肝肾功能严重损伤者;(5)合并心血管疾病者;(6)卡氏功能状态评分 < 70 分者。98例患者中,男性57例,女性41例;年龄46~72岁,中位年龄57岁;右半结肠癌24例,左半结肠癌38例,直肠癌36例。肿瘤分期参照美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)分期系统第7版标准^[6]。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 材料

CX31P-OC-1型中性树胶封片固定光镜(日本奥林巴斯公司);7900型实时荧光定量聚合酶链反应(Polymerase chain reaction, PCR)检测仪(美国ABI公司);兔抗人IGF-1R多克隆抗体一抗(批号:BA0352)、兔抗人VEGFR2单克隆抗体一抗(批号:A00809)、生物素标记二抗(批号:BS0213)均购自武汉博士德生物有限公司;磷酸盐缓冲液(Phosphate buffer saline, PBS, pH=7.4, 批号:c0221A)、0.1%焦碳酸二乙酯(Diethylpyrocarbonate, DEPC)水(批号:R0021)、3,3'-二氨基联苯胺(3,

3'-diaminobenzidine, DAB)辣根过氧化物酶显色试剂盒(批号:P0202)、柠檬酸盐抗原修复液(批号:P0081)和苏木素染色液(批号:C0107)均购自江苏海门碧云天生物技术公司;Trizol试剂盒(美国Invitrogen公司,批号:15596-026);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(美国Abnova公司,批号:H00002597-M01A);TakaRa RNA PCR Kit Ver.3.0试剂盒(大连宝生物有限公司,批号:RR019A);SuperReal Probe(美国Kalang公司,批号:KL087);ROX荧光染料(美国Gene Tex公司,批号:GTX88327-PEP);其余试剂均为分析纯。

1.3 方法

1.3.1 IGF-1R和VEGFR2蛋白表达水平的检测 收集98例患者的肿瘤组织,按照随机数字表法选取40例患者的癌旁组织(距离肿瘤组织至少5 cm,经镜检病理证实为未被肿瘤细胞侵袭的正常结肠黏膜组织),以PBS代替一抗作为阴性对照,采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(Streptavidin-peroxidase, SP)连接法测定两种组织中IGF-1R和VEGFR2蛋白的表达水平。具体操作过程如下:用10%中性福尔马林固定组织标本,以石蜡常规包埋并切片,用二甲苯及乙醇梯度脱水,柠檬酸盐抗原修复液修复抗原;滴加一抗,于4℃下孵育过夜,标本取出后于37℃烤箱中孵育1 h,用PBS冲洗3次;滴加生物素标记二抗,于37℃下孵育30 min,以DAB显色,苏木素复染。经乙醇梯度脱水后,于中性树脂封片固定光镜下观察染色结果。同时,采用ImagePro Plus 6.0病理图像分析软件(美国Media Cybernetics公司)分析并计算每张切片及每个视野的光密度值。以肿瘤细胞呈黄色或棕黄色为IGF-1R阳性表达,以肿瘤细胞中出现浅黄至棕黄色颗粒为VEGFR2阳性表达,每张切片按照随机数字法选取5个视野,每个视野计数200个细胞,采用半定量-积分法计算阳性表达率,具体评分标准参考文献[7],即以阳性细胞染色深度为判定标准——0分:未见染色,1分:轻度染色,2分:中度染色,3分:深度染色;以阳性细胞数比例为判定标准——0分:0~5%,1分:6%~25%,2分:26%~50%,3分:51%~75%,4分:>75%。将上述2项结果相乘,其中得分0~4为阴性表达,5~12为阳性表达。阳性表达率=阳性细胞数/(阳性细胞数+未染色细胞数)×100%。

