

VEGF bFGF

周红凤, 吴瑾, 王翠华, 张波, 刘丹, 王雯, 赵宁

周红凤, 吴瑾, 王翠华, 张波, 刘丹, 王雯, 赵宁, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科七病房 黑龙江省哈尔滨市 150040
周红凤, 1995年哈尔滨医科大学本科毕业, 2006年哈尔滨医科大学硕士研究生毕业, 主治医师, 主要从事各种肿瘤性疾病的诊断、治疗方面的研究。

黑龙江省教育厅科学技术研究项目, No. 10541145

哈尔滨市科技攻关计划项目, No. 2002AA9CS151-3

通讯作者: 吴瑾, 150040, 黑龙江省哈尔滨市动力区哈平路150号, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科七病房。

xianliu@public.hr.hl.cn

电话: 0451-86298729 传真: 0451-86298730

收稿日期: 2006-04-30 接受日期: 2006-05-22

Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in gastric carcinoma and their significances

Hong-Feng Zhou, Jin Wu, Cui-Hua Wang, Bo Zhang, Dan Liu, Wen Wang, Ning Zhao

Hong-Feng Zhou, Jin Wu, Cui-Hua Wang, Bo Zhang, Dan Liu, Wen Wang, Ning Zhao, Department of Internal

Supported by

Correspondence to:

Received:

Accepted:

Abstract

AIM: To investigate the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) in serum and tissues of gastric cancer patients and the clinical characteristics of gastric cancer.

METHODS: Avidin-biotin system enzyme-linked immunosorbent assay (ABC-ELISA) was used to examine the serum expression of VEGF and bFGF in preoperative gastric cancer patients ($n = 73$) and healthy individuals ($n = 20$). Meanwhile, immunohistochemistry was used to detect the expression of VEGF and bFGF in the cancer and cancer-adjacent tissues.

RESULTS: The serum expression of VEGF and bFGF in gastric cancer patients were significantly higher than those in the healthy controls (VEGF: 101.8 ± 53.3 ng/L vs 16.1 ± 22.5 ng/L, $P < 0.05$; bFGF: 152.9 ± 42.7 ng/L vs 25.0 ± 11.4 ng/L, $P < 0.05$). The serum expression of VEGF and bFGF were significantly correlated with the depth of invasion, TNM staging, lymph node metastasis and distant metastasis, but not with the age, sex of patients, and pathological types ($P < 0.05$). The positive rates of VEGF and bFGF expression in gastric cancer tissues were significantly higher than those in the cancer-adjacent tissues ($\chi^2 = 32.1$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 17.7$, $P < 0.05$). The tissue expression of VEGF and bFGF were also correlated with the depth of invasion, TNM staging, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.05$), but not with the age, sex of patients, and pathological types. There existed positive correlations between serum and tissue expression of VEGF and bFGF (in serum: $r = 0.439$, $P < 0.01$; in tissue: $r = 0.391$, $P < 0.01$). The correlation between serum and tissue expression was also significantly positive (VEGF: $r = 0.346$, $P < 0.01$; bFGF: $r = 0.304$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: VEGF and bFGF play important roles in the oncogenesis, progression, metastasis and prognosis of gastric cancer, which may become new tumor markers for preoperative diagnosis, postoperative following-up, metastasis or recurrence monitoring, assessment of anti-angiogenesis drugs.

Key Words: Gastric cancer; Vascular endothelial growth factor; Basic fibroblast growth factor

Zhou HF, Wu J, Wang CH, Zhang B, Liu D, Wang W, Zhao N. Expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in gastric carcinoma and their significances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(21):2087-2092

摘要

: 研究胃癌患者血清和组织中VEGF, FGF的表达与胃癌临床特征之间的关系, 研究二者的相关性及组织和血清之间的相关性, 探讨VEGF, FGF在胃癌的发生、发展、侵袭

■背景资料

肿瘤的生长和转移是血管新生依赖性的, 近几年来研究表明, 新生毛细血管向肿瘤内生长与血管新生刺激因子有关, 如血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(FGF), 作用于自身的生长因子受体, 形成自分泌循环, 不断刺激血管增殖, 使肿瘤无休止生长。研究证实, 血管生长因子的表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和预后有关。

■研究前沿

现国内外该研究的热点主要是 VEGF 和 FGF 在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和预后中的作用。

