

血清中血管内皮生长因子与胃癌侵袭和转移的关系

张宏图,胡 祥

张宏图,北京市普仁医院普通外科 北京市 100062
胡祥,大连医科大学第一附属医院普通外科 辽宁省大连市 116011
项目负责人:张宏图,100062,北京市崇文大街100号,北京市普仁医院.
zhanghongtu@hotmail.com
电话:010-67117711 转 3101 传真:010-67121678
收稿日期:2002-04-05 接受日期:2002-08-10

摘要

目的:检测胃癌患者术前血清中血管内皮生长因子(VEGF)浓度,探讨其与胃癌侵袭和转移的关系.

方法:应用酶联免疫技术(ELISA法)检测51例胃癌患者和10名健康人血清中VEGF浓度;应用免疫组织化学技术检测胃癌组织中VEGF蛋白表达.

结果:胃癌患者血清VEGF浓度高于健康对照($P < 0.05$),与胃癌浸润深度($P < 0.05$),淋巴结转移($P < 0.01$),远处转移($P < 0.01$),肿瘤分期($P < 0.05$)及肿瘤组织学分型($P < 0.05$),生长方式($P < 0.05$)密切相关,与性别无关($P > 0.05$).肿瘤组织VEGF蛋白表达阳性的患者血清VEGF浓度明显高于VEGF蛋白表达阴性的患者($P < 0.05$).

结论:血清VEGF浓度与胃癌侵袭和转移密切相关,胃癌患者血清VEGF浓度升高是其对应肿瘤组织VEGF蛋白高表达的结果.

张宏图,胡祥. 血清中血管内皮生长因子与胃癌侵袭和转移的关系. 世界华人消化杂志 2003;11(3):344-345
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/344.htm>

0 引言

实体肿瘤生长及转移需要血管生成. 实体肿瘤形成后进入无血管的浸润前期,此时肿瘤细胞依靠弥漫供给营养,当肿瘤结节生长到1-2 mm³以后,肿瘤必须有新生血管生成供给营养,才能继续增生和转移^[1]. 肿瘤细胞可分泌多种血管生成因子诱导血管生成,其中以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的作用最为突出^[2]. 体外研究表明VEGF可促进内皮细胞增生和诱导血管生成. VEGF可在多种实体瘤组织中大量表达,如乳腺癌,胃癌及结肠癌等,肿瘤组织中VEGF的大量表达与肿瘤侵袭和转移密切相关,我们应用ELISA法检测胃癌患者血清中VEGF浓度和免疫组织化学技术检测胃癌患者肿瘤组织中VEGF蛋白表达,探讨血清VEGF浓度与胃癌侵袭和转移的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选取大连医科大学第一附属医院普通外科2000-01/2000-06收治的51个病理证实的胃癌病例,男37例,女14例,年龄28-81岁(平均62.9岁).按日本胃癌研究会《胃癌处理规约》进行组织病理学分型,详细资料见表1.血清从术前未接受化疗及放疗的胃癌患者术前空腹外周静脉血分离,另选取10名健康人(无血管新生疾病,如肿瘤,类风湿性关节炎,银屑病等)血清作对照,-80℃放置备用.

1.2 方法 应用人VEGF ELISA检测试剂盒(quantikine, R&D公司)检测血清VEGF浓度.严格按照试剂盒操作说明书进行,应用BIO-RAD3550-UV型酶标仪在波长450 nm校正波长570 nm条件下读取光密度值,根据标准曲线得出VEGF浓度.采用常规SP法进行免疫组织化学染色.鼠抗人VEGF单克隆抗体(福建迈新公司,即用型工作液),以正常IgG为阴性对照,以已知VEGF蛋白表达阳性的乳腺癌组织为阳性对照.结果判定:按5%以上细胞质或细胞膜呈棕黄色者为VEGF蛋白表达阳性^[3].

统计学处理 所测结果以均数±标准差表示,进行方差分析和t检验,应用统计软件SPSS10.0处理.