1.3.2 IGF-1R和VEGFR2 mRNA表达水平的检测 使用实时荧光定量PCR检测仪、采用逆转录聚合酶链反应(Reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法定量检测肿瘤组织和癌旁组织中IGF-1R和VEGFR2 mRNA的表达水平。根据Genbank数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)中的基因表达序列,采用Primer Premier 5.0引物设计软件(美国PremierBiosoft公司)设计引物。IGF-1R上游引物:5'-ACAGAGATGAGGACAACGCC-3',下游引物:5'-TGTC-TCTACTCCTGTTGCGG-3';VEGFR2上游引物:5'-GG-

TACTGGTGGAGTATGATAG-3',下游引物:5'-CCAT-GACCACCTCATACTACT-3';GAPDH上游引物:5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3';下游引物:5'-GGGTG-GAATCATATTGGAAC-3'。根据Trizol试剂盒说明书提取组织中的总RNA,并逆转录为cDNA。IGF-1R和VEGFR2 mRNA的PCR反应体系(20 μL)均含2×SuperReal Probe 10 μL,上、下游引物各0.6 μL,反转录产物4 μL,50×ROX荧光染料2 μL,DEPC水2.8 μL。PCR反应条件:94℃预变性15 min;95℃变性10 s,50℃退火30 s,72℃延伸30 s,共45个循环。采用熔解曲线评估PCR结果(熔解曲线峰形单一则表明特异性良好)。以GAPDH为内参,以正常结肠组织作为对照样本,按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标mRNA的相对表达量, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{待测样本}} - \Delta Ct_{\text{对照样本}}$ (其中, $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$;Ct值表示每个反应管内荧光信号达到设定阈值时所经历的循环数)^[8]。

1.3.3 随访 所有患者每3个月定期复查1次,2年后每半年复查1次,复查内容包括体格、肿瘤标志物和肠镜检查等,必要时行CT检查。末次随访时间为2016年12月。通过我院病案书写系统检索患者的复发时间(若无法通过系统检索,则电话联系患者或其家属),计算术后行辅助化疗者的4年无疾病生存率(无疾病生存率=未复发人数/术后行辅助化疗者的总数×100%)。

1.3.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,两两比较采用SNK法。采用Spearman等级相关分析进行相关性检验;采用多因素Logistic回归分析控制IGF-1R、VEGFR2蛋白表达与患者4年无疾病生存率相关性的混杂因素(性别、年龄等)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组织与癌旁组织中IGF-1R和VEGFR2蛋白表达水平比较

肿瘤组织中IGF-1R蛋白的阳性表达率为66.3%,主要定位于肿瘤细胞细胞膜和细胞质中(见图1A);而癌旁组织中未见IGF-1R蛋白的表达;两者IGF-1R阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肿瘤组织中VEGFR2蛋白的阳性表达率为60.2%,主要定位于肿瘤细胞细胞膜和细胞质中,少数可见于基质血管内皮(见图1B);而癌旁组织中未见VEGFR2蛋白的表达;两者VEGFR2阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 肿瘤组织和癌旁组织中IGF-1R和VEGFR2 mRNA表达水平比较

肿瘤组织和癌旁组织中IGF-1R mRNA的相对表达量分别为 0.93 ± 0.04 和 0.14 ± 0.03 ,组间比较差异有统计学意义($t = 1.902, P < 0.05$);VEGFR2 mRNA的相对表达量分别为 1.02 ± 0.02 和 0.78 ± 0.08 ,组间比较差异有统计学意义($t = 2.001, P < 0.05$)。Spearman等级相关分析结果显示,肿瘤组织中IGF-1R mRNA与VEGFR2

mRNA的表达水平呈正相关($r=0.729, P=0.009$)。

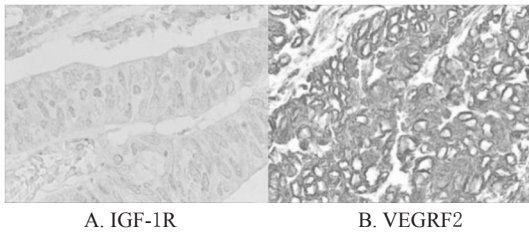


图1 结直肠癌组织中IGF-1R和VEGFR2蛋白的表达($\times 200$)