和转移中的作用。

：应用酶联免疫技术(ABC-ELISA方法)检测7例胃癌患者术前血清和例健康体检者血清中的VEGF, FGF的表达水平,同时应用免疫组织化学染色方法检测癌组织和癌旁组织中VEGF, FGF的表达。

：胃癌患者术前血清VEGF, FGF表达水平明显高于健康体检者(VEGF: 8.8 ± 1.5 ng/L, 1.5 ± 0.5 ng/L, $P < 0.05$; FGF: 1.7 ± 0.5 ng/L, 0.5 ± 0.2 ng/L, $P < 0.05$)。胃癌患者术前血清VEGF, FGF的表达水平均随胃癌的浸润深度、NM分期、淋巴结转移、远处转移而增高($P < 0.05$),而与年龄、性别及病理类型无关。胃癌组织VEGF的阳性表达率为71%,癌旁组织中VEGF均未见阳性表达,二者之间有显著性差异($\chi^2 = 12.5, P < 0.05$);胃癌组织中 FGF的阳性表达率为64%,癌旁组织中 FGF阳性表达率为(10%),二者之间亦有显著性差异($\chi^2 = 7.7, P < 0.05$)。胃癌患者组织VEGF, FGF的表达水平均与胃癌的浸润深度、NM分期、淋巴结转移、远处转移有关($P < 0.05$),而与年龄、性别及病理类型无关。胃癌患者血清VEGF的表达水平与血清 FGF的表达水平呈明显正相关($r = 0.8, P < 0.05$),胃癌患者组织VEGF的表达水平与组织 FGF的表达水平呈明显正相关($r = 0.7, P < 0.05$);胃癌患者术前血清VEGF的表达水平与组织VEGF的表达呈正相关($r = 0.6, P < 0.05$),术前血清 FGF的表达水平与组织 FGF的表达呈正相关($r = 0.5, P < 0.05$),均有显著性差异。

：VEGF, FGF在胃癌的发生、发展、转移及预后起着重要的作用,有望成为胃癌术前诊断、术后随访、复发转移监测、评价抗血管生成药物疗效和化疗效果判定的新的肿瘤标志物。

关键词: 胃癌; 血管内皮细胞生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子

周红凤, 吴瑾, 王翠华, 张波, 刘丹, 王雯, 赵宁. 胃癌组织与血清中VEGF和bFGF的表达意义. 世界华人消化杂志 2006;14(21):2087-2092
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2087.asp>

0 引言

胃癌是常见恶性肿瘤^[1]。目前对胃癌的治疗,仍以包括淋巴结清扫在内的外科手术为主,以术前术后的化疗为辅。对晚期胃癌而言,上述胃癌

综合治疗方案仍难取得令人满意的疗效。肿瘤的浸润和转移是肿瘤治疗的最大障碍和直接导致患者死亡的主要原因。血管新生与实体瘤的生长、浸润、转移及预后密切相关,已成为肿瘤治疗的新靶点之一^[1]。血管生成最重要的正性调控因子是血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, FGF)^[1]。我们采用ABC-ELISA法和免疫组织化学方法同时对7例胃癌患者血清和组织中VEGF, FGF进行检测,观察二者在胃癌血清和组织中的表达,探讨二者与胃癌临床特征之间的关系及二者之间的相关性以及血清和组织之间的相关性,为肿瘤的靶向治疗寻求新的靶点,为用血清代替组织来检测胃癌生长情况提供理论依据。获取血清标本简单、方便、患者依从性好,因此具有较大的社会效益。

1 材料和方法

1.1 材料 - / - 住院胃癌患者7例,男例,女例,年龄8-8(平均)岁。所有病例术前均未进行过放疗和化疗,术后均经病理证实为胃癌,而且均有完整的临床和病理资料,其中高、中分化腺癌例,低分化腺癌例,黏液癌例,印戒细胞癌例。临床分期采用88年国际抗癌联盟(UICC)正式颁布的国际统一的胃癌NM分期法,其中I+II期例,III+IV期例;淋巴结转移例,无淋巴结转移例;远处转移例,无远处转移例。血清正常对照组为健康体检者例,男例,女8例,年龄7-(平均7)岁。术前留取空腹静脉血 mL,混匀后于 r/min离心 min,分离出血清存放在-℃冰箱保存待检。人VEGF定量ELISA试剂盒(进口分装)和人 FGF定量ELISA试剂盒(进口分装)均购自上海森雄科技实业有限公司。电热恒温培养箱(上海市跃进医疗器械一厂),DNX- 电脑洗板机(北京普朗新技术有限公司),DL- OB离心机, Biocell 型酶标仪, L- MM- 微量振荡仪。鼠抗人VEGFmAb、兔抗人 FGFmAb、S免疫组化试剂盒、DAB显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2 方法

