

原发性肝癌患者血清leptin, VEGF和AFP表达的意义

侯振江, 王秀文, 张丽华, 周秀艳, 戴殿禄, 闫金辉

侯振江, 张丽华, 闫金辉, 沧州医学高等专科学校 河北省沧州市 061001
王秀文, 戴殿禄, 沧州市中心医院 河北省沧州市 061001
周秀艳, 唐山市人民医院 河北省唐山市 063001
侯振江, 副教授, 从事实验诊断和医学检验教学、临床和科研25年, 发表论文、译文、综述286篇, 参编和主编教材、专著14部。
河北省科学技术发展和规划项目, No. 052761288
通讯作者: 侯振江, 061001, 河北省沧州市迎宾大道高教区, 沧州医学高等专科学校. houzhenjiang@sina.com
电话: 0317-5507805
收稿日期: 2006-06-13 接受日期: 2006-08-22

Clinical significance of serum leptin, vascular endothelial growth factor and alpha-fetoprotein expression in hepatocellular carcinoma

Zhen-Jiang Hou, Xiu-Wen Wang, Li-Hua Zhang, Xiu-Yan Zhou, Dian-Lu Dai, Jin-Hui Yan

Zhen-Jiang Hou, Li-Hua Zhang, Jin-Hui Yan, Cangzhou Medical College, Cangzhou 061001, Hebei Province, China
Xiu-Wen Wang, Dian-Lu Dai, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei Province, China
Xiu-Yan Zhou, Tangshan Municipal People's Hospital, Tangshan 063001, Hebei Province, China
Supported by Development and Programming Foundation of Science and Technology of Hebei Province, No. 052761288
Correspondence to: Zhen-Jiang Hou, Cangzhou Medical College, Yingbin Road, Cangzhou 061001, Hebei Province, China. houzhenjiang@sina.com
Received: 2006-06-13 Accepted: 2006-08-22

Abstract

AIM: To explore the expression of serum leptin (Lep), vascular endothelial growth factor (VEGF) and alpha-fetoprotein (AFP) and their clinical significances in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum Lep, VEGF and AFP levels in 146 patients with HCC, 31 patients with liver cirrhosis and 30 healthy controls. The correlations Lep, VEGF, and AFP expression with clinical indexes were analyzed.

RESULTS: The serum Lep level was correlated with body mass index (BMI) in HCC patients ($r = 0.64$, $P < 0.01$), and significantly lower than

that in cirrhotic patients and healthy controls ($19 \mu\text{g/L}$ vs 35 , $27 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). The serum Lep level in HCC patients was significantly decreased with upgrade of TNM stages, metastasis and recurrence ($P < 0.05$). In comparison with that in cirrhotic patients and healthy controls, the serum VEGF level in HCC patients was significantly increased (398 ng/L vs 179 , 167 ng/L , $P < 0.01$). There was no correlation between VEGF and AFP expression. The sensitivity and specificity of VEGF were 71.2% and 80.6%, and those of AFP were 73.3% and 83.9%, respectively, in the diagnosis of HCC. However, the sensitivity was increased to 91.8%, while the accuracy reached 90.4% after the combined detection of VEGF and AFP was used. There was a relationship between the level of serum VEGF and tumor size ($<3 \text{ cm}$: $237 \pm 96 \text{ ng/L}$, $>3 \text{ cm}$: $398 \pm 124 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$). As compared with that of TNM I, II stage, the serum VEGF of TNM III, IV stage was obviously higher (346 ± 131 , $401 \pm 152 \text{ ng/L}$ vs 228 ± 89 , $259 \pm 102 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$), and it also showed a significant elevation in the patients with metastasis and recurrent HCC ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Nutrition status and prognosis of patients with HCC can be judged by serum Lep level, and the combined detection of serum VEGF and AFP may provide a significant marker for HCC diagnosis and prognosis.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Leptin; Vascular endothelial growth factor; Alpha-fetoprotein; Body mass index

Hou ZJ, Wang XW, Zhang LH, Zhou XY, Dai DL, Yan JH. Clinical significance of serum Lep, VEGF and AFP expression in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(33):3195-3200

