

## 血管内皮生长因子与肿瘤

(文献综述)

济南军区总医院 (250031) 庄大勇

血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 是一种多功能细胞因子,由不同肿瘤细胞分泌,也可在发育中的正常细胞及组织中表达。它是一种有效的血管通透性诱导因子和胱氨酸生长因子超家族的一员,其结构特征和生物学特征对肿瘤发生、肿瘤转移及预后具有重要意义。

一、VEGF 的作用方法: VEGF 是血管内皮细胞的特异性有丝分裂原,能使血管内皮细胞变形、移动、分裂,增强血管通透性。肿瘤生长和转移依赖于血管生成<sup>[1]</sup>。肿瘤新生血管的形成不仅为肿瘤提供了丰富的营养和生长基质,而且为肿瘤的转移提供了重要通道。其机制为 (1) VEGF 特异性的作用于血管内皮细胞发挥促分裂趋化作用。(2) VEGF 增强血管通透性使管内纤维蛋白原等血浆蛋白外渗,为新生毛细血管内的建立提供必要的基质,也是肿瘤细胞生长的良好基质。(3) VEGF 诱导血管内皮细胞产生的间质胶原酶、纤溶酶原激活物有助于瘤细胞从肿瘤组织脱落。VEGF 的表达受多因素调控,如低氧、活化癌基因、生长因子、细胞因子等<sup>[2]</sup>。在有明显坏死成分的胶质瘤细胞组织中,发现坏死区周边的瘤细胞呈 VEGFmRNA 高表达<sup>[3]</sup>,这表明在肿瘤微环境中,低氧是 VEGF 基因表达的主要诱导因素。

二、VEGF 与肺癌: Takahama<sup>[4]</sup> 等对 155 例原发性肺癌、26 例转移性肺癌的术后标本进行免疫组化研究发现, VEGF 在肺癌细胞中高表达。VEGF 阳性表达率分别为: 腺癌 86.5% (65/74)、鳞癌 56.7% (38/67)、大细胞肺癌 100% (4/4)、小细胞肺癌 20% (1/5), 其中分化程度低的肿瘤组织 VEGF 的阳性表达率分别为 76.5% 和 66.7%。Shibusa 等<sup>[5]</sup> 以抗 CD34 和抗 VEGF 抗体对 44 例 期肺腺癌术后标本进行免疫组化研究,发现 VEGF 阳性的平均微血管密度 (MVD) 明显高于 VEGF 阴性者; VEGF 阳性高 MVD 组病人的生存率明显低于 VEGF 阴性低 MVD 组病人,提示 VEGF 表达与血管密度密切相关。对非小细胞肺癌的免疫组化研究亦发现, VEGF 的表达与血管新生显著相关。VEGF 阳性表达与病人的生存期及术后生存时间具有显著的相关性。提示 VEGF 是原发性肺癌的重要血管生长因子, VEGF 表达是非小细胞肺癌的预后不良的重要因素。而 VEGF 在肺部恶性肿瘤和癌前病变的过度表达与 VEGF 的受体表达上调有关,表明 VEGF 及其受体在肺肿瘤的发生发展过程中起重要作用。

三、VEGF 与甲状腺癌: Suh 等<sup>[6]</sup> 运用免疫组化 (ICH) 和 Northern 杂交方法分析了培养的人正常甲状腺和甲状腺癌细胞,发现甲状腺癌细胞 VEGF 和 VEGFmRNA 的表达明显高于正常甲状腺细胞。同时用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 也检测出甲状腺癌细胞培养基中 VEGF 的浓度高于正常甲状腺细胞培养基。甲状腺滤泡状腺癌 VEGF 的表达高于正常甲状腺组织,与甲状腺髓样癌相似,低于甲状腺乳头状癌。