... VEGF和 FGF的测定 建立标准曲线:设标准孔8孔,每孔中各加入样品稀释液 μ L,第孔加标准品 μ L,混匀后用加样器吸出 μ L,移至第孔。如此反复做对倍稀释至第

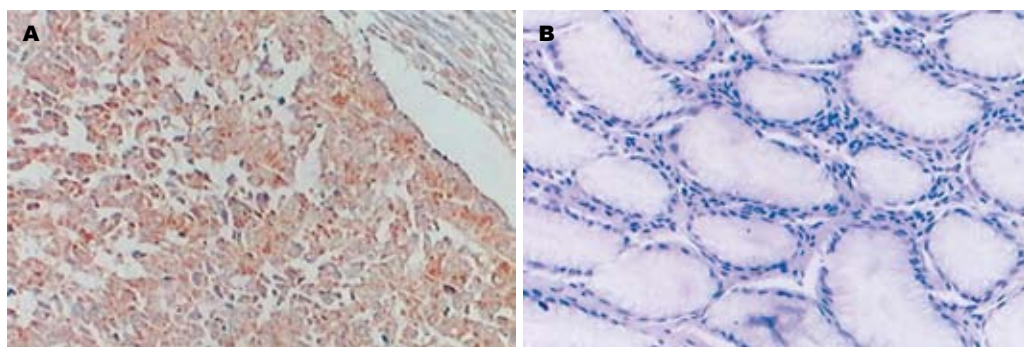


图1 VEGF在胃组织中的表达. A: 胃癌组织, 阳性; B: 癌旁组织, 阴性.

7孔, 最后, 从第7孔中吸出 μL 弃去, 使之体积均为 μL . 第8孔为空白对照. 待测样品孔中每孔加入待测样品 μL 和 μL , 置 7°C min , 用洗涤液将反应板充分洗涤 - 次, 在滤纸上印干; 每孔中加入第一抗体工作液 μL , 置 7°C min , 用洗涤液将反应板充分洗涤 - 次, 在滤纸上印干; 每孔加酶标抗体工作液 μL , 置 7°C min , 洗板同前; 每孔加入底物工作液 μL , 置 7°C 暗处反应 - min , 每孔加入 滴终止液混匀, 在 nm 处测吸光值; VEGF以标准品 , , 8 , , , , , n/L 之A值在Biocell 型酶标仪上画出标准曲线. 根据样品A值在该曲线图上查出相应人VEGF含量; FGF以标准品 , , , , , , , 8, n/L 之A值在Biocell 型酶标仪上画出标准曲线. 根据样品A值在该曲线图上查出相应人 FGF含量.

... 组织VEGF和 FGF的测定 所有标本经常规切片制成 μm 厚切片, 备染. 取其中 例癌旁组织作对照. 组织VEGF和 FGF测定用免疫组化染色法(S 法), 每次染色流程均设有对照作为染色质量控制标准. 阳性对照用福州迈新生物技术开发有限公司已证实的阳性VEGF和 FGF大肠癌切片为对照, 以 BS代替一抗作为阴性对照, 至少有 名有经验的病理医师独立观察切片. VEGF阳性着色位于细胞质中, 呈弥漫或散在的棕黄色颗粒. 阳性癌细胞 \geq % 为阳性, 无阳性癌细胞或阳性癌细胞 $<$ % 为阴性^[1]. FGF阳性着色位于细胞质中, 细胞质、细胞膜表面也有少量着色, 为棕黄色颗粒, 采用 Ea tham *et al*^[1] 的判定方法: 即无着色为(-); 切片中癌组织阳性染色弱, 阳性范围 $<$ % 者判定为(+); 染色弱, 阳性范围 \geq % 者判定为(++); 染色强, 阳性范围 $<$ % 者判定为(+++); 染色强, 阳性范围 \geq % 者判定为(++++).

统计学处理 数据资料Micro oft Excel软件录入计算机, 计量资料以mean \pm SD表示, 各组间均数比较用独立样本t检验或t'检验, 血清VEGF和 FGF与病理类型的关系用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 两组间关系运用非参数统计中Spearman等级相关进行分析. 统计分析在S SS 软件上进行处理, 以 $<$. 为差异有统计学意义.