Fig 1 Expression of IGF-1R and VEGFR2 protein in colorectal cancer tissue ($\times 200$)

2.3 IGF-1R和VEGFR2蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的相关性

IGF-1R蛋白的表达与患者的性别、年龄、肿瘤部位、有无脉管癌栓形成无关($P>0.05$),而与其肿瘤组织学分级、浸润深度和有无淋巴结转移有关($P<0.05$)。VEGFR2蛋白的表达与患者的性别、年龄无关($P>0.05$),而与其肿瘤部位、组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移和脉管癌栓形成有关($P<0.05$),详见表1。

表1 IGF-1R和VEGFR2蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的相关性[例(%)]

Tab 1 Relationship of protein expression of IGF-1R and VEGFR2 with clinical pathological features of colorectal cancer patients [case (%)]

病例特征	n	IGF-1R 蛋白表达		χ^2	P	VEGFR2 蛋白表达		χ^2	P
		阴性	阳性			阴性	阳性		
性别				1.675	0.281			0.481	0.496
男	57	22(38.60)	35(61.40)			21(36.84)	36(63.16)		
女	41	11(26.83)	30(73.17)			18(43.90)	23(56.10)		
年龄,岁				1.386	0.239			0.087	0.768
<60	31	13(41.94)	18(58.06)			13(41.94)	18(58.06)		
≥ 60	67	20(29.85)	47(70.15)			26(38.81)	41(61.19)		
肿瘤部位				3.645	0.162			7.097	0.029
右半结肠	24	10(41.67)	14(58.33)			4(16.67)	20(83.33)		
左半结肠	38	10(26.32)	28(73.68)			18(47.37)	20(52.63)		
直肠	36	17(47.22)	19(52.78)			17(47.22)	19(52.78)		
组织学分级				4.885	0.027			5.471	0.019
高+中	53	23(43.40)	30(56.60)			26(49.06)	27(50.94)		
低+黏液腺癌	45	10(22.22)	35(77.78)			13(28.89)	32(71.11)		
浸润深度				7.083	0.008			5.618	0.018
T ₁ +T ₂	24	14(58.33)	10(41.67)			15(62.50)	9(37.50)		
T ₃ +T ₄	74	21(28.38)	53(71.62)			24(32.43)	50(67.57)		
有无淋巴结转移				5.346	0.021			5.024	0.025
无	65	27(41.54)	38(58.46)			31(47.69)	34(52.31)		
有	33	6(18.18)	27(81.82)			8(24.24)	25(75.76)		
有无脉管癌栓形成				1.951	0.162			4.090	0.043
无	75	30(40.00)	45(60.00)			34(45.33)	41(54.67)		
有	23	13(56.52)	10(43.48)			5(21.74)	18(78.26)		

2.4 结直肠癌组织 IGF-1R 和 VEGFR2 蛋白表达与患者预后的关系

随访发现有14例患者未行辅助化疗;其余84例患者均于术后行含奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙的方案化疗,其4年无疾病生存率为76.2%(64/84)。84例患者中,IGF-1R蛋白阳性表达55例,阴性表达29例,IGF-1R

蛋白阴性表达患者的4年无疾病生存率(82.8%,24/29)显著高于阳性表达者(72.7%,40/55),差异有统计学意义($\chi^2=3.504, P<0.05$);VEGFR2蛋白阳性表达51例,阴性表达33例,VEGFR2蛋白阴性表达患者的4年无疾病生存率(78.8%,26/33)也显著高于阳性表达者(74.5%,38/51),差异有统计学意义($\chi^2=4.982, P<0.05$)。采用多因素 Logistic 回归分析对性别、年龄、组织学分级、肿瘤部位、浸润深度、有无淋巴结转移和脉管癌栓形成等因素进行校正后,IGF-1R和VEGFR2蛋白的表达仍与患者的4年无疾病生存率相关[IGF-1R:校正比值比(OR)=2.31,95%置信区间(CI)(0.57,4.15), $P=0.02$;VEGFR2:校正OR=2.15,95%CI(0.45,4.03), $P=0.04$]。