摘要

目的: 探讨HCC患者血清Lep, VEGF和AFP表达的临床意义。

方法: 用ELISA检测30例健康对照、31例肝硬化和146例HCC患者血清Lep, VEGF和AFP含量, 分析Lep, VEGF和AFP及其联合检测对

■背景资料

Lep和VEGF作为参与多种肿瘤新生血管形成重要的细胞因子, 已成为国内外对肿瘤发生、发展分子机制研究和认识的热点和重点。

■研究前沿

Lep和VEGF参与多种肿瘤的发生、发展过程,其相互协同在肿瘤新生血管的形成中发挥着举足轻重的作用。因此,进一步研究血清Lep和VEGF在肝癌发生、发展、转移和复发中的分子机制,可能成为下一步研究的前沿和热点。

HCC的诊断、临床分期和预后的意义。

结果: HCC患者血清Lep水平与BMI显著相关($r = 0.64, P < 0.01$), 且显著低于肝硬化组/健康对照组($19 \mu\text{g/L}$ vs $35, 27 \mu\text{g/L}, P < 0.05$)。随TNM分期增加和转移、复发, HCC血清Lep水平明显降低($P < 0.05$)。HCC患者血清VEGF水平显著高于肝硬化组/健康对照组(398 ng/L vs $179, 167 \text{ ng/L}, P < 0.01$), VEGF和AFP间无相关性, 二者对HCC诊断的敏感性和特异性分别为71.2%, 73.3%和80.6%, 83.9%, 联合检测可提高诊断的敏感性(91.8%)和准确度(90.4%)。HCC患者VEGF水平与肿瘤大小呈正相关($< 3 \text{ cm}: 237 \pm 96 \text{ ng/L}, > 3 \text{ cm}: 398 \pm 124 \text{ ng/L}, P < 0.01$), III, IV期患者血清VEGF水平也明显高于I, II期患者($346 \pm 131, 401 \pm 152 \text{ ng/L}$ vs $228 \pm 89, 259 \pm 102 \text{ ng/L}, P < 0.01$), 术后转移和复发患者血清VEGF水平明显升高($P < 0.05$)。

结论: 血清Lep测定可判断HCC患者营养状况和预后, 血清VEGF与AFP联合测定可作为诊断HCC和判断其预后的重要指标。

关键词: 肝细胞癌; 瘦素; 血管内皮生长因子; 甲胎蛋白; 体重指数

侯振江, 王秀文, 张丽华, 周秀艳, 戴殿禄, 闫金辉. 原发性肝癌患者血清leptin, VEGF和AFP表达的意义. 世界华人消化杂志 2006;14(33):3195-3200

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3195.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床常见的恶性肿瘤, 其发病率目前有上升趋势, 死亡率列消化系统肿瘤的第3位, 我国每年约有33万人死于肝癌。HCC侵袭性极强, 预后差, 根治切除是最有效的治疗手段, 小肝癌的预后相对较好。因此, 早期诊断、早期治疗对肝癌尤其重要。甲胎蛋白(AFP)是临床上诊断HCC最常用的肿瘤标志物之一, 但敏感性较低(70%左右), 特异性也较低(64%)^[1], 因此单独应用AFP诊断HCC容易造成漏诊和误诊。有研究证实, 瘦素(leptin, Lep)可抑制肿瘤细胞的凋亡、促进其增殖、增加对基底膜的侵袭能力及促进血管形成^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)不仅促进血管内皮细胞分裂、增殖, 促进细胞的生长, 维持血管的完整性, 而且还参与细胞间黏附, 促进细胞浸润, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用^[3]。我们用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,