2 结果

... 血清VEGF和 FGF测定结果 胃癌患者术前血清VEGF和 FGF表达水平明显高于健康体检者, 经统计学分析均有统计学意义($<$. , 表). 胃癌患者术前血清VEGF的表达水平随原发肿瘤的浸润深度、 NM分期、淋巴结转移、远处转移而增高, 并有统计学意义($<$.), 而与年龄、性别及病理类型无关(表). 胃癌患者术前血清 FGF的表达水平随原发肿瘤的浸润深度、 NM分期、淋巴结转移、远处转移而增高, 并有统计学意义($<$.), 而与年龄、性别及病理类型无关(表). 胃癌患者术前血清VEGF和 FGF的表达水平用非参数统计中Spearman等级相关进行分析呈正相关($r =$. , $<$.), 有统计学意义. 胃癌患者术前血清与组织VEGF表达水平用非参数统计中Spearman等级相关进行分析呈正相关($r =$. , $<$.), 有统计学意义.

... 组织VEGF和 FGF的测定结果 VEGF阳性着色位于细胞质中, 呈弥漫或散在的棕黄色颗粒(图). 7 例胃癌组织中VEGF的阳性表达率为 7 . %, 例癌旁组织中VEGF均未见阳性表达, 二者之间有统计学意义($<$.). FGF阳性着色位于细胞质中, 细胞质细胞膜表面也有少量着色, 为棕黄色颗粒(图). 7 例胃癌组织中 FGF的阳性表达率为 . %, 例癌旁组织中 FGF阳性表达率为 % , 二者之间有统计学意义

■创新盘点

目前国内外关于VEGF和 FGF在胃癌组织中的表达及临床意义的研究较多, 而血清中VEGF和 FGF的表达及临床意义研究较少, VEGF和 FGF在胃癌组织和血清中相关性的研究国内尚未见报道. 本文通过对VEGF和 FGF在胃癌组织和血清中表达情况, 以及二者在组织和血清中相关性的研究, 来探讨VEGF和 FGF在胃癌的发生、发展、侵袭、转移和预后中的作用.

■应用要点

本实验结果证实无论胃癌组织中还是血清中, VEGF和 FGF的表达均与胃癌的发生、发展、侵袭、转移和预后密切相关。虽然目前工作还仅限于实验室研究阶段, 但却具有广阔的应用前景, 在不久的将来VEGF和 FGF有望成为胃癌术前诊断、术后随访、复发转移、评估抗血管生成药物疗效和化疗效果判定提供新的肿瘤标志物。

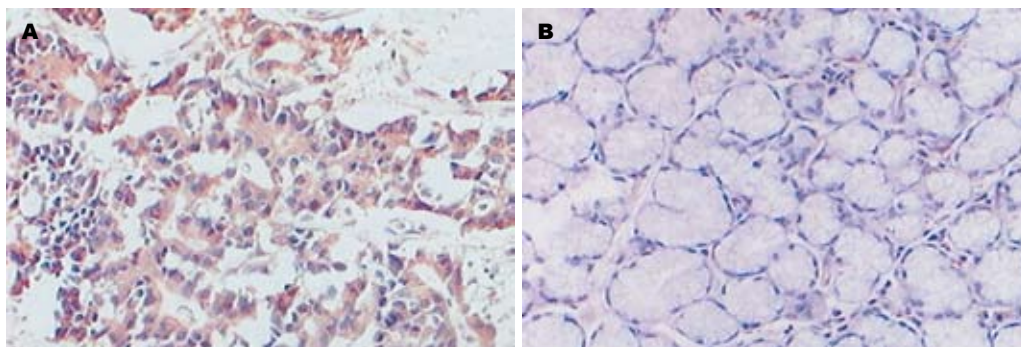


图 2 bFGF在胃组织中的表达. A: 胃癌组织, 阳性; B: 癌旁组织, 阴性.