3 讨论

IGF-1R是一个由2个 α 亚基和2个 β 亚基组成的四聚体蛋白, α 亚基位于胞外区域,可与IGF特异性结合;而 β 亚基具有一个穿膜结构,其膜内区存在酪氨酸激酶催化亚单位及磷酸化位点。IGF-1R是促癌信号通路的一个中心激活点,在与IGF1或IGF2配体结合后,IGF-1R可启动自身磷酸化,进而激活包括MAPK信号通路在内的DNA损伤修复系统,导致肿瘤增殖加快^[9];同时还可与Bcl-2、Bax、Ku70/80等蛋白作用,调节肿瘤细胞的凋亡^[10]。最近一项研究表明,IGF-1R还可通过激活信号传导及转录活化因子3(Signal transducers and activators of transcription 3,STAT3)调节结肠癌肿瘤干细胞的自我更新和上皮间质细胞转化^[11]。IGF-1R蛋白阳性表达与结直肠癌细胞的增殖、凋亡及转移有关。本研究结果提示,IGF-1R蛋白及mRNA在结直肠癌组织中呈高表达,且IFR-1R蛋白的表达水平与肿瘤组织学分级、浸润深度、有淋巴结转移以及术后辅助化疗患者的预后有关,与大部分报道结果基本一致^[12-14],笔者认为可能与结直肠癌细胞中IGF-1R mRNA表达水平升高,进而提高蛋白表达水平、促进肿瘤转移有关^[15]。而Ding J等^[16]的研究并未发现结直肠癌腺癌中IGF-1R蛋白表达与肿瘤部位及分期的相关性,可能与受试患者的选择差异有关。

血管生成是一个包括新生血管发芽、分割和现有血管重构的复杂生理过程。VEGF/VEGFR信号通路是最被认可的促血管生成途径之一。VEGFR2广泛分布于糖尿病、高血压及肿瘤等多种疾病组织中,是VEGF的主要功能受体,两者结合后可形成二聚体,诱导酪氨酸发生自身磷酸化,激活信号级联反应,通过增加钙离子流、产生凝血酶等反应调节内皮细胞的功能,促进新生血管形成并保持其完整性;同时,该通路的激活还与肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移等有关,其机制可能与激活蛋白激酶C,随后激活Raf-1,进而活化MAPK信号通路有关^[4,17-18]。本研究结果提示,VEGFR2蛋白及mRNA在结直肠癌组织中呈高表达,且VEGFR2蛋白的表达水平与肿瘤部位、组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移和脉管癌栓形成以及术后辅助化疗患者的预后有关,与文

献[4]的结果基本一致。而刘跃晖等^[17]报道 VEGFR2 的高表达与结直肠癌中浸润深度、有无淋巴结转移、TNM 分期相关,而与肿瘤部位无关,笔者认为结论上的差异可能与本研究肿瘤部位分类更细化有关。

相关研究表明,IGF-1R 可调节肿瘤血管及淋巴管的形成,阻断 IGF-1R 的表达,可降低 VEGF 水平,并减少肿瘤细胞内血管的生成,提高抗 VEGF 治疗的效果;此外,在缺氧导致抗 VEGF 治疗失败的情况下,IGF-1R 的表达水平亦有所升高,提示两者的表达可能相关^[19-20]。本研究也证实了 IGF-1R mRNA 和 VEGFR2 mRNA 在结直肠癌组织中的表达呈正相关,两者的联合检测可为结直肠癌患者的靶向治疗提供参考。如 Zhang W 等^[21]的研究指出结直肠癌组织标本中 VEGFR2 的表达可能与贝伐珠单抗的临床获益有关;Sclafani F 等^[22]报道 IGF-1R mRNA 可能作为 IGF-1R 单克隆抗体疗效的预测因子;Sanderson MP 等^[23]的研究证明 IGF-1R 抑制剂 (BI885578)除可选择性抑制 IGF2 过表达结直肠癌肿瘤的生长外,还可增强抗 VEGF 治疗的抗癌效果。

