

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.029

肺癌患者血清 VEGF 表达水平与临床病理特征的相关性研究

宋琳婧¹, 张培先¹, 龙 轶¹, 丁万宝¹, 李 岩¹, 林 垦^{2△}

(1. 云南省昆明市延安医院肿瘤科 650051; 2. 昆明医科大学附属儿童医院耳鼻喉头颈外科, 昆明 650000)

摘要:目的 探讨肺癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)表达水平变化与临床病理特征的关联性。方法 选取昆明市延安医院肿瘤科 2018 年 1—3 月 45 例肺癌患者和 35 例健康者进行分析,入院后第 2 天晨起时抽取各组受检者空腹静脉血,以酶联免疫吸附测定(ELISA)血清 VEGF 水平,统计对比分析 VEGF 水平与分期、原发瘤大小、淋巴结转移之间的关系。结果 肺癌患者血清中 VEGF 的表达:Ⅰ期与Ⅱ期之间差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅰ期与Ⅲ、Ⅳ期相比,差异有统计学意义($P<0.05$);Ⅱ期与Ⅲ、Ⅳ期相比差异有统计学意义($P<0.05$),Ⅲ期与Ⅳ期之间比较差异有统计学意义($P<0.05$);T1 和 T2 间比较差异无统计学意义($P>0.05$),T1 与 T3、T4 比较差异有统计学意义($P<0.05$),T2 分别与 T3、T4 比较差异有统计学意义($P<0.05$),T3 与 T1、T2、T4 比较差异有统计学意义($P<0.05$);T4 与 T1、T2、T3 比较差异有统计学意义($P<0.05$);在 N0 与 N1 之间差异无统计学意义($P>0.05$),N0 和 N2、N3 之间差异有统计学意义($P<0.05$),N1 与 N2、N3 比较差异有统计学意义($P<0.05$),N2 与 N3 之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 VEGF 随着肺癌患者的分期、原发肿瘤大小及淋巴结转移进展其血清中的表达水平升高。

关键词:血管内皮生长因子; 肺癌; 病理特征

中图法分类号:R446.11+9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1257-03

Correlation between serum VEGF expression level and lung cancer stage primary tumor size and lymph node metastasis

SONG Linjing¹, ZHANG Peixian¹, LONG Yi¹, DING Wanbao¹, LI Yan¹, LIN Ken^{2△}

(1. Department of Oncology, Yan'an Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China;

2. Department of Otolaryngology, Kunming Children's Hospital, Kunming Yunnan 650228, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and clinicopathological features in patients with lung cancer. **Methods** A total of 45 patients with lung cancer and 35 healthy subjects from Jan 2018 to Mar 2018 in the department of oncology, Yan'an Hospital of Kunming City were enrolled. The fasting venous blood of each group was taken from the morning of the 2nd day after admission. The serum VEGF level was determined by adsorption method, and the relationship between VEGF and stage, primary tumor size and lymph node metastasis was analyzed by statistical comparison. **Results** The expression of VEGF in serum of patients with lung cancer was not statistically different between stage I and stage II ($P>0.05$). The statistical analysis of stage I compared with stage III and stage IV was significant ($P<0.05$), and the statistics of stage II compared with stage III and stage IV. The analysis was meaningful ($P<0.05$), and the comparison between III and IV was also meaningful; there was no statistical difference between T1 and T2 ($P>0.05$), and there was statistical difference between T1 and T3, T4 ($P<0.05$). There was a statistically significant difference between T2 and T3, T4 ($P<0.05$). There was significant difference between T3 and T1, T2 and T4 ($P<0.05$). There was significant difference between T4 and T1, T2 and T3 ($P<0.05$). There was no statistical difference between N0 and N1 ($P>0.05$), and there was a statistical difference between N0 and N2, N3 ($P<0.05$). There was also a statistical difference between N1 and N2, N3 ($P<0.05$). Between N2 and N3, there was no statistical difference ($P>0.05$). **Conclusion** The expression of VEGF in serum is increased with the stage, primary tumor size and lymph node metastasis of lung cancer patients.