2 结果

2.1 血清VEGF浓度 胃癌患者术前血清VEGF浓度高于健康对照($P < 0.05$),与胃癌侵袭深度、淋巴结转移、远处转移,肿瘤分期及肿瘤组织学分型密切相关,侵犯浆膜、有淋巴结转移和远处转移、进展期胃癌以及低分化型癌血清VEGF浓度显著高于未侵犯浆膜($P < 0.05$)、无淋巴结转移($P < 0.01$)和远处转移($P < 0.01$)、早期胃癌($P < 0.05$)以及分化型癌($P < 0.05$).Borrmann + 型胃癌血清VEGF浓度高于Borrmann + 型胃癌($P < 0.05$),但Borrmann、型胃癌之间及Borrmann、型胃癌之间血清VEGF浓度无差异($P > 0.05$).血清VEGF浓度无性别差异($P > 0.05$)详细结果见表1.

2.2 VEGF蛋白表达 51例胃癌中34例VEGF蛋白表达阳性(66.7%),其表达具有明显的异质性,强阳性染色的癌细胞多位于肿瘤浸润的前缘.肿瘤组织中VEGF蛋白表达阳性的胃癌患者血清VEGF浓度(665.1 ± 418.7 pg/mL)明显高于VEGF表达阴性的患者(324.1 ± 287.7 pg/mL) ($P < 0.05$).

表1 血清 VEGF 浓度与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	VEGF 浓度(pg/mL)	P 值
浸润深度 ^a			
T ₁	5	157.8 ± 79.2	<0.05
T ₂	4	207.1 ± 146.7	
T ₃ ,T ₄	42	631.1 ± 408.0	
淋巴转移			
有	36	681.1 ± 408.7	<0.01
无	15	240.3 ± 193.4	
远处转移			
有	13	996.3 ± 436.5	<0.01
无	38	399.3 ± 269.7	
Borrmann 分型 ^b			
+	26	461.8 ± 403.4	<0.05
+	20	766.5 ± 357.5	
组织学分型 ^c			
分化型癌	16	344.7 ± 251.5	<0.05
低分化型癌	35	646.0 ± 436.7	
人群			
对照	10	91.8 ± 61.9	<0.05
胃癌	51	551.5 ± 410.6	
分期			
	6	144.6 ± 77.8 ^d	<0.05
	12	261.8 ± 173.2	
	14	476.3 ± 224.4	
	19	918.3 ± 393.0	
性别			
男	37	529.4 ± 450.1	>0.05
女	14	609.9 ± 286.8	
VEGF 蛋白表达			
阳性	34	665.1 ± 418.7	<0.05
阴性	17	324.1 ± 287.7	

a: T₁ 浸润黏膜(M)或黏膜下层(Sm), T₂ 浸润固有肌层(Pm)或浆膜下层(SS), T₃ 穿透浆膜层(Se), T₄ 穿透浆膜层并侵袭邻近脏器(Sei); b: 46 例进展期胃癌的分型; c: 分化型癌: 乳头状腺癌, 管状腺癌; 低分化型癌: 低分化腺癌, 印戒细胞癌, 黏液腺癌; d: 早期胃癌血清 VEGF 浓度无统计学差异(P > 0.05)

3 讨论

血管生成在实体肿瘤的生长和转移中是必需的. VEGF 又称血管通透因子(vascular permeability factor, VPF), 是一个重要的血管形成因子, 胚胎发育中 VEGF 广泛表达, 血管生成在正常生理状态下被关闭, 成年组织 VEGF 呈低水平表达, 成年人 VEGF 水平升高仅见于肿瘤、伤口愈合、类风湿性关节炎等病理现象及女性月经期. 许多实体肿瘤细胞均可分泌 VEGF, VEGF 特异地作用于血管内皮细胞, 诱导肿瘤血管生成, 供给肿瘤营养, 同时增加微血管的通透性, 使肿瘤细胞增加了进入循环, 产生转移的机会. 最近研究表明, 在乳腺癌、胃肠道癌及卵巢癌等多种肿瘤尤其是转移性肿瘤患者血清中 VEGF 的浓度显著升高^[4,5], 并与肿瘤分期密切相关^[6]. 我们的研究发现, 随着胃癌浸润深度的增加血清 VEGF 浓度明显升高, 同时, 有淋巴结转移的患者血清 VEGF 浓度明显高于无淋巴结转移的患者, 有远处转移的患者血清 VEGF 浓度明显高于无远处转移的患者. 本研究中胃癌患者血清 VEGF 浓度(551.5 ± 410.6 pg/mL)明显高于健康对照(91.8 ± 61.9 pg/mL),

