

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.18.018

健康成年人血清血管内皮生长因子生物学参考区间的确立

张哲雄, 梁 伟, 徐承来[△]

连云港市第二人民医院检验科, 江苏连云港 222023

摘要:目的 探讨健康成年人血清中血管内皮生长因子的生物学参考区间。方法 收集 2018 年 11—12 月在该院体检的健康成年人作为研究对象, 收集其血清标本。采用双抗体夹心法进行血管内皮生长因子水平的测定, 根据不同性别、不同年龄进行分组, 比较不同组间血管内皮生长因子水平, 并利用 SPSS 统计学软件进行统计学分析。结果 血管内皮生长因子水平在不同性别之间差异有统计学意义($P < 0.05$), 不同年龄组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。男性血管内皮生长因子参考区间为 18.36~158.60 pg/mL, 女性参考区间为 16.11~121.46 pg/mL。结论 该研究根据不同性别建立了该实验室血清中血管内皮生长因子的生物学参考区间, 为临床相关疾病的诊断提供了参考依据。

关键词:血管内皮生长因子; 生物学参考区间; 双抗体夹心法

中图分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)18-2651-03

Establishment of biological reference interval of serum vascular endothelial growth factor of healthy adults

ZHANG Zhexiong, LIANG Wei, XU Chenglai[△]

Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222023, China

Abstract: Objective To establish the biological reference interval of vascular endothelial growth factor (VEGF) in healthy adults. **Methods** A total of 198 healthy adults from November to December 2018 in the hospital were collected. The serum samples were selected, and the levels of VEGF were measured and analyzed by double-antibody sandwich method. **Results** VEGF of male was significantly different with that of female ($P < 0.05$), but there were no significant difference in different age groups ($P > 0.05$). The reference value of male was 18.36—158.60 pg/mL, and which of the female was 16.11—121.46 pg/mL. **Conclusion** Biological reference intervals of VEGF in different genders have been established, which could provide the basis reference indicators for the diagnosis of disease.

Key words: vascular endothelial growth factor; biological reference interval; double-antibody sandwich method

人血管内皮生长因子(VEGF)是一种二聚体阳离子糖蛋白,是目前已知的活性最强、专属性最高的血管生成因子,在创伤愈合、肿瘤生长和转移、血管增生性疾病的临床辅助诊断及治疗过程中起着重要的作用^[1-2]。VEGF有多种生理作用,其含有的内皮细胞有丝分裂原,可以作用于血管内皮细胞,使血管内皮细胞增殖、迁移、形成管腔,参与血管生成并使毛细血管通透性增加^[3];VEGF还可导致肿瘤血管异常生长,阻碍抗肿瘤药物有效输送至肿瘤组织内,并可刺激新生血管生长因子增加等^[4],对肿瘤等疾病的诊断有一定的价值。生物学参考区间是供临床医生进行疾病诊断的重要指标。在临床实践中,由于生物学参考区间会受到不同地域和年龄等多种因素的影响,因此建立适合本实验室的生物学参考区间具有重要的意义。本研究收集不同性别、年龄健康志愿者的血液标本,采用双抗体夹心法测定血清中 VEGF 的水平,旨在

建立本实验室血清 VEGF 生物学参考区间,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 11—12 月在本院体检的健康成年人作为研究对象,其中男 103 例,女 95 例;年龄 20~65 岁,平均(44.58±13.20)岁。排除标准:(1)肝硬化及其他肝脏疾病、糖尿病及其他内分泌疾病、冠心病、慢性肾衰竭、恶性肿瘤等慢性疾病;(2)高血压患者,即收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mm Hg,血压升高 ≥ 3 年;(3)过去半年内接受过手术,或 4 个月内接受过输血治疗,或 2 周之内接受过药物治疗者。依据性别将所有受检对象分为男性组和女性组;同时按不同年龄分为 4 组:20~<30 岁组,30~<40 岁组,40~<50 岁组,50~<65 岁组。

1.2 仪器与试剂 山东一达启航生物科技有限公司化学发光免疫测定分析仪、VEGF 测定试剂盒(化学

发光法)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 空腹抽取静脉血 3~4 mL 于真空采血管(美国 BD 公司)中,凝固后分离血清。