ELISA)测定146例HCC患者血清Lep, VEGF和AFP水平, 探讨其在HCC诊疗中的相关性及其与临床的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 HCC患者146例, 多属于中、晚期, 2004-06/2006-06沧州市中心医院和唐山市人民医院门诊和住院患者。其中男性101例, 女性45例, 年龄18-69(平均 46.2 ± 10.7)岁。根据临床症状和体征、B超、CT、肿瘤标志(AFP定量)确诊, 部分病例经病理切片或核磁共振进一步诊断。肝硬化组31例, 平均年龄 44.7 ± 8.2 岁; 健康对照组30例, 平均年龄 38.5 ± 9.8 岁, 均为本院住院患者和健康体检者。所有受试者均准确测量身高、体质量, 并计算体重指数(BMI)和体脂肪含量(FAT)。BMI = 体重/身高², 男FAT = $(1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 16.2)\%$, 女FAT = $(1.2 \times \text{BMI} + 0.23 \times \text{年龄} - 5.4)\%$ 。清晨空腹肘静脉采血3 mL, 30 min内分离血清, 常规进行AFP定量, 并留取相应血清置-20℃冰箱保存, 用于Lep和VEGF检测。

1.2 方法 AFP采用微粒子酶免化学发光分析法, 美国雅培公司提供AXSYM全自动免疫分析仪和试剂盒。采用ELISA法测定血清Lep和VEGF, 仪器为奥地利HT2型酶标仪, 试剂盒由尚柏生物医学技术有限公司提供(分别为德国和美国进口), 严格按试剂盒操作程序和要求进行测定。标准品均双孔检测, 血清Lep和VEGF浓度直接从标准曲线查得。

统计学处理 计量资料用mean \pm SD表示, 组间均数比较采用 t 检验和协方差分析。

2 结果

2.1 HCC患者血清Lep和VEGF水平 HCC患者其血清Lep水平显著低于肝硬化组和健康对照组, 健康对照组也显著低于肝硬化组, 差异均有显著性意义($P < 0.05$); VEGF水平显著高于肝硬化组和健康对照组, 且无论AFP阳性与否, 其血清VEGF水平均显著高于肝硬化组和健康对照组, 差异有显著性意义($P < 0.01$), 但肝硬化组和健康对照组之间无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 血清Lep, VEGF和AFP联合诊断HCC 以健康对照组血清Lep平均值减2SD和健康对照组血清VEGF平均值加2SD为阳性, 即Lep $< 15 \mu\text{g/L}$, VEGF $> 251 \text{ ng/L}$ 为阳性; AFP以 $> 25 \mu\text{g/L}$ 为阳性, Lep, VEGF和AFP对HCC的诊断价值(表

表 1 146例HCC患者血清Lep和VEGF水平 (mean \pm SD)

分组	总		男		女		VEGF (ng/L)
	n	Lep (μ g/L)	n	Lep (μ g/L)	n	Lep (μ g/L)	
对照组	30	27 \pm 12	15	24.7 \pm 10.1	15	34.4 \pm 15.2 ^d	167 \pm 84
肝硬化组	31	35 \pm 14 ^a	19	31.0 \pm 13.2	12	36.8 \pm 15.1 ^d	179 \pm 98
HCC组	146	19 \pm 9 ^a	101	15.4 \pm 9.8	45	31.6 \pm 17.5 ^{ad}	398 \pm 153 ^b
AFP(+)	107	20 \pm 9					395 \pm 157 ^b
AFP(-)	39	19 \pm 9					402 \pm 150 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 其他两组; ^d $P < 0.01$ vs 男。

表 2 VEGF和AFP对146例HCC的诊断价值 (%)

诊断价值	Lep	VEGF	AFP	Lep+VEGF	VEGF+AFP	Lep+AFP	Lep+VEGF+AFP
敏感度	56.9	71.2	73.3	78.1	92.8	78.1	88.0
特异度	96.7	80.7	83.9	77.3	79.7	75.7	77.1
准确度	63.8	72.9	75.1	77.9	90.5	77.9	74.8

2). 根据BMI将HCC患者分为3组: 营养不良组 (BMI<18.5)78例(Lep = 14.89 \pm 8.91), 营养正常组 (BMI介于18.5-25)51例(Lep = 24.72 \pm 11.84), 肥胖组 (BMI>25)17例(Lep = 29.85 \pm 12.26)。采用协方差分析, 校正性别、年龄后, 营养不良组血清Lep含量显著低于营养正常组和肥胖组, 3组间均有显著性差异 ($P < 0.05$)。男性患者与其他两组之间也有显著性差异。男、女营养正常的HCC患者血清Lep水平低于相同性别的健康对照组, 但未见显著性差异。