不同病理类型的甲状腺癌相比较,未分化型甲状腺癌和嗜酸性细胞癌产生 VEGF 最多,与其恶性程度高、侵袭力强相一致<sup>[7,8]</sup>。甲状腺髓样癌是甲状腺滤泡旁细胞起源的恶性肿瘤,通常比滤泡细胞起源的恶性肿瘤更具侵袭力。实验证实,甲状腺癌 VEGF 的表达显著高于正常甲状腺,有轻度转移的甲状腺癌 VEGF 的表达高于无转移的甲状腺癌。VEGF 可促进甲状腺癌在体内的生长和血管生成。然而在某些良性甲状腺疾病,如 Graves 病患者血清中<sup>[9]</sup>以及桥本氏甲状腺炎患者的甲状腺组织和血清中<sup>[10]</sup>,也发现有高水平的 VEGF 表达,因此,无论良性或恶性疾病,VEGF 的定量分析比定性分析更有临床意义。甲状腺癌的 VEGF 水平越高,恶性程度越高,复发和转移的危险性越大,它的高度表达对作为甲状腺癌辅助诊断或作为预防甲状腺癌的复发和转移的指标是有可能的,并有良好的前景<sup>[11,12]</sup>。

二、VEGF 与妇科肿瘤: Yamamoto<sup>[13]</sup> 等用免疫组化方法检测 110 例上皮性卵巢肿瘤中 VEGF 的表达,发现恶性肿瘤 VEGF 高度表达较交界性肿瘤及良性肿瘤增高, VEGF 高表达多见于晚期癌及腹膜转移者, VEGF 高表达者生存期明显降低。Santin<sup>[14]</sup> 等发现低分化恶性卵巢肿瘤的 VEGF 表达量显著高于高分化者,提示 VEGF 的表达与卵巢癌的病理分级有关。对卵巢肿瘤患者血清 VEGF 水平的检测表明,恶性肿瘤患者血清 VEGF 水平较良性肿瘤及正常对照显著增高。肿瘤切除后,血清 VEGF 水平降低。Tokumo<sup>[15]</sup> 等检测了 73 例 b-b 宫颈癌的 MVD 和 VEGF 的表达强度明显高于鳞癌,提示不同类型宫颈癌的血管形成方式各不相同。

Rancher<sup>[16]</sup> 等分析了 38 例外阴上皮肉瘤样病变 (VIN) 的 VEGF 和 MVD,发现在上皮 VIN 病变的边缘靠近基底膜处的小范围的 VEGF 表达最强, MVD 最高。VEGF 的高表达与高 MVD 间存在显著相关性。VIN 三级的 VEGF 表达及 MVD 比 VIN 级、级者明显增高。提示异常上皮高密度微血管网和 VEGF 的强烈表达,为 VIN 三级进展和浸润性外阴癌创造了条件。Guidi<sup>[17]</sup> 用原位杂交法比较了 14 例子宫内膜癌及其中 7 例兼有良性萎缩的子宫内中 VEGFmRNA, VEGF 蛋白及 VEGF 受体 mRNA 的表达情况。同时对 10 例子宫内膜癌进行免疫组化检测。结果发现 14 例癌组织的癌细胞中均存在局灶性 VEGFmRNA 表达。在 7 例良性萎缩的子宫内中未检测到 VEGF、Ft-1 或 KDKmRNA 强表达,免疫组化结果显示检测的 10 例癌组织的癌细胞均表达高水平的 VEGF 蛋白。

五、VEGF 与肝癌: VEGF 转录后的 mRNA 有 4 种同源体,多数正常组织及其肿瘤组织以表达 VEGF165 为主,在原发性肝癌 (HCC) 组织中可以检测到 VEGF121、VEGF189mRNA 表达<sup>[18]</sup>。李晓明等<sup>[19]</sup> 采用 PCR 引物检测到的分别是 VEGF165 和 VEGF189。Suzuki 等<sup>[20]</sup> 报道 HCC 癌灶和癌周组