1.3.2 VEGF 检测 (1)配液和加样:将浓缩洗涤液用蒸馏水稀释 20 倍。分别在孔中加入相应浓度的参考品,滴加剂量为每孔 50 μ L。待测孔加入血清标本 50 μ L 后,再每孔加入酶结合物 50 μ L,充分混匀 30 s,盖膜,放置于 37 $^{\circ}$ C,温育 60 min。(2)洗涤:倒去孔内液体,加入稀释洗涤液,15 s 后弃去液体并在滤纸上拍干,共重复 5 次。(3)显色:依次加入发光底物工作液(A、B 液各 25 μ L),混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 3 min。(4)测定:放入化学发光免疫测定分析仪,用化学发光分析仪中的数据处理程序,直接给出标准曲线及样品的浓度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对获得的数据进行正态性检验,符合正态分布的数值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;生物学参考区间采用第 2.5 百分位数至第 97.5 百分位数($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别 VEGF 水平比较 结果显示,男性与女性受检者血清中 VEGF 水平近似正态分布($P > 0.05$)。男性与女性血清 VEGF 参考区间分别为 18.36~158.60、16.11~121.46 pg/mL,且两组之间 VEGF 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 不同性别 VEGF 水平的比较(pg/mL)

性别	<i>n</i>	$\bar{x} \pm s$	百分位数				
			$P_{2.5}$	P_{25}	P_{50}	P_{75}	$P_{97.5}$
男	103	68.95 \pm 35.38*	18.36	41.16	65.27	91.75	158.60
女	95	53.70 \pm 24.54	16.11	38.26	52.22	64.44	121.46

注:与女性比较,* $P < 0.05$

2.2 不同年龄组 VEGF 水平比较 不同年龄组男性 VEGF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同年龄组女性 VEGF 水平比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、3。

表 2 不同年龄组男性 VEGF 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

年龄组	<i>n</i>	VEGF 水平
20~<30 岁组	28	69.76 \pm 33.82
30~<40 岁组	16	67.02 \pm 39.36
40~<50 岁组	25	69.43 \pm 36.80
50~<65 岁组	34	68.83 \pm 31.83

表 3 不同年龄组女性 VEGF 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

年龄组	<i>n</i>	VEGF 水平
20~<30 岁组	14	53.84 \pm 25.12
30~<40 岁组	19	52.99 \pm 22.09
40~<50 岁组	19	53.79 \pm 23.69
50~<65 岁组	43	53.93 \pm 26.15

3 讨 论

恶性肿瘤是威胁人类健康的最主要疾病,全球肿瘤的发病率正在呈现迅速增长的趋势,世界卫生组织预计,未来 20 年全球新发病例数将增加 70%^[3]。而中国是各类肿瘤发病率较高的国家之一。由于临床表现不同,肿瘤患者在确诊或发现病情时处于中晚期,早期筛查并对可疑者或无症状患者及时诊断,可以提高肿瘤患者的生存率,延长生存时间。早发现和早治疗对肿瘤筛查具有重要意义。

VEGF 作为肿瘤血管再生的主要调节因子,在肿瘤细胞团向实体肿瘤转化过程中开始大量产生^[5-7],此时多为肿瘤 Tis 期、T1 期,如果能够在此阶段发现并及时阻止新生血管的生成,肿瘤就可停止生长。而其他肿瘤标记物多在肿瘤 III、IV 期产生,对早期筛查意义较小^[8-10]。因此,VEGF 被认为是筛查血液系统肿瘤最有意义的标记物之一。

本研究结果显示,男性和女性健康成年人血清中 VEGF 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),提示需要依据男女性别差异分别建立参考区间。并且,进一步比较可知,不同年龄组间的 VEGF 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与试剂厂家提供的参考值 0~160 pg/mL 比较,本研究中男性 VEGF 水平参考区间为 18.36~158.60 pg/mL,女性 VEGF 水平参考区间为 16.11~121.46 pg/mL,均低于提供的参考区间上限。有研究表明,血清 VEGF 水平随恶性肿瘤的生长表现出明显的变化,并不会由于原位病灶稳定或消失而静止不变,VEGF 能够反映恶性肿瘤患者体内是否有转移灶,是否有加重趋势等^[11],说明该指标具有较高的灵敏度和特异度,能够准确反映恶性肿瘤的严重程度。由于多种癌症细胞能够分泌 VEGF,并能在血液中检测到,VEGF 在疾病预后、辅助诊断及筛查等方面均具有应用意义^[12]。因此,临床医生通过检测患者血液中 VEGF 的水平,可以高效地判断患者的病情发展并评价治疗方案。

综上所述,本研究检测了健康成年人血清中 VEGF 水平,建立了本实验室男女性血清中 VEGF 生物学参考区间,为今后该指标的检测和判断提供了参考。

参考文献

[1] MADEIRA K, DONDOSSOLA E R, DE(下转第 2656 页)

补足血容量。安全起见,在患者出现低血压休克症状时候,要减量应用或停用,休克发生时,在血容量充分补足的前提下,可将用量降至 5 mg 静脉滴注,每天 1 次^[16]。本研究中研究对象未出现上述严重不良反应。

综上所述,对 HFRS 感染患者应用维拉帕米联合干扰素进行治疗,可以调节细胞因子水平,调节免疫功能,抑制炎症反应,促进患者临床康复,安全有效,值得应用。

参考文献

[1] 南晓伟,郭卫东,韩松,等. 内蒙古自治区呼伦贝尔市鼠类感染肾综合征出血热的病原学研究[J]. 中华地方病学杂志, 2016, 35(5): 373-377.