2.3 HCC患者血清VEGF水平与临床分期和病理分级的关系 HCC的分期按国际恶性肿瘤联盟 (UICC) TNM分类标准, 肿瘤直径<3 cm为小肝癌, >3 cm为大肝癌。将有癌栓和/或肝内播散和/或0.5 a内复发的HCC患者定为高转移复发组, 反之为低转移复发组(表3)。对43例术前VEGF升高的HCC患者进行治疗后的动态监测, 发现31例术后1 wk VEGF含量下降, 1 mo降至正常水平。7例患者于术后2-3 wk血清VEGF含量仍维持高水平, 分别于术后3-6 mo死亡, 5例上升, 2 wk后有2例高于术前。随访中有3例患者分别于12, 15, 17 mo后VEGF再度升高, 进一步证实为HCC复发或转移。

3 讨论

Lep是脂肪细胞肥胖基因(obese gene, Ob基因)的编码产物, 通过与瘦素受体(Ob-R)结合发挥其生物学作用。目前发现Ob-R至少有5种亚型, 即Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd和Ob-Re^[4], 广泛分布于下丘脑、垂体、肺、心、肝、肾、胰腺、胎

表 3 68例 HCC患者血清Lep和VEGF表达与病理分级之间的关系

病理学特点	n	Lep (μ g/L)	VEGF (ng/L)
肿瘤大小 \ (cm)			
<3	19	22.2 \pm 9.9	237 \pm 96
>3	49	17.1 \pm 10.9	398 \pm 124
TNM分期			
I	6	25.7 \pm 9.8	228 \pm 89
II	13	23.6 \pm 10.2	259 \pm 102
III	21	18.2 \pm 8.7	346 \pm 131 ^b
IV	28	15.4 \pm 9.6	401 \pm 152 ^b
转移与复发			
高	41	16.4 \pm 8.2	401 \pm 138
低	27	24.4 \pm 11.0	184 \pm 79

^b $P < 0.01$ vs I, II。

盘、卵巢、子宫内膜、睾丸、附睾等全身组织器官, 因而具有广泛的生物学作用。流行病学调查和基础研究证实, Lep与肿瘤的发生密切相关。肿瘤的发生、发展和转归在很大程度上依赖于新生血管的形成; VEGF是促进内皮细胞分裂和血管生成的重要因子, 其表达水平不仅与肿瘤血管的发生、增殖有关, 而且直接参与浸润和转移^[5-8]。Brown *et al*^[9]用免疫组化和原位杂交技术测定21例消化系统原发癌, 所有恶性上皮均明显表达VEGF mRNA及其蛋白, 与肿瘤坏死区紧密连接的癌细胞中表达更显著, 肿瘤血管内VEGF染色阳性, 肿瘤以外的组织没有表达, 表明VEGF在消化系统肿瘤内血管形成中有一定作用。毛振彪 *et al*^[10]研究表明, 血清VEGF表达与胃癌的发生、发展和肿瘤的浸润、侵袭有关,

■应用要点

流行病学调查和基础研究证实, Lep和VEGF在各种肿瘤细胞内均有表达, 在肿瘤的发生和发展过程中起重要作用。因此, 研究血清Lep, VEGF和AFP的表达对肝癌的诊断、治疗、疗效观察、预后监测具有重要的临床价值。