综上所述,结直肠癌患者肿瘤组织中 IGF-1R 和 VEGFR2 的蛋白及 mRNA 的表达明显增强,且蛋白的表达与结直肠癌的组织学分级、浸润深度、有无淋巴结转移等因素有关,同时还与术后行含奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙的方案化疗患者的预后相关。两者的联合检测可为晚期结直肠癌患者的靶向治疗提供参考。但本研究样本量偏小,且未考察术后未行辅助化疗者的预后情况,可能导致研究结果产生一定的偏倚,有待后续研究的进一步验证。

参考文献

- [1] Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2014, 66: 83-95.
- [2] King H, Aleksic T, Haluska P, et al. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(9): 1096-1105.
- [3] Jin M, Long ZM, Yang J, et al. Correlations of IGF-1R and COX-2 expressions with Ras and BRAF genetic mutations, clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer patients[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 24(3): 1-13.
- [4] Abajo A, Bitarte N, Zarate R, et al. Identification of colorectal cancer metastasis markers by an angiogenesis-related cytokine-antibody array[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(7): 637-645.
- [5] Shen Y, Zeng L, Novosyadlyy R, et al. A bi-functional antibody-receptor domain fusion protein simultaneously targeting IGF-1R and VEGF for degradation[J]. *MAbs*, 2015, 7(5): 931-945.
- [6] Chen VW, Hsieh MC, Charlton ME, et al. Analysis of stage and clinical/prognostic factors of colon and rectal cancer from SEER registries: AJCC and collaborative stage

data collection system[J]. *Cancer*, 2014, doi: 10.1002/cncr.29056.

- [7] Liu JJ, Druta M, Shibata D, et al. Metabolic syndrome and colorectal cancer: is hyperinsulinemia/insulin receptor-mediated angiogenesis a critical process? [J]. *J Geriatr Oncol*, 2014, 5(1): 40-48.
- [8] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-[delta delta C (T)]} method[J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.
- [9] Peruzzi F, Prisco M, Morrione A, et al. Anti-apoptotic signaling of the insulin-like growth factor-1 receptor through mitochondrial translocation of c-Raf and Nedd4[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(28): 25990-25996.
- [10] Priola L, Zerzaihi O, Vidal H, et al. Protein acetylation mechanisms in the regulation of insulin and insulin-like growth factor 1 signalling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 362(1/2): 1-10.
- [11] Yao C, Su L, Shan J, et al. IGF/STAT3/NANOG/slug signaling axis simultaneously controls epithelial-mesenchymal transition and stemness maintenance in colorectal cancer[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(4): 820-831.
- [12] 唐军朋, 郭淑芹, 张云良, 等. 结直肠癌组织中 IGF-1R、IGFBP-3 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(2): 149-152.
- [13] 陈吉添, 陈瑜, 吴薇紫, 等. 结肠癌组织中 IGF-1R 和 COX-2 的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(6): 620-625.
- [14] Wu XY, Wu ZF, Cao QH, et al. Insulin-like growth factor receptor-1 overexpression is associated with poor response of rectal cancers to radiotherapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16268-16274.
- [15] Liu R, Hu LL, Sun A, et al. mRNA expression of IGF-1 and IGF-1R in patients with colorectal adenocarcinoma and type 2 diabetes[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(4): 318-324.
- [16] Ding J, Li C, Tang J, et al. Higher expression of proteins in IGF/IR axes in colorectal cancer is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(4): 773-779.
- [17] 刘跃晖, 宾捷, 李介秋, 等. VEGF 和 VEGFR2 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *医学临床研究*, 2016, 30(2): 448-450.
- [18] 杨军, 陈明清, 董坚. VEGF/VEGFR2 信号转导通路在抗肿瘤血管生成中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(34): 3611-3616.
- [19] Li H, Adachi Y, Yamamoto H, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor blockade reduces tumor angiogenesis and enhances the effects of bevacizumab for a human gastric cancer cell line, MKN45[J]. *Cancer*, 2011, 117(14): 3135-3147.
- [20] Li ZJ, Ying XJ, Chen HL, et al. Insulin-like growth fac-