组织 VEGFmRNA 的表达率分别为 69.9 % 和 39.1 %。癌灶高于癌周。VEGFmRNA 表达水平癌栓组明显高于无癌栓组,包膜完整组与包膜不完整组差异亦有显著性,揭示了在具有转移趋向肿瘤组织中 VEGFmRNA 表达增高导致血管形成加剧,出现大量结构和功能异常的肿瘤血管,如管壁不完整,缺乏基膜等。此时,肿瘤细胞极易脱落母瘤进入血管形成转移,在包膜不完整的 HCC 呈现出快速侵袭性生长时,肿瘤血管形成相对迟缓,局部缺氧,导致肿瘤细胞增加 VEGF 的表达,加速血管形成,以改善局部血供。然而这种结构不完整的血管增加了 HCC 转移的可能,缺氧能强烈诱导细胞表达 VEGFmRNA<sup>[19]</sup>。另外 VEGF 的高渗透作用能够增加血液中大分子物质的外渗,在一定程度上暂时满足血管形成前期微小轻度灶营养的需要,以及侵袭生长较快瘤组织的需要。大小 HCC 组相比,VEGFmRNA 表达水平无明显差异,表明虽然 VEGF 在 HCC 生长过程中发挥一定作用,但只有当 HCC 向侵袭转移方向转变时,VEGF 的表达才上升到一个更高的水平。研究结果表明,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,使肿瘤细胞更容易侵入血管,出现远处转移。

六、VEGF 与脑胶质瘤:人脑胶质瘤是常见肿瘤之一,它的生长和转移依赖持续性血管形成。而 VEGF 在胶质瘤,显示出明显的血管生成作用<sup>[21]</sup>。其中 VEGF165 在中枢神经系统的正常细胞和肿瘤细胞中表达突出。其强大的血管通透作用又被称为血管通透因子,它是通过旁分泌作用而达到血管生成和增强血管通透性。在胶质细胞源性肿瘤中,从星形胶质细胞瘤、间变性星形胶质细胞瘤到多形性胶质细胞瘤 (GBM),其恶性程度依次递增,血管新生也愈加明显,GBM 恶性程度最高,同时也最易发生新生血管化。多数肿瘤中 VEGF 的表达与血管密度、恶性程度呈正相关。无论高或低级别胶质瘤乃至转移性肿瘤中,均发现 VEGF<sup>[22]</sup>。在低级别的胶质瘤中,VEGFmRNA 只有部分肿瘤细胞表达,而在 GBM 则可见大量的表达。

无论从 VEGF 的蛋白水平还是 mRNA 水平在肿瘤细胞均可表达<sup>[23]</sup>。在正常脑组织,只有低水平的 VEGFR - 1 表达,在低级别的胶质瘤可见 VEGF1 表达,而 GBM 中此两种受体均可见表达,进一步提示 VEGF 在胶质瘤血管生成和恶性进展中的重要意义<sup>[24]</sup>。原癌基因 (如 Src, res) 的激活或抑癌基因,如 P53 的激活可上调 VEGF 的表达<sup>[25]</sup>。但缺氧是包括胶质瘤细胞在内有许多细胞系产生 VEGF 的一个强烈诱导因子。另外,在离体条件下,葡萄糖缺乏亦是 VEGF 表达的诱因,在活体 VEGF 主要表达于肿瘤坏死灶周边的栅栏状细胞。在肿瘤非血管 VEGF 的主要表达则主要为 VEGF 上调。新近发现的两种 VEGF 相关因子,VEGF - B 和 VEGF - C, VEGF - 3 是 VEGF - C 的主要受体,他们可能参与调节淋巴管的生成过程。

综上所述,VEGF 是诱导肿瘤血管生成的主要调节因子,它在肿瘤侵袭与转移中起关键作用,对 VEGF 及其受体相关蛋白的深入研究,有助于人们清楚了解血管形成的基本过程,为肿瘤预后、肿瘤治疗开辟新途径。在肿瘤治疗过程中,

使用抗 VEGF 抗体、VEGF 拮抗剂、反义 VEGF 血管生成抑制剂有望发挥一定治疗作用,而监测血清中 VEGF 的变化可为实施治疗提供肿瘤转移的生物学指标。