■同行评价

本文立题新颖, 选择指标先进, 研究方法得当, 结果、结论可信, 文献引用比较全面, 学术价值较高。

其含量增高, 预示胃癌的转移和预后不良。有资料报道, VEGF表达密集区大多位于HCC肿瘤细胞周边和肿瘤向周围浸润的区域, 说明VEGF在HCC组织血管中的增殖作用^[11]。Torimura *et al*^[12]报道, 肝癌组织内VEGF蛋白及VEGF mRNA表达较正常肝组织明显增高, 并与肿瘤的血管分化程度密切相关。李立人 *et al*^[13]发现VEGF在细胞质和细胞膜呈局灶性分布, 在肝细胞肝癌、肝硬化和正常肝组织的表达阳性率分别为81.0%、36.7%和23.8%, 肝细胞肝癌和肝硬化组织之间、肝细胞肝癌和正常肝组织之间均有显著性差异($P<0.05$)。李兴睿 *et al*^[14]进一步证实, VEGF阳性颗粒定位于肝癌细胞的胞质内, 其表达水平明显高于邻近正常组织, 且呈异质性分布, 强阳性染色的肿瘤细胞多位于肿瘤浸润边缘或肿瘤包膜附近。常实 *et al*^[15]报道, 肝癌组织中VEGF蛋白检测可作为判断HCC有无血行转移倾向的指标, 但需要组织标本, 不适用于高危人群的普查和肝癌患者的动态监测, 而血清VEGF水平对判断肿瘤的预后更有意义^[16]。可溶性VEGF不仅在肝癌组织中高表达, 外周血中也存在与疾病进程一致的水平改变^[17]。

Lep作为脂肪细胞分泌的Ob基因的产物, 在维持机体正常能量代谢平衡方面发挥重要的作用。Ockenga *et al*^[18]和Widjaja *et al*^[19]发现, 肝硬化患者的血清结合型瘦素浓度增加引起肝硬化患者的瘦素水平增高, 是反映肝硬化患者能量代谢异常的指标。还有报道称酒精性肝硬化患者的血清瘦素水平升高, 并与性别有关^[20-21]。我们研究发现, 肝硬化组血清Lep水平高于健康对照组, 这与Onodera *et al*^[22]和王学清 *et al*^[23]报道肝硬化患者的血清Lep升高的结果一致。还发现HCC患者其血清Lep水平显著低于肝硬化组和健康对照组, 而HCC患者血清VEGF水平明显高于肝硬化和健康对照组($P<0.05$), 但肝硬化组与健康对照组之间无显著性差异, 部分肝癌患者血清VEGF水平在健康对照范围内, 且肝硬化组与HCC组有部分重叠。因此, 血清VEGF含量正常不能排除HCC的诊断, 伴肝硬化者其含量升高对HCC的诊断应慎重。但对疑诊为肝癌的患者, 其血清VEGF升高有一定的提示作用。在4例肝硬化血清VEGF含量升高的患者中, 有1例于18 mo转化为肝癌。因此, 动态监测血清VEGF含量升高的肝硬化患者, 可能有助于肝癌的早期诊断。

常实 *et al*^[15]报道, 肝癌患者术前外周血

AFP mRNA的阳性率为70%, 显著高于AFP的阳性率(65%)。刘剑波 *et al*^[24]发现, 原发性肝癌患者血清VEGF的阳性率(77.8%)显著高于肝硬化(10.0%)和正常对照(3.3%), 而血清Lep在肝癌中的诊断价值尚无报道。我们研究发现, 血清Lep和VEGF对HCC诊断的阳性率分别为56.9%和71.2%, 与AFP对HCC诊断的阳性率(73.3%)比较, 前者有显著性意义($P<0.01$), 而后者差异无统计学意义。就其特异度和准确度而言, 分别以Lep和AFP最高, 但VEGF和AFP之间无相关性, 提示VEGF可作为独立于AFP的诊断指标。3项指标两两联合和同时测定, 以VEGF和AFP联合检测对HCC的诊断起互补作用, 其阳性率提高到92.8%($P<0.05$), 特异度达80%, 准确度达90%以上。因此联合测定VEGF和AFP对HCC的诊断具有重要的临床价值。