Key words: vascular endothelial growth factor; lung cancer; pathological feature

肺癌是现代社会最常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率逐年增加。肺癌易早期转移,手术治疗、化疗

和放疗效果不理想。临床和动物实验显示,如果没有新生血管形成来营养肿瘤组织,肿瘤组织生长达 1~2

mm 的直径或厚度后将不再增大。肿瘤血管的生成是肿瘤细胞生长、进展和转移的基础。血管内皮生长因子(VEGF)可诱导宿主肿瘤血管新生,两者可相互作用从而对肺癌的生长、转移及预后产生重要影响,是目前已知作用最强的促血管内皮生长的细胞因子^[1]。VEGF 促进肿瘤生长的机制主要是促进血管内皮细胞增殖和新生血管的形成,增加血管通透性,支持内皮细胞生长和促进淋巴内皮细胞生长^[2]。为探讨在肺癌患者不同临床病例特征 VEGF 表达水平差异变化的意义,本研究选取了 45 例肺癌患者,分析血清 VEGF 的水平变化与肺癌患者分期、原发肿瘤大小、淋巴结转移的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肺癌组患者共 45 例,来自 2018 年 1 月至 2018 年 3 月昆明市延安医院肿瘤科住院患者。所有患者均经纤维支气管镜、肺穿刺活检、痰细胞学、胸腔积液细胞学或手术等病理学确诊;其中男 28 例,女 17 例;年龄 44~75 岁,平均 61 岁;病理类型为鳞癌 21 例、腺癌 17 例、腺鳞癌 3 例、小细胞肺癌 4 例;高分化 7 例、中分化 15 例、低分化 18 例、未分化 5 例;按肺癌 TNM 分期标准进行 TNM 分期,其中 I 期 6 例、II 期 13 例、III 期 9 例、IV 期 17 例。健康对照组 35 例,其中男 18 例,女 17 例;年龄 39~69 岁,平均 59.8 岁。纳入标准:肺癌组均有明确的病理学诊断,无分期限制;健康对照组为来本院体检的健康人。排除标准:有心、肝、肾疾病,有血栓形成性疾病依据;2 周内服用过对血小板、凝血因子有影响的药物;有活动性出血或血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 的患者。剧烈运动后或处于月经期、饮酒,以及口服避孕药、阿司匹林、尿激酶等药物均不宜作该检测。本研究征得昆明市延安医院伦理委员会同意。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹、平静状态下抽肘静脉血 3 mL,37 °C 水浴 5 min,分离血清,收集血清置于 -80 °C 冰箱贮存,测定时于 37 °C 迅速解冻。避免溶血、高脂血标本。标本应清澈透亮,悬浮物应离心去除,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 VEGF 水平,试剂盒均购于北京晶美生物工程有限公司产品。

1.3 观察指标 统计对比不同分期、原发肿瘤大小、淋巴结转移情况肺癌患者血清 VEGF 水平及关联性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,血清 VEGF 水平与分期、原发肿瘤大小、淋巴结转移相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

肺癌组血清 VEGF 水平 $[(690.06 \pm 499.37) \text{ pg/mL}]$ 明显高于健康对照组 $[(548.21 \pm 121.59) \text{ pg/mL}]$,两组相比差异有统计学意义 ($t = 1.570, P <$

0.05)。VEGF 在不同分期表达的分析结果: I 期与 II 期之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), I 期与 III、IV 期相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$); II 期与 III、IV 期相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), III 期与 IV 期之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1,图 1。

VEGF 在不同原发肿瘤大小(T 分期)中表达的结果: T1 和 T2 间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), T1 与 T3、T4 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T2 分别与 T3、T4 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T3 与 T1、T2、T4 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); T4 与 T1、T2、T3 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

VEGF 在不同淋巴结转移(N 分期)中表达的结果: N0 与 N1 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), N0 和 N2、N3 之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); N1 与 N2、N3 比较差异也有统计学意义 ($P < 0.05$); N2 与 N3 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 3。