### 参考文献

[1] Hlsh J, Maisonnier PC, Compton DR, et al. Science, Vessel cooperation, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. Science 1999;284:1994

[2] Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J 1999;13(1):9

[3] Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992;359:843

[4] Takahama M, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, et al. Frequent expression of the vascular endothelial growth factor in human non-small-cell lung cancers. Jpn J Clin Oncol 1998;28:176

[5] Shibusa T, Shijubo N, Abe S. Tumor angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in stage I lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res 1998;4(6):1483

[6] Soh E Y, Quan - yaang D UH, Dobhi S A, et al. Vascular endothelial growth factor expression is high in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3741

[7] Katoh R, Miyagi E R I, Kawavi A, et al. Expression of vascular endothelial factor in human thyroid neoplasm. Hum Pathol 1993;30:891

[8] 同 7

[9] Iitata M. Graves disease (clinical aspects of Graves' disease). Nippon Rinsho 1999;57:1755

[10] Iitaka M, Iuras, Yamanaka K, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves disease and Hashimoto thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3908

[11] Mchamara D A, Hamey JH, Walsh T N, et al. Significance of angiogenesis in cancer therapy. Br J Surg 1998;85(8):1044

[12] Belletti B, Ferraro P, Arra C, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene. Oncogene 1999;26:18(34):4860

[13] Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, et al. Expression of vascular endothelial growth (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. Br J Cancer 1997;76(9):1221

[14] Samtin Ab, Hermonat HL, Ravaggi A, et al. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1999;20(3):177

[15] To Kumo K, Koduma J, Suci N, et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers. Gynecol 1998;68(1):38

[16] Bancher TD, Obemair A, Bilgi S, et al. Angiogenesis in vulvar intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 1997;64(3):496

[17] Guidi AJ, Abv - Jawdeh G, Tognazzik, et al. Expression of vascular permeability factor (Vascular endothelial growth factor) and its receptors in endometrial carcinoma. Cancer 1996;78(3):454

[18] 李晓明, 汤剑猷. 内皮细胞生长因子及其受体与肿瘤血管形成. 国外医学肿瘤学分册 1997;24:11

[19]李晓明,汤剑猷. 血管内皮细胞生长因子的表达与肝细胞侵袭和转移的关系. 中华肿瘤杂志 1998;20(1):12  
 [20]Suzuki K, Hayamto Y, et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. Cancer Res 1996;56:3004  
 [21]Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. Annu Rev Med 1998;49:407  
 [22]Sumoto K, Ikezaki K, Ono M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. Cancer Res 1995;55(5):1189

[23]Hatva E, Klapainen A, Mentula P, et al. Expression of endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases and growth factors in human brain tumors. Am J Pathol 1995;146(2):368  
 [24]Plate KH, Breier G, Weich HA, et al. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible in vivo regulatory mechanisms. Int Cancer 1994;59:520  
 [25]Leenders WJ. Targetting VEGF in anti-angiogenic and anti-tumour therapy. Int J Exp Pathol 1998;79:339

(2002 年 4 月 24 日收稿, 2002 年 5 月 13 日修回)

## 标记免疫分析对恶性肿瘤诊断的临床表达及其进展 (文献综述)

江苏省无锡市第五人民医院(214073)      宫玲玲  
 江苏省苏州市第二人民医院(215002)      杨永青

近年来在免疫治疗领域中提出了有关细胞抗原的理论,认为肿瘤细胞携带具有抗原特异性的细胞表面分子,或这些抗原分子并非肿瘤细胞特有,它们可能为正常的细胞表面分子发生了某些变异,在肿瘤细胞中具有较高的含量及细胞分布的差异。为此,国外 LIA (Labelling Immunoassay, LIA or Radioimmunoassay and alternative immunoassays) 主要集中于肿瘤诊断。而且,血液、胸腹水和尿液的肿瘤标志物的临床应用分为三类:第一类证明有价值的为 AFP、HCG、LDH、CEA、TSGF、PSA(fpsA)和 CA125,它们具有肿瘤筛选、诊断、预后、监护治疗反应和检出复发的作用;第二类或许有价值的为 CA153、CA199、NSE;第三类可能有价值的为 MSA(乳房血清抗原),TAG(肿瘤相关糖蛋白)、MCA(类粘蛋白癌相关抗原)和 CA50。现将其临床表达及其进展综述如下。