表 1 胃癌患者术前VEGF和bFGF表达与临床特征的关系

临床特征	<i>n</i>	血清VEGF (ng/L, mean ± SD)	血清bFGF (ng/L, mean ± SD)	VEGF阳性 <i>n</i> (%)	bFGF阳性 <i>n</i> (%)
男	59	101.3 ± 54.5	154.6 ± 41.4	41 (69.5)	35 (59.3)
女	14	104.3 ± 49.5	145.6 ± 49.2	11 (78.6)	11 (78.6)
年龄: <60岁	37	100.1 ± 57.2	148.8 ± 45.3	25 (67.6)	24 (64.5)
≥60岁	36	103.6 ± 49.7	157.1 ± 40.1	27 (75.0)	22 (61.1)
高中分化腺癌	19	101.1 ± 55.5	155.2 ± 39.2	14 (73.7)	12 (63.2)
低分化腺癌	43	98.7 ± 51.5	151.9 ± 44.7	31 (72.1)	26 (60.5)
黏液腺癌	5	120.4 ± 67.1	138.4 ± 35.0	2 (40.0)	4 (80.0)
印戒细胞癌	6	111.1 ± 57.4	164.6 ± 52.7	5 (83.3)	4 (66.7)
浸润: 未及浆膜	16	53.0 ± 24.2	109.2 ± 40.0	5 (31.3)	4 (25.0)
累及浆膜	57	115.5 ± 51.2 ^a	165.2 ± 35.0 ^a	47 (82.5) ^a	42 (73.7) ^a
淋巴结转移:					
无	19	66.9 ± 42.9	125.3 ± 40.8	7 (36.8)	6 (31.6)
有	54	114.1 ± 51.4 ^a	162.6 ± 39.3 ^a	45 (83.3) ^a	40 (74.1) ^a
TNM: I + II 期	34	73.0 ± 43.4	127.1 ± 36.1	20 (58.8)	13 (38.2)
III + IV 期	39	127.0 ± 48.5 ^a	162.6 ± 39.3 ^a	32 (82.0) ^a	33 (84.6) ^a
远处转移:					
无	61	92.9 ± 51.1	144.6 ± 39.9	34 (55.7)	34 (55.7)
有	12	147.3 ± 40.9 ^a	195.2 ± 30.3 ^a	12 (100) ^a	12 (100) ^a
总计	73	101.8 ± 53.3 ^a	152.9 ± 42.7 ^a		
健康人	20	16.1 ± 22.5	25.0 ± 11.4		

^a*P* < 0.05.

($P < .05$). VEGF在胃癌组织中的表达与性别、年龄、病理类型无关($P > .05$), VEGF在累及浆膜、有淋巴结转移、NM分期(III+IV期)、有远处转移组阳性表达明显高于未累及浆膜, 无淋巴结转移、NM(I+II期)、无远处转移组, 有统计学意义($P < .05$, 表1). FGF在胃癌组织中的表达与性别、年龄、病理类型无关($P > .05$),

FGF在累及浆膜、有淋巴结转移、NM分期(III+IV期)、有远处转移组阳性表达明显高于无淋巴结转移、NM分期(I+II期)、无远处转移组, 有统计学意义($P < .05$, 表1). 胃癌患者

血清VEGF的表达水平与血清 FGF的表达水平呈明显正相关($r = .78$, $P < .05$), 胃癌患者组织 VEGF的表达水平与组织 FGF的表达水平呈明显正相关($r = .78$, $P < .05$); 胃癌患者术前血清 VEGF的表达水平与组织VEGF的表达呈正相关($r = .78$, $P < .05$), 术前血清 FGF的表达水平与组织 FGF的表达呈正相关($r = .78$, $P < .05$), 均有显著性差异.