[2] 王海颖,李永伟. 肾综合征出血热患者外周血循环内皮细胞、cd61、HSP70 的表达分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1): 95-96.

[3] 李巧玲. 肾综合征出血热患者预后影响因素分析及预警性干预对策[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 48(6): 690-691.

[4] LI J, DU H, BAI X F, et al. Study on expression of plasma sCD138 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 100.

[5] 王涛,王玲,崔峰,等. 2013—2014 年淄博市肾综合征出血热监测分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(3): 552-554.

[6] 李雪,张松,曹焕焕,等. 肾综合征出血热患者发热期血象变化与病情及预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2017, 54(6): 86-89.

[7] 袁鲁亮,孟祥飞,高燕. 肾综合征出血热临床特点和治疗方案分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(6): 698-699.

[8] 刘瑜,朱丽影,于雷,等. 肾综合征出血热患者多种免疫促炎因子及抗炎因子变化及其作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 15(4): 360-364.

[9] 代想成,周园红,周晓琳,等. 干扰素治疗早期肾综合征出血热疗效的 Meta 分析[J]. 巴楚医学, 2018, 1(3): 70-76.

[10] 郑煦暘,叶传涛,赵洁茹,等. 肾综合征出血热患者血浆外泌体固有免疫相关长链非编码 RNA 含量测定及临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 6(11): 1522-1526.

[11] 王世杰,张卫,张龙严,等. 维拉帕米通过下调硫氧还蛋白互作蛋白的表达抑制丙型肝炎病毒感染[J]. 第二军医大学学报, 2017, 8(5): 548-553.

[12] 黄金月,郭妍妍,赵芸. 蒙、汉族儿童原发性肾病综合征 TIM-3 基因及 IFN- γ 检测的意义[J]. 临床儿科杂志, 2017, 7(7): 503-507.

[13] 涂上卿,程娜. 肾综合征出血热患者实验室指标变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(5): 94-95.

[14] FAN X, LIU Z, FU S, et al. Platelet Distribution Width at First Day of Hospital Admission in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus May Predict Disease Severity and Critical Patients' Survival[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9701619.

[15] PAL E, KORVA M, RESMAN RUS K, et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197661.

[16] FAN X, DENG H, SANG J, et al. High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients With Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 129.

(收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-04-29)

(上接第 2652 页)

FARIAS B F, et al. Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: a meta-analysis [J]. An Acad Bras Cienc, 2016, 88(2): 923-932.

[2] AKCY T, YASAR O, KUSEYRI M A, et al. Significance of serum c-erbB-2 oncoprotein, insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor levels in ovarian cancer[J]. Bratisl Let Listy, 2016, 117(3): 156-160.

[3] 秦惠萍. 血清 VEGF 和 MMP-2 检测在结直肠癌诊断中的临床意义[J]. 检验医学, 2016, 31(11): 967-968.

[4] 张杰,黄伯彦,门海涛. 慢性应激对内皮抑素重组腺病毒抗肿瘤疗效的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(30): 3845-3848.

[5] DE BAULNY H O, BENOIST J F, RIGAL O, et al. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome [J]. J Inher Metab Dis, 2005, 28(3): 415-423.

[6] 贾晓辉,郝丽丽. 血管内皮生长因子 VEGF 与肿瘤负荷相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(6): 906-910.

[7] 黄芳. 血管内皮生长因子与肿瘤相关性的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2867-2869.

[8] 任卫华,全甲钊. 血管内皮生长因子及其受体系统与肿瘤生长相关性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(7): 611-614.

[9] 韩利强,索玉平,冯楠,等. G 蛋白偶联受体 4 与血管内皮生长因子相关性的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(8): 880-882.

[10] 李静,桂琳,金强,等. 血管内皮生长因子与血液肿瘤的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(3): 364-367.

[11] 张渊,江泉,陈剑,等. 乳腺肿瘤超声造影与微血管密度及血管内皮生长因子的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(1): 52-55.

[12] 刘梅梅,丁慧,尹晓静,等. 多囊卵巢综合征患者血清血管内皮生长因子、内皮抑素水平及对卵巢间质血流的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 448-453.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-04-12)