结合分期、原发肿瘤大小、淋巴结转移的统计结果提示 VEGF 随着肺癌患者病情进展其血清中的表达水平升高。

表 1 VEGF 与肺癌分期、原发瘤大小、淋巴结转移之间关系

项目	n	血清 VEGF(pg/mL)	F	P
分期			26.433	0.000
I 期	6	75.96 ± 23.81		
II 期	13	120.09 ± 30.60		
III 期	9	235.96 ± 78.02		
IV 期	17	456.15 ± 94.59		
原发瘤大小			17.801	0.000
T1	5	88.47 ± 19.18		
T2	9	126.26 ± 38.25		
T3	16	274.26 ± 43.56		
T4	15	455.85 ± 205.14		
淋巴结转移			19.755	0.000
N0	12	89.25 ± 21.68		
N1	8	133.22 ± 28.37		
N2	10	270.57 ± 82.39		
N3	15	467.55 ± 100.59		

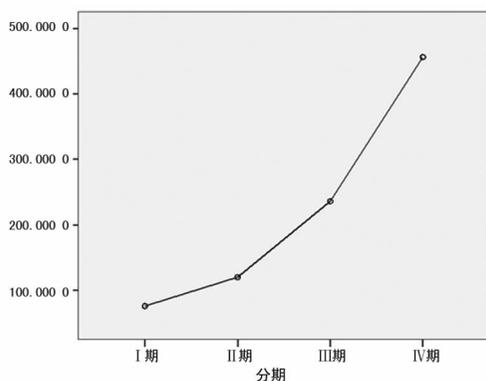


图 1 VEGF 与肺癌分期的折线图

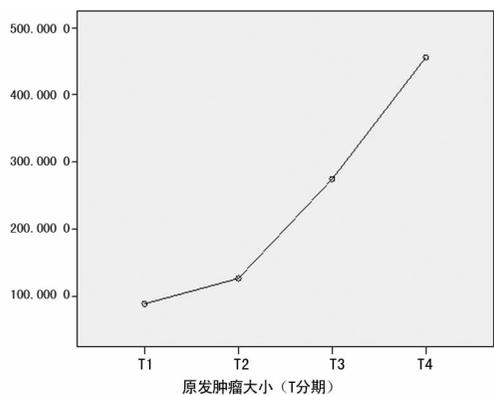


图 2 VEGF 与原发瘤大小的折线图

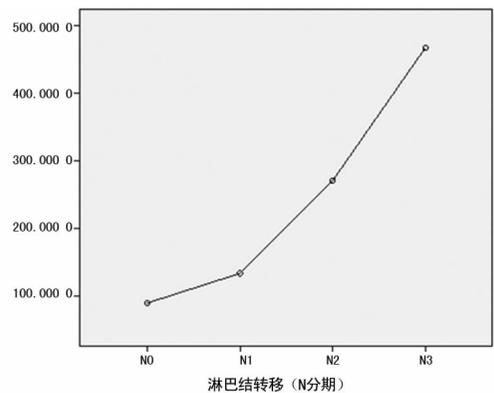


图 3 VEGF 与淋巴结转移的折线图

3 讨 论

VEGF 是目前所知作用最强的促血管内皮生长的细胞因子。它能增加血管通透性,促进肿瘤血管形成,对肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移发挥着重要作用。VEGF 是 FERRARA 等^[3]于 1989 年从牛脑垂体滤泡星状细胞体外条件培养基中分离纯化出的一种肝素结合因子,是对血管生长有强诱导作用并且是目前所知唯一特异性作用于血管内皮细胞的一种生长因子。与其他实体肿瘤一样,肺癌的生长、转移和预后均与血管生成有密切关系。