业已证实, 人类Lep水平与BMI、FAT呈正相关, 且有明显的性别差异。张宪真 *et al*^[25]研究证实, 肿瘤患者血清Lep与体重指数、脂肪百分比呈显著正相关, 肿瘤患者血清Lep水平下降, 其低水平不能刺激食欲增加, 体重恢复, 提示肿瘤患者的Lep反馈调节系统存在着功能缺陷。本研究结果显示, HCC患者血清Lep水平与BMI呈高度正相关, 且HCC组和女性患者血清Lep水平显著高于男性, 在扣除性别因素影响后, Lep仍与BMI高度相关, 这与多数肿瘤患者的Lep水平, 肿瘤患者与FAT含量呈高度正相关, 并与正常人一致的结论相吻合^[26]。在扣除BMI、年龄等因素后, Lep的性别差异明显($P<0.01$), 女性Lep水平约为男性的1-2倍。此性别差异不仅与男、女脂肪含量和分布、下丘脑调节Lep的产生和脂蛋白脂酶活性的性别差异有关, 还与性激素有关, 睾酮可抑制肥胖基因的表达和Lep的产生^[27]。经分析确定BMI与FAT为协变量, 进行协方差分析显示, HCC组血清总Lep水平和男性患者血清Lep水平均显著低于健康对照组, F值分别为5.463($P<0.05$)和16.251($P<0.01$), 但女性患者血清Lep水平与健康对照组比较差异无统计学意义。这与张中书 *et al*^[27]报道的男性癌症患者血清Lep显著低于其正常对照, 而女性患者与其正常对照组无显著性差异的结果一致。提示HCC患者Lep水平下降与其本人的营养不良和体内脂肪消耗过多有关。还发现, 肝硬化组血清Lep水平显著高于HCC组和健康对照组, 3组间均存在明显差异($P<0.05$)。相对女性肝硬化而言, 男性患者增

高更显著; 营养不良组Lep水平明显低于非营养不良组, 且在男、女性结果一致. 这与体重下降的肺癌患者, Lep水平很低甚至无法测出的结果一致. 由于Lep与FAT呈高度正相关, 而FAT减少是癌性恶病质患者的明显特征, 血清Lep水平可反映机体的营养状况, 是诊断癌性恶病质的客观指标^[26], 因此血清Lep水平可作为判断HCC患者BMI、营养状况及其病情变化的指标.

新生血管形成是实体瘤生长和转移的必备条件, 促血管形成因子的表达能促进肿瘤新生血管的形成, 为肿瘤的生长、浸润和转移创造条件. 微血管密度(MVD)是反映肿瘤血管生成的金标准, 不仅与肿瘤细胞的营养和给养有关, 而且也反映肿瘤的浸润和转移能力. 李宏江 *et al*^[28]发现, 有复发和转移的乳腺肿瘤患者MVD和VEGF的阳性率均明显高于无复发和无转移者, 提示两者在促进肿瘤生长和转移的作用上是一致的. 76.5%的肝癌组织表达VEGF mRNA, 在肿瘤内癌栓或包膜形成差的标本中VEGF mRNA水平显著高于肿瘤内无癌栓或包膜形成好者, 提示VEGF可能参与肝癌的浸润和转移^[29]. 研究证实, HCC癌组织VEGF的表达与癌灶大小、镜下癌栓及肿瘤TNM分期密切相关^[30]. 表明HCC癌组织中VEGF表达参与肿瘤微血管的形成, 并与肿瘤快速增长、肝内及远处播散转移密切相关. 黄清玲 *et al*^[31]报道, 肝癌细胞Lep及其Ob-R表达与MVD呈正相关, 在肝癌的血管生成和转移过程中可能起重要作用. 本研究发现, 68例HCC中小肝癌和大肝癌的血清Lep水平($\mu\text{g/L}$)分别为 22.2 ± 9.9 和 17.1 ± 10.9 , 其差异有统计学意义($P < 0.01$); 小肝癌的转移或复发率(47.4%, 9/19)显著低于大肝癌的转移或复发率(65.3%, 32/49), 转移或复发组Lep水平与无转移或复发组之间差异有显著性($P < 0.01$); 有门脉癌栓和肝内外转移者低于无门脉癌栓和无肝内转移者, 合并肝硬化患者Lep水平高于无肝硬化组, 差异有显著性意义($P < 0.05$). 随TNM分期的进展, 血清Lep水平逐渐降低, 但I、II期之间无差异, 当肿瘤发展到晚期(尤其IV期)其血清Lep水平显著降低. HCC患者随临床分期、病理分级和转移或复发其血清Lep水平下降越明显. 这与Wallace *et al*^[32]报道胃肠道肿瘤患者血清Lep水平显著低于正常对照组的结果一致. 进一步说明血清Lep降低与HCC的复发和转移有关.