3 讨论

7 年, Folkman最早提出肿瘤生长需要血管新

生,认为肿瘤细胞和血管组成一个高度整合的生态系统,源于肿瘤细胞或相关炎性细胞的弥散信号促使内皮细胞从休止状态变为快速增殖状态,并设想通过抑制肿瘤血管新生来控制肿瘤。随着内皮细胞培养技术的建立,血管生成抑制剂的发现以及血管生成活性蛋白纯化工作的完成,这一观点已为越来越多的研究证实。现代观点认为肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤血管形成。肿瘤的生长有两个明显不同的阶段,即从无血管的缓慢生长期转为有血管的快速增殖期,血管的生长使肿瘤能获得足够的营养而完成血管切换期。新生血管形成之后,肿瘤灶局部快速播散,增强肿瘤灶的远处转移能力^[1]。因此,血管形成在肿瘤的发生、发展、侵袭及转移中发挥着重要作用,已成为肿瘤治疗的新靶点之一^[1]。目前已知的血管生成促进因子包括VEGF、血小板源生长因子、转化生长因子、表皮细胞生长因子等,VEGF是目前所知道的最强的直接作用血管内皮细胞的生长因子。正常情况下,VEGF在人体许多正常组织中表达水平极低,而大多数恶性肿瘤存在VEGF高表达^[7]。这与本研究VEGF在胃癌组织的阳性表达率(71.4%)明显高于胃癌癌旁组织(14.3%)一致。而且我们还发现,组织中VEGF的阳性表达与性别、年龄及病理类型无关,而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、临床分期、远处转移有显著关系,这些结果提示,VEGF有促进血管生成作用,在肿瘤生长、浸润和转移中起重要作用。VEGF在多种肿瘤患者的血液和/或尿液中能够检测到,且与分期和预后有关。我们以血清VEGF为指标观察其与胃癌临床特征的关系,结果显示,血清VEGF的表达水平随胃癌的浸润深度、淋巴结转移、临床分期和远处转移而增高,与性别、年龄及病理类型无关。这与以组织VEGF表达为指标得出的结论基本一致,而且我们用统计学分析,二者呈正相关关系,表明血清VEGF至少部分反映了肿瘤的血管增生情况,从而可能更方便地评价肿瘤血管增生,这与其他人的研究相似^[8]。

血管生成另一重要的正性调控因子是FGF。人FGF是由一个氨基酸组成的多功能调节性多肽,分子质量为8 kDa,基因编码定位于1号染色体,是分布体内最广泛的生长因子之一。许多肿瘤表达此因子,它具有促进有丝分裂原产生、促进趋化性和内皮细胞迁移、刺激内皮细胞产生胶原酶以降解基底膜、诱导大量来

自中胚层和神经外胚层的细胞增殖和分化等作用。研究发现,许多肿瘤中均有不同程度的FGF的表达,并与很多实体瘤的血管密度、侵袭转移及预后不良相关^[1-3]。我们发现,FGF在胃癌组织中的表达与年龄、性别、病理类型无关。

FGF在胃癌组织中的阳性表达率(71.4%)明显高于胃癌癌旁组织(14.3%),而且随浸润深度加深阳性表达增加。FGF在Ⅲ+Ⅳ期胃癌组织中的阳性表达率明显高于Ⅰ+Ⅱ期,这说明组织FGF的表达与胃癌的发生、发展关系密切。胃癌细胞主要通过淋巴途径进行远处转移,淋巴结有无转移及转移的程度是决定胃癌患者预后的重要因素。本研究在胃癌组织中有淋巴结转移组和无淋巴结转移组FGF的阳性表达率分别为71.4%,14.3%,二者之间有统计学意义($P < 0.05$),表明胃癌组织FGF的阳性表达与淋巴结转移关系密切。还发现,有远处转移组胃癌组织VEGF的阳性表达率明显高于无远处转移组。这都说明,FGF阳性表达率越高,越易发生转移。

本研究表明,胃癌患者术前血清FGF表达水平明显高于健康体检者,而且与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、临床分期和远处转移有关,与性别、年龄及病理类型无关。FGF血清来源有两个原因:肿瘤细胞损害后释放,因肿瘤发展到一定时间,出现细胞死亡或坏死,释放至血液;另一途径是为肿瘤细胞衍生的旁分泌因子^[1-3]。而且血清FGF的表达与组织中的表达具有一致性,呈正相关关系。

恶性肿瘤的死亡率已逐渐占据各种疾病的首位,而胃癌则是威胁我国人民生命健康最严重的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率均居恶性肿瘤之首。早期胃癌的发现率不超过治疗患者的10%,而我国目前情况尚难于全面开展胃癌普查工作,是胃癌5a生存率难于提高的重要原因。目前重要的是寻找一种简便、快捷的诊断胃癌的方法。本研究结果显示,胃癌血清VEGF和FGF的表达水平分别与胃癌组织中的表达水平一致,呈正相关关系。说明血清VEGF和FGF的检查可能替代组织中VEGF和FGF的检查,为胃癌术前诊断、术后随访、复发转移监测、评价抗血管生成药物疗效和化疗效果判定提供新的肿瘤标志物。这与Tomorrowki *et al*^[1]研究外周血VEGF和FGF的浓度是肿瘤诊断的附加标志的结果相一致。如以肿瘤组织为标本检测肿瘤生长情况,只能在术后一次性完成,对复发转

■名词解释

血管新生:是指在已经存在血管的基础上以发芽的方式形成新的微血管。血管新生存在于很多生理和病理过程中,其与实体瘤的生长、浸润、转移及预后密切相关。

移的患者需进行创伤性检查才能取得标本,费用高、时间长、依从性差,而以血清为标本,取材方便、费用低、时间短、患者依从性好,便于各级医院开展.血清VEGF, FGF的检查作为一种无创、简便易行的检查反映肿瘤血管生成指标的方法,具有较大的社会效益.