一、恶性肿瘤相关物质 (Tumor Supplied group of factors, TSGF)<sup>[1,2]</sup>:

因 TSGF 为一种独立的物质——新的恶性肿瘤标志物;

一种恶性肿瘤共有的物质——恶性肿瘤的广谱标志;一种早期出现的病变物质——恶性肿瘤早期检测标志。为此,TSGF 广泛应用于恶性肿瘤临床的早期诊断、疾病的监护和复发的检出。

表 1 正常人、恶性肿瘤患者血清 TSGF 水平

	人数	$\bar{x} \pm s$ (U/ml)	阳性人数 (%)
正常人	30	55.1 ± 5.6	1(3.3)
胃癌	28	81.2 ± 15.0	26(92.9)
淋巴瘤	38	74.6 ± 10.6	34(89.5)
卵巢癌	24	82.3 ± 19.8	21(87.5)
肝癌	22	73.1 ± 12.9	18(81.8)
肺癌	77	76.1 ± 13.9	62(80.5)
食管癌	36	69.1 ± 10.7	25(69.4)

实践证明,TSGF 是筛选早期无症状肿瘤,包括腺癌、鳞癌、恶性血液病等多种类型的实用肿瘤标记物,而且,具有恶性肿瘤考核疗效、检出复发的价值(表 2)。

表 2 4 种恶性肿瘤治疗前后血清中 TSGF 水平

	n	治疗前		n	治疗后		t	p
		$\bar{x} \pm s$ (U/ml)	阳性率 (%)		$\bar{x} \pm s$ (U/ml)	阳性率 (%)		
肝癌	20	82.7 ± 9.7	17(85.0)	17	61.1 ± 8.9	1(5)	2.27	0.030
肺癌	17	79.5 ± 10.6	13(67.5)	9	60.2 ± 9.5	2(22.2)	4.57	0.001
胃癌	16	84.2 ± 11.9	13(81.2)	13	60.7 ± 12.4	3(23.1)	7.31	0.001
胰腺癌	13	80.1 ± 10.0	10(76.9)	7	63.0 ± 10.3	1(14.2)	3.60	0.002
总计	66	81.7 ± 10.1	52(78.8)	46	61.0 ± 9.7	7(16.7)	10.79	0.001

山东医科大学进行了 32 种肿瘤标志物的最佳选择,5 项平均值的结果表明,腐胺、糖肽名列第一,第二,TSGF 为第三名,而腐胺、糖肽检测系统为高压液相分析仪,价格昂贵,故 TSGF 比色法易于临床广泛应用和推广。

二、细胞因子 (CK)<sup>[3,4,5]</sup>:

目前肿瘤基因治疗研究中,主要集中于细胞因子基因诊断和治疗的研究,近来细胞因子生理、病理作用的深入研究表明,白介素-6(IL-6)是肾细胞癌(RCC)的促生长因子,直

接参与 RCC 的病理过程,而阻断 IL-6 的自分泌生长作用为 RCC 治疗开辟了新的途径。

Blay 等报道,138 例 48% RCC 血清 IL-6 水平增高,而且急性期反应蛋白(CRP)与 IL-6 水平呈现高度正相关( $p < 0.00001$ ),如果 RCC 病人血清 IL-6  $< 300\text{pg/ml}$ ,则血清 CRP 水平  $< 43\text{mg/L}$ ,如果 IL-6  $> 300\text{pg/ml}$ ,则 CRP 均值为  $117\text{mg/L}$ 。血清 IL-6  $> 300\text{pg/ml}$ ,其生存期明显缩短,提示 RCC 病人,尤其是血清 IL-6  $> 300\text{pg/ml}$  是一个不利的预后因子。