本试验对 VEGF 在肺癌的分期、原发肿瘤大小、淋巴结转移这些因素中进行分析,从结果可以看出,Ⅲ期及Ⅳ期患者 VEGF 水平明显高于Ⅰ、Ⅱ期患者,说明肺癌分期、肿瘤的大小、是否有淋巴结转移都和血清 VEGF 水平有关,与疾病程度相关,此结果和 MATSUYAMA 等^[4]的研究结果相似。彭华斌等^[5]报道非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 VEGF 水平较高并与 TNM 分期呈正相关,可作为判定 NSCLC 患者 TNM 分期的重要指标。VEGF-C 的表达能够促成肿瘤微淋巴管,从而促使肿瘤细胞淋巴结发生转移^[6]。血清 VEGF 表达水平变化与肺鳞癌化疗疗效相关,能够提前了解化疗效果^[7]。

VEGF 广泛分布于人和动物的肝、脑、肺、肾等组织中,在成人健康组织中仅维持正常的血管密度和基本的渗透功能。较多的研究发现 VEGF 在肺癌中异

常表达,显著高于在良性肺疾病及正常肺组织的表达。FONTANINI 等^[8]对 75 例小细胞肺癌的研究结果显示 VEGF 高表达提示预后差。VEGF 水平与肿瘤恶性程度相关,有可能作为判断 NSCLC 恶性潜能及不良预后的评估指标^[9]。相关 VEGF 定量研究,显示肺癌患者 VEGF 水平显著高于良性疾病及健康人,以 450 ng/L 为限,VEGF 诊断的灵敏度为 62%,特异度为 95%,从而认为血清 VEGF 水平对肺癌具有诊断价值,但其与组织类型和临床分期无相关性。MATSUYAMA 等^[4]用同样方法研究,发现血清 VEGF 水平随临床分期上升有很明显升高,提示血清 VEGF 水平可用于推测疾病进展情况。在 NSCLC 组织中,肿瘤直径大、组织分化低、有淋巴结转移者 VEGF 表达增加^[10]。

综上所述,本研究发现 VEGF 随着肺癌患者的分期、原发肿瘤大小及淋巴结转移进展其血清中的表达水平升高,提示 VEGF 表达水平有助于肺癌的早期诊断、疗效预测及预后判断。

参考文献

- [1] 赵求,郭人花. 血管内皮生长因子与肺癌的治疗和预后[J]. 国际肿瘤学杂志,2012,39(4):286-288.
- [2] 刘刚,李源. 血管内皮生长因子与肿瘤生长的关系[J]. 解放军医学院学报,2010,31(1):93-94.
- [3] FERRARA N, GERBER H P, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nature Med, 2003, 9(6):669-676.
- [4] MATSUYAMA W, HASHIGUCHI T, MIZOGUCHI A, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer[J]. Chest, 2000, 118(4):948-951.
- [5] 彭华斌,冯华松. 血清 CEA、VEGF 水平变化对非小细胞肺癌患者 TNM 分期的判定价值[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(3):388-390.
- [6] 顾磊,文斐,肖婕. PTTG、VEGF-C 的表达以及表皮生长因子受体基因突变与非小细胞肺癌临床病理特征和预后之间的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(7):739-743.
- [7] 顾金花,陈玲,周丽娜,等. 血清 VEGF, SCC-Ag 和 CY-FRA21-1 对中外晚期肺鳞癌化疗疗效评估的价值[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(5):123-126.
- [8] FONTANINI G, BOLDRINI L, VIGNATI S, et al. 607 Vascular endothelial growth factor (VEGF) in non small cell lung carcinomas (NSCLC): Prognostic implications [J]. Lung Cancer, 1997(18):156-160.
- [9] 唐静,夏婧,张湘燕. 非小细胞肺癌患者血清 HIF-1 α 、MMP-2 和 VEGF 的检测及其与临床特征的关系[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(10):18-19.
- [10] 韩忠,吴文川,李华,等. 非小细胞肺癌组织中 VEGF、P-ACC、LKB1 表达变化与微血管密度的关系[J]. 山东医药,2018,58(34):41-43.