广州60岁以上老年人免费接种流感疫苗的预算影响分析

贾耀珠^{1,2*},程晓³,孙利华^{1#}[1.沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016;2.科瑞思(北京)医药咨询有限公司,北京 100020;3.科瑞思亚洲有限公司,中国香港]

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4906-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.03

摘要 目的:从政府角度出发,分析广州政府免费给60岁以上老年人接种流感疫苗的经济性,为决策部门提供参考。方法:通过构建静态预算影响分析模型,对目标人群自费和假设免费接种流感疫苗需要政府投入的卫生费用进行估算,分析政府总支出的变化。结果:在自费接种的情况下,需要政府每年投入卫生费用约40 785 594元;在免费接种情况下,需要政府投入约54 744 715元,即每年政府需多投入13 959 121元,但可以减少流感患者约39 845人。敏感度分析显示政府每年多投入的卫生费用最多不超过2 000万元。结论:广州政府免费给60岁以上老年人接种流感疫苗具有经济性;如果政府财政可负担,则可以考虑给全市老年人免费接种流感疫苗,从而更大程度地保障老年人免受流感及其并发症的侵害。

关键词 流感疫苗;预算影响分析;老年人;广州;药物经济学

Budget Impact Analysis of Free Influenza Vaccination for Elderly People Over 60 Years Old in Guangzhou

JIA Yaozhu^{1,2}, CHENG Xiao³, SUN Lihua¹(1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Creativ-Ceutical S.A.R.L, Beijing 100020, China; 3. Creativ-Ceutical Asia Ltd, HongKong, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economic efficiency of the Guangzhou government's free vaccination of influenza vaccine for elderly people over 60 years old from perspective of government, and to provide reference for decision-making department. METHODS: The static budget impact analysis model was constructed to estimate the healthcare expenses of self-paid vaccination and free vaccination, and analyze the change of total government expenditure. RESULTS: The healthcare costs by government was estimated to be 40 785 594 yuan when the influenza vaccination was self-paid; it would rise up to 54 744 715 yuan when the government provided the influenza vaccine freely, so the government needed to invest more than 13 959 121 yuan each year, but influenza patients could be reduced by about 39 845 people. The sensitivity analysis showed that the health cost additionally invested by government was not more than 20 million yuan every year. CONCLUSIONS: It is economical for the government of Guangzhou to provide free vaccination for elderly people over 60 years old. If the government is financially affordable, it may consider providing free influenza vaccine for the elderly in the city so as to protect the elderly from influenza and its complications to a greater extent.

KEYWORDS Influenza vaccine; Budget impact analysis; Elderly; Guangzhou; Pharmacoeconomics

tor-1 induces lymphangiogenesis and facilitates lymphatic metastasis in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(43): 7788-7794.

[21] Zhang W, Azuma M, Lurje G, et al. Molecular predictors of combination targeted therapies (cetuximab, bevacizumab) in irinotecan-refractory colorectal cancer (BOND-2 study)[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(10): 4209-4217.

[22] Sclafani F, Kim TY, Cunningham D, et al. A randomized phase II/III study of dalotuzumab in combination

with cetuximab and irinotecan in chemorefractory, KRAS wild-type, metastatic colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, doi:10.1093/jnci/djv258.

[23] Sanderson MP, Hofmann MH, Garin-Chesa P, et al. The IGF1R/INSR inhibitor BI 885578 selectively inhibits growth of IGF2-overexpressing colorectal cancer tumors and potentiates the efficacy of anti-VEGF therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, doi:10.1158/1535-7163.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-09-05)

(编辑:张元媛)

本栏目协办

上海交通大学医学院附属仁济医院
上海药控有限公司

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:jiayaozhu2013@126.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学与医药政策、医药投资效益与管理。电话:024-23986553。E-mail:slh-3632@163.com