我们还发现,胃癌患者血清VEGF和 FGF表达水平存在正相关,胃癌患者组织中的VEGF和 FGF表达水平也存在正相关,说明二者都是促进胃癌血管生成的重要因素,在胃癌的发生、发展、转移和预后过程中起重要作用.在肿瘤血管生成过程中 *am ra et al^[1]*发现VEGF与 FGF有协同作用. *8年Se hezzi et al^[1]*报道,尽管静息期的内皮细胞不表达VEGF,但加入外源重组 FGF能引起内皮细胞合成VEGF及小鼠角膜血管形成,VEGF抗体则能抑制此作用. *Goldman et al^[1]*的研究表明,VEGF的促细胞作用比 FGF大 倍,但是少量的 FGF能使VEGF的作用增加 - 倍.此外, *Soker et al^[1]*发现,VEGF和 FGF在局部缺血的动物模型中显示出强大的促血管作用.目前已有文献报道通过应用抗血管生成因子来抑制肿瘤血管生成,从而达到治疗肿瘤的目的.总之,研究VEGF和 FGF在胃癌中的表达及临床意义,以及二者的相互关系对揭开胃癌发生、发展、转移机制和指导临床治疗提供重要的理论价值.VEGF, FGF也有望成为抗肿瘤治疗的新靶点,从而为肿瘤治疗开辟新天地.

4 参考文献

- 孙燕. 内科肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 549-572
- 赵军, 刘叙仪, 张青云, 蒋薇. 晚期非小细胞肺癌患者外周血VEGF和bFGF及MMP-9水平与预后的关系. 中华肿瘤杂志 2005; 27: 676-679
- Padro T, Ruiz S, Bieker R, Burger H, Steins M, Kienast J, Buchner T, Berdel WE, Mesters RM. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95: 2637-2644
- Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer* 2002; 2: 8
- Eastham JA, Truong LD, Rogers E, Kattan M, Flanders KC, Scardino PT, Thompson TC. Transforming growth factor-beta 1: comparative immunohistochemical localization in human primary and metastatic prostate cancer. *Lab Invest* 1995; 73: 628-635
- Harlozinska A. Progress in molecular mechanisms of tumor metastasis and angiogenesis. *Anticancer Res* 2005; 25: 3327-3333
- 李容. 血管内皮生长因子与肿瘤治疗. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2002; 22: 475-477
- Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Zbar A, Kouraklis G, Simopoulos C, Karatzas G. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *Ann Surg* 2002; 236: 37-42
- Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 385-392
- McCabe CJ, Khaira JS, Boelaert K, Heaney AP, Tannahill LA, Hussain S, Mitchell R, Olliff J, Sheppard MC, Franklyn JA, Gittos NJ. Expression of pituitary tumour transforming gene (PTTG) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in human pituitary adenomas: relationships to clinical tumour behaviour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 141-150
- 谢志杰, 赵挺. bFGF在胃癌中的表达及其临床意义探讨. 浙江实用医学 2002; 7: 323-324
- Komorowski J, Jankewicz J, Stepień H. Vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) concentrations in peripheral blood as markers of pituitary tumours. *Cytobios* 2000; 101: 151-159
- Tamura M, Ohta Y, Kajita T, Kimura K, Go T, Oda M, Nakamura H, Watanabe G. Plasma VEGF concentration can predict the tumor angiogenic capacity in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2001; 8: 1097-1102
- Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, Gualandris A, Pintucci G, Robbins ES, Shapiro RL, Galloway AC, Rifkin DB, Mignatti P. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis. *J Cell Biol* 1998; 141: 1659-1673
- Goldman CK, Kim J, Wong WL, King V, Brock T, Gillespie GY. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 121-133
- Soker S, Machado M, Atala A. Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering. *World J Urol* 2000; 18: 10-18

电编 张敏 编辑 潘伯荣