对68例HCC患者血清VEGF水平与临床病

理特征的相关性分析表明, 肿瘤的大小与VEGF的表达呈正相关, 即随肿瘤体积的增大, VEGF呈明显的上升趋势, 小肝癌和大肝癌患者其血清VEGF水平差异有统计学意义($P < 0.01$), 但AFP的变化则无此现象; 伴有远处转移及III、IV期的患者其血清VEGF水平显著高于无转移和I、II期患者($P < 0.01$), 呈浸润型生长者也显著高于膨胀型生长者, 说明高水平的血清VEGF其预后较差. 有门脉癌栓和肝内外转移或复发的HCC患者血清VEGF水平显著高于无门脉癌栓及无肝内转移或复发的患者($P < 0.01$), 合并肝硬化患者VEGF水平高于无肝硬化组($P < 0.05$). HCC患者其VEGF阳性表达随血清VEGF水平显著升高, 其上升幅度与有门脉癌栓和肝内外转移以及合并肝硬化密切相关. 提示随HCC病情进展, 肿瘤负荷增加, 具有VEGF高表达的肿瘤组织释放更多的VEGF进入血循环, 导致VEGF在HCC组织中呈过表达. 进一步说明血清VEGF升高与HCC的复发和转移有关.

从68例HCC的TNM分期看, 随病情进展, 血清VEGF水平逐渐升高, 但I、II期之间无差异, 当肿瘤发展到晚期, 尤其IV期患者血清VEGF水平显著升高. 证实VEGF在HCC的组织生长中起重要作用, 复发组肝癌细胞分泌的VEGF急剧增加, 血管形成加速, 结构和功能异常的血管增多, 使肿瘤细胞更易侵入血管而出现转移. 血清VEGF水平明显升高($>400 \text{ ng/L}$)及术后仍维持在高水平或再度升高者的HCC患者转移、复发率明显升高, 这与Karayiannakis *et al*^[33]报道90%的结肠癌患者术后血清VEGF未降至正常, 很快出现复发和转移的研究结果类似. 表明高水平的血清VEGF患者容易出现较早的复发和转移, 其预后较差、生存期较短. 因此动态监测血清VEGF水平可判断HCC的疗效, 并对复发和转移有预报作用.

根据Lep调整患者的营养状况, 预防恶病质的发生和发展有一定价值. 通过提高Lep可阻止HCC的发生、发展, 为改善患者的生活质量和预后开辟新途径. 通过阻断VEGF/VEGFR的通路, 抑制肿瘤血管的形成, 从而达到治疗肿瘤的目的. 应用VEGF及其受体的单克隆抗体直接拮抗VEGF或阻止VEGF与其受体的结合, 使VEGF成为阻断血管形成比较理想的靶点. 及时找到预示HCC无早期转移的指标, 可选择合理的治疗方案. 根据术前血清VEGF水平可判断患者的病程

和肿瘤的侵袭性,对侵袭性高的患者,术前进行辅助治疗,可降低术后的复发率。随着对HCC患者VEGF表达研究的不断深入,将对肝癌发生、发展、治疗和转移机制的探讨提供依据,为最终征服肝癌产生深远的影响。