早期胃癌血清 VEGF 浓度相对于健康人即有升高, 但无统计学意义(P > 0.05), 进展期胃癌尤其是有转移的胃癌患者血清 VEGF 浓度明显高于早期胃癌或无转移的胃癌患者. 上述结果表明健康人血清 VEGF 浓度较低, 肿瘤发生后, 原位肿瘤细胞不断增生, 随着血管生成开关的开放, 血清 VEGF 浓度开始升高, 于原位刺激血管生成, 肿瘤开始组织建立自己的血管网, 因为新生的血管内皮和基底膜有缺陷, 肿瘤细胞易穿过基底膜屏障进入血液循环, 以便于向远端扩散和转移, 在此过程中 VEGF 被大量分泌并释放到血液中, 并随着浸润深度的增加以及肿瘤的转移释放到血液中的 VEGF 也进一步增加^[7]. 我们认为, 术前血清 VEGF 浓度可作为评价胃癌进展程度的指标.

在研究中我们还发现, 胃癌患者血清 VEGF 浓度与胃癌组织学分型关系密切, 低分化型癌血清 VEGF 浓度高于分化型癌, 反映了肿瘤恶性程度越高分泌 VEGF 越多, 促血管生成能力越强. Borrmann Ⅰ型胃癌血清 VEGF 浓度明显高于 Borrmann Ⅱ型, 但 Borrmann Ⅰ型和 Ⅱ型之间以及 Borrmann Ⅰ型和 Ⅱ型之间血清 VEGF 浓度无明显差异, 在生长方式上 Borrmann Ⅰ型胃癌呈局限性生长, 而 Borrmann Ⅱ型胃癌呈浸润性生长, 表明根据不同的生长方式, 血清 VEGF 浓度有差异, 胃癌侵袭能力越强, 血清 VEGF 浓度越高.

本研究未发现胃癌患者性别之间血清 VEGF 浓度存在差异.

我们在研究中发现, 肿瘤组织中 VEGF 蛋白表达阳性的胃癌患者术前血清 VEGF 浓度明显高于 VEGF 蛋白表达阴性的患者, 提示肿瘤组织中 VEGF 蛋白的高表达是导致外周血 VEGF 浓度升高的原因. 胃癌细胞产生大量的 VEGF 于原位促进肿瘤血管生成并进入血液循环, 支持肿瘤侵袭和转移. 因此, 术前血清 VEGF 浓度可反映胃癌肿瘤血管生成情况, 从而可能成为预测胃癌血管生成及肿瘤侵袭和转移的一个指标.

4 参考文献

- 1 Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339:58-61
- 2 Yashih H, Gomez DE, Shibuya M, Thorgeirsson UP. Expression of VEGF, its receptor and other angiogenic factors in human breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:2013-2016
- 3 Miyake M, Taki T, Hitomi S, Hakomori S. Correlation of expression of H/Lex/leb antigen with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1992;327:14-18
- 4 Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, Unger C, Marme D, Gastl G. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and non-malignant disease. *Cancer* 1999; 85:178-187
- 5 Salven P, Manpaa H, Orpana A, Alitalo K, Joensuu H. Serum vascular endothelial growth factor is often elevated in disseminated cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:647-651
- 6 Eroglu A, Demirci S, Ayyildiz A, Kocaoglu H, Akbulut H, Akgul H, Elhan HA. Serum concentration of vascular endothelial growth factor and nitrite as an estimate of in vivo nitric oxide in patients with gastric cancer. *Brit J Cancer* 1999;80:1630-1633
- 7 Kitamura M, Toi M, Arai K, Iwasaki Y, Suzuki H, Matsuo K. Concentrations of vascular endothelial growth factor in the sera of gastric cancer patients. *Oncol Rep* 1998;5:1419-1424