4 参考文献

- 1 Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753
- 2 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638
- 3 侯振江, 张宗英. 血管内皮生长因子及其受体检测在恶性肿瘤诊疗中的应用. *诊断学理论与实践* 2005; 4: 86-88
- 4 Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1-10
- 5 Wey JS, Stoeltzing O, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor receptors: expression and function in solid tumors. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004; 2: 37-45
- 6 Wey JS, Fan F, Gray MJ, Bauer TW, McCarty MF, Somcio R, Liu W, Evans DB, Wu Y, Hicklin DJ, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer* 2005; 104: 427-438
- 7 Huang H, Held-Feindt J, Buhl R, Mehdorn HM, Mentlein R. Expression of VEGF and its receptors in different brain tumors. *Neurol Res* 2005; 27: 371-377
- 8 Lu ZQ, Li HG, Xie DR, Zhang HZ, Shen XM, Zeng YJ, Zeng H. Expression and clinical significance of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in non-small cell lung carcinoma. *Ai Zheng* 2005; 24: 1132-1135
- 9 Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Connolly JL, Schnitt SJ. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995; 26: 86-91
- 10 毛振彪, 肖明兵, 黄介飞, 倪海兵, 倪润洲, 魏群, 张弘. 血管内皮生长因子在胃癌血清的表达. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1220-1221
- 11 梁军, 于丽, 沈方臻. 肝癌中血管生成VEGF及其受体水平与预后的关系. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 197-200
- 12 Torimura T, Sata M, Ueno T, Kin M, Tsuji R, Suzaku K, Hashimoto O, Sugawara H, Tanikawa K. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1998; 29: 986-991
- 13 李立人, 施公胜, 孙超. PCNA和VEGF在肝细胞肝癌中的表达意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 560-561
- 14 李兴睿, 杨志芳, 易继林. 肝癌经肝动脉栓塞化疗后VEGF和CD44v6表达的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1305-1308
- 15 常实, 汤恢煥, 龚学军, 周军. 原发性肝癌组织VEGF与外周血AFP mRNA检测的临床意义. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 205-208
- 16 Lee JK, Hong YJ, Han CJ, Hwang DY, Hong SI. Clinical usefulness of serum and plasma vascular endothelial growth factor in cancer patients: which is the optimal specimen? *Int J Oncol* 2000; 17: 149-152
- 17 Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2239-2245
- 18 Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Boker KH, Manns MP, Brabant G. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology* 2000; 119: 1656-1662
- 19 Widjaja A, Wedemeyer H, Tillmann HL, Horn R, Ockenga J, Jaekel E, von zur Muhlen A, Manns MP, Brabant G. Hepatitis C and the leptin system: bound leptin levels are elevated in patients with hepatitis C and decrease during antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 426-431
- 20 Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 980-988
- 21 Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Fatjo F, Casamitjana R, Bataller R, Sacanella E, Tobias E, Badia E, Estruch R. Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 83-88
- 22 Onodera K, Kato A, Suzuki K. Serum leptin concentrations in liver cirrhosis: relationship to the severity of liver dysfunction and their characteristic diurnal profiles. *Hepatol Res* 2001; 21: 205-212
- 23 王学清, 张卫卫, 李岩. 肝硬化患者的血清瘦素水平. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1177-1179
- 24 刘剑波, 连涛, 高学岗, 赵爱志, 李开宗. 原发性肝癌患者高水平VEGF的意义. *肿瘤防治杂志* 2005; 12: 682-685
- 25 张宪真, 陈随芹, 司海运, 刘吉勇. 消化道肿瘤患者血清瘦素的测定及意义. *现代肿瘤医学* 2003; 11: 166-167
- 26 黄琦, 江志伟, 俱永军, 刘碧竹, 贾云鹤, 李宁, 黎介寿. 胃癌恶病质患者血清瘦素的变化. *肠外与肠内营养* 2005; 12: 88-90
- 27 张中书, 许瑞吉, 王国洪, 施益群, 王筱劼. 瘦素RIA及其部分临床应用. *标记免疫与临床* 2004; 11: 15-17
- 28 李宏江, 敬静, 汪静, 吕青, 陈琳, 赵扬冰. 乳腺肿瘤中VEGF的表达和MVD分布. *四川大学学报(医学版)* 2005; 36: 288-289
- 29 李兴睿, 廖晓峰, 易继林. VEGF在肝癌经肝动脉栓塞化疗后的表达及临床意义. *中国现代医学杂志* 2005; 15: 2647-2649
- 30 黑振宇, 王鲁, 金惠明. VEGF与原发性肝癌血管新生关系的研究进展. *中国微循环* 2005; 9: 292-294
- 31 黄清玲, 张声, 林建银. Leptin及其受体的表达与肝癌血管生成、生长和转移的关系. *福建医科大学学报* 2002; 36: 29-32
- 32 Wallace AM, Sattar N, McMillan DC. Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2977-2979
- 33 Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Baibas N, Polychronidis A, Simopoulos C, Karatzas G. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and the effect of tumor surgery. *Surgery* 2002; 131: 548-555